

Université de Montréal

Progrès vers la synthèse totale de l'hodgsonox

par

Cendrella Maroun

Département de chimie

Facultés des arts et des sciences

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

Avril, 2015

© Cendrella Maroun, 2015

Résumé

Ce mémoire présente une poursuite de l'étude vers la synthèse de l'hodgsonox, un sesquiterpénoïde naturel possédant des propriétés insecticides contre la mouche verte d'Australie, *Lucilia cuprina*. L'hodgsonox comporte six centres stéréogènes et trois cycles : un époxyde fusionné à un cycle à cinq chaînons et une fonction éther cyclique à six chaînons doublement allylique.

La stratégie de synthèse de l'hodgsonox proposée comporte dix-neuf étapes linéaires. Elle s'appuie sur les travaux préliminaires de Lise Bréthous, étudiante au doctorat, de Nicolas Lévaray, étudiant à la maîtrise, ainsi que du Dr. Ying Dong Lu et de la Dr. Sonia Diab, qui ont tous travaillé précédemment dans le groupe de la Pr. Lebel. La première étape de cette synthèse consiste en une hydrogénation cinétique dynamique de Noyori permettant d'obtenir un seul diastéréoisomère à partir de l' α -acétylbutyrolactone. Une séquence de six étapes linéaires supplémentaires, comprenant l'ouverture de la lactone ainsi qu'une métathèse d'oléfine, permet d'obtenir le cycle à cinq chaînons avec un rendement global de 37%. L'unité *isopropyle* est par la suite installée par une addition conjuguée pour former un éther d'énol silylé, qui est directement oxydé en la cétone correspondante avec l'acétate de palladium(II). Une réaction d'hydrosilylation subséquente permet d'obtenir la stéréochimie *syn* attendue de l'unité *isopropyle*. Par la suite, la carbonylation d'un intermédiaire triflate permet d'obtenir le squelette de base pour la formation de l'éther cyclique. Enfin, le cycle à six chaînons est formé par insertion O-H intramoléculaire d'un diazo avec un rendement global de 2% sur 17 étapes.

Les travaux spécifiques de l'auteure comprennent l'évaluation de conditions catalytiques pour l'oxydation de Saegusa de l'éther d'énol silylé. Les trois dernières étapes ont également été explorées par l'auteure. Il s'agit de l'époxydation de la double liaison endocyclique, de l'insertion dans un lien O-H catalysée par un dimère de rhodium, et de la méthylation. Enfin, l'exploration d'une voie alternative a été entamée. Cette nouvelle voie consiste à former l'éther cyclique par une substitution nucléophile sur un époxyde. La double liaison exo-cyclique serait installée par une simple réaction de déshydratation.

Mots-clés : Hodgsonox, oxydation de Saegusa, époxydation, insertion O-H, méthylation

Abstract

This thesis presents an extension of the study towards the total synthesis of hodgsonox, a new natural insecticidal sesquiterpene known to inhibit the larval growth of the Australian green blowfly, *Lucilia Cuprina*. Hodgsonox possesses six stereogenic centers and has a tricyclic core composed of an epoxide fused to a five membered ring and a doubly allylic six membered cyclic ether function.

The proposed synthetic strategy includes nineteen steps and was previously developed (but not completed) by Lise Bréthous (PhD), Nicolas Lévaray (MSc), Dr Ying Dong Lu and Dr Sonia Diab, from Pr Lebel's group. The first step is a dynamic kinetic Noyori hydrogenation that allows the selective formation of one diastereoisomer from α -acetylbutyrolactone. A sequence of six additional linear steps, including the opening of the lactone as well as a ring closure metathesis (RCM) reaction, allows the formation of the five membered ring with an overall yield of 37%. The *isopropyl* moiety is then added by a conjugate addition to form a silylated enol ether that is directly oxidized to the corresponding ketone using palladium (II) acetate. A hydrosilylation reaction affords the desired *syn* stereochemistry for the *isopropyl* moiety. A carbonylation reaction on a triflate intermediate produces the skeleton for the formation of the cyclic ether. Finally, the six membered ring is obtained by intramolecular O–H insertion with an overall yield of 2% over 17 steps.

The specific work of the author includes testing catalytic reaction conditions for the Saegusa oxidation of the silylated enol ether intermediate. The author has also investigated the three last steps of the synthesis, namely, the epoxidation of the cyclic double bond, the O–H insertion and the methylenation reaction. Finally, an alternative route was explored. This new route consists in the formation of the cyclic ether by an epoxide nucleophilic substitution. The exo-cyclic double bond would be formed afterwards by a simple dehydration reaction.

Keywords : Hodgsonox, Saegusa oxidation, epoxidation, O–H insertion, methylenation

Table des matières

RÉSUMÉ	I
ABSTRACT	II
LISTE DES TABLEAUX	V
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	X
REMERCIEMENTS	XVI
CHAPITRE 1: INTRODUCTION	1
1.1 LA CLASSE DES TERPÉNOÏDES	1
1.2 PROPRIÉTÉS ET INTÉRÊT SYNTHÉTIQUE DE L'HODGSONOX	4
1.3 CARACTÉRISATION	8
1.4 BIOSYNTHÈSE	10
1.5 TRAVAUX ANTÉRIEURS DANS LE GROUPE LABEL	14
1.5.1 MÉTHYLÉNATION CATALYSÉE PAR UN MÉTAL DE TRANSITION	14
1.5.2 HODGSONOX : PREMIÈRE STRATÉGIE DE SYNTHÈSE	18
1.5.3 HODGSONOX : DEUXIÈME STRATÉGIE DE SYNTHÈSE	19
1.5.4 HODGSONOX : TROISIÈME STRATÉGIE DE SYNTHÈSE	22
1.6 OBJECTIFS DE RECHERCHE ET STRATÉGIE DE SYNTHÈSE	32
CHAPITRE 2 : VERS LA SYNTHÈSE DE L'HODGSONOX	33
2.1 SYNTHÈSE DU CYCLE À CINQ CHAÎNONS DE L'HODGSONOX	33
2.1.1 HYDROGÉNATION DE NOYORI	34
2.1.2 PROTECTION DE L'ALCOOL SECONDAIRE 50	35
2.1.3 OUVERTURE DE LA LACTONE 51	36
2.1.4 OXYDATION DE L'ALCOOL PRIMAIRE 52	37
2.1.5 MÉTHYLÉNATION	40
2.1.6 ADDITION D'UN GRIGNARD SUR L'AMIDE DE WEINREB 54	43
2.1.7 MÉTATHÈSE ET FORMATION DU CYCLE A À CINQ CHAÎNONS	44

2.2 FORMATION DES CYCLES B ET C DE L'HODGSONOX	47
2.2.1 ADDITION CONJUGUÉE-1,4 D'UN CUPRATE	47
2.2.2 OXYDATION DE SAEGUSA-ITO	48
2.2.3 HYDROSILYLATION	50
2.2.4 FORMATION DU TRIFLUOROMÉTHANE SULFONATE VINYLIQUE 60	51
2.2.5 AMIDOCARBONYLATION CATALYSÉE AU PALLADIUM	52
2.2.6 ADDITION D'UN RÉACTIF DE GRIGNARD ET FORMATION DE L'ÉNONE 67	53
2.2.7 DÉPROTECTION DE L'ALCOOL SECONDAIRE	55
2.2.8 SYNTHÈSE DU DIAZO-ÉNONE 69 PAR TRANSFERT DE GROUPEMENT DIAZO	56
2.2.9 ÉPOXYDATION DE LA DOUBLE LIAISON ENDOCYCLIQUE DU DIAZO-ÉNONE 69	58
2.2.10 INSERTION DANS UN LIEN O-H	65
2.2.11 MÉTHYLÉNATION	76
2.3 NOUVELLE VOIE POUR LA FIN DE LA SYNTHÈSE DE L'HODGSONOX	78
2.3.1 ADDITION DU BROMURE DE 1-PROPÉNYLMAGNÉSIMUM SUR L'AMIDE 66	79
2.3.2 DOUBLE ÉPOXYDATION DES DIÉNONES Z-111 ET E-111	80
2.3.3 ISOMÉRISATION DE LA DOUBLE LIAISON EXO-CYCLIQUE	81
CHAPITRE 3 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	87
CHAPITRE 4 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	92
4.1 NOTES GÉNÉRALES	92
4.2 PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX	95
BIBLIOGRAPHIE	111
ANNEXE : SPECTRES RMN ¹H ET ¹³C	I

Liste des tableaux

Tableau 1. Données RMN pour l'hodgsonox dans CDCl ₃	9
Tableau 2. Abondance en ¹³ C de molécules d'hodgsonox marquées	13
Tableau 3. Réaction d'oxydation de l'alcool primaire 52	26
Tableau 4. Addition d'un organomagnésien sur le substrat amide de Weinreb 54 : modification apportée par Nicolas Lévaray	27
Tableau 5. Nouvelles conditions réactionnelles pour la fermeture de cycle par métathèse des énones 64 et 65	27
Tableau 6. Améliorations apportés par Nicolas Lévaray pour la formation de l'énolate de trifluorométhanesulfonate 60	28
Tableau 7. Protection de l'alcool secondaire 50 par un groupement TBS	35
Tableau 8. Liste non-exhaustive de réactifs pour l'oxydation d'alcools primaires en aldéhydes	38
Tableau 9. Conditions de Lebel pour la méthylation de l'aldéhyde; résultats de Clément Audubert	41
Tableau 10. Comparaison de la réactivité des catalyseurs Hoveyda Grubbs 1 ^{ière} génération, Hoveyda Grubbs 2 ^e génération et Grubbs 2 ^e génération pour la réaction de métathèse de l'énone 64	46
Tableau 11. Addition conjuguée de l' <i>isopropyle</i> sur le composé 56	47
Tableau 12. Résultats préalables obtenus pour l'oxydation de Saegusa de l'éther d'énol silylé 57	48
Tableau 13. Tests pour la réaction d'oxydation de Saegusa catalytique et stœchiométrique en Pd(II)	50
Tableau 14. Hydrosilylation et formation de l'éther d'énol silylé 59	51
Tableau 15. Étude des conditions réactionnelles pour l'amidocarbonylation de l'énolate de trifluorométhanesulfonate 60 catalysée au Pd(0)	53
Tableau 16. Étude des conditions réactionnelles pour la formation de l'énone 67	54
Tableau 17. Essais d'époxydation de la double liaison endocyclique du substrat 67	54
Tableau 18. Étude des conditions réactionnelles pour la déprotection de l'alcool secondaire 67	55
Tableau 19. Étude des conditions réactionnelles pour la formation du diazo 69	57

Tableau 20. Étude des conditions réactionnelles pour l'époxydation de la double liaison endocyclique du diazo-énone 69	59
Tableau 21. Effets de l'augmentation du nombre d'équivalents de base et d'agent oxydant sur le rendement en époxyde 73	60
Tableau 22. Effet du nombre d'équivalents de base Triton B sur le rendement	61
Tableau 23. Essais d'époxydation en débit continu	62
Tableau 24. Étude des conditions réactionnelles pour l'époxydation de la double liaison endocyclique du diazo-énone 69 avec KOH et H ₂ O ₂	64
Tableau 25. Résultats de la Dr. Sonia Diab pour l'insertion O–H sur le composé 73	66
Tableau 26. Étude des conditions réactionnelles pour la réaction d'insertion O–H	68
Tableau 27. Étude des conditions réactionnelles pour la réaction d'insertion O–H avec le Rh ₂ (TPA) ₄	72
Tableau 28. Étude de complexes de Rh(II) chiraux ainsi que de complexes Rh(II)/ligands amides pour la réaction d'insertion O–H	74
Tableau 29. Tests d'insertion O–H sur l'énone 69	75
Tableau 30. Haute dilution et addition lente du catalyseur Rh ₂ (TPA) ₄ pour la réaction d'insertion O–H	75
Tableau 31. Étude des conditions réactionnelles pour une insertion / méthylation en un seul pot à partir du diazo 73	77
Tableau 32. Addition du bromure de 1-propénylmagnésium sur l'amide de Weinreb 66 pour la synthèse des diénones Z-111 et E-111	79
Tableau 33. Tests de double époxydation sur le mélange de diénones Z-111 et E-111	80
Tableau 34. Tests d'isomérisation dans un ballon	81
Tableau 35. Tests d'isomérisation en débit continu	82
Tableau 36. Étude des conditions réactionnelles pour l'époxydation de la diénone E-111	83
Tableau 37. Étude des conditions réactionnelles pour la déprotection de l'alcool secondaire de la diénone 111	85
Tableau 38. Étude des conditions réactionnelles pour l'époxydation de la diénone déprotégée E-115	86

Liste des figures

Figure 1. Structure d'un motif isoprène	1
Figure 2. Composés terpénoïdes ayant une utilité à titre commercial ou autre	2
Figure 3. Structure de l'hodgsonox	4
Figure 4. Mouche verte <i>Lucilia Cuprina</i>	5
Figure 5. Structure de l'hodgsonox mettant en valeur le cycle pyranique synthétisé par le groupe du Pr. Weavers	5
Figure 6. Numérotation des carbones de l'hodgsonox	8
Figure 7. Squelette azulène	10
Figure 8. Voies potentielles de biosynthèse de l'hodgsonox à partir du glucose marqué [1- ¹³ C]	11
Figure 9. Motif de marquage observé pour l'hodgsonox	13
Figure 10. Structure des catalyseurs Hoveyda Grubbs 1 ^{ière} et 2 ^{ème} génération et Grubbs 2 ^{ème} génération	45
Figure 11. Structure du diazo 73	65
Figure 12. Structure des catalyseurs Rh ₂ (TPA) ₄ , Rh ₂ (TFA) ₄ , Rh ₂ (esp) ₂ , Rh ₂ (oct) ₄ et Rh ₂ (heptafluorobutyrate) ₄	66
Figure 13. Spectre IR du diazo-carbonyle 73 et de l'énol 74	70
Figure 14. Structure des catalyseurs de Rh(II) chiraux formés à partir d'acides aminés et des catalyseurs dimères de rhodium carboxamidates	73

Liste des schémas

Schéma 1. Rétrosynthèse du 3-méthylène-2-vinyltétrahydropyrane (2)	6
Schéma 2. Produits ayant été isolés avec l'hodgsonox	7
Schéma 3. Méthylénation de la cétone chloro-substituée 8 par la méthode de Wittig et par la méthode développée au sein du groupe de la Pr. Lebel	16
Schéma 4. Synthèse de la (-)-désoxygaliéllactone (15)	17
Schéma 5. Première stratégie de synthèse de l'hodgsonox : rétrosynthèse	18
Schéma 6. Addition 1,4 pour la formation du cycle pyrane de l'hodgsonox	19
Schéma 7. Rétrosynthèse de la deuxième stratégie de synthèse de l'hodgsonox	19
Schéma 8. Deuxième voie de synthèse de l'hodgsonox	20
Schéma 9. Deuxième voie de synthèse de l'hodgsonox; travaux de Nicolas	21
Schéma 10. Rétrosynthèse de la troisième voie de synthèse de l'hodgsonox	22
Schéma 11. Synthèse du cycle à cinq chaînons	23
Schéma 12. Synthèse de l'éther cyclique selon la voie de Lise Bréthous	25
Schéma 13. Modifications apportées par le Dr. Yingdong Lu et le Dr. Sonia Diab	29
Schéma 14. Étude des conditions réactionnelles par la Dr. Sonia Diab pour l'époxydation du diazo 69 et l'insertion O-H de l'époxyde 73	31
Schéma 15. Stratégie de synthèse de départ	32
Schéma 16. Synthèse du cycle A de l'hodgsonox	33
Schéma 17. Résolution cinétique dynamique de l' α -acétylbutyrolactone (49)	34
Schéma 18. Oxydation d'un alcool primaire en acide carboxylique	37
Schéma 19. Méthylénation de l'aldéhyde 53 dans les conditions de Wittig	41
Schéma 20. Synthèse en chaîne de l'alcène 54 à partir de l'alcool 50	42
Schéma 21. Mécanisme de l'addition du bromure de 1-propénylmagnésium sur l'amide 54	43
Schéma 22. Mécanisme de la réaction d'amidocarbonylation de l'énolate de trifluorométhanesulfonate 60 pour la synthèse de l'amide 66	52
Schéma 23. Formation du diazo 69 en trois étapes à partir de l'amide 66	57
Schéma 24. Mécanisme hypothétique de la formation du produit secondaire 96 de la réaction d'insertion O-H	69
Schéma 25. Rétrosynthèse de la nouvelle voie pour la fin de la synthèse de l'hodgsonox	78
Schéma 26. Synthèse du cycle à cinq chaînons de l'hodgsonox	87

Schéma 27. Synthèse des cycles B et C de l'hodgsonox	89
Schéma 28. Nouvelle voie pour la fin de la synthèse de l'hodgsonox	90
Schéma 29. Rétrosynthèse d'une voie alternative proposée pour la fin de la synthèse de l'hodgsonox (1)	91

Liste des abréviations

$[\alpha]_D^{25}$	Rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm)
Ac	acétyle
Å	Angström
acac	Acétylacétonate
Ar	Aryle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-binaphthol
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
br	large (broad)
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
c	Concentration en g/100 mL
C	Carbone
°C	Degré Celcius
cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i> (RMN 2D ^1H - ^1H)
cod	1,5-cyclooctadiène
Cy	Cyclohexyle
δ	Déplacement chimique
Δ	Chauffage
d	Doublet
DAB	Diazabutadiène
de	Excès diastéréoisomérique
dba	(<i>E,E</i>)-dibenzylidène acétone
DBAD	Di- <i>tert</i> -butyle azodicarboxylate

DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-quinone
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DL ₅₀	Dose de substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée (Dose Létale médiane)
DMA	Diméthylacétamide
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMP	Dess Martin Periodinane
DMS	Sulfure de diméthyle
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPBE	4-Diphénylphosphanylbenzoate de 2-triméthylsilanyléthyle
dppe	1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane
<i>E</i>	<i>Entgegen</i> (opposé)
EBTHI	Éthylène-1,2-bis(η ⁵ -4,5,6,7-tétrahydro-1-indényle)
EDA	Diazoacétate d'éthyle
ee	Excès énantiomère
équiv.	Équivalent(s)
Et	Éthyle
<i>et al.</i>	Et les autres (<i>et alii</i>)
éther	Diéthyléther
ESI	<i>Electron Spray Ionization</i>
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
g	Gramme(s)
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse (détection masse)
GP	Groupe protecteur
h	Heure(s)

H	Proton
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HRMS	Spectre de masse de haute résolution (<i>high-resolution mass spectrum</i>)
hν	Irradiation lumineuse (ultraviolet)
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HSQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HPLC	Chromatographie en phase liquide de haute performance
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>Iso</i>
CI ₅₀	Quantité d'un médicament ou d'une autre substance (inhibiteur) nécessaire pour inhiber à moitié un processus biologique donné (Concentration Inhibitrice médiane)
IMes	1,3-Bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IBX	Acide ortho-iodobenzoïque
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
IR	Spectroscopie infrarouge (<i>infrared</i>)
<i>J</i>	Constante de couplage
L	Litre(s)
LDA	Diisopropylamidure de lithium
m	Multiplet
<i>m</i>	Méta
Me	Méthyle
MEP	4-Phosphate de 2-C-méthyl-D-érythritol
Mes	2,3,5-Triméthylbenzènesulfonyle (mésityle)
mg	Milligramme(s)
mp	Point de fusion (<i>melting point</i>)
min	Minute(s)
mL	Millilitre(s)
mmol	Millimole(s)
mol %	Pourcentage molaire

MOM	Méthoxy méthyle
MVA	Mévalonate
μL	Microlitre(s)
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NMP	<i>N</i> -Méthylpyrrolidinone
NOE	Effet Overhauser nucléaire
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	<i>Ortho</i>
oct	Octanoate
<i>p</i>	<i>Para</i>
<i>p</i> -ABSA	Azoture de para-acétamidobenzènesulfonyle
Ph	Phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
ppm	partie par million
Pr	Propyle
psi	pound per square inch (unité de mesure de contrainte de pression)
Py	Pyridine
PTSA	acide <i>p</i> -toluène sulfonique
q	Quadruplet
quant.	quantitatif
R	groupement général
<i>R</i>	<i>Rectus</i>
rac	Racémique
R_f	mobilité relative sur CCM (Rapport Frontal)
RMN/	
NMR	résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
<i>S</i>	<i>Sinister</i>

sec	Seconde
t	Triplet
<i>t</i>	<i>Tert</i>
Temp.	température
TBA	Tétrabutylammonium
TBDME	<i>tert</i> -butyldiméthyléther
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénysilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonate (triflate)
TFAA	acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
tpa	Triphénylacétate
t_r	temps de rétention
Tr	trityle (triphénylméthyle)
Ts	tosyle (p -méthylbenzènesulfonyle)
Z	<i>Zusammen</i> (ensemble)

Where there is a will there is a way

Remerciements

D'abord et avant tout, je tiens à remercier la Pr. Hélène Lebel pour plusieurs raisons. Premièrement, pour m'avoir accueillie dans son groupe de recherche et confié un sujet de recherche très intéressant, au travers duquel j'ai pu découvrir et apprendre une large gamme de réactions. Deuxièmement, pour m'avoir appris à être plus autonome par rapport à la recherche, mais aussi dans la vie courante. Troisièmement, pour avoir su me transmettre son enthousiasme vis-à-vis la recherche, qui est selon moi la plus grande source de motivation. Enfin, je la remercie pour la confiance et la liberté de décision qu'elle m'a attribuée.

Beaucoup de personnes m'ont accompagnée lors de mes études de maîtrise, et je tiens à les remercier une à une. D'abord, mes supers collègues de travail, qui forment une équipe modèle pour les groupes de recherche. Par ordre d'ancienneté, Olivier Léogane, Carl Trudel, Laura Mamani Laparra, Johan Bartholoméüs, Henri Piras, Maroua Khalifa, Clément Audubert et Valérie Hardouin Duparc; je vous remercie tous du fond du cœur pour votre support, pour vos conseils, pour les discussions scientifiques, morales, philosophiques et autres, et surtout pour votre amitié. Ce fut un grand plaisir de travailler avec vous et un déchirement de vous quitter. D'ailleurs, Laura, Johan, Henri, Maroua, Clément et Valérie ont tous relu les chapitres de mon mémoire et ont apporté des suggestions et corrections; je les remercie donc pour le temps qu'ils ont gentiment accordé à ce fait.

J'ai aussi eu recours aux services et à l'aide d'étudiants d'autres groupes de recherche, que je vais prendre le temps de remercier. D'abord, merci au groupe du Pr. Shawn Collins pour le monoxyde de carbone, les instruments pour la chimie en débit continu habituelle et à UV. Je remercie en particulier Augusto Hernandez-Perez et Anne Catherine Bédard; ces deux étudiants m'ont aidé avec grand plaisir en partageant leur connaissances et en donnant de leur temps précieux. Merci aussi au groupe du Pr. André Charette pour l'hydrogène sous pression.

Pour finir, j'aimerais remercier ma famille que j'adore. Merci à mes parents, Nada et Toni, qui m'ont poussée à aller toujours plus loin dans mes ambitions et encouragée dans les

moments difficiles. Merci à mes sœurs et deux meilleures amies, Christelle et Chantal, pour leur support et encouragements. Finalement, merci à mon mari Rodrigue, qui malgré les distances qui nous séparaient, m'a rendu la vie beaucoup plus agréable à vivre et m'a donné la force de continuer et de ne jamais abandonner.

Chapitre 1: Introduction

1.1 La classe des terpénoïdes

Les terpénoïdes, aussi appelés isoprénoïdes, sont une classe de composés organiques dérivés d'unités isoprène à cinq carbones assemblées d'une façon particulière (Figure 1). Il s'agit du groupe de métabolites secondaires le plus large, avec plus de 30 000 composés connus.¹ Les terpénoïdes sont classés selon le nombre d'unités isoprène : monoterpénoïde (deux unités isoprène), sesquiterpénoïde (trois unités isoprène), diterpénoïde (quatre unités isoprène), sesterpénoïde (cinq unités isoprène), triterpénoïde (six unités isoprène), tetraterpénoïde (huit unités isoprène) et polyterpénoïde pour un nombre plus important d'unités isoprène. Les monoterpénoïdes sont pour la plupart volatiles et caractérisés par une fragrance particulière. Les terpénoïdes de masse moléculaire plus élevée sont quant à eux moins volatils, bien que les sesquiterpènes contribuent à la saveur de certains aliments.

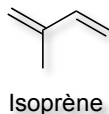


Figure 1. Structure d'un motif isoprène

Les isoprénoïdes possèdent non seulement des rôles très variés dans la physiologie des plantes et des animaux, mais aussi des utilités à titre commercial.² Dans les organismes vivants, les fonctions des isoprénoïdes vont de pigments, fragrances ou vitamines à ceux de précurseurs d'hormones sexuelles. Parmi un nombre infini d'exemples, quatre composés terpénoïdes ont été sélectionnés et sont présentés à la Figure 2 ci-dessous. Leurs caractéristiques respectives ainsi que leurs propriétés seront brièvement discutées.

¹ Barlow, A. J.; Lorimer, S. D.; Morgan, E. R.; Weavers, R. T. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 25–29.

² Kluger, R. H. *Encyclopaedia Britannica* [en ligne]

<http://www.britannica.com/EBchecked/topic/296490/isoprenoid> (consultée le 10 décembre 2014).

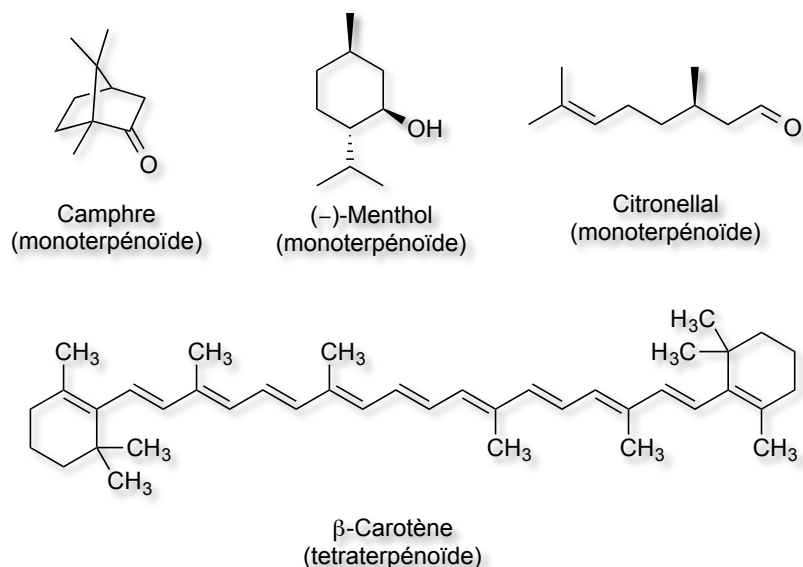


Figure 2. Composés terpénoïdes ayant une utilité à titre commercial ou autre

Premièrement, le camphre est caractérisé par une odeur aromatique particulièrement forte. Il est utilisé entre autres comme fragrance en cosmétiques, comme arôme en cuisine et comme ingrédient dans certains produits nettoyants. Il a même des utilités en médecine comme analgésique topique ou comme traitement pour les douleurs musculaires.³

Deuxièmement, le menthol possède un grand nombre d'applications dans des domaines variés. Après la vanille et le citron, il est l'un des additifs alimentaires aromatisants les plus importants. On en retrouve ainsi entre autres dans le chocolat, dans les gommes à mâcher ainsi que dans les dentifrices. Le menthol est le constituant majeur d'un nombre très limité de plantes aromatiques connues pour avoir des propriétés biologiques variées, telles que des activités antimicrobiennes, anti-cancers et anti-inflammatoires.⁴

Troisièmement, le citronellal est le constituant majoritaire d'un mélange de terpénoïdes qui donne à l'huile de citronnelle son odeur de lime. La citronnelle est largement utilisée à travers le monde et les plantes desquelles elle est extraite ont un intérêt thérapeutique. Parmi

³ Chen, W.; Vermaak, I.; Viljoen, A. *Molecules* **2013**, *18*, 5434–5454.

⁴ Kamatou, G. P. P.; Vermaak, I.; Viljoen, A. M.; Lawrence, B. M. *Phytochemistry* **2013**, *96*, 15–25.

ses nombreuses propriétés, le citronellal a une action antinociceptive et des propriétés d'oxydo-réduction.⁵

Enfin, le carotène est un pigment de couleur orange et correspond au dimère de la vitamine A. Des études sur des animaux et en laboratoire ont démontrées que le β -carotène pouvait inhiber la croissance des cellules tumorales et la progression de la carcinogénèse.⁶ De plus, le β -carotène est connu pour avoir de puissantes propriétés antioxydantes.⁷

⁵ Quintans-Júnior, L.; da Rocha, R. F.; Caregnato, F. F.; Moreira, J. C. F.; da Silva, F. A.; Araújo, A. A. de S.; dos Santos, J. P. A.; Melo, M. S.; de Sousa, D. P.; Bonjardim, L. R.; Gelain, D. P. *J. Med. Food* **2011**, *14*, 630–639.

⁶ Patrick, L. *Altern. Med. Rev.* **2000**, *5*, 530–545.

⁷ By Li, X.; Wang, G.; Chen, D.; Lu, Y. *Food chem.* **2015**, ahead of print, CODEN:FOCHDJ ISSN:0308-8146.

1.2 Propriétés et intérêt synthétique de l'hodgsonox

L'hodgsonox est un sesquiterpène tricyclique isolée en 2001 d'une plante bryophyte de la Nouvelle-Zélande, *Lepidolaena hodgsoniae*, avec un rendement global de 0,02%.⁸ Il est le premier composé d'une nouvelle famille de sesquiterpènes. Sa structure unique comprend un cycle dihydropyrane doté d'une fonction éther diallylique et d'un époxyde (Figure 3).

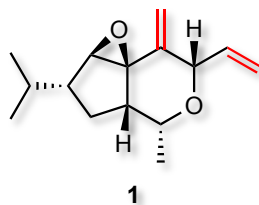


Figure 3. Structure de l'hodgsonox

D'un point de vue biologique, ce produit naturel possède des propriétés insecticides contre la mouche *Lucilia cuprina* (Figure 4). Il empêche la croissance de la larve de cette mouche verte d'Australie avec un DL₅₀ de 0,27 mg/mL. À titre de comparaison, l'insecticide actuellement employé, soit le diazinon, possède un DL₅₀ de 0,0016 mg/mL. *Lucilia cuprina* est une mouche à viande; ses larves provoquent une infection cutanée chez les moutons, ou myiase, et peut causer la mort de l'animal. Cette mouche est devenu un ectoparasite primaire des moutons dans plusieurs fermes à travers le monde, bien que prédominant dans les régions caractérisées par des climats chaud tempérés ou subtropicaux.⁹ Elle s'est propagée en Australie vers le début du dix-neuvième siècle, à Hawaï en 1947 et en Nouvelle Zélande dans les années quatre-vingts.¹⁰ Les insecticides organophosphates (OP) ont d'abord été utilisés afin de contrôler ce parasite en 1955. Cependant, une résistance contre ces pesticides a rapidement été développée, et ce à partir de 1965.

⁸ Ainge, G.D.; Gerard, P. J.; Hinkley, S. F. R.; Lorimer, S. D. Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2818–2821.

⁹ Gleeson, D. M.; Sarre, S. *Bull. Entomol. Res.* **1997**, *87*, 265–272.

¹⁰ Hartley, C. J.; Newcomb, R. D.; Russel, R. J.; Yong, C. G.; Stevens, J. R.; Yeates, D. K.; La Salle, J.; Oakeshott, J. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 8757–8762.



Figure 4. Mouche verte *Lucilia Cuprina*

Outre ses propriétés insecticides intéressantes, l'hodgsonox présente un intérêt synthétique pour le groupe de la Pr. Lebel pour diverses raisons. En particulier, les deux doubles liaisons terminales seraient installées à l'aide de la méthodologie de méthylation développée au sein du groupe. De plus, il s'agirait de la première synthèse totale réalisée de ce composé. Jusqu'à aujourd'hui, aucune synthèse totale de l'hodgsonox n'a été rapportée dans la littérature. Ainsi, bien que sa configuration relative ait été établie, sa configuration absolue reste à déterminer. La synthèse du cycle à six chaînons de l'hodgsonox, soit du 3-méthylène-2-vinyltétrahydropyrane (**2**) a tout de même été entreprise par le groupe de recherche du Pr. Weavers (Figure 5).¹¹ Une perte de l'activité insecticide suite à l'époxydation de la double liaison disubstituée de l'hodgsonox a été observée et la synthèse du pyrane **2** permettrait d'étudier le rôle précis des deux doubles liaisons.

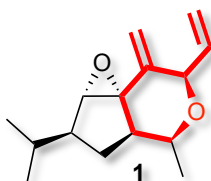
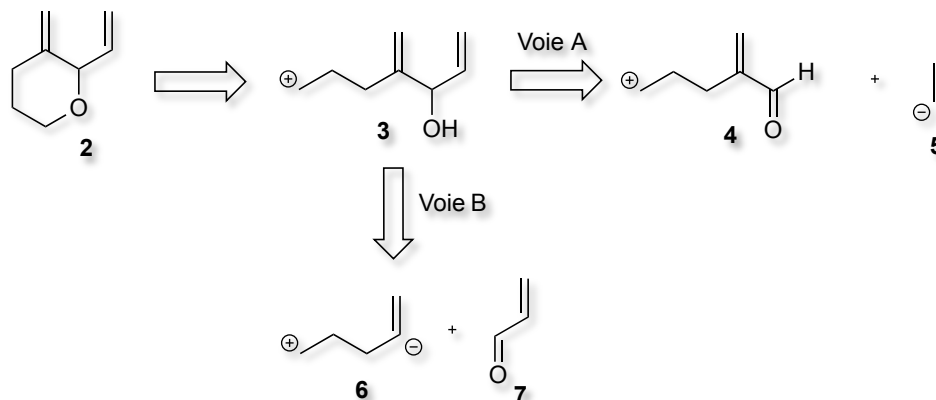


Figure 5. Structure de l'hodgsonox mettant en valeur le cycle pyranique synthétisé par le groupe du Pr. Weavers

Deux voies ont été envisagées pour la synthèse du pyrane **2** (Schéma 1). La dernière étape des voies A et B est identique et consiste en une cyclisation par une réaction de S_N2 intramoléculaire de l'alcool **3** avec un halogène à l'endroit du cation. Pour la voie A, l'alcool **3** est obtenu suite à l'attaque d'un Grignard (représenté par l'anion **5**) sur l'aldéhyde **4**; alors que pour la voie B, il est obtenu par l'attaque d'un lithien (substrat **6**) sur l'aldéhyde **7**.

¹¹ Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2470–2475.

Schéma 1. Rétrosynthèse du 3-méthylène-2-vinyltétrahydropyrane (**2**)

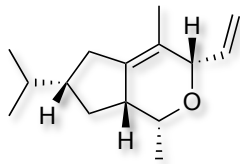
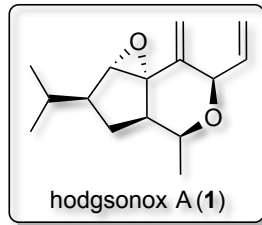


Les deux voies ont effectivement permis de synthétiser le tétrahydropyrane **2**, bien que la voie B se soit avérée un peu plus directe. Toutefois, son potentiel insecticide contre *L. cuprina* n'a pas été étudié.

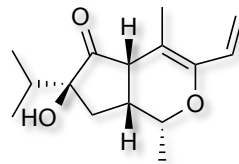
En plus de le rendre unique, l'éther diallylique fusionné au cycle pyrane rend l'hodgsonox relativement instable. Ainsi, d'autres produits ont été isolés de concert avec l'hodgsonox (Schéma 2).¹² Leurs structures ont été déterminées principalement grâce aux informations fournies par des spectres RMN 2D. Mis à part l'hodgsonox H, tous proviennent d'une migration de la double liaison 1,1-disubstituée à une position endocyclique. Ces sept sesquiterpénoïdes se sont avérés être de nouveaux composés avec le même squelette cyclopentapyrane substitué que celui de l'hodgsonox. Cependant, deux composés, les hodgsonox G et H, ont été isolés d'un échantillon entreposé de la plante sèche et ont été considérés comme étant des artéfacts. Comme la quantité d'hodgsonox présente dans l'échantillon a diminuée, ceci suggère que ces produits proviennent de la structure **1**.

¹² Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Hertewich, U.; Lorimer, S. D.; Weavers, R. T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 825–831.

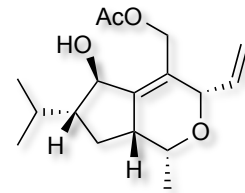
Schéma 2. Produits ayant été isolés avec l'hodgsonox



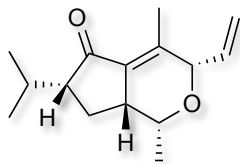
hodgsonox B



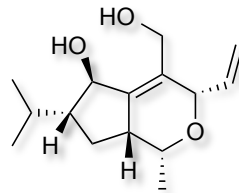
hodgsonox C



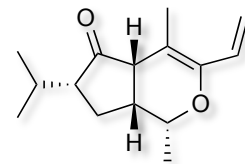
hodgsonox D



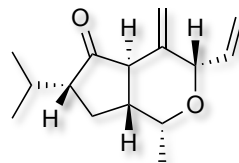
hodgsonox E



hodgsonox F



hodgsonox G



hodgsonox H

1.3 Caractérisation

Plusieurs expériences RMN effectuées par l'équipe de Weavers, combinées à des expériences de spectroscopie IR et de masse, ont permis d'établir la structure de l'hodgsonox (**1**) ainsi que sa configuration relative (Figure 2).⁸ Une spectroscopie de masse haute résolution avec un mode d'ionisation par impact électronique (EI) a permis d'observer une masse moléculaire de 234,1619 Da, correspondant à la formule moléculaire C₁₅H₂₂O₂ (234,1619). Ce résultat concorde avec les 15 signaux observés sur les spectres RMN ¹³C et DEPT.

Afin d'établir dans quelle fonctionnalité les atomes d'oxygène sont impliqués, un spectre IR a d'abord été analysé. Celui-ci a permis d'éliminer la présence de groupements alcools et carbonyles puisque leurs bandes caractéristiques sont absentes du spectre IR. De plus, les déplacements chimiques de quatre signaux présents dans le spectre RMN ¹³C (δ_C 70,35, 71,87, 73,82 et 81,08 ppm) suggèrent que les atomes d'oxygène soient impliqués dans des liaisons éthers. Le spectre RMN ¹³C révèle aussi la présence de deux liaisons doubles, ce qui suggère que le composé soit tricyclique.

Le spectre RMN ¹H révèle plusieurs informations. D'abord, un signal à δ 3,14 ppm correspond à un époxyde. De plus, les deux doubles liaisons doivent être mono substituées (δ_H 5,11 ddd, 5,30 ddd, 5,80 ddd) et 1,1-disubstituées (δ_H 4,87 brs, 5,12 brs) d'après les signaux respectifs observés. Ces résultats, combinés avec ceux fournis par d'autres spectres RMN (HMBC, HMQC et COSY), ont permis d'attribuer la structure représentée à la Figure 6. Les résultats obtenus pour les différentes expériences RMN sont compilés au Tableau 1.

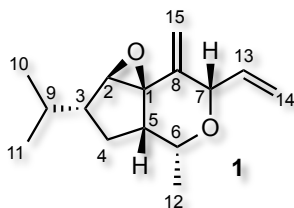


Figure 6. Numérotation des carbones de l'hodgsonox

Tableau 1. Données RMN pour l'hodgsonox dans CDCl₃⁸

<i>Position (H)</i>	δ_C	δ_H (m, Hz) ^(a)	<i>COSY</i> ^(b)	<i>HMBC</i> ^{(b),(c)}
1	70.35 s			
2	73.82 d	3.14 s		3, 4
3	48.17 d	1,77 m	4a, 4b, 9	1, 2, 4, 9, 10, 11
4a	33.48 t			
4b		2.00 ddd, 9, 9, 12	3, 4a, 5	3, 5, 6, 9
5	45.83 d	2.12 ddd, 4, 7, 9	4a, 4b, 6	1, 12
6	71.87 d	3.92 dq, 4, 7	5, 12	4, 7, 12
7	81.08 d	4.87 ddd, 1.5, 1.5, 6	<i>13</i>	<i>1, 13, 14, 15</i>
8	143.55 s			
9	29.96 d	1.65 m	3, 10, 11	2, 3, 4, 10, 11
10	20.56 q	0.93 d 7	9	3, 9, 11
11	21.08 q	1.00 d 7	9	3, 9, 10
12	17.65 q	1.15 d 7	6	5, 6
13	138.00 d	5.80 ddd, 6, 10, 17	<i>7, 14a, 14b</i>	<i>7</i>
14a	115.39 t	5.11 ddd, 1, 1.5, 10	<i>13</i>	<i>7</i>
14b		5.30 ddd, 1.5, 1.5, 17	<i>13</i>	
15a	108.03 t	4.87 bs s		<i>1, 7</i>
15b		5.12 br s		<i>1, 7, 8</i>

^(a) Spectre enregistré à 500 MHz;

^(b) Nombres en *italique* sont des tentatives dû à la superposition des pics en ¹H;

^(c) Corrélation des signaux de protons avec les carbones indiqués par un numéro.

1.4 Biosynthèse

Les terpénoïdes, dont l'hodgsonox fait partie, sont construits par combinaison d'unités isopentényl diphosphate (IPP) et de son isomère diméthylallyl diphosphate (DMAPP).¹³ Les deux voies de biosynthèse acceptées pour produire les unités isoprénoïdes (unités de base des terpénoïdes) dans les plantes et microorganismes sont la voie acide mévalonique (MVA) et la voie méthylérythritol phosphate (MEP).¹⁴ Ces deux voies opèrent dans des compartiments cellulaires distincts : la voie MVA est localisée dans le cytoplasme alors que la voie MEP est localisée dans le plaste. Cela n'empêche pas qu'un échange de métabolites ait été observé entre les deux compartiments dans les plantes et les cultures cellulaires de plantes.

Le groupe de Weavers a entrepris d'étudier et de déterminer la voie de biosynthèse des unités isoprénoïdes de l'hodgsonox. Selon lui, la nouvelle classe de sesquiterpénoïdes, dont l'hodgsonox fait partie, provient probablement du squelette de type azulène représenté à la Figure 7.⁸

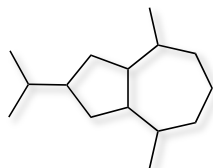


Figure 7. Squelette azulène

Afin de déterminer la voie de biosynthèse des unités isoprénoïdes de l'hodgsonox, l'équipe de Weavers a eu recours au glucose marqué [1-¹³C]. Ce précurseur est connu pour produire différents motifs marqués des unités isoprénoïdes individuelles pour les voies MVA et MEP (Figure 8)⁸.

¹³ Dewick, P. M. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 181–222; (b) Pattanaik, B.; Lindberg, P. *Life* **2015**, *5*, 269–293.

¹⁴ (a) Eisenreich, W.; Schwarz, M.; Cartayrade, A.; Arigoni, D.; Zenk, M. H.; Bacher, A. *Chem. Bio.* **1998**, *5*, R222–R223; (b) Lichtenthaler, H. K. *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, **1999**, *50*, 47–65; (c) Lichtenthaler, H. K.; Rohmer, M.; Schwender, *J. Physiol. Plant.* **1997**, *101*, 643–652; (d) Rohmer, M. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 565–574; (e) Rohmer, M.; Knani, M.; Simonin, P.; Sutter, B.; Sahm, H. *Biochem. J.* **1993**, *295*, 517–574.

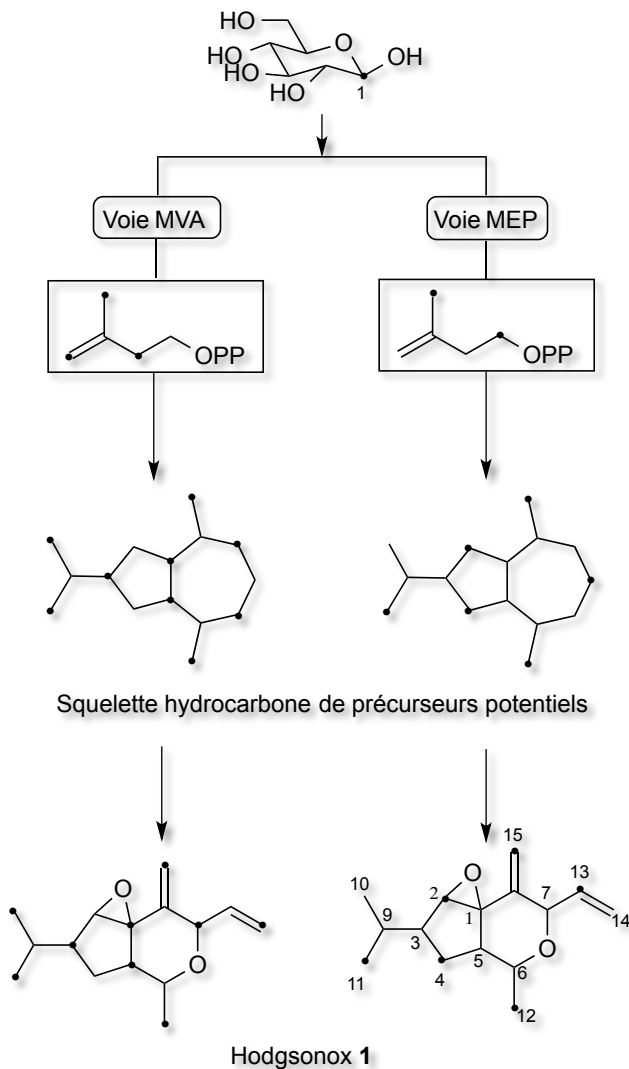


Figure 8. Voies potentielles de biosynthèse de l'hodgsonox à partir de glucose marqué [1-¹³C]

Des cultures axéniques de plantes bryophytes sont des systèmes expérimentaux utiles pour de telles études de biosynthèse. Ces cultures conservent leur capacité à synthétiser la gamme complète des isoprénoïdes, comme dans des conditions naturelles. De plus, à la manière des systèmes de cultures cellulaires, les précurseurs marqués peuvent être administrés aux plantes à partir des milieux de cultures. Aussi, contrairement aux cultures cellulaires, où la dédifférenciation des cellules pourrait avoir un impact majeur sur plusieurs processus biochimiques, la simplicité morphologique des cultures tissulaires des plantes bryophytes supporte bien les composés dans des conditions physiologiques. De ce fait, les expériences de

marquage au ^{13}C sur des cultures axéniques devraient donner de l'information crédible sur l'origine de la biosynthèse de l'hodgsonox.

Les expériences biosynthétiques avec des cultures axéniques de *L. hodgsonia* ont été effectuées avec du $[1-^{13}\text{C}]$ glucose. Les extraits issus des expériences de marquage ont par la suite été séparés par chromatographie sur gel de silice. Les fractions contenant des molécules d'hodgsonox ont pu être identifiées par CCM grâce à leur couleur mauve caractéristique (révélateur : vanilline). Ces fractions ont été combinées et l'échantillon d'hodgsonox marqué a été analysé par spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C . Les déplacements chimiques ont concordé avec ceux de la littérature.⁸

Selon les données recueillis, l'hodgsonox posséderait seulement deux carbones marqués par unité isoprène (Tableau 2, Figure 9)⁸ avec une abondance en ^{13}C moyenne de $4,85 \pm 0,65\%$. Les atomes de carbone restant possèdent une abondance en ^{13}C moyenne de $1,64 \pm 0,52\%$, qui est relativement proche de l'abondance naturelle, estimée à $1,11\%$.

Tableau 2. Abondance en ^{13}C de molécules d'hodgsonox marquées

<i>Atome de carbone dans les unités-IPP^a</i>	<i>Atome de carbone</i>	<i>% ^{13}C^b</i>
1 ^I	2	5,12^c
2 ^I	1	2,18
3 ^I	8	2,08
4 ^I	7	1,51
5 ^I	15	4,51
1 ^{II}	13	4,90
2 ^{II}	14	2,05
3 ^{II}	6	1,04 ^d
4 ^{II}	5	1,64
5 ^{II}	12	4,14
1 ^{III}	4	5,96
2 ^{III}	3	1,63
3 ^{III}	9	0,63 ^d
4 ^{III}	10	1,96
5 ^{III}	11	4,44

^a I, II, III : dénote l'unité C₅ individuelle (Figure 5).

^b Abondance ^{13}C obtenue à partir de l'analyse de satellites ^{13}C de H-2.

^c **Caractère gras** : position d'enrichissement.

^d Près des pics de solvant, niveau de ^{13}C déterminé avec moins de certitude.

La structure marquée présentée à la Figure 9 correspond uniquement à une biosynthèse de l'hodgsonox passant par la voie MEP, avec aucune contribution venant de la voie MVA (Figure 8). L'hodgsonox serait ainsi le premier exemple de sesquiterpénoïde biosynthétisé par la voie MEP à partir d'une plante bryophyte.

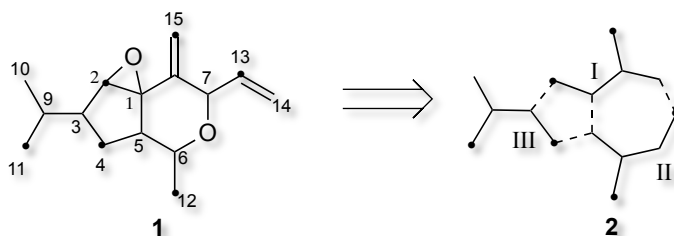


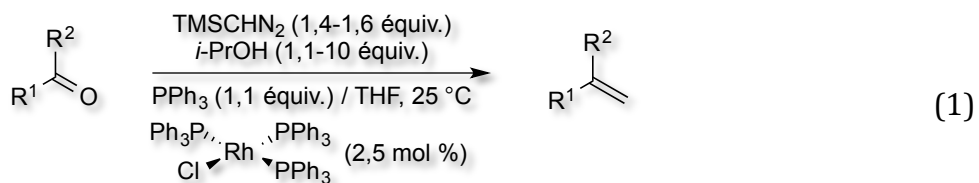
Figure 9. Motif de marquage observé pour l'hodgsonox

1.5 Travaux antérieurs dans le groupe Lebel

1.5.1 Méthylénation catalysée par un métal de transition

La méthylation de composés carbonylés est une réaction de grande importance en synthèse organique.¹⁵ Elle permet d'obtenir des alcènes terminaux qui sont, entre autre, des précurseurs de réactions de fermeture de cycle par métathèse. Il existe déjà plusieurs méthodes permettant d'effectuer cette transformation, dont la méthode standard de Wittig. Cependant, certains problèmes peuvent être rencontrés avec les conditions de Wittig, dû à la formation en quantité stœchiométrique ou superstœchiométrique de l'ylure de phosphore. De ce fait, cette méthode ne convient pas aux substrats très encombrés ou comportant des centres stéréogènes pouvant être racémisés en conditions basique.

Valérie Paquet (PhD-2004) a développé une méthode de méthylation qui a la particularité d'être catalysée par un métal de transition, un complexe de rhodium (Équation 1).^{16,17} Selon cette méthode, l'ylure de phosphore (méthylènetriphénylphosphorane) est formé en quantité catalytique dans la réaction à partir du triméthylsilyldiazométhane (TMSCHN₂), de l'isopropanol (*i*-PrOH), de la triphénylphosphine (PPh₃) et du catalyseur de Wilkinson (Rh(PPh₃)₂Cl) (Éq. 1).¹⁸



Cette m\u00e9thode s'est av\u00e9r\u00e9e efficace pour la m\u00e9thylation de c\u00e9tones et d'ald\u00e9hydes avec une large \u00e9tendue r\u00e9actionnelle et une grande chimios\u00e9lectivit\u00e9. Elle constitue donc une

¹⁵ Beadham, I.; Micklefield, J. *Curr. Org. Synth.* **2005**, 2, 231–259.

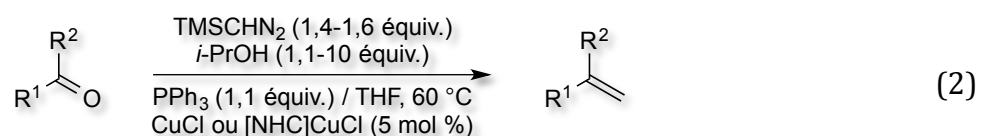
¹⁶ Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2887–2890.

¹⁷ Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 320–328.

¹⁸ Lebel, H.; Paquet, V. *Organometallics* **2004**, 23, 1187–1190.

alternative intéressante aux conditions standards de Wittig¹⁹ et pourrait être d'une grande utilité dans la synthèse de l'hodgsonox, qui possède deux alcènes terminaux.

Par la suite, Michaël Davi (PhD-2009), en collaboration avec Steven Nolan, a développé des conditions de méthylation utilisant des complexes de cuivre comme catalyseurs (Éq. 2).²⁰ Cette méthode a permis de résoudre certains problèmes rencontrés avec le catalyseur de Wilkinson. En effet, outre le coût élevé du rhodium, la méthode employant le catalyseur de Wilkinson s'est avérée inefficace pour les substrats aromatiques contenant une fonction nitro, ne menant qu'à des produits de dégradation.

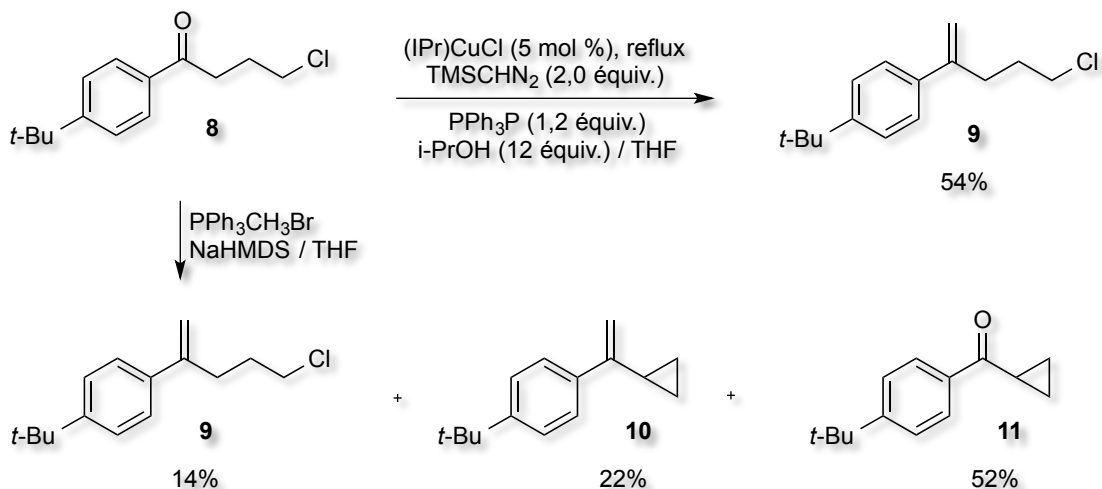


La méthylation catalysée par un complexe de cuivre s'est avérée particulièrement efficace avec les substrats sensibles aux bases, tels que la cétone chloro-substituée **8** (Schéma 6). En effet, lorsque les conditions standards de Wittig sont employées, il y a formation en quantité majoritaire de la cétone cyclopropyle **11** correspondante. Toutefois, lorsque les conditions de méthylation catalysée par (IPr)CuCl sont employées, l'alcène désiré **9** est obtenu avec un rendement de 54%.

¹⁹ Exemples de synthèses dans lesquelles la méthylation de Lebel a été utilisée : (a) Lenardão, E. J.; Botteselle, G. V.; Azambuja, F. d.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6671–6712; (b) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577–6605; (c) Kwon, M. S.; Woo, S. K.; Na, S. W.; Lee, E. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1757–1759; (d) Cossy, J. C. R. *Chimie* **2008**, *11*, 1477–1482; (e) Glebocka, A.; Sicinski, R. R.; Plum, L. A.; DeLuca, H. F. *The Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* **2010**, *121*, 46–50; (f) Paterson, I.; Anderson, E. A.; Dalby, S. M.; Lim, J. H.; Maltas, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5873–5886; (g) Akahori, Y.; Yamakoshi, H.; Hashimoto, S.; Nakamura, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2054–2057.

²⁰ Lebel, H.; Davi, M.; Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144–149.

Schéma 3. Méthylation de la cétone chloro-substituée **8** par la méthode de Wittig et par la méthode développée au sein du groupe de la Pr. Lebel

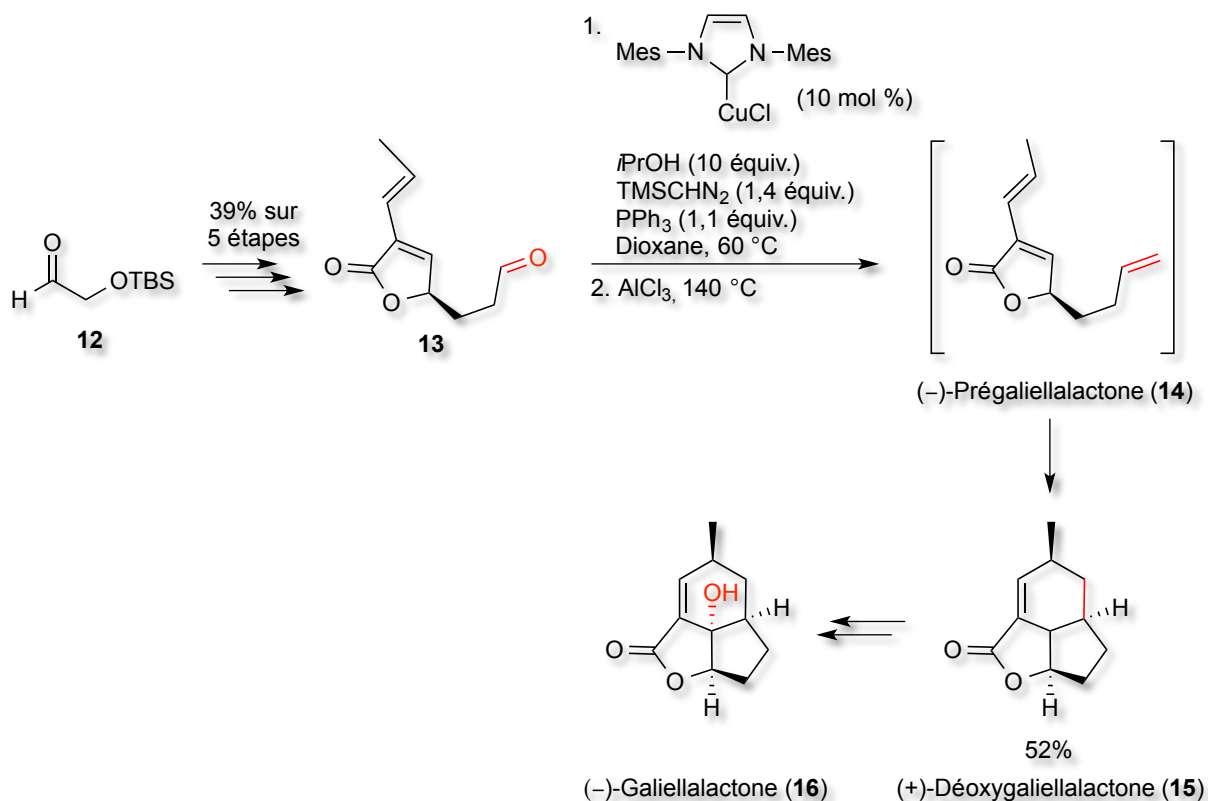


La réaction de méthylation catalysée par un complexe de cuivre a par la suite été utilisée dans la synthèse totale de la (+)-déoxygaliellalactone par Michaël Parmentier (PhD-2008).²¹ L'objectif principal était de développer une méthode en un seul pot permettant d'accéder directement à la déoxygaliellalactone **15** sans isoler l'intermédiaire triène **14**. La synthèse commence avec l'hydroxybutanal **12** commercialement disponible et protégé par un groupement TBS. Le buténolide **13** est obtenu en cinq étapes avec un rendement global de 39%. Les conditions standard de Wittig ont d'abord été testées pour la formation de la (-)-prégaliellalactone (**14**) mais un produit secondaire de dégradation du buténolide de départ est obtenu de manière exclusive. Des conditions plus douces développées au sein du laboratoire de la Pr. Lebel ont par la suite été testées. Ces conditions produisent aussi du méthyltriphenylphosphorane, mais en quantité catalytique. Quatre catalyseurs ont été testés en combinaison avec le triméthylsilyldiazométhane, l'isopropanol et la triphénylphosphine. La (-)-prégaliellalactone (**14**) a finalement été obtenue avec un bon rendement de 77% en utilisant IMeCuCl comme catalyseur. Après étude des conditions réactionnelles en un seul

²¹ Lebel, H.; Parmentier, M. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3563–3566.

pot, la désoxygaliellactone **15** a été obtenue avec un rendement assez bon de 52% sur deux étapes (Éq. 3).

Schéma 4. Synthèse de la (-)-désoxygaliellactone (**15**)

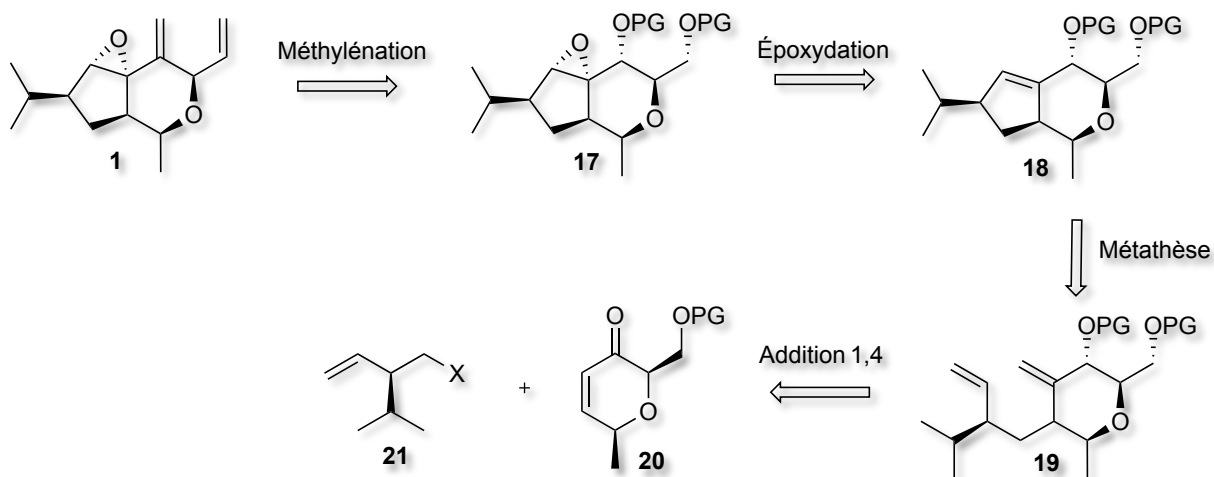


Trois stratégies de synthèse de l'hodgsonox ont déjà été explorées au laboratoire de la Pr. Lebel par cinq étudiants au doctorat, à la maîtrise ou au post-doctorat : Alexandre Clavel, Lise Bréthous, Nicolas Lévaray, le Dr. Yingdong Lu et la Dr. Sonia Diab. Ces trois voies seront brièvement présentées et discutées dans les prochaines sections.

1.5.2 Hodgsonox : première stratégie de synthèse

La première stratégie de synthèse a été explorée par Alexandre Clavel.²² La rétrosynthèse est présentée au Schéma 5 ci-dessous. Ainsi, l'hodgsonox serait obtenu par une réaction de double méthylation sur le substrat **17**, après déprotection des alcools secondaire et primaire et double oxydation. Le tricycle **17** serait quant à lui obtenu suite à une réaction d'époxydation de la double liaison cyclique du bicyclic **18**. Le cycle à cinq chaînons serait installé par une réaction de métathèse à partir du diène **19**, et ce dernier serait synthétisé par une addition-1,4 d'un dérivé de l'halogénure **21** sur l'énone **20**.

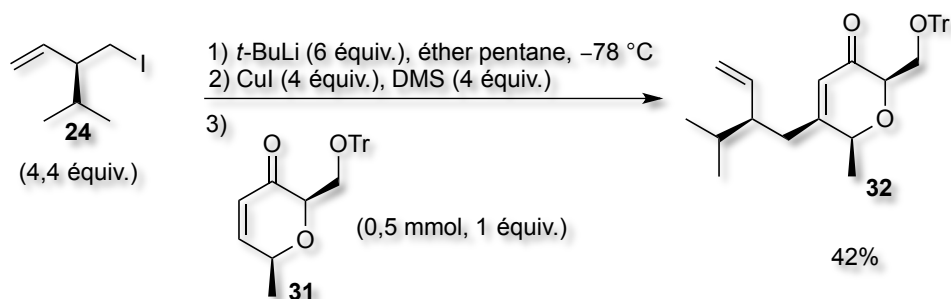
Schéma 5. Première stratégie de synthèse de l'hodgsonox : rétrosynthèse



Alexandre a été en mesure de préparer les synthons requis pour réaliser l'addition-1,4, soit l'iodure **24** et l'énone **31**. Toutefois, l'étape d'addition conjuguée s'est avérée problématique. En effet, les meilleurs résultats ont été obtenus avec 4,4 équivalents de cuprate et n'ont mené qu'à des rendements modestes (<50%, Schéma 6). Une nouvelle stratégie a donc été envisagée et étudiée par Nicolas Lévaray.

²² Clavel, A. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2006.

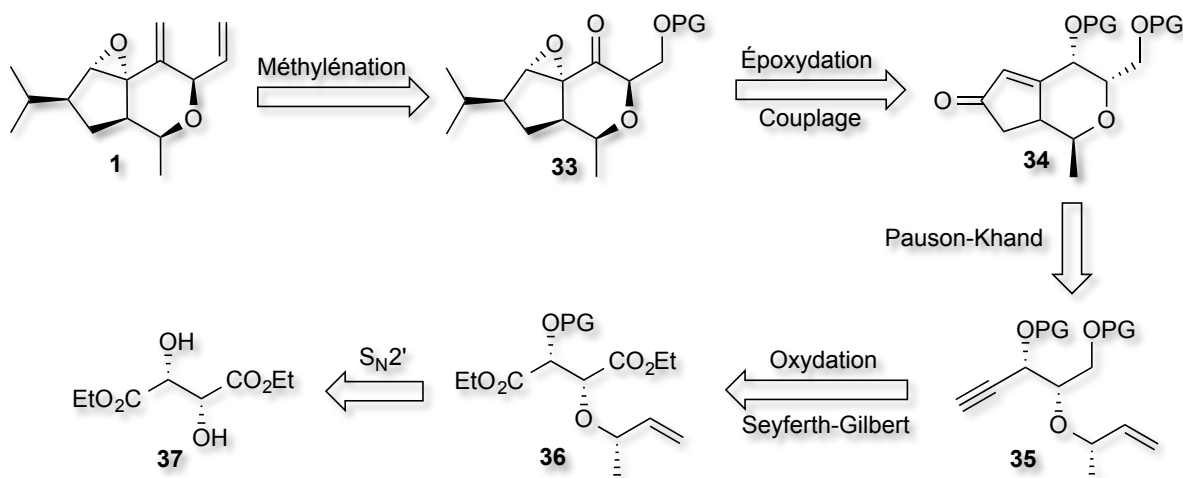
Schéma 6. Addition 1,4 pour la formation du cycle pyrane de l'hodgsonox



1.5.3 Hodgsonox : deuxième stratégie de synthèse

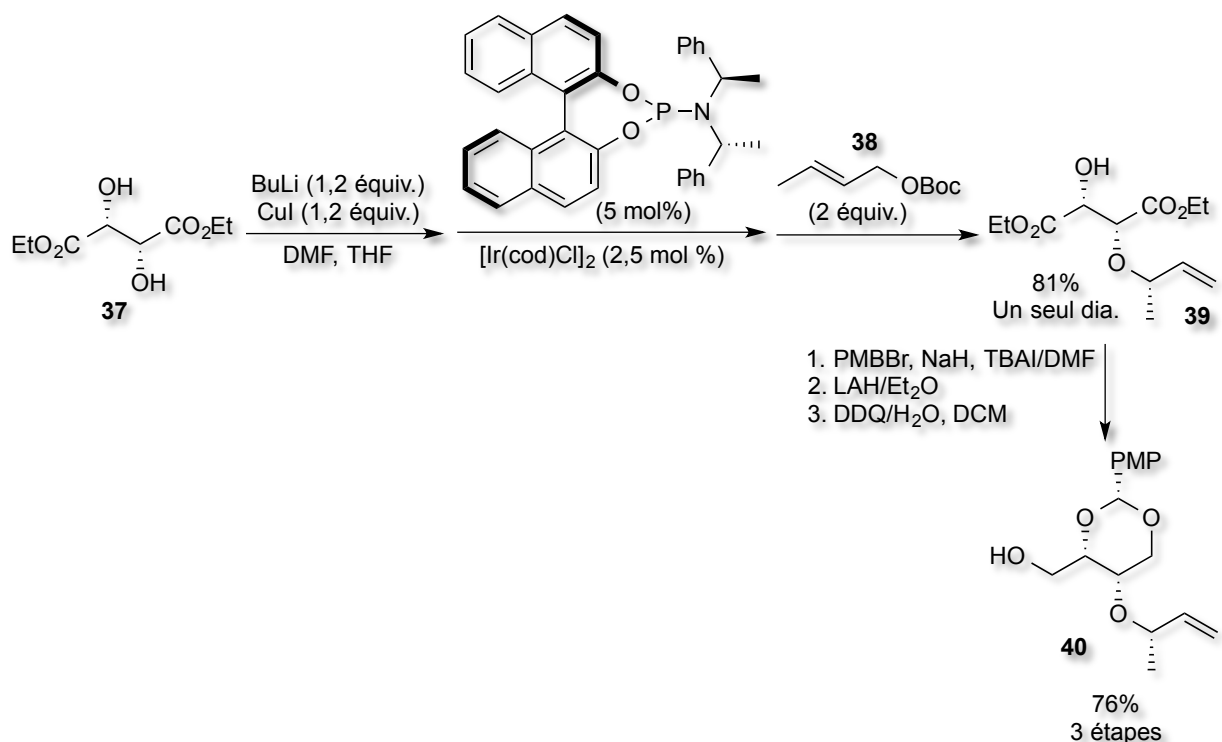
La deuxième stratégie de synthèse a été étudiée par Nicolas Lévaray, puis reprise par la Dr. Sonia Diab. La rétrosynthèse est présentée au Schéma 7 ci-dessous. Ainsi, l'hodgsonox est obtenu comme dans la première stratégie, soit par une réaction de méthylation. Le substrat **33** est obtenu par une séquence époxydation / couplage à partir de l'énone **34**. Le bicyclic est formé en une seule étape à partir de l'alcyne terminal **35**, par une réaction de Pauson-Khand. Ce dernier est formé à partir d'un alcool primaire suite à une oxydation et une réaction de Seyferth-Gilbert. Enfin, le substrat **36** est obtenu par une simple S_N2' à partir de l'ester commercial L-tartrate de (+)-diéthyle (**37**).

Schéma 7. Rétrosynthèse de la deuxième stratégie de synthèse de l'hodgsonox



La synthèse détaillée est présentée au Schéma 8.²³ L'addition de l'alcoolate du (L)-tartrate de diéthyle (**37**) sur le carbonate allylique **38** en présence d'un catalyseur iridium-phosphoramidite²⁴ via la formation d'un intermédiaire π -allyle donne exclusivement le produit branché **39** avec un bon rendement isolé de 80%. L'alcool secondaire restant est donc protégé par un groupement PMB, puis les deux fonctions esters sont réduites en alcools. Par la suite, une abstraction d'hydrogène par le DDQ permet d'effectuer la protection du diol-1,3 en PMP.

Schéma 8. Deuxième voie de synthèse de l'hodgsonox; travaux de la Dr. Sonia Diab



La suite de la synthèse a été développée par Nicolas Lévaray.²⁵ Les résultats obtenus sont présentés au Schéma 9 ci-dessous. Ainsi, l'alcool primaire **40** est alors oxydé en aldéhyde **41** selon les conditions de Corey-Kim, puis transformé en alcyne terminal **42** par une réaction d'homologation de Seyferth-Gilbert. Une réaction de cycloaddition [2+2+1] de Pauson-Khand

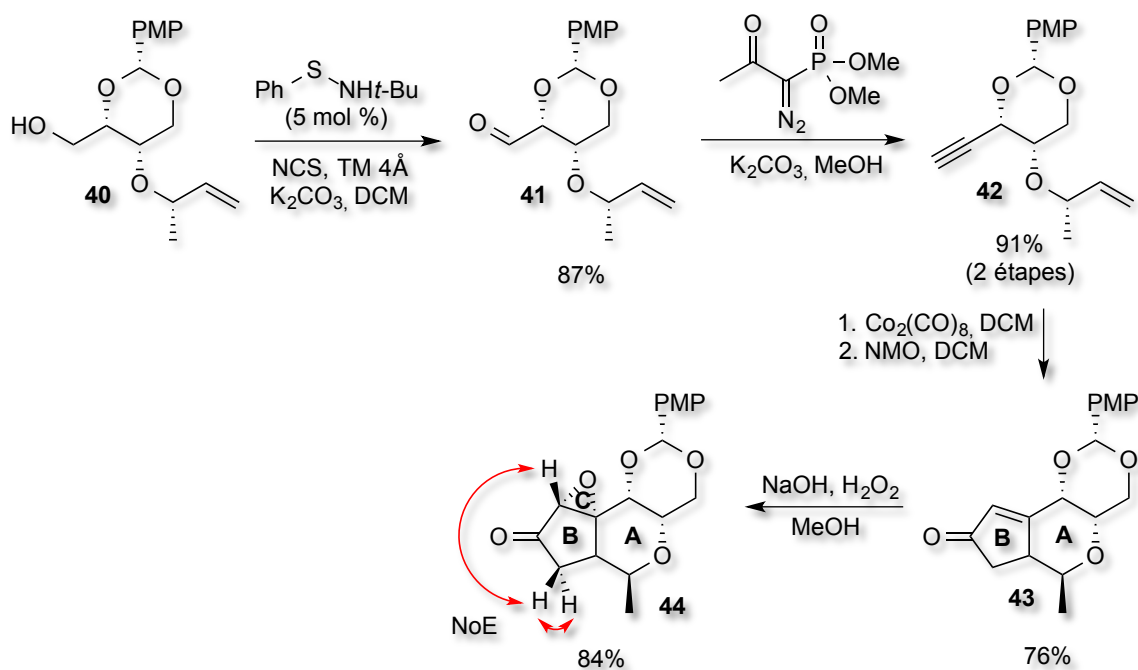
²³ Résultats non publiés de la Dr. Sonia Diab. Celle-ci a repris et amélioré la voie initialement développée par Nicolas Lévaray.

²⁴ Shu, C.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4794–4797.

²⁵ Lévaray, N. Travaux non publiés.

permet d'installer simultanément le cycle à cinq chaînons et l'éther cyclique à six chaînons. Enfin, une époxydation avec le NaOH et le H₂O₂ permet d'obtenir le substrat **44** qui est analysé par spectroscopie NoE de manière à déterminer la stéréochimie relative des centres formés. L'introduction du groupement *isopropyle* par oléfination de la cétone et couplage croisé n'a toutefois pas été possible.

Schéma 9. Deuxième voie de synthèse de l'hodgsonox; travaux de Nicolas Lévaray

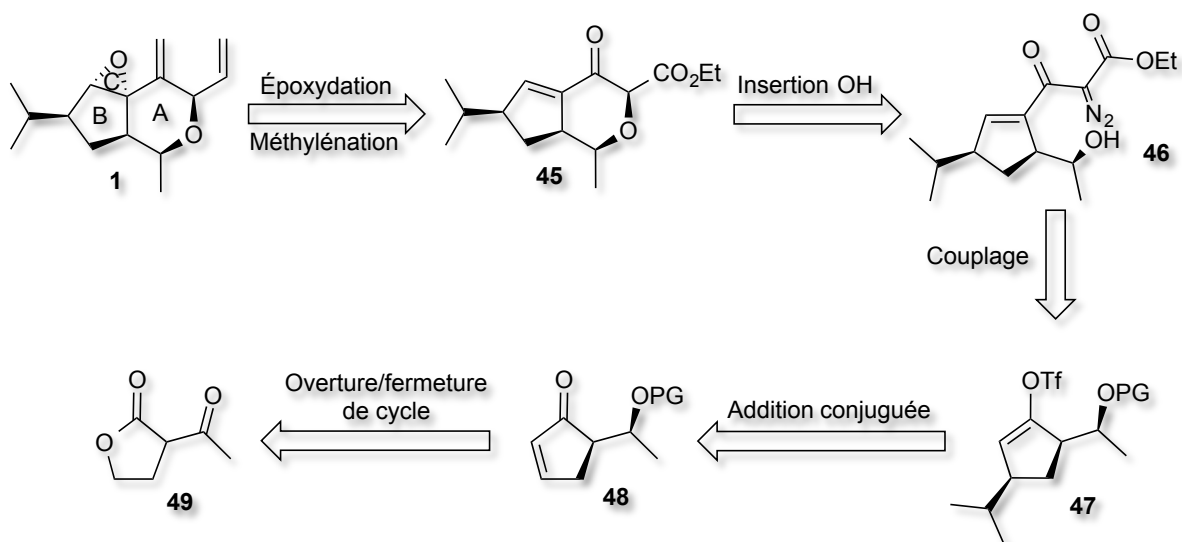


1.5.4 Hodgsonox : troisième stratégie de synthèse

Contributions apportés par Lise Bréthous

La troisième voie de synthèse a d'abord été étudiée par Lise Bréthous.²⁶ La rétrosynthèse présentant les étapes clés de cette voie est présentée au Schéma 10. Ainsi, l'hodgsonox est obtenu à partir du β -céto-ester **45** suite à une réaction de méthylation et d'époxydation. Le cycle à six chaînons est formé par insertion O–H intramoléculaire de l' α -dialzo- β -céto-ester **46**. Ce dernier est obtenu par un couplage sous atmosphère de monoxyde de carbone à partir du triflate **47**. L'unité *isopropyle* est installée par une addition conjuguée sur l'énone cyclique **48**. Celle-ci est obtenue en sept étapes, comprenant une ouverture de cycle avec l'amine de Weinreb et une fermeture de cycle par métathèse. Le composé commercial de départ est l' α -acétylbutyrolactone (**49**).

Schéma 10. Rétrosynthèse de la troisième voie de synthèse de l'hodgsonox

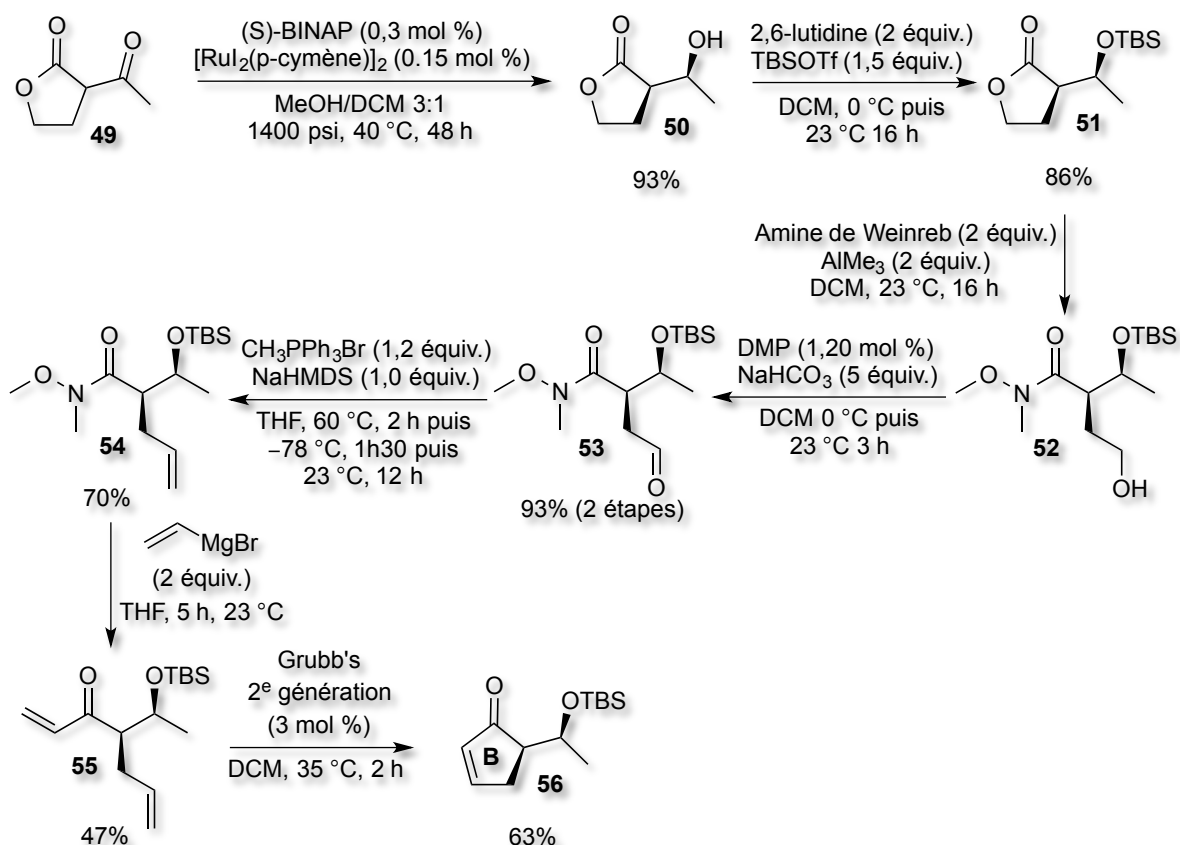


Les étapes détaillées de la synthèse sont présentées au Schéma 11. Deux centres stéréogènes sont installés simultanément lors de la première étape de la synthèse. Il s'agit de la résolution cinétique dynamique de l' α -acétylbutyrolactone (**49**) par hydrogénation de Noyori catalysée par un complexe de ruthénium. L'alcool secondaire **50** formé est par la suite protégé

²⁶ Bréthous, L. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2009.

par un groupement TBS, puis la lactone **51** est ouverte par addition de l'amine de Weinreb pour obtenir l'alcool **52**. Celui-ci est ensuite oxydé et l'aldéhyde **53** formé est transformé en alcène terminal **54** par une réaction d'oléfination dans les conditions standard de Wittig. Le bromure de vinyl magnésium est alors additionné à l'amide de Weinreb **54** pour obtenir l'énone **55** avec un rendement moyen de 47%. Le cycle B à cinq chaînons de l'hodgsonox est finalement obtenu par une réaction de fermeture de cycle par métathèse avec le catalyseur de Grubb's de seconde génération, et ce avec un rendement moyen de 63% et un rendement global de 19,6%,

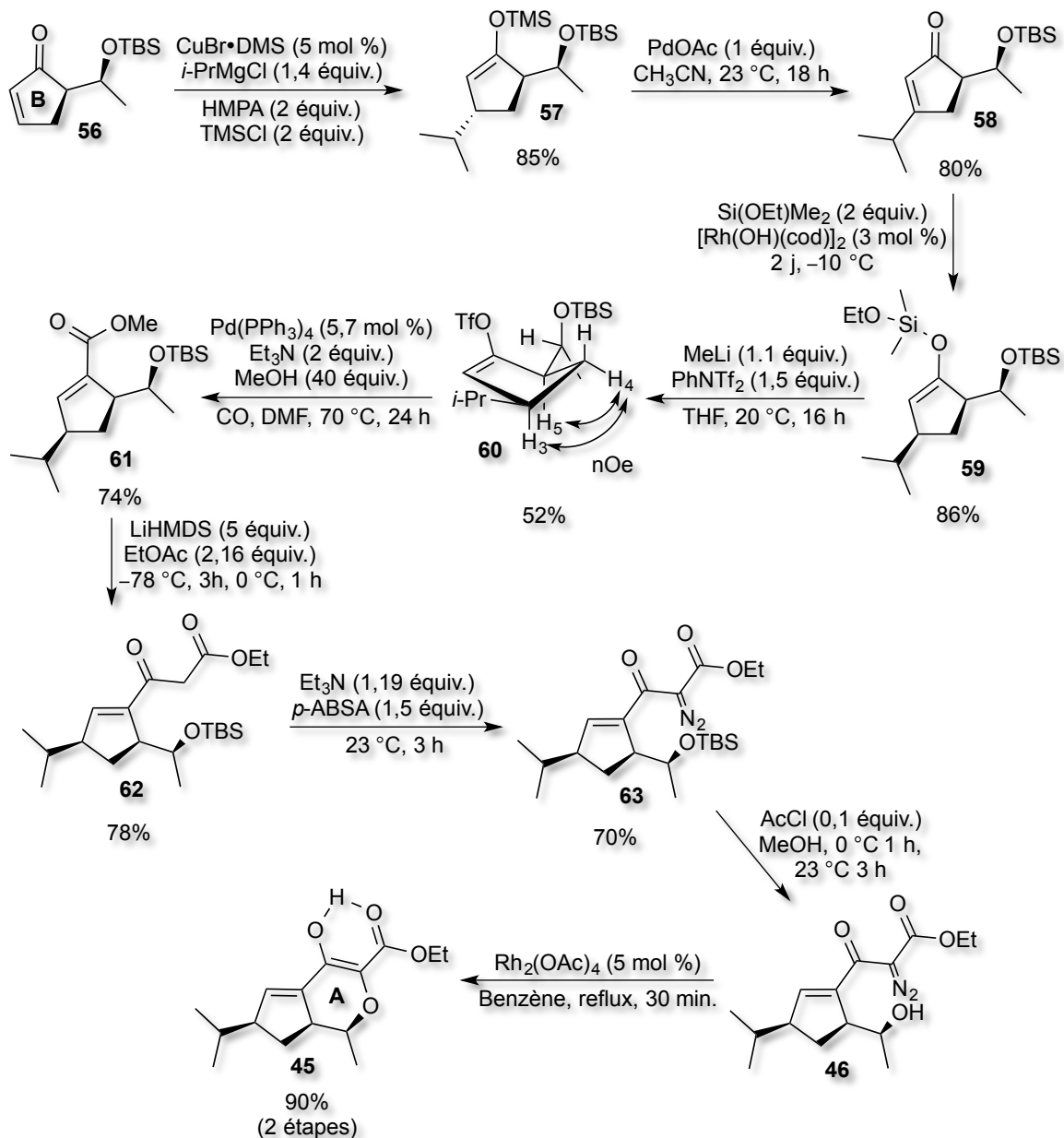
Schéma 11. Synthèse du cycle à cinq chaînons



Le cycle A à six chaînons a été obtenu en neuf étapes supplémentaires à partir du cyclopenténone **56**, tel que présenté au Schéma 12. Le groupement *isopropyle* est installé par addition conjuguée en formant l'éther d'énol silylé **57** avec un très bon rendement de 85%. Cependant, la stéréochimie du nouveau centre créé n'est pas celle désirée et doit être inversée. Pour ce faire, l'éther d'énol silylé est oxydé en l'énone **58** correspondante, puis l'énone est

réduite par hydrosilylation pour obtenir la configuration *syn* désirée. Par la suite, le groupement éther d'énol silylé est remplacé par un groupement triflate par l'intermédiaire de la formation d'un énolate de lithium avec un rendement moyen de 52%. Une expérience nOe sur le composé triflate **60** a permis de confirmer sa configuration *cis* en observant un couplage entre le proton en position 4 et ceux en position 3 et 5. Le méthyl ester **61** est ensuite obtenu par un couplage sous atmosphère de CO catalysé au Pd(PPh₃)₄. Le céto-ester **62** est quant à lui formé par une réaction de condensation de Claisen de l'ester méthylique **61** avec l'énolate dérivé de l'acétate d'éthyle, et cela avec un bon rendement de 78%. Le composé **63** est ensuite obtenu par une réaction de transfert de diazo avec *p*-ABSA. L'alcool secondaire **63** est alors déprotégé afin de procéder à l'insertion O–H intramoléculaire catalysée par le Rh₂(OAc)₄ à hauteur de 5 mol %. C'est ainsi que le dernier produit synthétisé par Lise Bréthous pour ce projet a été obtenu avec un très bon rendement de 90% sur deux étapes, mais sur une échelle relativement petite (quelques mg). Le rendement global pour cette synthèse est de 2,17%.

Schéma 12. Synthèse de l'éther cyclique selon la voie de Lise Bréthous²⁶

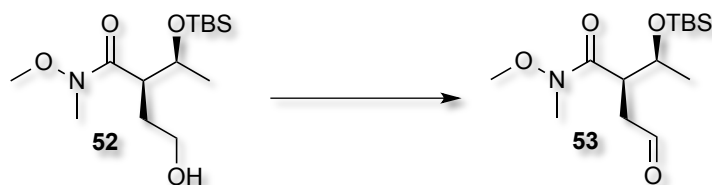


Contributions apportés par Nicolas Lévaray

Le projet a été repris par Nicolas Lévaray²⁵, qui a apporté quelques modifications à la synthèse de Lise et quelque peu changé sa direction. Parmi les améliorations qu'a apporté Nicolas à la synthèse se trouve la réaction d'oxydation de l'alcool primaire **52** en l'aldéhyde correspondant **53**. Initialement, le DMP était utilisé (voir Schéma 4) et Nicolas a développé des conditions plus vertes en utilisant le TEMPO comme agent oxydant en quantité

catalytique, en présence de NaOCl comme oxydant stœchiométrique. L'excellent rendement est conservé et la réaction a également été réalisée à grande échelle (>100 mmol) (Tableau 3, entrée 2).

Tableau 3. Réaction d'oxydation de l'alcool primaire **52**

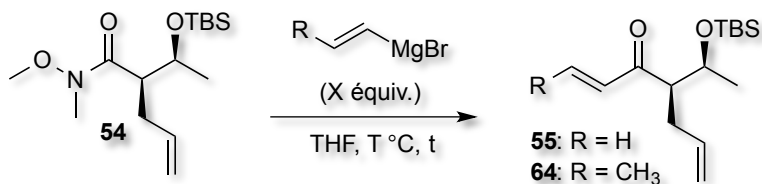


<i>Entrée</i>	<i>Catalyseur (mol %)</i>	<i>Réactifs (équiv.)</i>	<i>Solvant</i>	<i>T / t</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	DMP (1,20)	NaHCO ₃ (5)	DCM	0 °C puis 23 °C / 3 h	97
2	TEMPO (20)	NaOCl (2) NaHCO₃ aq (pH = 9)	DCM	23 °C / 3 h	98

Par la suite, Nicolas s'est intéressé à la réaction d'addition du chlorure de vinylmagnésium sur l'amide de Weinreb **54**. Le rendement obtenu par Lise était moyen (Tableau 4, entrée 1) et des problèmes de reproductibilité avaient également été observés. Or, il est connu dans la littérature que le produit de la réaction subit souvent une addition 1,4 par l'amine de Weinreb présente dans le milieu réactionnel, donnant lieu à un produit secondaire.²⁷ Afin de remédier à ce problème, les auteurs suggèrent l'emploi d'un réactif de Grignard plus encombré, tel que le chlorure ou le bromure de 1-propénylmagnésium. Étant donné que l'étape suivante dans la synthèse de l'hodgsonox est une fermeture de cycle par métathèse et que la substitution sur la double liaison sera perdue lors de cette étape, il n'y a pas de problème à utiliser ce réactif de Grignard. Ainsi, l'emploi du chlorure de 1-propénylmagnésium, bien qu'avec un plus grand excès, a permis d'améliorer le rendement de cette réaction de manière notable, soit de 47 à 87%, (entrée 2).

²⁷ Abrunhosa-Thomas, I.; Roy, O.; Barra, M.; Besset, T.; Charlard, P.; Troin, Y. *Synlett* **2007**, 1613–1615.

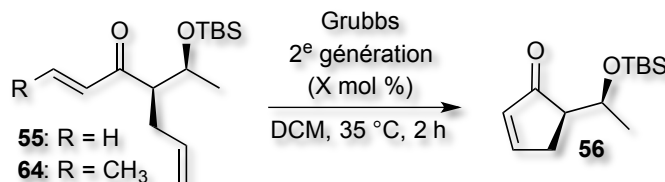
Tableau 4. Addition d'un organomagnésien sur le substrat amide de Weinreb **54** :
modification apportée par Nicolas Lévaray



<i>Entrée</i>	<i>Substrat</i>	<i>X</i>	<i>T / t</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	55	2	23 °C / 5 h	47
2	64	5	0 °C / 2 h	87

Étant donné qu'un nouveau substrat a été synthétisé, les conditions réactionnelles pour l'étape suivante, soit la fermeture de cycle par métathèse, ont dû être révisées avec l'énone **64**. Ainsi, le rendement réactionnel a pu être augmenté d'environ 20% tout en diminuant légèrement la charge catalytique, soit de 3 à 2,5 mol % (Tableau 5).

Tableau 5. Nouvelles conditions réactionnelles pour la fermeture de cycle par métathèse de l'énone **64**

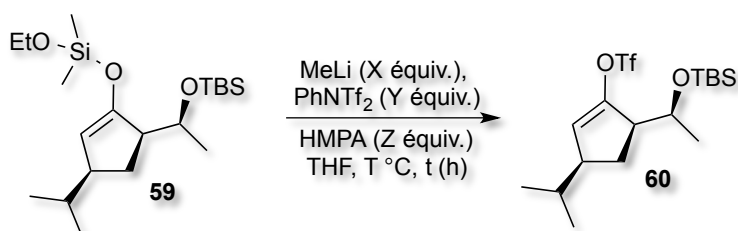


<i>Entrée</i>	<i>Substrat</i>	<i>X</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	55	3	63
2	64	2,5	84

Nicolas s'est par la suite intéressé à la réaction de formation de l'énolate de trifluorométhanesulfonate **60**. Les résultats obtenus auparavant par Lise n'étaient pas reproductibles et le rendement était modeste. Une cause probable à ces problèmes est la présence de sels de lithium insolubles dans le milieu réactionnel. Pour y remédier, l'ajout

d'hexaméthylphosphoramide (HMPA) est proposé dans la littérature.²⁸ L'HMPA est un solvant aprotique très polaire qui est largement utilisé comme additif dans la chimie des organolithiens pour sa forte capacité à coordonner les atomes de lithium et à rompre les agrégats salins. Ainsi, l'ajout d'aussi peu que 0,2 équivalent d'HMPA dans la réaction de formation de l'énolate de trifluorométhanesulfonate **60**, combiné avec une diminution de la température réactionnelle à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a non seulement permis d'augmenter le rendement, mais aussi de diminuer le temps de réaction de 15 h (Tableau 6).

Tableau 6. Améliorations apportées par Nicolas Lévaray pour la formation de l'énolate de trifluorométhanesulfonate **60**



<i>Entrée</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	<i>T (°C) / t (h)</i>	<i>Rdt (%)</i>
1^(a)	1,1	1,5	0	-20 / 17	52
2^(b)	1,15	1,5	0,2	-78 / 2	97

^(a) Résultats obtenus par Lise Bréthous. ^(b) Résultats obtenus par Nicolas Lévaray

²⁸ Sikorski, W. H.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6527–6535.

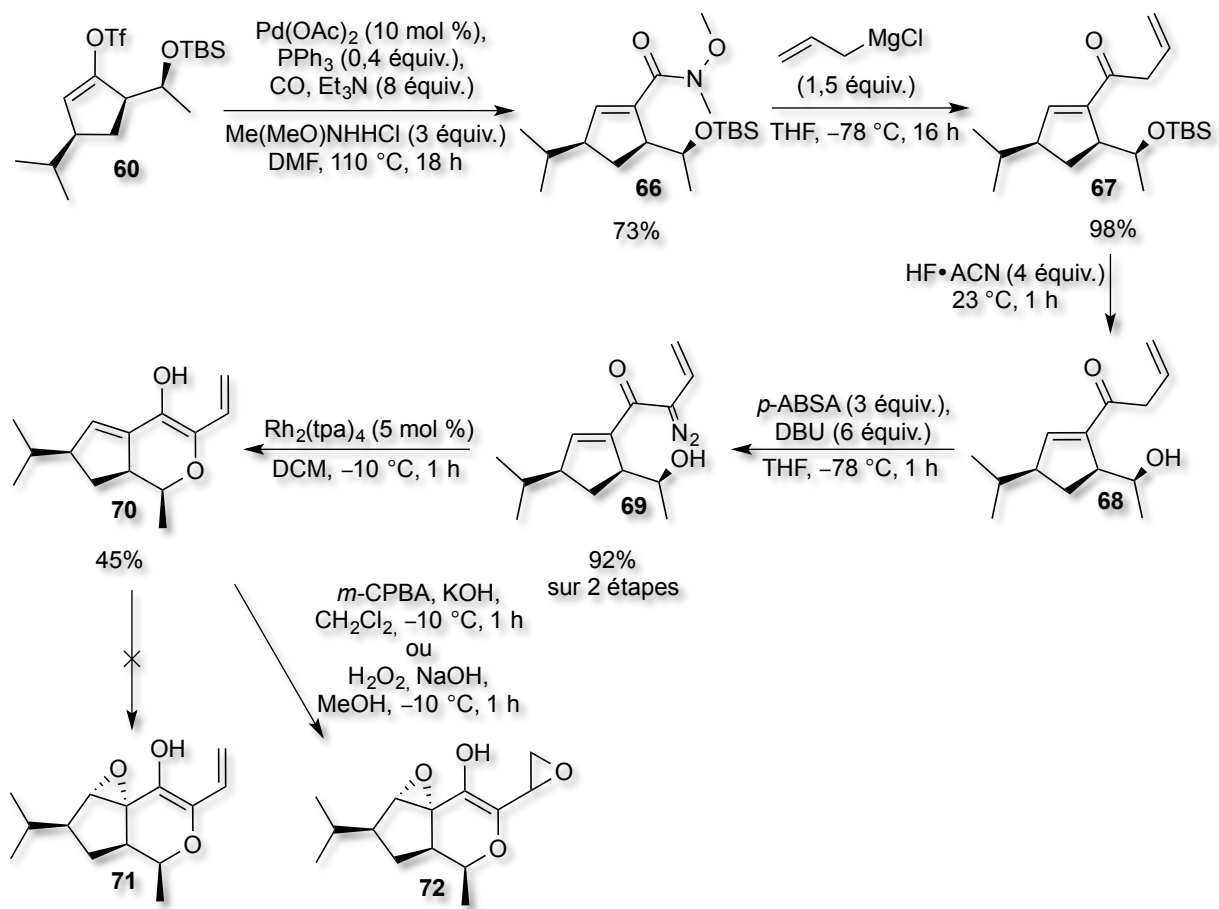
Contributions apportées par le Dr. Yingdong Lu et la Dr. Sonia Diab

Le Dr. Yingdong Lu²⁹ et la Dr. Sonia Diab³⁰ ont travaillé l'un à la suite de l'autre sur les dernières étapes de synthèse de l'hodgsonox. La voie a été modifiée à partir du triflate **60**, tel qu'illustré dans le Schéma 13 ci-dessous. Deux transformations en un seul pot, soit une carbonylation sous atmosphère de CO et une addition de l'amine de Weinreb, ont permis d'obtenir l'amide **65** avec un bon rendement de 73%. L'énone **66** est ensuite obtenue suite à l'addition du chlorure de vinylmagnésium sur l'amide **65**. Par la suite, l'alcool secondaire est déprotégé par traitement avec l'acide fluorhydrique (HF•ACN). Le diazo **68** est alors obtenu suite à une réaction de transfert de diazo, et cela avec un excellent rendement de 92% sur deux étapes. Après avoir essayé un grand nombre de complexes de Rh(II), le meilleur résultat obtenu par la Dr. Sonia Diab a été avec le Rh₂(TPA)₄ à hauteur de 5 mol %. Ce catalyseur a permis d'obtenir l'énol cyclique **69** avec un rendement modéré de 45% et ce sur une petite échelle (quelques mg). Cependant, les essais d'époxydation de la double liaison endocyclique n'ont pas fonctionnés, menant plutôt au diépoxyde **72**.

²⁹ Lu, Y. Travaux non publiés.

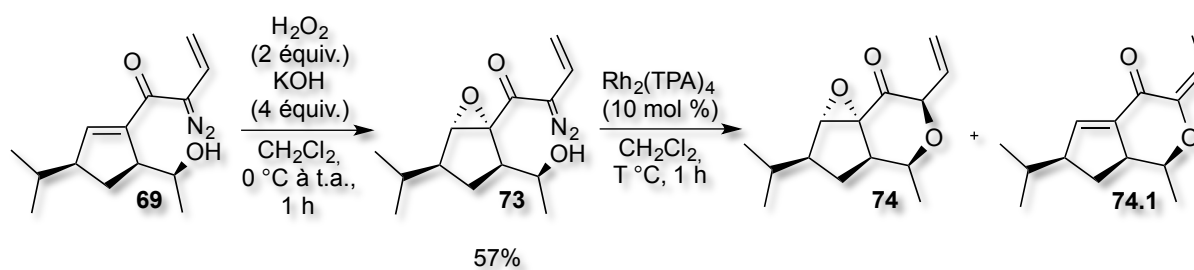
³⁰ Diab, S. Travaux non publiés.

Schéma 13. Modifications apportées par le Dr. Yingdong Lu et la Dr. Sonia Diab



Sonia a par la suite entrepris d'effectuer l'époxydation sur le composé diazo **69**. L'époxyde **73** a ainsi été obtenu avec un rendement moyen de 57% (Schéma 14). Aucune étude des conditions réactionnelles n'a été effectuée pour cette réaction. Finalement, elle a effectué deux tests pour l'insertion O–H intramoléculaire catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ à hauteur de 10 mol %. À une température réactionnelle de -10°C , une conversion totale a été observée mais le composé **74.1** a été obtenu après purification sur gel de silice. À une température réactionnelle de 40°C , une conversion totale a été observée avec détection du composé désiré **74**. C'est à cette étape de la synthèse que les travaux de la Dr. Sonia Diab ont pris fin.

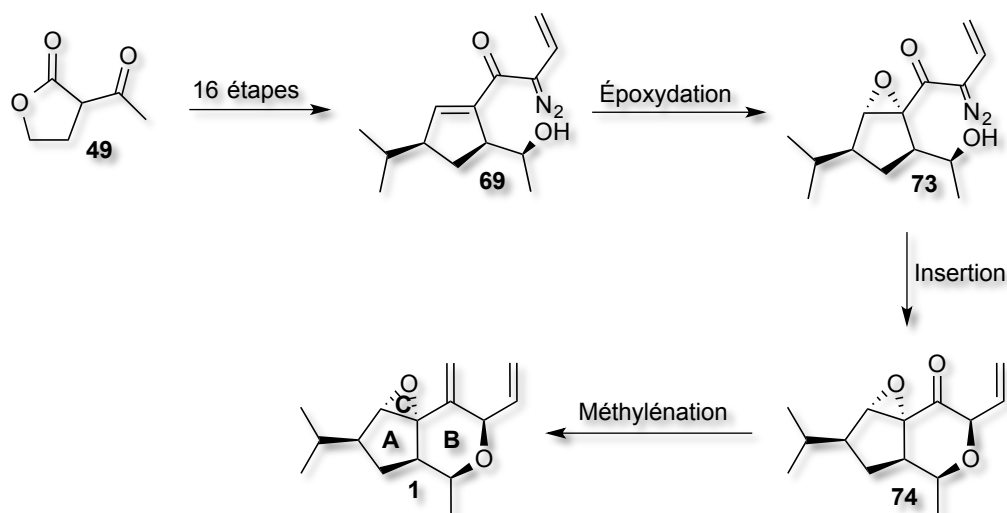
Schéma 14. Étude des conditions réactionnelles par la Dr. Sonia Diab pour l'époxydation du diazo **69** et l'insertion O-H de l'époxyde **73**



1.6 Objectifs de recherche et stratégie de synthèse

Étant donné que la synthèse de l'hodgsonox fonctionnait bien jusqu'au précurseur diazo de l'insertion O–H intramoléculaire, les efforts ont été concentrés sur les dernières étapes. L'objectif de départ est de trouver des conditions qui permettraient de former les cycles B et C de l'hodgsonox. Pour ce faire, trois réactions restent à explorer dont l'ordre est à déterminer. Il s'agit de l'époxydation de la double liaison du cycle A, l'insertion O–H intramoléculaire et la méthylation (Schéma 15). Afin d'arriver à ces étapes, toutes les étapes précédentes doivent être explorées et améliorées si nécessaire. Le chapitre suivant résume tous les travaux qui ont été effectués par l'auteure vers la synthèse de l'hodgsonox, toujours à la lumière des travaux antérieurs dans le groupe de recherche de la Pr. Lebel.

Schéma 15. Stratégie de synthèse de départ

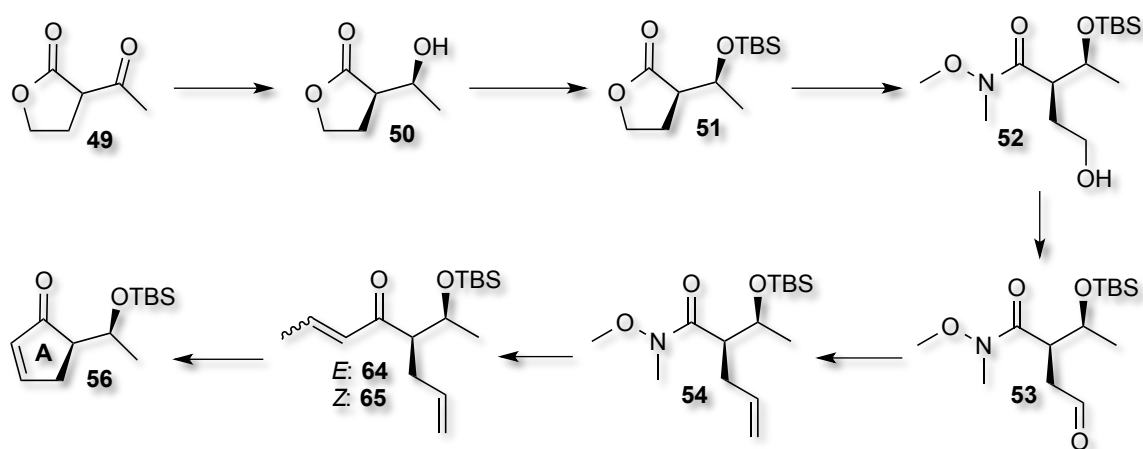


Chapitre 2 : Vers la synthèse de l'hodgsonox

2.1 Synthèse du cycle à cinq chaînons de l'hodgsonox

La synthèse du cycle **A** de l'hodgsonox requiert six étapes qui seront toutes présentées dans les prochaines pages (Schéma 16). Ces étapes sont l'hydrogénation de Noyori, la protection de l'alcool secondaire par un groupement TBS, l'ouverture de la lactone par l'addition de l'amine de Weinreb, l'oxydation de l'alcool primaire formé en aldéhyde correspondant, la méthylation de cet aldéhyde, l'addition d'un réactif de Grignard et enfin la métathèse de Grubbs. L'auteur de ce mémoire a suivi les procédures qui ont été développées par Lise Bréthous²⁶ et celles améliorées de Nicolas Lévaray²⁵, le Dr. Yingdong Lu²⁹ et la Dr. Sonia Diab³⁰ et y a apporté quelques ajustements.

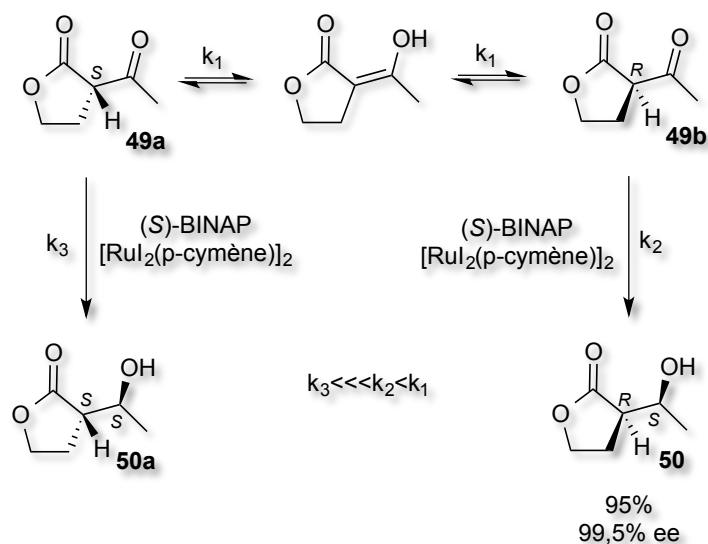
Schéma 16. Synthèse du cycle **A** de l'hodgsonox



2.1.1 Hydrogénation de Noyori

La première étape de la synthèse est la résolution cinétique dynamique de l' α -acétylbutyrolactone par l'hydrogénation de Noyori, catalysée par un complexe de rhodium avec le ligand (*S*)-BINAP.³¹ L'énantiomère *R* (**49b**) réagit avec ce complexe à une vitesse beaucoup plus grande que l'énantiomère *S* (**49a**), tel qu'illustré par le Schéma 17 ci-dessous. C'est grâce à cette différence de réactivité que le produit (*R*)-3-((*S*)-1-hydroxyethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**50**) est obtenu avec 95% de rendement et 99.5% ee.

Schéma 17. Résolution cinétique dynamique de l' α -acétylbutyrolactone (**49**)



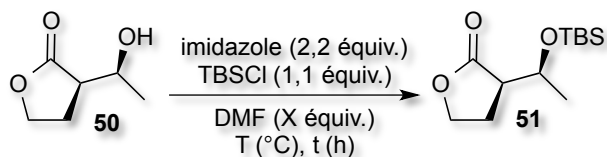
Aucune modification n'a été apportée aux conditions réactionnelles préalablement rapportées par le Dr. Yingdong Lu²⁹ qui s'était basé sur les conditions de Lise Bréthous²⁶. Cependant, une tentative de diminution du temps réactionnel a été effectuée en augmentant la température réactionnelle à 60 °C, ce qui a mené à la formation d'environ 10% du composé diastéréoisomère thermodynamique **50a** (analyse GC-MS). La réaction a été réalisée sur la capacité maximale de l'autoclave, qui est de 920 mmol. Cette échelle est près de dix fois plus élevée que celle sur laquelle Lise Bréthous, Nicolas Lévaray et le Dr. Yingdong Lu ont effectué la réaction.

³¹ Kitamura, M.; Tsukamoto, M.; Bessho, Y.; Yoshimura, M.; Kobs, U.; Widhalm, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649–6667.

2.1.2 Protection de l'alcool secondaire **50**

L'alcool secondaire **50** formé lors de l'hydrogénation de Noyori est protégé par un groupement TBS. Les conditions établies par Nicolas Lévaray²⁵ nécessitaient 3 j de réaction à 70 °C (Tableau 7, entrée 1). Il a été possible de réduire considérablement le temps de réaction simplement en concentrant le milieu réactionnel d'un facteur de deux tout en baissant la température à 23 °C, tel que décrit dans la littérature (entrée 2).³² Dans les deux cas, un rendement brut quantitatif est obtenu. Une baisse de rendement de 6% est observée lorsque le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice en utilisant les conditions de Nicolas (entrée 1). Étant donné que le brut réactionnel est suffisamment propre d'après les analyses RMN ¹H, GC-MS et CCM, il a été décidé de procéder directement à la réaction suivante.

Tableau 7. Protection de l'alcool secondaire **50** par un groupement TBS



<i>Entrée</i>	<i>X</i>	<i>T (°C)</i>	<i>t (h)</i>	<i>Rdt brut (%)</i>	<i>Rdt isolé (%)</i>
1*	19,6	70	72	Quant.	94
2	8,9	23	16	Quant.	-

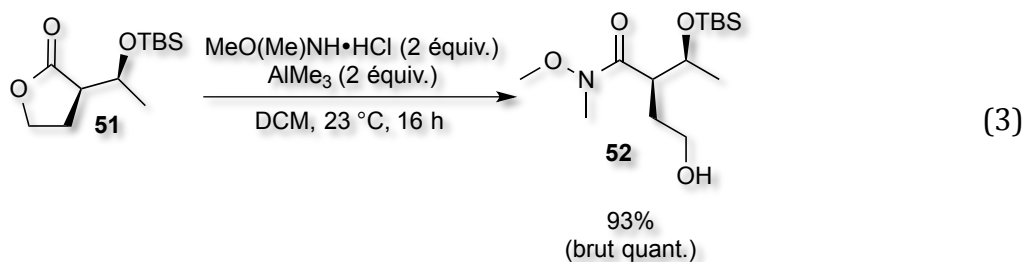
* Résultats obtenus par l'auteure en utilisant les conditions réactionnelles établies par Nicolas Lévaray.

³² Trost, B. M.; Jerome Waser, J.; Meyer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16424–16434.

2.1.3 Ouverture de la lactone **51**

Il est connu que l'addition d'un organolithien ou d'un organomagnésien sur un ester ou un chlorure d'acide ne conduit pas à la cétone désirée avec un bon rendement. Cela est dû à la réactivité élevée de l'intermédiaire cétone qui subit une deuxième addition, menant à l'alcool correspondant. Une manière efficace d'arrêter l'alkylation à la cétone est de passer par la formation d'un amide de Weinreb-Nahm.³³ Lors de l'addition d'un composé organométallique sur l'amide de Weinreb, un chélate stable se forme et empêche une deuxième addition de se produire. Cette méthode de synthèse de cétones a été découverte en 1981 par Steven M. Weinreb et Steven Nahm.

C'est cette méthode qui a été retenue par Lise Bréthous²⁶, qui a dans un premier temps synthétisé l'amide **52** en additionnant l'amine de Weinreb sur la lactone **51** en présence de triméthylaluminium (AlMe_3). Ses conditions ont été reprises par l'auteure du présent mémoire (Éq. 3). Une conversion complète est observée avec un excellent rendement isolé de 93% (rendement brut quantitatif). Le brut réactionnel est très propre; les sous produits ($\text{CH}_4(\text{g})\uparrow$ et $\text{Al}(\text{OH})\text{Cl}_2(\text{s})\downarrow$) sont presque entièrement éliminés lors du traitement aqueux. Il a donc été décidé de passer directement à la réaction suivante sans purification supplémentaire du brut réactionnel par chromatographie flash sur gel de silice.



³³ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron* **1981**, 22, 3815–3818.

2.1.4 Oxydation de l'alcool primaire 52

Les alcools primaires peuvent être oxydés en aldéhydes ou en acides carboxyliques, dépendamment des conditions réactionnelles. Afin d'arrêter l'oxydation à l'aldéhyde, des conditions anhydres sont normalement nécessaires, de manière à éviter la formation de l'intermédiaire aldéhyde hydraté (Schéma 18). Plusieurs réactifs décrits dans la littérature sont capables d'effectuer ce type d'oxydation et sont présentés au Tableau 8.

Schéma 18. Oxydation d'un alcool primaire en acide carboxylique

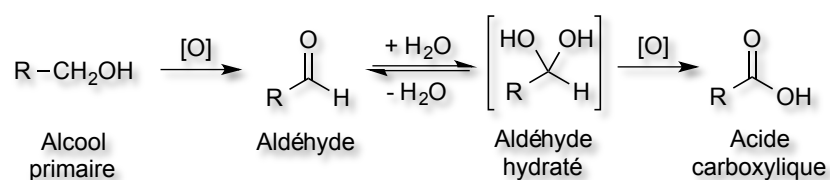


Tableau 8. Liste non-exhaustive de réactifs pour l'oxydation d'alcools primaires en aldéhydes

Type de réactif	Réactif	Nom de la réaction
Réactif à base de chrome	Réactif de Collins CrO ₃ •Py ₂ (PDC ou PCC)	Oxydation de Collins ³⁴
DMSO activé par réaction avec un électrophile	Oxalyl chloride Carbodiimide Complexe SO ₃ •Py	Oxydation de Swern ³⁵ Oxydation de Pfitzner-Moffatt ³⁶ Oxydation de Parikh-Doering ³⁷
Composé d'iode hypervalent	Periodinane de Dess-Martin Acide-2-iodobenzoïque	Oxydation de Dess-Martin ³⁸
Oxydant catalytique + co-oxydant stœchiométrique	TPAP catalytique avec un excès de NMO (2,2,6,6-tétraméthylpiperidine-1-yl)oxydanyle (TEMPO) catalytique en présence d'un excès de NaOCl	Oxydation de Ley-Griffith ³⁹ Oxydation d'Anelli ⁴⁰

Les conditions d'oxydation qui ont été sélectionnées par Nicolas Lévaray²⁵ pour synthétiser l'aldéhyde **53** sont celles d'Anelli.⁴¹ Il s'agit d'une méthode éco-compatible puisque les produits secondaires de la réaction sont bénins pour l'environnement (NaCl).

³⁴ (a) Collins, J. C.; Hess, W. W.; Frank, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3363–3366 (b) Zhang, F.-M.; Peng, L.; Li, H.; Ma, A.-J.; Peng, J.-B.; Guao, J.-J.; Yang, D.; Hou, S.-H.; Tu, Y.-Q.; Kitching, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 10846–10850;

³⁵ (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651; (b) Saidhareddy, P.; Ajay, S.; Shaw, A. K. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 4253–4259.

³⁶ (a) Pfitzner, K. E.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3027–3028; (b) Lee, T. V. *Comp. Org. Syn.* **1991**, *7*, 291–303; (c) Lartia, R.; Constant, J.-F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 705–710.

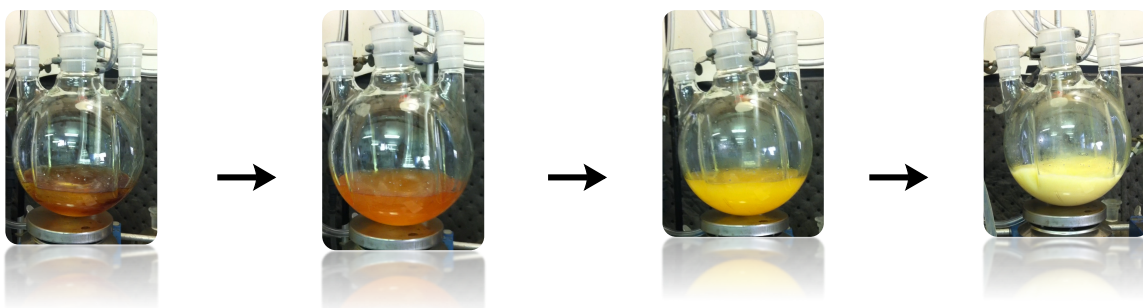
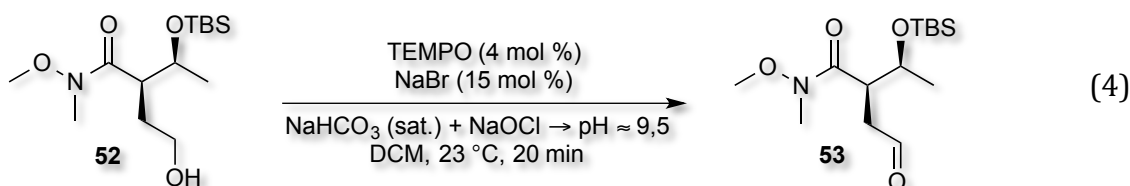
³⁷ (a) Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507; (b) Nicolaou, K. C.; Peng, X.-S.; Sun, Y.-P.; Polet, D.; Zou, B.; Lim, C. S.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10587–10597; (c) Khan, I. A.; Saxena, A. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 294–299; (d) Sennari, G.; Hirose, T.; Iwatsuki, M.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8715–8718.

³⁸ (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; (b) Bera, S.; Das, S. K.; Saha, T.; Panda, G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 146–149; (c) Lazarski, K. E.; Moritz, B. J.; Thomson, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10588–10599.

³⁹ (a) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627; (b) Moore, P. W.; Mirzayans, P. M.; Williams, C. M. *Chem. Euro. J.*, **2015**, *21*, 3567–3571.

⁴⁰ (a) Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559–2562; (b) Cao, Q.; Dornan, L. M.; Rogan, L.; Hughes, N. L.; Muldoon, M. J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4524–4543.

Les conditions réactionnelles rapportées par Nicolas Lévaray ont été conservées mais en accordant une attention particulière au pH du milieu réactionnel. Celui-ci est ajusté selon la quantité de solution aqueuse saturée de NaHCO₃ ajoutée à l'eau de Javel. Ce facteur s'est avéré avoir un grand impact sur le temps et l'efficacité de la réaction. Avec un pH d'environ 9,5, la réaction est beaucoup plus rapide et une conversion complète est observée par suivi GC-MS après seulement 20 min de réaction. Un changement de couleur dans le temps du mélange réactionnel est observé de manière simultanée. Il passe d'une solution rouge hétérogène biphasique à une émulsion blanche-vanille, indiquant la fin de la réaction (Éq. 4). C'est le catalyseur TEMPO qui donne la couleur rouge caractéristique au début de la réaction. Ainsi, le changement de couleur indiquerait vraisemblablement un changement d'état d'oxydation du catalyseur.



L'aldéhyde obtenu est très propre; tous les sous-produits de la réaction sont éliminés lors du traitement aqueux. Toutefois, il est préférable de l'engager directement dans l'étape suivante car il a tendance à se dégrader plus ou moins rapidement lorsque sous forme concentrée, et ce même à basse température.

⁴¹ (a) Siedlecka, R.; Skarzewski, J. *Synlett* **1996**, 757–758; (b) Skarzewski, J.; Siedlecka, R.; Wojaczyńska, E.; Zielińska-Blajet, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, 13, 2105–2111; (c) Ryland, B. L.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8824–8838.

2.1.5 Méthylénation

Il existe un grand nombre de méthodes d'oléfination, parmi lesquelles on dénombre la réaction de Wittig⁴², de Horner-Wadsworth-Emmons⁴³, de Peterson⁴⁴, de Julia-Lythgoe⁴⁵, de McMurry⁴⁶ et de Petasis⁴⁷. Les réactifs qui sont utilisés pour chacune de ces méthodes sont respectivement les ylures de phosphore, les phosphonates, les silanes, les sulfones, les complexes de titane et les complexes de carbène. Dans le cas de la synthèse de l'hodgsonox, c'est la réaction de Wittig qui avait été utilisée par Lise Bréthous²⁶. Le NaHMDS est utilisé comme base dans le THF à 70 °C. L'alcène terminal **54** est ainsi obtenu avec un rendement global de 58% sur deux étapes (avec la réaction d'oxydation) (Schéma 19).

⁴² (a) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chemische Berichte* **1954**, *87*, 1318–1330 ; (b) Hale, K. J.; Wanh, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2154–2157.

⁴³ (a) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Ber.* **1958**, *91*, 61–63; (b) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. Klahre, G. *Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505; (c) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738; (d) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *Org. Synth., Coll. Vol. 5*, **1973**, 547; *Vol 45*, **1965**, 44; (e) Wadsworth, W. *Org. React.* **1977**, *25*, 73–253; (f) Kotkar, S. P.; Chavan, V. B.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1001–1004.

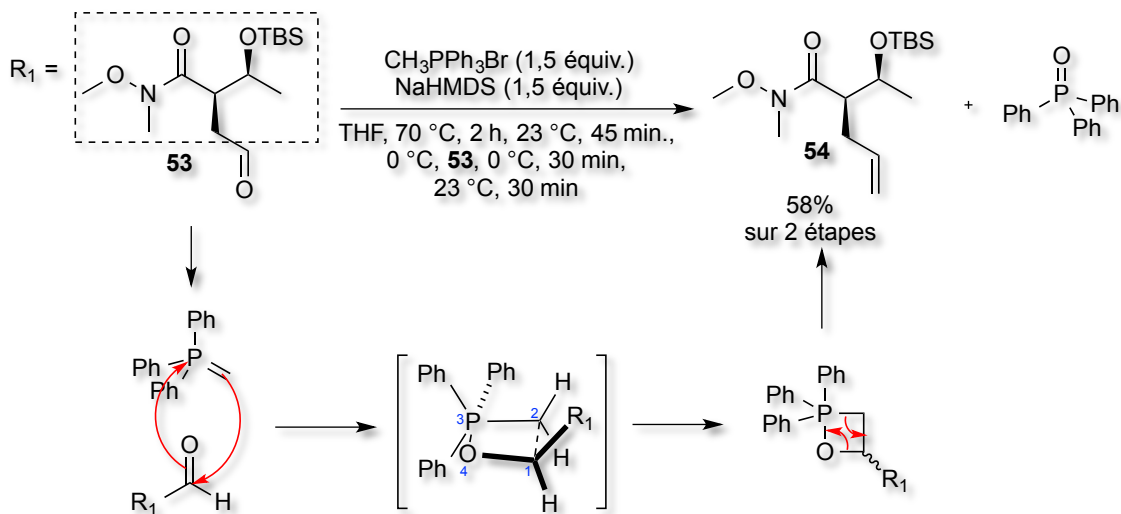
⁴⁴ (a) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784; (b) Ager, D. *J. Org. React.* **2004**, *38*; (c) Hamlin, T. A.; Kelly, C. B.; Cywar, R. M.; Leadbeater, N. E. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1145–1155.

⁴⁵ (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, *14*, 4833–4836; (b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 829–834; (c) Peddikotla, P.; ChittiBoyina, A. G.; Khan, I. A. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 3217–3223.

⁴⁶ (a) McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708–4709; (b) Abdellatif, K. R. A.; Belal, A.; Omar, H. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4960–4963.

⁴⁷ (a) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392–6394; (b) Stefan, K.; Holger, L.; Horst, K. *Synlett* **2011**, *14* 1978–1982.

Schéma 19. Méthylénation de l'aldéhyde **53** dans les conditions de Wittig



Pour fin de comparaison, Clément Audubert, étudiant actuel au doctorat au groupe de la Pr. Lebel, a entrepris dans le cadre de son projet d'effectuer la méthylation sous les conditions de Lebel. Les résultats qu'il a obtenus sont présentés au Tableau 9 ci-dessous. Trois catalyseurs ont été testés lors de cette étude, soit le CuCl , le CuBr et le catalyseur de Wilkinson. Le meilleur rendement a été obtenu avec le CuCl à hauteur de 5 mol % et est de 59%. Ces résultats sont relativement semblables à ceux obtenus avec les conditions de Wittig.

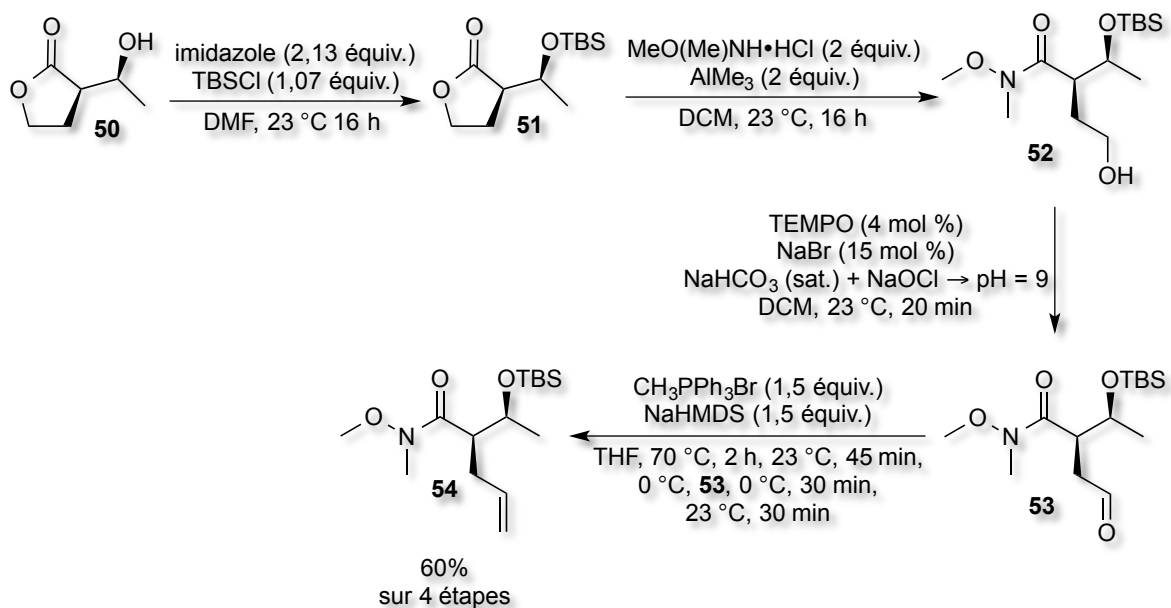
Tableau 9. Conditions de Lebel pour la méthylation de l'aldéhyde; résultats de Clément Audubert

<i>Entrée</i>	<i>i-PrOH</i> (<i>équiv.</i>)	<i>PPh₃</i> (<i>équiv.</i>)	<i>TMSCHN₂</i> (<i>équiv.</i>)	<i>Catalyseur</i> (<i>mol %</i>)	<i>T °C / t</i> (<i>h</i>)	<i>Conv.*</i> (<i>%</i>)	<i>Rdt isolé</i> (<i>%</i>)
1	1,1	1,1	1,1	CuCl (5)	60/1,5	87,7	59
2	1,1	1,1	1,1	CuBr (5)	60/2	73	-
3	1,5	1,5	1,5	Rh(PPh ₃) ₃ Cl (2,5)	45/2	89	56
4	1,5	1,5	1,5	Rh(PPh ₃) ₃ Cl (2,5)	60/0,75	90	49

* Les conversions ont été déterminées par analyse GC-MS.

Lorsque les quatre réactions à partir de l'alcool **50** sont effectuées sans purification des intermédiaires, un gain en rendement est observé (Schéma 20). En effet, un rendement global sur quatre étapes de 60% est obtenu, ce qui représente un gain de 9% en rendement par rapport à lorsqu'une purification par colonne chromatographique sur gel de silice est effectuée après chaque étape de synthèse.

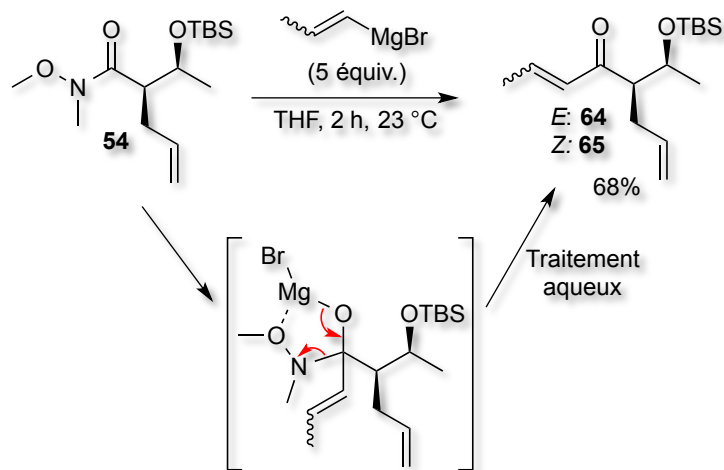
Schéma 20. Synthèse en chaîne de l'alcène **54** à partir de l'alcool **50**



2.1.6 Addition d'un Grignard sur l'amide de Weinreb **54**

Tel que mentionné au point 2.1.3, la formation d'un amide de Weinreb permet d'effectuer une mono-addition d'un composé organométallique, puisqu'un chélate stable à cinq chaînons se forme et empêche une deuxième addition de se produire.^{33,48} Le mécanisme de la formation des énones **64** et **65** exploitant ce principe est présenté au Schéma 21 ci-dessous. Les conditions réactionnelles établies par Nicolas Lévaray²⁵ ont été utilisées pour cette étape. Le bromure de 1-propénylmagnésium est utilisé en tant que mélange d'isomères *E* et *Z* et donne un mélange d'isomères (**64** et **65**) suite à l'addition. Un rendement moyen de 68% est obtenu pour cette réaction avec 5 équivalents de réactif de Grignard. L'isomère **64** a par la suite été isolé par chromatographie sur gel de silice pour fin de caractérisation. On remarque une baisse de rendement par rapport à celui obtenu par Nicolas Lévaray pour cette réaction. Cette baisse est peut être due à un changement d'échelle.

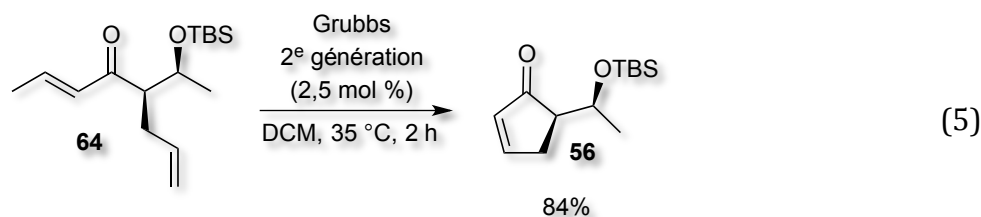
Schéma 21. Mécanisme de l'addition du bromure de 1-propénylmagnésium sur l'amide **54**



⁴⁸ Qu, B.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7117–7119.

2.1.7 Métathèse et formation du cycle A à cinq chaînons

Le cycle à cinq chaînons est obtenu par une réaction de métathèse d'oléfines. La réaction de fermeture de cycle par métathèse, ou RCM, est une réaction faisant intervenir deux alcènes et qui permet de former des cycles.⁴⁹ C'est une méthode de choix pour la synthèse de cycles à 5, 6, voir même 7 et 8 chaînons, qui sont complexes à former par les voies de synthèses classiques. Le premier catalyseur au ruthénium bien défini pour la métathèse d'oléfines a été découvert en 1993 par Grubbs et son équipe.⁵⁰ Depuis, il a développé d'autres catalyseurs de 2^{ème} génération (Figure 10). Les catalyseurs de Grubbs ont la particularité de tolérer plusieurs groupements fonctionnels, d'être tolérants à l'air et compatible avec une large gamme de solvants.^{51,52} Les conditions établies par Nicolas pour cette réaction sont présentées à l'équation 5 ci-dessous.



La réactivité de différents catalyseurs de ruthénium a été comparée afin de sélectionner le meilleur pour la synthèse de l'énone **56**. Ainsi, trois catalyseurs de Grubbs ont été choisis pour l'étude comparative. Il s'agit des catalyseurs Hoveyda Grubbs 1^{ère} et 2^{ème} génération ainsi que du catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération.⁵³ De plus, la charge catalytique a été diminuée à 0,5 mol % au lieu de 2,5 mol %.

⁴⁹ Monfette, S; Fogg, D. E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783–3816.

⁵⁰ Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856–9857.

⁵¹ Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787.

⁵² Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29.

⁵³ Hamad, F. B.; Sun, T.; Xiao, S.; Verpoort, F. *Coordin. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2274–2292.

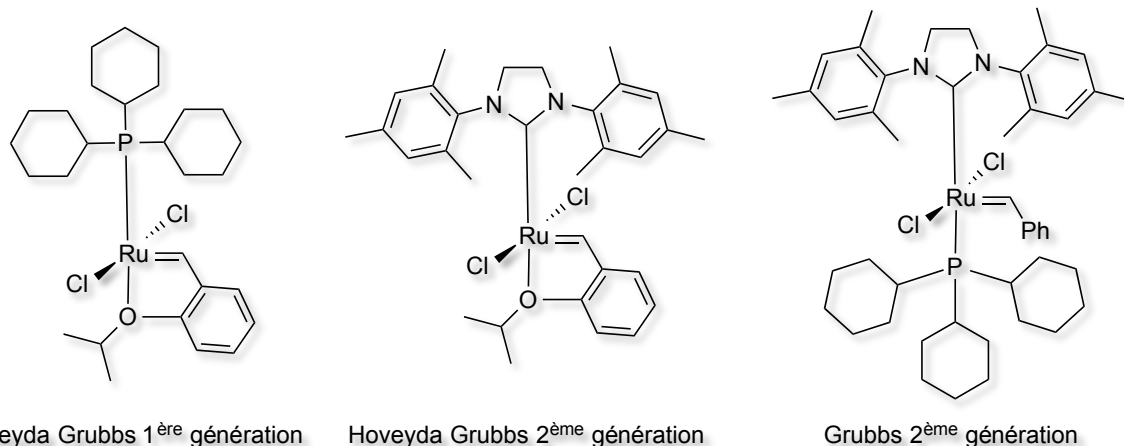


Figure 10. Structure des catalyseurs de Hoveyda Grubbs 1^{ère} et 2^{ème} générations et Grubbs 2^{ème} génération

D'après la théorie, plus les ligands phosphines sont encombrants et donneurs d'électrons et plus les halogènes sont petits et accepteurs d'électrons, plus le catalyseur est actif ou a un grand « turn over number ». ⁵⁴ Les ligands NHC sont significativement plus volumineux et plus électrodonneurs que les ligands trihexylphosphine et forment d'excellentes bases de Lewis. ⁵⁵ Ainsi, l'échelle de réactivité de ces trois catalyseurs devrait être la suivante : Hoveyda Grubbs I < Hoveyda Grubbs II < Grubbs II.

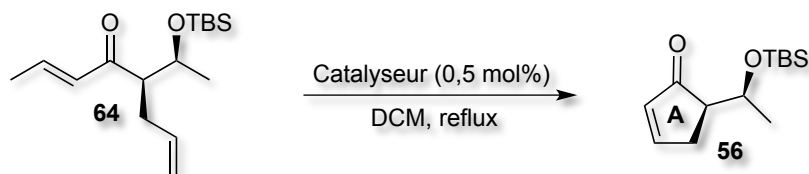
Les résultats obtenus expérimentalement sont présentés au Tableau 10 et semblent plus ou moins concorder avec l'échelle de réactivité établie. Le catalyseur Hoveyda Grubbs I possède une activité plus de quatre fois plus lente que les deux autres, avec un rendement de 86% après 26 h de réaction (entrée 1). Les catalyseurs Hoveyda Grubbs 2^{ème} génération et Grubbs 2^{ème} génération présentent quant à eux une activité identique avec un rendement de 89% après 6 h de réaction (entrées 2 et 3). Ces résultats suggèrent que l'encombrement stérique des ligands du catalyseur Hoveyda Grubbs II soit plus important que celui des ligands du catalyseur Grubbs II, de manière telle que la réactivité de ces deux catalyseurs s'égalise. À la lumière de ces résultats, le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération a été retenu pour la synthèse de l'énone **56**. Bien que l'échelle sur laquelle a été effectué cette étude comparative soit dix fois plus petite que celle des résultats de Nicolas, il a été possible de diminuer la

⁵⁴ Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887–3897.

⁵⁵ Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.

charge catalytique d'un facteur de cinq tout en conservant un très bon rendement. Pour les tests comparatifs, l'isomère **64** a été utilisé. Cependant, la réaction a été réeffectuée en utilisant un mélange d'isomères **64** et **65** avec les conditions de l'entrée 3 et des rendements similaires ont été obtenus.

Tableau 10. Comparaison de la réactivité des catalyseurs Hoveyda Grubbs 1^{ière} génération, Hoveyda Grubbs 2^{ème} génération et Grubbs 2^{ème} génération pour la réaction de métathèse de l'énone **64**



<i>Entrée</i>	<i>Catalyseur</i>	<i>SM (mmol)</i>	<i>Temps (h)</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	Hoveyda Grubbs 1 ^{ière} génération	12,4	26	86
2	Hoveyda Grubbs 2 ^{ème} génération	12,4	6	89
3	Grubbs 2^{ème} génération	12,4	6	89

Le cycle A de l'hodgsonox a ainsi été obtenu en six étapes de synthèse avec un rendement global de 37%. Les résultats obtenus pour la synthèse des cycles B et C seront présentés et discutés dans les prochaines sections.

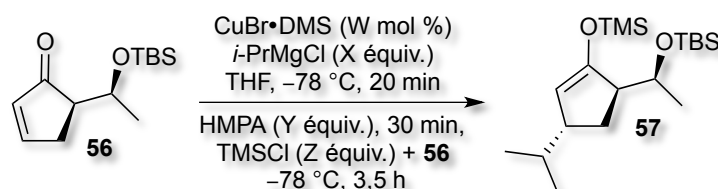
2.2 Formation des cycles B et C de l'hodgsonox

2.2.1 Addition conjuguée-1,4 d'un cuprate

Parmi les composés organométalliques, les organocuprates sont d'une grande utilité en synthèse organique. Ils permettent d'effectuer des réactions qui ne sont pas possibles ou pas efficaces avec d'autres métaux de transitions. Parmi ces réactions, on trouve l'addition conjuguée-1,4 sur un accepteur de Michael.⁵⁶

En raison de son efficacité, c'est cette réaction qui a été utilisée par Lise Bréthous²⁶, dans la synthèse de l'hodgsonox, pour l'installation du groupement *isopropyle*. Malgré que la stéréochimie obtenue ne soit pas celle désirée, il est possible d'inverser le centre en oxydant l'éther d'énol silylé en l'énone **58** correspondante puis en effectuant une réaction d'hydrosilylation stéréosélective. Ainsi, l'éther d'énol silylé **57** a été obtenu en modifiant légèrement les conditions établies par Lise Bréthous (Tableau 11, entrée 1). Le nombre d'équivalents d'HMPA a été augmenté à deux et celui du TMSCl a été divisé par deux tout en améliorant légèrement le rendement (entrée 2). L'échelle sur laquelle a été effectué la réaction est près de dix fois plus élevée que celle de Lise Bréthous.

Tableau 11. Addition conjuguée de l'*isopropyle* sur le composé **56**



Entrée	W	X	Y	Z	SM (mmol)	Rdt (%)
1*	5	1,4	1,2	5	7,5	83
2	5	1,5	2	2,5	63,6	89

*Résultats obtenus par Lise Bréthous

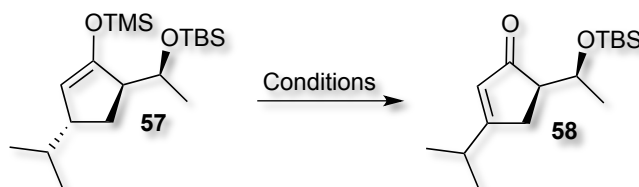
L'éther d'énol silylé **57** est directement soumis aux conditions d'oxydation puisqu'il est sensible à l'air et à l'humidité et donc difficile à conserver.

⁵⁶ Nakamura, E.; Mori, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750–3771.

2.2.2 Oxydation de Saegusa-Ito

L'oxydation de Saegusa-Ito d'un intermédiaire éther d'énol silylé pour donner la cétone α,β -insaturée correspondante a été découverte en 1978 par Takeo Saegusa et Yoshihiko Ito.⁵⁷ C'est une méthode catalytique ou stœchiométrique en palladium. Les résultats obtenus par Lise Bréthous²⁶ (entrée 1), Nicolas Lévaray²⁵ (entrée 2) et la Dr. Sonia Diab³⁰ (entrée 3) pour l'oxydation de Saegusa de l'éther d'énol silylé **57** sont présentés au Tableau 12 ci-dessous. Bien que les temps réactionnels varient selon les conditions, les rendements restent très similaires dans les trois cas et le complexe de palladium est utilisé en quantité stœchiométrique.

Tableau 12. Résultats préalables obtenus pour l'oxydation de Saegusa de l'éther d'énol silylé **57**



Entrée	$Pd(OAc)_2$	Oxone	Solvant	T °C	t (h)	SM (mmol)	Rdt (%)
1 ^a	1	-	CH ₃ CN	23	18	4,7	80
2 ^b	1,2	-	C ₆ H ₆	70	12	1	80
3 ^c	1	1	CH ₃ CN	70	48	---	74

^a Résultats de Lise Bréthous²⁶; ^b Résultats de Nicolas Lévaray²⁵; ^c Résultats de la Dr. Sonia Diab³⁰.

Plusieurs méthodes ont été développées afin de rendre cette réaction catalytique en palladium.⁵⁸ Entre autres, le groupe de la Pr. Lebel a développé une méthode d'oxydation

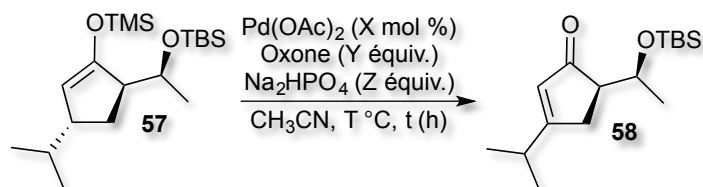
⁵⁷ Yoshihiko, I.; Toshikazu, H.; Takeo, S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013.

⁵⁸ (a) Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013; (b) Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423–2426; (c) Yu, J. Q.; Wu, H. C.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1415–1417; (d) Shimizu, I.; Minami, I.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1797–1800; (e) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5635–5638.

d'intermédiaires éther d'énol silylés catalytique en palladium en utilisant l'oxone (mélange 2:1:1 de $\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) comme oxydant secondaire stœchiométrique et une base tampon.⁵⁹ Pour la synthèse de l'hodgsonox, l'auteure a vérifié que la méthode de la Pr. Lebel ne pouvait être utilisée pour l'oxydation de l'éther d'énol silylé **57**; les résultats sont présentés au Tableau 13. Lorsque 25 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ sont utilisés avec 1 équivalent d'oxone et 1 équivalent de base tampon Na_2HPO_4 dans l'ACN à température ambiante et sous atmosphère d'oxygène, un rendement isolé de 44% est obtenu au bout de 64 h de réaction avec conversion complète du produit de départ (entrée 1). L'expérience contrôle sans base et à reflux n'a donné aucun produit désiré, que ce soit sous atmosphère d' O_2 ou d'Ar, même après conversion complète du produit de départ (entrées 2 et 3). Un produit secondaire majoritaire est formé et, d'après les analyses de masse et d'RMN ^1H , correspondrait au produit d'hydrolyse. Ainsi, la présence de la base est nécessaire dans cette réaction afin de neutraliser la forte acidité de l'acide acétique relargué lors de la réaction et de diminuer la vitesse de la réaction secondaire d'hydrolyse de l'éther d'énol silylé. Enfin, lorsqu'une quantité stœchiométrique de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ est utilisée dans l'acétonitrile à reflux, un très bon rendement de 88% est obtenu au bout de seulement 2 h de réaction (entrée 4). L'oxydation devra donc continuer d'être effectuée avec une quantité stœchiométrique de catalyseur de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Ces dernières conditions ont été légèrement modifiés par rapport à celles préalablement établies par la Dr. Sonia Diab.³⁰ La réaction a ainsi été effectuée sous atmosphère d'oxygène, sans l'ajout d'oxone et le rendement a été augmenté de 14%.

⁵⁹ Lu, Y.; Nguyen, P. L.; Lévaray, N.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 776–779.

Tableau 13. Tests pour la réaction d'oxydation de Saegusa catalytique et stœchiométrique en Pd(II)



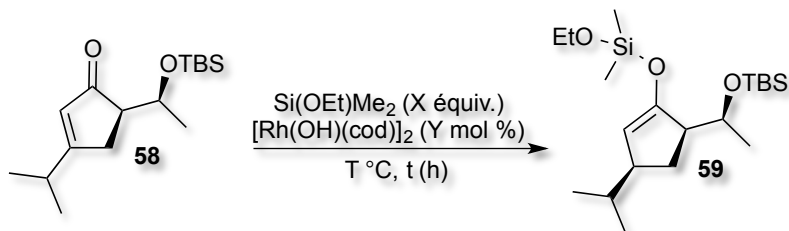
<i>Entrée</i>	O_2	X	Y	Z	T (°C)	t (h)	Rdt (%) [*]
1	oui	25	1	1	23	64	44
2	oui	25	1	0	70	18	0
3	non	25	1	0	70	18	0
4	oui	100	0	0	70	2	88

* Rendement isolé après conversion complète du produit de départ par suivi CCM et GC-MS.

2.2.3 Hydrosilylation

Dans la synthèse de l'hodgsonox, l'hydrosilylation catalysée par un complexe de rhodium a permis d'obtenir le composé éther d'énol silylé **59** avec une diastéréosélectivité totale. L'entrée 1 du Tableau 14 ci-dessous présente le résultat obtenu avec les conditions établies par Lise Bréthous.²⁶ Ainsi, avec 2 équivalents d'alkyle silane, 3 mol % de catalyseur de rhodium et 72 h d'agitation à -30 °C, un rendement de 87% en produit **59** est obtenu avec conversion complète du produit de départ. De façon à diminuer le temps de réaction, la quantité d'alkyle silane a été augmentée à 4 équivalents, la charge catalytique en $[Rh(OH)(cod)]_2$, à 4,5 mol % et la température, à -15 °C (entrée 2). Non seulement le temps réactionnel a été diminué de 52 h mais le rendement est devenu quantitatif.

Tableau 14. Hydrosilylation et formation de l'éther d'énol silylé **59**

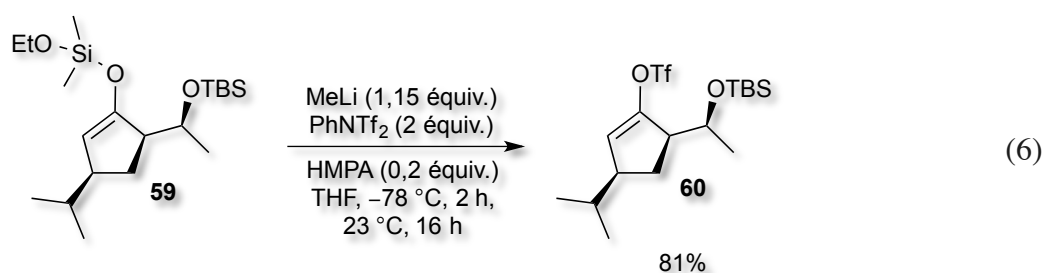


Entrée	X	Y	T / t	Rdt
1	2	3	-30 °C / 72 h	87
2	4	4,5	-15 °C / 19 h	Quant.

Il faut noter que l'éther d'énol silylé **58** est sensible à l'air et à l'humidité et ne peut donc être conservé bien longtemps avant de commencer à dégrader.

2.2.4 Formation du trifluorométhane sulfonate vinylique **60**

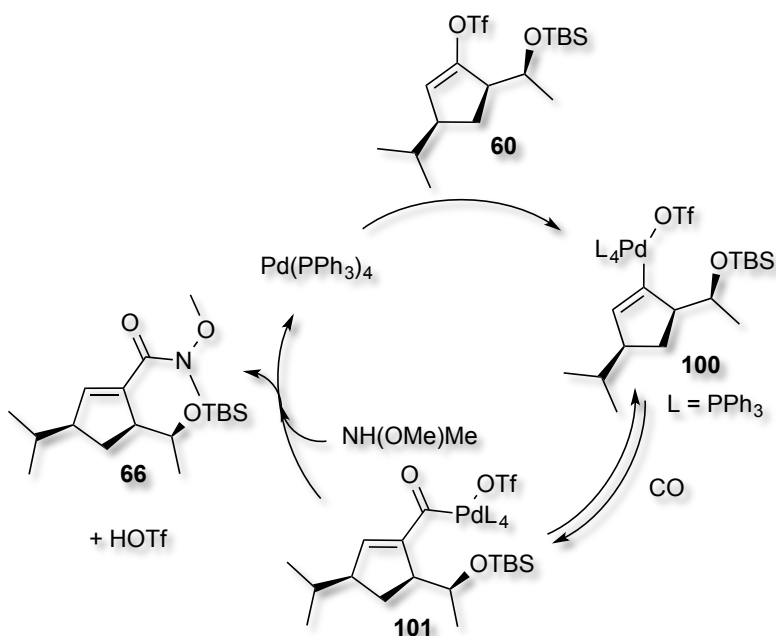
Pour la suite de la synthèse, l'éther d'énol silylé est converti en éther d'énol triflate, ce qui va permettre d'effectuer une réaction de carbonylation et de bâtir le squelette du cycle B de l'hodgsonox. Tel que présenté à l'Éq. 6 ci-dessous, un bon rendement de 81% pour le triflate **60** a été obtenu en utilisant les conditions établies par Nicolas Lévaray.²⁵



2.2.5 Amidocarbonylation catalysée au palladium

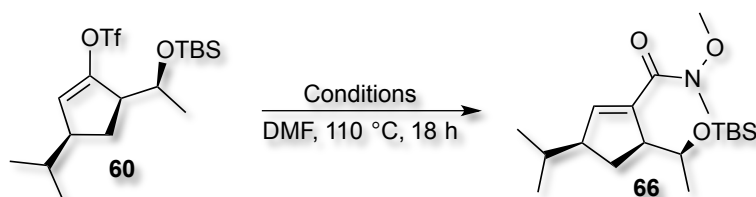
Les travaux du Dr. Yingdong Lu²⁹ avaient permis d'établir qu'il était possible de réaliser une réaction d'amidocarbonylation du composé **60** pour donner le produit **66** (Tableau 15). L'entrée 1 présente les conditions établies par le Dr. Lu avec lesquelles un rendement moyen de 45% est obtenu. L'aldéhyde correspondant constitue le principal sous-produit. Ce dernier provient sans-doute de la protonation de l'intermédiaire **101** avant l'attaque nucléophile de l'amine (Schéma 22).

Schéma 22. Mécanisme de la réaction d'amidocarbonylation de l'énolate de trifluorométhanesulfonate **60** pour la synthèse de l'amide **66**



La première modification qui a été apportée aux conditions réactionnelles a été de pré-synthétiser le catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Cette modification a permis d'augmenter le rendement réactionnel de 45 à 65% (entrée 2). Toutefois, la présence d'aldéhyde était encore détectée par RMN ^1H du brut réactionnel. Le nombre d'équivalents de base et d'amine de Weinreb a donc été doublé afin de favoriser l'attaque nucléophile de l'amine. Le rendement a alors augmenté à 72% (entrée 3).

Tableau 15. Étude des conditions réactionnelles pour l'amidocarbonylation de l'énolate de trifluorométhanesulfonate **60** catalysée au Pd(0)

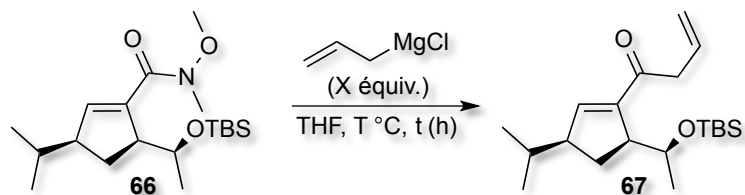


Entrée	$Pd(OAc)_2$ (mol%)	PPh_3 (mol%)	$Pd(PPh_3)_4$ (mol%)	Et_3N (équiv.)	$MeN(OMe)H \cdot HCl$ (équiv.)	Rdt (%)
1	0,1	0,4	-	16	6	45
2	-	-	0,1	16	6	65
3	-	-	0,1	32	12	72

2.2.6 Addition d'un réactif de Grignard et formation de l'énone **67**

La présence d'un groupement amide de Weinreb rend possible la mono-addition du chlorure d'allylmagnésium grâce à la formation d'un intermédiaire chélate à cinq chaînons. Les résultats obtenus par la Dr. Sonia Diab³⁰ pour l'addition du chlorure d'allylmagnésium sur l'amide **66** sont présentés à l'entrée 1 du Tableau 16 ci-dessous. Un excellent rendement est obtenu, nécessitant toutefois un temps de réaction de 18 h. Dans une première expérience, le nombre d'équivalents de chlorure d'allylmagnésium a été augmenté à 3 équivalents et la température a été augmentée à 23 °C après 30 min de réaction. Le temps de réaction s'est avéré beaucoup moins long, soit de 1 h, tout en conservant un excellent rendement (entrée 2). Le nombre d'équivalents de Grignard a par la suite été diminué progressivement afin de trouver la quantité optimale nécessaire pour la réaction. Ainsi, avec seulement 1,2 équivalent de chlorure d'allylmagnésium, le temps réactionnel et le rendement sont maintenus similaires aux entrées précédentes (entrée 4).

Tableau 16. Étude des conditions réactionnelles pour la formation de l'énone **67**



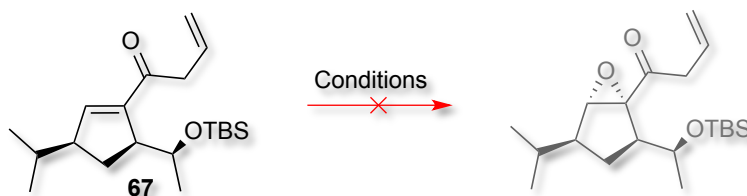
<i>Entrée</i>	<i>X</i>	<i>T / t</i>	<i>Rdt (%)</i>
1*	1,5	-78 °C / 18 h	98
2	3	-78 °C / 30 min; 23 °C / 30 min	97
3	2	-78 °C / 25 min; 23 °C / 30 min	99
4	1,2	-78 °C / 25 min; 23 °C / 15 min	95

* Résultats obtenus par la Dr. Sonia Diab³⁰.

Essais d'époxydation sur le substrat 67

Avant la déprotection de l'alcool secondaire, quelques essais d'époxydation de la double liaison endocyclique sur le substrat **67** ont été effectués (Tableau 17). Le peroxyde d'hydrogène a été utilisé comme agent oxydant et deux bases ont été testées: l'hydroxyde de potassium et l'hydroxyde de benzyltriméthylammonium ou Triton B (entrées 1 et 2 respectivement). Dans les deux cas, il y a dégradation totale du produit de départ.

Tableau 17. Essais d'époxydation de la double liaison endocyclique du substrat **67**

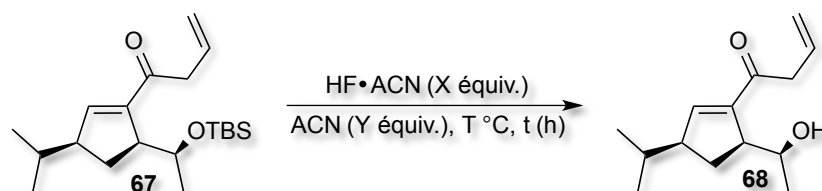


<i>Entrée</i>	<i>Base (équiv.)</i>	<i>Oxydant (équiv.)</i>	<i>Solvant</i>	<i>T / t</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	KOH (4)	H ₂ O ₂ (2)	MeOH	23 °C / 25 min	0
2	Triton B (2)	H ₂ O ₂ (2)	THF	-15 °C / 2 h	0

2.2.7 Déprotection de l'alcool secondaire

Les conditions réactionnelles établies par la Dr. Sonia Diab³⁰ pour la déprotection de l'alcool secondaire (Tableau 18, entrée 1) ont été étudiées afin de diminuer au maximum la quantité d'acide fluorhydrique utilisée sans perte de rendement. Ainsi, il a été possible de diminuer le nombre d'équivalents de HF de façon considérable en passant de 5 équivalents (entrée 1) à 1,5 équivalents (entrée 4) en conservant un excellent rendement. Toutefois, 20 équivalents d'acétonitrile ont été ajoutés afin de solubiliser l'énone **67** et d'obtenir une meilleure agitation du milieu réactionnel.

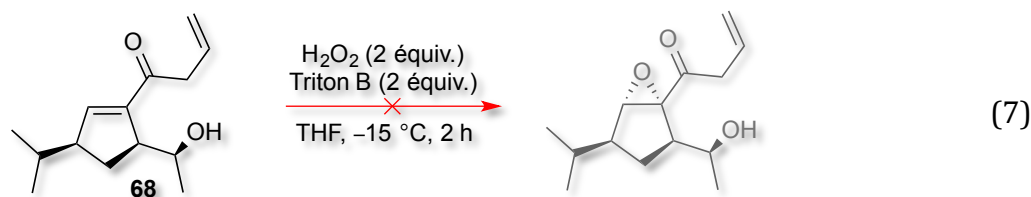
Tableau 18. Étude des conditions réactionnelles pour la déprotection de l'alcool secondaire **67**



Entrée	X	Y	t (min)	T (°C)	Rdt (%)
1	5	-	45	23	93
2	2,5	-	45	23	94
3	2	-	45	23	Quant.
4	1,5	20	45	23	Quant.

Essais d'époxydation sur le substrat déprotégé 46

Suite à la déprotection de l'alcool secondaire, l'époxydation de la double liaison endocyclique a été tentée sur le substrat **68**. Un seul essai a été effectué en utilisant le peroxyde d'hydrogène comme agent oxydant et Triton B comme base, 2 h à -15 °C mais seulement des produits secondaires de dégradation ont été obtenus (Éq. 7). Leur nature reste inconnu dû à la complexité du mélange obtenu. Suite à cet échec d'époxydation, il a été décidé de passer à la formation du diazo **69** et d'effectuer l'époxydation par la suite, tel que cela avait été réalisé par la Dr. Sonia Diab.³⁰

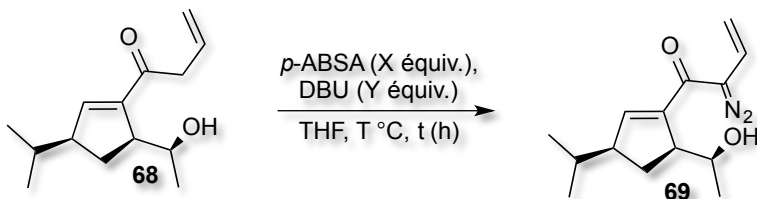


2.2.8 Synthèse du diazo-énone **69** par transfert de groupement diazo

Pour la synthèse de vinyldiazométhanes avec un ou deux groupements électroattracteurs (GEA), l'agent de transfert de groupement diazo employé par Sonia Diab³⁰ était l'azoture de *p*-acétamidobenzènesulfonyle ou *p*-ABSA (Éq. 7). Lorsque deux GEA sont présents sur le substrat, la triéthylamine est généralement employée pour déprotoner en α de la cétone et former l'énone correspondante tel que rapporté par Lise Bréthous²⁶ avec son substrat. Dans le cas de systèmes moins acides, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) est nécessaire pour obtenir de bons rendements.

Les conditions qui avaient déjà été établies par Sonia Diab³⁰ pour la réaction de transfert de diazo sont présentées à l'entrée 1 du Tableau 19. Un excellent rendement de 96% est obtenu mais six équivalents de la base DBU sont utilisés. Il a donc été tenté par l'auteure de ce mémoire de diminuer le nombre d'équivalents de cette base et de *p*-ABSA. Ainsi, lorsque le nombre d'équivalents de base et d'agent de transfert de diazo a été divisé par deux, un rendement quantitatif a été obtenu avec une agitation supplémentaire de 30 min à température ambiante (entrée 2).

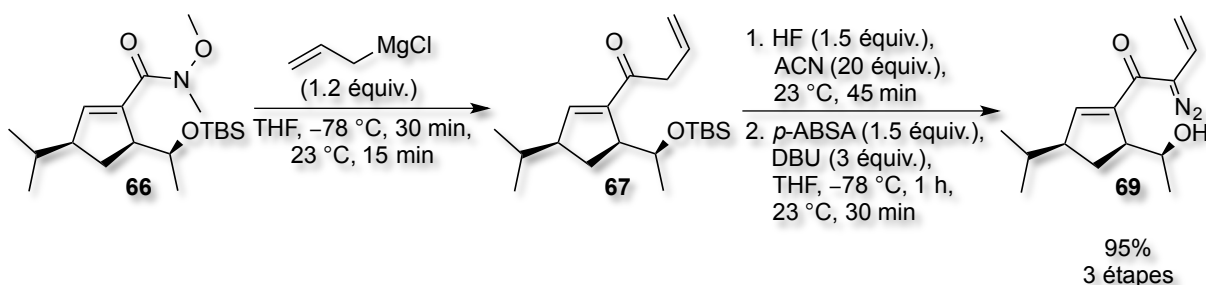
Tableau 19. Étude des conditions réactionnelles pour la formation du diazo **69**



<i>Entrée</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>T / t</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	3	6	-78 °C / 1 h	96
2	1,5	3	-78 °C / 1 h; 23 °C / 30 min	Quant.

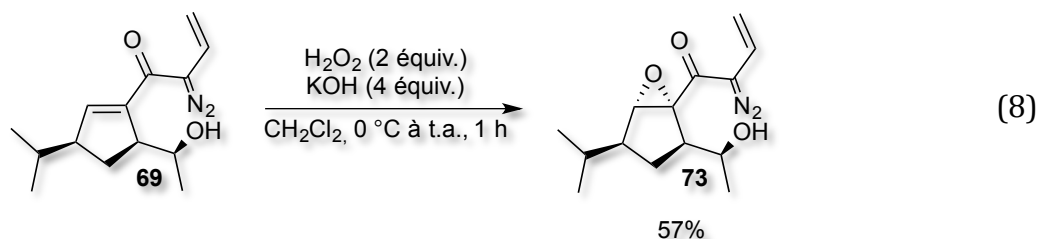
En somme, un excellent rendement global de 95 % est obtenu pour les trois dernières réactions, soit l'addition du chlorure d'allylmagnésium sur l'amide **66**, la déprotection de l'alcool secondaire **67** et la formation du diazo **69** (Schéma 23). Pour les trois réactions, la quantité de réactifs a été diminuée au minimum et le rendement global a été augmenté de 5 % par rapport aux résultats obtenus par la Dr. Sonia Diab. Les expériences ont été effectuées sur une échelle allant de quelques milligrammes à quelques grammes et les rendements n'ont pas variés de manière significative selon l'échelle.

Schéma 23. Formation du diazo **69** en trois étapes à partir de l'amide **66**



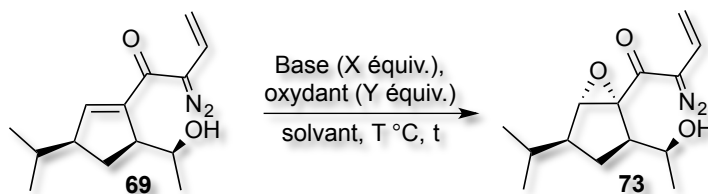
2.2.9 Époxydation de la double liaison endocyclique du diazo-énone **69**

L'époxydation de la double liaison endocyclique du diazo-énone **69** avait été rapportée par Sonia Diab (Éq. 8). Cependant, la réaction avait été effectuée sur petite échelle et sans optimisation.



Afin d'obtenir le produit désiré **73**, sept méthodes différentes ont été sélectionnées et les résultats obtenus sont présentés au Tableau 20. Étant donné l'électrophilie de la double liaison, une époxydation nucléophile a d'abord été envisagée, impliquant H_2O_2 comme agent oxydant en présence d'une base forte. Quatre différentes bases ont été étudiées: le NaOH , le KOH , le Triton B et le DBU (entrées 1, 2, 3, 5 et 6). Dans tous les cas, de très faibles rendements sont observés. Les conditions préalablement établies par la Dr. Sonia Diab³⁰ ont été reprises mais le résultat qu'elle a obtenu n'a jamais pu être reproduit (entrée 2). En effet, la base est insoluble dans le DCM et aucune réaction n'a lieu. Le produit de départ a été récupéré, intact. Le DMSO a été utilisé comme solvant pour observer son impact sur la réactivité (entrée 2). Des traces d'époxyde ont alors été détectées par analyses CCM et RMN ^1H mais essentiellement des produits de dégradation sont obtenus. Lorsque le TBHP est utilisé comme agent oxydant, une dégradation lente est observée sans aucune trace de produit désiré, que ce soit en combinaison avec le Triton B ou le TBAF (entrées 5 et 6 respectivement). Un agent oxydant électrophile, soit *m*-CPBA, a aussi été testé afin d'étudier son impact sur la réactivité. Cependant, une solution trouble se forme dû à l'insolubilité du *m*-CPBA dans le DCM et aucune réaction n'est observée. Du méthanol est alors ajouté au milieu réactionnel et une dégradation lente est alors observée (entrée 7).

Tableau 20. Étude des conditions réactionnelles pour l'époxydation de la double liaison endocyclique du diazo-énone **69**



Entrée	Oxydant (X)	Base (Y)	Solvant	T / t	Rdt (%)
1 ⁶⁰	H ₂ O ₂ (2)	NaOH (15)	MeOH	0 °C / 30 min; 23 °C/15.5 h	0 ^(a)
2	H ₂ O ₂ (2)	KOH (4)	DCM	0 °C / 30 min; 23 °C/30 min	0 ^(b)
3 ⁶¹	H₂O₂ (8)	KOH (4)	MeOH	0 °C / 1 h; 23 °C/16 h	14
4	H ₂ O ₂ (4)	KOH (8)	DMSO	0 °C / 2 h; 23 °C / 24 h	0
5 ⁶²	H₂O₂ (4)	Triton B (0,6)	THF	-15 °C / 2 h; 23 °C / 72 h	17
6 ⁶³	H₂O₂ (10)	DBU (6)	ACN	-15 °C / 2 h; 23 °C / 72 h	12
7 ⁶⁴	TBHP (10)	Triton B (4)	THF	-15 °C / 2 h; 23 °C / 17 h	0
8 ⁶³	TBHP (3)	TBAF (2)	DCM	-15 °C / 2 h; 23 °C / 72 h	0
9 ⁶⁵	<i>m</i> CPBA (1,2)	KOH (1,2)	DCM + MeOH	-15 °C / 15 min; 23°C / 48 h	0

^(a) Dégradation du produit de départ; ^(b) Conditions de la Dr. Sonia Diab³⁰; produit de départ récupéré.

Les trois entrées qui ont donné un résultat positif ont été reprises et la quantité de réactifs a été augmentée dans l'objectif d'améliorer le rendement de la réaction (Tableau 21). Pour toutes les entrées, la quantité de réactifs a été doublée après 24 h de réaction. Dans le cas du KOH et du DBU (entrées 1 et 3), une dégradation totale du produit de départ est observée

⁶⁰ (a) Jahnke, A.; Burschka, C.; Tacke, R.; Kraft, P. *Synthesis* **2009**, *1*, 62–68; (b) Chapuis, C.; Saint-Léger, C. *Helv. Chim. Acta.* **2010**, *93*, 111–117

⁶¹ Magauer, T.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5584–5587.

⁶² Liffert, R.; Hoecker, J.; Jana, C. K.; Woods, C. M.; Burch, P.; Jessen, H. J.; Neuburger, M.; Gademann, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2851–2857.

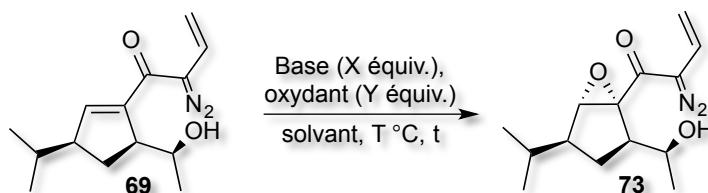
⁶³ Chae, H. I.; Hwang, G.-S.; Jin, M. Y.; Ryu, D. H. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1047–1050.

⁶⁴ Shimokawa, J.; Harada, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1643–1650.

⁶⁵ (a) Ruano, J. L. G.; Fajardo, C.; Fraile, A.; Martín, M. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4300–4306; (b) Cheng, H. M.; Tian, W.; Peixoto, P. A.; Dhudshia, B.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4165–4168.

suite à une augmentation de la quantité d'agent oxydant et de base d'un facteur de 2 (entrée 1) ou de 3 (entrée 3). Dans le cas de l'entrée 2, une augmentation de rendement notable est observée lorsque la quantité de H₂O₂ est augmentée d'un facteur de 3 et celle de Triton B est augmentée d'un facteur de 2. Ces conditions ont donc été retenues pour la suite de l'étude.

Tableau 21. Effets de l'augmentation du nombre d'équivalents de base et d'agent oxydant sur le rendement en époxyde **73**

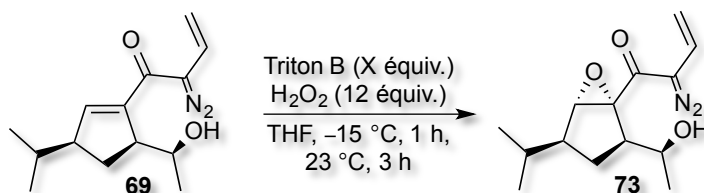


<i>Entrée</i>	<i>Oxydant (X)</i>	<i>Base (Y)</i>	<i>Solvant</i>	<i>T / t</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	H ₂ O ₂ (16)	KOH (32)	THF	-15 °C / 2 h; 23 °C / 72 h	0
2	H₂O₂ (12)	Triton B (1,2)	THF	-15 °C / 2 h; 23 °C / 72 h	57
3	H ₂ O ₂ (30)	DBU (18)	ACN	-15 °C / 2 h; 23 °C / 72 h	0

Le Tableau 22 présente les résultats obtenus lorsque la quantité de H₂O₂ est maintenue à 12 équivalents et la quantité de Triton B est modifiée afin de déterminer celle qui donne le meilleur rendement. Avec seulement 2 équivalents de Triton B, une lente dégradation est observée sans formation de produit désiré après 16 h de réaction à température ambiante (entrée 1). Lorsque l'expérience est répétée mais cette fois en ajoutant 2 équivalents de base supplémentaires après 2 h de réaction, la réaction désirée a lieu mais avec un faible rendement de 11%. Si la quantité de base est augmentée à 3 équivalents dès le début de la réaction, une amélioration significative du rendement à 33% est observée (entrée 3). Pré-mélanger 3 équivalents de base avec l'oxydant avant l'addition au milieu réactionnel contenant le produit de départ dissout dans le THF a un effet négatif sur la réaction (entrée 4). En effet, le milieu réactionnel vire au noir et une dégradation assez rapide est observée sans formation de produit désiré. Lorsque la quantité de base est augmentée à 3,5 équivalents, le meilleur rendement obtenu est de 50% mais malheureusement ces conditions ne sont pas toujours reproductibles. En effet, environ une fois sur trois, la réaction donne lieu à de très faibles rendements (<10%)

et de la dégradation rapide du produit de départ est observée. Aucune amélioration n'est constatée lorsque la quantité de base est augmentée à 4 équivalents et une dégradation totale est observée avec 6 équivalents de base (entrées 6 et 8 respectivement). Si la réaction est démarrée avec 4 équivalents de base et que 2 équivalents sont ajoutés après 3 h de réaction, une dégradation totale est encore une fois observée (entrée 7).

Tableau 22. Effet du nombre d'équivalents de base Triton B sur le rendement



<i>Entrée</i>	<i>X</i>	<i>Rdt (%)</i>
1^(a)	2	0
2^(b)	2	4, 15, 15
3	3	33
4^(c)	3	0
5	3,5	De 2 à 50
6	4	De 4 à 48
7^(b)	4	0
8	6	0

^(a) Réaction sur une durée de 16 h.

^(b) Deux équivalents de base sont rajoutés après 2 h de réaction.

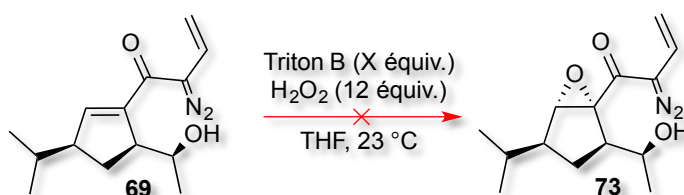
^(c) La base et l'agent oxydant sont pré-mélangés.

Une observation expérimentale montre que la dégradation du mélange réactionnel intervient au moment de la formation d'un produit secondaire visible en CCM (révélateur : vanilline). Le rendement maximal est obtenu lorsque la réaction est arrêtée juste après la formation de ce substrat. Cependant, étant donné qu'il se forme à des temps de réaction aléatoires, la réaction doit être suivie de près afin d'obtenir de bon rendements. Afin de

remédier à ce problème, des essais d'époxydation en débit continu ont été effectués (Tableau 23).

La chimie en débit continu est reconnue pour minimiser la formation de produits secondaires grâce à un temps de réaction très court et à un transfert de chaleur plus efficace. Seulement deux essais ont été effectués en débit continu, donnant lieu à un peu de dégradation sans aucune formation de produit désiré. Une augmentation du temps de résidence de 5 à 15 min n'a eu aucun effet positif sur la réaction. Pour les deux essais, la base et l'oxydant sont pré-mélangés et ajoutés au diazo **69** directement avant l'injection.

Tableau 23. Essais d'époxydation en débit continu



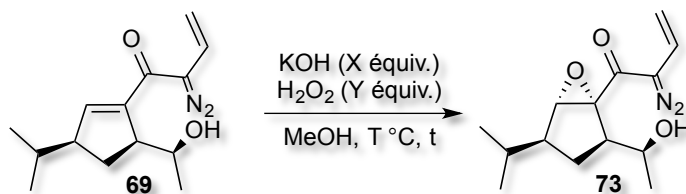
<i>Entrée</i>	<i>X</i>	<i>SM (mmol)</i>	<i>t; débit</i>	<i>rdt</i>
1	2,5	0,04	5 min; 1ml/min	0
2	2,5	0,04	15 min; 0,33 ml/min	0

À la lumière de ces résultats, il a été décidé de modifier les conditions réactionnelles. Les deuxièmes conditions qui ont donné un résultat positif au Tableau 20 sont le KOH et le H₂O₂ dans le MeOH. Ces conditions ont été reprises et différents facteurs ont été étudiés dans l'objectif d'atteindre le meilleur rendement possible, et ce avec une bonne reproductibilité (Tableau 24). Le premier essai a été effectué avec 8 équivalents de base KOH, 4 équivalents d'oxydant H₂O₂ et du méthanol non anhydre comme solvant et une augmentation notable du rendement a été observée (entrée 1). Afin d'améliorer davantage le rendement réactionnel, deux facteurs ont été étudiés, soit l'augmentation du nombre d'équivalents de réactifs et/ou l'augmentation de la température de réaction. Une augmentation considérable de la quantité de réactifs à 64 équivalents de KOH et 32 équivalents de H₂O₂ a mené à une dégradation totale du produit de départ après 3 h de réaction (entrée 2). Si la quantité de réactif est maintenue à 8 et 4 équivalents mais la température réactionnelle est amenée à reflux, le temps réactionnel

diminue à 2 h au lieu de 45 h mais le rendement aussi diminue à 30 % (entrée 3). Pour les entrées 4 à 6, du méthanol anhydre est utilisé et la base et l'oxydant sont ajoutés successivement. L'addition progressive de base et d'oxydant, toujours à reflux, a un effet négatif sur le rendement (entrées 4 et 5) et l'augmentation de la quantités de base et d'oxydant à 12 et 6 équivalents respectivement a aussi un effet négatif sur le rendement.

Suite à ces résultats, il était nécessaire d'étudier deux facteurs séparément afin de définir lequel a un effet négatif sur la réaction. Ces deux facteurs qui avaient été modifiés simultanément sont l'utilisation de méthanol anhydre et l'ajout successif de base et d'oxydant. Aussi, la base et l'oxydant sont pré-mélangés. Le premier essai sans ajout d'eau donne un rendement très faible de 4%. Lorsque de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel, le rendement augmente à 46% (entrée 7). Pour les entrées 9 à 11, les conditions de l'entrée 1 ont été reprises mais cette fois en allouant un temps pour le pré-mélange de la base et de l'oxydant plus long, puisqu'il semble que ce facteur ait un impact important sur la réaction. Le meilleur rendement obtenu est de 63% avec conversion complète du produit de départ (entrée 8). Finalement, il s'est avéré que lorsqu'une quantité égale de base et d'oxydant est utilisée, soit 8 équivalents, le rendement réactionnel augmente à 68% avec un temps de réaction de 7 h et une conversion presque complète (entrée 12). Il s'agit du meilleur résultat obtenu pour l'époxydation de la double liaison endocyclique du substrat **69**.

Tableau 24. Étude des conditions réactionnelles pour l'époxydation de la double liaison endocyclique du diazo-énone **69** avec KOH et H₂O₂



<i>Entrée</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>T / t</i>	<i>H₂O</i>	<i>rdt</i>
1^(c)	8	4	0 °C / 25 min; 23 °C / 44h30	-	42
2^(c)	64	32	0 °C / 20 min; 23 °C / 2h40	-	0
3^(c)	8	4	0 °C / 25 min; 45 min / 23 °C; 60 °C / 1h35	-	30
4^(a)	2+4	1,2+2	0 °C / 25 min; 23 °C / 45 min; 60 °C / 2h20	-	4
5^(a)	4+4	2+2	0 °C / 25 min; 23 °C / 45 min; 60 °C / 2h20	-	13
6^(a)	12	6	0 °C / 25 min; 23 °C / 45 min; 2h20 / 60 °C	-	21
7^(b)	8	4	0 °C / 35 min; 23 °C / 25 h	30	46
8^(c)	8	4	0 °C / 25 min; 23 °C / 15h30		63
9^(c)	8	4	0 °C / 25 min; 23 °C / 14h30		60
10^(c)	8	4	0 °C / 25 min; 23 °C / 8h20		55
11^(c)	8	4	0 °C / 25 min; 23 °C / 6h30		23, 28, 31
12^(c)	8	8	0 °C / 25 min; 23 °C / 6h30		68

^(a) MeOH sec, ajout successif base puis oxydant;

^(b) MeOH sec, base et oxydant prémélangés;

^(c) MeOH de la bouteille, base et oxydant prémélangés.

2.2.10 Insertion dans un lien O–H

Il existe un grand nombre d'exemples d'insertion dans un lien O–H de composés α -diazocarbonyles.⁶⁶ Le métal de transition le plus populaire pour catalyser cette réaction est le rhodium.⁶⁷

Dans le cas du précurseur diazo **73**, il y a un groupement vinyle donneur et un groupement cétone accepteur (Figure 11). Il est donc possible de prédire que ce composé sera très réactif et qu'il ne peut être entreposé très longtemps sans dégradation. En fait, il a été observé que le meilleur moyen de le conserver est au sec, sous argon, dans le congélateur de la boîte à gants ou très dilué dans le dichlorométhane.

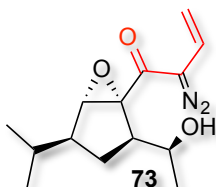


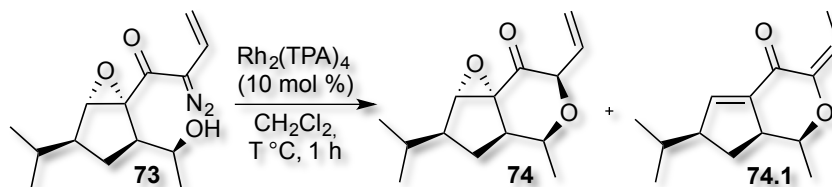
Figure 11. Structure du diazo **73**

Juste avant la fin de son mandat, la Dr. Sonia Diab a effectué deux tests d'insertion sur le diazo **73** et les résultats qu'elle a observés sont présentés ci-dessous.³⁰ Dans les deux cas, le $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ a été utilisé comme catalyseur à hauteur de 10 mol %. À une température réactionnelle de $-10\text{ }^\circ\text{C}$, une conversion totale a été observée mais le composé **74.1** a été obtenu après purification sur gel de silice. À une température réactionnelle de $40\text{ }^\circ\text{C}$, une conversion totale a été observée avec détection du composé désiré **74**.

⁶⁶ (a) Padwa, A.; Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 231–236; (b) Trstenjak, Uros; Ilas, J.; Kikelj, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3341–3343; (c) Muthusamy, S.; Karikalan, T. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9243–9256.

⁶⁷ Gillingham, D. ; Fei, N. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918–4931.

Tableau 25. Résultats de la Dr. Sonia Diab pour l'insertion O–H sur le composé **73**



<i>Entrée</i>	<i>T °C</i>	<i>Observations</i>
1	-10	Conversion totale. Composé 74.1 après purification
2	40	Conversion totale. Composé 74 détecté

Plusieurs catalyseurs de type dimères de Rh(II) ont par la suite été testés par l'auteure du présent mémoire pour effectuer cette transformation et sélectionner celui qui possède l'électrophilie idéale et qui donne les meilleurs résultats en insertion. Les six catalyseurs qui ont d'abord été sélectionnés sont des **dimères de rhodium carboxylate**. Il s'agit du $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$, du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, du $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$, du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, du $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ et du $\text{Rh}_2(\text{heptafluorobutyrate})_4$ (Figure 12) en faisant varier la charge catalytique, le solvant et la température. Les résultats obtenus avec ces catalyseurs sont présentés au Tableau 26 ci-dessous.

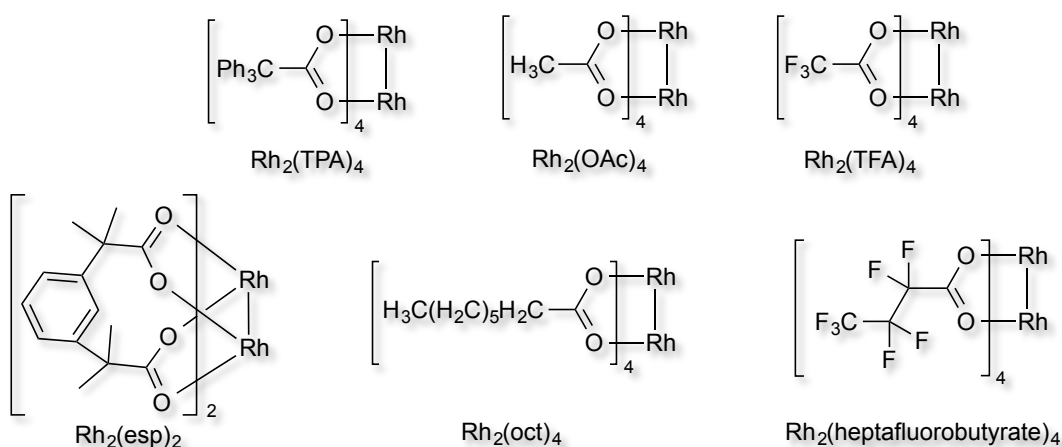


Figure 12. Structure des catalyseurs $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{heptafluorobutyrate})_4$

Le $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ a d'abord été testé à hauteur de 5 mol % et à 23 °C, mais uniquement de la dégradation est observée lorsque la réaction est effectuée dans le dichlorométhane et aucune réaction lorsqu'elle est effectuée dans le benzène (entrées 1 et 2 respectivement). Lorsque la charge catalytique est augmentée à 10 mol % dans le dichlorométhane, un rendement de 13% en produit de cyclisation est observé (entrée 3). Cependant, lorsque l'échelle est augmentée d'un facteur de 10, en gardant tous les autres paramètres identiques, aucune réaction n'est observée (entrée 4).

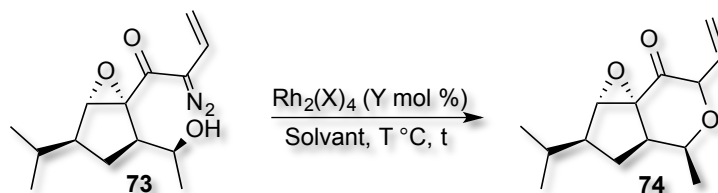
Par la suite, un catalyseur de Rh(II) moins électrophile a été testé afin d'améliorer le rendement de la réaction. Il s'agit du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Cependant, uniquement de la dégradation est observée avec ce catalyseur, que ce soit dans le dichlorométhane (à 0 ou à -10 °C), dans le chloroforme ou dans le benzène (entrées 5, 6, 7 et 8 respectivement).

Des catalyseurs plus réactifs que le $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ ont aussi été testés. Ces catalyseurs comportent des atomes de fluor électroattracteurs et sont donc plus électrophiles. Il s'agit du $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ et du $\text{Rh}_2(\text{heptafluorobutyrate})_4$. Aucun produit d'insertion désiré n'est cependant obtenu avec ces catalyseurs, mais uniquement de la dégradation (entrées 9 et 10).

Par la suite, le $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$, qui en théorie devrait être moins électrophile et donc moins réactif que tous les catalyseurs testés jusqu'à présent, n'a donné que de la dégradation après 20 min de réaction à 0 °C (entrée 11).

Enfin, le dernier catalyseur testé dans cette catégorie est le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$. Un premier test à température ambiante a permis d'observer une réactivité très élevée accompagnée d'un dégagement gazeux violent et d'une dégradation totale du produit de départ en seulement 2 min de réaction (entrée 12). Un deuxième test a été effectué en baissant la température à -78 °C (entrée 13). Cette fois-ci, un rendement de 10 % est obtenu après seulement 30 min de réaction. Ce rendement est comparable à celui obtenu avec le $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (entrée 3). Cependant, pour des raisons pratiques, le $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ a été retenu pour la suite de l'étude des conditions réactionnelles.

Tableau 26. Étude des conditions réactionnelles pour la réaction d'insertion O–H



<i>Entrée</i>	<i>X (Y)</i>	<i>Solvant</i>	<i>SM (mmol)</i>	<i>T / t</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	TPA (5)	CD ₂ Cl ₂	0,05	23 °C / 2 h	0
2	TPA (5)	C ₆ D ₆	0,02	23 °C / 2 h	0
3	TPA (10)	CD₂Cl₂	0,04	23 °C / 2 h	13
4	TPA (10)	CD ₂ Cl ₂	0,4	0 °C / 30 min; 23 °C / 1h30	0
5	OAc (10)	CD ₂ Cl ₂	0,04	0 °C / 45 min	0
6	OAc (10)	CD ₂ Cl ₂	0,05	–10 °C / 2 h	0
7	OAc (10)	CDCl ₃	0,1	23 °C / 2 h	0
8	OAc (10)	C ₆ D ₆	0,03	–10 °C / 2 h	0
9	TFA (10)	CD ₂ Cl ₂	0,04	–78 °C / 10 min; 0 °C / 1 h	0
10	Heptafluorobutyrate (10)	DCM	0,03	23 °C / 10 min	0
11	Oct (10)	DCM	0,04	0 °C / 20 min	0
12*	Esp (10)	DCM	0,026	23 °C / 10 min	0
13*	Esp (10)	DCM	0,031	–78 °C / 30 min	10

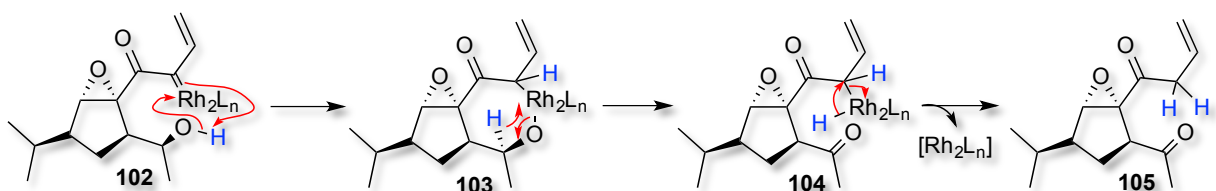
* Rh(esp)₂

Deux éléments importants sont à noter. Premièrement, d'autres travaux dans le groupe de recherche, sur un substrat similaire,⁶⁸ ont permis d'établir qu'un produit secondaire de

⁶⁸ Hélène Lebel, résultats non publiés.

même R_f que le produit de départ se forme lors de la réaction, soit la cétone **105**.⁶⁹ Une hypothèse mécanistique pour la formation de cette cétone est proposée au Schéma 24 ci-dessous. Ainsi, à partir du carbène de Rh(II) **102**, une déprotonation de l'alcool suivi d'une cyclisation mènerait à la formation d'un intermédiaire cyclique à sept chaînons **103**. La cétone **104** serait par la suite obtenue par transfert intramoléculaire rapide d'un hydrure et le bris du lien Rh–O. Finalement, une élimination réductrice du centre de Rh(II) permettrait d'obtenir la cétone **105** et de régénérer le catalyseur dimère de Rh(II).

Schéma 24. Hypothèse mécanistique pour la formation du produit secondaire **105** de la réaction d'insertion O–H



Deuxièmement, l'analyse des spectres RMN ^1H et IR du produit d'insertion correspondent à la forme énol. D'abord, un pic ayant un déplacement chimique de 7,04 ppm est observé dans le spectre RMN ^1H et correspond à un proton énolique. De plus, aucun pic pouvant correspondre à un proton en alpha d'une cétone n'est observé. D'un autre côté, le spectre IR fournit plusieurs informations. Premièrement, la disparition du pic caractéristique de la fonction diazo (à 2090 cm^{-1}) ainsi que de celui caractéristique de la fonction cétone (à 1610 cm^{-1}) suggère non seulement que l'insertion ait fonctionné mais aussi qu'elle ait mené à la forme énol du produit (Figure 13). De plus, le pic caractéristique de l'élongation O–H observé à 2960 cm^{-1} est beaucoup moins intense et large que celui d'un alcool normal dû à l'effet de résonance, et apparaît à des nombres d'ondes plus basses. Enfin, une bande visible à 1498 cm^{-1} sur le spectre est caractéristique de l'élongation C=C énolique. Celle-ci apparaît à un plus bas nombre d'ondes qu'une bande caractéristique d'une vibration C=C d'un alcène normal ($1680\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$).⁷⁰

⁶⁹ Cependant, un produit secondaire similaire a été isolé et caractérisé à partir du substrat **46** par un autre chercheur du laboratoire : Hélène Lebel, résultats non-publiés.

⁷⁰ Schiering, D. W.; Katon, J. E. *Applied Spectroscopy* **1986**, *40*, 1049–1054.

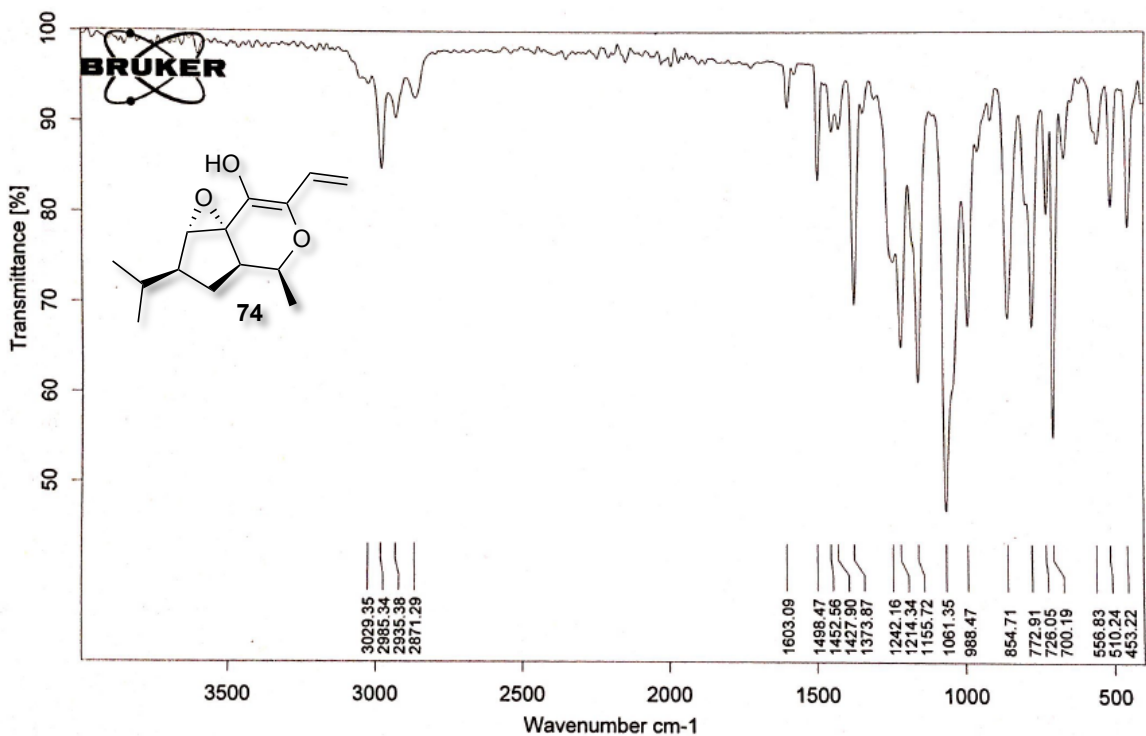
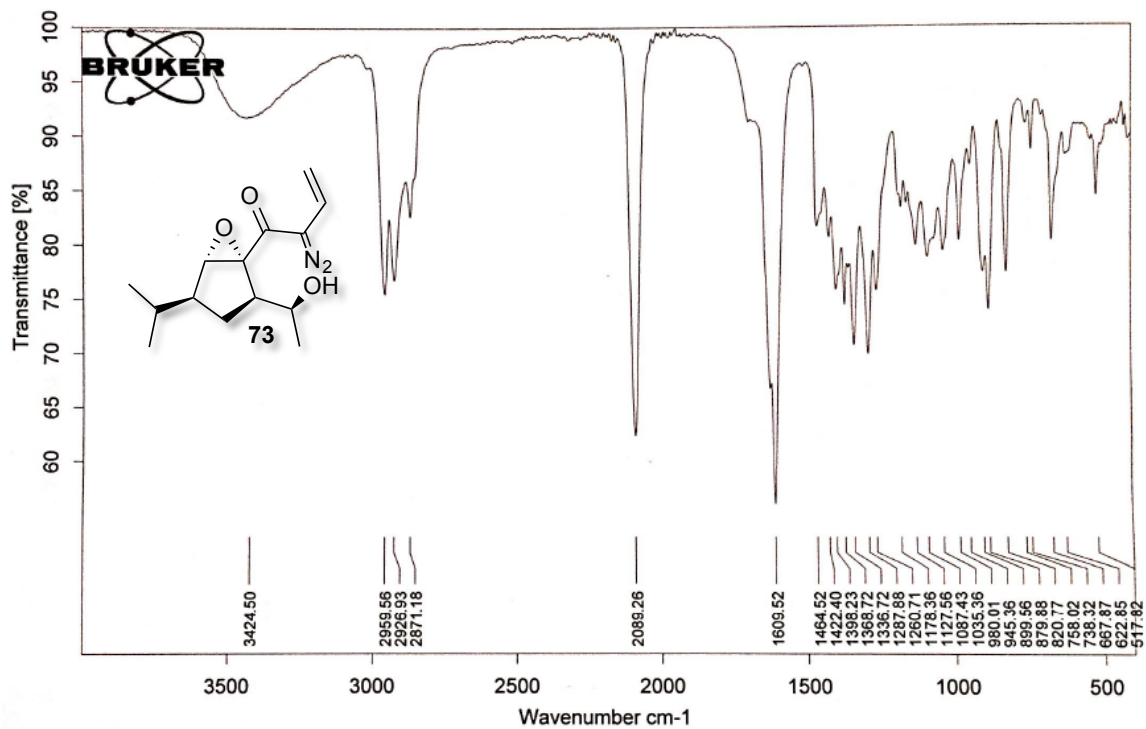


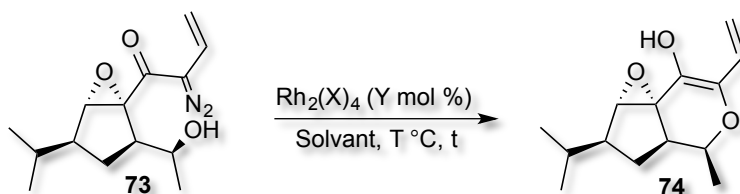
Figure 13. Spectres IR du diazo-carbonyle **73** et de l'énol **74**

Deux paramètres de la réaction ont été étudiés avec le $\text{Rh}(\text{TPA})_4$, soit la charge catalytique et la température. Les résultats obtenus sont représentés au Tableau 27 ci-dessous. Afin de diminuer la quantité de produits secondaires, il a d'abord été tenté de baisser la température du milieu réactionnel à $-10\text{ }^\circ\text{C}$. La dégradation a bel et bien été ralentie mais la réaction d'insertion l'a été encore plus et aucun produit désiré n'est observé (entrée 1). À l'inverse, si la température est augmentée jusqu'au reflux, la réaction de dégradation est accélérée et encore une fois, aucun produit désiré n'est observé (entrée 2). D'autre part, si au lieu de partir la réaction avec 10 mol % de catalyseur, 5 mol % de catalyseur sont d'abord additionnés à température très basse ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) puis 5 mol % sont ajoutés après 30 min de réaction tout en laissant la température remonter tranquillement à la température ambiante, uniquement de la dégradation est observée (entrée 3).

Le $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ utilisé jusqu'à présent est sous forme complexée au dichlorométhane. Or, une autre forme de $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ disponible au laboratoire est complexée au méthanol et n'avait pas été utilisée pour éviter une réaction secondaire d'insertion dans le lien O–H du méthanol. Cependant, il a été décidé de le tester afin de voir si sa réactivité serait tout de même modifiée de façon favorable. Or, il a été observé que le catalyseur complexé au méthanol a une réactivité très semblable à celui complexé au dichlorométhane puisque sensiblement les mêmes résultats sont obtenus (entrée 4). Lorsque la réaction est commencée à $0\text{ }^\circ\text{C}$ et la température est laissée remonter tranquillement à $15\text{ }^\circ\text{C}$ en 4 h, aucune variation significative du rendement n'est observée (entrée 5). D'autre part, lorsque le temps réactionnel est augmenté à 4 h au lieu de 2, afin de vérifier si la réaction continue d'évoluer même après la disparition du produit de départ par suivi CCM, aucune variation du rendement n'est observée.

Suite aux résultats obtenus, il est possible de noter que le rendement est très semblable à la charge catalytique, soit de 10%. Un phénomène qui pourrait expliquer ce résultat serait que le catalyseur reste associé au produit après la réaction d'insertion. Afin de vérifier cette hypothèse, un test a été effectué avec 1 équivalent de catalyseur. Toutefois, aucune variation du rendement n'est observée (entrée 7). Finalement, afin d'écarter la possibilité que le ligand TPA résiduel seul effectue la réaction d'insertion ou soit responsable de la dégradation, un test avec 20 mol % de ligand a été effectué (entrée 8). Or, aucune réaction n'est observée après 45 min à $-15\text{ }^\circ\text{C}$ et 2h15 à température ambiante; le produit de départ est récupéré intact.

Tableau 27. Étude des conditions réactionnelles pour la réaction d'insertion O–H avec le $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$



Entrée	X (Y)	Solvant	SM (mmol)	t / T	Rdt (%)
1	TPA (10)	CD_2Cl_2	0,05	-10 °C	0
2	TPA (10)	DCM		reflux	0
3	TPA (5+5)	DCM	0,08	1 h / -78 °C ; 1 h / -10 °C à 23 °C	0
4	TPA•MeOH (10)	DCM	0,05	2h20 / 0 °C	9
5	TPA (10)	DCM	0,06	4 h / 0 °C à 15 °C	9
6	TPA (10)	DCM	0,06	4 h / 23 °C	8
7	TPA (100)	DCM	0,03	30 min / 0 °C	10
8*	Ligand TPA (20)	DCM	0,04	45 min / -10 °C ; 2h15 / 23 °C	0

* Test effectué avec le ligand TPA seul; le produit de départ est récupéré.

Deux autres catégories de catalyseurs de Rh(II) ont été envisagées. Il s'agit des **catalyseurs chiraux formés à partir d'acides aminés** et des **catalyseurs dimères de rhodium carboxamidates**. Trois catalyseurs de la première catégorie ont été sélectionnés afin d'être testés dans la réaction d'insertion dans un lien O–H, soit le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nta}]_4$, le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ et le $\text{Rh}_2[(S)\text{-tcpttl}]_4$. Quatre catalyseurs de la deuxième catégorie ont été sélectionnés, soit le $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$, le $\text{Rh}_2(\text{MePy})_4$, le $\text{Rh}_2(\text{tfcam})_4$ et le $\text{Rh}_2(\text{NHCOCPh}_3)_4$. Ils sont tous représentés à la Figure 14 ci-dessous. Les catalyseurs dimères de rhodium carboxamidates ont été étudiés car ils sont moins électrophiles que leur homologues carboxylates et devraient donc avoir une réactivité moins élevée.

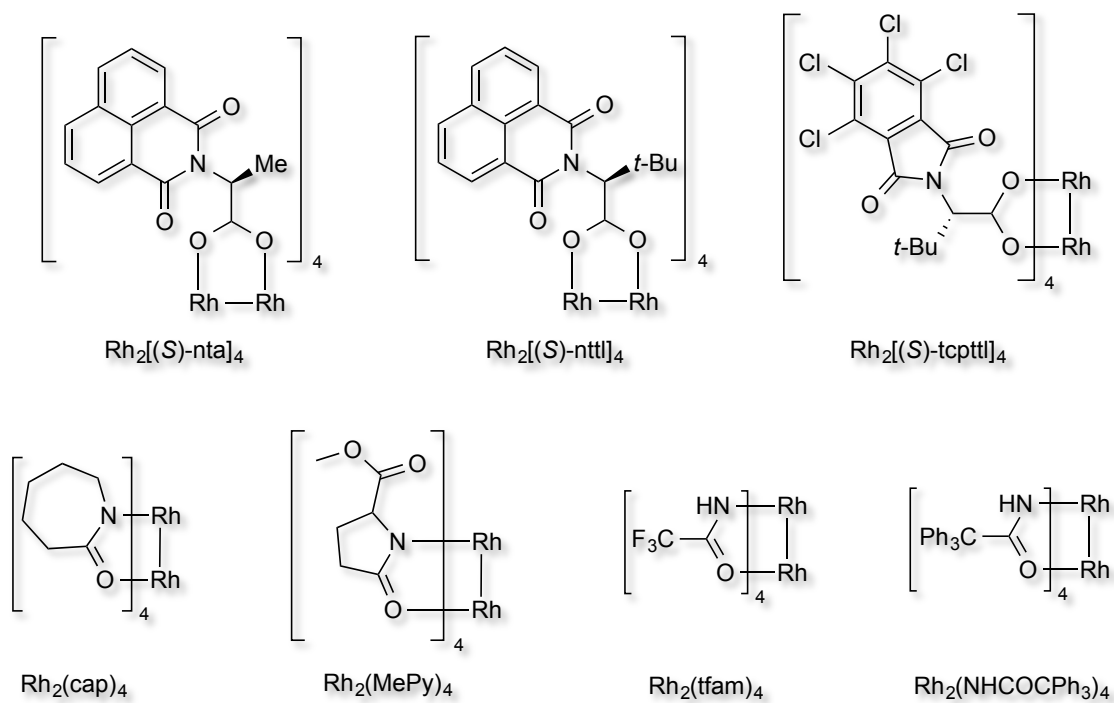
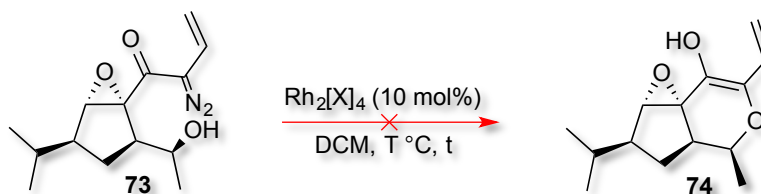


Figure 14. Structure des catalyseurs de Rh(II) chiraux formés à partir d'acides aminés et des catalyseurs dimères de rhodium carboxamidates

Les résultats obtenus avec ces catalyseurs sont présentés au Tableau 28 ci-dessous. Dans tous les cas, uniquement de la dégradation totale ou partielle du produit diazo de départ est observée.

Tableau 28. Étude de complexes de Rh(II) chiraux ainsi que de complexes Rh(II)/ligands amides pour la réaction d'insertion O-H



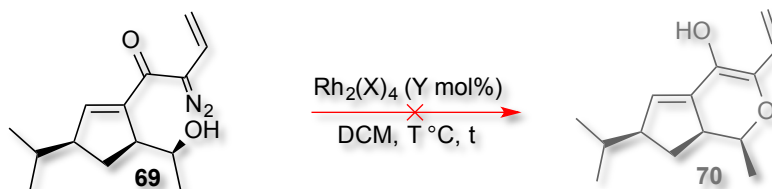
<i>Entrée</i>	<i>X</i>	<i>SM (mmol)</i>	<i>T / t</i>
1	(<i>S</i>)-nttl	0,05	-10 °C / 30 min; 23 °C / 1 h
2	(<i>S</i>)-tcpttl	0,04	0 °C / 40 min; 23 °C / 2h20
4	(<i>S</i>)-nta	0,05	0 °C / 20 min
5^(a)	cap	0,026	23 °C / 24 h
6^(a)	MePy	0,025	23 °C / 23 h
7^(b)	tfcam	0,025	10 min / 23 °C
8^(b)	NHCOCPH	0,030	15 min / 23 °C

^(a) Produit de départ récupéré avec un peu de dégradation.

^(b) Dégradation totale.

Quelques essais d'insertion sur le substrat **69** avant l'époxydation de la double liaison endocyclique ont été effectués afin de vérifier si de meilleurs rendements pourraient être obtenus. Les résultats observés sont présentés au Tableau 29 ci-dessous. Ainsi, que ce soit avec 1, 5 ou 10 mol % de Rh₂(TPA)₄ dans le dichlorométhane à -10 °C, uniquement de la dégradation est observée sans aucun produit d'insertion désiré (entrées 1, 2 et 3 respectivement). Le Rh₂(OAc)₄ à hauteur de 5 mol % dans le dichlorométhane et à température ambiante ne donne aussi que de la dégradation (entrée 4).

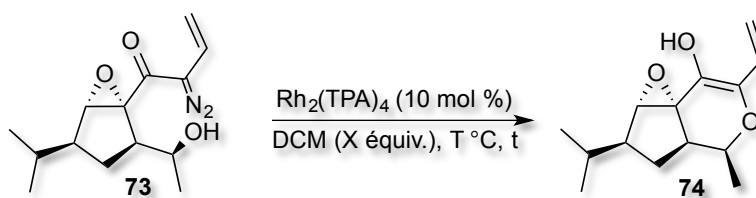
Tableau 29. Tests d'insertion O–H sur l'énone **69**



<i>Entrée</i>	<i>X (Y)</i>	<i>SM (mmol)</i>	<i>T / t</i>
1	TPA (1)	0,07	-15 °C / 4 h
2	TPA (5)	0,07	-15 °C / 10 min
3	TPA (10)	0,07	-10 °C / 1 h
4	OAc (5)	0,05	23 °C / 20 min

L'addition lente et la haute dilution sont des méthodes connus qui permettent souvent de minimiser la formation de produits secondaires et donc d'améliorer les rendements réactionnels. Un essai d'insertion avec le $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ dans le dichlorométhane et à température ambiante a été effectué mais cette fois dans des conditions dix fois plus diluées et en additionnant lentement le catalyseur dissout dans le dichlorométhane (Tableau 30). Une amélioration du rendement réactionnel a effectivement été observée de 13 à 19%.

Tableau 30. Haute dilution et addition lente du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ pour la réaction d'insertion O–H



<i>Entrée</i>	<i>X</i>	<i>T / t</i>	<i>SM (mmol)</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	240	23 °C / 2 h	0,040	13
2	2378	23 °C / 50 min	0,045	19

En conclusion, différents catalyseurs de Rh(II) ont été étudiés pour la réaction d'insertion O–H, couvrant une large gamme de réactivité. Parmi les catalyseurs dimères de rhodium carboxylate étudiés, le Rh₂(TPA)₄ et le Rh₂(esp)₂ sont les seuls qui ont permis d'obtenir le produit d'insertion. Le meilleur rendement obtenu est de 19 % avec le Rh₂(TPA)₄ à hauteur de 10 mol %, dans le dichlorométhane, à température ambiante et sous haute dilution. Les catalyseurs chiraux formés à partir d'acides aminés ont tous mené à une dégradation relativement rapide du produit de départ. Les catalyseurs dimères de rhodium carboxamidates étudiés ont quant à eux mené à de la dégradation lente du produit de départ. Enfin, les essais d'insertion sur le substrat diazo-cétone **69** ont tous menés à une dégradation très rapide.

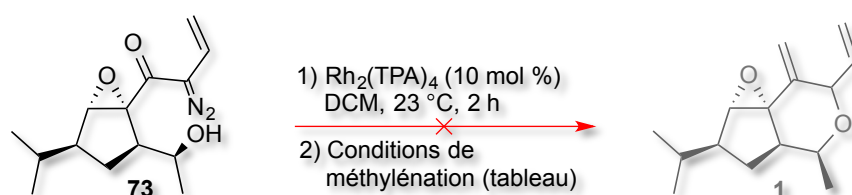
Dans la littérature, aucun exemple d'insertion O–H avec un précurseur diazo de ce type n'est rapporté. La grande majorité est effectuée avec des précurseurs possédant une fonctionnalité ester en alpha du groupement diazo. Cette fonctionnalité rend le composé moins réactif que l'intermédiaire diazo **69** de la synthèse de l'hodgsonox. La formation de produits secondaires est probablement due à la réactivité trop élevée du précurseur diazo, qui n'a pu être compensée en modulant la réactivité du catalyseur ou en baissant la température réactionnelle.

2.2.11 Méthylénation

Dans l'objectif d'éliminer les pertes associées à la purification du produit d'insertion, des essais d'insertion / méthylation en un seul pot ont été effectués. Cependant, avant de lancer la réaction de méthylation, des analyses GC-MS et RMN ¹H ont été simultanément effectués afin de vérifier que la réaction d'insertion a bel et bien fonctionné. Les conditions standard de Wittig ont été testées ainsi que les conditions établis par le groupe de la Pr. Lebel (Tableau 31). Le premier test a été effectué selon les conditions de Wittig, avec 3 équivalents de base NaHMDS et 3 équivalents de MePPh₃Br. Toutefois, aucun produit de méthylation n'a été observé, uniquement de la dégradation (entrée 1). Pour le deuxième test, la quantité de base et de MePPh₃Br a été réduite au minimum, soit à 1 équivalent, afin de minimiser la quantité d'ylure de phosphore formée. Malgré ces efforts, aucun produit désiré n'est observé, uniquement une dégradation totale du produit de départ (entrée 2). Finalement, les conditions

établies par le groupe de la Pr. Lebel et adaptées pour la formation d'alcène 1,1-disubstitués ont été testées. Avec le catalyseur de Wilkinson à hauteur de 2,5 mol %, le 1,4-dioxane sec comme solvant et après 17 h d'agitation à 60 °C, aucune trace du produit de méthylation n'est détectée par analyse de masse et de RMN ¹H (entrée 3). Le test a été répété, mais cette fois en doublant l'échelle, et le même résultat négatif a été obtenu (entrée 4). Le produit de départ est complètement dégradé en un mélange de produits secondaires non identifiables.

Tableau 31. Études des conditions réactionnelles pour une insertion / méthylation en un seul pot à partir du diazo **73**

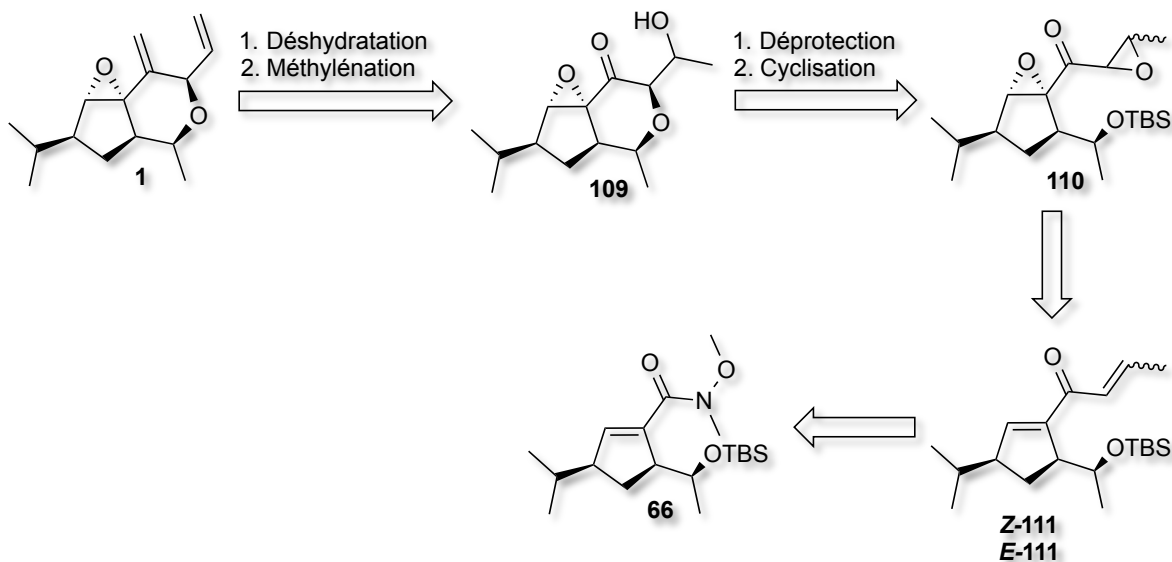


Entrée	Réactifs (équiv.)	Solvant	T / t	SM (mmol)
1	NaHMDS (3 équiv.) MePPh ₃ Br (3 équiv.)	THF	0 °C / 30 min; 23 °C / 30 min	0,09
2	NaHMDS (1 équiv.) MePPh ₃ Br (1 équiv.)	THF	0 °C / 30 min; 23 °C / 30 min	0,05
3	<i>i</i> -PrOH (15 équiv.) PPh ₃ (1,1 équiv.) TMSCHN ₂ (2,4 équiv.) RhCl(PPh ₃) ₃ (2,5 mol%)	1,4-dioxane	60 °C / 17 h	0,05
4	<i>i</i> PrOH (15 équiv.) PPh ₃ (1,1 équiv.) TMSCHN ₂ (2,4 équiv.) RhCl(PPh ₃) ₃ (2,5 mol%)	1,4-dioxane	60 °C / 17 h	0,11

2.3 Nouvelle voie pour la fin de la synthèse de l'hodgsonox

Suite aux nombreuses difficultés rencontrées avec les deux dernières étapes de la synthèse de l'hodgsonox, la fin de la synthèse a été repensée. La rétrosynthèse de la nouvelle voie proposée pour former le cycle B à six chaînons de l'hodgsonox, sans avoir recours à une insertion O-H, est présentée au Schéma 25 ci-dessous. Ainsi, l'hodgsonox serait obtenu suite à une réaction de déshydratation et de méthylation à partir de l'alcool secondaire **109**. Celui-ci serait obtenu suite au clivage du groupement TBS du di-époxyde **110**, suivi d'une cyclisation 6-endo trig favorisée par les règles de Baldwin. Le di-époxyde **110** serait quant à lui synthétisé par double époxydation de la diénone **Z-111** et/ou **E-111** qui serait obtenue suite à l'addition du chlorure de 1-propénylmagnésium sur le substrat amide de Weinreb **66**.

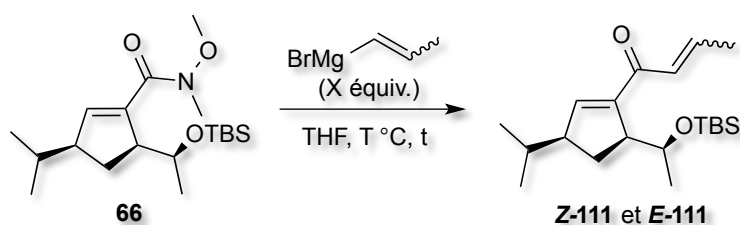
Schéma 25. Rétrosynthèse de la nouvelle voie pour la fin de la synthèse de l'hodgsonox



2.3.1 Addition du bromure de 1-propénylmagnésium sur l'amide **66**

La première étape est simple: il s'agit de l'addition du bromure de 1-propénylmagnésium (mélange d'isomères *Z* et *E*) sur le substrat amide de Weinreb **66**. Le Tableau 32 présente les résultats obtenus pour cette étape. Le premier essai a été effectué en commençant la réaction à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après 1 h d'agitation à cette température, aucune réaction n'est observée. La température du milieu réactionnel a donc été amenée à $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ et une agitation supplémentaire de 1 h a permis d'obtenir la diénone **111** (mélange *E* et *Z*) avec un très bon rendement de 88 % (entrée 1). Pour le deuxième essai, la réaction a été effectuée à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ et agitée à cette température pendant 2 h. Une chute de rendement de 15% est observée (entrée 2).

Tableau 32. Addition du bromure de 1-propénylmagnésium sur l'amide de Weinreb **66** pour la synthèse des diénones **Z-111** et **E-111**

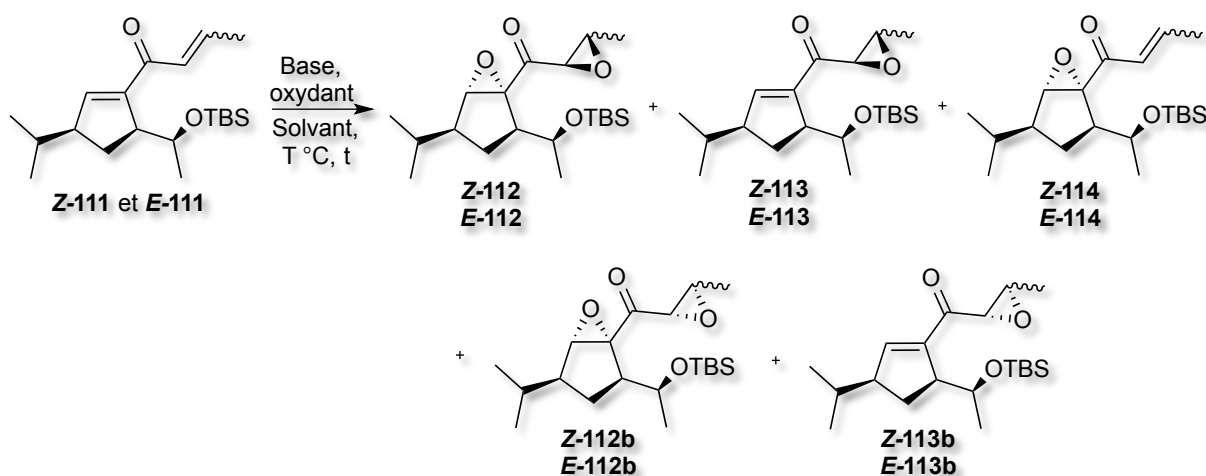


<i>Entrée</i>	<i>X</i>	<i>T / t</i>	<i>SM (mmol)</i>	<i>Rdt</i>
1	3,3	$-78\text{ }^{\circ}\text{C} / 1\text{ h}; 23\text{ }^{\circ}\text{C} / 1\text{ h}$	2,9	88
2	5	$0\text{ }^{\circ}\text{C} / 2\text{ h}$	2,9	73

2.3.2 Double époxydation des diénones **Z-111** et **E-111**

Les premiers tests de double époxydation ont été effectués sur le mélange d'isomères *E* et *Z* de la diénone **111**. Dans tous les cas, un mélange inséparable de produits de double époxydation, de monoépoxydation et de diastéréoisomères a été obtenu (Tableau 33). Au total, dix produits différents peuvent être formés et sont représentés au Tableau 33 ci-après (**112** à **114**).

Tableau 33. Tests de double époxydation sur le mélange de diénones **Z-111** et **E-111**



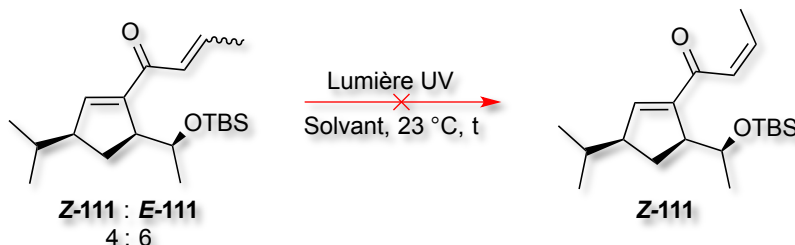
<i>Entrée</i>	<i>Base (équiv.)</i>	<i>Oxydant (équiv.)</i>	<i>Solvant</i>	<i>T / t</i>	<i>SM (mmol)</i>
1	Triton B (6)	H ₂ O ₂ (12)	THF	-10 °C / 30 min; 23 °C / 1 h	0,14
2	KOH (8)	H ₂ O ₂ (12)	MeOH	-10 °C / 30 min; 23 °C / 1h10	0,14
3	DBU (12)	H ₂ O ₂ (32)	ACN	-10 °C / 30 min; 23 °C / 30 min	0,15
4	Triton B (8)	TBHP (20)	THF	-10 °C / 30 min; 23 °C / 40 min	0,14

2.3.3 Isomérisation de la double liaison exo-cyclique

Afin de diminuer le nombre de produits possibles de la réaction d'époxydation du mélange *E* et *Z* de la diénone **111**, l'isomérisation de la double liaison exo-cyclique a été envisagée. Les deux isomères sont séparables par colonne chromatographique, mais il serait préférable et plus simple d'obtenir un seul produit par isomérisation. Les résultats obtenus sont présentés au Tableau 34 ci-dessous.

Le premier test a été effectué avec 20 équivalents de diiode et le chloroforme comme solvant. Le milieu réactionnel est irradié à l'aide d'une ampoule fluorocompacte. Une dégradation rapide est observée en seulement 15 min (entrée 1). Le deuxième test a été effectué dans les mêmes conditions mais avec le tétrachlorure de carbone comme solvant et un résultat similaire a été obtenu (entrée 2). Même après avoir diminué considérablement la quantité de diiode a été considérablement diminuée, soit à 0,01 équivalent, de la dégradation est toujours observée (entrée 5).

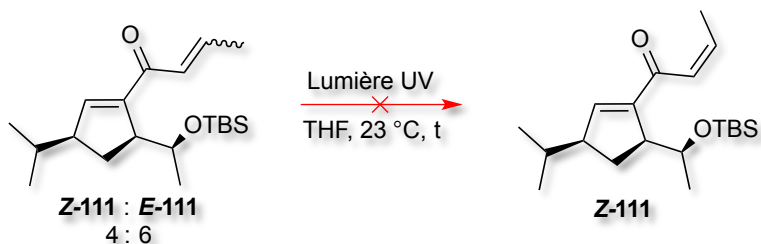
Tableau 34. Tests d'isomérisation dans un ballon



<i>Entrée</i>	<i>Diode (mol%)</i>	<i>Solvant</i>	<i>t</i>	<i>SM (mmol)</i>	<i>Observations</i>
1	20	CHCl ₃	15 min	0,06	Dégradation
2	20	CCl ₄	15 min	0,06	Dégradation
3	1	CCl ₄	5 min	0,04	Dégradation
4	0,2	CCl ₄	10 min	0,04	Dégradation
5	0,01	CCl ₄	1 h	0,04	Dégradation

La réaction a également été testée en débit continu, dans l'objectif de bénéficier d'un temps de réaction plus court et ainsi minimiser la formation de produits secondaires. Pour ce faire, une boîte équipée de lampes UV, d'un ventilateur pour réguler la température et de réacteurs pour faire passer le milieu réactionnel en débit continu (disponible chez le groupe du Pr. Collins) a été utilisée. Les résultats obtenus sont présentés au Tableau 35 ci-dessous. Le solvant qui a été choisi est le THF, puisqu'il absorbe peu en UV. Le premier test a été effectué simplement avec la lumière UV, sans iode et avec un temps de résidence de 30 min. Une légère isomérisation vers le produit Z avec très peu de formation de produits secondaires est observée (entrée 1). L'ajout de 0,2 mol % de diiode n'a aucun effet sur la réaction (entrée 2). Lorsque le temps de réaction est augmenté à 1 h, le ratio Z / E augmente encore vers le produit Z (entrée 3).

Tableau 35. Tests d'isomérisation en débit continu



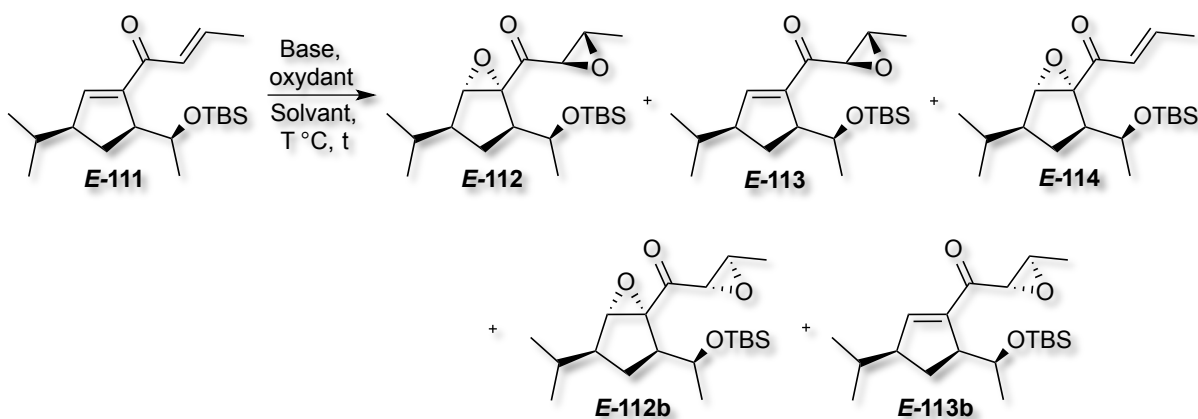
<i>Entrée</i>	<i>Diode (mol %)</i>	<i>t, débit</i>	<i>SM (mmol)</i>	<i>Ratio Z-111 / E-111 final*</i>
7	-	30 min, 1 mL/min	0,03	4,8 / 5,2
8	0,2	30 min, 1 mL/min	0,03	4,8 / 5,2
9	-	1h, 0,5 mL/min	0,03	5,3 / 4,7

* Les ratios ont été déterminés par RMN 1H quantitative.

Étant donné que la photoisomérisation est une réaction en équilibre, il aurait probablement été possible de moduler le rapport en modulant la longueur d'onde d'irradiation de l'échantillon.

Puisque les deux isomères sont séparables par chromatographie flash sur gel de silice, les deux isomères ont été isolés, caractérisés et des tests d'époxydation ont été effectués entre temps sur chacun des isomères séparément. Ainsi, le nombre de produits d'époxydation possibles est réduit de moitié, soit à cinq au lieu de dix. Les résultats obtenus sont présentés au Tableau 36 suivant. Les deux premiers tests ont été effectués avec 4 équivalents de base Triton B ou KOH en combinaison avec le peroxyde d'hydrogène à hauteur de 1,2 équivalents, et ont mené à un mélange inséparable de produits (entrées 1 et 2 respectivement). Les deux seconds tests ont été effectués en baissant la quantité de base au strict minimum, soit à 2 équivalents, et la quantité de H₂O₂ à 1,1 équivalents, mais encore une fois un mélange inséparable de produits est obtenu (entrées 3 et 4).

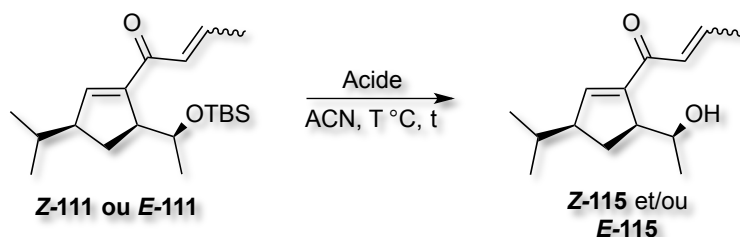
Tableau 36. Étude des conditions réactionnelles pour l'époxydation sur la diénone *E-111*



<i>Entrée</i>	<i>Base (équiv.)</i>	<i>Oxydant (équiv.)</i>	<i>Solvant</i>	<i>T / t</i>	<i>SM (mmol)</i>
1	Triton B (4)	H ₂ O ₂ (1,2)	THF	0 °C / 25 min	0,04
2	KOH (4)	H ₂ O ₂ (1,2)	MeOH	0 °C / 1h45	0,04
3	Triton B (2)	H ₂ O ₂ (1,1)	THF	-15 °C / 45 min	0,04
4	KOH (2)	H ₂ O ₂ (1,1)	MeOH	-15 °C / 5h20	0,04

Étant donné les difficultés rencontrées pour la réaction d'époxydation, une alternative a été envisagée. Il s'agit d'effectuer l'époxydation sur le substrat après déprotection de l'alcool secondaire. Les résultats obtenus pour le clivage du groupement TBS sur la diénone **111** sont présentés au Tableau 37 ci-après. Les trois premiers essais ont été effectués sur le substrat de départ *cis*. Le premier essai a été effectué avec 1,5 équivalent de HF•ACN, sans solvant. La réaction est rapide et terminée après seulement 15 min d'agitation à température ambiante. Une isomérisation partielle vers le produit *E* déprotégé est observée. Afin d'améliorer le rendement de cette réaction et peut-être aussi ralentir la réaction secondaire d'isomérisation, un deuxième essai a été effectué en diminuant la température à 0 °C et en ajoutant de l'acétonitrile comme solvant. Une amélioration du rendement est effectivement observée mais toujours avec de l'isomérisation partielle en produit *E* (entrée 2). Le nombre d'équivalents d'acide HF a donc été diminué à 1,2 équivalent dans un troisième test tout en diluant un peu plus le milieu et en baissant la température réactionnelle à -15 °C. La réaction est terminée après 15 min d'agitation et le même rendement est obtenu avec un peu moins de produits d'isomérisation (entrée 3). L'utilisation d'autres conditions réactionnelles qui seraient moins acides a été envisagée afin d'éliminer la réaction secondaire d'isomérisation. Ainsi, un essai avec TBAF dans le THF a été effectué mais n'a mené qu'à de la dégradation totale du produit de départ (entrée 4). Les essais subséquents ont tous été effectués sur le produit de départ de configuration *trans*. Pour ces tests, aucune réaction d'isomérisation parasite n'est observée. Lorsque 1,5 équivalents de HF•ACN sont mis en présence du substrat dissous dans l'ACN à 0 °C, la réaction est terminée après seulement 10 min d'agitation et un très bon rendement de 91 % est obtenu (entrée 5). Le nombre d'équivalents d'acide a été diminué graduellement et un rendement quantitatif est obtenu au bout de 20 min d'agitation avec seulement 1,1 équivalent d'acide (entrée 7).

Tableau 37. Étude des conditions réactionnelles pour la déprotection de l'alcool secondaire de la diénone **111**



<i>Entrée</i>	<i>Acide (équiv.)</i>	<i>Solvant (équiv.)</i>	<i>T, t</i>	<i>SM (mmol)</i>	<i>Rdt (%)</i>
1^(a)	HF (1,5)	-	23 °C, 15 min	0,06	80 ^(b)
2^(a)	HF (1,5)	ACN (162)	0 °C, 30 min	0,06	89^(b)
3^(a)	HF (1,2)	ACN (185)	-15 °C, 15 min	0,3	89 ^(b)
4^(c)	TBAF (1,5)	THF (115)	0 °C, 1 h	0,05	0
5^(c)	HF (1,5)	ACN (150)	0 °C, 10 min	0,06	91
6^(c)	HF (1,2)	ACN (150)	0 °C, 10 min	0,40	91
7^(c)	HF (1,1)	ACN (150)	0 °C, 20 min	0,74	Quant.

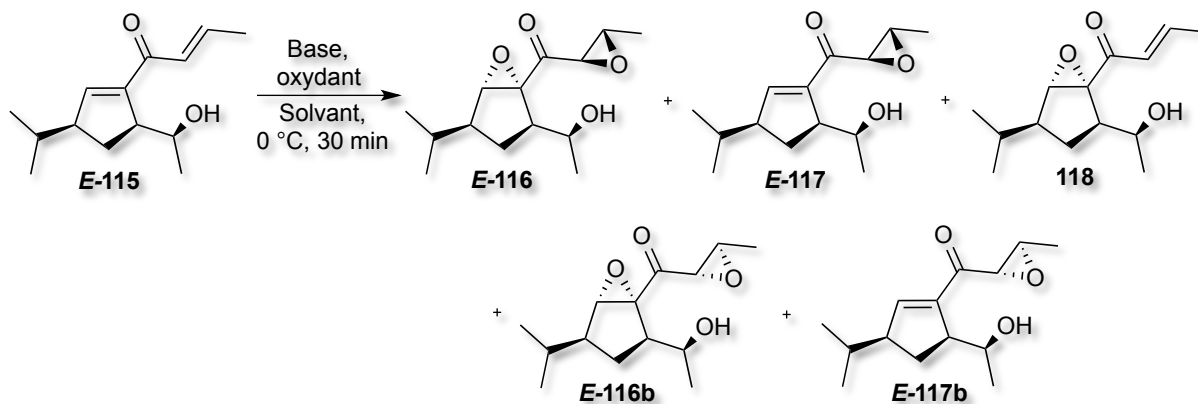
^(a) Substrat de départ *cis*;

^(b) Isomérisation en condition acide donne un mélange de produits *cis/trans*;

^(c) Substrat de départ *trans*.

Les essais d'époxydation ont été poursuivis mais cette fois sur le substrat sans groupement TBS, en espérant obtenir des réactions plus propres. Les résultats obtenus sont présentés au Tableau 38 ci-dessous. Malheureusement, pour les trois tests qui ont été menés, un mélange inséparable de produits a été obtenu. En effet, que ce soit avec le DBU, le Triton B ou le KOH comme base et avec seulement 1,2 équivalents de peroxyde d'hydrogène, il est impossible d'isoler un seul produit d'époxydation du mélange obtenu. C'est avec ces tests qu'ont pris fin les efforts de l'auteur de ce mémoire vers la synthèse totale de l'hodgsonox.

Tableau 38. Étude des conditions réactionnelles pour l'époxydation de la diénone déprotégée
E-115

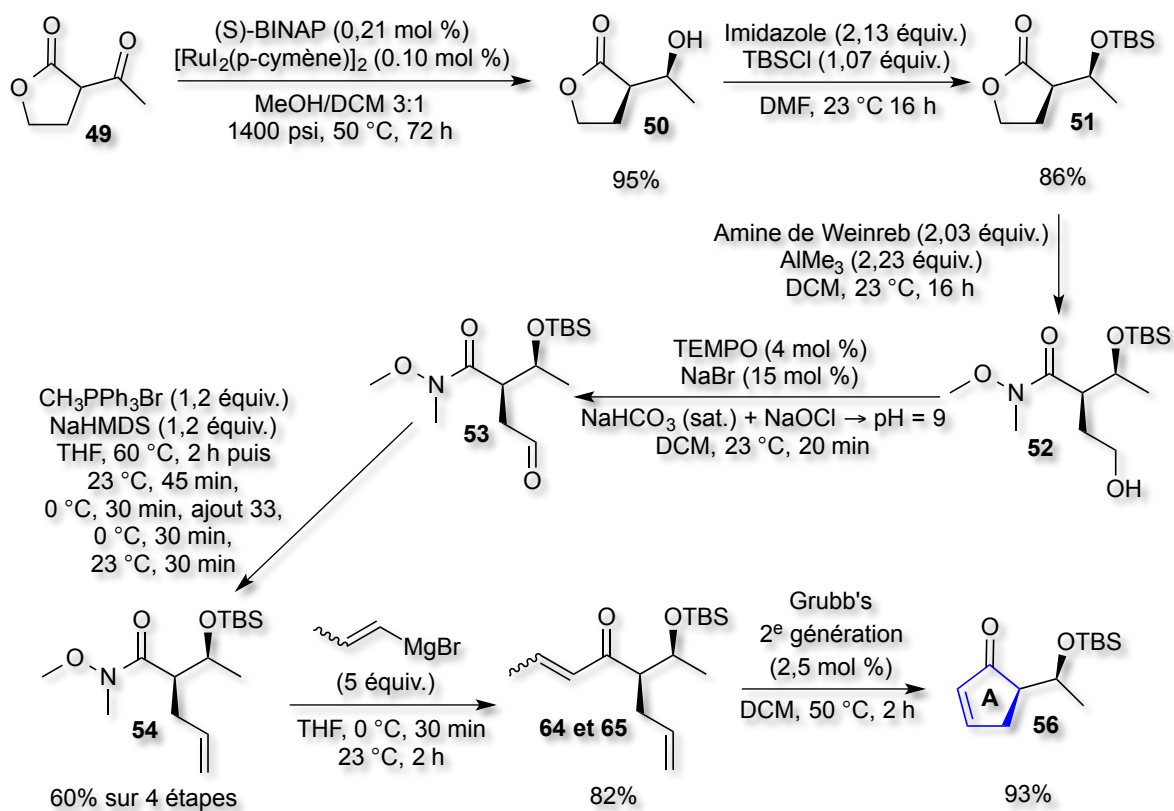


<i>Entrée</i>	<i>Base (équiv.)</i>	<i>Oxydant (équiv.)</i>	<i>Solvant</i>	<i>SM (mmol)</i>
1	DBU (20)	H ₂ O ₂ (1,2)	ACN	0,05
2	Triton B (20)	H ₂ O ₂ (1,2)	THF	0,05
3	KOH (20)	H ₂ O ₂ (1,2)	MeOH	0,05

Chapitre 3 : Conclusion et perspectives

Ce mémoire a décrit la poursuite des travaux sur la synthèse de l'hodgsonox. Ainsi, le cycle à cinq chaînons est obtenu en sept étapes avec un rendement global de 37% (Schéma 26). Globalement, deux étapes parmi les sept ont été améliorées. D'abord, pour la protection de l'alcool secondaire **50** par un groupement TBS, le temps de réaction et la température réactionnelle ont été largement diminués par rapport aux résultats précédents. D'autre part, le temps réactionnel pour l'oxydation d'Anelli de l'alcool primaire **52** a été diminué à 20 min au lieu de 2 h en ajustant le pH du milieu réactionnel à 9,5.

Schéma 26. Synthèse du cycle à cinq chaînons de l'hodgsonox



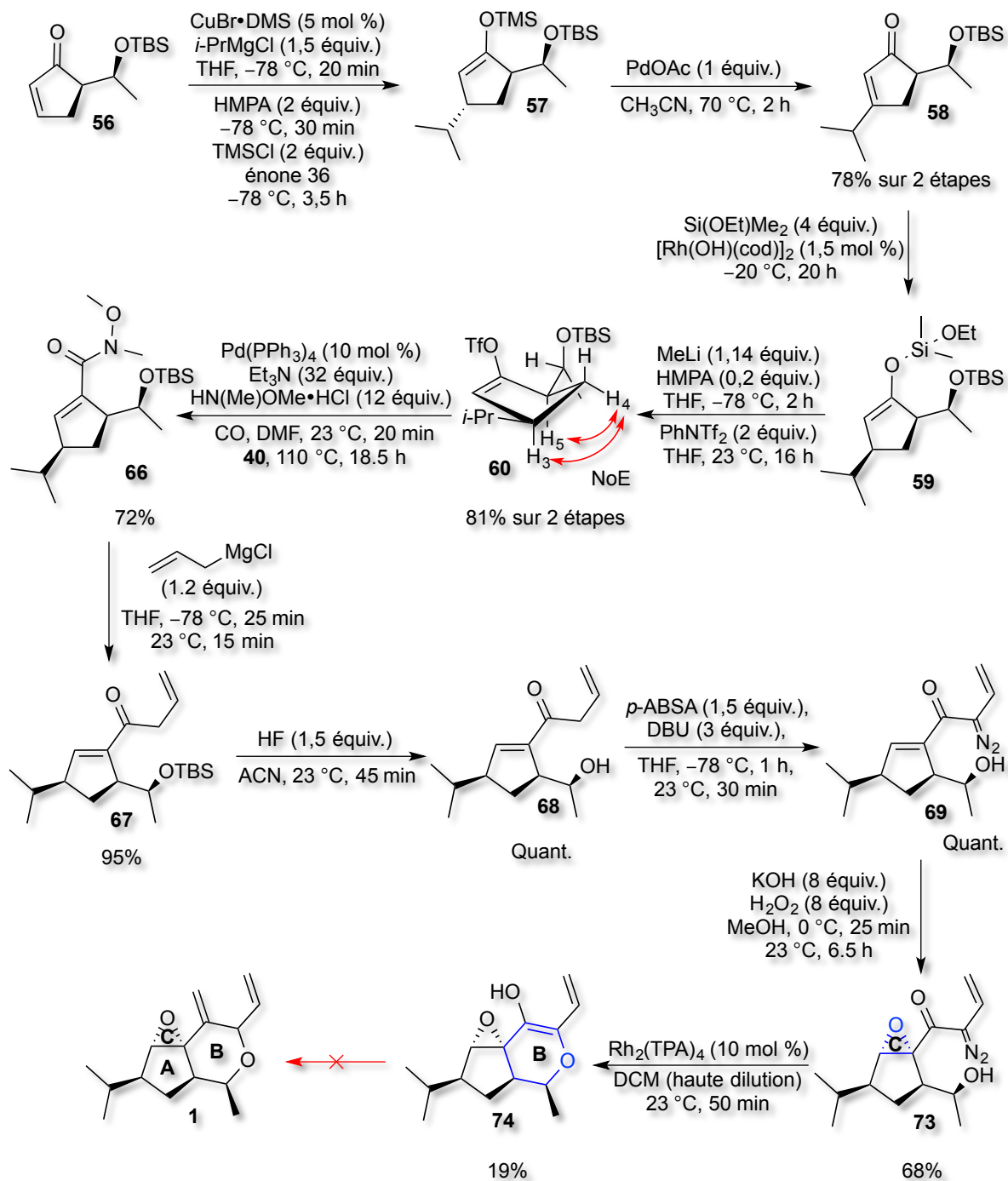
La synthèse des cycles B et C est effectuée en dix étapes supplémentaires, avec un rendement global de 6 % (Schéma 27). Ce rendement est grandement affecté par la dernière réaction, soit l'insertion O–H. Si elle n'est pas prise en compte dans le calcul, il serait de 30%.

Des tests d'oxydation de Saegusa catalytique en palladium ont été effectués sur l'éther d'énol silylé **57** mais lorsque la réaction fonctionnait c'était avec de faibles rendements. Le temps réactionnel pour l'hydrosilylation de l'énone **58** a été diminué à 20 h au lieu de 3 j en doublant la quantité de HSi(Me)OEt et de catalyseur [Rh(OH)(cod)]₂. Les conditions réactionnelles pour la réaction de carbonylation ont aussi été quelque peu modifiées afin d'améliorer le rendement et la reproductibilité de la réaction.

Pour ce qui est de l'addition du chlorure d'allylmagnésium sur l'amide **66**, la quantité de Grignard a été diminuée à 1,2 équivalents en conservant un excellent rendement. Pour la déprotection de l'alcool secondaire, le nombre d'équivalents de HF•ACN a été divisé par deux tout en ajoutant de l'acétonitrile comme solvant et en conservant un excellent rendement. La synthèse du diazo **69** est effectuée avec deux fois moins d'agent de transfert *p*-ABSA et de base DBU également en conservant un excellent rendement. Le meilleur rendement pour la formation de l'époxyde **73** a été obtenu avec KOH et H₂O₂ dans le MeOH (68%).

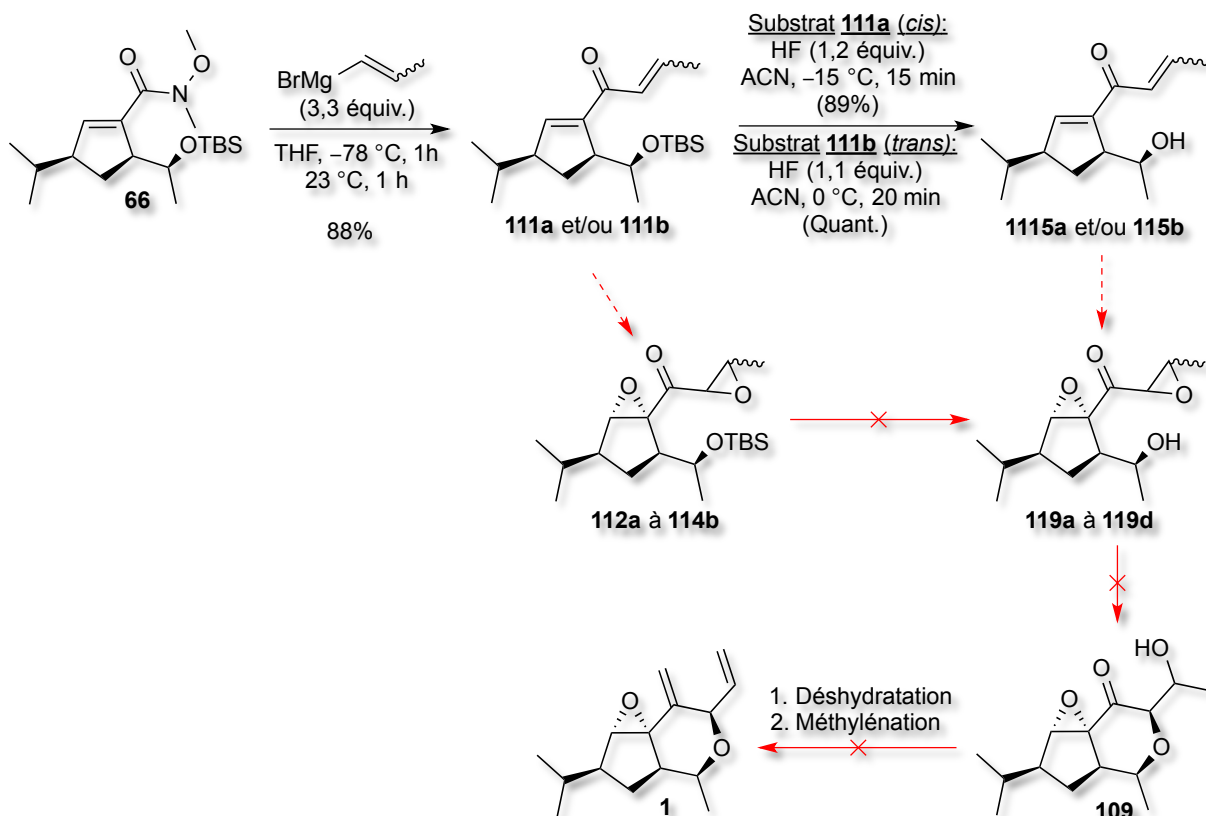
Enfin, un grand nombre de catalyseurs dimères de Rh(II) et de conditions ont été étudiés pour l'insertion O–H intramoléculaire du diazo **69** et donc la formation du cycle B de l'hodgsonox. Le meilleur rendement (19%) a été obtenu avec le Rh₂(TPA)₄ à hauteur de 10 mol % dans le dichlorométhane dans des conditions très diluées. Le rendement pourrait probablement être amélioré en diluant encore plus le milieu réactionnel. Ainsi, un rendement global de 2% est obtenu sur 17 étapes de synthèse. Le faible rendement de l'étape d'insertion a un grand impact sur le rendement global qui serait de 11% si elle n'était pas considérée. À une étape de l'obtention de l'hodgsonox, le rendement demeure malgré tout 100 fois supérieur à celui obtenu lorsqu'isolé de la plante *Lepidolaena hodgsoniae*. Pour la suite du projet, il serait intéressant de continuer l'étude de l'insertion en haute dilution et peut-être envisager d'effectuer la réaction en débit continu. Par la suite, il ne resterait que la réaction de méthylation à réaliser.

Schéma 27. Synthèse des cycles B et C de l'hodgsonox



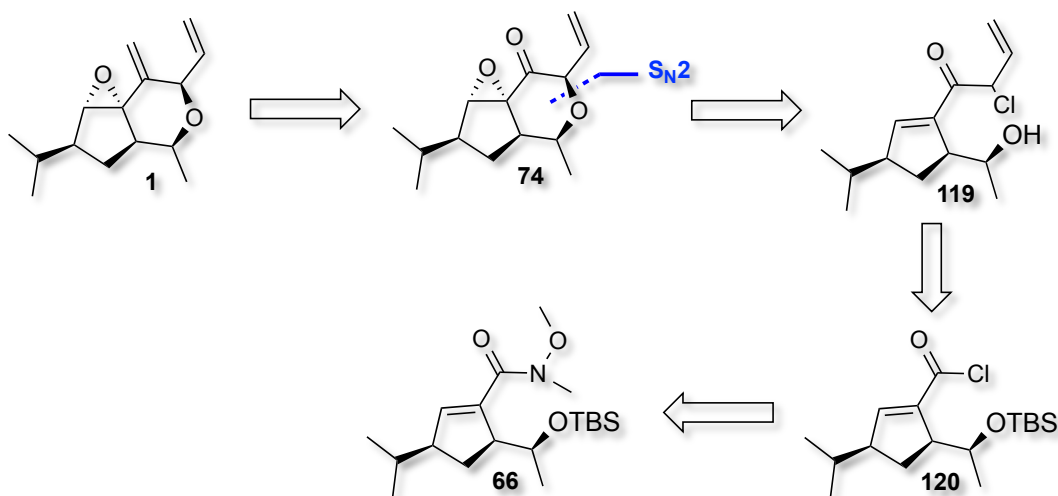
Une nouvelle voie pour la fin de la synthèse de l'hodgsonox a été explorée et est présentée au Schéma 28 ci-dessous. La synthèse est modifiée à partir de l'amide **66**. La première étape est simple, elle consiste en l'addition du bromure de 1-propénylmagnésium. Un très bon rendement de 88% est obtenu pour cette réaction. Un mélange de produits *Z* et *E* est obtenu, qui est séparable par chromatographie sur gel de silice. Toutefois, des tests de photoisomérisation en ballon et en débit continu ont été effectués. Cependant, ces tests ont mené soit à la dégradation totale du produit de départ, soit à une faible isomérisation vers le produit *Z*. La déprotection de l'alcool secondaire **111** se fait aisément, bien qu'avec une isomérisation partielle et simultanée du produit *Z* en produit *E*. Par contre, l'époxydation s'est avérée problématique, menant à un mélange inséparable de produits de double époxydation, de mono-époxydation et de produits secondaires. Cette voie de synthèse a donc été abandonnée.

Schéma 28. Nouvelle voie pour la fin de la synthèse de l'hodgsonox



Pour la suite du projet, une nouvelle voie pourrait être envisagée. Le Schéma 29 ci-dessous présente une voie alternative pour la fin de la synthèse qui, en théorie, a des chances de fonctionner. Selon cette stratégie, l'hodgsonox serait obtenu à partir de l'énone **74** suite à la méthylation de la double liaison 1,1-disubstituée. Le cycle B serait formé par simple réaction S_N2 intramoléculaire à partir de l'alcool **108**, peut-être en même temps que l'époxydation de la double liaison endocyclique puisque celle-ci se fait en conditions basiques. Enfin, la cétone α -chloré **119** serait obtenue par réaction du 3-chloroallyltriméthylsilane avec le chlorure d'acyle **120**. Enfin, ce dernier serait obtenu en deux étapes à partir de l'amide **66**.

Schéma 29. Rétrosynthèse d'une voie alternative proposée pour la fin de la synthèse de l'hodgsonox (**1**)



Chapitre 4 : Partie expérimentale

4.1 Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée un minimum de huit heures à 110 °C ou à la flamme, et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standard pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.⁷¹ Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui, à moins d'une indication contraire, réfèrent aux produits purs obtenus après distillation ou chromatographie sur gel de silice.

Le triméthylsilyldiazométhane (TMSCHN₂) a été préparé à partir du chlorure de triméthylsilylméthylmagnésium par Clément Audubert tel que décrit dans la littérature.⁷² Le Rh₂(TPA)₄ a été préparé en tant que complexe avec le dichlorométhane à partir du Rh₂(OAc)₄ par échange de carboxylate selon la procédure décrite dans la littérature.⁷³ Le Pd(PPh₃)₄ a été préparé à partir du PdCl₂ aussi selon la procédure décrite dans la littérature.⁷⁴ Les solvants usuels sont de qualité ACS et proviennent de la compagnie VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour (Irvine, Californie). Tous les produits chimiques utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals Inc., Fluka, Riedel-de Haën et Matrix Scientific et sont de qualité *reagent*. Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire à moins d'avis contraire.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (EM Reagent Silica Gel 60F, 250 µm d'épaisseur) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide

⁷¹ Shiver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2^e édition; Wiley : New York, 1986.

⁷² Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth.* **1990**, 68, 1.

⁷³ Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 50, 598–600.

⁷⁴ Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1990**, 28, 107.

des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄) ou solution de vaniline dans l'éthanol. Les chromatographies sur colonne de type *flash* ont été réalisées selon la procédure décrite par W. C. Still⁷⁵ en utilisant un gel de silice de la compagnie Silicycle (40-60 µm; 230-400 mesh ; diamètre des pores 60 Å et aire spécifique 500 m²/g).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur les appareils Bruker AV-400 (400 MHz (¹H), 100 MHz (¹³C)), AV-500 (500 MHz (¹H) 125 MHz (¹³C)) et AV-700 (700 MHz (¹H), 176 MHz (¹³C)), avec un découplage proton complet dans le cas du ¹³C. Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré pour les spectres ¹H et ¹³C. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet et br = large), de sa ou de ses constantes de couplage exprimées en Hz, de son intégration et de son assignation. Les valeurs des déplacements chimiques sont rapportées en anglais (1.0 au lieu de 1,0) pour éviter la confusion. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes du premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC, COSY et NOESY.

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse couplées avec un spectromètre de masse (GC/MS) ont été effectuées à l'aide d'un chromatographe Agilent 7890A series GC System, équipé d'un injecteur automatique HP 7693 *series injector* et d'un détecteur de masse Agilent 5975C *inert XL EI/CI (electron impact/chemical ionisation) MSD Triple-Axis* dont le gaz ionisé est l'hydrogène (H₂). Les produits sont injectés sur une colonne capillaire HP 5-MS. La température des injecteurs et des détecteurs était de 275 °C, et le débit total du gaz porteur (hydrogène) était de 1,2 mL/min. Dans tous les cas, les résultats sont rapportés de la façon suivante : méthodes d'analyse et temps de rétention. La méthode d'analyse suivante a été utilisée pour la mesure des conversions réactionnelles (substrat/produit):

⁷⁵ Still, W. C. ; Kahn, M.; Mitra, A. *J. org. Chem.* 1978, 43, 2923-2925.

ROUTINE_PCI: débute à 40 °C pendant 3 minutes suivi d'une augmentation de 20 °C par minute jusqu'à 250 °C.

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Mel-Temp et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR, Bruker Alpha équipé d'un *Platinum ATR*. Seules les bandes d'absorption les plus intenses ou les plus caractéristiques de fonctions organiques sont rapportées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre digital Anton Paar MCP 200 muni d'une lampe halogène à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium) ou sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 aussi à une longueur d'onde de 589 nm. Dans le cas du polarimètre Anton Paar, les mesures ont été effectuées à 20.0 °C dans une cellule d'un volume de 2.00 mL et d'un parcours optique de 0.5 dm. Dans le cas du polarimètre Perkin-Elmer, les mesures (marquées d'une *) ont été effectuées à 25.0 °C dans une cellule d'un volume de 1,20 mL et d'un parcours optique de 1,0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les données sont rapportées tel que suit : $[\alpha]_{\lambda}^{T(^{\circ}\text{C})}$, (*c*, solvant). Les spectres de masses de haute résolution ont été obtenus sur un LC/MSD TOF *Time-of-Flight Mass Spectrometer System d'Agilent Technologies* avec une ESI (*Electron Spray Ionization*) comme méthode d'ionisation par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. Soit le produit protoné $(\text{M}+\text{H})^+$ ou les adduits de sodium $(\text{M}+\text{Na})^+$ sont utilisés pour confirmation des formules empiriques.

Les produits synthétisés ont été ensuite conservés au congélateur à -25 °C. Les spectres RMN ont été traités en utilisant le programme TopSpin 3.2. Les moteurs de recherche utilisés sont Reaxys et SciFinder. Les molécules illustrées dans ce mémoire ont été dessinées avec ChemBioDraw 13.0 en utilisant les normes d'ACS Document 1996 et leur nom a aussi été généré à partir du même programme. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont placés en annexe.

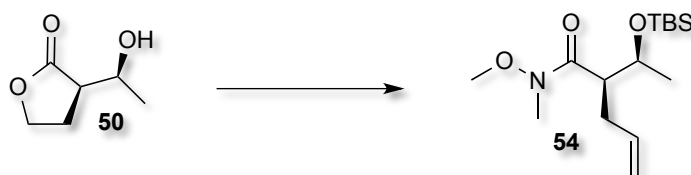
4.2 Protocoles expérimentaux



(*R*)-3-((*S*)-1-hydroxyéthyle)dihydrofuran-2(3H)-one (**50**).⁷⁶

Une solution de 3-acétyltétrahydrofuran-2-one (11.0 mL, 101 mmol), (*S*)-BINAP (132 mg, 0.213 mmol), et [Ru₂(*p*-cymène)]₂ (99.1 mg, 0.101 mmol) dans le méthanol (11 mL) et le dichlorométhane (5.5 mL), est transférée dans un autoclave en stainless steel et est purgée trois fois avec de l'hydrogène. De l'hydrogène est introduit (1200 psi) et le mélange est agité à 50 °C pendant 72 h. Après avoir libéré la pression d'hydrogène, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Une distillation Kugelrohr (120 °C à 2 mmHg) a donnée (*3R,6S*)-**50** sous forme d'une huile incolore qui se transforme lentement en un gel blanc à 22 °C (12.5 g, 95%).

R_f 0.2 (60% EtOAc/Hexanes); [α]_D²⁰ +26.0* (*c* = 1.7, CHCl₃), Litt. pour (*3S,6R*)-1 [α]_D²⁵ -25.0 (*c* = 1.70, CHCl₃)⁷⁷; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.42-4.33 (m, 2H, OCH₂, CH(OH)), 4.26-4.20 (m, 1H, OCH₂), 2.69-2.63 (m, 1H, C(O)CH), 2.42-2.32 (m, 1H, OCH₂CH₂), 2.29-2.21 (m, 1H, OCH₂CH₂), 2.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, OH), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 178.8, 67.2, 65.4, 46.6, 21.9, 21.0; **IR** (sec) 3028, 1776, 1698, 1385, 1351, 1210, 915, 703 cm⁻¹. **HMRS** (ESI) calculé pour C₆H₁₁O₃ [M+H]⁺: 131.07027; trouvé: 131.07069.



(*R*)-2-((*S*)-1-((*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy)éthyle)-*N*-méthoxy-*N*-méthylpent-4-énamide

(**54**). À une solution agitée de l'alcool **50** (20,1 g, 154,4 mmol) dans DMF sec (110 mL) à 22 °C est ajouté l'imidazole (22,4 g, 329 mmol), suivi de TBSCl (25,9 g, 165 mmol). Le mélange

⁷⁶ Mashima, K.; Kusano, K.-h.; Sato, N.; Matsumura, Y.-i.; Nozaki, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T., *J. Org. Chem.* 1994, 59, 3064.

⁷⁷ Trost, B. M.; Waser, J.; Meyer, A., *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 16424.

est agité 16 h à 22 °C. Le mélange réactionnel est neutralisé par addition d'une solution saturée de NH₄Cl (100 mL) et dilué dans de l'EtOAc (100 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (2 x 180 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau distillée (3 x 100 mL) pour éliminer le DMF résiduel, puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), séchées avec MgSO₄, filtrées puis concentrées au rotavap pour donner le produit désiré en tant que huile jaunâtre (>95% pure par RMN ¹H). À l'éther TBS brut dans dichlorométhane sec (470 mL) est ajouté *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (30,6 g, 313,6 mmol). Le mélange résultant est refroidi à -10 °C, avant d'ajouter goutte à goutte une solution de trimethylaluminium dans le toluène (191 mL, 344 mmol, 1,8 M). La température réactionnelle est laissée remonter à 22 °C et le mélange est agité pendant 16 h. Le mélange réactionnel est ajouté lentement à une solution refroidie de HCl 1N (250 ml) et agité jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Une solution de HCl 10N (200 mL) est ajoutée pour briser les sels formés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (2 x 350 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (400 mL) puis de NaCl (400 mL), séchée sur MgSO₄ et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner le produit désiré en tant que huile incolore (>95% pure par RMN ¹H). À une solution agitée de l'alcool dans dichlorométhane (550 mL), est ajouté le TEMPO (0,97 g, 6,18 mmol) et le bromure de sodium (2,38 g, 23,17 mmol). Le pH de la solution commerciale d'eau de javel (6% m/v) est ajusté à 9-9.5 en ajoutant une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et 550 mL de cette solution sont ajoutés au mélange réactionnel. Le mélange résultant est agité vigoureusement pendant 20 min, lors desquelles le mélange passe d'une solution rouge hétérogène à une émulsion blanche. La réaction est arrêtée par addition d'une solution de HCl 1N (100 mL) afin de briser l'émulsion et obtenir deux phases distinctes. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec DCM (2 x 400 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (500 mL), séchées sur MgSO₄ anhydre et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner le produit désiré sous forme d'une huile jaunâtre (>95% pure par RMN ¹H). À une solution de methyltriphenylphosphonium bromide (42,8 g, 231,6 mmol) dans THF sec (740 mL), est ajouté NaHMDS (82,8 g, 231,6 mmol) et le mélange jaune résultant est agité à 70 °C pendant 2 h. Le mélange réactionnel est refroidi à 23 °C et agité pendant 45 min, puis refroidi à 0 °C.

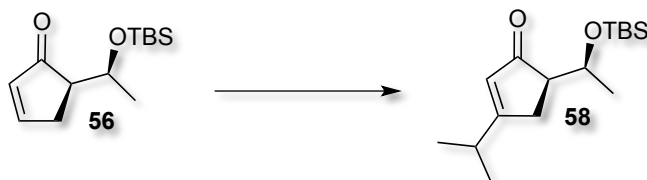
Une solution de l'aldéhyde brut dans THF sec (50 mL) est ajoutée goutte à goutte à 0 °C et le mélange résultant est agité à 0 °C pendant 30 min. Le mélange est chauffé à 23 °C puis agité pendant 30 min supplémentaires. Une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (300 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (3 x 300 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (400 mL) puis de NaCl (400 mL), séchées sur MgSO₄ anhydre et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le produit brut est purifié par chromatographie flash (15% EtOAc/Hexanes) pour donner l'alcène désiré **54** en tant que huile incolore (22.0 g, 73 mmol, 60% sur 4 étapes). **R_f** 0.52 (30% EtOAc/Hexanes); [α]_D²⁵ = -19.6* (c = 1.4, CH₂Cl₂); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5.78-5.70 (m, 1H, CH=CH₂), 5.05 (dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.96 (dd, *J* = 10.1, 0.9 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.94-3.89 (m, 1H, CH(OTBS)), 3.66 (s, 3H, NOCH₃), 3.16 (s, 3H, NCH₃), 2.99 (s (br), 1H, C(O)CH), 2.55-2.50 (m, 1H, CH₂CH=), 2.37-2.31 (m, 1H, CH₂CH=), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, CH₃), 0.9 (s, 9H, Si(Me₂)*t*-Bu), 0.08 (s, 3H, Si(Me₂)*t*-Bu), 0.07 (s, 3H, Si(Me₂)*t*-Bu); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 175.5, 136.5, 129.7, 116.5, 115.5, 70.2, 61.6, 49.6, 34.7, 32.2, 26.0, 22.5, 18.2, -4.1, -4.6; **IR** (sec) 2930, 2858, 1660, 1462, 1384, 1256, 1053, 1033, 834 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calculé pour C₁₅H₃₂NO₃Si [M+H]⁺ : 302.2146; trouvé: 302.2153.



(R)-5-((S)-1-((tert-butyldiméthylsilyle)oxy)éthyle)cyclopent-2-énone (56).

Une solution de catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (694 mg, 0.816 mmol) dans dichlorométhane sec (240 mL) est dégazée en y bullant de l'argon pendant 30 min. La solution est agitée à reflux et mélange de diènes **64** et **65** (9.22 g, 32.64 mmol) dans le DCM (20 mL) est ajouté goutte à goutte. Le mélange résultant est agité pendant 2 h à reflux. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (5% EtOAc/Hexanes) pour donner la cyclopentenone **56** désirée en tant que huile brunâtre (7.3 g, 30.4 mmol, 93%).

R_f 0.36 (15% EtOAc/Hexanes); $[\alpha]_D^{25} = +7.55^*$ ($c = 1.16$, CH_2Cl_2); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.72 (m, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$), 6.16-6.14 (m, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$), 4.42 (dq, $J = 2.1, 12.8$, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 2.89-2.82 (m, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 2.65-2.57 (m, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 2.25-2.22 (m, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2$), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 0.77 (s, 9H, $\text{Si}(\text{Me}_2)t\text{-Bu}$), 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu}$), -0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu}$); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 211.1, 165.3, 134.4, 67.11, 52.4, 29.7, 25.8, 23.1, 18.0, -4.2, -5.0; **IR** (sec) 2929, 2856, 1708 1590, 1251, 1066, 835 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$: 241.1618; trouvé: 241.1625.



(R)-5-((S)-1-((tert-butyldiméthylsilyle)oxy)éthyle)-3-isopropylcyclopent-2-énone (58).

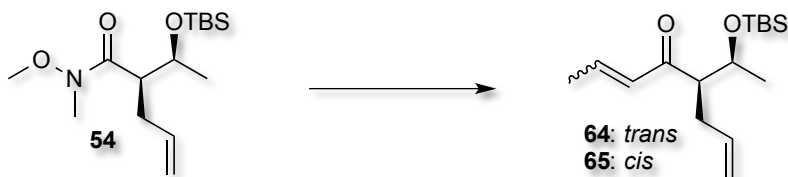
À une solution de $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$ (653 mg, 3.18 mmol) dans le THF (600 mL) à -78 °C est ajouté goutte à goutte $i\text{-PrMgCl}$ (59.6 mL, 95.3 mmol, 1.6 M dans le THF) et le mélange est agité 20 min à -78 °C puis l'HMPA distillé est ajoutée (22.1 mL, 127 mmol). Après 30 min d'agitation à -78 °C, une solution de l'énone **56** (15,3 g, 63.6 mmol) et du TMSCl (20.3 mL, 159 mmol) dans THF sec (15 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange résultant est agité pendant 3.5 h toujours à -78 °C. De la Et_3N distillée (15 mL) est ajoutée suivi de pentane (150 mL). La température réactionnelle est laissée remonter à température ambiante et le mélange est versé dans de l'eau distillée (300 mL). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au pentane (2 x 400 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (700 mL), séchées sur MgSO_4 anhydre et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut réactionnel est filtré sur une mince couche de Florisil désactivée par 1% de triéthylamine, en lavant au pentane. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner l'éther d'énol silylé correspondant en tant que huile jaune claire qui est utilisé tel quel dans la prochaine étape de synthèse, sans purification supplémentaire. À une solution de l'éther d'énol silylé dans l'ACN (650 mL), est ajouté l' $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (14.3 g, 63.6 mmol). Le mélange est agité à 70 °C pendant 2 h. Le mélange est dilué avec de l'EtOAc (400 mL) et lavé avec de l'eau distillée (400 mL). La phase aqueuse est

extraite avec de l'EtOAc (3 x 300 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (700 mL), séchées sur MgSO₄ anhydre et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (5% EtOAc/Hexanes) pour donner l'énone **58** désirée (14.0 g, 78%) en tant que huile jaune.

R_f 0.23 (10% EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁵** = +70.2* (c = 0.47, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.88-5.87 (m, 1H, C=CH-CO), 4.43-4.38 (m, 1H, CH-OTBS), 2.81-2.76 (m, 1H, CH₂), 2.68-2.60 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.53-2.48 (1H, CH₂), 2.31-2.28 (1H, CH-CH(OTBS)), 1.19-1.17 (m, 9H, CH(CH₃)₂ et CH₃-CH(OTBS)), 0.77 (s, 9H, Si(Me₂)*t*-Bu), 0.011 (s, 3H, Si(Me₂)*t*-Bu), -0.06 (s, 3H, SiMe₂)*t*-Bu); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) 210.9, 188.9, 127.7, 67.1, 53.5, 32.3, 31.0, 29.9, 25.8, 23.1, 21.1, 21.01, 20.95, 18.0, -4.3, -5.1; **IR** (sec) 2959, 2929, 1702 1612, 1463, 1256, 1067, 835 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calculé pour C₁₆H₃₁O₂Si [M+H]⁺ : 283.20878; trouvé : 283.2088.

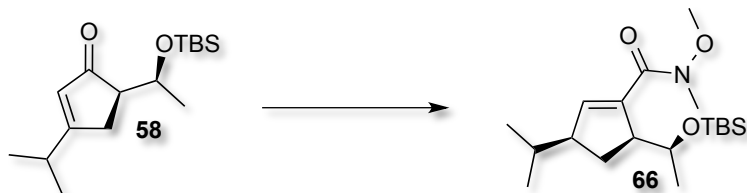
Saegusa catalytique

L'éther d'énol silylé (208 mg, 0.584 mmol), le Na₂HPO₄ (82.9 mg, 0.584 mmol), l'oxone (88.9 mg, 0.584 mmol) et l'**Pd(OAc)₄** (32.8 mg, 0.146 mmol) sont dissout dans ACN (7 mL) sec. Le mélange est purgé avec le O₂ en faisant buller le O₂ dans la solution pendant 15 min puis agité à la température de réaction pendant 64 h sous atmosphère de O₂. Le mélange réactionnel est dilué avec EtOAc (40 mL) et lavé avec de l'eau distillée (40 mL). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 x 20mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (70 mL), séchées sur MgSO₄ anhydre et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (5% EtOAc/Hexanes) pour donner l'énone **58** désirée en tant que huile jaunâtre (72.6 mg, 44%).



(*R,E*)-5-((*S*)-1-((*tert*-butyldiméthylesilyloxy)éthyle)octa-2,7-dién-4-one (64 + 65).

À une solution agitée de 1-propénylmagnésium bromide (454 mL, 353,7 mmol 0.78 M dans THF sec, mélange d'isomères) est ajoutée une solution de l'amide de Weinreb **54** (21,33 g, 70,75 mmol) dans THF (6.5 mL) à 0 °C sur une période de 30 min. La température du mélange résultant est laissée remonter à 23 °C et le mélange est agité pendant 2 h. Le mélange réactionnel est refroidi à -78 °C, et des hexanes (200 mL) sont ajoutés. La température du mélange est remontée à 0 °C et une solution aqueuse de HCl 1N (350 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (3 x 300 mL). Les phases organiques combinées sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (500 mL) puis de NaCl (500 mL), séchées sur MgSO₄ anhydre et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner un mélange brut des diènes **64** et **65** dans un rapport ~10:1 *E:Z* (RMN ¹H). Le brut est purifié par chromatographie flash (5% EtOAc/Hexanes) pour donner les diènes **64** et **65** en tant que huile incolore (16,0 g, 56,6 mmol, 82%, mélange d'isomères). Une fraction de l'isomère **64** (*E*) pur est isolée pour caractérisation. **R_f** 0.30 (10% EtOAc/Hexanes); [**α**]_D²⁰ = -17.5 (c = 1.10, CH₂Cl₂); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6.83 (dq, *J* = 6.9, 15.6, 1H, CH₃CH=CH), 6.20 (dq, *J* = 1.6, 15.6, 1H, CH₃CH=CHCO), 5.72-5.64 (m, 1H, CH=CH₂), 5.01-4.99 (m, 1H, CH=CH₂), 4.95-4.92 (m, 1H, CH=CH₂), 3.97-3.92 (m, 1H, CHOTBS), 2.91-2.87 (m, 1H, CHCO), 2.42-2.32 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 1.89 (dd, *J* = 1.7, 6.9 Hz, 3H, CH₃CH=), 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, CH₃CHOTBS), 0.89 (s, 9H, Si(Me₂)*t*-Bu), 0.06 (s, 3H, Si(Me₂)*t*-Bu), 0.05 (s, 3H, Si(Me₂)*t*-Bu). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 202.2, 142.7, 136.3, 133.4, 116.4, 69.9, 57.2, 33.6, 26.0, 21.9, 18.4, 18.2, -4.2, -4.6; **IR** (sec) 3056, 2360, 1681, 1612, 1438, 1105, 887, 734 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calculé pour C₁₆H₃₀O₂Si [M+Na]⁺ : 305.1965; trouvé: 305.1967.

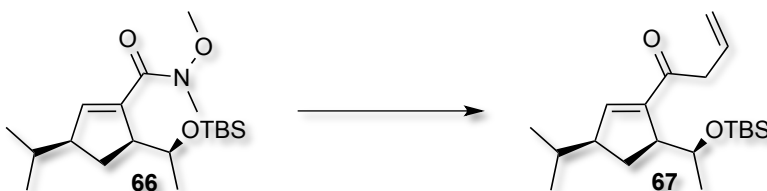


(3*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-((*tert*-butyldiméthylesilyle)oxy)éthyle)-3-isopropyl-*N*-méthoxy-*N*-méthylecyclopent-1-ènecarboxamide (66).

À une solution du cyclopentenone **58** (6.08g, 21.5 mmol) dans le diméthyléthoxysilane (11.9 ml, 86.1 mmol) distillé à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajouté le $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (147 mg, 0.323 mmol). Le mélange est agité pendant 20 h à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis concentré par évaporation sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par filtration sur une mince couche de Florisil désactivée par 1% de Et_3N , en lavant au pentane. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner l'éther d'énol silylé **59** correspondant en tant que huile jaune claire qui est utilisé tel quel dans la prochaine étape de synthèse, sans purification supplémentaire. À une solution de MeLi (17.6 ml, 24.7 mmol, 1.4 M) dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, est ajouté l'éther d'énol silylé **59** goutte à goutte et l'HMPA distillé (0,75 mL, 4,3 mmol). Après 2 h d'agitation à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, le N,N-bis(trifluoromethanesulfonyl)aniline (15,3 g, 42,9 mmol) est ajouté et le mélange est laissé réchauffer à température ambiante et agité pendant 16 h supplémentaires. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (brut dissout dans dichlorométhane) désactivé par 1% de Et_3N (dans pentane) pour donner le triflate **60** désiré en tant que huile incolore. Le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (113 mg, 0,097 mmol) est ajouté au DMF (9 mL) sec et le mélange est agité à $23\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'amine de Weinreb (570 mg, 5.85 mmol) et la Et_3N (2.2 mL, 15.6 mmol) distillée sont ajoutées. La suspension jaune résultante est purgée avec le CO et le CO est bullé dans la solution sous agitation pendant 20 min ou jusqu'à l'obtention d'une suspension orange homogène. Le triflate **60** (410 mg, 97 mmol) dilué dans DMF est ajouté à l'aide d'une seringue. Le mélange est chauffé à $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ et agité pendant 18 h à cette température. On observe un changement d'apparence dans le temps du mélange qui passe d'une suspension orange à jaune-blanc à une solution jaune-orange qui vire brun puis noire. Le mélange réactionnel est neutralisé par addition d'EtOAc (100 mL) et d'eau distillée (100 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (3 x 80 mL). Les phases organiques combinées sont lavées d'abord avec de

l'eau distillée (2 x 200 mL) pour enlever le DMF résiduel, puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (250 mL), séchées sur MgSO₄ anhydre et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (dépôt solide, 15% EtOAc/Hexanes) pour donner l'amide **66** désiré en tant que huile jaune claire (0,54 mg, 65% ou 52% sur 3 étapes).

R_f 0.41 (20% EtOAc/Hexanes); [α]_D²⁰ = +18.0 (c = 9.75, CH₂Cl₂); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.36 (s (br), 1H, CH=C-CO), 4.28-4.23 (m, 1H, CHOTBS), 3.65 (s, 3H, N(CH₃)OCH₃), 3.24 (s, 3H, N(CH₃)OCH₃), 3.08-3.03 (m, 1H, CH-CH(CH₃)₂), 2.46-2.41 (m, 1H, CH-CH(OTBS)), 1.99-1.92 (m, 1H, CH₂-CH), 1.70-1.56 (m, 2H, CH₂-CH et CH(CH₃)₂), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃-CH(OTBS)), 0.96-0.92 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.84 (s, 9H, Si(Me₂)*t*-Bu), 0.014 (s, 3H, Si(Me₂)*t*-Bu), -0.040 (s, 3H, Si(Me₂)*t*-Bu). **RMN** ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 167.6, 142.0, 139.4, 68.0, 61.1, 54.5, 52.4, 34.0, 32.8, 26.7, 26.2, 25.9, 22.6, 20.9, 18.4, -3.4, -3.8, -4.5; **IR** (sec) 2956, 2926, 2854, 1644, 1462, 1372, 1253, 1059, 1004, 834, 774 cm⁻¹. **HMRS** (ESI) calculé pour C₁₉H₃₈NO₃Si [M+H]⁺ : 356.26155; trouvé : 356.26087.

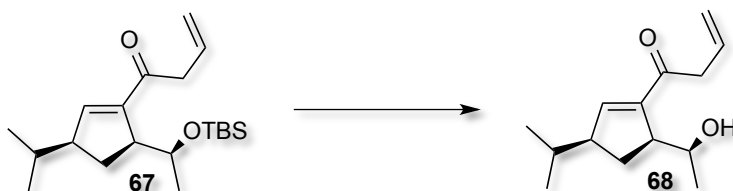


1-((3*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-((*tert*-butyldiméthylesilyle)oxy)éthyle)-3-isopropylcyclopent-1-èn-1-yl)but-3-én-1-one (67).

À une solution de l'amide de Weinreb **66** (640 mg, 1.8 mmol) dans THF (64 mL) est ajouté goutte à goutte le chlorure d'allylmagnésium (1.2 mL, 2.2 mmol, 1.8 M dans THF). Le mélange est agité à -78 °C pendant 25 min et chauffé à température ambiante pendant 15 min. Le mélange réactionnel est neutralisé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (100 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (3 x 75 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), séchées sur MgSO₄ anhydre et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (3%

EtOAc/Hexanes) pour obtenir le produit désiré **67** en tant que huile incolore translucide (875 mg, 95%).

R_f 0.72 (20% EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁰** = +48.7 (c = 8.33, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 6.75 (s (br), 1H, CH=C), 6.02-5.92 (m, 1H, CH=CH₂), 5.14-5.07 (m, 2H, CH=CH₂), 4.57 (dq, *J* = 2.07, 12.6 Hz, 1H, CH-OTBS), 3.56-3.50 (m, 1H, C(O)CH₂), 3.38-3.32 (m, 1H, C(O)CH₂), 2.93-2.89 (m, 1H, CH-CH(CH₃)₂), 2.50-2.42 (m, 1H, CH-CH(OTBS)), 1.98-1.91 (m, 1H, CH₂-CH-CH(OTBS)), 1.80-1.66 (m, 2H, CH₂-CH-CH(OTBS) et CH(CH₃)₂), 1.08 (d, *J* = 6.36 Hz, 3H, CH₃-CH(OTBS)), 0.98 (d, *J* = 6.71 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.95 (d, *J* = 6.71 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.81 (s, 9H, Si(Me₂)*t*-Bu), -0.014 (s, 3H, Si(Me₂)*t*-Bu), -0.13 (s, 3H, Si(Me₂)*t*-Bu); **¹³C NMR** (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 197.4, 148.7, 145.7, 132.5, 117.8, 66.5, 52.6, 52.1, 44.6, 32.8, 26.1, 25.9, 22.6, 21.2, 21.0, 18.3; **IR** (sec) 2957, 2926, 2855, 1670, 1462, 1251, 1060, 833, 774 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calculé pour C₂₀H₃₇O₂Si [M+H]⁺ : 337.25573; trouvé : 337.2556.

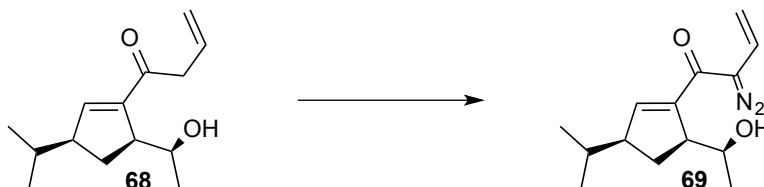


1-((3*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-hydroxyéthyle)-3-isopropylcyclopent-1-én-1-yle)but-3-én-1-one (68).

Le carbonyle **67** (566 mg, 1,68 mmol) est dissout dans l'ACN (1.8 mL) et l'HF•ACN (2 mL, 2.52 mmol, 1.25 M dans ACN et H₂O) est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante pendant 45 min. Le mélange réactionnel est neutralisé par addition d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (20 mL) et dilué dans de l'EtOAc (50 mL) et de l'eau distillée (10 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (3 x 50 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ anhydre et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite pour obtenir l'alcool secondaire **68** désiré en tant que huile jaune clair (362 mg, 100%).

R_f 0.25 (20% EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁰** = +14.0 (c = 10.00, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 6.96 (dd, *J* = 2.1, 2.1 Hz, 1H, CH=CCO), 6.00-5.91 (m, 1H, CH=CH₂), 5.18-5.161 (m, 1H, CH=CH₂), 5.157-5.13 (m, 1H, CH=CH₂), 3.93-3.87 (m, 1H, CH-OH), 3.58 (d, *J* = 8.7 Hz 1H, CHOH), 3.52-3.49 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.16-3.11 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 2.57-2.51

(m, 1H, CH-CH(OH)), 2.20-2.14 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH(OH)}$), 1.71-1.62 (m, 1H, CHCH_3)₂), 1.32-1.26 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH(OH)}$), 1.00-0.99 (m, 9H, $\text{CH(CH}_3\text{)}_2$ et $\text{CH}_3\text{-CH(OH)}$); **RMN** ^{13}C (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 199.6, 152.7, 145.0, 132.0, 118.3, 68.0, 52.5, 52.4, 44.6, 32.6, 30.2, 21.0, 20.8, 19.3; **IR** (sec) 3431, 2958, 2925, 2870, 1731, 1656, 1464, 1368, 1126, 914, 751 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223.16926; trouvé : 223.16975.



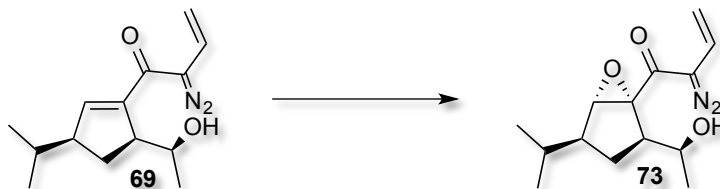
2-diazo-1-((3*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-hydroxyéthyle)-3-isopropylecyclopent-1-én-1-yl)but-3-én-1-one (69).

À une solution de l'alcool secondaire **68** (360 mg, 1.62 mmol) dans le THF (10 mL) est ajouté *p*-ABSA (584 mg, 2.43 mmol). Le mélange est agité à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et le DBU (726 μL , 4.86 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité 1 h à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ puis laissé réchauffer à température ambiante et agité pendant 30 min supplémentaires. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (brut dissout dans le DCM; éluant: 15% EtOAc/Hexanes) pour obtenir le diazo **69** désiré sous forme d'une huile orange visqueuse (402 mg, quant.).

Il y a une très légère différence de R_f entre le produit de départ et le produit final mais les deux produits révèlent d'une couleur différente à la vaniline (produit de départ violet, produit final brun)

R_f 0.33 (20% EtOAc/Hexanes); $[\alpha]_D^{20} = +100.78$ ($c = 9.17$, CH_2Cl_2); **RMN** ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 6.48 (dd, $J = 10.9$ et 17.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.79 (dd, $J = 2.1$, 2.1 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CCO}$), 4.92 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.61 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.14-4.10 (m, 1H, CHOH), 3.03-2.98 (m, 1H, $\text{CHCH(CH}_3\text{)}_2$), 2.18-2.12 (m, 1H, CHCHOH), 1.69-1.63 (m, 1H, CH_2CH), 1.46-1.38 (m, 2H, CH_2CH et $\text{CH(CH}_3\text{)}_2$), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH(OH)}$), 0.78 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH(CH}_3\text{)}_2$), 0.76 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH(CH}_3\text{)}_2$); **RMN** ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) δ 185.7, 143.7, 141.7, 121.2, 108.1, 73.1, 66.0, 53.5, 52.1, 32.2, 27.2, 20.7, 20.63, 20.61; **IR** (sec) 3042, 2958, 2927, 2870, 2078, 1630, 1590, 1463, 1341, 1287,

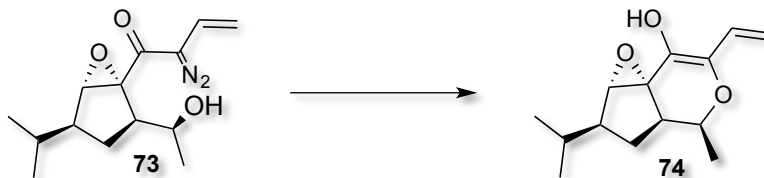
1133, 1025, 874, 742, 674 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 271.1417; trouvé : 271.14131.



2-diazo-1-((1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-hydroxyéthyle)-4-isopropyle-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)but-3-én-1-one (73).

À une solution orange du composé diazo **69** (19.2 mg, 0.077 mmol) dans le MeOH (0.8 mL de la bouteille) à 0 °C est ajouté une solution pré-mélangée et diluée dans le MeOH (0.8 mL) d'KOH (34.7 mg, 0.619 mmol) et de H_2O_2 (0.07 mL, 0.619 mmol). Le mélange est agité à 0 °C pendant 25 min puis sa température est laissée remonter à 23 °C. La solution jaune est agitée à cette température pendant 6.5 h. Le mélange réactionnel est neutralisé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (10 mL). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (2 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (gradient 10% EtOAc/Hexanes puis 15% EtOAc/Hexanes) pour obtenir le produit désiré **73** en tant que solide jaune (13.8 mg, 68%).

R_f 0.24 (20% EtOAc/Hexanes); **P_f** 58-61 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.30$ (c = 3.00, CH_2Cl_2); **RMN** ¹H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6.44 (dd, $J = 10.4, 17.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$), 4.77 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.07-4.00 (m, 1H, CHOH), 3.61 (s, 1H, $\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 2.87-2.82 (m, 1H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.92 (d, 1H, CHOH), 1.83-1.67 (m, 3H, CH_2-CH et $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3CHOH), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); **RMN** ¹³C (125 MHz, C_6D_6) δ 185.7, 143.7, 141.7, 121.2, 108.1, 73.1, 66.0, 53.5, 52.1, 32.2, 27.2, 20.7, 29.62, 20.61; **IR** (neat) 3424, 2960, 2927, 2871, 2089, 1610, 1465, 1337, 1288, 1087, 880, 668 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.15467; trouvé : 265.15514.

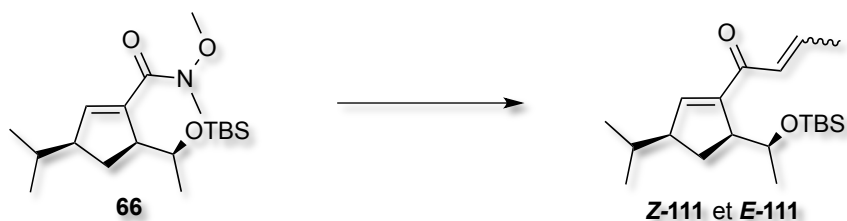


(1a*S*,2*S*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-2-isopropyle-4-méthyle-6-vinyle-1a, 2, 3a, 4-tétrahydro-3*H*-oxireno[2',3':2,3]cyclopenta[1, 2-*c*]pyran-7-ol (74).

À une solution agitée du composé diazo **73** (12.0 mg, 0.045 mmol) dans le DCM (3 mL) à 23 °C est ajouté lentement, sur une période de 5 min, le Rh₂(TPA)₄ (6.5 mg, 0,0045 mmol) dilué dans le DCM (3 mL). La solution verte est agitée pendant 50 min à 23 °C. Un dégagement gazeux est observé. Le mélange réactionnel est concentré au rotavap et le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice en utilisant une pipette de verre comme colonne (éluant : 10% puis 15% EtOAc/Hexanes) pour obtenir l'éther **74** désiré en tant que huile jaunâtre (2 mg, 19%).

R_f 0.42 (30% EtOAc/Hexanes); **RMN** ¹H (700 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.04 (s, 1H, OH), 6.61 (dd, *J* = 10.8, 17.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.34 (dd, *J* = 0.6, 17.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.19 (dd, *J* = 0.6, 10.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.20-4.17 (m, 1H CH(O)CH₃), 3.24-3.20 (m, 1H, CH₂CHCH(O)CH₃), 2.62-2.58 (m, 1H, CH-CH(CH₃)₂), 2.21-2.16 (m, 1H, CH-CH₂), 1.72-1.67 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.47-1.43 (m, 1H, CH-CH₂), 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH(O)CH₃), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); **RMN** ¹³C (176 MHz, CD₂Cl₂) δ 193.9, 193.3, 160.4, 141.5, 134.7, 132.9, 67.2, 52.2, 32.5, 29.0, 20.93, 20.89, 20.0, 1.2; **IR** (neat) 3029, 2985, 2935, 2871, 1603, 1498, 1453, 1374, 1242, 1061, 988, 773 cm⁻¹; **HMRS** (ESI) calculé pour C₁₄H₂₁O₃ [M+H]⁺ : 237.14852 Trouvé : 237.14853

Deuxième voie de synthèse



1-((3*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-((*tert*-butyldiméthylesilyle)oxy)éthyle)-3-*isopropyle*cyclopent-1-èn-1-yl)but-2-èn-1-one (Z-111 et E-111) À une solution de carbonyle (1.04 g, 2.94 mmol) dans THF (100 mL) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajouté goutte à goutte le bromure de propénylmagnésium (14 mL, 9.8 mmol, 0.7 M dans THF). Le mélange réactionnel est agité pendant 50 min à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis la température est laissée remonter à $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ et le mélange est agité pendant 1h10 supplémentaire à cette température. Le mélange réactionnel est neutralisé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (100 mL). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 x 75 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (150 mL), séchées sur MgSO_4 anhydre et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (3% EtOAc/Hexanes) pour obtenir le produit désiré en tant que huile claire translucide (873 mg, 88% mélange *E/Z*). Les deux isomères sont par la suite séparés par une seconde purification par chromatographie flash sur gel de silice (30% DCM/hexanes).

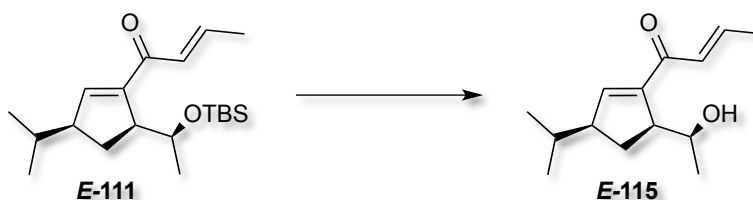
Produit Z-111

$R_f = 0,61$ (10% EtOAc/Hexanes); $[\alpha]_D^{20} = +94.80$ ($c = 10.00$, CH_2Cl_2); **RMN ^1H** (400 MHz, C_6D_6) δ 6.46-6.42 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CC}(\text{O})$ et $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.93-5.85 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 4.93 (dq, $J = 1.9$ et 12.7 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})$), 3.07-3.01 (m, 1H, CHCHOTBS), 2.25-2.18 (m, 1H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.15 (dd, $J = 1.8$ et 7.2 Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.85-1.71 (m, 2H, CH_2), 1.69-1.61 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3CHOTBS), 0.94 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.062 (s, 3H, SiMe₂), 0.033 (s, 3H, SiMe₂); **RMN ^{13}C** (100 MHz, C_6D_6) δ 190.2, 148.1, 146.0, 141.5, 126.3, 66.4, 52.3, 52.2, 32.6, 26.2, 26.0, 25.5, 22.6, 21.0, 20.9, 18.4, 16.0, -4.0, -4.5; **IR** (sec) 2957, 2929, 2856,

1655, 1612, 1463, 1368, 1251, 1134, 1062, 835, 775 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$: 337.25573; trouvé : 337.25586.

Produit **E-111**

R_f 0.48 (10% EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁰** +74.6 (c = 10.00, CH_2Cl_2); **RMN ¹H** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.04-6.95 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 6.59-6.55 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 6.49 (dd, $J = 2.1, 2.1$, $\text{CH}=\text{CC}(\text{O})$), 4.96 (dq, $J = 2.4, 12.7$ Hz, 1H, CHOTBS), 3.10-3.05 (m, 1H, CHCHOTBS), 2.28-2.21 (m, 1H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.87-1.73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 1.71-1.63 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.50 (dd, $J = 1.6, 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_3$), 1.08 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OTBS})$), 0.94 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{-t-Bu}$), 0.92 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.070 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.044 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **RMN ¹³C** (100 MHz, C_6D_6) δ 187.9, 147.3, 146.4, 141.1, 128.9, 66.4, 52.4, 52.35, 32.6, 26.2, 25.5, 22.6, 21.0, 21.0, 18.3, 17.8, -4.0, -4.4; **IR** (sec) 2957, 2929, 2856, 1667, 1618, 1463, 1367, 1251, 1135, 1061, 1004, 835, 775 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$: 337.25573; trouvé : 337.25503.



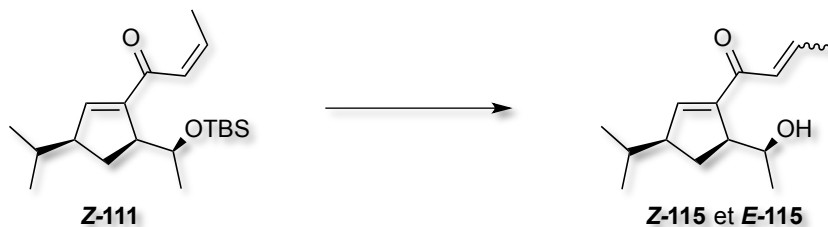
(E)-1-((3S,5S)-5-((S)-1-hydroxyéthyle)-3-isopropylcyclopent-1-èn-1-yl)but-2-èn-1-one (115 a)

La diénone **E-111** (250 mg, 0,743 mmol) est dissoute dans l'ACN (6 mL) et la solution est agitée à 0 °C. Une solution de $\text{HF}\cdot\text{ACN}$ (654 μL , 1.25 M) est ajoutée et le mélange est agité pendant 20 min à 0 °C. La réaction est arrêtée par addition d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (15 mL) et diluée avec de l'EtOAc (10 mL). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (2 x 15 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (35 mL), séchées sur Na_2SO_4 anhydre et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut est purifié par

chromatographie flash sur gel de silice (17% EtOAc/Hexanes) pour obtenir l'alcool désiré sous forme d'une huile claire (165 mg, 100%).

Produit **E-115**

R_f 0.33 (10% EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁰** = +37.20 (c = 10.00, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (400 MHz, C₆D₆) δ 6.95-6.86 (m, 1H, CH=CHCH₃), 6.49 (dd, *J* = 2.1, 2.1, 1H, CH=CC(O)), 6.43 (dq, *J* = 1.6 et 15.2 Hz, 1H, CH=C(H)CH₃), 4.23-4.15 (m, 1H, CHOH), 4.07 (d, *J* = 8.3, 1H, OH), 3.30-3.24 (m, 1H, CHCHOH), 2.16-2.09 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 1.85-1.78 (m, 1H, CH₂), 1.47-1.39 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.45(dd, *J* = 1.7, 6.9 Hz, 3H, CH=CHCH₃), 1.23-1.15 (m, 1H, CH₂), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃CH(OH)), 0.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); **RMN ¹³C** (100 MHz, C₆D₆) δ 189.7, 149.5, 146.8, 142.8, 128.2, 67.8, 52.8, 52.2, 32.4, 29.8, 20.9, 20.7, 19.7, 17.9; **IR** (sec) 3413, 2961, 2933, 2871, 1658, 1607, 1444, 1369, 1298, 1166, 1106, 965, 904; **HMRS** (ESI) calculé pour C₁₄H₂₂O₂ [M+H]⁺: 223.16926; trouvé : 223.16857.



1-((3*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-hydroxyéthyle)-3-*isopropyle*cyclopent-1-èn-1-yl)but-2-èn-1-one (Z-115 et E-115)

La diénone **Z-111** (20,2 mg, 0,06 mmol) est dissoute dans l'ACN (0,52 mL) et la solution est agitée à 0 °C. Une solution de HF•ACN (72 µL, 1,25 M) est ajoutée et le mélange est agité pendant 30 min à 0 °C. La réaction est arrêtée par addition d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (7 mL) et diluée avec de l'EtOAc (5 mL). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'EtOAc (2 x 7 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL), séchées sur Na₂SO₄ anhydre et filtrées. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (17% EtOAc/Hexanes) pour obtenir l'alcool désiré sous forme d'une huile claire (13,3 mg, 100%). Une isomérisation partielle en produit *E* est observée en conditions acides lors de la déprotection de l'alcool secondaire, et une deuxième purification par chromatographie flash sur gel de silice (5% EtOAc/DCM) est nécessaire afin de séparer les deux alcools.

Produit Z-115

R_f 0.39 (10% EtOAc/Hexanes); **[α]_D²⁰** = +8.77 (c = 5.93, CH₂Cl₂); **RMN ¹H** (400 MHz, C₆D₆) δ 6.44 (dd, *J* = 2.1, 2.1 Hz, 1H, CH=CC(O)), 6.30 (dq, *J* = 1.74 et 11.6 Hz, 1H, CH=CHCH₃), 5.88-5.80 (m, 1H, CH=CHCH₃), 4.21-4.14 (m, 1H, CHOH), 3.95 (d, *J* = 8.4, 1H, OH), 3.27-3.21 (m, 1H, CHCHOH), 2.11-2.04 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 2.01 (dd, *J* = 1.8 et 7.2 Hz, 3H, CH=CHCH₃), 1.82-1.75 (m, 1H, CH₂-CH), 1.44-1.33 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.18-1.10 (m, 1H, CH₂-CH), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃CHOH), 0.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); **RMN ¹³C** (100 MHz, C₆D₆) δ 192.0, 149.6, 147.8, 142.6, 125.9, 67.8, 52.7, 52.1, 32.3, 30.0, 20.8, 20.7, 19.7, 16.1; **IR** (sec) 3421, 2960, 2930, 2871, 1648, 1605, 1436, 1368, 1248, 1124, 1067, 790; **HMRS** (ESI) calculé pour C₁₄H₂₂O₂ [M+H]⁺ : 223.16926; trouvé : 223.16857.

Bibliographie

1. Barlow, A. J.; Lorimer, S. D.; Morgan, E. R.; Weavers, R. T. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 25–29.
2. Kluger, R. H. *Encyclopaedia Britannica* [en ligne]
<http://www.britannica.com/EBchecked/topic/296490/isoprenoid> (consultée le 10 décembre 2014).
3. Chen, W.; Vermaak, I.; Viljoen, A. *Molecules* **2013**, *18*, 5434–5454.
4. Kamatou, G. P. P.; Vermaak, I.; Viljoen, A. M.; Lawrence, B. M. *Phytochemistry* **2013**, *96*, 15–25.
5. Quintans-Júnior, L.; da Rocha, R. F.; Caregnato, F. F.; Moreira, J. C. F.; da Silva, F. A.; Araújo, A. A. de S.; dos Santos, J. P. A.; Melo, M. S.; de Sousa, D. P.; Bonjardim, L. R.; Gelain, D. P. *J. Med. Food* **2011**, *14*, 630–639.
6. Patrick, L. *Altern. Med. Rev.* **2000**, *5*, 530–545.
7. By Li, X.; Wang, G.; Chen, D.; Lu, Y. *Food chem.* **2015**, ahead of print, CODEN:FOCHDJ ISSN:0308-8146.
8. Ainge, G.D.; Gerard, P. J.; Hinkley, S. F. R.; Lorimer, S. D. Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2818–2821.
9. Gleeson, D. M.; Sarre, S. *Bull. Entomol. Res.* **1997**, *87*, 265–272.
10. Hartley, C. J.; Newcomb, R. D.; Russel, R. J.; Yong, C. G.; Stevens, J. R.; Yeates, D. K.; La Salle, J.; Oakeshott, J. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 8757–8762.
11. Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2470–2475.
12. Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Hertewich, U.; Lorimer, S. D.; Weavers, R. T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 825–831.
13. Dewick, P. M. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 181–222; (b) Pattanaik, B.; Lindberg, P. *Life* **2015**, *5*, 269–293.
14. (a) Eisenreich, W.; Schwarz, M.; Cartayrade, A.; Arigoni, D.; Zenk, M. H.; Bacher, A. *Chem. Bio.* **1998**, *5*, R222–R223; (b) Lichtenthaler, H. K. *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, **1999**, *50*, 47–65; (c) Lichtenthaler, H. K.; Rohmer, M.; Schwender, J.

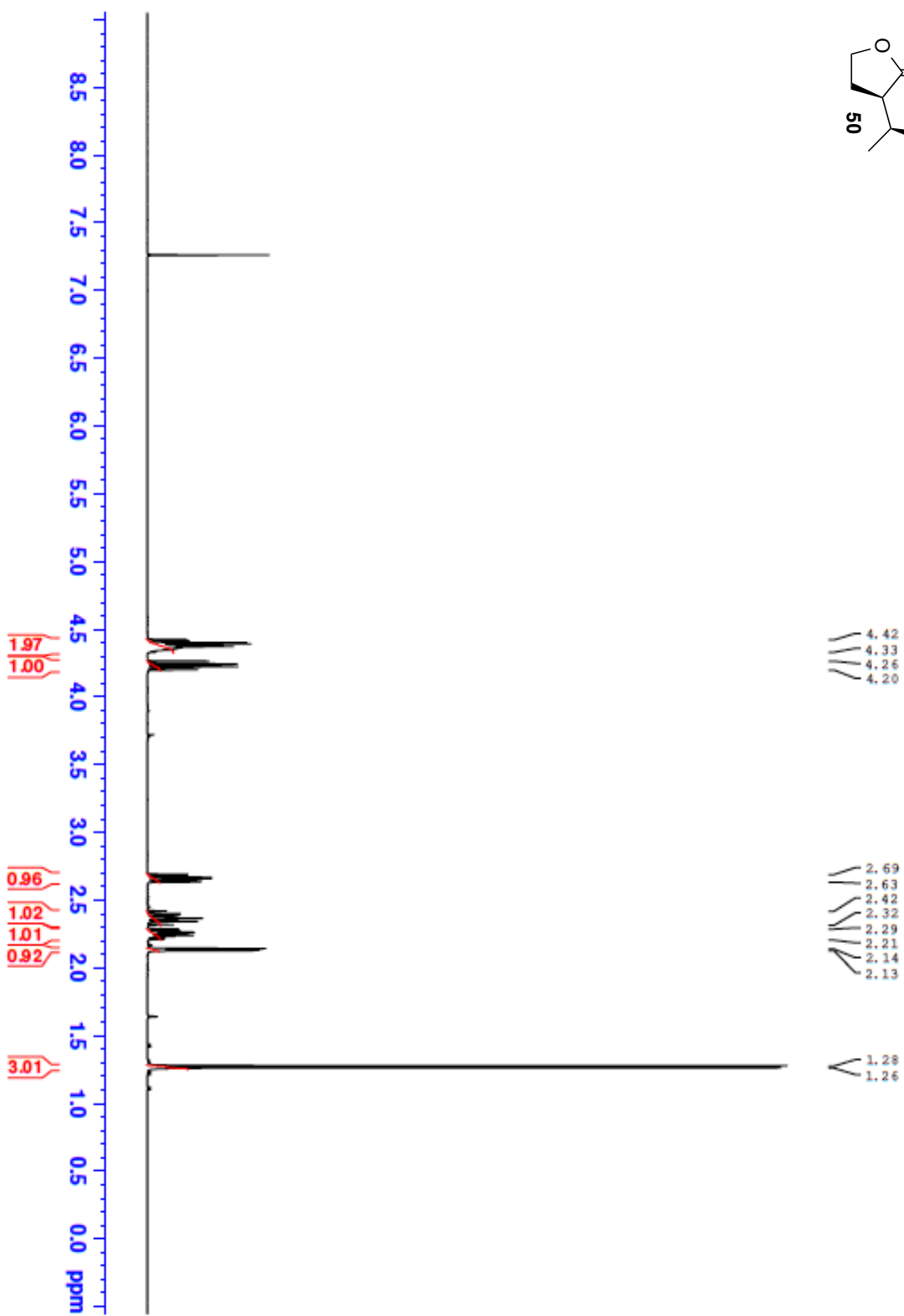
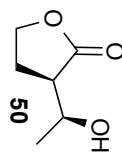
- Physiol. Plant.* **1997**, *101*, 643–652; (d) Rohmer, M. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 565–574; (e) Rohmer, M.; Knani, M.; Simonin, P.; Sutter, B.; Sahm, H. *Biochem. J.* **1993**, *295*, 517–574.
15. Beadham, I.; Micklefield, J. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 231–259.
 16. Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2887–2890.
 17. Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320–328.
 18. Lebel, H.; Paquet, V. *Organometallics* **2004**, *23*, 1187–1190.
 19. Exemples de synthèses dans lesquelles la méthylation de Lebel a été utilisée : (a) Lenardão, E. J.; Botteselle, G. V.; Azambuja, F. d.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6671–6712; (b) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577–6605; (c) Kwon, M. S.; Woo, S. K.; Na, S. W.; Lee, E. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1757–1759; (d) Cossy, J. *C. R. Chimie* **2008**, *11*, 1477–1482; (e) Glebocka, A.; Sicinski, R. R.; Plum, L. A.; DeLuca, H. F. *The Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* **2010**, *121*, 46–50; (f) Paterson, I.; Anderson, E. A.; Dalby, S. M.; Lim, J. H.; Maltas, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5873–5886; (g) Akahori, Y.; Yamakoshi, H.; Hashimoto, S.; Nakamura, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2054–2057.
 20. Lebel, H.; Davi, M.; Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144–149.
 21. Lebel, H.; Parmentier, M. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3563–3566.
 22. Clavel, A. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2006.
 23. Résultats non publiés de la Dr. Sonia Diab. Celle-ci a repris et amélioré la voie initialement développée par Nicolas Lévaray.
 24. Shu, C.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4794–4797.
 25. Lévaray, N. Travaux non publiés.
 26. Bréthous, L. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2009.
 27. Abrunhosa-Thomas, I.; Roy, O.; Barra, M.; Besset, T.; Charlard, P.; Troin, Y. *Synlett* **2007**, 1613–1615.
 28. Sikorski, W. H.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6527–6535.
 29. Lu, Y. Travaux non publiés.
 30. Diab, S. Travaux non publiés.

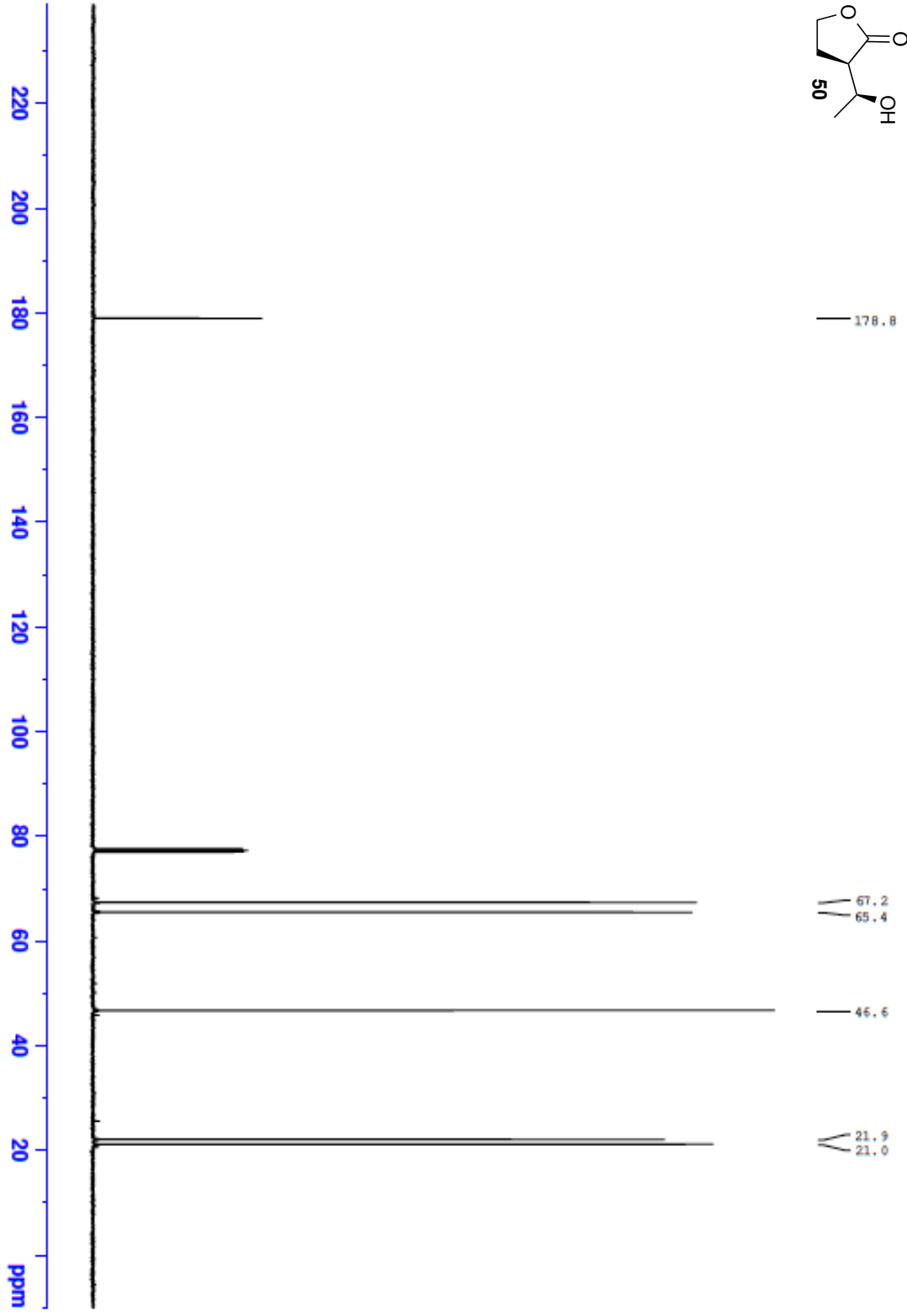
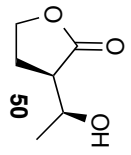
31. Kitamura, M.; Tsukamoto, M.; Bessho, Y.; Yoshimura, M.; Kobs, U.; Widhalm, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649–6667.
32. Trost, B. M.; Jerome Waser, J.; Meyer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16424–16434.
33. Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron* **1981**, *22*, 3815–3818.
34. (a) Collins, J. C.; Hess, W. W.; Frank, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3363–3366 (b) Zhang, F.-M.; Peng, L.; Li, H.; Ma, A.-J.; Peng, J.-B.; Guao, J.-J.; Yang, D.; Hou, S.-H.; Tu, Y.-Q.; Kitching, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 10846–10850;
35. (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651; (b) Saidhareddy, P.; Ajay, S.; Shaw, A. K. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 4253–4259.
36. (a) Pfitzner, K. E.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3027–3028; (b) Lee, T. V. *Comp. Org. Syn.* **1991**, *7*, 291–303; (c) Lartia, R.; Constant, J.-F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 705–710.
37. (a) Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507; (b) Nicolaou, K. C.; Peng, X.-S.; Sun, Y.-P.; Polet, D.; Zou, B.; Lim, C. S.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10587–10597; (c) Khan, I. A.; Saxena, A. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 294–299; (d) Sennari, G.; Hirose, T.; Iwatsuki, M.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8715–8718.
38. (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; (b) Bera, S.; Das, S. K.; Saha, T.; Panda, G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 146–149; (c) Lazarski, K. E.; Moritz, B. J.; Thomson, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10588–10599.
39. (a) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627; (b) Moore, P. W.; Mirzayans, P. M.; Williams, C. M. *Chem. Euro. J.*, **2015**, *21*, 3567–3571.
40. (a) Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559–2562; (b) Cao, Q.; Dornan, L. M.; Rogan, L.; Hughes, N. L.; Muldoon, M. J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4524–4543.
41. (a) Siedlecka, R.; Skarzewski, J. *Synlett* **1996**, 757–758; (b) Skarzewski, J.; Siedlecka, R.; Wojaczyńska, E.; Zielińska-Blajet, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2105–2111; (c) Ryland, B. L.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8824–8838.
42. (a) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chemische Berichte* **1954**, *87*, 1318–1330 ; (b) Hale, K. J.; Wanh, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2154–2157.

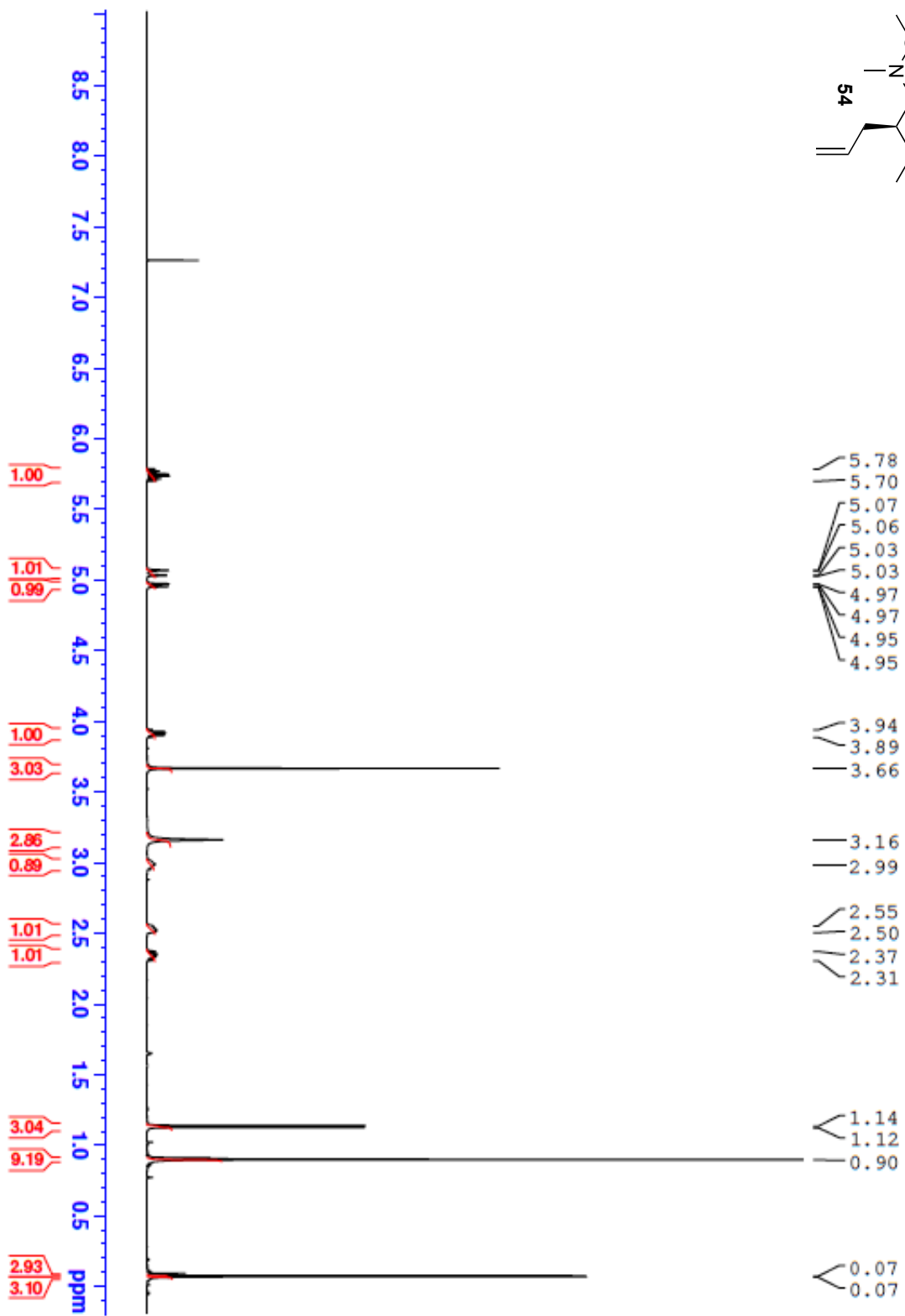
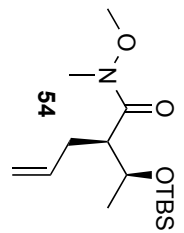
43. (a) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Ber.* **1958**, *91*, 61–63; (b) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. Klahre, G. *Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505; (c) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738; (d) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *Org. Synth., Coll. Vol. 5*, **1973**, 547; *Vol 45*, **1965**, 44; (e) Wadsworth, W. *Org. React.* **1977**, *25*, 73–253; (f) Kotkar, S. P.; Chavan, V. B.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1001–1004.
44. (a) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784; (b) Ager, D. J. *Org. React.* **2004**, *38*; (c) Hamlin, T. A.; Kelly, C. B.; Cywar, R. M.; Leadbeater, N. E. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1145–1155.
45. (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, *14*, 4833–4836; (b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 829–834; (c) Peddikotla, P.; ChittiBoyina, A. G.; Khan, I. A. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 3217–3223.
46. (a) McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708–4709; (b) Abdellatif, K. R. A.; Belal, A.; Omar, H. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4960–4963.
47. (a) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392–6394; (b) Stefan, K.; Holger, L.; Horst, K. *Synlett* **2011**, *14* 1978–1982.
48. Qu, B.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7117–7119.
49. Monfette, S; Fogg, D. E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783–3816.
50. Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856–9857.
51. Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787.
52. Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29.
53. Hamad, F. B.; Sun, T.; Xiao, S.; Verpoort, F. *Coordin. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2274–2292.
54. Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887–3897.
55. Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.
56. Nakamura, E.; Mori, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750–3771.
57. Yoshihiko, I.; Toshikazu, H.; Takeo, S. *J. Org. Chem* **1978**, *43*, 1011–1013.
58. (a) Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013; (b) Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*,

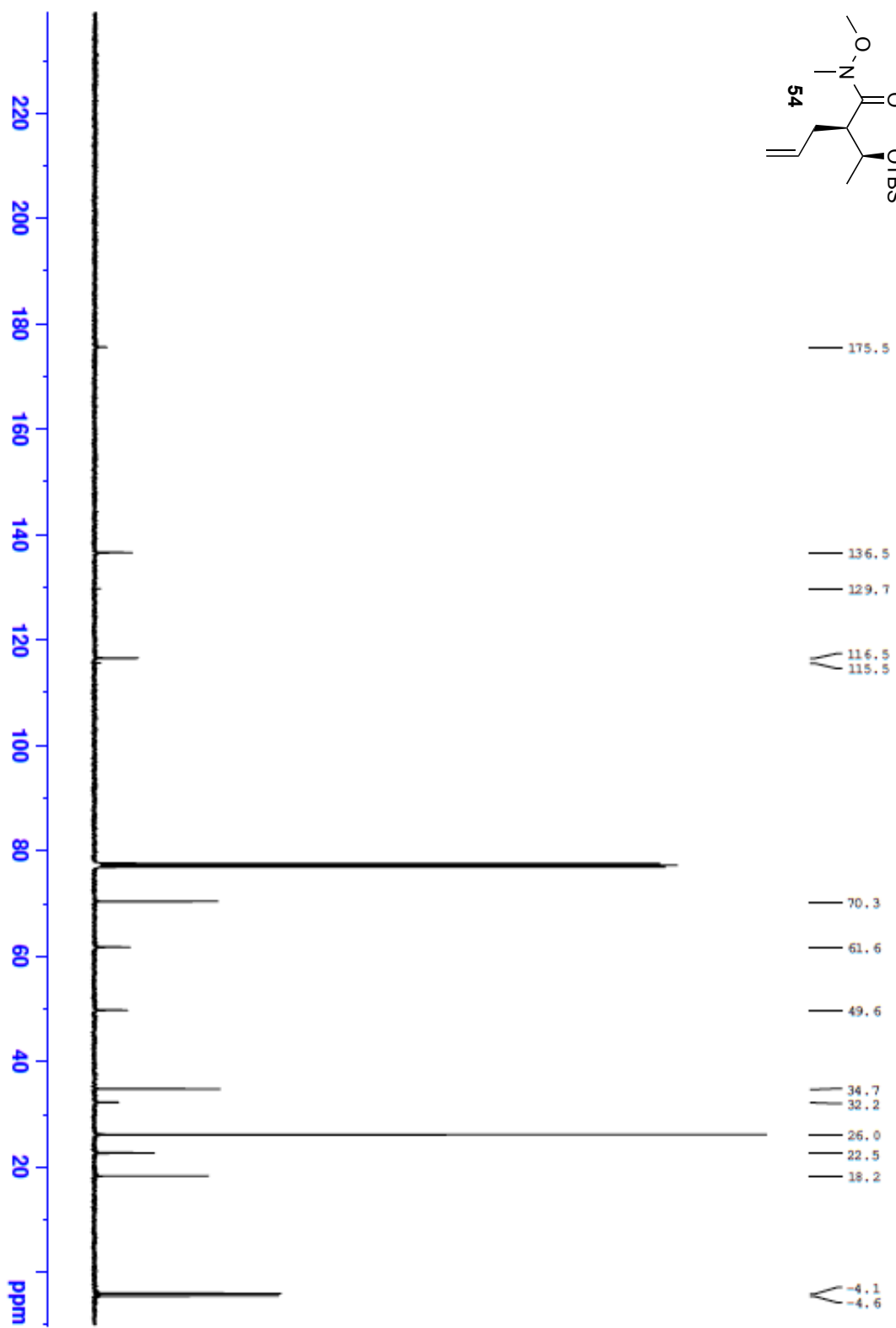
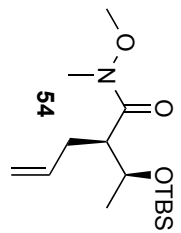
- 2423–2426; (c) Yu, J. Q.; Wu, H. C.; Corey, E. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 1415–1417; (d) Shimizu, I.; Minami, I.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1797–1800; e) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5635–5638.
59. Lu, Y.; Nguyen, P. L.; Lévaray, N.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 776–779.
60. (a) Jahnke, A.; Burschka, C.; Tacke, R.; Kraft, P. *Synthesis* **2009**, *1*, 62–68; (b) Chapuis, C.; Saint-Léger, C. *Helv. Chim. Acta.* **2010**, *93*, 111–117.
61. Magauer, T.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5584–5587.
62. Liffert, R.; Hoecker, J.; Jana, C. K.; Woods, C. M.; Burch, P.; Jessen, H. J.; Neuburger, M.; Gademann, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2851–2857.
63. Chae, H. I.; Hwang, G.-S.; Jin, M. Y.; Ryu, D. H. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1047–1050.
64. Shimokawa, J.; Harada, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1643–1650.
65. (a) Ruano, J. L. G.; Fajardo, C.; Fraile, A.; Martín, M. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4300–4306; (b) Cheng, H. M.; Tian, W.; Peixoto, P. A.; Dhudshia, B.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4165–4168.
66. (a) Padwa, A.; Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 231–236; (b) Trstenjak, Uros; Iilas, J.; Kikelj, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3341–3343; (c) Muthusamy, S.; Karikalan, T. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9243–9256.
67. Gillingham, D. ; Fei, N. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918–4931.
68. Hélène Lebel, résultats non publiés.
69. Cependant, un produit secondaire similaire a été isolé et caractérisé à partir du substrat **46** par un autre chercheur du laboratoire : Hélène Lebel, résultats non-publiés.
70. Schiering, D. W.; Katon, J. E. *Applied Spectroscopie* **1986**, *40*, 1049–1054.
71. Shiver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2^e édition; Wiley : New York, 1986.
72. Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 1.
73. Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *50*, 598–600.
74. Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 107.
75. Still, W. C. ; Kahn, M.; Mitra, A. *J. org. Chem.* 1978, *43*, 2923–2925.

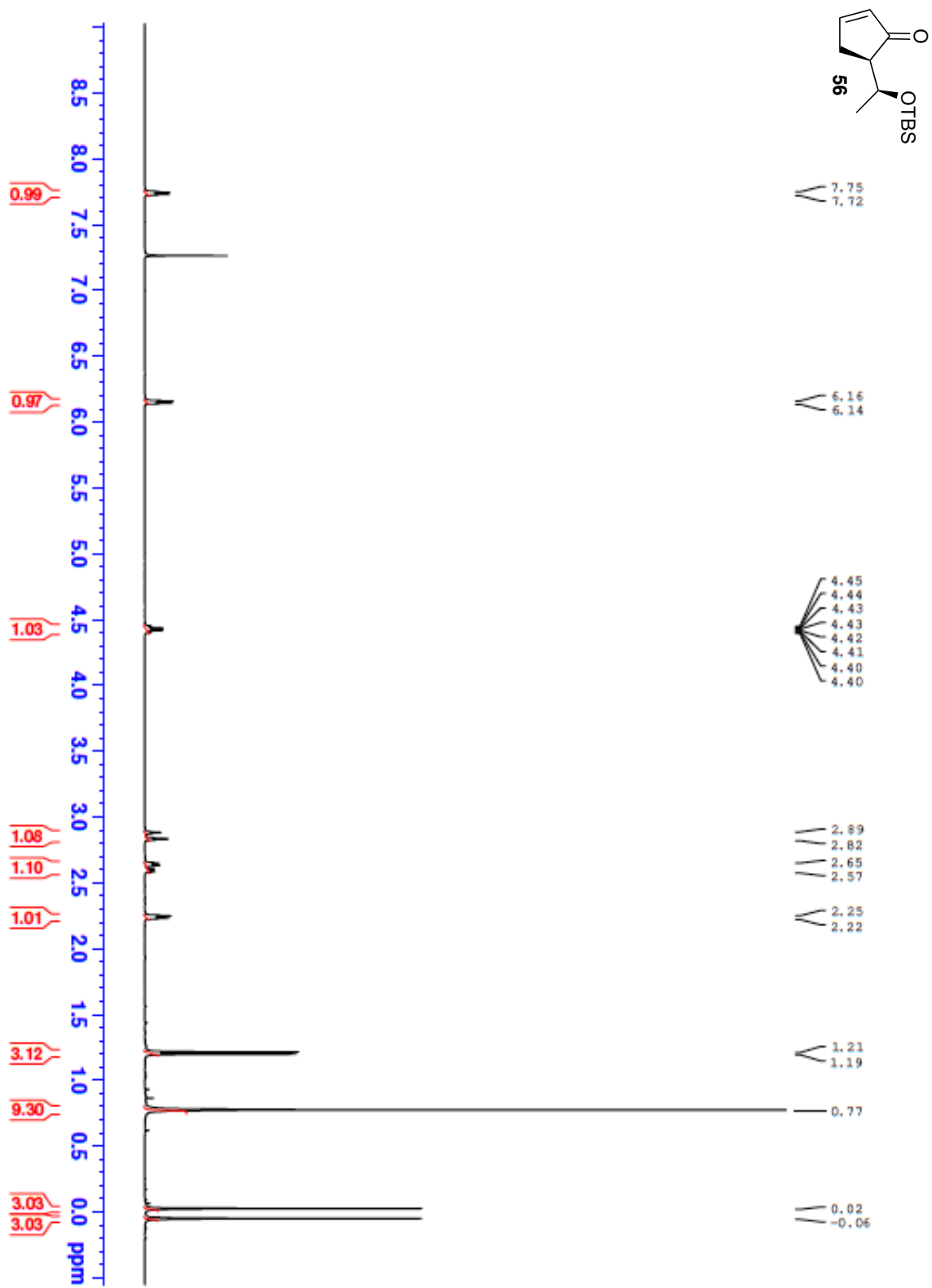
Annexe : Spectres RMN ^1H et ^{13}C

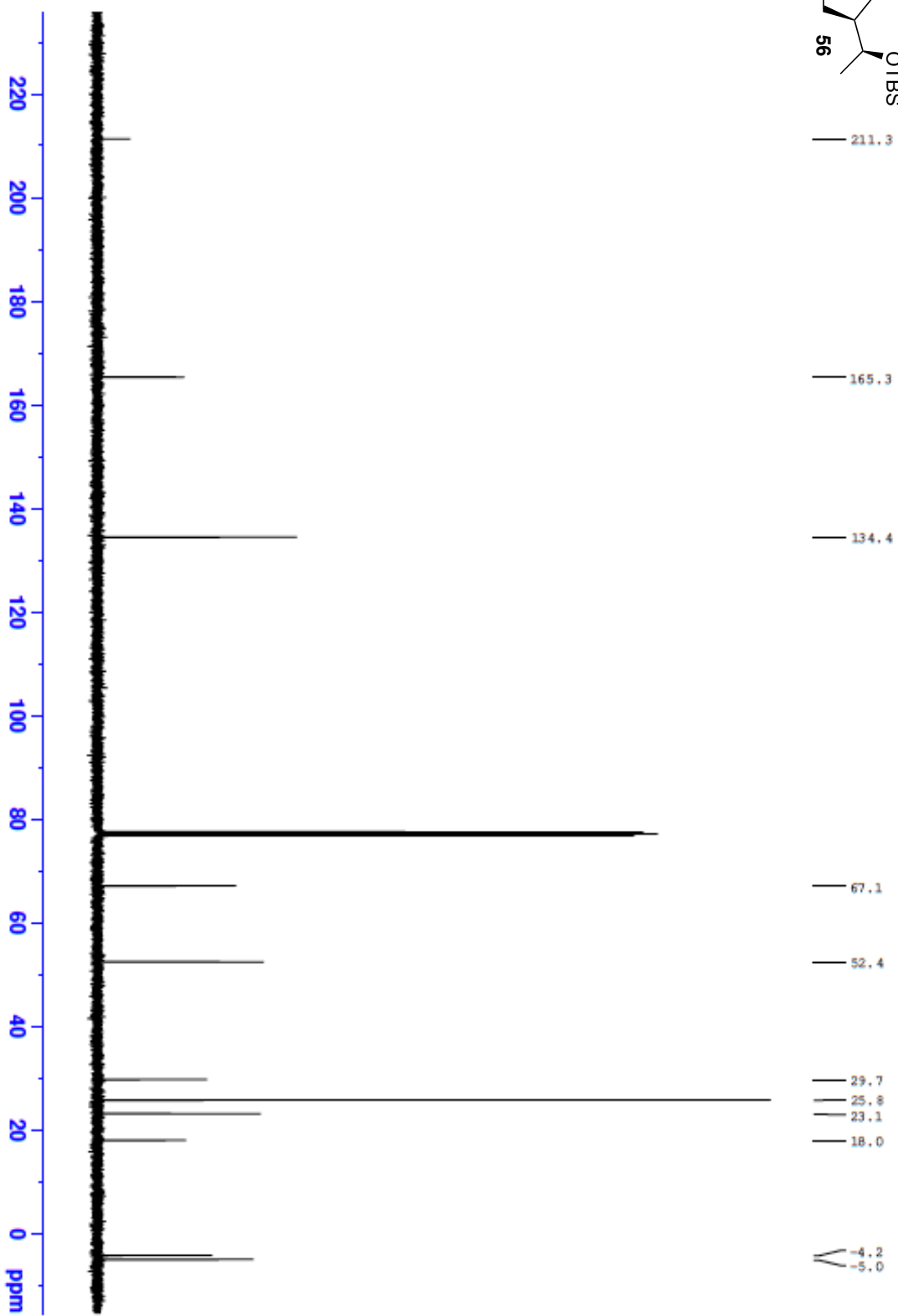
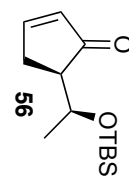


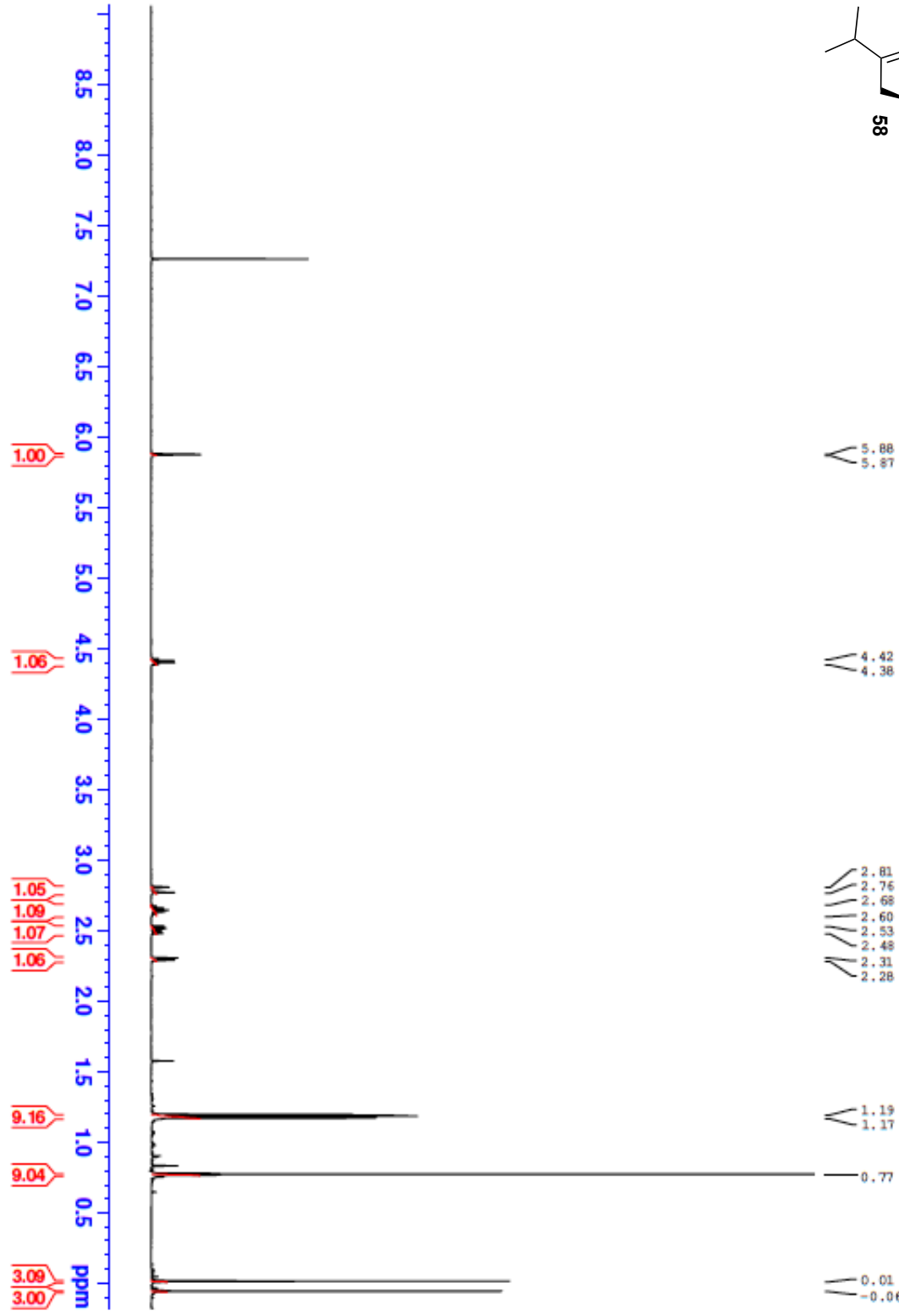
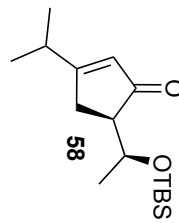


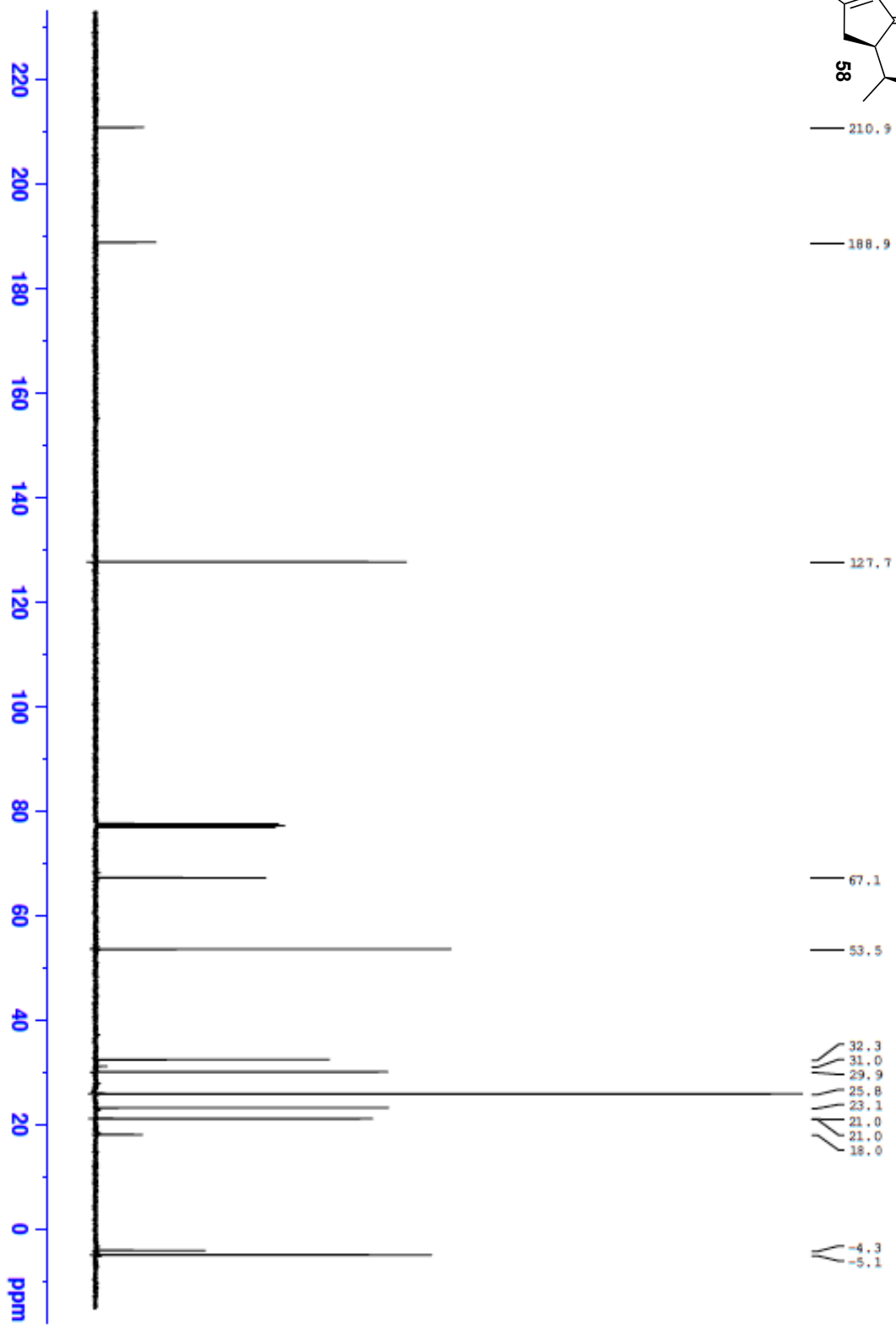
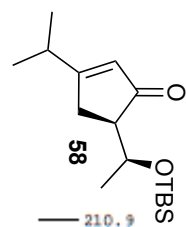


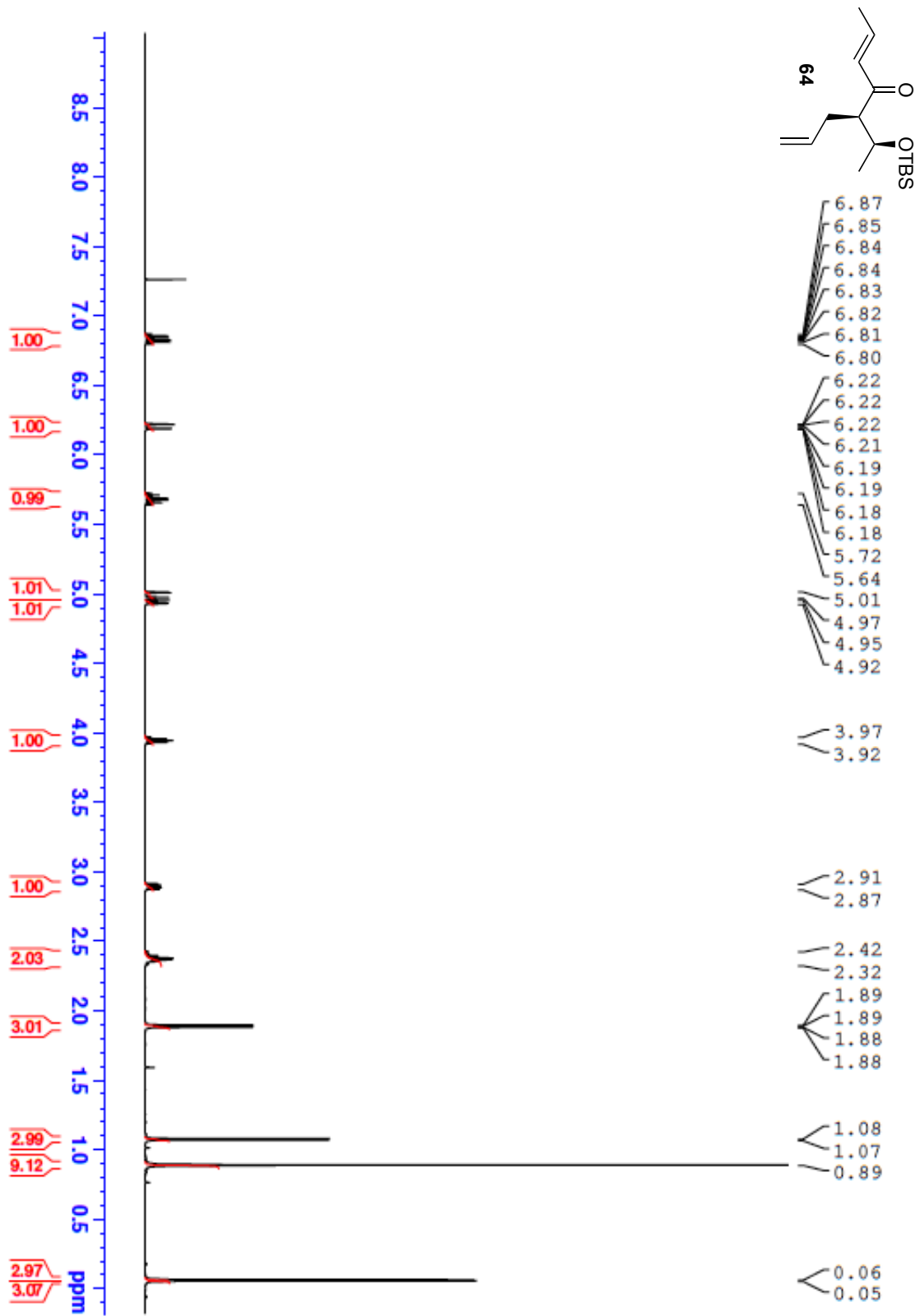


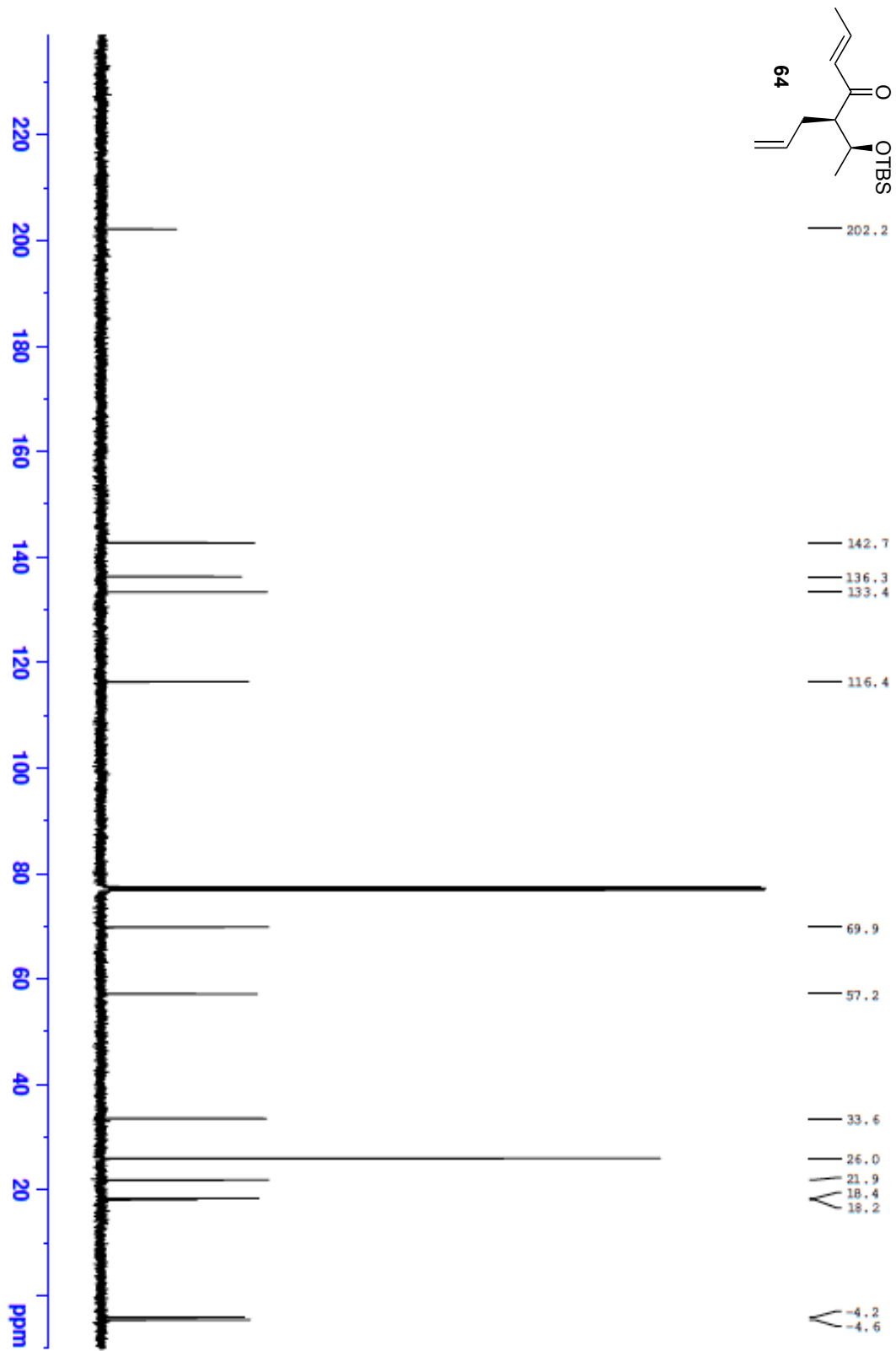


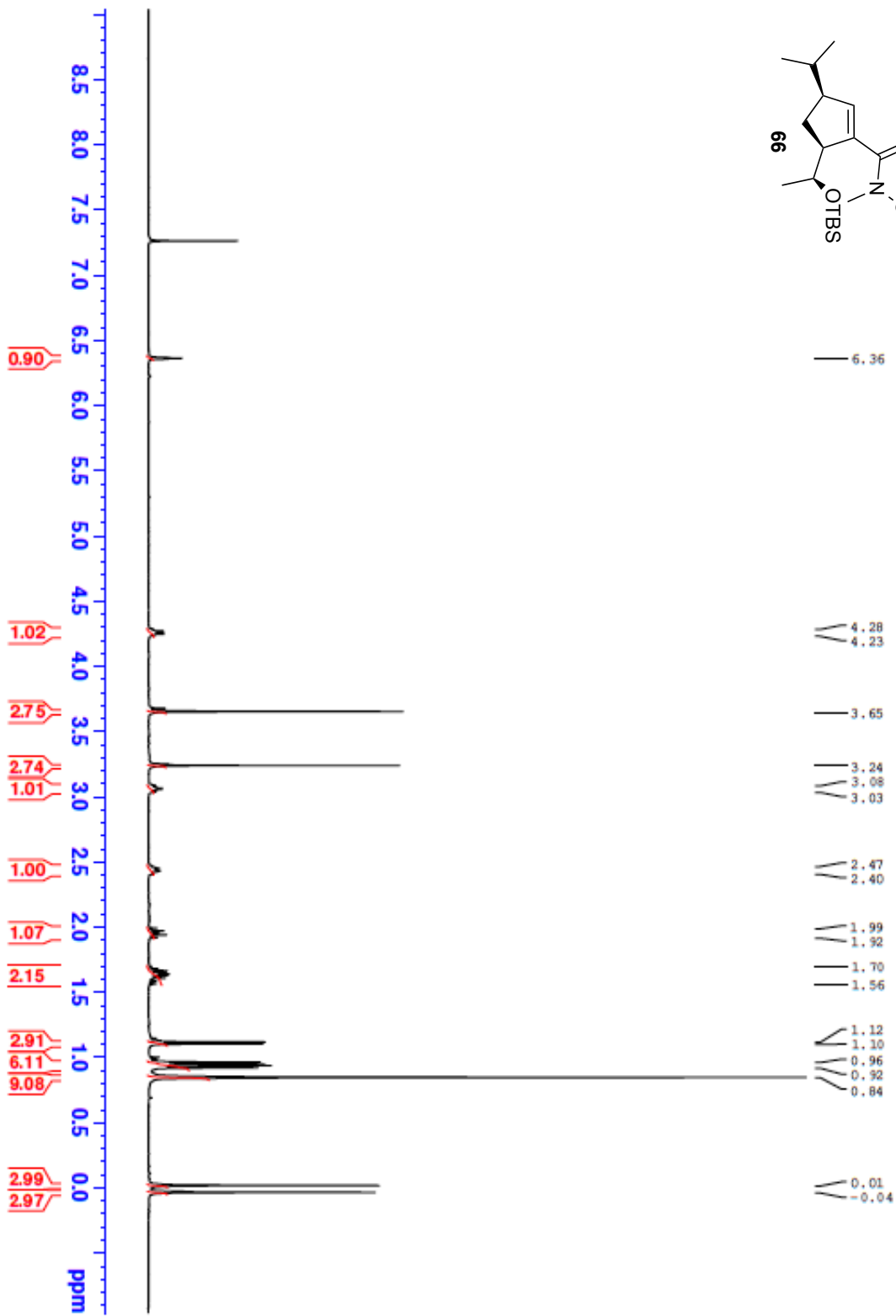
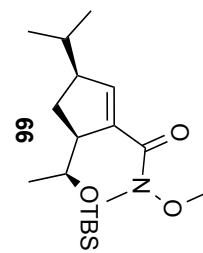


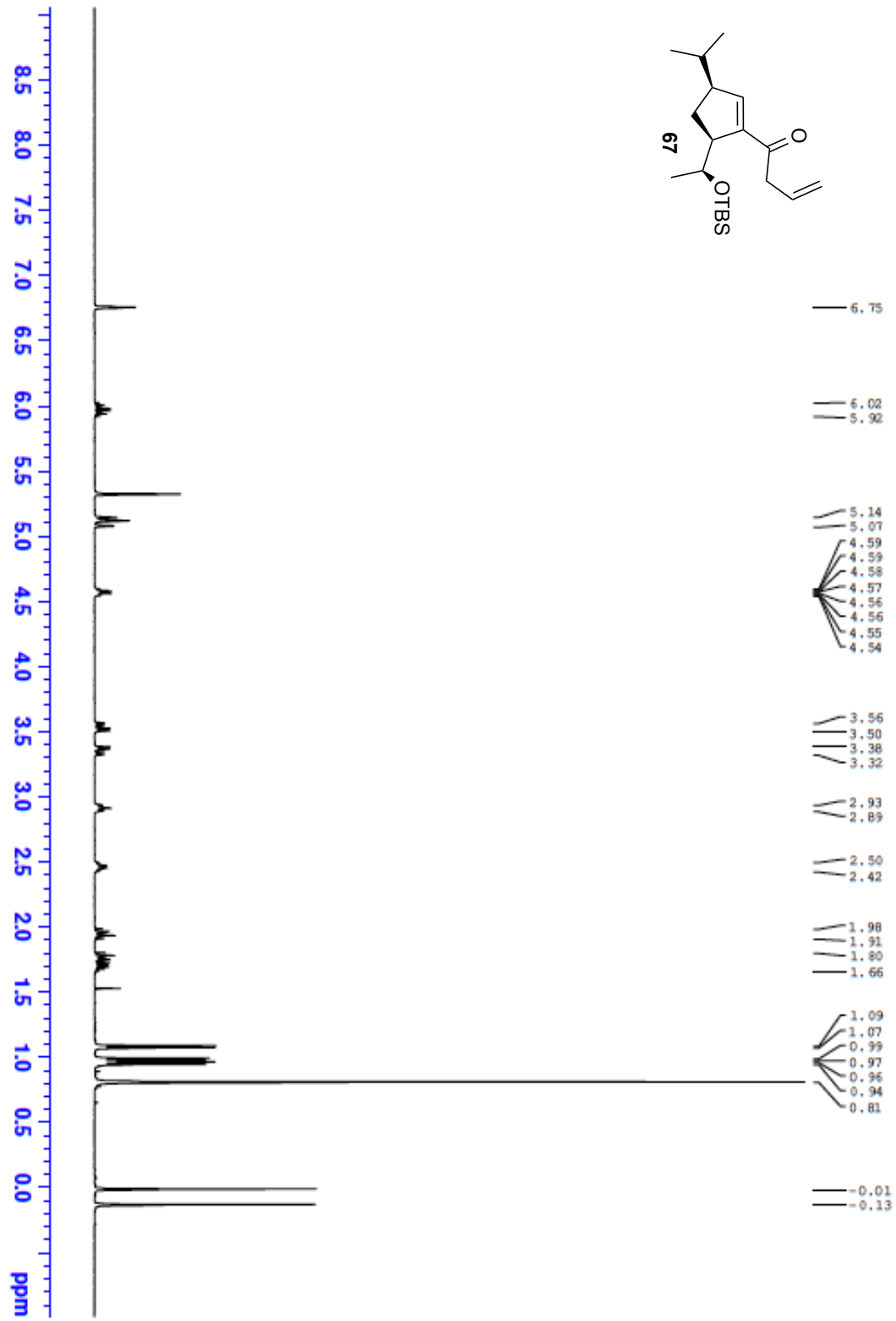


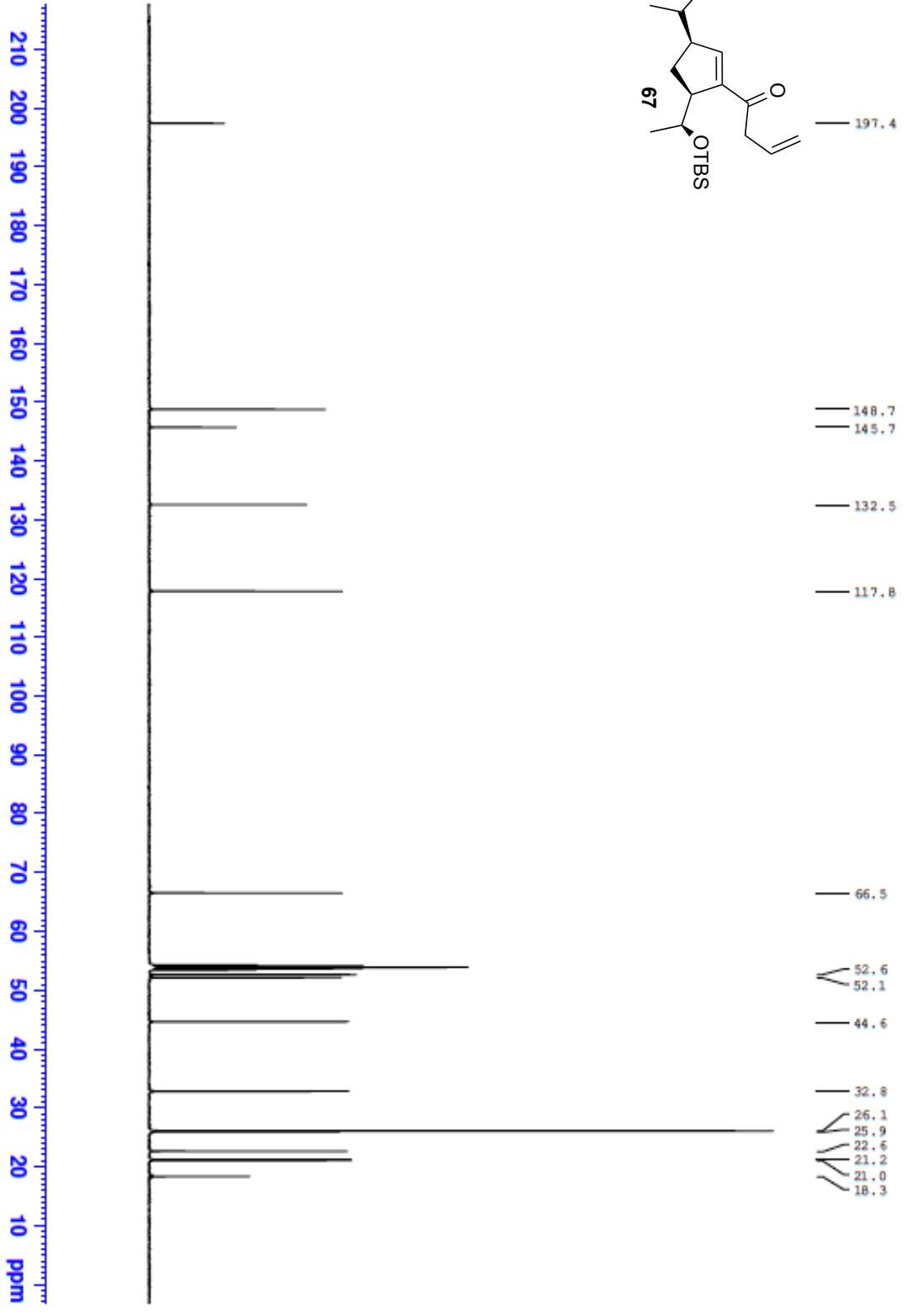
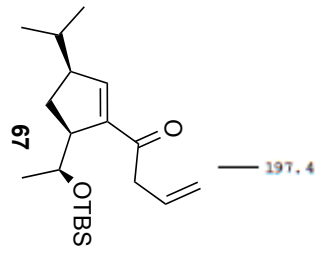


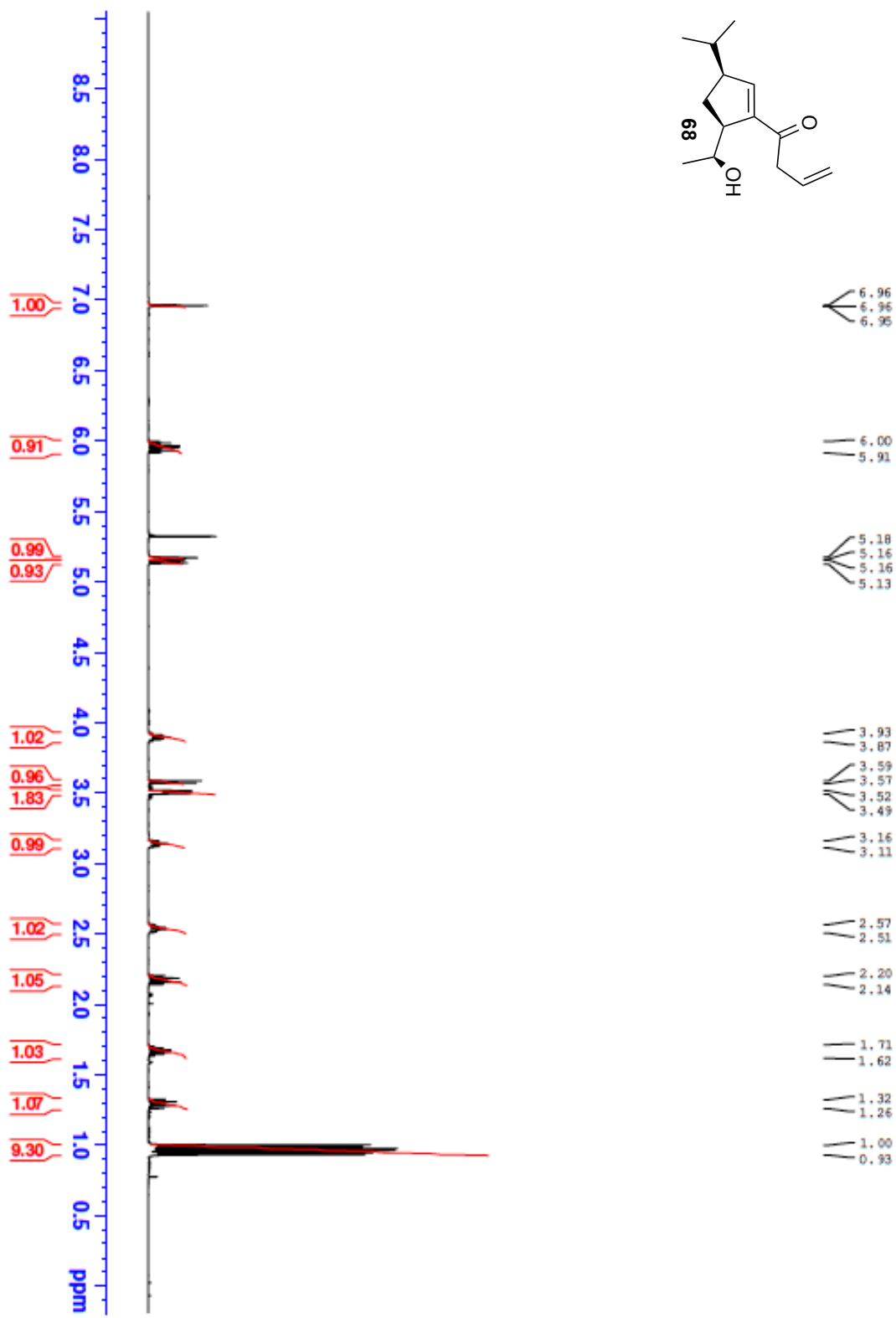
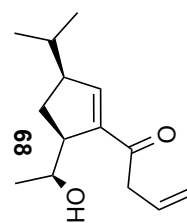


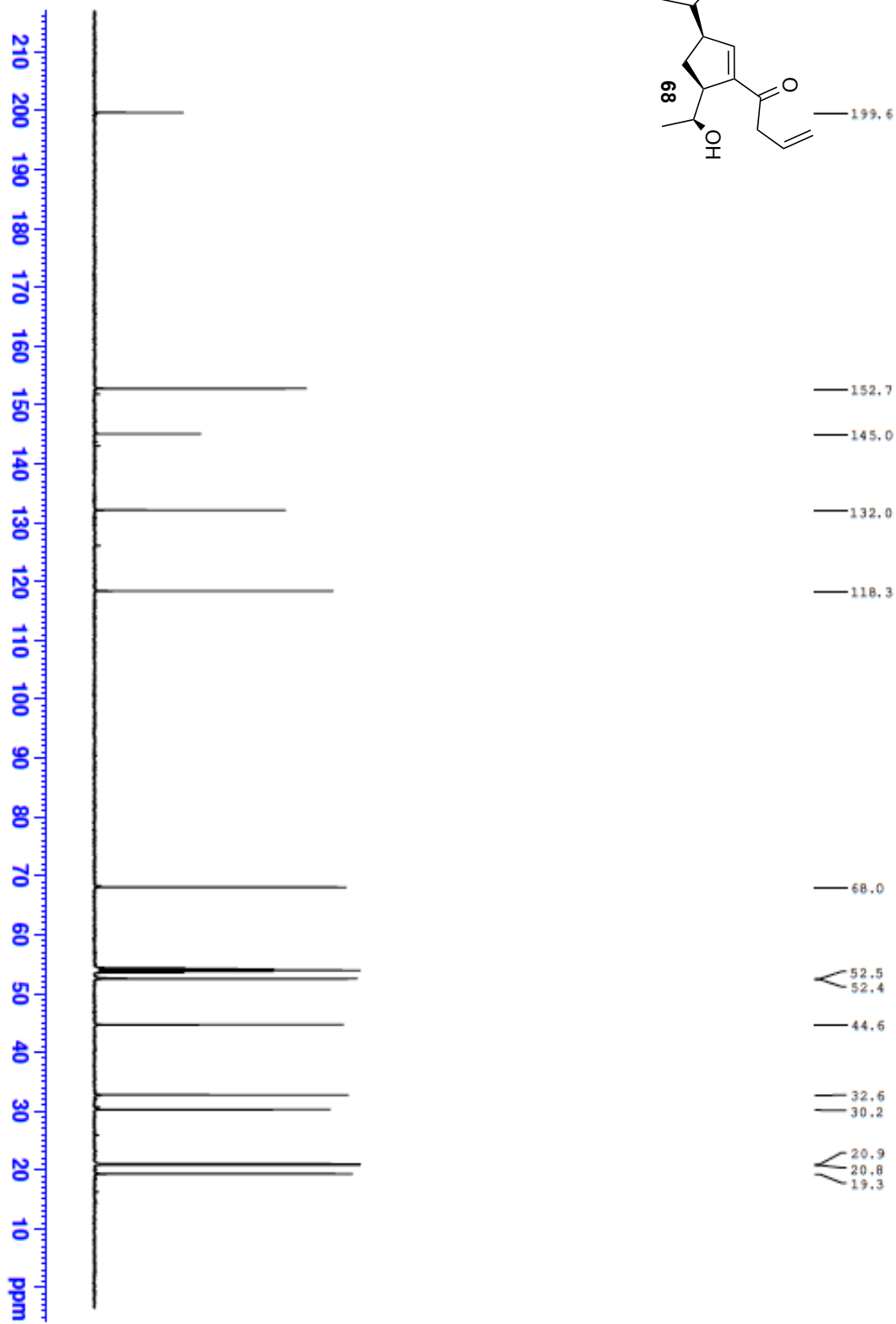
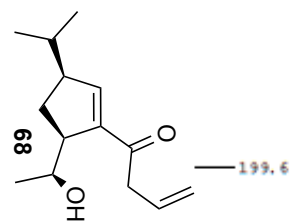


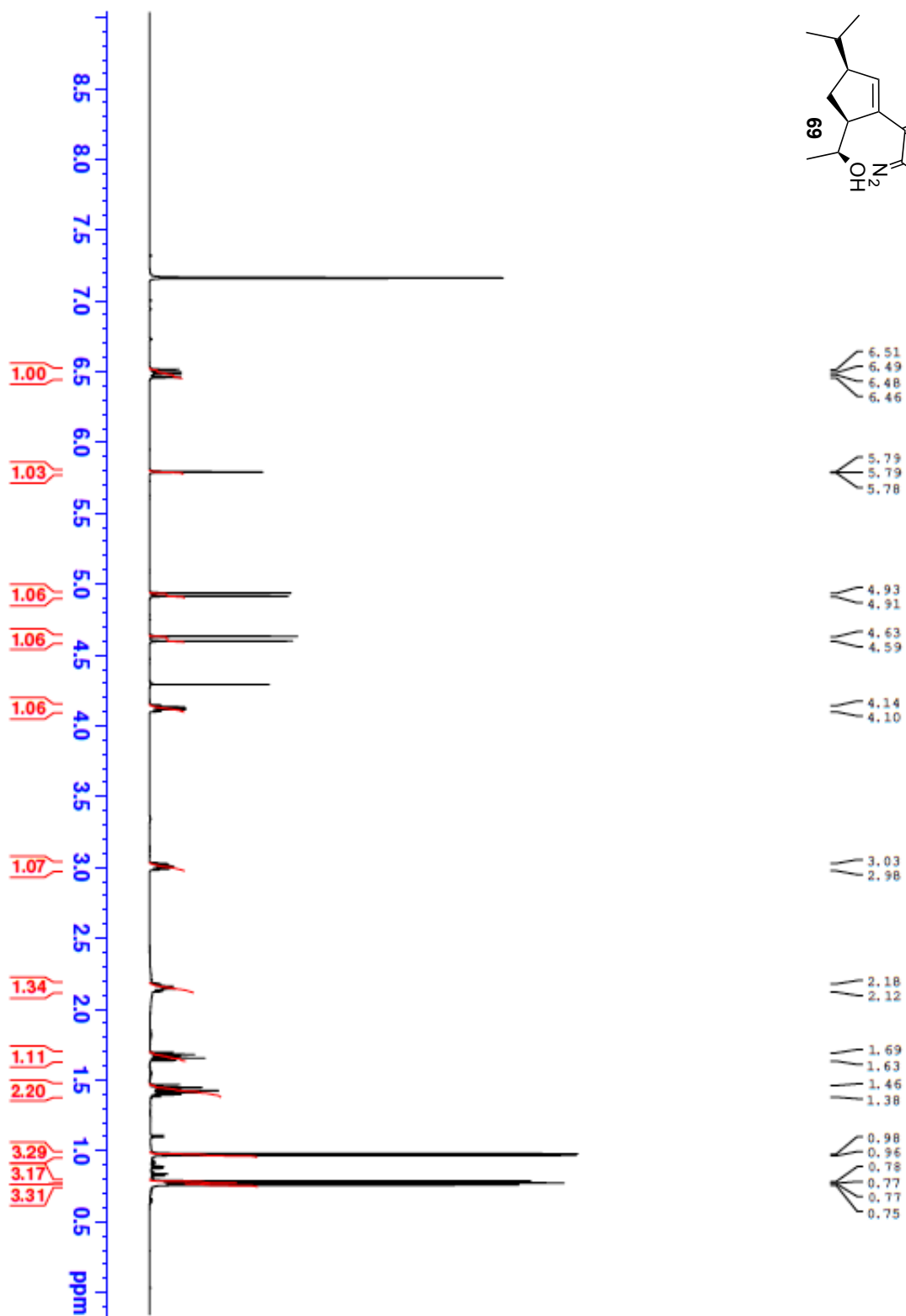
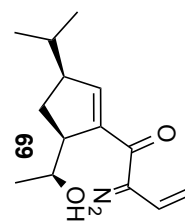


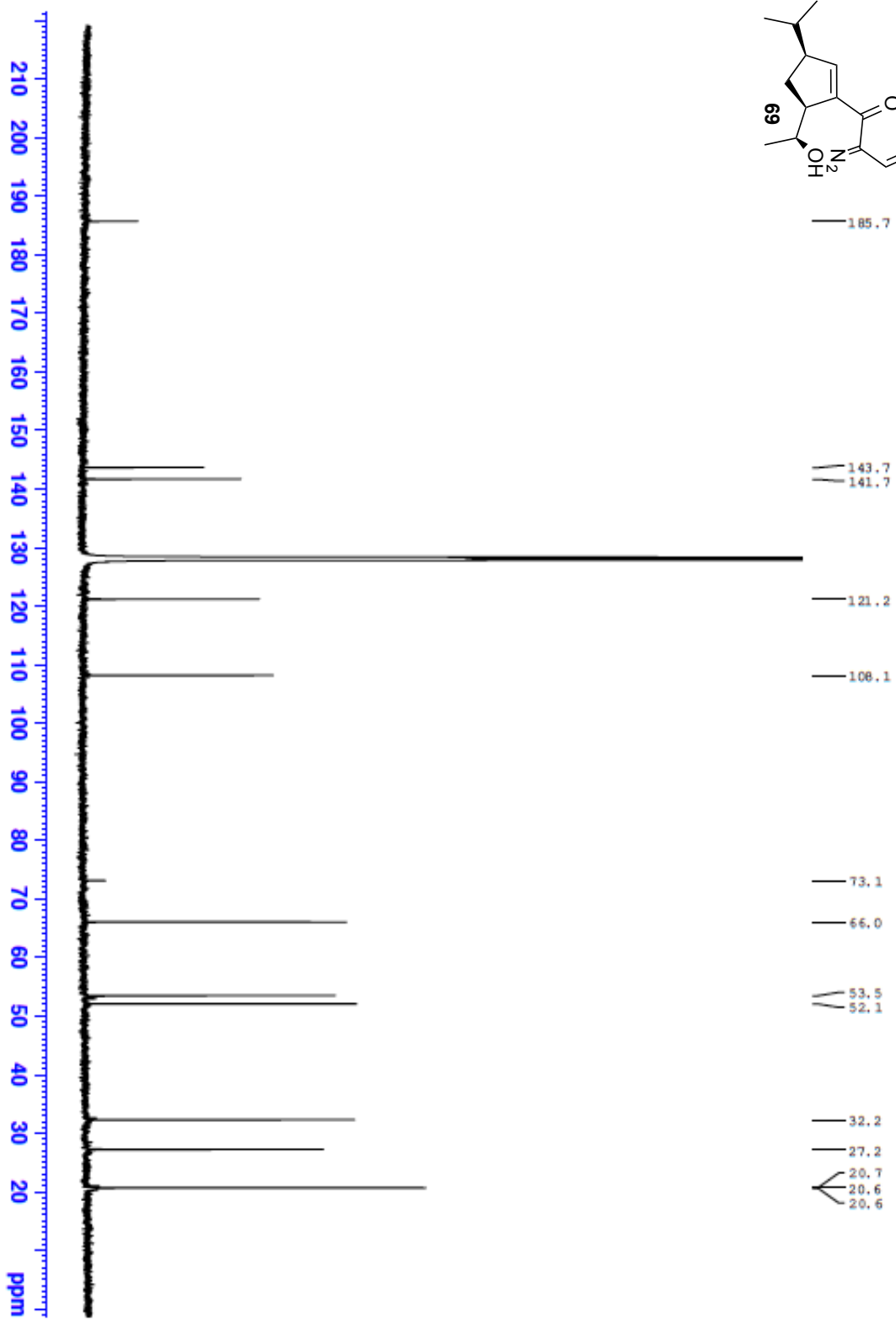
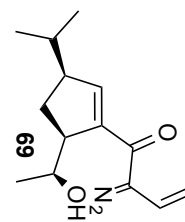


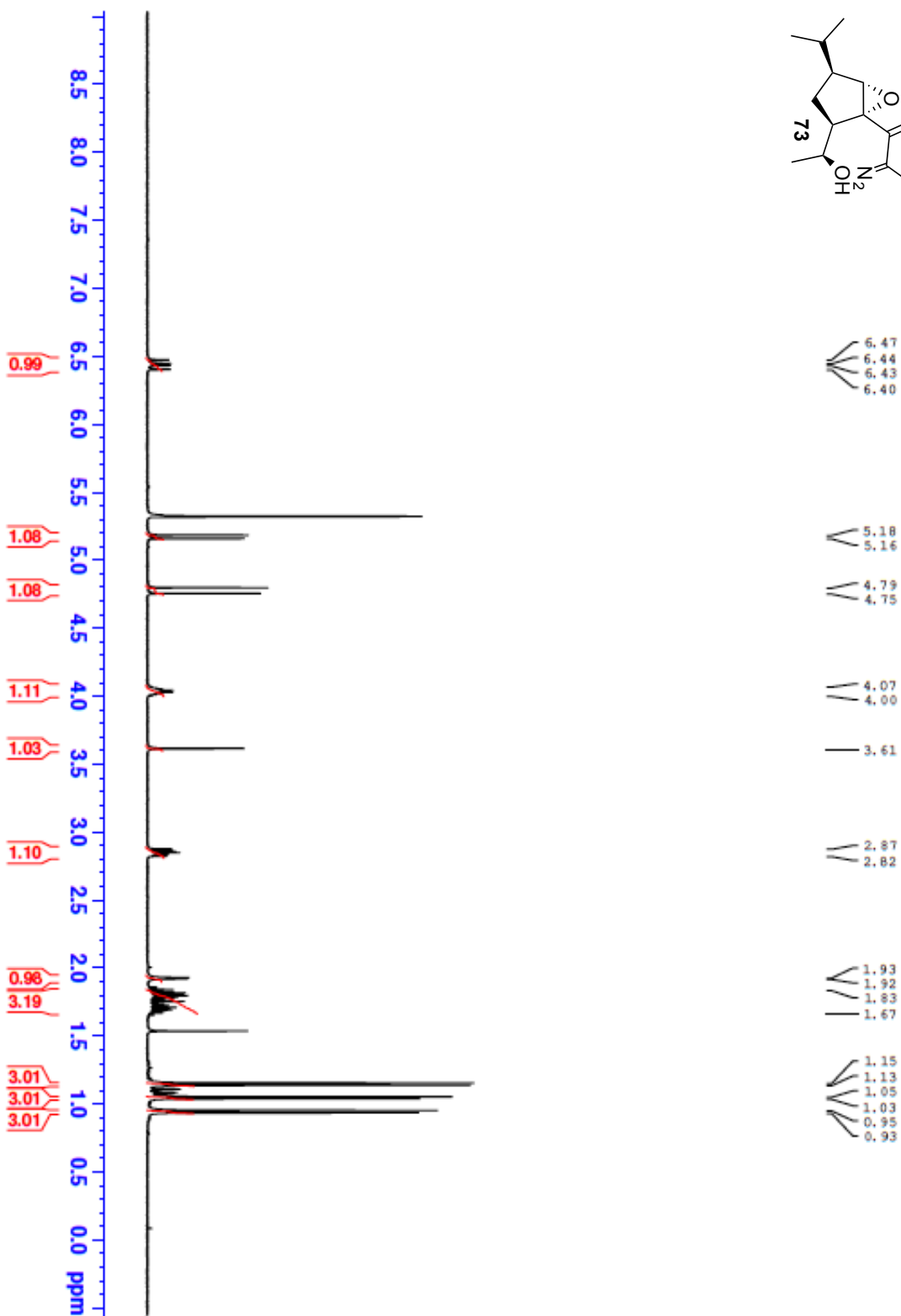
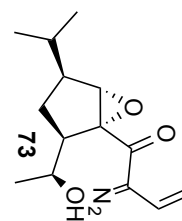


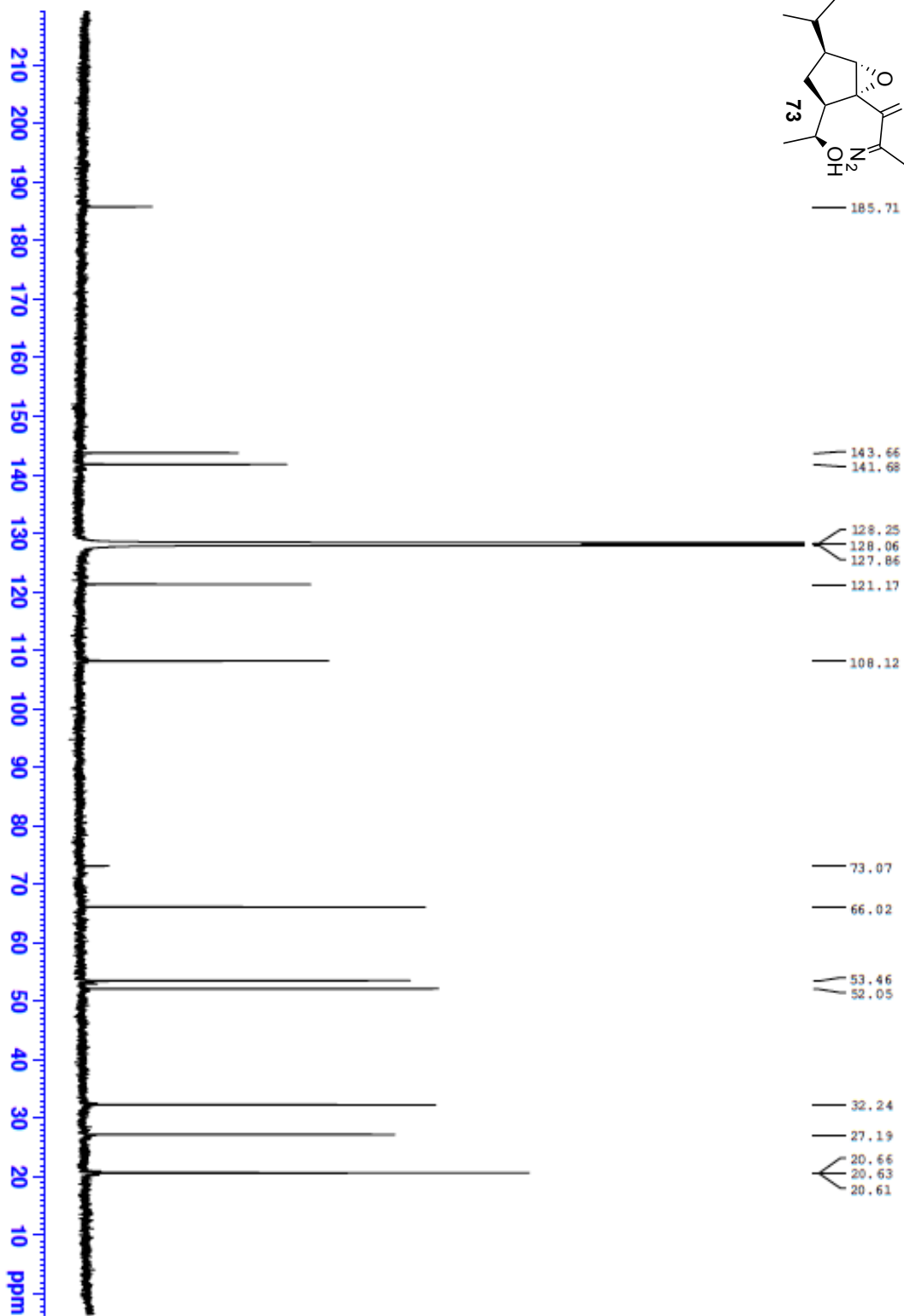
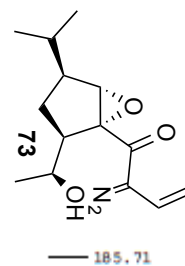


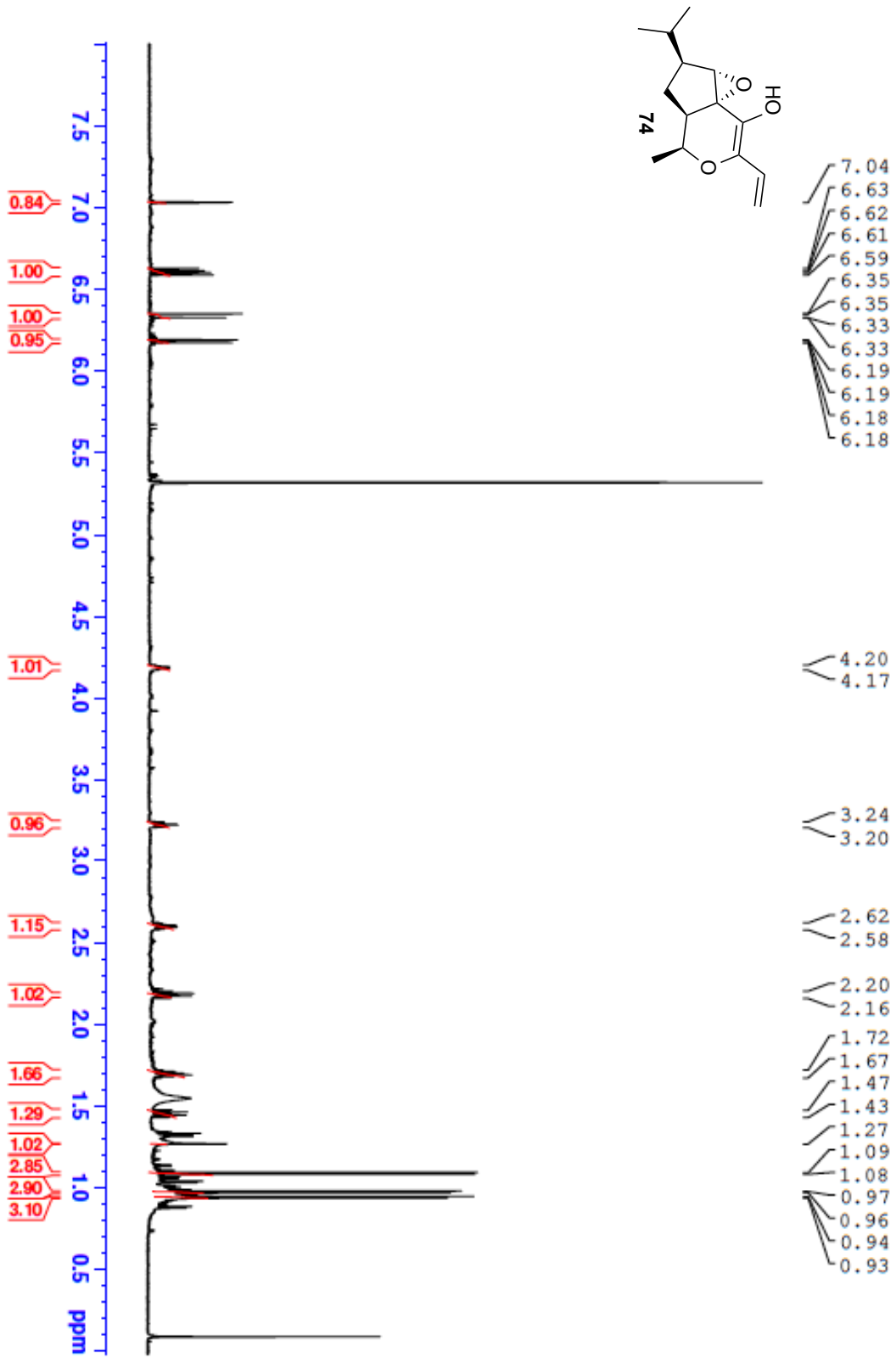


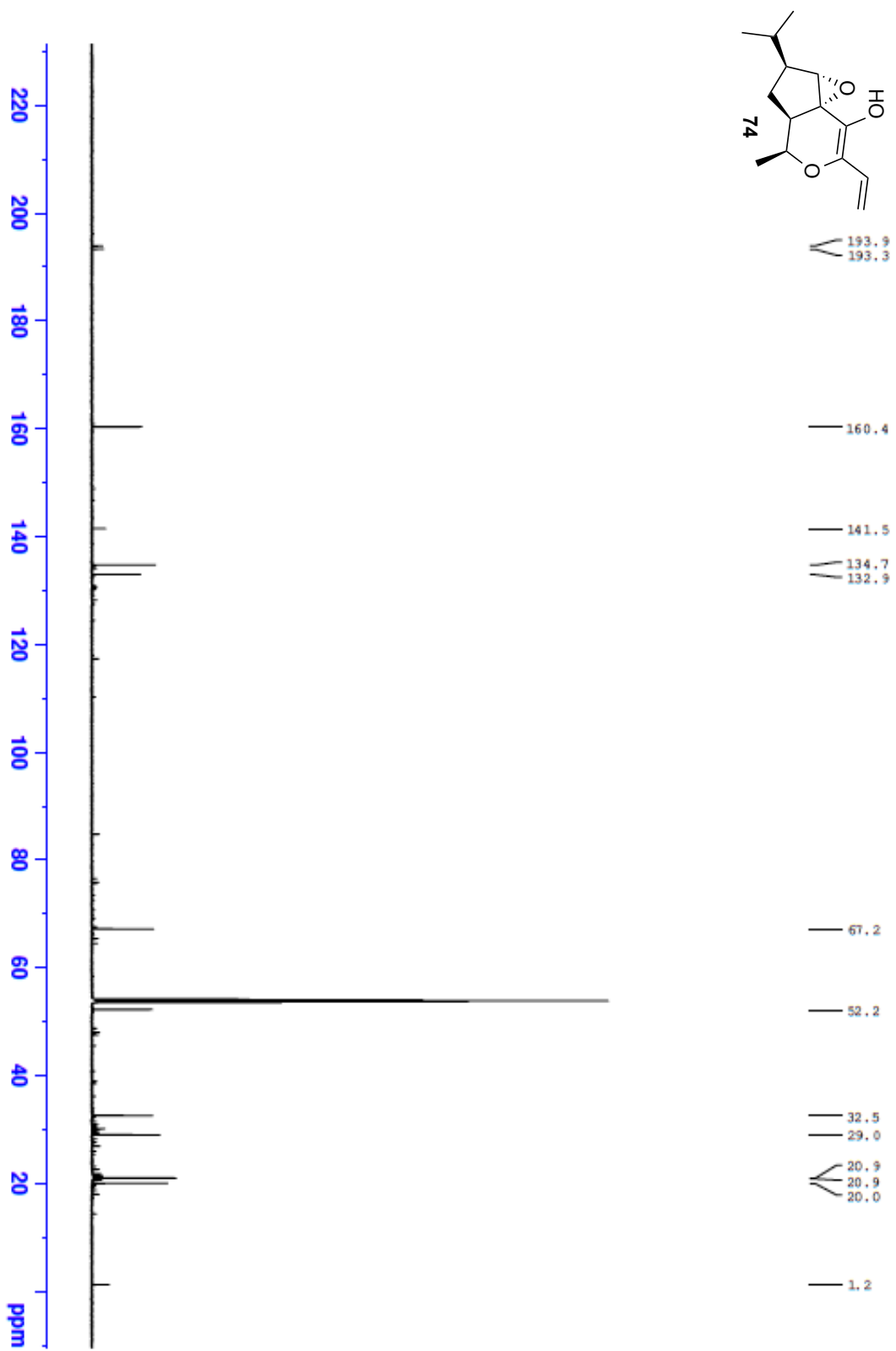


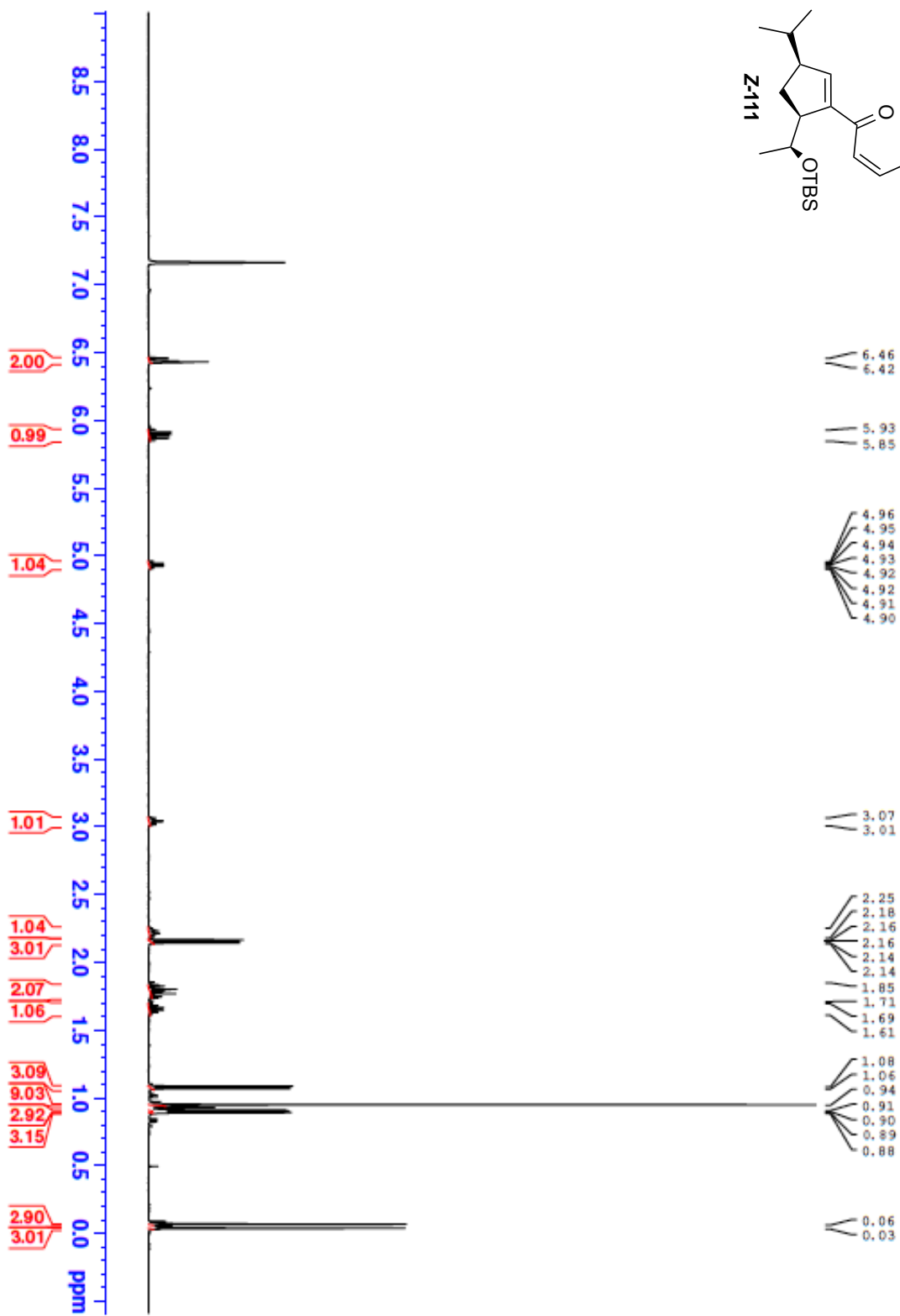
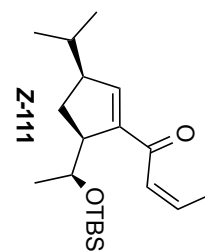


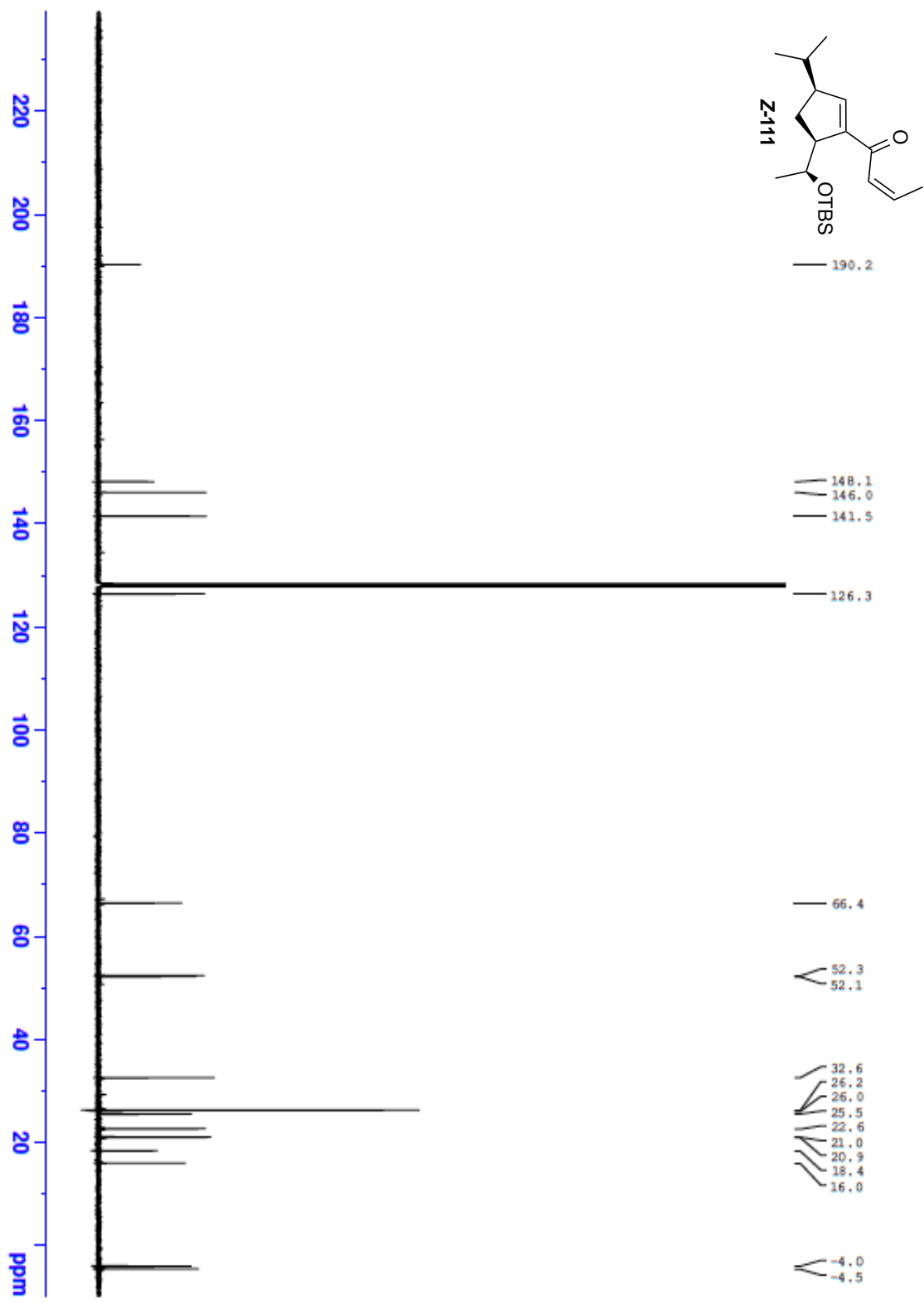


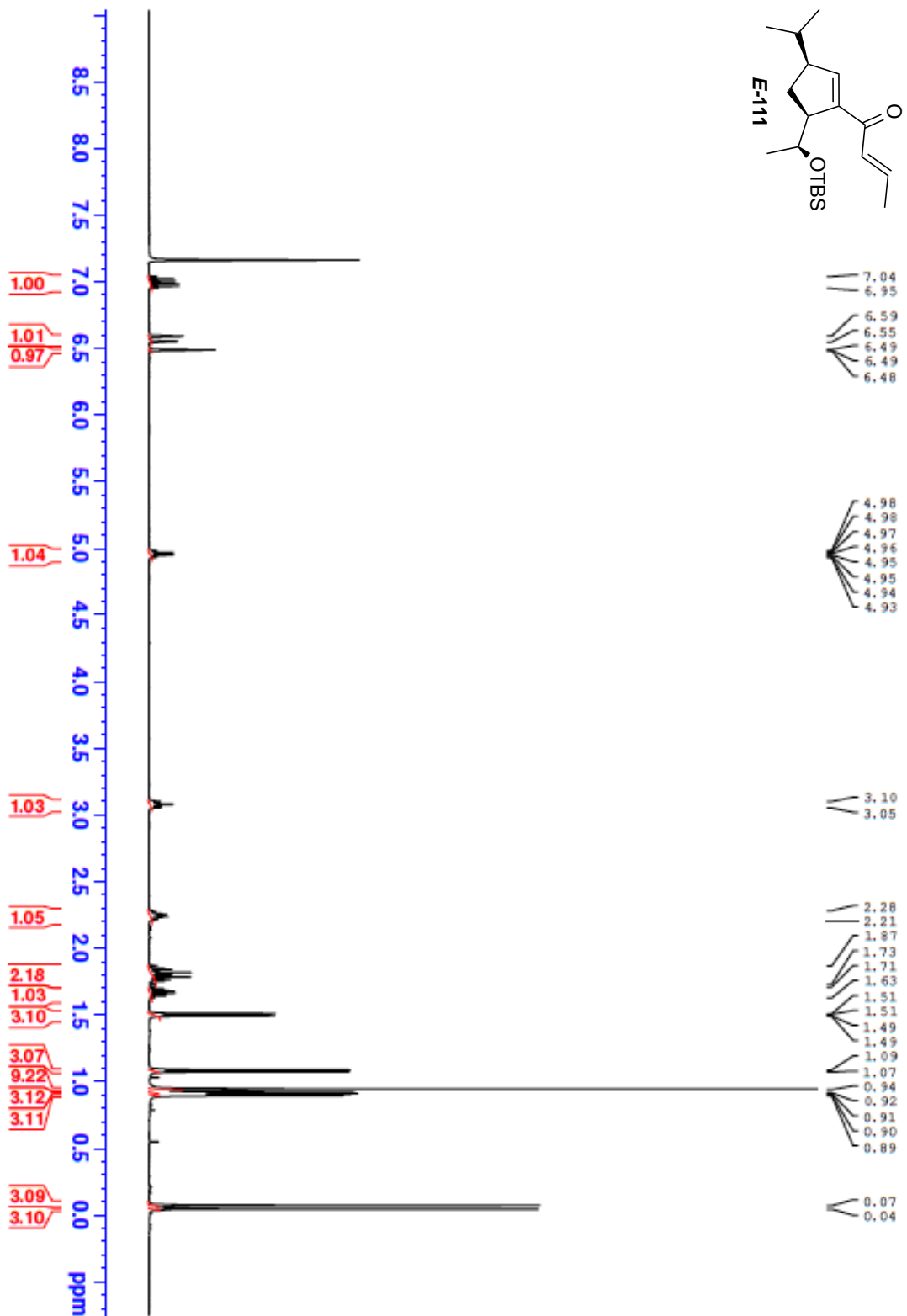


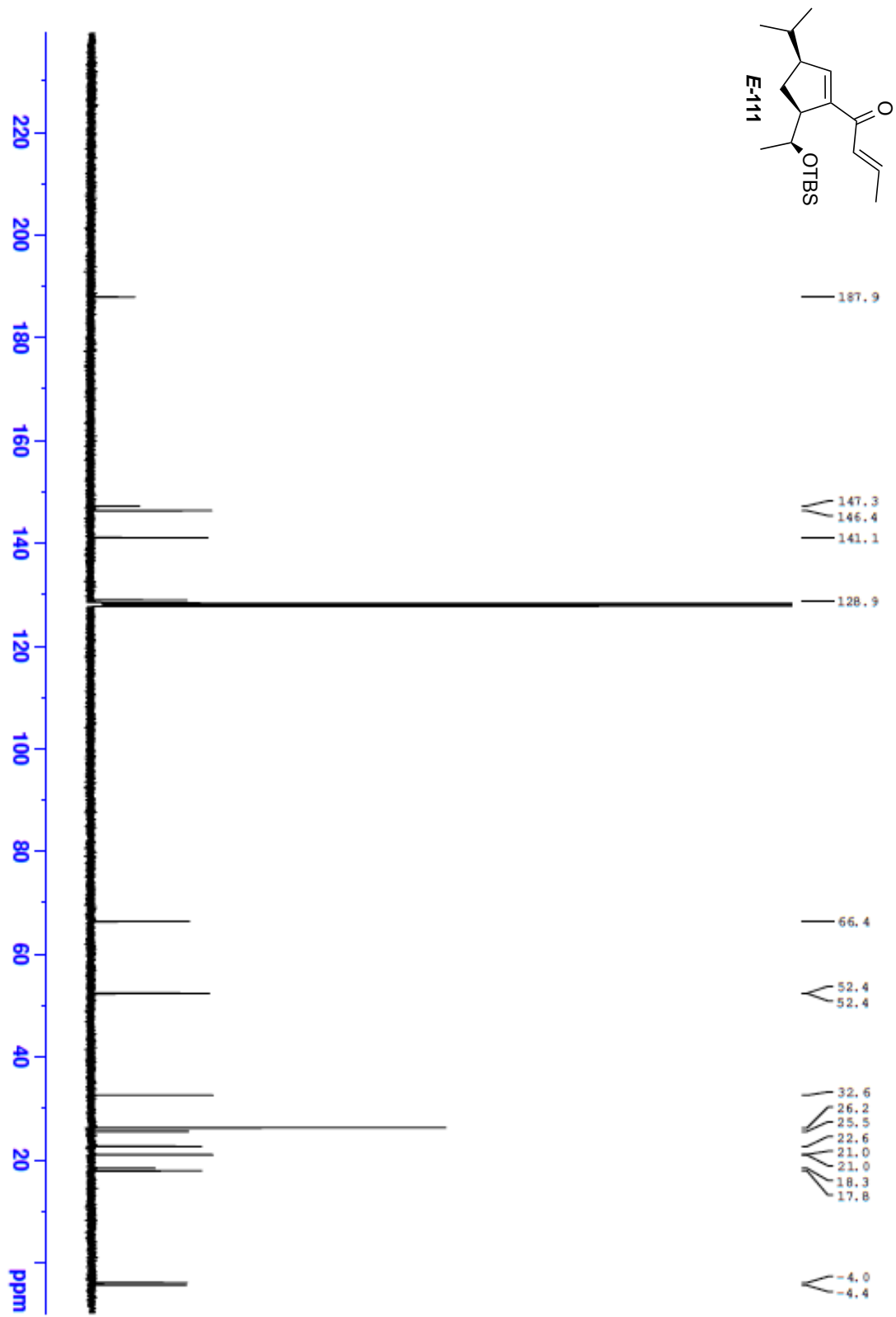


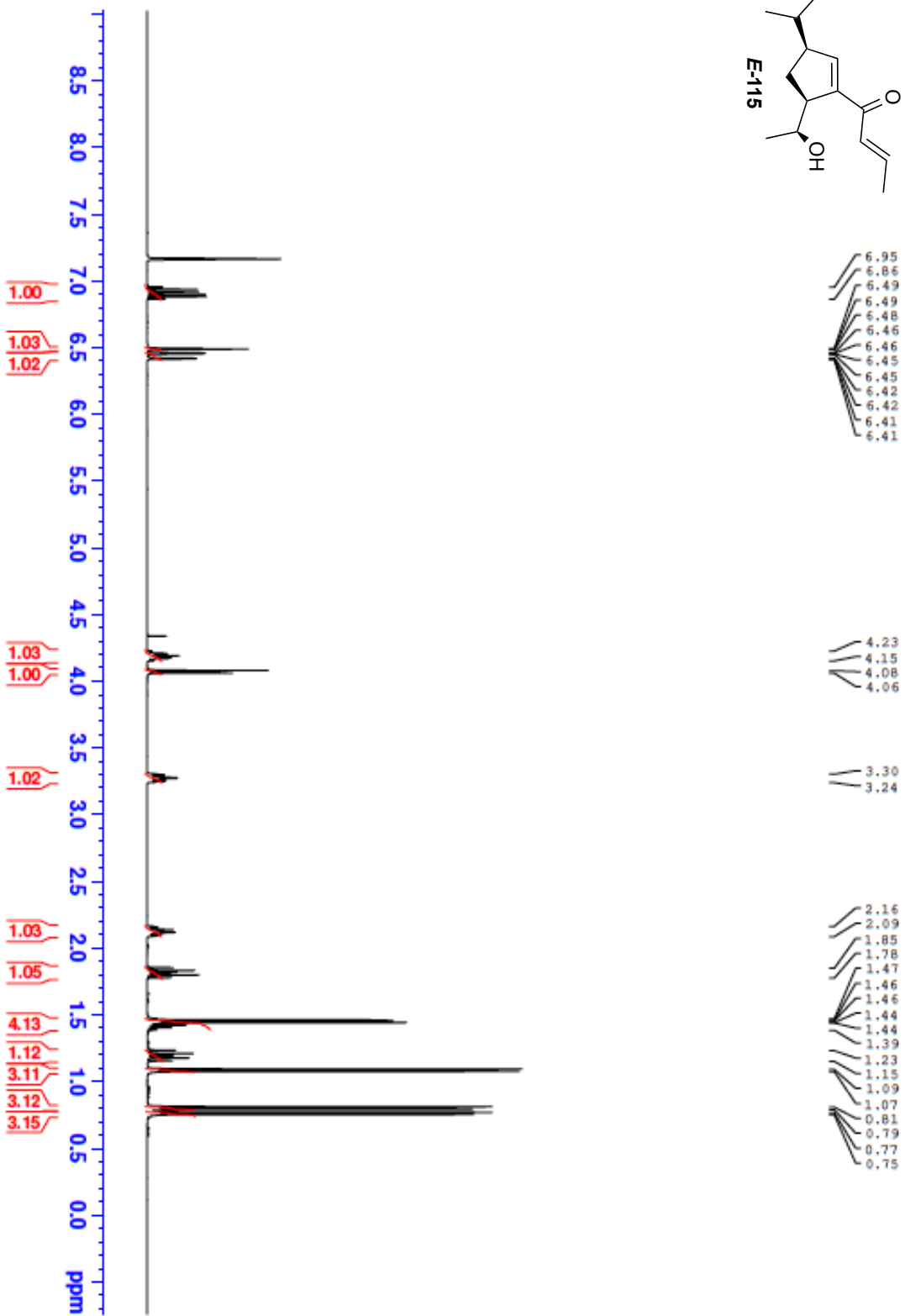
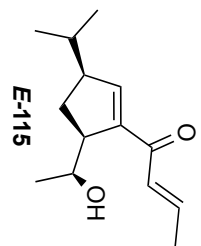


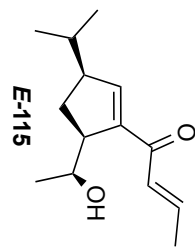












189.7

149.5

146.8

142.8

128.2

67.8

52.8

52.2

32.4

29.8

20.9

20.7

19.7

17.9

