

Université de Montréal

**Valorisation des Concepts de Stéréosélection Acyclique  
et Cyclique en Synthèse Totale: Borrelidine, Longicine  
et Epothilone I<sub>2</sub>**

par  
Simon Giroux

Département de Chimie  
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de *Philosophiae Doctor* (Ph.D)  
en Chimie

Septembre, 2006

© Simon Giroux, 2006



Q1

3

US4

2007

v.001

Direction des bibliothèques

## AVIS

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

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

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

## NOTICE

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

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

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

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Valorisation des Concepts de Stéréosélection Acyclique et Cyclique en Synthèse Totale:  
Borrelidine, Longicine et Epothilone I<sub>2</sub>

présentée par :  
Simon Giroux

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. Shawn Collins, président-rapporteur  
Prof. Stephen Hanessian, directeur de recherche  
Prof. Richard Giasson, membre du jury  
Prof. Claude Spino, examinateur externe  
Prof. Shawn Collins, représentant du doyen de la FES



## Résumé

La synthèse totale de la borrelidine, une macrolactone à 18 chaînons est exposée. Le produit a été isolé sous la forme de son solvate de benzène et sa structure a été confirmée par cristallographie aux rayons-X. La longue chaîne déoxypropionate qui consiste en une série de quatre groupements C-méthyles (C4-C10) d'orientation *syn/syn/anti* a été synthétisée *via* un nouveau protocole itératif impliquant des additions de cuprates sur des énoates régis par l'induction-1,3 interne. Le motif cyanodiène *Z/E* a été élaboré en utilisant une réaction de Still-Gennari et une réaction de Julia modifiée. La portion cyclopentane a été synthétisée en utilisant une séquence impliquant une introduction d'un groupement C-vinyle suivie de l'introduction d'un groupement C-allyle sur un précurseur acyclique venant de l'acide L-malique. Une réaction de fermeture de cycle par métathèse de Grubbs a été utilisée pour former le cyclopentane. La prépondérance des isomères *syn-* venant des additions de cuprate a été rationalisée de façon qualitative sous la base d'interactions *syn*-pentane sur les chemins réactionnels. Une lattice en diamant a été utilisée pour aider à visualiser les conformations de basses énergies. Ces conformations ont également été déduites par des études de spectroscopie RMN.

La synthèse de la (+)-longicine, un membre de la famille des acétogénines des annonacées a été réalisée. L'analyse rétrosynthétique implique l'utilisation de deux chirones, l'acide D et L-glutamique (leurs centres chiraux correspondent respectivement aux carbones C4 et C17 de la molécule). Une réaction de fermeture de cycle par métathèse a été utilisée pour «l'allongement» de la chaîne carbonée. Un nouveau protocole pour effectuer l'installation du motif buténolide, présent dans tous les acétogénines, est également présenté.

Une approche vers la synthèse totale de l'épothilone I<sub>2</sub> est présentée. Cette approche capitalise sur de nouvelles voies synthétiques pour générer la partie «ouest» des épophilonnes. La voie développée utilise l'isomérisation d'une oléfine terminale obtenue en quelques étapes à partir de l'acide D-glutamique.

Le traitement de composés contenant des motifs *C*-allyles dans le MeOH en présence de 10 mol% de catalyseur de Grubbs de 2<sup>ème</sup> génération provoque l'isomérisation en leurs dérivés *C*-2-propényle. Dans le cas des composés *C*-allyle- $\alpha$ -carbonylés, l'isomérisation procède sans conjugaison ultérieure. La réaction est applicable à un grand éventail de substrats et l'isomérisation fonctionne également sur des dérivés *O*, *P* et *N*-allyles.

### **Mots clés**

Produit naturel, organocuprate, métathèse de Grubbs, analyse conformationnelle, stéréosélection acyclique, catalyse, isomérisation.

## Summary

The total synthesis of (-)-borrelidin, a structurally distinct 18-membered macrolide antibiotic, has been achieved. It was isolated as the crystalline benzene solvate, and its structure was confirmed by a single-crystal X-ray analysis. The deoxypropionate subunit consisting of four alternating *C*-methyl groups with a *C*4-*C*10 *syn/syn/anti* orientation was elaborated by a new method of iterative cuprate additions to acyclic  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters relying on two consecutive 1,3-inductions and starting with *D*-glyceraldehyde as the chiral progenitor. The unique *Z/E* cyanodiene unit was obtained as a single isomer by application of the Still-Gennari olefination protocol. The  $\gamma$ -hydroxycyclopentane carboxylic acid subunit was prepared from *L*-malic acid utilizing a sequential introduction of *C*-vinyl and *C*-allyl groups, capitalizing on 1,2-induction in an acyclic  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester and carbocyclization by a Grubbs ring closure metathesis reaction. The prevalence of 1,3-*syn*-disposed deoxypropionate triads in the cuprate additions is rationalized on the basis of minimized *syn*-pentane interactions in the transition states. A virtual diamond lattice was used as a visual tool to portray the low-energy conformations of the acyclic substrates, and corroborated by <sup>1</sup>H NMR homodecoupling studies.

A stereocontrolled total synthesis of (+)-longicin, a representative of the class of mono THF-acetogenins, is described. The strategy involves the utilization of *D*- and *L*-glutamic acids as chiroins that correspond to two five-carbon segments harboring stereogenic centers at *C*4 and at *C*17 of the *C*32 polyketide-derived natural product. The use of Grubbs' RCM reaction as a novel "chain elongation" strategy for the synthesis of acetogenin-type structures and a new protocol for butenolide incorporation are also described.

An approach towards the total synthesis of epothilone I<sub>2</sub> is described. The approach capitalizes on new synthetic routes to construct the thiazole containing segment of the epothilones. The developed route involves the isomerization of a terminal olefin readily obtained by simple chemistry from *D*-glutamic Acid.

Heating compounds containing *C*-allylic appendages in MeOH in the presence of 10 mol% Grubbs 2nd generation catalyst at 0.075 *M* substrate concentration, leads to the corresponding 2-propenyl derivatives without further conjugation in the cases of ketones, esters and lactams. The reaction is applicable to a large variety of functionally relevant terminal olefins, including *O* and *N*-allyl ethers.

**Key words**

Natural product, organocuprate, Grubbs' metathesis, conformational analysis, acyclic stereoselection, catalysis, isomerization.

## Tables des matières

Résumé.....	iii
Summary.....	v
Liste des Figures.....	xviii
Liste des Schémas.....	xx
Liste des Tableaux.....	xxv
Liste des Abréviations.....	xxvii
Remerciements.....	xxx

## Chapitre I

<b>Introduction à la borrelidine.....</b>	<b>1</b>
I.1 Présentation de la structure chimique de la (-)-borrelidine.....	2
I.2 Activités biologiques de la (-)-borrelidine.....	3
I.2.1 Introduction.....	3
I.2.2 La borrelidine: un inhibiteur de l'angiogénèse.....	3
I.2.3 Mécanisme(s) d'action de la borrelidine.....	5
I.3 Autres synthèses totales de la borrelidine.....	8
I.3.1 Synthèse totale de Morken (2003).....	8
I.3.2 Synthèse totale de Ōmura (2004).....	11
I.3.3 Synthèse totale de Theodorakis (2004).....	14
I.4 Présentation de notre analyse rétrosynthétique de la borrelidine.....	17
I.5 Références.....	20

## Chapitre II

<b>Synthèses de cyclopentanes 1,2-<i>trans</i> bisubstitués et application à la synthèse du segment C<sub>15</sub> à C<sub>23</sub> de la borrelidine.....</b>	<b>26</b>
II.1 Les cyclopentanes 1,2- <i>trans</i> bisubstitués.....	27
II.2 Nouvelle approche pour la synthèse des cyclopentanes 1,2- <i>trans</i> bisubstitués et travaux antérieurs réalisés dans notre groupe de recherche.....	29
II.3 Synthèses de cyclopentènes 1,2- <i>trans</i> bisubstitués.....	31

II.4	Synthèse du segment C15-C23 de la borrelidine à partir de l'acide ( <i>S</i> )-malique (voie A).....	32
II.5	Synthèse du segment C15-C23 de la borrelidine à partir de l'acide ( <i>S</i> )-malique (voie B).....	36
II.6	Synthèse du segment C15-C23 de la borrelidine à partir de l'acide ( <i>S</i> )-malique (voie C).....	37
II.7	Synthèse du segment C15-C23 de la borrelidine à partir de l'acide ( <i>S</i> )-malique (voie D).....	40
II.8	Synthèse du segment C15-C23 de la borrelidine à partir de l'acide ( <i>S</i> )-malique (voie E).....	42
II.9	Références.....	44

### Chapitre III

	<b>Synthèse de l'aldéhyde mimant le segment C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> de la borrelidine et couplage de Julia modèle avec la sulfone (segment C<sub>15</sub> à C<sub>23</sub>).....</b>	<b>48</b>
III.1	Retour sur l'analyse rétrosynthétique de la borrelidine.....	49
III.2	Synthèse du cyanoéнал-Z (3.3).....	50
III.3	La réaction de Julia.....	53
III.3.1	Réaction de Julia classique (M. Julia) .....	53
III.3.2	Réaction de Julia modifiée (S. Julia).....	55
III.3.3	Influence et évolution du groupement hétéroaryles des sulfones .....	57
III.3.4	Quelques exemples de synthèses totales impliquant une réaction de Julia....	58
III.3.5	Synthèses de diènes <i>via</i> la réaction de Julia.....	59
III.4	Réactions de Julia modèles pour la synthèse du cyanodiène <i>Z/E</i> .....	60
III.5	Références.....	65

### Chapitre IV

	<b>Complétion de la synthèse totale de la borrelidine et analyse conformationnelle.</b>	<b>69</b>
IV.1	Introduction.....	70
IV.2	Produits naturels contenant des unités déoxypropionates.....	72

IV.3	Méthodes itératives pour la synthèse de composés déoxypropionates.....	76
IV.3.1	Additions conjuguées médiées par un auxiliaire chiral (Oppolzer).....	76
IV.3.2	Additions conjuguées médiées par un auxiliaire chiral (Williams).....	77
IV.3.3	Alkylations d'énolates médiées par un auxiliaire chiral (Abiko-Masamune).....	78
IV.3.4	Alkylations d'énolates médiées par un auxiliaire chiral (Myers).....	79
IV.3.5	Alkylations d'aza-énolates médiées par un auxiliaire chiral. (Enders).....	80
IV.3.6	Déplacements $S_N2'$ (Spino).....	81
IV.3.7	Déplacements $S_N2'$ (Breit).....	83
IV.3.8	Carboaluminations catalytiques et énantiosélective (Negishi).....	84
IV.3.9	Additions 1,4 conjuguées énantiosélectives et catalytiques (Feringa).....	85
IV.3.10	Cycles itératifs de cyclopropanations et ouvertures de cyclopropanes (Ghosh).....	86
IV.4	Retour sur l'analyse rétrosynthétique de la borrelidine.....	87
IV.5	Synthèse de la chaîne déoxypropionate de la borrelidine (C <sub>3</sub> -C <sub>12</sub> ).....	88
IV.6	Couplage de Julia entre le fragment A et B et fin de la synthèse totale.....	94
IV.7	Études de stabilité de la borrelidine et déprotection de la macrolactone <b>4.125</b> .....	97
IV.8	Implications mécanistiques et équilibres conformationnels des énoates lors des additions de Me <sub>2</sub> CuLi.....	100
IV.8.1	Intermédiaires réactionnels impliqués.....	100
IV.8.2	Effet de l'ajout de TMSCl (chlorotriméthylsilane) dans les additions conjuguées de Me <sub>2</sub> CuLi.....	103
IV.8.2.1	Observation initiale et explication de Corey.....	103
IV.8.2.2	Autres explications de l'influence du TMSCl.....	104
IV.9	Analyse des diastéréosélectivités observées lors de chaque addition de Me <sub>2</sub> CuLi.....	106
IV.9.1	Analyse de la première addition de Me <sub>2</sub> CuLi (Schémas 4.11 et 4.13).....	106
IV.9.2	Analyse de la deuxième addition de Me <sub>2</sub> CuLi (addition sur <b>4.96</b> au schéma 4.13).....	106
IV.9.3	Analyse de la troisième addition de Me <sub>2</sub> CuLi (addition sur <b>4.99</b> au	109

	schéma 4.12).....	
IV.10	Optimisation de la méthodologie : Effet du groupe inducteur.....	113
IV.11	Retour sur l'effet de l'ester : Cas du Méthyl-Cyclopentyle (MCP).....	120
IV.12	Références.....	124

## Chapitre V

	<b>Synthèse totale de la (+)-longicine.....</b>	<b>138</b>
V.1	Introduction et nomenclature des produits naturels acétogénines.....	139
V.2	Stratégies “classiques” pour la synthèse totale de produits naturels acétogénines.....	141
V.3	Isolation de la (+)-longicine à partir de l' <i>Asimina longifolia</i> .....	144
V.4	Analyse rétrosynthétique de la (+)-longicine (première génération, avec le Dr. Maxime Buffat).....	146
V.5	Synthèse totale de première génération (avec le Dr. Maxime Buffat).....	147
V.5.1	Établissement du motif <i>mono</i> -THF.....	147
V.5.2	Formation de la macrolactones à 11 chaînons <i>via</i> fermeture de cycle par métathèse d'oléfines (RCM).....	150
V.5.3	Achèvement de la synthèse totale de la (+)-longicine à partir de la macrolactone <b>5.26</b> .....	152
V.6	Synthèse totale de 2 <sup>ième</sup> génération utilisant une macrolactone à 14 chaînons.....	153
V.6.1	Analyse rétrosynthétique de 2 <sup>ième</sup> génération.....	153
V.6.2	Synthèse du précurseur de la RCM.....	154
V.6.3	Synthèse de la (+)-longicine à partir de la macrolactone <b>5.51</b> .....	156
V.7	Installation du motif buténolide <i>via</i> une translactonisation intramoléculaire.....	157
V.8	Références.....	160

## Chapitre VI

	<b>Vers la synthèse totale de l'épothilone I<sub>2</sub>: Isomérisation de groupements allyles en groupements 2-propényle avec le catalyseur de Grubbs de 2<sup>ième</sup> génération..</b>	<b>167</b>
--	---	------------



VI.1	Introduction à la famille des épothilones.....	168
VI.2	Synthèses totales des épothilones.....	170
VI.3	Vers la synthèse totale de l'épothilone I <sub>2</sub> .....	171
VI.3.1	Rétrosynthèse de la partie déoxy-polypropionate.....	171
VI.3.2	Rétrosynthèse de la partie thiazole.....	172
VI.3.3	Synthèse de la partie thiazole.....	173
VI.3.4	Conversion de <b>6.11</b> vers un synthon potentiel pour un couplage de Suzuki.....	174
VI.3.5	Conversion de <b>6.11</b> vers un synthon potentiel pour une réaction de "RCM".....	176
VI.4	Isomérisations d'oléfines terminales avec les catalyseurs de Grubbs.....	177
VI.4.1	Isomérisations de groupements <i>O</i> - et <i>N</i> -allyles terminaux.....	177
VI.4.2	Isomérisations d'oléfines terminales $\gamma$ -alkylées.....	179
VI.5	Nouvelle méthodologie d'isomérisations de groupement <i>C</i> -allyle en <i>C</i> -2-propène.....	183
VI.6	Aspects mécanistiques de la réaction d'isomérisation dans le méthanol...	188
VI.7	Conclusion.....	193
VI.8	Références.....	195
<b>Chapitre VII</b>		
<b>Partie expérimentale.....</b>		
VII.1	Instrumentation.....	205
VII.2	Purification des produits.....	206
VII.3	Purification des solvants.....	206
VII.4	Généralités.....	207
VII.5	<b>Procédures relatives au chapitre II.....</b>	<b>208</b>
	(2 <i>S</i> )-2-Benzoyloxyméthoxy-succinate de diméthyle ( <b>2.27</b> ).....	208
	(2 <i>S</i> )-2-Benzoyloxyméthoxy-4-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-butane-1-ol ( <b>2.28</b> )	209
	(4 <i>S</i> )-4-Benzoyloxyméthoxy-6-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-hex-2-énoate de <i>tert</i> -butyle ( <b>2.29b</b> ).....	210

(3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )-4-Benzyloxyméthoxy-6-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-3-vinyle-hexanoate de <i>tert</i> -butyle (2.30b).....	211
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-2-Allyle-4-benzyloxyméthoxy-6-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-3-vinyle-hexanoate de <i>tert</i> -butyle (2.31).....	212
(1' <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )-2-[1'-Benzyloxyméthoxy-3-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-propyle]-cyclopent-3-ènecarboxylate de <i>tert</i> -butyle (2.32).....	213
(1' <i>S</i> , 1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-2-[1'-Benzyloxyméthoxy-3-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (2.33).....	213
(1' <i>S</i> , 1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-2-(1',3-Dihydroxy-propyle)-cyclopentane-1-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (2.34).....	214
(1' <i>S</i> , 1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-2-[3-(Benzothiazole-2-ylsulfanyle)-1'-triéthylsilanyloxy-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (2.35).....	215
(1' <i>S</i> , 1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-2-[3-(Benzothiazole-2-sulfonyle)-1'-triéthylsilanyloxy-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (2.37).....	217
(1' <i>S</i> , 1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-2-[3-(1-Phényle-1 <i>H</i> -tétrazole-5-ylsulfanyle)-1'-triéthylsilanyloxy-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (2.36).....	217
(1' <i>S</i> , 1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-2-[3-(1-Phényle-1 <i>H</i> -tétrazole-5-sulfonyle)-1'-triéthylsilanyloxy-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (2.38).....	219
(1' <i>S</i> , 1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-2-[1'-Benzyloxyméthoxy-3-(1-phényle-1 <i>H</i> -tétrazole-5-ylsulfanyle)-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (2.39).....	219
(1' <i>S</i> , 1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-2-[1'-Hydroxy-3-(1-phényle-1 <i>H</i> -tétrazole-5-ylsulfanyle)-propyle]-cyclopentane-1-acide carboxylique (2.40).....	221
(1' <i>S</i> , 1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-2-[1'-Hydroxy-3-(1-phényle-1 <i>H</i> -tétrazole-5-ylsulfanyle)-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de 2-triméthylsilyléthyle (2.41).....	221
(1' <i>S</i> , 1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-2-[3-(1-Phényle-1 <i>H</i> -tétrazole-5-sulfonyle)-1'-triéthylsilanyloxy-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de 2-triméthylsilyléthyle (2.42).....	222
<i>E</i> -(3 <i>S</i> , 2' <i>S</i> )-3-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4-yle)-acrylate de méthyle (2.44a) et <i>Z</i> -(3 <i>S</i> , 2' <i>S</i> )-3-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4-yle)-acrylate de méthyle (2.44b).....	223
(3 <i>S</i> , 2' <i>S</i> , 3' <i>S</i> )-3-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-pent-4-énoate de méthyle (2.45)...	224
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 2' <i>S</i> , 4' <i>S</i> )-2-Allyle-3-(2'-phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-pent-4-énoate de méthyle (2.46).....	225

(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 2' <i>S</i> , 4' <i>S</i> )-2-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-cyclopent-3-èncarboxylate de méthyle (2.47).....	226
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 1' <i>S</i> )- 2-(1',3-Dihydroxy-propyl)e-cyclopentane-1-carboxylate de méthyle (2.48).....	226
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 2' <i>S</i> , 4' <i>S</i> )-2-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-cyclopent-3-èncarboxylate de 2-triméthylsilyléthanol (2.52).....	227
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 1' <i>S</i> )- 2-(1',3-Dihydroxy-propyl)e-cyclopentane-1-carboxylate de 2-triméthylsilyléthanol (2.53).....	228
<i>E</i> -(3 <i>S</i> , 2' <i>S</i> )-3-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4-yle)-acrylate de triméthylsilyléthyle (2.55a) et <i>Z</i> -(3 <i>S</i> , 2' <i>S</i> )-3-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4-yle)-acrylate de triméthylsilyléthyle (2.55b).....	228
(3 <i>S</i> , 2' <i>S</i> , 3' <i>S</i> )-3-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-pent-4-énoate de triméthylsilyléthyle (2.56).....	229
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 2' <i>S</i> , 4' <i>S</i> )-2-Allyle-3-(2'-phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-pent-4-énoate de triméthylsilyléthyle (2.57).....	230
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 2' <i>S</i> , 4' <i>S</i> )-2-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-cyclopent-3-èncarboxylate de méthyle (2.52, voie E) .....	231
<b>VII.6 Procédures relatives au chapitre III</b> .....	231
(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> )-2-Hydroxy-3-méthyle-pentanoate de méthyle (3.2).....	231
(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> )-2-Hydroxy-3-méthyle-pentanoate de méthyle (3.3a).....	232
(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> )-2-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-3-méthyle-pentanal (3.4).....	233
(3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-3-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-2-hydroxy-4-méthyle-hexanenitrile (3.6) .....	234
(4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> )-4-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-3-cyano-5-méthyle-hept-2-énoate de méthyle (3.9) .....	235
(4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> )-Acide-4-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-3-cyano-5-méthyl-hept-2- <i>Z</i> -énoïque (3.10) .....	236
(1 <i>R</i> , 2' <i>S</i> )-2-[1-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-2'-méthyle-butyle]-4-hydroxy-but-2- <i>Z</i> -énitrile (3.12) .....	236
(1 <i>R</i> , 2' <i>S</i> )-2-[1-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-2-méthyle-butyle]-4-oxo-but-2-	237

Z-ènenitrile (3.3) .....	
(1 <i>S</i> , 1' <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>S</i> )-2-[7-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-6-cyano-8-méthyle-1-triéthylsilanyloxy-déca-3-( <i>Z/E</i> )-5- <i>Z</i> -diènyle]-cyclopentane-1'-ester <i>tert</i> -butylique (3.47) .....	238
(1 <i>S</i> , 1' <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>S</i> )-2-[7-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-6-cyano-1-hydroxy-8-méthyle-déca-3- <i>E</i> , 5- <i>Z</i> -diènyle]-cyclopentane-1'-ester <i>tert</i> -butylique (3.48- <i>Z,E</i> ) et (1 <i>S</i> , 1' <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>S</i> )-2-[7-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-6-cyano-1-hydroxy-8-méthyle-déca-3- <i>Z</i> , 5- <i>Z</i> -diènyle]-cyclopentane-1'-ester <i>tert</i> -butylique (3.48- <i>Z,Z</i> ) .....	239
<b>VII.7 Procédures relatives au chapitre IV</b> .....	240
(3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )-4-Benzylxyméthoxy-5-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-3-méthyle-pentanal (4.93) .....	240
(5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> )-6-Benzylxyméthoxy-7-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-5-méthyle-hept-2-énoate de <i>tert</i> -butyle (4.96a) .....	241
(5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> )-6-Benzylxyméthoxy-7-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-5-méthyle-hept-2-énoate de 1-méthyle-cyclopentyle (4.96b).....	242
(3 <i>R</i> 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> )-6-Benzylxyméthoxy-7-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5-diméthyle-heptanoate de <i>tert</i> -butyle (4.97 avec son isomère mineur <i>anti</i> ).....	242
(3 <i>R</i> 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> )-6-Benzylxyméthoxy-7-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5-diméthyle-heptanoate de 1-méthyle-cyclopentyle (4.97b) avec son isomère mineur <i>anti</i> .....	243
(3 <i>R</i> 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> )-6-Benzylxyméthoxy-7-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5-diméthyle-heptan-1-ol ( <i>syn</i> -4.98) et ( <i>anti</i> -4.98) (à partir de 4.97).....	244
(3 <i>R</i> 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> )-6-Benzylxyméthoxy-7-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5-diméthyle-heptan-1-ol ( <i>syn</i> -4.98) et ( <i>anti</i> -4.98) (à partir de 4.97b).....	245
(3 <i>R</i> 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> )-8-Benzylxyméthoxy-9-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-5,7-diméthyle-non-2-énoate de <i>tert</i> -butyle (4.99).....	246
(3 <i>R</i> 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> )-8-Benzylxyméthoxy-9-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-5,7-diméthyle-non-2-énoate de 1-méthyle-cyclopentyle (4.99b).....	247
(3 <i>R</i> 5 <i>S</i> , 7 <i>S</i> , 8 <i>S</i> )-8-Benzylxyméthoxy-9-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5,7-	248

triméthyle-nonanoate de <i>tert</i> -butyle (4.100).....	
(3 <i>R</i> 5 <i>S</i> , 7 <i>S</i> , 8 <i>S</i> )-8-Benzyloxyméthoxy-9-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5,7-	
triméthyle-nonanoate de 1-méthyle-cyclopentyle (4.100b).....	249
(4 <i>R</i> 6 <i>S</i> , 8 <i>S</i> , 9 <i>S</i> )-9-Benzyloxyméthoxy-10-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-4,6,8-	
triméthyle-décan-2-one (4.103).....	250
(5 <i>R</i> 7 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> )-10-Benzyloxyméthoxy-11-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-silanyloxy)-	
3,5,7,9-tetraméthyle-undéc-2-énoate de méthyle (4.105).....	252
(2 <i>R</i> , 2' <i>S</i> , 3' <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 7 <i>S</i> )-{3'-[7-Benzyloxyméthoxy-8-( <i>tert</i> -butyle-diphényle-	
silanyloxy)-2,4,6-triméthyle-octyle]-3'-méthyle-oxiranyle}-méthanol (4.106).....	253
(1 <i>S</i> , 1' <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>S</i> , 10 <i>R</i> , 12 <i>S</i> , 14 <i>S</i> , 15 <i>S</i> )-2 <i>R</i> -[7,15-Bis-( <i>tert</i> -butyle-diméthyle-	
silanyloxy)-6-cyano-8,10,12,14-tetraméthyle-1-triéthylsilanyloxy-octadéca-3 <i>E</i> , 5 <i>Z</i> ,	
17-triènyle]-cyclopentane-1'-carboxylate de 2-triméthylsilanyl-éthyle (4.14).....	255
(1 <i>S</i> , 1' <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>S</i> , 10 <i>R</i> , 12 <i>S</i> , 14 <i>S</i> , 15 <i>S</i> )-2 <i>R</i> -[7,15-Bis-( <i>tert</i> -butyle-diméthyle-	
silanyloxy)-16-carboxy-6-cyano-8,10,12,14-tetraméthyle-1-triéthylsilanyloxy	
hexadéca-3 <i>E</i> , 5 <i>Z</i> -diènyle]-cyclopentane-1'-carboxylate de 2-triméthylsilanyl-	
éthyle (4.123).....	256
(1 <i>S</i> , 1' <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 2' <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>S</i> , 10 <i>R</i> , 12 <i>S</i> , 14 <i>S</i> , 15 <i>S</i> )-2-[7,15-Bis-( <i>tert</i> -butyle-diméthyle-	
silanyloxy)-16-carboxy-6-cyano-1-hydroxy-8,10,12,14-tetraméthyle-hexadéca-3 <i>E</i> ,	
5 <i>Z</i> -diènyle]-cyclopentane-1'-carboxylate de 2-triméthylsilanyl-éthyle (4.124).....	257
(1' <i>R</i> , 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 2' <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 11 <i>R</i> , 13 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 16 <i>S</i> )-2-[8,16-Bis-( <i>tert</i> -butyle-diméthyle-	
silanyloxy)-7-cyano-9,11,13,15-tetraméthyle-18-oxo-oxacyclooctadéca-4 <i>E</i> ,6 <i>Z</i> -	
dièn-2-yl]-cyclopentane-1'-carboxylate de 2-triméthylsilanyl-éthyle (4.125).....	258
(1' <i>R</i> , 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 2' <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 11 <i>R</i> , 13 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 16 <i>S</i> )-2-(7-Cyano-8,16-dihydroxy-	
9,11,13,15-tetraméthyle-18-oxo-oxacyclooctadéca-4,6-dien-2-yl)-cyclopentane-1'-	
carboxylate de 2-trim.thylsilanyl-éthyle (4.126).....	259
(-)-Borrelidine (4.13).....	260
<b>VII.8 Procédures relatives au chapitre V</b> .....	261
(2 <i>R</i> , 2' <i>R</i> , 5' <i>R</i> , 1'' <i>S</i> )-5'-(1''-Méthoxyméthoxy-pentadécyle)-2',3',4',5'-tétrahydro-	
2 <i>H</i> -[2,2']bifuranyl-5-one et (2 <i>S</i> , 2' <i>R</i> , 5' <i>R</i> , 1'' <i>S</i> )-5'-(1''-méthoxyméthoxy-	
pentadécyle)-2',3',4',5'-tétrahydro-2 <i>H</i> -[2,2']bifuranyl-5-one (5.29a et 5.29b).....	261

(4 <i>R</i> , 2' <i>R</i> , 5' <i>R</i> , 1'' <i>S</i> )- <i>N</i> -Méthoxy-4-méthoxyméthoxy-4-[5' <sup>1</sup> -(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyle)-tétrahydro-furan-2'-yl]- <i>N</i> -méthyle-butyramide (5.38).....	262
(4 <i>R</i> , 2' <i>R</i> , 5' <i>R</i> , 1'' <i>S</i> )- 4-Méthoxyméthoxy-4-[5' <sup>1</sup> -(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl]-butyraldéhyde (5.40).....	263
(4 <i>S</i> , 7 <i>R</i> , 2' <i>R</i> , 5' <i>R</i> , 1'' <i>S</i> )-7-Méthoxyméthoxy-7-[5' <sup>1</sup> -(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl]-hept-1-èn-4-ol (5.27).....	264
(1 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 3' <i>R</i> , 2'' <i>R</i> , 5'' <i>R</i> , 1''' <i>S</i> )-4-Méthoxyméthoxy-oct-7-énoate de 1-{3'-méthoxyméthoxy-3'-[5''-(1'''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2''-yl]-propyl}-de but-3-ènyle (5.41).....	266
(5 <i>R</i> , 11 <i>R</i> , 3' <i>R</i> , 2'' <i>R</i> , 5'' <i>R</i> , 1''' <i>S</i> )-5-Méthoxyméthoxy-11-{3-méthoxyméthoxy-3-[5-(1-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2-yl]-propyl}-oxacycloundécane-2-one (5.26).....	267
(4 <i>R</i> , 1' <i>R</i> , 2' <i>R</i> , 3' <i>R</i> , 5' <i>R</i> , 1'' <i>S</i> )-4-Méthoxyméthoxy-oct-7-énoate de 1'-[5-(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl]-3'-(méthoxy-méthyl-carbamoyl)-de propyle (5.48).....	268
(1 <i>R</i> , 2' <i>R</i> , 5' <i>R</i> , 4'' <i>R</i> , 1''' <i>S</i> )-4''-Méthoxyméthoxy-oct-7-énoate de 1-[5' <sup>1</sup> -(1'''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl] de 4-oxo-butyle (5.49).....	269
(1 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 2' <i>R</i> , 5' <i>R</i> , 4'' <i>R</i> , 1''' <i>S</i> )-4''-Méthoxyméthoxy-oct-7-énoate de 4-méthoxyméthoxy-1-[5'''-(1'''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl] de hept-6-ènyle (5.47).....	270
(5 <i>R</i> , 11 <i>S</i> , 14 <i>R</i> , 14 <i>R</i> , 2' <i>R</i> , 5' <i>R</i> , 1'' <i>S</i> )-5,11-Bis-méthoxyméthoxy-14-[5' <sup>1</sup> -(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl]-oxacyclotétradécane-8-èn-2-one (5.50).....	271
(5 <i>R</i> , 11 <i>R</i> , 14 <i>R</i> , 2' <i>R</i> , 5' <i>R</i> , 1'' <i>S</i> )-5,11-Bis-méthoxyméthoxy-14-[5' <sup>1</sup> -(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl]-oxacyclotétradécane-2-one (5.51).....	272
(4 <i>R</i> , 10 <i>R</i> , 13 <i>R</i> , 2' <i>R</i> , 5' <i>R</i> , 1'' <i>S</i> )-4,10,13-Tris-méthoxyméthoxy-13-[5' <sup>1</sup> -(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl]-tridécanoate de méthyle (5.25).....	273
(+)-Longicine (5.23).....	274

<b>VII.9 Procédures relatives au chapitre VI</b> .....	276
(5 <i>S</i> )-5-Acetyl-dihydro-furan-2-one (6.14).....	276
(5 <i>S</i> )-5-[1-Méthyle-2-(2-méthyle-thiazole-4-yle)-vinyle]-dihydro-furan-2-one (6.11).....	276
(4 <i>S</i> )-4-Hydroxy-5-méthyle-6-(2-méthyle-thiazol-4-yl)-hex-5-énoate de methoxy- méthyle-amide (6.15).....	277
(4 <i>S</i> )-4-( <i>tert</i> -Butyl-diméthyle-silanyloxy)-5-méthyle-6-(2-méthyl-thiazol-4-yl)-hex- 5-éнал (6.16).....	278
(5 <i>S</i> )-5-( <i>tert</i> -Butyl-diméthyle-silanyloxy)-6-méthyle-7-(2-méthyle-thiazol-4-yl)- hept-6-èn-2-one (6.18).....	279
(4 <i>S</i> )-4-[3-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-2-méthyle-hepta-1,6-diènyle]-2- méthyle-thiazole (6.21).....	280
(4 <i>S</i> )-4-[3-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-2-méthyle-hepta-1,5-diènyle]-2- méthyle-thiazole (6.22).....	281
<b>VII.10 Procédure générale pour les isomérisations dans le MeOH</b> .....	281
<i>tert</i> -Butyl-diméthyle-(1-phényle-but-2-ényloxy)-silane (6.44a).....	282
1,2-Diméthoxy-4-propènyle-benzène (6.45a).....	282
2-Propènyle-phénol (6.46a).....	283
1,2,3,4,5-Pentafluoro-6-propènyle-benzène (6.47a).....	283
1-(3-Hydroxy-3-propènyle-phényle)-éthanone (6.48a).....	283
1-[3-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-3-propènyle-phényle]-éthanone (6.49a)....	284
2- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-pent-3-énoate de méthyle (6.52a).....	285
(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> )-2- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-4-propènyle-pentanedioate de méthyle (6.53a).....	285
1-Méthyle-3-propènyle-pyrrolidin-2-one (6.54a).....	286
2-Propènyle-cyclohexanone (6.55a).....	286
6-( <i>tert</i> -Butyle-diphényle-silanyloxy)-2-propènyle-hexanoate d'éthyle (6.56a).....	287
Propènyle-santonine (6.57a).....	287
(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>S</i> )-(2-Benzyloxyméthoxy-3,5-diméthyle-oct-6-ényloxy)- <i>tert</i> -butyle- diphényle-silane (6.58a).....	288

2-Méthyle-2-propènyle-cyclopentane-1,3-dione ( <b>6.59a</b> ).....	288
4-[1-( <i>tert</i> -Butyle-diméthyle-silanyloxy)-but-2-ènyle]-quinoline ( <b>6.60a</b> ).....	289
Acétate de 1-quinolin-4-yl-but-2-ènyle ( <b>6.61a</b> ).....	289
Acétate de 1-(4-nitro-phényl)-but-2-ènyle ( <b>6.62a</b> ).....	290
<i>tert</i> -Butyle-[1-(4-chloro-phényl)-but-2-ényloxy]-diméthyle-silane ( <b>6.63a</b> ).....	290
Oxyde de 1-Propényldiphénylphosphine ( <b>6.64a</b> ).....	291
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> )-5-(2,2-Diméthyle-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-diméthyle-6-propényloxy-tétrahydro-furo[2,3- <i>d</i> ][1,3]dioxole ( <b>6.65a</b> ).....	291
5-Chloro-1-propènyle-1 <i>H</i> -indole-3-carbaldéhyde ( <b>6.66a</b> ).....	292
VII.11 Notes et références.....	292

### Liste des Figures

Figure 1.1	Structures chimiques de la borrelidine <b>1.1</b> et de la dolicolide <b>1.2</b> .....	2
Figure 1.2	Cycle cellulaire.....	4
Figure 1.3	Représentation schématique de la traduction d'un ARN messager par le ribosome.....	5
Figure 1.4	Étapes d'aminoacylation de l'ARNt <sup>Thr</sup> par la ThrRS.....	6
Figure 1.5	Représentation schématique de l'interprétation de Monreal.....	6
Figure 1.6	Site actif de la ThrRS d' <i>Escherichia coli</i> avec ses substrats.....	7
Figure 1.7	Disconnections majeures de la borrelidine.....	17
Figure 1.8	Hypothèse de départ pour la rétrosynthèse de la chaîne déoxypropionate <b>B</b> .....	17
Figure 1.9	Rétrosynthèse de la sulfone <b>A</b> .....	18
Figure 1.10	La synthèse totale de produits naturels: Un travail d'équipe.....	19
Figure 2.1	Exemples de produits naturels contenant un cyclopentane 1,2- <i>trans</i> bisubstitué.....	27
Figure 2.2	Synthèse des sulfones de deuxième génération avec un acétale pour protéger le diol-1,3.....	37
Figure 3.1	Cyanodiènes <i>Z/E</i> de la borrelidine et de calyculine <b>A</b> .....	49
Figure 3.2	Réaction de Julia modifiée.....	55



Figure 3.3	Effet de solvant observé par Charette en 1996.....	56
Figure 3.4	Quelques molécules ayant été synthétisées à l'aide de la réaction de Julia.....	58
Figure 4.1	Quelques exemples de produits naturels contenant des unités propionates.....	70
Figure 4.2	Biosynthèse de la 6-déoxyérythronolide B.....	71
Figure 4.3	Formation biosynthétique d'une triade déoxypropionate.....	72
Figure 4.4	Produits naturels contenant des triades déoxypropionates non-consécutives.....	72
Figure 4.5	Produits naturels contenant deux (ou trois) triades déoxypropionates consécutives.....	73
Figure 4.6	Les quatre conformations possibles pour une triade <i>syn</i> et <i>anti</i> .....	74
Figure 4.7	Superpositions de structures cristallographiques de la (-)-pectinatone <b>4.15</b> et du TMC-151A <b>4.10</b> sur une lattice de type "diamant.".....	75
Figure 4.8	Hypothèse de départ et effet du restant de la chaîne R <sub>L</sub> .....	109
Figure 4.9	Conformations <i>g</i> <sup>-</sup> <b>4.99</b> et <i>tg</i> <sup>+</sup> <b>4.99</b> dépourvues d'interactions 1,5-pentane.....	110
Figure 4.10	Spectre RMN 600 MHz de <b>4.99</b> dans le CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> à 303K.....	110
Figure 4.11	Conformations A et B de <b>4.99</b> .....	111
Figure 4.12	Modèles d'attaque de Me <sub>2</sub> CuLi sur l'énoate <b>4.99</b> .....	112
Figure 4.13	Modèles d'attaques sans interaction-1,5 avec la conformation B défavorisée.....	112
Figure 4.14	Concept de groupement inducteur de Hoffmann.....	114
Figure 4.15	Conformations de <b>4.146</b> menant à l'adduit <i>syn</i> - <b>4.147</b> .....	116
Figure 4.16	Conformations de <b>4.146</b> menant à l'adduit <i>anti</i> - <b>4.147</b> .....	117
Figure 4.17	Comparaison qualitative de deux groupements inducteurs.....	118
Figure 4.18	Équilibre bi-conformationnel observé avec le groupement inducteur <i>iPr</i> .....	118
Figure 4.19	Diastéréosélectivités des deuxièmes additions de Me <sub>2</sub> CuLi avec différents groupements inducteurs.....	119
Figure 4.20	<i>tert</i> -butyle et MCP : une grosse différence?.....	120

Figure 4.21	Comparaisons entre <i>tert</i> -butyle et MCP lors des deuxième et troisième additions.....	120
Figure 4.22	Interaction possible entre le groupement MCP et le TBDPS.....	121
Figure 4.23	Effet du MCP atténué lorsque l'encombrement en bout de chaîne est diminué.....	121
Figure 4.24	Chemins réactionnels proposés pour la deuxième addition.....	123
Figure 4.25	Chemins réactionnels proposés pour la troisième addition.....	123
Figure 5.1	Classification des systèmes cycliques retrouvés dans les acétogénines.....	139
Figure 5.2	Structure de l'annonacine A.....	140
Figure 5.3	Hypothèse biosynthétique émise par McLaughlin pour les acétogénines <i>mono</i> -THF.....	140
Figure 5.4	Trois exemples "classiques" de produits naturels acétogénines.....	141
Figure 5.5	Arbustes <i>Asimina longifolia</i> (paw paw) présent dans le sud-est des États-Unis.....	145
Figure 5.6	Structures proposées de la longicine et de la goniothalamicinone.....	145
Figure 5.7	Première analyse rétrosynthétique utilisant une macrolactone à 11 chaînons.....	146
Figure 5.8	Analyse rétrosynthétique de deuxième génération.....	154
Figure 5.9	Translactonisation intramoléculaire médiée par le TBAF.....	158
Figure 6.1	Quelques membres de la vaste famille des épothilones.....	168
Figure 6.2	Pharmacophore commun pour le Taxol <sup>®</sup> et l'épothilone B.....	169
Figure 6.3	Candidats en phase clinique.....	169
Figure 6.4	Disconnections les plus utilisées pour la synthèse des épothilones.....	170
Figure 6.5	Les épothilones I isolées par Höfle en 2001.....	171
Figure 6.6	Mécanisme proposé par Prunet et Nolan.....	180
Figure 6.7	Mécanismes d'isomérisations d'oléfines terminales.....	192
Figure 6.8	Synopsis.....	194

### Liste des Schémas

Schéma 1.1	Analyse rétrosynthétique de la borrelidine par le groupe de 8
------------	---

	Morken.....	
Schéma 1.2	Synthèse du synthon <b>1.9</b> <i>via</i> une réaction d'aldol réductive.....	9
Schéma 1.3	Synthèse du synthon <b>1.8</b> <i>via</i> une réaction d'aldol réductive.....	9
Schéma 1.4	Élaboration de la chaîne déoxypropionate <b>1.5</b> .....	10
Schéma 1.5	Synthèse du motif cyclopentane <b>1.6</b> .....	10
Schéma 1.6	Complétion de la synthèse totale de la borrelidine par Morken.....	11
Schéma 1.7	Analyse rétrosynthétique de la borrelidine par le groupe de Ōmura..	11
Schéma 1.8	Synthèse de l'acide <b>1.11</b> à partir de l'ester <b>1.13</b> <i>via</i> une hydrogénation dirigée.....	12
Schéma 1.9	Synthèse du cyclopentane <b>1.12</b> à partir du diol <b>1.18</b> .....	12
Schéma 1.10	Cyclisation intramoléculaire et complétion de la synthèse totale.....	13
Schéma 1.11	Analyse rétrosynthétique de la borrelidine par le groupe de Theodorakis.....	14
Schéma 1.12	Synthèse du synthon <b>1.28</b> .....	14
Schéma 1.13	Synthèse du synthon <b>1.29</b> .....	15
Schéma 1.14	Synthèse de la macrolactone <b>1.45</b> .....	16
Schéma 1.15	Achèvement de la synthèse totale de borrelidine <b>1.1</b> .....	16
Schéma 2.1	Méthodes pour obtenir directement les cyclopentanes 1,2- <i>trans</i> -bisubstitués.....	28
Schéma 2.2	Exemples de méthodes indirectes donnant accès aux cyclopentanes 1,2- <i>trans</i> -bisubstitués.....	29
Schéma 2.3	Rétrosynthèse de la sulfone <b>A</b> et méthodologie proposée pour accéder aux cyclopentanes 1,2- <i>trans</i> bisubstitués.....	29
Schéma 2.4	Alkylations 1,2- <i>syn</i> pour obtenir le précurseur de la métathèse.....	31
Schéma 2.5	Synthèse des énoates <b>2.29a</b> et <b>2.29b</b> à partir de l'acide ( <i>S</i> )-malique.	33
Schéma 2.6	Addition du réactif de vinylcuprate sur les énoates <b>2.29a</b> et <b>2.29b</b> ...	33
Schéma 2.7	Érosion totale de la diastéréosélectivité causée par la présence d'un groupement méthylène supplémentaire.....	33
Schéma 2.8	Alkylation <i>syn</i> de <b>2.30b</b> contrôlée par la tension allylique <sup>1,3</sup> dans le modèle B et réaction de métathèse pour donner le cyclopentène <b>2.32</b> .....	34

Schéma 2.9	Synthèse des sulfones <b>2.37</b> et <b>2.38</b> à partir du cyclopentène <b>2.32</b> .....	35
Schéma 2.10	Déprotection d'un ester de 2-triméthylsilyléthanol (TMSE) en présence de l'ion fluorure.....	36
Schéma 2.11	Synthèse de la sulfone <b>2.17</b> contenant un ester TMSE.....	37
Schéma 2.12	Synthèse des énoates <b>2.44a</b> et <b>2.44b</b> à partir de l'acide ( <i>S</i> )-malique <b>2.26</b> .....	38
Schéma 2.13	Effet de la géométrie <i>E</i> ou <i>Z</i> sur la diastéréosélectivité des additions d'organocuvreux sur des énoates $\alpha$ -substitués.....	38
Schéma 2.14	Additions favorisant l'isomère <i>anti</i> indépendamment de la géométrie <i>E</i> ou <i>Z</i> .....	39
Schéma 2.15	Alkylation <i>syn</i> suivi de la fermeture de cycle par métathèse pour obtenir le cyclopentène <b>2.47</b> .....	39
Schéma 2.16	Synthèse de la sulfone <b>2.42</b> par la voie C.....	40
Schéma 2.17	Transestérification de <b>2.50</b> à <b>2.51</b> selon les conditions de Nicolaou..	41
Schéma 2.18	Transestérification de <b>2.47</b> vers <b>2.52</b> selon les conditions de Nicolaou et élaboration de la sulfone <b>2.42</b> (voie D).....	41
Schéma 2.19	Utilisation des énoates <b>2.55a</b> et <b>2.55b</b> pour la synthèse de <b>2.42</b> (voie E).....	42
Schéma 2.20	Synopsis du chapitre II.....	43
Schéma 3.1	Couplage de Julia pour former le cyanodiène avec le cyanoéнал- <i>Z</i> <b>3.3</b> .....	50
Schéma 3.2	Synthèse du mélange diastéréomérique de cyanohydrines <b>3.6</b> .....	50
Schéma 3.3	Oléfination de Still-Gennari sur la cyanocétone <b>3.7</b> .....	51
Schéma 3.4	(A) Acylation vs oléfination et (B) Horner-Emmons typique.....	52
Schéma 3.5	Synthèse du cyanoéнал- <i>Z</i> modèle.....	52
Schéma 3.6	Réactions de Julia classique.....	53
Schéma 3.7	Mécanismes de la réaction de Julia classique.....	54
Schéma 3.8	Mécanisme proposé par S. Julia en 1991.....	56
Schéma 3.9	Autocondensation de <b>3.35</b> via une substitution <i>ipso</i> .....	57
Schéma 3.10	Synthèse d'un diène <i>E/E</i> par Kocienski via la réaction de Julia modifiée.....	59

Schéma 3.11	Méthodologie de Charette pour la synthèse de diènes <i>E/Z</i> .....	60
Schéma 3.12	Formation d'un diène <i>Z/E</i> lors de la synthèse de callystatin par A.B. Smith.....	60
Schéma 3.13	Synthèse du cyanodiène <b>3.47</b> <i>via</i> la réaction de Julia.....	61
Schéma 3.14	États de transition possible pour la réaction de Julia modifiée.....	63
Schéma 3.15	Déprotection modèle du cyanodiène <b>3.47</b> .....	64
Schéma 4.1	Méthodologie d'Oppolzer (1986).....	77
Schéma 4.2	Méthodologie de Williams.....	78
Schéma 4.3	Méthodologie de Abiko et Masamune.....	79
Schéma 4.4	Méthodologie de Myers.....	80
Schéma 4.5	Méthodologie d'Enders.....	81
Schéma 4.6	Méthodologie de Spino.....	82
Schéma 4.7	Méthodologie de Breit.....	83
Schéma 4.8	Méthodologie de Negishi.....	84
Schéma 4.9	Méthodologie de Feringa.....	85
Schéma 4.10	Méthodologie de Ghosh.....	86
Schéma 4.11	Synthèse de polypropionates par le groupe Hanessian en 1997.....	87
Schéma 4.12	Possibilité d'un nouveau protocole itératif pour la synthèse de déoxypropionates utilisant l'induction-1,3 interne (2001).....	88
Schéma 4.13	Synthèse de la première triade déoxypropionate <i>syn</i> de la borrelidine.....	89
Schéma 4.14	Synthèse de la deuxième triade déoxypropionate <i>syn</i> de la borrelidine.....	90
Schéma 4.15	Synthèse d'une troisième triade déoxypropionate <i>syn</i> consécutive (Effectué par Vincent Mascitti).....	91
Schéma 4.16	Stratégie pour l'élaboration du fragment C <sub>2</sub> -C <sub>11</sub> de la borrelidine.....	92
Schéma 4.17	Séquence exécutée par le Dr. Yang Yang.....	93
Schéma 4.18	Formation du lien C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub> <i>via</i> un couplage de Julia.....	94
Schéma 4.19	Dégradation contrôlée de l'ivermectine B <sub>1A</sub> utilisant la méthode de Mitscher et Veysoglu.....	95
Schéma 4.20	Clivage sélectif de la liaison double terminale en présence du	96

	cyanodiène.....	
Schéma 4.21	Synthèse de la macrolactone <b>4.125</b> .....	97
Schéma 4.22	Protections et déprotections sur un échantillon de borrelidine naturelle.....	98
Schéma 4.23	Achèvement de la synthèse totale de la borrelidine!.....	99
Schéma 4.24	Premières évidences de la formation des complexes $d,\pi^*$ .....	101
Schéma 4.25	Mécanisme d'addition de $\text{Me}_2\text{CuLi}$ sur <b>4.127</b> selon Ullenius .....	101
Schéma 4.26	Modèle de Chatt-Dewar et structure d'un complexe $d,\pi^*$ .....	102
Schéma 4.27	Possibilités de transformation du complexe <b>4.131</b> vers son adduit <b>4.135</b> .....	102
Schéma 4.28	Observations de Corey et Boaz .....	104
Schéma 4.29	Autres explications pour l'influence du $\text{TMSCl}$ .....	105
Schéma 4.30	Première addition de $\text{Me}_2\text{CuLi}$ (induction-1,2 acyclique).....	106
Schéma 4.31	Analogie entre notre hypothèse et le modèle de Jacques.....	107
Schéma 4.32	Groupe inducteur <i>iso</i> -propyle provenant de la L-valine.....	115
Schéma 4.33	Effet du MCP atténué lorsque l'encombrement en bout de chaîne est diminué par le remplacement du TBDPS par TES.....	122
Schéma 5.1	Approche de Hoye pour la synthèse des motifs <i>bis</i> -THF.....	142
Schéma 5.2	Approche de Keinan pour la synthèse de solamine <b>5.3</b> .....	143
Schéma 5.3	Approche de Trost pour la synthèse de solamine <b>5.3</b> .....	144
Schéma 5.4	Réactions d'aldol de Mukaiyama vinylogue.....	147
Schéma 5.5	Synthèse de la lactone <b>5.32</b> .....	148
Schéma 5.6	Addition de $\text{TMSOF}$ sur <b>5.35</b> .....	149
Schéma 5.7	Synthèse de l'amide de Weinreb <b>5.38</b> .....	150
Schéma 5.8	Synthèse du précurseur de la "RCM" à 11 chaînons <b>5.41</b> .....	151
Schéma 5.9	Synthèse de la macrolactone <b>5.26</b> . .....	151
Schéma 5.10	Synthèse de la (+)-longicine à partir de la macrolactone <b>5.26</b> .....	152
Schéma 5.11	Acylation et Mitsunobu menant au composé <b>5.48</b> .....	155
Schéma 5.12	Synthèse du précurseur pour la réaction de "RCM" <b>5.47</b> .....	155
Schéma 5.13	Synthèse de la macrolactone <b>5.50</b> : Effet du catalyseur.....	156
Schéma 5.14	Corrélation de l'ester <b>5.25</b> provenant des deux voies synthétiques .....	157

	différentes: synthèse formelle de la (+)-longicine.....	
Schéma 5.15	Translactonisation intramoléculaire: synthèse totale de la (+)-longicine.....	159
Schéma 6.1	Rétrosynthèse de la partie polypropionate de l'épothilone I <sub>2</sub> .....	172
Schéma 6.2	Rétrosynthèse de la partie "ouest" des épothilones.....	173
Schéma 6.3	Synthèse de la cétone <b>6.14</b> .....	173
Schéma 6.4	Synthèse de <b>6.16</b> et de <b>6.18</b> à partir de la lactone <b>6.11</b> .....	175
Schéma 6.5	Tentatives de transformation vers des synthons potentiels pour une stratégie avec un couplage de Suzuki.....	176
Schéma 6.6	Transformation de la lactone <b>6.11</b> en l'oléfine terminale <b>6.21</b> .....	176
Schéma 6.7	Échec de l'isomérisation de <b>6.21</b> en <b>6.22</b> par des méthodes traditionnelles.....	177
Schéma 6.8	Isomérisations de groupements <i>O</i> - et <i>N</i> -allyles par les catalyseurs de Grubbs.....	178
Schéma 6.9	Isomérisation observée par Fürstner et Nolan en 2000.....	179
Schéma 6.10	Isomérisations observées par Prunet et Nolan: effet du solvant.....	180
Schéma 6.11	Transformation d'un groupement <i>C</i> -allyle en <i>C</i> -éthyle par Wipf.....	181
Schéma 6.12	Isomérisation de l'oléfine <b>6.44</b> dans le DME.....	183
Schéma 6.13	Isomérisation de l'oléfine <b>6.44</b> dans le MeOH.....	184
Schéma 6.14	Méthode pour la formation d'un composé carbonyle "α-propénylé"	185
Schéma 6.15	Formation de complexes Ru-H par l'ajout de différents additifs.....	189
Schéma 6.16	Méthodes pour générer les complexes hydrocarbonyles HC1 et HC2.....	190
Schéma 6.17	Formation de l'hydrido-carbonyle en présence de MeOH selon Mol	191
Schéma 6.18	Incorporation de deutérium sur <b>6.67a</b> en utilisant le MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> comme solvant.....	192

### Liste des Tableaux

Tableau 2.1	Additions stéréosélectives d'organocuprates sur l'énolate α,β-insaturé <b>2.21</b> provenant du D-mannitol.....	30
Tableau 2.2	Alkylations stéréosélectives <i>syn</i> d'énolates de potassium avec	31

	différents électrophiles.....	
Tableau 2.3	Alkylations stéréosélectives <i>syn</i> d'électrophiles allyliques suivi d'une réaction de fermeture de cycle par métathèse.....	32
Tableau 2.4	Statistiques résumant les cinq voies d'accès aux sulfones <b>2.38</b> et <b>2.42</b>	43
Tableau 3.1	Optimisation du rapport <i>E/Z</i> pour la sulfone benzothiazolyle (BT).....	61
Tableau 3.2	Optimisation du rapport <i>E/Z</i> pour la sulfone phényle tétrazole (PT)....	62
Tableau 4.1	Effet de l'ester sur la diastéréosélectivité lors de la deuxième addition	108
Tableau 6.1	Optimisation de la réaction de Wittig menant à <b>6.11</b> .....	174
Tableau 6.2	Isomérisation de l'oléfine <b>6.21</b> .....	182
Tableau 6.3	Isomérisations de groupements <i>C</i> -allyles aromatiques.....	184
Tableau 6.4	Isomérisations de composés <i>C</i> -allyles- $\alpha$ -carbonylés.....	186
Tableau 6.5	Isomérisations de substrats incluant des motifs <i>P</i> , <i>O</i> et <i>N</i> -allyles.....	187
<b>Annexe A</b>	Rapport cristallographique pour la borrelidine synthétique.....	294



**Liste des abréviations**

d :	Déplacement chimique en ppm (rnm)
2D :	Deux dimensions
3D :	Trois dimensions
Ac :	Acétyle
AMP :	Monophosphate d'adénosine
ARN :	Acide ribonucléique
ARN :	ARN messager
ARNt :	ARN de transfert
atm :	Atmosphère
ATP :	Triphosphate d'adénosine
Bn :	Benzyle
Boc :	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Bu :	Butyle
cat :	Catalytique
Cbz :	Carbobenzoxy
CCM :	Chromatographie sur couche mince
CDI :	Carbonyl diimidazole
CM :	Métathèse croisée
CoA :	Co-Enzyme A
COSY :	Spectroscopie corrélée
Cp :	Cyclopentadiényle
CSA :	Acide camphre sulphonique
Cy :	Cyclohexyle
Cys :	Cystéine
DBU :	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC :	Dicyclohexylcarbodiimide
DEAD :	azadicarboxylate de méthyle
Dibal-H :	Hydrure de diisobutylaluminium
DIAD :	azadicarboxylate d'isopropyle
DMAP :	Diméthylaminopyridine

DMF :	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMPU :	<i>N,N</i> -Diméthylpropylurée
DMS :	Diméthyle sulfide
DMSO :	Diméthyle sulfoxyde
EDC :	Hydrochlorure de 1-Éthyl-3-(3-diméthyllaminopropyl)carbodiimide
Et :	Ethyle
FAB :	Fast Atom Bombardment
h :	Heure
Het :	Hétérocycle
HOBt:	1-Hydroxybenzotriazole
Hz :	Hertz
IR :	Spectroscopie infrarouge
KHMDS :	<i>N,N</i> -Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
L :	Ligand
LAB :	complexe d'amidure de lithium et de borane
LDA :	<i>N,N</i> -Diisopropylamidure de lithium
LiHMDS :	<i>N,N</i> -Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
<i>M</i> :	Molarité
<i>m</i> CPBA:	acide <i>meta</i> -chloropérbenzoïque
Me :	Méthyle
Mes :	Mésityle
mmol :	Millimole
mol :	Mole
MOM :	Méthoxyméthyle
Ms :	Méthanesulfonyle
<i>N</i> :	Normalité
NaHMDS :	<i>N,N</i> -Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NMO :	Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
nOe :	Effet nucléaire de Overhauser
PDC :	Dichromate de pyridinium
Pf:	Point de fusion

Ph :	Phényle
Pr :	Propyle
RCM :	Fermeture de cycle par métathèse
RMN :	Résonance magnétique nucléaire
ROMP :	Polymérisation par ouverture de cycle par métathèse
SM :	Spectrométrie de masse (basse résolution)
SMHR:	Spectrométrie de masse à haute résolution
S <sub>N</sub> 2:	Substitution nucléophile de type 2
TBAF :	Fluorure de tétrabutylammonium
TBS :	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS :	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
Tf :	Trifluorométhanesulfonyle
TFA :	Acide trifluoroacétique
THF :	Tétrahydrofurane
Thr :	Thréonine
ThrRS	Synthétase de la thréonine
TMS :	Triméthylsilyle
TMSOF :	Triméthylsilyloxyfurane
Tr :	Trityle
TsOH :	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Zn :	Zinc

## Remerciements

Quand je suis allé voir le professeur Stephen Hanessian pour la première fois, je lui ai demandé de me confier un projet de synthèse totale, sans savoir réellement ce que c'était et tout ce que cela impliquait. Après avoir travaillé dans son laboratoire pendant cinq ans et avoir participé à la synthèse totale de la borrelidine, j'aimerais le remercier de m'avoir fait confiance ce premier jour, sans réellement me connaître. J'aimerais aussi le remercier pour son mentorat. Peu importe où le professeur Hanessian se trouvait, que se soit à Montréal, en Suède, en Italie ou aux États-Unis, j'ai toujours eu du «feedback» rapide de sa part concernant autant mes difficultés que mes progrès. Je suis certain que la façon dont il m'a dirigé au cours des cinq dernières années va me servir dans le futur, qu'importe où je serai...

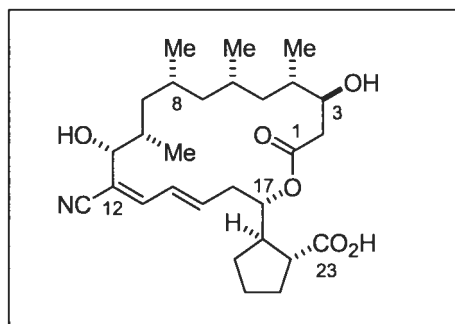
Durant mes cinq années dans le groupe Hanessian, j'ai vu le passage de 74 étudiants et chercheurs. Certains d'entre eux ont eu une influence sur mes projets, de près ou de loin. Les voici en ordre alphabétique: le Dr. Malken Bayrakdarian, Navjot Chahal, Benoît Deschênes-Simard, le Dr. Vincent Mascitti, Daniel Simard et le Dr. Éric Therrien.

Je voudrais également remercier mesdames Carol St-Vincent Major, Éline Founelle et Lyne Laurin pour leur important support technique et leurs sourires continuels. Je remercie également le personnel de l'Université pour leur service professionnel: Dr. Minh Tan Phan Viet et Sylvie Bilodeau (RMN), Karine Venne et Alexandra Furtos (Spectrométrie de masse) et le Dr. Michel Simard (Rayons-X).

Je souhaite remercier mes parents pour leurs encouragements et l'intérêt qu'ils m'ont porté durant mes études. Je voudrais finalement remercier ma copine Mélissa pour avoir toléré mes horaires et je lui souhaite beaucoup de succès pour les derniers mois de son Ph.D de biochimie.

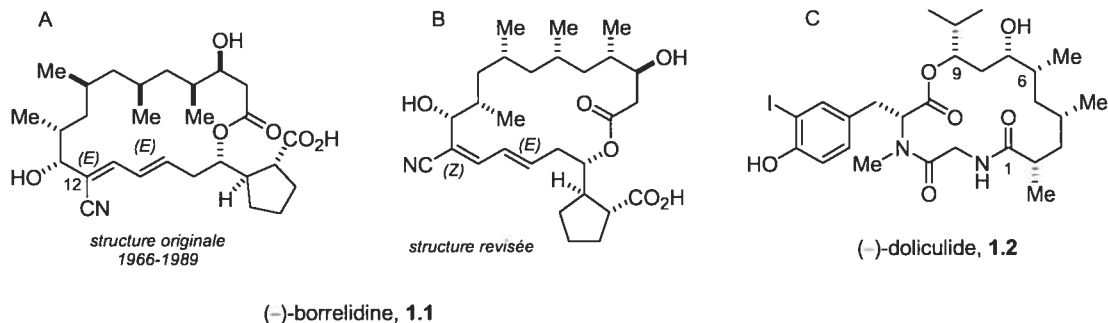
## CHAPITRE I

### Introduction à la borrelidine



## I.1 Présentation de la structure chimique de la (-)-borrelidine.

La (-)-borrelidine **1.1** est une macrolactone à 18 chaînons qui fut isolée par Berger *et al.* en 1949.<sup>1</sup> Cette molécule présente diverses caractéristiques structurales dont une longue chaîne déoxypropionate de configuration *syn/syn/anti* (de C<sub>4</sub> à C<sub>10</sub>), un motif cyanodiène *Z/E*<sup>2</sup> unique (de C<sub>12</sub> à C<sub>15</sub>), et une unité cyclopentane 1,2-*trans* bisubstituée. Ce n'est qu'en 1966 que le groupe de Keller-Schierlein<sup>2</sup> a proposé une structure pour la borrelidine (A, figure 1.1). Cette structure a été déduite par l'analyse RMN des fragments issus de la dégradation contrôlée de la molécule. Toutefois, plus de trente ans après cette étude, la compagnie Upjohn<sup>3</sup> a communiqué une étude détaillée dans laquelle la géométrie de la portion cyanodiène a été révisée. En effet, la géométrie *E/E* du cyanodiène, initialement proposée, a été révisée et une géométrie *Z/E* a été déterminée par effet nOe (B, figure 1.1). Peu de temps suite à cette étude, la structure ainsi que la stéréochimie absolue de tous ses centres chiraux a été établie par analyse cristallographique rayons-X.<sup>4</sup>



**Figure 1.1** Structures chimiques de la borrelidine **1.1** et de la doliculide **1.2**.

Très peu de produits naturels possèdent une structure qui s'apparente à celle de la borrelidine. Plusieurs produits naturels sont constitués d'unités (ou triades) déoxypropionates,<sup>5</sup> mais très rares sont ceux où une chaîne déoxypropionate se retrouve à l'intérieur même d'une macrolactone. Jusqu'à présent, seule la doliculide **1.2** (C, figure 1.1)<sup>6</sup> s'apparente à la borrelidine en ce sens. La grande majorité des produits naturels déoxypropionates ne possèdent qu'une unité, généralement de configuration *syn*. Toutefois, certains produits contiennent deux unités déoxypropionates consécutives ou

plus, dont la borrelidine étant le seul produit naturel cyclique contenant trois unités déoxypropionates consécutives à avoir été isolé jusqu'à maintenant.

## **I.2 Activités biologiques de la (-)-borrelidine.**

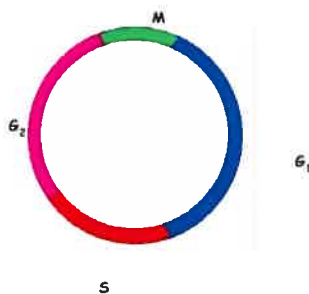
### **I.2.1 Introduction**

L'activité antibiotique sur le spirochète *Borrelia* fut rapporté conjointement avec son isolation par Berger en 1949.<sup>1,7</sup> L'activité antivirale<sup>8-10</sup> de la borrelidine a été annoncée par trois groupes de chercheurs indépendants en 1965. Il a également été démontré lors de ces études que la borrelidine était un irritant de la peau extrêmement puissant. En effet, de simples manipulations en laboratoire ont rendu les chercheurs du groupe de Lumb<sup>5</sup> complètement incapables de poursuivre leurs recherches avec ce composé, même en prenant les plus grandes précautions pour éviter tout contact avec la molécule. Par après, la molécule fut en quelque sorte presque "oubliée" par la communauté scientifique. Cependant, près d'un demi-siècle plus tard, en 1997, un groupe de chercheurs de la compagnie Eisai a rapporté que la borrelidine était un inhibiteur de l'angiogénèse.<sup>11</sup> Subitement, l'intérêt scientifique pour la molécule s'est remis à grimper et depuis ce jour, plusieurs groupes de recherche étudient le(s) mécanisme (s) d'action de la borrelidine,<sup>12</sup> sa biosynthèse,<sup>13</sup> et le développement d'analogues à toxicité réduite.<sup>14</sup> Récemment, il a été démontré que la borrelidine était aussi un excellent agent anti-malarial.<sup>15</sup>

### **I.2.2. La borrelidine: un inhibiteur de l'angiogénèse.**

Comme mentionné ci-haut, la borrelidine est un agent anti-angiogénèse. L'angiogénèse est un processus qui se produit particulièrement lors du développement de cellules cancéreuses. Une des caractéristiques des cellules cancéreuses est qu'elles ont un pouvoir illimité de prolifération. Le cycle cellulaire de ces cellules est donc dérégulé. Au cours du cycle cellulaire (Figure 1.2), les cellules normales passent par deux étapes, soit la phase de division cellulaire (phase M pour mitose) et l'interphase. L'interphase se subdivise à son tour en trois étapes, soit la phase G<sub>1</sub> (G pour Gap ou intervalle sans synthèse d'ADN), la phase S (où il y a croissance et répllication de l'ADN) et la phase G<sub>2</sub>

(où les cellules continuent de croître et finissent de se préparer en vue de la mitose). La progression du cycle cellulaire, soit le passage de  $G_1$  à M, est régulée par la famille des CDKs (*cycline-dependent kinases*). Les CDKs sont inactives lorsqu'elles sont sous la forme monomérique et sont activées lorsqu'elles sont liées par les cyclines, dont la quantité varie au cours du cycle cellulaire. De plus, les CDKs inactivent la protéine Rb (Rb pour *retinoblastoma gene product*) en la phosphorylant, dont le rôle de Rb est de bloquer l'expression de gènes requis au passage de la phase  $G_1$  à la phase S. Ainsi, l'activité des CDKs doit être bien régulée, soit par le contrôle de la synthèse/dégradation des cyclines soit par phosphorylation/déphosphorylation ou par des inhibiteurs de CDKs (CKIs pour CDK inhibitors). Ainsi, les CDKs représentent une cible attrayante pour le développement d'agents modulateurs de leurs activités pour le traitement de cancers, en empêchant la prolifération cellulaire. Il a été démontré que la borrelidine, en utilisant la levure *Saccharomyces cerevisiae* comme modèle d'étude, est un modulateur du cycle cellulaire en inhibant la kinase dépendante de la cycline Cdc28/Gln, bloquant ainsi le cycle cellulaire en  $G_1$ .<sup>16</sup> Par conséquent, la borrelidine est un agent antitumoral.



**Figure 1.2.** Cycle cellulaire.

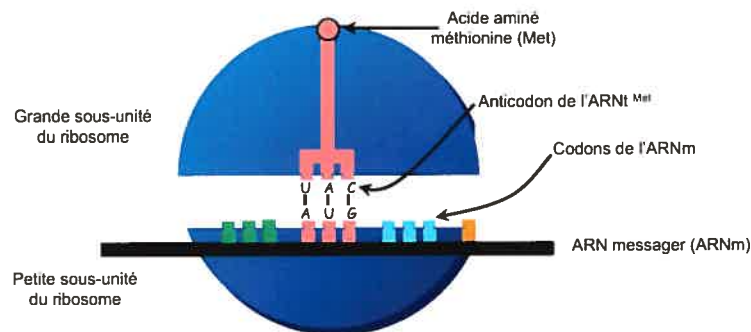
La seconde caractéristique des cellules cancéreuses est qu'elles sont moins adhésives entre elles, ce qui leur confère un pouvoir d'invasion, soit en leur permettant de se propager à travers les vaisseaux sanguins et ainsi d'être transportées vers d'autres parties de l'organisme (cellules métastatiques). Puisque ces cellules prolifèrent de manière accrue, elles ont besoin de plus de nutriments que la majorité des cellules pour survivre. Pour répondre à ce besoin, ces cellules synthétisent des facteurs angiogéniques qui causent la formation de nouveaux vaisseaux, leur permettant ainsi d'être fournies en nutriments. La borrelidine permet d'inhiber la formation de nouveaux vaisseaux sanguins



et provoque l'apoptose, soit la mort cellulaire, des cellules endothéliales qui forment les capillaires.<sup>11a</sup> En raison de toutes les activités biologiques de la borrelidine mentionnées ci-dessus, et dans le but de développer la borrelidine ou des analogues en agent thérapeutique efficace, de nombreux chercheurs tentent de mieux comprendre le mécanisme d'action exact de cette molécule. La sous-section suivante résume les connaissances que nous avons du mécanisme d'action au niveau moléculaire de la borrelidine.

### 1.2.3. Mécanisme(s) d'action de la borrelidine.

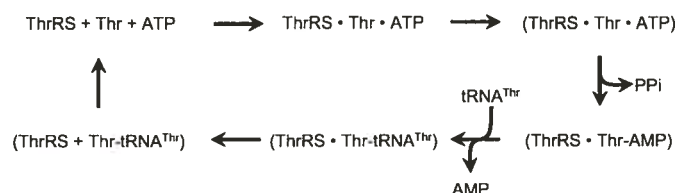
Jusqu'à ce jour, il est couramment accepté que les effets de la borrelidine sur les organismes soient des conséquences de son inhibition spécifique de l'ARN de transfert (ARNt) thréonyle synthétase (ThrRS)<sup>17</sup> par celle-ci. Les ARNt synthétases sont les enzymes qui permettent d'ajouter de manière spécifique le bon acide aminé correspondant à la portion anticodon des ARNt. Les ARNt sont, quant à eux, des molécules adaptatrices qui permettent d'ajouter le bon acide aminé à la chaîne polypeptidique en croissance spécifiée par les codons contenus dans les ARN messagers (ARNm), lors de la traduction des ARNm en protéines par les ribosomes. Les codons sont complémentaires aux anticodons des ARNt (Figure 1.3).



**Figure 1.3.** Représentation schématique de la traduction d'un ARN messager par le ribosome.

Le mécanisme selon lequel la ThrRS aminoacyle une thréonine sur un ARNt peut être décrit de la manière suivante: Dans un premier temps, la ThrRS forme un complexe

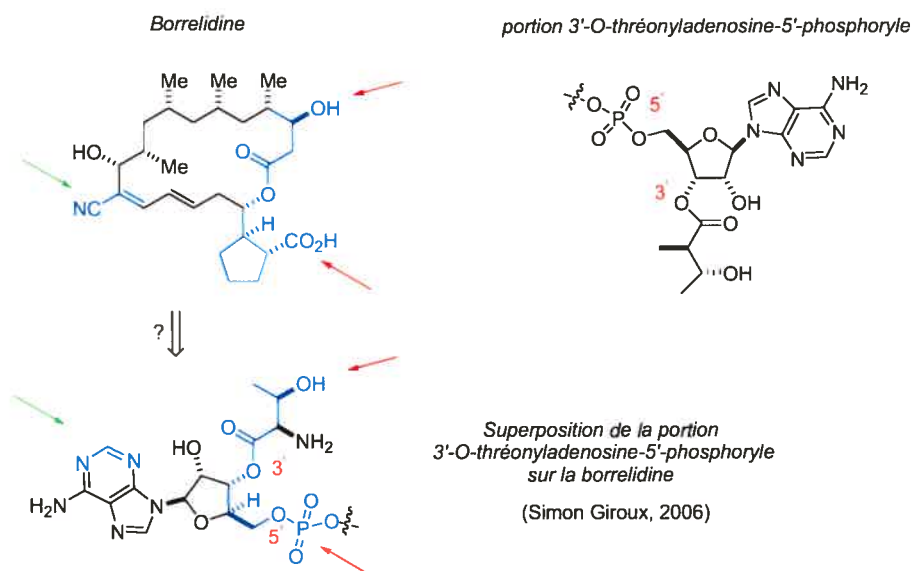
avec la thréonine et de l'ATP (complexe thréonyladénylate-enzyme). L'ATP est ensuite hydrolysé en AMP et le pyrophosphate inorganique est relâché. Cette étape correspond à l'activation de la thréonine, qui est maintenant liée à l'AMP et forme ainsi l'adénylate. Ensuite, la thréonine est transférée sur l'ARNt, dont l'anticodon correspond à une thréonine, par la ThrRS et l'AMP est relâché. La ThrRS relâche ensuite l'ARNt chargé d'une thréonine (Figure 1.4).



**Figure 1.4.** Étapes d'aminocyclation de l'ARNt<sup>Thr</sup> par la ThrRS.<sup>17</sup>

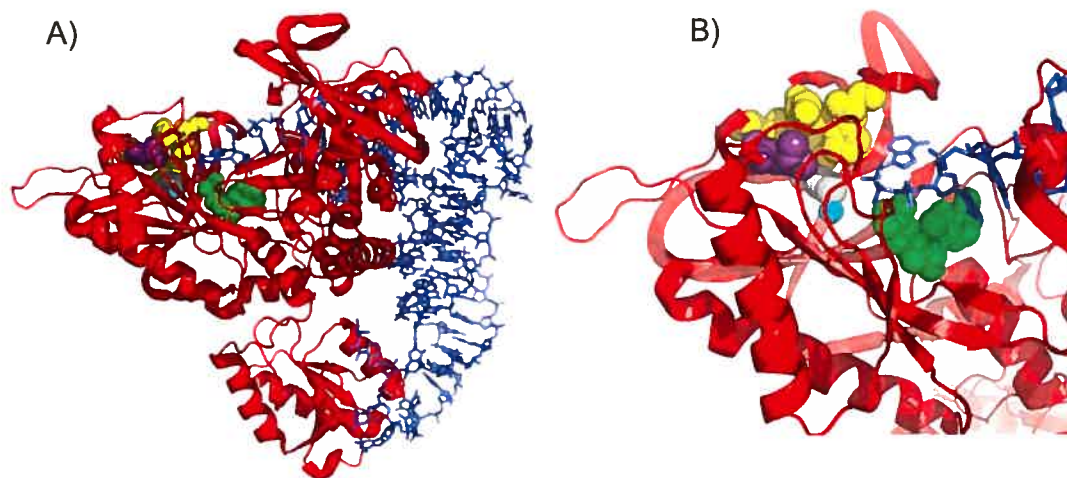
La borrelidine est un inhibiteur non compétitif de la ThrRS par rapport à la thréonine.<sup>18</sup> Il a été suggéré que la spécificité de l'inhibition de la borrelidine provient du fait qu'une partie de sa structure ressemble à l'AMP terminal de l'ARNt portant la thréonine en position 3' (Figure 1.5).<sup>19</sup>

*"A spacefilling model of borrelidin (assuming the most favorable stereochemistry) shows a striking resemblance to the 3'-O-threonyladenosine-5'-phosphoryl moiety of threonyl-t-RNA. Action as a threonyl-tRNA analog would account for its inhibition of threonyl-tRNA formation..."<sup>19</sup>*



**Figure 1.5.** Représentation schématique (Simon Giroux) de l'interprétation de Monreal.<sup>19</sup>

Toutefois, il a récemment été démontré par un groupe de l'Université du Vermont que la borrelidine affecte aussi l'étape d'activation de la thréonine et par conséquent, affecte l'aminacylation de l'ARNt<sup>Thr</sup>.<sup>20</sup> De plus, le même groupe a identifié par mutagenèse dirigée, les résidus de la ThrRS qui confère la résistance à la borrelidine. En effet, la borrelidine se lierait au niveau d'un groupe de résidus hydrophobes, soit les résidus Thr307, His309, Cys334, Pro335, Leu489 et Leu493, où la mutation du résidu Leu489 en résidu Trp causerait la plus grande augmentation du IC<sub>50</sub>. La liaison de la borrelidine à ce groupe de résidus provoquerait la relocalisation de la Cys334, ce qui causerait une distorsion de la coordination de l'atome de zinc et par conséquent, une perte d'activité de la ThrRS (Figure 1.6). Cette analyse a été faite à partir de la ThrRS d'*Escherichia coli*. Finalement, ces résultats permettent d'expliquer la haute spécificité de la borrelidine pour la ThrRS, puisque les autres synthétases ne possèdent pas ce groupe de résidus hydrophobe au même endroit, soit à proximité du site actif.



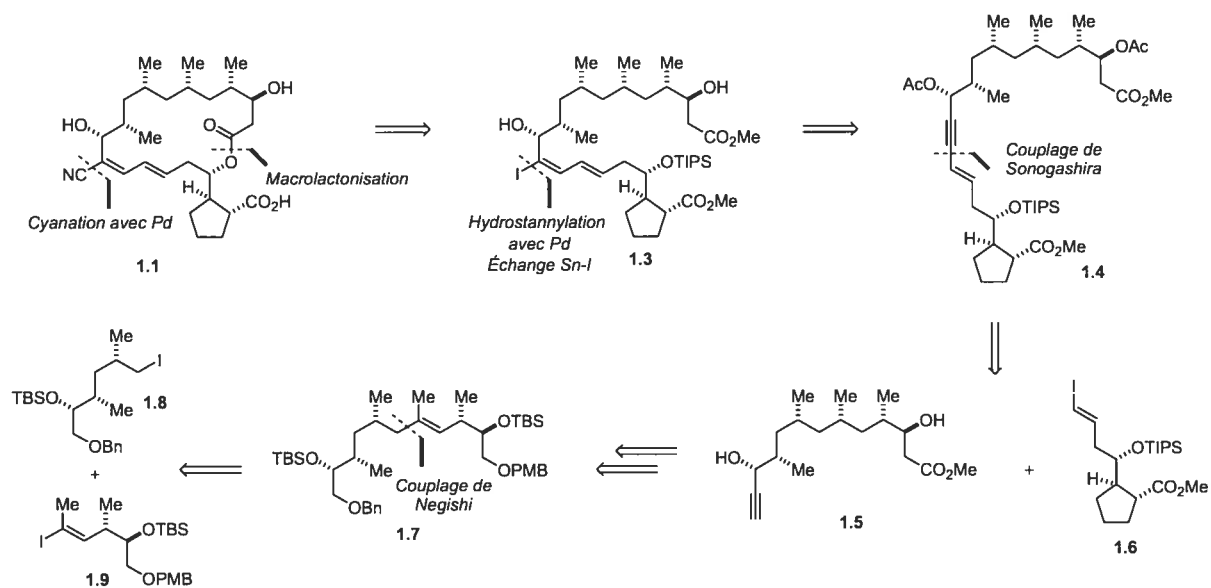
**Figure 1.6.** Site actif de la ThrRS d'*Escherichia coli* avec ses substrats. L'ARNt<sup>Thr</sup> est représenté en bâtonnets bleus. La ThrRS est représentée en ruban de couleur rouge. Les résidus hydrophobes correspondants au site de liaison de la borrelidine sont représentés en sphères jaunes. La Cys334, la Leu489 et l'atome Zn<sup>+2</sup> sont représentés respectivement en sphères blanche, mauve et cyan. **A)** Vue d'ensemble de la ThrRS liée à ses substrats, soit l'ARNt<sup>Thr</sup> et l'AMP. **B)** Agrandissement du site actif de la ThrRS, tel que vue en A).

Les propriétés biologiques mentionnées ci-haut ont grandement contribué à raviver l'intérêt des chimistes organiciens envers cette molécule, Aujourd'hui, quatre synthèses totales<sup>21</sup> de la borrelidine ont vu le jour et trois approches à la synthèse de cette molécule<sup>22,23</sup> ont également été publiées.

### I.3 Synthèses totales de la borrelidine.

#### I.3.1 Synthèse totale de Morken (2003)<sup>24</sup>

La première synthèse totale à avoir été publiée fut celle du groupe de Morken en 2003.<sup>24</sup> La rétrosynthèse est présentée au schéma 1.1.

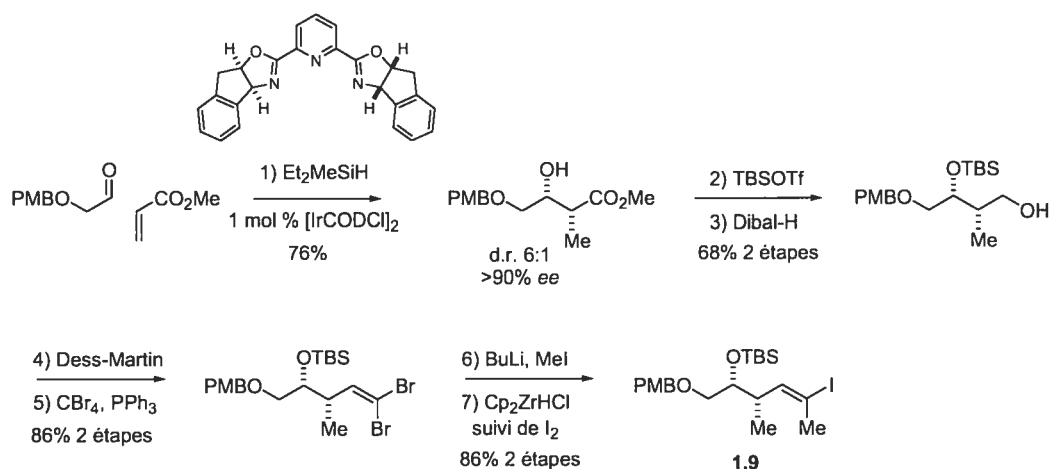


**Schéma 1.1.** Analyse rétrosynthétique de la borrelidine par le groupe de Morken.

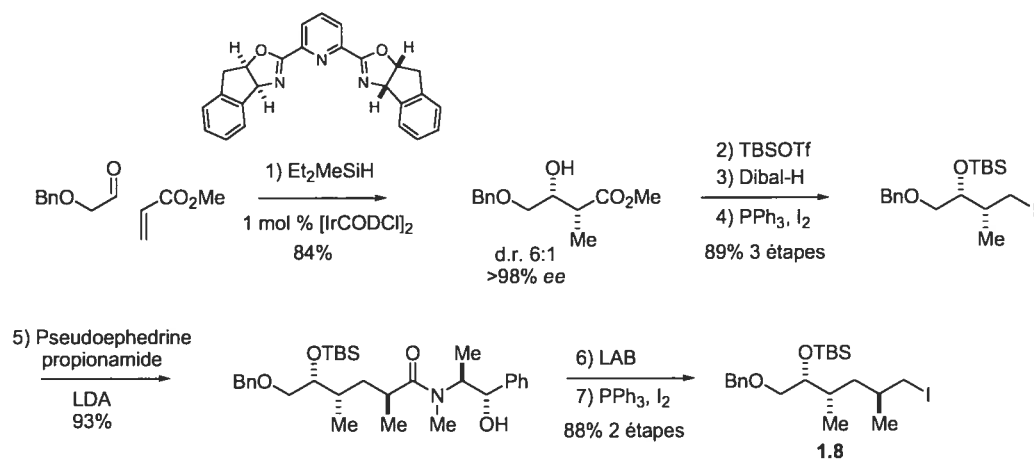
Les deux synthons principaux de la synthèse totale de Morken sont l'iodure primaire **1.8** et l'iodure vinylique **1.9**. Ceux-ci ont servi à élaborer la chaîne déoxypropionate **1.5**, qui a été unie avec le cyclopentane **1.6** via un couplage de Sonogashira<sup>25</sup> pour donner l'ényne **1.4**. Cette ényne est un composé-clé pour l'élaboration du motif cyanodiène *Z/E*. Une séquence originale employant une hydrostannylation, un échange étain-iodure et finalement une cyanation catalysée par le palladium a donné le cyanodiène avec un rendement global de 62 % pour ces trois étapes

avec une régiosélectivité nulle de 1:1. Une macrolactonisation de Yamaguchi<sup>26</sup> a finalement été utilisée pour unir C<sub>1</sub> à l'alcool secondaire en C<sub>17</sub> et ainsi compléter le squelette de la borrelidine.

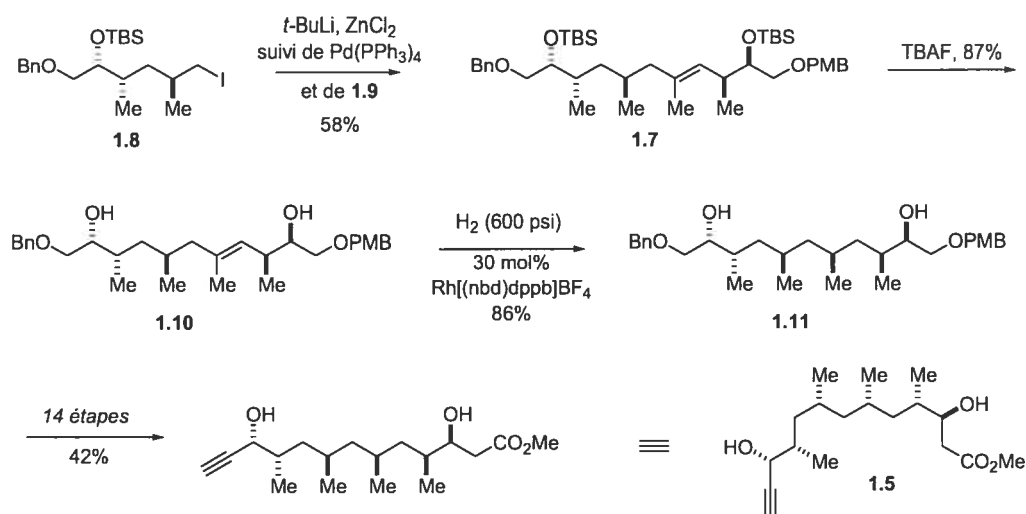
La synthèse des deux synthons **1.8** et **1.9** (à gauche, schéma 1.1), est présentée respectivement aux schémas 1.2 et 1.3. Ces deux synthons seront unis *via* un couplage de Negishi<sup>27</sup> et la réduction de l'oléfine trisubstituée *via* une hydrogénation dirigée<sup>28</sup> catalysée par un complexe cationique de rhodium a permis à Morken d'isoler l'alcyne terminale **1.5** contenant tous les centres chiraux de la chaîne déoxypropionate. La synthèse complète de la chaîne déoxypropionate **1.5** est présentée au schéma 1.4.



**Schéma 1.2.** Synthèse du synthon **1.9** *via* une réaction d'aldol réductive.<sup>29</sup>

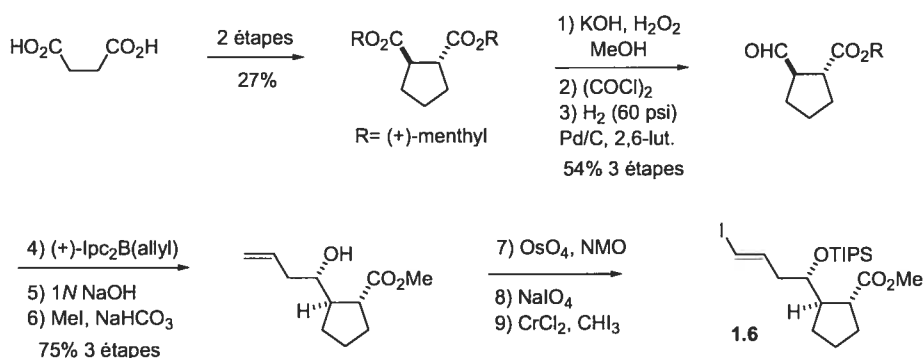


**Schéma 1.3.** Synthèse du synthon **1.8** *via* une réaction d'aldol réductive.<sup>29</sup>



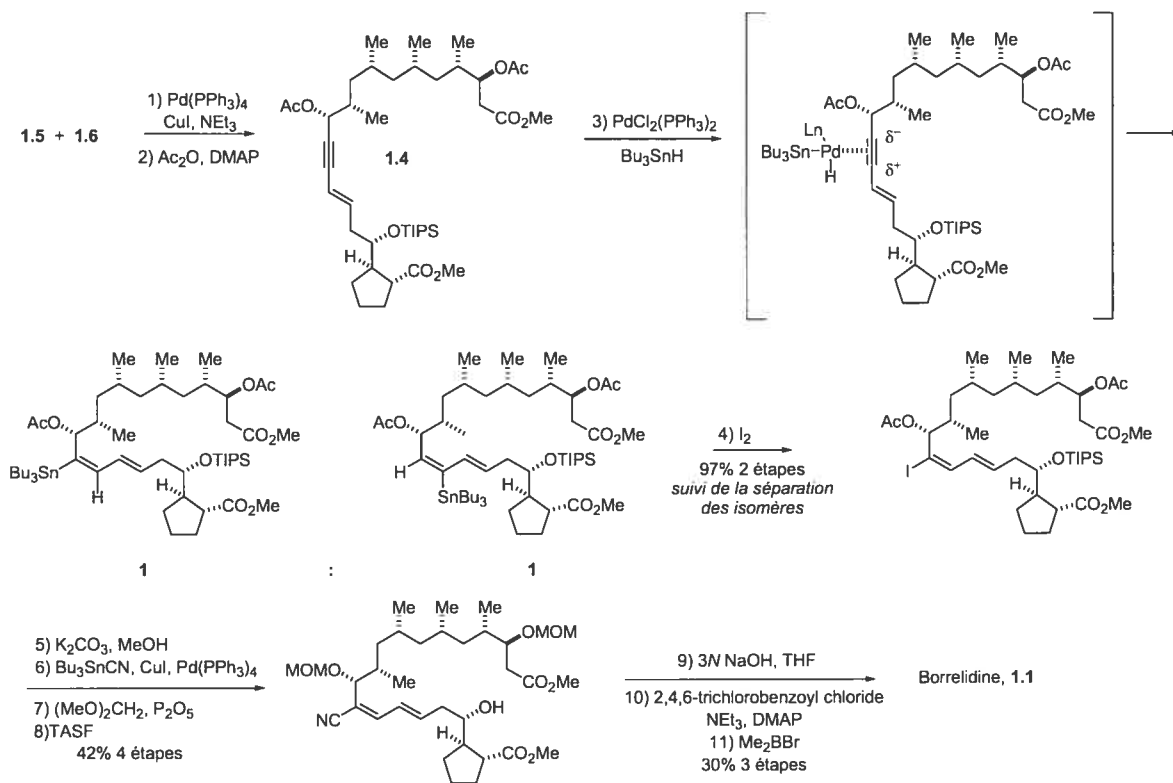
**Schéma 1.4.** Élaboration de la chaîne déoxypropionate **1.5**.

La chaîne déoxypropionate **1.5** sera utilisée dans un couplage de Sonogashira<sup>25</sup> avec le cyclopentane **1.6**. Les étapes-clés pour la synthèse de **1.6** sont une carbocyclisation de Yamamoto<sup>30</sup> pour former le motif cyclopentane, et une allylboration de Brown<sup>31</sup> pour générer l'alcool secondaire correspondant à C17 dans la borrelidine. La synthèse du cyclopentane contenant l'iodure vinylique est présentée au schéma 1.5.



**Schéma 1.5.** Synthèse du motif cyclopentane **1.6**.

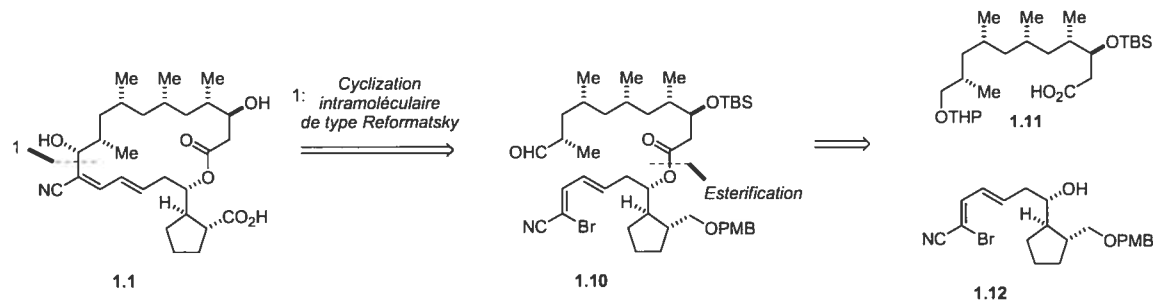
Ayant l'iodure vinylique **1.6** en main, un couplage de Sonogashira<sup>25</sup> a été utilisé et après acétylation, l'ényne **1.4** fut isolé avec un rendement de 88% pour les deux étapes. La stratégie pour l'achèvement de la synthèse totale est exposée au schéma 1.6.



Sch\u00e9ma 1.6. Ach\u00e8vement de la synth\u00e8se totale de la borrelidine par Morcken.

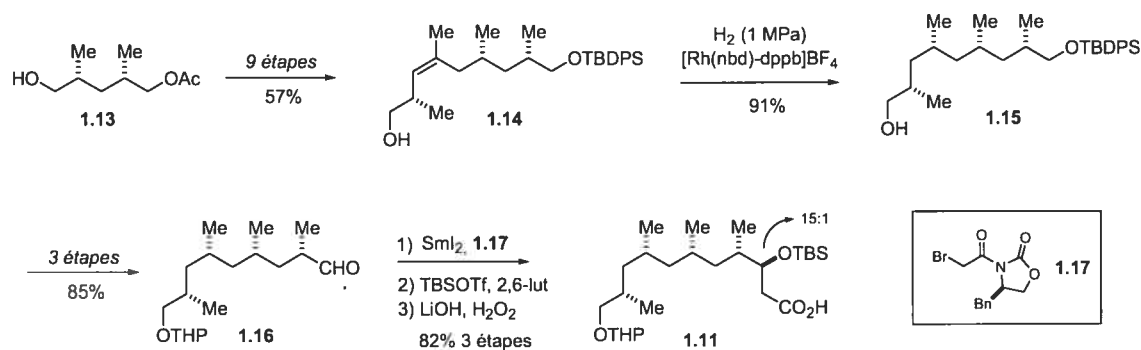
### 1.3.2 Synth\u00e8se totale de \u00d4mura (2004)<sup>32</sup>

L'analyse r\u00e9trosynth\u00e9tique de la synth\u00e8se totale de \u00d4mura est pr\u00e9sent\u00e9e au sch\u00e9ma 1.7.



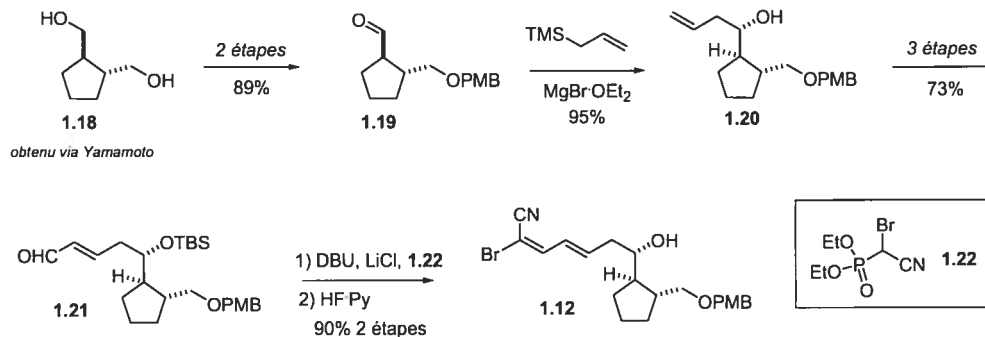
Sch\u00e9ma 1.7. Analyse r\u00e9trosynth\u00e9tique de la borrelidine par le groupe de \u00d4mura.

La synthèse de l'acide **1.11** fut réalisée en 16 étapes à partir du diol *méso* qui fut désymétrisé de façon enzymatique pour obtenir l'alcool chiral **1.13** contenant déjà deux groupements *C*-méthyles de chiralités fixées de la chaîne déoxypropionate. Les deux étapes clés pour la synthèse de ce synthon furent une hydrogénation dirigée (**1.14** → **1.15**) et une réaction de type Reformatsky entre l'aldéhyde **1.16** et l'oxazolidinone **1.17** en présence de iodure de samarium. (schéma 1.8).



**Schéma 1.8.** Synthèse de l'acide **1.11** à partir de l'ester **1.13** via une hydrogénation dirigée.

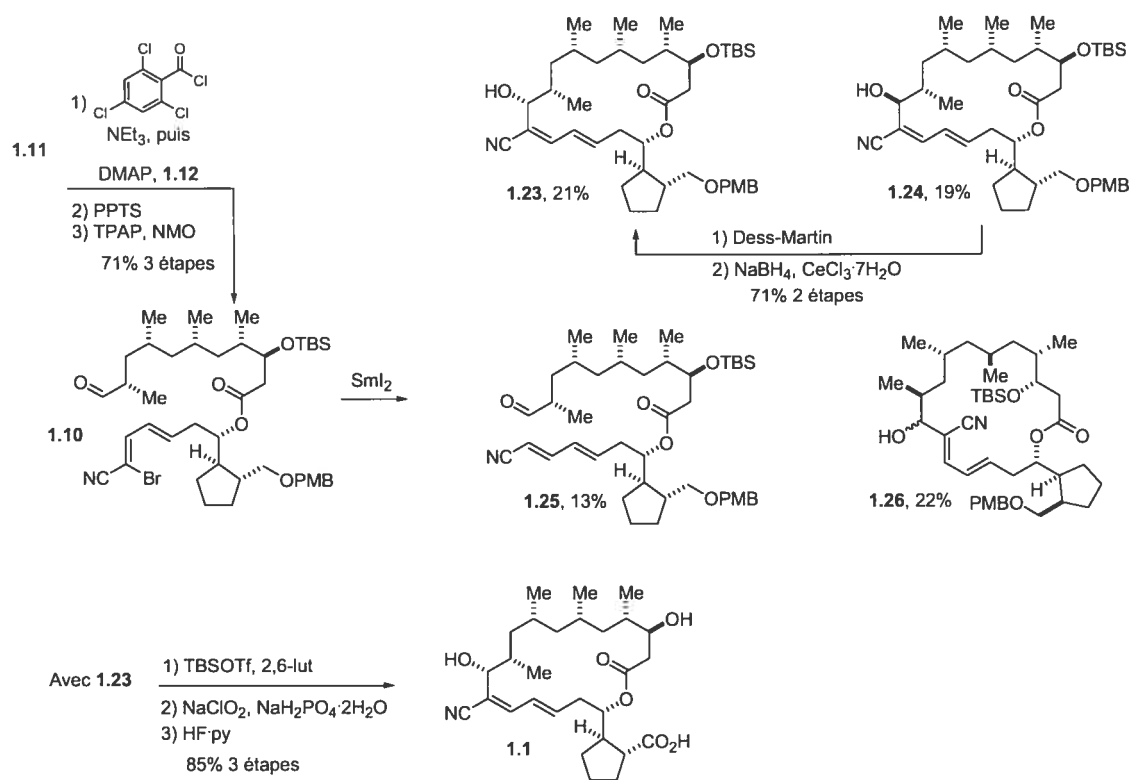
La synthèse du second synthon, la partie cyclopentane **1.12**, fut réalisée de manière similaire à celle de Morken. Le diol **1.18** fut également obtenu *via* une carbocyclisation de Yamamoto.<sup>30</sup> Un fait intéressant à noter dans cette synthèse est l'allylation médiée par le MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> (**1.19** → **1.20**) qui fut hautement stéréosélective (>20:1) en dépit du fait que le groupe chélatant *O*-PMB se retrouvait en position  $\gamma$  par rapport à l'aldéhyde (Schéma 1.9).



**Schéma 1.9.** Synthèse du cyclopentane **1.12** à partir du diol **1.18**.



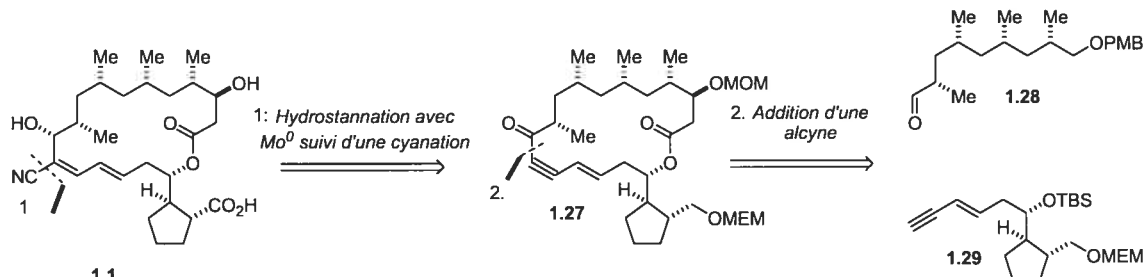
Pour compléter la synthèse, les synthons **1.11** et **1.12** ont été unis *via* une estérification de Yamaguchi<sup>26</sup> et deux étapes supplémentaires ont conduit à l'aldéhyde **1.10**. L'action du  $\text{Sml}_2$  sur **1.10** a eu pour effet d'engendrer une cyclisation intramoléculaire de type Reformatsky et ainsi, les produits **1.23-1.26** ont été isolés dans des proportions similaires. En prenant l'alcool **1.23**, trois étapes supplémentaires ont mené à la borrelidine synthétique avec un rendement global de 85%. Bien que totalement non-sélective pour la formation du cyanodiène *E-Z*, la cyclisation intramoléculaire de Ōmura demeure synthétiquement originale puisque les trois autres synthèses totales font tous appel à une macrolactonisation de Yamaguchi (schéma 1.10).



**Schéma 1.10.** Cyclisation intramoléculaire et achèvement de la synthèse totale de Ōmura.

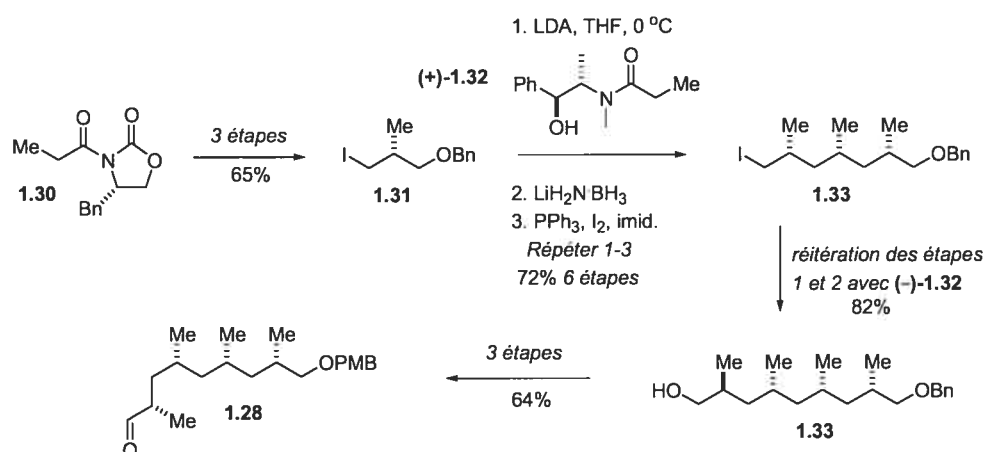
### I.3.3 Synthèse totale de Theodorakis (2004)<sup>33a</sup>

L'analyse rétrosynthétique de la synthèse totale de Theodorakis est présentée au schéma 1.11.



**Schéma 1.11.** Analyse rétrosynthétique de la borrelidine par le groupe de Theodorakis.

La rétrosynthèse proposée Theodorakis fait appel à deux échanges successifs ( $Sn \rightarrow I \rightarrow CN$ ) suite à une hydrostannation sur l'ynone **1.27** pour former le motif cyanodiène *E/Z*. L'ynone **1.27** a été formée avec les deux synthons **1.28** et **1.29**. La synthèse d'une partie du synthon **1.28**, contenant la chaîne déoxypropionate, a été publiée séparément avant l'achèvement de la synthèse totale.<sup>33b</sup> Dix étapes ont été requises pour synthétiser l'aldéhyde **1.28** à partir de l'iodure primaire **1.31**. Pour ce faire, le protocole de Myers<sup>34</sup> a été appliqué de façon itérative pour établir les groupements *C*-méthyles aux carbones C6, C8 et C10. La synthèse de **1.28**, en 14 étapes et 25% de rendement global, à partir de l'oxazolidinone **1.30** est exposée au schéma 1.12.



**Schéma 1.12.** Synthèse du synthon **1.28**.

Le deuxième synthon (**1.29**), contenant le cyclopentane, a été synthétisé en 16 étapes et avec un rendement global de 12% à partir du cyclopentane racémique (+/-)-**1.34**. Ce rendement modeste est attribuable à la première étape, qui est une résolution enzymatique avec la *pig liver esterase* (PLE), ayant un rendement maximal théorique de 50%. Par la suite, une allylboration de l'aldéhyde **1.35** avec la méthode de Roush<sup>35</sup> et deux étapes subséquentes ont donné l'alcool **1.37** avec un rendement global de 83% à partir de **1.35**. La transformation de **1.37** en aldéhyde **1.38** suivie d'une oléfination avec l'ylure de phosphore **1.39** a conduit à l'ényne **1.40** avec un mélange *E/Z* de 5:1. Trois étapes triviales supplémentaires ont donné le synthon **1.29** (Schéma 1.13).

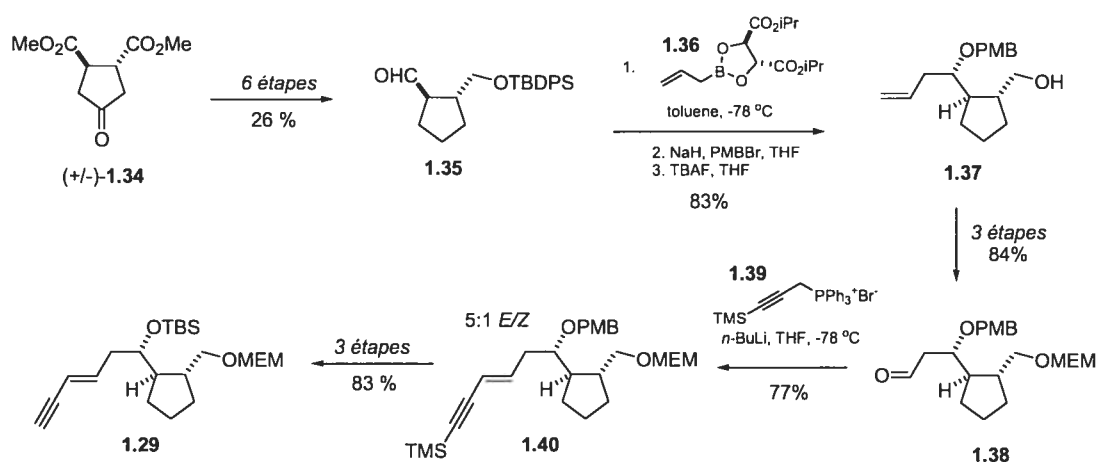


Schéma 1.13. Synthèse du synthon **1.29**.

L'union des deux synthons majeurs a été réalisée en attaquant l'aldéhyde **1.28** avec l'anion issu de la déprotonation de l'alcyne **1.29** pour générer un mélange d'alcools propargylique qui fut oxydé à l'énynone **1.41** avec 91% pour les deux étapes. Trois étapes supplémentaires ont mené à l'aldéhyde **1.42** précurseur d'une réaction d'aldol de Mukaiyama avec le dérivé silylé **1.43**.<sup>36</sup> L'adduit de la réaction d'aldol a été converti en macrolactone **1.27** en 4 étapes, incluant une macrolactonisation de Yamaguchi.<sup>25</sup> Par la suite, le cyanodiène **1.45** a été isolé *via* une séquence de trois étapes. Pour ce faire, une hydrostannation avec  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  et le catalyseur de molybdène ( $\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{tBuNC})_3$ ) a donné le dérivé stannylé régiosélectivement. Par la suite, un échange Sn-I a conduit à l'iodure vinylique précurseur à une cyanation catalysée par le palladium. Cette séquence a été réalisée avec un rendement global de 49% (Schéma 1.14). Cette séquence a également

établi le squelette carboné de la borrelidine. Seulement quatre étapes ont été requises pour convertir **1.45** à la borrelidine **1.1** (27% de rendement, Schéma 1.15).

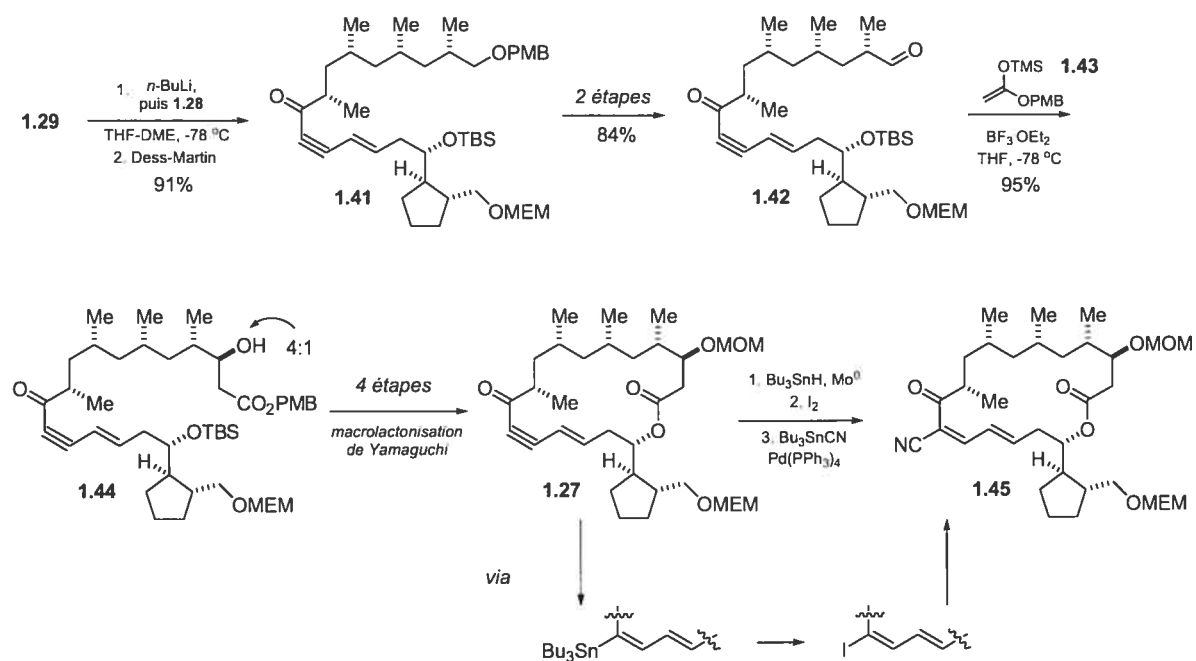


Schéma 1.14. Synthèse de la macrolactone **1.45**.

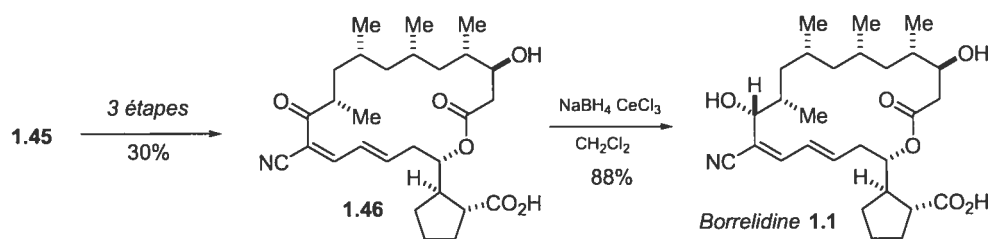
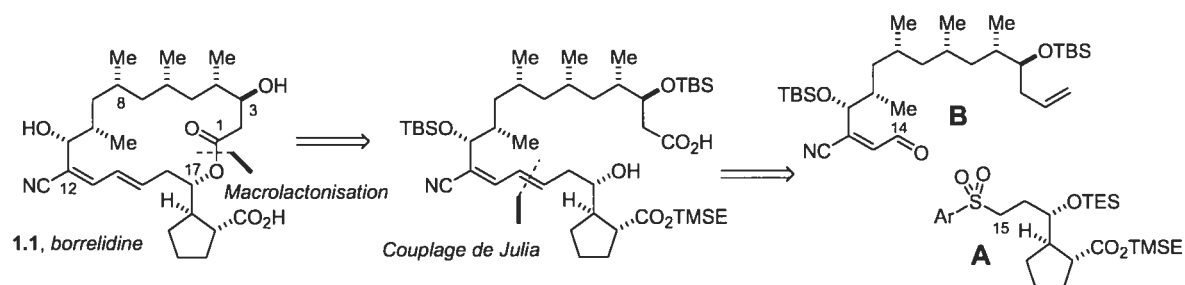


Schéma 1.15. Achèvement de la synthèse totale de borrelidine **1.1** de Theodorakis.

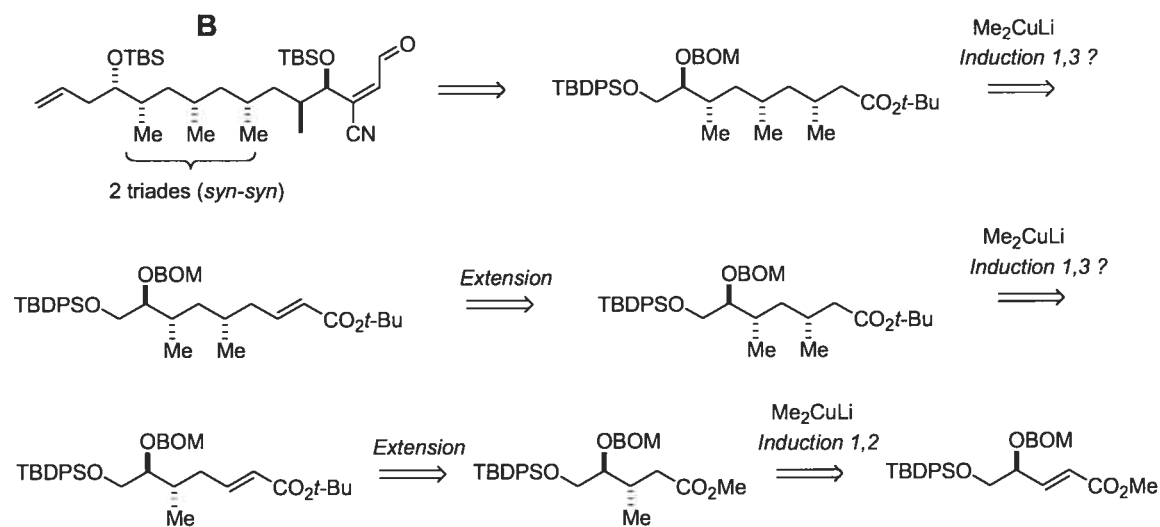
## I.4 Présentation de notre analyse rétrosynthétique de la borrelidine.

L'approche rétrosynthétique que nous avons effectuée s'avère différente de celles de Morken et Theodorakis. Une macrolactonisation de Yamaguchi<sup>25</sup> sera utilisée pour unir l'alcool primaire en C<sub>17</sub> à l'acide en C<sub>1</sub>. L'unique motif cyanodiène *E/Z* sera, quant à lui, obtenu via un couplage de Julia<sup>37</sup> entre la sulfone **A** et l'aldéhyde **B**.



**Figure 1.7.** Disconnections majeures de la borrelidine.

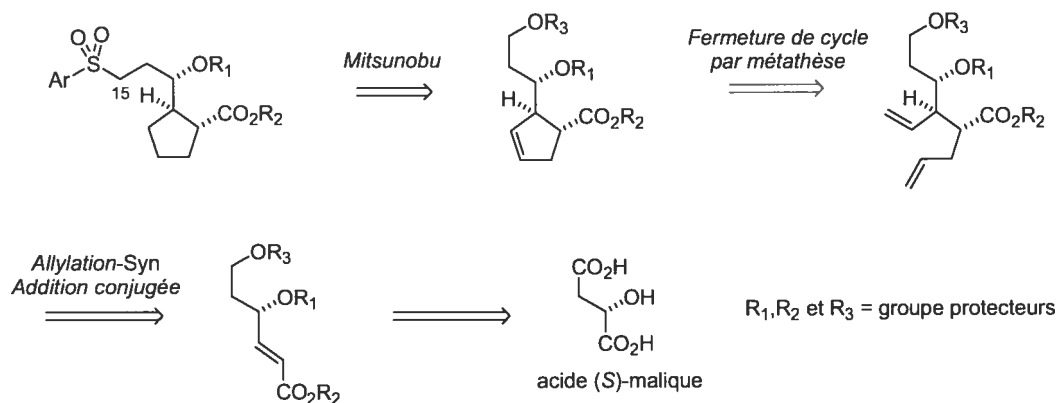
Comme préalablement discuté, le plus grand défi à surmonter pour réaliser la synthèse totale de cette molécule réside dans la longue chaîne déoxypropionate **B**. Pour élaborer cette chaîne, nous voulions mettre au point une toute nouvelle stratégie itérative, basée sur les aspects conformationnels des molécules acycliques,<sup>40</sup> telle que montrée à la figure 1.8 (Voir le chapitre 4 pour l'explication détaillée de cette hypothèse).



**Figure 1.8.** Hypothèse de départ pour la rétrosynthèse de la chaîne déoxypropionate **B**.

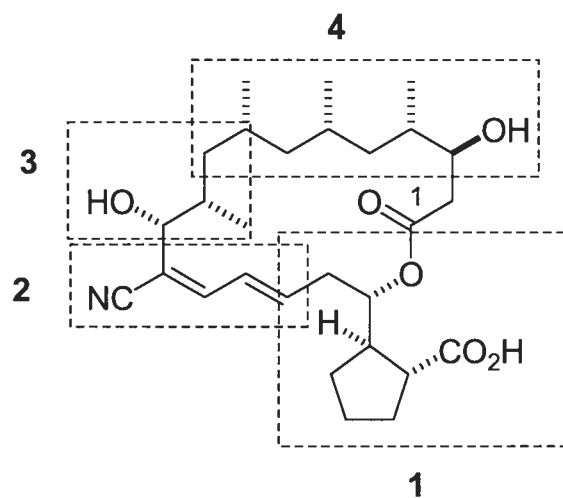
Advenant le succès de cette méthode, nous pourrions du moins introduire trois groupements *C*-méthyles ( $C_4$ - $C_8$ ), ces derniers étant disposés avec une relation 1,3-*syn* l'un par rapport à l'autre. Bien que cette stratégie mènerait à une synthèse linéaire de la chaîne déoxypropionate, celle-ci ferait appel à un protocole itératif impliquant des réactions simples et généralement à haut rendement. La synthèse et la méthodologie pour synthétiser le fragment **B** seront présentées au chapitre 4 de cette présente thèse.

La partie **A**, l'unité cyclopentane 1,2-*trans*-bisubstituée, a quant à elle été synthétisée en utilisant l'approche Chiron.<sup>38</sup> Pour ce faire, le cyclopentane sera formé *via* une réaction de fermeture de cycle par métathèse (RCM)<sup>39</sup> sur un précurseur synthétisé par des méthodes développées dans notre groupe de recherche.



**Figure 1.9.** Rétrosynthèse de la sulfone **A**.

Évidemment, un projet de synthèse totale de cette ampleur ne peut être réalisé par une seule personne en un temps raisonnable. J'ai donc eu la chance de faire une partie de mon programme de Ph.D avec d'excellents collègues qui ont également contribué à ce projet de synthèse. C'est pour cette raison que j'ai décidé d'inclure un mini-synopsis montrant les différents défis de la molécule et la contribution de chacun de mes collègues (Figure 1.10).



**1:** Formation du cyclopentane à partir de l'acide L-malique.

Simon Giroux (Chapitre 2 de cette thèse)

*collaborateur partiel:* Dr. Frank Raepfel

**2:** Chimie du cyanodiène *E/Z* et couplage de Julia

Simon Giroux (Chapitre 3 de cette thèse)

**3:** Établissement de la troisième triade déoxypropionate *anti*-

Dr. Yang Yang

**4:** Synthèse de la chaîne déoxypropionate C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>

Simon Giroux (Chapitre 4 de cette thèse), Dr. Yang Yang, Vincent Mascitti (doliculide, énantiomère)

*collaborateur partiel:* Jianguo Ma

**Figure 1.10:** La synthèse totale de la borrelidone: Un travail d'équipe.

### I.5. Références.

1) Berger, J.; Jampolsky, L. M.; Goldberg, M. W. "Borrelidin, a New Antibiotic with Anti-borrelia Activity and Penicillin Enhancement Properties" *Arch. Biochem.* **1949**, *22*, 476-478.

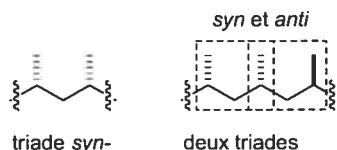
2) (a) Keller-Schierlein, W. "Die Konstitution des Borrelidins" *Experientia*, **1966**, *22*, 355-359; voir également la référence 10 pour une brève discussion sur la structure de la borrelidine.

3) Kuo, M.- S.; Yurek, D. A.; Kloosterman, D. A. "Assignment of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Signals and the Alkene Geometry at C-7 in Borrelidin" *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1006-1007.

4) Anderson, B. F.; Herlt, A. J.; Rickards, R. W.; Robertson, G. B. "Macrolide Antibiotic Studies. XVIII. Crystal and Molecular Structures of Two Isomorphous Solvates of the Macrolide Antibiotic Borrelidin: Absolute Configuration Determination by Incorporation of a Chiral Solvent in the Crystal Lattice" *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 717-730.

5) Une unité ou triades déoxypropionate est un arrangement 1,3 de deux groupement C-méthyles le long d'une chaîne carbonée:

exemple:



6) Ishiwata, H.; Nemoto, T.; Ojika, M.; Yamada, K. "Isolation and Stereostructure of Dolicolide, a Cytotoxic Cyclodepsipeptide From the Japanese Sea Hare *Dolabella auricularia*" *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4710-4711.

7) Buck, M.; Farr, A. C.; Schnitzer, R. J. "The Anti-*Borrelia* Effect of Borrelidin" *Trans. N. Y. Acad. Sci. Ser. II*, **1949**, *11*, 207.



- 8) Lumb, M.; Macey, P. E.; Spyvee, J.; Withmarsh, J. M.; Wright, R. D. "Isolation of Vivomycin and Borrelidin, Two Antibiotics with Anti-Viral Activity, From a Species of *Streptomyces* (C2989)" *Nature*, **1965**, *206*, 263-265.
- 9) Dickinson, L.; Griffiths, A. J.; Mason, C. G.; Mills, R. F. N. "Anti-Viral Activity of Two Antibiotics Isolated From a Species of *Streptomyces*" *Nature*, **1965**, *206*, 265-268.
- 10) Anderton, K.; Rickards, R. W. "Some Structural Features of Borrelidin, An Anti-Viral Antibiotic" *Nature*, **1965**, *206*, 269.
- 11) (a) Wakabayashi, T.; Kageyama, R.; Naruse, N.; Tsukahara, N.; Funahashi, Y.; Kitoh, K.; Watanabe, Y. "Borrelidin is an Angiogenesis Inhibitor; Disruption of Angiogenic Capillary Vessels in a Rat Aorta Matrix Culture Model" *J. Antibiotics*. **1997**, *50*, 671-676; Kawamura, T.; Lui, D.; Towle, M. J.; Kageyama, R.; Tsukahara, N.; Wakabayashi, T.; Littlefield, B. A. "Anti-angiogenesis Effects of Borrelidin are Mediated Through Distinct Pathways: Threonyl-tRNA Synthetase and Caspases are Independently Involved in Suppression of Proliferation and Induction of Apoptosis in Endothelial Cells" *J. Antibiotics*. **2003**, *56*, 709-715.
- 12) Poralla, K. "Borrelidin" dans "Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents", Edité par Corcoran, J. W & Hahn, F. E., Springer: Berlin, **1975**, pp. 365-369.
- 13) Pour la biosynthèse, voir: (a) Olano, C.; Wilkinson, B.; Sánchez, C.; Moss, S. J.; Sheridan, R.; Math, V.; Weston, A. J.; Brana, A. F.; Martin, C. J.; Oliynyk, M.; Mendez, C.; Leadlay, P. F.; Salas, J. A. "Biosynthesis of the Angiogenesis Inhibitor Borrelidin by *Streptomyces parvulus* Tu4055: Cluster Analysis and Assignment of Functions" *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 87-97; (b) Olano, C.; Moss, S. J.; Brana, A. F.; Sheridan, R. M.; Math, V.; Weston, A. J.; Mendez, C.; Leadlay, P. F.; Wilkinson, B.; Salas, J. A. "Biosynthesis of the Angiogenesis Inhibitor Borrelidin by *Streptomyces parvulus* Tu4055: Insights into Nitrile Formation" *Mol. Microbiol.* **2004**, *52*, 1745-1756; (c) Moss, S. J.; Carletti, I.; Olano, C.; Sheridan, R. M.; Ward, M.; Math, V.; Nur-E-Alam, M.; Brana, A. F.; Zhang, M. Q.;

Leadlay, P. F.; Mendez, C.; Salas, J. A.; Wilkinson, B. "Biosynthesis of the Angiogenesis Inhibitor Borrelidin: Directed Biosynthesis of Novel Analogues" *Chem. Commun.* **2006**, 2341-2343.

14) Makk, N.; Ambrus, G.; Tegdes, A.; Jeney, A.; Timar, F. "Preparation of Borrelidin Derivatives for Pharmaceutical Use as Angiogenesis Inhibiting Agents" *PCT Int. Appl.* **2001**, WO 2001009113.

15) Otoguro, K.; Ui, H.; Ishiyama, A.; Kobayashi, M.; Togashi, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R.; Tanaka, H.; Tomoda, H.; Yamada, H.; Ōmura, S. "In Vitro and in Vivo Antimalarial Activities of Non-glycosidic 18-Membered Macrolide Antibiotic, Borrelidin, against Drug-Resistant Strains of *Plasmodia*" *J. Antibiotics.* **2003**, *56*, 727-729.

16) Tsuchiya, E.; Yukawa, M.; Miyakawa, T.; Kimura, K.-I.; Takahashi, H. "Borrelidin Inhibits a Cyclin-dependent Kinase (CDK), Cdc28/Cln2, of *Saccharomyces cerevisiae*" *J. Antibiotics.* **2001**, *54*, 84-90.

17) Pour une revue, voir: Freist, W.; Gauss, D. H. "Threonyl-tRNA Synthetase" *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.* **1995**, *376*, 213-224.

18) Paetz, W.; Nass, G. "Biochemical and Immunological Characterization of Threonyl-tRNA Synthetase of Two Borrelidin-Resistant Mutants of *Escherichia coli* K12" *Eur. J. Biochem.* **1973**, *35*, 331-337.

19) Monreal, J.; Paules, H. "Nonparticipation of Transfer RNA in the Biosynthesis of Polymyxin B" *Biocim. Biophys. Acta.* **1970**, *199*, 280-282.

20) Ruan, B.; Bovee, M. L.; Sacher, M.; Stathopoulos, C.; Poralla, K.; Francklyn, C. S.; Söll, D. "A Unique Hydrophobic Cluster Near the Active Site Contributes to Differences in Borrelidin Inhibition among Threonyl-tRNA Synthetases" *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 571-577.

- 21) Pour une revue, voir: Nagamitsu, T.; Harigaya, Y.; Ōmura, S. "Total Synthesis of Borrelidin" *Proc. Japan Acad., Ser. B.* **2005**, *81*, 244-256.
- 22) (a) Haddad, N.; Grishko, M.; Brik, A. "Studies Towards Total Synthesis of Borrelidin, Stereoselective Synthesis of the Polysubstituted Macrolidic Part" *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6075-6078; (b) Haddad, N.; Brik, A.; Grishko, M. "Studies Towards Total Synthesis of Borrelidin, Regioselective Methylation of Bisepoxides and Structure Determination" *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6079-6082.
- 23) Krishna, C. V.; Maitra, S.; Dev, R. V.; Mukkanti, K.; Iqbal, J. "Studies Towards the Total Synthesis of (-)-Borrelidin: A Strategy for the Construction of the C11-C15 Cyanodiene Fragment and the Utility of RCM for Macrocyclization using Model Systems" *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6103-6106.
- 24) Duffey, M. O.; LeTiran, A.; Morken, J. P. "Enantioselective Total Synthesis of Borrelidin" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1458-1459 et 12666.
- 25) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. "Convenient Synthesis of Acetylenes. Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromo Alkenes, Iodo Arenes, and Bromopyridines" *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- 26) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. "A Rapid Esterification by Means of Mixed Anhydride and Its Application to Large-ring Lactonization" *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- 27) Negishi, E.-I.; Van Horn, D. E. "Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis. 4. A Novel Approach to Cross-Coupling Exemplified by the Nickel-Catalyzed Reaction of Alkenylzirconium Derivatives with Aryl Halides" *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168-3170.

- 28) Brown, M. J. "Directed Homogeneous Hydrogenation" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 190-203.
- 29) Zhao, C.-X.; Duffey, M. O.; Taylor, S. J.; Morken, J. P. "Enantio- and Diastereoselective Reductive Aldol Reactions with Iridium Pybox Catalysts" *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1829-1831.
- 30) Misumi, A.; Iwanaga, A.; Furuta, K.; Yamamoto, H. "Simple Asymmetric Construction of Carbocyclic Framework. Direct Coupling of Dimethyl Succinate with 1, $\omega$ -Dihalides" *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3343-3345.
- 31) Racherla, U. S.; Brown, H. C. "Chiral Synthesis *via* Organoboranes. 27. Remarkably Rapid and Exceptionally Enantioselective (Approaching 100% *ee*) Allylboration of Representative Aldehydes at -100 °C Under New salt-Free Conditions" *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401-404.
- 32) Nagamitsu, T.; Takano, D.; Fukuda, T.; Otoguro, K.; Kuwajima, I.; Harigaya, Y.; Ōmura, S. "Total Synthesis of (-)-Borreldin" *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1865-1867.
- 33) (a) Vong, B. G.; Kim, S. H.; Abraham, S.; Theodorakis, E. A. "Stereoselective Total Synthesis of (-)-Borreldin" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3947-3951; (b) Vong, B. G.; Abraham, S.; Xiang, A. X.; Theodorakis, E. A. "Synthetic Studies on Borreldin: Enantioselective Synthesis of the C1-C12 Fragment" *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1617-1620.
- 34) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Kopecky, D. "Asymmetric Synthesis of 1,3-Dialkyl-Substituted Carbon Chains of any Stereochemical Configuration by an Iterable Process" *Synlett*, **1997**, 457-459.
- 35) Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L. "Asymmetric Synthesis Using Diisopropyl Tartrate Modified (*E*)- and (*Z*)-

Crotylboronates: Preparation of the Chiral Crotylboronates and Reactions with Achiral Aldehydes" *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339-6348.

36) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. "New Cross-Aldol Reactions. Reactions of Silyl Enol Ethers with Carbonyl Compounds Activated by Titanium Tetrachloride" *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.

37) Voir au chapitre 3 pour des références pertinentes sur la réaction de Julia.

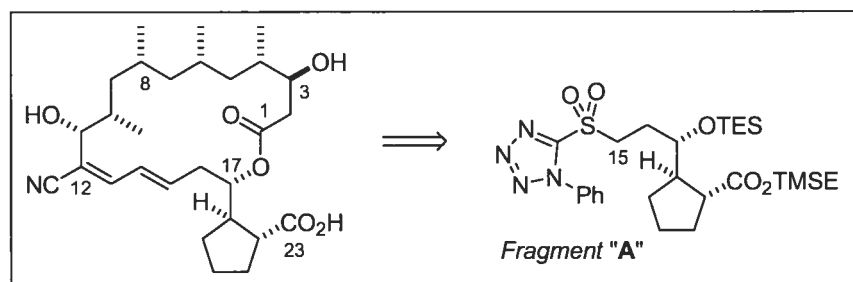
38) (a) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1983**; voir aussi (b) Hanessian, S.; Franco, J.; Larouche, B. "The Psychobiological Basis of Heuristic Synthesis Planning - Man, Machine, and the Chiron Approach" *Pure. Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1887-1910 et les autres articles de revue dans le même journal.

39) Voir au chapitre VI pour des références pertinentes sur la réaction de "RCM".

40) Hoffmann, R. W. "Conformation Design of Open-Chain Compounds" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2054-2070.

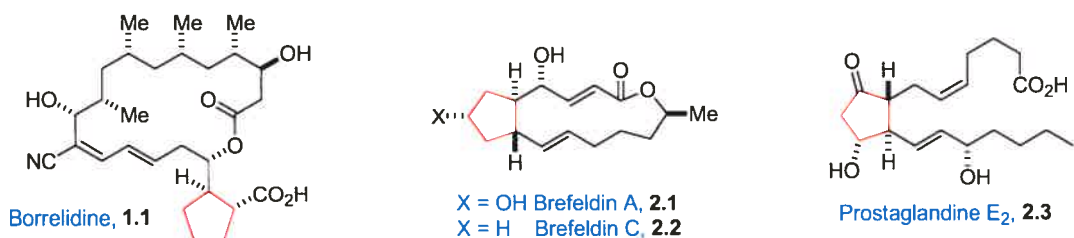
## CHAPITRE II

Synthèses de cyclopentanes 1,2-*trans* bisubstitués et application à la synthèse du segment C<sub>15</sub> à C<sub>23</sub> de la borrelidine



## II.1 Les cyclopentanes 1,2-*trans* bisubstitués

Comme préalablement discuté au chapitre 1, la borrelidine **1.1** possède une unité cyclopentane 1,2-*trans*-bisubstituée avec un groupement hydroxyle en position  $\alpha$  par rapport au cycle. Ce type de cyclopentane, qui comporte trois centres stéréogéniques contigus est plutôt rarement retrouvé dans la nature. La brefeldine C<sup>1</sup> **2.2** est un autre exemple d'un produit naturel contenant ce motif (Figure 2.1). Évidemment, il existe des centaines de produits naturels dans lesquels se retrouve le patron de substitution 1,2-*trans* à l'intérieur même d'un cyclopentane plus complexe.<sup>2</sup> La brefeldine A<sup>3</sup> **2.1** et PGE<sub>2</sub> **2.3** appartenant à la vaste famille des prostaglandines<sup>4</sup> sont des exemples de cyclopentanes 1,2-*trans* bisubstitués légèrement plus complexes.

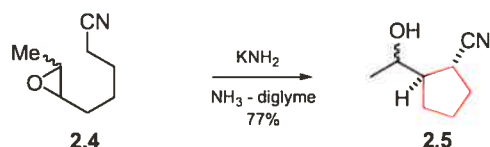


**Figure 2.1** Exemples de produits naturels contenant un cyclopentane 1,2-*trans* bisubstitué.

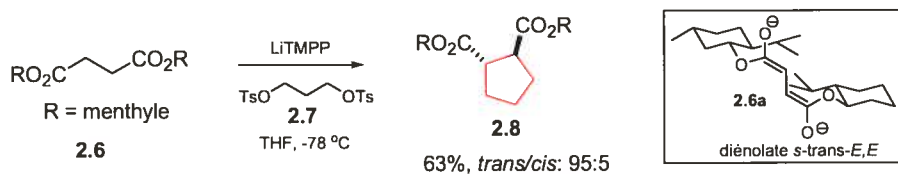
Les méthodes de synthèse *directes* des cyclopentanes 1,2-*trans*-bisubstitués sont plutôt rares. En général, celles-ci consistent en des cyclisations anioniques. La méthode de Stork<sup>5</sup> fait appel à une cyclisation entre un anion en position  $\alpha$  d'un nitrile et un époxyde bisubstitué (**2.4**, schéma 2.1). Cette cyclisation permet de générer un cyclopentane 1,2-*trans* bisubstitué **2.5** avec un groupement OH en position  $\alpha$  par rapport au cyclopentane, tel que retrouvé dans la borrelidine et les breféldines A et C. La méthode de H. Yamomoto,<sup>6</sup> quant à elle, consiste en une double déprotonation du succinate de menthyle **2.6** pour former le diénolate **2.6a** qui est par la suite alkylé avec l'électrophile ditosylate-1,3 **2.7**. Cette méthode peut être également utilisée pour synthétiser des cyclopropanes, des cyclobutanes et des cyclohexanes 1,2-*trans* bisubstitués. Sakai *et al.*<sup>7</sup> ont rapporté une réaction en tandem impliquant une addition conjuguée d'un réactif d'organocuprate sur l'énoate **2.9** portant un auxiliaire chiral, suivi

d'une cyclisation de l'énolate généré **2.9b** sur le chlorure primaire situé en bout de chaîne. Toutefois, cette méthode est limitée par la nature du réactif de cuprate utilisé. La fonctionalisation ultérieure des cyclopentanes **2.10** peut donc s'avérer problématique (Schéma 2.1).

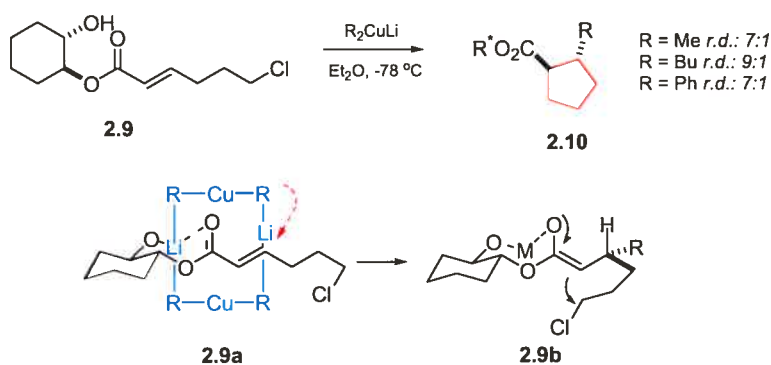
Cyclisation anionique: époxynitrile (Stork, 1974)<sup>5</sup>



Cyclisation anionique: auxiliaire chiral (H. Yamamoto, 1985)<sup>6</sup>



Cyclisation anionique: addition en tandem de cuprate et cyclisation (Sakai, 1992)<sup>7</sup>

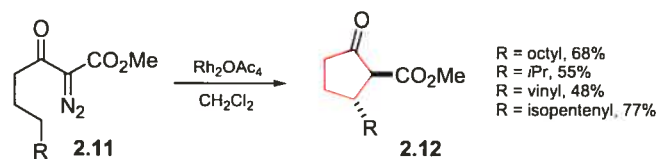


**Schéma 2.1** Méthodes pour obtenir directement les cyclopentanes 1,2-*trans*-bisubstitués.

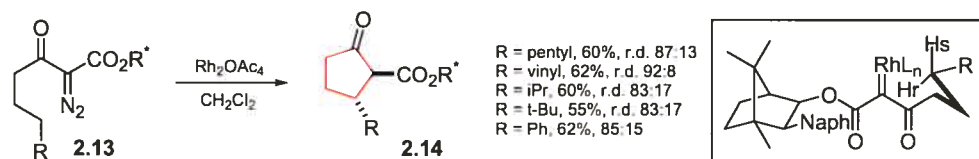
Il existe de nombreuses autres méthodes<sup>2</sup> pour obtenir des cyclopentanes 1,2-*trans*-bisubstitués. Toutefois, celles-ci nécessitent des opérations supplémentaires pour “défonctionaliser” le cycle afin d’obtenir le cyclopentane bisubstitué. Étant donné que les produits générés par ces méthodes contiennent des fonctions additionnelles, ces méthodes sont généralement mieux appropriées pour la synthèse de produits naturels comme la brefeldine A et les prostaglandines. Quelques exemples sont exposés au schéma 2.2.



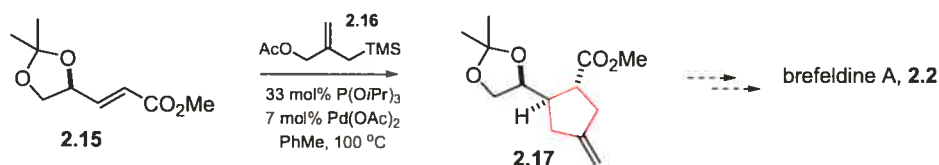
Insertion intramoléculaire de lien CH (Taber, 1982)<sup>8</sup>



Insertion intramoléculaire de lien CH (version énantiosélective) (Taber, 1983)<sup>9</sup>



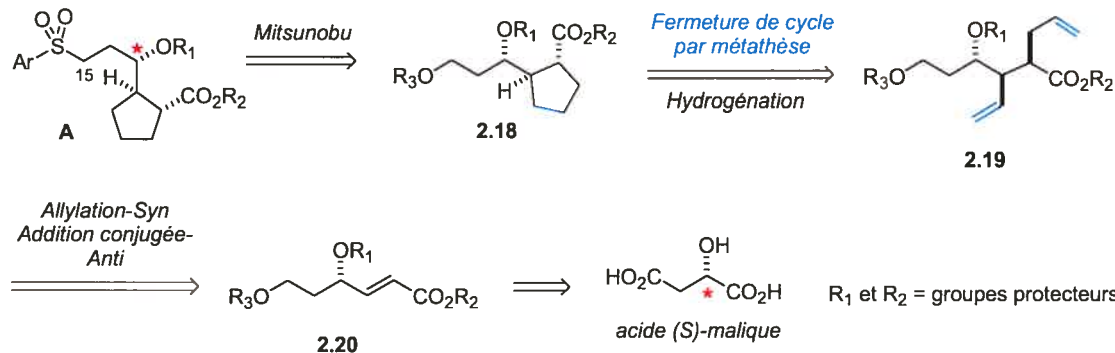
Cycloaddition catalysée par le palladium (Trost, 1986)<sup>10</sup>



**Schéma 2.2** Exemples de méthodes indirectes donnant accès aux cyclopentanes 1,2-*trans*-bisubstitués.

## II.2 Nouvelle approche pour la synthèse des cyclopentanes 1,2-*trans* bisubstitués et travaux antérieurs réalisés dans notre groupe de recherche.

Lors de la rétrosynthèse de la borrelidine **1.1**, effectuée par notre groupe de recherche et exposée au chapitre précédent, nous avons décidé de disconnecter la molécule en deux fragments majeurs, soit la sulfone **A** et la chaîne déoxypropionate **B**. La rétrosynthèse de la sulfone **A** est exposée au schéma 2.3.



**Schéma 2.3.** Rétrosynthèse de la sulfone **A** et méthodologie proposée pour accéder aux cyclopentanes 1,2-*trans* bisubstitués.

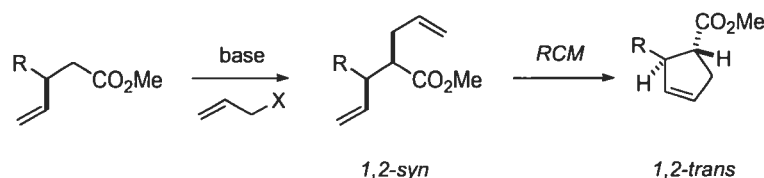
Selon notre rétrosynthèse, la synthèse du fragment A requiert un  $\alpha$ -allyl- $\beta$ -vinylester 1,2-*syn* (tel que **2.19**) sur lequel sera effectué une réaction de métathèse par fermeture de cycle.<sup>11</sup> L'hydrogénation du cyclopentène donnerait un cyclopentane 1,2-*trans* bisubstitué **2.18**. Pour obtenir **2.19**, l'addition conjuguée *anti* d'un réactif de cuprate suivi d'une alkylation *syn* avec le bromure d'allyle, serait utilisée. Cette méthodologie d'addition conjuguée suivie d'une alkylation a été développée dans notre groupe en 1996 (Tableau 2.1 et 2.2).<sup>12</sup> La diastéréosélectivité *anti* observée pour l'addition des réactifs d'organocuprate serait due au conformère **2.21a** dans lequel le lien C-C se retrouve en position antipériplanaire au lien Cu-C se développant à l'état de transition. Le modèle de conformère ci-dessous a été proposé théoriquement par Morokuma<sup>13</sup> en 1989. Ce modèle de conformère est également couramment appelé le modèle "O-inside."<sup>14</sup> Le conformère **2.21a** serait aussi prépondérant étant donné qu'il est dépourvu de tension allylique 1,2.<sup>15</sup>

*Note : Le mécanisme des additions d'organocuprates (Me<sub>2</sub>CuLi) sera vu en détail au chapitre 4.*

R	M	rendement	<i>anti/syn</i>
Me ( <b>2.22a</b> )	Li	93%	>50:1
Et ( <b>2.22b</b> )	MgBr	73%	>50:1
Bu ( <b>2.22c</b> )	Li	90%	>50:1
<b>Vinyle (2.22d)</b>	<b>MgBr</b>	<b>70%</b>	<b>&gt;12:1</b>
2-propenyle ( <b>2.22e</b> )	Li	60%	>8:1

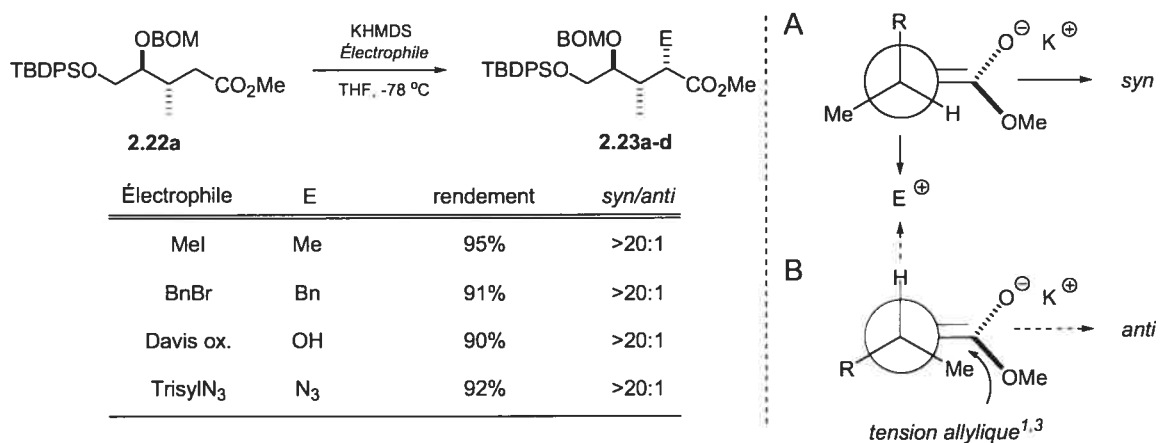
**Tableau 2.1** Additions stéréosélectives d'organocuprates sur l'énoate  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.21** provenant du D-mannitol.<sup>12</sup>

Suite à l'introduction du groupement C-vinyle avec cette méthodologie, il ne nous resterait plus qu'à introduire le groupement C-allyle avec une relation *syn*-1,2 pour obtenir le précurseur pour la métathèse (Schéma 2.4).



**Schéma 2.4** Alkylations 1,2-*syn* pour obtenir le précurseur de la métathèse (RCM).

Des travaux antérieurs réalisés au sein de notre groupe ont démontré qu'il était possible d'alkyler la position  $\alpha$  de l'ester **2.22a** avec une excellente diastéréosélectivité favorisant l'isomère *syn* (Tableau 2.2).<sup>12</sup> La tension allylique 1,3<sup>16a</sup> (absente dans A) et une hyperconjugaison  $\sigma_{R-\pi}$ <sup>16b</sup> présente dans le modèle de conformère A permet d'expliquer la prépondérance de l'isomère *syn* observée pour tous types d'électrophiles.

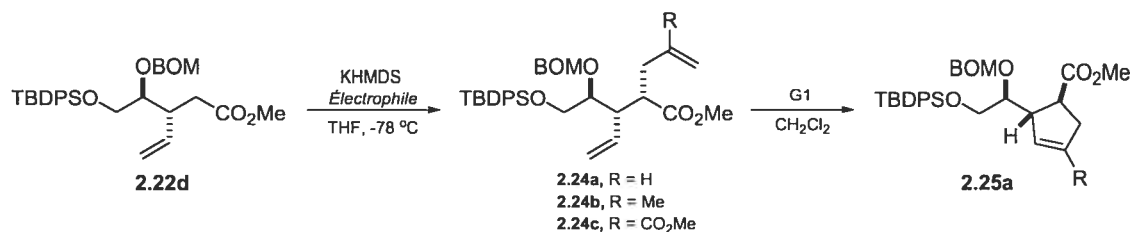


**Tableau 2.2** Alkylations stéréosélectives *syn* d'énolates de potassium avec différents électrophiles.<sup>12</sup>

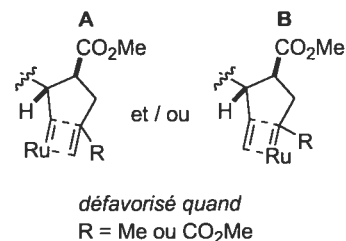
### II.3 Synthèses de cyclopentènes 1,2-*trans* bisubstitués

La déprotonation de l'ester **2.22d** (Tableau 2.3) à l'aide du KHMDS, dans le THF à -78 °C suivie de l'alkylation de l'énolate avec différents électrophiles a pu donner les dioléfines **2.24a-c** avec d'excellentes diastéréosélectivités *syn*. La dioléfine **2.24a** a été transformée en son cyclopentène correspondant (**2.25**) avec succès *via* la réaction de métathèse par fermeture de cycle de Grubbs (RCM). Par contre, **2.24b** et **2.24c** n'ont pu cycliser, probablement en raison de l'encombrement stérique (voir A et B, tableau 2.3)

*Note : Le mécanisme de la réaction de RCM sera vu en détail au chapitre VI.*



Électrophile	Rendement ( <b>2.24</b> )	<i>syn/anti</i>	Rendement ( <b>2.25</b> )
a	95%	>20:1	95%
b	91%	>20:1	0% <sup>a</sup>
c	90%	>20:1	0% <sup>a</sup>

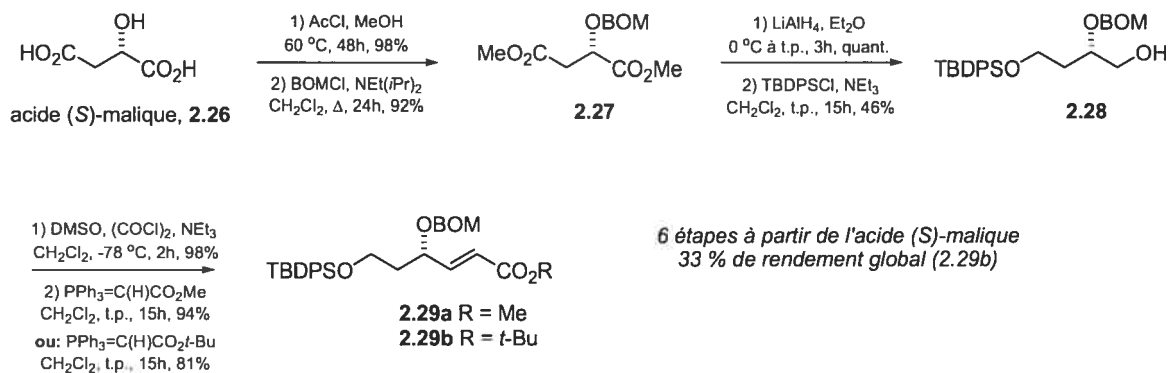


<sup>a</sup> conditions essayées, G2 dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Δ et toluène Δ à 0.01M

**Tableau 2.3** Alkylations stéréosélectives *syn* d'électrophiles allyliques suivi d'une réaction de fermeture de cycle par métathèse.

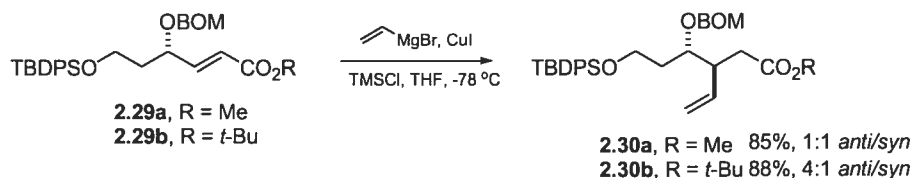
#### II.4 Synthèse du segment C15-C23 de la borrelidine à partir de l'acide (*S*)-malique (voie A).

Pour réaliser notre synthèse, nous avons dû synthétiser l'énoate **2.29** (Schéma 2.5). Pour ce faire, l'acide (*S*)-malique **2.26** a d'abord été esterifié dans le méthanol en présence de chlorure d'acétyle. L'alcool secondaire a ensuite été protégé sous forme d'éther de benzyloxyméthyle par traitement avec BOMCl et NEt(*i*-Pr)<sub>2</sub>, pour donner le diester **2.27** avec un rendement global de 88% pour les deux étapes. Le diester **2.27** a, par la suite, été réduit par traitement avec un excès de LiAlH<sub>4</sub> dans Et<sub>2</sub>O à 0 °C. Le diol résultant a été converti en alcool **2.28** avec un faible rendement de 46%. Bien que la position où l'on désirait installer le groupement TBDPS était la moins encombrée, il a été impossible d'augmenter le rendement en variant (bases et solvants) les conditions expérimentales. Le composé résultant d'une diprotection et le mauvais éther silylé furent constamment isolés selon des rendements respectifs de 10% et 30%.<sup>17</sup> Une oxydation de Swern<sup>18</sup> de l'alcool **2.3** suivi d'une réaction de Wittig<sup>19</sup> avec le phosphorane correspondant (Me ou *t*-Bu) ont permis d'obtenir les énoates **2.29a** et **2.29b**.



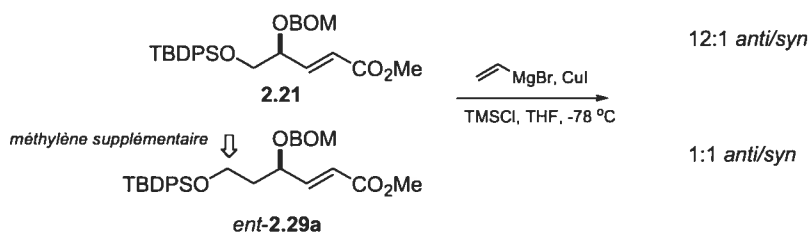
**Schéma 2.5** Synthèse des énoates **2.29a** et **2.29b** à partir de l'acide (S)-malique.

Avec les énoates **2.29a** et **2.29b** en main, nous avons testé l'addition conjuguée du réactif de divinyl cuprate (Schéma 2.6). Malheureusement, une importante érosion de la diastéréosélectivité a été observée par rapport aux résultats analogues avec les énoates provenant du D-mannitol (voir Table 2.1).



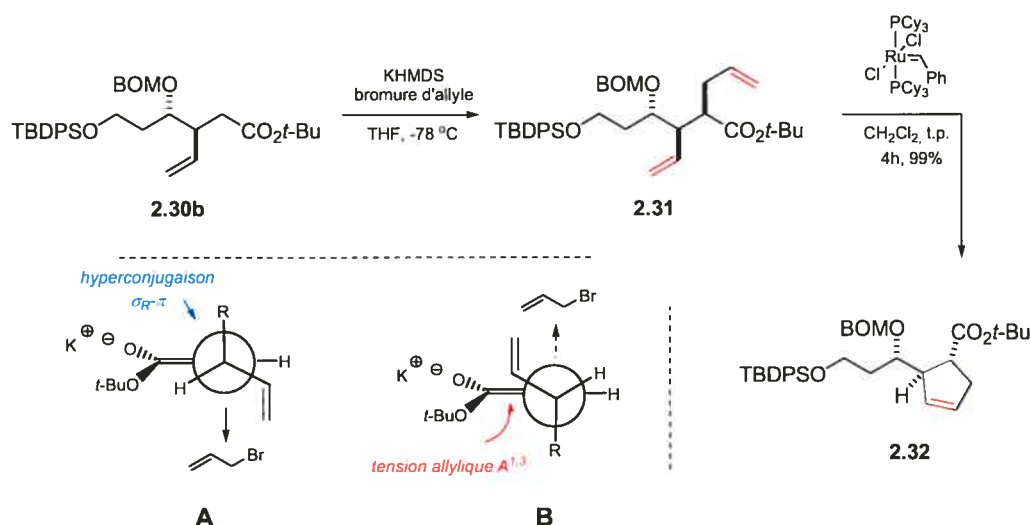
**Schéma 2.6** Addition du réactif de vinylcuprate sur les énoates **2.29a** et **2.29b**.

Ces résultats démontrent clairement que l'encombrement stérique créé par le groupement TBDPS est d'une importance capitale pour l'obtention d'une diastéréosélectivité satisfaisante. En fait, l'espacement d'un seul groupement méthylène est responsable de la perte de la sélectivité pour l'énoate **2.29a** (ester méthylique, Schéma 2.7).



**Schéma 2.7** Érosion de la diastéréosélectivité causée par la présence d'un groupement méthylène supplémentaire.

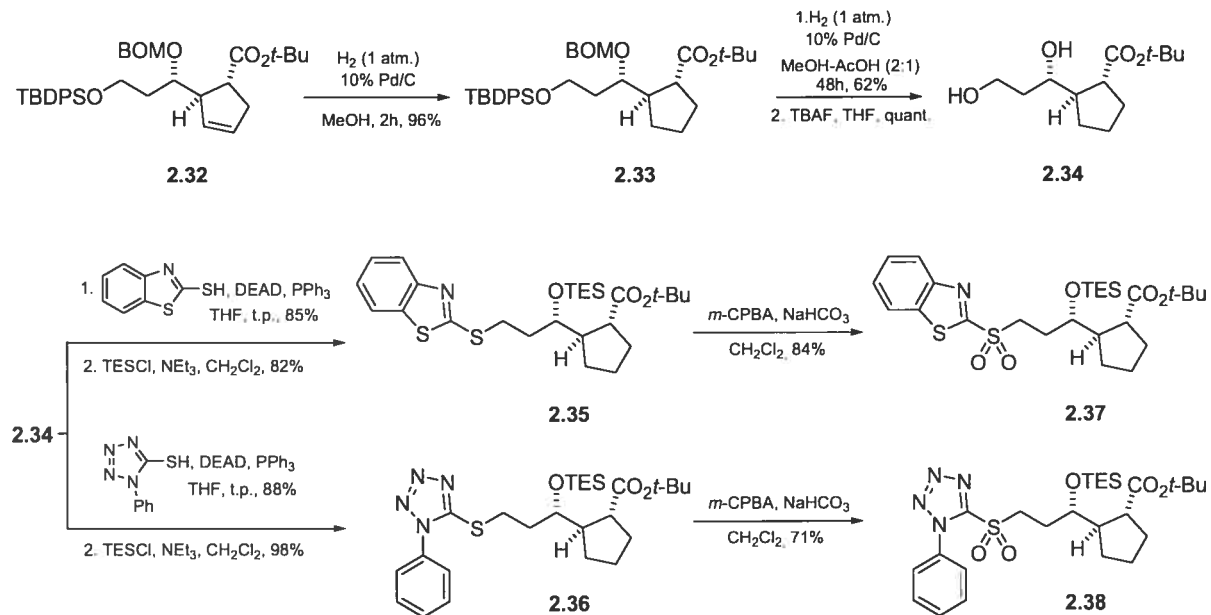
Toutefois, il a été trouvé que lorsque la taille de l'ester est augmentée (Me  $\rightarrow$  *t*-Bu), la diastéréosélectivité a pu être améliorée pour donner **2.30b** avec un ratio acceptable de 4:1 favorisant le diastéréomère *anti* (Schéma 2.6). L'étape suivante fut l'alkylation de l'énolate généré par la déprotonation de **2.30b** par la base KHMDS dans le THF à -78 °C. Le diastéréomère *syn* majeur résulte d'une alkylation de **2.30b** via le conformère A dépourvu de tension allylique A<sup>1,3</sup>.<sup>16</sup> Avec le composé dioléfinique **2.31** en mains, nous pouvions tester la réaction de fermeture de cycle par métathèse (RCM). Sans surprise, l'exposition de **2.31** au catalyseur de Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération a fourni le cyclopentène **2.32** avec un rendement de 99%.



**Schéma 2.8.** Alkylation *syn* de l'énolate **2.30b** contrôlée par la tension allylique A<sup>1,3</sup> via le conformère A et réaction de métathèse pour donner le cyclopentène **2.32**.

Pour terminer la synthèse des sulfones **2.37** et **2.38** à partir de **2.32**, sept étapes furent requises (Schéma 2.9). D'abord, le cyclopentène **2.32** a été hydrogéné pour donner le cyclopentane **2.33** quantitativement. Par la suite, **2.33** fut complètement déprotégé *via* une séquence impliquant une hydrogénéolyse pour libérer le groupement *O*-BOM, suivi de l'action de l'ion fluorure pour désilyler l'alcool primaire, ce qui a conduit au diol-1,3 **2.34** avec un rendement combiné de 62%. Pour ajouter les motifs thioaryles contenus dans les sulfones **2.37** et **2.38**, les conditions de Mitsunobu<sup>20</sup> ont été utilisées. Le défi de cette étape était de trouver la condition dans laquelle aucune réaction sur l'alcool secondaire ne pouvait avoir lieu. En utilisant 1.2 équivalent de PPh<sub>3</sub>, DEAD et du thiol correspondant dans le THF, seul le thioéther primaire a été isolé et ce dans un rendement de 85% dans le

cas du 2-mercaptobenzothiazole et de 88% pour l'analogue phényltétrazole. La protection de l'alcool secondaire par le groupement triéthylsilyyle (TES) a donné les thioéthers **2.35** et **2.36** et ceux-ci ont été oxydés (*m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>) en leurs sulfones correspondantes **2.37** et **2.38**.

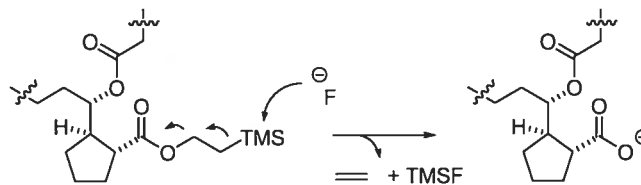


**Schéma 2.9.** Synthèse des sulfones **2.37** et **2.38** à partir du cyclopentène **2.32**.

Les sulfones **2.37** et **2.38** ont donc été synthétisés en 15 étapes avec un rendement global de 7.7% et 8.0% respectivement à partir de l'acide (*S*)-malique. Cependant, des études de réactivité (en milieu acide) sur la borrelidine naturelle ont révélé qu'il serait très périlleux de tenter une déprotection de l'ester *tert*-butylique en fin de synthèse. Celle-ci nécessitant probablement un acide fort du type TFA, en fin de synthèse. En effet, en exposant de la borrelidine naturelle à une solution de TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), des produits de décomposition ont été observés par CCM.<sup>21</sup> Étant donné que notre plan rétrosynthétique envisageait l'utilisation de deux groupements *O*-TBS pour protéger les deux alcools secondaires en C<sub>3</sub> et C<sub>11</sub>, l'incorporation d'un ester pouvant être déprotégé lors de l'étape de la désilylation des deux alcools serait idéale.

## II.5 Synthèse du segment C15-C23 de la borrelidine à partir de l'acide (*S*)-malique (voie B).

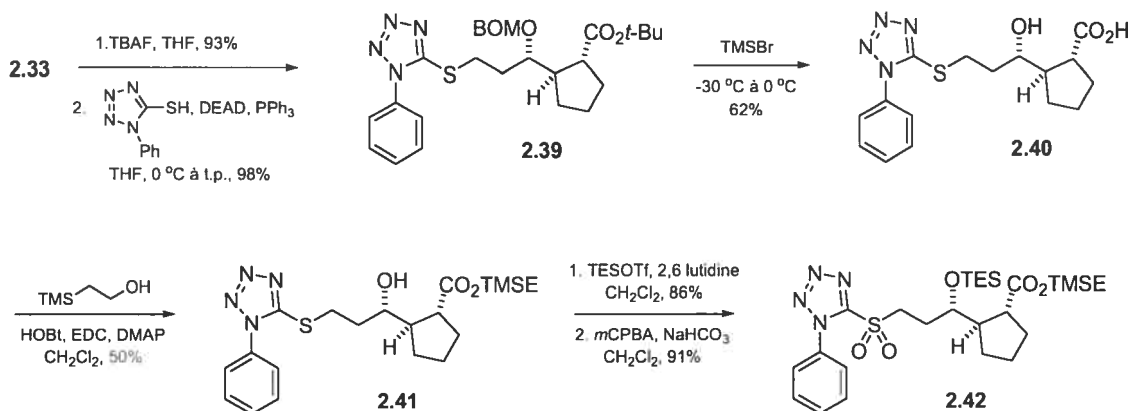
Comme mentionné précédemment, l'utilisation d'un ester pouvant être déprotégé simultanément avec les deux groupements *O*-TBS (en C<sub>3</sub> et C<sub>11</sub>) serait le meilleur choix. L'ester qui semble le plus susceptible de répondre à cette condition est l'ester de 2-triméthylsilyléthanol (TMSE). Cet ester est normalement déprotégé en présence de l'ion fluorure (Schéma 2.10).



**Schéma 2.10.** Déprotection d'un ester de 2-triméthylsilyléthanol (TMSE) en présence de l'ion fluorure.

Pour synthétiser la sulfone contenant l'ester TMSE (Schéma 2.11), le groupement TBDPS de l'intermédiaire **2.33** a été clivé avec TBAF, puis une réaction de Mitsunobu a été utilisée pour introduire le motif thioéther de manière analogue aux synthèses des deux sulfones précédentes. Cette séquence a permis d'obtenir le thioéther **2.39** avec un excellent rendement de 96% sur deux étapes. L'exposition de **2.39** à un excès de l'acide de Lewis bromotriméthylsilane (TMSBr) a d'abord engendré le clivage du groupement *O*-BOM, suivi (à 0 °C) de la déprotection de l'ester *tert*-butylique pour générer l'hydroxyacide **2.40**. À ce stade, la formation de l'ester TMSE a été possible en utilisant l'agent de couplage EDC. Toutes modifications ou tentatives d'améliorer le rendement se sont avérées infructueuses. Néanmoins, l'hydroxyester **2.41** a pu être isolé avec un rendement de 50% et celui-ci a pu être transformé de la même manière que précédemment pour donner la sulfone **2.42** en utilisant une séquence de protection (TESOTf, 2,6-lutidine) et d'oxydation du thioéther en sulfone (*m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>) avec un rendement de 89% pour les deux étapes.



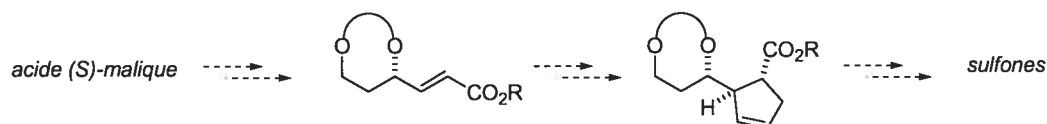


**Schéma 2.11.** Synthèse de la sulfone **2.17** contenant un ester TMSE.

Cette deuxième voie a permis d'isoler la sulfone en 16 étapes avec un rendement de 4.6% à partir de l'acide (*S*)-malique. Bien que la sulfone **2.42** a été isolée en quantité suffisante pour terminer notre synthèse totale, une voie idéale évitant la monoprotection du diol (TBDPSCI, 46%, **2.27** à **2.28**, Schéma 2.5) ainsi que l'esterification sur l'hydroxyacide (50%, **2.40** à **2.41**, Schéma 2.11) pourrait grandement améliorer le rendement global de cette synthèse. Pour ce faire, deux nouvelles voies ont été conçues et exécutées.

## II.6 Synthèse du segment C15-C23 de la borrelidine à partir de l'acide (*S*)-malique (voie C).

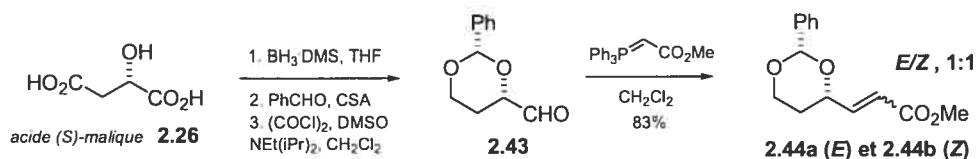
Afin d'éviter la monoprotection d'un diol non-symétrique (**2.27** à **2.28**, Schéma 2.5), il a été envisagé d'utiliser une voie, où le diol 1,3 serait protégé par un seul groupement protecteur, par exemple, sous la forme d'un acétale (Figure 2.2).



**Figure 2.2.** Synthèse des sulfones de deuxième génération avec un acétale pour protéger le diol-1,3.

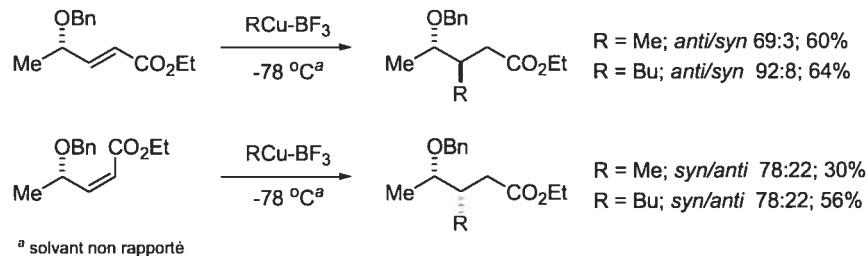
Pour ce faire, l'acide (*S*)-malique **2.26** fut réduit à son triol correspondant et celui-ci a été protégé selon le mode 1,3 pour donner l'alcool secondaire. L'oxydation de Swern

de ce dernier a conduit à l'aldéhyde **2.43** avec un excellent rendement de 75% sur les trois étapes.<sup>22</sup> La réaction entre cet aldéhyde et le carbométhoxyméthylidènephosphorane a conduit à un mélange (1:1) d'énates **2.44a** (*E*) et **2.44b** (*Z*) avec un rendement de 83% (Schéma 2.12).



**Schéma 2.12.** Synthèse des énoates **2.44a** et **2.44b** à partir de l'acide (*S*)-malique **2.26**.

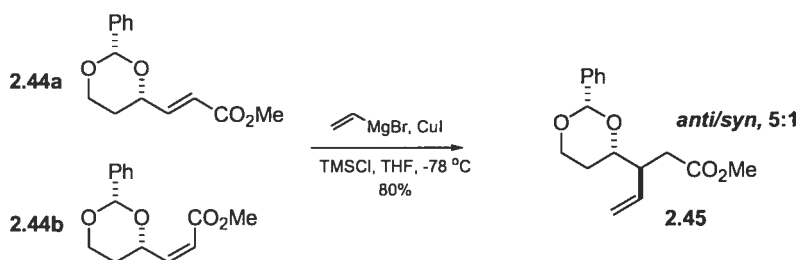
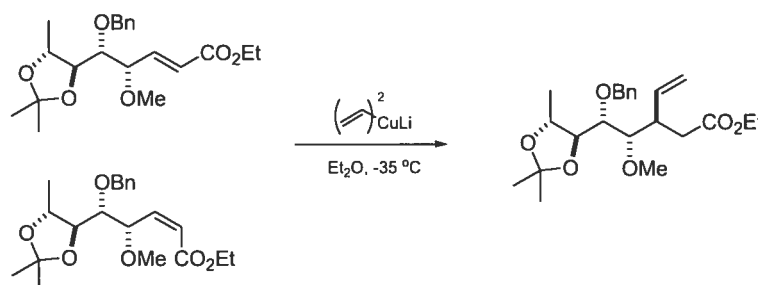
Le mélange équimolaire d'énates **2.44** aurait pu sérieusement compromettre la viabilité de cette voie synthétique, car il a déjà été observé par Yamamoto que la géométrie de la liaison double pouvait dicter complètement la diastéréosélectivité des additions d'organocuvreux médiés par le trifluorure de bore ( $\text{BF}_3$ ) (Schéma 2.13).<sup>23</sup>



**Schéma 2.13** Effet de la géométrie *E* ou *Z* sur la diastéréosélectivité des additions d'organocuvreux sur des énoates  $\alpha$ -substitués.

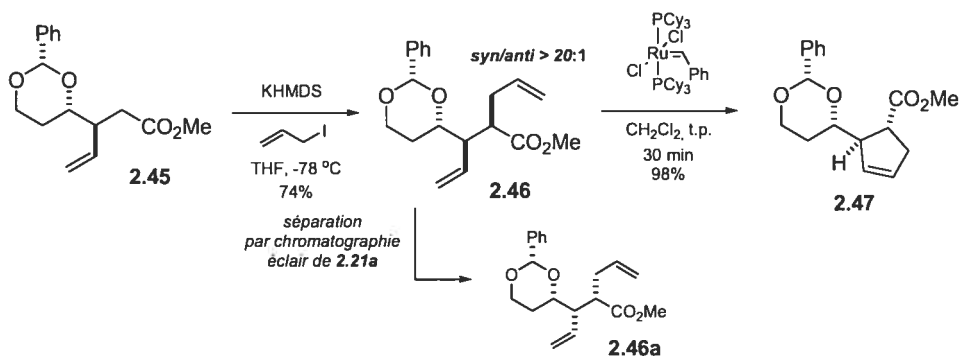
Puisque les énoates **2.44a** et **2.44b** ont facilement été séparables par chromatographie éclair, il a donc été possible de les soumettre séparément aux additions du réactif de divinyl cuprate. Heureusement, comme dans le cas de Roush<sup>24</sup>, nous avons utilisé un réactif de cuprate et l'adduit **2.45** a constamment été isolé avec un rapport de 5:1 favorisant l'isomère *anti*, et ce, indépendamment de la géométrie de l'oléfine.

Notre cas

Roush (1983)<sup>24</sup>

**Schéma 2.14.** Additions favorisant l'isomère *anti* indépendamment de la géométrie *E* ou *Z*.

Avec **2.45** en main, l'alkylation *syn* a été effectuée en utilisant les mêmes conditions que précédemment (Schéma 2.15). Pour cette alkylation, un excès de 10 équivalents d'iodure d'allyle fut requis pour isoler **2.46** avec un bon rendement de 74% (>20:1 *syn/anti*). Il est à noter qu'au stade de **2.46**, l'isomère mineur **2.46a** provenant de l'addition du réactif de vinylcuprate a pu être séparé par chromatographie éclair. La réaction de métathèse a donc pu être effectuée avec la dioléfine **2.46** diastéréomériquement pure et ainsi obtenir le cyclopentène **2.47** avec 98% de rendement.



**Schéma 2.15.** Alkylation *syn* suivi de la fermeture de cycle par métathèse pour obtenir le cyclopentène **2.47**.

L'exposition du cyclopentène **2.47** à l'hydrogène (1 atm.) et au palladium sur charbon ont permis d'effectuer la déprotection du groupement benzylidène et la réduction de la liaison double endocyclique pour fournir le diol **2.48** (Schéma 2.16). Une séquence de trois étapes impliquant une réaction de Mitsunobu pour introduire le thioaryle, la protection de l'alcool secondaire et une hydrolyse de l'ester méthylique a permis d'isoler l'acide **2.49** avec 40% de rendement à partir de **2.48**. L'estérification pour introduire le 2-triméthylesilyléthanol fut réussie dans ce cas-ci mais, le rendement est demeuré modeste. L'encombrement stérique (ester secondaire) pourrait être la cause de cette réactivité réduite. Suite à l'estérification, le thioéther a été oxydé pour donner la sulfone **2.42**, préalablement isolée par la voie B. Cette présente voie a permis de retrancher trois étapes comparativement à la voie B, mais n'a pu augmenter le rendement que de 1.3%. Pour réussir à augmenter le rendement de façon substantielle, une nouvelle méthode évitant le couplage entre un acide et le 2-triméthylesilyléthanol était requise.

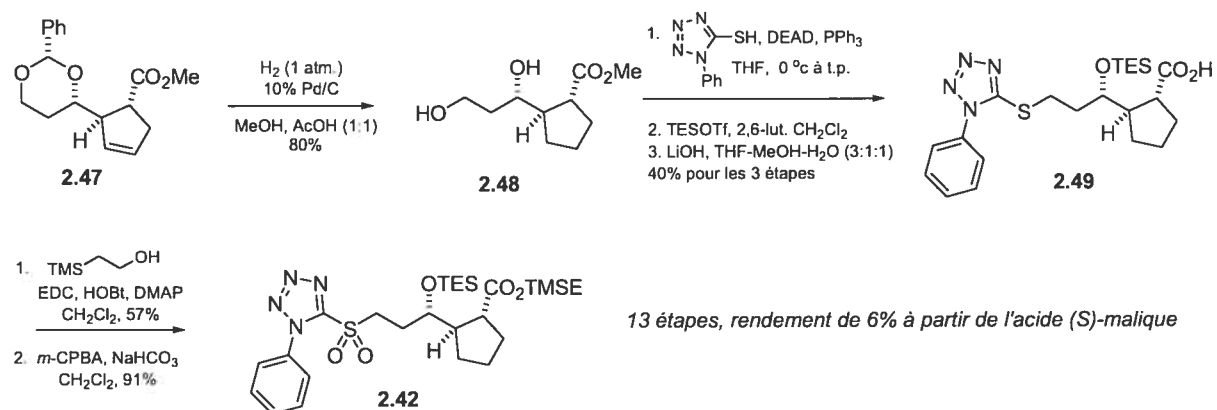
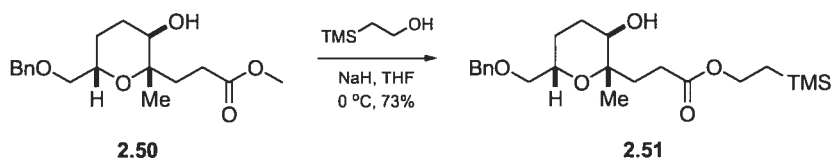


Schéma 2.16. Synthèse de la sulfone **2.42** par la voie C.

## II.7 Synthèse du segment C15-C23 de la borrelidine à partir de l'acide (S)-malique (voie D).

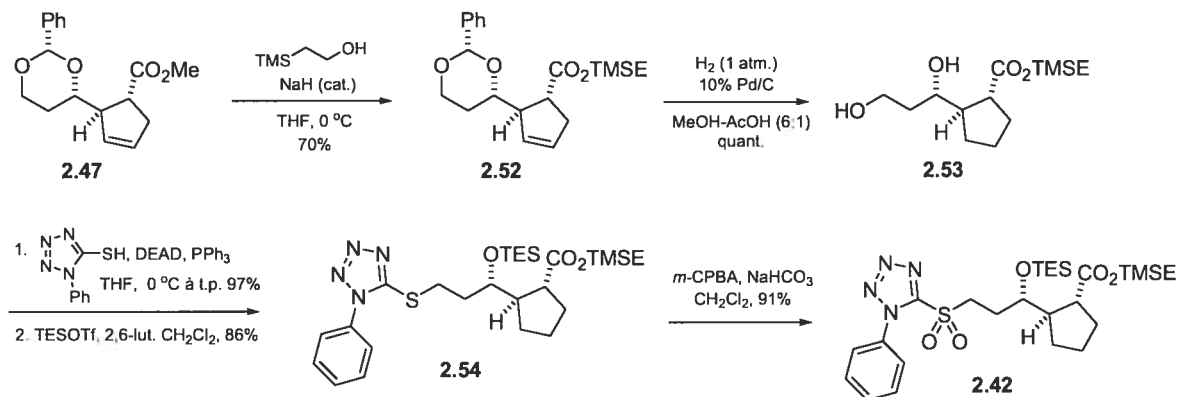
Afin d'introduire le motif TMSE en évitant un couplage acide-alcool, il fut envisagé d'utiliser une réaction de transestérification. Pour ce faire, plusieurs conditions

de transestérification, notamment celles impliquant des acides de Lewis ont été essayées.<sup>25</sup> Finalement, l'utilisation de 10 équivalents de 2-triméthylesilyléthanol avec une quantité catalytique d'hydrure de sodium (0.2 éq.) a permis d'effectuer la transestérification avec succès. Ces conditions furent développées par Nicolaou lors de la synthèse totale de l'hémibrevetoxine B<sup>26</sup> (Schéma 2.17).



**Schéma 2.17.** Transestérification de **2.50** à **2.51** selon les conditions de Nicolaou.<sup>26</sup>

Ainsi, **2.47** a été soumis aux conditions décrites par Nicolaou et le cyclopentène **2.52** portant l'ester TMSE a été isolé avec un rendement de 70%. De manière similaire aux trois voies précédentes (A à C), **2.52** a été converti au diol **2.53** correspondant et une séquence en trois étapes (Mitsunobu, protection et oxydation) a mené à la sulfone **2.42** en 12 étapes avec un rendement de 19.2%. Cette nouvelle voie a donc permis de retrancher une autre étape et également de tripler le rendement global.



12 étapes, rendement de 19% à partir de l'acide (S)-malique

**Schéma 2.18.** Transestérification de **2.47** vers **2.52** selon les conditions de Nicolaou et élaboration de la sulfone **2.42** (voie D).

## II.8 Synthèse du segment C15-C23 de la borrelidine à partir de l'acide (*S*)-malique (voie E).

La dernière voie qui a été développée fut celle où l'ester TMSE a été introduit le plus tôt possible dans la synthèse. Le phosphorane contenant l'ester TMSE<sup>27</sup> a donc été utilisé dans une réaction de Wittig impliquant l'aldéhyde **2.43**. Un mélange équimolaire d'énates **2.55a** (*E*) et **2.55b** (*Z*) a été obtenu avec un rendement de 88%. L'addition du réactif de divinyle cuprate a fourni l'adduit **2.56** selon une diastéréosélectivité de 5.5:1 favorisant l'isomère *anti*. Comme dans le cas des énoates **2.44** (*E* et *Z*, schéma 2.14), chaque énoate (**2.55a** et **2.55b**) a été soumis individuellement à l'addition du vinylcuprate et il a été trouvé que la géométrie de l'oléfine n'a aucune influence sur cette addition. L'alkylation de **2.56** suivi de la séparation de l'isomère mineur provenant de l'addition du cuprate a permis d'isoler le précurseur dioléfine **2.57** et ainsi de le soumettre aux conditions de métathèse pour obtenir le cyclopentène **2.52** avec un rendement de 54% à partir de l'aldéhyde **2.43**. Puisque le cyclopentène **2.52** a déjà été converti en sulfone **2.42** par une voie précédente, la séquence de **2.43** à **2.52** termine donc cette cinquième et dernière voie de synthèse de la sulfone **2.42**. Cette voie comporte 11 étapes et un rendement global de 27.5 %.

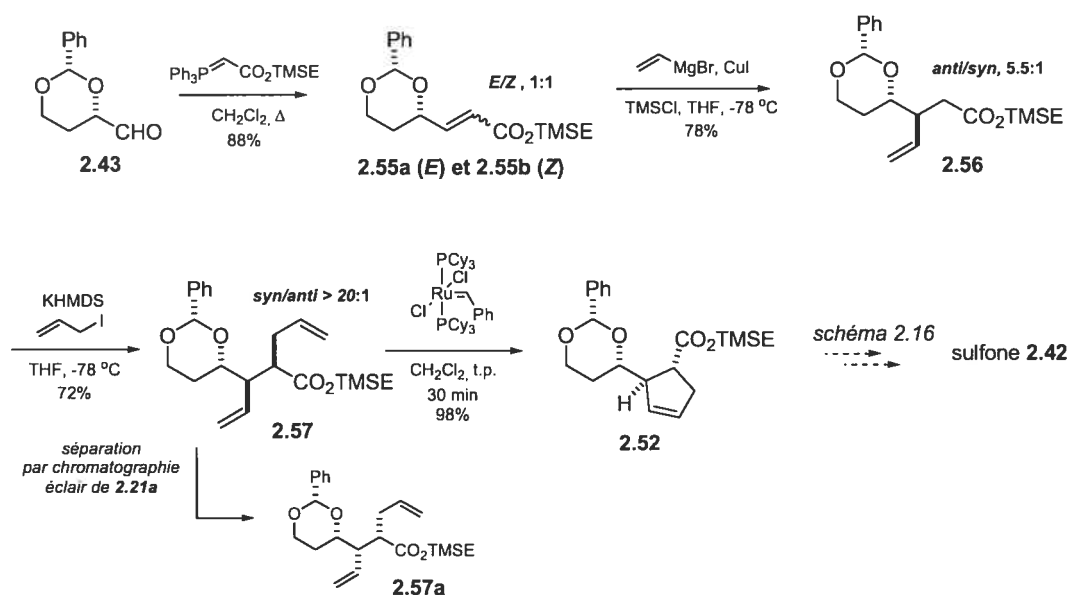


Schéma 2.19. Utilisation des énoates **2.55a** et **2.55b** pour la synthèse de **2.42** (voie E).

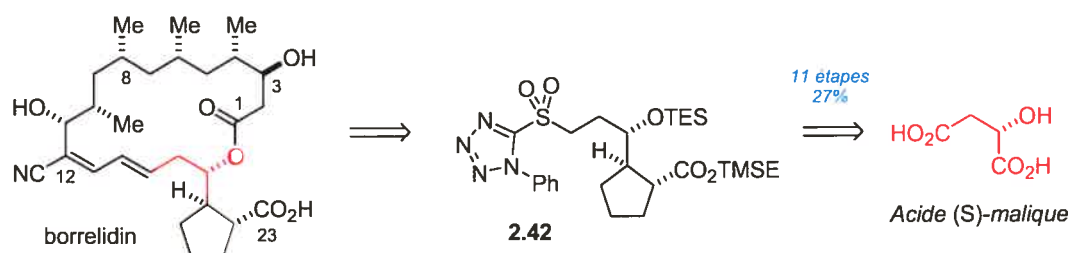
Le tableau 2.4 résume l'évolution des différentes voies synthétiques pour arriver aux sulfones **2.38** et **2.42**.

Voie	Problèmes	Nombre étapes	Rendement global <sup>a</sup>
A	Monoprotection du diol 1,3 (46%) Ester <i>tert</i> -butylique	15	8.0%
B	Monoprotection du diol 1,3 (46%) Couplage à faible rendement (50%)	16	4.7%
C	Couplage à faible rendement (56%)	13	6.0%
D	Transestérification	12	19.2%
E	-	11	27.5%

<sup>a</sup> rendement à partir de l'acide (S)-malique

**Tableau 2.4.** Statistiques résumant les cinq voies d'accès aux sulfones **2.38** et **2.42**.

Avec une voie efficace en main pour la synthèse du fragment A de la borrelidine, j'ai donc pu procéder à l'étude des couplages de Julia avec un aldéhyde modèle mimant le véritable fragment B. Les détails de ces études ainsi que la synthèse de cet aldéhyde modèle est le sujet du prochain chapitre.



**Schéma 2.20.** Synopsis du chapitre II.

## II.9 Références

- 1) Isolation de brefeldine C : Sunagawa, M.; Ohta, T.; Nozoe, S. "Isolation and Structure of Brefeldin C" *Heterocycles* **1979**, *13*, 267-270.
- 2) Pour une revue sur les méthodes synthétiques donnant accès aux squelettes cyclopentanes des prostaglandines, voir : Collins, P. W.; Djuric, S. W. "Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandin and Prostacyclin Analogs" *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533-1564.; Pour une approche aux cyclopentanes via les sucres, voir: Ferrier, R. J.; Middleton, S. "The Conversion of Carbohydrate Derivatives into Functionalized Cyclohexanes and Cyclopentanes" *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2779-2831.; Hudlicky, T.; Price, J. D. "Anionic Approaches to the Construction of Cyclopentanoids" *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1467-1486.
- 3) Isolation de brefeldine A: Singleton, V. L.; Bohonos, N.; Ullstrup, A. J. "Decumbin, a New Compound from a Species of *Penicillium*" *Nature*. **1958**, *181*, 1072-1073.
- 4) Pour différentes approches à la synthèse des prostaglandines voir: Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley: New York, 1989, Chapitre 11.
- 5) Stork, G.; Cama, L. D.; Coulson, D. R. "Epoxy nitrile Cyclization. A General Method of Ring Formation" *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5268-5270.
- 6) Misumi, A.; Iwanaga, A.; Furuta, K.; Yamamoto, H. "Simple Asymmetric Construction of Carbocyclic Framework. Direct Coupling of Dimethyl Succinate with 1, $\omega$ -Dihalides" *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3343-3345.
- 7) Fang, C. L.; Suemune, H.; Sakai, K. "Enantio- and Diastereoselective Synthesis of  $\beta$ -Substituted Cycloalkanecarboxylates" *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4300-4303.



- 8) Taber, D. F.; Petty, E. H. "General Route to Highly Functionalized Cyclopentane Derivatives by Intramolecular C-H Insertion" *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4808-4809.
- 9) Taber, D. F.; Raman, K. "Enantioselective Carbocyclization : A Facile Route to Chiral Cyclopentanes" *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5935-5937.
- 10) Trost, B. M.; Lynch, J.; Renault, P.; Steinman, D. H. "Enantiocontrolled Cycloaddition Approach to (+)-Brefeldin A" *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 284-291.
- 11) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. "The Development of  $L_2X_2Ru=CHR$  Olefin Metathesis Catalysts: An Organometallic Success Story" *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.
- 12) (a) Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; Olivier, E. "A General and Stereocontrolled Strategy for the Iterative Assembly of Enantiopure Polypropionate Subunits: Synthesis of the C19-C28 Segment of Rifamycin S from a Single Chiron" *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10034-10041.; (b) Hanessian, S.; Gai, Y.; Wang, W. "Stereocontrolled Functionalization in Acyclic Systems by Exploiting Internal 1,2-Asymmetric Induction – Generation of Polypropionate and Related Motifs" *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7473-7476; (c) Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y. "Stereocontrolled Functionalization in Acyclic Systems by Exploiting Internal 1,2-Asymmetric Induction – Generation of Related Polyamino Alcohol Motifs" *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7477-7480.; (d) Hanessian, S.; Sumi, K. "On the Stereochemical Divergence in the Conjugate Addition of Lithium Dimethylcuprate/Trimethylsilyl Chloride to  $\gamma$ -Alkoxy and  $\gamma$ -Ureido  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters" *Synthesis*, **1991**, 1083-1089.
- 13) Dorigo, A. E.; Morokuma, K. "Stereoselectivity of the Nucleophilic Addition of Organocopper Reagents to Chiral  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds: *Ab Initio* Molecular Orbital Studies of Steric and Electronic Effects" *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6524-6536.

14) Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y.-D.; Rondan, N. G.; Jager, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. "Stereo selective Nitrile Oxide Cycloadditions to Chiral Allyl Ethers and Alcohols. The "Inside Alkoxy" Effect." *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882.

15) Wiberg, K. B.; Martin, E. "Barriers to Rotation Adjacent to Double Bonds" *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5035-5041.

16) (a) Hoffmann, R. W. "Allylic 1,3-Strain as a Controlling Factor in Stereoselective Transformations" *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.; (b) McGarvey, G. J.; Williams, J. M. "Stereo electronic Controlling Features of Allylic Asymmetry. Application to Ester Enolate Alkylations" *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1435-1437.

17) Pour une protection identique avec un groupement *O*-Bn au lieu de *O*-BOM sur l'alcool secondaire voir : Gmeiner, P.; Junge, D. "Regioselective Transformation of Malic Acid: A Practical Method for the Construction of Enantiomerically Pure Indolizidines" *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3910-3915.

18) Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. "Oxidation of Long-Chain and Related Alcohols to Carbonyls by Dimethylsulfoxide "Activated" by Oxalyl Chloride" *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

19) Pour une revue voir: Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. "The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects" *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

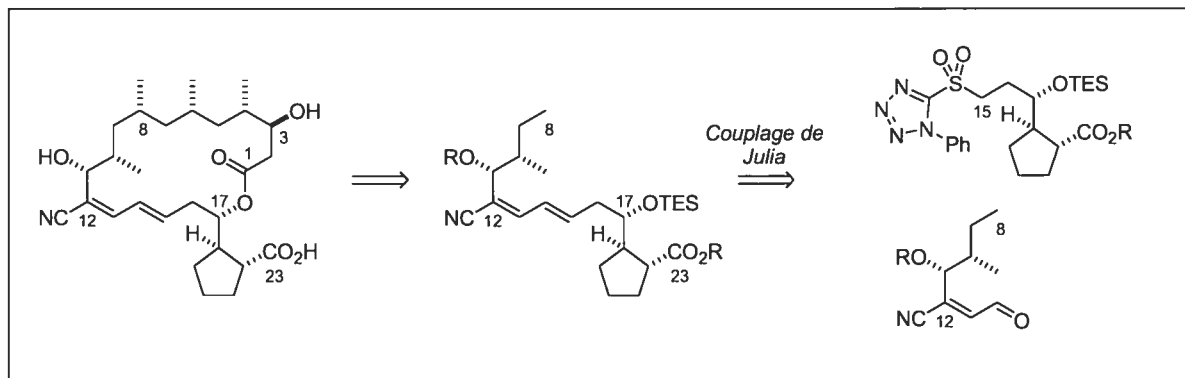
20) Mitsunobu, O. "The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products" *Synthesis*, **1981**, 1-28.

21) Voir chapitre III.

- 22) Sanchez-Sancho, F.; Valverde, S.; Herradon, B. "Stereoselective Syntheses and Reactions of Chiral Oxygenated  $\alpha,\beta$ -Unsaturated- $\gamma$ - and  $\delta$ -lactones" *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 3309-3246.
- 23) Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Ibuka, T. "Diastereoselectivity of Conjugate Addition to  $\gamma$ -Alkoxy- $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters *via* Organocopper-Lewis Acids and Related Reagents. Importance of the Double Bond Geometry in Controlling the Selectivity" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 464-466.
- 24) Roush, W. R.; Lesur, B. M. "Stereochemistry of Vinyl Cuprate Additions to Carbohydrate-Derived Enones and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters" *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2231-2234.
- 25) Otera, J. "Transesterification" *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1449-1470.
- 26) Nicolaou, K. C.; Raja Reddy, K.; Skokotas, G.; Sato, F.; Xiao, X.-Y.; Hwang, C.-K. "Total Synthesis of Hemibrevetoxin B and (7 $\alpha$ )-*epi*-Hemibrevetoxin B" *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3558-3575.
- 27) Hungerbuehler, E.; Seebach, D.; Wasmuth, D. "Enantiomerically Pure Synthetic Building Blocks with Four C-Atoms and Two or Three Functional Groups from  $\beta$ -Hydroxybutanoic, Malic, and Tartaric Acids" *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1467-1487.

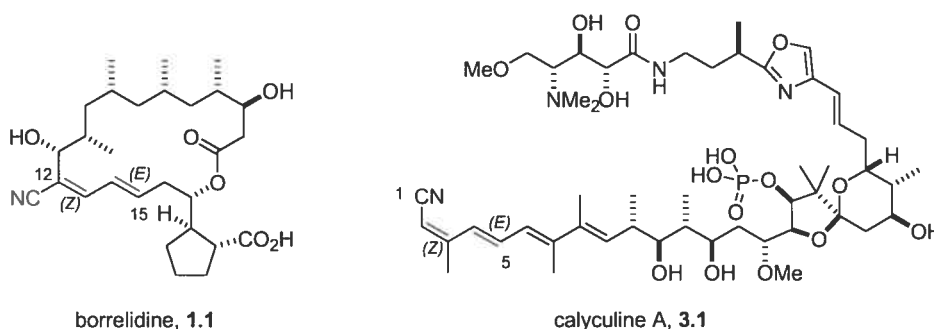
### CHAPITRE III

Synthèse de l'aldéhyde mimant le segment C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> de la borrelidine et couplage de Julia modèle avec la sulfone (segment C<sub>15</sub> à C<sub>23</sub>).



### III.1 Retour sur l'analyse rétrosynthétique de la borrelidine

Un des défis synthétiques de la borrelidine est son unique motif cyanodiène *Z/E* contenu entre C<sub>12</sub> et C<sub>15</sub>. Peu de produits naturels complexes possèdent de tels motifs. La borrelidine **1.1** et la calyculine A (cyanotétraène) **3.1**<sup>1</sup> sont deux rares exemples connus de produits naturels contenant un cyanodiène (Figure 3.1).<sup>2</sup>



**Figure 3.1** Cyanodiènes *Z/E* de la borrelidine et de calyculine A.

Plusieurs approches peuvent être envisagées pour former un tel motif. Par exemple, les groupes de Morcken<sup>3</sup> et de Theodorakis<sup>4</sup> ont tous deux appliqué des méthodes catalytiques, bien que très similaires, pour former le cyanodiène (C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>) (chapitre 1). Pour synthétiser la partie cyanodiène, nous avons décidé d'utiliser un couplage de Julia<sup>5</sup> entre l'aldéhyde **3.2** et la sulfone **2.38**. Bien que la réaction de Julia soit une réaction couramment utilisée en synthèse totale<sup>5</sup>, la formation d'un motif cyanodiène via cette réaction n'avait jamais été rapportée dans la littérature avant l'achèvement de la borrelidine par notre groupe.<sup>6</sup> Étant donné que l'aldéhyde **3.2** est un intermédiaire très avancé dans notre synthèse totale, il m'était impératif d'entreprendre des études modèles afin de déterminer dans un premier temps; comment synthétiser le cyanoéнал *Z* et dans un deuxième temps; voir si ce cyanoéнал pourrait être utilisé dans un couplage de Julia (Schéma 3.1).

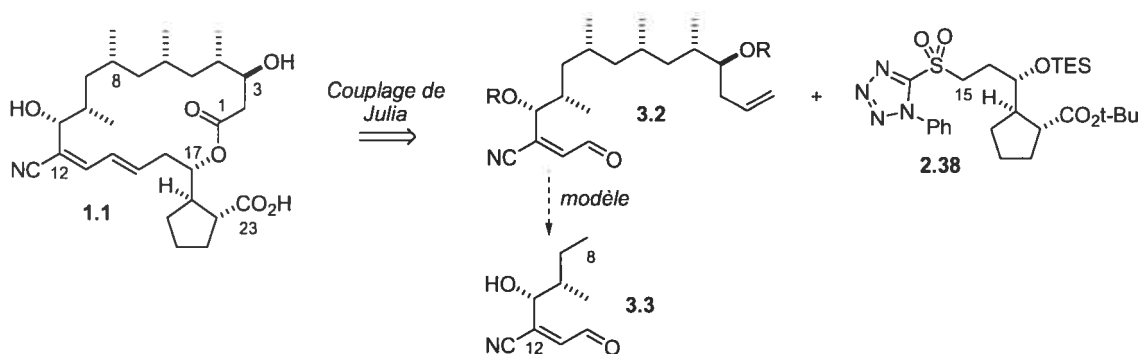


Schéma 3.1. Couplage de Julia pour former le cyanodiène avec le cyanoéнал-Z 3.3.

### III.2 Synthèse du cyanoéнал-Z (3.3).

La synthèse de **3.3** débute avec la diazotisation de la L-isoleucine **3.1** par l'action du nitrite de sodium dans l'acide sulfurique à 0 °C pour donner l'hydroxyacide correspondant.<sup>7</sup> Ce dernier fut par la suite estérifié pour donner l'hydroxyester **3.2** dans un rendement de 53% pour les deux étapes. La configuration du groupement OH de **3.2** a par la suite été inversée au moyen d'une séquence de Mitsunobu<sup>8</sup> suivie de l'hydrolyse de l'ester *p*-nitrobenzoïque<sup>9,10</sup> pour conduire à **3.3a**. Le groupement OH de **3.3a** fut alors protégé par le groupement TBS et une réduction sélective de l'ester méthylique à l'aldéhyde fut accomplie pour obtenir **3.4** avec 73% de rendement pour les 2 étapes. Le groupement cyano fut ensuite introduit *via* la formation d'une cyanohydrine. Pour ce faire, l'aldéhyde **3.4** fut traitée avec le TMSCN en présence de AlCl<sub>3</sub><sup>11</sup> pour donner un mélange diastéréomérique (1:1) des cyanohydrines silylées **3.5**. Ce mélange a pu être désilylé en traitant celui-ci avec HF/py dans le THF à 0 °C et ainsi obtenir un mélange 1:1 de cyanohydrines **3.6** avec 74% de rendement à partir de **3.4** (schéma 3.2).

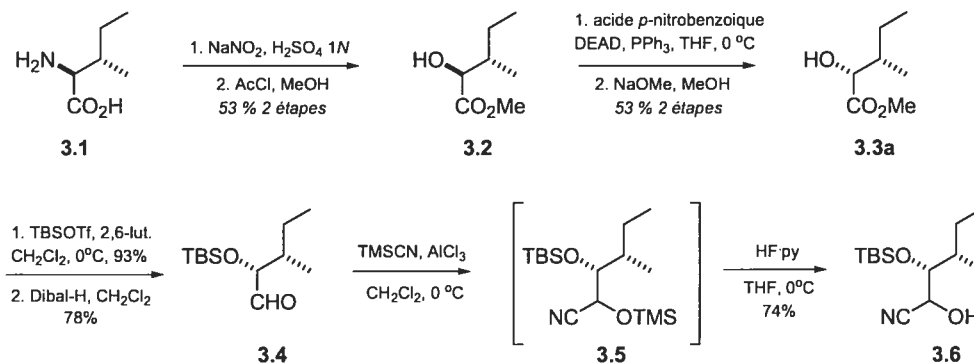
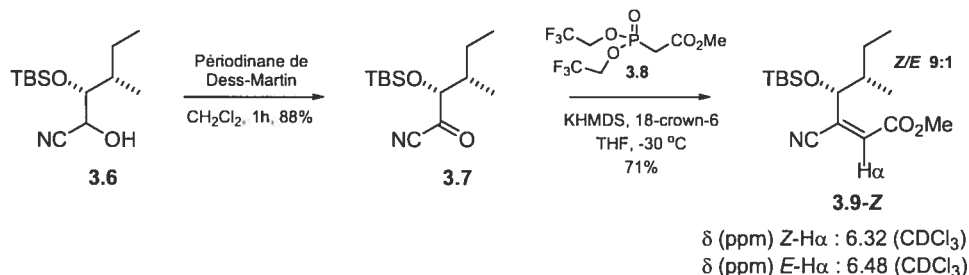


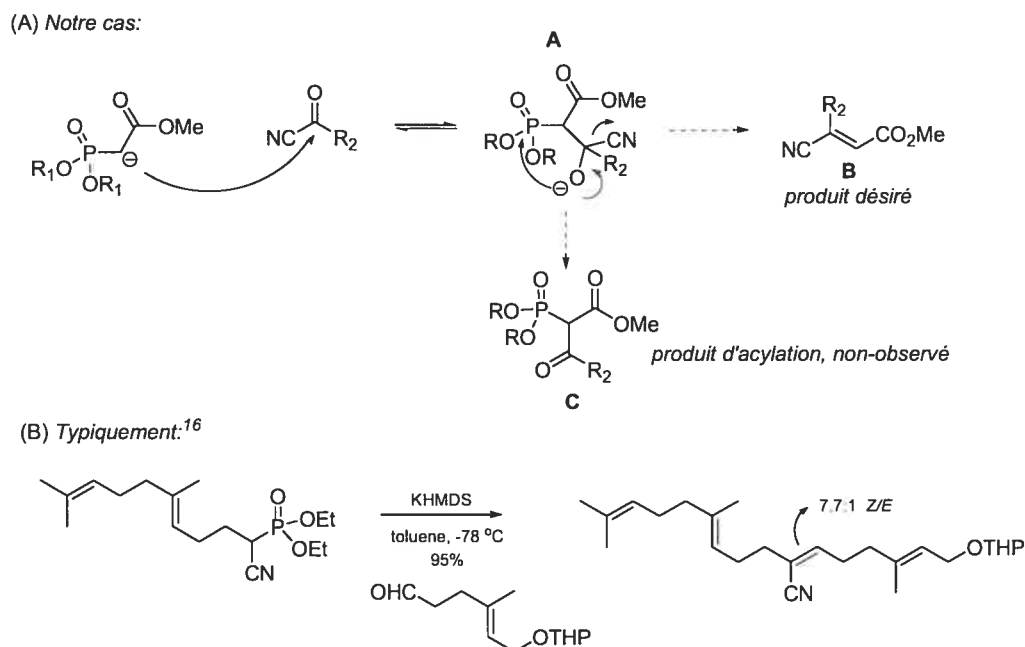
Schéma 3.2. Synthèse du mélange diastéréomérique de cyanohydrines **3.6**

Après plusieurs tentatives d'oxydation, le mélange de cyanohydrines **3.6** a été oxydé avec le périodinate de Dess-Martin.<sup>12</sup> La cyanocétone **3.7** résultant de l'oxydation a été soumise aux conditions d'oléfination de Still-Gennari.<sup>13</sup> De cette manière, le cyanoénoate-Z (**3.9**) fut obtenu avec un rendement de 71% et un rapport *Z/E* de 9:1 (Schéma 3.3).<sup>14</sup>



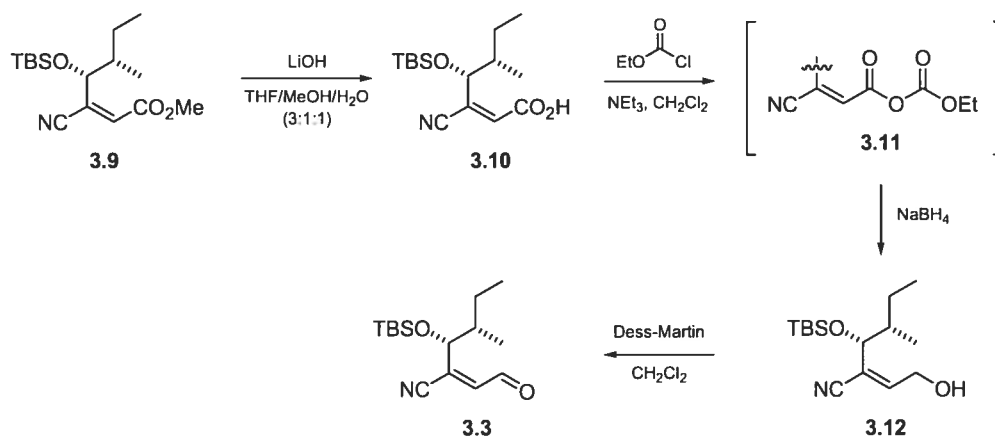
**Schéma 3.3.** Oléfination de Still-Gennari sur la cyanocétone **3.7**.

Cette réaction constitue le premier exemple d'une oléfination de Still-Gennari sur une cyanocétone.<sup>15</sup> Le succès de cette réaction repose sur la direction d'attaque de l'anion **A**. Si l'attaque de l'anion se fait sur le phosphore (voie bleue) l'énoate **B** est obtenu. Par contre, si l'anion provoque l'éjection de l'ion cyano (voie rouge), le produit d'acylation **C** est formé. Il est fort possible que les groupements électro-attracteurs CF<sub>3</sub> contribuent à augmenter la vitesse de **A** vers **B** au détriment de **A** vers **C** (schéma 3.4). Typiquement, lorsque les nitriles vinyliques sont synthétisés *via* une réaction de Horner-Emmons-Wadsworth, le phosphonate (nucléophile) contient le groupement CN (au lieu de l'ester) et l'électrophile est un aldéhyde.<sup>16,17</sup>



**Schéma 3.4.** (A) Acylation vs oléfination et (B) Horner-Emmons-Wadsworth typique.

À partir de l'énoate **3.9**, une simple réduction de l'ester méthylique vers l'aldéhyde correspondant devrait nous donner le cyanoéнал-Z. Cependant, toutes tentatives de réduction de cet ester (Dibal-H,  $\text{NaBH}_4$ , etc.) se sont avérées problématiques due à la présence du groupement CN. Finalement, une séquence en trois étapes a été nécessaire pour obtenir l'énal Z. Pour ce faire, **3.9** a été hydrolysé vers l'acide correspondant **3.10**, et celui-ci fut transformé en anhydride mixte **3.11** qui a été réduit *in-situ* pour obtenir l'alcool allylique **3.12**. Une oxydation de **3.12** par la méthode de Dess-Martin a permis d'isoler le cyanoéнал-Z **3.3** (Schéma 3.5).



**Schéma 3.5.** Synthèse du cyanoéнал-Z modèle.



Avec 3.3 en main, la chimie était donc développée pour obtenir le motif requis pour les couplages de Julia. Aussi, cette chimie pourra donc être appliquée avec confiance pour la synthèse du fragment véritable de borrelidine. Le seul défi restant fut de trouver les conditions optimales pour former le cyanodiène *Z/E* l'aide de couplage de Julia modèles. D'abord, voici une brève introduction à la réaction de Julia.

### III.3 La réaction de Julia

#### III.3.1 Réaction de Julia classique (M. Julia)

La réaction de Julia<sup>18</sup> telle que rapportée en 1973 (Schéma 3.6), implique l'attaque d'une sulfone  $\alpha$ -métaillée, issue de la déprotonation de 3.13, sur un aldéhyde ou une cétone pour conduire à un intermédiaire  $\beta$ -hydroxysulfone 3.14. Après l'acétylation de cet espèce, un traitement des adduits acétylés 3.15 avec l'alma-game de sodium-mercure permet d'isoler des oléfines (3.16) bisubstituées (avec aldéhyde) ou trisubstituées (avec cétone) de géométrie majoritairement *E* (*trans*). Ce procédé appelé Julia *classique*, implique une séquence en 3 étapes et s'avère généralement modeste en terme de rendement (40-50% pour les 3 étapes).

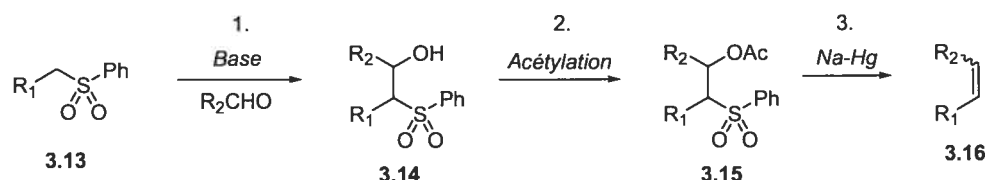
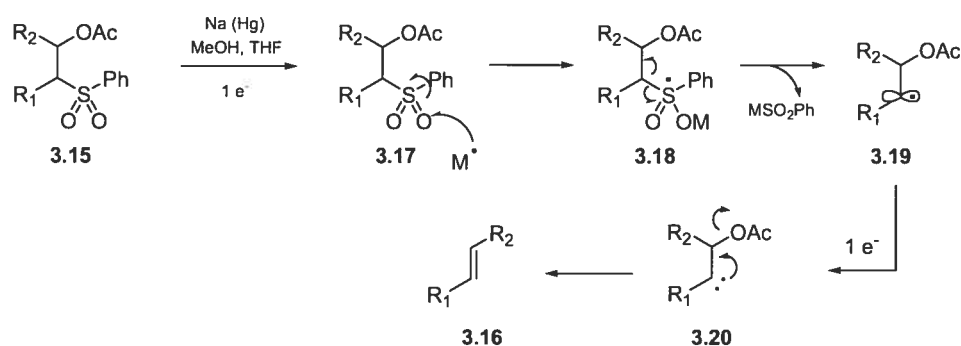


Schéma 3.6. Réactions de Julia classique.

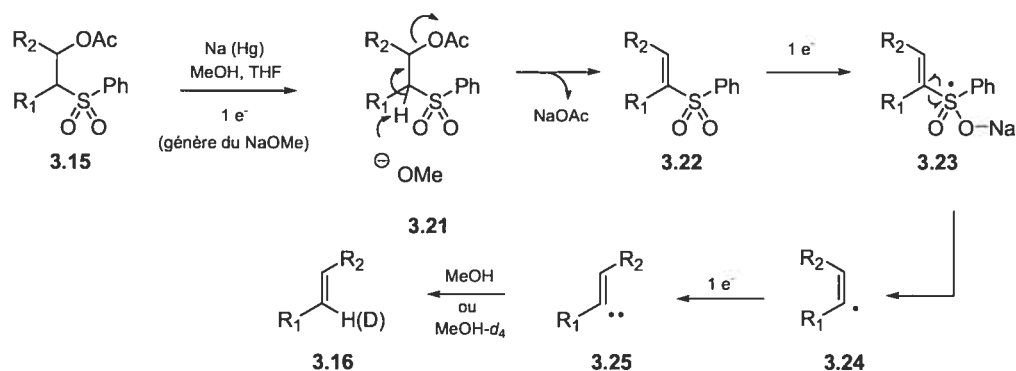
Le mécanisme par lequel l' $\alpha$ -acétoxysulfone 3.15 se converti en oléfine 3.16 a longtemps été mal interprété. Le mécanisme qui a longtemps été traditionnellement accepté impliquait l'attaque d'un électron pour former l'adduit métallé 3.18, qui perd automatiquement le sulfinate de sodium pour générer un radical alkyle 3.19. L'addition d'un électron sur celui-ci génère l'anion 3.20 qui, après élimination, conduit aux oléfines 3.16. C'est en 1995 que Keck<sup>19</sup> a publié une méthode alternative aux réductions impliquant l'amalgame de sodium-mercure. Lors de ces travaux, il a été démontré que

l'utilisation de l'iodure de samarium (II) était un très bon agent pour effectuer la transformation de **3.15** à **3.16**. L'utilisation de ce métal s'est avérée très bénéfique, pour la synthèse de diènes et de triènes, comparativement à l'amalgame Na(Hg) avec lequel des produits de sur-réduction furent observés. Il est à noter que selon les études de Keck, le mécanisme traditionnellement accepté est toujours valable lorsque le diiodure de samarium est le métal utilisé lors de la réduction de **3.15**.

*Mécanisme traditionnellement accepté (avant 1995)*



*Mécanisme proposé par Keck<sup>19</sup> (1995)*



**Schéma 3.7.** Mécanismes de la réaction de Julia classique.

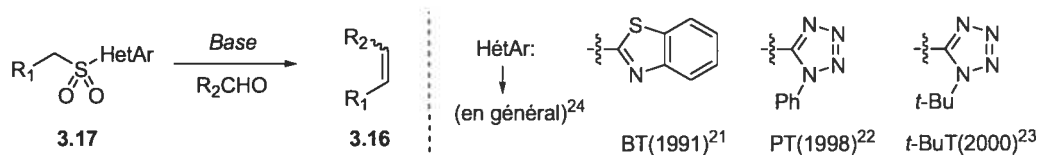
Cependant, lors de ce même travail, des études par marquages isotopiques ont pu démontré qu'une élimination pour générer une sulfone vinylique **3.22** a lieu avant l'attaque d'un électron pour former un radical vinylic **3.24**. Par la suite, l'attaque d'un autre électron et le protonation de l'anion vinylic lors du parachèvement de **3.25** mènent aux oléfines **3.16**. Ce mécanisme a pu être prouvé par le remplacement du MeOH

par du MeOH- $d_4$ . En effet, un taux d'incorporation de deutérium quasi-quantitatif a été observé et ceci n'est explicable uniquement que par la présence d'un anion vinylique.

Le désavantage majeur de la version *classique* est sans contredit l'utilisation de l'amalgame de sodium-mercure qui peut parfois être incompatible avec certains substrats sensibles. De plus, même si cette séquence en trois étapes peut être réalisée en un seul pot (sans purification),<sup>20</sup> il est préférable de toujours isoler les  $\alpha$ -hydroxysulfones afin d'obtenir de bons rendements. C'est presque 20 ans après le développement de la réaction classique par Marc Julia, que son frère Sylvestre a réussi à s'attaquer avec succès au problème de «l'élimination» et ainsi former des oléfines en un seul pot avec des rendements efficaces.

### III.3.2 Réaction de Julia modifiée (S. Julia)

Le réaction de Julia modifiée implique l'utilisation d'une hétéroaryle sulfone **3.17**. En général, ces motifs hétéroaryles sont le benzothiazole, le phényltétrazole et le *tert*-butyle tétrazole (Figure 3.2). La réaction de Julia modifiée a pour la première fois été rapportée par S. Julia en 1991 et faisait emploi des sulfones contenant le benzothiazole.<sup>21</sup>



**Figure 3.2.** Réaction de Julia modifiée.

Le mécanisme proposé par Sylvestre Julia et collaborateurs est exposé au schéma 3.8. D'abord la sulfone  $\alpha$ -métallée (non-montrée) doit attaquer le composé carbonyle (aldéhyde **3.26** dans ce cas-ci) pour mener à l'adduit  $\alpha$ -hydroxylé instable **3.27**. L'anion attaque ensuite le lien C=N pour conduire au spirocycle **3.28**. Celui-ci, qui est très instable en raison de la paire d'électrons sur l'azote du cycle, ouvre pour donner le sulfinate **3.29**, qui décompose à son tour *via* une élimination de type *anti* pour donner la benzothiazolone **3.30**, le gaz SO<sub>2</sub> et les oléfines **3.16**. Ainsi, la transformation globale (**3.27**→**3.30**) n'est ni plus ni moins qu'un réarrangement de Smiles.<sup>22</sup>

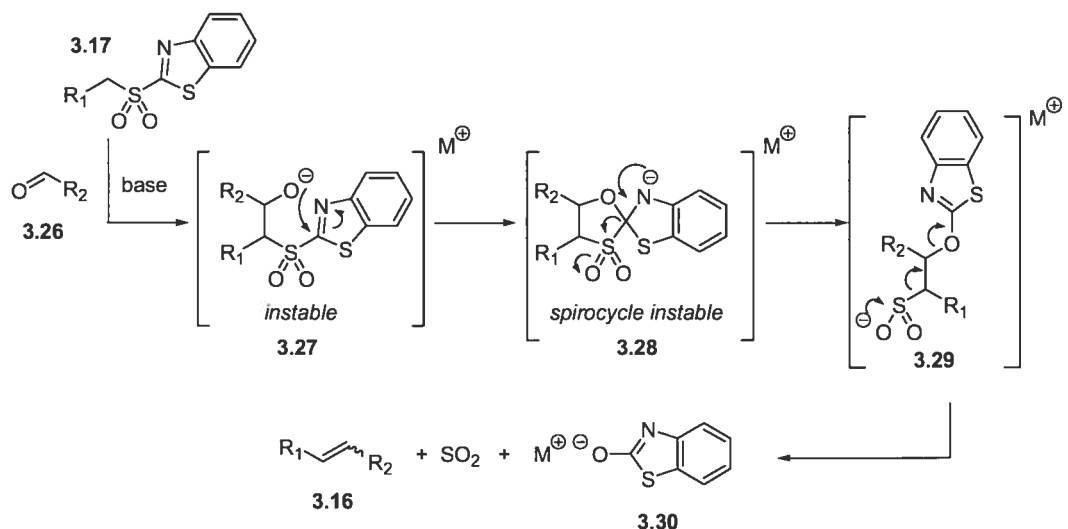


Schéma 3.8. Mécanisme proposé par S. Julia en 1991.

Selon les travaux conduits par Julia, la sélectivité *E/Z* serait déterminée par la stéréochimie de l'addition de la sulfone α-méthylée sur le composé carbonyle (3.26 à 3.27), et l'élimination (3.29) se ferait de façon antipériplanaire. Parallèlement à ces travaux, Charette<sup>23</sup> a été le premier à remarquer un effet de solvant sur les sélectivités *E/Z* lors de la synthèse totale de l'antifongique U-106305 (Figure 3.3).

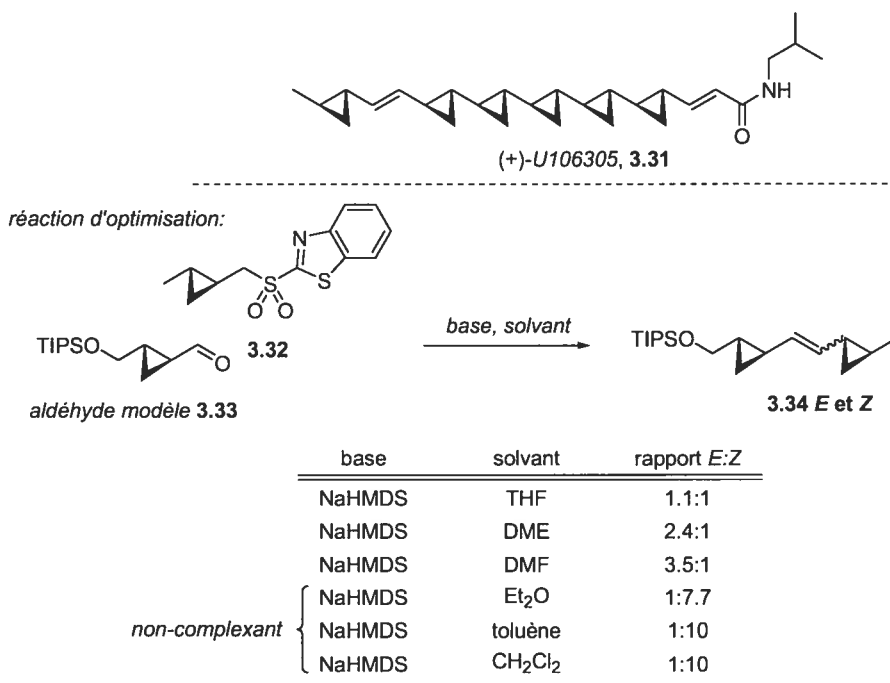
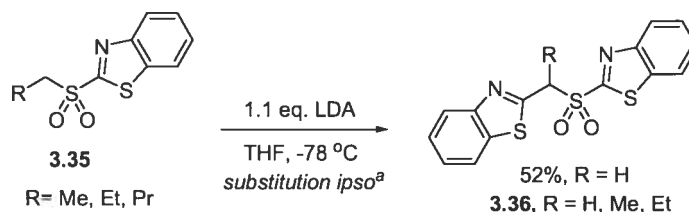


Figure 3.3. Effet de solvant observé par Charette en 1996.

### III.3.3 Influence et évolution du groupement hétéroaryles des sulfones

Bien que la réaction de Julia modifiée constitue un énorme progrès par rapport à la séquence classique en trois étapes, celle-ci comporte un défaut majeur. En effet, les sulfones contenant un benzothiazole comme groupement hétéroaryle ont tendance à s'auto-condenser *via* une substitution *ipso*.<sup>21</sup> Ce chemin réactionnel peut être évité, ou du moins réduit, en utilisant des conditions réactionnelles de type Barbier. Le protocole général nécessite donc une déprotonation de la sulfone en présence de l'aldéhyde pour rapidement favoriser l'attaque de la sulfone  $\alpha$ -métallée sur l'aldéhyde. Il va de soi que ce protocole ne peut être efficace que si l'aldéhyde contient des fonctions insensibles aux bases fortes.



<sup>a</sup> rendement non-rapporté pour 3.35 R = Et, Pr

**Schéma 3.9.** Autocondensation de **3.35** *via* une substitution *ipso*.

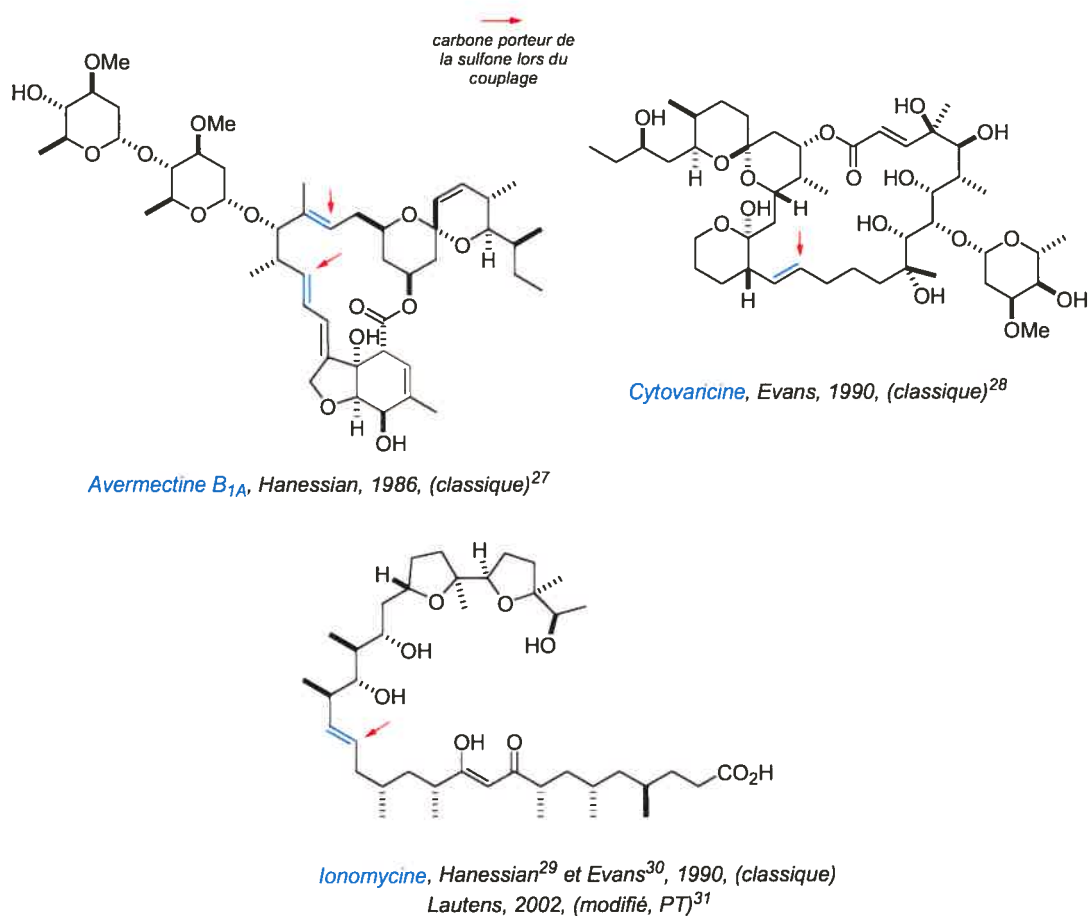
Un progrès majeur pour éviter les substitutions *ipso* (auto-condensation) fut réalisé par P. Kocienski<sup>24</sup> en 1998. En effet, après une optimisation majeure du groupement hétéroaryles des sulfones, Kocienski en est venu à la conclusion que le groupement 1-phényle-1*H*-tétrazo-5-yle (PT dans la figure 3.2), offrait non seulement de meilleurs rendements, mais aussi de meilleures sélectivés *E/Z*. Ce nouveau protocole avec ces sulfones (appelées PT sulfones) ne nécessite pas l'utilisation de conditions de type Barbier et permet une déprotonation de la sulfone en l'absence de l'aldéhyde, celui-ci pouvant être ajouté séparément après 30 minutes.

Par la suite, Kocienski a aussi trouvé que l'analogue *tert*-butylique<sup>25</sup> (remplacement du phényle par un *tert*-butyle, *t*-BuT dans la figure 3.2) augmentait les rendements de façon encore plus significative. L'encombrement stérique du groupement *tert*-butyle augmente donc la stabilité de la sulfone  $\alpha$ -métallée et a pour effet de ralentir

l'auto-condensation davantage. Il a été démontré lors de cette étude que les sélectivités *E/Z* diminuaient légèrement, par contre d'excellentes sélectivités *Z/E* pouvaient être obtenues dans le cas des sulfones substituées par un groupement phényle ou allyle.

### III.3.4 Quelques exemples de synthèses totales impliquant une réaction de Julia.

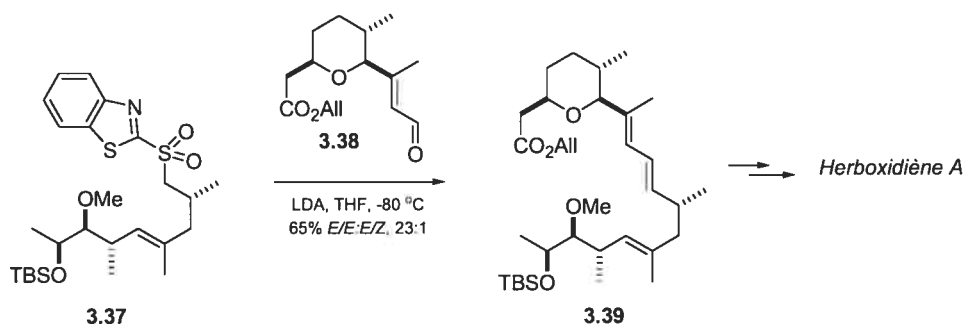
Bien que fréquemment utilisée en synthèse totale,<sup>6</sup> depuis le début des années 2000, la réaction de Julia semble être de plus en plus délaissée due à l'immense popularité sans cesse grandissante des réactions de métathèse (fermeture et métathèse croisée).<sup>26</sup> Néanmoins, plusieurs étapes-clés de synthèses totales impliquent des réactions de Julia. Quelques exemples sont montrés à la Figure 3.4.



**Figure 3.4.** Quelques molécules ayant été synthétisées à l'aide de la réaction de Julia.

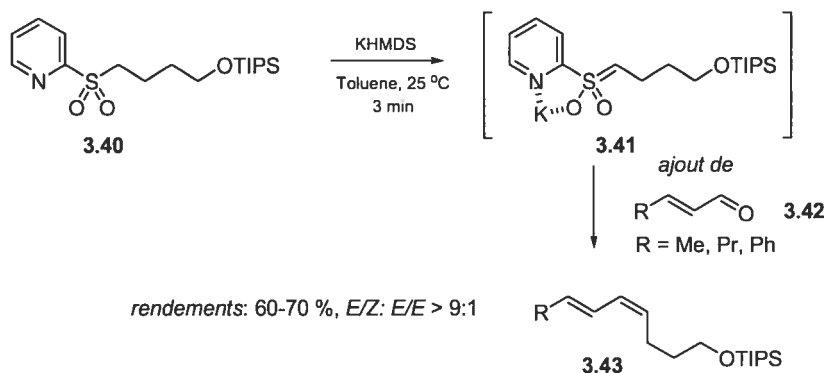
### III.3.5 Synthèses de diènes *via* la réaction de Julia.

Plusieurs diènes inclus dans des produits naturels ont été synthétisés par la réaction de Julia modifiée. Le premier exemple fut réalisé par Kocienski lors de la synthèse totale de l'herboxidiène A (Schéma 3.10).<sup>32</sup> La prémétallation de **3.37** avec LDA pour 20 minutes à -80 °C suivie de l'addition de l'aldéhyde **3.38** a pu fournir le diène *E/E* **3.39** avec un rendement de 65%. Cette réaction constituait la première utilisation de la réaction de Julia modifiée en synthèse totale.



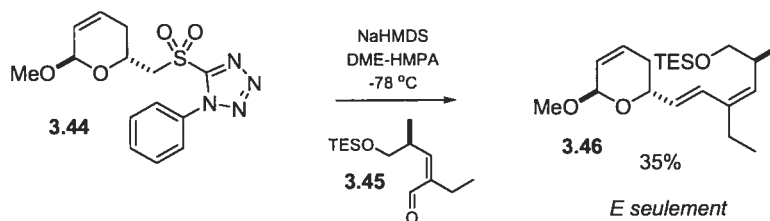
**Schéma 3.10.** Synthèse d'un diène *E/E* par Kocienski *via* la réaction de Julia modifiée.<sup>32</sup>

Suite à cet exemple, plusieurs autres ont été rapportés dans la littérature.<sup>6</sup> Pour la synthèse de diènes de type *E/Z*, peu était connu avant que le groupe de Charette<sup>33</sup> ne développe une méthodologie impliquant des sulfones de pyridyles. Cette méthodologie permet de former des diènes *E/Z* (tel que **3.43**) en utilisant un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé contenant un lien *E* préexistant (tel **3.42**). La sélectivité *Z* obtenue lors de la réaction de Julia est due à l'utilisation d'un solvant non-complexant tel que le toluène et les sulfones de pyridyles.<sup>34</sup> Durant cette investigation, il a été trouvé que les sélectivités *E/Z* : *E/E* étaient supérieures lorsque les réactions étaient conduites à la température de la pièce. Contrairement aux sulfones métallées analogues (BT et PT), la sulfone de pyridyle métallée avec le potassium (**3.41**), a été trouvée stable à la température de la pièce pour au moins cinq minutes.



**Schéma 3.11.** Méthodologie de Charette pour la synthèse de diènes *E/Z*.

Il est important de rappeler que pour notre synthèse totale, nous devons former un diène *Z/E* avec un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé *Z*. Au moment de mes travaux, un seul exemple avait été rapporté pour la synthèse d'un diène *Z/E* par la réaction de Julia impliquant un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé de configuration *Z*. En effet, en utilisant la sulfone **3.44** et l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé de configuration *Z* **3.45**, le groupe de A.B. Smith III a pu isoler le diène **3.46** avec un rendement modeste de 35% (schéma 3.12).<sup>35</sup> Le faible rendement de cette réaction est probablement dû au fait que la sulfone  $\alpha$ -métallée peut se décomposer *via* l'ouverture du cycle pyrannique.



**Schéma 3.12.** Formation d'un diène *Z/E* lors de la synthèse de callystatin par A.B. Smith.

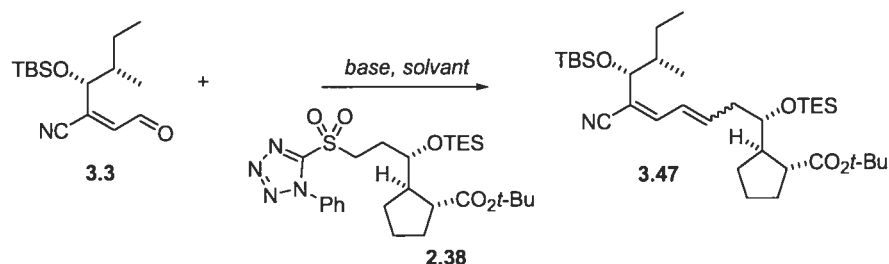
### III.4 Réactions de Julia modèles pour la synthèse du cyanodiène *Z/E*.

Ayant l'aldéhyde **3.3** ainsi que les sulfones **2.37** et **2.38** en main, les réactions de Julia ont été effectuées afin de déterminer si le couplage pouvait être réalisé avec un bon rendement. À notre grande satisfaction, le couplage de l'aldéhyde **3.3** avec la sulfone **2.37** a pu être réalisé en utilisant le KHMDS comme base dans le THF à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Schéma





Comme l'indique le tableau 3.1, le changement de solvant et de base n'a pu avoir presque pas d'effet sur le rapport *E/Z*, seul le changement de base de KHMDS à NaHMDS a permis d'augmenter très légèrement le rapport à 2.4:1. Tel que mentionné précédemment, les réactions de Julia employant les sulfones BT nécessitent des conditions de Barbier, soit l'addition de la base sur une solution de la sulfone et de l'aldéhyde. Pour tenter d'augmenter le rapport *E/Z*, je me suis donc tourné vers les sulfones de phényltétrazole (PT), tel que montré au tableau 3.2.



base	solvant	rapport <i>E/Z</i> <sup>b</sup>
KHMDS <sup>a</sup>	THF, -78 °C	1.7:1
KHMDS	THF, -78 °C	3:1
NaHMDS	THF, -78 °C	5:1
<b>NaHMDS</b>	<b>THF, 15-crown-5, -78 °C</b>	<b>6:1</b>

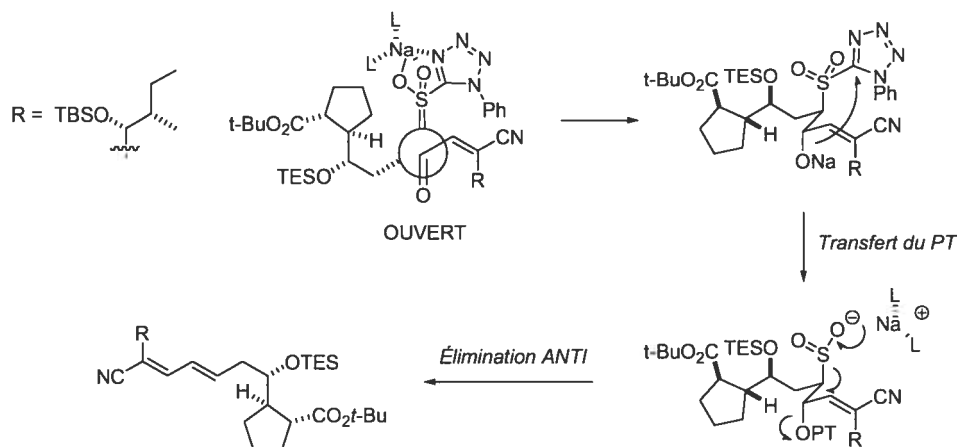
<sup>a</sup> base ajoutée à une solution de **3.3** et **2.38**

<sup>b</sup> déterminé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H à 400 MHz

**Tableau 3.2.** Optimisation du rapport *E/Z* pour la sulfone phényle tétrazole (PT).

Évidemment, beaucoup d'autres conditions ont été essayées et le tableau 3.2 ne constitue qu'un court résumé. Avec le changement de sulfone BT à PT, il a donc été possible d'augmenter le rapport *E/Z* à 6:1. La meilleure condition obtenue était celle employant le NaHMDS et l'éther couronne 15-crown-5. Cet éther couronne agit à titre d'agent complexant des ions de sodium. Rappelons que pour obtenir une excellente sélectivité *E/Z*, il est important d'être en condition hautement complexante. En étant dans un solvant complexant (THF) et l'ajout d'un agent complexant tel qu'un éther couronne, l'état de transition ouvert se trouverait favorisé. Les états de transitions possibles sont représentés au schéma 3.14.

## Conditions complexantes



## Conditions non-complexantes

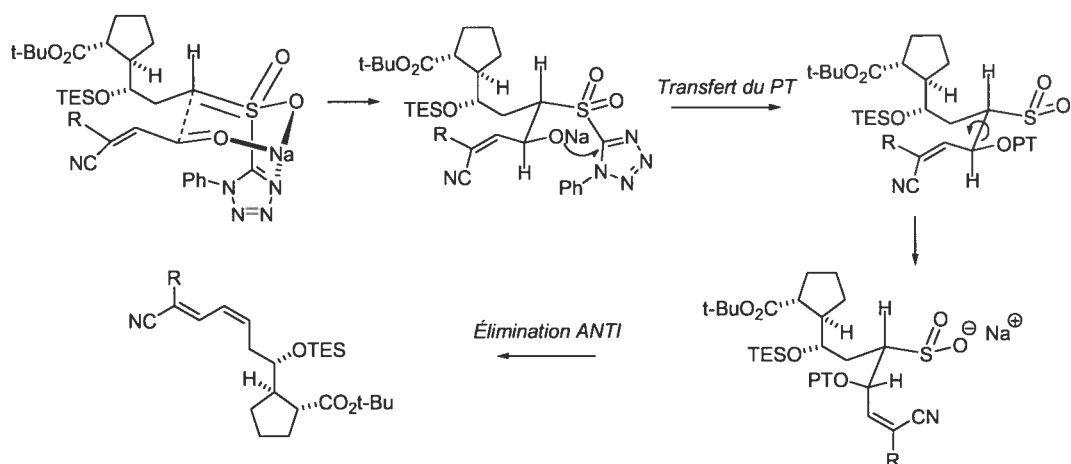
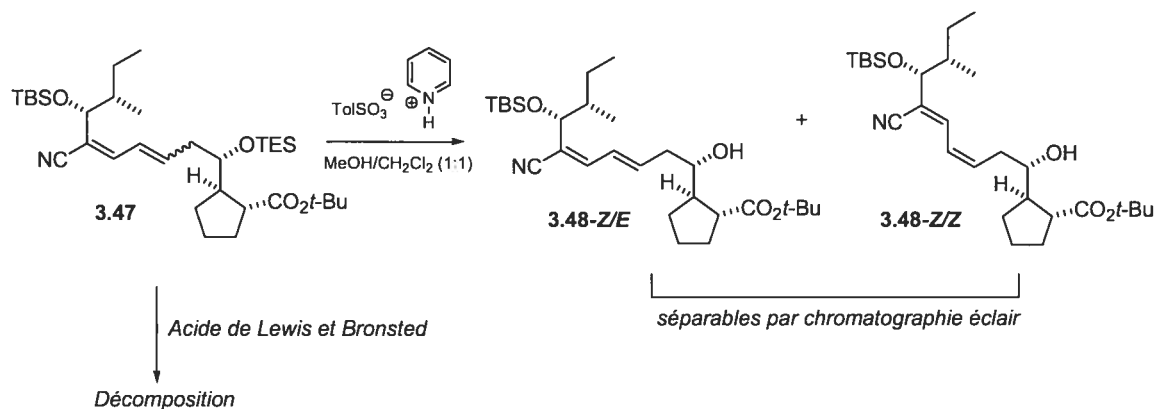


Schéma 3.14. États de transition possible pour la réaction de Julia modifiée.

Compte tenu de la similitude entre l'aldéhyde modèle **3.3** et le fragment véritable, il est raisonnable d'être optimiste quant à la sélectivité *E/Z* que nous obtiendrons lors du couplage de Julia "officiel". Étant donnée la disponibilité du produit de couplage modèle, j'ai pu procéder à des tentatives de déprotection pour tester la stabilité du cyanodiène *Z/E*. En effet, pour terminer notre synthèse totale avec succès, le groupement TES devra être enlevé en présence des groupements TBS. Également, l'ester *tert*-butylique sur le motif cyclopentane devra être clivé à la toute fin de la synthèse. Pour ce faire, il a été possible d'enlever le groupement TES secondaire de **3.47** en présence du groupement TBS allylique avec une quantité catalytique de PPTS dans une mélange de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à

t.p. pour donner le mélange d'isomères **3.48-Z/E** et **3.48-Z/Z** qui furent séparables par chromatographie éclair (Schéma 3.15). Cependant, toutes les conditions essayées pour cliver l'ester *tert*-butylique de **3.47** (acide de Brønsted et Lewis) ont mené à la décomposition du produit de départ. C'est au moment de cet échec que j'ai entrepris la synthèse d'une sulfone contenant un groupement TMSE (déprotégeable par F<sup>-</sup>) en remplacement de l'ester *tert*-butylique (chapitre 2).



**Schéma 3.15.** Déprotection modèle du cyanodiène **3.47**.

Le travail inclut dans ce chapitre a servi à optimiser les conditions pour la poursuite de notre synthèse totale qui est exposée au chapitre 4.

### III.5 Références

- 1) Isolation: Kato, Y.; Fusetano, N.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. "Calyculin A, a Novel Antitumor Metabolite from the Marine Sponge *Discodermia calyx*" *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2780-2781; Synthèse totale: Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. "Total Synthesis of (+)-Calyculin A" *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.
- 2) Fleming, F. F. "Nitrile-Containing Natural Products" *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597-606.
- 3) Duffey, M. O.; LeTiran, A.; Morken, J. P. "Enantioselective Total Synthesis of Borrelidin" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1458-1459 et 12666-12666.
- 4) Vong, B. G.; Kim, S. H.; Abraham, S.; Theodorakis, E. A. " Stereoselective Total Synthesis of (-)-Borrelidin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3947-3951.
- 5) Blakemore, P. R. "The Modified Julia Olefination: Alkene Synthesis via the Condensation of Metallated Heteroarylalkylsulfones with Carbonyl Compounds" *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1.* **2002**, 2563-2585.
- 6) Hanessian, S.; Yang, Y.; Giroux, S.; Mascitti, V.; Ma, J.; Raepfel, F. "Application of Conformation Design in Acyclic Stereoselection : Total Synthesis of Borrelidin as the Crystalline Benzene Solvate" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13784-13792.
- 7) Kobayashi, J.; Itagaki, F.; Shigemori, I.; Takao, T.; Shimonishi, S. "Keramamides E, G, H and J, New Cyclic Peptides Containing an Oxazole or a Thiazole Ring from a *Theonella* Sponge" *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 2525-2532.
- 8) Mitsunobu, O. "The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products" *Synthesis*, **1981**, 1-28.

- 9) Martin, S. F.; Dodge, J. A. "Efficacious Modification of the Mitsunobu Reaction for Inversions of Sterically Hindered Secondary Alcohols" *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017-3020.
- 10) Dodge, J. A.; Trujillo, J. I.; Presnell, M. "Effect of the Acidic Component on the Mitsunobu Inversion of Sterically Hindered Alcohol" *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 234-236.
- 11) Pour une revue sur les cyanohydrines voir: Gregory, R. J. H. "Cyanohydrins in Nature and the Laboratory: Biology, Preparations, and Synthetic Applications" *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649-3682.
- 12) Dess, D. B.; Martin, J. C. "Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary to Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones" *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- 13) Still, W. C.; Gennari, C. "Direct Synthesis of Z-Unsaturated Esters. A Useful Modification of the Horner-Emmons Olefination" *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.
- 14) Ratio déterminé par RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz.
- 15) Pour une revue sur la chimie des cyanocétones voir : Hünig, S.; Schaller, R. "The Chemistry of Acyl Cyanides" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 36-49.
- 16) Takayanagi, H. "Z-selective Formation of Trisubstituted  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Nitrile by the Horner-Emmons Reaction" *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1581-1584.
- 17) Takayanagi, H.; Kitano, Y.; Morinaka, Y. "Total Synthesis of Sarcophytol A, an Anticarcinogenic Marine Cembranoid" *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2700-2706.

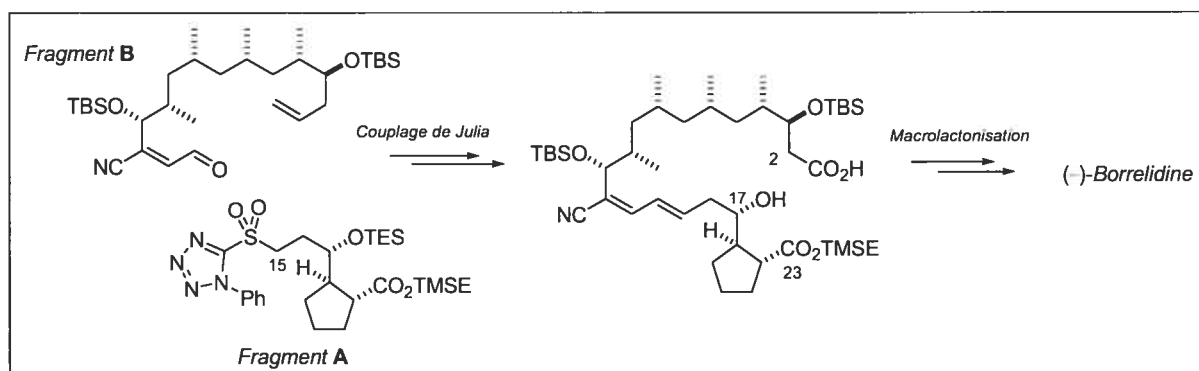
- 18) Julia, M.; Paris, J.-M. "Syntheses à l'aide de Sulfones V – Méthode de Synthèse Générale de Doubles Liaisons" *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833-4836.
- 19) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. "Use of Samarium Diiodide as an Alternative to Sodium/Mercury Amalgam in the Julia-Lythgoe Olefination" *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194-3204.
- 20) Il est également préférable d'isoler les dérivés acétylés pour l'obtention d'un rendement maximal, voir référence 5).
- 21) (a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. "A Direct Synthesis of Olefins by Reaction of Carbonyl Compounds with Lithio Derivatives of 2-[Alkyl- or (2' Alkenyl)- or Benzyl-Sulfonyl]-Benzothiazoles" *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175-1178; (b) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, S. A.; Ruel, O. "Stereochemistry of Direct Olefin Formation from Carbonyl Compounds and Lithiated Heterocyclic Sulfones" *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856-878; voir également: Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. "Stéréochimie de la Formation des Oléfines à partir de  $\beta$ -Hydroxy-sulfones Hétérocycliques *anti* et *syn*" *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336-357.
- 22) Levy, A. A.; Rains, H. C.; Smiles, S. "Rearrangement of hydroxysulfones.1." *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264-3269.
- 23) Charette, A. B.; Lebel, H. "Enantioselective Total Synthesis of (+)-U-106305" *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327-10328.
- 24) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. "A Stereoselective Synthesis of trans-1,2-Disubstituted Alkenes Based on the Condensation of Aldehydes with Metallated 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl Sulfones" *Synlett*, **1998**, 26-28.
- 25) Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. "1-*tert*-Butyl-1H-tetrazol-5-yl Sulfones in the Modified Julia Olefination" *Synlett*, **2000**, 365-366.

- 26) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. "Metathesis Reactions in Total Synthesis" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.
- 27) Hanessian, S.; Ugolini, A.; Dubé D.; Hodges, P. J.; André, C. "Synthesis of (+)-Avermectin B<sub>1a</sub>" *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2776-2778.
- 28) Evans, D. A.; Kaldor, S. W.; Jones, T. K.; Clardy, J.; Stout, T. J. "Total Synthesis of the Macrolide Antibiotic Cytoovaricin" *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001-7031.
- 29) Hanessian, S.; Cooke, N. G.; DeHoff, B.; Sakito, Y. "The Total Synthesis of (+)-Ionomycin" *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5276-5290.
- 30) Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R. "Total Synthesis of Polyether Antibiotic Ionomycin" *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290-5313.
- 31) Lautens, M.; Colucci, J. T.; Hiebert, S.; Smith, N. D.; Bouchain, G. "Total Synthesis of Ionomycin Using Ring-Opening Strategies" *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1879-1882.
- 32) Smith, N. D.; Kocienski, P. J.; Street, S. D. A. "A Synthesis of (+)-Herboxidiene A" *Synthesis*, **1996**, 652-666.
- 33) Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. "An Expedient Approach to *E,Z*-dienes Using the Julia Olefination" *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5149-5153 et 6619.
- 34) Pour l'utilisation des pyridyles sulfones pour la synthèse d'oléfines *Z* avec des sulfones aromatiques, voir la référence 21 (b)
- 35) Smith III, A. B.; Brandt, B. M. "Total Synthesis of (-)-Callystatin A" *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1685-1688.



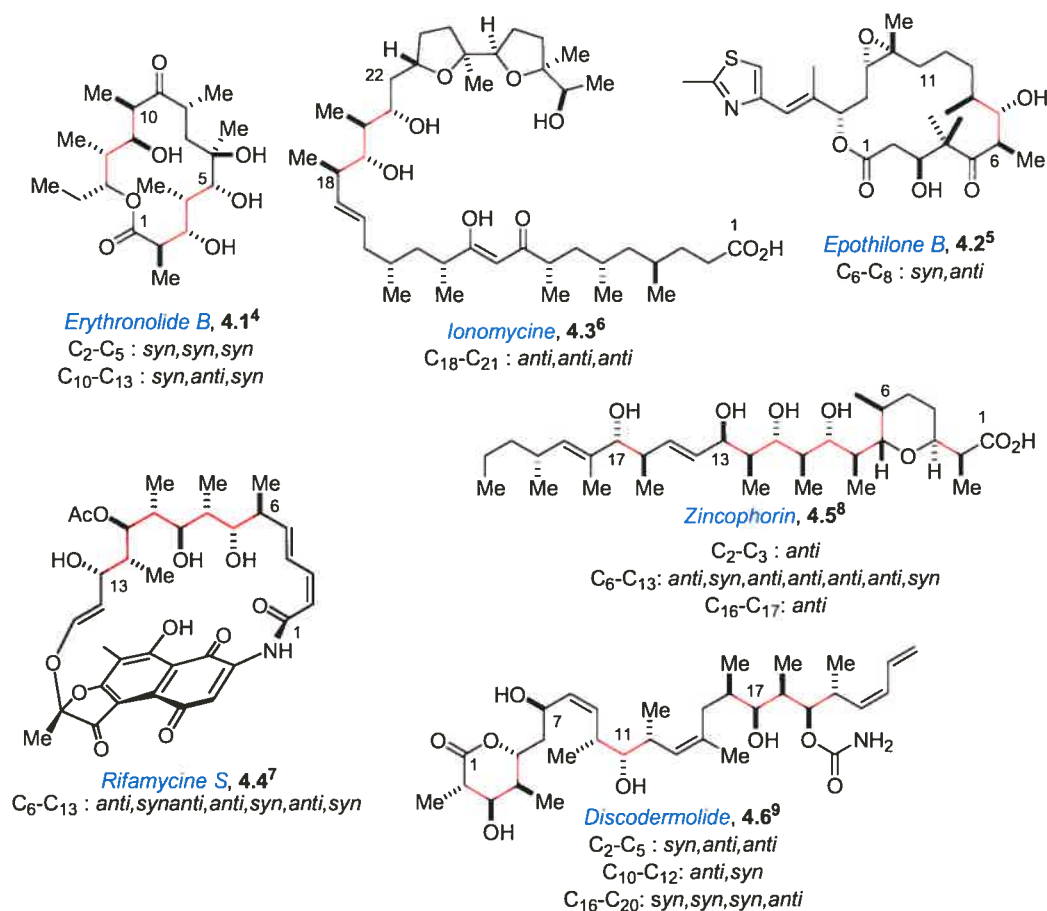
## CHAPITRE IV

Achèvement de la synthèse totale de la borrelidine et analyse conformationnelle



## IV.1 Introduction

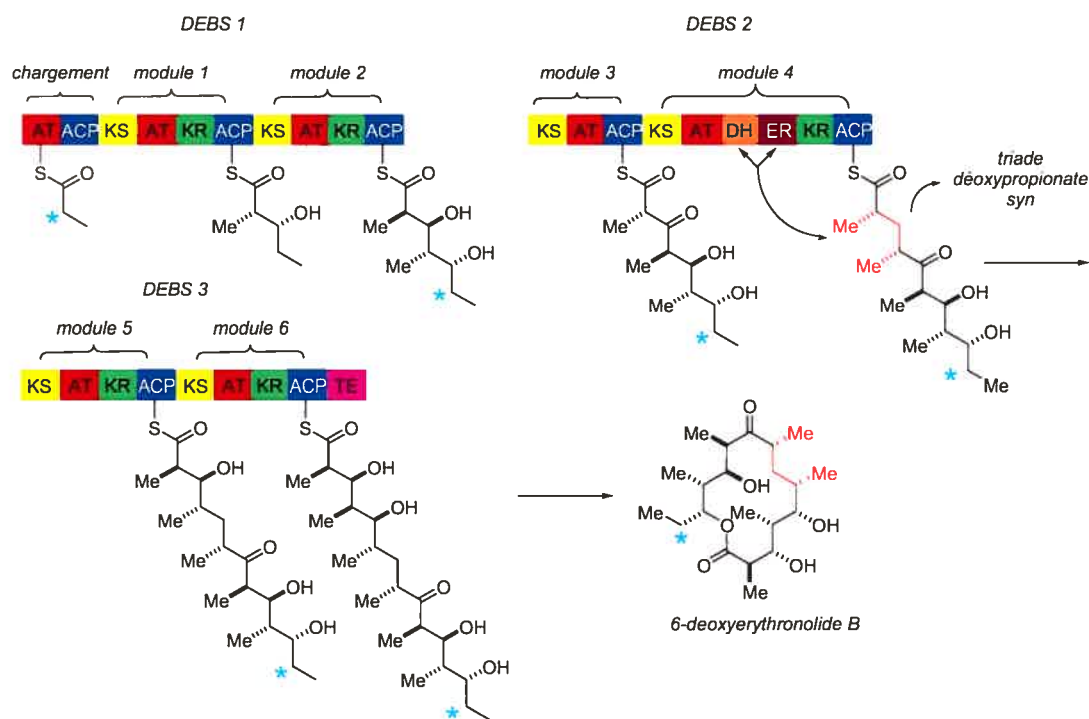
Depuis près d'un demi siècle, de nombreux produits naturels contenant des unités polypropionates ont été isolés.<sup>1</sup> Ces produits peuvent contenir trois différents types de triades propionates, soit *syn-syn*, *anti-syn* et *anti-anti*. Ces triades se retrouvent tant dans des macrolactones et macrolactames (4.1, 4.2 et 4.4) que dans des chaînes acycliques (4.3, 4.5 et 4.6). Étant donné que la plupart de ces produits présentent non seulement des activités biologiques intéressantes,<sup>2</sup> mais aussi des défis synthétiques imposants, de nombreux groupes de recherche se sont embarqués dans la synthèse totale de ces produits naturels.<sup>3</sup> Quelques exemples représentatifs sont exposés à la figure 4.1.



**Figure 4.1.** Quelques exemples de produits naturels contenant des unités propionates.

La biosynthèse des propionates est un processus très simple, ce qui est paradoxal compte tenu de la complexité des produits formés. Le produit naturel dont la biosynthèse a été le plus largement étudié est le 6-déoxyérythronolide B.<sup>10</sup> La biosynthèse de ce

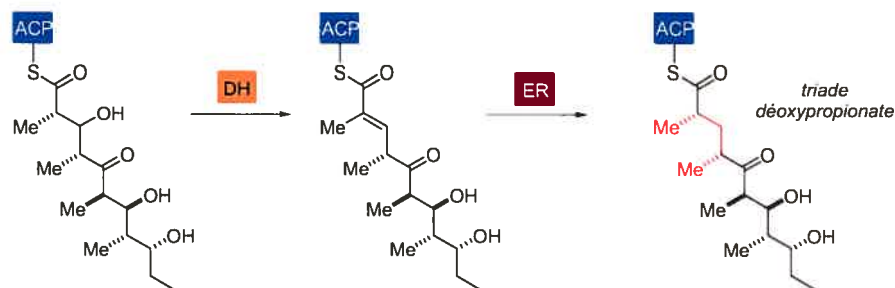
produit naturel est exposée en détail à la figure 4.2. Celle-ci implique toutes les étapes biosynthétiques classiques retrouvées dans presque tous les produits propionates. Trois protéines DEBS-1, DEBS-2 et DEBS-3 sont requises pour effectuer les six allongements de chaîne (condensation de Méthylmalonyl-CoA) requis pour la synthèse de la macrolactone à 14 membres. Chacune de ces protéines est responsable de deux cycles d'allongements de chaîne. Ces étapes (ou cycles) d'allongements sont appelés modules 1 à 6. Chaque protéine possède des domaines nommés d'après leur fonction enzymatique, (non-traduits); *AT*: *Acyl Transferase*; *ACP*: *Acyl Carrier Protein*; *KS*:  $\beta$ -*Keto-Synthetase*; *KR*:  $\beta$ -*Keto-Reductase*; *DH*: *DeHydratase*; *ER*: *Enoyl-Reductase*; *TE*: *ThioEsterase* (Figure 4.2).



*Remarque:* La taille des domaines illustrés par le code couleur n'est uniforme que pour la simplicité, et n'est nullement représentative du nombre réel de résidus d'acides aminés associés à ces domaines.

**Figure 4.2.** Biosynthèse de la 6-déoxyérythronolide B.

À l'intérieur du module 4, deux domaines absents (ou inactifs) dans les cinq autres modules interviennent dans la biosynthèse. Ces deux modules sont: la déhydratase (orange) suivi de l'énoyl-réductase. Lorsque ces deux domaines opèrent un à la suite de l'autre, une triade déoxypropionate est formée (Figure 4.3).

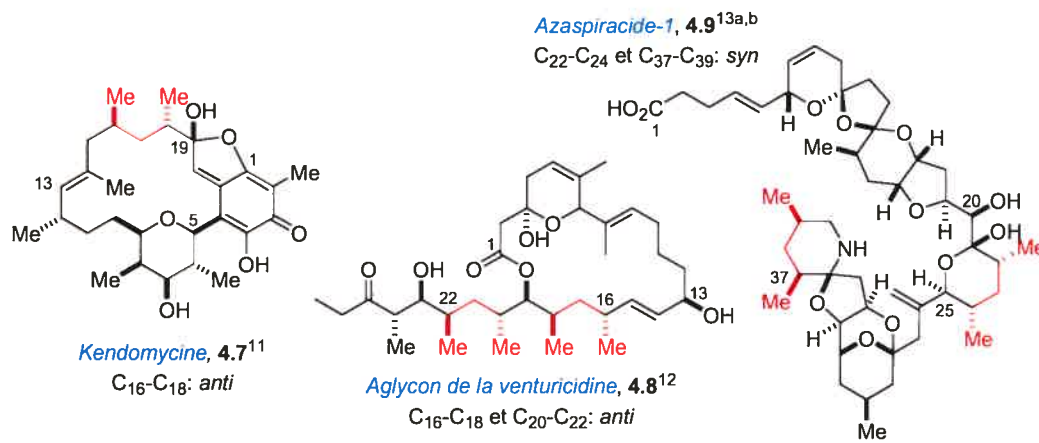


**Figure 4.3.** Formation biosynthétique d'une triade déoxypropionate.

Bien que ce processus soit rare comparativement à celui permettant la formation de triades propionates, un bon nombre de produits naturels déoxypropionates ont été isolés et ceci fera l'objet du prochain sous-chapitre.

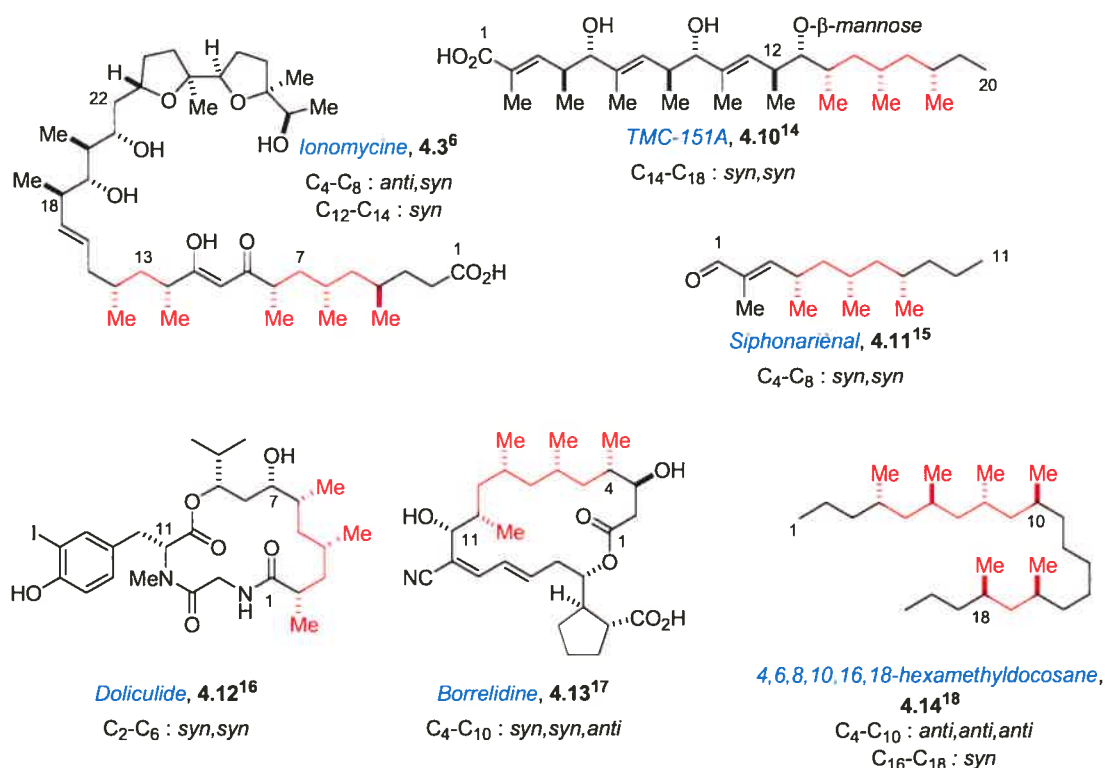
#### IV.2 Produits naturels contenant des unités déoxypropionates.

Comme mentionné ci-haut, plusieurs produits naturels déoxypropionates ont été isolés. La majeure partie de ces produits naturels ne contiennent qu'une triade déoxypropionate, qui se retrouve tant dans des chaînes acycliques qu'à l'intérieur d'un motif cyclique. Évidemment, un nombre beaucoup moins important de ces produits (< 20) contiennent deux triades consécutives. Jusqu'à ce jour (septembre 2006), seuls deux produits naturels contenant 3 triades déoxypropionates consécutives ont été isolés. Il s'agit de la borrelidine **4.13** et de la 4,6,8,10,16,18-hexaméthyl-docosane **4.14**. Kendomycine **4.7**<sup>11</sup>, l'aglycon de la venturicine **4.8**<sup>12</sup> et l'azaspiracide-1 **4.9**<sup>13</sup> sont des exemples de molécules complexes ayant des triades déoxypropionates isolées non-consécutives (Figure 4.4).



**Figure 4.4.** Produits naturels contenant des triades déoxypropionates non-consécutives.

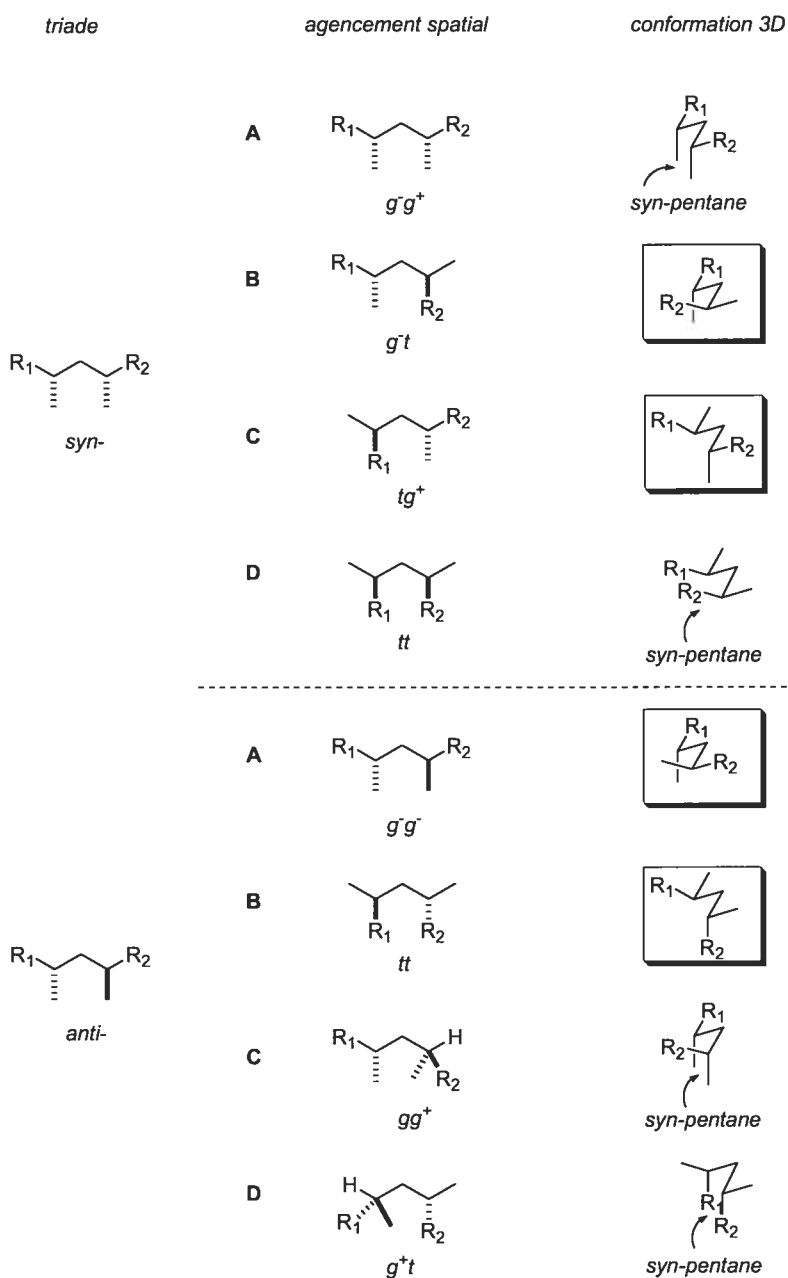
Si deux cycles consécutifs biosynthétiques impliquant une déshydratase et une énoyle-réductase ont lieu, alors un produit naturel ayant deux triades contigües sera formé. Bien que ce cas soit rare, certaines molécules contenant deux triades contigües ont été isolées. L'ionomycine **4.3**,<sup>6</sup> le TMC-151A **4.10**,<sup>14</sup> la famille du siphonariénel **4.11**,<sup>15</sup> la doliculide **4.12**,<sup>16</sup> la borrelidine **4.13**<sup>17</sup> et la 4,6,8,10,16,18-hexaméthyl-docosane **4.14**<sup>18</sup> sont des exemples de produits naturels contenant deux triades consécutives (trois pour **4.13** et **4.14**, Figure 4.5).



**Figure 4.5.** Produits naturels contenant deux (ou trois) triades déoxypropionates consécutives.

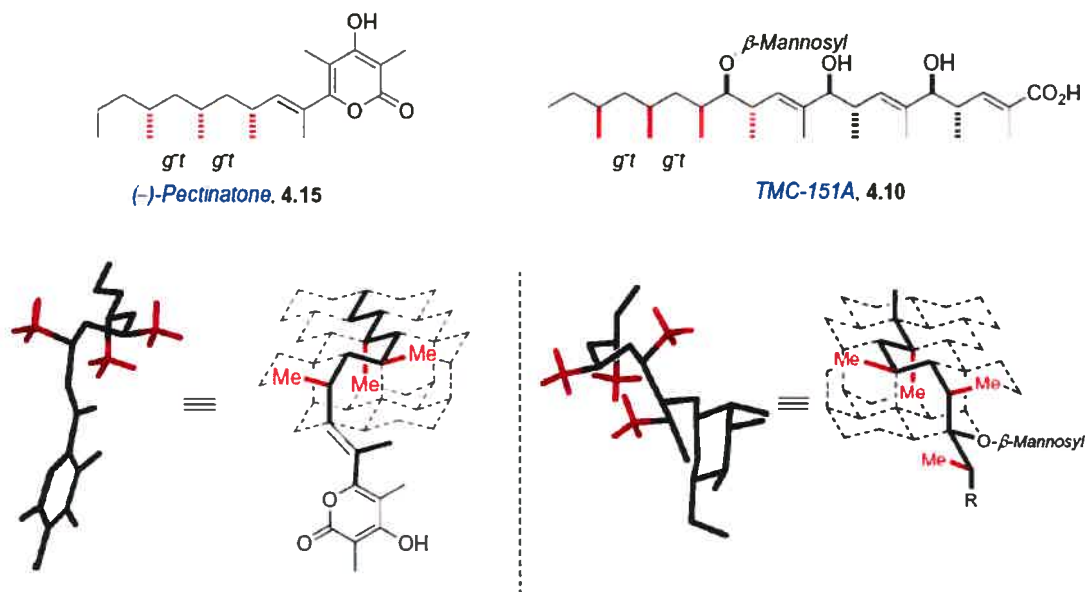
Même s'il existe deux possibilités d'arrangements pour une triade déoxypropionate donnée (*syn* et *anti*), la majeure partie des produits naturels contiennent des triades *syn*. Toutefois, la prépondérance naturelle des triades *syn* n'est pas comprise parfaitement. Il est clair cependant que la plupart des chaînes déoxypropionates s'organisent spatialement de manière à éviter les interactions défavorables possibles entre les substituants *C*-méthyles. Une triade, en tant que telle, peut adopter plusieurs

conformations favorisées exemptes d'interactions de type *syn*-pentane. Rappelons que les interactions *syn*-pentane sont des interactions d'environ 15.4 kJ/mol,<sup>20</sup> ce qui serait énormément déstabilisant au sein d'une molécule sensible, telle qu'une macrolactone comme la borrelidine (*vide infra*). Dans le cas d'une triade *syn*, les arrangements (**B**,  $g^-t$ ) et (**C**,  $tg^+$ ) (Figure 4.6) sont exemptes d'interactions *syn*-pentane et par le fait même, favorisés. Pour le cas *anti*, les conformations (**A**,  $g^-g^-$ ) et (**B**,  $tt$ ) sont favorisées.<sup>21</sup>



**Figure 4.6.** Les quatre conformations possibles pour une triade *syn* et *anti*.

Les arrangements *syn* (**B**,  $g\bar{t}$ ) sont retrouvés dans plusieurs structures cristallographiques de produits naturels tels que dans la (-)-pectinatone **4.15**<sup>22</sup> et le TMC-151A **4.10**<sup>14</sup> (Figure 4.7).



**Figure 4.7.** Superpositions de structures cristallographiques de la (-)-pectinatone **4.15** et du TMC-151A **4.10** sur une lattice de type “diamant.” *Note: Nous avons décidé d'utiliser les lattices de type “diamant” pour aider à la visualisation des chaînes déoxypropionates en trois dimensions. Ce concept a été largement utilisé pour la visualisation de macromolécules dans les années 70.*<sup>19</sup>

Il est possible de constater qu'autant dans la pectinatone que dans le TMC-151A, la chaîne déoxypropionate s'arrange de façon à minimiser les interactions *syn*-pentane et *gauche*-butane entre les groupements *C*-méthyles et le restant de la chaîne elle-même. Si l'on transposait ceci à une macromolécule, comme un polymère isotactique, on observerait une chaîne en forme d'hélice. En effet, les études préliminaires de Natta<sup>23</sup> ont démontré que les polymères isotactiques cristallisent de façon hélicoïdale.

Compte tenu du puissant arsenal de réactions chimiques dont nous disposons aujourd'hui, il n'est pas très compliqué de synthétiser une triade déoxypropionate. Cependant, les méthodes efficaces et itératives pour la synthèse de triades successives sont beaucoup plus rares. Le prochain sous-chapitre sera consacré aux méthodologies synthétiques permettant d'obtenir des chaînes déoxypropionates.

### IV.3 Méthodes itératives pour la synthèse de composés déoxypropionates.

Étant donné qu'un énorme éventail de méthodologies (ou combinaisons de méthodologies) peut être utilisé pour synthétiser des unités déoxypropionates (*syn* ou *anti*), cette section de chapitre sera concentrée sur les méthodes de synthèses directes. La plupart de ces *méthodes directes* font appel à des protocoles itératifs.<sup>24</sup> Ces méthodes de synthèse seront exposées exhaustivement une à une et leurs applications, s'il y a lieu, seront mentionnées.

#### IV.3.1 Additions conjuguées médiées par un auxiliaire chiral (Oppolzer).

En 1986, le groupe d'Oppolzer a rapporté l'addition d'organocuvreux sur des énoates portant un dérivé camphré comme auxiliaire chiral (Schéma 4.1).<sup>25</sup> Cette méthode peut permettre l'élaboration de chaînes contenant tant des triades *syn* qu'*anti* étant donné que l'auxiliaire chiral  $X_a$ , le (+)-10-dicyclohexylesulfamoyle-L-isobornéol, et son énantiomère  $X_b$ , sont commercialement disponibles.<sup>26</sup> En effet, l'addition du réactif organocuvreux **4.15** sur l'énoate **4.16** donne l'ester **4.17** avec une configuration *anti* pour la triade générée. Bien que le réactif organocuvreux **4.15** possède déjà un groupement C-méthyle chiral, il s'agit d'une construction de chaîne itérative puisque, chaque étape d'additions d'organocuvreux génère un centre chiral de la chaîne déoxypropionate. De même, l'addition du réactif  $MeCuBF_3$  sur les énoates **4.19** et **4.20** donne les esters **4.21** et **4.22** avec une configuration *anti,anti* et *anti,syn* respectivement. Oppolzer a proposé que ces additions se font sur la face la moins encombrée des énoates (face *si* pour  $X_a$ , face *re* pour  $X_b$ ) placés en conformations *s-trans* (Schéma 4.1, en bleu).<sup>27</sup> La méthodologie présentée a été utilisée par Oppolzer pour une confirmation négative de la structure de la norpectinatone.<sup>25</sup>



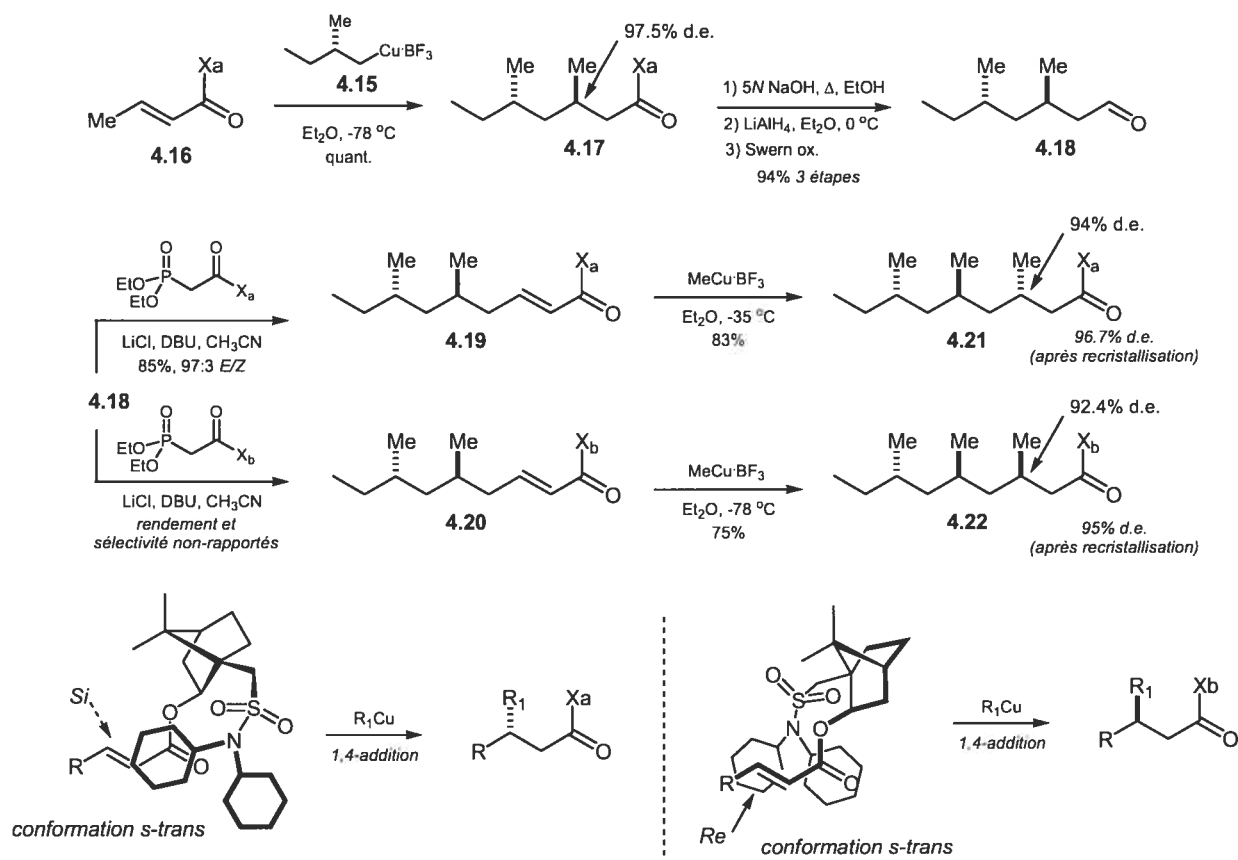


Schéma 4.1. Méthodologie de Oppolzer (1986)

#### IV.3.2 Additions conjuguées médiées par un auxiliaire chiral (Williams).

La méthode de Williams,<sup>28</sup> fortement inspirée de celle d'Oppolzer, fait appel au même type de réactifs, soit les organocuvreux (couramment appelés réactif de Yamamoto).<sup>29</sup> La principale différence entre les deux méthodologies est l'accepteur de Michael. Contrairement aux énoates dans la méthode d'Oppolzer, la présente méthode utilise des amides  $\alpha,\beta$ -insaturées contenant un auxiliaire chiral oxazolidinone.<sup>30</sup> Comme en fait foi la première étape du schéma 4.2, d'autres réactifs que le MeCuBF<sub>3</sub> peuvent être additionnés avec succès. Ainsi, 4.23 a été converti à l'adduit 4.24 avec le réactif *n*-PrCuBF<sub>3</sub> avec un rendement de 95%. Deux itérations supplémentaires ont permis d'obtenir 4.30. Toutefois, cette méthode a un désavantage, soit l'isomérisation photochimique requise pour obtenir un bon rapport *E,Z* après la réaction de Wittig (voir

4.25 → 4.27). Les synthèses totales de la capensifuranone et de l'*epi*-capensifuranone ont pu être réalisées en 5 étapes à partir de l'adduit *syn,syn* 4.30.

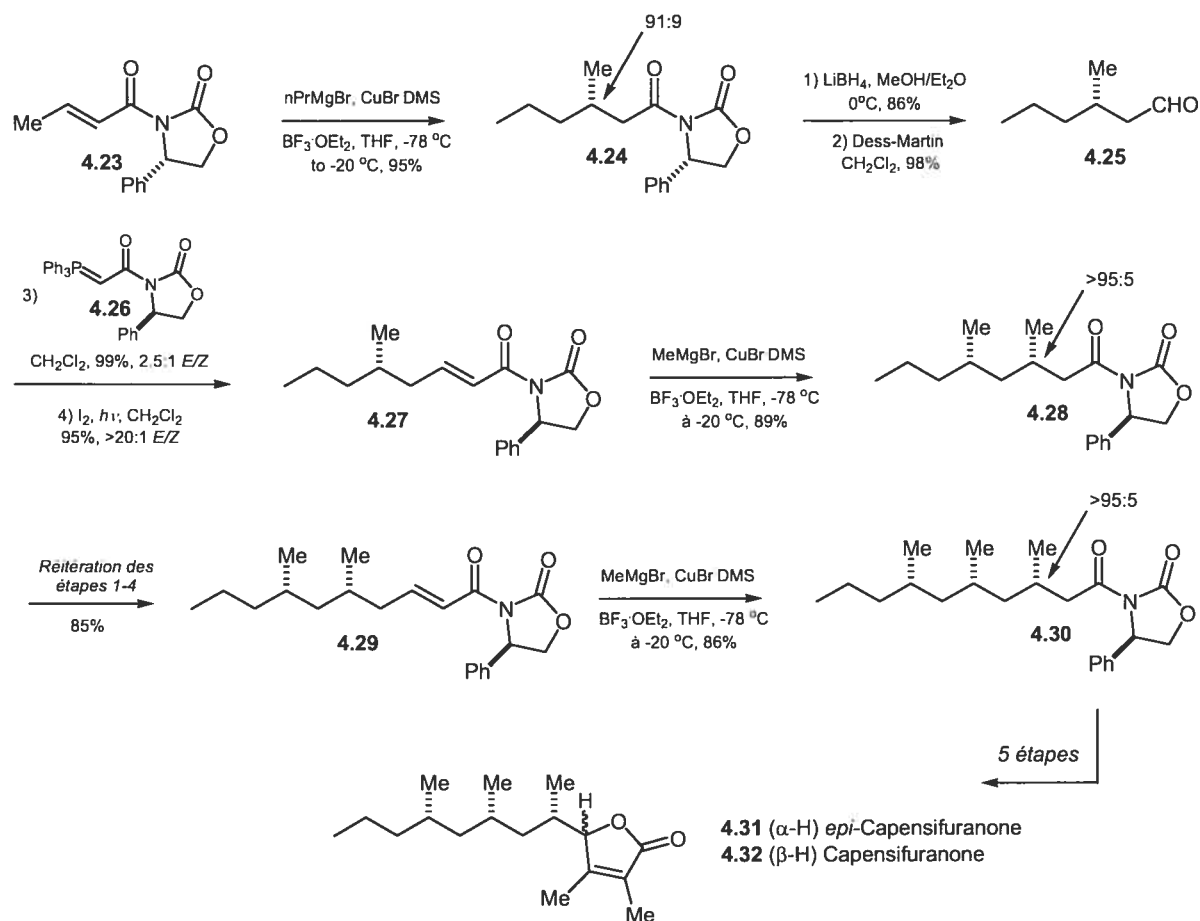
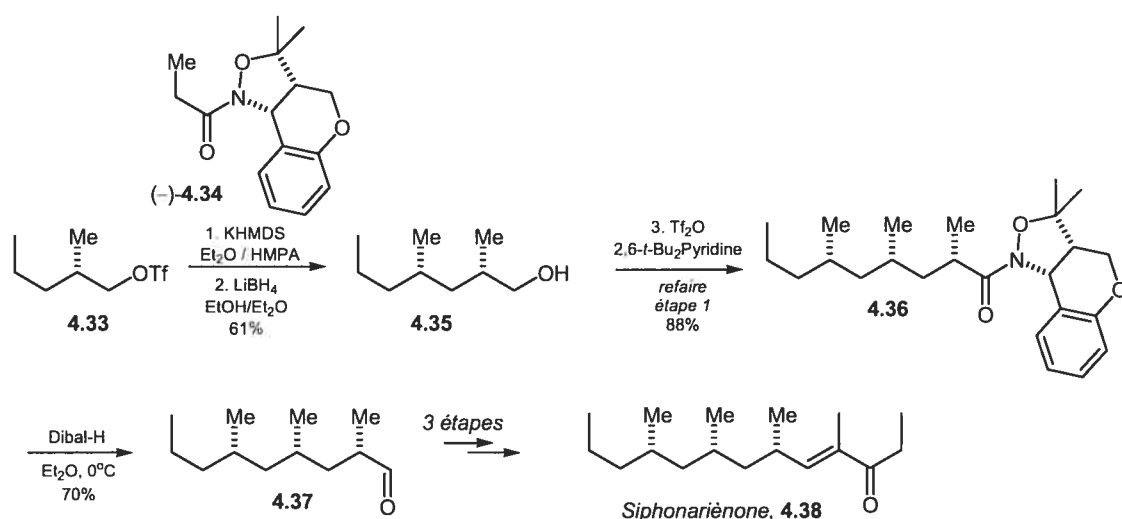


Schéma 4.2. Méthodologie de Williams.

#### IV.3.3 Alkylations d'énolates médiées par un auxiliaire chiral (Abiko, Masamune).

La méthode de Abiko et Masamune<sup>31</sup> (schéma 4.3), fait intervenir des alkylations asymétriques avec des dérivés triflates. Pour induire la stéréosélectivité, un auxiliaire chiral de d'isoxazolidine de benzopyrane est utilisé. Ce type d'auxiliaire chiral avait déjà été rapporté par Masamune pour des alkylations asymétriques avec des électrophiles activés tels le bromure de benzyle et le bromure d'allyle.<sup>32</sup> L'avantage de ce type d'auxiliaire chiral réside dans sa haute réactivité. En effet, Evans<sup>33</sup> avait déjà proposé ce type d'alkylation pour la synthèse de la chaîne déoxypropionate de l'ionomycine, mais, les énolates analogues dérivés d'auxiliaires chiraux oxazolidinones se sont avérés non-

réactifs. Cette méthode a été appliquée à la synthèse de la (+)-siphonariénone. Pour ce faire, (-)-**4.34** a été transformé en son énolate de potassium correspondant et celui-ci a été alkylé avec le dérivé triflate **4.33**. Le protocole de clivage réductif de l'auxiliaire chiral a permis non seulement d'isoler l'alcool **4.35**, mais aussi de récupérer l'auxiliaire. La conversion de **4.35** en son dérivé triflate et une deuxième itération du protocole ont conduit à l'adduit *syn,syn*-**4.36**. Ce dernier a été converti avec succès en quatre étapes triviales vers la (+)-siphonariénone **4.38**. Cette méthode est également très générale, car l'utilisation des deux auxiliaires chiraux permet la synthèse de triades tant *syn* qu'*anti* avec des diastéréosélectivités toujours supérieures à 98%.<sup>31</sup>



**Schéma 4.3.** Méthodologie de Abiko et Masamune.

#### IV.3.4 Alkylations d'énolates médiées par un auxiliaire chiral (Myers).

La méthode de Myers<sup>34</sup> est sans contredit la méthode la plus utilisée jusqu'à ce jour pour la synthèse de triades *syn* et *anti* déoxypropionates. La méthodologie de Myers n'est ni plus ni moins que l'application, de façon itérative, du protocole d'alkylations de dérivés pseudoéphédrine préalablement développé en 1994.<sup>35</sup> Fait intéressant à noter, les énolates générés lors de la déprotonation avec LDA sont assez réactifs pour être alkylés avec des électrophiles non-activés et aucun co-réactif tel que le HMPA (très toxique) est requis dans ces réactions. Le protocole est extrêmement général et avec la combinaison des deux énantiomères de l'auxiliaire pseudoéphédrine **4.39**, les adduits *syn,syn*-**4.43**, *anti,syn*-**4.43**, *anti,anti*-**4.43** et *syn,anti*-**4.43** ont tous pu être synthétisés avec des

rendements et des diastéréosélectivités très élevés. La méthodologie, telle que développée par Myers est exposée dans son ensemble au Schéma 4.4. Morken<sup>36</sup> et Theodorakis<sup>37</sup> ont tous deux utilisé cette méthodologie pour synthétiser partiellement la chaîne déoxypropionate de la borrelidine.

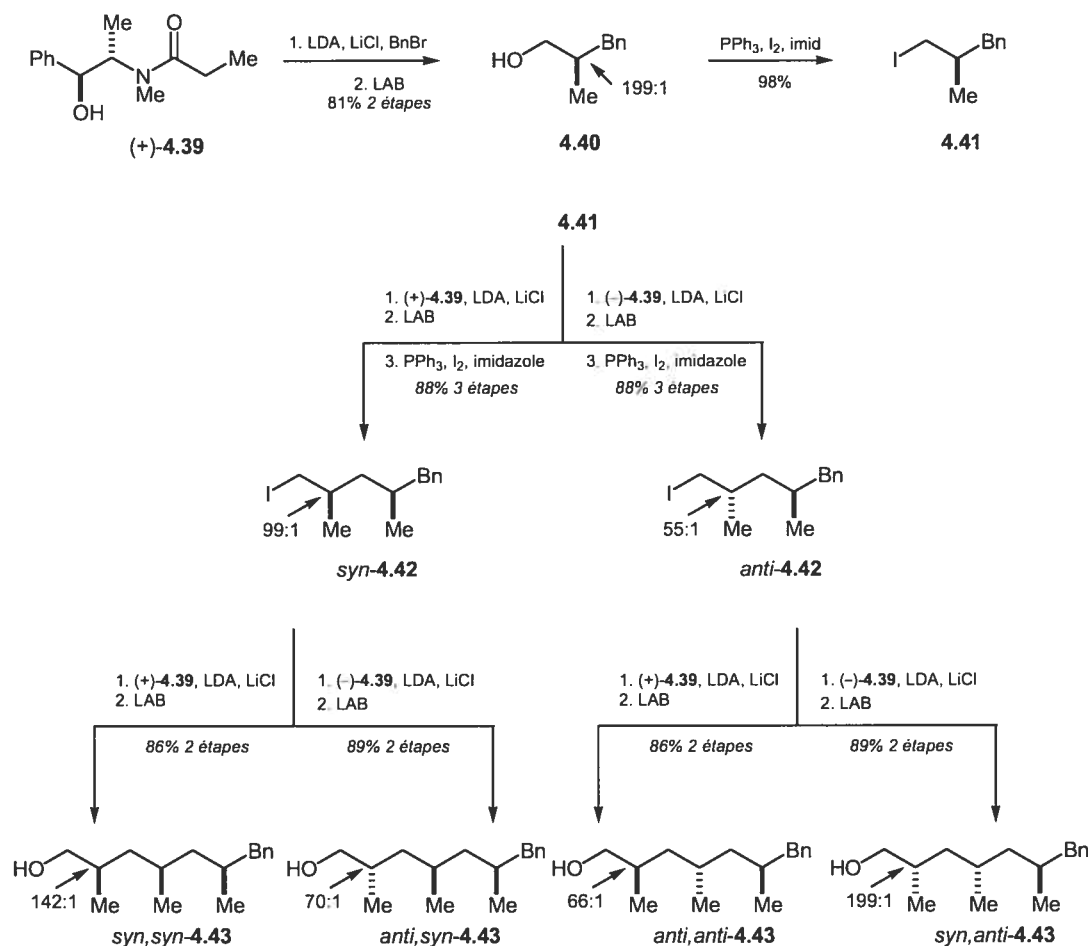


Schéma 4.4. Méthodologie de Myers.

#### IV.3.5 Alkylations d'aza-énolates médiées par un auxiliaire chiral. (Enders)

La méthode d'Enders<sup>38</sup> fait intervenir des alkylations d'aza-énolates générés via les hydrazones SAMP et RAMP. Tout comme pour le cas de Myers, cette méthode est l'application, de façon itérative, du protocole original d'Enders.<sup>39</sup> Les aza-énolates sont encore plus réactifs que les énolates dérivés des auxiliaires pseudoéphédrine de Myers.

En effet, les réactions d'alkylations se font à basse température ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) et celles-ci sont généralement complètes après seulement une heure. Un avantage de la méthode d'Enders est que l'électrophile (iodure) est généré *in-situ* par le déplacement  $S_N2$  du groupement nosyle (nitrobenzenesulfonyle). Ceci évite l'isolation des iodures d'alkyles primaires parfois volatiles. Après deux itérations avec l'hydrazone (S)-4.44, l'adduit *syn,syn*-4.46 a été isolé. Après le clivage de l'auxiliaire chiral de 4.47, l'aldéhyde 4.48 a été converti en trois étapes à la (+)-pectinatone *ent*-4.15. Bien que les deux énantiomères de 4.44 soient disponibles, Enders n'a jamais rapporté la synthèse de triades déoxypropionates *anti* jusqu'à ce jour. Il est à noter que le groupe de Nicolaou a utilisé ce protocole pour l'élaboration de la chaîne déoxypropionate de l'acide zaragozique A avant que ce protocole soit publié par Enders lui-même.<sup>40</sup>

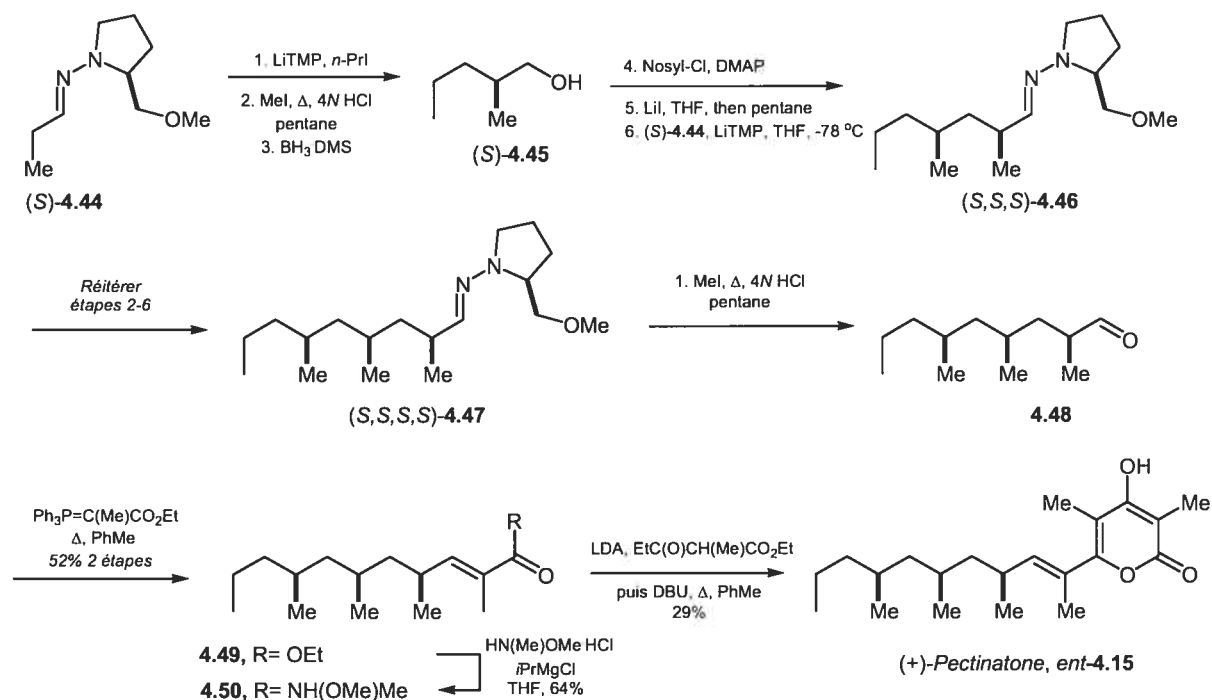


Schéma 4.5. Méthodologie d'Enders.

#### IV.3.6 Déplacements $S_N2'$ (Spino).

La première méthodologie avec déplacements  $S_N2'$  à avoir été publiée est celle du groupe de Spino (Schéma 4.6).<sup>41</sup> Ce protocole fait appel aux travaux antérieurs réalisés par ce groupe aux sujets des déplacements de carbonates allyliques *via* des additions de

cuprates selon le mode  $S_N2'$ .<sup>42</sup> Dans ce cas-ci, le carbonate allylique tertiaire **4.51** est attaqué par le cyanocuprate issue de la déprotonation de *t*BuOMe et l'oléfine trisubstituée **4.52** est isolée avec un rendement de 92% et une diastéréosélectivité de 426:1. À ce stade, une ozonolyse est requise pour séparer l'auxiliaire chiral (dérivé de la (-)-menthone) de la chaîne déoxypropionate en devenir, et ainsi obtenir **4.53** après l'iodination de l'alcool. La génération d'un réactif de cuprate dérivé de **4.53** suivi de son attaque de nouveau sur le carbonate **4.51** a donné **4.54** contenant une première triade déoxypropionate *syn*. La répétition du processus en utilisant le même carbonate allylique **4.51** a pu donner le composé *syn,syn*-**4.56** et à l'inverse, en utilisant l'énantiomère de **4.51** (dérivé de la (+)-menthone), le composé *anti,syn*-**4.56** a été isolé, et ce, avec des diastéréosélectivités supérieures à 99% dans les deux cas. La méthodologie a également été appliquée à la synthèse du segment C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub> de l'ionomycine **4.57**.

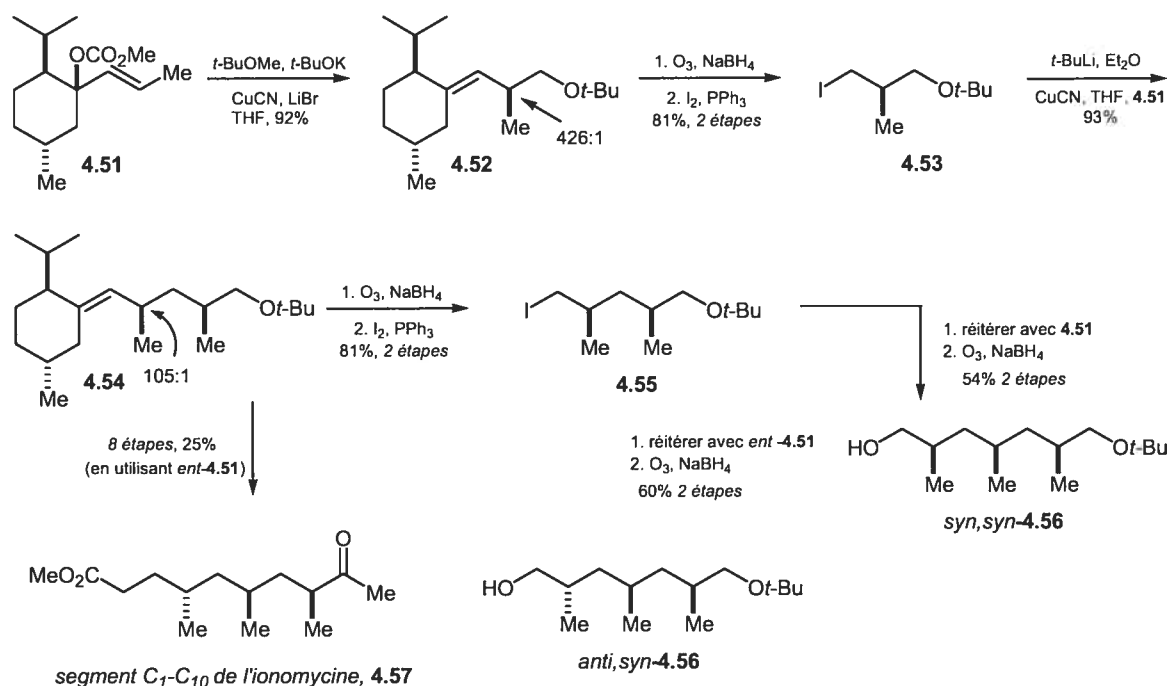


Schéma 4.6. Méthodologie de Spino.

### IV.3.7 Déplacements $S_N2'$ (Breit).

La méthode de synthèse des déoxypropionates de Breit<sup>43</sup> s'apparente à celle de Spino au sens où le nucléophile est un dérivé métallé contenant la chaîne (ou partie de la chaîne) déoxypropionate. Toutefois, plutôt qu'impliquer un déplacement de carbonate allylique tertiaire, cette méthode implique un déplacement  $S_N2'$  d'un acétate allylique chiral. La chiralité de cet acétate dicte la stéréochimie relative du groupement C-méthyle nouvellement formé. Ainsi, en utilisant indépendamment (*S*)-**4.58** ou (*R*)-**4.58**, les additions du réactif de Grignard **4.59** médiées par le CuBrDMS ont pu donner les oléfines *anti*-**4.60** et *syn*-**4.60** avec d'excellents rendements et diastéréosélectivités. La transformation de ces oléfines en 3 étapes vers un nouveau réactif de Grignard ( $O_3$ ,  $I_2$ , Mg) et la réitération du protocole de déplacement  $S_N2'$  avec les deux énantiomères ont permis d'isoler toutes les possibilités d'agencements de deux triades déoxypropionates consécutives (**4.61**, schéma 4.7). Le groupe de Breit a par la suite eu l'occasion d'appliquer cette méthodologie à la synthèse totale de 4,6,8,10,16,18-hexaméthylodocosane **4.14**.<sup>44</sup>

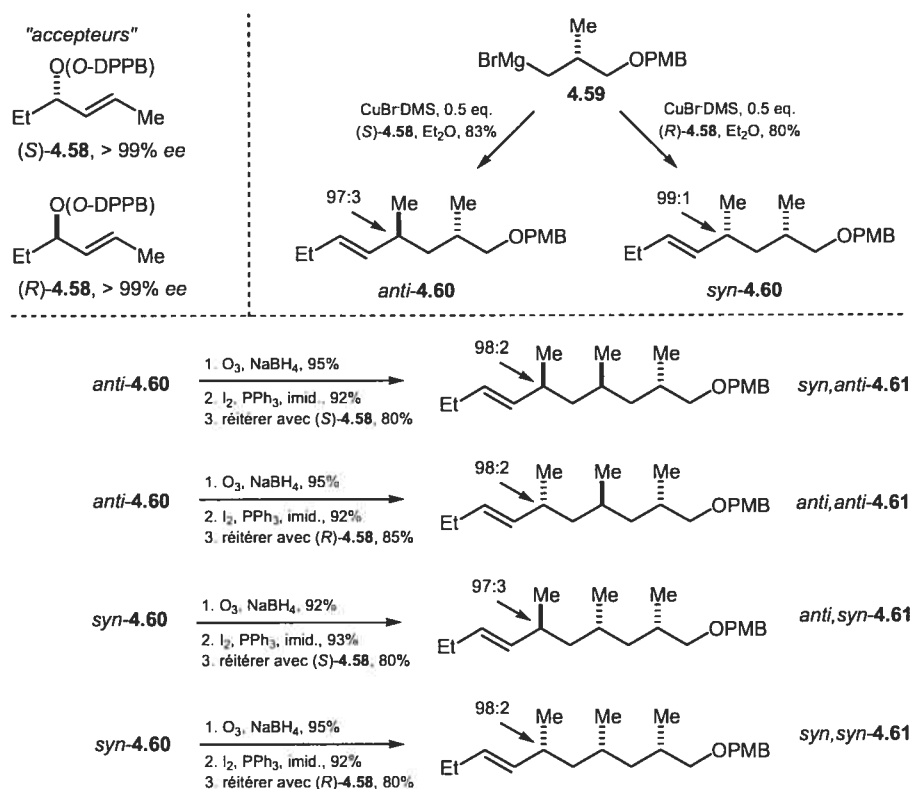


Schéma 4.7. Méthodologie de Breit.

### IV.3.8 Carboaluminations catalytiques et énantiosélective (Negishi).

La première méthode catalytique à avoir vu le jour a été celle de Negishi.<sup>45</sup> Le protocole de Negishi fait appel à des carboaluminations énantiosélectives catalysées par le zirconium (Appelée ZACA pour Zirconium-Catalyzed Asymmetric CarboAlumination, Schéma 4.8).<sup>46</sup> En utilisant un produit de départ non coûteux, tel le styrène **4.62**, trois itérations ont été nécessaires pour obtenir l'alcool **4.65** contenant un patron déoxypropionate *anti,syn*. Dix étapes supplémentaires furent requises pour élaborer le segment C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub> de l'ionomycine (**4.66**). De même, quatre itérations à partir du styrène ont permis d'obtenir l'alcool **4.67**, contenant le patron déoxypropionate *anti,syn,syn* requis pour la synthèse de la borrelidine. L'efficacité de ce protocole réside dans la possibilité de soit parachever la réaction avec de l'oxygène pour obtenir un alcool; soit introduire les réactifs nécessaires pour effectuer un couplage de Negishi<sup>47</sup> avec le bromure de vinyle pour obtenir un alcène terminal, qui peut être requis pour une carboalumination subséquente. La possibilité d'utiliser les deux énantiomères du catalyseur de zirconium permet également la synthèse de triades tant *syn* qu'*anti*.

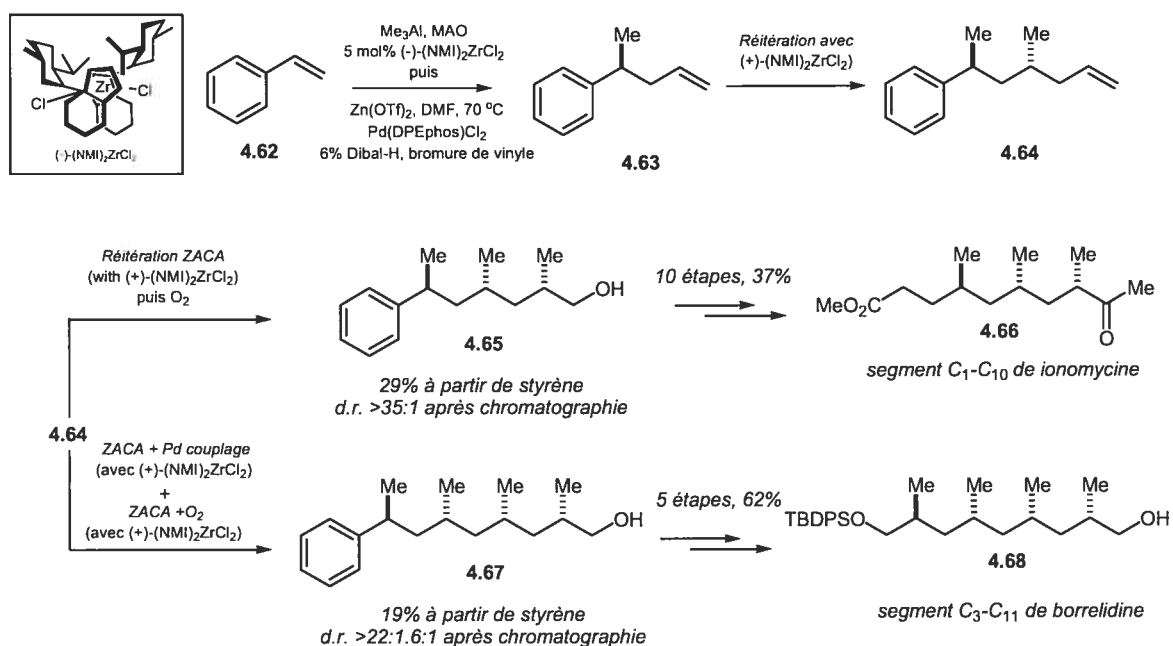


Schéma 4.8. Méthodologie de Negishi.



### IV.3.9 Additions 1,4 conjuguées catalytiques et énantiosélectives (Feringa).

La plus récente méthode de synthèse de composés déoxypropionates est celle développée par Minnaard et Feringa en 2005.<sup>48</sup> Cette méthodologie capitalise sur la réactivité accrue des thioénoates comparativement à leurs analogues oxygénés.<sup>49</sup> En effet, en utilisant une quantité catalytique de CuBrDMS (1 mol%) et 1.2 mol % de la *bis*-phosphine chirale (*R,S*)-Josiphos **4.70**, l'addition du MeMgBr sur **4.69** a pu donner le thioester **4.71** avec un excellent rendement de 92% et avec un *ee* de 95%. L'homologation en seulement deux étapes vers **4.72**, suivie de deux autres itérations du protocole, ont fourni **4.75** qui contient deux triades *syn,syn*. Seulement quatre étapes supplémentaires ont été requises pour compléter la synthèse totale de la lardolure (**4.77**). Évidemment, en utilisant la *bis*-phosphine énantiomère, la synthèse de triades déoxypropionates *anti* est tout aussi possible (**4.78** → **4.79**) (Schéma 4.9).

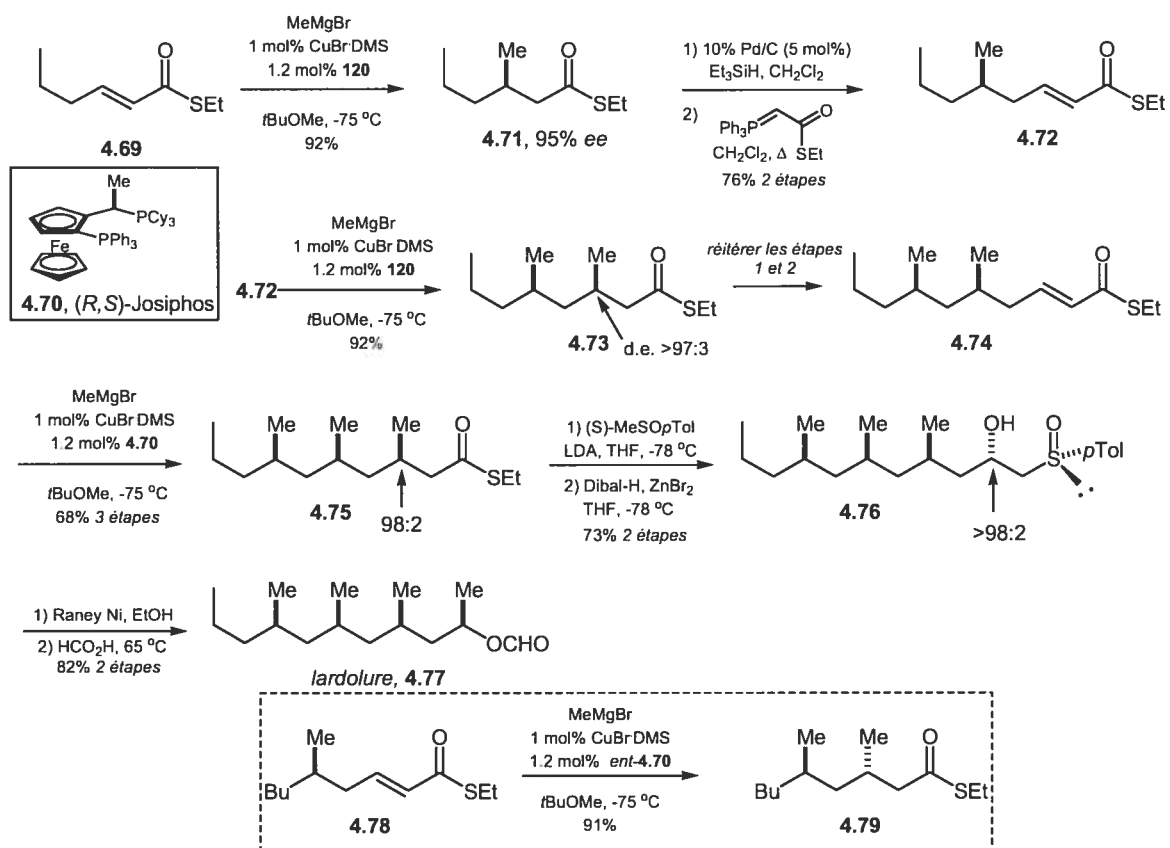


Schéma 4.9. Méthodologie de Feringa.

### IV.3.10 Cycles itératifs de cyclopropanations et ouvertures de cyclopropanes (Ghosh).

La méthode de Ghosh<sup>50</sup> consiste à l'application consécutive de deux méthodologies développées au sein du groupe de Charette. La cyclopropanation de l'alcool allylique **4.81** médiée par le dioxaborolane **4.82**,<sup>51</sup> a donné le cyclopropane **4.83** avec une diastéréosélectivité de 91%. À ce point, la transformation de l'alcool en iodure primaire suivi d'un traitement avec le *n*-BuLi a engendré une ouverture du cyclopropane<sup>52</sup> pour conduire à l'oléfine terminale **4.84** contenant une triade déoxypropionate *syn*. Une seconde itération du protocole a conduit à l'oléfine **4.87** contenant les deux triades *syn,syn* de la doliculide (**4.12**). D'ailleurs Ghosh a pu terminer la deuxième<sup>53</sup> synthèse totale de cette molécule en 38 étapes. Le seul défaut de ce protocole est l'utilisation de six étapes entre chaque itération. Étant donnée la versatilité de la cyclopropanation de Charette, il est clair que le protocole pourrait facilement être appliqué pour obtenir des triades déoxypropionates de configuration *anti* (Schéma 4.10).

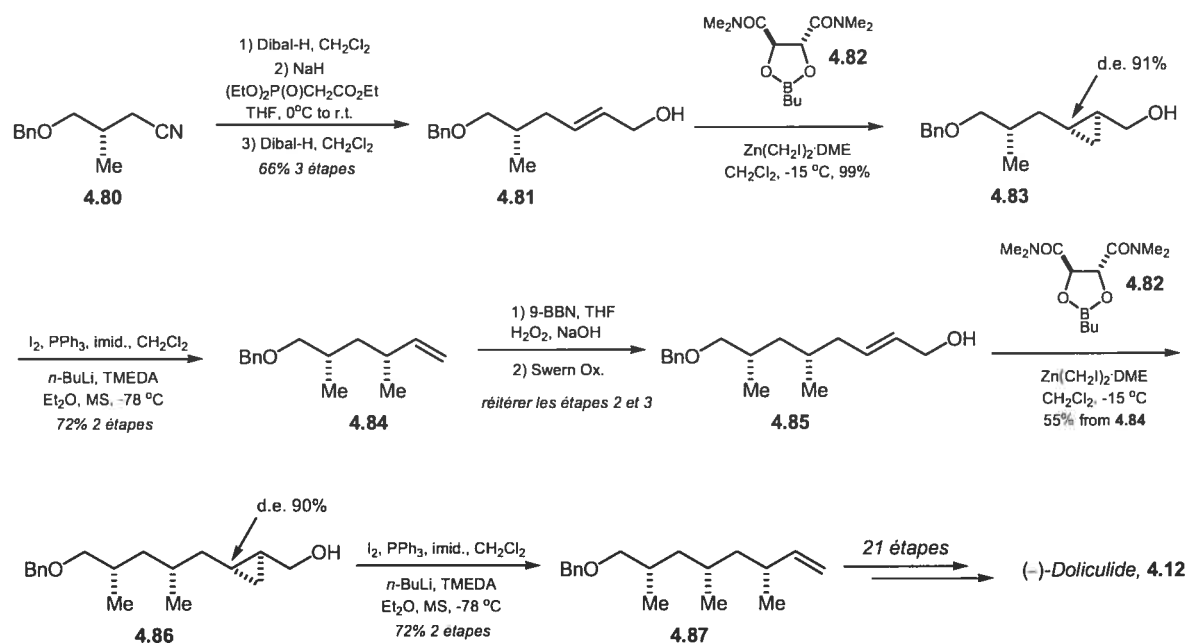


Schéma 4.10. Méthodologie de Ghosh.

#### IV.4 Retour sur l'analyse rétrosynthétique de la borrelidine (chapitre I).

Tel que mentionné au chapitre I, l'un des défis pour réaliser une synthèse totale originale de la borrelidine réside dans la chaîne déoxypropionate de C<sub>3</sub> à C<sub>12</sub>. Jusqu'à ce jour, aucun macrolide connu autre que la borrelidine ne possède une chaîne carbonée contenant trois triades déoxypropionates consécutives. Notre but était de mettre au point une nouvelle méthode itérative pour la synthèse de chaînes carbonées *syn*-déoxypropionates. En 1997, Hanessian et collaborateurs ont publié une méthodologie versatile pour la synthèse de composés polypropionates (schéma 4.11).<sup>54a-d</sup> Le protocole fait appel à des additions conjuguées 1,4 de cuprates (Me<sub>2</sub>CuLi) sur des énoates  $\gamma$ -substitués (comme **4.87**), tel que vu au chapitre 2. Par la suite, l'utilisation de la chimie des énolates pour l'alkylation de la position  $\alpha$  d'un ester (comme **4.88**) avec l'oxaziridine de Davis<sup>55</sup> fournit une triade propionate *anti,syn* (voir chapitre 2 pour les modèles d'états de transition). La protection ou l'inversion du groupement OH de **4.89** peut donc, après itération, mener à la synthèse de chaînes polypropionates plus élaborées (comme **4.90**) contenant tous les patrons possibles de triades propionates. D'ailleurs, en utilisant ce protocole, notre groupe a réalisé la synthèse totale de la bafilomycine A<sub>1</sub> **4.91** en utilisant la L-valine et le D-mannitol comme précurseurs chiraux.<sup>56</sup>

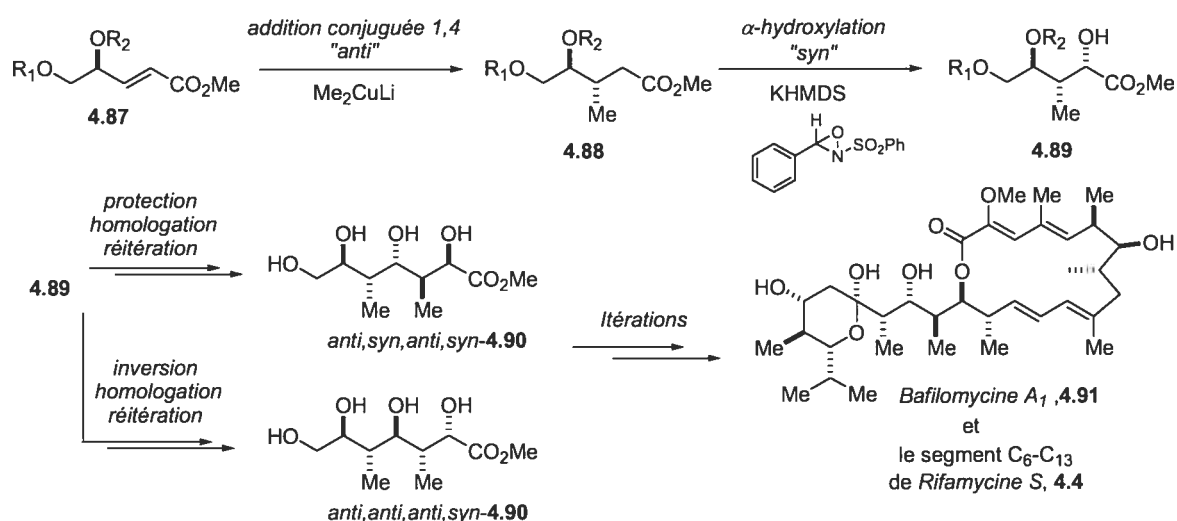
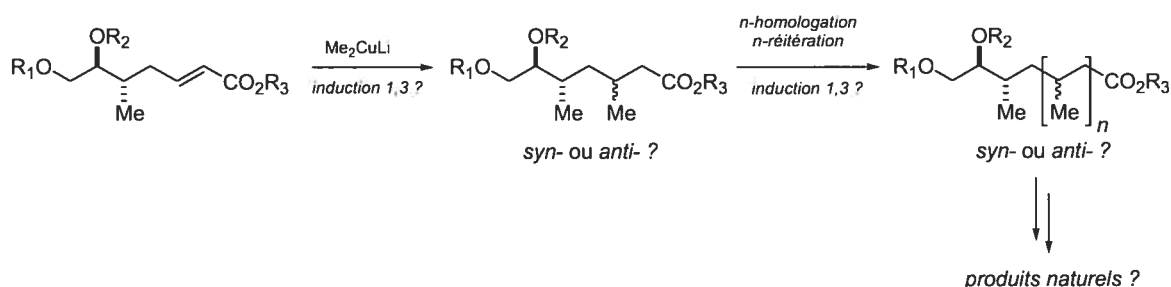


Schéma 4.11. Synthèse de polypropionates par le groupe Hanessian en 1997.

La méthodologie montrée ci-haut utilise l'induction-1,2 interne lors des deux étapes stéréosélectives. Avant d'entreprendre la synthèse totale de la borrelidine nous nous sommes posé la question suivante: Serait-il possible d'utiliser l'induction-1,3 interne pour synthétiser une chaîne déoxypropionate par additions successives de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  sur des énoates? Le protocole proposé est évidemment analogue à celui antérieurement développé pour la synthèse des polypropionates à l'exception qu'ici, chaque addition de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  serait diastéréocontrôlée par la présence du groupement C-méthyle (et de la conformation de la chaîne, *vide infra*) plutôt que par la présence du groupement O-éther vicinal (schéma 4.12 et voir également le schéma 4.31 à la section 4.9.2).



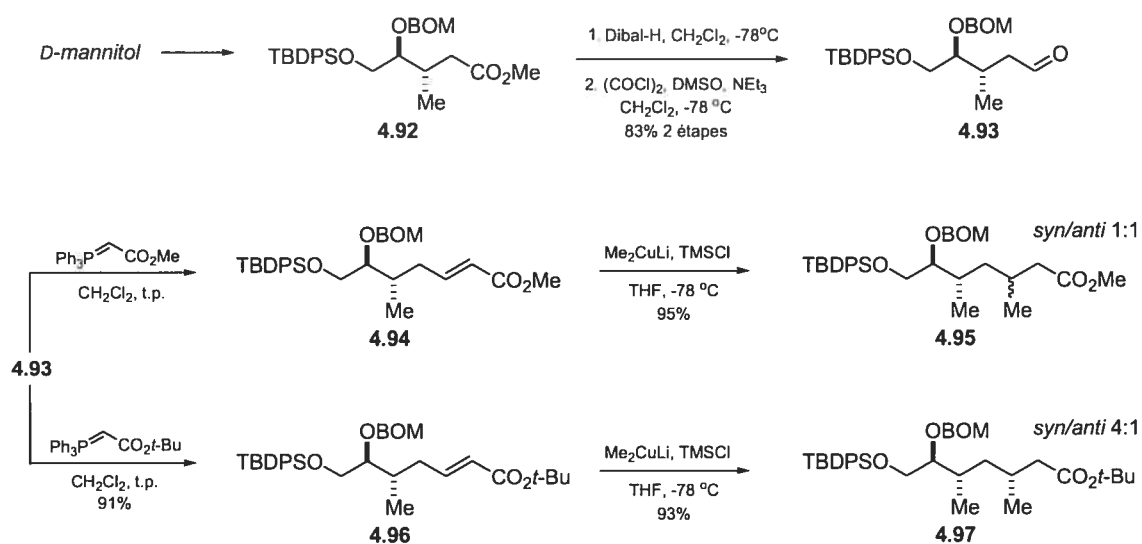
**Schéma 4.12.** Possibilité d'un nouveau protocole itératif pour la synthèse de déoxypropionates utilisant l'induction-1,3 interne.

Dans la prochaine section de ce chapitre, nous allons montrer que ce protocole fut viable pour la synthèse de composés *syn*-déoxypropionates et son application dans la synthèse de la chaîne déoxypropionates de la borrelidine. Ensuite nous examinerons en détail les aspects conformationnels inhérents à ce protocole à la section 4.9.

#### IV.5 Synthèse de la chaîne déoxypropionate de la borrelidine ( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ).

Pour tester si l'hypothèse exposée ci-haut était valide, nous avons synthétisé l'énoate **4.94** en trois étapes triviales à partir de **4.92**. Pour ce faire, la réduction avec le Dibal-H dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $-78^\circ\text{C}$ , suivie d'une oxydation de Swern, a pu fournir l'aldéhyde **4.93** avec 83% de rendement sur les deux étapes (Schéma 4.13). L'oléfination avec le carbométhoxytriphenylephosphorane a ensuite donné l'énoate **4.94** avec un excellent rapport *E/Z* supérieur à 20:1. C'est à ce stade-ci que l'hypothèse exposée ci-

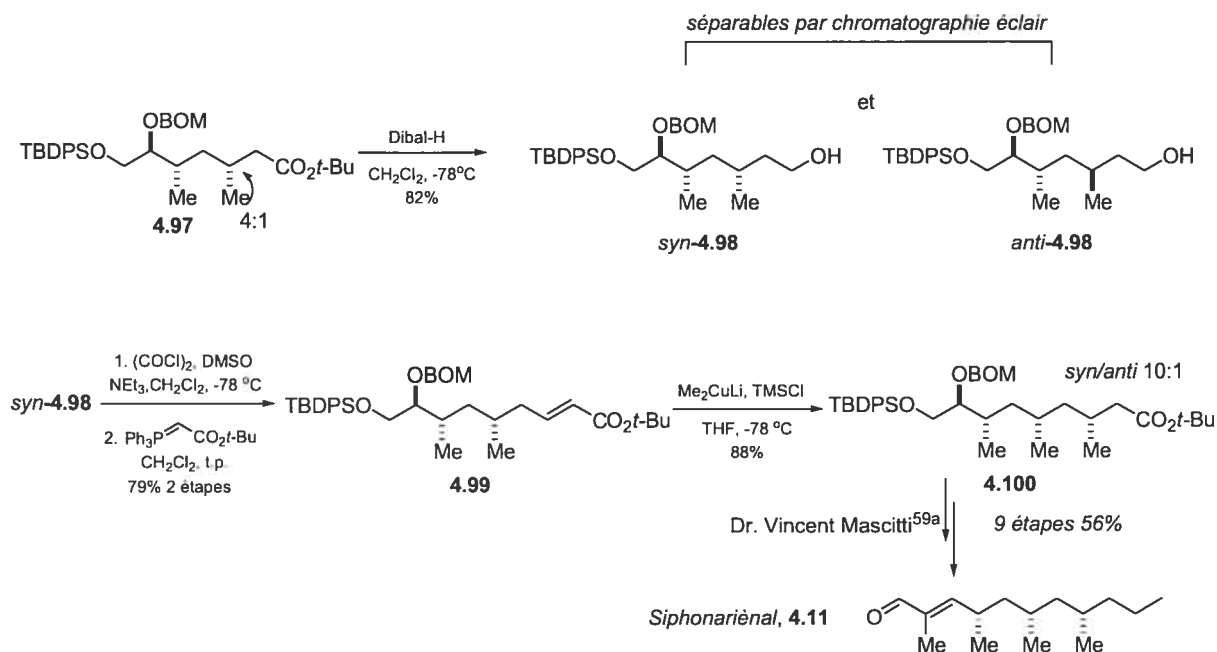
haut fut testée. L'addition de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  sur l'énoate **4.94** (Me ester) s'est déroulée avec un excellent rendement de 95%. Cependant, aucune préférence *syn*- ou *anti*- ne fut observée. Heureusement, l'augmentation de la taille de l'ester (Me (**4.94**)  $\rightarrow$  *t*-Bu (**4.96**)) s'est traduit en une augmentation de la sélectivité *syn* désirée pour donner l'adduit **4.97** dans un rapport *syn/anti* de 4:1 et avec un rendement de 93%. Ces résultats rappellent ceux du chapitre 2, où la sélectivité fut proportionnelle à la taille de l'ester dans le cas des additions-1,4 conjuguées par induction-1,2. L'effet de la taille de l'ester sera discuté en profondeur plus loin dans ce chapitre.



**Schéma 4.13.** Synthèse de la première triade déoxypropionate *syn* de la borrelidine.<sup>57</sup>

Les deux isomères (*syn*-**4.98** et *anti*-**4.98**) ont pu être séparés par chromatographie éclair. Avec *syn*-**4.98** en main, une oxydation de Swern suivie d'une réaction d'oléfination ont conduit à l'énoate **4.99** (contenant un ester *tert*-butylique) avec un rendement de 79% sur les deux étapes. En utilisant les mêmes conditions expérimentales que lors de la précédente addition de cuprate, une sélectivité de 10:1 a été observée pour mener à **4.100** avec un rendement de 88%. Il est important de mentionner qu'à ce stade-ci, mon collègue de l'époque, Vincent Mascitti,<sup>59a</sup> s'est vu confier la synthèse totale du produit naturel (+)-siphonariénal (**4.11**, Schéma 4.14). En effet, ses travaux ont pu démontrer que **4.100** pouvait servir à l'élaboration de **4.11** (9 étapes, 56% de rendement) et ainsi, nous avons pu confirmer avec certitude les sélectivités *syn* lors de nos additions de cuprate.<sup>57</sup> Bien que la synthèse totale de la borrelidine elle-même prouvera la

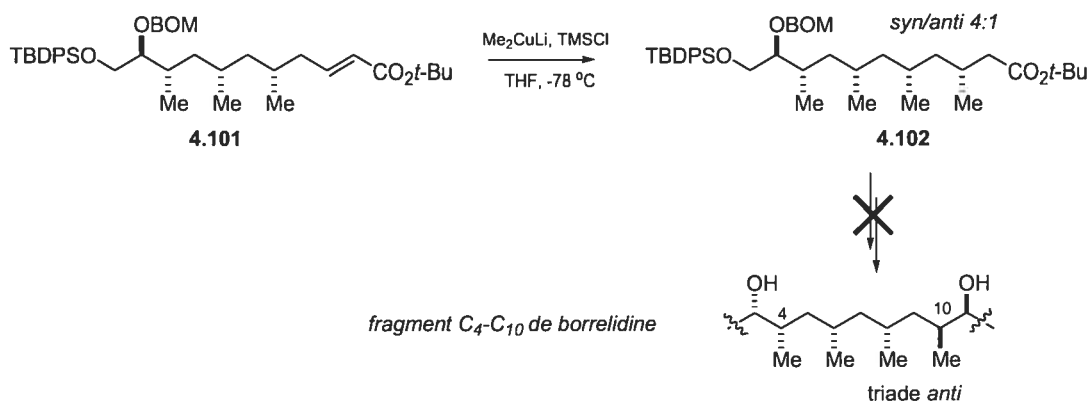
stéréochimie de la chaîne déoxypropionate, cette confirmation par la synthèse totale de **4.11** a eu lieu avant la conquête de la borrelidine<sup>57</sup> et de la dolicolide.<sup>58</sup>



**Schéma 4.14.** Synthèse de la deuxième triade déoxypropionate *syn* de la borrelidine.<sup>57</sup>

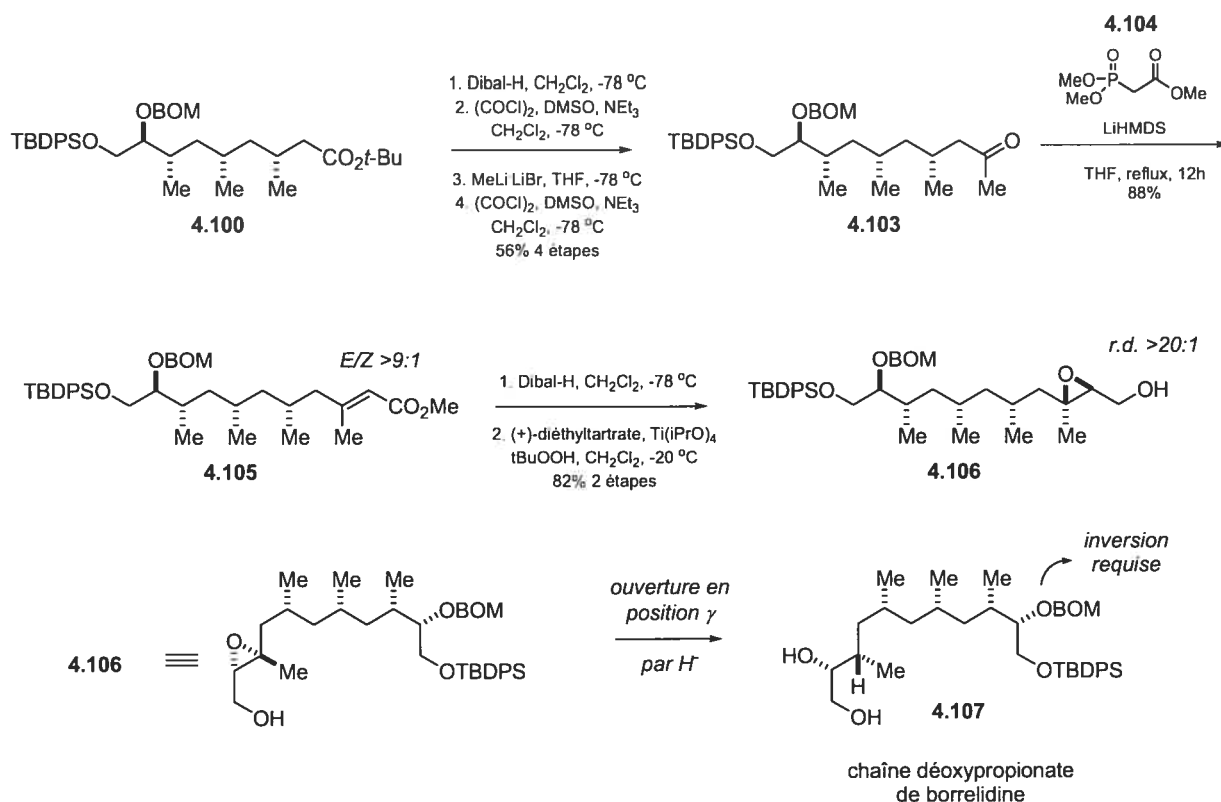
Mon collègue Vincent Mascitti a également converti l'ester **4.100** en énoate **4.101** pour vérifier une quatrième addition de Me<sub>2</sub>CuLi. Tout comme dans les deux dernières additions, une sélectivité *syn* a été observée pour donner **4.102** avec une sélectivité *syn/anti* de 4:1. Des raisons de nature entropiques ont été invoquées pour expliquer cette baisse de sélectivité.<sup>59a</sup>

Étant donné que notre protocole s'applique particulièrement à l'élaboration de triades déoxypropionates de configuration *syn*, nous avons dû utiliser une autre approche pour installer le quatrième groupement C-méthyle en position C<sub>10</sub> de la chaîne de la borrelidine.



**Schéma 4.15.** Synthèse d'une troisième triade déoxypropionate *syn* consécutive (effectué par Vincent Mascitti).<sup>59a</sup>

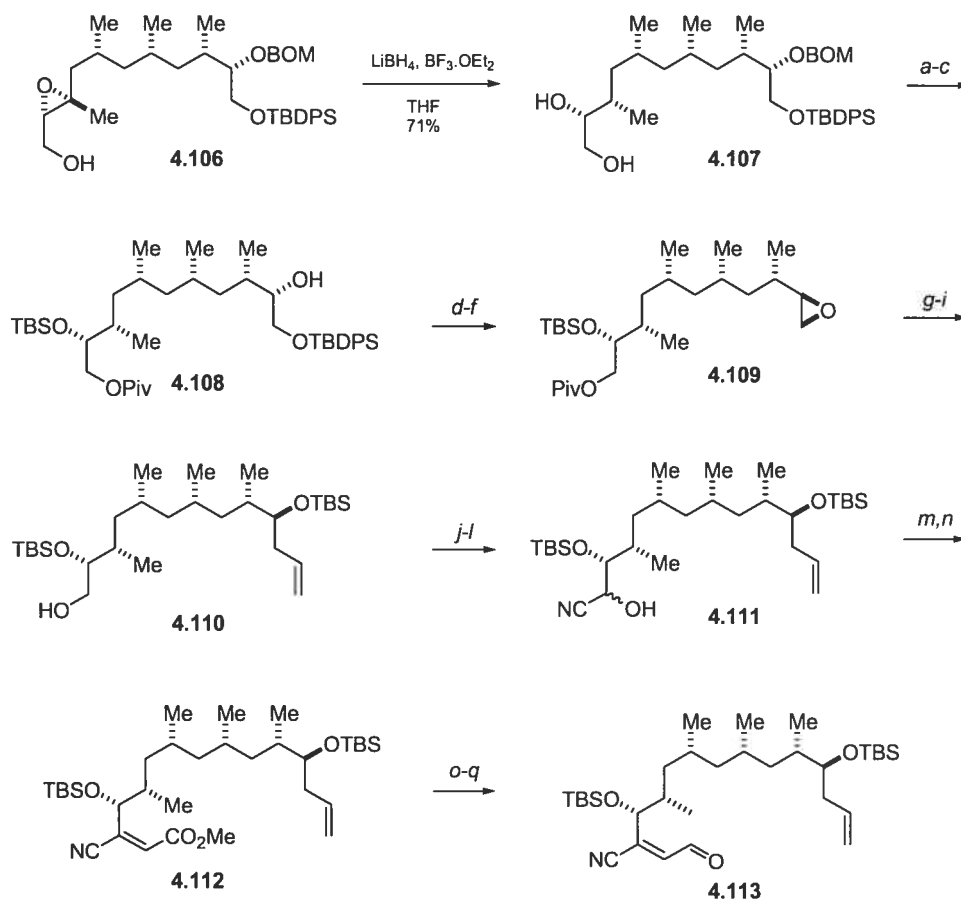
L'approche que nous avons utilisée pour l'introduction du quatrième groupement C-méthyle est montrée au schéma 4.16. En prenant l'adduit provenant de la troisième addition de cuprate **4.100**, une séquence en 4 étapes triviales (1. réduction à l'alcool, 2. oxydation à l'aldéhyde, 3. addition de MeLi et 4. réoxydation) a conduit à la méthylcétone **4.103** avec un rendement global de 56% à partir de **4.100**. Après plusieurs essais d'oléfinations infructueux, il a été trouvé que le LiHMDS et le phosphonate **4.104** à reflux dans le THF pour 12h pouvait mener à l'énoate trisubstitué **4.105** avec un rendement de 88% et une sélectivité *E/Z* > 9:1. La réduction à l'alcool allylique suivi d'une époxydation de Sharpless<sup>60</sup> a permis d'isoler l'époxyde trisubstituée **4.106** avec une diastéréosélectivité supérieure à 20:1.



**Sch\u00e9ma 4.16.** Strat\u00e9gie pour l'\u00e9laboration du fragment C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub> de la borrelidine.

Apr\u00e8s avoir synth\u00e9tis\u00e9 plus de 10 grammes de **4.100** et avoir converti cet ester vers l'\u00e9poxyde **4.106** *via* la m\u00e9thode expos\u00e9e ci-haut, j'ai remis le produit au Dr. Yang Yang. Celui-ci a trouv\u00e9 les conditions pour ouvrir r\u00e9gios\u00e9lectivement l'\u00e9poxyde **4.106** en position  $\gamma$  pour obtenir **4.107**. Il est \u00e0 noter que le diol **4.107** contient tous les centres st\u00e9r\u00e9og\u00e9niques de la partie d\u00e9oxypropionate de la borrelidine. Ayant le diol **4.107** en main, le Dr. Yang Yang a pu poursuivre la synth\u00e8se jusqu'\u00e0 l'ald\u00e9hyde requise pour le couplage de Julia.<sup>59b</sup> La s\u00e9quence que le Dr. Yang Yang a ex\u00e9cut\u00e9e pour obtenir l'\u00e9nal **4.108** est expos\u00e9e au sch\u00e9ma 4.17.





(a) PivCl, NEt<sub>3</sub>, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (91%); (b) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90%); (c) H<sub>2</sub>, Pd/C 10%, MeOH (80%); (d) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82%); (d) TBAF, THF; (f) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH (88% 2 étapes); (g) VinylMgBr, CuI, THF, -78 °C (82%); (h) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (91%); (i) Dibal-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C (98%); (k) Dess-Martin Periodinane, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (l) TMSCN, AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis PPTS, MeOH (92 %, 3 étapes); (m) Dess-Martin Periodinane; (n) KHMDS, 18-crown-6, (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, THF, -35 °C (70% 2 étapes); (o) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (3:1:1); (p) EtOCOCl, NEt<sub>3</sub>, THF, puis NaBH<sub>4</sub>, MeOH (51% 2 étapes); (q) Dess-Martin Periodinane (90%)

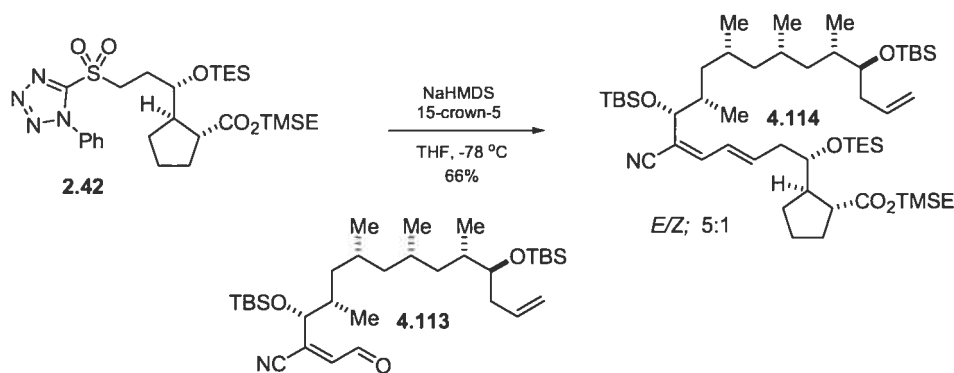
**Schéma 4.17.** Séquence exécutée par le Dr. Yang Yang.

Il y a plusieurs points intéressants à noter dans la chimie utilisée entre l'époxide **4.106** et l'énal **4.113**. D'abord, il a été trouvé que le LiBH<sub>4</sub> en présence de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> pouvait ouvrir régiosélectivement l'époxide **4.106** dans le THF à t.p. Par la suite, l'alcool portant le groupement *O*-BOM a été déprotégé et inversé par la formation d'un époxide terminal et sa réouverture par le vinylMgBr. On peut voir dans **4.110** que la liaison double terminale servira de groupement carbonyle masqué, la position β du lien double étant le carbone C<sub>1</sub> de la borrelidine. Ensuite, le Dr. Yang Yang a pu appliquer la séquence (soit de **4.110** à **4.113**) que j'ai entièrement développée lors de la synthèse de

l'aldéhyde modèle de **4.113** (voir chapitre III). Après avoir synthétisé l'énal **4.113**, le Dr. Yang Yang m'a remis le produit pour que je procède au couplage critique entre cet énal et la sulfone **2.42**, dont la synthèse est décrite au chapitre II.

#### IV.6 Couplage de Julia entre le fragment A et B et fin de la synthèse totale.

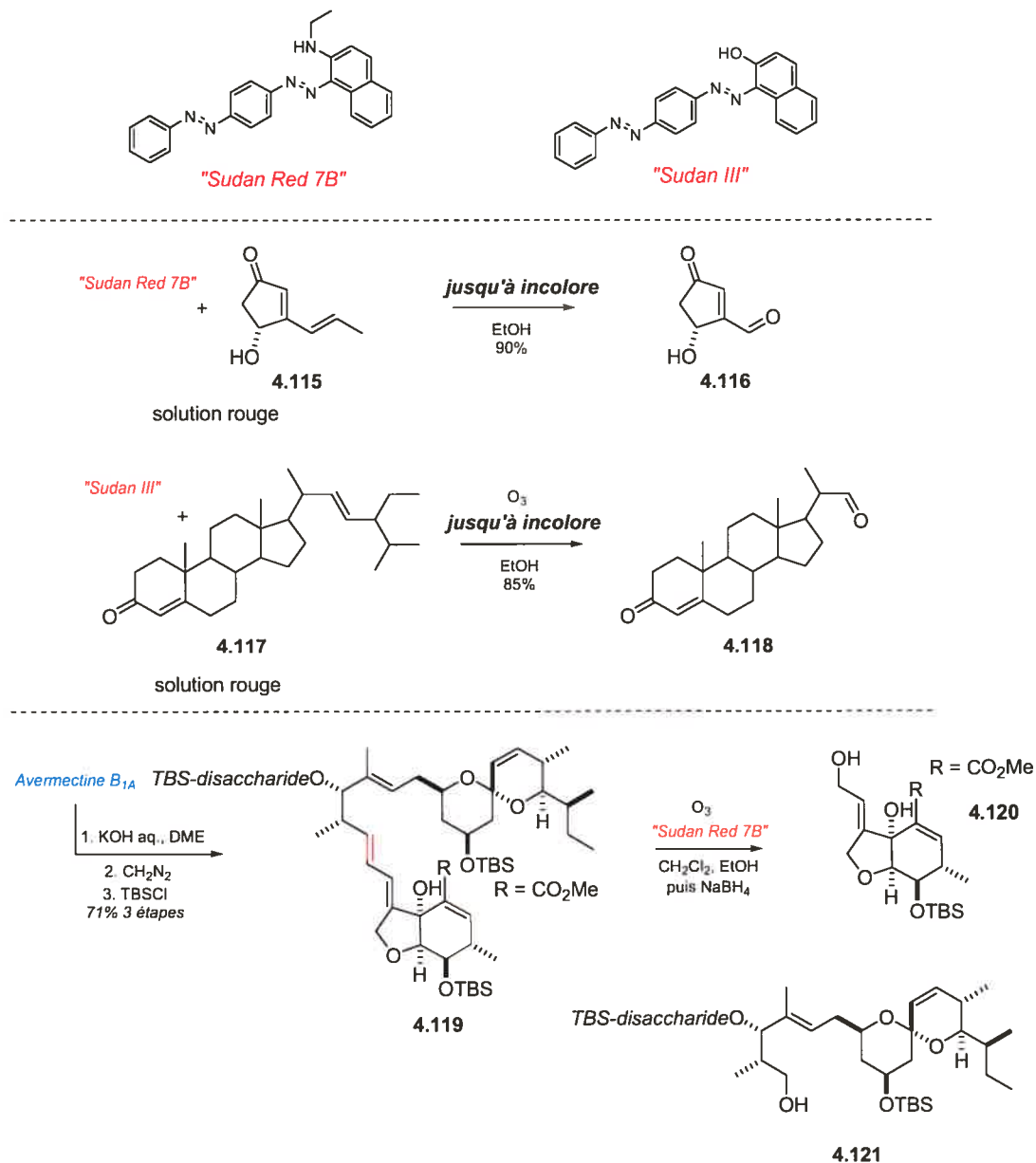
Le couplage de Julia entre l'énal **4.113** et la sulfone **2.42** est sans contredit l'une des réactions-clés de notre synthèse totale et probablement *l'une des plus importantes de cette thèse*. Heureusement, les études modèles exposées au chapitre précédent ont permis de déterminer les conditions optimales pour le couplage de deux molécules très similaires au niveau des sites réactionnels. En effet, en utilisant les mêmes conditions expérimentales qu'au chapitre précédent, j'ai pu isoler le diène **4.114** avec une régiosélectivité *Z,E/Z,Z* de 5:1 avec un rendement de 66% (Schéma 4.18).



**Schéma 4.18.** Formation du lien C<sub>14</sub>-C<sub>15</sub> *via* un couplage de Julia.

À ce stade-ci, un simple ajustement de l'état d'oxydation du carbone équivalent à C<sub>1</sub> dans la borrelidine était requis pour avoir la *séco*-acide nécessaire pour effectuer une macrolactonisation. Nous étions au courant que la présence de la portion cyanodiène pouvait affecter la viabilité d'une telle oxydation. Le plan initial était d'utiliser une ozonolyse sélective de la liaison terminale avec la méthode de Mitscher et collaborateurs.<sup>61</sup> Cette méthode repose sur la réactivité relative de certains indicateurs colorés envers l'ozone. En effet, les auteurs ont pu déterminer que pour l'ozonolyse d'un diène tel que **4.115**, l'indicateur Sudan red 7B était approprié pour éviter une sur-

ozonolyse de la double résiduelle. Par contre, pour l'ozonolyse sélective d'une liaison double plus riche en électrons en présence d'une liaison double insaturée, l'indicateur Sudan III s'avère supérieur en efficacité (4.117 → 4.118, Schéma 4.19).

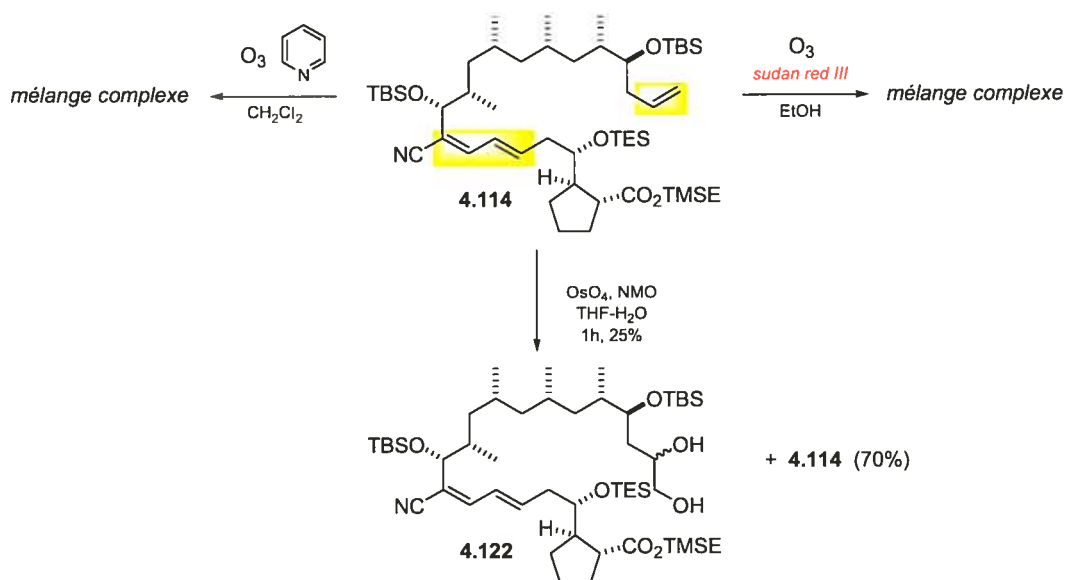


**Schéma 4.19.** Dégradation contrôlée de l'avermectine B<sub>1A</sub> utilisant la méthode de Mitscher et collaborateurs.<sup>62</sup>

Cette méthode a d'ailleurs été utilisée par notre groupe de recherche en 1986 pour effectuer la dégradation contrôlée de l'avermectine B<sub>1A</sub>.<sup>62</sup> La réaction d'ozonolyse de

**4.119** a pu être arrêtée après la disparition de la couleur rouge et la liaison double la plus réactive a été clivée sans qu'aucune autre double liaison ne soit affectée.

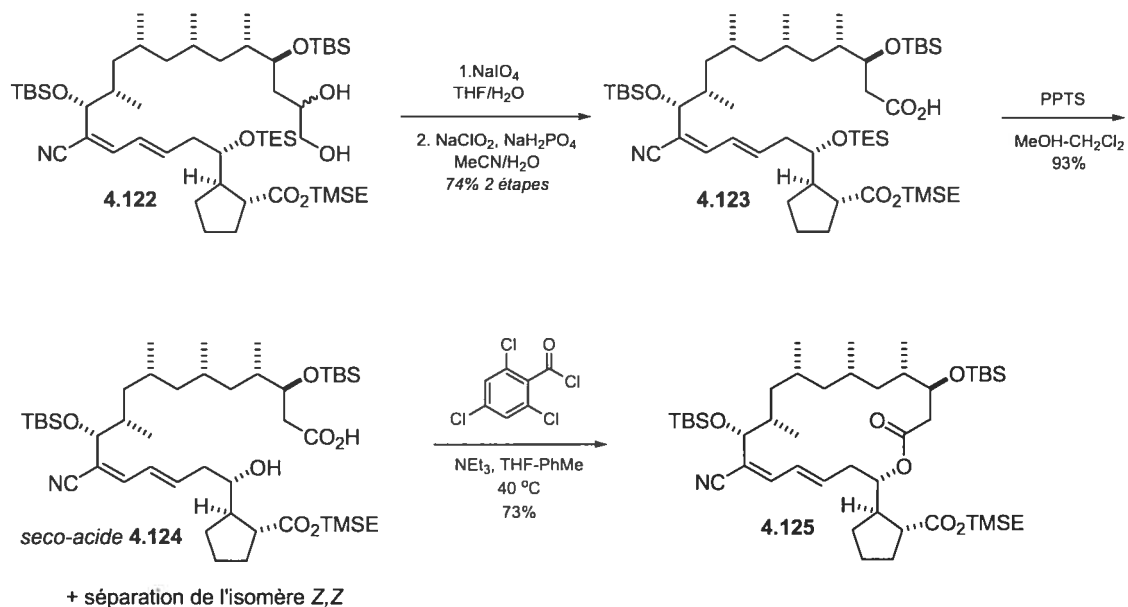
L'utilisation des conditions expérimentales de Mitscher et collaborateurs, ainsi que l'emploi de la pyridine comme co-additif<sup>63</sup> ont seulement conduit à des mélanges complexes de produits. Après plusieurs essais de stabilité sur **4.114** (ainsi que sur le modèle obtenu au chapitre 3), il a été trouvé que la dihydroxylation ( $\text{OsO}_4$ , NMO) de **4.114** pouvait fournir 25% de **4.122**. Toutes les tentatives d'augmenter ce rendement se sont traduites en une sur-oxydation du motif cyanodiène. Néanmoins, 70% du produit de départ **4.114** a été constamment isolé, à chaque répétition du procédé, si celui-ci était arrêté après une heure (Schéma 4.20).



**Schéma 4.20.** Clivage sélectif de la liaison double terminale en présence du cyanodiène.

Une oxydation en deux étapes (1.  $\text{NaIO}_4$ , 2.  $\text{NaClO}_2$ ) du diol **4.122** a permis d'isoler l'acide **4.123** avec un rendement global de 74% pour les deux étapes. Par la suite, en utilisant les conditions mises au point au chapitre 3, le groupement *O*-TES a pu être déprotégé sélectivement en utilisant une quantité catalytique de PPTS dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}$ - $\text{MeOH}$  (1:1) pour donner la séco-acide **4.124** avec un excellent rendement de 93%. À ce stade, les isomères *Z/E* et *Z/Z* (5:1) ont pu être séparés par chromatographie éclair. L'utilisation des conditions de macrolactonisation de Yamaguchi<sup>64</sup> a permis

d'isoler la macrolactone **4.125** avec un rendement de 73%, ce qui est élevé pour ce type de réaction<sup>65</sup> (Schéma 4.21).



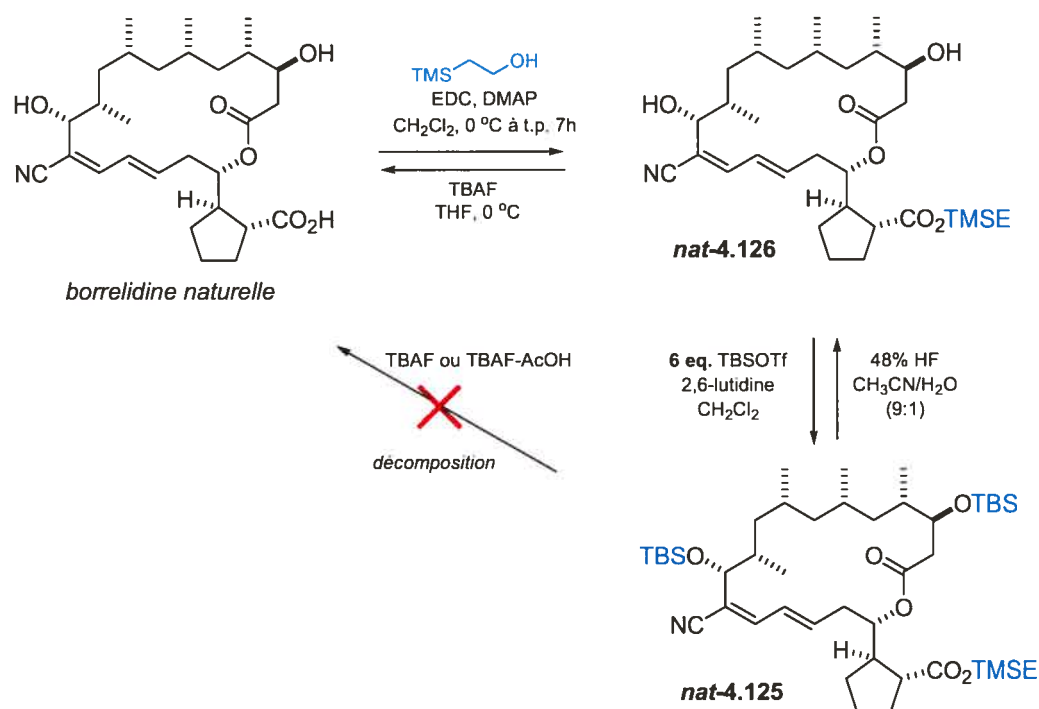
**Schéma 4.21.** Synthèse de la macrolactone **4.125**.

Avec la macrolactone **4.125** en main, le Dr. Yang Yang et moi-même étions en très bonne position pour terminer la synthèse totale. Cependant, avant de tenter quelque réaction de déprotection que ce soit, il me fut impératif d'entreprendre des études de stabilité, en milieu basique et acide, de cette macrolactone. Les détails de ces études, ainsi que la déprotection de la borrelidine, sont discutés à la prochaine section.

#### IV.7 Études de stabilité de la borrelidine et déprotection de la macrolactone **4.125**.

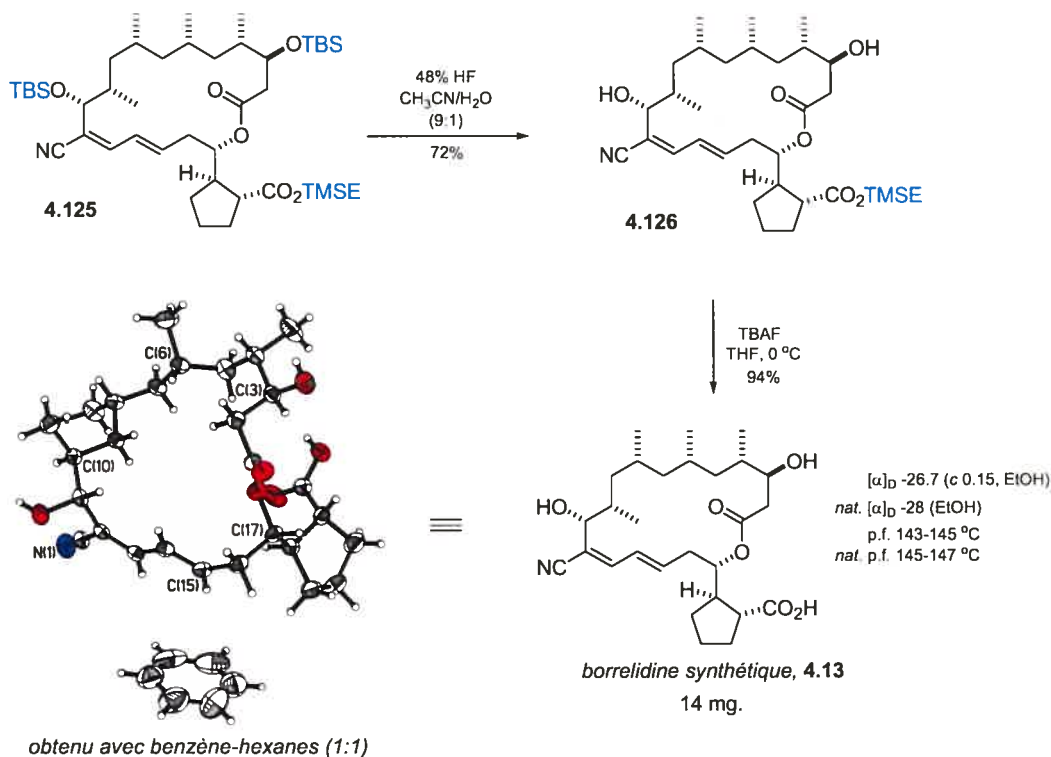
Heureusement, nous avons pu disposer d'un échantillon (10 mg) de borrelidine naturelle<sup>66</sup> pour corréler notre produit synthétique à la fin de la synthèse. J'ai pu prendre quelques milligrammes de cet échantillon et ainsi les convertir en la macrolactone protégée **4.125**. D'abord, une estérification de l'acide de la portion cyclopentane avec le 2-triméthylsilyléthanol et EDC dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a pu donner la borrelidine naturelle esterifiée *nat-4.126* (échelle trop petite pour rapporter un rendement). Ensuite, la protection des deux groupements situés en C<sub>3</sub> et C<sub>11</sub> a donné la macrolactone *nat-4.125*.

Étant donné que, dans notre plan initial, nous avons prévu déprotéger les deux groupements *O*-TBS et l'ester TMSE en une seule opération, celle-ci a d'abord été tentée. **nat-4.125** n'a jamais pu être reconverti en une seule étape à la borrelidine naturelle. Il apparaissait clair par CCM que l'ester TMSE était facilement déprotégé, mais, les deux groupements *O*-TBS n'ont jamais pu être enlevés dans ces conditions. Aucune trace de borrelidine ne fut détectée, même après 48 heures. Des produits de décomposition furent observés par CCM.<sup>67</sup> Par contre, l'exposition de **nat-125** à l'acide fluorhydrique (HF) dans un mélange CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O a permis de retrouver **nat-4.126** quantitativement (CCM) après 40 heures. Le traitement de **nat-4.126** par le TBAF dans le THF à 0 °C a donné la borrelidine naturelle après 2 heures. En examinant la position des groupements OH sur la structure cristallographique aux rayons-X (*vide infra*), il est raisonnable d'invoquer l'encombrement stérique pour l'échec de la déprotection des groupements silyles avec TBAF. En effet, les groupements OH en C<sub>3</sub> et C<sub>11</sub> se retrouvent en interactions « gauche butane » avec leurs groupements *C*-méthyles voisins, ainsi, l'attaque de l'ion fluorure sur le silicium doit se faire très difficilement (Schéma 4.22).



**Schéma 4.22.** Protections et déprotections sur un échantillon de borrelidine naturelle.

Avec ces conditions expérimentales de déprotections bien établies, nous avons pu procéder à la déprotection de la macrolactone synthétique **4.125**. Tout comme pour *nat-4.125*, la déprotection s'est effectuée en deux étapes successives en passant par l'ester **4.126**. L'utilisation de 10 équivalents de TBAF à 0 °C dans le THF pendant 2 heures a pu engendrer le clivage de l'ester TMSE et ainsi compléter la synthèse totale de la borrelidine (**4.13**). La synthèse totale a fourni 14 milligrammes de la borrelidine. Le professeur Hanessian a d'ailleurs pu cristalliser de ses propres mains (benzène-hexanes) une partie de l'échantillon et ainsi, nous avons pu obtenir la structure cristallographique par rayons-X du solvate de benzène de la borrelidine synthétique pour la première fois.



**Schéma 4.23.** Achèvement de la synthèse totale de la borrelidine!

La structure cristallographique de la borrelidine vient, tout comme la synthèse totale de siphonariénal, confirmer que les deux triades déoxypropionates synthétisées par notre protocole étaient bel et bien de configuration *syn*. Dans les prochaines sections de ce chapitre, nous examinerons en détail l'analyse conformationnelle et les implications mécanistiques qui gouvernent chaque addition de cuprate lors de notre synthèse totale.

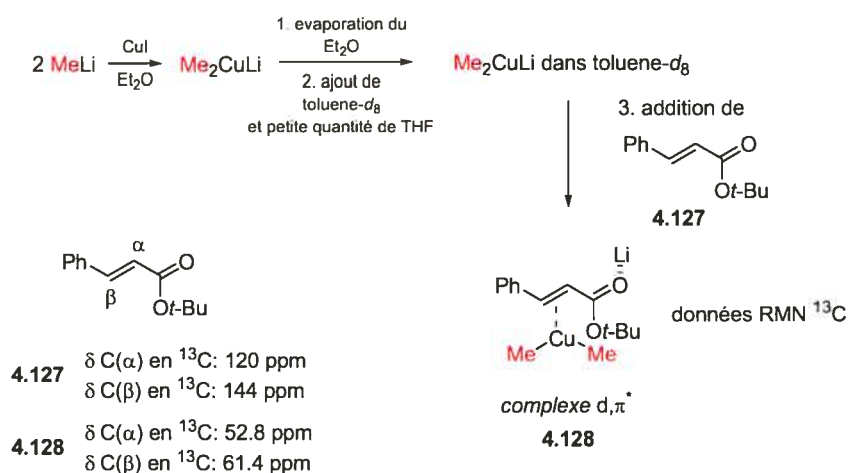
#### IV.8. Implications mécanistiques et équilibres conformationnels des énoates lors des additions de $\text{Me}_2\text{CuLi}$ .

Dans cette sous-section, nous allons examiner plusieurs aspects mécanistiques qui peuvent intervenir lors des additions de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  sur des énoates (esters  $\alpha,\beta$ -insaturés). La littérature des organocuvreux et des organocuprates est extrêmement volumineuse. Nous allons donc seulement tenir compte de la littérature des organocuprates de type Gillman ( $\text{R}_2\text{CuLi}$ )<sup>68</sup> et laisser de côté les organocuvreux de Yamamoto ( $\text{RCuBF}_3$ ),<sup>29</sup> ainsi que les organocuprates d'ordre supérieur de Lipshutz ( $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ ).<sup>69</sup> De plus, nous ne couvrirons la littérature qu'à partir des années 1980 à aujourd'hui et laisser de côté la littérature plus ancienne.<sup>70</sup>

##### IV.8.1 Intermédiaires réactionnels impliqués.

Beaucoup de groupes de recherche ont consacré des efforts pour élucider le ou les mécanismes possibles lors d'une addition de cuprate sur les composés  $\alpha,\beta$ -insaturés (énones et énoates). Encore aujourd'hui, le(s) mécanisme(s) de ces additions ne sont pas encore totalement compris.<sup>71</sup> Les travaux préliminaires de Berlan<sup>72</sup> et de Rivière<sup>73</sup> ont suggéré la présence d'un complexe  $d,\pi^*$  comme premier intermédiaire sur le chemin réactionnel. Par contre, les premières évidences pour la formation de ce type de complexe ont été rapportées par Ullenius en 1984.<sup>74</sup> En effet, en étudiant l'interaction entre le cinnamate de *tert*-butyle **4.127** et le réactif  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  par RMN  $^{13}\text{C}$  à  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ , les déplacements chimiques des carbones  $\alpha$  et  $\beta$  de **4.127** ont subi un blindage à haut champ de 67.2 et 82.6 ppm respectivement (Schéma 4.24). Ce blindage des protons oléfiniques est en accord avec les observations de Koichi concernant des complexes de  $\text{CuOTf}$  (triflate de cuivre I) avec des oléfines simples.<sup>75</sup> Dans cette même étude, Ullenius a démontré qu'à des températures excédant  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , l'addition conjuguée de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  avait lieu, et ce, irréversiblement.

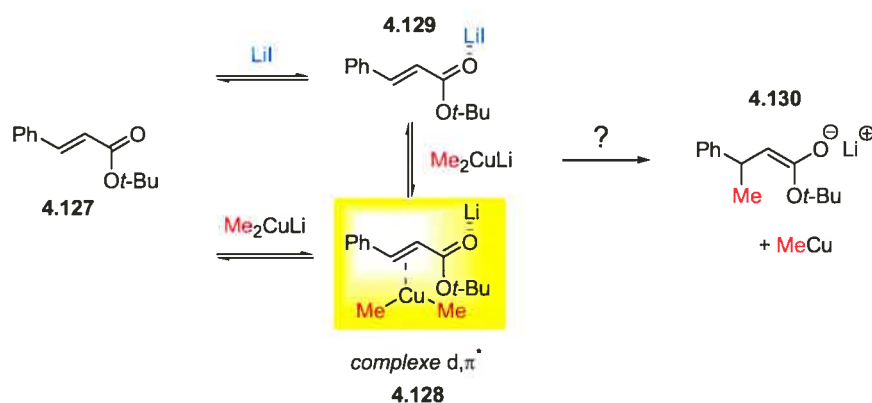




Note:  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  est dessiné sous la forme monomère pour la simplicité.

**Schéma 4.24.** Premières évidences de la formation des complexes  $d, \pi^*$ .<sup>74</sup>

Suite à cette communication préliminaire, Ullenius<sup>76</sup> a publié ses travaux en détail et le schéma 4.25 résume l'essentiel de ses conclusions. Les études détaillées de Ullenius ont montré qu'à basse température et en présence d'un excès de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  par rapport à l'énoate **4.127**, c'est l'espèce complexe  $d, \pi^*$  qui prédomine. Toutefois, lorsque la température avoisine  $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ , l'addition conjuguée irréversible se produit et l'énolate **4.130** se forme. En présence d'un excès d'énoate par rapport au  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , l'espèce **4.129** prédomine en solution.

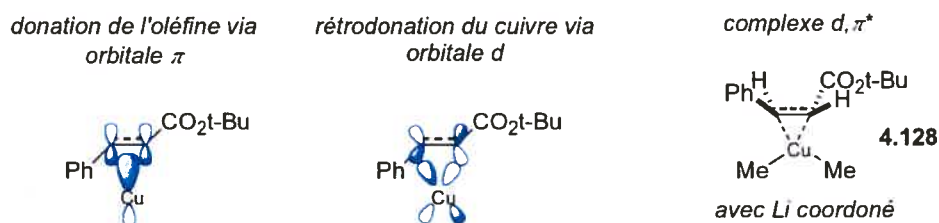


Note:  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  est dessiné sous la forme monomère pour la simplicité.

**Schéma 4.25.** Mécanisme d'addition de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  sur **4.127** selon Ullenius.<sup>76</sup>

L'important blindage observé, tant en RMN  $^{13}\text{C}$  pour les carbones  $\alpha$  et  $\beta$  qu'en RMN  $^1\text{H}$  pour les protons  $\alpha$  et  $\beta$  de **4.128**, indique donc une diminution du caractère  $s$  et

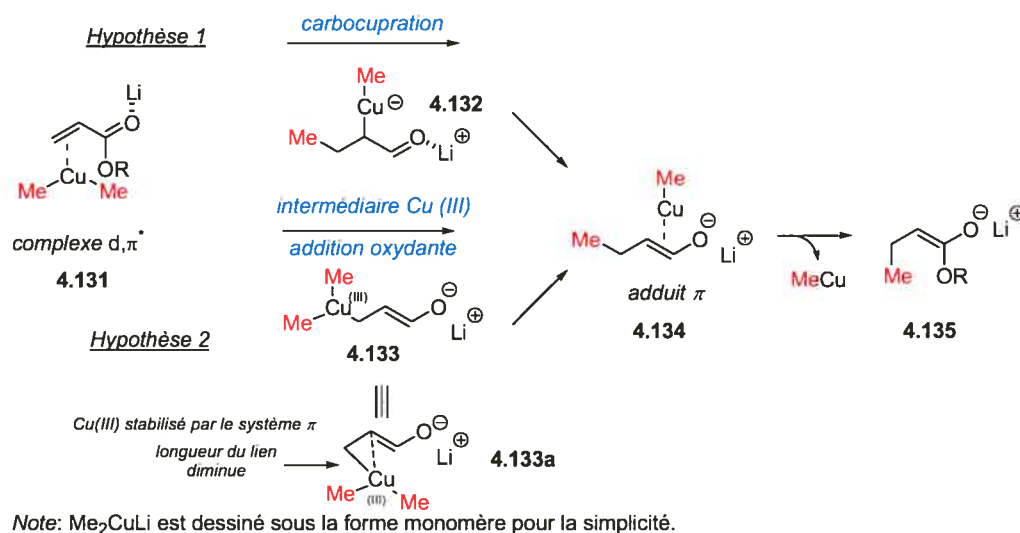
une augmentation du caractère  $p$  aux carbones  $\alpha$  et  $\beta$ . Une pyramidalisation de ces carbones est donc postulée. Il a été conclu que la structure du complexe  $d,\pi^*$  pouvait s'apparenter au modèle de donation-rétrodonation de Chatt-Dewar.<sup>77</sup> En effet, l'oléfine et le cuivre formeraient une liaison  $\sigma$  *via* donation entre une orbitale  $\pi$  pleine et une orbitale vide du cuivre. De même, une orbitale  $d$  du centre métallique peut donner de la densité électronique vers l'orbitale  $\pi^*$  vide de l'oléfine (rétrodonation) (Schéma 4.26).



**Schéma 4.26.** Modèle de Chatt-Dewar et structure d'un complexe  $d,\pi^*$ .

Les expériences de RMN de Ullenius ont démontré l'existence d'un complexe  $d,\pi^*$  sur le chemin réactionnel. Toutefois, mis à part **4.129** et l'énolate **4.130**, aucune autre espèce ne fut observée sur l'échelle de temps RMN.

Les deux hypothèses à avoir été émises pour expliquer la transformation d'un complexe  $d,\pi^*$  (tel **4.131**, Schéma 4.27) vers son produit d'addition **4.135**, sont soit une carbocupration (Hypothèse 1), soit une addition oxydante menant à un intermédiaire de Cu(III) (Hypothèse 2).



**Schéma 4.27.** Possibilités de transformation du complexe **4.131** vers son adduit **4.135**.

La carbocupration, pour mener à l'intermédiaire **4.132**, proposée par Berlan en 1979<sup>72</sup> n'a reçu que très peu d'appui expérimental et théorique.<sup>71</sup> Aujourd'hui, le mécanisme impliquant une addition oxydante pour former un intermédiaire de Cu(III)<sup>78</sup> est largement accepté grâce aux études théoriques de Nakamura et Morokuma.<sup>79</sup> Ces études théoriques ont été réalisées en utilisant l'acroléine et le réactif Me<sub>2</sub>CuLi. Selon celles-ci, il y aura raccourcissement du lien C-Cu(III) pour que le centre métallique Cu(III) se rapproche du système  $\pi$  de l'énolate et ainsi bénéficier d'une stabilisation par ce dernier (voir **4.133a** dans le schéma 4.27). Ceci représente un court résumé du chemin réactionnel lors des additions 1,4-conjuguées de Me<sub>2</sub>CuLi sur des composés  $\alpha,\beta$ -insaturés. Un autre paramètre, soit l'ajout du TMSCl pour augmenter la réactivité est également le théâtre d'un éternel débat. La prochaine section résumera brièvement l'effet de l'ajout de TMSCl dans les additions conjuguées d'organocuprate de type R<sub>2</sub>CuLi.

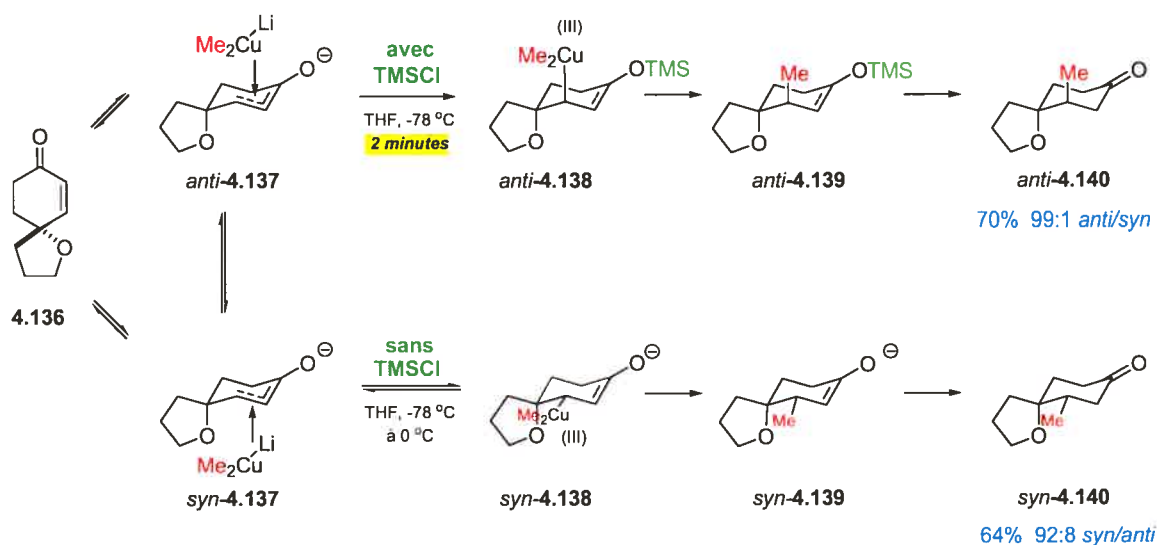
#### IV.8.2 Effet de l'ajout de TMSCl (chlorotriméthylsilane) dans les additions conjuguées de Me<sub>2</sub>CuLi.

Suite à la découverte de Corey et Boaz<sup>80</sup> en 1985 de l'influence bénéfique qu'un excès de TMSCl peut avoir sur les additions conjuguées, plusieurs ont tenté d'expliquer cet effet. Dans cette section, nous allons examiner dans un premier temps les études de Corey et Boaz et ensuite présenter les explications successives apparues dans la littérature depuis.

##### IV.8.2.1 Observation initiale et explication de Corey (1985).

En traitant la spirocétone  $\alpha,\beta$ -insaturé **4.136** avec le Me<sub>2</sub>CuLi dans le THF de -78 °C à 0 °C, le composé *syn*-**4.140** a été isolé avec un rendement de 64% et une diastéréosélectivité de 92:8. En ajoutant 5 équivalents de TMSCl dans les mêmes conditions réactionnelles, c'est le produit *anti*-**4.140** qui a été isolé, et ce, avec un rendement de 70% et une diastéréosélectivité de 99:1. Le TMSCl a donc eu pour effet d'inverser la diastéréosélectivité, mais aussi de grandement augmenter la vitesse de réaction (2 minutes à -78 °C). L'explication de Corey pour ces résultats se divise en deux volets. Premièrement, en l'absence de TMSCl, les deux complexes  $d,\pi^*$  *anti* et *syn*-**4.137**

et le produit de départ **4.136** sont en équilibre (avec *anti*-**4.137** favorisé dans le THF). Cependant, pour des raisons d'ordre stérique, le passage de *syn*-**4.137** à *syn*-**4.140** serait plus rapide. Dans un deuxième temps, en présence de TMSCl, le complexe d, $\pi^*$  *anti*-**4.137** prédominant serait rapidement silylé irréversiblement pour donner l'intermédiaire  $\beta$ -cuprio(III) *anti*-**4.138** qui conduit éventuellement à *anti*-**4.140** (Schéma 4.28).



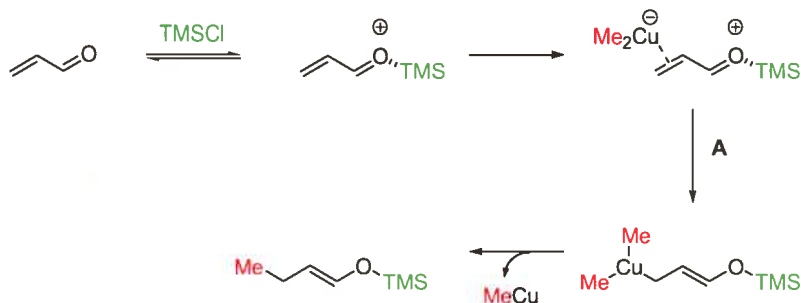
**Schéma 4.28.** Observations de Corey et Boaz.<sup>80</sup>

L'explication ci-haut est jusqu'à aujourd'hui celle qui est largement acceptée. En effet, des études mécanistiques récentes de Singleton et Frantz<sup>81</sup> corroborent cette explication.

#### IV.8.2.2 Autres explications de l'influence du TMSCl.

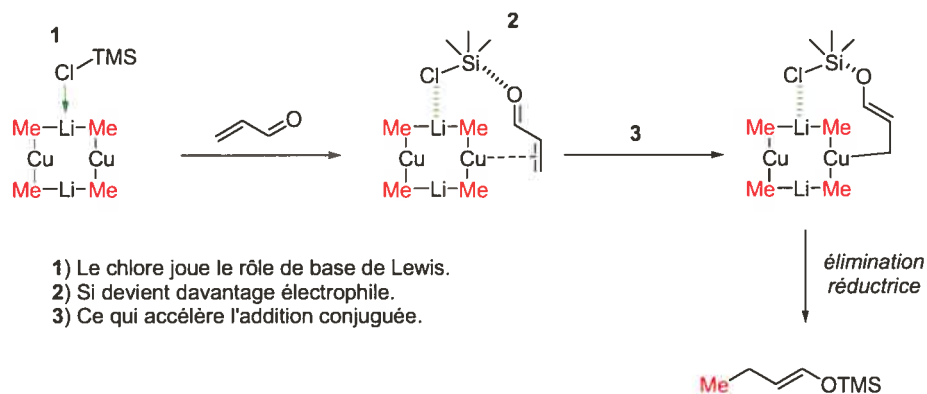
Suite à l'explication de Corey, trois autres explications ont été émises. Celles de Kuwajima<sup>82</sup> en 1989, de Lipshutz<sup>83</sup> en 1993 et enfin, celle de Bertz et Snyder<sup>84</sup> en 1995. L'explication de Kuwajima propose que le TMSCl jouerait le rôle d'acide de Lewis. L'explication de Lipshutz fait intervenir un nouveau mécanisme *push-pull* et l'explication de Bertz et Snyder invoque que le TMSCl stabiliserait la charge positive sur l'espèce Cu(III). Ces trois explications sont illustrées au schéma 4.29.

Kuwajima (1989)<sup>82</sup>

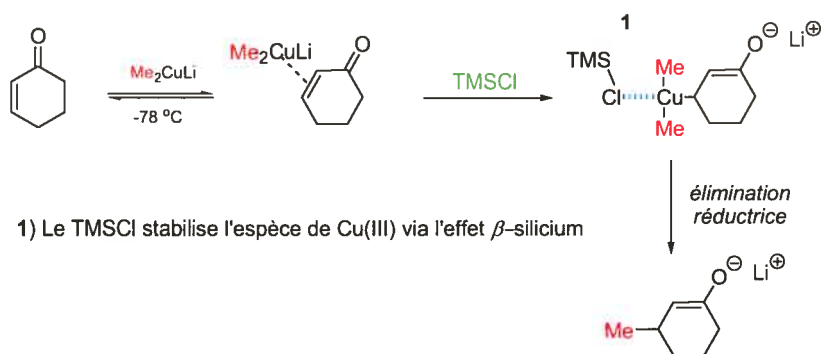


-  $\text{TMSCl}$  joue le rôle d'acide de Lewis et accélère de l'étape A.

Lipshutz (1993)<sup>83</sup>



Bertz et Snyder (1995)<sup>84</sup>



**Schéma 4.29.** Autres explications pour l'influence du  $\text{TMSCl}$ .

Maintenant que nous avons exposé brièvement le (les) mécanisme(s) possible(s) des additions conjuguées de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , nous allons analyser en détails chaque addition

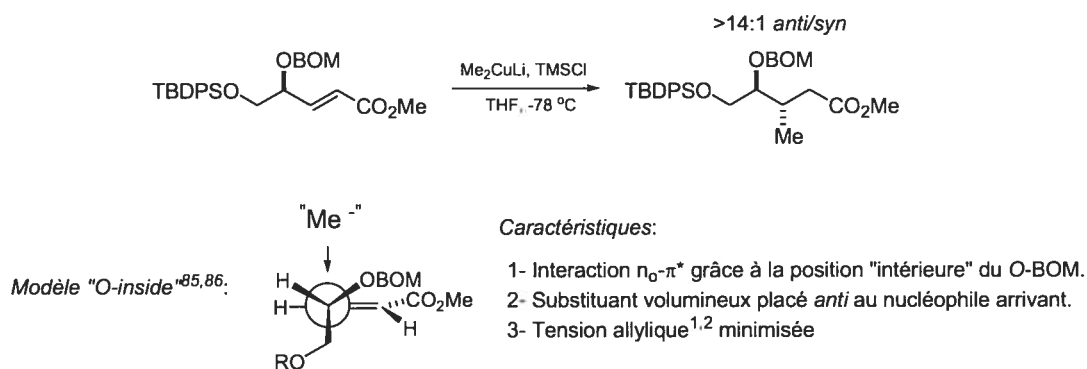
diastéréosélective et tenter de postuler, qualitativement, un modèle expliquant les diastéréosélectivités observées.

#### IV.9. Analyse des diastéréosélectivités observées lors de chaque addition de $\text{Me}_2\text{CuLi}$ .

Rappelons d'abord que notre analyse rétrosynthétique de la borrelidine requérait trois additions successives de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  sur des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés. Les trois premières additions ont fonctionné et l'analyse en détails de ces trois additions est exposée dans les trois prochaines sous-sections.

##### IV.9.1 Analyse de la première addition de $\text{Me}_2\text{CuLi}$ (Schéma 4.11 et 4.13)

La première addition de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  avait déjà été rapportée par notre groupe lors des travaux préliminaires menant au protocole pour la synthèse de motifs polypropionates.<sup>54,56</sup> La diastéréosélectivité *anti*- observée lors de cette addition conjuguée obéit au modèles de Morokuma<sup>79</sup> et Yamamoto<sup>85</sup> pour les additions d'organocuvivreux sur des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés contenant un groupe *O*-éther en position  $\gamma$ . Étant donné que ce modèle a largement été étudié, nous allons seulement brièvement l'exposer au schéma 4.30.

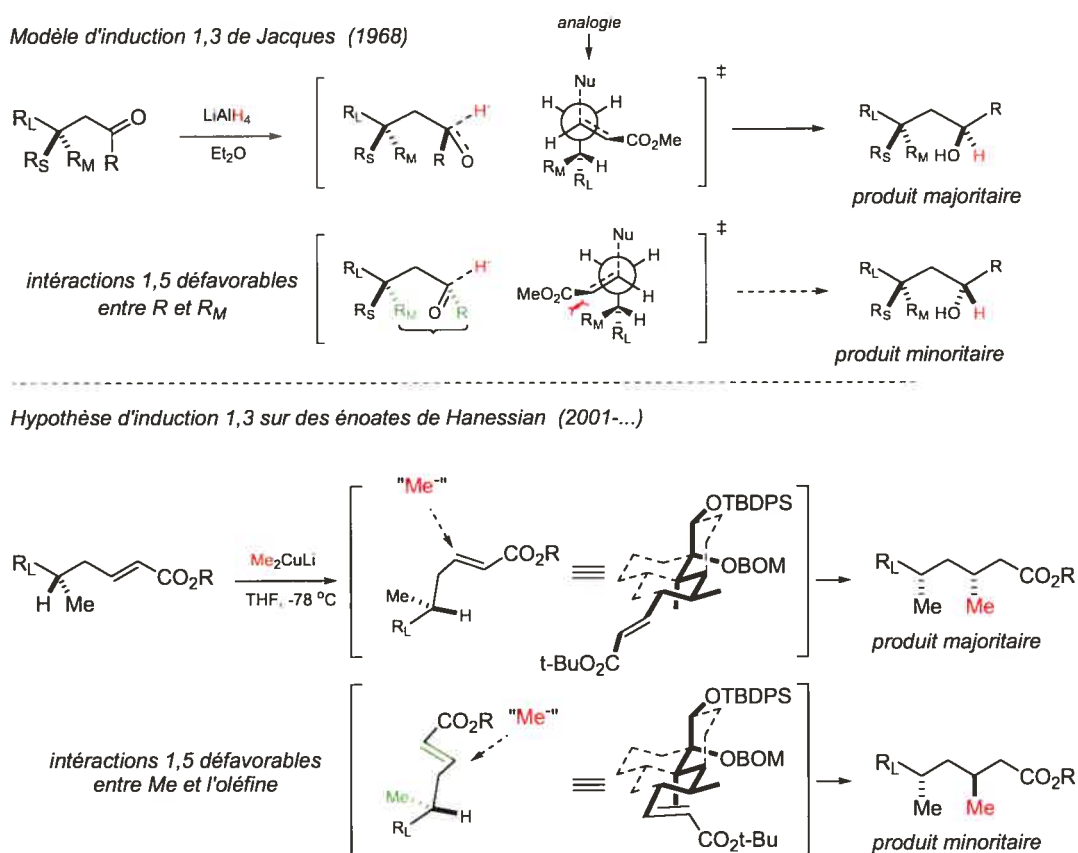


**Schéma 4.30.** Première addition de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  (induction-1,2 acyclique).

##### IV.9.2 Analyse de la deuxième addition de $\text{Me}_2\text{CuLi}$ (addition sur 4.96 au schéma 4.13)

La deuxième addition de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , telle qu'exposée plus haut au schéma 4.13, est régie par l'induction-1,3. Or, les modèles d'induction-1,3, en ce qui concerne les

additions conjuguées sont plutôt rares.<sup>87</sup> Toutefois, notre hypothèse de départ concernant les additions de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  reposait sur l'analogie pouvant être faite entre les composés  $\alpha,\beta$ -insaturés et les composés carbonylés (aldéhyde et cétones). Il existe plusieurs modèles pour l'induction-1,3 acyclique sur des composés carbonylés dont le modèle de Jacques,<sup>88</sup> de Cram<sup>89</sup> et plus récemment ceux d'Evans.<sup>90</sup> Le modèle d'induction-1,3 de Jacques fut le premier à considérer les interactions stériques potentielles pouvant se développer à l'état de transition et tient donc compte de la minimisation de l'énergie de torsion à l'état de transition.<sup>91</sup> Notre première hypothèse implique donc que les interactions entre le méthyle homoallylique (Me, schéma 4.43) et l'oléfine (probablement modifiée à l'état de transition) soit minimisées sur le chemin réactionnel.



**Schéma 4.31.** Analogie entre notre hypothèse et le modèle de Jacques.

Même si nous ne pouvons pas formuler aucun modèle d'état de transition, il nous apparaît raisonnable d'affirmer qu'un chemin réactionnel (tel que vu à la section précédente) évitant le développement d'interactions défavorables serait opérationnel.

Tel que décrit au schéma 4.13, l'addition de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  sur **4.94** (énoate de méthyle) procède avec un bon rendement, mais avec aucune diastéréosélectivité (1:1). L'hypothèse exposée au schéma 4.31 ne peut donc pas expliquer à elle seule les diastéréosélectivités obtenues. Étant donné que l'énoate *tert*-butylique **4.97** donne une sélectivité de 4:1, j'ai donc entrepris une étude systématique faisant varier la portion ester de cet énoate. Cette étude avait un intérêt afin de mieux comprendre notre système mais aussi, elle visait à trouver des conditions expérimentales pouvant améliorer l'efficacité de la synthèse de la chaîne déoxypropionate de la borrelidine et de la dolicolide. On peut voir au tableau 4.1 que plus l'ester est volumineux, plus la diastéréosélectivité *syn*- s'en trouve augmentée. Il semble également que les esters tertiaires (ou *néo*-pentylique) sont requis pour l'obtention d'une haute diastéréosélectivité. À notre grande satisfaction, l'analogue *tert*-butylique MCP (MethylCycloPentyle) a donné une diastéréosélectivité de 89:11. Les raisons de l'augmentation de la diastéréosélectivité avec l'ester MCP ne sont pas encore totalement comprises. Toutefois, lors d'une expérience contrôle où le groupement MCP a été remplacé par un groupement CP (cyclopentyle), une érosion quasi-totale de la diastéréosélectivité a été observée (89:11  $\rightarrow$  54:46 *syn/anti*).

R	r.d. <i>syn/anti</i> <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>	R	r.d. <i>syn/anti</i> <sup>a</sup>	Rend. (%)
	50:50	90		82:18	85
	63:37	91		80:20	82
	64:36	85		89:11	87
	80:20	90		54:46	90

<sup>a</sup> Ratio déterminé par RMN <sup>13</sup>C des produits bruts; <sup>b</sup> rendements des produits isolés par chromatographie éclair

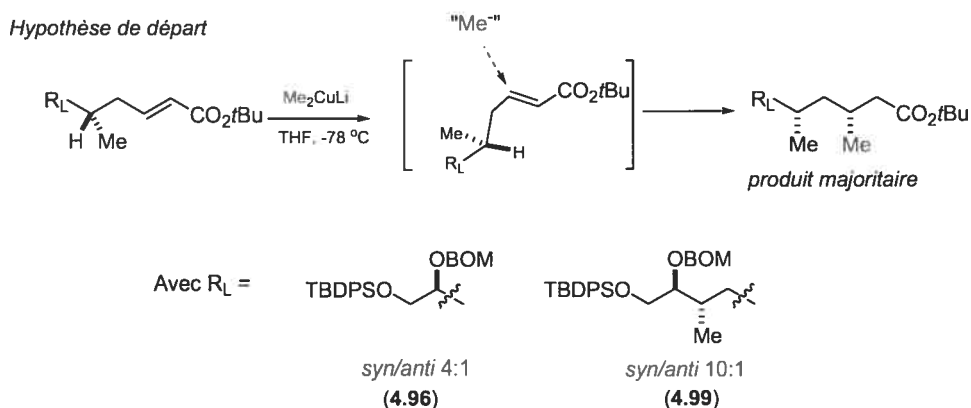
**Tableau 4.1.** Effet de l'ester sur la diastéréosélectivité lors de la deuxième addition.



À la lumière de ces résultats, on peut voir que les diastéréosélectivités *syn/anti* observée lors de cette addition de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  sont très sensibles à la nature de l'ester. Nous allons voir plus tard dans ce chapitre que les additions subséquentes sont beaucoup moins sensibles à la nature de l'ester. Une explication qualitative pour l'augmentation dramatique de la sélectivité avec un ester MCP sera formulée. Pour l'instant, examinons en détail la troisième addition de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ .

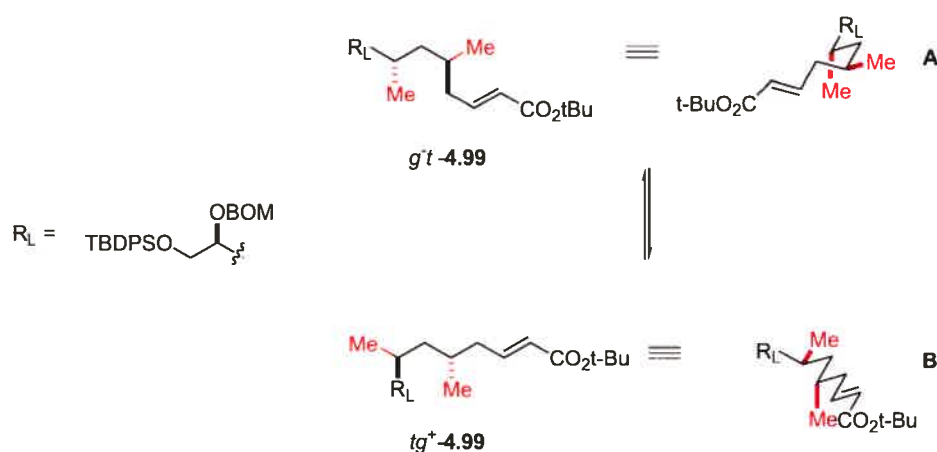
#### IV.9.3 Analyse de la troisième addition de $\text{Me}_2\text{CuLi}$ (addition sur 4.99 au schéma 4.12)

La troisième addition de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  lors de notre synthèse de borrelidine procède avec une bien meilleure diastéréosélectivité que la deuxième addition. En effet, la diastéréosélectivité s'en trouve plus que doublée. Encore ici, l'hypothèse montrée au schéma 4.31 ne peut à elle seule expliquer les résultats puisque seul le  $\text{R}_L$  (substituant le plus volumineux) diffère entre les deux réactions (Figure 4.8).



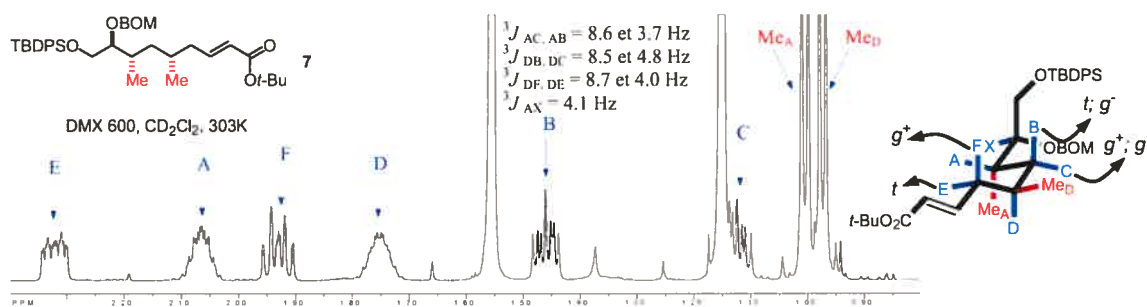
**Figure 4.8.** Hypothèse de départ et effet du restant de la chaîne  $\text{R}_L$ .

Mise à part la différence de taille entre  $\text{R}_L$  dans 4.96 et 4.99, l'énoate 4.99 contient une unité déoxypropionate *syn*. Or, tel que montré à la figure 4.6, les unités déoxypropionates *syn*- peuvent adopter deux conformations privilégiées dépourvues d'interactions-1,5 pentane (*syn*-pentane). Transposées à notre système, pour l'énoate 4.99, ces deux conformations privilégiées,  $g^-$  et  $tg^+$ , pourraient exister en solution et ainsi être en équilibre (Figure 4.9).



**Figure 4.9.** Conformations  $g^-t-4.99$  et  $tg^+-4.99$  dépourvues d'interactions 1,5-pentane.

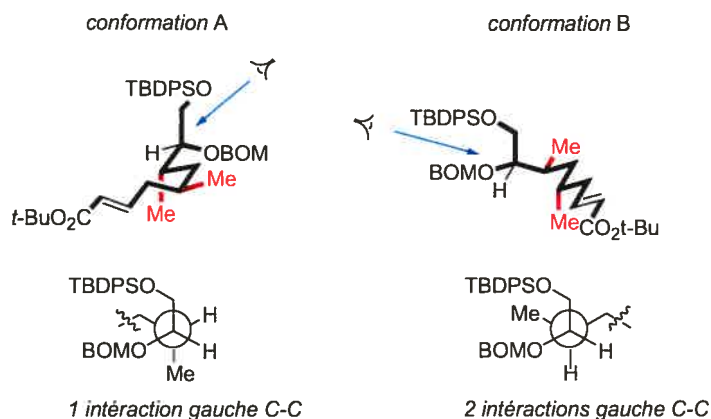
En se basant sur les travaux pionniers de R. W. Hoffmann,<sup>21,92a,c</sup> nous avons pu déterminer laquelle de ces deux conformations est privilégiée en solution. L'approche de Hoffmann consiste à analyser les constantes de couplages  $^3J_{\text{HH}}$  de chaque proton inclus à l'intérieur d'une triade déoxypropionate. Ainsi, selon l'équation de Karplus,<sup>93</sup> une constante de couplage  $^3J_{\text{HH}}$  petite signifie un arrangement de type *gauche* de ces protons respectif. Parallèlement, une grande constante de couplage  $^3J_{\text{HH}}$  implique un arrangement *trans* de ces mêmes protons. L'étude RMN de cet énoate a donc été réalisée. Les constantes de couplage trouvées sont exposées à la figure 4.10.



**Figure 4.10.** Spectre RMN 600 MHz de **4.99** dans le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  à 303K.<sup>94</sup>

Les écarts trouvés entre les constantes de couplages  $^3J_{\text{HH}}$  de chaque proton respectif montre l'existence d'une conformation privilégiée. La conformation privilégiée correspond à la conformation **A** de la figure 4.9. La raison pour laquelle la conformation

A prévaut sur la conformation **B** ne peut pas s'expliquer en un simple coup d'oeil à la figure 4.9. On doit absolument tenir compte du groupe inducteur, nommer  $R_L$ .



**Figure 4.11.** Conformations A et B de **4.99**.

En regardant attentivement les deux conformations à la figure 4.11, on peut voir, en regardant selon l'angle de l'axe bleue, que la conformation **B** souffre d'une interaction *gauche*-butane supplémentaire. Chaque interaction *gauche*-butane a une valeur d'environ 3.7 kJ/mol.<sup>95</sup> Ces interactions sont les seules différences entre les deux conformations, et rappelons que les expériences RMN ont été réalisées à la température de la pièce. À -78 °C, la température à laquelle nos additions de cuprates sont effectuées, il va de soi que le système doit tendre davantage à favoriser une conformation. En supposant que la conformation déterminée par RMN se retrouve à(aux) état(s) de transition(s), on peut maintenant tenter de déterminer qualitativement quel modèle d'attaque peut expliquer la diastéréosélectivité observée. Pour ce faire, on doit minimiser les interactions-1,5 défavorables entre l'oléfine (*présument modifiée par l'organocuprate lors de la pyramidalisation des carbones  $\alpha$  et  $\beta$ , voir Schéma 4.26*) et le restant de la chaîne déoxypropionate. Une rotation du lien C $\beta$ -C $\gamma$  selon des angles de 0°, 120° et 240° a été effectuée pour la face *re*. Ensuite, en pivotant l'oléfine de 180°, on obtient les modèles d'attaque sur la face *si*.



diastéréosélectivité *syn*- a été observée, mais de façon beaucoup plus modeste (10:1 avec *t*-Bu et 12:1 avec MCP). Nous allons y revenir à la section IV.11.

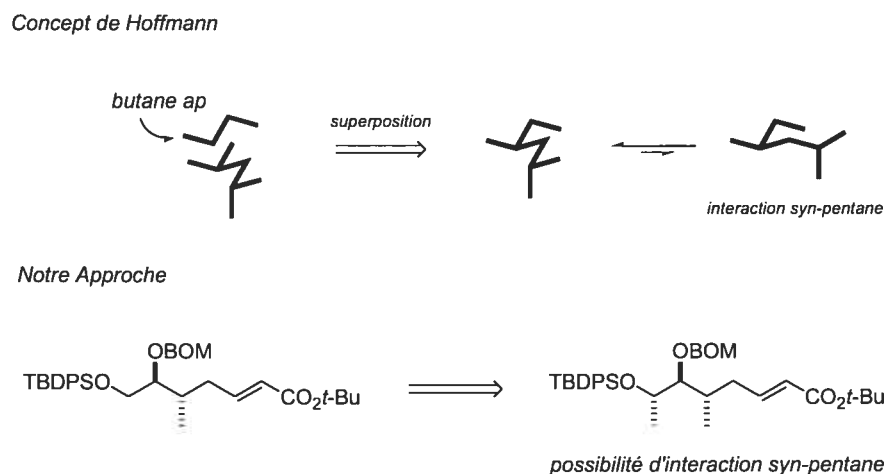
Pour l'instant, on peut récapituler les résultats des deux premières additions en cinq points:

- 1- On obtient un produit majoritaire *syn*, en relation-1,3 avec le groupement *C*-méthyle préexistant.
- 2- Les esters encombrés conduisent à une augmentation du produit *syn*.
- 3- La nature de l'ester lors de la deuxième addition est plus importante que lors de la troisième.
- 4- Lorsque le substrat contient une triade déoxypropionate *syn* préexisante, la sélectivité *syn* s'en trouve augmentée.
- 5- Le groupement en bout de chaîne semble avoir un effet discriminatoire sur la conformation B, ce qui tend à augmenter la sélectivité *syn* lors de la troisième addition.

À ce stade, seul l'effet du groupement en bout de chaîne n'était pas totalement investigué, ceci sera le sujet de la prochaine sous-section.

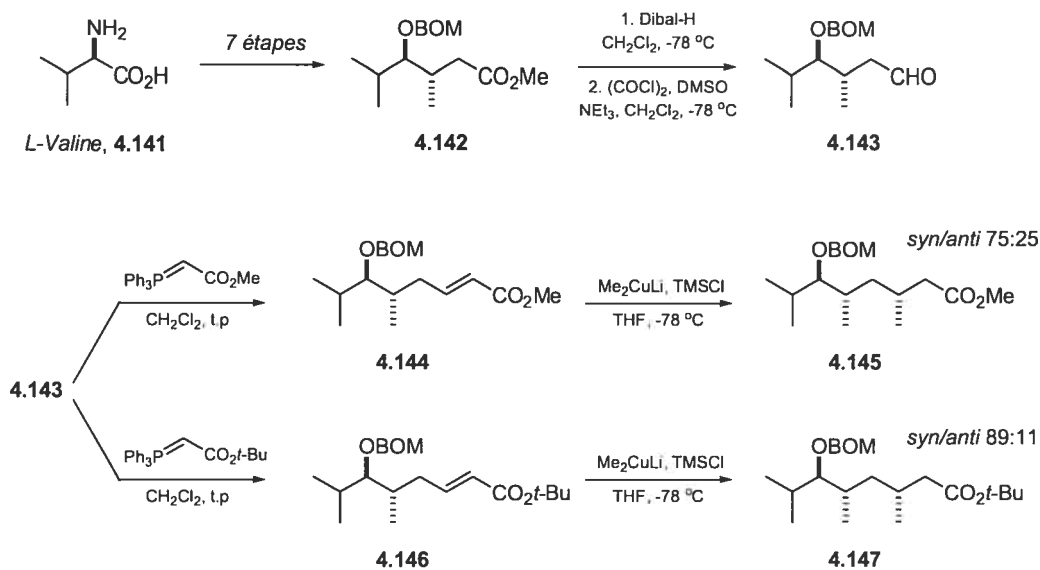
#### **IV.10. Optimisation de la méthodologie : Effet du groupe inducteur.**

Afin d'améliorer notre protocole itératif, et particulièrement la diastéréosélectivité de la deuxième addition de cuprate, j'ai entrepris la synthèse d'une nouvelle série de composés portant des groupements différents en bout de chaîne. En effet, nous nous sommes fortement inspirés du concept avancé par Hoffmann<sup>92b</sup> qui stipule qu'un groupement placé en bout de chaîne a un effet "inducteur" et ainsi, ce groupement pourrait avoir la capacité d'induire des conformations privilégiées *via* l'addition d'interaction-1,5 supplémentaires. Le concept de Hoffmann et la transposition à notre système est exposé à la figure 4.14.



**Figure 4.14.** Concept de groupement inducteur de Hoffmann.<sup>92b</sup>

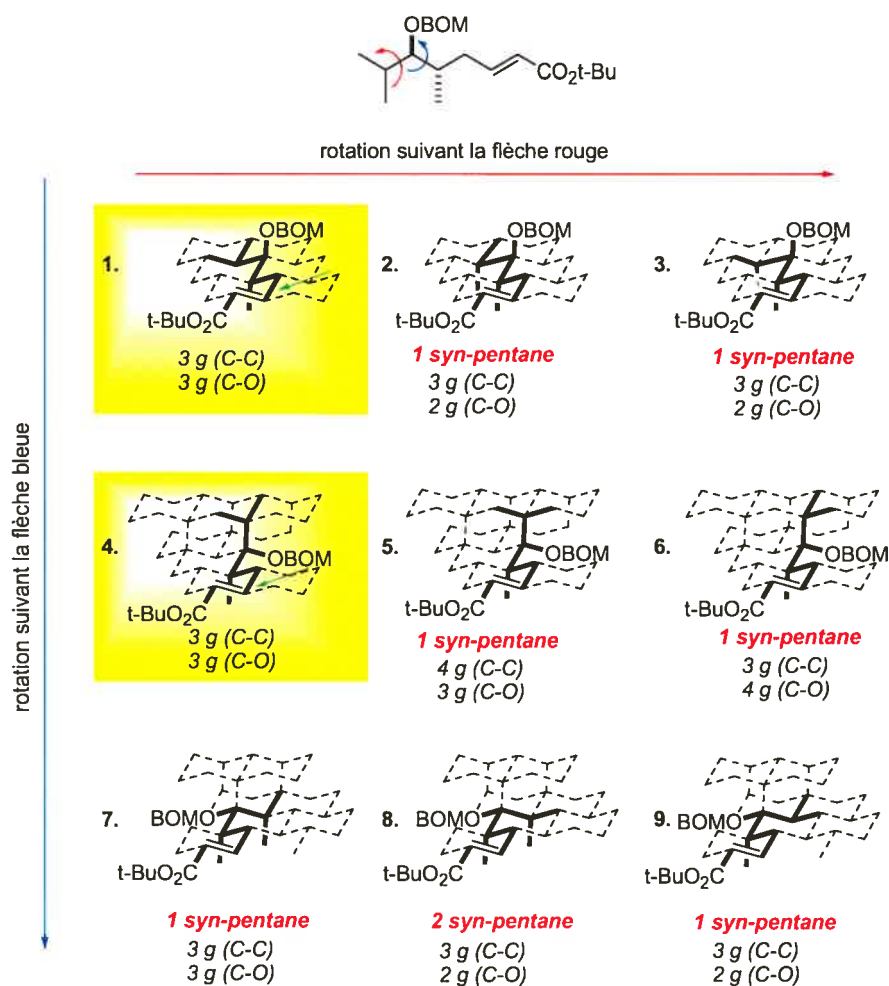
Afin de mettre ce concept en pratique, j'ai utilisé la L-valine comme précurseur chiral. Neuf étapes triviales ont mené à l'aldéhyde **4.143**. L'oléfination de **4.143** a conduit aux énoates **4.144** et **4.146** en utilisant les phosphoranylidènes correspondants. Ces énoates diffèrent largement de la précédente série (CH<sub>2</sub>OTBDPS) car ils sont porteurs d'un groupement *iso*-propyle. Le groupement *O*-BOM de ces énoates est donc flanqué par deux groupements *C*-méthyles. Forcément, le fait d'introduire un groupement *C*-méthyle supplémentaire dans la chaîne aura pour effet d'augmenter le nombre de conformations pourvues d'interactions déstabilisantes. L'addition de Me<sub>2</sub>CuLi sur l'énoate de méthyle **4.144** a fourni l'adduit **4.145** avec une diastéréosélectivité *syn/anti* de 75:25 et de même l'addition sur l'énoate de *tert*-butylique **4.146** a mené à **4.147** avec une diastéréosélectivité de 89:11 (Schéma 4.32).



**Schéma 4.32.** Groupe inducteur *iso*-propyle provenant de la *L*-valine.

Ces résultats démontrent clairement l'importance du groupement inducteur. En effet, le simple changement du groupement inducteur résulte en une augmentation de 1 : 1 à 3 : 1 pour l'énolate de méthyle **4.144** et de 4 : 1 à 8 : 1 pour l'énolate de *tert*-butyle **4.146**.

L'analyse de toutes les conformations possibles (menant au produit *syn*) est montrée à la figure 4.15. Pour ce faire, la rotation du groupement inducteur de 0, 120 et 240 degrés a été effectuée (flèche bleue). De même, pour chacune de ces conformations, trois autres en découlent vue la rotation de l'*iso*-propyle (flèche rouge). Donc, neuf conformations ont été trouvées et de celles-ci, seulement deux sont dépourvues d'interactions *syn*-pentane.

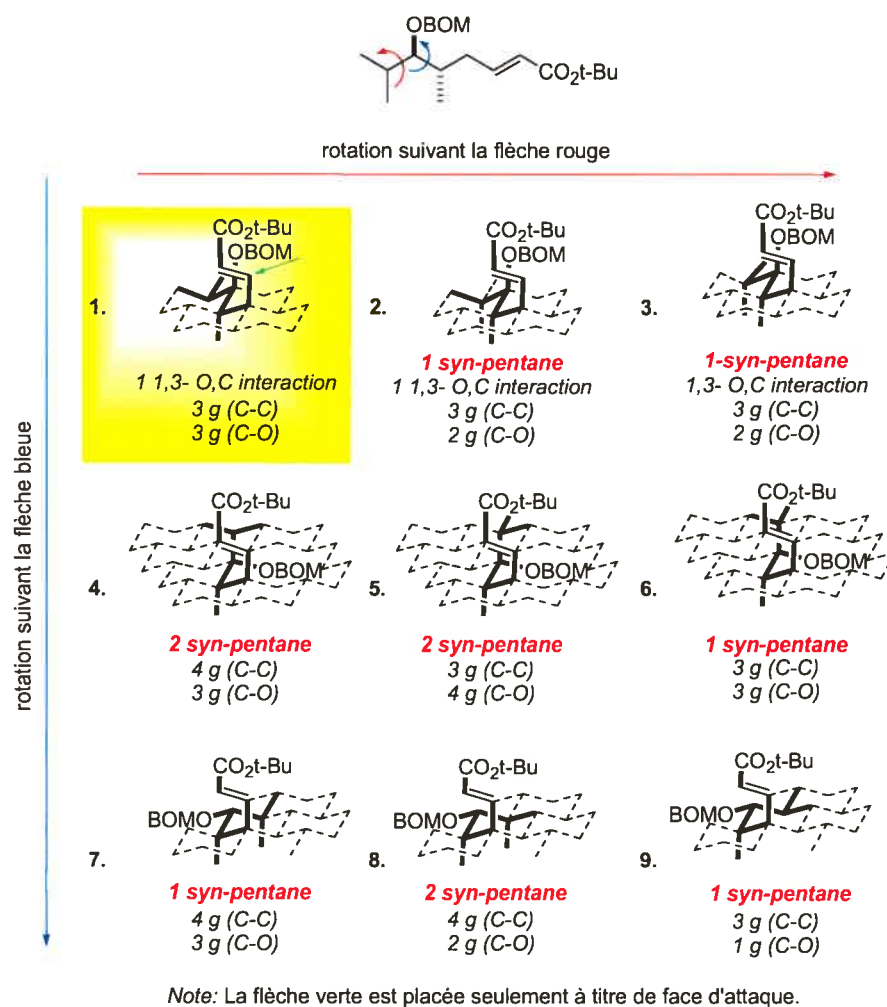


Note: La flèche verte est placée seulement à titre de face d'attaque.

**Figure 4.15.** Conformations de **4.146** menant à l'adduit *syn*-**4.147**.

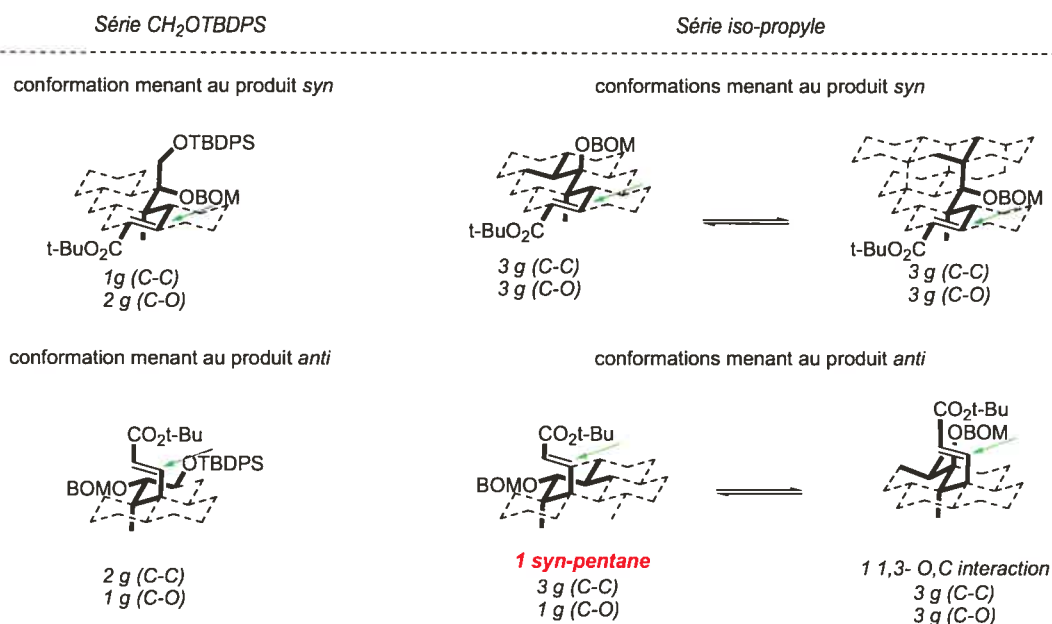
Le même type d'analyse a été fait pour les conformations menant au diastéréomère mineur *anti*. On peut voir à la figure 4.16 que de toutes les conformations trouvées, seule la conformation **1** est exempte d'interactions *syn*-pentane. Cependant, dans cette conformation, le groupement inducteur souffre d'une importante interaction-1,3 C-C/C-O. Cette interaction du groupement inducteur est absente dans les conformations menant aux produits *syn*. À ce point, il est important de mentionner, à nouveau, que nous n'avons aucune idée de l'état de transition que notre hypothèse stipule et si les conformations exemptes d'interactions défavorables se retrouvent sur le chemin réactionnel.





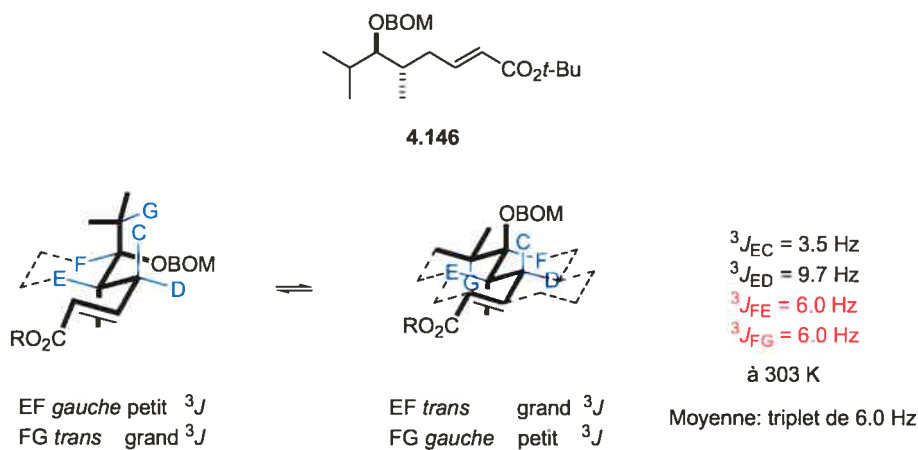
**Figure 4.16.** Conformations de **4.146** menant à l'adduit *anti*-**4.147**.

Une telle discrimination n'est pas possible dans le cas de l'addition sur l'énoate **4.96** (CH<sub>2</sub>OTBDPS). En fait, si le même traitement est effectué avec l'énoate **4.96**, deux conformations se retrouvent favorisées, une menant à l'isomère *syn*, et l'autre, à l'isomère *anti*. Le groupement *iso*-propyle induit donc une configuration *ap* (antipériplanaire) du lien C<sub>γ</sub>-C<sub>δ</sub>, ce que le groupement CH<sub>2</sub>OTBDPS ne peut faire puisque celui-ci ne contient pas de groupement C-méthyle pouvant effectuer une interaction *syn*-pentane avec le restant de la chaîne (voir la comparaison à la figure 4.17).



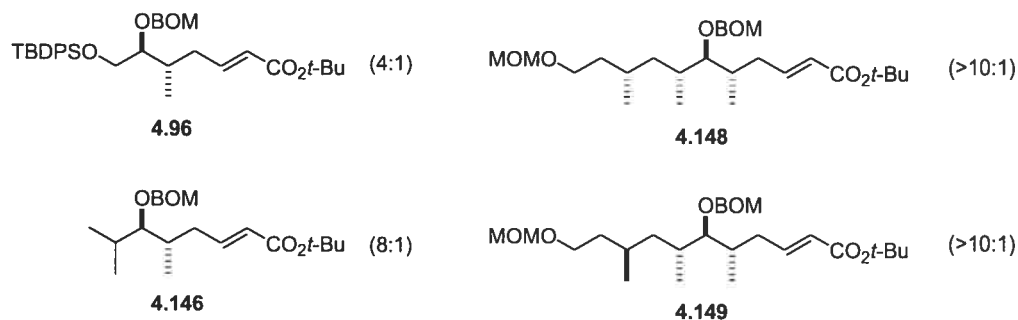
**Figure 4.17.** Comparaison qualitative de deux groupements inducteurs.

Tout comme pour l'énoate **4.99**, les conformations de l'énoate **4.146** ont été analysées par spectroscopie RMN. Le résultat de cette analyse est fort intéressant. En effet, il a été trouvé que le proton H<sub>F</sub>, au pied du groupement *O*-BOM, apparaît sous forme de triplet ayant une constante <sup>3</sup>*J* de 6.0 Hz. Etant donné que ce proton apparaît sous forme triplet, ceci implique que deux conformations dégénérées seraient présentes en solution (Figure 4.18).



**Figure 4.18.** Équilibre bi-conformationnel observé avec le groupement inducteur *i*Pr.

Il est intéressant de remarquer que les deux conformations de cet équilibre sont les deux mêmes qui furent trouvées lors de l'analyse qualitative montrée à la figure 4.15. Suite à ce travail, j'ai également entrepris l'étude de différents énoates contenant un groupement *O*-BOM flanqué de deux groupement *C*-méthyles. Tous ces énoates ont conduit à des diastéréosélectivités *syn* supérieures à celle venant du simple groupement CH<sub>2</sub>OTBDPS. En voici un court résumé.



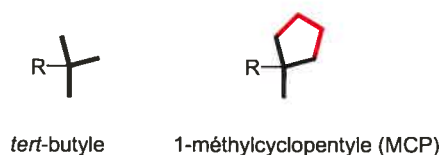
**Figure 4.19.** Diastéréosélectivités des deuxième additions de Me<sub>2</sub>CuLi avec différents groupements inducteurs.

Suite aux résultats encourageants concernant les groupements inducteurs, Navjot Chahal, une étudiante de notre groupe s'est vu confier une investigation plus profonde du groupement inducteur. Cette dernière a fait varier le groupement inducteur en changeant le groupement *iso*-propyle pour des groupements tels le phényle, le *tert*-butyle et le méthyle, et ce, tant lors de la deuxième addition que dans le cas de la troisième addition. Les conclusions de cette étude furent récemment publiées avec le travail ci-haut.<sup>96</sup> Il a été déterminé que le groupement le plus efficace était l'*iso*-propyle et que l'effet du groupement inducteur, tout comme l'effet de l'ester, se font beaucoup moins sentir lors de la troisième addition.

La prochaine section sera consacrée à un retour sur l'effet de la nature de l'ester lors de la deuxième et troisième addition.

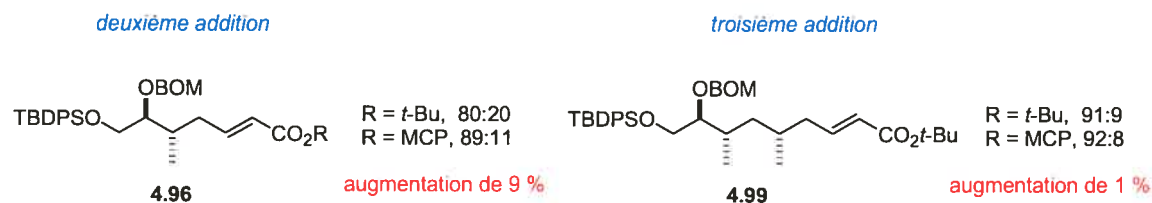
#### IV.11. Retour sur l'effet de l'ester : Cas du Méthyl-Cyclopentyle (MCP).

Comme mentionné plus haut la table 4.1 l'ester MCP a donné la diastéréosélectivité la plus haute lors de la variation de l'ester sur l'énoate **4.96**. Pourquoi une telle augmentation de la diastéréosélectivité lors de la deuxième addition de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ? Après tout, le MCP n'est qu'un analogue du groupement *tert*-butyle avec deux méthylènes supplémentaires (Figure 4.20).



**Figure 4.20.** *tert*-butyle et MCP : une grosse différence?

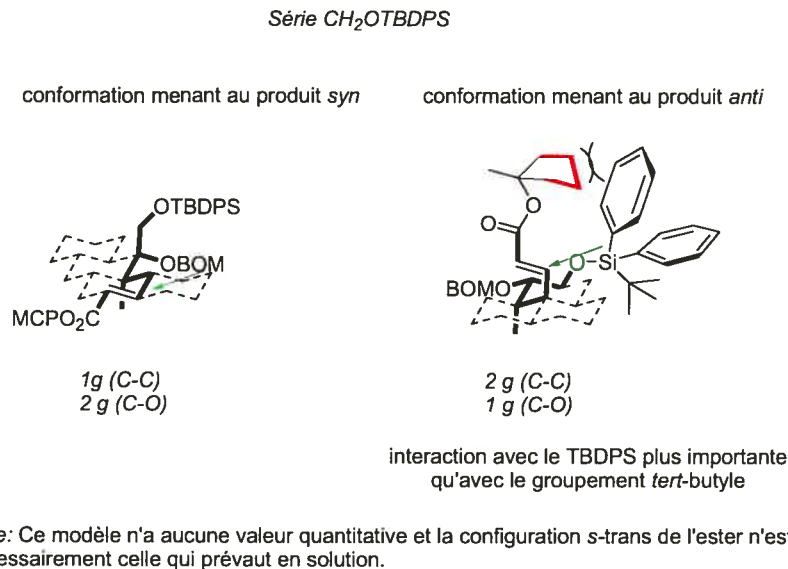
Ironiquement, l'explication de l'augmentation de la diastéréosélectivité lors de la deuxième addition réside peut-être dans le fait que cet ester n'est pas autant performant lors de la troisième addition. Rappelons les résultats:



**Figure 4.21.** Comparaisons entre *tert*-butyle et MCP lors des deuxième et troisième additions.

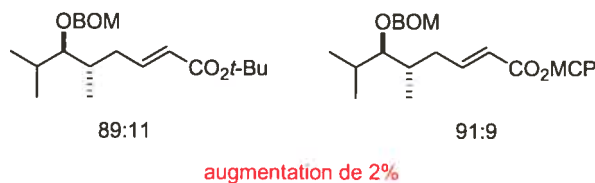
Une explication possible pour décrire cette augmentation fait intervenir les deux modèles de conformères d'additions montrés à la figure 4.17. Pour avoir une augmentation de la diastéréosélectivité *syn* avec l'ester MCP, la population (toujours selon notre hypothèse) du conformère menant au produit *anti* doit être diminuée par rapport à celle menant au produit *syn*. Or, une explication pourrait être que l'ester MCP, dû à ces deux méthylènes supplémentaires, effectue davantage d'interactions défavorables avec le TBDPS volumineux en bout de chaîne. Évidemment, cette explication peut paraître simpliste mais s'avère logique lorsqu'on la transpose au cas de la troisième addition. Lors

de la troisième addition, l'ester MCP se trouve éloigné du TBDPS, ce qui de surcroît diminue les interactions entre ces deux groupement, d'où la modeste différence entre la diastéréosélectivité entre *tert*-butyle et MCP.



**Figure 4.22.** Interaction possible entre le groupement MCP et le TBDPS.

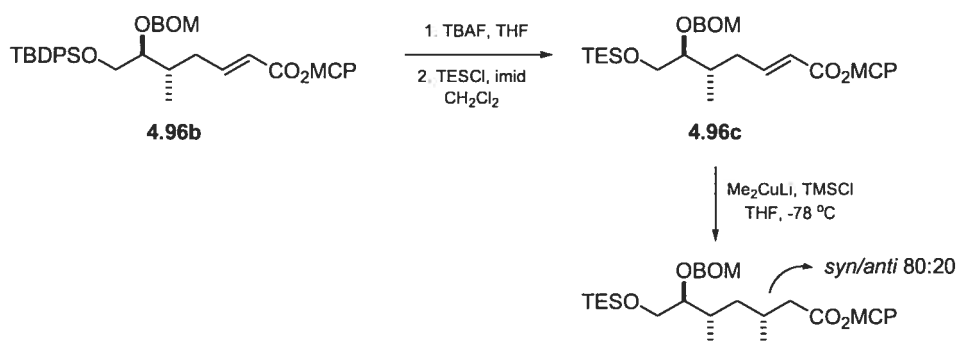
De plus, une augmentation très modeste a été observée pour la deuxième addition de cuprate sur l'analogue MCP de l'énoate **4.146**.<sup>96a,b</sup> Ce résultat démontre une fois de plus que l'interaction entre le MCP et l'extrémité de la chaîne doit avoir un effet, ici, l'*iso*-propyle étant spatialement beaucoup moins volumineux que le CH<sub>2</sub>OTBDPS, l'effet du MCP s'en trouve donc diminué (Figure 4.23).



**Figure 4.23.** Effet du MCP atténué lorsque l'encombrement en bout de chaîne est diminué.

Afin de valider une fois de plus l'hypothèse qu'une interaction bout de chaîne/MCP est possible pour expliquer l'augmentation de la diastéréosélectivité

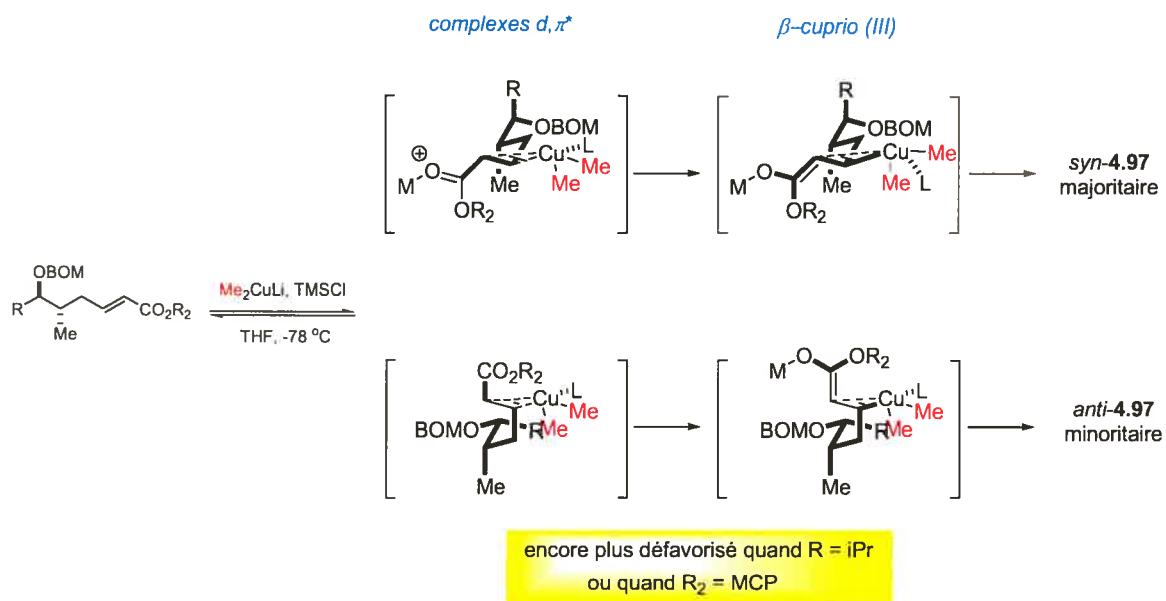
observée, j'ai synthétisé un énoate dans lequel le groupement volumineux TBDPS est remplacé par un groupement TES plus petit (Schéma 4.33).



**Schéma 4.33.** Effet du MCP atténué lorsque l'encombrement en bout de chaîne est diminué par le remplacement du TBDPS par TES.

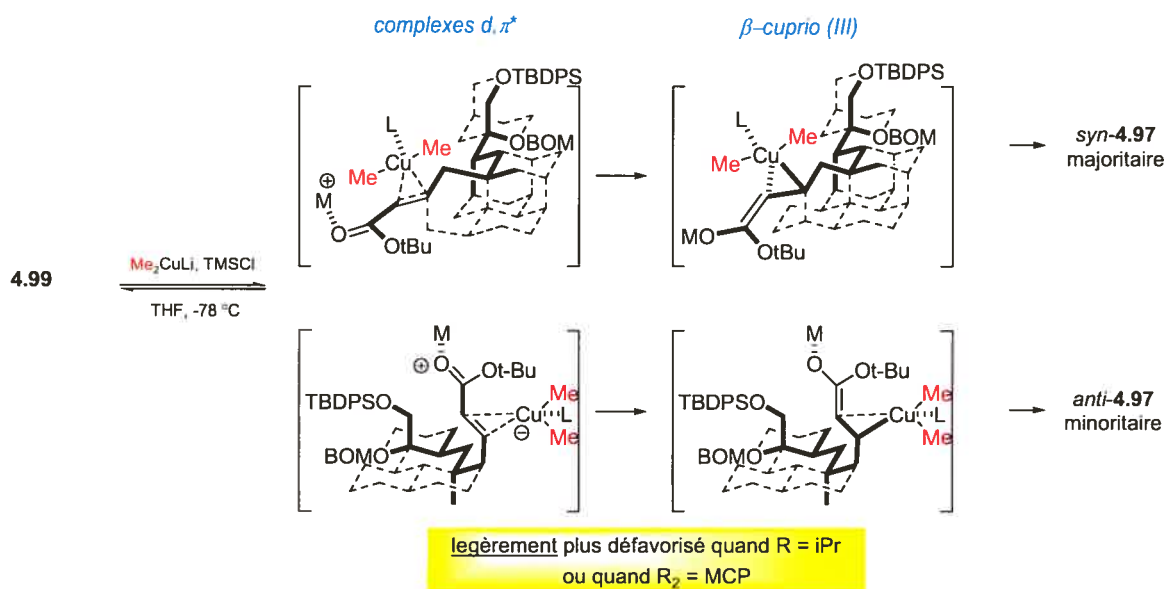
Tel qu'attendu une érosion partielle de la diastéréosélectivité a été observée (89:11 → 80:20). Cet exemple démontre encore une fois de plus que les diastéréosélectivités obtenues avec les esters MCP sont très sensibles aux groupements en bout de chaîne.<sup>57</sup> Ces résultats concluent ce chapitre et ainsi l'état des choses (Septembre 2006) avec notre protocole itératif.

Pour conclure ce chapitre, voyons les deux chemins réactionnels proposés pour la deuxième et troisième additions de Me<sub>2</sub>CuLi aux figures 4.24 et 4.25 respectivement.



**Note:** Me<sub>2</sub>CuLi est dessiné sous forme monomère pour la simplicité. Ce chemin néglige les conformations *s-cis/s-trans* possibles des énoates. L = TMSCl ou THF; M = Li ou TMS

**Figure 4.24.** Chemins réactionnels proposés pour la deuxième addition.



**Note:** Me<sub>2</sub>CuLi est dessiné sous forme monomère pour la simplicité. Ce chemin néglige les conformations *s-cis/s-trans* possibles des énoates. L = TMSCl ou THF; M = Li ou TMS

**Figure 4.25.** Chemins réactionnels proposés pour la troisième addition.

#### IV.12 Références

- 1) Ishibashi, M. *Macrolide Antibiotics*; Omura, S., Ed.; Academic Press: San Diego, **2002**; pp 57-98.
- 2) Newman, D. J.; Cragg, G. M. "Marine Natural Products and Related Compounds in Clinical and Advanced Preclinical Trials" *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1216-1238.
- 3) Pour d'excellentes revues voir : (a) Yeung, K.-S.; Paterson, I. "Advances in the Total Synthesis of Biologically Important Marine Macrolides" *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237-4313.; (b) Faul, M. F.; Huff, B. E. "Strategy and Methodology Development for the Total Synthesis of Polyether Ionophore Antibiotic" *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407-2473.; (c) Norcross, R. D.; Paterson, I. "Total Synthesis of Bioactive Marine Macrolides" *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041-2114.
- 4) Martin, J. R.; Rosenbrook, W. "Studies on the Biosynthesis of the Erythromycins: II. Isolation and Structure of a Biosynthetic Intermediate, 6-Deoxyerythronolide B" *Biochemistry*, **1967**, *6*, 435-440.
- 5) Höfle, G.; Bedorf, N.; Steinmetz, H.; Schomburg, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H. "Epothilone A and B - Novel 16-Membered Macrolides with Cytotoxic Activity: Isolation, Crystal Structure, and Conformation in Solution" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567-1569.
- 6) Toeplitz, B. K.; Cohen, A. I.; Funke, P. T.; Parker, W. L.; Gougoutas, J. Z. "Structure of Ionomycin - A Novel Diacidic Polyether Antibiotic Having High Affinity for Calcium Ions" *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3344-3353.
- 7) Sensi, P.; Greco, A. M.; Ballotta, R. "Rifomycin. I. Isolation and Properties of Rifomycin B and Rifomycin Complex" *Antibiot. Ann.* **1960**, 262-270.



- 8) Brooks, H. A.; Gardner, D.; Poyser, J. P.; King, T. J. "The Structure and Absolute Stereochemistry of Zincophorin (Antibiotic M144255): A Monobasic Carboxylic Acid Ionophore Having a Remarkable Specificity for Divalent Cations" *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1501-1504.
- 9) Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. "Discodermolide: A New Bioactive Polyhydroxylated Lactone from the Marine Sponge *Discodermia dissoluta*" *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912-4915 et correction *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346.
- 10) Staunton, J.; Wilkinson, B. "Biosynthesis of Erythromycin and Rapamycin" *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2611-2630.
- 11) Bode, H. B.; Zeeck, A. "Structure and biosynthesis of kendomycin, a carbocyclic ansa-compound from *Streptomyces*" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, 323-338.
- 12) Brufani, M.; Cellai, L.; Musu, C.; Keller-Schierlein, W. "Über die Struktur der Venturicidine A und B" *Helv. Chim. Acta.* **1972**, *55*, 2329-2346.
- 13) (a) Satake, M.; Ofugi, K.; Naoki, H.; James, K. J.; Furey, A.; McMahon, T.; Silke, J.; Yasumoto, T. "Azaspiracid, a New Marine Toxin Having Unique Spiro Ring Assemblies, Isolated from Irish Mussels, *Mytilus edulis*" *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9967-9968.; Pour la revision de structure, voir: (b) Nicolaou, K. C.; Vyskocil, S.; Koftis, T. V.; Yamada, Y. M. A.; Ling, T.; Chen, D. Y.-K.; Tang, W.; Petrovic, G.; Frederick, M. O.; Li, Y.; Satake, M. "Structural Revision and Total Synthesis of Azaspiracid-1, Part 1: Intelligence Gathering and Tentative Proposal" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4312-4318.
- 14) Kohno, J.; Nishio, M.; Sakurai, M.; Kawano, K.; Hiramatsu, H.; Kameda, N.; Kishi, N.; Yamashita, T.; Okuda, T.; Komatsubara, S. "Isolation and Structure Dertermination

of TMC-151s' : Novel Polyketide Antibiotics from *Gliocladium catenulatum* Gilman & Abbott TC 1280" *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 7771-7786.

15) Norté, M.; Fernández, J. J.; Padilla, A. "Isolation and Synthesis of Siphonarienal, a New Polypropionate From *Siphonaria grisea*" *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3413-3416.

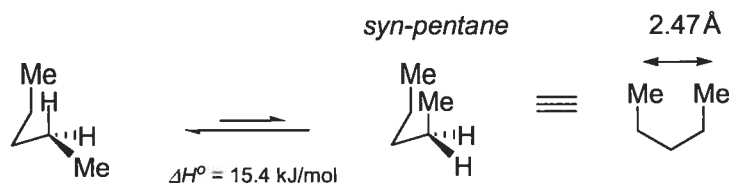
16) Ishiwata, H.; Nemoto, T.; Ojika, M.; Yamada, K. "Isolation and Stereostructure of Doliculide, a Cytotoxic Cyclodepsipeptide From the Japanese Sea Hare *Dolabella auricularia*" *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4710-4711.

17) Berger, J.; Jampolsky, L. M.; Goldberg, M. W. "Borrelidin, a New Antibiotic with Antiborrelia Activity and Penicillin-Enhancement Properties" *Arch. Biochem.* **1949**, *22*, 476-478.

18) Chow, S.; Fletcher, M. T.; Lambert, L. K.; Gallagher, O. P.; Moore, C. J.; Cribb, B. W.; Allsopp, P. G.; Kitching, W. "Novel Cuticular Hydrocarbons from the Cane Beetle *Antitrogus parvulus*-4,6,8,10,16-Penta- and 4,6,8,10,16,18-Hexamethyldocosanes-Unprecedented *anti-anti-anti*- Stereochemistry in the 4,6,8,10- Methyltetrad" *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1808-1827.

19) (a) Egan, R. S.; Perun, T. J.; Martin, J. R.; Mitscher, L. A. "The Conformation of Erythronolide, the 14-Membered Aglycone Ring of the Erythromycin Antibiotics" *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2525-2538.; (b) Ogura, H.; Furuhuta, K.; Kuwano, H.; Harada, N. "Stereochemistry of Macrolides. I. Conformation of Aglycones of Pikromycin and Narbomycin and Their Derivatives" *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1930-1934.; (c) Wei, A.; Kishi, Y. "Preferred Conformation of C-Glycosides. 12. Synthesis and Conformational Analysis of  $\alpha,\alpha$ -,  $\alpha,\beta$ - and  $\beta,\beta$ -C-Trehaloses" *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 88-96.

20) Interaction *syn*-pentane, voir également réf. 21:



21) Pour une excellente discussion sur l'analyse conformationnelle des composés déoxypropionates voir: Hoffmann, R. W. "Conformation Design of Open-Chain Compounds" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2054-2070.

22) Biskupiak, J. E.; Ireland, C. M. "Pectinatone, a New Antibiotic From the Mollusc *Siphonaria pectinata*" *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3055-3058.

23) Natta, G.; Corradini, P. "Conformation of Linear Chains and Their Mode of Packing in the Crystal State" *J. Polym. Sci.* **1959**, 39, 29-46.

24) Hanessian, S.; Giroux, S.; Mascitti, V. "The Iterative Synthesis of Acyclic Deoxypropionate Units and Their Implication in Polyketide-Derived Natural Products" *Synthesis*, **2006**, 1057-1076.

25) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Bernardinelli, G. "Enantioselective Synthesis of the Alleged Structure of Norpectinatone" *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4713-4716.

26) énantiomère (+),  $X_a$  : 102 \$/g.; énantiomère (-),  $X_b$  : 109 \$/g.; Aldrich (2005-2006).

27) voir également : Oppolzer, W.; Kingma, A. J.; Poli, G. "Asymmetric 1,4-Additions of Gilman Reagents to  $\alpha,\beta$ -Disubstituted (*E*)-Enoylsultams/ "Enolate" Protonations" *Tetrahedron*, **1989**, 45, 479-488.

28) (a) Williams, D. R.; Kissel, W. S.; Li, J. J.; Mullins, R. J. "Stereoselective Synthesis of *syn*- and *anti*-1,3 and 1,2 Dimethyl Arrays via Asymmetric Conjugate Additions" *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3723-3727. (b) Williams, D. R.; Nold, A. L.; Mullins, R. J.

“Asymmetric Conjugate Addition for the Preparation of *syn*-1,3-Dimethyl Arrays: Synthesis and Structure Elucidation of Capensifuranone” *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5374.

29) Pour une revue voir: Yamamoto, Y. “Selective Synthesis by Use of Lewis Acids in the Presence of Organocopper and Related Reagents” *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 947-959.

30) Nicolás, E.; Russel, K. C.; Hruby, V. J. “Asymmetric 1,4-addition of Organocuprates to Chiral  $\alpha,\beta$ -unsaturated *N*-acyl-4-phenyl-2-oxazolidinones: A New Approach to the Synthesis of Chiral  $\beta$ -Branched Carboxylic Acids” *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 766.

31) Abiko, A.; Masamune, S. “Synthesis of (+)-Siphonarienone: Asymmetric Alkylation Using a Chiral Benzopyrano-isoxazolidine Auxiliary” *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1081.

32) Abiko, A.; Moriya, O.; Filla, S. A.; Masamune, S. “Benzopyranoisoxazolidines as Chiral Auxiliaries for Asymmetric Synthesis” *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 793.

33) Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R. “Total Synthesis of Polyether Antibiotic Ionomycin” *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290-5313.

34) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Kopecky, D. “Asymmetric Synthesis of 1,3-Dialkyl-Substituted Carbon Chains of any Stereochemical Configuration by an Iterable Process” *Synlett*, **1997**, 457-459.

35) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Gleason, J. L. “Use of Pseudoephedrine as a Practical Chiral Auxiliary for Asymmetric Synthesis” *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361-9362.

36) Duffey, M. O.; LeTiran, A.; Morken, J. P. “Enantioselective Total Synthesis of Borrelidin” *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1458-1459 et 12666.

- 37) (a) Vong, B. G.; Kim, S. H.; Abraham, S.; Theodorakis, E. A. "Stereoselective Total Synthesis of (-)-Borrelidin" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3947-3951; (b) Vong, B. G.; Abraham, S.; Xiang, A. X.; Theodorakis, E. A. "Synthetic Studies on Borrelidin: Enantioselective Synthesis of the C1-C12 Fragment" *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1617-1620.
- 38) Birkbeck, A. A.; Enders, D. "The Total Synthesis of (+)-Pectinatone: An Iterative Alkylation Approach Based on the SAMP-Hydrazone Method" *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7823-7826.
- 39) Enders, D.; Tiebes, J. De Kimpe, N.; Keppens, M.; Stevens, C.; Smagghe, G.; Betz, O. "Enantioselective Synthesis and Determination of the Configuration of Stenusine, the Spreading Agent of the Beetle *Stenus comma*" *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4881-4884.
- 40) Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; Naniwa, Y.; De Riccardis, F. D.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; La Greca, S.; Yang, Z. "Zaragozic Acid A/Squalestatin S1: Synthetic and Retrosynthetic Studies" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2184-2187.
- 41) Spino, C.; Allan, M. "An Iterative Approach to Three Fragments of Ionomycin" *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 177-184.
- 42) Spino, C.; Beaulieu, C. "A Practical and Highly Stereoselective Umpolung Alternative to the Alkylation of Chiral Enolates" *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11832-11833.
- 43) Breit, B.; Herber, C. "Iterative Deoxypropionate Synthesis Based on a Copper-Mediated Directed Allylic Substitution" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3790-3792.
- 44) Herber, C.; Breit, B. "Enantioselective Total Synthesis and Determination of the Absolute Configuration of the 4,6,8,10,16,18-Hexamethyldocosane" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5267-5269.

45) (a) Magnin-Lachaux, M.; Tan, Z.; Liang, B.; Negishi, E.-I. "Efficient and Selective Synthesis of Siphonarienolone and Related Reduced Polypropionates via Zr-Catalyzed Asymmetric Carboalumination" *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1425-1427; (b) Negishi, E.-I.; Tan, Z.; Liang, B.; Noval, T. "An Efficient and General Route to Reduced Polypropionates via Zr-Catalyzed Asymmetric C-C Bond Formation" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 5782-5787; (c) Negishi, E.-I.; Tan, Z. "An Efficient and General Method for the Synthesis of  $\alpha,\omega$ -Difunctional Reduced Polypropionates by Zr-Catalyzed Asymmetric Carboalumination: Synthesis of the Scyphostatin Side Chain" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2911-2914; (d) Novak, T.; Tan, Z.; Liang, B.; Negishi, E.-I. "All-Catalytic, Efficient, and Asymmetric Synthesis of  $\alpha,\omega$ -Diheterofunctional Reduced Polypropionates via "One-Pot" Zr-Catalyzed Cross-Coupling Tandem Process" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2838-2839.

46) Pour les travaux antérieurs de Negishi sur les carboaluminations voir: Kondakov, D. Y.; Negishi, E.-I. "Zirconium-Catalyzed Enantioselective Methylalumination of Monosubstituted Alkenes" *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10771-10772.

47) Negishi, E.-I.; Van Horn, D. E. "Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis. 4. A Novel Approach to Cross-Coupling Exemplified by the Nickel-Catalyzed Reaction of Alkenylzirconium Derivatives with Aryl Halides" *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168-3170

48) Des Mazery, R.; Pullez, M.; Lopez, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. "An Iterative Catalytic Route to Enantiopure Deoxypropionate Subunits: Asymmetric Conjugate Addition of Grignard Reagents to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioesters" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9966-9967.

49) Yang, W.; Drueckhammer, D. G. "Understanding the Relative Acyl-Transfer Reactivity of Oxoesters and Thioesters: Computational Analysis of Transition State Delocalization Effects" *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11004-11009.

50) Ghosh, A. K.; Liu, C. "Total Synthesis of Antitumor Depsipeptide (-)-Doliculide" *Org. Lett.* **2001**, *3*, 635-638.

51) Charette, A. B.; Juteau, H. "Design of Amphoteric Bifunctional Ligands: Application to the Enantioselective Simmons-Smith Cyclopropanation of Allylic Alcohols" *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651-2652.

52) Charette, A. B.; Naud, J. "Regioselective Opening of Substituted (Cyclopropylmethyl)lithiums Derived From Cyclopropylmethyl Iodides." *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7259-7262.

53) Pour la première synthèse totale de la doliculide voir: Ishiwata, H.; Sone, H.; Kigoshi, H.; Yamada, K. "Enantioselective Total Synthesis of Doliculide, a Potent Cytotoxic Cyclodepsipeptide of Marine Origin and Structure-Cytotoxicity Relationships of Synthetic Doliculide Congeners" *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 12853-12882.

54) (a) Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; Olivier, E. "A General and Stereocontrolled Strategy for the Iterative Assembly of Enantiopure Polypropionate Subunits: Synthesis of the C19-C28 Segment of Rifamycin S from a Single Chiron" *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10034-10041.; Pour travaux antérieurs voir: (b) Hanessian, S.; Gai, Y.; Wang, W. "Stereocontrolled Functionalization in Acyclic Systems by Exploiting Internal 1,2-Asymmetric Induction – Generation of Polypropionate and Related Motifs" *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7473-7476; (c) Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y. "Stereocontrolled Functionalization in Acyclic Systems by Exploiting Internal 1,2-Asymmetric Induction – Generation of Related Polyamino Alcohol Motifs" *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7477-7480; (d) Hanessian, S.; Sumi, K. "On the Stereochemical Divergence in the Conjugate Addition of Lithium Dimethylcuprate/Trimethylsilyl Chloride to  $\gamma$ -Alkoxy and  $\gamma$ -Ureido  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters" *Synthesis*, **1991**, 1083-1089.

55) Davis, F. A.; Chen, B.-C. "Asymmetric Hydroxylation of Enolates with *N*-sulfonyloxaziridines" *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919-934.

- 56) Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W. Gai, Y. "Total Synthesis of Bafilomycin A<sub>1</sub> Relying on Iterative 1,2-Induction in Acyclic Precursors" *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10200-10206.
- 57) Hanessian, S.; Yang, Y.; Giroux, S.; Mascitti, V.; Ma, J.; Raeppl, F. "Application of Conformation Design in Acyclic Stereoselection: Total Synthesis of Borrelidin as the Crystalline Benzene Solvate" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13784-13792.
- 58) Hanessian, S.; Mascitti, V.; Giroux, S. "Total Synthesis of the Cytotoxic Cyclodepsipeptide (-)-Doliculide: The "ester" Effect in Acyclic 1,3-Induction of Deoxypropionates" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 11996-12001.
- 59) (a) Voir la thèse de Vincent Mascitti, Université de Montréal, 2003.; (b) Voir chapitre 3 pour des références pertinentes concernant la réaction de Julia.
- 60) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. "The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation" *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- 61) Veysoglu, T.; Mitscher, L. A.; Swayze, J. K. "A Convenient Method for the Control of Selective Ozonizations of Olefins" *Synthesis*, **1980**, 807-810.
- 62) Hanessian, S.; Ugolini, A.; Hodges, P. J.; Dubé, D. "The Controlled Degradation of Avermectin B<sub>1A</sub>" *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2699-2702.
- 63) Slomp, G.; Johnson, J. L. "Ozonolysis. II. The Effect of Pyridine on the Ozonolysis of 4,22-Stigmastadien-3-one" *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *80*, 915-921.
- 64) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. "A Rapid Esterification by Means of Mixed Anhydride and Its Application to Large-ring Lactonization" *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.



- 65) Pour une revue récente sur les macrolactonisations: Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. "Macrolactonizations in the Total Synthesis of Natural Products" *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-931.
- 66) Échantillons fournis par: Dr. A. Simay (Gyogyzerkutato Intezet Kft, Budapest, Hongrie) et Dr. T. Wakabayashi (Eisai Co. Ltd., Tsukuba, Japon)
- 67) Grâce à la portion cyanodiène très active en rayons UV, il est très facile de détecter tout nouveau produit formé.
- 68) Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. "Relative Reactivities of Organometallic Compounds. LXXI. The Preparation of Methylcopper and Some Observations on the Decomposition of Organocopper Compounds" *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630-1634.
- 69) Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. "Organocopper Reagents: Substitution, Conjugate Addition, Carbo/Metallocupration, and Other Reactions" *Org. React.*, *41*, pp.219-225.
- 70) Mécanisme impliquant un transfert d'électron, voir: House, H. O. "Use of Lithium Organocuprate as Models for an Electron Transfer Process" *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 59-67.
- 71) Woodward, S. "Decoding the "black box" Reactivity that is Organocuprate Conjugate Addition Chemistry" *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393-401.
- 72) Berlan, J.; Battioni, J. P.; Koosha, K. "Addition des Cuprates aux Systèmes Insaturés Activés: Influence de la Nature du Substrat sur la Vitesse de la Réaction; Mécanisme" *Bull. Soc. Chim. Fr. II* **1979**, 183-190.

- 73) Rivière, H.; Tang, P.-W. "Addition 1-4 de Cuprates Magnésiens ou Lithiques sur les Cétones  $\alpha$ -Éthyléniques. Études du Mécanisme par Examen de la Configuration des Énolates Issus de l'Addition 1-4" *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2455-2460.
- 74) Hallnemo, G.; Olsson, T.; Ullenius C. "Initial Formation of an Olefin-Copper(I)  $\pi$ -Complex in Conjugate Addition of Lithium Dimethylcuprate to *t*-Butyl Cinnamate" *J. Organomet. Chem.* **1984**, 265, C22-C24.
- 75) Salomon, R. G.; Kochi, J. K. "Carbon-13 NMR Spectra of Olefin-Copper(I) Complexes" *J. Organomet. Chem.* **1974**, 64, 135-143.
- 76) Hallnemo, G.; Olsson, T.; Ullenius C. "An NMR Investigation of the Reaction Between Cinnamic Acid Esters and Lithium Dimethylcuprate. Initial Formation of an Olefin-Copper  $\pi$ -Complex" *J. Organomet. Chem.* **1985**, 282, 133-144.
- 77) Chatt, J.; Duncanson, L. A. "Olefin Coordination Compounds. Part III. Infra-red Spectra and Structure: Attempted Preparation of Acetylene Complexes" *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939-2947.
- 78) Dorigo, A. E.; Wanner, J.; von R. Schleyer, P. "Computational Evidence for the Existence of  $\text{Cu}^{\text{III}}$  Intermediates in Addition and Substitution Reactions with Dialkylcuprates" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 476-478.
- 79) Nakamura, E.; Mori, S.; Morokuma, K. "Reaction Pathway of the Conjugate Addition of Lithium Organocuprate Clusters to Acrolein" *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4900-4910.
- 80) (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. "Evidence for a Reversible  $d, \pi^*$ -Complexation,  $\beta$ -Cupration Sequence in the Conjugate Addition Reaction of Gilman Reagents with  $\alpha, \beta$ -Enones" *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6015-6018.; (b) Corey, E. J.; Boaz, N. W. "The

Reactions of Combined Organocuprate-Chlorotrimethylsilane Reagents with Conjugated Carbonyl Compounds" *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019-6022.

81) Frantz, D. E.; Singleton, D. A. "Isotope Effects and the Mechanism of Chlorotrimethylsilane-Mediated Addition of Cuprates to Enones" *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3288-3295.

82) Horiguchi, Y.; Komatsu, M.; Kuwajima, I. "Does Me<sub>3</sub>SiCl Activate Conjugate Addition of Copper Reagents as a Lewis Acid?" *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7087-7090.

83) Lipshutz, B. H.; Dimock, S. H.; James, B. "The Role of Me<sub>3</sub>SiCl in Gilman Cuprate 1,4-Addition Reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9283-9284.

84) Bertz, S. H.; Miao, G.; Rossiter, B. E.; Snyder, J. P. "Effect of TMSiCl on the Conjugate of Organocuprates to  $\alpha$ -Enones: A New Mechanism" *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11023-11024.

85) Yamamoto, Y.; Chounan, Y.; Nishii, S.; Ibuka, T.; Kitahara, H. "Diastereoselectivity of the Conjugate Addition of Organocopper Reagents to  $\gamma$ -Alkoxy  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Derivatives. Importance of the Reagent Type and the Double-Bond Geometry" *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7652-7660.

86) (a) Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y.-D.; Rondan, N. G.; Jager, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. "Stereoselective Nitrile Oxide Cycloadditions to Chiral Allyl Ethers and Alcohols. The "Inside Alkoxy" Effect." *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882; (b) Lessard, J.; Saunders, J. K.; Phan Viet, M. T. "Conformational Analysis of 7-Substituted 2-Methoxy-Methylcyclohexanes: Evidence Against  $n_o \rightarrow \pi^*$  Orbital Stabilization of the Axial Conformer" *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2059-2062.

87) Barbero, A.; Blakemore, D. C.; Fleming, I. "In Search of Open-Chain 1,3-Stereocontrol" *J. Chem. Soc.; Perkin trans 1* **1997**, 1329-1352.

88) Brienne, M.-J.; Ouannès, C.; Jacques, J. "Induction Asymétrique-1,3. II. Réduction par l'Hydruure de Lithium et d'Aluminium de Cétones Comportant un Centre d'Asymétrie en  $\beta$ ." *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 1036-1047.

89) Leitereg, T. J.; Cram, D. J. "Studies in Stereochemistry. XXXVIII. Open-Chain vs. Cyclic Models for 1,3-Asymmetric Induction in Addition Reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4019-4026.

90) (a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Godel, T. "Acyclic Diastereoselection in the Hydroboration Process. Documented Cases of 1,3-Asymmetric Induction" *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4777-4580; (b) Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. "1,3-Asymmetric Induction in the Aldol Addition Reactions of Methyl Ketone Enolates and Enolsilanes to  $\beta$ -Substituted Aldehydes. A Model for Chirality Transfer" *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537-8540; (c) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L. "1,3-Asymmetric Induction in Hydride Addition Reactions to  $\beta$ -Substituted Ketones. A Model for Chirality Transfer" *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8541-8544.

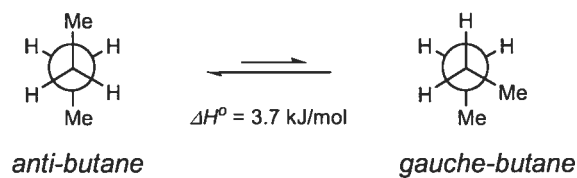
91) Pour les premiers modèles d'induction-1,2 tenant compte de l'énergie de torsion, voir: Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. "Torsional Strain Involving Partial Bonds. The Stereochemistry of the Lithium Aluminum Hydride Reduction of Some Open-Chain Ketones" *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199-2204.

92) (a) Hoffmann, R. W.; Göttlich, R.; Schopfer, U. "Conformation Induction Between Neighboring Dimethylpentane Segments" *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1865-1871; (b) Hoffmann, R. W.; Stahl, M.; Schopfer, U.; Frenking, G. "Conformation Design of Hydrocarbon Backbones: A Modular Approach" *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 559-566; (c) Göttlich, R.; Fäcke, T.; Rolle, U.; Hoffmann, R. W. "Flexible Molecules with Defined Shape. Part 5. Conformational Analysis of 2,4,6,*n*-Polymethylated Alkane Derivatives" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 2059-2063.

93) Karplus, M. "The Analysis of Molecular Wave Function by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" *J. Phys. Chem.* **1961**, *64*, 1793-1798.

94) Réalisé par le laboratoire RMN à haut champ de l'Université de Montréal à l'aide de la méthode d'homodécouplage  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , constantes de couplages calculés par Vincent Mascitti.

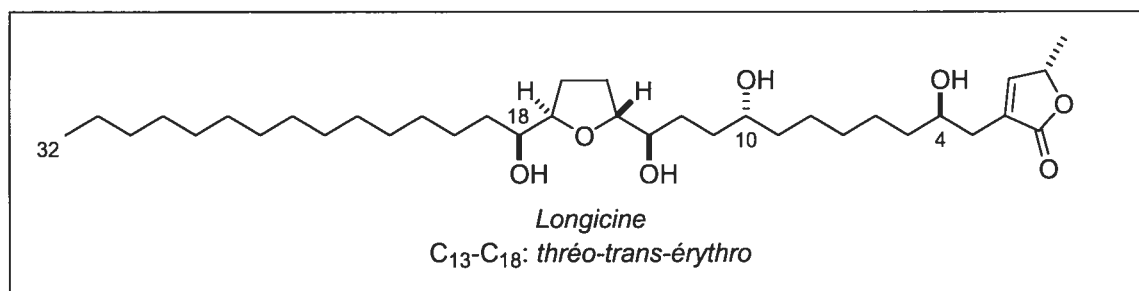
95) Interaction *gauche*-butane, voir également réf. 21:



96) (a) Hanessian, S.; Chahal, N.; Giroux, S. "Iterative Synthesis of Deoxypropionate Units: The Inductor Effect in Acyclic Conformation Design" *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, *ASAP*; (b) Résultat obtenu par Navjot Chahal.

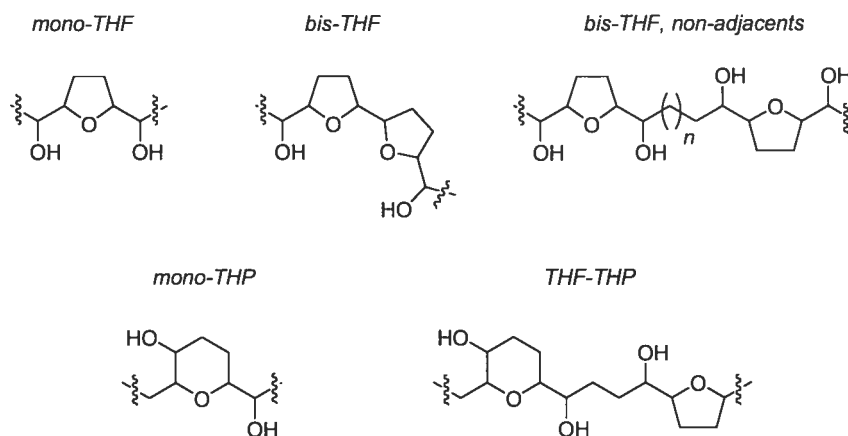
## CHAPITRE V

### Synthèse totale de la (+)-longicine



## V.1 Introduction et nomenclature des produits naturels acétogénines.

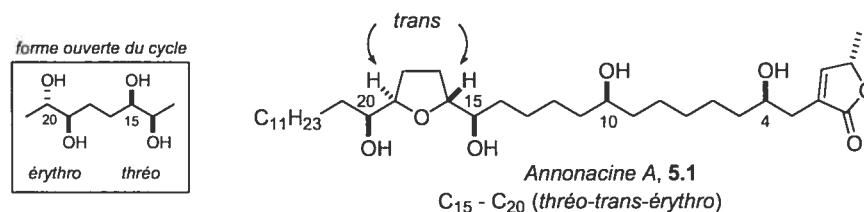
Les produits naturels acétogénines sont des composés isolés à partir de plantes et d'arbustes de la famille des annonacées.<sup>1a,b</sup> Étant donné que la famille des annonacées compte plus de 2000 espèces, un nombre impressionnant de produits naturels de type acétogénine ont été isolés depuis les deux dernières décennies.<sup>1c</sup> Des propriétés biologiques intéressantes,<sup>2a-d</sup> telles que des activités antitumorales, antiprotozoales et antimicrobiales, ont motivé un grand nombre de groupes de recherche à entreprendre la synthèse totale de ce type de produit naturel,<sup>3</sup> ainsi qu'à développer des analogues synthétiques.<sup>4</sup> L'immense quantité de ce type de produits naturels isolée jusqu'à maintenant a nécessité l'introduction d'une nomenclature pour les classer. Les acétogénines sont généralement composés d'une longue chaîne C<sub>32</sub> ou C<sub>34</sub>, qui contient un ou plusieurs systèmes cycliques tétrahydrofurannique (THF) ou tétrahydropyrannique (THP) ainsi qu'un motif buténolide qui se retrouve à une des deux extrémités de la chaîne carbonée. Les acétogénines sont classés comme suit : *mono*-THF, *bis*-THF, *bis*-THF non-adjacents, *mono*-THP et THF-THP (Figure 5.1).



**Figure 5.1.** Classification des systèmes cycliques retrouvés dans les acétogénines.

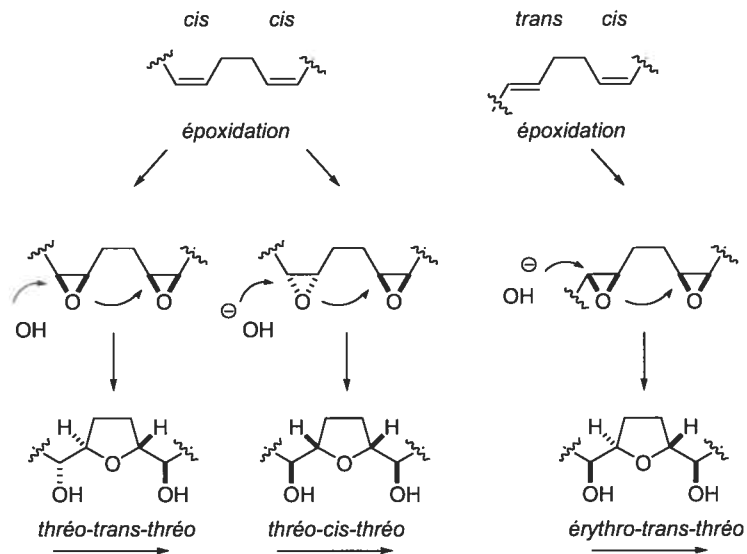
Chaque cycle contenu à même ces produits peut être substitué de façon *cis* ou *trans* (-1,4 pour les THF et -1,5 pour les THP). On remarque également que ces motifs cycliques sont généralement flanqués par deux groupements hydroxyles (OH) pouvant être de configuration *S* ou *R*. Pratiquement toutes les configurations possibles ont été retrouvées dans les acétogénines. C'est pour cette raison qu'une nomenclature relative

aux cycles et à leurs groupements hydroxyles adjacents a aussi été introduite. Ainsi, pour sous-classer les acétogénines, on utilise l'appellation *érythro* ou *thréo* combinée avec la configuration *cis/trans* du cycle. Comme exemple, l'annonacine A 5.1,<sup>5</sup> sera un *mono*-THF de type *thréo-trans-érythro* (Figure 5.2).



**Figure 5.2.** Structure de l'annonacine A.

La jonction de cycle *cis* ou *trans*, ainsi que la stéréochimie des groupements hydroxyles adjacents aux cycles, proviendrait de la stéréochimie de l'époxydation des acides gras insaturés lors de la biosynthèse. Ce mode biosynthétique a été proposé en 1995 par McLaughlin<sup>6</sup> et est exposé à la figure 5.3.

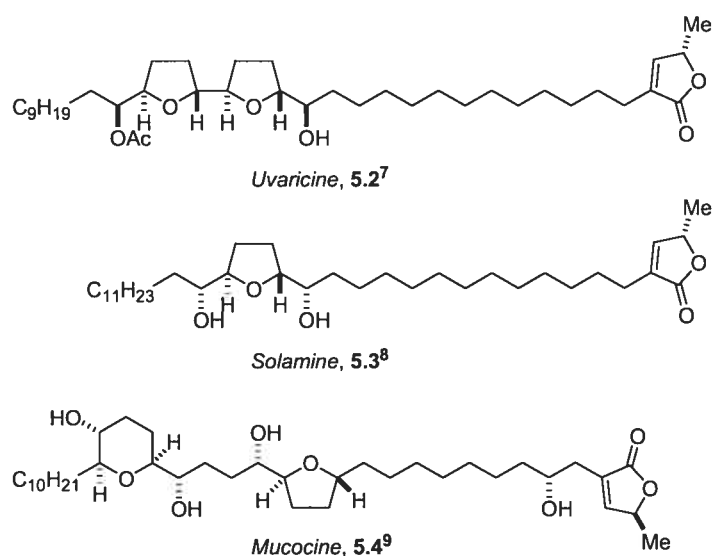


**Figure 5.3.** Hypothèse biosynthétique émise par McLaughlin pour les acétogénines *mono*-THF.

L'analogie peut être également faite avec des triènes différemment substitués pour mener à toutes les possibilités d'acétogénines *bis*-THF adjacents.



Comme mentionné ci-haut, une quantité impressionnante de ces acétogénines ont été isolés et chaque année, de nouveaux produits s'ajoutent à la longue liste.<sup>1a,6</sup> Passer en revue toutes les méthodes synthétiques développées pour atteindre les acétogénines dépasse largement l'objectif de ce chapitre. Cependant, une brève sous-section faisant ressortir quelques déconnexions originales s'impose. J'ai donc choisi de présenter quelques stratégies adoptées par différents groupes de recherche pour synthétiser l'uvaricine **5.2**<sup>7</sup> et la solamine **5.3**<sup>8</sup> (Figure 5.4). De plus, récemment, jusqu'à sept synthèses totales de la mucocine **5.4**<sup>9</sup> sont apparues dans la littérature.<sup>10</sup>

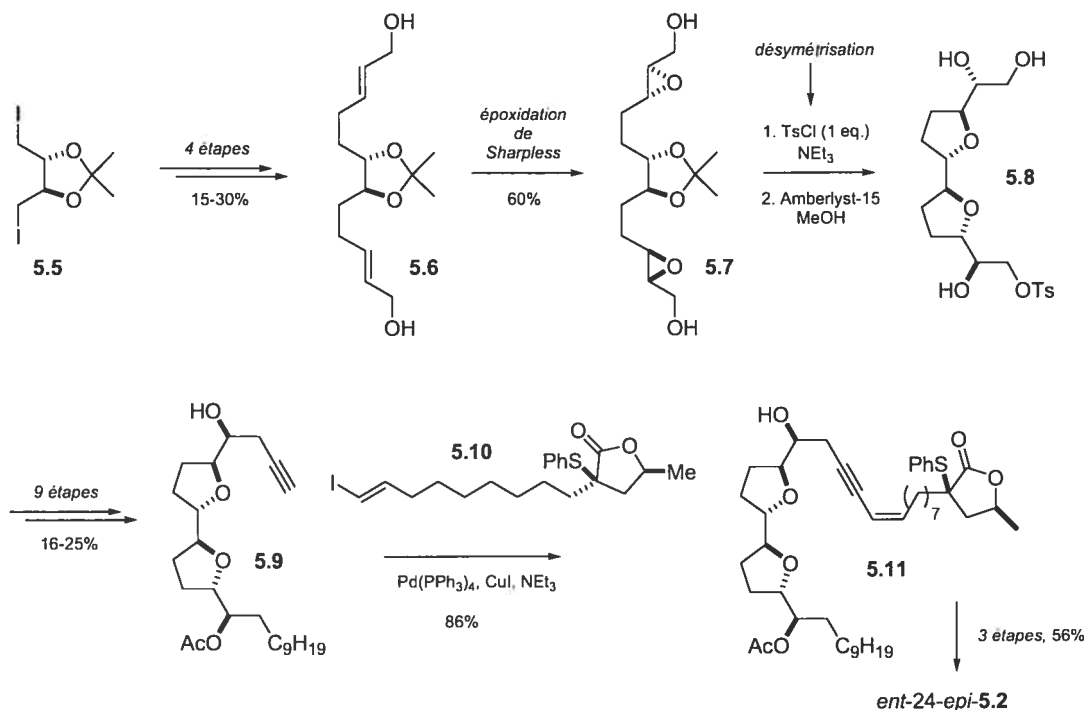


**Figure 5.4.** Trois exemples “classiques” de produits naturels acétogénines.

## V.2 Stratégies “classiques” pour la synthèse totale des acétogénines.

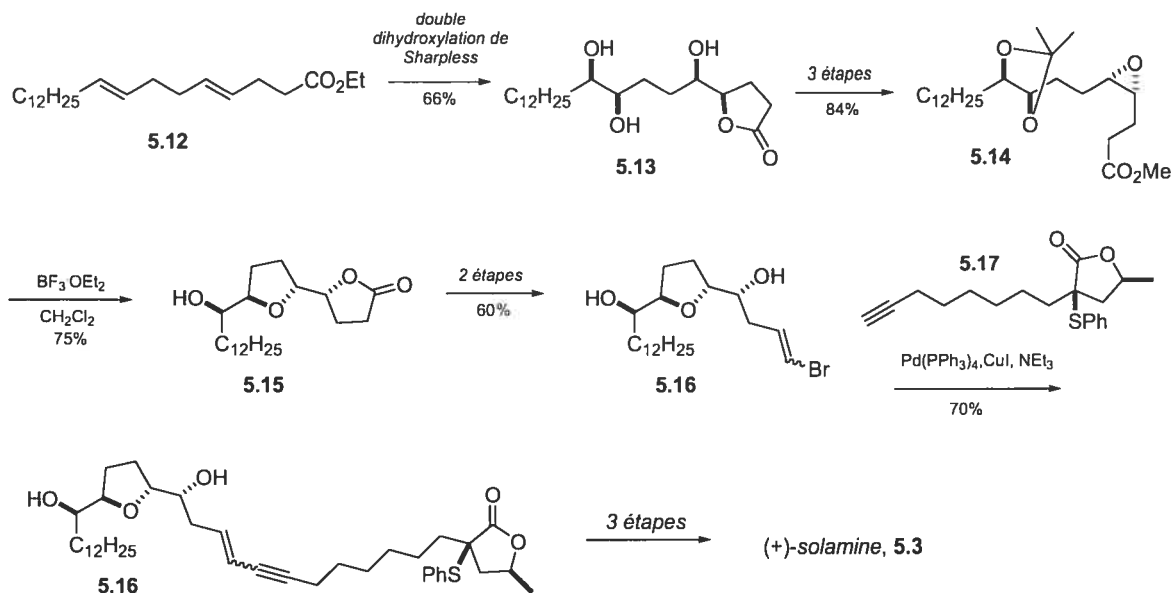
La (+)-uvaricine **5.2** est le premier produit naturel acétogénine à avoir été isolé. Bien que son isolation fut réalisée en 1982, ce n'est qu'en 1991 que le groupe de Hoye a rapporté la synthèse totale de la 36-*epi-ent*-uvaricine.<sup>11</sup> Hoye a utilisé une stratégie de synthèse bidirectionnelle (Schéma 5.1). L'utilisation d'un dérivé de l'acide L-tartrique **5.5** a mené à la dioléfine **5.6** qui a été époxydée par la méthode de Sharpless<sup>12</sup> pour donner le diol **5.7**. La désymétrisation *via* une monotosylation du diol suivi de la déprotection de l'acétonide a mené au dérivé **5.8** contenant les deux motifs THF inclus dans le produit naturel. La transformation de **5.8** en l'alcyne terminal **5.9** suivi d'un couplage de Sonogashira<sup>13</sup> a conduit à l'ényne **5.11** contenant tous les carbones inclus dans

l'uvaricine. Trois étapes triviales ont fourni l'énantiomère de la 24-*epi*-uvaricine. Hoyo a par la suite appliqué cette stratégie pour la synthèse totale de la (+)-parviflorine,<sup>14</sup> un autre acétogénine *bis*-THF similaire.



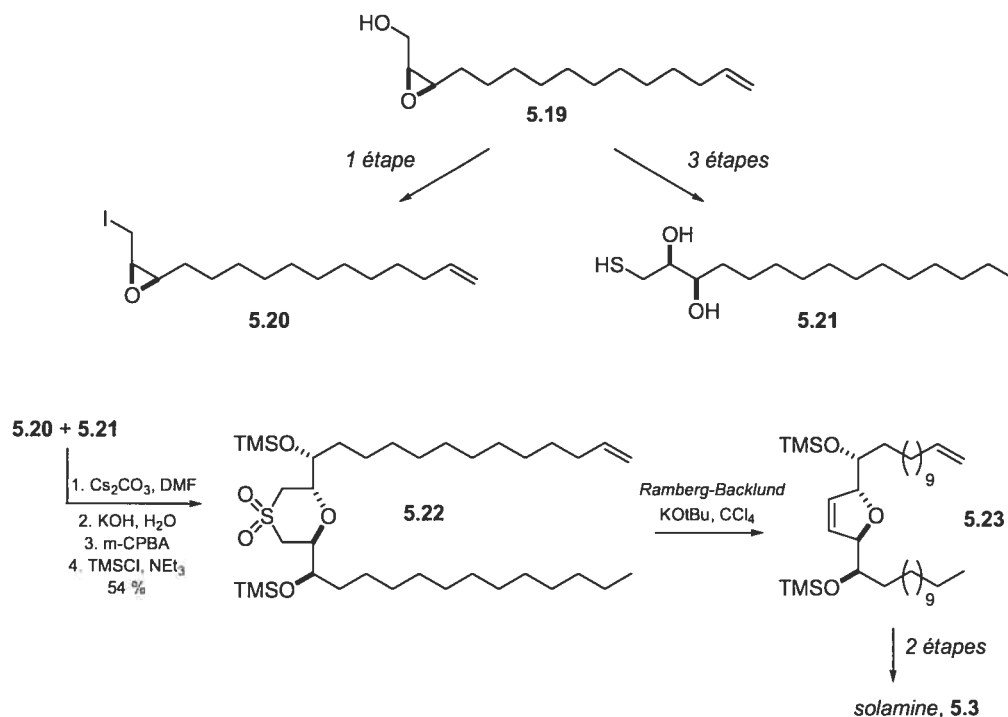
**Schéma 5.1.** Approche de Hoyo pour la synthèse des motifs *bis*-THF.

C'est en 1993 que le groupe de Keinan a rapporté la première synthèse totale de l'acétogénine solamine **5.3**.<sup>15</sup> Pour ce faire, une stratégie similaire à celle de Hoyo a été utilisée. En exécutant une double dihydroxylation énantiosélective de Sharpless<sup>16</sup> sur l'ester éthylique **5.12**, le triol **5.13** a été isolé avec un rendement de 66%. Trois étapes triviales ont par la suite conduit à l'époxyde **5.14** avec un rendement global de 84%. L'exposition de **5.14** à l'acide de Lewis BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> a mené à la lactone **5.15** contenant le motif THF du produit naturel. Deux étapes subséquentes ont permis d'obtenir le bromure vinylique **5.16** requis pour un couplage de Sonogashira avec l'alcyne **5.17**. De manière analogue à Hoyo, l'ényne **5.18** a été converti à la solamine naturelle **5.2** en trois étapes. Cette approche est montrée au Schéma 5.2.



**Sch\u00e9ma 5.2.** Approche de Keinan pour la synth\u00e8se de solamine **5.3**.

La solamine **5.3** a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9e par le groupe de Trost en 1994 (Sch\u00e9ma 5.3).<sup>17</sup> Cette synth\u00e8se utilise l'\u00e9poxy-alcool **5.19** comme interm\u00e9diaire cl\u00e9. Cet alcool a pu \u00eatre converti en l'iodure primaire **5.20** et en d\u00e9riv\u00e9 thiol **5.21** en une et trois \u00e9tapes respectivement. Ces deux segments (**5.20** et **5.21**) ont \u00e9t\u00e9 unis en milieu basique pour former le 1,4-oxathiane qui fut oxyd\u00e9 (et prot\u00e9g\u00e9) pour conduire au sulfoxyde **5.22** avec un rendement de 54% pour les quatre \u00e9tapes. En traitant le sulfoxyde **5.22** avec le KO<sup>t</sup>Bu dans du CCl<sub>4</sub>, l' $\alpha$ -chlorination du sulfoxyde a pris place et une ol\u00e9fination de Ramberg-Backlund<sup>18</sup> s'en est suivie pour obtenir le d\u00e9riv\u00e9 dihydroTHF **5.23**. Deux \u00e9tapes suppl\u00e9mentaires ont \u00e9t\u00e9 requises pour terminer la synth\u00e8se de solamine **5.3**. La synth\u00e8se de Trost repr\u00e9sente un exemple d'une synth\u00e8se convergente d'un produit ac\u00e9tog\u00e9nine *mono*-THF et aussi une application efficace de la r\u00e9action de Ramberg-Backlund en synth\u00e8se totale.

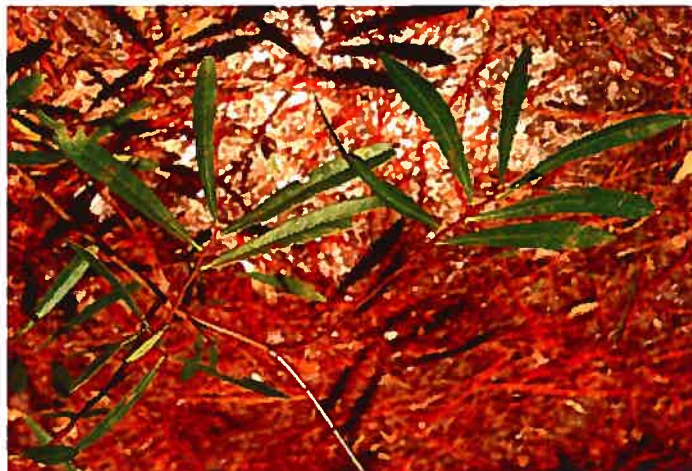


**Schéma 5.3.** Approche de Trost pour la synthèse de solamine 5.3.

Les trois approches décrites ci-haut ont été les premières à être apparues dans la littérature des acétogénines. Aujourd'hui, plus d'une centaine d'articles scientifiques ont été publiés dans le domaine de la synthèse totale des acétogénines.<sup>19</sup> Comme mentionné ci-haut, la mucocine 5.4, qui fut le premier acétogénine isolé arborant un motif THP, a attiré plusieurs chercheurs compte tenu de son activité anti-tumorale importante. Pour cette raison, sept synthèses totales de cette molécule ont été réalisées.<sup>10</sup>

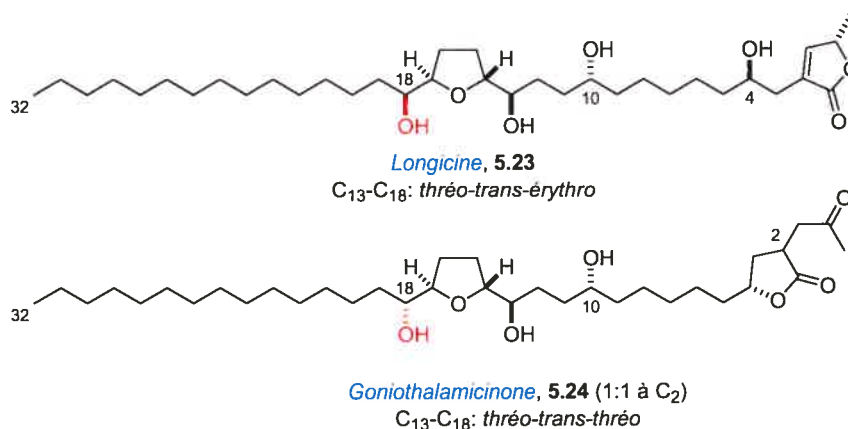
### V.3 Isolation de la (+)-longicine à partir de l'*Asimina longifolia*.

C'est en 1995 que le groupe de McLaughlin a rapporté l'isolation de la (+)-longicine 5.23, ainsi que de la goniotalamicinone 5.24.<sup>20</sup> Ces deux composés furent isolés à partir des feuilles du petit arbuste *Asimina longifolia*. Le nom de cet arbuste provient de la forme allongée de ses feuilles (Figure 5.5). En langage commun, l'arbuste *Asimina longifolia* se nomme "long leaf paw paw" et sa distribution géographique est très limitée. On ne retrouve cet arbuste que dans le sud de l'état de la Georgie et au nord de la Floride.<sup>21</sup>



**Figure 5.5.** Arbuste *Asimina longifolia* (paw paw) présent dans le sud-est des États-Unis.

McLaughlin a déterminé la formule brute de la longicine (et de la goniotalamicinone) en utilisant la spectroscopie de masse. Par la suite, l'analyse par spectroscopie RMN de dérivés d'esters de Mosher<sup>22</sup> a permis d'établir la stéréochimie absolue des centres chiraux de la molécule.



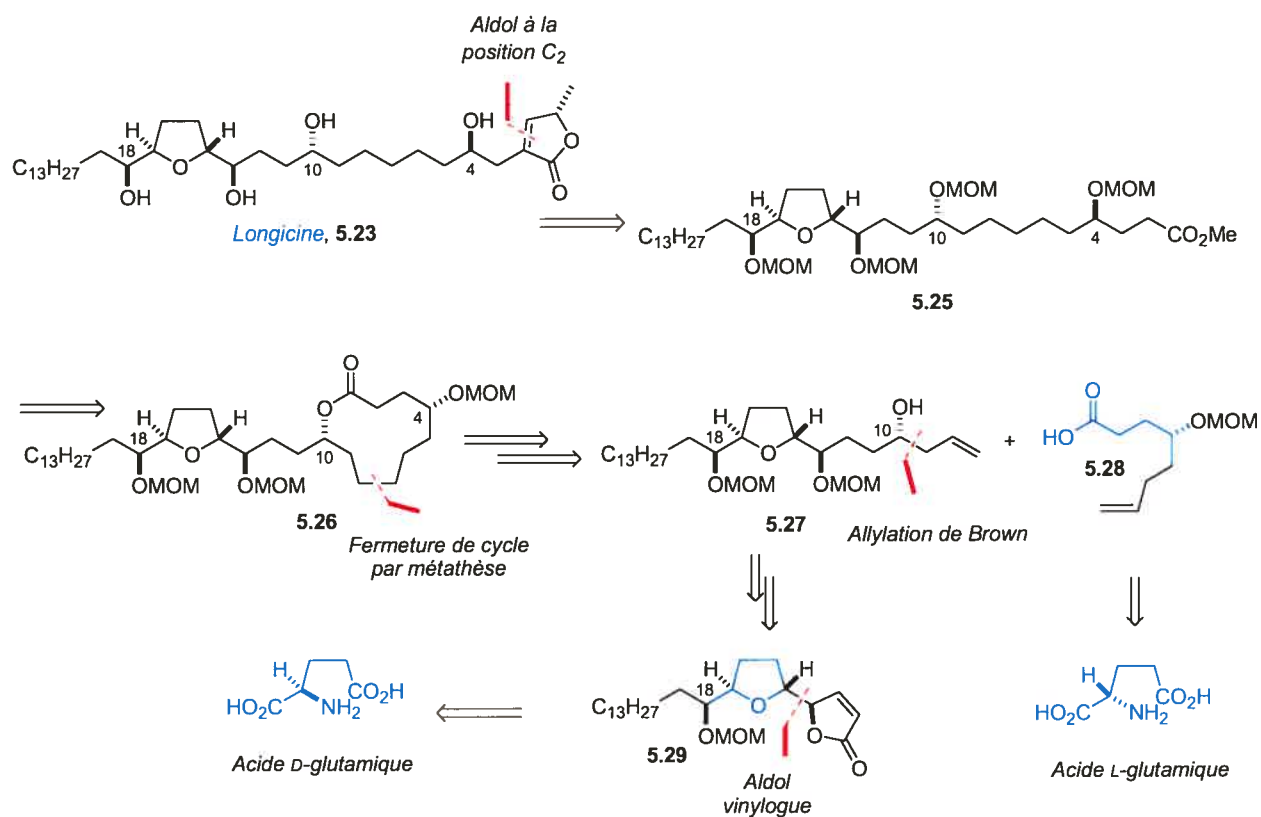
**Figure 5.6.** Structures proposées de la longicine et de la goniotalamicinone.<sup>20</sup>

La figure 5.6 montre les structures proposées par McLaughlin. Longicine est un *mono*-THF ayant un arrangement *thréo-trans-érythro* (de C<sub>13</sub> à C<sub>18</sub>). Cette caractéristique, ainsi que la présence d'un groupement hydroxyle en position C<sub>10</sub> rappelle la structure de l'annonacine 5.1 (figure 5.2). Il est à noter que ces deux caractéristiques sont très rares chez les acétogénines et que la plupart de ces produits contiennent plutôt une chaîne saturée telle que celle retrouvée dans l'uvaricine 5.2 et dans la solamine 5.3. En plus des caractéristiques structurales intéressantes, la longicine possède une activité

anti-tumorale contre plusieurs types de cellules cancéreuses.<sup>20</sup> En effet, il a été trouvé que la longicine est plus d'un million de fois plus active que l'adriamycine contre les cellules pancréatiques PaCa-2.<sup>20</sup> Ces caractéristiques nous ont donc incité à entreprendre la synthèse totale<sup>23</sup> de ce produit et ainsi de confirmer la structure du produit proposée par McLaughlin.

#### V.4 Analyse rétrosynthétique de la (+)-longicine (première génération, avec le Dr. Maxime Buffat).

L'analyse rétrosynthétique de première génération est présentée à la figure 5.7. Celle-ci implique une réaction d'aldol au carbone C<sub>2</sub> de **5.25** afin de former le motif buténolide terminal. L'ester **5.25** serait formé par la méthanolyse de la macrolactone à 11 membres **5.26**. La macrolactone **5.26** serait obtenue via une réaction de fermeture de cycle par métathèse ("RCM") avec le précurseur dioléfine issue de l'estérification entre **5.27** et **5.28**. Éventuellement, **5.27** proviendrait du buténolide **5.29** former *via* une réaction d'aldol vinylogue, et ce dernier proviendrait de l'acide D-glutamique tout comme l'acide **5.28** proviendrait de l'énantiomère L- de l'acide glutamique.



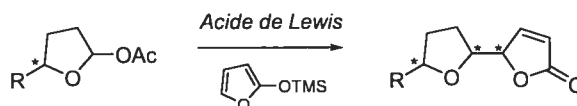
**Figure 5.7.** Première analyse rétrosynthétique utilisant une macrolactone à 11 chaînons.

## V.5 Synthèse totale de première génération (avec le Dr. Maxime Buffat).

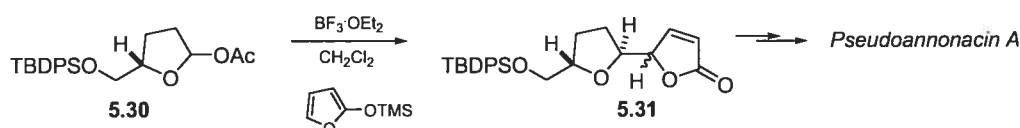
### V.5.1 Établissement du motif *mono*-THF.

Le premier défi que nous nous sommes imposés pour cette synthèse totale est l'utilisation d'une réaction d'aldol vinylogue de Mukaiyama<sup>24</sup> (Schéma 5.4A) avec le TMSOF (2-triméthylsilyloxyfuranne) pour former le buténolide. Pour ce faire, nous voulions effectuer une réaction analogue à celle rapportée par notre groupe lors de la synthèse de la pseudoannonacine A (**5.30** → **5.31**, Schéma 5.4B).<sup>25</sup> Cette méthode est très efficace pour synthétiser des produits acétogénines car, en plus de former le cycle THF requis, la réaction permet la formation du centre chiral adjacent au cycle THF. Cependant, au mieux de nos connaissances, aucun groupe de recherche n'a rapporté ce type de réaction sur un dérivé contenant une longue chaîne carbonée tel que dans **5.33**. Avec une synthèse efficace de la lactone **5.32**, nous pourrions ainsi réaliser une synthèse totale plus convergente, au sens où le précurseur de la réaction de Mukaiyama est entièrement la partie gauche de la molécule finale.

A Aldol de Mukaiyama vinylogue (1998)<sup>25</sup>



B Hanessian (1998)<sup>26</sup>



C Hanessian (2005)<sup>23</sup>

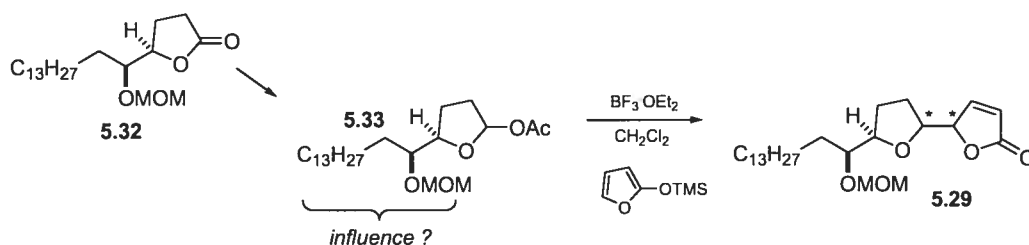


Schéma 5.4. Réactions d'aldol de Mukaiyama vinylogue.

Pour tester cette réaction, mon collègue de l'époque, le Dr. Maxime Buffat a réalisé à lui seul la synthèse de la lactone **5.32**. L'approche utilisée pour la synthèse de **5.32**, utilisant l'acide D-glutamique comme chiron de départ est exposée au schéma 5.5. L'acide D-glutamique a été diazotisé dans les conditions décrites par Rouessac<sup>26</sup> pour donner l'acide **5.33a** dans un rendement de 60%. Par la suite, une séquence visant à convertir l'acide en chlorure d'acyle pour ensuite effectuer l'addition du réactif de Grignard C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>MgBr a donné **5.34** avec un rendement de 80% pour les deux étapes réalisées en un seul pot. La cétone **5.34** a été réduite par l'action de Bu<sub>3</sub>SnH en présence de silice<sup>27</sup> pour donner l'alcool **5.35** (4:1 *érythro*/*thréo*, 93%) et la protection du groupement OH par un groupement MOM a donné la lactone **5.32** avec un rendement de 79%.

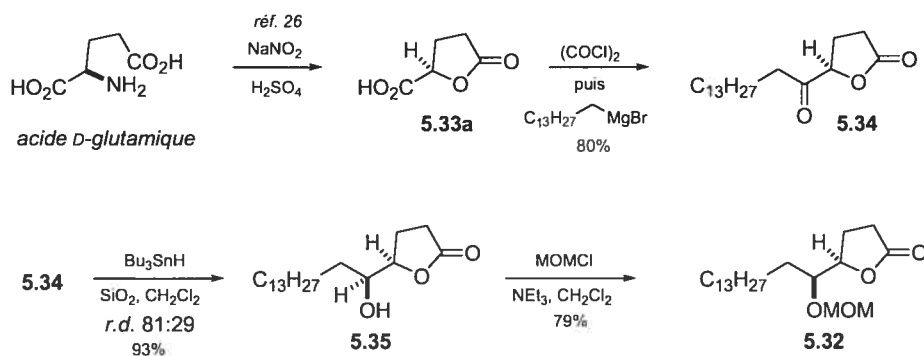
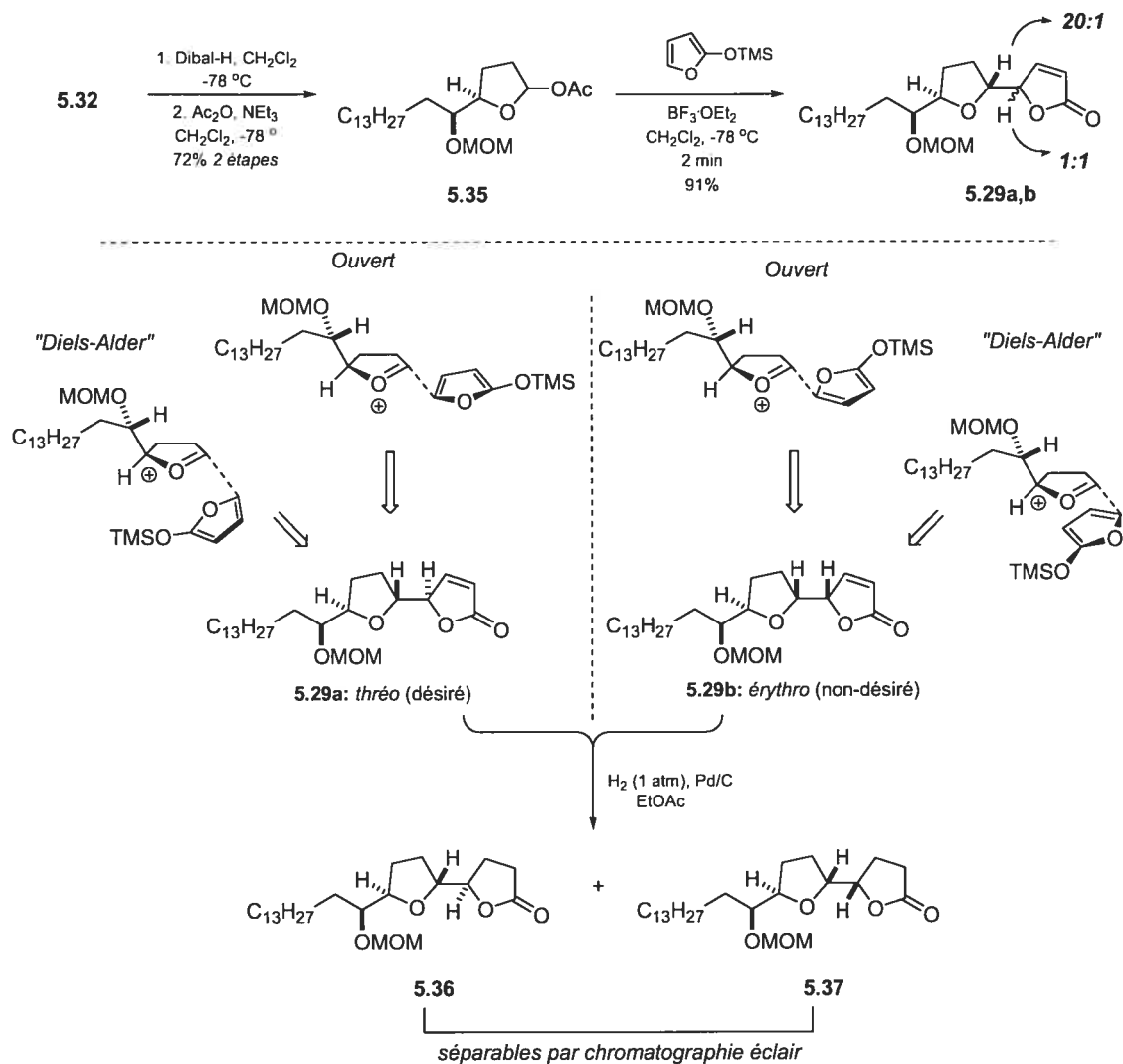


Schéma 5.5. Synthèse de la lactone **5.32**. (Maxime Buffat).

La lactone **5.32** a par la suite été réduite avec Dibal-H pour donner le lactol correspondant et ce dernier a été acétylé pour donner le précurseur de la réaction d'aldol vinylogue **5.35** dans un rendement de 72% pour les deux étapes. L'addition du TMSOF sur l'oxonium<sup>28</sup> généré par l'action de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub><sup>29</sup> a procédé rapidement pour former le squelette *mono*-THF avec un excellent rapport *trans/cis* de 20:1. Cette réaction a donc pu établir, en une seule opération, deux centres chiraux. Le rapport *thréo*/*érythro* de 1:1 (**5.29a** et **5.29b**) était prévue. Cette absence de sélectivité est bien connue pour ce type d'addition sur des oxoniums.<sup>24,25</sup> Plusieurs essais avec différents solvants et acides de Lewis,<sup>29</sup> ainsi que le remplacement du nucléophile le TBSOF, n'ont pas permis d'augmenter cette sélectivité. Toutefois, il a été possible de séparer les diastéréoisomères

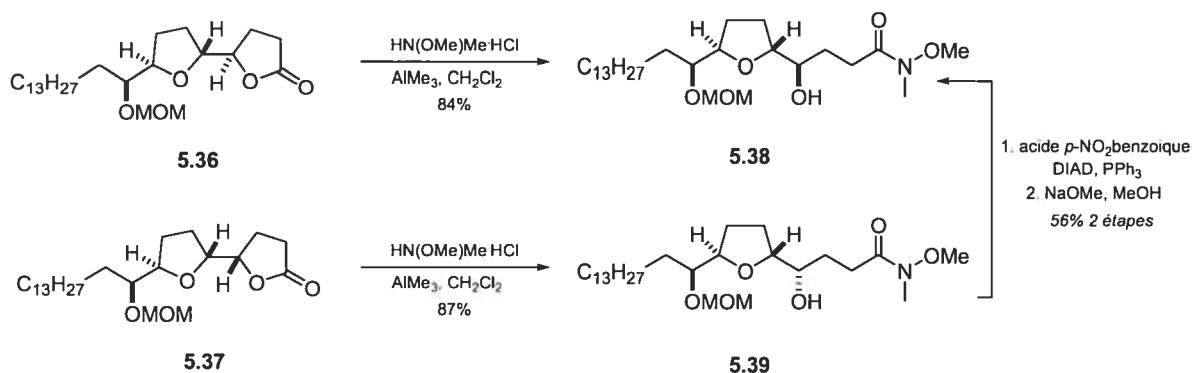


*thréo* et *érythro* après saturation de la lactone pour donner les lactones **5.36** et **5.37** (Schéma 5.6).<sup>30</sup>



**Schéma 5.6.** Addition de TMSOF sur **5.35**. (Simon Giroux et Maxime Buffat).

L'obtention d'un mélange *thréo* et *érythro* n'est évidemment pas la situation idéale. Par contre, un protocole efficace pour convertir l'isomère *érythro* à l'isomère *thréo* impliquant une inversion de Mitsunobu<sup>31</sup> a été utilisé pour maximiser le rendement de cette synthèse. En effet, les lactones **5.36** et **5.37** ont pu être transformées en leurs amides de Weinreb correspondantes.<sup>32</sup> Ainsi, le groupement hydroxyle de **5.39** (correspondant à substituant de C<sub>13</sub> dans la (+)-longicine) a pu être inversé par le protocole de Mitsunobu et l'ester *p*-nitrobenzoïque a été hydrolysé pour donner **5.38** avec un rendement de 56% pour les deux étapes (Schéma 5.7).

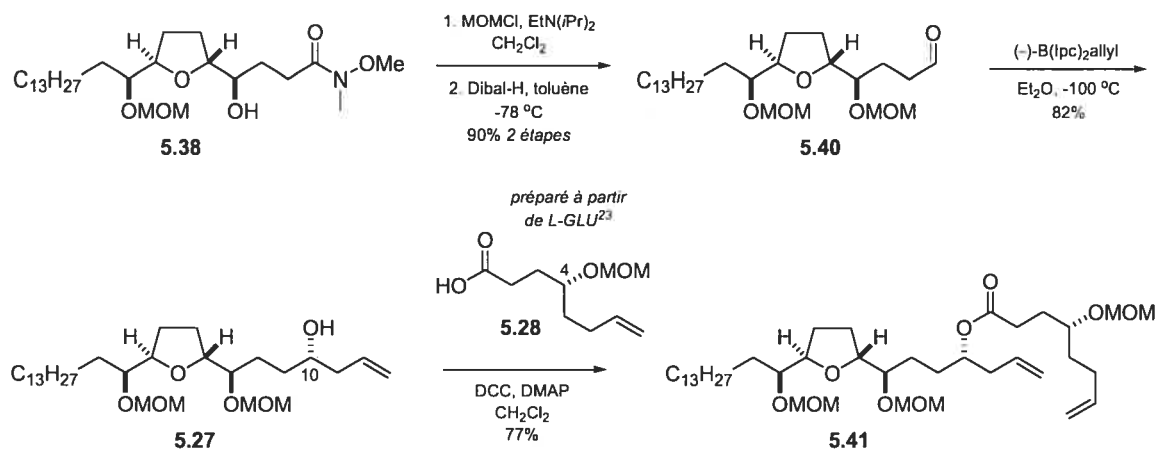


**Schéma 5.7.** Synthèse de l'amide de Weinreb **5.38**. (Simon Giroux et Maxime Buffat).

L'amide de Weinreb **5.38** est un intermédiaire clé, car il possède déjà les quatre centres chiraux de la portion *mono*-THF de la (+)-longicine. L'amide **5.38** sera également le point de départ de la synthèse totale de deuxième génération (*vide infra*). La prochaine sous-section sera consacrée à la conversion de l'amide **5.38** vers la (+)-longicine.

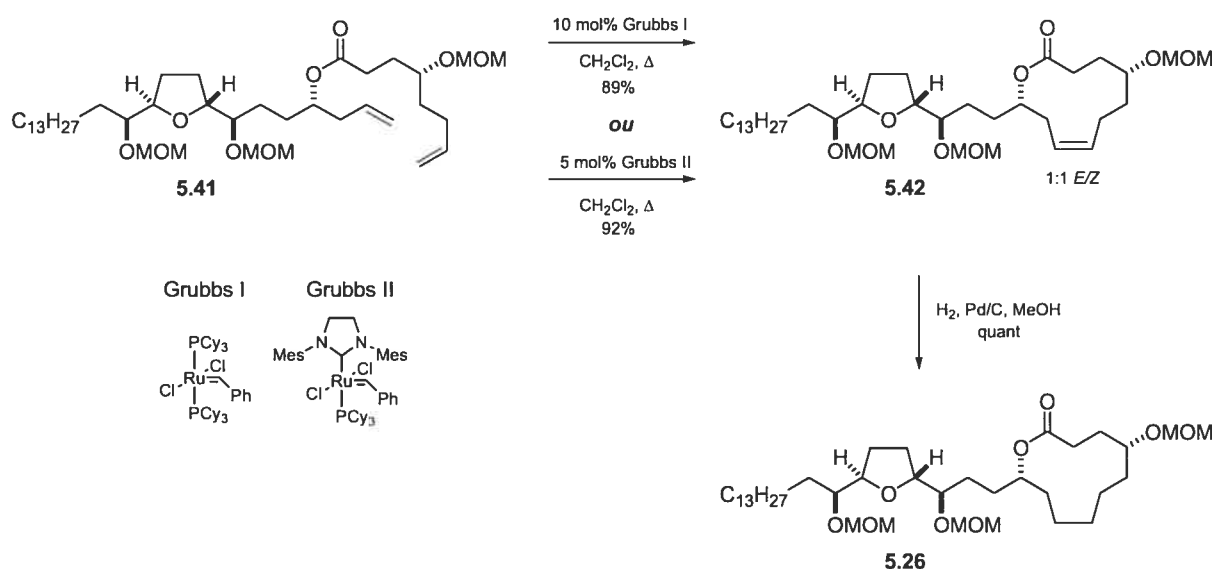
#### V.5.2 Formation de la macrolactones à 11 chaînons *via* fermeture de cycle par métathèse d'oléfines (RCM).

Pour synthétiser le précurseur de la "RCM",<sup>34</sup> quatre étapes ont été requises. D'abord, le groupement hydroxyle de **5.38** a été protégé sous la forme d'un éther de méthoxyméthyle (MOM) et l'amide de Weinreb fut réduit par l'action de Dibal-H dans le THF pour donner l'aldéhyde **5.40** avec un rendement de 90% pour les deux étapes. Tel que vu dans le schéma rétrosynthétique, la stéréochimie en C<sub>10</sub> a été sécurisée par l'emploi du protocole d'allylation de Racherla et Brown.<sup>33</sup> En effet, l'alcool homoallylique **5.27** a été isolé sous forme d'un seul diastéromère (C<sub>10</sub>) détectable avec un rendement de 82%. L'alcool **5.27** a ensuite été acylé avec l'acide **5.28**<sup>23</sup> en présence de l'agent de couplage DCC pour mener au composé **5.41**, précurseur de la réaction de métathèse (Schéma 5.8).



**Schéma 5.8.** Synthèse du précurseur de la “RCM” à 11 chaînons **5.41**.  
(Simon Giroux et Maxime Buffat).

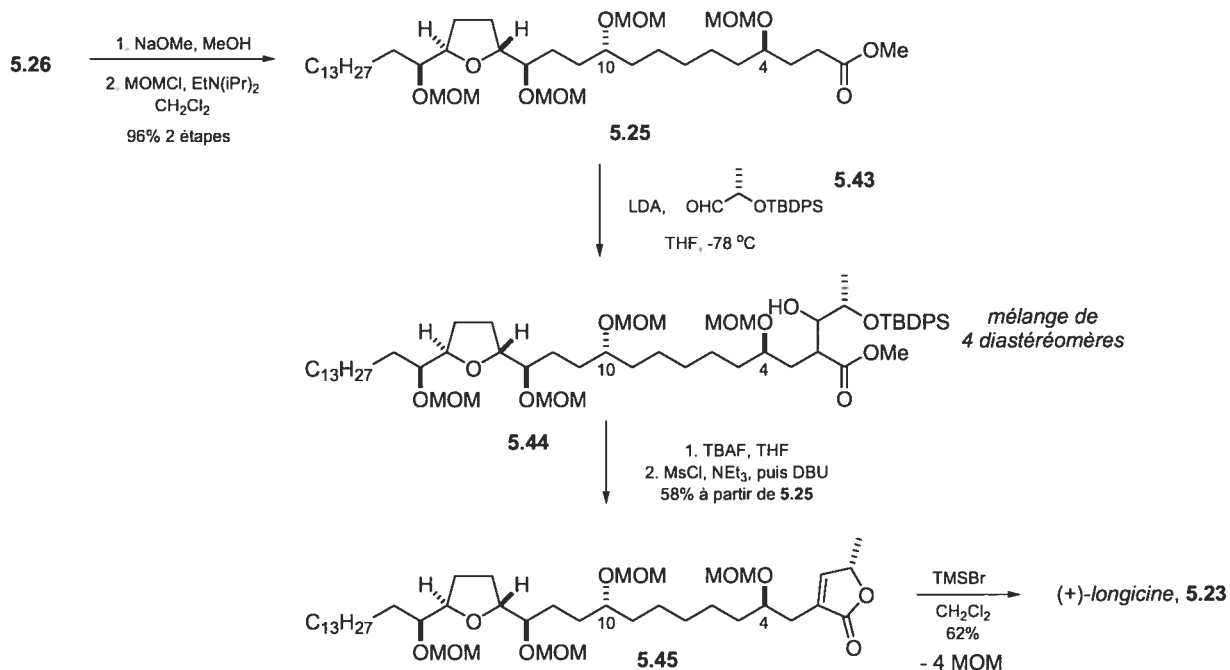
Les exemples de “RCM” à 11 chaînons étaient très rares dans la littérature au moment de cette étude.<sup>34d</sup> Toutefois, en exposant **5.41** au catalyseur de Grubbs I (10 mol%) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.003M) à reflux, la macrolactone **5.42** a pu être isolée avec 89% de rendement après 8h. De même, en utilisant le catalyseur de Grubbs II (5 mol%), **5.42** a été isolé avec 92% de rendement après seulement 4h. La macrolactone a par la suite été hydrogénée pour donner **5.26** quantitativement (Schéma 5.9).



**Schéma 5.9.** Synthèse de la macrolactone **5.26**. (Simon Giroux et Maxime Buffat).

### V.5.3 Achèvement de la synthèse totale de la (+)-longicine à partir de la macrolactone 5.26.

La macrolactone **5.26** contient les carbones C<sub>1</sub> à C<sub>32</sub> de la longicine. Sous la forme ouverte, **5.26** équivaut à la longicine sans son motif buténolide. Pour installer le motif buténolide, la macrolactone a d'abord été méthanolysée pour donner l'hydroxyester correspondant. Le groupement hydroxyle (en C<sub>10</sub>) de ce dernier a ensuite été protégé sous forme d'éther MOM pour donner **5.25** avec 96% de rendement sur les deux étapes. Pour installer le motif buténolide, une réaction d'aldol a été utilisée. L'énolate généré par la déprotonation de **5.25** par LDA suivi de l'attaque de ce dernier sur l'aldéhyde **5.43** a conduit au mélange de diastéréomères **5.44**. Ce mélange en ensuite été traité par TBAF pour enlever le groupement TBDPS et ainsi induire une cyclisation menant à un mélange d'hydroxylactones. La méssylation de ce mélange suivie d'une élimination par DBU a donné le buténolide **5.45** avec un rendement global de 58% à partir de l'ester **5.25**. Les quatre groupements O-MOM du buténolide **5.45** ont ensuite été clivés par l'action du bromure de triméthylsilyle (TMSBr)<sup>35</sup> dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pour fournir la (+)-longicine **5.23** sous la forme d'une cire blanchâtre (schéma 5.10).



**Schéma 5.10.** Synthèse de la (+)-longicine à partir de la macrolactone **5.26**. (Maxime Buffat).

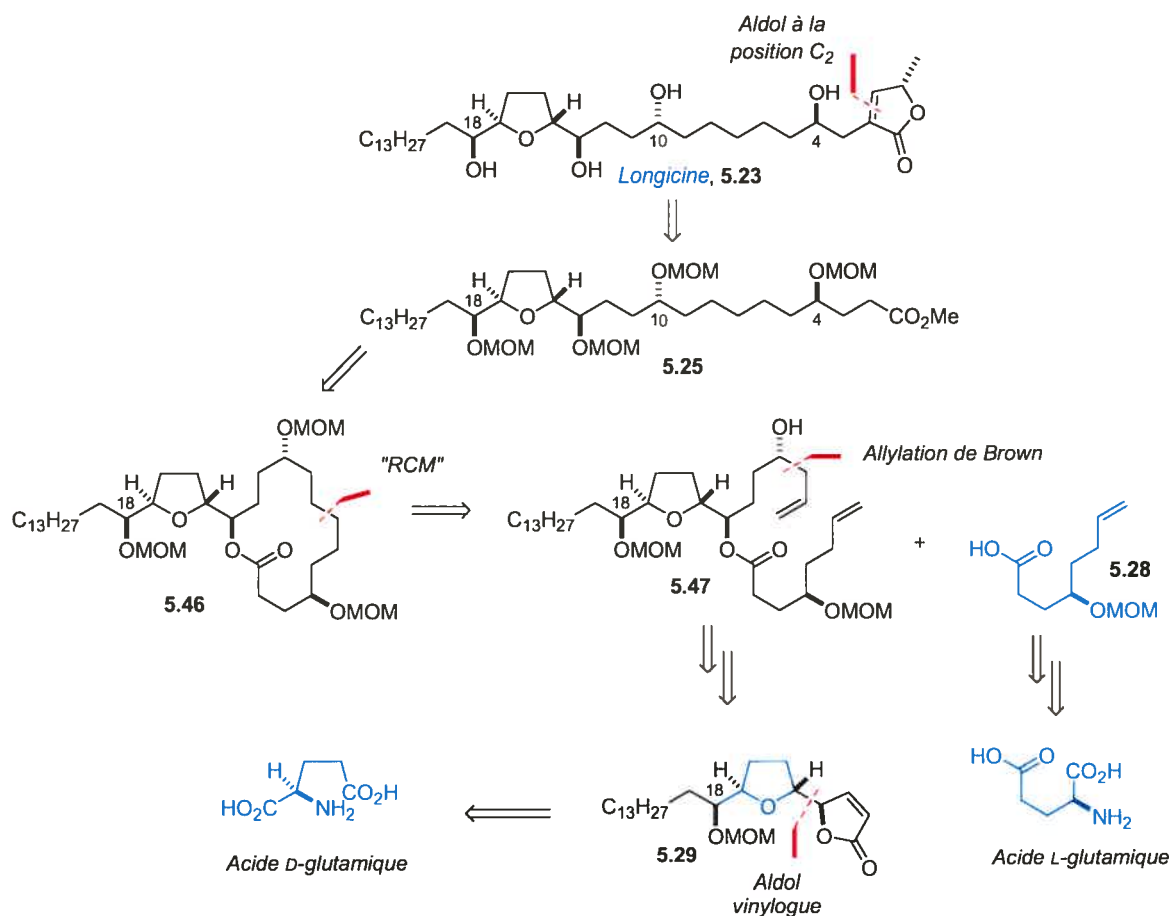
La synthèse totale de la (+)-longicine ci-haut a donc été réalisée en 21 étapes linéaires à partir de l'acide D-glutamique. Le nouveau protocole d'allongement de chaîne *via* une macrolactone formée par "RCM" s'avère efficace pour unir les parties gauche et droite de la longicine. Ce protocole d'allongement de chaîne a sans doute le potentiel d'être appliqué à la synthèse totale de d'autres produits naturels acétogénines puisque ceux-ci possèdent presque tous des groupements hydroxyles (point d'estérification pour éventuellement former la macrolactone) le long de leur chaîne carbonée. Également cette synthèse totale confirme la structure de la longicine proposée par McLaughlin en 1995.<sup>20</sup>

Afin de montrer la généralité de ce protocole d'allongement de chaîne par "RCM", nous avons envisagé la possibilité d'une seconde synthèse totale *via* une macrolactone à 14 chaînons. Ceci sera le sujet de la prochaine sous-section.

## V.6 Synthèse totale de 2<sup>ième</sup> génération utilisant une macrolactone à 14 chaînons.

### V.6.1. Analyse rétrosynthétique de 2<sup>ième</sup> génération.

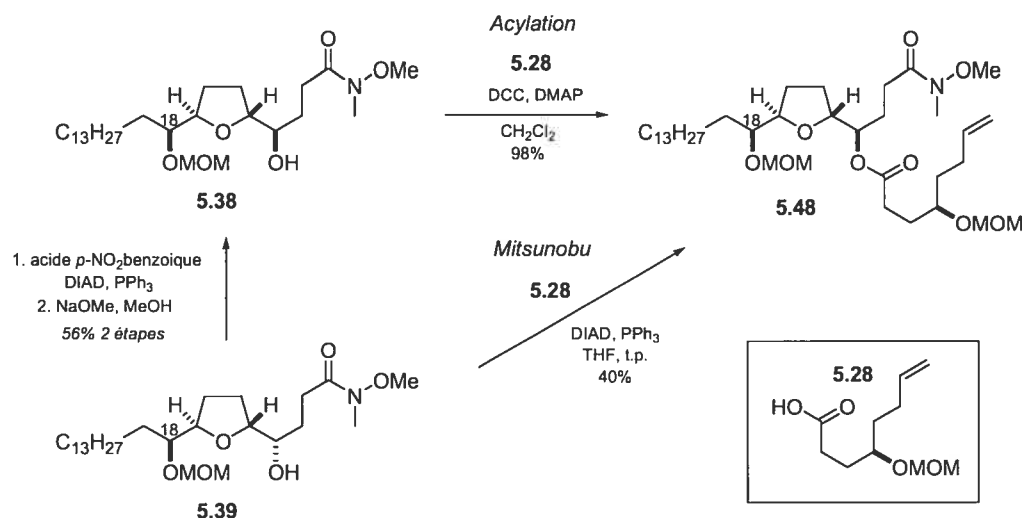
Comme mentionné ci-haut, nous avons envisagé une deuxième synthèse totale afin de démontrer la versatilité de notre protocole d'allongement de chaîne carbonée *via* "RCM". Il s'agit sensiblement de la même approche à l'exception que l'estérification est exécutée en position C<sub>13</sub> au lieu de la position C<sub>10</sub>. Ceci conduira donc à une macrolactone à 14 chaînons (**5.46**). La transformation de celle-ci à l'ester **5.25**, préalablement synthétisé *via* la synthèse de première génération, constituera donc une synthèse formelle de la longicine puisque **5.25** a déjà été converti à la longicine en 4 étapes triviales. L'analyse rétrosynthétique de cette nouvelle synthèse est montrée à la figure 5.8.



**Figure 5.8.** Analyse rétrosynthétique de deuxième génération.

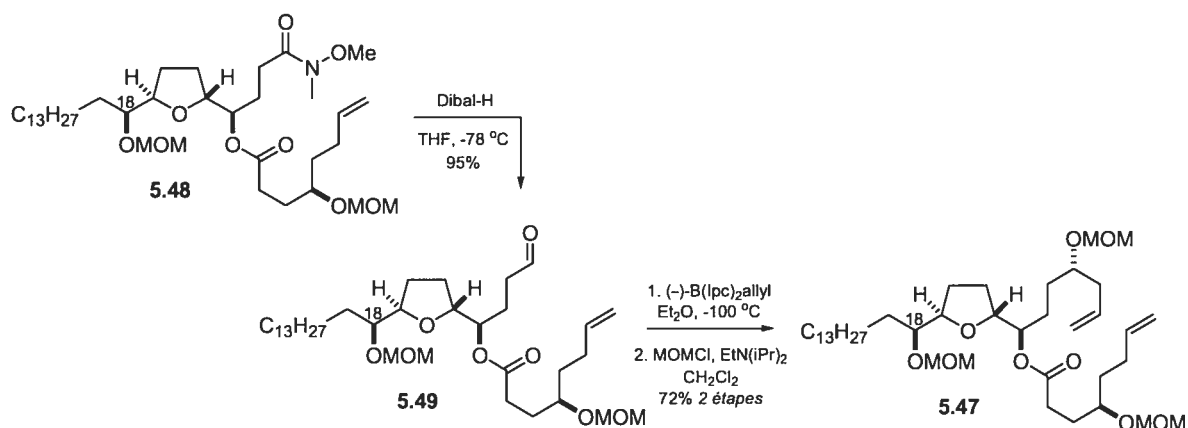
### V.6.2. Synthèse du précurseur de la RCM.

Cette deuxième analyse rétrosynthétique fait appel aux mêmes produits de départ que dans la première synthèse (section 5.5). Les composés pivots pour les deux approches à la longicine sont donc les amides de Weinreb **5.38** et **5.39**. L'amide **5.38**, possédant la bonne stéréochimie en C<sub>13</sub> a d'abord été estérifié (DCC, DMAP) avec l'acide **5.28** pour donner le composé **5.48** avec un excellent rendement de 98%. Une inversion de Mitsunobu a également été tentée pour convertir directement l'amide **5.39** (mauvais isomère) vers **5.48**. Cependant, un rendement de 40% n'a jamais pu être augmenté.<sup>36</sup> Une combinaison entre l'important encombrement stérique du substrat, ainsi que de l'acidité réduite<sup>37</sup> de **5.28** par rapport à l'acide *p*-nitrobenzoïque<sup>37</sup> pourrait être responsable de ce faible rendement. Toutefois, le protocole d'inversion développé lors de la première synthèse a pu être appliqué pour recycler l'amide **5.39** (Schéma 5.11).



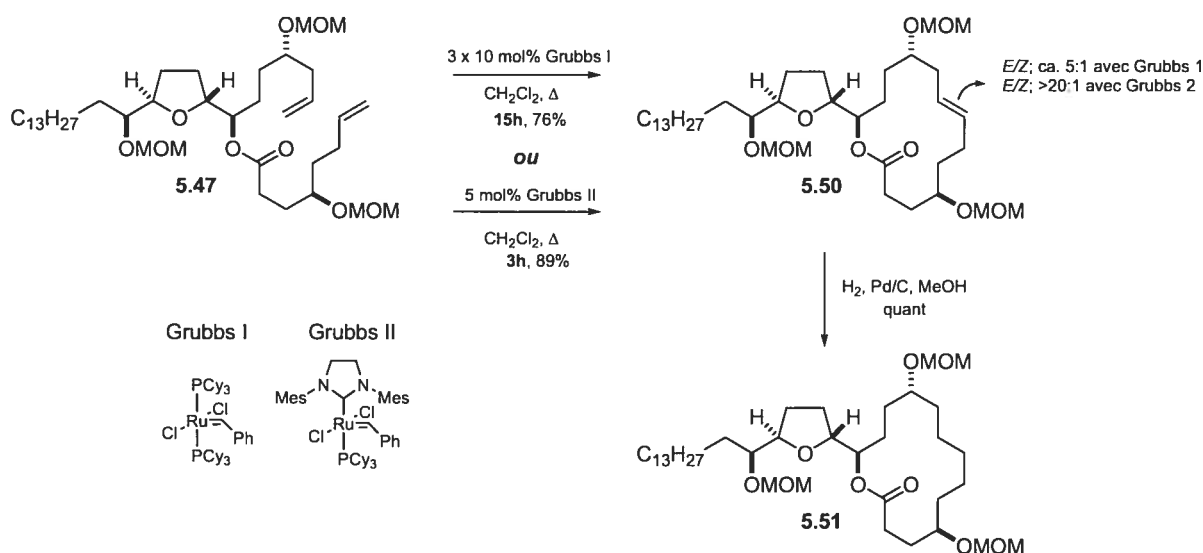
**Schéma 5.11.** Acylation et Mitsunobu menant au composé **5.48**.

Avec le composé **5.48** en main, j'ai pu tenter la réduction sélective de l'amide de Weinreb en présence de l'ester en C<sub>10</sub>. En utilisant un solvant complexant tel que le THF, pour atténuer la réactivité du Dibal-H, la réduction sélective de l'amide de Weinreb a été réalisée pour livrer l'aldéhyde **5.49** avec rendement de 95%. L'étape suivante, soit l'allylation de Brown,<sup>33</sup> peut sembler banale à première vue. Cependant, il est impératif de prendre des précautions lors du parachèvement basique pour éviter une hydrolyse de l'ester en position C<sub>13</sub>.<sup>38</sup> La protection de l'alcool homoallylique issu de la réaction de Brown sous forme d'éther MOM a donné le précurseur à la réaction de "RCM" à 14 chaînons **5.47** avec un rendement de 75% pour les deux dernières étapes (Schéma 5.12).



**Schéma 5.12.** Synthèse du précurseur pour la réaction de "RCM" **5.47**.

Le précurseur de la réaction de “RCM” à 14 chaînons **5.47** a été soumis aux mêmes conditions que celles pour la réaction analogue à 11 chaînons.<sup>39</sup> L’exposition aux catalyseurs de Grubbs I et Grubbs II a mené à la macrolactone **5.50** dans les deux cas. Par contre, dans ce cas-ci, la différence de réactivité face aux deux catalyseurs fut impressionnante. En effet, 30 mol% du catalyseur de Grubbs I a été requis pour avoir une conversion complète en la macrolactone **5.50** alors que seulement 5 mol% de Grubbs II a été suffisant pour permettre une conversion complète de **5.47** à **5.50** (Schéma 5.13).

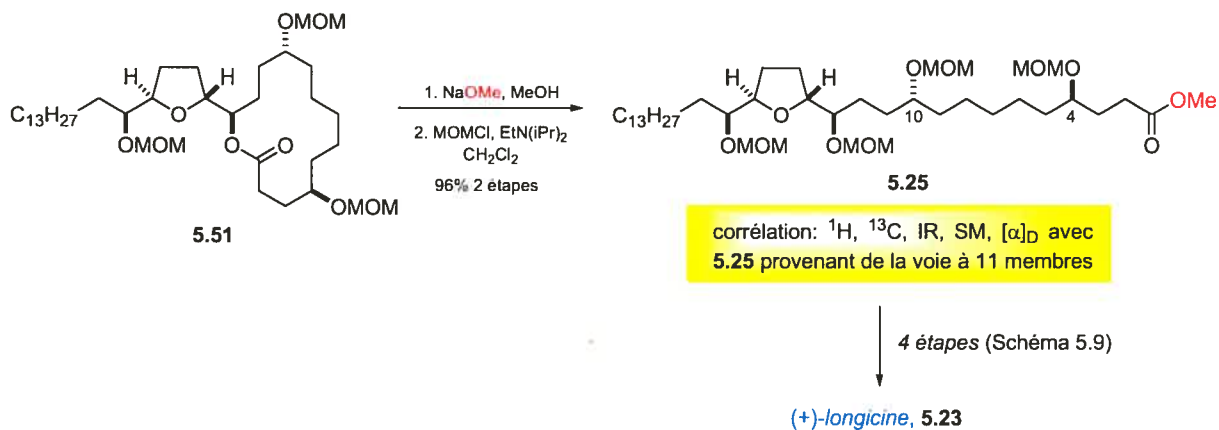


**Schéma 5.13.** Synthèse de la macrolactone **5.50**: Effet du catalyseur.<sup>40</sup>

### V.6.3 Synthèse de la (+)-longicine à partir de la macrolactone **5.51**.

À partir de la macrolactone saturée **5.51**, deux étapes ont été requises pour effectuer une synthèse formelle de la longicine. Pour ce faire, la macrolactone **5.51** a été méthanolysée par l’action du NaOMe dans le MeOH, puis l’hydroxyester résultant a été protégé sous la forme d’un éther MOM pour donner l’ester **5.25** déjà synthétisé *via* la synthèse totale de première génération. Les données physiques de l’ester **5.25** provenant des deux voies synthétiques ont été corrélées avec succès. Cette nouvelle approche utilisant une macrolactone à 14 chaînons constitue un autre exemple d’application de notre protocole d’allongement de chaîne *via* une réaction de “RCM” (Schéma 5.14).



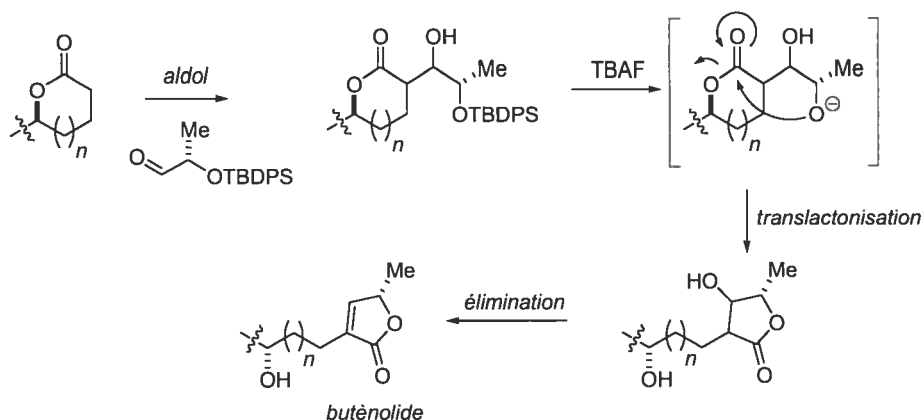


**Schéma 5.14.** Corrélation de l'ester **5.25** provenant des deux voies synthétiques différentes: synthèse formelle de la (+)-longicine.

Une fois les deux voies synthétiques établies (*via* les macrolactones à 11 et 14 chaînons) j'ai eu l'occasion de développer un nouveau protocole pour la formation du motif buténolide en bout de chaîne. Les détails de ce nouveau protocole sont exposés à la section suivante.

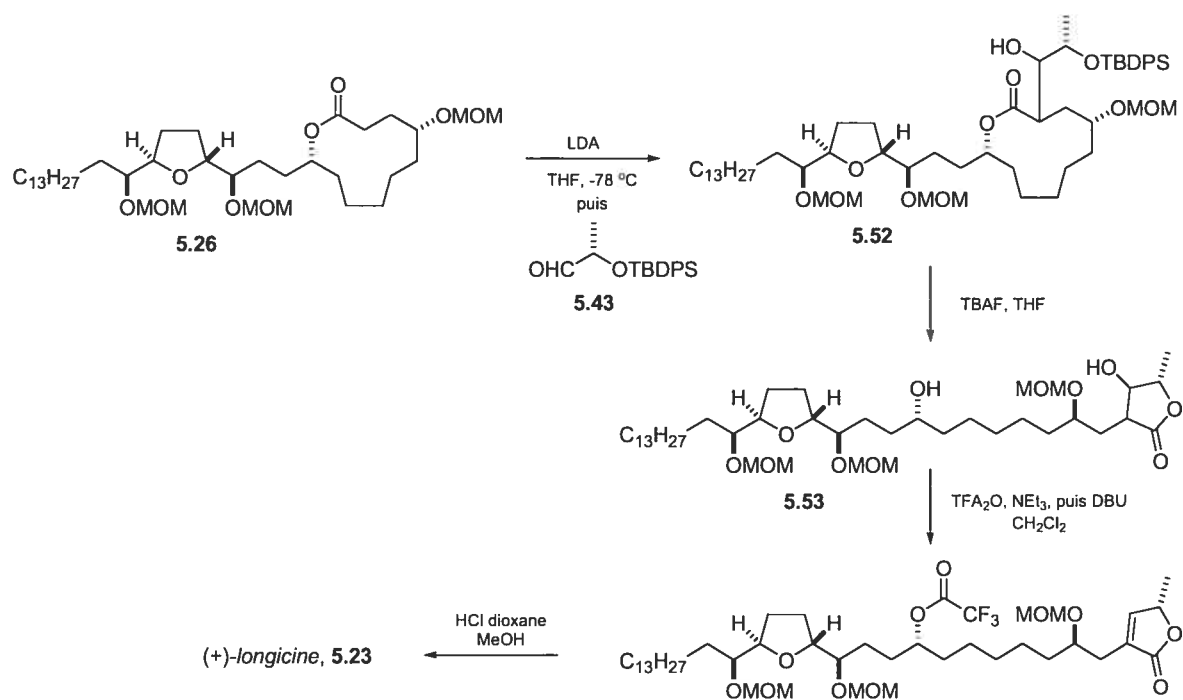
### V.7. Installation du motif buténolide *via* une translactonisation intramoléculaire.

Afin d'améliorer davantage les deux voies synthétiques exposées ci-haut. J'ai eu l'occasion de développer un nouveau protocole pour l'installation du motif buténolide retrouvé dans tous les produits naturels acétogénines. Ce protocole implique une réaction d'aldol au niveau de la macrolactone. Une fois le(s) produit(s) d'aldol en main, une désilylation de celui (ceux-ci) pourrait engendrer une contraction de cycle vers une lactone plus stable,<sup>41</sup> telle une lactone à cinq membres. L'emploi d'un tel protocole pourrait réduire le nombre d'étapes puisque les étapes d'ouverture de la macrolactone ainsi que de la protection de l'hydroxyester résultant seraient évitées (les deux premières des schémas 5.9 et 5.13). Ce protocole est illustré de manière générale à la figure 5.9.



**Figure 5.9.** Translactonisation intramoléculaire médiée par le TBAF.

Cette séquence a été essayée avec la macrolactone à 11 chaînons **5.26**. Après maintes expériences, il a été trouvé que la base LDA, comme dans le cas acyclique, était celle de choix pour exécuter la réaction d'aldol. Le mélange de diastéréomères **5.52** a donc été isolé en utilisant 2 éq. de LDA et 3 éq. de l'aldéhyde **5.43** dans le THF à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ce mélange complexe (non-caractérisé) a été soumis à une désilylation par le TBAF et le mélange de lactone à cinq membres **5.53** a été isolé. L'élimination pour générer le buténolide a finalement été accomplie en utilisant l'anhydride trifluoroacétique en présence de  $\text{NEt}_3$  suivi de l'ajout de DBU dans le milieu réactionnel. L'ester trifluoroacétique résultant a été converti en (+)-longicine en l'exposant à une solution de  $\text{HCl}$   $4\text{M}$  dans un mélange de MeOH-dioxane (1:2) pendant 12h. Ceci a donc constitué une synthèse totale de la (+)-longicine **5.23** en 18 étapes linéaires à partir de l'acide D-glutamique et avec un rendement global de 7.5% (Schéma 5.15).



**Schéma 5.15.** Translactonisation intramoléculaire: synthèse totale de la (+)-longicine.

En conclusion, la synthèse totale de la (+)-longicine que nous avons réalisée a apporté plusieurs éléments-clés dans la littérature des acétogénines, dont:

- 1) La confirmation de la structure de la (+)-longicine, **5.23**.
- 2) Un nouveau protocole pour l'allongement de la chaîne carbonée impliquant l'utilisation d'une réaction de "RCM".
- 3) La démonstration de la versatilité de ce protocole en utilisant des macrolactonisations *via* "RCM" à 11 et 14 chaînons.
- 4) L'établissement d'une nouvelle méthode efficace pour l'installation du motif buténolide, à partir des macrolactones générées par la réaction de "RCM", présent dans tous les produits naturels acétogénines.

## V.8 Références

1) (a) Bermejo, A.; Figadère, B.; Zafra-Polo, M.-C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D. "Acetogenins From *Annonaceae*: Recent Progress in Isolation, Synthesis and Mechanisms of Action" *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 269-303; (b) Zafra-Polo, M.-C.; Gonzalez, M.-C.; Estornell, E.; Sahpaz, S.; Cortes, D. "Acetogenins From *Annonaceae*, Inhibitors of Mitochondrial Complex 1" *Phytochemistry* **1996**, *42*, 253-271; (c) Rupprecht, J. K.; Hui, Y.-H.; McLaughlin, J. L. "Annonaceous Acetogenins: A Review" *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 237-278

2) Pour des récentes références sur l'activité antitumorale, voir: (a) Nakanishi, Y.; Chang, F.-R.; Liaw, C.-C.; Wu, Y.-C.; Bastow, K. F.; Lee, K.-H. "Acetogenins as Selective Inhibitors of the Human Ovarian 1A9 Tumor Cell Line" *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3185-3188; (b) Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Duret, P.; Figadère, B.; Gouyette, A.; Laprévote, O.; Serani, L.; Hocquemiller, R. "Synthesis, Spectroscopy, and Cytotoxicity of Glycosylated Acetogenin Derivatives as Promising Molecules for Cancer Therapy" *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1604-1610; (c) Gallardo, T.; Zafra-Polo, M. C.; Tormo, J. R.; Gonzalez, M. C.; Franck, X.; Estornell, E.; Cortes, D. "Semisynthesis of Antitumoral Acetogenins: SAR of Functionalized Alkyl-Chain Bis-Tetrahydrofuranic Acetogenins, Specific Inhibitors of Mitochondrial Complex I" *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4793-4800; (d) Oberlies, N. H.; Chang, C.-J.; McLaughlin, J. L. "Structure-Activity Relationships of Diverse Annonaceous Acetogenins against Multidrug Resistant Human Mammary Adenocarcinoma (MCF-7/Adr) Cells" *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2102-2106.

3) (a) Hoppe, R.; Scharf, H.-D. "Annonaceous Acetogenins-Synthetic Approaches Towards a Novel Class of Natural Products" *Synthesis* **1995**, 1447-1464.; (b) Figadère, B. "Synthesis of Acetogenins From *Annonaceae*: A New Class of Bioactive Polyketides" *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 359-365.

- 4) Keinan, E.; Sinha, A.; Yazbak, A.; Sinha, Santosh. C.; Sinha, Subhash. C. "Towards Chemical Libraries of Annonaceous Acetogenins" *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 423-430.
- 5) Lieb, F.; Nonfon, M.; Wachendorff-Neumann, U.; Wendisch, D. "Annonacins and Annonastatin from *Annona squamosa*" *Planta Med.* **1990**, *56*, 317-319.
- 6) Zeng, L.; Ye, Q.; Oberlies, N. H.; Shi, G.; Gu, Z.-M.; He, K.; McLaughlin, J. L. "Recent Advances in Annonaceous Acetogenins" *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 275-283.
- 7) Jolad, S. D.; Hoffmann, J. J.; Schram, K. H.; Cole, J. R.; Tempesta, M. S.; Kriek, G. R.; Bates, R. B. "Uvaricin, A New Antitumor Agent From *Uvaria accuminata* (Annonaceae)" *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3151-3153.
- 8) Myint, S. H.; Cortes, D.; Laurens, A.; Hocquemiller, R.; Lebeuf, M.; Cavé, A.; Cotte, J.; Quéro, A.-M. "Solamin, A Cytotoxic Mono-tetrahydrofuranic  $\gamma$ -Lactone Acetogenin From *Annona muricata* Seeds" *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3335-3338.
- 9) Shi, G.; Alfonso, D.; Fatope, M. O.; Zeng, L.; Gu, Z.-M.; Zhao, G.-X.; He, K.; MacDougal, J. M.; McLaughlin, J. L. "Mucocin: A New Annonaceous Acetogenin Bearing a Tetrahydropyran Ring" *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10409-10410.
- 10) Pour les deux plus récentes synthèses totales de la mucocine, voir: (a) Crimmins, M. T.; Zhang, Y.; Diaz, F. A. "Total Synthesis of (-)-Mucocin" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2369-2372; (b) Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Polosukhin, A.; Zhang, H.-R. "Enantioselective Total Synthesis of the Potent Antitumor Agent (-)-Mucocin Using a Temporary Silicon-Tethered Ring-Closing Metathesis Cross-Coupling Reaction" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14702-14703.

- 11) Hoye, T. R.; Hanson, P. R.; Kovelesky, A. C.; Ocain, T. D.; Zhuang, Z. "Synthesis of (+)-(15,16,19,20,23,24)-*hexepi*-Uvaricin: A Bis(tetrahydrofuryl) Annonaceous Acetogenin Analogue" *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9369-9371.
- 12) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. "The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation" *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- 13) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. "Convenient Synthesis of Acetylenes. Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromo Alkenes, Iodo Arenes, and Bromopyridines" *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- 14) Hoye, T. R.; Ye, Z. "Highly Efficient Synthesis of the Potent Antitumor Annonaceous Acetogenin (+)-Parviflorin" *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1801-1802.
- 15) Sinha, S. C.; Keinan, E. "Total Synthesis of Naturally Occurring Acetogenins: Solamin and Reticulatacin" *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4891-4892.
- 16) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. "Asymmetric Dihydroxylation *via* Ligand-Accelerated Catalysis" *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.
- 17) Trost, B. M.; Shi, Z. "A Concise Convergent Strategy to Acetogenins. (+)-Solamin and Analogues" *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7459-7460.
- 18) Paquette, L. A. "The Ramberg-Bäcklund Rearrangement" *Org. React.* **1977**, *25*, 1-71.
- 19) Obtenu en août 2006 avec le moteur de recherche SciFinder 2006 en utilisant les trois mots clés suivants : acetogenin, total, synthesis.

20) Ye, Q.; Zeng, L.; Zhang, Y.; Zhao, G.-X.; McLaughlin, J. L. "Longicin and Goniiothalamycinone: Novel Bioactive Monotetrahydrofuran Acetogenins From *Asimina Longifolia*" *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1398-1406.

21) Voir le site web suivant : <http://www.efloras.org/>

22) Reiser, M. J.; Hui, Y.-H.; Rupprecht, J. K.; Kozlowski, J. F.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L.; Hanson, P. R.; Zhuang, Z.; Hoye, T. R. "Determination of Absolute Configuration of Stereogenic Carbinol Centers in Annonaceous Acetogenins by  $^1\text{H}$ - and  $^{19}\text{F}$ - Analysis of Mosher Ester Derivatives" *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10203-10213.

23) Hanessian, S.; Giroux, S.; Buffat, M. "Total Synthesis and Stereochemical Confirmation of (+)-Longicin" *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3989-3992.

24) (a) Figadère, B.; Peyrat, J.-F.; Cavé, A. "Replicative Chirons: Stereoselective Synthesis of Oligo-Tetrahydrofuranic Lactones via C-Glycosylation with [(Trimethylsilyl)oxy]furan" *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3428-3429; (b) Zanardi, F.; Battistini, L.; Rassa, G.; Pinna, L.; Mor, M.; Cullèdu, N.; Casiraghi, G. "Modular Approach toward the Construction of the Core Motifs of Annonaceous Acetogenins and Variants Thereof" *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1368-1369.

25) Hanessian, S.; Abad Grillo, T. "Stereocontrolled Total Synthesis of an Annonacin A-Type Acetogenin: Pseudoannonacin A?" *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1049-1057.

26) Rouessac, F. P.; Gringore, O. H. "(S)-(+)- $\gamma$ -Butyrolactone- $\gamma$ -Carboxylic Acid" *Org. Synth.* **1984**, *63*, 121-123.

27) Figadère, B.; Chaboche, C.; Franck, X.; Peyrat, J.-F.; Cavé, A. "Carbonyl Reduction of Functionalized Aldehydes and Ketones by Tri-*n*-butyltin Hydride and  $\text{SiO}_2$ " *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7138-7141.

28) Pour étude théorique de la réaction d'aldol vinylogue sur les ions iminiums *N*-acyles, voir: (a) Bur, S. K.; Martin, S. F. "Vinologous Mannich Reactions: Some Theoretical Studies on the Origins of Diastereoselectivity" *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2445-2447; pour un modèle d'additions sur les ions oxonium, voir: (b) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. "A Stereoelectronic Model To Explain the Highly Stereoselective Reactions of Nucleophiles with Five-Membered-Ring Oxocarbenium Ions" *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208-12209.

29) Pour une optimisation de l'acide de Lewis utilisé dans les réactions analogues avec les aldéhydes voir: Jefford, C. W.; Jaggi, D.; Boukouvalas, J. "Diastereoselectivity in the Directed Aldol Condensation of 2-Trimethylsiloxyfuran with Aldehydes. A Stereodivergent Route to *Threo* and *Erythro*  $\delta$ -Hydroxy- $\gamma$ -Lactones" *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4037-4040.

30) La stéréochimie de lactone **5.37** a également pu être déterminée par la structure par diffractions aux rayons-X, voir: "Supporting Information" de la référence 23.

31) Mitsunobu, O. "The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products" *Synthesis*, **1981**, 1-28.

32) Shimizu, T.; Osako, K.; Nakata, T. "Efficient Method for Preparation of *N*-Methoxy-*N*-Methyl Amides by Reaction of Lactones or Esters with  $\text{Me}_2\text{AlCl}\cdot\text{MeONHMe}\cdot\text{HCl}$ " *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2685-2688.

33) Racherla, U. S.; Brown, H. C. "Chiral Synthesis *via* Organoboranes. 27. Remarkably Rapid and Exceptionally Enantioselective (Approaching 100% *ee*) Allylboration of Representative Aldehydes at -100 °C Under New Salt-Free Conditions" *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401-404.

34) Pour des synthèses totales d'acétogénines utilisant une réaction de "RCM" pour construire le motif THF, voir: (a) Prestat, G.; Baylon, C.; Heck, M.-P.; Grasa, G. A.;



Nolan, S. P.; Mioskowski, C. "New Strategy for the Construction of a Monotetrahydrofuran Ring in Annonaceous Acetogenin Based on a Ruthenium Ring-Closing Metathesis: Application to the Synthesis of Solamin" *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5770-5773.; (b) Schaus, S. E.; Branalt, J.; Jacobsen, E. N. "Total Synthesis of Muconin by Efficient Assembly of Chiral Building Blocks" *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4876-4877.; pour des stratégies avec métathèse croisée (CM), voir: (c) Lei, Z.; Mootoo, D. R. "Synthesis of Nonadjacently Linked Tetrahydrofurans: An Iodoetherification and Olefin Metathesis Approach" *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3475-3478.; pour une référence dans laquelle une réaction de "RCM" à 11 membres est une réaction-clé, voir: (d) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; Mathison, C. N. J. "The Total Synthesis of Coleophomones, B, C, and D" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8872-8888.

35) Hanessian, S.; Delorme, D. "Mild Cleavage of Methoxymethyl (MOM) Ethers with Trimethylsilyl Bromide" *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2515-2518.

36) Autres conditions essayées: 1) DIAD, PPh<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>; 2) DMAD, PPh<sub>3</sub>, THF; 3) ADPP, PPh<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>.

37) Pour des discussions sur l'influence du pK<sub>a</sub> du composant acide dans les réactions de Mitsunobu, voir: (a) Dodge, J. A.; Trujillo, J. I.; Presnell, M. "Effect of the Acidic Component on the Mitsunobu Inversion of Sterically Hindered Alcohol" *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 234-236; (b) Martin, S. F.; Dodge, J. A. "Efficacious Modification of the Mitsunobu Reaction for Inversions of Sterically Hindered Secondary Alcohols" *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017-3020; (c) Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. J. "A Mechanistic Study of the Mitsunobu Esterification Reaction" *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487-6491.

38) Conditions de Brown pour le parachèvement : 3N NaOH - 30% aq.H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1:2) reflux 3h. Conditions utilisées dans ce cas-ci: 3N NaHCO<sub>3</sub> -30% aq.H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1:2) t.p. 15h.

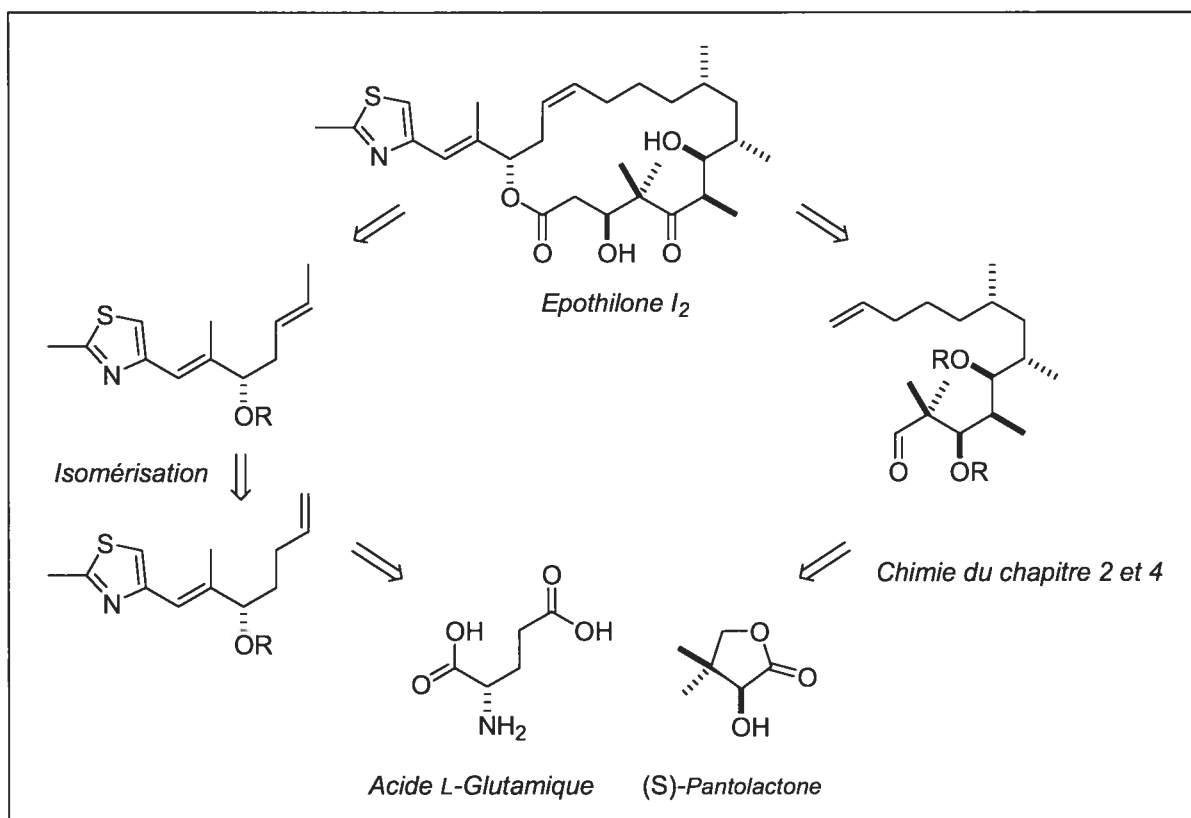
39) Pour une excellente discussion sur la synthèse de macrolactone à 14 membres via la réaction de "RCM" voir: Goldring, W. P. D.; Hodder, A. S.; Weiler, L. "Synthesis of Macrocyclic Lactams and Lactones via Ring-Closing Olefin Metathesis" *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4955-4958.

40) Pour une discussion sur l'origine de l'activité supérieure du catalyseur de 2<sup>ème</sup> génération, voir: Straub, B. F. "Origin of the High Activity of Second-Generation Grubbs Catalysts" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5974-5978.

41) Galli, C.; Illuminati, G.; Mandolini, L.; Tamborra, P. "Ring-Closure Reactions. 7. Kinetics and Activation Parameters of Lactone Formation in the Range of 3- to 23 Membered Rings" *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2591-2597.

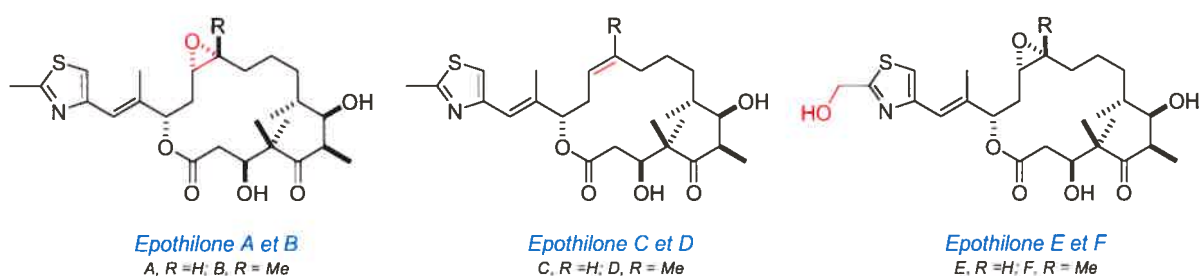
## CHAPITRE VI

Vers la synthèse totale de l'épothilone I<sub>2</sub>: Isomérisation de groupements allyles en groupements 2-propènyles avec le catalyseur de Grubbs de 2<sup>ème</sup> génération.



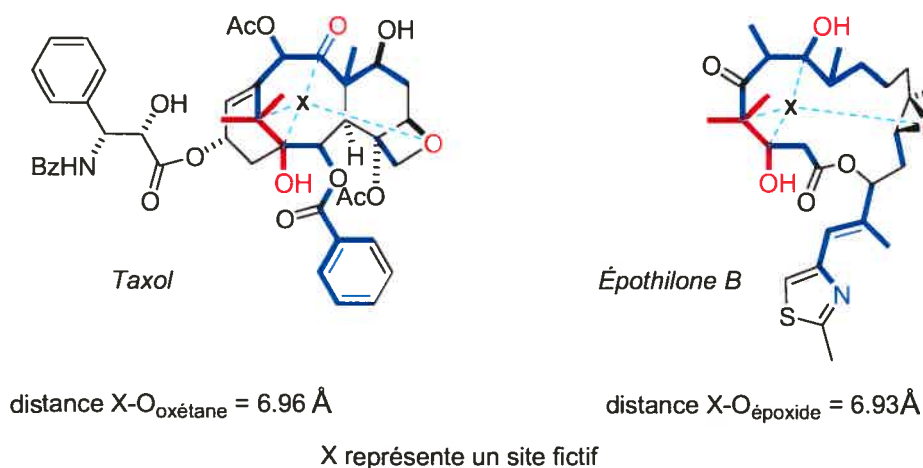
## VI.1. Introduction à la famille des épothilones.

Les épothilones sont des produits naturels isolés à partir de *Sorangium cellulosum*, une myxobactérie retrouvée dans les sols. C'est en 1996 que le groupe de Höfle<sup>1</sup> a rapporté l'isolation des premières épothilones ainsi que l'activité antifongique et antitumorale associée à cette famille de produits. Le nom "épothilone" vient de la structure chimique des épothilones. En général, les épothilones sont des macrolactones à 16 chaînons contenant: une fonction époxyde, un cycle aromatique thiazole et une fonction cétone (Figure 6.1).



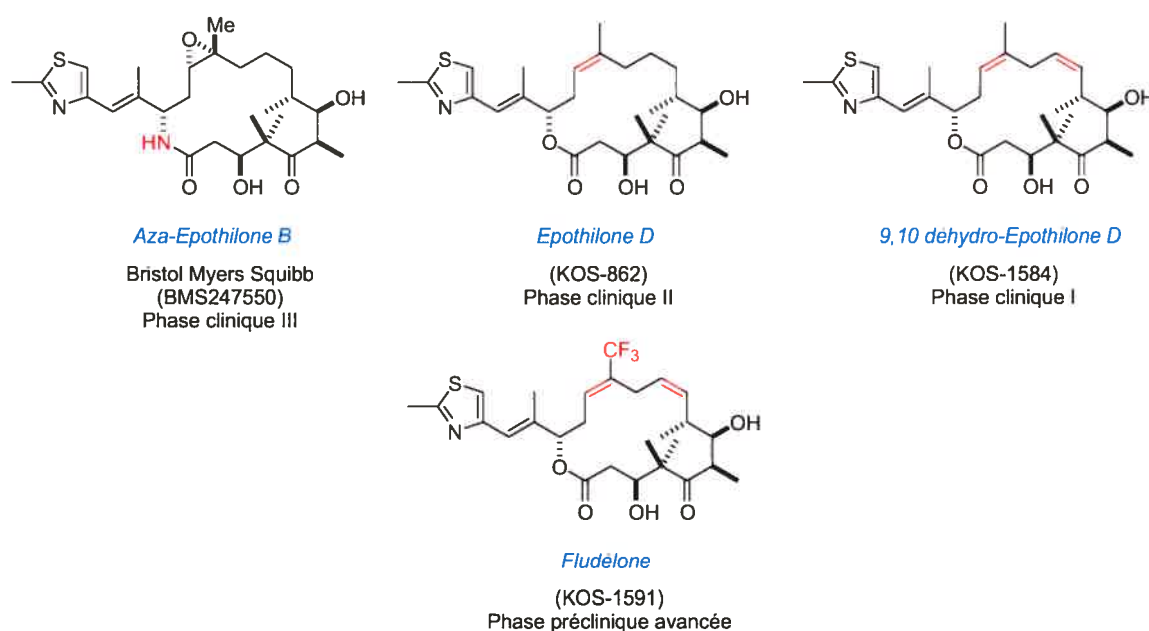
**Figure 6.1.** Quelques membres de la vaste famille des épothilones.

Les travaux initiaux de Höfle, montrant l'immense potentiel pharmaceutique des épothilones, ont suscité un grand intérêt tant en milieu industriel qu'académique. D'intenses recherches<sup>2</sup> ont démontré que les épothilones ont le même mécanisme d'action que le Taxol<sup>®</sup>. Le Taxol<sup>®</sup> et les épothilones sont des agents qui se fixent à l' $\alpha,\beta$ -tubuline, une protéine hétérodimérique. L' $\alpha,\beta$ -tubuline est responsable de la formation des microtubules dont la polymérisation et la dépolymérisation sont nécessaires pendant la division cellulaire (mitose).<sup>2</sup> En empêchant la division cellulaire, les épothilones et le Taxol conduisent à la mort cellulaire (apoptose). L'activité et la solubilité en milieu aqueux des épothilones sont de loin supérieures à celles du Taxol<sup>®</sup>, qui est présentement largement utilisé comme traitement en chimiothérapie. Récemment, un pharmacophore commun pour le Taxol et l'épothilone B a été proposé (Figure 6.2).<sup>3</sup>



**Figure 6.2.** Pharmacophore commun pour le Taxol<sup>®</sup> et l'épothilone B.<sup>3</sup>

Additionnellement à ces travaux, des études d'analyse conformationnelle des épothilones liées à l' $\alpha,\beta$ -tubuline<sup>4a,b</sup> et en solution,<sup>4c,d</sup> ainsi que des études cristallographiques<sup>5</sup> ont mené à une meilleure compréhension du mode d'adhésion des épothilones sur la l' $\alpha,\beta$ -tubuline. Ces recherches, en plus de la synthèse de plusieurs analogues synthétiques,<sup>6a-c</sup> ont conduit la découverte de plusieurs candidats potentiels pour la commercialisation d'un agent anti-cancer dans le futur. La figure 6.3 en présente quelques uns des plus prometteurs.<sup>7</sup>

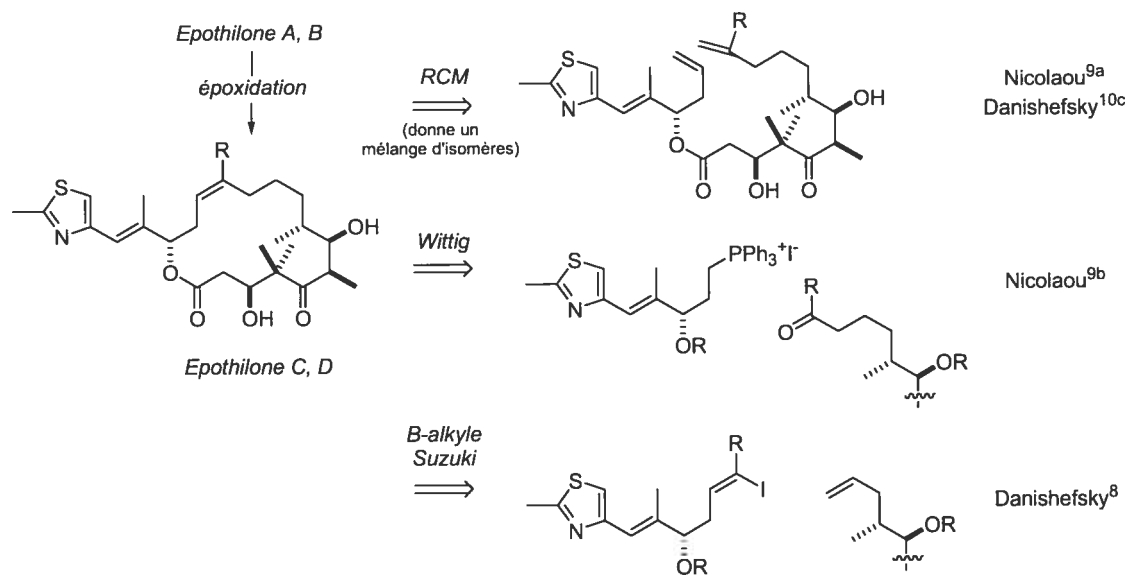


**Figure 6.3.** Candidats en phase clinique.

Évidemment, les chimistes organiciens ont aussi été attirés vers la famille des épothilones pour effectuer la synthèse totale de plusieurs de ses membres, mais aussi, comme mentionné plus haut, pour synthétiser des analogues non-naturels. La prochaine section traitera de ce sujet.

## VI.2. Synthèses totales des épothilones.

Les épothilones sont, sans contredit, les produits naturels ayant suscités le plus d'intérêt synthétique à la fin du siècle dernier. Les groupes de Danishefsky<sup>8,10c</sup> et de Nicolaou<sup>9a,b</sup> furent les premiers à rapporter la synthèse totale de l'épothilone A. Le grand nombre de synthèse totale à avoir été publiées depuis ce temps a justifié la publication de plusieurs articles de revue à ce sujet.<sup>10</sup> Puisque l'emphase de ce chapitre portera sur la partie contenant le thiazole, un bref survol des déconnexions stratégiques initiales, faites par Danishefsky et Nicolaou, visant à coupler la partie thiazole "ouest" avec la partie polypropionate "est", est exposé à la figure 6.4.

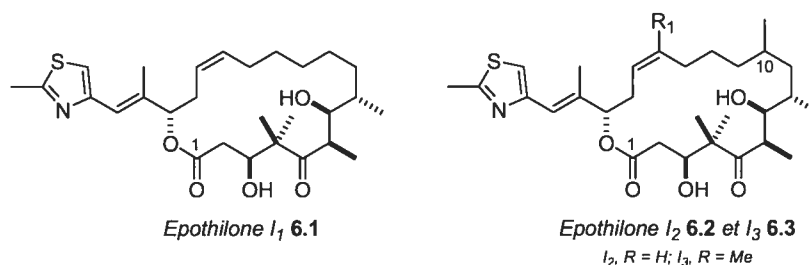


**Figure 6.4.** Déconnexions les plus utilisées pour la synthèse des épothilones.

Même si plusieurs membres de la famille des épothilones ont été synthétisés avec succès en utilisant les méthodologies exposées à la figure 6.4, plusieurs épothilones naturelles demeurent toujours non-synthétisés. Ceci sera le sujet de la prochaine section.

### VI.3. Vers la synthèse totale de l'épothilone I<sub>2</sub>.

En 2001, le groupe de Höfle a rapporté l'isolation d'une nouvelle série d'épothilones biologiquement actives.<sup>11</sup> Les épothilones I se retrouvent parmi celles-ci. Ces épothilones diffèrent de celles montrées ci-haut au sens où elles arborent une triade déoxypropionate au sein d'une macrolactone "élargie" à 18 chaînons (Figure 6.5). La présence d'une triade déoxypropionate de configuration inconnue en C<sub>10</sub>, jumelée à une chaîne polypropionate, a donc attiré notre attention compte tenue de la possibilité d'appliquer nos protocoles (présentés aux chapitre II et IV) pour réaliser une synthèse totale et ainsi confirmer sa structure.



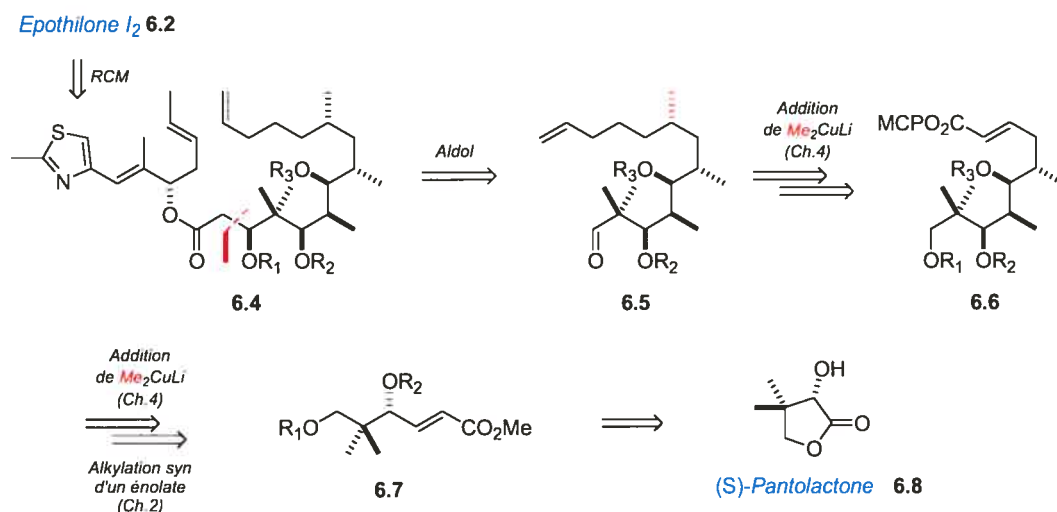
**Figure 6.5.** Les épothilones I isolées par Höfle en 2001.<sup>11</sup>

Cette thèse couvrira en détail seulement les travaux que j'ai réalisés sur la partie thiazole "ouest". Toutefois, afin de mieux situer le projet dans son ensemble, la prochaine sous-section survolera rapidement notre stratégie envisagée pour la partie polypropionate.

#### VI.3.1. Rétrosynthèse de la partie déoxy-polypropionate.

Pour synthétiser la partie polypropionate de l'épothilone I<sub>2</sub> 6.2, nous avons envisagé d'utiliser les méthodologies présentées dans les chapitre II et IV de cette thèse. En partant d'un chiron telle que la (*S*)-pantolactone 6.8 et en utilisant le protocole d'addition conjuguée 1,4 d'organocuprates *anti* suivie d'une alkylation d'énolate *syn*, j'ai synthétisé l'énoate 6.6 (R<sub>1</sub> = TBDPS; R<sub>2</sub> = BOM; R<sub>3</sub> = MOM). L'addition de Me<sub>2</sub>CuLi sur 6.6 a procédé avec une diastéréosélectivité de 7:1 *syn/anti* et la conversion vers

l'aldéhyde **6.5** a été réalisée en 7 étapes et 27% de rendement à partir de **6.6** (Schéma 6.2).<sup>12</sup> L'épothilone I<sub>2</sub> contient une liaison double *cis* pouvant être incompatible avec les conditions requises pour le clivage d'un groupement *O*-BOM ce qui requiera peut-être un autre groupe protecteur éventuellement (Schéma 6.1).<sup>13</sup>



**Schéma 6.1.** Rétrosynthèse de la partie polypropionate de l'épothilone I<sub>2</sub>.

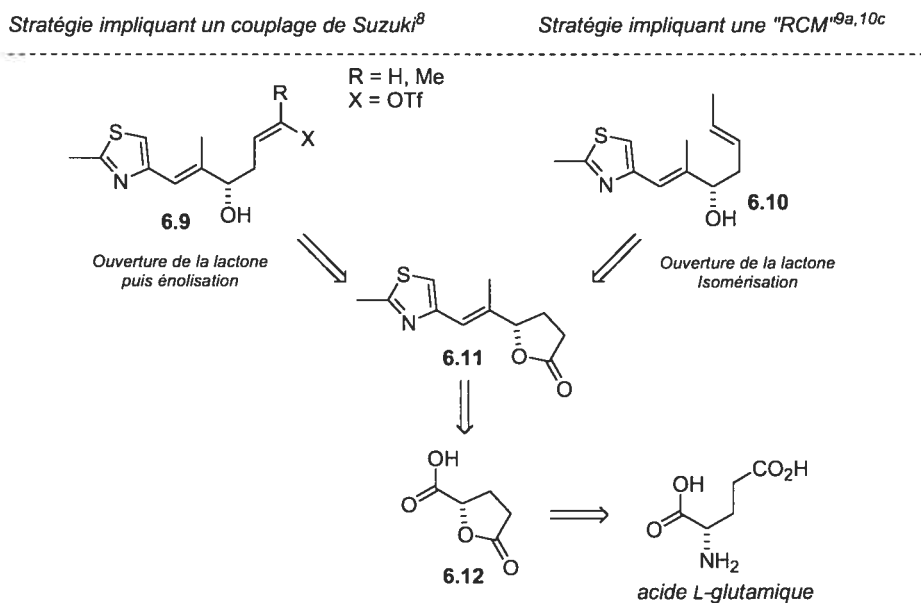
Une molécule telle que **6.5** serait le précurseur d'une réaction d'aldol de Mukaiyama<sup>14</sup> pour éventuellement obtenir un composé diène comme **6.4**. Une réaction de RCM avec **6.4** complèterait le squelette carboné de l'épothilone I<sub>2</sub> **6.2**. La prochaine sous-section va décrire la stratégie adoptée pour la (les) synthèse(s) de la partie thiazole.

### VI.3.2. Rétrosynthèse de la partie thiazole.

Pour synthétiser la partie contenant le motif thiazole, une nouvelle approche a été mise au point. Au départ, nous voulions une stratégie versatile pouvant être appliquée à la synthèse des épothilones, mais aussi à tout autres membres de cette vaste famille. Pour ce faire, un intermédiaire clé, pouvant être converti en plusieurs synthons pour accommoder différentes stratégies (RCM, couplage de Suzuki, etc.), était requis. Cet intermédiaire clé pourrait être la lactone **6.11** provenant de l'acide L-glutamique. Ayant la lactone **6.11** en main, il serait possible d'utiliser deux séquences courtes pour convertir cet intermédiaire en deux synthons-clés pouvant être utilisés soit dans une synthèse totale impliquant une réaction de "RCM",<sup>10c</sup> ou dans une synthèse utilisant un couplage de Suzuki.<sup>8</sup> Cette brève



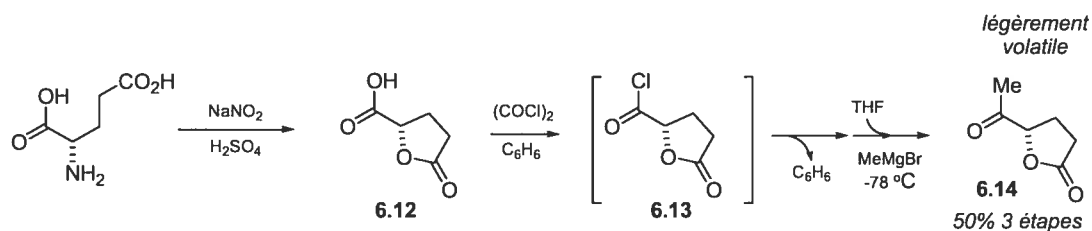
analyse rétrosynthétique est présentée au schéma 6.2 et la chimie qui a été exécutée, jusqu'à maintenant, sera exposée à la prochaine sous-section.



**Schéma 6.2.** Rétrosynthèse de la partie "ouest" des épothilones.

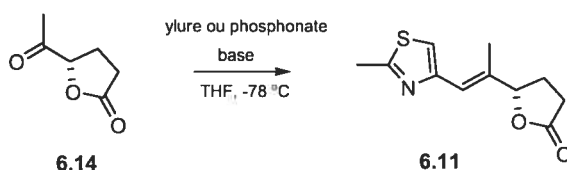
### VI.3.3. Synthèse de la partie thiazole.

Pour synthétiser la lactone **6.11**, la diazotisation de l'acide L-glutamique a d'abord été exécutée pour donner l'acide **6.12**.<sup>15</sup> L'exposition de **6.12** au  $(COCl)_2$  dans le benzène à 90 °C a provoqué la formation du dérivé chlorure d'acyle **6.13**. Après l'évaporation du benzène, du THF a été ajouté au résidu et l'addition du réactif de Grignard "MeMgBr" à -78 °C a conduit à la cétone **6.14** dans un rendement de 50% pour les trois étapes dont les deux dernières réalisées en un seul pot.<sup>16</sup> Étant donnée la volatilité de **6.14**, une simple purification à l'aide d'un tampon de silice a été effectuée (Schéma 6.3).



**Schéma 6.3.** Synthèse de la cétone **6.14**.

Avec la cétone **6.14** en main, plusieurs réactions de Wittig, visant à installer le motif thiazole, ont été tentées. Pour ce faire, trois ylures de phosphore (A-C) préalablement connus, ainsi que différentes bases, ont été utilisés. Finalement, il a été trouvé que l'ylure **B** et la base NaHMDS était la meilleure combinaison à utiliser afin d'obtenir **6.11** avec un bon rendement et rapport *E/Z* (Tableau 6.1).



Base	Ylure/Phosphonate	Solvant	Rendement	Rapport <i>E/Z</i> <sup>a</sup>	
NaHMDS	A	THF	37%	>10:1	
NaHMDS	B	THF	85%	>10:1	
BuLi	B	THF	50%	>10:1	
BuLi	C	THF	30%	>10:1	
KHMDS	C	THF	46%	3:1	

<sup>a</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H

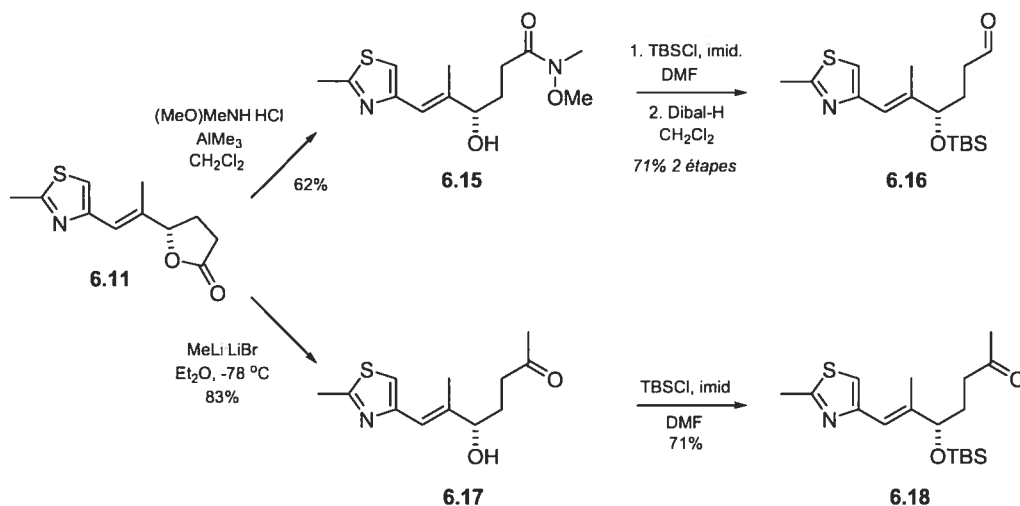
**Tableau 6.1.** Optimisation de la réaction de Wittig menant à **6.11**.

Ayant isolé l'intermédiaire clé **6.11**, il était maintenant possible de tenter la conversion de la lactone en plusieurs synthons utiles pour la synthèse totale d'une épothilone. Les deux prochaines sous-sections traiterons de la chimie qui a été effectuée jusqu'à maintenant.

#### VI.3.4. Conversion de **6.11** vers un synthon potentiel pour un couplage de Suzuki.

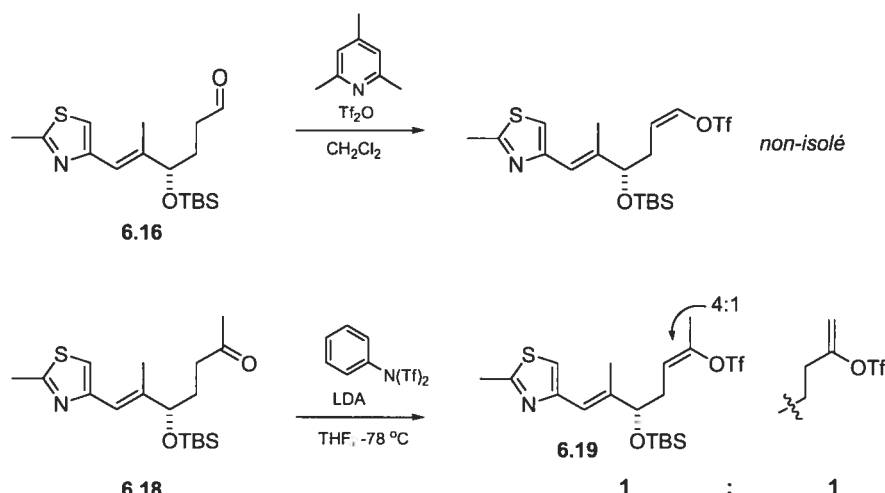
Pour convertir la lactone **6.11** vers en un synthon pouvant être utilisé dans un couplage de Suzuki, il faut d'abord ouvrir la lactone avec un nucléophile approprié. D'abord, une ouverture avec le (MeO)N(Me)H·HCl en présence de AlMe<sub>3</sub> a été exécuté pour donner l'amide de Weinreb **6.15** avec un rendement de 62%. La protection de **6.15** avec un groupement TBS a conduit au dérivé silylé et l'amide de Weinreb<sup>23</sup> a ensuite été

converti en aldéhyde **6.16** par l'action de Dibal-H. De même, la lactone **6.11** a pu être directement ouverte par l'action du MeLi·LiBr dans l'Et<sub>2</sub>O à -78 °C pour mener à l'hydroxycétone **6.17** avec un rendement de 83%. La protection avec TBSCl et imidazole dans le DMF a été la seule condition menant à **6.18**. Toutes les autres conditions essayées auparavant (TBSCl, NEt<sub>3</sub>; TBSOTf, 2,6-lut. etc) ont mené à des mélanges complexes contenant des énoéthers silylés (Schéma 6.4).



**Schéma 6.4.** Synthèse de **6.16** et de **6.18** à partir de la lactone **6.11**.

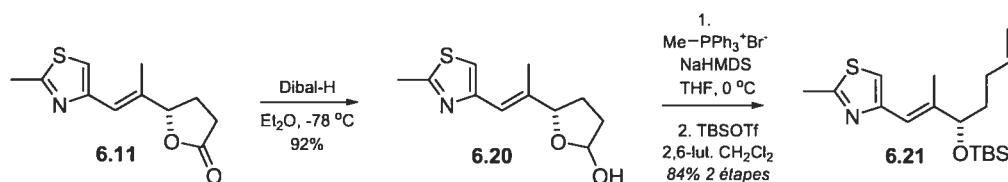
L'aldéhyde **6.16** et la cétone **6.18** ont tous deux été soumis à des conditions normales pour les transformer en leurs dérivés triflates d'énol. L'aldéhyde **6.16** n'a pu être converti en son triflate d'énol correspondant au premier essai en utilisant les conditions standards.<sup>17</sup> Par contre, le piégeage de l'énolate issue de la déprotonation de la cétone **6.18** avec PhN(Tf)<sub>2</sub><sup>18</sup> a donné un mélange 1:1 de triflates d'énol thermodynamique (4:1) et cinétique **6.19**. Ces résultats préliminaires augurent bien pour le futur. En variant la base, le réactif de triflation et en piégeant l'énolate à différentes températures, il sera probablement possible d'optimiser le rendement pour obtenir le produit thermodynamique. Les résultats préliminaires obtenus jusqu'ici sont exposés au schéma 6.5.



**Schéma 6.5.** Tentatives de transformation vers des synthons potentiels pour une stratégie avec un couplage de Suzuki.

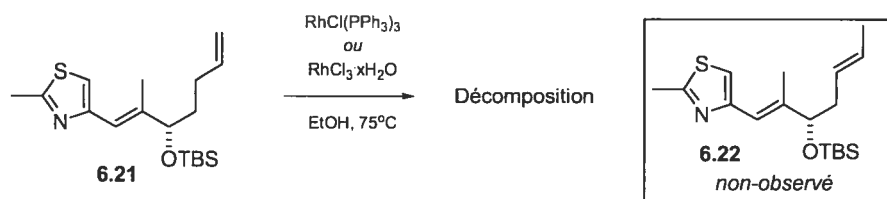
### VI.3.5. Conversion de 6.11 vers un synthon potentiel pour une réaction de "RCM".

Pour avoir un synthon potentiel pour une réaction de RCM, il suffirait de prendre l'aldéhyde **6.16** (montré au schéma 6.5), la transformer en son oléfine correspondante, et isomériser cette dernière pour avoir la liaison double à la position requise pour les épithilones. Toutefois, plutôt que d'utiliser **6.16** provenant d'une ouverture *via* l'amide de Weinreb, la lactone **6.11** a été transformée en son dérivé lactol **6.20** correspondant avec Dibal-H dans l'Et<sub>2</sub>O. Le lactol **6.20** a pu être traité avec l'ylure requis et NaHMDS pour donner l'oléfine terminale **6.21**. La protection du groupement OH a donné **6.21** avec un rendement de 84% pour les deux étapes (Schéma 6.6).



**Schéma 6.6.** Transformation de la lactone **6.11** en l'oléfine terminale **6.21**.

L'oléfine terminale **6.21** a d'abord été soumise à des conditions classiques d'isomérisations. L'exposition de l'oléfine **6.21** au catalyseur de Wilkinson (RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sup>19</sup> et à RhCl<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O<sup>20</sup> dans l'éthanol à 75 °C, n'a cependant pas permis d'isoler l'oléfine isomérisée **6.22** (Schéma 6.7).



**Schéma 6.7.** Échec de l'isomérisation de **6.21** en **6.22** par des méthodes traditionnelles.<sup>21</sup>

Étant donné l'échec de cette isomérisation, nous nous sommes donc rapidement tournés vers l'exploration des méthodes plus modernes. Par exemple, il est bien connu dans la littérature que les catalyseurs de ruthénium II (du type Grubbs) peuvent engendrer des réactions différentes que des métathèses (RCM, CM, ADMET, etc...).<sup>22</sup> Ceci sera le sujet de la prochaine section. Nous allons décrire comment nous avons utilisé les informations contenues dans la littérature pour isomériser l'oléfine **6.21** avec succès et débiter un autre projet de recherche.

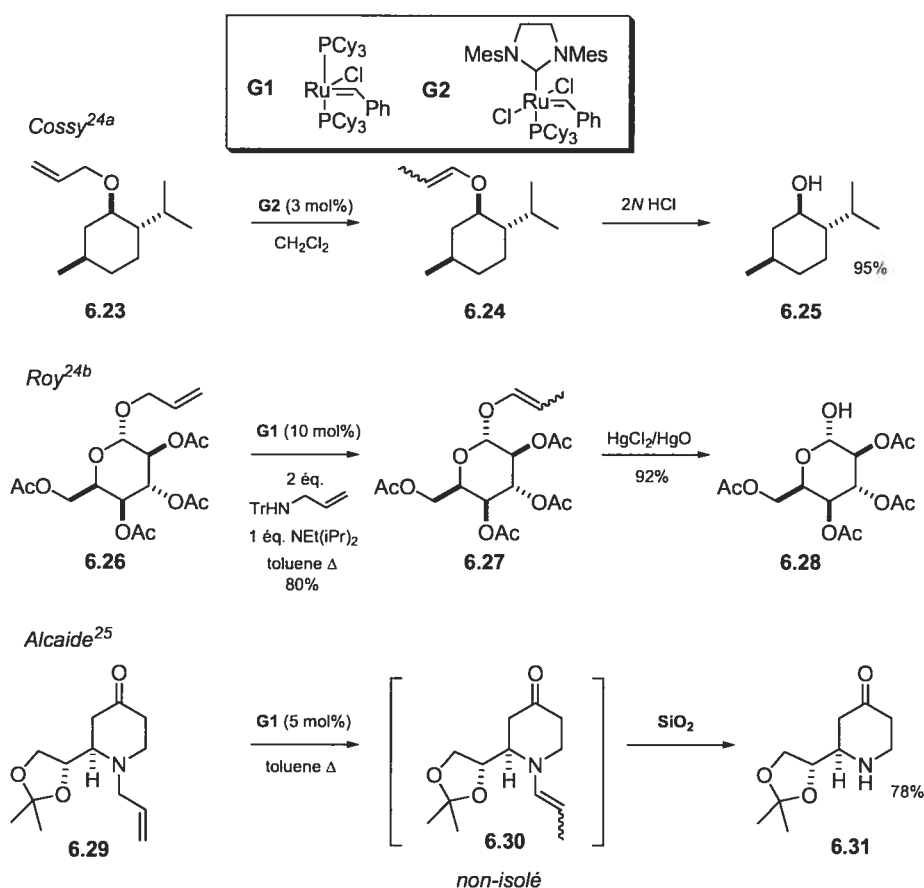
## VI.4 Isomérisations d'oléfines terminales avec les catalyseurs de Grubbs.

### VI.4.1. Isomérisations de groupements *O*- et *N*-allyles terminaux.

L'isomérisation d'une oléfine est un procédé qui peut être tout aussi utile tant pour un chimiste de synthèse que pour un chimiste industriel. L'isomérisation catalytique d'une oléfine terminale peut être réalisée avec plusieurs types de composés métallique.<sup>21</sup> *Pour les besoins de cette thèse, nous allons nous limiter aux isomérisations d'oléfines avec les catalyseurs de Grubbs.<sup>22</sup> Le catalyseur de Grubbs de première génération sera noté G1, de même, celui de deuxième génération sera noté G2.*

L'utilisation des catalyseurs de type Grubbs pour effectuer des isomérisations de groupements *O*-allyles<sup>24</sup> et *N*-allyles<sup>25</sup> en leurs dérivés *O*- et *N*- 2-propényles correspondants est connue et bien documentée. Cette réaction peut être très efficace lorsque qu'un groupement allyle est utilisé à titre de groupement protecteur.<sup>26</sup> L'isomérisation d'un groupement *O*-allyle (ou *N*-allyle) en son dérivé 2-propényle, suivi d'un traitement en milieu acide, constitue donc une séquence de déprotection en deux

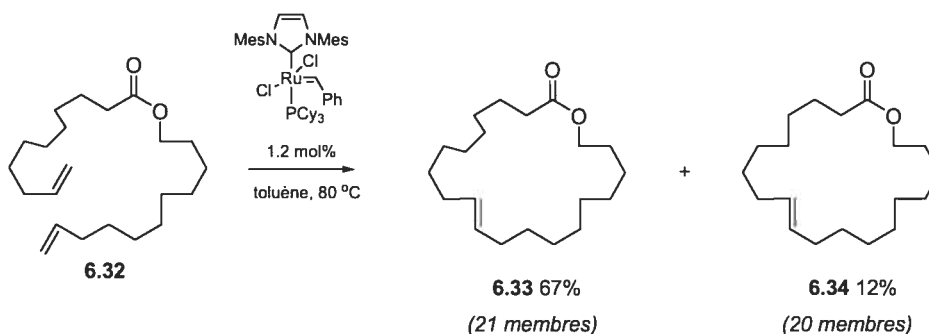
étapes. Cossy<sup>24a</sup> a réussi l'isomérisation de groupements *O*-allyles tel le dérivé de menthol **6.23**. L'exposition à seulement 3 mol% de G2 dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à la température pièce (concentration non-rapportée) provoque l'isomérisation vers **6.24** qui donne le menthol **6.25** suite à un traitement acide. En utilisant 10 mol% de G1, NEt(iPr)<sub>2</sub> et l'amine de trityle et d'allyle, le groupe de Roy<sup>24b</sup> a observé l'isomérisation de groupements *O*-allyles sur une série de dérivés glycosides tel **6.26**. Ces isomérisations ont mené aux produits déprotégés (comme **6.28**) après un traitement avec un acide de Lewis de mercure. Alcaide *et al.*<sup>25</sup> ont rapporté le même type d'isomérisation avec des amines tertiaires et secondaires. Par exemple, le traitement de l'amine tertiaire **6.29** avec 5 mol% de G1 dans le toluène à 110 °C conduit aux amines déprotégés (tel **6.31**) après purification sur la silice (Schéma 6.8).



**Schéma 6.8.** Isomérisations de groupements *O*- et *N*-allyles par les catalyseurs de Grubbs.

#### VI.4.2. Isomérisations d'oléfines terminales $\gamma$ -alkylées.

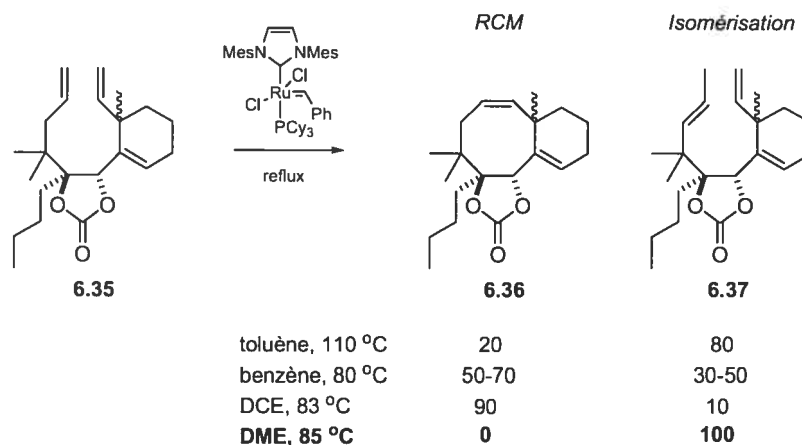
En examinant la littérature de plus près, nous avons trouvé quelques exemples où un catalyseur de ruthénium (II) (du type Grubbs) pouvait engendrer des isomérisations d'oléfines terminales  $\gamma$ -alkylées. Cependant, ces isomérisations furent, en partie, observées au détriment d'une réaction de "RCM" voulue. Un des premiers exemples de ce type d'isomérisation non-désirée fut rapportée par Fürstner et Nolan en 2000.<sup>26a</sup> En effet, en tentant de former la macrolactone à 21 chaînons **6.33** avec le dérivé IMes du catalyseur G2, la macrolactone à 20 chaînons **6.34** fut également isolée avec un rendement de 12% (Schéma 6.9).



**Schéma 6.9.** Isomérisation observée par Fürstner et Nolan en 2000.<sup>26a</sup>

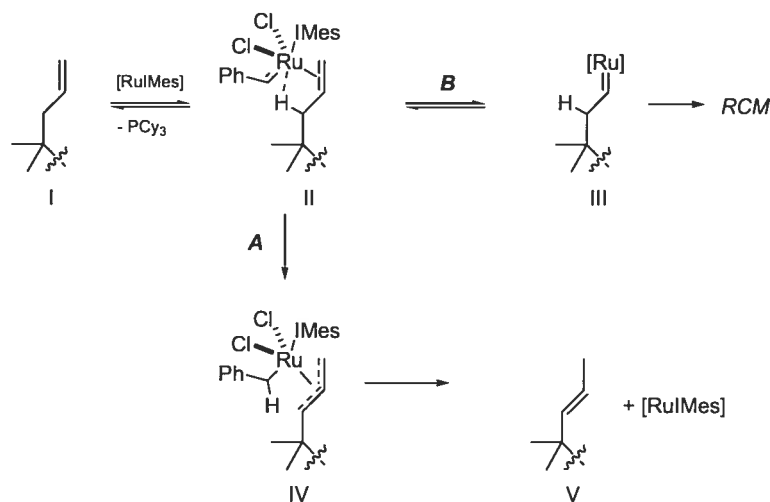
Les auteurs ont conclu que seule une isomérisation d'une des deux liaisons doubles terminales, suivie de la réaction de RCM pouvait expliquer la formation de **6.34**. Fürstner et Nolan ne se sont toutefois pas avancés sur un mécanisme possible.

Parallèlement à ces travaux, Prunet et Nolan<sup>26b</sup> ont observé l'isomérisation d'oléfines terminales lors de leurs tentatives d'exécuter une réaction de RCM avec la dioléfine **6.35** pour obtenir le cyclooctène **6.36** (Schéma 6.10). Cette étude fut également réalisée avec le dérivé IMes du catalyseur G2. Un fait intéressant à noter ici est l'effet du solvant sur cette réaction. L'utilisation d'un solvant complexant, tel que le DME (1,2-diméthoxyéthane), inhibe complètement la réaction de RCM et favorise seulement la formation du produit d'isomérisation **6.37**. Suite à cette observation, un mécanisme expliquant la formation de **6.37** a été proposé (Figure 6.6).



**Schéma 6.10.** Isomérisations observées par Prunet et Nolan: effet du solvant.<sup>26b</sup>

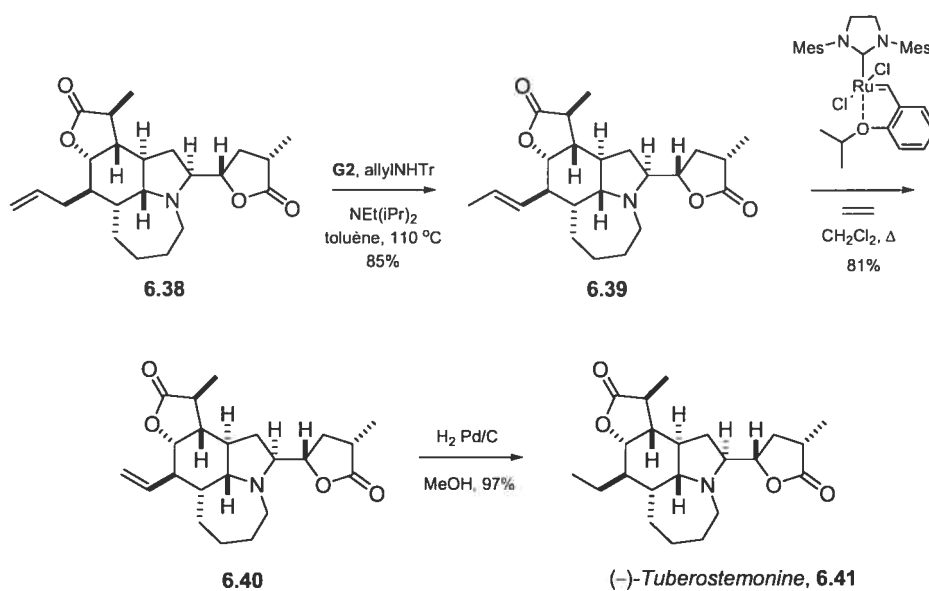
Pour expliquer l'isomérisation, il a été proposé que plutôt que de suivre le chemin réactionnel menant au produit de RCM (**II**→**III**, figure 6.5), l'intermédiaire **II** irait vers **IV** par le moyen d'un transfert d'un proton allylique vers le ligand benzylidène pour donner l'intermédiaire  $\pi$ -allyle **IV**. La reprotonation à la position terminale régènerait le catalyseur [RuIMes] et fournirait le produit isomérisé **V**. Étant donné que l'étape B est réversible,<sup>27</sup> un solvant coordonnant tel le DME pourrait favoriser l'équilibre (**II** ↔ **III**) vers **II** puisqu'en bloquant certains sites de coordination sur le centre "Ru", la deuxième oléfine ne pourrait pas venir générer le métallacyclobutane nécessaire à la formation du produit de la RCM.<sup>27</sup>



**Figure 6.6.** Mécanisme proposé par Prunet et Nolan.<sup>26b</sup>

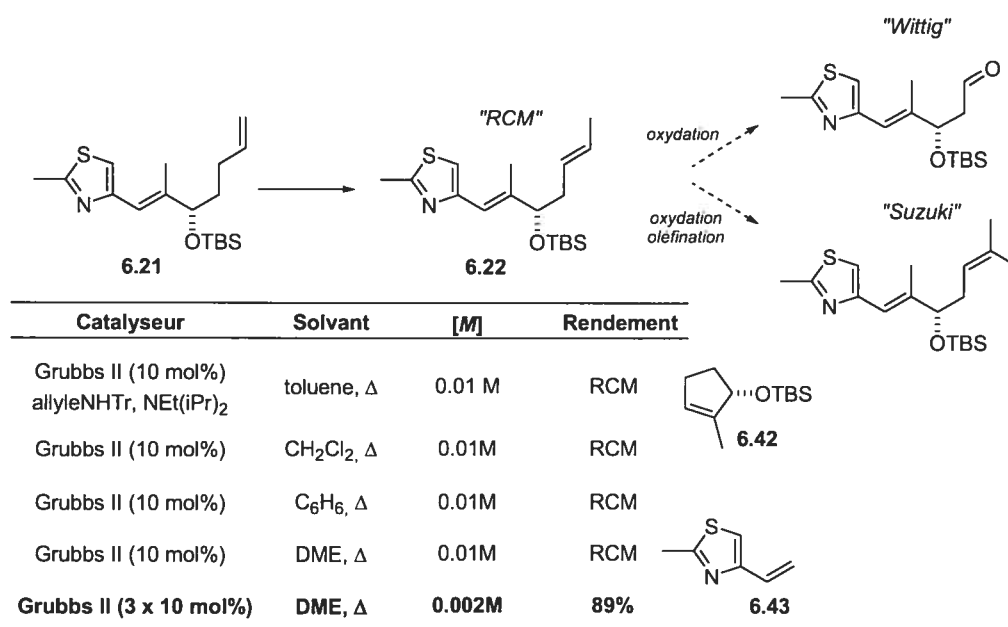


Les exemples d'isomérisations d'oléfines terminales  $\gamma$ -alkylées montrées ci-haut sont toutes des isomérisations non-désirées et très récemment, Grubbs<sup>28</sup> a développé un protocole réduisant ces réactions non-désirées. Toutefois, une réaction d'isomérisation peut parfois être synthétiquement fort utile. En effet, Wipf<sup>29</sup> a récemment appliqué les conditions de Roy<sup>24b</sup> (préalablement développées pour l'isomérisation des groupements *O*-allyles) à l'isomérisation d'un groupement *C*-allyle lors de la synthèse totale de la tuberostemonine **6.41**. Cette séquence originale en 3 étapes a permis de convertir **6.38** en **6.39** et d'impliquer le groupement *C*-2-propènyle (issu de l'isomérisation) dans une métathèse croisée (CM) avec de l'éthylène en présence du catalyseur de Grubbs-Hoveyda.<sup>30</sup> L'hydrogénation du groupement *C*-vinyle de **6.40** a donné la tuberostemonine avec un rendement global de 67% à partir de **6.38** (Schéma 6.11).



**Schéma 6.11.** Transformation d'un groupement *C*-allyle en *C*-éthyle par Wipf.

Les isomérisations efficaces montrées ci-haut nous ont évidemment attiré par rapport à l'isomérisation de **6.21** (Schéma 6.7) que nous voulions effectuer dans le cadre de la synthèse totale de l'épothilone I<sub>2</sub>. Ces conditions ont donc été tentées sur l'oléfine terminale **6.21** et les résultats sont présentés à la tableau 6.2.

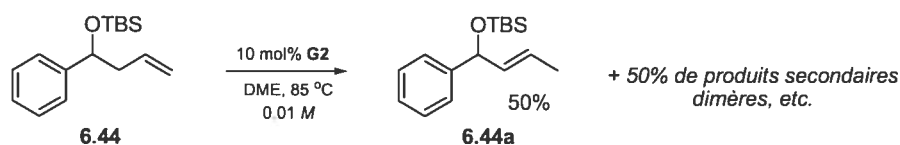


**Tableau 6.2.** Isomérisation de l'oléfine **6.21**.

Les conditions de Roy<sup>24b</sup> utilisée par Wipf pour l'isomérisation d'un groupement C-allyle n'ont pas donné l'oléfine isomérisée dans le cas de notre thiazole **6.21**. Les seuls produits constamment isolés furent le cyclopentène **6.42**, provenant d'une réaction de RCM, et le thiazole vinylique **6.43**. Ces deux produits furent également observés en chauffant **6.21** dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le benzène et même dans le DME, qui procurait 100% d'isomérisation dans l'exemple de Prunet et Nolan avec **6.36**.<sup>26b</sup> Par contre, en diluant d'un facteur 5, l'isomérisation lente de **6.21** vers **6.22** a été observée. Une période de 48h et 30 mol% de catalyseur ont été nécessaires pour la conversion complète. La raison pour laquelle la dilution affecte tant ce résultat n'est pas encore tout à fait claire. Une explication possible est qu'à haute dilution, moins de contact ou de collision se produisent entre l'oléfine et le catalyseur. La RCM s'en trouverait ralentie au profit de processus d'isomérisation. Aussi, avec le temps, peut-être que le catalyseur se décompose en une (des) espèce(s) qui provoque(nt) une réaction d'isomérisation.<sup>28b</sup> Même si cette isomérisation nécessite une haute dilution et une quantité considérable de catalyseur, notre but d'isomériser l'oléfine **6.21**, afin d'obtenir un intermédiaire utile pour la synthèse totale de l'épothilone I<sub>2</sub> était tout de même réalisé. Étant intrigué par le résultat ci-haut, nous avons décidé d'explorer l'isomérisation d'autres oléfines terminales plus simples.

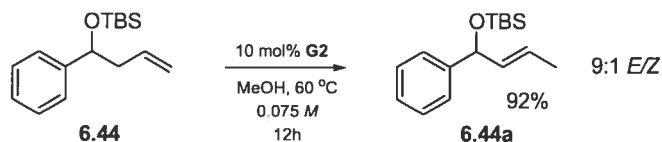
## VI.5 Nouvelle méthodologie d'isomérisations de groupement C-allyle en C-2-propènyle.

Les résultats d'isomérisation-RCM présentés à la table 6.2 nous ont motivés à explorer davantage les isomérisations. Afin d'optimiser cette réaction, nous avons d'abord choisi un substrat simple ne contenant qu'une seule liaison double. Aucune réaction de RCM n'étant possible maintenant, les seuls produits secondaires pourront être des produits de dimérisation par métathèse croisée. Le substrat que nous avons choisi d'utiliser est l'oléfine **6.44**. En traitant l'oléfine dans les mêmes conditions que celles de la table 6.2 (10 mol% G2, 0.01M, DME, 85 °C), 50% d'isomérisation a été observé (**6.44a**), le restant du matériel étant un mélange complexe de produits de dimérisation. Ce rendement a pu être amené à plus de 80% lorsque la dilution fut augmentée à 0.002 M, dilution à laquelle le processus de dimérisation doit être fortement ralenti.



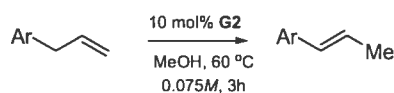
**Schéma 6.12** Isomérisation de l'oléfine **6.44** dans le DME.

Ce résultat était toutefois encourageant puisque tout de même 50% du produit désiré était formé à plus haute concentration. J'ai donc entrepris une optimisation de cette réaction pour éventuellement trouver qu'un solvant tel que le MeOH,<sup>43</sup> connu pour générer des complexes d'hydrures de ruthénium pouvait engendrer cette isomérisation avec un rendement de 92% et un rapport *E/Z* de 9:1 à une concentration optimale de 0.075 M (Schéma 6.13). Ce résultat est plutôt surprenant puisqu'à cette concentration, normalement, les réactions de métathèse croisée peuvent procéder facilement.<sup>31</sup> L'augmentation de la concentration au delà de 0.075 M a provoqué l'apparition de traces de produits de dimérisation. Également, il a été trouvé que 10 mol% de G2 était requis pour avoir une conversion complète dans un délai raisonnable de 12h.



**Schéma 6.13** Isomérisation de l'oléfine **6.44** dans le MeOH.

Puisqu'au moment de cette étude aucune méthode *générale* d'isomérisation d'oléfine terminale en présence des catalyseurs de Grubbs (G1 ou G2) n'était connue, nous avons donc examiné le potentiel et les limites de cette réaction. Pour ce faire, nous avons dans un premier temps exploré des substrats contenant un groupement C-allyle accroché à un cycle aromatique. Les résultats sont exposés à la tableau 6.3.



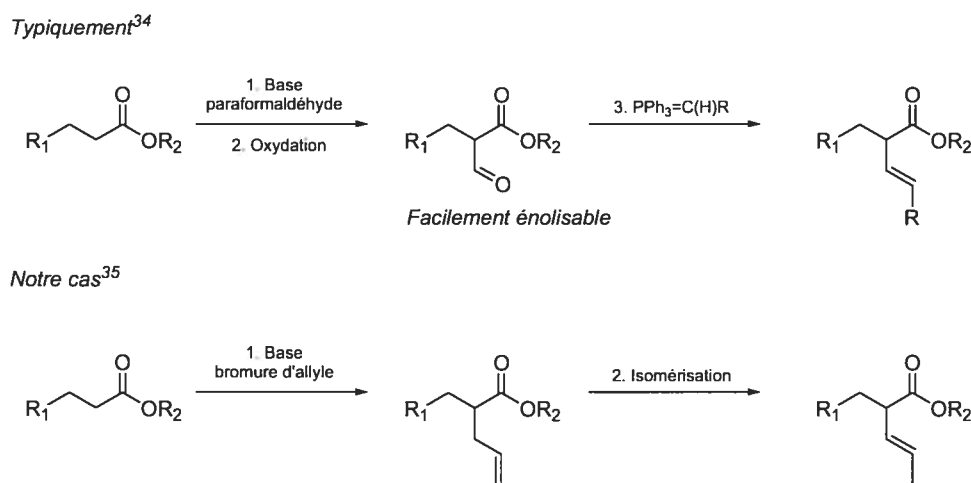
Entrée	Substrats	Produits <sup>a</sup>	Rendements (%) <sup>b</sup>	E/Z <sup>c</sup>
1	<b>6.45</b>	<b>6.45a</b>	80%	14:1
2	<b>6.46</b>	<b>6.46a</b>	92%	11:1
3	<b>6.47</b>	<b>6.47a</b>	80%	>20:1
4	<b>6.48</b>	<b>6.48a</b>	89%	11:1
5	<b>6.49</b>	<b>6.49a</b>	90%	10:1
6	<b>6.50</b>	<b>6.50a</b>	87%	2.7:1

<sup>a</sup>Seulement l'isomère E est montré; <sup>b</sup>Rendements après purification par chromatographie éclair; <sup>c</sup>déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

**Tableau 6.3.** Isomérisations de groupements C-allyles aromatiques.

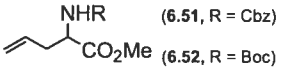
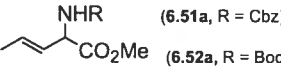
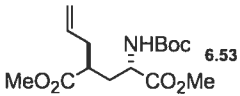
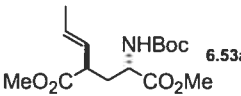
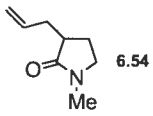
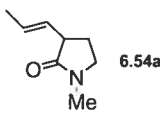
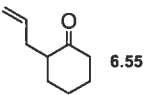
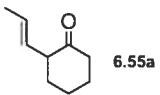
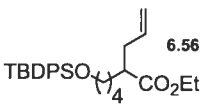
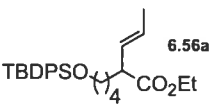
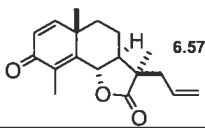
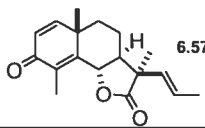
On peut voir au tableau 6.3, au premier coup d'oeil, que plusieurs groupements fonctionnels survivent aux conditions réactionnelles. Des substrats portant des groupements électrodonneurs (OMe) et électroattracteurs (F) peuvent être isomérisés avec d'excellents rendements et rapports *E/Z*. Les fonctions utiles pour la diversité moléculaire comme les cétones et les groupements OH libres sont également compatibles avec ces conditions. Un indole *N*-tosylé portant un groupement allyle à la position 2 a également pu être isomérisé avec succès.<sup>32</sup> Il est à noter que l'isomérisation de l'allyl pentafluorobenzène **6.47**, qui procède avec un rendement de 80%, a été récemment réalisée avec une conversion modeste de 50% avec un catalyseur d'iridium.<sup>33</sup> En général, les isomérisations des substrats aromatiques présentées ci-haut sont complètes en moins de 3h.

Afin de montrer l'utilité de cette réaction dans un contexte synthétique, j'ai entrepris l'étude d'isomérisations des substrats contenant un groupement *C*-allyle- $\alpha$ -carbonylé. Advenant le succès de ces isomérisations, une nouvelle méthode pour accéder à des composés *C*-2-propènyle- $\alpha$ -carbonylé serait disponible. Cette méthode serait équivalente à une " $\alpha$ -propénylation" d'un énolate (Schéma 6.14).



**Schéma 6.14.** Méthode pour la formation d'un composé carbonylé " $\alpha$ -propényle".

J'ai donc testé l'isomérisation avec un série de substrats contenant plusieurs groupements fonctionnels. Les résultats sont exposés au tableau 6.4.

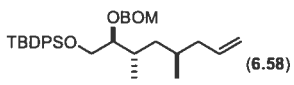
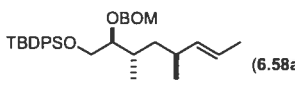
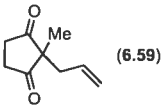
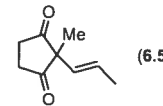
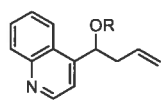
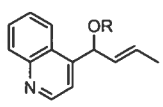
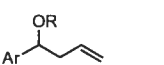
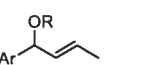
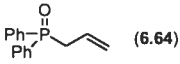
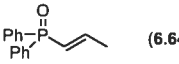
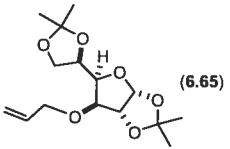
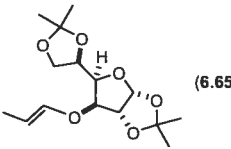
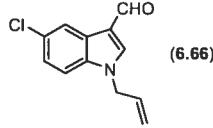
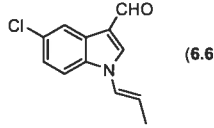
Entrée	Substrats	Produits <sup>a</sup>	Rendements (%) <sup>b</sup>	<i>E/Z</i> <sup>c</sup>
1	 (6.51, R = Cbz) (6.52, R = Boc)	 (6.51a, R = Cbz) (6.52a, R = Boc)	76% 74%	4:1 4:1
2	 6.53	 6.53a	96%	4:1
3	 6.54	 6.54a	80%	4:1
4	 6.55	 6.55a	90%	5:1
5	 6.56	 6.56a	95%	5:1
6	 6.57	 6.57a	90%	>10:1

<sup>a</sup>Seulement l'isomère *E* est montré; <sup>b</sup>Rendements après purification par chromatographie éclair; <sup>c</sup>déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

**Tableau 6.4.** Isomérisations de composés *C*-allyles- $\alpha$ -carbonylés.

En général, les isomérisations montrées au tableau 6.4 sont terminées en moins de 12h à 60 °C dans le MeOH. Ce qui est intéressant de noter est la compatibilité de plusieurs groupements fonctionnels utiles en synthèse organique. Les groupements *N*-Boc et *N*-Cbz tolèrent les conditions de la réaction et permet la synthèse de dérivés acides aminé  $\alpha$ -vinylés (entrées 1 et 2).<sup>36</sup> Les lactames *N*-alkylées<sup>37</sup> et les cétones sont également compatibles et les composés esters éthyliques ne subissent pas de réactions de transestérification (entrées 3 à 5). Le dérivé *C*-allyle de la (-) santonine **6.57** est un substrat montrant l'efficacité de cette méthode. En effet, en dépit du fait que le motif *C*-allyle se trouve dans un environnement hautement encombré, l'isomérisation procède avec un rendement de 90%, et ce, en gardant le restant de la molécule intacte (entrée 6).

J'ai également testé plusieurs autres réactions afin d'étendre l'éventail de substrats isomérisables. Une autre série de substrats est présentée au tableau 6.5.

Entrée	Substrats <sup>a</sup>	Produits <sup>a</sup>	Rendements (%) <sup>b</sup>	<i>E/Z</i> <sup>c</sup>	
1	 (6.58)	 (6.58a)	90%	5:1	
2	 (6.59)	 (6.59a)	92%	>20:1	
3	 (6.60, R = TBS)	 (6.60a, R = TBS)	74%	10:1	
	(6.61, R = Ac)		(6.61a, R = Ac)	61% <sup>d</sup>	5:1
4	 (6.62, R = Ac; Ar = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	 (6.62a, R = Ac; Ar = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	93% <sup>d</sup>	7:1	
	(6.44, R = TBS; Ar = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )		(6.44a, R = TBS; Ar = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	92%	9:1
	(6.63, R = TBS; Ar = <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )		(6.63a, R = TBS; Ar = <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	85%	9:1
5	 (6.64)	 (6.64a)	85%	>20:1	
6	 (6.65)	 (6.65a)	75%	2:1	
7	 (6.66)	 (6.66a)	69%	4:1	

<sup>a</sup>Seulement l'isomère *E* est montré; <sup>b</sup>Rendements après purification par chromatographie éclair; <sup>c</sup>déterminé par RMN <sup>1</sup>H; <sup>d</sup>Conversion de > 90% par RMN <sup>1</sup>H

**Tableau 6.5.** Isomérisations de substrats incluant des motifs *P*, *O* et *N*-allyles.

Les résultats du tableau 6.5 montrent une fois de plus à quel point cette réaction d'isomérisation semble générale. Des substrats contenant des groupement *O*-TBS et *O*-Ac allyliques demeurent intacts sous les conditions réactionnelles et plusieurs types de cycles aromatiques sont compatibles (*p*-Cl, *p*-NO<sub>2</sub> et quinoline, entrées 3 et 4). La

réaction d'isomérisation procède également sur des groupements *P*, *O* et *N*-allyles, ce qui rend la méthode encore plus attrayante (entrées 5-7). La prochaine sous-section traitera sur le(s) possible(s) mécanisme(s) pouvant être responsable(s) de cette isomérisation.

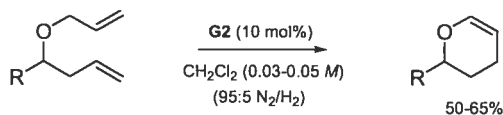
#### VI.6. Aspects mécanistiques de la réaction d'isomérisation dans le méthanol.

Étant donné que seulement les produits d'isomérisation sont observés durant cette réaction, il est donc raisonnable de penser que le MeOH affecte le catalyseur de Grubbs en le transformant en un espèce pouvant engendrer l'isomérisation, probablement un hydrure de ruthénium. Nous allons voir plus loin que cette réaction est documentée. Avant d'y arriver, nous allons présenter quelques exemples où un espèce de Ru-H a été (ou présumément été) formé pour engendrer une isomérisation.

En 2002, Snapper<sup>38</sup> a rapporté la synthèse d'éthers d'énol cyclique *via* une réaction de RCM en tandem avec une réaction d'isomérisation. L'utilisation d'une atmosphère contenant de l'hydrogène (N<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>, 95:5) a donc permis d'isoler les éthers d'énol cyclique plutôt que le produit de RCM attendu. Les auteurs n'ont toutefois pas pu identifier un espèce de Ru-H par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. Nishida<sup>39</sup> a utilisé une séquence impliquant l'isomérisation d'un motif *N*-allyle suivi d'une réaction de RCM pour construire des indoles. L'espèce responsable pour l'isomérisation serait un complexe Ru-hydridocarbonyle provenant de la décomposition du carbène A<sup>42</sup> (Schéma 6.15 et C dans le schéma 6.16). Schmidt<sup>40</sup> a rapporté une séquence isomérisation-réarrangement de Claisen utilisant des conditions similaires avec le G1 comme catalyseur initial. Enfin, Blechert<sup>41</sup> a rapporté une séquence d'ouverture de cycle-fermeture de cycle par métathèse suivi d'une isomérisation. Pour engendrer l'isomérisation, la transformation du catalyseur G2 en un espèce Ru-H a été réalisée avec l'ajout de 0.4 équivalent de NaBH<sub>4</sub> et le chauffage du milieu réactionnel pendant 30h (Schéma 6.15).

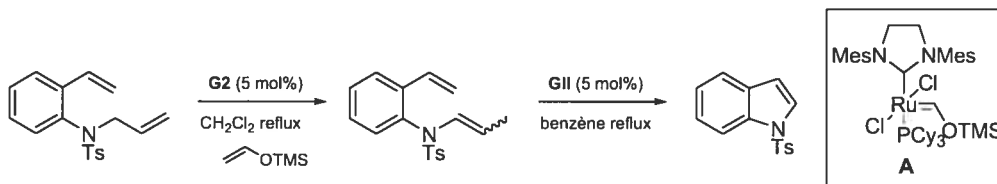


Snapper (2002): Tandem RCM-Isomerisation<sup>38</sup>



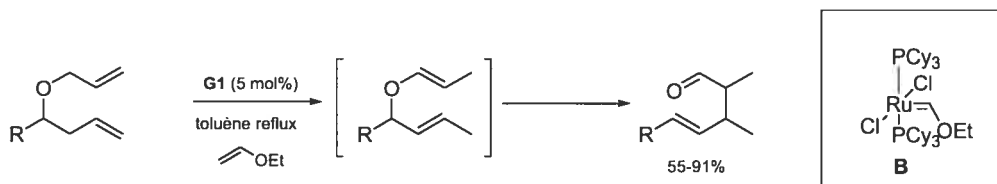
Un espèce Ru-H à été postulé mais non-observé par RMN

Nishida (2004): Isomérisation suivie d'une RCM<sup>39</sup>



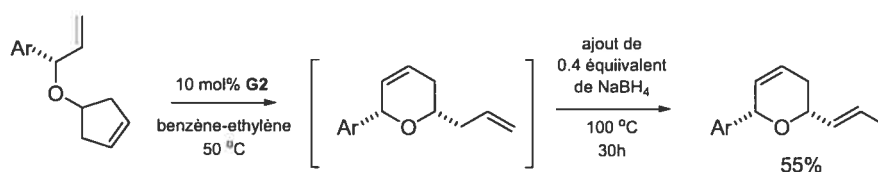
Un espèce Ru hydrido-carbonyle serait formé via le carbène **A**.<sup>42</sup>

Schmidt (2004): Tandem Isomerisation - Réarrangement de Claisen<sup>40</sup>



Un espèce Ru hydrido-carbonyle serait formé via le carbène **B**.<sup>42</sup>

Blechert (2006): Tandem ROM-RCM-Isomérisation<sup>41</sup>

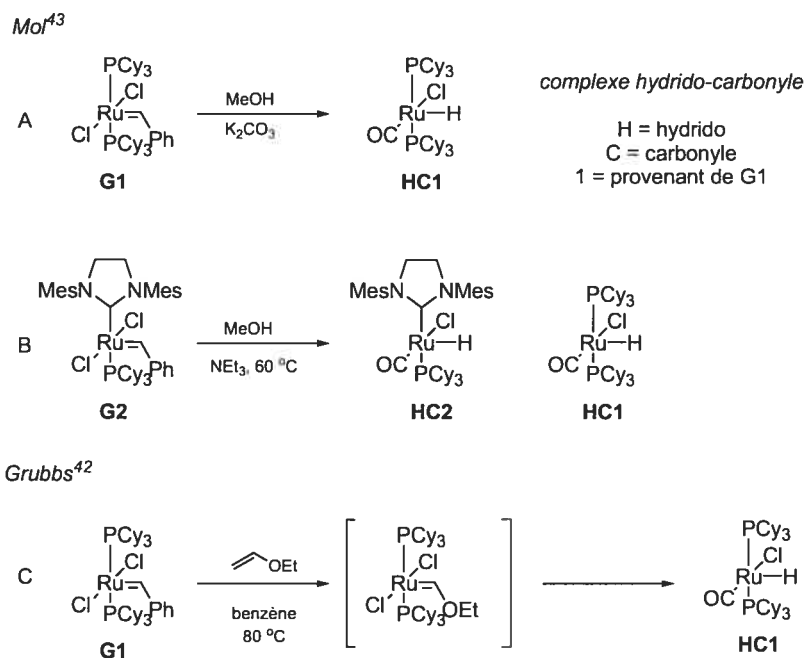


Un espèce Ru-H à été postulé pour engendrer l'isomérisation.

### Schéma 6.15. Formation de complexes Ru-H par l'ajout de différents additifs.

En examinant la littérature de plus près, nous avons trouvé des exemples dans lesquels le méthanol pouvait affecter les catalyseurs de Grubbs de première (G1) et deuxième générations (G2). En effet, Mol<sup>43a</sup> a rapporté en 2003 la conversion du catalyseur G1 en un complexe hydrido-carbonyle en présence de méthanol (A, Schéma 6.16). Peu de temps après, les mêmes auteurs ont rapporté la même transformation, quo

que moins efficace, avec le catalyseur G2 (B, Schéma 6.16).<sup>43b</sup> La conversion partielle de G2 en à HC2 en présence de MeOH a également été rapporté par Grubbs en 2003.<sup>43c</sup>



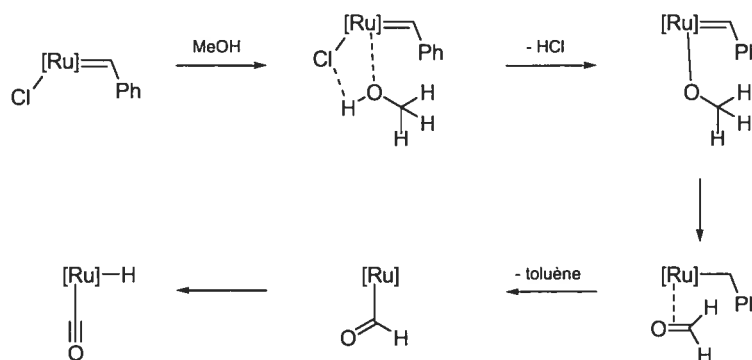
**Schéma 6.16.** Méthodes pour générer les complexes hydrocarbonyles HC1 et HC2.

Dans ce travail, Mol<sup>43a</sup> a rapporté que le complexe HC1 isomérise le 1-octène “neat” au 2-octène en 3h à 100 °C (sous atmosphère de N<sub>2</sub>) avec une conversion de 97% après 3h. Puisque le méthanol génère en partie les complexes HC1 et HC2, il est donc fort probable que l’espèce(s) responsable(s) de nos isomérisations soit ce mélange.

Toutefois, il nous a été impossible d’observer la fréquence caractéristique de l’hydrure de ruthénium (normalement à -25.3 ppm) par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. Également, l’évaporation d’une solution du catalyseur G2 chauffée à 60 °C pendant 45 min génère une poudre brunâtre contenant vraisemblablement un mélange de plusieurs complexes métalliques n’ayant plus le motif benzylidène.<sup>44</sup> Cette poudre a pu être soumise aux conditions d’isomérisation et une conversion d’environ 75% a été observée pour l’isomérisation du 3,4-diméthoxy-allylbenzène (**6.45** → **6.45a**, Tableau 6.3).

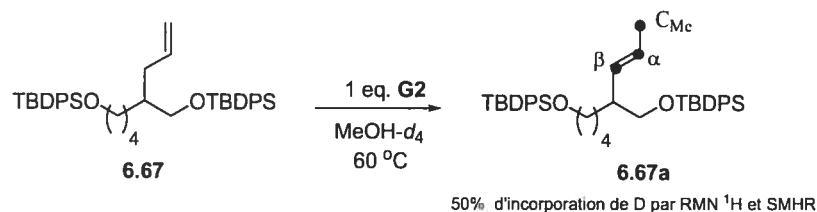
Puisque la conversion pour l'isomérisation (**6.45** → **6.45a**) n'est pas complète et que les conditions normales permettent une conversion complète, il est donc fort possible que les espèces qui opèrent soit différents de ceux provenant de l'évaporation de la solution.

Le mécanisme proposé par Mol<sup>43a</sup> pour la formation de HCl est exposé au schéma 6.17. Il s'agit essentiellement d'un chemin réactionnel où le méthanol est oxidé en carbonyle et où le ligand benzylidène est réduit en toluène pour éventuellement mener au complexe hydrido-carbonyle.



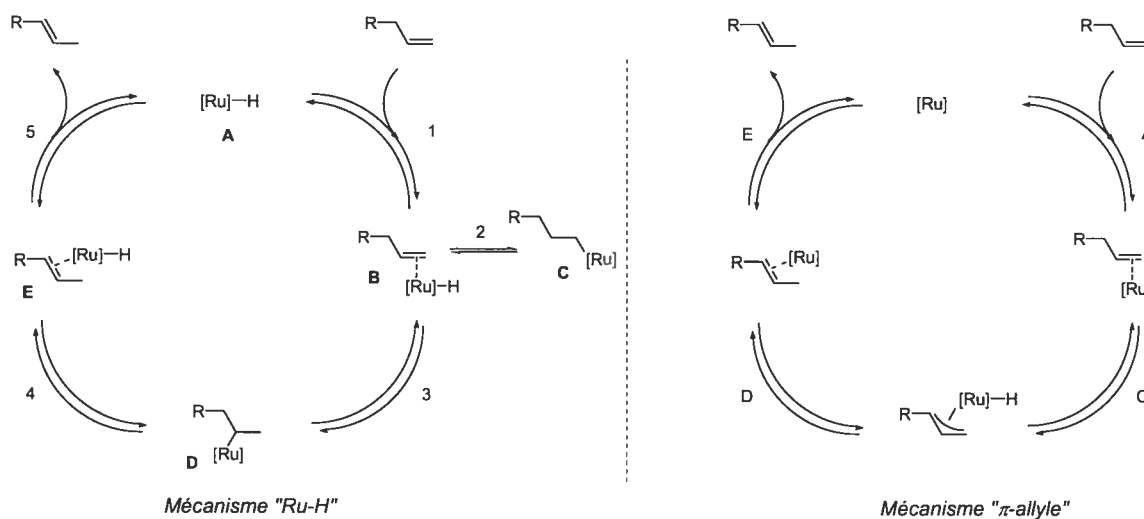
**Schéma 6.17.** Formation de l'hydrido-carbonyle en présence de MeOH selon Mol.<sup>43a</sup>

Si ce mécanisme opère, alors l'utilisation du MeOH-*d*<sub>4</sub> devrait mener au complexe deutéro-carbonyle correspondant. Nous avons donc essayé d'isomériser l'oléfine **6.67** en présence de MeOH-*d*<sub>4</sub>. Aucune incorporation de deutérium n'a été observée dans **6.67a** puisque le % d'incorporation dans ces conditions serait très petit et non-observable. Par contre, l'utilisation de 1 équivalent de G2 a conduit à une incorporation d'environ 50% aux carbones C<sub>Me</sub>, C<sub>α</sub>, et C<sub>β</sub> (déterminé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H et SMHR). L'incorporation de deutérium sur **6.67a** laisse présupposer, du moins, qu'une espèce Ru-H opère dans nos isomérisations (Schéma 6.18).



**Schéma 6.18.** Incorporation de deutérium sur **6.67a** en utilisant le  $\text{MeOH-}d_4$  comme solvant.

Afin de comprendre l'incorporation de deutérium sur **6.67a**, examinons les deux mécanismes couramment acceptés<sup>45</sup> pour expliquer les isomérisations d'oléfines terminales qui sont exposés à la figure 6.7.



**Figure 6.7.** Mécanismes d'isomérisations d'oléfines terminales.<sup>45</sup>

Dans le mécanisme "Ru-H", l'oléfine vient complexer l'espèce Ru-H **A** (équilibre 1) pour former le complexe oléfine/Ru-H **B**. Ce dernier peut retourner vers **A** ou aller vers **C** (non-productif) ou **D**. **D** peut par la suite revenir vers **B** ou effectuer une  $\beta$ -élimination vers le complexe oléfine interne/Ru-H **E** qui, après décomplexation, régénère le catalyseur Ru-H **A** et l'oléfine terminale. La présence de deutérium sur  $\text{C}_{\text{Mc}}$  s'explique facilement par le passage de **B** vers **D** (hydrure (ou D dans  $\text{MeOH-}d_4$ ) se retrouvant sur le carbone terminal). La présence de deutérium au  $\text{C}_{\alpha}$  s'explique grâce à la présence de

l'équilibre 2 addition d'un hydrure (ou D) sur le carbone et Ru sur le carbone terminal. La présence de deutérium au C $\beta$  est plus complexe. Pour qu'il y ait incorporation de deutérium sur ce carbone, le Ru-H (Ru-D) **A** doit complexer l'oléfine isomérisée pour former **E** et éventuellement le complexe Ru-alkyle **D**. Le retour de l'espèce **D** vers le Ru-H **A** *via* 4 et 5 donnerait une oléfine avec un deutérium en position  $\beta$ . Le second mécanisme impliquant un  $\pi$ -allyle est analogue à celui proposé par Prunet et Nolan<sup>26b</sup> dans le cas des isomérisations dans le DME. Même si nous avons observé la présence de deutérium sur **6.67a**, ce mécanisme peut être opératif en conjonction avec le premier mécanisme, toutefois, il n'a pas encore été possible de le prouver.

## VI.7 Conclusion.

L'isomérisation montré ci-haut est efficace pour une variété de groupements *C*, *O*, *N* et *P*-allyles. Toutefois, des résultats préliminaires montrent que ces conditions d'isomérisations ne sont probablement pas idéales pour l'isomérisation de substrats *C*-1-butényles, *C*-1-pentényles, etc. Également, jusqu'ici, et avec l'exemple du thiazole **6.21**, il n'a pas été possible d'isomériser sélectivement une liaison double terminale en présence d'une autre double liaison pouvant participer dans une réaction de RCM (comme par exemple **6.21** au tableau 6.2). La raison probable de cet échec est simple. Au tout début de la réaction, le catalyseur G2 n'est que partiellement soluble dans le méthanol. En chauffant à 60 °C, on engendre la décomposition (probablement vers HC1 et HC2). Des traces de G2 solubilisées peuvent donc être responsables des produits de dimérisation (ou RCM) dans les premiers instants de la réaction. Le succès de cette isomérisation dépend donc de la volonté du substrat de, soit participer à un processus de métathèse (RCM-CM) en début de réaction, ou bien d'isomériser avec les complexes hydrido-carbonyles (HC1 et ou HC2) nouvellement formés à partir du catalyseur (Figure 6.8).



## VI.8 Références

- 1) (a) Höfle, G.; Bedorf, N.; Steinmetz, H.; Schomburg, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H. "Epothilone A and B—Novel 16-Membered Macrolides with Cytotoxic Activity: Isolation, Crystal Structure, and Conformation in Solution" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567-1569.; (b) Gerth, K.; Bedorf, N.; Höfle, G.; Irschik, H.; Reichenbach, H. "Antibiotics from Gliding Bacteria. 74. Epothilones A and B: Antifungal and Cytotoxic Compounds from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria): Production, Physico-chemical and Biological Properties" *J. Antibiotics.* **1996**, *49*, 560-563.
- 2) Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. "Chemical Biology of Epothilones" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014-2045.
- 3) Giannakakou, P.; Gussio, R.; Nogales, E.; Downing, K. H.; Zaharevitz, D.; Bollbuck, B.; Poy, G.; Sackett, D.; Nicolaou, K. C.; Fojo, T. "A Common Pharmacophore for Epothilone and Taxanes: Molecular Basis for Drug Resistance Conferred by Tubulin Mutations on Human Cancer Cells" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *97*, 2904-2909.; voir également: Winkler, J. D.; Axelsen, P. H. "A Model for the Taxol (Paclitaxel) / Epothilone Pharmacophore" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2963-2966.
- 4) Pour des études conformationnelles, voir: (a) Carlomagno, T.; Bloomers, M. J. J.; Meiler, J.; Jahnke, W.; Schupp, T.; Peterson, F.; Schinzer, D.; Altmann, K.-H.; Griesinger, C. "The High-Resolution Solution Structure of Epothilone A Bound to Tubulin: An Understanding of the Structure-Activity Relationships for a Powerful Class of Antitumor Agents" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2511-2515.; (b) Carlomagno, T.; Sanchez, V. M.; Blommers, M. J. J.; Griesinger, C. "Derivation of Dihedral Angles from CH-CH Dipolar-Dipolar Cross-Correlated Relaxation Rates: A C-C Torsion Involving a Quaternary Carbon Atom in Epothilone A Bound to Tubulin" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2515-2517.; (c) Yoshimura, F.; Rivkin, A.; Gabarda, A. E.; Chou, T.-C.; Dong,

H.; Sukenick, G.; Morel, F. F.; Taylor, R. E.; Danishefsky, S. J. "Synthesis and Conformational Analysis of (E)-9,10-Dehydroepothilone B: A Suggestive Link Between the Chemistry and Biology of Epothilones" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2518-2521.; (d) Taylor, R. E.; Zajicek, J. "Conformational Properties of Epothilone" *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7224-7228.

5) Nettles, J. H.; Li, H.; Cornett, B.; Krahn, J. M.; Snyder, J. P.; Downing, K. H. "The Binding Mode of Epothilone A on  $\alpha,\beta$ -Tubulin by Electron Crystallography" *Science* **2004**, *305*, 866-869.

6) Pour le remplacement de la portion thiazole en dérivés pyridines, voir: Nicolaou, K. C.; Scarpelli, R.; Bollbuck, B.; Werschkun, B.; Pereira, M. M. A.; Wartmann, M.; Altmann, K.-H.; Zaharevitz, D.; Gussio, R.; Giannakakou, P. "Chemical Synthesis and Biological Properties of Pyridine Epothilones" *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 593-599.; pour le remplacement de la fonction époxyde par des cyclopropanes et cyclobutanes, voir: (b) Nicolaou, K. C.; Namoto, K.; Li, J.; Ritzen, A.; Ulven, T.; Shoji, M.; Zaharevitz, D.; Gussio, R.; Sackett, D. L.; Ward, R. D.; Hensler, A.; Fojo, T.; Giannakakou, P. "Synthesis and Biological Evaluation of 12,13-Cyclopropyl and 12,13-Cyclobutyl Epothilones" *ChemBioChem* **2001**, *1*, 69-75.; pour le remplacement de la fonction époxyde par des aziridines, voir: (c) Regueiro-Ren, A.; Borzilleri, R. M.; Zheng, X.; Kim, S.-H.; Johnson, J. A.; Fairchild, C. R.; Lef, F. Y. F.; Long, B. H.; Vite, G. D. "Synthesis and Biological Activity of Novel Epothilone Aziridines" *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2693-2696.; pour l'introduction de groupements cyano (CN) à différentes positions, voir: (d) Regueiro-Ren, A.; Leavitt, K.; Kim, S.-H.; Höfle, G.; Kiffe, M.; Gougoutas, J. Z.; DiMarco, J. D.; Lef, F. Y. F.; Fairchild, C. R.; Long, B. H.; Vite, G. D. "SAR and pH Stability of Cyano-Substituted Epothilones" *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3815-3818.; pour l'introduction d'un groupement  $\text{CF}_3$ , voir: (e) Rivkin, A.; Biswas, K.; Chou, T.-C. Danishefsky, S. J. "On the Introduction of a Trifluoromethyl Substituent in the Epothilone Setting: Chemical Issues Related to Ring Forming Metathesis and Earliest Biological Findings" *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4081-4084.



- 7) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. "Small Molecule Natural Products in the Discovery of Therapeutic Agents: The Synthesis Connection" *J. Org. Chem.* **2006**, ASAP.
- 8) Première communication: Balog, A.; Meng, D.; Kamenecka, T.; Bertinato, P.; Su, D.-S.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. "Total Synthesis of (-)-Epothilone A" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2801-2803.
- 9) Premières communications: (a) Yang, Z.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Nicolaou, K. C. "Total Synthesis of Epothilone A: The Olefin Metathesis Approach" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 166-168.; (b) Nicolaou, K. C.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Yang, Z. "The Total Synthesis of Epothilone A: The Macrolactonization Approach" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 525-527.
- 10) (a) Hatmann, K.-H. "The Merger of Natural Product Synthesis and Medicinal Chemistry: On the Chemistry and Chemical Biology of Epothilones" *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2137-2152.; (b) Nicolaou, K. C.; Ritzen, A.; Namoto, K. "Recent Developments in the Chemistry, Biology and Medicine of the Epothilones" *Chem. Commun.* **2001**, 1523-1535.; (c) Rivkin, A.; Cho, S. Y.; Gabarda, A. E.; Yoshimura, F.; Danishefsky, S. J. "Application of Ring-Closing Metathesis Reactions in the Synthesis of Epothilones" *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 139-143.
- 11) Hardt, I. H.; Steinmetz, H.; Gerth, K.; Sasse, F.; Reicheinbach, H.; Höfle, G. "New Natural Epothilones from *Sorangium cellulosum*, Strains So ce90/B2 and So ce90/D13: Isolation, Structure Elucidation, and SAR Studies" *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 847-858.
- 12) Présenté au QOMSBOC 2005, 12 novembre 2005, Ste-Adèle; Hanessian, S.; Giroux, S. "Towards the Total Synthesis of Epothilone I<sub>2</sub>", communication par affiche.
- 13) Clivage du groupement *O*-BOM : typiquement H<sub>2</sub> Pd/C ou un acide de Lewis qui pourrait également affecter le groupement *O*-MOM.

- 14) Pour une approche similaire voir: Zhu, B.; Panek, J. S. "Methodology Based on Chiral Silanes in the Synthesis of Polypropionate- Derived Natural Products – Total Synthesis of Epothilone A" *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1701-1714.
- 15) Rouessac, F. P.; Gringore, O. H. "(S)-(+)- $\gamma$ -Butyrolactone- $\gamma$ -Carboxylic Acid" *Org. Synth.* **1984**, *63*, 121-123.
- 16) Berti, G.; Caroti, P.; Catelani, G.; Monti, L. " Synthesis of D-amicetose and L-rhodinose from L-glutamic acid" *Carbohydr. Res.* **1983**, *124*, 35-42.
- 17) Wright, M. E.; Pulley, S. R. "Vinyl Triflates: A Mechanistic Study on Their Formation from Carbonyl Compounds and Triflic Anhydride" *J. Org. Chem.* **1999**, *54*, 2886-2889.
- 18) McMurry, J. E.; Scott, W. J. "A Method for the Regiospecific Synthesis of Enol Triflates by Enolate Trapping" *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 979-982.
- 19) Pour un exemple d'utilisation  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  en synthèse totale, voir: Warmerdam, E.; Tranoy, I.; Renoux, B.; Gesson, J.-P. "Study of Butyrolactones Related to Sub-type 3 Annonaceous Acetogenins. Structure Revision of Itrabin, Jetein, Laherradurin and Otivarin" *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8077-8080.
- 20) Pour un exemple d'utilisation  $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  en synthèse totale, voir: Nakamura, H.; Arata, K.; Wkamatsu, T.; Ban, Y.; Shibasaki, M. "Alkylated Levoglucosan in Organic Synthesis. A Formal Synthesis of Elaiophylin" *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2535-2441.
- 21) Pour d'excellentes revues, voir : Trost, B. M.; Toste, F. D.; Pinkerton, A. B. "Non-Metathesis Ruthenium-Catalyzed C-C Bond Formation" *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067-2096; (b) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S.-I. "Ruthenium-Catalyzed Reactions for Organic Synthesis" *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599-2660.

22) Schmidt, B. "Catalysis at the Interface of Ruthenium Carbene and Ruthenium Hydride Chemistry: Organometallic Aspects and Applications to Organic Synthesis" *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865-1880.

23) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. "An Alternative Procedure for the Aluminum-Mediated Conversion of Esters to Amides" *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989-993.

24) (a) Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J. "Olefin Isomerization by a Ruthenium Carbenoid Complex. Cleavage of Allyl and Homoallyl Groups" *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1839-1841.; (b) Hu, Y.-J.; Dominique, R.; Das, S. K.; Roy, R. "A Facile New Procedure for the Deprotection of Allyl Ethers Under Mild Conditions" *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 838-845.

25) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. "Ruthenium-Catalyzed Chemoselective *N*-Allyl Cleavage: Novel Grubbs Carbene Mediated Deprotection of Allylic Amines" *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5793-5799.

26) Pour des exemples d'isomérisations non-désirées dans une réaction de RCM, voir: (a) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H.-J.; Nolan, S. P. "Ruthenium Carbene Complexes with *N, N*-Bis(mesityl)imidazol-2-ylidene Ligands: RCM Catalysts of Extended Scope" *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2207.; (b) Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. "The  $\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)(\text{Imes})\text{Ru}(=\text{CHPh})$  Catalyst: Olefin Metathesis versus Olefin Isomerization" *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 247-252.; dans une réaction de ADMET, voir: (c) Lehman, S. E.; Schwendeman, J. E.; O'Donnell, P. M.; Wagener, K. B "Olefin Isomerization promoted by Olefin Metathesis" *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *345*, 190-198.; voir aussi: (d) Maynard, H. D.; Grubbs, R. H. "Purification Technique for the Removal of Ruthenium from Olefin Metathesis Reaction Products" *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4137-4140.; (e) Joe, D.; Overman, L. E. "An Unexpected Product Arising from Metal Alkylidene Mediated Ring-Closing Diene Metathesis" *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8635-8638.

27) Pour des références-clés sur le mécanisme de la réaction de RCM, voir: (a) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. "Mechanism and Activity of Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts" *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554.; (b) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750.; (c) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. "Well-Defined Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts: Mechanism and Activity" *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.

28) Pour une discussion sur l'effet bénéfique de l'addition de 1,4-benzoquinone pour prévenir des réactions secondaires d'isomérisations, voir: (a) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. "Prevention of Undesirable Isomerization during Olefin Metathesis" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.; pour une étude récente sur la décomposition du catalyseur de Grubbs II menant à un espèce pouvant engendrer une isomérisation, voir: (b) Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. "Decomposition of a Key Intermediate in Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis Reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415.

29) Wipf, P.; Rector, S. R.; Takahashi, H. "Total Synthesis of (-)-Tuberostemonine" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14848-14849.

30) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. "Efficient and Recyclable Monomeric and Dendritic Ru-based Metathesis Catalysts" *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

31) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. "A General Model for Selectivity in Olefin Cross Metathesis" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.

32) Réaction effectuée par mon collègue Dr. Andreas Larsson.

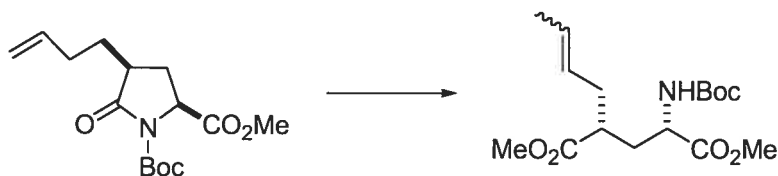
33) Baxendale, I. R.; Lee, A.-I.; Ley, S. V. "A Polymer-Supported Iridium Catalyst for the Stereoselective Isomerisation of Double Bonds" *Synlett* **2002**, 516-518.

34) La chiralité (si il y a lieu) du dérivé malonate pourrait être instable lors d'une réaction de Wittig qui implique des conditions basiques.

35) Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. "Efficient Allyl to Propenyl Isomerization in Functionally Diverse Compounds with Thermally Modified Grubbs 2<sup>nd</sup> Generation Catalysts" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5481-5484

36) Pour une revue voir: Berkowitz, D. B.; Charette, B. D.; Karukurichi, K. R.; McFadden, J. M. "α-Vinyl Amino Acids: Occurrence, Asymmetric Synthesis, and Biochemical Mechanisms" *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 869-882.

37) Une lactame à 5 chaînons contenant un groupement *N*-Boc a été ouverte dans les conditions de la réaction, mais l'isomérisation a eu lieu :



38) Sutton, A. E.; Seigal, B. A.; Finnegan, D. F.; Snapper, M. L. "New Tandem Catalysis: Preparation of Cyclic Enol Ethers through a Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Metathesis-Olefin Isomerization Sequence" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390-13391.

39) (a) Arisawa, M.; Terada, Y.; Kazuyuki, T.; Nakagawa, M.; Nishida, A. "Development of Isomerization and Cycloisomerization with Use of a Ruthenium Hydride with *N*-Heterocyclic Carbene and Its Application to the Synthesis of Heterocycles" *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255-4261.; (b) Terada, Y.; Arisawa, M.; Nishida, A. "Cycloisomerization Promoted by the Combination of a Ruthenium-Carbene Catalyst and Trimethylsilyl Vinyl Ether, and its Application in the Synthesis of Heterocyclic

Compounds: 3-Methylene-2,3-dihydroindoles and 3-Methylene-2,3-dihydrobenzofurans” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4063-4067.

40) Schmidt, B. “Tandem Isomerization/Claisen Rearrangement of Diallyl- and Allylhomoallyl-ethers: *In Situ* Conversion of Grubbs’ Catalyst to a Ru-H Species” *Synlett* **2004**, 1541-1544.

41) Böhrsch, V.; Blechert, S. “A Concise Synthesis of (-)-Centrolobine via a Diastereoselective Ring Rearrangement Metathesis-Isomerization Sequence” *Chem. Commun.* **2006**, 1968-1970.

42) Louie, J.; Grubbs, R. H. “Metathesis of Electron-Rich Olefins: Structure and Reactivity of Electron-Rich Carbene Complexes” *Organometallics* **2002**, *21*, 2153-2164.

43) Pour la conversion de G1 et G2 vers HC1 et HC2, voir: (a) Dinger, M. B.; Mol, J. C. “Degradation of the First-Generation Grubbs Metathesis Catalyst with Primary Alcohols, Water, and Oxygen. Formation and Catalytic Activity of Ruthenium (II) Monocarbonyl Species” *Organometallics* **2003**, *22*, 1089-1095.; (b) Dinger, M. B.; Mol, J. C. “Degradation of the Second-Generation Grubbs Metathesis Catalyst with Primary Alcohols and Oxygen – Isomerization and Hydrogenation Activities of Monocarbonyl Complexes” *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2827-2833.; (c) Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T.-L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. “Synthesis and Activity of Ruthenium Alkylidene Complexes Coordinated with Phosphine and N-heterocyclic Carbene Ligands” *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558.

44) Basé sur le fait que le spectre RMN <sup>31</sup>P montre plusieurs pics (> 5). Également, la fréquence caractéristique du ligand benzylidène (19 ppm) est disparue dans le spectre RMN <sup>1</sup>H.

45) McGrath, D. V.; Grubbs, R. H. "The Mechanism of Aqueous Ruthenium (II)-Catalyzed Olefin Isomerization" *Organometallics* **1994**, *13*, 224-235, et références citées à l'intérieur.

**CHAPITRE VII**

Partie expérimentale



## VII.1 Instrumentation

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés pour la raie D du sodium (589 nm) à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241. Les concentrations  $c$  associées à chaque pouvoir rotatoire sont exprimées en g/100 mL.

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés avec un spectrophotomètre FTIR Pergamon 1000 avec des échantillons déposés sur une pastille NaCl (film). Les nombres d'ondes sont rapportés en  $\text{cm}^{-1}$  et seules les bandes intenses et caractéristiques sont rapportées.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été pris en solution avec un appareil Bruker AV400 ( $^1\text{H}$  400 MHz,  $^{13}\text{C}$  100 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) selon l'échelle  $\delta$  et référés au solvant utilisé (7.27 ppm pour le chloroforme- $d$ , 7.16 ppm pour de benzène- $d_6$  et 3.30 ppm pour le méthanol- $d_4$ ). Les valeurs des constantes de couplage  $J$  sont exprimées en Hertz (Hz). Les symbolismes employés pour décrire la multiplicité des signaux sont les suivants :

s : Singulet	t : Triplet
d : Doublet	td: Triplet dédoublé
dd : Doublet de doublet	q : Quadruplet
ddd : Doublet de doublet dédoublé	qt : Quintuplet
bs : singulet large (broad)	m : Multiplet

Les spectres de masse à haute résolution ont été enregistrés avec un spectromètre Kratos SM-50 TCTA par la technique de bombardement atomique rapide (FAB), et VGautospec-C1 pour les spectres de masse à basse résolution en utilisant la technique d'ionisation par électrospray (ES).

Les mesures de diffraction des rayons X pour la borrelidine synthétique ont été faites par le Dr Michel Simard avec un diffractomètre Nonius CAD-4 avec radiation monochromatique. Le rapport de cristallographie est mis en annexe.

## VII.2 Purification des produits

La plupart des produits ont été purifiés par chromatographie éclair<sup>1</sup> avec du gel de silice Kieselgel 60 (Merck no 9385, 200-400 mesh). Les solvants utilisés sont préalablement distillés. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de verre commerciales enduites de gel de silice pour suivre la progression de la réaction (0.25 mm d'épaisseur, Merck, Kieselgel 60F<sub>254</sub>). Les révélateurs utilisés sont les suivants :

Lumière ultraviolette: Les produits possédant des chromophores absorbants dans l'ultraviolet (254 nm) sont facilement détectés en chromatographie sur couche mince.

Molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux: Les plaques de CCM sont immergées dans une solution de molybdate d'ammonium,  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , (25 g) et sulfate de cérium,  $\text{CeSO}_4$  (10 g) dans une solution d'acide sulfurique concentré-eau (1:9, 1 L) et ensuite chauffées; la plupart des composés forment une tache bleue.

Permanganate de potassium: Les plaques de CCM sont immergées dans une solution au  $\text{KMnO}_4$  (3 g) dans de l'eau (300 mL) et  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 g) puis chauffées.

## VII.3 Purification des solvants

L'acétate d'éthyle (EtOAc), le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) et l'hexane sont distillés avant d'être utilisés pour les chromatographies éclair. Les autres solvants, de qualité spectroscopique, ont été utilisés sans autre purification. Pour les réactions qui requièrent des conditions anhydres et une atmosphère inerte, les solvants sont séchés selon les méthodes décrites ci-dessous.

<b>solvant</b>	<b>méthode</b>
Tétrahydrofuranne (THF)	SDS <sup>a</sup>
Éther diéthylique (Et <sub>2</sub> O)	SDS <sup>a</sup>
Dichlorométhane (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	SDS <sup>a</sup>
Toluène (PhMe)	SDS <sup>b</sup>
Benzène (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	Distillé sur CaH <sub>2</sub>
Méthanol (MeOH)	Distillée sur Mg
Acétonitrile (MeCN)	Distillé sur CaH <sub>2</sub>

<sup>a</sup>SDS (Solvent Dispensing System) Séchage par filtration sur colonne d'alumine neutre sous atmosphère d'argon

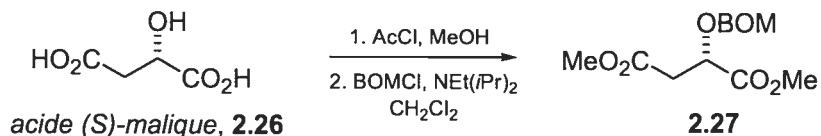
<sup>b</sup>SDS (Solvent Dispensing System) Séchage par filtration sur colonne d'alumine neutre et d'oxyde de cuivre (II) sous atmosphère d'argon

#### IV.4 Généralités

Pour les réactions réalisées sous conditions anhydres (spécialement les additions de Me<sub>2</sub>CuLi), la verrerie, les seringues en verre et les aiguilles sont préalablement séchées à l'étuve.

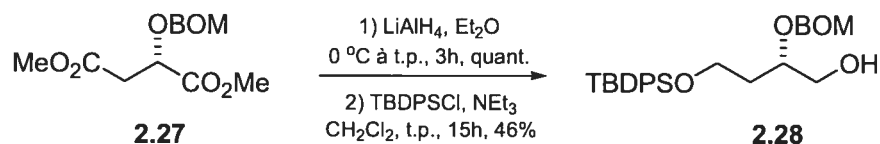
Les composés ayant déjà été caractérisés, soit dans un mémoire, une thèse ou dans la littérature n'ont pas été caractérisés de nouveau. La nomenclature des composés fut déterminée à l'aide du programme Autonom®.

## VII.5 Procédures relatives au chapitre II

(2*S*)-2-Benzoyloxyméthoxy-succinate de diméthyle (2.27)

À une solution de l'acide (*S*)-malique **2.26** (10.0 g, 75.6 mmol) dans du MeOH (66 mL) est ajouté le chlorure d'acétyle (5.0 mL, 70.3 mmol) à 0 °C. Après avoir agité la solution pendant 48 h à t.p., la solution est évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair (hexane-EtOAc; 1:1) pour obtenir l'hydroxydiester correspondant sous forme d'huile incolore (11.8 g, 98%);  $[\alpha]_{\text{D}} + 1.9$  (*c* 2.35, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.50 (dd, 1H, *J* = 4.4 et 6.2 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.86 (dd, 1H, *J* = 4.4 et 17.1 Hz), 2.78 (dd, 1H, *J* = 6.2 et 17.1 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.3, 170.6, 66.8, 52.4, 51.6, 38.0; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3483, 2959, 1740, 1440; SMHR calculé pour C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub> (M + H<sup>+</sup>): 163.0601, trouvé: 163.0601.

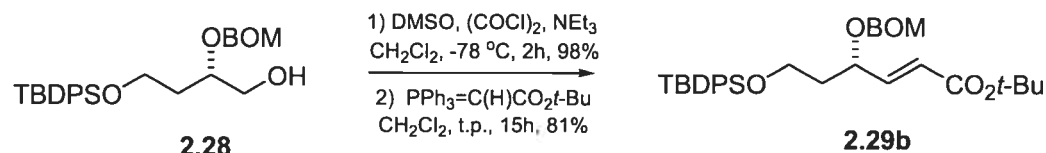
À une solution du diester obtenu ci-haut (10.0 g; 61.7 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (180 mL) est additionné successivement la NEt(*i*Pr)<sub>2</sub> (54 mL, 308.3 mmol) et le BOMCl (37 mL, 154.2 mmol) à 0 °C. Après avoir agité 5 min à 0 °C, la solution est portée à reflux pendant 48 h. Le mélange réactionnel est neutralisé par l'addition d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) puis d'une solution aqueuse de HCl 10% (20 mL). La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl (200 mL) et ensuite séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Le résidu obtenu après l'évaporation est purifié par chromatographie éclair (hexane-EtOAc; 95:5→8:2) pour obtenir **2.27** sous forme d'huile incolore (16.1 g, 92%);  $[\alpha]_{\text{D}} - 37.1$  (*c* 1.7, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.85 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.82 (m, 2H); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 171.3, 170.0, 137.0, 128.1, 128.0(2), 127.5(2), 94.1, 71.5, 69.7, 51.9, 51.6, 37.2; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2954, 1739, 1170.

**(2S)-2-Benzoyloxyméthoxy-4-(tert-butyle-diphénylsilyloxy)-butane-1-ol (2.28)**

À une solution du diester **2.27** (2.0 g, 7.1 mmol) dans le THF (60 mL) est ajouté le  $\text{LiAlH}_4$  (806 mg, 21.2 mmol) (en poudre) en petites portions à 0 °C. La suspension est par la suite agitée de 0 °C à t.p. pendant 3h. La réaction est parachevée par l'addition de  $\text{H}_2\text{O}$  (872  $\mu\text{L}$ ), 10 %  $\text{NaOH}$  (aq.) (872  $\mu\text{L}$ ) et  $\text{H}_2\text{O}$  (1.62  $\mu\text{L}$ ). La suspension beige ainsi obtenue est filtrée et lavée avec du THF chaud (60 mL). Le filtrat est ensuite concentré pour donner le diol correspondant de façon quantitative;  $[\alpha]_{\text{D}} + 12.1$  ( $c$  0.6,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.85 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 1.80 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 137.0, 128.4(2), 127.9, 127.8, 126.9, 94.6, 78.8, 70.0, 65.1, 59.0, 34.2; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2925, 1026; SMHR calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 227.1283, trouvé : 227.1274.

À une solution du diol obtenu ci-haut (6.0 g, 27.1 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL) sont ajoutés la  $\text{NEt}_3$  (9.1 mL), le DMAP (350 mg, 2.71 mmol) et le TBDPSCl (8.35 mL, 32.5 mmol). Le mélange réactionnel est par la suite agité à t.p. pendant 24 h et neutralisé par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (200 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1→8:2) pour donner **2.28** (5.76 g, 46%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} + 24.1$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65 (m, 4H), 7.37 (m, 11H), 4.84 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 4.75 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 4.71 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 4.56 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 3.90 (td, 1H,  $J = 2.9, 6.5$  et 12.9 Hz), 3.78 (t, 2H,  $J = 6.1$  Hz), 3.67 (ddd, 1H,  $J = 2.9, 8.5$  et 11.8 Hz), 3.57 (ddd, 1H,  $J = 4.5, 6.5$  et 11.8 Hz), 3.10 (m, 1H), 1.76 (q, 1H,  $J = 6.1$  Hz), 1.06 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 137.0, 135.4, 133.4, 129.6, 128.4, 127.79, 127.57, 126.8, 94.9, 78.9, 69.8, 65.6, 59.9, 34.4, 26.7, 19.0; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 2932, 1428, 1111, 1028; SMHR calculé pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 465.2461, trouvé : 465.2474.

**(4*S*)-4-Benzyloxyméthoxy-6-(*tert*-butyle-diphényle-silyloxy)-hex-2-énoate de *tert*-butyle (2.29b)**

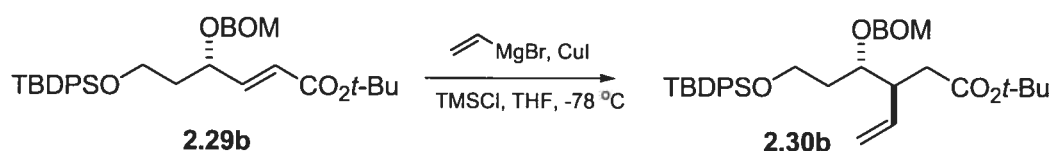


À une solution de  $(\text{COCl})_2$  (1.55 mL, 18.1 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (65 mL) à  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  est ajouté le DMSO (2.56 mL, 36.2 mmol). La solution est agitée pendant 45 min et l'alcool **2.28** (3.37 g, 7.25 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) est ajouté gouttes-à-gouttes. La solution résultante est agitée pendant 1h et la  $\text{NEt}_3$  (10.2 mL, 72.5 mmol) est ajoutée puis la réaction est agitée pendant 1h et neutralisée par l'ajout de  $\text{H}_2\text{O}$  (120 mL) et d'une solution de HCl 10% (70 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 75 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl (150 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1) pour donner l'aldéhyde correspondant (3.28 g, 98%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D + 6.7$  (*c* 1.50,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.75 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 7.65 (m, 4H), 7.40 (m, 11H), 4.87 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 4.81 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 4.71 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.61 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.26 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.04 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 202.6, 137.2, 135.5, 133.3, 129.7, 128.4, 127.8, 127.77, 127.68, 94.8, 79.7, 70.0, 58.9, 33.5, 26.7, 19.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3071, 2932, 1743, 1428, 1111; SM (FAB) 463 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 12), 15 (100).

À une solution de l'aldéhyde obtenu ci-haut (3.46 g, 7.47 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) est ajouté le  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C(H)CO}_2t\text{-Bu}$  (4.22 g, 11.2 mmol). La solution est agitée pendant 15h, puis évaporée. Le résidu est trituré avec un mélange hexanes- $\text{Et}_2\text{O}$  (75: 25, 100 mL) et la suspension beige est filtrée sur un tampon de Celite<sup>®</sup> pour retirer la  $\text{PPh}_3=\text{O}$ . Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 98:2) pour donner l'énoate **2.29b** (3.37 g, 81%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 45.4$  (*c* 1.45,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65 (m, 4H), 7.40 (m, 11H), 6.77

(dd, 1H,  $J = 6.8$  et  $15.7$  Hz), 5.92 (dd, 1H,  $J = 1.2$  et  $15.7$  Hz), 4.73 (m, 2H), 4.60 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.54 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.52 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.05 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 165.4, 146.4, 137.6, 135.5, 133.62, 133.59, 129.6, 128.3, 127.85, 127.64, 123.9, 92.8, 80.4, 72.8, 69.6, 59.9, 37.9, 28.1, 26.8, 19.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2932, 1715, 1367, 1152, 1111; SMHR calculé pour  $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 561.3036, trouvé: 561.3059.

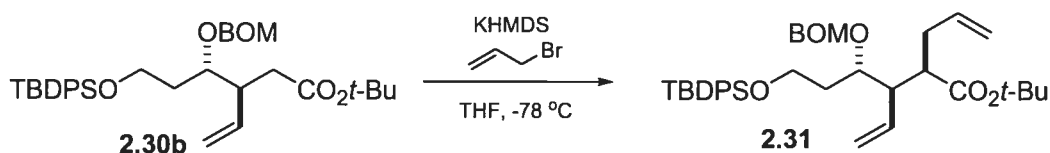
**(3*S*, 4*S*)-4-Benzyloxyméthoxy-6-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-3-vinyle-hexanoate de *tert*-butyle (2.30b)**



À une suspension de  $\text{CuI}$  (2.5 g, 12.2 mmol) dans du THF sec (80 mL) à  $-78$  °C est ajouté le  $\text{vinylMgBr}$  (1.7M dans le THF, 15.5 mL, 26.4 mmol). La suspension verdâtre est agitée pendant 45 min et l'énolate **2.29b** (1.23 g, 2.2 mmol) dans du THF (10 mL) est ajouté *via* une cannule. Immédiatement après, DMPU (4.78 mL, 39.6 mmol) et le  $\text{TMSCl}$  (4.95 mL, 39.6 mmol) sont ajoutés. Le mélange est ensuite agité pendant 2h et neutralisé par l'addition d'une solution tampon de  $\text{NH}_4\text{Cl-NH}_4\text{OH}$  (1:1)(100 mL). La solution résultante est agitée à t.p jusqu'à ce que celle-ci devienne bleue (approx. 30 min). La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 mL) et la phase organique lavée avec une solution de  $\text{HCl}$  1M (100 mL), puis avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (100 mL) et ensuite séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes- $\text{EtOAc}$ , 9:1) pour donner l'ester **2.30b** (1.14 g, 88%, 4:1 *anti/syn*) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} - 6.4$  ( $c$  1.35,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65 (m, 4H), 7.40 (m, 11H), 5.75 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.62 (d, 1/5H,  $J = 11.9$  Hz), 4.60 (d, 4/5H,  $J = 11.9$  Hz), 4.54 (d, 1/5H,  $J = 11.9$  Hz), 4.53 (d, 4/5H,  $J = 11.9$  Hz), 3.80 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.51 (dd, 1/5H,  $J = 4.8$  et  $15.2$  Hz), 2.43 (dd, 4/5H,  $J = 4.8$  et  $15.2$  Hz), 2.30 (dd, 1/5H,  $J = 9.8$  et  $15.2$  Hz), 2.23 (dd, 4/5H,  $J = 9.8$  et  $15.2$  Hz), 1.63 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.04 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (maj)  $\delta$  (ppm) 171.6, 137.8, 137.0, 135.5, 133.7, 129.5, 128.3, 127.74, 127.69, 127.59, 127.52, 116.7,

94.8, 80.1, 77.3, 69.7, 60.4, 44.1, 36.8, 34.5, 28.0, 26.8, 19.1; RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (min)  $\delta$  (ppm) 171.9, 137.8, 137.0, 135.5, 133.7, 129.5, 128.3, 127.74, 127.69, 127.59, 127.52, 117.0, 94.8, 80.0, 76.9, 69.7, 60.6, 43.9, 36.2, 34.5, 28.0, 26.8, 19.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2932, 1730, 1428, 1367, 1155, 1111; SMHR calculé pour  $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{SiNa}$  ( $\text{M} + \text{Na}$ ): 611.3163; trouvé: 611.3175.

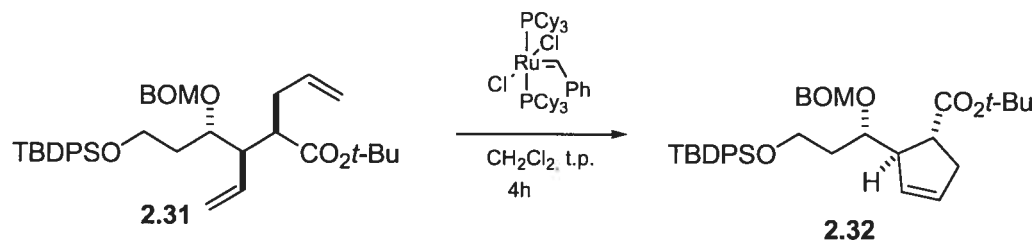
**(2*R*, 3*R*, 4*S*)-2-Allyle-4-benzyloxyméthoxy-6-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-3-vinyle-hexanoate de *tert*-butyle (2.31)**



À une solution de **2.30b** (826 mg, 1.40 mmol) dans du THF sec (12 mL) est ajouté le KHMDS (0.5 M dans toluène, 5.6 mL, 2.80 mmol). La solution jaunâtre est agitée pour 30 min et le bromure d'allyle (677  $\mu\text{L}$ , 7.01 mmol) est ajouté lentement avec une seringue. Le mélange est agité pendant 2h puis neutralisé avec une solution aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) et la phase organique est lavée avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (100 mL) puis séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes- $\text{EtOAc}$ , 95:5) pour donner la dioléfine **2.31** (677 mg, 77%) sous forme d'huile incolore (130 mg, 15%) et l'isomère mineur provenant de l'addition du cuprate (92% de rendement total);  $[\alpha]_{\text{D}} - 10.0$  ( $c$  1.20,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65 (m, 4H), 7.35 (m, 11H), 5.72 (m, 1H), 5.58 (td, 1H,  $J = 10.1$  et  $17.0$  Hz), 5.05 (m, 4H), 4.73 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 4.70 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 4.52 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.48 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 3.77 (m, 3H), 2.66 (td, 1H,  $J = 5.1$  et  $9.7$  Hz), 2.37 (td, 1H,  $J = 3.5$  et  $10.7$  Hz), 2.29 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.04 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.2, 137.8, 135.52, 135.49, 135.1, 133.75, 135.71, 129.5, 128.3, 128.20, 127.75, 127.55, 127.38, 119.3, 116.5, 93.6, 80.5, 75.5, 69.5, 61.0, 50.0, 46.9, 34.8, 33.8, 28.11, 28.02, 26.8, 19.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2932, 1726, 1428, 1367, 1112, 1039; SM (FAB) 629 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 1), 135 (100).

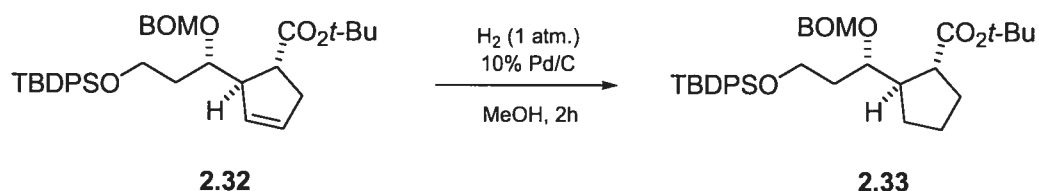


**(1'S, 2R, 3R)-2-[1'-Benzyloxyméthoxy-3-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-propyle]-cyclopent-3-ènecarboxylate de *tert*-butyle (2.32)**



À une solution de la dioléfine **2.31** (2.12 g, 3.37 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (230 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs de première génération (277 mg, 0.33 mmol). La solution résultante est agitée pendant 4h, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 9:1, avec 2g de Florisil<sup>®</sup> sur le haut de la colonne) pour donner le cyclopentène **2.32** (2.0g, 99%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 50.0$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65 (m, 4H), 7.35 (m, 11H), 5.70 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.60 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.51 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 3.97 (q, 1H,  $J = 5.9$  Hz), 3.81 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.84 (q, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 2.60 (m, 2H), 1.71 (q, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 1.43 (s, 9H), 1.06 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 175.3, 137.9, 135.5, 133.3, 130.29, 130.20, 129.56, 129.56, 129.54, 128.26, 127.66, 127.60, 127.45, 94.1, 80.1, 76.6, 69.4, 60.6, 54.3, 44.3, 36.3, 35.3, 28.0, 26.8, 19.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2932, 1727, 1428, 1367, 1152, 1111, 1039; MS (FAB) 601 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 6), 493 (20), 437 (36), 199 (70), 135 (100).

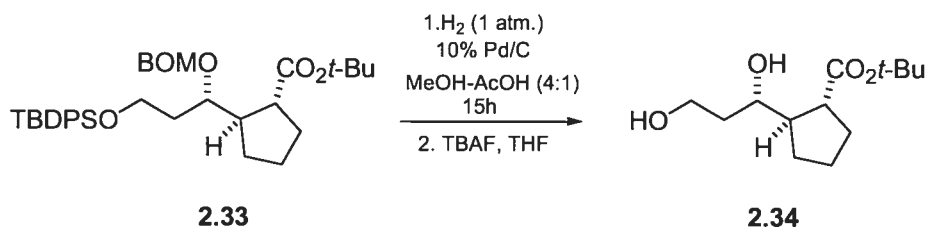
**(1'S, 1R, 2R)-2-[1'-Benzyloxyméthoxy-3-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de *tert*-butyle (2.33)**



À une solution de **2.32** (2.0 g, 3.3 mmol) dans du MeOH (46 mL) est ajouté le palladium sur charbon (Pd/C) (200 mg, 10%). Sur cette suspension est placé un ballon de  $\text{H}_2$  (1

atm). La suspension est agitée vigoureusement pendant 5h et ensuite filtrée sur un tampon de Celite<sup>®</sup>. Le filtrat est ensuite concentré pour donner le cyclopentane **2.33** sans purification nécessaire (1.92 g, 96%);  $[\alpha]_{\text{D}} - 14.2$  (*c* 1.85, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.65 (m, 4H), 7.35 (m, 11H), 4.76 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 4.70 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 4.62 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 4.51 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 3.78 (m, 3H), 2.47 (m, 2H), 1.82 (m, 6H), 1.63 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.05 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 176.0, 138.0, 135.5, 133.8, 139.5, 128.27, 127.76, 127.66, 127.58, 127.45, 94.2, 79.6, 78.1, 69.6, 60.5, 47.4, 44.1, 35.5, 31.3, 29.2, 28.0, 26.8, 25.6, 19.1; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2959, 1725, 1428, 1366, 1147, 1112, 1039; SMHR calculé pour C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>SiNa (M+Na): 625.3319, trouvé: 625.3315.

**(1'S, 1R, 2R)-2-(1',3-Dihydroxy-propyle)-cyclopentane-1-carboxylate de tert-butyle (2.34)**

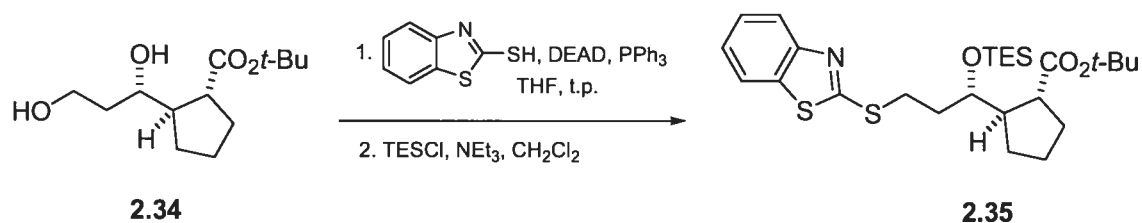


À une solution de **2.33** (1.92 g, 3.18 mmol) dans un mélange de MeOH-AcOH (2:1) (38 mL) est ajouté le palladium sur charbon (Pd/C) (200 mg, 10%). Sur cette suspension est placé un ballon de H<sub>2</sub> (1 atm). La suspension est agitée vigoureusement pendant 48h (ballon remplacé 3 fois) et filtrée sur un tampon de Celite<sup>®</sup>. Le filtrat est ensuite concentré et le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 8:2) pour donner l'alcool correspondant (943 mg, 62%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} - 17.6$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.68 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 3.88 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.14 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 2.63 (q, 1H, *J* = 8.1 Hz), 2.27 (qt, 1H, *J* = 8.1 Hz), 1.88 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 1.05 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 176.6, 135.5, 133.25, 133.17, 129.7, 127.7, 79.9, 74.4, 70.0, 62.8, 49.7, 47.9, 37.6, 31.2, 29.6, 28.0, 26.8, 25.4, 19.0; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3518,

2959, 1724, 1428, 1367, 1149, 1112; SMHR calculé pour  $C_{29}H_{43}O_4Si$  ( $M + H^+$ ): 483.2925, trouvé: 483.2927.

À une solution de l'alcool obtenu ci-haut (627 mg, 1.28 mmol) dans du THF (40 mL) est ajouté le TBAF (1M dans le THF, 1.67 mL, 1.67 mmol). La solution est agitée pendant 1h et parachevée par l'ajout de  $H_2O$  (50 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $CH_2Cl_2$  (3 x 75 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl (75 mL) et séchée sur  $Na_2SO_4$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2→5:5) pour donner le diol **2.34** (314 mg, quant) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 30.5$  ( $c$  1.30,  $CHCl_3$ ); RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.85 (m, 2H), 3.67 (td, 1H,  $J = 2.4$  et 8.9 Hz), 2.80 (m, 2H), 2.59 (q, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 2.18 (qt, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 1.84 (m, 4H), 1.65 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (m, 1H); RMN  $^{13}C$  (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.7, 80.7, 75.9, 61.3, 49.9, 48.6, 37.3, 30.6, 29.8, 27.9, 25.2; IR (film,  $cm^{-1}$ ) 3398, 2957, 1724, 1367, 1152; SMHR calculé pour  $C_9H_{17}O_4$  ( $M + H^+ - tBu$ ): 189.1127, trouvé: 189.1127.

**(1'S, 1R, 2R)-2-[3-(Benzothiazole-2-ylsulfanyl)-1'-triéthylsilanyloxy-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de *tert*-butyle (2.35)**

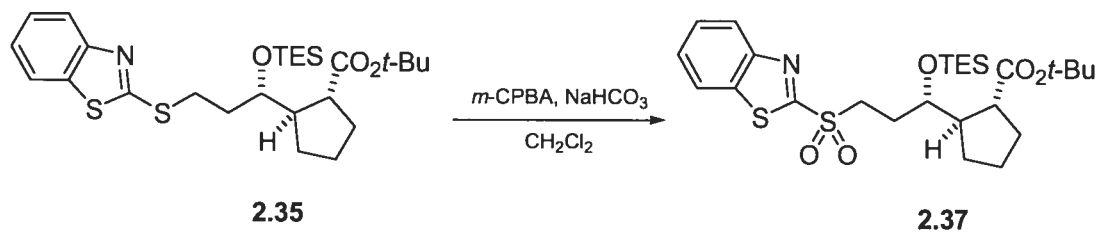


À une solution du diol **2.34** (321 mg, 1.31 mmol) dans du THF (25 mL) est ajouté successivement le 2-mercaptobenzothiazole (241 mg, 1.44 mmol), la  $PPh_3$  (379 mg, 1.44 mmol) et le DEAD (225  $\mu L$ , 1.44 mmol) à 0 °C. Après avoir retiré le bain de glace, la solution jaune est agitée pendant 12h à t.p. La solution est évaporée et le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner le thioéther correspondant (435 mg, 85%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D + 12.0$  ( $c$  1.15,  $CHCl_3$ ); RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.84 (dd, 1H,  $J = 0.5$  et 8.0 Hz), 7.73 (dd, 1H,  $J =$

0.5 et 8.0 Hz), 7.41 (ddd, 1H,  $J = 0.5, 7.4$  et 8.0 Hz), 7.30 (ddd, 1H,  $J = 0.5, 7.4$  et 8.0 Hz), 4.96 (s, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.74 (ddd, 1H,  $J = 4.4, 6.5$  et 13.8 Hz), 2.59 (q, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 2.19 (qt, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 1.90 (m, 5H), 1.64 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.5, 168.4, 152.5, 134.9, 126.1, 124.3, 121.07, 120.92, 80.2, 72.8, 49.5, 48.5, 36.5, 30.9, 30.07, 29.79, 28.0, 25.3; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3419, 2961, 1722, 1458, 1428, 1151, 996; SM (FAB) 394 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 80), 338 (100).

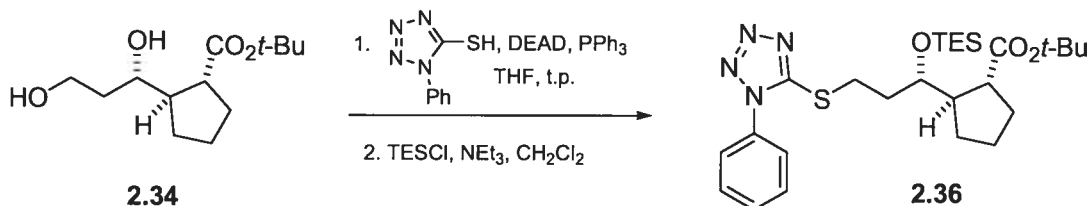
À une solution du thioéther obtenu ci-haut (35 mg, 0.089 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) est ajouté le DMAP (4 mg, 0.01 mmol) la  $\text{NEt}_3$  (50  $\mu\text{L}$ , 0.355 mmol) et le TESCOI (30  $\mu\text{L}$ , 0.177 mmol) à t.p. La solution est agitée pendant 24 h et le DMAP (4 mg, 0.01 mmol), la  $\text{NEt}_3$  (50  $\mu\text{L}$ , 0.355 mmol) et le TESCOI (30  $\mu\text{L}$ , 0.177 mmol) sont réajoutés à t.p. et la solution est agitée pendant 24h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (10 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1) pour donner **2.35** (37 mg, 82%) sous forme d'huile incolore.  $[\alpha]_D - 39.6$  ( $c$  0.87,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.85 (dd, 1H,  $J = 0.5$  et 8.2 Hz), 7.76 (dd, 1H,  $J = 0.5$  et 7.2 Hz), 7.41 (td, 1H,  $J = 1.2$  et 7.2 Hz), 7.28 (td, 1H,  $J = 1.2$  et 8.2 Hz), 3.90 (dd, 1H,  $J = 5.8$  et 10.3 Hz), 3.46 (ddd, 1H,  $J = 6.0, 8.9$  et 13.2 Hz), 3.31 (m, 1H), 2.59 (q, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 2.47 (qd, 1H,  $J = 4.4$  et 8.1 Hz), 1.96 (m, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.96 (t, 9H,  $J = 8.0$  Hz), 0.62 (q, 6H,  $J = 8.0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.2, 166.9, 153.3, 135.2, 125.9, 124.0, 121.4, 120.9, 79.8, 72.9, 47.2, 45.6, 34.3, 31.5, 29.9, 29.2, 28.0, 25.9, 7.0, 5.2; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 1724, 1461, 1429, 1149; SMHR calculé pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 508.2375, trouvé: 508.2390.

**(1'S, 1R, 2R)-2-[3-(Benzothiazole-2-sulfonyl)-1'-triéthylsilanyloxy-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de *tert*-butyle (2.37)**



À une solution du thioéther **2.35** (59.0 mg, 0.116 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) est ajouté le *m*-CPBA (80.0 mg, 0.46 mmol). La solution est agitée pendant 2h à t.p. et la réaction est parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (20 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1) pour donner la sulfone **2.37** (58 mg, 84%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 15.4$  (c 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.22 (dd, 1H,  $J = 1.4$  et 7.4 Hz), 8.02 (dd, 1H,  $J = 1.4$  et 8.0 Hz), 7.65 (td, 1H,  $J = 1.4$  et 7.4 Hz), 7.62 (td, 1H,  $J = 1.4$  et 8.0 Hz), 3.79 (qt, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 3.60 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (m, 1H), 0.89 (t, 9H,  $J = 8.0$  Hz), 0.54 (qt, 6H,  $J = 8.0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 175.8, 165.7, 152.7, 136.8, 128.0, 127.6, 125.5, 122.3, 80.0, 72.6, 51.1, 47.6, 46.2, 31.6, 29.2, 28.0, 27.5, 25.8, 6.9, 5.0; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2957, 1722, 1473, 1333, 1149, 1084, 1008; SMHR calculé pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 540.2273, trouvé: 540.2293.

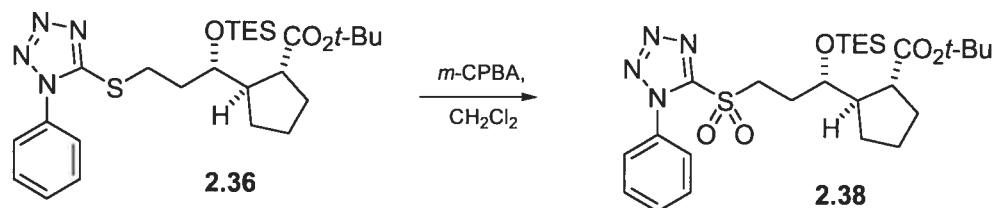
**(1'S, 1R, 2R)-2-[3-(1-Phényle-1H-tétrazole-5-ylsulfanyl)-1'-triéthylsilanyloxy-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de *tert*-butyle (2.36)**



À une solution du diol **2.34** (466 mg, 1.90 mmol) dans du THF (25 mL) est ajouté successivement le 1-phényl-1*H*-tétrazole-5-thiol (407 mg, 2.28 mmol), la PPh<sub>3</sub> (598 mg, 2.28 mmol) et le DEAD (359 μL, 2.28 mmol) à 0 °C. Après avoir retiré le bain de glace, la solution jaune est agitée pendant 12h à t.p. La solution est évaporée et le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner le thioéther correspondant (676 mg, 88%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D + 42.0$  (*c* 1.85, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.62-7.48 (m, 5H), 3.62 (m, 3H), 3.39 (s, 1H), 2.59 (q, 1H, *J* = 7.5 Hz), 2.24-2.01 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 4H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.35-1.17 (m, 2H); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 176.9, 155.2, 134.1, 130.5, 130.2, 124.2, 81.2, 74.3, 50.0, 49.3, 36.5, 31.1, 30.4, 30.3, 28.4, 25.7; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3443, 2956, 2871, 1721, 1597, 1500, 1389, 1367, 1246, 1150, 761; SM (FAB) 405 (M + H<sup>+</sup>, 72), 349 (100).

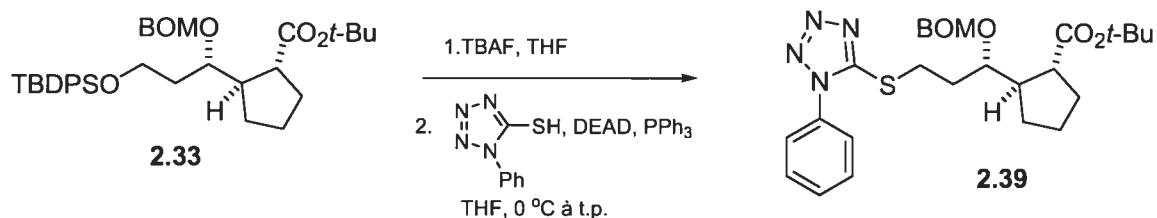
À une solution du thioéther obtenu ci-haut (675 mg, 1.67 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (61 mL) est ajouté le DMAP (20 mg, 0.167 mmol), la NEt<sub>3</sub> (1.40 mL, 10.0 mmol) et le TESCOI (840 μL, 5.01 mmol) à t.p. La solution est agitée pendant 24 h et le DMAP (8 mg, 0.02 mmol), la NEt<sub>3</sub> (232 μL, 1.67 mmol) et le TESCOI (140 μL, 0.85 mmol) sont réajoutés à t.p. et la solution est agitée pendant 2h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl (75 mL) et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1) pour donner **2.36** (846 mg, 98%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 21.2$  (*c* 2.25, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.63-7.45 (m, 5H), 3.84 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 2H), 2.54 (q, 1H, *J* = 7.5 Hz), 2.43 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.33-1.19 (m, 1H), 0.93 (m, 9H), 0.59 (m, 6H); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 176.4, 155.2, 134.1, 130.4, 130.1, 124.2, 80.3, 73.3, 48.1, 46.2, 34.4, 31.8, 30.1, 29.4, 28.4, 26.2, 7.4, 5.6; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2956, 2876, 1722, 1598, 1500, 1458, 1413, 1388, 1366, 1245, 1149, 1074, 1015, 742; SM (FAB) 519 (M + H<sup>+</sup>, 76), 463 (100), 433 (65).

**(1'S, 1R, 2R)-2-[3-(1-Phényle-1H-tétrazole-5-sulfonyle)-1'-triéthylsilanyloxypropyle]-cyclopentane-1-carboxylate de *tert*-butyle (2.38)**



À une solution du thioéther **2.36** (80.0 mg, 0.154 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) est ajouté le *m*-CPBA (66.0 mg, 0.38 mmol). La solution est agitée pendant 2h à t.p. et le *m*-CPBA est réajouté à nouveau (27.0 mg, 0.154 mmol). La solution est agitée pour une heure additionnelle. La réaction est parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (7 mL) La phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl (20 mL) et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1) pour donner la sulfone **2.38** (60 mg, 71 %) sous forme d'huile incolore; RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.69 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 3.93–3.75 (m, 3H), 2.56 (q, 1H, *J* = 7.5 Hz), 2.41 (m, 1H), 2.17–2.03 (m, 2H), 1.93–1.71 (m, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.30–1.25 (m, 1H), 0.96 (t, 9H, *J* = 7.9 Hz), 0.63 (q, 6H, *J* = 8.0 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 176.1, 153.9, 133.5, 131.8, 130.1, 125.5, 80.5, 72.9, 53.1, 47.7, 46.6, 31.9, 29.6, 28.5, 27.6, 26.2, 7.3, 5.5; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2956, 1720, 1498, 1458, 1343, 1151, 1076, 1015, 728; SMHR calculé pour C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SSi (M + H<sup>+</sup>): 551.2717, trouvé: 551.2720.

**(1'S, 1R, 2R)-2-[1'-Benzyloxyméthoxy-3-(1-phényle-1H-tétrazole-5-ylsulfanyle)propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de *tert*-butyle (2.39)**

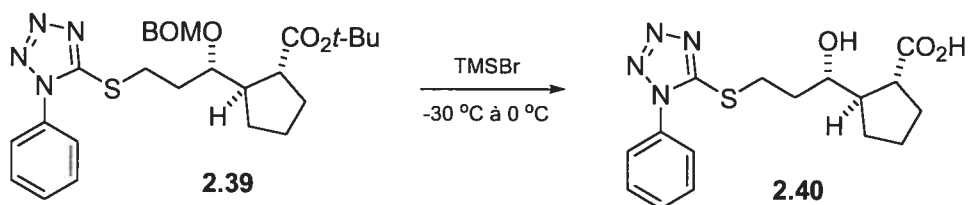


À une solution du silanol **2.33** (500 mg, 0.83 mmol) dans du THF (27 mL) est ajouté le TBAF (1M dans le THF, 1.2 mL, 1.2 mmol). La solution est agitée pendant 1h et parachevée par l'ajout de H<sub>2</sub>O (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl (75 mL) et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 7:3) pour donner l'alcool correspondant (280 mg, 93%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 53.9$  (*c* 7.0, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.35 (m, 5H), 4.81 (d, 2H, *J* = 11.1 Hz), 4.66 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.81 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.50 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 2.42 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz), 1.99-1.64 (m, 7H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (m, 1H) ; RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 176.4, 137.9, 135.2, 130.0, 128.8, 128.2, 127.9, 95.2, 80.3, 80.1, 70.5, 59.6, 48.2, 47.9, 35.4, 31.7, 29.6, 28.4, 25.8; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3440, 2957, 1723, 1455, 1367, 1150, 1039; SMHR calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (M + H<sup>+</sup>): 365.2328, trouvé: 365.2312.

À une solution de l'alcool obtenu ci-haut (457 mg, 1.15 mmol) dans du THF (18 mL) est ajouté successivement le 1-phényle-1*H*-tétrazole-5-thiol (312 mg, 1.75 mmol), la PPh<sub>3</sub> (460 mg, 1.75 mmol) et le DEAD (276  $\mu$ L, 1.75 mmol) à 0 °C. Après avoir retiré le bain de glace, la solution jaune est agitée pendant 15h à t.p. La solution est évaporée et le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1→8:2→7:3) pour donner le thioéther **2.39** (647 mg, 98%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 33.4$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 (s, 5H), 7.32 (m, 5H), 4.83 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 4.77 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 4.64 (d, 2H, *J* = 3.0 Hz), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.81-1.51 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.1, 154.6, 138.1, 134.1, 130.4, 130.1, 128.8, 128.2, 128.1, 124.2, 94.8, 80.4, 80.3, 75.7, 70.4, 48.4, 47.2, 32.4, 32.0, 31.7, 29.6, 28.4, 25.8, 23.1, 14.6; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2955, 1721, 1500, 1149, 1037; SMHR calculé pour C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 524.2457, trouvé: 524.2467.

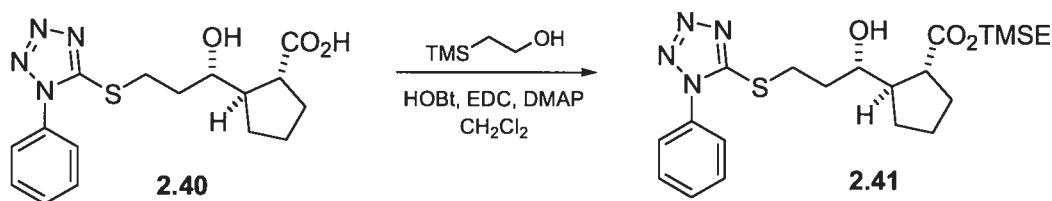


**(1'S, 1R, 2R)-2-[1'-Hydroxy-3-(1-phényle-1H-tétrazole-5-ylsulfanyl)-propyle]-cyclopentane-1-acide carboxylique (2.40)**



À une solution de **2.39** (31.0 mg, 0.059 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) est ajouté le bromotriméthylsilane (78  $\mu\text{L}$ , 0.59 mmol) à 0 °C. La solution est agitée pendant 90 min en maintenant la température à 0 °C et le bromotriméthylsilane est réajouté (39  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmol). Le mélange réactionnel est agité pour une autre heure et parachevé par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 1M (2 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). Après l'évaporation de la phase organique, le résidu est purifié par chromatographie éclair (EtOAc, 100 %) pour donner l'hydroxyacide **2.40** (12.7 mg, 62 %) sous forme de cire blanchâtre;  $[\alpha]_{\text{D}} - 57.0$  ( $c$  1.75,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.60 (s, 5H), 3.75 (td, 1H,  $J = 3.4$  et 7.2 Hz), 3.63 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 3.39 (dt, 1H,  $J = 4.1$  et 14.9 Hz), 2.81 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.17 (t, 1H,  $J = 9.0\text{Hz}$ ), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.25 (m, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 177.6, 156.1, 133.6; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 2955, 1702, 1499, 1388; SMHR calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 348.1256, trouvé: 348.1270.

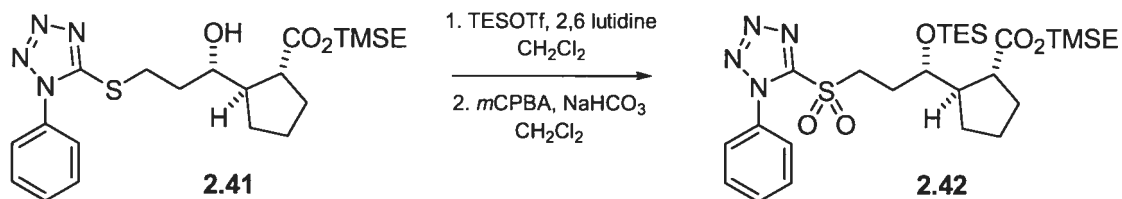
**(1'S, 1R, 2R)-2-[1'-Hydroxy-3-(1-phényle-1H-tétrazole-5-ylsulfanyl)-propyle]-cyclopentane-1-carboxylate de 2-triméthylsilyléthyle (2.41)**



À une solution de l'hydroxyacide **2.40** (34 mg, 0.097 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) est ajouté successivement le EDC (30 mg, 0.156 mmol), le HOBT (21 mg, 0.156 mmol), le

DMAP (19 mg, 0.156 mmol) et le 2-triméthysilyléthanol (278  $\mu\text{L}$ , 1.95 mmol) à 0 °C. La solution est agitée à 0 °C pendant 3h et à t.p. pendant 15 h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu dissout dans un mélange (AcOEt-aq.  $\text{NaHCO}_3$  (sat), 1:1, 10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Après évaporation de la phase organique, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-AcOEt, 8:2) pour donner l'alcool **2.41** (21 mg, 50 %) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 41.6$  (*c* 2.25,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.56 (m, 5H), 4.17 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 3.46 (s, 1H), 2.68 (q, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 2.27 (qt, 1H, 8.4 Hz), 2.10 (m, 1H), 1.99-1.73 (m, 5H), 1.65 (qt, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 1.39-1.19 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.03 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 177.8, 155.3, 134.0, 130.6, 124.2, 74.1, 63.5, 50.1, 48.4, 36.7, 31.1, 30.3, 25.7, 17.7, -1.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3440, 2953, 1723, 1500, 1388, 1249, 1167, 837; SMHR calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSi}$ : 448.1964 trouvé: 448.1979.

**(1'S, 1R, 2R)-2-[3-(1-Phényle-1H-tétrazole-5-sulfonyle)-1'-triéthylsilanyloxypropyle]-cyclopentane-1-carboxylate de 2-triméthysilyléthyle (2.42)**

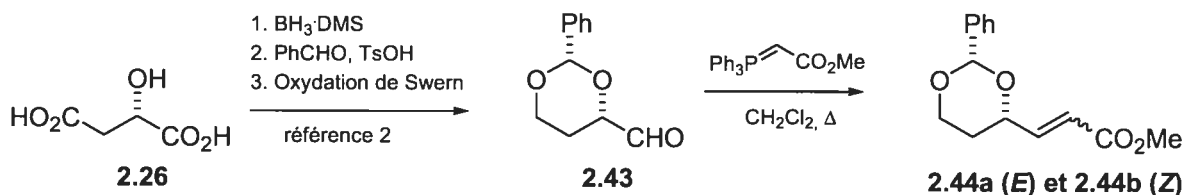


À une solution de l'alcool **2.41** (287 mg, 0.639 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) est ajouté la 2,6-lutidine (289  $\mu\text{L}$ , 1.66 mmol) et le TESOTf (187  $\mu\text{L}$ , 0.831 mmol) à 0 °C. La solution est agité pendant 20 min à 0 °C et réchauffée graduellement à t.p. pendant 3h. La réaction est parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL). La phase organique est ensuite séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-AcOEt; 9:1) pour donner l'éther silylé correspondant (304 mg, 85%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 27.0$  (*c* 1.07,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.5 (m, 5H), 4.13 (st, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.84 (q, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 3.44 (m, 2H), 2.61 (q, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 2.51 (m, 1H), 1.95(m, 6H), 1.65 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 0.96 (t, 9H,  $J$

= 8.0 Hz), 0.61 (q, 6H,  $J = 8.0$  Hz), 0.03 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 177.2, 154.7, 134.2, 130.5, 130.2, 124.2, 73.6, 62.9, 48.0, 45.7, 34.7, 31.9, 29.8, 29.6, 26.3, 17.7, 7.3, 5.5, -1.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2955, 2876, 1726, 1500, 1387, 1249, 1161, 1073; SMHR calculé pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}_2\text{S}$  562.2829, trouvé: 562.2819.

À une solution du thioéther obtenu ci-haut (20.0 mg, 0.035 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) est ajouté le *m*-CPBA (25.0 mg, 0.142 mmol) et le  $\text{NaHCO}_3$  (12 mg, 0.142 mmol). La solution est agitée pendant 12h à t.p. et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (20 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 85:15) pour donner la sulfone **2.42** (18.3 mg, 91 %) sous forme d'huile incolore.  $[\alpha]_{\text{D}} - 10.0$  ( $c$  0.95,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.70 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 4.15 (st, 2H,  $J = 10$  Hz), 3.85 (m, 3H), 2.62 (q, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 2.46 (qt, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 2.11 (m, 2H), 2.01-1.73 (m, 4H), 1.67 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 0.96 (t, 9H,  $J = 8.0$  Hz), 0.63 (q, 6H,  $J = 8.0$  Hz), 0.05 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.9, 153.8, 131.8, 130.1, 125.5, 73.1, 63.2, 52.7, 47.7, 46.2, 31.9, 29.6, 27.7, 26.2, 17.7, 7.3, 5.4, -1.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 2877, 1772, 1725, 1498, 1343, 1250, 1155, 1076; SMHR calculé pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_5\text{SSi}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 595.2805, trouvé: 595.2805.

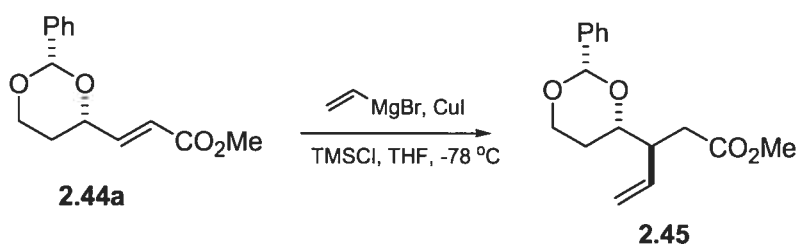
***E*-(3*S*, 2'*S*)-3-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4-yle)-acrylate de méthyle (2.44a) et *Z*-(3*S*, 2'*S*)-3-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4-yle)-acrylate de méthyle (2.44b)**



À une solution de l'aldéhyde **2.43** (tel que préparé selon les procédures à la référence 2) (1.97 g, 10.2 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) est ajouté le  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Me}$  (5.16 g, 15.4 mmol). La solution est refluxée pendant 15 h, puis évaporée. Le résidu est trituré avec un mélange hexanes- $\text{Et}_2\text{O}$  (75:25, 150 mL) et la suspension beige est filtrée sur un

tampon de Celite<sup>®</sup> pour retirer la  $\text{PPh}_3=\text{O}$ . Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 7:3) pour donner l'ènoate **2.44b-(Z)** (0.870 g, 36 %) suivi de l'ènoate **2.44a-(E)** (1.13 g, 47 %) sous forme d'huiles incolores (83 % total). **Pour 2.44b-(Z)**:  $[\alpha]_{\text{D}} + 61.3$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ), lit. (énantiomère): - 63.0 ( $c$  1.20, solvant non rapporté); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2853, 1715, 1648, 1440, 1391, 1204, 1095; SM (FAB) 249.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100); Reste des données physiques identiques à celles de la référence 2; **Pour 2.44b-(E)**:  $[\alpha]_{\text{D}} -24.0$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ), lit. (énantiomère): + 19.0 ( $c$  2.0, solvant non rapporté); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2963, 1723, 1664, 1436, 1400, 1365, 1301, 1276, 1137; SMHR calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 249.1126, trouvé: 249.1116; Reste des données physiques identiques à celles de la référence 2.

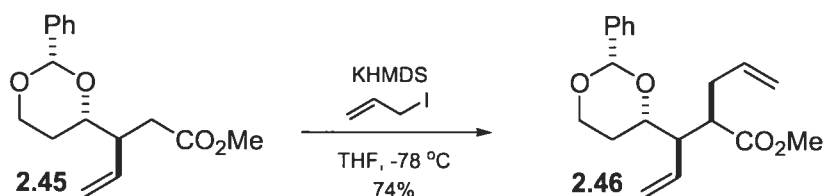
**(3*S*, 2'*S*, 3'*S*)-3-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-pent-4-ènoate de méthyle (2.45)**



À une suspension de  $\text{CuI}$  (4.57 g, 24.0 mmol) dans du THF sec (140 mL) à  $-78$  °C est ajouté le  $\text{vinylMgBr}$  (1.6M dans le THF, 30.0 mL, 48.0 mmol). La suspension verdâtre est agitée pendant 45 min et l'ènoate **2.29b** (1.0 g, 4.0 mmol) dans du THF (20 mL) est ajouté *via* une cannule. Immédiatement après, le  $\text{TMSCl}$  (9.13 mL, 72.0 mmol) est ajouté. Le mélange est ensuite agité pendant 2h et neutralisé par l'addition d'une solution tampon de  $\text{NH}_4\text{Cl}-\text{NH}_4\text{OH}$  (1:1)(150 mL). La solution résultante est agitée à t.p. jusqu'à ce que celle-ci devienne bleue (approx. 30 min). La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 150 mL) et la phase organique est lavée avec une solution de  $\text{HCl}$  1M (100 mL) puis avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (150 mL) et ensuite séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 9:1) pour donner l'ester **2.45** (876 mg, 92%, 5:1 *anti/syn*) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} + 9.2$  ( $c$  6.7,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.47 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 5.95-5.80 (m, 1/6 H), 5.78-5.63 (m, 5/6H), 5.48 (s, 1H), 5.16 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.93 (m, 1H),

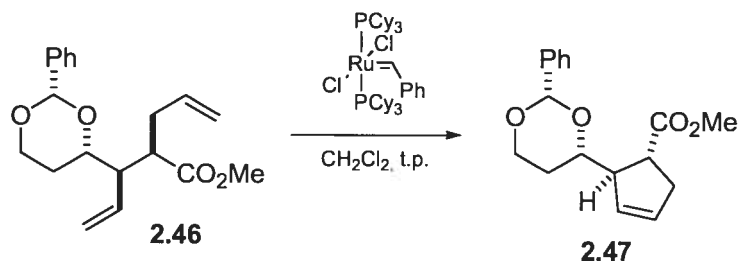
3.73 (t, 1H,  $J = 10.7$  Hz), 3.58 (s, 3H), 2.78 (dt, 1H,  $J = 5.0$  et 11.3 Hz), 2.40 (dd, 1H,  $J = 9.7$  et 16.4 Hz), 2.01-1.87 (m, 1/6H), 1.76 (qd, 5/6H,  $J = 4.1$  et 12.1 Hz), 1.61 (m, 1H) ; RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.1, 139.0, 136.9, 129.1, 128.5, 126.1, 118.3, 118.0 (min), 101.5, 101.4, 78.9, 78.6 (min), 67.3, 51.9 (min), 51.7, 46.6, 45.5 (min), 36.2, 36.0 (min), 30.0, 28.4 (min); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2954, 2851, 1738, 1643, 1364, 1102; SMHR calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : 276.1361, trouvé: 276.1366.

**(2*R*, 3*R*, 2'*S*, 4'*S*)-2-Allyle-3-(2'-phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-pent-4-énoate de méthyle (2.46)**



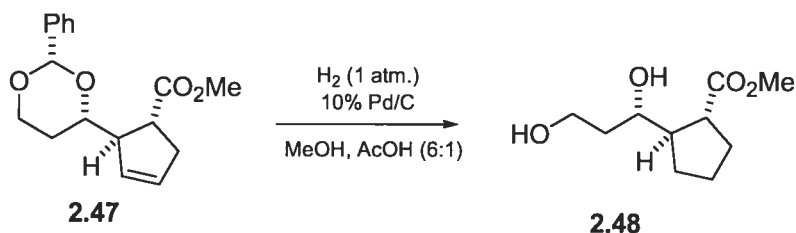
À une solution de **2.45** (876 mg, 3.64 mmol) dans du THF sec (33 mL) est ajouté le KHMDS (0.5 M dans PhMe, 14.5 mL, 7.28 mmol). La solution jaunâtre est agitée pendant 30 min et le bromure d'allyle (1.6 mL, 18.2 mmol) est ajouté lentement avec une seringue. Le mélange est agité pendant 2h puis neutralisé avec une solution aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) et la phase organique est lavée avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (100 mL), puis séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes- $\text{EtOAc}$ , 95:5) pour donner la dioléfine **2.46** (846 mg, 74%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} + 14.6$  ( $c$  0.43,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.47 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 5.77 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.23-5.19 (m, 2H), 5.05-4.96 (m, 2H), 4.25 (dd, 1H,  $J = 4.3$  et 11.0 Hz), 3.90 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.75 (qd, 1H,  $J = 4.1$  et 12.1 Hz), 1.57 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 175.2, 138.9, 136.2(2), 134.9, 129.1, 126.5(2), 126.6, 120.2, 116.9, 101.8, 78.1, 67.5, 52.4, 51.4, 46.9, 34.0, 30.3; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2951, 1736, 1364, 1140, 1107, 1018; SMHR calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$ : 316.1674, trouvé: 316.1686.

**(2*R*, 3*R*, 2'*S*, 4'*S*)-2-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-cyclo-pent-3-ènecarboxylate de méthyle (2.47)**



À une solution de la dioléfine **2.46** (0.95 g, 3.00 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs de première génération (0.37 g, 0.45 mmol). La solution résultante est agitée pendant 2h puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 9:1, avec 1.5g de Florisil<sup>®</sup> sur le haut de la colonne) pour donner le cyclopentène **2.47** (0.85 g, 98%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 26.7$  (*c* 0.88,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.49 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 5.78 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.29 (dd, 1H,  $J = 4.9$  et 11.4 Hz), 3.95 (td, 1H,  $J = 1.5$  et 12.3 Hz), 3.77 (ddd, 1H,  $J = 2.2, 4.4$  et 6.6 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.60-3.32 (m, 1H), 3.09 (dt, 1H,  $J = 6.5$  et 10.2 Hz), 2.73-2.65 (m, 2H), 1.89 (dq, 1H,  $J = 5.0$  et 12.1 Hz), 1.55 (d, 1H,  $J = 13.3$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.8, 139.1, 131.2(2), 129.6, 128.9, 128.4, 126.3(2), 101.2, 79.6, 67.2, 55.7, 52.1, 44.9, 37.1, 29.4; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2952, 2853, 1733, 1435, 1367, 1104, 1028; SMHR calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : 288.1361, trouvé: 288.1365.

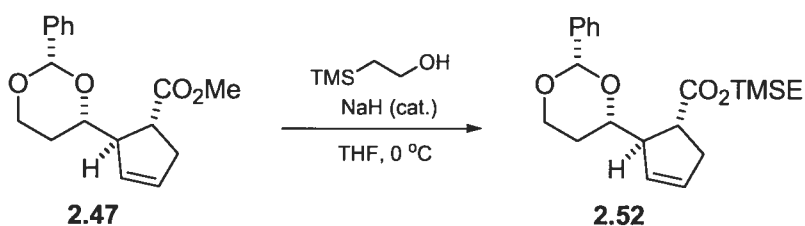
**(1*R*, 2*R*, 1'*S*)-2-(1',3-Dihydroxy-propyl)e-cyclopentane-1-carboxylate de méthyle (2.48).**



À une solution de **2.47** (28 mg, 0.097 mmol) dans un mélange de MeOH-AcOH (6:1) (3.5 mL) est ajouté le palladium sur charbon (Pd/C) (3 mg, 10%). Sur cette suspension est

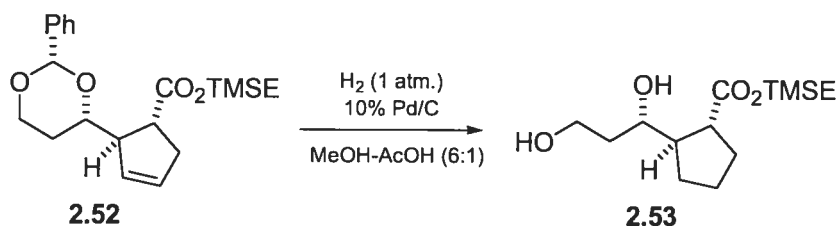
placé un ballon de H<sub>2</sub> (1 atm). La suspension est agitée vigoureusement pendant 15h et filtrée sur un tampon de Celite<sup>®</sup>. Le filtrat est ensuite concentré et le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 5:5) pour donner le diol correspondant (16 mg, 80%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 26.0$  (*c* 0.65, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.90-3.79 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.31 (bs, 1H), 2.73 (bs, 1H), 2.68 (q, 1H, *J* = 8.4 Hz), 2.27 (qt, 1H, *J* = 8.6 Hz), 1.99-1.62 (m, 7H), 1.28 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 178.2, 76.1, 61.7, 52.3, 50.5, 47.8, 37.7, 31.2, 30.0, 25.6; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3392, 2953, 1731, 1437, 1198, 1165; SMHR calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: 203.1283, trouvé: 288.1286.

**(2*R*, 3*R*, 2'*S*, 4'*S*)-2-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-cyclopent-3-ènecarboxylate de 2-triméthylsilyléthanol (2.52)**



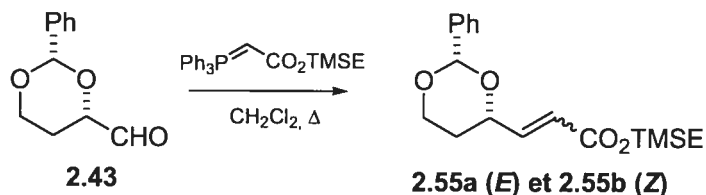
À une solution de l'ester **2.47** (100 mg, 0.34 mmol) et du 2-triméthylsilyléthanol (497  $\mu$ L, 3.46 mmol) dans du THF sec (1.4 mL) est ajouté le NaH (2.7 mg, 0.06 mmol) à 0 °C. La solution est agitée pendant 3h à 0 °C et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-AcOEt; 95:5) pour donner l'ester silylé **2.52** correspondant (77 mg, 70 %) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 62.7$  (*c* 1.09, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.48 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.30 (dd, 1H, *J* = 4.3 et 11.3 Hz) 4.16, (m, 2H), 3.95 (t, 1H, *J* = 11.63 Hz), 3.78 (m, 1H), 3.33, (s, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.88 (qd, 1H, *J* = 4.1 et 12.1 Hz), 1.56 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.04 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 176.5, 139.2, 131.2, 129.6, 129.0, 128.5, 126.5, 101.3, 79.7, 67.2, 63.2, 55.6, 45.5 (min), 45.1, 37.2, 35.7 (min), 29.5, 29.3 (min), 17.7, -1.0; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2954, 2852, 1728, 1250, 1159, 1105, 1030, 837; SM (FAB) 373.2 (M, 10), 255.1 (22), 226.1 (40).

**(1*R*, 2*R*, 1'*S*)- 2-(1',3-Dihydroxy-propyl)-cyclopentane-1-carboxylate de 2-triméthylsilyléthanol (2.53)**



À une solution de **2.52** (180 mg, 0.48 mmol) dans un mélange de MeOH-AcOH (6:1) (7.5 mL) est ajouté le palladium sur charbon (Pd/C) (30 mg, 10%). Sur cette suspension est placé un ballon de H<sub>2</sub> (1 atm). La suspension est agitée vigoureusement pendant 12h et filtrée sur un tampon de Celite<sup>®</sup>. Le filtrat est ensuite concentré et le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 6:4) pour donner le diol correspondant **2.53** (138 mg, 100%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 28.5$  (*c* 1.38, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4.16 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.66 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 3.50 (bs, 1H), 3.15 (bs, 1H), 2.65 (q, 1H, *J* = 8.2 Hz), 2.24 (qt, 1H, *J* = 8.4 Hz), 2.01 – 1.71 (m, 4H), 1.65 (m, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), -0.02 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 178.0, 76.7, 63.6, 61.9, 50.4, 48.4, 37.8, 31.0, 30.2, 25.7, 17.7, -1.1; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3402, 2954, 1727, 1250, 1168, 1046; SMHR calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>Si (M + H<sup>+</sup>): 289.1835 trouvé: 289.1846.

***E*-(3*S*, 2'*S*)-3-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4-yle)-acrylate de triméthylesilyléthyle (2.55a) et *Z*-(3*S*, 2'*S*)-3-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4-yle)-acrylate de triméthylesilyléthyle (2.55b)**

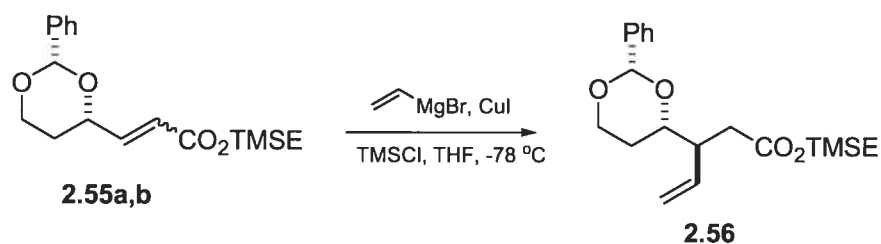


À une solution de l'aldéhyde **2.43** (tel que préparé selon les procédures à la référence 2) (720 mg, 3.75 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL) est ajouté le Ph<sub>3</sub>P=C(H)CO<sub>2</sub>TMSE (2.37 g, 5.63 mmol). La solution est refluxée pendant 12 h, puis évaporée. Le résidu est trituré



avec un mélange hexanes-Et<sub>2</sub>O (75: 25, 100 mL) et la suspension est filtrée sur un tampon de Celite<sup>®</sup> pour retirer la PPh<sub>3</sub>=O. Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 7:3) pour donner l'ènoate **2.55b-(Z)** (0.5 g, 40 %) suivi de l'ènoate **2.55a-(E)** (0.6 g, 48 %) sous forme d'huiles incolores (88 % total); **Pour 2.55b-(Z)**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 37.9 (*c* 0.95, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) 7.74 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.27 (m, 3H), 6.31 (dd, 1H, *J* = 7.1 et 11.6 Hz), 5.78 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz + 1H), 5.57 (s, 1H), 4.28 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz), 4.08 (dd, 1H, *J* = 3.6 et 10.7 Hz), 3.86 (td, 1H, *J* = 3.1 et 11.5 Hz), 1.84 (m, 2H), 0.98 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz), 0.02 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166.2, 149.1, 129.2, 128.7, 126.5, 119.9, 101.3, 75.2, 67.2, 63.0, 30.0, 17.7, -1.0; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2955, 2854, 1716, 1652, 1391, 1250, 1189, 1121, 1096, 837; SMHR calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>Si: 333.1522, trouvé: 333.1526; **Pour 2.55b-(E)**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> - 16.4 (*c* 1.65, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) 7.71 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.25 (m, 3H), 7.12 (dd, 1H, *J* = 3.8 Hz et 15.6 Hz), 6.43 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 5.40 (s, 1H), 4.35 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz), 4.05 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 3.93 (dd, 1H, *J* = 4.6 et 11.2 Hz), 3.50 (t, 1H, *J* = 11.8 Hz), 1.65 (qd, 1H, *J* = 4.9 et 12.3 Hz), 1.01 (m, 3H), -0.12 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166.9, 146.2, 138.7, 129.3, 128.8, 128.7, 126.5, 121.3, 101.5, 75.7, 67.1, 63.1, 31.1, 17.8, -1.0; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2954, 2854, 1718, 1662, 1297, 1250, 1189, 1169, 1138, 837; SMHR calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>Si: 333.1522, trouvé: 333.1535.

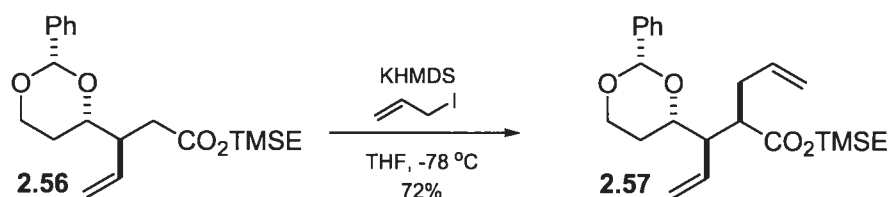
**(3*S*, 2'*S*, 3'*S*)-3-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-pent-4-ènoate de triméthylesilyléthyle (2.56)**



À une suspension de CuI (833 mg, 4.37 mmol) dans du THF sec (25 mL) à -78 °C est ajouté le vinylMgBr (1.85M dans le THF, 4.7 mL, 8.75 mmol). La suspension verdâtre est agitée pendant 45 min et le mélange d'ènoates **2.55** (244 mg, 0.73 mmol) dans du THF (8 mL) est ajouté *via* une cannule sur 25 min. Immédiatement après, le TMSCl (1.66 mL, 13.1 mmol) est ajouté. Le mélange est ensuite agité pendant 2h à -78 °C et neutralisé

par l'addition d'une solution tampon de  $\text{NH}_4\text{Cl-NH}_4\text{OH}$  (1:1)(50 mL). La solution résultante est agitée à t.p jusqu'à ce que celle-ci devienne bleue (approx. 30 min). La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL) et la phase organique est lavée avec une solution de  $\text{HCl}$  1M (50 mL) puis avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (50 mL) et ensuite séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes- $\text{EtOAc}$ , 95:5) pour donner l'ester **2.56** (221 mg, 83%, 5.5:1 *anti/syn*) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D + 6.7$  (*c* 1.73,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.47 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 5.7 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.28 (dd, 1H,  $J = 4.9$  et 11.4 Hz), 4.09 (m, 2H), 3.92 (t, 1H,  $J = 11.9\text{Hz}$ ), 3.73 (t, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 2.74 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.94 (qd, 0.15 H,  $J = 4.1$  et 12.1 Hz), 1.76 (qd, 0.85 H,  $J = 4.1$  et 12.1 Hz), 1.60 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.02 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.5, 138.5, 136.5, 128.7, 128.0, 125.9, 117.7, 101.0, 100.9, 78.4, 66.8, 62.3, 45.9, 44.9 (min), 35.8, 29.4, 17.5, -1.6; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2955, 2851, 1733, 1250, 1102, 1026, 837; SMHR calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 363.1991, trouvé: 363.1976.

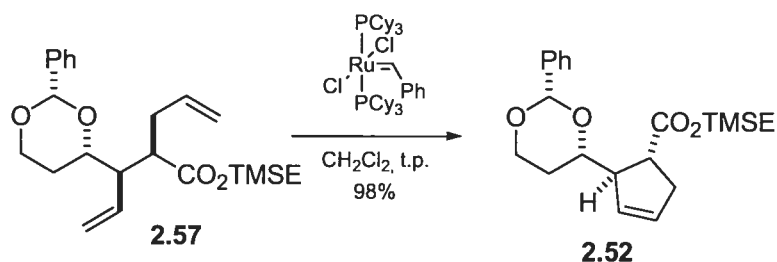
**(2R, 3R, 2'S, 4'S)-2-Allyle-3-(2'-phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-pent-4-énoate de triméthylsilyléthyle (2.57)**



À une solution de **2.56** (165 mg, 0.45 mmol) dans du THF sec (4 mL) est ajouté le KHMDS (0.5 M dans toluène, 1.82 mL, 0.91 mmol) à  $-78^\circ\text{C}$ . La solution jaunâtre est agitée pendant 30 min et l'iodure d'allyle (0.21 mL, 2.27 mmol) est ajouté lentement avec une seringue. Le mélange est agité pendant 3h à  $-78^\circ\text{C}$  puis neutralisé avec une solution aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) et la phase organique est lavée avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (100 mL), puis séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes- $\text{EtOAc}$ , 95:5) pour donner la dioléfine **2.57** (132 mg, 72%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D + 9.5$  (*c* 1.27,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.47 (m, 2H), 7.35 (m,

3H), 5.75 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.27-4.97 (m, 4H), 4.25 (dd, 1H,  $J = 4.3$  et 11.0 Hz), 3.90 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.74 (qd, 1H,  $J = 4.1$  et 12.1 Hz), 1.57 (m, 1H), 0.83 (m, 2H), -0.01 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.8, 138.9, 136.4, 134.9, 129.1, 128.5, 126.6, 126.4, 120.0, 116.8, 77.9, 67.5, 67.3 (min), 62.6, 52.3, 51.5 (min), 47.0 (min), 46.7, 34.9 (min), 33.8, 30.2, 29.4 (min), 17.7, -1.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3077, 2955, 2852, 1730, 1250, 1139, 837, 697; SMHR calculé pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 403.2304, trouvé: 403.2316.

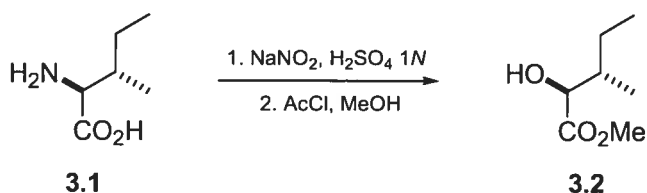
**(2*R*, 3*R*, 2'*S*, 4'*S*)-2-(2'-Phényle-[1,3]dioxan-4'-yle)-cyclopent-3-ènecarboxylate de méthyle (2.52, voie E)**



À une solution de la dioléfine **2.46** (125 mg, 0.31 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs de première génération (38 mg, 0.045 mmol). La solution résultante est agitée pendant 3h puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 95:5, avec 500 mg de Florisil<sup>®</sup> sur le haut de la colonne) pour donner le cyclopentène **2.52** (0.85 g, 98%) sous forme d'huile incolore. *Données physiques identiques à celles obtenues via la voie D*

**VII.6 Procédures relatives au chapitre III**

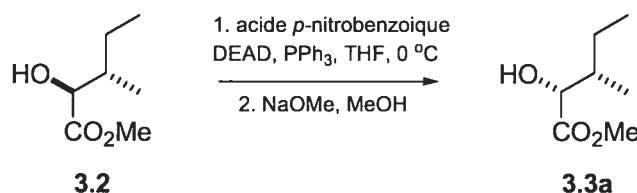
**(2*S*, 3*S*)-2-Hydroxy-3-méthyle-pentanoate de méthyle (3.2)**



À une solution de L-isoleucine **3.1** (10 g, 76.2 mmol) dans H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1N (115 mL) a été ajouté une solution de NaNO<sub>2</sub> (7.88 g, 1414.3 mmol) dans H<sub>2</sub>O (30 mL) goutte à goutte

pendant 3h à  $-5^{\circ}\text{C}$ . La solution résultante est agitée pendant 48h et neutralisée avec  $\text{NaHCO}_3$  jusqu'à l'obtention de pH 7. La solution est concentrée au 2/3 de son volume initial et le pH est amené à 2 à l'aide de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  concentré. La solution résultante est extraite avec du THF (3 x 150 mL) et la phase organique a été séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . L'acide brut est isolé sous forme d'huile jaunâtre et est utilisé sans purification pour l'étape suivante. À une solution de l'acide brut obtenu ci-haut (10.5 g, 80.7 mmol) dans le MeOH (80 mL) est ajouté le AcCl (11.3 mL, 161.3 mmol) à  $0^{\circ}\text{C}$ . Le mélange réactionnel est agité à t.p pour 15h et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 7:3) pour donner l'ester **3.2** (5.88 g, 53% sur 2 étapes) sous forme d'huile jaunâtre;  $[\alpha]_{\text{D}} + 27.9$  ( $c$  1.34,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.05 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz), 3.75 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 0.86 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 175.8, 75.2, 52.7, 39.5, 24.1, 15.8, 12.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436, 2964, 2361, 1735, 1458, 1215, 1139; SM (FAB) 147.1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 38), 137.1 (100), 154.1 (100).

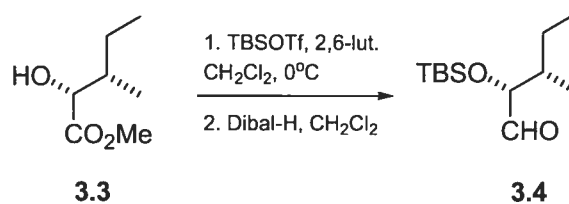
**(2R, 3S)-2-Hydroxy-3-méthyle-pentanoate de méthyle (3.3a)**



À une solution de **3.2** (1.5 g, 10.3 mmol) dans le THF (100 mL) est ajouté la  $\text{PPh}_3$  (10.5 g, 38.9 mmol), l'acide *p*-nitrobenzoïque (6.35 g, 38.9 mmol) et la solution est amenée à  $0^{\circ}\text{C}$  et le DEAD (6.41 mL, 41.04 mmol) est ajouté lentement. Après avoir retiré le bain de glace, la solution jaune est agitée pendant 12h à t.p. La solution est évaporée et le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner l'ester correspondant (2.76 g, 91%) sous forme d'huile jaune. À une solution de l'ester obtenu ci-haut (1.88 g, 6.35 mmol) dans le MeOH (63 mL) est ajouté lentement une solution de NaOMe (fraîchement préparée) (7.62 mL, 1M, 7.62 mmol) à  $0^{\circ}\text{C}$ . La solution est ensuite agitée pendant 2h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 100 mL). La phase

organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl (100 mL) et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 95:5) pour donner **3.3a** (728 mg, 78%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 26.5$  (*c* 1.09, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4.15 (dd, 1H, *J* = 2.8 et 8.5 Hz), 3.75 (s, 3H), 2.67 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz), 1.75 (m, 1H), 1.46 (sep, 1H), 1.29 (sep, 1H), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 0.76 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 176.3, 73.42, 52.9, 38.9, 26.4, 13.7, 12.3.

**(2*R*, 3*S*)-2-(*tert*-Butyle-diméthyle-silyloxy)-3-méthyle-pentanal (3.4)**

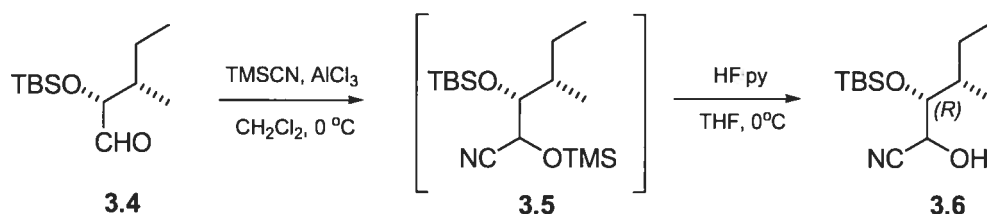


À une solution de l'hydroxyester **3.3** (1.14 g, 7.79 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) est ajouté la 2,6-lutidine (3.63 mL, 31.19 mmol) et le TBSOTf (3.56 mL, 15.59 mmol) à 0°C. La solution est ensuite agitée pendant 2h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). La phase aqueuse est extraite de l'hexane (2 x 75 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl (75 mL) et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 98:2) pour donner l'éther silylé correspondant (1.88 g, 93%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D + 22.8$  (*c* 0.35, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4.10 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz), 3.67 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.87 (m, 15H), 0.01 (d, 6H, *J* = 8.3 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 174.8, 75.5, 51.9, 40.0, 26.4, 26.1, 18.7, 14.2, 12.3, -4.5, -4.9; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2960, 2860, 1759, 1738, 1463, 1252, 1149, 838, 778; SMHR calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>Si (M - CH<sub>3</sub>): 245.1572, trouvé: 245.1573.

À une solution du composé obtenu ci-haut (1.45 g, 5.56 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) est ajouté le Dibal-H (3.89 mL, 1.6 M dans PhMe, 5.84 mmol) à -78 °C. La solution est ensuite agitée pendant 2h à -78 °C et parachevée par l'ajout de MeOH (3.9 mL). La

solution est par la suite réchauffée à t.p. et le gel ainsi formé est filtré et lavé avec AcOEt (3 x 50 mL). Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1) pour donner l'aldéhyde **3.4** (1.0 g, 78%) sous forme d'huile incolore.  $[\alpha]_D^{25} +25.3$  ( $c$  1.34,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.58 (d, 1H,  $J = 1.4$  Hz), 3.85 (dd, 1H,  $J = 2.0$  et 5.3 Hz), 1.74 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.89 (m, 15H), 0.02 (d, 6H,  $J = 3.7$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 206.0, 80.8, 38.8, 26.2, 26.1, 18.6, 14.1, 12.2, -4.0, -4.7; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 2860, 1736, 1463, 1383, 1254, 1081, 838, 778.

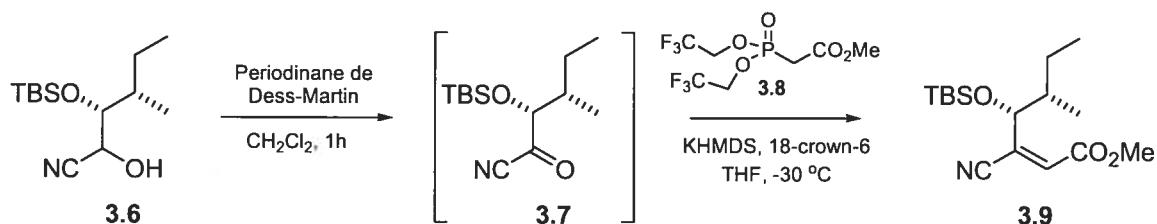
**(3R, 4S)-3-(tert-Butyle-diméthyle-silanyloxy)-2-hydroxy-4-méthyle-hexanenitrile (3.6)**



À une solution de l'aldéhyde **3.4** (539 mg, 2.30 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 mL) est ajouté le  $\text{AlCl}_3$  (25 mg, 5 mol %) et le TMSCN (920  $\mu\text{L}$ , 6.90 mmol). La solution orange pâle résultante est agitée à t.p. pour 90 min. et  $\text{AlCl}_3$  (25 mg, 5 mol %) est ajouté à nouveau. La solution est agitée pendant 20 min à 0 °C et parachevée par l'ajout d'une solution de HCl 10% (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 x 10 mL). La phase organique est ensuite séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le mélange brut de cyanohydrines silylées est immédiatement dissout dans le THF (15 mL) et HF·py (0.2 mL, 2.3 mmol) est ajouté à t.p. Le mélange est agité pendant 30 secondes et la solution est dissoute dans un mélange (1 :1 hexanes-EtOAc, 40 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). La phase organique est ensuite séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner le mélange **3.6** (464 mg, 78%) sous forme d'huile incolore; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.46 (m, 1H), 3.85 (t, 2/3H,  $J = 3.5$  Hz), 3.75 (t, 1/3H,  $J = 4.6$  Hz), 3.0 (d, 2/3H,  $J = 8.9$  Hz), 2.54 (d, 1/3H,  $J = 7.9$  Hz), 1.71 – 1.51 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 0.96 (m, 15H), 0.17 (m, 6H); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3468, 2960,

2860, 1734, 1464, 1256, 1216, 1090; SMHR calculé pour  $C_{13}H_{28}N_1O_2Si_1$  ( $M + H^+$ ); 258.1889, trouvé: 258.1895.

**(4*R*, 5*S*)-4-(*tert*-Butyle-diméthyle-silyloxy)-3-cyano-5-méthyle-hept-2-énoate de méthyle (3.9)**

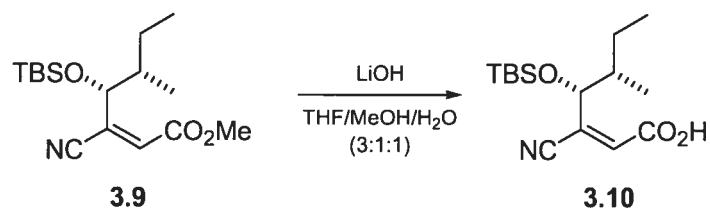


À une solution de **3.6** (374 mg, 1.45 mmol) dans du  $CH_2Cl_2$  (20 mL) est ajouté le periodinane de Dess-Martin (1.2 g, 2.90 mmol) en une portion. La suspension est ensuite agitée à t.p. pendant 1h et la réaction est diluée avec de l'hexane (20 mL) et filtrée directement sur un tampon de silice. Après l'évaporation du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 3:1) pour donner la cyanocétone **3.7** qui a été utilisée immédiatement dans la prochaine étape.

À une solution du phosphonate **3.8** (655  $\mu\text{L}$ , 3.10 mmol) et du 18-crown-6 (3.0 g, 14.88 mmol) dans le THF (22mL) est ajouté le KHMDS (6.2 mL, 0.5M dans PhMe, 3.10 mmol) à  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . La solution est agitée pour 30 min à  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  et la cyanocétone **3.7** (317 mg, 1.24 mmol) dissoute dans le THF (3 mL) est ajoutée lentement à la solution. La solution est agitée pendant 1h à  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $NH_4Cl$  (30 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l' $Et_2O$  (3 x 50 mL). La phase organique est ensuite séchée sur  $Na_2SO_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-AcOEt; 95:5) pour donner l'énoate **3.9Z** (248 mg, 64%) et **3.9E** (28 mg, 7%) Données pour l'isomère *Z*:  $[\alpha]_D + 0.4$  ( $c$  1.70,  $CHCl_3$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.32 (s,1H), 5.13 (d, 1H,  $J = 5.9$  Hz), 3.7 (s, 3H), 1.55 (m,1H), 1.33 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.9 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 0.85 (m, 12H), 0.02 (d, 6H,  $J = 16.4$  Hz); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 164.2, 137.5, 130.8, 117.3, 71.2, 52.7, 41.8, 26.0, 25.8, 18.4, 14.4, 11.9, -4.5, -4.7; IR (film,  $cm^{-1}$ ) 2961, 2860, 2226, 1730,

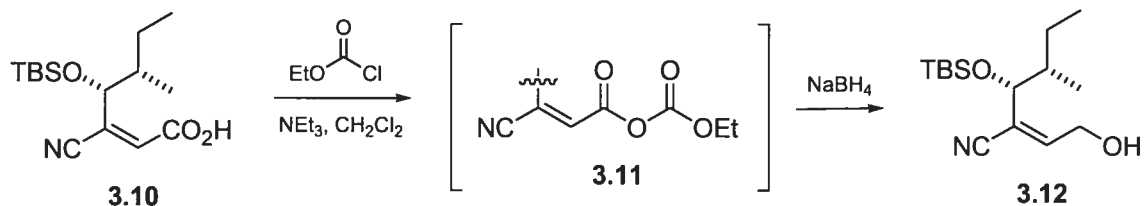
1627, 1473, 1436, 1363, 1253, 1221, 1141, 1089, 1008, 8869, 839, 778; SMHR calculé pour  $C_{16}H_{29}N_1O_3Si$ : 311.1916, trouvé: 311.1916.

**(4*R*, 5*S*)-Acide-4-(*tert*-Butyle-diméthyle-silanyloxy)-3-cyano-5-méthyl-hept-2-*Z*-énoïque (3.10)**



À une solution de l'énolate **3.9** (138 mg, 0.443 mmol) dans un mélange de MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (3:1:1) (15 mL) est ajouté en une portion le LiOH (106 mg, 4,43 mmol). La solution est agitée pendant 10 min et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) et les phases organiques sont concentrées et séchées pour donner l'acide brut **3.10** (126 mg, 96%) sous forme d'huile beige;  $[\alpha]_D + 2.7$  (*c* 1.09, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.63 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.17 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz), 1.63 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.00 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 0.95 (m, 12H), 0.05 (d, 6H, *J* = 9.9 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 217.4, 137.1, 132.4, 117.2, 71.3, 68.2, 41.9, 26.1, 25.9, 25.8, 18.4, 14.5, 11.9, -4.4, -4.7; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3225, 2963, 2932, 2860, 1732, 1705, 1464, 1254, 1134, 1082; SMHR calculé pour  $C_{15}H_{27}N_1O_3Si$  297.1760, trouvé: 297.1766.

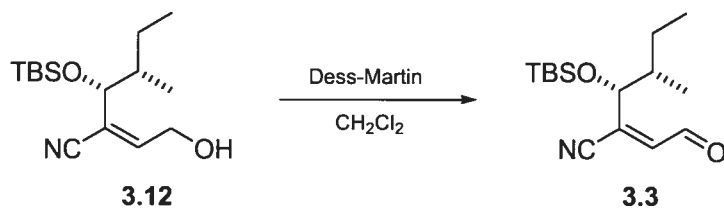
**(1*R*, 2'*S*)-2-[1-(*tert*-Butyle-diméthyle-silanyloxy)-2'-méthyle-butyle]-4-hydroxy-but-2-*Z*-énoitrile (3.12)**





À une solution de l'acide **11** (110 mg, 0.37 mmol) et de  $\text{NEt}_3$  (62  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol) dans le THF (9.2 mL) est ajouté le chloroformate d'éthyle (42  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol) à  $-5^\circ\text{C}$ . La solution est agitée pendant 20 min. et le  $\text{NaBH}_4$  (56 mg, 1.48 mmol) ainsi que du MeOH (1 mL) sont ajoutés successivement. La solution est agitée à  $-5^\circ\text{C}$  pendant 30 min. et parachevée par l'ajout solution aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) et les phases organiques sont concentrées et séchées. Le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 3:1) pour donner l'alcool allylique **3.12** (88 mg, 85%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} + 15.8$  ( $c$  1.40,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.47 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 4.42 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.15 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 2.15 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.14-0.86 (m, 13H), 0.09 (d, 6H,  $J = 3.1$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 145.8, 121.1, 118.5, 73.0, 59.5, 41.9, 26.1, 25.6, 18.5, 14.8, 12.1, -4.3, -4.7; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3470, 2961, 2932, 2884, 2226, 1464, 1254, 1087, 1028; SMHR calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$ : 283.1967, trouvé: 283.1965.

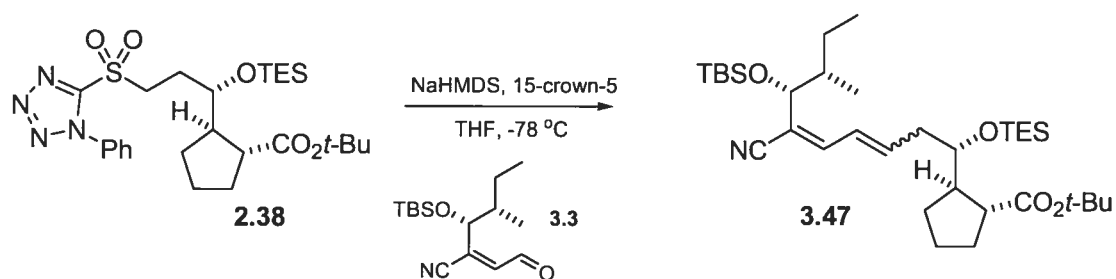
**(1*R*, 2'*S*)-2-[1-(*tert*-Butyle-diméthyle-silanyloxy)-2-méthyle-butyle]-4-oxo-but-2-*Z*-ènénitrile (3.3)**



À une solution de l'alcool allylique **3.12** (58 mg, 0.204 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) est ajouté le periodinane de Dess-Martin (341 mg, 0.818 mmol) en une portion. La suspension est ensuite agitée à t.p. pendant 15 secondes et la réaction est diluée avec de l'hexane (10 mL) et filtrée directement sur un tampon de silice. Après évaporation du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 10:1) pour donner le cyanoène **3.3** (57 mg, 100%) sous forme d'huile jaune;  $[\alpha]_{\text{D}} + 14.9$  ( $c$  1.35,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 10.1 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 6.52 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 4.74 (d, 1H,  $J = 5.88$  Hz), 1.75 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.2-0.8 (m, 15H), 0.11 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 189.2, 138.2, 136.9, 117.2, 73.6,

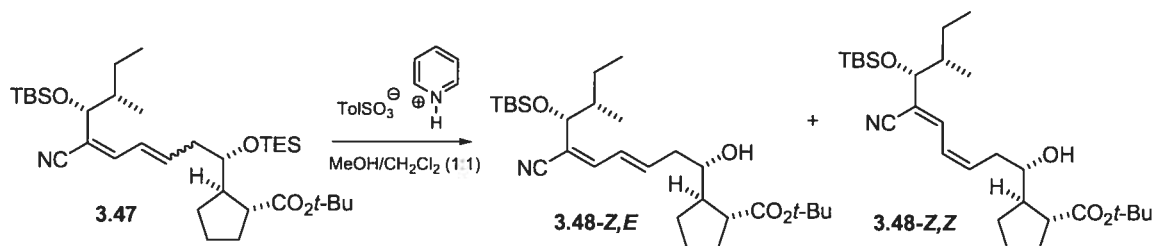
42.3, 26.0, 25.9, 18.5, 14.4, 12.1, -4.2, -4.6; ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 2932, 2883, 2860, 1688, 1472, 1255, 1091; SMHR calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$ : 281.1811, trouvé: 281.1813.

**(1*S*, 1'*R*, 2*S*, 7*R*, 8*S*)-2-[7-(*tert*-Butyle-diméthyle-silyloxy)-6-cyano-8-méthyle-1-triéthylsilyloxy-déca-3-(*Z/E*)-5-*Z*-diènyle]-cyclopentane-1'-ester *tert*-butylique (3.47)**



À une solution de la sulfone **2.38** (10 mg, 0.017 mmol) et de 15-crown-5 (5.3  $\mu\text{L}$ , 0.026 mmol) dans le THF (400  $\mu\text{L}$ ) est ajouté le NaHMDS (26  $\mu\text{L}$ , 1M dans THF, 0.044 mmol) à -78 °C. La solution jaune est agitée pendant 20 min. à -78 °C et une solution de l'aldéhyde **3.3** (5 mg, 0.017) dans le THF (300  $\mu\text{L}$ ) est ajouté au moyen d'une cannule. La solution orangée est agitée à -78 ° pendant 30 min et réchauffée à 25 °C pendant 30 min. La réaction est parachevée par l'addition de  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) et la phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair éclair (hexanes-EtOAc, 10:1) pour donner le cyanodiène **3.47** (7.8 mg, 71%) sous forme d'huile jaune; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.00 (d, 1/7H,  $J = 12.5$  Hz), 6.71 (d, 6/7H,  $J = 11.2$  Hz), 6.36 (m, 1H), 6.12 (m, 6/7 H), 5.99 (m, 1/7H), 4.24 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.44-2.25 (m, 3H), 1.95-1.54 (m, 6H) 1.45 (s, 9H), 1.21 (s, 2H), 1.14-0.77 (m, 25 H), 0.66-0.53 (m, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

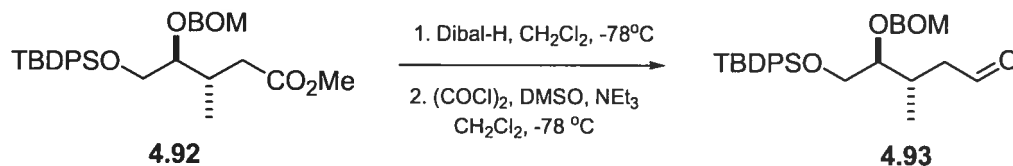
(1*S*, 1'*R*, 2*S*, 7*R*, 8*S*)-2-[7-(*tert*-Butyle-diméthyle-silanyloxy)-6-cyano-1-hydroxy-8-méthyle-déca-3-*E*, 5-*Z*-diènyle]-cyclopentane-1'-ester *tert*-butylique (3.48-*Z,E*) et (1*S*, 1'*R*, 2*S*, 7*R*, 8*S*)-2-[7-(*tert*-Butyle-diméthyle-silanyloxy)-6-cyano-1-hydroxy-8-méthyle-déca-3-*Z*, 5-*Z*-diènyle]-cyclopentane-1'-ester *tert*-butylique (3.48-*Z,Z*)



À une solution du cyanodiène 3.47 (3:1 *E/Z*) (5 mg, 0.082 mmol) dans un mélange MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) (1 mL) est ajouté quelques grains de PPTS. La solution est agitée à t.p pendant 20 minutes et parachevée par l'ajout solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) et les phases organiques sont concentrées et séchées. Le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 20:1) pour donner 3.48-*E,Z* (3 mg, 75%) et 3.48-*Z,Z* (1mg, 25%) sous forme d'huiles incolores. 3.48-*E,Z*: [α]<sub>D</sub> + 14.9 (*c* 1.35, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.74 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 6.41 (t, 1H, *J* = 14.9 et 11.2 Hz), 6.21 (m, 1H), 4.19 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 3.52 (m, 1H), 2.81 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.59 (q, 1H, *J* = 8.0 Hz), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.35-2.10 (m, 2H), 2.08-1.57 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (m, 3H), 0.96-0.80 (m, 15H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3497, 2938, 2213, 1724, 1636, 1463, 1367, 1252, 1152, 1083.; 3.48-*Z,Z*: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.03 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz), 6.42 (t, 1H, *J* = 11.5 Hz), 6.10 (q, 1H, *J* = 10.9 Hz et 7.8 Hz), 4.26 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 3.54-3.48 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.61 (q, 1H, *J* = 8.3 Hz et 8.0 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.93-1.63 (m, 5H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (m, 3H), 1.19-1.14 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 15H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

## II.7 Procédures relatives au chapitre IV

### (3*S*, 4*S*)-4-Benzoyloxyméthoxy-5-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-3-méthyle-pentanal (4.93)

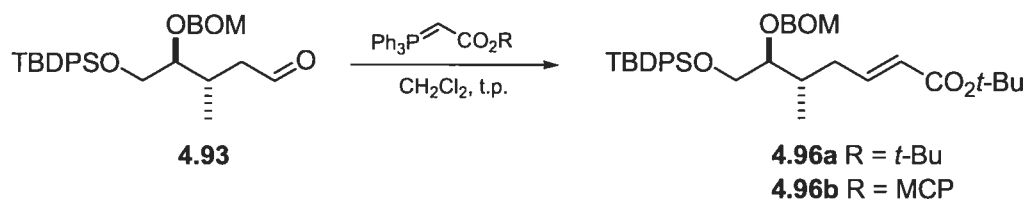


À une solution de **4.92** (1.9 g, 3.64 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) est ajouté le Dibal-H (1.5 M dans toluène, 7.3 mL, 10.9 mmol) à  $-78^\circ\text{C}$ . La solution est ensuite agitée pendant 3h à  $-78^\circ\text{C}$ , parachevée par l'ajout de MeOH (8 mL) et diluée avec EtOAc (100 mL). La solution est par la suite réchauffée à t.p. et le gel ainsi formé est filtré et lavé avec EtOAc (50 mL). Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner l'alcool correspondant (1.4 g, 80%) sous forme d'huile incolore.  $[\alpha]_{\text{D}} - 25.9$  ( $c$  1.4,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79-7.68 (m, 4H), 7.51-7.25 (m, 11H), 4.97 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.86 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.73 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.61 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.02 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.4, 136.1, 136.0, 133.9, 130.2, 130.1, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 95.3, 82.8, 70.2, 64.9, 61.1, 35.3, 32.1, 27.3, 19.6, 16.6; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3401, 2932, 2858, 1428, 1112, 1039; SM (ES $^+$ ) 515.3 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 85), 277.0 (100).

À une solution de  $(\text{COCl})_2$  (1.48 mL, 8.58 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) à  $-78^\circ\text{C}$  est ajouté le DMSO (1.2 mL, 17.16 mmol). La solution est agitée pendant 15 min et l'alcool obtenu ci-haut (1.41 g, 2.86 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) est ajouté gouttes-à-gouttes. La solution résultante est agitée pendant 30 min et  $\text{NEt}_3$  (3.98 mL, 28.6 mmol) est ajouté puis la réaction est agitée pendant 20 min et neutralisée par l'ajout d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution de HCl 2% (50 mL) suivi d'une solution saturée de NaCl (50 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner l'aldéhyde **4.93** (1.34 g,

96%) sous forme d'huile incolore.  $[\alpha]_D -23.9$  ( $c$  1.7,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.78 (s, 1H), 7.81-7.68 (m, 4H), 7.55-7.25 (m, 11H), 4.88 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.78 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.66 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.56 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 3.93-3.72 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.73-2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 1.07 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 202.6, 138.3, 136.1, 136.0, 133.7, 130.3, 128.8, 128.2, 128.1, 128.0, 95.0, 82.2, 70.3, 64.3, 47.4, 30.3, 27.3, 19.7, 17.6; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2932, 2858, 1725, 1428, 1112, 1040; SM (ES $^+$ ) 513.3 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100), 282.0 (85).

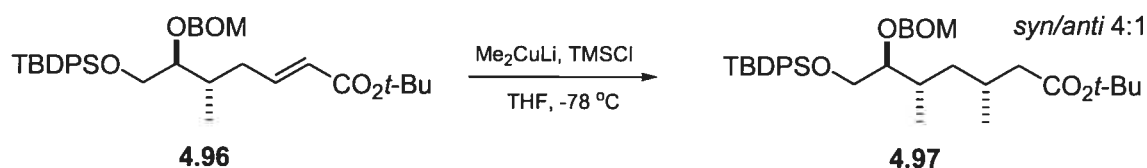
**(5*S*, 6*S*)-6-Benzyloxyméthoxy-7-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-5-méthyle-hept-2-énoate de *tert*-butyle (4.96a)**



À une solution de l'aldéhyde **4.93** (1.34 g, 2.73 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) est ajouté le  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2t\text{-Bu}$  (1.54 g, 4.09 mmol). La solution est agitée pendant 13h, puis évaporée. Le résidu est trituré avec un mélange hexanes- $\text{Et}_2\text{O}$  (75:25, 100 mL) et la suspension beige est filtrée sur un tampon de Celite<sup>®</sup> pour retirer la  $\text{PPh}_3=\text{O}$ . Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes- $\text{EtOAc}$ , 95:5) pour donner l'énoate **4.96** (1.46 g, 91%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D -11.6$  ( $c$  0.78,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.77-7.66 (m, 4H), 7.49-7.24 (m, 11H), 6.93-6.80 (m, 1H), 5.79 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 4.99 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.79 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.65 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 4.55 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 0.96 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 166.3, 147.3, 138.3, 136.1, 136.0, 133.8, 130.2, 130.1, 128.8, 128.1, 128.0, 124.7, 95.2, 82.4, 80.4, 70.2, 64.5, 35.1, 34.5, 28.6, 27.3, 19.6, 16.4; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2932, 1713, 1652, 1455, 1428, 1367, 1153, 1112, 1040; SM (ES $^+$ )  $m/z$  (%) 611.4 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 15), 282.0 (100); SMHR calculé pour  $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{Si}$ : ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 589.3349, trouvé: 589.3364.

**(5*S*, 6*S*)-6-Benzyloxyméthoxy-7-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-5-méthyle-hept-2-enoate de 1-méthyle-cyclopentyle (4.96b)** À une solution de l'aldéhyde **4.93** (1.0 g, 2.02 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) est ajouté le Ph<sub>3</sub>P=C(H)CO<sub>2</sub>MCP (1.6 g, 4.04 mmol). La solution est agitée pendant 15h, puis évaporée. Le résidu est trituré avec un mélange hexanes-Et<sub>2</sub>O (75:25, 100 mL) et la suspension beige est filtrée sur un tampon de Celite® pour retirer la PPh<sub>3</sub>=O. Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 95:5) pour donner l'ènoate **4.96b** (1.07 g, 86%) sous forme d'huile incolore; [α]<sub>D</sub> +11.6 (*c* 0.47, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 7.94-7.80 (m, 4H), 7.42-7.22 (m, 11H), 6.00 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz), 4.90 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.74 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.63 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 4.55 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 3.89 (dd, 1H, *J* = 6.6 et 10.8 Hz), 3.81 (dd, 1H, *J* = 6.6 et 10.8 Hz), 3.63 (q, 1H, *J* = 4.3 et 10.6 Hz), 2.34 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.70 (m, 7H), 1.50 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm) 172.7, 166.2, 147.2, 147.0, 138.6, 136.4, 136.0, 135.9, 133.8, 130.1, 128.6, 128.1, 128.0, 127.8, 124.5, 95.3, 89.6, 82.2, 70.1, 64.5, 39.5, 35.1, 34.5, 30.9, 27.0, 26.8, 26.6, 24.6, 24.1, 19.5, 16.2; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2960, 1713, 1653, 1472, 1428, 1168, 1112, 1040 ; SM (FAB+) 613.3 (M - H<sup>+</sup>, 10).

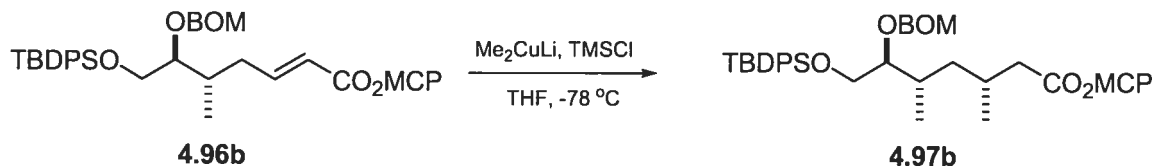
**(3*R* 5*S*, 6*S*)-6-Benzyloxyméthoxy-7-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5-diméthyle-heptanoate de *tert*-butyle (4.97 avec son isomère mineur *anti*)**



À une suspension de CuI (10.3 g, 54.3 mmol) dans du THF sec (400 mL) est ajouté le MeLi·LiBr (1.5*M* dans le Et<sub>2</sub>O, 72.4 mL, 108.6 mmol) à -20 °C. La suspension incolore est agitée pendant 30 min en réchauffant à 0 °C puis refroidie à nouveau à -78 °C. Ensuite sont ajoutés successivement le TMSCl (16.5 mL, 130.3 mmol) et l'ènoate **4.96** (6.39 g, 10.86 mmol) dans du THF (50 mL). Le mélange est ensuite agité pendant 3h à -78 °C et parachevé par l'addition d'une solution tampon de NH<sub>4</sub>Cl-NH<sub>4</sub>OH (1:1) (200 mL). La solution résultante est agitée à t.p. jusqu'à ce que celle-ci devienne bleue (approx. 30

min). La phase aqueuse est dissoute avec de l'Et<sub>2</sub>O (500 mL) puis extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 200 mL) La phase organique est lavée avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (200 mL), puis avec une solution saturée de NaCl (200 mL) et ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 95:5) pour donner l'ester **4.97** (6.09 g, 93%, 4:1 *syn/anti*) sous forme d'huile incolore; [α]<sub>D</sub> – 20.3 (*c* 0.91, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.88-7.65 (m, 4H), 7.53-7.20 (m, 11H), 4.99 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.88 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.75 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 4.62 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 3.93-3.59 (m, 3H), 2.35 (dd, 1H, *J* = 4.1, 14.4 Hz), 2.26-1.82 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.40 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.05-0.85 (m, 6H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.1, 172.9 (min), 138.5, 136.1, 136.0, 133.9, 130.2, 130.1, 128.8, 128.2, 128.1, 128.0, 95.3, 83.3 (min), 82.8, 80.4, 70.0, 64.6, 44.6 (min), 42.6, 34.8, 34.2 (min), 32.7, 32.3 (min), 28.6, 27.3, 21.3, 19.6, 19.5 (min), 16.5, 15.9 (min); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3071, 2961, 1960, 1890, 1825, 1728, 1590, 1159, 1112, 1041; SM (ES<sup>+</sup>) 627.4 (M + Na<sup>+</sup>, 44), 543.4 (50), 282.3 (56).

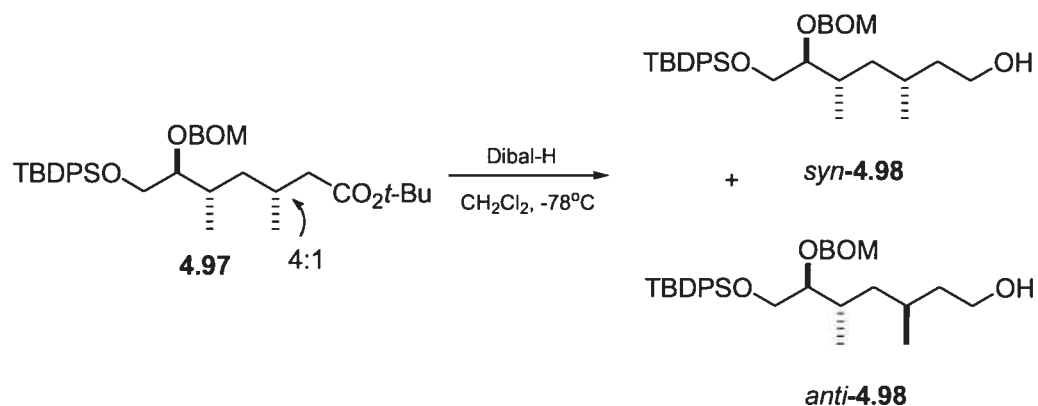
**(3R 5S, 6S)-6-Benzyloxyméthoxy-7-(tert-butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5-diméthyle-heptanoate de 1-méthyle-cyclopentyle (4.97b avec son isomère mineur anti)**



À une suspension de CuI (1.67 g, 8.78 mmol) dans du THF sec (27 mL) est ajouté le MeLi·LiBr (1.5M dans l'Et<sub>2</sub>O, 11.7 mL, 17.56 mmol) à -20 °C. La suspension incolore est agitée pendant 30 min en réchauffant à 0 °C puis refroidie à nouveau à -78 °C. Ensuite sont ajoutés successivement le TMSCl (3.33 mL, 26.2 mmol) et l'énolate **4.96b** (0.9 g, 1.46 mmol) dans du THF (9 mL). Le mélange est ensuite agité pendant 3h à -78 °C et parachevé par l'addition d'une solution tampon de NH<sub>4</sub>Cl-NH<sub>4</sub>OH (1:1) (50 mL). La solution résultante est agitée à t.p. jusqu'à ce que celle-ci devienne bleue (approx. 30 min). La phase aqueuse est dissoute avec de l'Et<sub>2</sub>O (50 mL) puis extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL) La phase organique est lavée avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (80 mL),

puis avec une solution saturée de NaCl (200 mL) et ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 95:5) pour donner l'ester **4.97b** (804 mg, 87%, 8:1 *syn/anti*) sous forme d'huile incolore; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> - 20.4 (*c* 0.23, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.00-7.78 (m, 4H), 7.48-7.08 (m, 11H), 5.04 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.84 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.72 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 4.59 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 4.03 (dd, 1H, *J* = 6.6 et 10.8 Hz), 3.94 (dd, 1H, *J* = 6.6 et 10.8 Hz), 3.682 (q, 1H, *J* = 4.3 et 10.6 Hz), 2.39 (dd, 1H, *J* = 5.1, 14.3 Hz), 2.25 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.98 (dd, 1H, *J* = 8.4, 14.2 Hz), 1.75 (m, 2H), 1.66 (m, 5H), 1.07 (m, 3H), 1.27 (m, 9H), 1.14 (m, 1H), 1.07 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 173.3, 173.0 (min), 138.5, 136.1, 136.0, 133.9, 130.1, 130.0, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 95.3, 89.9, 83.3 (min), 82.8, 70.0, 64.6, 44.6 (min), 42.4, 39.8, 39.6, 39.4, 32.7, 32.4 (min), 28.6, 28.4 (min), 27.3, 24.8, 24.2, 21.2, 19.6, 19.2 (min), 16.4, 15.9 (min); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2932, 1730, 1428, 1112, 1040; SM (FAB+) *m/z* (%) 629.6 (M - H<sup>+</sup>, 10).

**(3*R* 5*S*, 6*S*)-6-Benzoyloxyméthoxy-7-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5-diméthyle-heptan-1-ol (*syn*-**4.98**) et (*anti*-**4.98**) (à partir de **4.97**)**

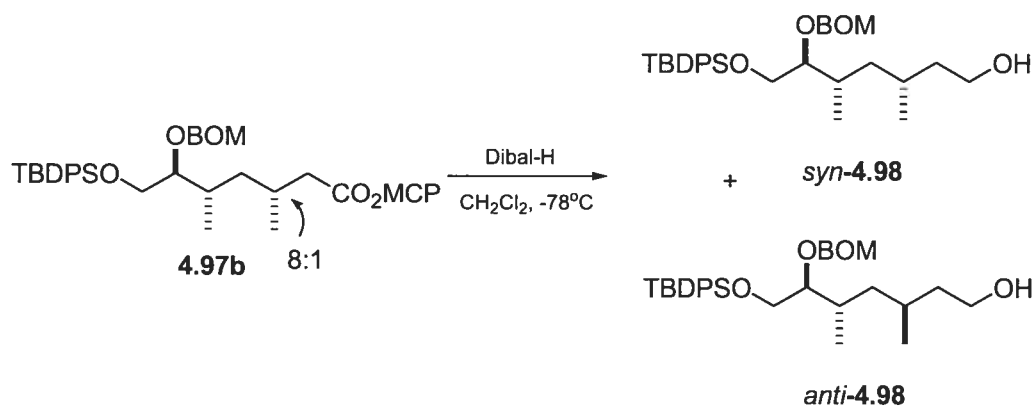


À une solution de **4.97** (14.3 g, 23.7 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) est ajouté le Dibal-H (1.5 M dans toluène, 95.0 mL, 143.0 mmol) à -78 °C. La solution est ensuite agitée pendant 3h à -78 °C, parachevée par l'ajout de MeOH (95 mL) et diluée avec EtOAc (200 mL). La solution est par la suite réchauffée à t.p. et le gel ainsi formé est filtré et lavé avec EtOAc (500 mL). Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner *syn*-**4.98** (6.54 g, 51.6%) un



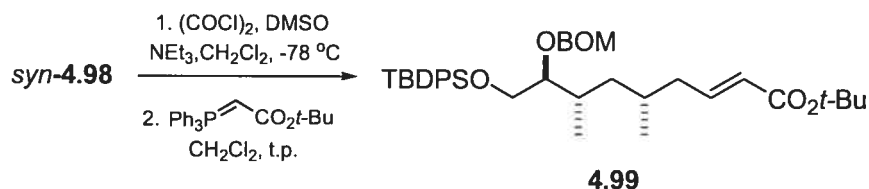
mélange 1:1 de *syn*-**4.98** et *anti*-**4.98** (2.22 g, 17.5%) et *anti*-**4.98** (1.77g, 13.9%) sous forme d'huiles incolores; données physiques de *syn*-**4.98**:  $[\alpha]_D - 23.4$  ( $c$  0.81,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.74-7.65 (m, 4H), 7.52-7.23 (m, 11H), 4.97 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.86 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.72 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 4.54 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 3.86-3.51 (m, 5H), 1.98 (bs, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.56-1.32 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.02 (m, 1H), 0.96-0.84 (m, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.4, 136.1, 136.0, 133.9, 133.8, 130.2, 130.1, 128.8, 128.2, 128.1, 128.0, 95.2, 82.8, 69.4, 64.6, 61.4, 40.4, 34.3, 32.7, 27.6, 27.3, 21.1, 19.6, 16.5; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3430, 3071, 2957, 2868, 1960, 1890, 1584, 1472, 1428, 1112, 1041; SM (ES $^+$ ) 557.4(M + Na $^+$ , 100).

**(3*R* 5*S*, 6*S*)-6-Benzyloxyméthoxy-7-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5-diméthyleheptan-1-ol (*syn*-**4.98**) et (*anti*-**4.98**) (à partir de **4.97b**)**



À une solution de **4.97** (1 g, 1.58 mmol) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) est ajouté le Dibal-H (1.5 M dans toluène, 7.0 mL, 10.38 mmol) à  $-78^\circ\text{C}$ . La solution est ensuite agitée pendant 6h à  $-78^\circ\text{C}$ , parachevée par l'ajout de MeOH (7 mL), et diluée avec EtOAc (20 mL). La solution est par la suite réchauffée à t.p. et le gel ainsi formé est filtré et lavé avec EtOAc (150 mL). Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner *syn*-**4.98** (550 mg, 65%) un mélange 1:1 de *syn*-**4.98** et *anti*-**4.98** (100 mg, 12%) et *anti*-**4.98** (25 mg, 3%) sous forme d'huiles incolores; Données physiques de *syn*-**4.98** identiques à celles ci-haut.

**(3*R* 5*S*, 6*S*)-8-Benzyloxyméthoxy-9-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-5,7-diméthyle-non-2-énoate de *tert*-butyle (4.99)**

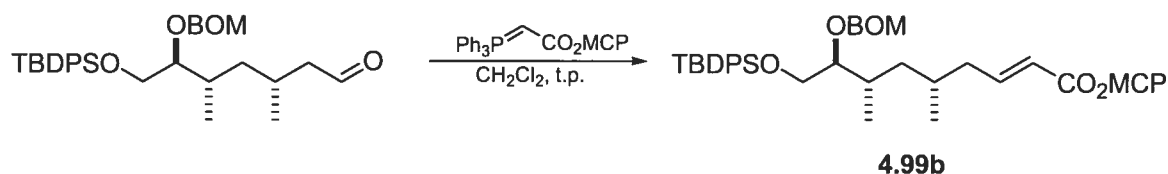


À une solution de  $(\text{COCl})_2$  (4.2 mL, 24.5 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) est ajouté le DMSO (3.42 mL, 49.0 mmol) à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . La solution est par la suite agitée pendant 15 min et l'alcool *syn*-4.98 (5.35 g, 10.0 mmol) en solution dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) est ajouté gouttes-à-gouttes. La solution résultante est agitée pendant 30 min et  $\text{NEt}_3$  (7.0 mL, 50.3 mmol) est ajouté puis la réaction est agitée pendant 20 min à  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  et neutralisée par l'ajout d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution de HCl 2% (50 mL) suivi d'une solution saturée de NaCl (50 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner l'aldéhyde correspondant (4.5 g, 88%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} - 20.4$  ( $c$  0.80,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.72 (s, 1H), 7.82-7.66 (m, 4H), 7.51-7.25 (m, 11H), 4.95 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.84 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.69 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 4.59 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.16 (s, 11H), 1.04-0.88 (m, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 203.2, 136.1, 136.0, 133.9, 130.2, 130.1, 128.8, 128.2, 128.0, 95.3, 82.6, 70.0, 64.4, 50.6, 39.9, 32.7, 27.3, 26.3, 21.5, 19.6, 16.5; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2931, 1725, 1472, 1428, 1112, 1040; SM (ES $^+$ ) 555.3 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100), 282.2 (41).

À une solution de l'aldéhyde obtenu ci-haut (10.2 g, 19.1 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (170 mL) est ajouté le  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2t\text{-Bu}$  (10.79 g, 28.68 mmol). La solution est agitée pendant 12h, puis évaporée. Le résidu est trituré avec un mélange hexanes-Et $_2$ O (75:25, 250 mL) et la suspension beige est filtrée sur un tampon de Celite<sup>®</sup> pour retirer la  $\text{PPh}_3=\text{O}$ . Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 95:5) pour donner l'énoate 4.99 (10.8 g, 90%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} - 15.7$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.83-7.67 (m,

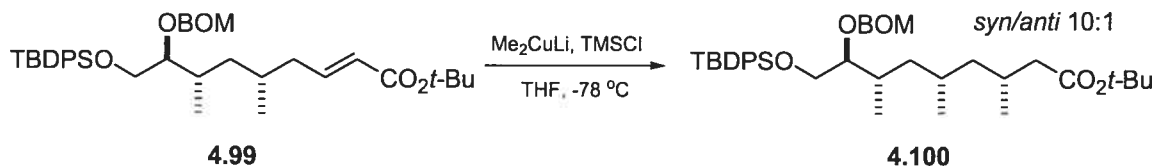
4H), 7.52-7.23 (m, 11H), 6.88 (m, 1H), 5.78 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 4.96 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.86 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.72 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 4.61 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 3.89-3.57 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.39 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 1.00-0.85 (m, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 166.3, 147.1, 138.5, 136.1, 136.0, 133.9, 130.2, 130.0, 128.8, 128.1, 127.9, 124.7, 95.2, 82.6, 80.3, 69.9, 64.5, 40.1, 38.9, 32.7, 30.6, 28.6, 27.3, 20.8, 19.6, 16.5; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2931, 1713, 1652, 1428, 1367, 1155, 1112, 1040; SM (ES+) 653.3 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100), 352.1 (25).

**(3*R* 5*S*, 6*S*)-8-Benzyloxyméthoxy-9-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-5,7-diméthyle-non-2-énoate de 1-méthyle-cyclopentyle (4.99b)**



À une solution de l'aldéhyde obtenu ci-haut (300 mg, 0.56 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) est ajouté le  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{MCP}$  (0.45 g, 1.12 mmol). La solution est agitée pendant 12h, puis évaporée. Le résidu est trituré avec un mélange hexanes- $\text{Et}_2\text{O}$  (75:25, 15 mL) et la suspension beige est filtrée sur un tampon de Celite<sup>®</sup> pour retirer la  $\text{PPh}_3=\text{O}$ . Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes- $\text{EtOAc}$ , 95:5) pour donner l'ènoate **4.99b** (300 mg, 81%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} - 17.5$  ( $c$  0.29,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.90 (m, 4H), 7.47-7.01 (m, 12H), 5.98 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 5.05 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.86 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.75 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 4.61 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 4.01 (dd, 1H,  $J = 6.6$  et 10.8 Hz), 3.90 (dd, 1H,  $J = 4.3$  et 10.8 Hz), 3.77 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.70 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.01 (m, 1H), 0.93 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 0.83 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm) 166.2, 147.0, 138.8, 136.04, 136.02, 133.9, 130.1, 130.0, 128.6, 128.1, 128.0, 127.8, 124.5, 95.3, 89.6, 82.6, 69.8, 64.5, 40.0, 39.5, 38.9, 32.6, 30.5, 27.0, 26.6, 24.6, 20.5, 19.4, 16.2; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2957, 1714, 1653, 1428, 1170, 1113, 1040; SM (FAB+) 657.2 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100).

**(3*R* 5*S*, 7*S*, 8*S*)-8-Benzyloxyméthoxy-9-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5,7-triméthyle-nonanoate de *tert*-butyle (4.100)**

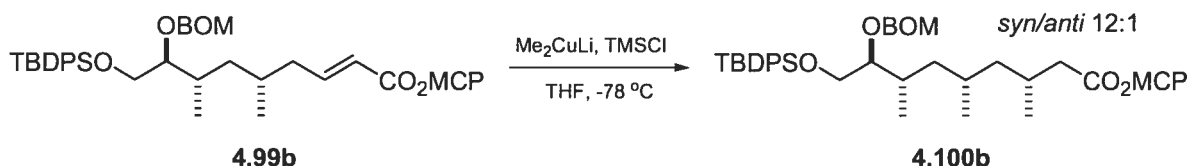


**-Réactions effectuées en parallèle-**

À deux suspensions de CuI (8.68 g, 45.6 mmol), (10.41 g, 54.68 mmol) dans du THF sec (130 mL), (150 mL) est ajouté le MeLi·LiBr (1.5 M dans l'Et<sub>2</sub>O, 60.8 mL, 91.2 mmol), (1.5 M dans l'Et<sub>2</sub>O, 72.9 mL, 109.36 mmol) à -15 °C. Les suspensions incolores sont agitées pendant 30 min en réchauffant à 0 °C puis refroidies à nouveau à -78 °C. Ensuite sont ajoutés successivement le TMSCl (11.57 mL, 91.2 mmol), (13.87 mL, 109.36 mmol) et l'ènoate **4.99** (4.80 g, 7.6 mmol), (5.75 g, 9.11 mmol) dans du THF (20 mL), (25 mL). Les mélanges sont ensuite agités pendant 3h à -78 °C et parachevés par l'addition d'une solution tampon de NH<sub>4</sub>Cl-NH<sub>4</sub>OH (1:1) (120 mL pour chaque réaction). Les solutions résultantes sont agitées à t.p. jusqu'à ce que celles-ci deviennent bleues (approx. 30 min). Les deux solutions sont combinées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 500 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (200 mL), puis avec une solution saturée de NaCl (200 mL) et ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 95:5) pour donner l'ester **4.100** (9.5 g, 88%, 10:1 *syn/anti*) sous forme d'huile incolore; [α]<sub>D</sub> - 28.5 (c 0.33, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.00-7.86 (m, 4H), 7.48-7.11 (m, 11H), 5.09 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.89 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.78 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 4.62 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 4.02 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.35 (dd, 1H, *J* = 5.1, 14.3 Hz), 2.31- 2.10 (m, 2H), 2.01 (dd, 1H, *J* = 8.4, 14.3 Hz), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.50 (s, 9H + 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.06 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.02 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz + 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.2, 138.4, 136.0, 133.9, 133.8, 130.2, 130.1, 128.8, 128.3, 128.1, 128.0, 95.3, 83.0 (min), 82.7, 80.4, 64.5, 44.8 (min), 44.4, 43.5 (min), 42.8, 40.5, 32.5, 28.5, 28.3, 28.1, 27.3, 21.4, 20.9

(min), 19.6, 19.4 (min), 16.6, 16.4 (min); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 2858, 1728, 1458, 1428, 1367, 1257, 1156, 1113, 1041; SM (ES<sup>+</sup>) 669.4 (M + Na<sup>+</sup>, 100).

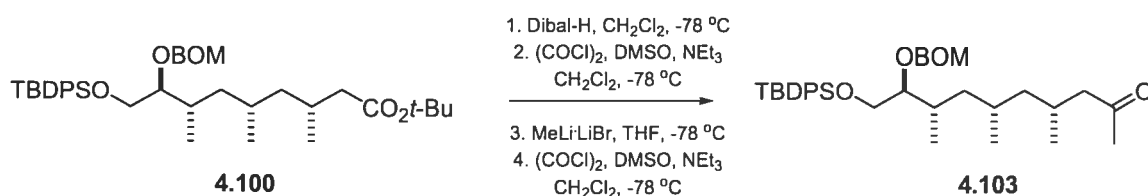
**(3*R* 5*S*, 7*S*, 8*S*)-8-Benzyloxyméthoxy-9-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5,7-triméthyle-nonanoate de 1-méthyle-cyclopentyle (4.100b).**



À une suspension de CuI (266 mg, 1.39 mmol) dans du THF sec (4.3 mL) est ajouté le MeLi·LiBr (1.5M dans le Et<sub>2</sub>O, 1.86 mL, 2.79 mmol) à -20 °C. La suspension incolore est agitée pendant 30 min en réchauffant à 0 °C puis refroidie à nouveau à -78 °C. Ensuite sont ajoutés successivement le TMSCl (0.53 mL, 4.19 mmol) et l'énolate **4.99b** (153 mg, 0.23 mmol) dans du THF (1.4 mL). Le mélange est ensuite agité pendant 3h à -78 °C et parachevé par l'addition d'une solution tampon de NH<sub>4</sub>Cl-NH<sub>4</sub>OH (1:1) (5 mL). La solution résultante est agitée à t.p. jusqu'à ce que celle-ci devienne bleue (approx. 30 min). La phase aqueuse est dissoute avec de l'Et<sub>2</sub>O (10 mL) puis extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) La phase organique est lavée avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (25 mL), puis avec une solution saturée de NaCl (25 mL) et ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 95:5) pour donner l'ester **4.100b** (145 mg, 92%, 12:1 *syn/syn:syn/anti*) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 22.0$  (c 0.05, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 7.93 (m, 4H), 7.50-7.12 (m, 11H), 5.08 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.90 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.76 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 4.62 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 4.04 (dd, 1H, *J* = 6.5 et 10.7 Hz), 3.96 (dd, 1H, *J* = 6.5 et 10.7 Hz), 3.89 (m, 1H), 2.35 (dd, 1H, *J* = 5.1 et 14.3 Hz), 2.32- 2.21 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (dd, 1H, *J* = 8.4 et 14.3 Hz), 1.74 (m, 2H), 1.67 (m, 6H), 1.51 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.07 (d, 3H + 1H, *J* = 6.6 Hz), 1.02 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.97 (d, 3H + 1H, *J* = 6.5 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.3, 173.1 (min), 138.5, 136.3, 133.9, 130.1, 128.1, 127.9, 95.3, 89.8, 83.0 (min), 82.7, 69.9, 64.6, 44.9 (min), 44.5, 43.6 (min), 42.7, 40.9 (min), 40.6, 39.6, 39.5, 32.6, 28.4, 28.2, 27.3, 21.4, 21.3, 19.9, 19.6

(min), 16.6, 16.4 (min); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2958 1727, 1113, 1041; SM (FAB+) 671.1 ( $\text{M} - \text{H}^+$ , 10).

**(4*R* 6*S*, 8*S*, 9*S*)-9-Benzyloxyméthoxy-10-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-4,6,8-triméthyle-décan-2-one (4.103)**



À une solution de **4.100** (3.48 g, 5.37 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (125 mL) est ajouté le Dibal-H (1.5 M dans toluène, 21.5 mL, 32.2 mmol) à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . La solution est ensuite agitée pendant 3h à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  et parachevée par l'ajout de MeOH (22 mL) et diluée avec EtOAc (200 mL). La solution est par la suite réchauffée à t.p. et le gel ainsi formé est filtré et lavé avec EtOAc (200 mL). Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1) pour donner l'alcool correspondant (2.85 g, 92%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} -24.1$  ( $c$  1.12,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.80-7.67 (m, 4H), 7.51-7.23 (m, 11H), 4.97 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.86 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.72 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 4.59 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 3.86-3.54 (m, 5H), 2.00 (bs, 1H), 1.82-1.49 (m, 3H), 1.48-1.17 (m, 4H), 1.08 (s, 9H), 1.02-0.79 (m, 12H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.4, 136.1, 136.0, 134.0, 133.9, 130.1, 130.0, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 95.3, 82.8, 69.9, 64.6, 61.5, 45.2, 40.7, 39.6, 32.7, 28.2, 27.4, 27.3, 21.6, 21.2, 19.6, 16.6; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 2930, 1461, 1428, 1379, 1112, 1040; SM (ES+) 599.3 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100), 583.0 (55), 236.1 (48).

À une solution de  $(\text{COCl})_2$  (1.04 mL, 12.3 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) est ajouté le DMSO (1.70 mL, 24.7 mmol) à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . La solution est par la suite agitée pendant 15 min et l'alcool obtenu ci-haut (2.85 g, 4.9 mmol) en solution dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) est ajouté gouttes-à-gouttes. La solution résultante est agitée pendant 30 min et  $\text{NEt}_3$  (6.8 mL, 49.4 mmol) est ajouté puis la réaction est agitée pendant 20 min à  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  et neutralisée par l'ajout d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). La phase aqueuse est

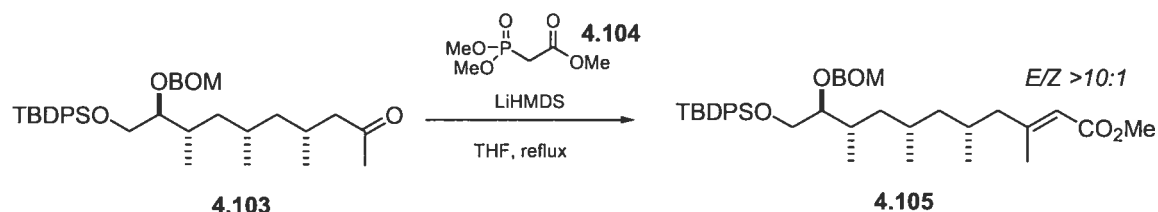
extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution de HCl 2% (50 mL) suivi d'une solution saturée de NaCl (50 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner l'aldéhyde correspondant (2.18 g, 77%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} - 23.3$  (*c* 3.16,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.79 (s, 1H), 7.87-7.77 (m, 4H), 7.54-7.32 (m, 11H), 5.05 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.93 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.79 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 4.66 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 3.92-3.77 (m, 3H), 2.44 (d, 1H,  $J = 13.1$  Hz), 2.28-2.01 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.52-1.32 (m, 2H), 1.18 (s, 9H), 1.13-0.90 (m, 12H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 203.2, 138.6, 136.1, 136.0, 134.0, 133.9, 130.3, 130.2, 128.9, 128.8, 128.2, 128.0, 95.3, 82.7, 70.0, 64.6, 50.8, 44.6, 40.5, 32.7, 28.4, 27.4, 26.2, 21.7, 21.5, 19.7, 16.8; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2931, 1726, 1428, 1112, 1040.

À une solution de l'aldéhyde obtenu ci-haut (1.56 g, 2.72 mmol) dans l' $\text{Et}_2\text{O}$  (280 mL) est ajouté le  $\text{MeLi}\cdot\text{LiBr}$  (1.5 M dans  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2.72 mL, 4.08 mmol) à  $-100$  °C, la solution est ensuite agitée à  $-78$  °C pendant 2h et neutralisée par l'ajout d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution de HCl 2% (50 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 7:3) pour donner le mélange diastéréomérique d'alcools secondaires correspondants (1.3 g, 81%) qui est utilisé directement pour l'étape suivante.

À une solution de  $(\text{COCl})_2$  (0.46 mL, 5.5 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) est ajouté le DMSO (0.76 mL, 11.0 mmol) à  $-78$  °C. La solution est par la suite agitée pendant 15 min et le mélange d'alcools obtenu ci-haut (1.3 g, 2.2 mmol) en solution dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) est ajouté gouttes-à-gouttes. La solution résultante est agitée pendant 30 min et  $\text{NEt}_3$  (3.0 mL, 22.0 mmol) est ajouté. La réaction est agitée pendant 20 min à  $-70$  °C et neutralisée par l'ajout d'une solution sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution de HCl 2% (40 mL) suivi d'une solution saturée de NaCl (40 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1) pour donner la cétone **4.103** (1.02 g, 80%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}}$

– 26.1 (*c* 1.68, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.83-7.67 (m, 4H), 7.52-7.24 (m, 11H), 5.00 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.89 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.75 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 4.62 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 3.95-3.57 (m, 3H), 2.45 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz), 2.14 (m, 4H), 2.03 (bs, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.06-0.83 (m, 12H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 209.4, 138.4, 136.1, 133.9, 133.8, 130.2, 130.1, 128.8, 128.2, 128.1, 128.0, 95.3, 82.6, 69.9, 64.5, 50.9, 44.6, 40.5, 32.6, 30.9, 28.3, 27.3, 21.5, 19.6, 16.7; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2931, 1717, 1461, 1428, 1379, 1113, 1041; SM (ES<sup>+</sup>) 589.3 (M + H<sup>+</sup>, 90), 583.0 (55)

**(5*R* 7*S*, 9*S*, 10*S*)-10-Benzyloxyméthoxy-11-(*tert*-butyle-diphényle-silanyloxy)-3,5,7,9-tetraméthyle-undéc-2-énoate de méthyle (4.105)**

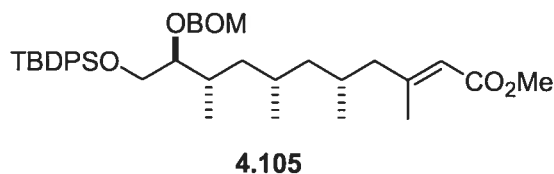


À une solution de **4.104** (0.75 g, 4.45 mmol) dans du THF sec (200 mL) est ajouté le LiHMDS (1M dans THF, 2.0 mL, 2.0 mmol) à 25 °C. Après avoir agité la solution résultante pour 20 min, **4.103** (1.05 g, 1.78 mmol) dans du THF (50 mL) est ajouté lentement *via* une canule. La réaction est ensuite portée à reflux pour 72h et parachevée par l'addition d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (100 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL) et séchée avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1) pour donner l'énoate **4.105** (1.01 g, 88%, 9:1 *E/Z*) sous forme d'huile incolore; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 7.97-7.83 (m, 4H), 7.45-7.13 (m, 11H), 6.49 (s, 1/10 H) 5.87 (s, 9/10 H), 5.04 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.86 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.73 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.60 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.00 (m, 1H), 3.94-3.77 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 1H), 1.23 (s, 9H + 1H), 1.00 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, + 1H), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, + 1H), 0.80 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 166.7, 159.4, 138.9, 136.2, 136.1, 134.0, 133.9, 130.3, 130.2, 128.7, 128.4,

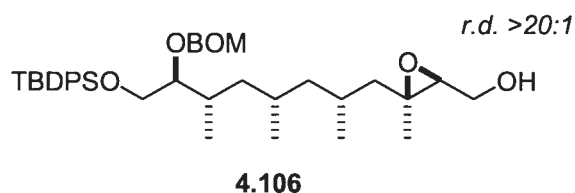


128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 117.3, 95.2, 82.5, 69.6, 64.7, 50.6, 48.5, 45.0, 40.6, 32.8, 28.6, 28.2, 27.2, 21.3, 20.7, 19.6, 18.8, 16.7; SMHR calculé pour  $C_{40}H_{57}O_5Si$  ( $M + H^+$ ): 645.3997, trouvé: 645.3975.

**(2*R*, 2'*S*, 3'*S*, 4*S*, 6*S*, 7*S*)-{3'-[7-Benzyloxyméthoxy-8-(*tert*-butyle-diphényle-silyloxy)-2,4,6-triméthyle-octyle]-3'-méthyle-oxiranyle}-méthanol (4.106)**



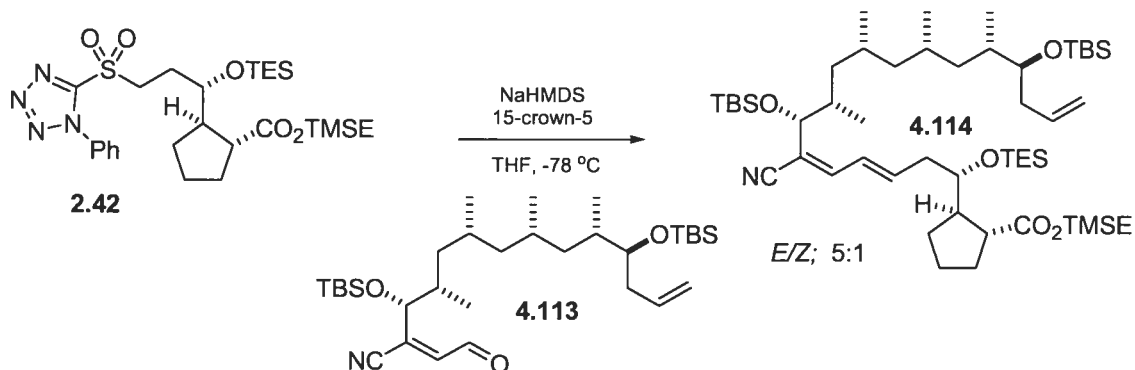
1. Dibal-H,  $CH_2Cl_2$ ,  $-78\text{ }^\circ C$   
 2. Epoxydation de Sharpless



À une solution de **4.105** (2.5 g, 3.87 mmol) dans du  $CH_2Cl_2$  (300 mL) est ajouté le Dibal-H (1.5 M dans toluène, 10.3 mL, 15.4 mmol) à  $-78\text{ }^\circ C$ . La solution est ensuite agitée pendant 2h à  $-78\text{ }^\circ C$  et parachevée par l'ajout de MeOH (10 mL) et diluée avec EtOAc (100 mL). La solution est par la suite réchauffée à t.p. et le gel ainsi formé est filtré et lavé avec EtOAc (300 mL). Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 95:5→8:2) pour donner l'alcool allylique correspondant (2.3 g, 96%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 27.7$  ( $c$  1.60,  $CHCl_3$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.83-7.68 (m, 4H), 7.52-7.24 (m, 11H), 5.43 (t, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 4.99 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.88 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.73 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 4.62 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 4.18 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz), 3.91-3.66 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.09-1.93 (bs, 1H), 1.82-1.52 (m, 7H) 1.45-1.21 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 0.95 (m, 8H), 0.84 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.9, 138.5, 136.1, 134.0, 133.9, 130.1, 130.0, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 125.5, 95.3, 82.8, 69.9, 64.6, 59.7, 47.4, 45.1, 40.7, 32.8, 28.5, 28.3, 27.3, 21.6, 21.0, 19.6, 16.7, 16.5.

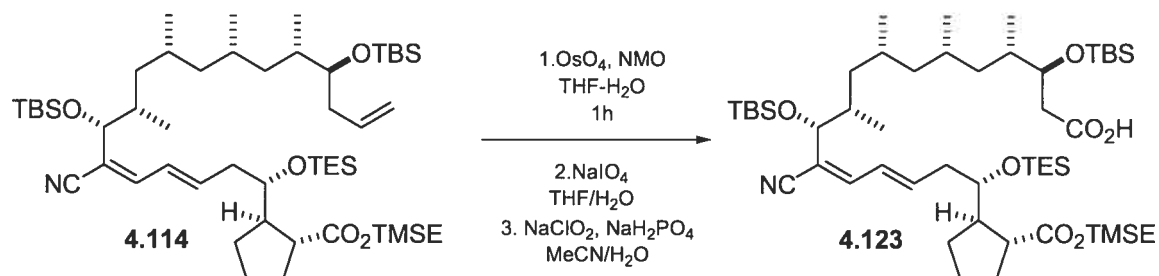
À une solution de (+) tartrate de diéthyle (64 mg, 0.311 mmol) et de tamis moléculaire de 4 Å (200 mg) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) est ajouté le Ti(*i*PrO)<sub>4</sub> (84 µL, 0.285 mmol) à -5 °C. La solution est agitée à -5 °C pendant 5 min et refroidie à -23 °C. *t*-BuOOH (5-6 M dans decane, 471 µL, 2.59 mmol) est ensuite ajouté et le mélange est agité à -23 °C pendant 30 min. L'alcool allylique obtenu ci-haut (100 mg, 0.162 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) est ajouté gouttes-à-gouttes. Après 6h à -23 °C, la réaction est parachevée par l'ajout d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). La phase aqueuse est extraire avec de l'Et<sub>2</sub>O et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner l'époxyde **4.106** (88 mg, 86%) sous forme d'huile incolore; [α]<sub>D</sub> - 15.8 (*c* 1.24, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm) 7.75 (m, 4H), 7.50-7.25 (m, 11H), 4.90 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.80 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.70 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 4.55 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 3.80 (m, 1H), 3.76 (ddd, 2H, *J* = 4.3, 11.8 et 23.5 Hz), 3.70 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H, *J* = 3.9 et 8.1 Hz), 2.01 (m, 2H), 1.80 (bs, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.35 (ddd, 1H, *J* = 4.8, 8.2, et 14.5 Hz), 1.26 (s, 3H + 1H), 1.08 (s, 9H), 1.02 (ddd, 1H, *J* = 5.9, 9.2 et 14.5 Hz), 0.90 (m, 10H), 0.78 (dd, 1H, *J* = 11.0 et 14.5 Hz); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm) 139.0, 135.9, 134.03, 134.01, 130.04, 130.02, 128.6, 128.1, 127.8, 95.3, 82.8, 69.8, 64.6, 64.3, 61.8, 60.5, 54.1, 53.9, 53.8, 53.6, 53.4, 45.6, 45.3, 40.6, 32.5, 28.0, 27.9, 27.0, 21.0, 20.8, 19.4, 16.9, 16.3; SM (ES+) 655.6 (M + Na<sup>+</sup>, 100).

(1*S*, 1'*R*, 2*S*, 7*R*, 8*S*, 10*R*, 12*S*, 14*S*, 15*S*)-2*R*-[7,15-Bis-(*tert*-butyle-diméthyle-silanyloxy)-6-cyano-8,10,12,14-tetraméthyle-1-triéthylsilanyloxy-octadéca-3*E*, 5*Z*, 17-trièneyle]-cyclopentane-1'-carboxylate de 2-triméthylesilanyl-éthyle (4.14)



À une solution de la sulfone **2.42** (55 mg, 0.092 mmol), 15-crown-5 (27  $\mu$ L, 0.138 mmol) dans du THF (2.5 mL) est ajouté le NaHMDS (1M dans THF, 138  $\mu$ L, 0.138 mmol) à -78 °C. Le mélange réactionnel jaunâtre est agité pendant et l'énal **4.113** (52 mg, 0.092 mmol) dans du THF (1.3 mL) est ajouté via une cannule à -78 °C. La solution rouge est agitée pendant 30 min à -78 °C et réchauffée à 25 °C et l'agitation est poursuivie pendant 90 min. La réaction est parachevée par l'ajout de H<sub>2</sub>O (2 mL) et d'Et<sub>2</sub>O (2 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée en NaCl (10 mL) et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 5:5) pour donner le diène **4.114** (55 mg, 66%) sous forme d'huile incolore. (*E/Z*; 5:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -7.7 (*c* 0.65, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.00 (d, 1/6H, *J* = 11.3 Hz), 6.72 (d, 5/6H, *J* = 11.3 Hz), 6.35 (m, 1H), 6.14 (m, 5/6 H), 6.00 (m, 1/6H), 5.75 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.19 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 3H), 2.18 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 3H), 1.67-1.50 (m, 6H), 1.37-1.22 (m, 3H), 1.15 (m, 2H), 1.01-0.77 (m, 42H), 0.58 (q, 6H, *J* = 8.0 Hz), 0.06-0.01 (m, 21H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 177.1, 143.5, 142.0, 136.3, 126.8, 116.8, 75.8, 74.9, 73.8, 62.9, 48.5, 46.1, 46.0, 39.9, 39.4, 37.6, 34.8, 32.1, 29.8, 27.7, 27.5, 26.4, 26.2, 26.1, 21.2, 20.6, 18.5, 17.7, 15.1, 14.9, 7.4, 5.5; IR (film, cm<sup>-1</sup>): 2956, 2885, 2220, 1729, 1462, 1379, 1252, 1162, 1074; SMHR calculé pour C<sub>52</sub>H<sub>102</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>4</sub> (M + H<sup>+</sup>): 932.6835, trouvé: 932.6864.

**(1*S*, 1'*R*, 2*S*, 7*R*, 8*S*, 10*R*, 12*S*, 14*S*, 15*S*)-2*R*-[7,15-Bis-(*tert*-butyle-diméthyle-silanyloxy)-16-carboxy-6-cyano-8,10,12,14-tetraméthyle-1-triéthylsilanyloxy hexadéca-3*E*, 5*Z*-diényl]-cyclopentane-1'-carboxylate de 2-triméthylesilanyl-éthyle (4.123)**



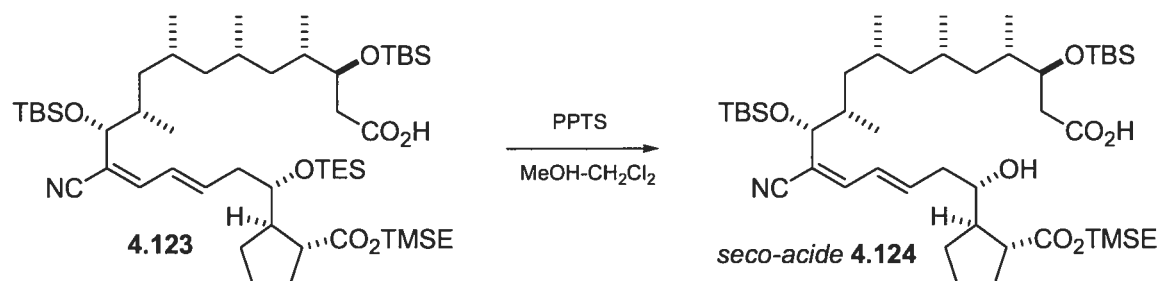
À une solution de **4.114** (200 mg, 0.21 mmol) dans un mélange acetone-H<sub>2</sub>O (8:1, 20 mL), est ajouté le OsO<sub>4</sub> (2.5% dans *t*BuOH, 1.37 mL, 0.105 mmol) à 0 °C. La solution est agitée à 0 °C pendant 5h et à t.p. pendant 1h. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 x 25 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 5:5) pour donner le diol correspondant (50 mg, 25%) sous forme d'huile incolore et **4.114** (138 mg, 70%) est récupéré.

À une solution du diol ci-haut (98 mg, 0.10 mmol) dans un mélange THF-H<sub>2</sub>O (1:1) (15 mL) est ajouté le NaIO<sub>4</sub> (107 mg, 0.05 mmol) en 5 portions à 0 °C. La solution est agitée à 0 °C pendant 5h. et à t.p. pendant 1h. La réaction est diluée avec de l'Et<sub>2</sub>O (10 mL) et une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 x 10 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée. L'aldéhyde brut obtenu est utilisé immédiatement pour la prochaine étape.

Une solution de NaClO<sub>2</sub> (pureté de 79%, 400 mg, 0.36 mmol) dans H<sub>2</sub>O (3.5 mL) est ajouté gouttes-à-gouttes (1 h) à une solution contenant l'aldéhyde brut obtenu ci-haut dissous dans MeCN (2.5 mL), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (80 mg) dans H<sub>2</sub>O (1 mL) et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (0.25 mL). La température est maintenue en dessous de 10 °C (bain de glace). La solution est

agitée pendant 6 h et parachevée avec l'addition de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (200 mg). Le mélange réactionnel est acidifié avec  $\text{HCl}$  1N (10ml) et extrait avec  $\text{EtOAc}$  (3 x 5 mL). La phase organique est lavée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), sat.  $\text{NaCl}$  (10 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes- $\text{EtOAc}$ ; 6:4) pour donner l'acide **4.123** (70 mg, 74%, 2 étapes);  $[\alpha]_D -7.5$  ( $c$  0.04,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)  $\delta$  6.74-6.71(d, 1H  $J = 11.3$  Hz), 6.35-6.25 (m, 1H), 6.18-6.05 (m, 1H), 4.12-4.10 (m, 3H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.41-2.38 (d, 2H,  $J = 9.6$  Hz), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.91-1.83(m, 1H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 5H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.12-0.82 (m, 23H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.56 (q, 9H,  $J = 8.8$  Hz), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 9H), 0.03 (t, 9H,  $J = 8.8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.8, 143.1, 141.6, 126.2, 119.2, 116.0, 74.3, 73.2, 72.8, 65.7, 48.0, 45.5, 45.3, 40.1, 39.4, 38.6, 37.1, 35.8, 31.8, 31.5, 30.2, 29.5, 27.2, 27.0, 25.7, 17.2, 15.2, 14.0, 6.8, 5.0, 0.9, -1.6, -4.6, -4.8, -4.9, -5.2.; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 2927, 2856, 2200, 1731, 1463, 1379, 1251, 1162, 1077.

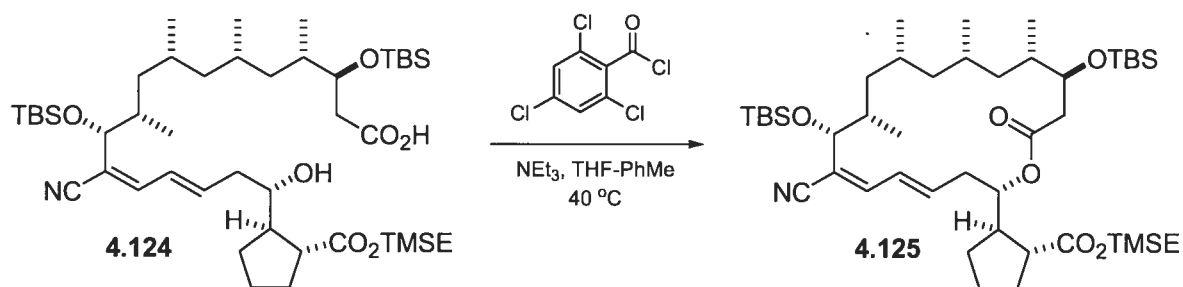
**(1S, 1'R, 2S, 2'R, 7R, 8S, 10R, 12S, 14S, 15S)-2-[7,15-Bis-(*tert*-butyle-diméthyle-silanyloxy)-16-carboxy-6-cyano-1-hydroxy-8,10,12,14-tetraméthyle-hexadéca-3E, 5Z-diényl]-cyclopentane-1'-carboxylate de 2-triméthylsilanyl-éthyle (4.124)**



À une solution de l'acide **4.123** (69 mg, 0.073 mmol) dans un mélange  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) (30 mL) est ajouté le PPTS (3 mg). Le solution est agitée pendant 2h à t.p. et parachevée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 mL) et la phase organique est extraite avec  $\text{EtOAc}$  (3 x 5 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et de  $\text{NaCl}$  (3 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes- $\text{EtOAc}$ ; 5:5) pour donner la *seco*-acide **4.124** (50 mg) suivi de l'isomère mineur *Z,Z* (10 mg) sous forme

d'huiles incolores (93% rendement total); **isomère Z,E** :  $[\alpha]_D - 15.5$  ( $c$  0.11,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.74-6.72 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz), 6.47, 6.40 (m, 1H), 6.24-6.16 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 3H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.55-3.50 (dt, 1H,  $J = 8.7$  et 3.4 Hz), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.36-2.14 (m, 1H), 2.10-2.92 (m, 1H), 1.90-0.67 (m, 30H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 177.6, 175.0, 143.2, 141.3, 126.3, 119.1, 116.2, 75.2, 73.2, 72.2, 63.3, 49.6, 48.4, 45.6, 40.8, 39.6, 38.2, 36.8, 35.8, 31.8, 30.4, 29.6, 29.5, 25.7, 25.6, 25.0, 24.5, 22.5, 20.2, 17.9, 18.0, 17.1, 15.1, 14.8, 13.9, -1.6, -4.6, -4.7, -5.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2929, 2200, 1712, 1463, 1251, 1085, 837; SM (ES+) 858.4 ( $\text{M} + \text{Na}$ , 68).

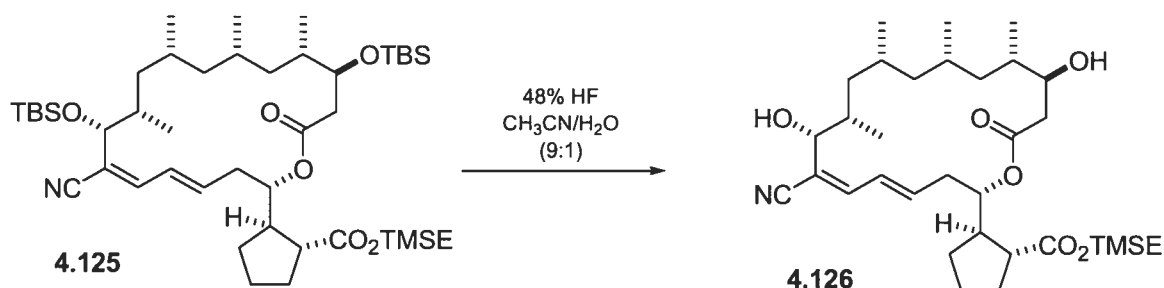
**(1'R, 1S, 2S, 2'R, 8R, 9S, 11R, 13S, 15S, 16S)-2-[8,16-Bis-(*tert*-butyle-diméthyle-silyloxy)-7-cyano-9,11,13,15-tetraméthyle-18-oxo-oxacyclooctadéca-4E,6Z-diène-2-yl]-cyclopentane-1'-carboxylate de 2-triméthylsilyl-éthyle (4.125)**



À une solution de **4.124** (50 mg, 0.61 mmol) dans du THF (20mL) est ajouté la  $\text{NEt}_3$  (156  $\mu\text{L}$ , 1.12 mmol) et le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl (92  $\mu\text{L}$ , 0.59 mmol). La solution est agitée pendant 10 min à t.p. et filtrée sur un tampon de Celite<sup>®</sup> (rinçage au THF). Le filtrat est concentré et dissout dans le toluène (50 mL). Cette solution est additionnée à l'aide d'une pompe-seringue à une solution de DMAP (116mg) dans le toluène (150ml) pendant 8 h à 40 °C. La réaction est ensuite parachevée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL) est la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 x 5 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner la macrolactone **4.125** (35mg, 73%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 33.3$  ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.75-6.73 (d, 1H,  $J = 10.7\text{Hz}$ ), 6.25,-6.22 (m, 1H), 6.18-6.15 (m,

1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 3H) 3.99-3.97 (d, 1H,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 4H), 1.81-1.69 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.37-0.78 (m 21H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.4, 171.4, 166.3, 142.6, 138.2, 127.1, 118.5, 74.6, 73.7, 73.1, 62.6, 48.1, 47.8, 45.4, 43.4, 36.9, 36.2, 35.9, 35.4, 31.4, 31.3, 29.8, 26.1, 26.0, 25.5, 25.4, 20.5, 19.9, 18.2, 18.0, 17.7, 17.4, 15.1, 14.0, -1.6, -3.6, -4.7, -5.0, -5.8; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2957, 2928, 2856, 2200, 1733, 1463, 1379, 1252, 1161, 1070, 837; SM (ES<sup>+</sup>) 818.4 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 15); SMHR calculé pour  $\text{C}_{45}\text{H}_{84}\text{NO}_6\text{Si}_3$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 818.5606, trouvé: 818.5582.

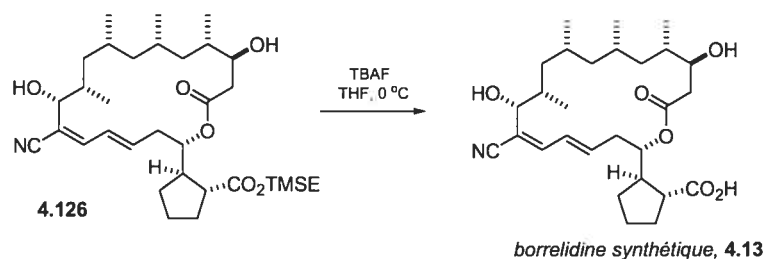
**(1'R, 1S, 2S, 2'R, 8R, 9S, 11R, 13S, 15S, 16S)-2-(7-Cyano-8,16-dihydroxy-9,11,13,15-tetraméthyle-18-oxo-oxacyclooctadéca-4,6-dien-2-yl)-cyclopentane-1'-carboxylate de 2-trim.thylsilanyl-éthyle (4.126)**



À une solution de la macrolactone **4.125** (35 mg, 0.043 mmol) dans MeCN (4 mL) est ajouté une solution de HF (3.4 mL) (*Préparée en mélangeant 8.6 mL de MeCN, 0.9 mL d' $\text{H}_2\text{O}$  et 1.5 mL de 48% aq. HF*) à 0 °C. La solution est agitée à t.p. pendant 40 h. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (3 mL) à 0°C et la phase aqueuse est extraire avec EtOAc (3 x 10 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 7:3) pour donner le diol **4.125** (18mg, 72%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} = 20.0$  ( $c$  0.035,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.82-6.93 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 6.39-6.33 (m, 1H), 6.23-6.19 (dt, 1H,  $J = 11.1, 3.9$  Hz), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 3H) 3.87-3.85 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 7H), 1.74-1.63 (m, 4H), 1.37-0.69 (m, 12H), 0.004 (m, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 176.3, 172.4,

143.8, 138.4, 126.8, 118.1, 115.7, 76.4, 72.9, 70.1, 62.9, 48.6, 47.8, 44.8, 42.9, 38.2, 37.3, 35.6, 35.1, 31.3, 29.6, 26.9, 26.1, 25.3, 20.0, 17.9, 17.5, 17.3, 14.7, -1.6; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3500, 2924, 2202, 1726, 1480, 1250; SM (ES<sup>+</sup>) 611 ( $M + \text{Na}^+$ , 22).

**(-)-Borrelidine (4.13)**

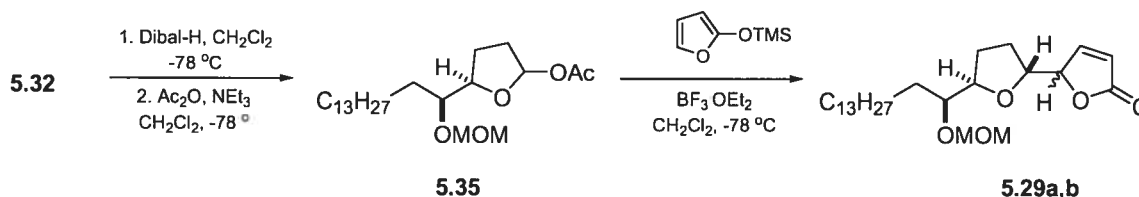


À une solution du diol **4.126** (18 mg, 0.03 mmol) dans du THF (2 mL) est ajouté le TBAF (1M dans THF, 0.3 mmol, 0.3 mL) à 0 °C. La solution est agitée à 0 °C pendant 2h et parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 mL) suivi de  $\text{HCl}$  0.5N (5mL). La phase organique est extraite avec EtOAc (3 x 10 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner la borrelidine synthétique **4.13** (14 mg, 94%) sous forme de solide microcristallin blanc;  $[\alpha]_{\text{D}} -26.7$  ( $c$  0.15, EtOH), naturelle:  $-28$  (EtOH); p.f. 143-145 °C, naturelle: 141-143 °C; RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  (ppm) 6.92 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz), 6.61 (dd, 1H,  $J = 11.3$  et 14.8 Hz), 6.34 (ddd, 1H,  $J = 4.8, 10.7$  et 15.2 Hz), 5.00 (dt, 1H,  $J = 3.3$  et 10.8 Hz), 4.20 (d, 1H,  $J = 9.8$  Hz), 3.94 (dt, 1H,  $J = 3.1$  et 10.3 Hz), 2.69 (qt, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.44 (q, 1H,  $J = 8.4$ Hz), 2.41 (dd, 1H,  $J = 2.9$  et 16.1 Hz), 2.24 (dd, 1H,  $J = 10.3$  et 16.1 Hz), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 6H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 1.06 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 1.02-0.97 (m, 2H), 0.88-0.86 (m, 9H), 0.71 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  (ppm) 174.1, 173.2, 145.4, 140.1, 128.9, 119.2, 117.2, 77.4, 73.0, 72.8, 50.2, 49.6, 47.5, 44.6, 39.0, 37.7, 37.0, 36.6, 35.9, 32.5, 30.4, 28.4, 27.6, 26.2, 20.8, 19.1, 18.6, 15.3; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3450, 2925, 2854, 2200, 1712, 1459, 1260; SMHR calculé pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{NO}_6$  ( $M + \text{H}^+$ ): 490.3168, trouvé: 490.3155. Recristallisation d'une portion avec benzène-hexanes à donné des cristaux de qualité acceptable pour une analyse par rayons-X.



## VII.8 Procédures relatives au chapitre V

(2*R*, 2'*R*, 5'*R*, 1''''*S*)-5'-(1''''-Méthoxyméthoxy-pentadécyle)-2',3',4',5'-tétrahydro-2*H*-[2,2']bifuranyl-5-one et (2*S*, 2'*R*, 5'*R*, 1''''*S*)-5'-(1''''-méthoxyméthoxy-pentadécyle)-2',3',4',5'-tétrahydro-2*H*-[2,2']bifuranyl-5-one (5.29a et 5.29b)



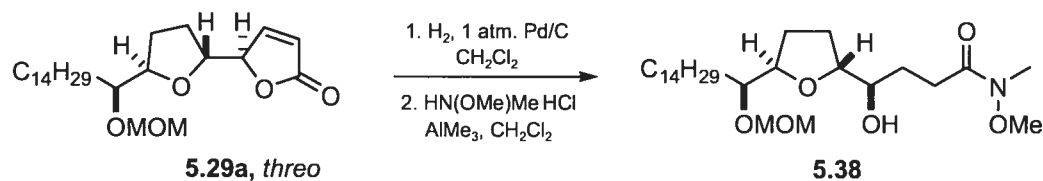
À une solution de la lactone **5.32** (3.0 g, 8.41 mmol) dans du Et<sub>2</sub>O (84 mL) est ajouté le Dibal-H (1.5 M dans toluène, 6.17 mL, 9.25 mmol) à -78 °C. La solution est ensuite agitée pendant 1h à -78 °C et Dibal-H (0.56 mL, 0.1 équivalent) est ajouté à nouveau. La solution est agitée pendant 2h supplémentaires et parachevée par l'ajout de MeOH (6.7 mL) et diluée avec Et<sub>2</sub>O (100 mL). La solution est par la suite réchauffée à t.p. et le gel ainsi formé est filtré et lavé avec EtOAc (3 x 50 mL). Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner le lactol correspondant (2.24 g, 74%) sous forme d'huile incolore.

À une solution du lactol obtenu ci-haut (2.24 g, 6.24 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) est ajouté successivement la Et<sub>3</sub>N (1.73 mL, 12.5 mmol), Ac<sub>2</sub>O (0.71 mL, 7.48 mmol) et DMAP (76 mg, 0.6 mmol). La solution est agitée pendant 1h à t.p. et directement évaporée. Le résidu obtenu purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner le lactol acétylé **5.35** (2.42 g, 97%) sous forme d'huile incolore.

À une solution de **5.35** (2.42 g, 6.04 mmol) et TMSOF (1.49 mL, 9.06 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) est ajouté lentement le BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.61 mL, 4.83 mmol) à -78 °C. La solution jaune est ensuite agitée pendant 4h à -78 °C et parachevée par l'addition d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL). La solution est réchauffée à t.p. et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 x 20 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1) pour

donner le buténolide **5.29a** (1.18 g, 46%), un mélange de **5.29a** et **5.29b** (326 mg, 13%) et **5.29b** (811 mg, 32%) pour un rendement combiné de 91%; Données pour **5.29a**:  $[\alpha]_D + 32.1$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.40 (dd, 1H, *J* = 1.5 et 5.7 Hz), 6.17 (dd, 1H, *J* = 2.1 et 5.7 Hz), 5.02-5.04 (m, 1H), 4.71 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz), 4.62 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz), 4.22-4.27 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.84-2.01 (m, 3H), 1.24-1.46 (m, 26H), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ 172.9, 153.4, 122.7, 96.7, 84.9, 82.9, 78.4, 77.7, 55.6, 31.9, 31.6, 29.6, 29.5, 29.3, 27.8, 25.8, 25.6, 22.7, 14.1; IR (film, cm<sup>-1</sup>): 2925, 2854, 1788, 1759, 1467, 1309, 1156, 1076, 1037; SM (ES<sup>+</sup>) 442.5 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 100).

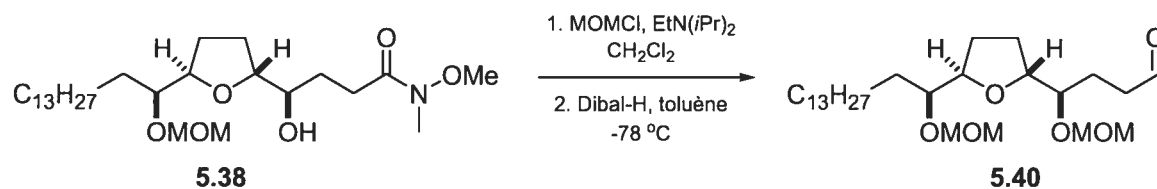
**(4*R*, 2'*R*, 5'*R*, 1''*S*)-*N*-Méthoxy-4-méthoxyméthoxy-4-[5'-(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyle)-tétrahydro-furan-2'-yl]-*N*-méthyle-butyramide (**5.38**)**



À une solution de la lactone **5.29a** (811 mg, 1.9 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) est ajouté le Pd/C (143 mg). La suspension est ensuite agitée sous une atmosphère d'hydrogène (1 atm) pendant 15h. Le mélange réactionnel est filtré sur un tampon de Celite<sup>®</sup> et le filtrat est évaporé pour donner la lactone **5.36** (645 mg, 80%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D -55.0$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 4.76 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 4.64 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 4.46 (ddd, 1H, *J* = 2.6, 5.2 et 7.9 Hz), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.68 (ddd, 1H, *J* = 7.1, 10.0 et 17.5 Hz), 2.44 (ddd, 1H, *J* = 6.3, 10.0 et 17.5 Hz), 2.14-2.32 (m, 2H), 1.84-2.05 (m, 4H), 1.15-1.47 (m, 26H), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ 177.6, 96.7, 82.6, 81.2, 80.8, 78.4, 55.7, 31.9, 31.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 28.2, 27.9, 26.2, 25.6, 24.7, 22.7, 14.1; IR (film, cm<sup>-1</sup>): 2926, 2855, 1782, 1466, 1373, 1323, 1266, 1166, 1101, 1042; SMHR calculé pour C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>O<sub>5</sub> (M + H<sup>+</sup>): 427.3423, trouvé: 427.3410.

À une solution de NHMe(OMe)HCl (292 mg, 3.0 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) est ajouté le AlMe<sub>3</sub> (1.5 mL, 2M dans toluène, 3.0 mmol) à 0 °C. La suspension est agitée pendant 30 min à 0 °C suivi de 30 min à t.p. La lactone **5.36** (645 mg, 1.5 mmol) est ensuite ajoutée à 0 °C et la solution est agitée pendant 3h à 0 °C. La réaction est parachevée par l'addition de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) et la phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). La phase organique est séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (EtOAc) pour donner l'amide **5.38** (616 mg, 84%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 1.2$  (*c* 1.45, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 4.76 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 4.64 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 3.93-3.98 (m, 1H), 3.79 (td, 1H, *J* = 6.3 et 8.1 Hz), 3.65-3.70 (m, 4H), 3.43 (ddd, 1H, *J* = 2.6, 6.5 et 9.4 Hz), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.69 (bs, 1H), 2.63 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz), 1.78-2.03 (m, 4H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.23-1.49 (m, 26H), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ 174.5, 96.6, 82.7, 81.5, 78.3, 73.4, 61.1, 55.6, 31.8, 31.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 28.3, 27.9, 26.7, 25.6, 22.6, 14.1; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3467, 2925, 2855, 1667, 1466, 1416, 1384, 1305, 1150, 1103, 1038; SM (ES+) 510.4 (M + Na<sup>+</sup>, 100).

**(4*R*, 2'*R*, 5'*R*, 1''*S*)- 4-Méthoxyméthoxy-4-[5'-(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl]-butyraldéhyde (5.40)**

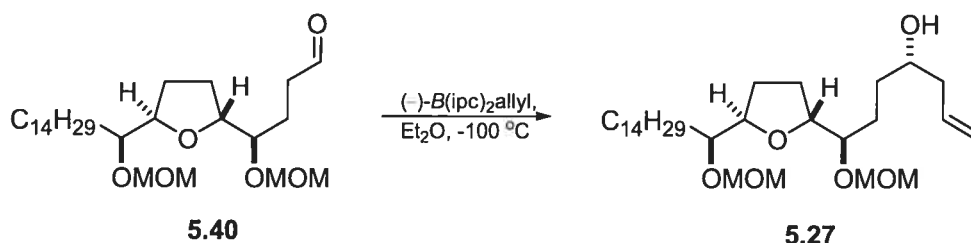


À une solution de l'amide **5.38** (3.4 g, 6.97 mmol), NEt(iPr)<sub>2</sub> (15 mL, 86.1 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) est ajouté le MOMCl (3.3 mL, 43.06 mmol). La solution est ensuite agitée pendant 96h à t.p. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (40 mL). La phase aqueuse est extraire avec EtOAc (3 x 50 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 2:1) pour donner l'amide protégé correspondant (3.71 g, quant) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D + 10.4$  (*c* 1.09, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4.83 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.78 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 4.68 (d, 1H, *J* =

6.8 Hz), 4.65 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 3.93-3.99 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 4H), 3.52 (ddd, 1H,  $J = 3.7, 6.6$  et  $10.0$  Hz), 3.40 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.52-2.66 (m, 2H), 1.80-2.02 (m, 4H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.20-1.50 (m, 26H), 0.88 (t, 3H,  $J = 6.7$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta$  174.4, 96.9, 96.7, 82.0, 81.4, 79.3, 78.7, 61.1, 55.8, 55.7, 31.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.3, 28.7, 27.8, 26.6, 26.0, 25.5, 22.7, 14.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3079, 2979, 2941, 1778, 1642, 1459, 1422, 1386, 1356, 1281, 1182, 1123, 1063; SM (ES+) 554.6 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100).

À une solution de l'amide obtenu ci-haut (1 g, 1.88 mmol) dans le THF (18 mL) est ajouté le Dibal-H (1.75 mL, 1.5M dans THF, 2.63 mmol) à  $-78$  °C. La solution est agitée pendant 2h à  $-78$  °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de tartrate de potassium-sodium (20 mL) et la solution est agitée jusqu'à l'apparition de deux phases claires. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3x50 mL) et la phase organique est séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 7:3) pour donner l'aldéhyde **5.40** (804 mg, 90%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} + 13.9$  ( $c$  1.4,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  9.76 (t, 1H,  $J = 1.3$  Hz), 4.78 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.73 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 4.62 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 4.61 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.35 (s, 6H), 2.57 (dt, 2H,  $J = 1.3$  et  $7.3$  Hz), 1.80-1.98 (m, 4H), 1.58-1.74 (m, 2H), 1.16-1.48 (m, 26H), 0.85 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  202.01, 96.8, 96.6, 81.7, 81.4, 78.8, 78.5, 55.8, 55.6, 40.0, 31.8, 31.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 28.5, 26.5, 25.4, 23.6, 22.6, 14.0; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2926, 2855, 2823, 1727, 1467, 1378, 1303, 1216, 1151, 1102, 1037; SM (ES+) 595.3 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100).

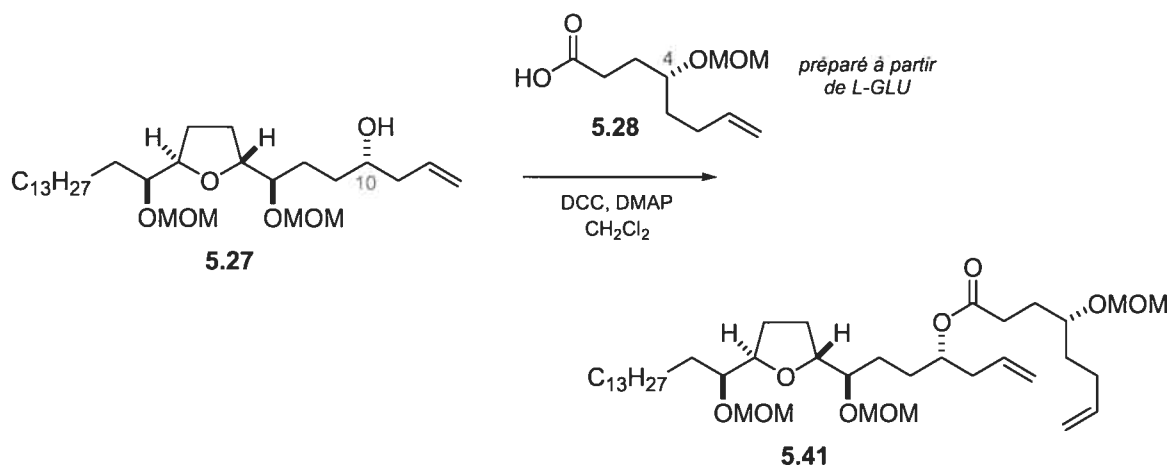
**(4*S*, 7*R*, 2'*R*, 5'*R*, 1''*S*)-7-Méthoxyméthoxy-7-[5'-(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl]-hept-1-èn-4-ol (5.27)**



À une solution du borane de (+)-*B*-méthoxy(diisopinocamphéyle) (1.92 g, 6.08 mmol) dans l'Et<sub>2</sub>O (11 mL) est ajouté le bromure d'allylmagnésien (5.85 mL, 1M dans Et<sub>2</sub>O, 5.85 mmol) à 0 °C. La suspension résultante est agitée à t.p. pendant 2h. Le surnageant (Et<sub>2</sub>O) est évaporé sous vide. Le résidu (contenant le borane de (-)-*B*-allyle(diisopinocamphéyle) et les sels de magnésium) est extrait avec du pentane (4 x 10 mL). Après l'évaporation du pentane, le borane est isolé et utilisé immédiatement pour la prochaine réaction.

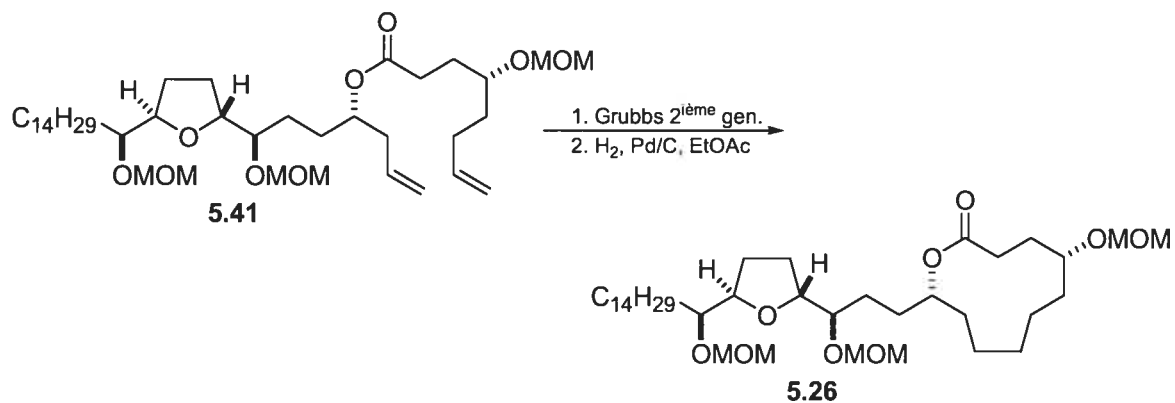
À une solution du borane obtenu ci-haut dans l'Et<sub>2</sub>O (11 mL) est ajoutée une solution de l'aldéhyde **5.40** (800 mg, 1.69 mmol) dans l'Et<sub>2</sub>O (3 mL) à -100 °C. La solution est agitée pendant 1h à -100 °C et parachevée par l'addition de MeOH (0.5 mL). La solution est ensuite agitée en réchauffant à t.p. pendant 1h. Une solution de NaOH 3N / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% aq. (2:1) (20 mL) est ensuite ajoutée et la solution est agitée à t.p. pendant 15h. La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) et la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1) pour donner l'alcool **5.27** (709 mg, 82%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D + 7.1$  (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 5.74-5.85 (m, 1H), 5.09 (d, 1H, *J* = 16.6 Hz), 5.08 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.82 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.74 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 4.65 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.62 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 3.90-3.96 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.10-2.29 (m, 3H), 1.79-1.95 (m, 3H), 1.44-1.70 (m, 4H), 1.14-1.44 (m, 26H), 0.85 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ 134.7, 117.8, 96.7, 96.6, 81.7, 81.3, 79.7, 78.6, 70.9, 55.7, 55.5, 42.1, 32.5, 31.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 28.6, 26.5, 25.4, 22.6, 14.0; IR (film, cm<sup>-1</sup>): 3470, 3076, 2926, 2854, 1641, 1467, 1378, 1301, 1216, 1150, 1102, 1037; SM (ES<sup>+</sup>) 537.7 (M + Na<sup>+</sup>, 100).

(1*S*, 4*R*, 3'*R*, 2''*R*, 5''*R*, 1''''*S*)-4-Méthoxyméthoxy-oct-7-énoate de 1-{3'-méthoxyméthoxy-3'-[5''-(1''''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2''-yl]-propyl}-de but-3-ène (5.41)



À une solution de **5.27** (709 mg, 1.37 mmol), DMAP (502 mg, 4.11 mmol) et **5.28** (332 mg, 1.64 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est ajouté le DCC (1.27 g, 6.16 mmol) à t.p. La solution est agitée à t.p. pendant 48h et la solution est filtrée sur un tampon de coton. Après l'évaporation du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1 → 3:1) pour donner la dioléfine **5.41** (740 mg, 77%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 0.6$  (*c* 1.25, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 5.66-5.84 (m, 2H), 4.86-5.07 (m, 5H), 4.80 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.75 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz), 4.61-4.64 (m, 4H), 3.89-3.95 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 10H), 2.33-2.38 (m, 2H), 2.27-2.31 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 1.69-1.94 (m, 7H), 1.50-1.66 (m, 5H), 1.18-1.48 (m, 26H), 0.86 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ 173.1, 138.1, 133.5, 117.7, 114.7, 96.7, 95.5, 81.5, 81.3, 79.3, 78.6, 76.0, 73.2, 55.7, 55.6, 38.5, 33.4, 31.8, 30.2, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.5, 27.0, 26.5, 25.5, 22.6, 14.0; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2926, 2855, 1734, 1457, 1149, 1101, 1037; SM (ES<sup>+</sup>) 721.4 (M + Na<sup>+</sup>, 100).

**(5*R*, 11*R*, 3'*R*, 2''*R*, 5''*R*, 1'''*S*)-5-Méthoxyméthoxy-11-{3-méthoxyméthoxy-3-[5-(1-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2-yl]-propyl}-oxacycloundécane-2-one (5.26)**

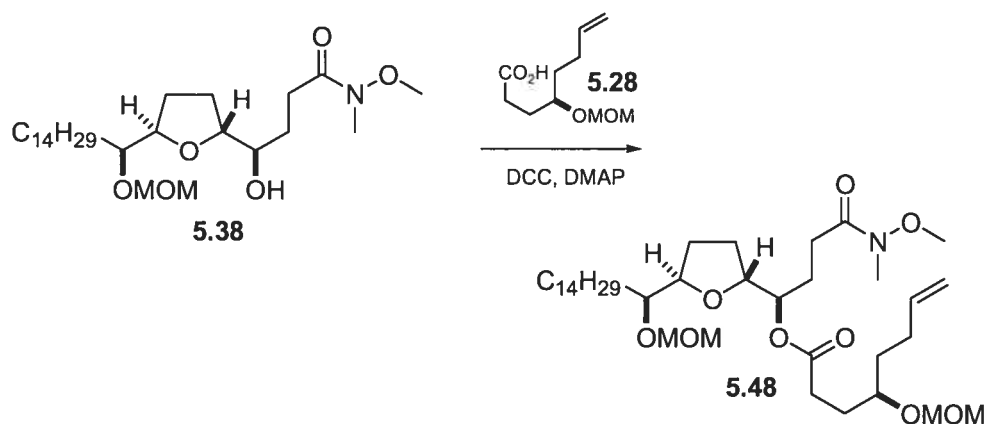


*Réactions conduites en parallèle:* À une solution de **5.41** (350 mg, 0.97 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (230 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs (2<sup>ème</sup> generation) (21 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) à t.p. La solution est ensuite refluxée pendant 4h et évaporée. Les résidus des deux réactions sont ensuite combinés et purifiés par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 7:3) pour donner la macrolactone **5.42** (616 mg, 92%) sous forme d'huile incolore (mélange d'isomères *cis* et *trans*); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 5.21-5.50 (m, 4H), 4.94-5.05 (m, 1H), 4.74-5.86 (m, 5H), 4.56-4.69 (m, 8H), 3.91-3.98 (m, 4H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.30-3.47 (m, 22H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.24-2.37 (m, 5H), 1.99-2.12 (m, 4H), 1.69-1.97 (m, 13H), 1.51-1.69 (m, 7H), 1.34-1.51 (m, 10H), 1.23-1.33 (m, 47H), 0.88 (t, 6H, *J* = 6.6 Hz); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ 172.9, 172.0, 134.2, 132.8, 126.92, 125.6, 96.7, 95.6, 95.5, 81.5, 81.4, 79.4, 79.3, 78.6, 76.4, 73.9, 72.0, 55.8, 55.6, 55.5, 55.3, 39.6, 33.6, 33.1, 32.9, 32.7, 31.9, 31.8, 31.6, 30.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 28.5, 27.4, 27.0, 26.5, 25.5, 22.9, 22.6, 14.1; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2926, 2855, 2822, 1733, 1445, 1377, 1324, 1252, 1216, 1149, 1102, 1037; SM (ES<sup>+</sup>) 693.4 (M + Na<sup>+</sup>).

À une solution de la macrolactone **5.42** (616 mg, 0.91 mmol) dans du MeOH (22 mL) est ajouté le Pd/C (60 mg). La suspension est ensuite agitée sous une atmosphère d'hydrogène (1 atm) pendant 15h. Le mélange réactionnel est filtré sur un tampon de Celite<sup>®</sup>, le filtrat est évaporé et le résidu purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 7:3) pour donner la macrolactone **5.26** (458 mg, 74%) sous forme d'huile

incolore;  $[\alpha]_D - 0.4$  ( $c$  1.38,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  4.89-4.95 (m, 1H), 4.80 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 4.77 (d, 1H,  $J = 6.5$  Hz), 4.61-4.67 (m, 4H), 3.91-3.97 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.36-3.47 (m, 10H), 2.33-2.38 (dd, 1H,  $J = 8.4$  et 14.3 Hz), 2.15-2.29 (m, 2H), 1.73-1.96 (m, 5H), 1.56-1.72 (m, 5H), 1.39-1.56 (m, 7H), 1.16-1.39 (m, 28H), 0.88 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  173.5, 96.8, 96.7, 94.7, 81.5, 81.4, 79.5, 78.6, 76.4, 75.4, 55.8, 55.7, 55.3, 31.9, 31.8, 31.7, 30.6, 30.5, 29.8, 29.7, 29.6, 29.3, 29.0, 28.5, 27.3, 27.2, 26.8, 26.5, 25.5, 22.7, 20.7, 18.7, 14.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2926, 2854, 1727, 1464, 1349, 1254, 1148, 1101, 1039; SM (ES+) 695.6 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

**(4*R*, 1'*R*, 2'*R*, 3'*R*, 5'*R*, 1''*S*)-4-Méthoxyméthoxy-oct-7-énoate de 1'-[5-(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl]-3'-(méthoxy-méthyl-carbamoyl)-de propyle (5.48)**

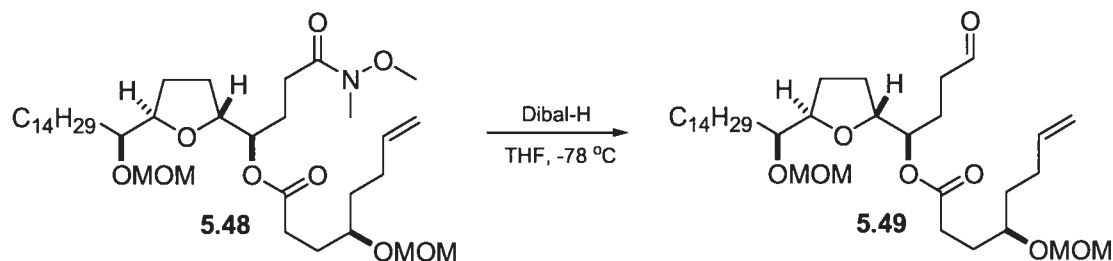


À une solution de l'amide **5.38** (345 mg, 0.707 mmol), DMAP (259 mg, 2.12 mmol) et de l'acide **5.28** (171 mg, 0.849 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) est ajouté lentement le DCC (656 mg, 3.18 mmol) à t.p. La solution est ensuite agitée pendant 15h. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 7:3) pour donner l'ester **5.48** (466 mg, 98%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 3.1$  ( $c$  1.4,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.74 (m, 1H), 5.04-4.78 (m, 3H), 4.70 (d, 1H,  $J = 6.5$  Hz), 4.58 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.22 (s, 6H), 3.11 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.97-1.66 (m, 7H), 1.66-1.45 (m, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.24 (m, 24H), 0.82 (m, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  173.1, 172.9, 137.7, 114.3, 96.2, 95.2, 81.1, 79.5, 77.9, 75.7, 74.2, 60.7, 55.2, 33.1, 31.5, 31.4, 29.7, 29.3, 29.2 (2), 29.1, 28.9 (2), 27.8,



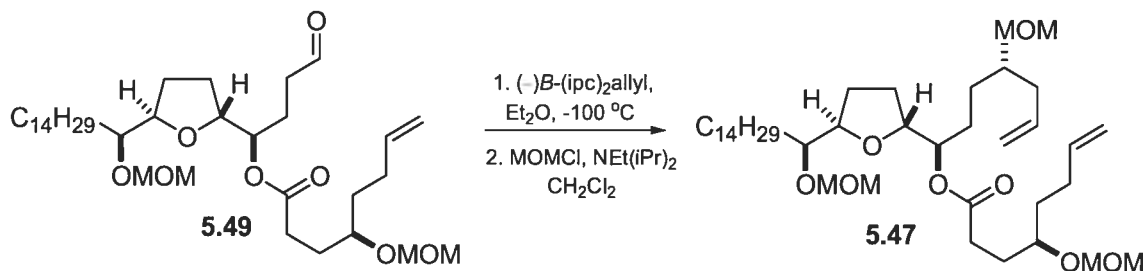
27.3, 25.8, 25.4, 25.1, 22.2, 13.7, 13.6; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2926, 2854, 1734, 1670, 1037; SM (ES+) 672.7 (M, 55), 640.7 (M - OMe, 80).

**(1*R*, 2*R*, 5*R*, 4*R*, 1''*S*)-4''-Méthoxyméthoxy-oct-7-énoate de 1-[5'-(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl] de 4-oxo-butyle (5.49)**



À une solution de l'ester **5.48** (638 mg, 0.949 mmol) dans du THF (9.5 mL) est ajouté le Dibal-H (886  $\mu\text{L}$ , 1.5 M dans toluène, 1.33 mmol) pendant une période de 30 min à -78 °C. La solution est ensuite agitée pendant 1h à -78 °C et parachevée par l'addition d'une solution aqueuse de NaHSO<sub>4</sub> (0.35 M, 10 mL) et diluée avec Et<sub>2</sub>O (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) et la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (EtOAc) pour donner l'aldéhyde **5.49** (554 mg, 95%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} + 10.0$  (*c* 0.12, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  9.74 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.89 (q, 1H, *J* = 4.7 Hz), 4.74 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.62 (s, 3H + 1H), 3.95 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.36 (s, 6H), 2.48 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.03-1.83 (m, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.70-1.48 (m, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.24 (s, 24H), 0.86 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$  200.7, 173.0, 137.8, 114.4, 96.3, 95.2, 81.2, 79.3, 77.9, 75.7, 73.7, 55.2, 39.5, 33.1, 31.5, 31.4, 29.7, 29.4, 29.3(3), 29.2 (2), 29.0, 28.9(2), 27.8, 25.8, 25.2, 23.0, 22.3, 13.7; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2925, 1733, 1734, 1037; SM (ES+) 635.6 (M + Na<sup>+</sup>, 60).

**(1*R*, 4*S*, 2'*R*, 5'*R*, 4''*R*, 1''''*S*)-4''-Méthoxyméthoxy-oct-7-énoate de 4-méthoxyméthoxy-1-[5''-(1''''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl] de hept-6-ène (5.47)**



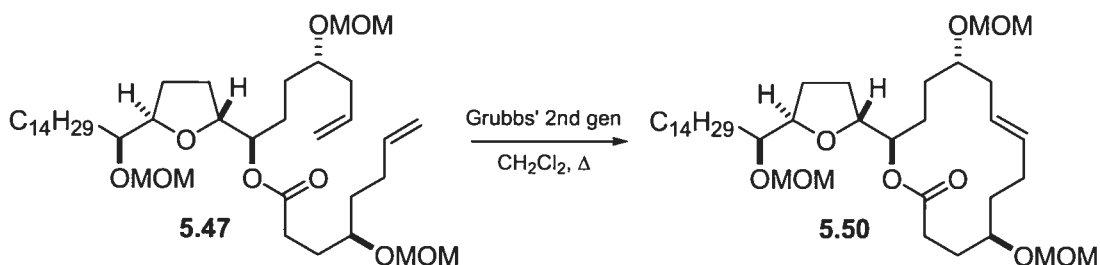
À une solution du borane de (+)-*B*-méthoxy(diisopinocamphéyle) (477 mg, 1.5 mmol) dans le Et<sub>2</sub>O (9 mL) est ajouté le bromure d'allylmagnésien (1.45 mL, 1*M* dans Et<sub>2</sub>O, 1.45 mmol) à 0 °C. La suspension résultante est agitée à t.p. pendant 2.5h. Le surnageant (Et<sub>2</sub>O) est évaporé sous vide. Le résidu (contenant le borane de (-)-*B*-allyle(diisopinocamphéyle) et les sels de magnésium) est extrait avec du pentane (4 x 10 mL). Après l'évaporation du pentane, le borane est isolé et utilisé immédiatement pour la prochaine réaction.

À une solution du borane obtenu ci-haut dans l'Et<sub>2</sub>O (3 mL) est ajoutée une solution de l'aldéhyde **5.40** (247 mg, 0.403 mmol) dans l'Et<sub>2</sub>O (1 mL) à -100 °C. La solution est agitée pendant 1h à -100 °C et parachevée par l'addition de MeOH (0.2 mL). La solution est ensuite agitée en réchauffant à t.p. pendant 1h. Une solution de NaHCO<sub>3</sub> 10% aq./ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% aq. (1:2) (6 mL) est ensuite ajoutée et la solution est agitée à t.p. pendant 15h. La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) et la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 9:1) pour donner l'alcool correspondant (205 mg, 78%) sous forme d'huile incolore; [α]<sub>D</sub> - 3.6 (*c* 0.19, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 5.79 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 5.02-4.92 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.73 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 4.61 (s, 2H + 1H), 3.94 (m, 2H), 3.58 (m, 3H), 3.35 (s, 6H), 2.40 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 5H), 1.98-1.81 (m, 5H), 1.77 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 4H), 1.40 (m, 5H), 1.23 (m, 26H), 0.85 (t, 3H, *J* = 6.3 Hz); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ 173.1, 137.8, 134.2, 117.6, 114.4, 96.3, 95.2, 81.6, 79.4, 77.9, 75.7, 74.8, 70.0, 55.2, 41.6, 33.1, 32.1, 31.8, 31.5, 31.4, 29.8,

29.3(2), 29.2(2), 29.0(2), 28.9, 27.9, 26.9, 25.8, 25.2, 22.3, 13.7; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3450, 2926, 1734, 1037; SM (ES+) 677.7 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100).

À une solution de l'alcool obtenu ci-haut (205 mg, 0.31 mmol),  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$  (0.773 mL, 4.44 mmol) et DMAP (4 mg, 0.0317 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) est ajouté le MOMCl (0.168 mL, 2.22 mmol) à 0 °C. La solution est ensuite agitée pendant 15h à t.p. et parachevée par l'addition d'une solution aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 15$  mL). La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner la dioléfine **5.47** (197 mg, 90%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 12.8$  ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.78 (m, 1H), 5.05-4.90 (m, 4H), 4.84 (q, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 4.72 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 4.60 (m, 5H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.32 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.79-1.47 (m, 8H), 1.37 (m, 3H), 1.21 (m, 27H), 0.84 (t, 3H,  $J = 6.5$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  172.9, 170.6, 137.7, 134.0, 116.8, 114.3, 96.3, 95.2, 95.0, 81.1, 79.3, 77.9, 76.1, 75.7, 74.7, 59.9, 55.2, 55.0, 38.4, 38.3, 33.0, 31.4(2), 29.7, 29.4, 29.3, 29.2(2), 29.1, 29.0, 28.9(2), 27.8, 26.4, 25.8, 25.1, 22.2, 20.5, 13.7, 13.6; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2926, 1735, 1039; SM (ES+) 721.7 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100).

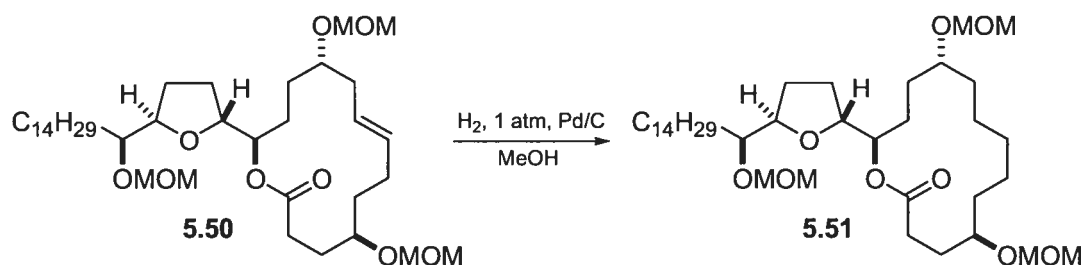
**(5R, 11S, 14R, 14R, 2'R, 5'R, 1''S)-5,11-Bis-méthoxyméthoxy-14-[5'-(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl]-oxacyclotétradec-8-èn-2-one (5.50)**



À une solution de **5.47** (94 mg, 0.134 mmol) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (62 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs (2<sup>ème</sup> generation) (6 mg, 0.0067 mmol, 5 mol%) à t.p. La solution est ensuite refluxée pendant 5h et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 8:2) pour donner la macrolactone **5.50** (66 mg, 89%, > 20:1 E/Z)

sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D + 13.0$  ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.45 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.91 (dd, 1H,  $J = 4.5$  et 9.3 Hz), 4.78 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.75 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 4.70 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.61 (m, 3H), 3.94 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.52-1.34 (m, 5H), 1.24 (m, 25H), 0.87 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  172.3, 132.6, 127.0, 96.2, 95.7, 94.6, 81.1, 80.0, 77.9, 76.4, 74.5, 73.7, 55.2(2), 54.9, 36.7, 34.4, 31.5, 31.4, 30.3, 29.9, 29.3(2), 29.2(3), 28.9, 28.0, 27.9, 27.3, 25.7, 25.2, 22.3, 13.8, 13.7; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2925, 1733, 1036; SM (ES+) 693.7 (M +  $\text{Na}^+$ , 85).

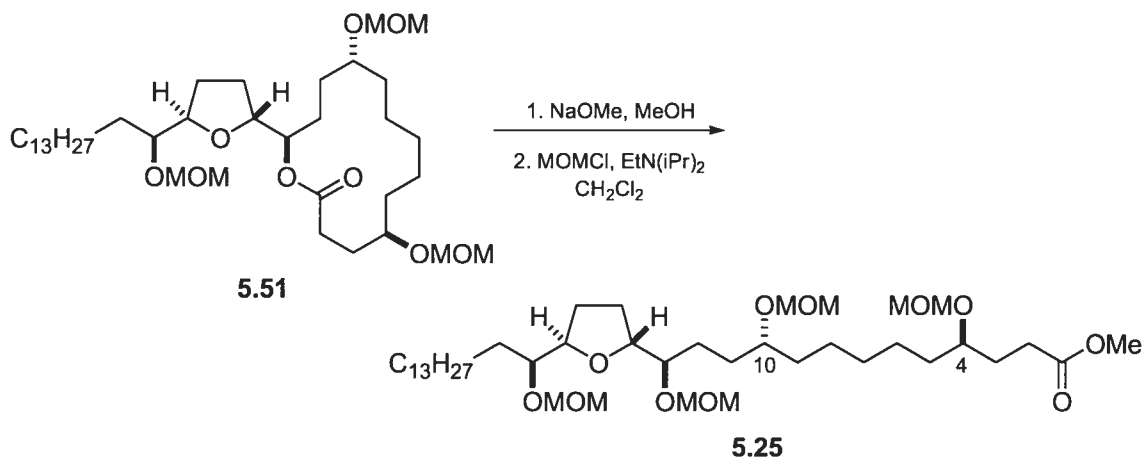
**(5*R*, 11*R*, 14*R*, 2'*R*, 5'*R*, 1''*S*)-5,11-Bis-méthoxyméthoxy-14-[5'-(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl]-oxacyclotétradécan-2-one (5.51)**



À une solution de la macrolactone **5.50** (150 mg, 0.223 mmol) dans du MeOH (5 mL) est ajouté le Pd/C (20 mg). La suspension est ensuite agitée sous une atmosphère d'hydrogène (1 atm) pendant 5h. Le mélange réactionnel est filtré sur un tampon de Celite<sup>®</sup> et le filtrat est évaporé pour donner la macrolactone **5.51** (150 mg, quant) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D + 7.5$  ( $c$  0.24,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.93 (m, 1H), 4.75 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 4.63 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.38 (s, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.68-1.48 (m, 8H), 1.39 (m, 8H), 1.24 (m, 28H), 1.10 (m, 1H), 0.87 (t, 3H,  $J = 6.5$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  172.3, 96.2, 95.2, 94.6, 81.0, 79.3, 77.9, 76.9, 75.0, 73.6, 55.2, 54.9, 31.5, 31.4, 31.1, 30.5, 29.9, 29.3(2), 29.2(2), 28.9,

28.1, 27.0, 26.1, 28.8, 25.2, 22.8, 22.4, 22.3, 13.7; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 1734, 1038; SM (ES+) 673.7 ( $\text{M}^+$ , 35), 641.7 ( $\text{M} - \text{OMe}$ , 100).

**(4*R*, 10*R*, 13*R*, 2'*R*, 5'*R*, 1''*S*)-4,10,13-Tris-méthoxyméthoxy-13-[5'-(1''-méthoxyméthoxy-pentadécyl)-tétrahydro-furan-2'-yl]-tridécanoate de méthyle (5.25).**



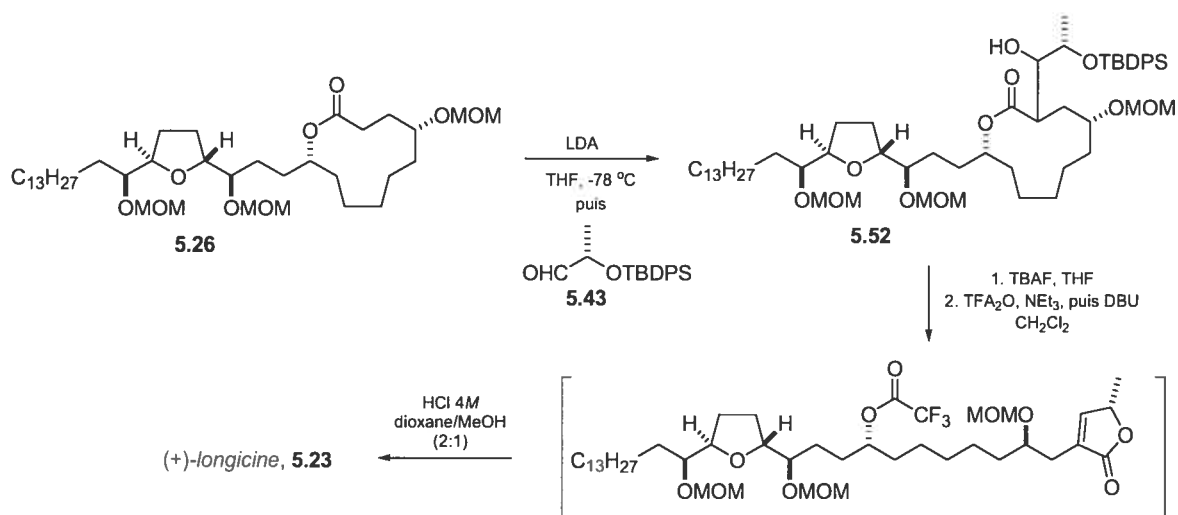
corrélation:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR, SM,  $[\alpha]_D$  avec  
**5.25** provenant de la voie à 11 membres

À une solution de **5.51** (62 mg, 0.092 mmol) dans du MeOH (2.3 mL) est ajouté le NaOMe (fraîchement préparé) (0.294 mL, 1M dans MeOH, 0.294 mmol) à t.p. La solution est ensuite refluxée pendant 2h et NaOMe (0.294 mL, 1M dans MeOH, 0.294 mmol) est ajouté à nouveau puis la solution est refluxée pendant 1h. Après avoir refroidie la solution à t.p.,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mg) est ajouté. La solution est évaporée et redissoute dans  $\text{Et}_2\text{O}$  et filtrée sur un tampon de Celite<sup>®</sup>. Le tampon est lavé avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 5 mL). Le filtrat est concentré pour donner l'hydroxy-ester correspondant (62 mg, 95%) qui est utilisé sans purification supplémentaire.

À une solution de l'hydroxy-ester obtenu ci-haut (57 mg, 0.0808 mmol),  $\text{NEt(iPr)}_2$  (0.197 mL, 1.131 mmol) et DMAP (1 mg) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) est ajouté lentement le MOMCl (42  $\mu\text{L}$ , 0.565 mmol) à 0 °C. La solution est ensuite agitée pendant 24h à t.p. et parachevée par l'addition d'une solution aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL). La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après

évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 5:5) pour donner l'ester **5.25** (52 mg, 86%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D - 0.8$  ( $c$  1.5,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  4.80 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.74 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 4.59-4.65 (m, 4H), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.47-3.56 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 6H), 2.35-2.40 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 4H), 1.57-1.78 (m, 3H), 1.36-1.57 (m, 10H), 1.20-1.33 (m, 29H), 0.85 (t, 3H,  $J = 6.7$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  174.0, 96.7, 95.4, 95.3, 81.7, 81.3, 79.8, 78.6, 77.4, 76.4, 55.7, 55.6, 55.5, 55.4, 51.4, 34.2, 34.1, 31.8, 31.7, 30.1, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.6, 26.9, 26.5, 25.5, 25.2, 25.1, 22.6, 14.0; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2927, 2854, 2822, 1742, 1466, 1364, 1213, 1148, 1100, 1039; SM (ES+) 766.9 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100).

**(+)-Longicine (5.23).**

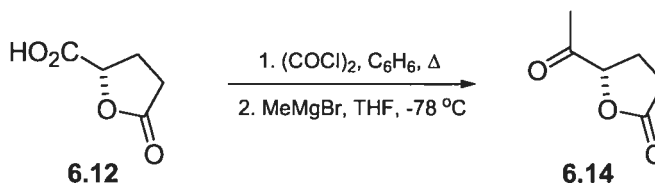


À une solution de  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (0.080 mL, 0.572 mmol) dans THF (1.3 mL) est ajouté le  $n$ -BuLi (0.343 mL, 0.549 mmol) à 0 °C. La solution est agitée pendant 30 min à 0 °C. La solution est ensuite refroidie à -78 °C. Une solution de la macrolactone **5.26** (193 mg, 0.286 mmol) dans du THF (1.3 mL) est ajoutée à la solution. La solution est agitée pendant 30 min à -78 °C et une solution de l'aldéhyde **5.43** (268 mg, 0.860 mmol) dans du THF (1.3 mL) y est ajouté. La solution est ensuite agitée pendant 2h à -78 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 × 5 mL). La phase organique est séchée sur

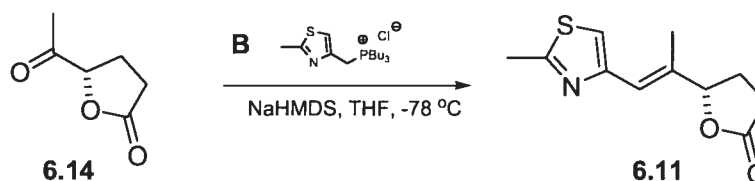
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le mélange de diastéréomères **5.52** est isolé et dissout dans du THF (3 mL) et TBAF (1.42 mL, 1M dans THF 1.42 mmol) est ajouté à 0 °C. La solution est ensuite agitée pendant 24h à t.p. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 × 10 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation, le résidu est rapidement purifié sur un tampon de silice (EtOAc) pour donner le mélange de lactone à cinq membres (168 mg, 80% 2 étapes) sous forme d'huile incolore.

À une solution du mélange obtenu ci-haut (24 mg, 0.0321 mmol) et Et<sub>3</sub>N (0.090 mL, 0.642 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), est ajouté le TFAA (0.022 mL, 0.161 mmol) à 0 °C. La solution est ensuite agitée pendant 20h à t.p. et parachevée par l'addition d'une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl (1 mL). La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 x 5 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporée. Le buténolide résultant est ensuite dissout dans du MeOH (0.5 mL) et une solution de HCl 4M dans dioxane (1 mL) est ajoutée. La solution est agitée pendant 12h à t.p. et la réaction est parachevée par l'addition de H<sub>2</sub>O (1 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). La phase organique est séchée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc; 5:5) pour donner la (+)-longicine **5.23** (8 mg, 50% 2 étapes) sous forme de cire blanchâtre; [α]<sub>D</sub> + 16.0 (c 0.17, CHCl<sub>3</sub>); lit<sup>3</sup> [α]<sub>D</sub> + 13.0 (c 0.17, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz) δ 7.18 (s, 1H), 5.06 (q, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.86-3.88 (m, 3H), 3.79-3.81 (m, 1H), 3.62-3.64 (m, 1H), 3.43-3.45 (m, 1H), 2.54 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz), 2.41 (d, 1H, *J* = 8.1 et 15.0 Hz), 1.23-2.05 (m, 47H), 0.89 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz) δ 174.5, 151.7, 131.1, 83.0, 82.1, 77.9, 74.5, 71.5, 71.4, 69.8, 37.3, 37.2, 33.5, 33.4, 32.5, 31.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 28.5, 25.9, 25.5, 25.4, 25.2, 22.6, 19.0, 14.0; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3409, 2921, 2852, 1744, 1468, 1375, 1321, 1206, 1169, 1074, 1027; SM (ES<sup>+</sup>) 619.5 (M + Na<sup>+</sup>).

## VII.9 Procédures relatives au chapitre VI

(5*S*)-5-Acetyl-dihydro-furan-2-one (6.14)

À une solution de l'acide **6.12** (4.25 g, 32.65 mmol) dans du C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (56 mL) est ajouté lentement le (COCl)<sub>2</sub> (6.26 mL, 71.85 mmol) à t.p. La solution est agitée pendant 5 min à t.p. puis chauffée à 60 °C. Après 10 min., la solution devient jaune pâle et on peut apercevoir des petites bulles (CO-CO<sub>2</sub>) se dégager de la solution. Après 3h à 60 °C, (COCl)<sub>2</sub> (2.8 mL, 32.65 mmol) est réajouté à nouveau et la solution est agitée pendant 1h. Le C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> est évaporé hors du ballon réactionnel au moyen d'un appareil à distillation en chauffant à 100 °C. Le résidu orange est ensuite dissout dans du THF (140 mL). À cette solution est ajouté le MgBr (10.9 mL, 3.0M dans Et<sub>2</sub>O, 32.97 mmol) -78 °C. La solution brunâtre est agitée pendant 3h à -78 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) et la phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O/EtOAc (1:1) (3 x 100 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl (100 mL) et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 8:2 → 7:3) pour donner la cétone **6.14** (2.09 g, 50%, 2 étapes) sous forme d'huile jaune; Données physiques identiques à celles de la littérature.<sup>4</sup>

(5*S*)-5-[1-Méthyle-2-(2-méthyle-thiazole-4-yle)-vinyle]-dihydro-furan-2-one (6.11)



À une solution du phosphonium **B** (2.23 g, 6.36 mmol) dans du THF (40 mL) est ajouté le NaHMDS (6.93 mL, 1M dans THF, 6.93 mmol) à -78 °C. La solution orangée est ensuite agitée pendant 30 min. à -78 °C et la cétone **6.14** (740 mg, 5.78 mmol) dans THF (17 mL) est ajouté lentement *via canula*. La solution jaune est ensuite agitée pendant 3h à -78 °C et la réaction est parachevée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 x 50 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl (100 mL) est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 7:3) pour donner la lactone **6.11** (1.1 g, 85%) sous forme de solide amorphe;  $[\alpha]_D + 13.6$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.00 (s, 1H); 6.54 (s, 1H); 4.99 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz); 2.70 (s, 3H); 2.57 (m, 2H); 2.43 (sx, 1H, *J* = 6.9 Hz); 2.18 (m, 1H); .2.11 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 177.4, 165.4, 152.4, 136.4, 120.1, 117.4, 84.6, 29.0, 27.6, 19.6, 14.2; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2924, 1773, 1179, 1145; ; SM (ES+) 224.0 (M + H<sup>+</sup>, 100); SMHR calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>S (M + H<sup>+</sup>): 224.0739, trouvé: 224.0744.

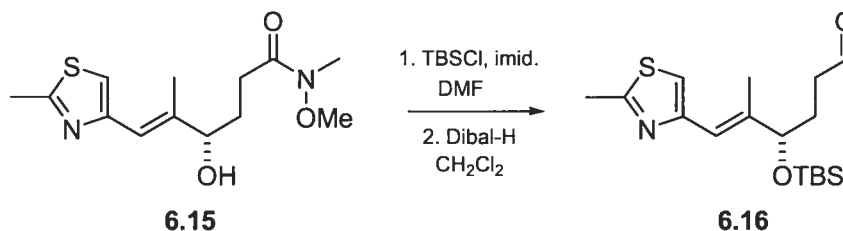
**(4S)-4-Hydroxy-5-méthyle-6-(2-méthyle-thiazol-4-yl)-hex-5-enoate de methoxy-méthyle-amide (6.15)**



À une solution de NHMe(OMe)·HCl (435 mg, 4.47 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) est ajouté le AlMe<sub>3</sub> (2.23 mL, 2M dans toluène, 4.47 mmol) à 0 °C. La suspension est agitée pendant 30 min à 0 °C suivi de 30 min à t.p. La lactone **6.11** (500 mg, 2.23 mmol) est ensuite ajouté à 0 °C et la solution est agitée pendant 3h à 0 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution de HCl 1N (5 mL) et la phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). La phase organique est séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 9:1) pour donner l'amide **6.15** (413 mg, 65%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_D + 15.9$  (*c* 0.22, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 6.80 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.15 (bs, 1H),

4.10 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.2, 163.9, 152.5, 141.8, 117.9, 114.7, 75.8, 60.7, 29.2, 27.7, 20.5, 18.5, 14.1; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3401, 2929, 1772, 1219, 1178, 1145; SM (ES $^+$ ) 285.1 (M + H $^+$ , 10), 267.1 (100).

**(4*S*)-4-(*tert*-Butyl-diméthyle-silanyloxy)-5-méthyle-6-(2-méthyl-thiazol-4-yl)-hex-5-éнал (6.16)**

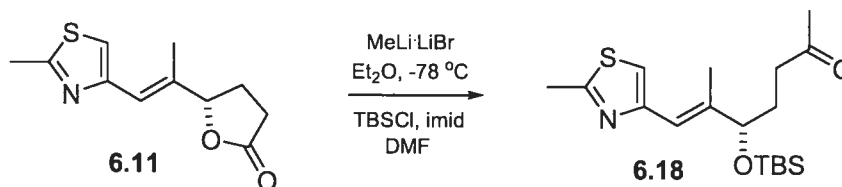


À une solution de **6.15** (413 mg, 1.45 mmol) dans DMF (15 mL) a été ajouté successivement l'imidazole (148 mg, 2.17 mmol) et TBSCl (262 mg, 1.74 mmol) à 0 °C. La solution est agitée pendant 48h à t.p. et parachevée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 x 15 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl (20 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 7:3) pour donner l'éther silylé correspondant (439 mg, 76%) sous forme d'huile incolore.

À une solution du composé obtenu ci-haut, (444 mg, 1.11 mmol) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 mL) est ajouté le Dibal-H (1.11 mL, 1.5M dans toluène, 1.67 mmol) à -78 °C. La solution est agitée pendant 2h à -78 °C et parachevée avec une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle (11 mL). La solution est agitée en réchauffant à t.p. pendant 30 min et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). La phase organique est lavée est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 7:3) pour donner l'aldéhyde **6.16** (354 mg, 94%) sous forme d'huile incolore; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.70 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.13 (t, 1H,  $J = 5.9$  Hz), 2.63 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s,

3H), 0.03 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.7, 163.9, 152.5, 140.7, 118.7, 115.0, 76.6, 39.3, 28.2, 25.4, 18.7, 17.7, 13.8, -5.0, -5.5.

**(5*S*)-5-(*tert*-Butyl-diméthyle-silanyloxy)-6-méthyle-7-(2-méthyle-thiazol-4-yl)-hept-6-èn-2-one (6.18)**

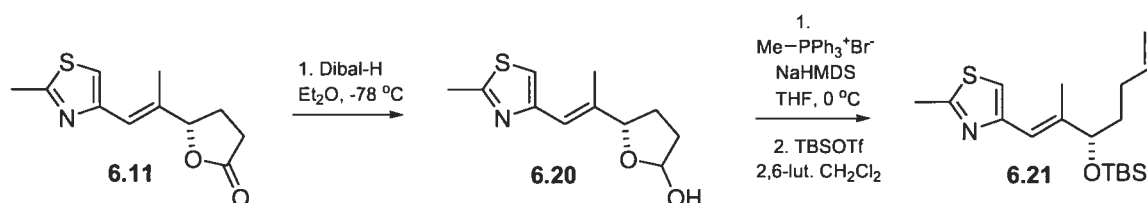


À une solution de la lactone **6.11** (1.96 g; 8.77 mmol) dans l' $\text{Et}_2\text{O}$  (70 mL) est ajouté lentement le  $\text{MeLi}\cdot\text{LiBr}$  (6.14 mL, 1.5M dans  $\text{Et}_2\text{O}$ , 9.21 mmol) à  $-78^\circ\text{C}$ . La solution est agitée pendant 30 min à  $-78^\circ\text{C}$  et parachevée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{EtOAc}$  (3 x 50 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (50 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes- $\text{EtOAc}$ , 5:5) pour donner la  $\gamma$ -hydroxycétone **6.17** (1.73g, 83%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} - 10.4$  ( $c$  0.32,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.93 (s, 1H); 6.56 (s, 1H); 4.17 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz); 2.92 (bs, 1H); 2.70 (s, 3H); 2.89 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz); 2.15 (s, 3H); 2.00 (s, 3H); 1.91 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 209.8, 165.1, 153.0, 142.3, 119.1, 115.9, 76.8, 40.1, 30.5, 29.1, 19.5, 15.0; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3401, 2929, 1711, 1219.

À une solution de **6.17** (960 mg, 4.01 mmol) dans  $\text{DMF}$  (10 mL) est ajouté successivement l'imidazole (710 mg, 10.4 mmol) et  $\text{TBSCl}$  (785 mg, 5.21 mmol) à  $0^\circ\text{C}$ . La solution est agitée pendant 48h à t.p. et parachevée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{EtOAc}$  (3 x 20 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  (20 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes- $\text{EtOAc}$ , 8:2) pour donner **6.18** (1 g, 71%) sous forme d'huile incolore;  $[\alpha]_{\text{D}} - 6.8$  ( $c$  1.07,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.91 (s, 1H); 6.46 (s, 1H); 4.14

(t, 1H,  $J = 6.0$  Hz); 2.69 (s, 3H); 2.44 (m, 2H); 2.10 (s, 3H); 1.97 (s, 3H); 1.82 (m, 2H); 0.89 (s, 9H); 0.04 (s, 3H); 0.00 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 209.1, 164.8, 153.4, 142.0, 119.3, 115.6, 77.4, 39.6, 30.4, 30.3, 26.2, 19.6, 18.6, 14.75, -4.2, -4.6; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2928, 2856, 1716, 1252, 1075.

**(4S)-4-[3-(*tert*-Butyle-diméthyle-silanyloxy)-2-méthyle-hepta-1,6-diènyle]-2-méthyle-thiazole (6.21)**

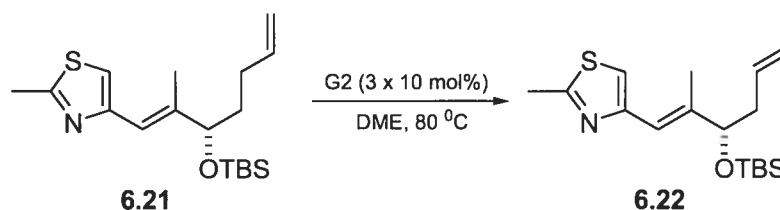


À une solution de la lactone **6.11** (451 mg, 2.01 mmol) dans  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) est ajouté le Dibal-H (1.48 mL, 1.5 M dans toluène, 2.22 mmol) à  $-78$  °C. La solution est ensuite agitée pendant 4h à  $-78$  °C et parachevée par l'ajout de MeOH (1.5 mL) et diluée avec EtOAc (20 mL). La solution est réchauffée à t.p. et le gel ainsi formé est filtré et lavé avec EtOAc (50 mL). Après l'évaporation, le résidu est rapidement purifié sur un tampon de silice (hexanes-EtOAc; 6:4) pour donner le lactol **6.20** (434 mg, 96%) qui est immédiatement utilisé pour la prochaine réaction.

À une solution de  $\text{PPh}_3\text{Me}^+\text{Br}^-$  (289 mg, 0.810 mmol) dans THF (5 mL) est ajouté le NaHMDS (0.81 mL, 1M dans THF, 0.810 mmol) à  $0$  °C. La solution orangée est agitée pendant 30 min à  $0$  °C et une solution du lactol **6.20** (74 mg, 0.328 mmol) dans THF (1 mL) est ajouté. La solution est agitée pendant 2h en réchauffant à t.p. et la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 x 15 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl (15 mL) et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après l'évaporation, le résidu est dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) et est ajouté successivement  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$  (53  $\mu\text{L}$ , 0.463 mmol) et (TBSOTf) (53  $\mu\text{L}$ , 0.231 mmol) à  $0$  °C. La solution est agité en réchauffant à t.p. et la réaction est parachevée par l'addition d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 mL). La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 x 10 mL). La phase organique est lavée et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Après l'évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 9:1) pour donner **6.21** (92 mg, 84% 2 étapes) sous forme d'huile incolore; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.93 (s, 1H); 6.48 (s, 1H); 5.80 (m, 1H), 5.09-4.80 (m, 2H), 4.14 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 2.72 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 2H), .92 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); SM (ES+) 338.2 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100).

**(4S)-4-[3-(*tert*-Butyle-diméthyle-silanyloxy)-2-méthyle-hepta-1,5-diènyle]-2-méthyle-thiazole (6.22)**



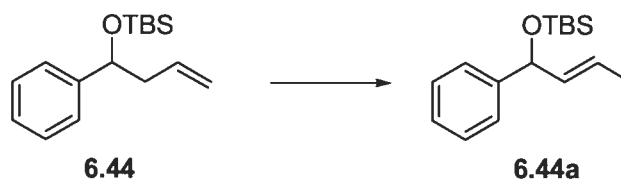
À une solution de l'oléfine **6.21** (50 mg, 0.148 mmol) dans DME (75 m, 0.002 M) est ajouté le catalyseur de Grubbs de 2<sup>ème</sup> génération (12 mg, 0.0148 mmol). La solution est agitée pendant 48 h à 85 °C et du catalyseur de Grubbs est réajouté deux autres fois (10 mol%, après 15 et 30 h). La solution est évaporée et le résidu est purifié par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 8:12) pour donner **6.22** (45 mg, 89%) sous forme d'huile incolore (*E/Z* ca. 2:1); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.95 (s, 1H), 6.47 (s, 1H); 5.46-5.42 (m, 2H), 4.10 (t, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 2.73 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.66 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 164.0, 152.8, 142.1, 141.9(min), 127.5, 126.7, 126.3(min), 125.0(min), 118.4(min), 118.2, 114.6(2), 39.8, 33.9(min), 25.4, 18.8, 17.6, 13.5, -4.9, -5.3; SMHR calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NOSSi}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 338.1968, trouvé: 338.1971.

**VII.10 Procédure générale pour les isomérisations dans le MeOH.**

À une solution de l'oléfine terminale (1 equiv.) dans du MeOH (0.075M) est ajouté le catalyseur G2 (10 mol%) à t.p. La suspension est transférée dans un bain d'huile préalablement chauffé à 60 °C. Après quelques minutes (5-20), le catalyseur G2 insoluble initialement entre en solution et celle-ci devient de couleur jaune-brunâtre. La solution

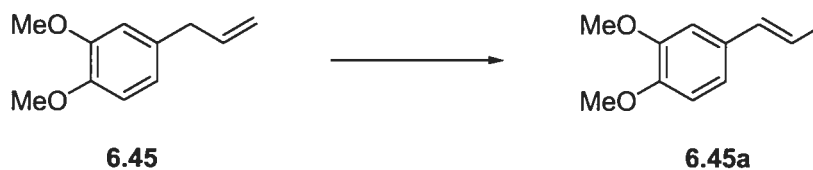
est agitée pendant 3h pour les oléfines aromatiques ou pendant 12h pour les autres oléfines et la solution est évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie éclair pour donner l'oléfine isomérisée.

***tert*-Butyl-diméthyle-(1-phényle-but-2-ényloxy)-silane (6.44a)**

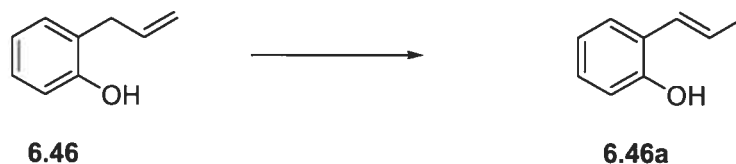


En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.44**,<sup>5</sup> **6.44a** a été isolé avec un rendement de 92% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 95:5), (*E/Z*, 9:1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.35 (m, 5H), 5.65 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.15 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz), 1.83 (d, 1/10 de 3H, *J* = 5.4 Hz), 1.71 (d, 9/10 de 3H, *J* = 6.1 Hz), 0.94 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 144.1, 134.6, 127.7, 126.4, 125.4, 125.1, 124.7, 75.2, 69.4(min), 25.5, 17.9, 17.2, -4.8, -5.1; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2930, 2857, 1692, 1451, 1230, 1112; SM (ES<sup>+</sup>) 249.1 (M - Me<sub>TBS</sub>, 20), 233.1 (M - 2Me<sub>TBS</sub>, 85).

**1,2-Diméthoxy-4-propényl-benzène (6.45a)**

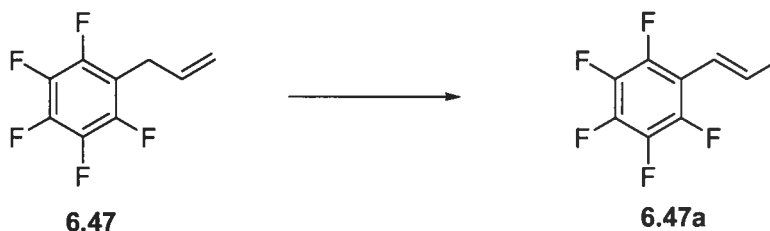


En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.45**, **6.45a** a été isolé avec un rendement de 80% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 95:5), (*E/Z*, 14:1). Données physiques identiques à celles de la littérature.<sup>6</sup>

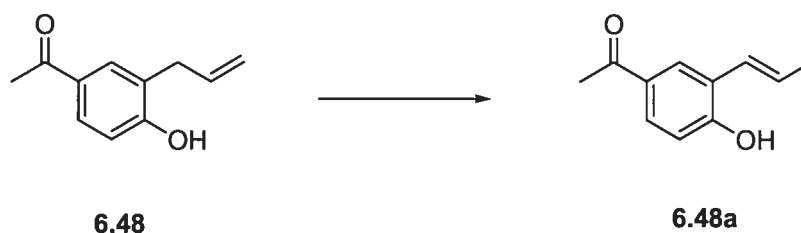
**2-Propènyle-phénol (6.46a)**

En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.46**, **6.46a** a été isolé avec un rendement de 92% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 9:1), (*E/Z*, 11:1).

Données physiques identiques à celles de la littérature.<sup>7</sup>

**1,2,3,4,5-Pentafluoro-6-propènyle-benzène (6.47a)**

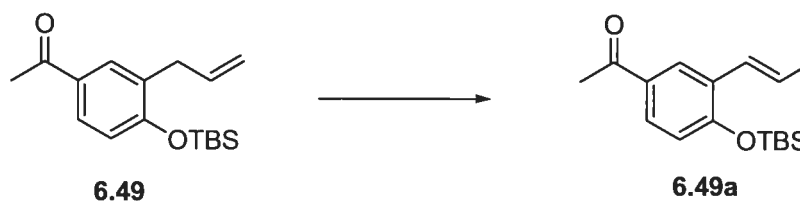
En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.47**, **6.47a** a été isolé avec un rendement de 80% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 9:1), (*E/Z*, >20:1). Données physiques identiques à celles de la littérature.<sup>8</sup>

**1-(3-Hydroxy-3-propènyle-phényle)-éthanone (6.48a)**

En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.48**, **6.48a** a été isolé avec un rendement de 89% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 8:2), (*E/Z*, 11:1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.02 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H, *J* = 1.9

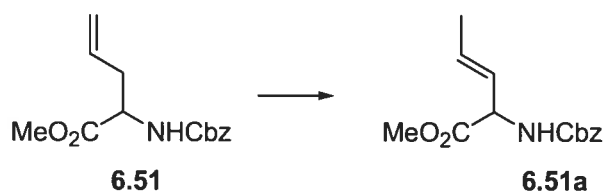
and 8.4 Hz), 6.95 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.67 (d, 1H,  $J = 16$  Hz), 6.34 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.93 (d, 11/12 de 3H,  $J = 5.4$  Hz), 1.77 (d, 1/12 de 3H,  $J = 5.5$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 198.3, 157.6, 129.2, 128.6, 128.4, 127.9, 125.0, 124.3, 122.9(min), 115.3, 25.9, 20.7(min), 18.5, 13.7(min); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3293, 1654, 1586, 1359, 1278, 1256.

### 1-[3-(*tert*-Butyle-diméthyle-silanyloxy)-3-propènyle-phényle]-éthanone (6.49a)



En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.49**,<sup>9</sup> **6.49a** a été isolé avec un rendement de 90% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 95:5), (*E/Z*, 10:1); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.06 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.72 (dd, 1H,  $J = 2.3$  et 8.5 Hz), 6.82 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 6.70 (d, 1H,  $J = 16.0$  Hz), 6.27 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.92 (d, 3H<sub>Me, majeur</sub>,  $J = 6.5$  Hz), 1.86 (d, 3H<sub>Me, mineur</sub>,  $J = 7.1$  Hz), 1.04 (s, 9H), 0.25 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 196.8, 156.3, 130.4, 129.2, 127.9, 126.8, 126.6, 125.0, 118.7, 26.0, 25.3, 18.4, 17.9, -4.5; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2931, 2859, 1681, 1595, 1490, 1356, 1260; SMHR calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 291.1774, trouvé: 291.1784.

### 2-Benzyloxycarbonylamino-pent-3-énoate de méthyle (6.51a)

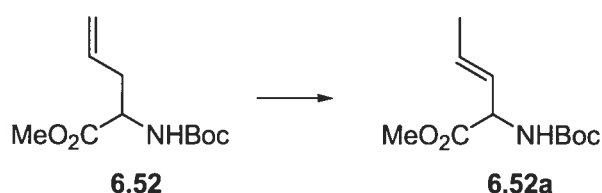


En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.51**,<sup>10</sup> **6.51a** a été isolé avec un rendement de 76% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 9:1), (*E/Z*, 4:1); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.36 (m, 5H), 5.81 (m, 1H), 5.52 (m,



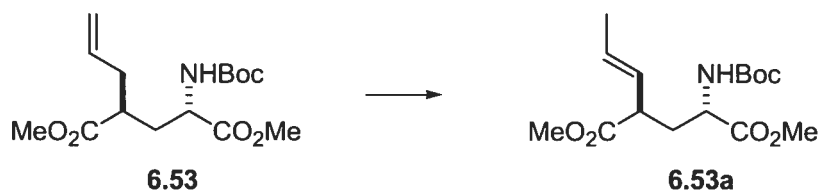
1H), 5.13 (s, 2H + 1H), 4.86 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 3.76 (s, 3H), 1.84 (d, 1/5 3H,  $J = 6.5$  Hz, *Z*), 1.73 (d, 4/5 3H,  $J = 6.5$  Hz, *E*);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 171.5(min), 171.1, 155.1, 135.8, 129.6, 128.2, 128.1, 127.9, 128.8, 127.8, 124.7, 69.3(min), 66.6, 55.3(min), 52.2, 17.3, 13.1(min); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3344, 3034, 2954, 1723, 1521, 1455, 1337, 1214, 1050; SMHR calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) 286.1049, trouvé: 286.1049.

### 2-*tert*-Butoxycarbonylamino-pent-3-èneoate de méthyle (6.52a)



En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.52**,<sup>11</sup> **6.52a** a été isolé avec un rendement de 74% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 9:1), (*E/Z*, 4:1). Données physiques identiques à celles de la littérature.<sup>12</sup>

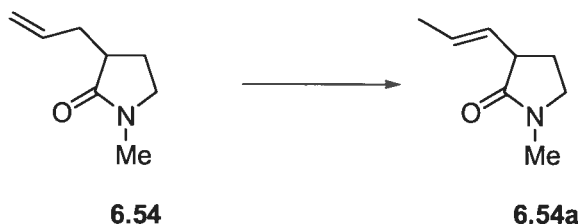
### (2*S*, 4*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-propènyle-pentanedioate de méthyle (6.53a)



En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.53**,<sup>13</sup> **6.53a** a été isolé avec un rendement de 96% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 9:1), (*E/Z*, 4:1);  $[\alpha]_{\text{D}} -23.0$  ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.67 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.93 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 4.30 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.10 (q, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 2.03 (m, 2H), 1.70 (dd, 4/5 de 3H,  $J = 1.3$  et 6.4 Hz (*E*) avec dd, 1/5 de 3H,  $J = 5.4$  Hz et 6.9 Hz (*Z*)) 1.44 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.9, 172.6, 154.9, 129.7, 126.5, 126.0 (min), 79.57, 60.0, 51.9, 51.6, 51.2, 45.3, 39.8, 34.2, 34.0 (min), 27.8, 20.6 (min), 17.6, 13.8 (min) 213.5, 128.7, 127.4, 59.6, 34.5(2), 17.8, 17.5; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2978, 1737, 1717, 1521, 1438, 1367, 1163; SM (ES+) 316.8

( $M + H^+$ , 25), 216.5 ( $M - \text{Boc}$ , 100); SMHR calculé pour  $C_{15}H_{25}NO_6Na$  ( $M + Na^+$ ) 338.1574, trouvé: 338.1572.

### 1-Méthyle-3-propènyle-pyrrolidin-2-one (6.54a)



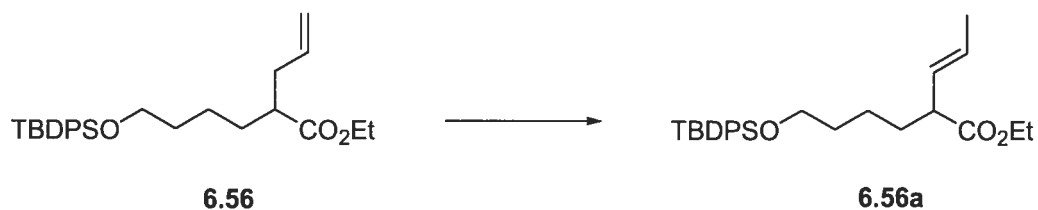
En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.54**,<sup>14</sup> **6.54a** a été isolé avec un rendement de 80% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 7:3), (*E/Z*, 4:1); RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CHCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.60 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.02 (q, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 2.83 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.86 (m, 1H); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.9, 127.9, 127.7, 127.6(min), 127.4(min), 47.3(min), 47.1, 44.8, 40.0(min), 29.6(min), 29.5, 25.7(min), 25.0, 17.6, 12.9(min); IR (film,  $cm^{-1}$ ) 2941, 2881, 1678, 1500, 1438, 1404, 1300; SMHR calculé pour  $C_8H_{14}NO$  ( $M + H^+$ ) 140.1069, trouvé: 140.1073.

### 2-Propènyle-cyclohexanone (6.55a)



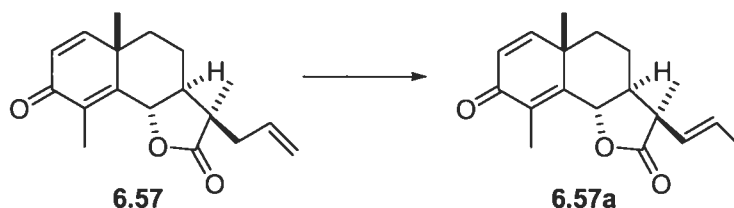
En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.55**, **6.55a** a été isolé avec un rendement de 90% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 9:1), (*E/Z*, 5:1); Données physiques identiques à celles de la littérature.<sup>15</sup>

**6-(*tert*-Butyle-diphényloxy)-2-propényle-hexanoate d'éthyle (6.56a)**



En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.56**,<sup>16</sup> **6.56a** a été isolé avec un rendement de 95% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 95:5), (*E/Z*, 4:1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.71 (m, 4H), 7.43 (m, 6H), 5.62 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.16 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.69 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.35 (m, 1/5H), 2.96 (q, 4/5H, *J* = 7.6 Hz), 1.71 (d, 3H du Me, *J* = 6.3 Hz + 1H), 1.65-1.33 (m, 5H), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.09 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 174.3, 174.2(min), 135.2, 133.6, 129.1, 128.5, 128.1, 127.5, 127.2, 126.2, 63.3, 59.9, 49.0, 43.4(min), 32.1(min), 31.9(2), 26.4, 23.0, 18.8, 17.5, 13.9, 12.8(min); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2933, 2859, 1734, 1428, 1111; SMHR calculé pour C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>Si (M + H<sup>+</sup>) 439.2663, trouvé: 439.2672.

**Propényle-santonine (6.57a)**



En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.57**,<sup>17</sup> **6.57a** a été isolé avec un rendement de 90% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 7:3), (*E/Z*, > 20:1); [α]<sub>D</sub> - 208.0 (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>); p.f. 119-120 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 6.35 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz), 6.09 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz), 5.62 (qd, 1H, *J* = 6.5 et 15.8 Hz), 5.12 (dd, 1H, *J* = 1.5 et 15.8 Hz), 4.57 (dd, 1H, *J* = 1.1 et 11.6 Hz), 2.61 (s, 3H), 1.57 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 1.49 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 0.74 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 184.7, 176.4, 153.4, 150.4, 128.5, 128.0, 125.9, 125.5, 78.2, 55.8, 48.2, 40.2, 36.7, 24.0, 21.0, 18.2, 17.4, 10.8; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2968,

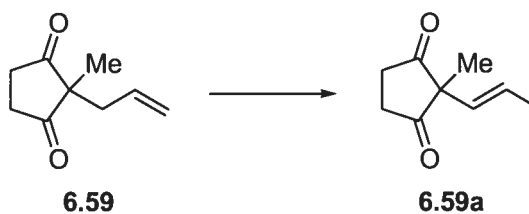
2934, 1782, 1663, 1636, 1615, 1038; SMHR calculé pour  $C_{18}H_{23}O_3$  ( $M + H^+$ ) 287.1641, trouvé: 287.1634.

**(2*S*, 3*S*, 5*S*)-(2-Benzyloxyméthoxy-3,5-diméthyle-oct-6-ényloxy)-*tert*-butyle-diphényle-silane (6.58a)**



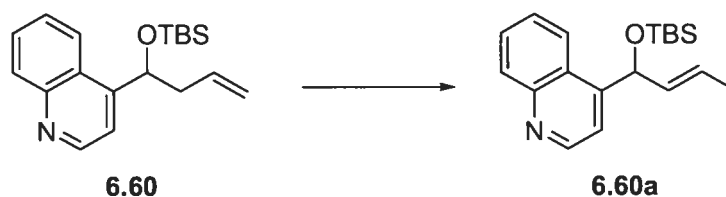
En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.58**,<sup>18</sup> **6.58a** a été isolé avec un rendement de 90% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 95:5), (*E/Z*, 5:1);  $[\alpha]_D - 19.7$  (*c* 1.0,  $CHCl_3$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CHCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.74 (m, 4H), 7.36 (m, 11H), 5.39 (m, 2H), 4.97 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.87 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.72 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 4.62 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 3.76 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.66 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz avec le *Z* mineur), 1.32 (m, 1H), 1.10 (s, 9H + 1H), 0.93 (m 8H avec d, 6H,  $J = 6.7$  Hz); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 137.7, 137.5, 137.1(min), 136.4(min), 135.3, 135.2, 133.1, 129.3, 129.2, 128.0, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 123.1(min), 122.2, 121.5(min), 94.5(min), 94.3, 82.4(min), 81.6, 69.2(min), 69.1, 63.8, 39.4(min), 39.2, 33.8, 32.2(min), 32.0, 31.8(min), 28.5(min), 26.4, 20.0(min), 19.8, 18.8, 17.6, 15.4(min), 15.3, 15.0(min); IR (film,  $cm^{-1}$ ) 3071, 2959, 1455, 1428, 1379, 1112, 1041; SM (ES+) 531.3 ( $M + H^+$ , 25); SMHR calculé pour  $C_{34}H_{46}O_3SiNa$  ( $M + Na^+$ ) 553.3108, trouvé: 553.3113.

**2-Méthyle-2-propène-cyclopentane-1,3-dione (6.59a)**



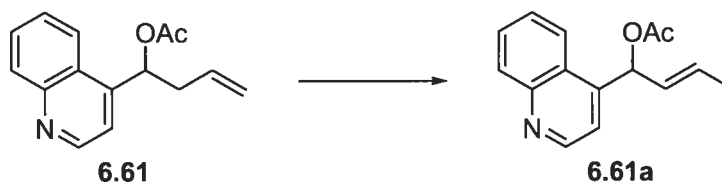
En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.59**, **6.59a** a été isolé avec un rendement de 92% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 9:1), (*E/Z*, >20:1); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.54 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H,  $J = 1.5$  et 15.6 Hz), 3.00-2.58 (m, 4H), 1.67 (dd, 3H,  $J = 1.5$  et 6.5 Hz), 1.19 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 213.5, 128.7, 127.4, 59.6, 34.5(2), 17.8, 17.5; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2933, 1767, 1725, 1450, 1421, 1256, 1031; SMHR calculé pour  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 153.0910, trouvé: 153.0911.

#### 4-[1-(*tert*-Butyle-diméthyle-silanyloxy)-but-2-ènyle]-quinoline (6.60a)



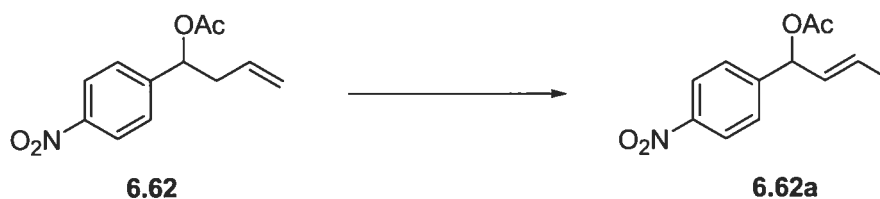
En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.60**,<sup>19</sup> **6.60a** a été isolé avec un rendement de 74% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 9:1), (*E/Z*, 10:1); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.92 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 8.13 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 8.10 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.71 (t, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.60 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 7.55 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 5.80-5.60 (m, 3H), 1.95 (d, 1/11  $3_{\text{Me } Z}$ ,  $J = 5.4$  Hz), 1.66 (d, 9/11  $3_{\text{Me } E}$ ,  $J = 6.2$  Hz), 0.94 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 150.1, 149.2, 147.9, 132.5, 129.8, 128.4, 126.6, 125.7, 125.0, 123.4, 117.5, 71.9, 25.4, 17.9, 17.3, -4.9, -5.2; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2955, 2929, 1591, 1508, 1471, 1253, 1092; SMHR calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NOSi}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 314.1934, trouvé: 314.1940.

#### Acétate de 1-quinolin-4-yl-but-2-ènyle (6.61a)



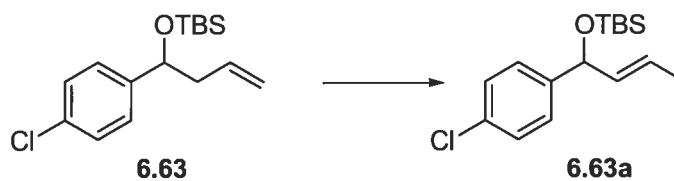
En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.61**,<sup>19</sup> **6.61a** a été isolé avec un rendement de 61% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 8:2), (*E/Z*, 10:1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.92 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz), 8.15 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.08 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.73 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 7.58 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.22 (d, 1/6H, *J* = 8.9 Hz), 6.90 (d, 5/6H, *J* = 5.4 Hz), 5.82 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.94 (d, 1/6 de 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.71 (d, 5/6 de 3H, *J* = 5.2 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 169.4, 149.8, 148.0, 144.4, 131.2, 129.9, 128.8, 127.6, 126.3, 125.0, 123.2, 118.0, 72.0, 20.8, 17.4. IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2935, 1743, 1593, 1508, 1231, 1036; SMHR calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> (M + H<sup>+</sup>): 242.1175, trouvé: 242.1176

#### Acétate de 1-(4-nitro-phényl)-but-2-èneyle (6.62a)



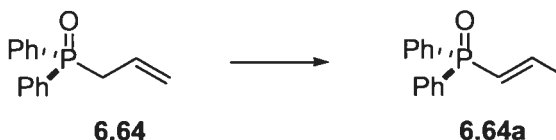
En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.62**,<sup>20</sup> **6.62a** a été isolé avec un rendement de 93% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 8:2), (*E/Z*, 7:1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.21 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.50 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 6.65 (d, 1/8H, *J* = 9.1 Hz), 6.26 (d, 7/8H, *J* = 7.2 Hz), 5.80 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.85 (d, 1/8 de 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.74 (d, 7/8 de 3H, *J* = 6.6 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 169.4, 146.6, 130.9, 127.9, 127.0, 123.4, 74.9, 20.8, 17.4; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2944, 1736, 1606, 1521, 1348, 1228; SMHR calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>Na (M + Na<sup>+</sup>) 258.0736, trouvé: 258.0782.

#### *tert*-Butyle-[1-(4-chloro-phényl)-but-2-ényloxy]-diméthyle-silane (6.63a)



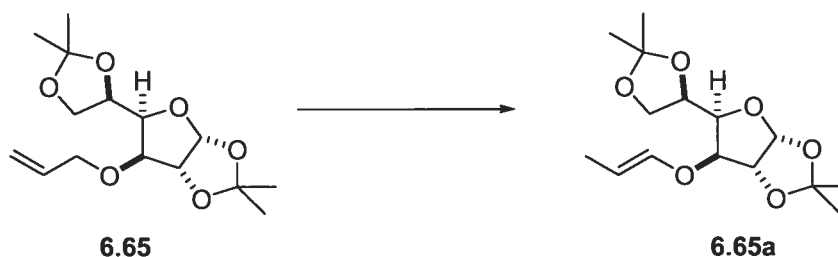
En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.63**,<sup>5</sup> **6.63a** a été isolé avec un rendement de 85% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 98:2), (*E/Z*, 9:1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.30 (m, 4H), 5.69 (m, 1H), 5.55 (dd, 1H, *J* = 6.5 et 14.4 Hz), 5.13 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz), 1.82 (d, 1/10 de 3H, *J* = 5.4 Hz), 1.72 (d, 9/10 de 3H, *J* = 6.4 Hz), 0.95 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 142.7, 134.3, 134.0(min), 132.0, 127.8, 126.9, 126.5 (min), 125.1, 123.1(min), 116.8(min), 74.6, 68.9(min), 25.5, 25.4(min), 17.9, 17.1, -4.8, -5.1; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2956, 2929, 2857, 1488, 1253, 1087; SMHR calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>OSiClAg (M + Ag) 403.0435, trouvé: 403.0420.

#### Oxyde de 1-Propényldiphénylphosphine (**6.64a**)



En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.64**, **6.64a** a été isolé avec un rendement de 85% après purification par chromatographie éclair (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 9:1), (*E/Z*, >20:1); Données physiques identiques à celles de la littérature.<sup>21</sup>

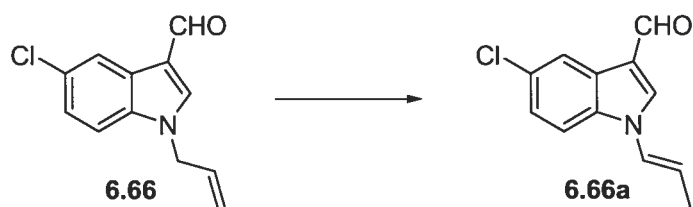
#### (1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(2,2-Diméthyle-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-diméthyle-6-propényloxy-tétrahydro-furo[2,3-*d*][1,3]dioxole (**6.65a**)



En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.65**,<sup>22</sup> **6.65a** a été isolé avec un rendement de 75% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 7:3), (*E/Z*, 2:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -9.8 (*c* 0.26, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.16 (dd, 1/3 H, *J* = 1.6 et 12.5 Hz), 6.04 (dd, 2/3 H, *J* = 1.6 et 6.1 Hz), 5.92 (d, 2/3 H, *J* = 3.7 Hz),

5.87 (d, 1/3 H,  $J = 3.7$  Hz), 4.95 (sx, 1/3 H,  $J = 3.8$  Hz), 4.57-4.48 (m, 1H + 2/3H), 4.32 (qu, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 4.23 (d, 1/3 H,  $J = 2.9$  Hz), 4.19-4.15 (m, 1H + 2/3H), 4.12-4.00 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 144.2, 143.5, 111.6, 111.4, 108.7, 108.6, 104.7(2), 102.9, 101.3, 82.6, 82.4, 81.7, 80.5, 80.3, 80.0, 71.9, 71.7, 66.6(2), 26.4(2), 26.3, 25.8, 24.9, 12.0, 8.8; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2928, 2936, 1670, 1373, 1255, 1216, 1165, 1131, 1076; SMHR calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_6$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 301.1645, trouvé: 301.1647.

### 5-Chloro-1-propène-1H-indole-3-carbaldéhyde (6.66a)



En suivant la procédure générale avec l'oléfine **6.66**,<sup>23</sup> **6.66a** a été isolé avec un rendement de 69% après purification par chromatographie éclair (hexanes-EtOAc, 8:2), (*E/Z*, 4:1); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 10.03 (s, 1/5H), 9.97 (s, 4/5H), 7.85 (s, 4/5H), 7.76 (s, 1/5H), 7.34-7.20 (m, 2H), 6.87 (d, 4/5H,  $J = 13.9$  Hz), 6.76 (d, 1/5H,  $J = 8.3$  Hz), 6.02 (dq, 4/5H,  $J = 6.8$  Hz et 13.8 Hz); 5.89 (m, 1/5H), 1.95 (m, 4/5H), 1.95 (d, 4/5 de 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.80 (d, 1.5 de 3H,  $J = 7.0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 184.1, 138.2(min), 135.2, 134.4, 128.8, 125.6, 124.3, 124.2(min), 123.3, 122.9, 121.3, 121.2(min), 118.2(min), 117.9, 111.4(min), 110.8, 14.9, 12.5(min); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3110, 2791, 1663, 1530, 1455, 1404, 1180; SMHR calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNO}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 220.0523, trouvé: 220.0525.

### VII.11 Notes et références

- 1) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- 2) Sanchez-Sancho, F.; Valverde, S.; Herradon, B. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 3309-3246.
- 3) Ye, Q.; Zeng, L.; Zhang, Y.; Zhao, G.-X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1398-1406.



- 4) Berti, G.; Caroti, P.; Catelani, G.; Monti, L. *Carbohydr. Res.* **1983**, *124*, 35-42.
- 5) **6.44** and **6.63** ont été préparés *via* la silylation (TBSCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) de 4-Phényle-1-buténol et 1-(4-Chlorophényle)-3-butèn-1-ol respectivement.
- 6) Robert, J. C.; Pincock, J. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1480-1492.
- 7) van Oterllo, W. A. L.; Ngidi, A. L.; Kuzvidza, S.; Morgans, G. L.; Moleele, S. S.; de Koning, C. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9996-10006.
- 8) Fields, R.; Mowthorpe, D. J. *J. Chem. Soc. (B)* **1968**, 308-312.
- 9) **6.49** a été préparé *via* la silylation (TBSCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) de **6.48**
- 10) Abbott, S. D.; Lane-Bell, P.; Sidhu, K. P. S.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6513-6520.
- 11) De Nicola, A.; Einhorn, J.; Luche, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6461-6464.
- 12) Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Isobe, M. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1.* **1994**, 2791-2796.
- 13) Hanessian, S.; Margarita, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5887-5890.
- 14) **6.54** a été préparé *via* l'allylation (KHMDS, allyleBr, THF, -78 °C) de la *N*-méthylepyrrolidinone.
- 15) Brown, M. J.; Harrison, T.; Herrinton, P. M.; Hopkins, M. H.; Hutchinson, K. D.; Mishra, P.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5365-5378.
- 16) **6.56** a été préparé par la *O*-protection et la *C*-allylation (1. TBDPSCI, NEt<sub>3</sub>; 2. KHMDS, allyleBr, THF, -78 °C) du 6-hydroxyhexanoate d'éthyle.
- 17) Adekenov, S. M.; Gafurov, N. M. *Khim. Prir. Soedin.* **1992**, *5*, 518-522.
- 18) **6.58** a été préparé en deux étapes (1. oxydation, 2. Wittig olefination) à partir de l'alcool primaire correspondant, voir: Hanessian, S.; Yang, Y.; Giroux, S.; Mascitti, V.; Ma, J.; Raepfel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13784-13792.
- 19) **6.60** et **6.61** ont été préparées en deux étapes (1. allyleMgBr, Et<sub>2</sub>O, -40 °C, 2. TBSCl, NEt<sub>3</sub> pour **6.60** et Ac<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, DMAP pour **6.61**) à partir de 4-quinoline carboxaldehyde.
- 20) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Kiran Kumar Reddy, G. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2695-2697.
- 21) Demchuk, O. M.; Pietrusiewicz, K. M.; Michrowska, A.; Grela, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3217-3220
- 22) Murakami, H.; Minami, T.; Ozawa, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4482-4486.
- 23) **6.66** a été préparé *via* l'allylation (allyleBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN) de 5-chloroindole-3-carboxaldehyde.

## **Annexe A**

Rapport cristallographique pour la borrelidine synthétique  
(solvate de benzène)

**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF****C<sub>34</sub> H<sub>49</sub> N O<sub>6</sub> COMPOUND (HAN349)**

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction  
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for C<sub>34</sub> H<sub>49</sub> N O<sub>6</sub>.

Identification code	HAN349
Empirical formula	C <sub>34</sub> H <sub>49</sub> N O <sub>6</sub>
Formula weight	567.74
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub>
Unit cell dimensions	a = 10.1061(1) Å    α = 90° b = 13.5584(2) Å    β = 106.019(1)° c = 13.3001(1) Å    γ = 90°
Volume	1751.65(3) Å <sup>3</sup>
Z	2
Density (calculated)	1.076 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.581 mm <sup>-1</sup>
F(000)	616
Crystal size	0.65 x 0.30 x 0.11 mm
Theta range for data collection	3.46 to 63.01°
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 14, -15 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	22346
Independent reflections	5130 [R <sub>int</sub> = 0.034]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9500 and 0.6700
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	5130 / 1 / 377
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.958
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0615, wR <sub>2</sub> = 0.1511
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.0746, wR <sub>2</sub> = 0.1584
Absolute structure parameter	0.2(3)
Largest diff. peak and hole	0.235 and -0.152 e/Å <sup>3</sup>

**Table 2.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C34 H49 N O6.

$U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U_{eq}$
O (1)	8023 (2)	1593 (2)	8371 (2)	58 (1)
O (2)	7318 (3)	31 (2)	8434 (2)	68 (1)
O (3)	10459 (3)	-256 (2)	9925 (2)	85 (1)
O (4)	3120 (2)	3419 (2)	10402 (2)	58 (1)
O (5)	10140 (3)	3645 (2)	8436 (2)	107 (1)
O (6)	11641 (2)	2429 (2)	8756 (2)	70 (1)
N (1)	4583 (4)	5962 (2)	9972 (3)	81 (1)
C (1)	7911 (3)	753 (3)	8874 (2)	56 (1)
C (2)	8642 (3)	848 (3)	10012 (2)	58 (1)
C (3)	10189 (3)	715 (3)	10229 (2)	57 (1)
C (4)	10968 (3)	926 (3)	11359 (3)	61 (1)
C (5)	10807 (4)	2016 (2)	11642 (3)	65 (1)
C (6)	9787 (3)	2240 (2)	12255 (2)	58 (1)
C (7)	9531 (3)	3359 (2)	12304 (3)	61 (1)
C (8)	8132 (3)	3651 (2)	12430 (2)	59 (1)
C (9)	6999 (3)	3476 (2)	11418 (2)	53 (1)
C (10)	5522 (3)	3585 (2)	11468 (2)	50 (1)
C (11)	4530 (3)	3402 (2)	10386 (2)	48 (1)
C (12)	4725 (3)	4111 (2)	9554 (2)	47 (1)
C (13)	4939 (3)	3874 (2)	8642 (2)	50 (1)
C (14)	5156 (3)	2907 (2)	8264 (2)	55 (1)
C (15)	5517 (3)	2782 (3)	7385 (2)	59 (1)
C (16)	5890 (3)	1812 (3)	6998 (2)	61 (1)
C (17)	7423 (3)	1646 (3)	7242 (2)	57 (1)
C (18)	8237 (3)	2467 (3)	6906 (2)	57 (1)
C (19)	7860 (4)	2658 (3)	5728 (3)	75 (1)
C (20)	9100 (5)	3217 (4)	5607 (3)	93 (1)
C (21)	10303 (5)	2651 (4)	6292 (3)	100 (1)
C (22)	9795 (4)	2302 (3)	7233 (2)	61 (1)
C (23)	10524 (4)	2849 (3)	8196 (3)	61 (1)
C (24)	12484 (4)	671 (4)	11555 (4)	103 (2)
C (25)	10237 (6)	1795 (4)	13351 (3)	100 (1)
C (26)	8134 (4)	4743 (3)	12754 (3)	85 (1)
C (27)	5191 (4)	2879 (3)	12258 (3)	73 (1)
C (28)	4643 (3)	5146 (3)	9783 (3)	56 (1)
C (29)	3500 (11)	4180 (6)	4466 (6)	146 (3)
C (30)	4691 (9)	4589 (6)	4650 (6)	137 (2)
C (31)	5040 (10)	5219 (6)	5416 (8)	156 (3)
C (32)	4192 (12)	5483 (5)	6044 (5)	155 (4)
C (33)	2901 (9)	4930 (6)	5800 (5)	147 (3)
C (34)	2621 (9)	4301 (6)	5001 (6)	144 (2)

**Table 3.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C34 H49 N O6.

	x	y	z	$U_{eq}$
H(3)	10330	-660	10357	127
H(4)	3013	3851	10814	87
H(6)	11953	2749	9303	106
H(2A)	8284	351	10404	69
H(2B)	8452	1499	10258	69
H(3A)	10515	1188	9783	69
H(4A)	10580	505	11816	73
H(5A)	11711	2258	12045	78
H(5B)	10540	2395	10990	78
H(6A)	8901	1930	11881	70
H(7A)	10245	3636	12890	73
H(7B)	9636	3661	11661	73
H(8)	7939	3239	12987	70
H(9A)	7141	3937	10890	64
H(9B)	7111	2808	11172	64
H(10)	5389	4269	11682	60
H(11)	4720	2731	10169	58
H(13)	4951	4403	8187	60
H(14)	5038	2350	8650	66
H(15)	5541	3343	6975	71
H(16A)	5488	1778	6239	73
H(16B)	5485	1280	7314	73
H(17)	7597	1017	6921	68
H(18)	8055	3083	7245	69
H(19A)	7732	2039	5333	90
H(19B)	7020	3055	5498	90
H(20A)	9093	3900	5847	112
H(20B)	9129	3217	4876	112
H(21A)	11113	3077	6527	120
H(21B)	10539	2087	5915	120
H(22)	9985	1588	7347	73
H(24A)	12582	-34	11478	154
H(24B)	12983	868	12259	154
H(24C)	12854	1017	11054	154
H(25A)	10307	1084	13300	150
H(25B)	9563	1955	13723	150
H(25C)	11125	2063	13727	150
H(26A)	8291	5158	12205	128
H(26B)	8859	4851	13396	128
H(26C)	7251	4907	12867	128
H(27A)	4244	2973	12270	110
H(27B)	5802	3010	12948	110
H(27C)	5318	2205	12060	110
H(29)	3245	3752	3888	176
H(30)	5291	4439	4243	165
H(31)	5914	5513	5556	187
H(32)	4428	5968	6569	186
H(33)	2277	5017	6202	176
H(34)	1788	3947	4826	173

**Table 4.** Anisotropic parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C34 H49 N O6.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

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

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	81(2)	51(1)	40(1)	-3(1)	12(1)	-6(1)
O(2)	85(2)	62(2)	55(1)	-4(1)	16(1)	-15(1)
O(3)	106(2)	76(2)	76(2)	-7(1)	30(2)	21(2)
O(4)	54(1)	57(1)	64(1)	-8(1)	20(1)	-7(1)
O(5)	116(2)	70(2)	105(2)	-32(2)	-19(2)	25(2)
O(6)	67(2)	67(2)	70(2)	-8(1)	7(1)	0(1)
N(1)	104(3)	45(2)	107(2)	-1(2)	54(2)	0(2)
C(1)	56(2)	64(2)	49(2)	-1(2)	15(2)	1(2)
C(2)	63(2)	64(2)	46(2)	3(2)	15(2)	-4(2)
C(3)	60(2)	58(2)	58(2)	8(2)	22(2)	5(2)
C(4)	56(2)	63(2)	62(2)	4(2)	12(2)	4(2)
C(5)	56(2)	64(2)	73(2)	-5(2)	13(2)	-10(2)
C(6)	63(2)	58(2)	48(2)	4(1)	4(2)	-1(1)
C(7)	60(2)	59(2)	57(2)	-3(2)	4(2)	-5(2)
C(8)	69(2)	51(2)	51(2)	-3(1)	8(2)	-1(1)
C(9)	62(2)	49(2)	46(2)	0(1)	11(1)	2(1)
C(10)	58(2)	44(2)	47(2)	-3(1)	13(1)	0(1)
C(11)	51(2)	38(2)	56(2)	-5(1)	16(1)	0(1)
C(12)	45(2)	41(2)	54(2)	1(1)	10(1)	0(1)
C(13)	50(2)	48(2)	49(2)	4(1)	7(1)	-2(1)
C(14)	60(2)	58(2)	44(2)	2(1)	8(1)	-5(1)
C(15)	65(2)	63(2)	46(2)	2(2)	8(2)	1(2)
C(16)	71(2)	65(2)	43(2)	-11(2)	11(2)	-6(2)
C(17)	76(2)	51(2)	39(2)	-8(1)	9(1)	-2(2)
C(18)	74(2)	55(2)	44(2)	-3(1)	16(2)	1(2)
C(19)	97(3)	78(3)	46(2)	4(2)	13(2)	5(2)
C(20)	116(4)	111(4)	57(2)	6(2)	33(2)	-9(3)
C(21)	101(3)	140(4)	66(3)	1(3)	34(2)	-4(3)
C(22)	77(2)	61(2)	46(2)	-6(2)	20(2)	5(2)
C(23)	67(2)	59(2)	57(2)	-2(2)	18(2)	-3(2)
C(24)	73(3)	105(4)	119(4)	-13(3)	6(3)	18(2)
C(25)	144(4)	89(3)	61(2)	9(2)	19(2)	26(3)
C(26)	88(3)	65(3)	89(3)	-26(2)	2(2)	-1(2)
C(27)	77(2)	88(3)	55(2)	9(2)	20(2)	-8(2)
C(28)	56(2)	50(2)	65(2)	3(2)	24(2)	-1(1)
C(29)	197(8)	128(6)	124(5)	-3(4)	62(6)	-30(5)
C(30)	161(6)	122(6)	126(6)	34(5)	35(5)	13(5)
C(31)	189(8)	111(6)	125(6)	40(5)	-30(6)	-24(5)
C(32)	244(10)	92(4)	77(4)	-7(3)	-44(5)	22(5)
C(33)	185(7)	157(7)	90(4)	14(4)	23(4)	51(6)
C(34)	160(6)	168(7)	98(5)	-10(4)	26(4)	-39(5)

**Table 5.** Bond lengths [Å] and angles [°] for C34 H49 N O6

O (1)–C (1)	1.342 (4)	C (4)–C (3)–C (2)	113.1 (3)
O (1)–C (17)	1.458 (3)	C (3)–C (4)–C (24)	110.5 (3)
O (2)–C (1)	1.211 (4)	C (3)–C (4)–C (5)	111.1 (3)
O (3)–C (3)	1.427 (4)	C (24)–C (4)–C (5)	110.1 (3)
O (4)–C (11)	1.430 (3)	C (6)–C (5)–C (4)	117.2 (3)
O (5)–C (23)	1.218 (4)	C (5)–C (6)–C (25)	111.6 (3)
O (6)–C (23)	1.301 (4)	C (5)–C (6)–C (7)	111.6 (3)
N (1)–C (28)	1.140 (4)	C (25)–C (6)–C (7)	110.9 (3)
C (1)–C (2)	1.495 (4)	C (8)–C (7)–C (6)	115.7 (3)
C (2)–C (3)	1.520 (4)	C (7)–C (8)–C (9)	110.8 (3)
C (3)–C (4)	1.518 (5)	C (7)–C (8)–C (26)	110.6 (3)
C (4)–C (24)	1.522 (5)	C (9)–C (8)–C (26)	109.8 (3)
C (4)–C (5)	1.545 (5)	C (10)–C (9)–C (8)	117.0 (2)
C (5)–C (6)	1.511 (5)	C (9)–C (10)–C (27)	112.0 (3)
C (6)–C (25)	1.527 (5)	C (9)–C (10)–C (11)	109.9 (2)
C (6)–C (7)	1.543 (5)	C (27)–C (10)–C (11)	109.6 (3)
C (7)–C (8)	1.521 (5)	O (4)–C (11)–C (12)	109.3 (2)
C (8)–C (9)	1.527 (4)	O (4)–C (11)–C (10)	112.4 (2)
C (8)–C (26)	1.542 (5)	C (12)–C (11)–C (10)	113.6 (2)
C (9)–C (10)	1.519 (4)	C (13)–C (12)–C (28)	117.4 (3)
C (10)–C (27)	1.525 (5)	C (13)–C (12)–C (11)	126.8 (3)
C (10)–C (11)	1.530 (4)	C (28)–C (12)–C (11)	115.8 (3)
C (11)–C (12)	1.519 (4)	C (12)–C (13)–C (14)	128.1 (3)
C (12)–C (13)	1.328 (4)	C (15)–C (14)–C (13)	121.9 (3)
C (12)–C (28)	1.444 (5)	C (14)–C (15)–C (16)	124.9 (3)
C (13)–C (14)	1.443 (4)	C (15)–C (16)–C (17)	113.4 (3)
C (14)–C (15)	1.328 (4)	O (1)–C (17)–C (16)	109.8 (2)
C (15)–C (16)	1.497 (5)	O (1)–C (17)–C (18)	103.5 (2)
C (16)–C (17)	1.510 (5)	C (16)–C (17)–C (18)	115.7 (3)
C (17)–C (18)	1.523 (5)	C (17)–C (18)–C (19)	115.0 (3)
C (18)–C (19)	1.529 (5)	C (17)–C (18)–C (22)	114.0 (3)
C (18)–C (22)	1.529 (5)	C (19)–C (18)–C (22)	105.2 (3)
C (19)–C (20)	1.510 (6)	C (20)–C (19)–C (18)	102.4 (3)
C (20)–C (21)	1.512 (7)	C (19)–C (20)–C (21)	103.6 (4)
C (21)–C (22)	1.552 (5)	C (20)–C (21)–C (22)	104.5 (3)
C (22)–C (23)	1.487 (5)	C (23)–C (22)–C (18)	113.5 (3)
C (29)–C (30)	1.286 (10)	C (23)–C (22)–C (21)	110.3 (3)
C (29)–C (34)	1.293 (10)	C (18)–C (22)–C (21)	105.6 (3)
C (30)–C (31)	1.302 (10)	O (5)–C (23)–O (6)	121.7 (3)
C (31)–C (32)	1.397 (13)	O (5)–C (23)–C (22)	123.4 (3)
C (32)–C (33)	1.462 (12)	O (6)–C (23)–C (22)	114.9 (3)
C (33)–C (34)	1.331 (9)	N (1)–C (28)–C (12)	179.4 (4)
		C (30)–C (29)–C (34)	126.1 (8)
C (1)–O (1)–C (17)	119.1 (2)	C (29)–C (30)–C (31)	118.0 (9)
O (2)–C (1)–O (1)	123.0 (3)	C (30)–C (31)–C (32)	123.9 (8)
O (2)–C (1)–C (2)	126.7 (3)	C (31)–C (32)–C (33)	113.1 (6)
O (1)–C (1)–C (2)	110.3 (3)	C (34)–C (33)–C (32)	119.1 (8)
C (1)–C (2)–C (3)	112.2 (3)	C (29)–C (34)–C (33)	119.6 (8)
O (3)–C (3)–C (4)	111.5 (3)		
O (3)–C (3)–C (2)	108.8 (3)		



**Table 6.** Torsion angles [ $^{\circ}$ ] for C34 H49 N O6.

C (17)–O (1)–C (1)–O (2)	–0.8 (5)	C (11)–C (12)–C (28)–N (1)	33 (38)
C (17)–O (1)–C (1)–C (2)	177.8 (3)	C (34)–C (29)–C (30)–C (31)	–3.10 (12)
O (2)–C (1)–C (2)–C (3)	99.1 (4)	C (29)–C (30)–C (31)–C (32)	–0.70 (11)
O (1)–C (1)–C (2)–C (3)	–79.4 (3)	C (30)–C (31)–C (32)–C (33)	4.0 (1)
C (1)–C (2)–C (3)–O (3)	–62.3 (4)	C (31)–C (32)–C (33)–C (34)	–4.0 (9)
C (1)–C (2)–C (3)–C (4)	173.3 (3)	C (30)–C (29)–C (34)–C (33)	2.90 (13)
O (3)–C (3)–C (4)–C (24)	50.7 (4)	C (32)–C (33)–C (34)–C (29)	1.00 (11)
C (2)–C (3)–C (4)–C (24)	173.7 (3)		
O (3)–C (3)–C (4)–C (5)	173.2 (3)		
C (2)–C (3)–C (4)–C (5)	–63.8 (4)		
C (3)–C (4)–C (5)–C (6)	101.3 (4)		
C (24)–C (4)–C (5)–C (6)	–136.0 (4)		
C (4)–C (5)–C (6)–C (25)	65.9 (4)		
C (4)–C (5)–C (6)–C (7)	–169.3 (3)		
C (5)–C (6)–C (7)–C (8)	152.8 (3)		
C (25)–C (6)–C (7)–C (8)	–82.0 (4)		
C (6)–C (7)–C (8)–C (9)	–72.7 (4)		
C (6)–C (7)–C (8)–C (26)	165.2 (3)		
C (7)–C (8)–C (9)–C (10)	170.9 (3)		
C (26)–C (8)–C (9)–C (10)	–66.5 (4)		
C (8)–C (9)–C (10)–C (27)	–59.0 (4)		
C (8)–C (9)–C (10)–C (11)	179.0 (3)		
C (9)–C (10)–C (11)–O (4)	175.5 (2)		
C (27)–C (10)–C (11)–O (4)	52.0 (3)		
C (9)–C (10)–C (11)–C (12)	–59.8 (3)		
C (27)–C (10)–C (11)–C (12)	176.7 (3)		
O (4)–C (11)–C (12)–C (13)	–107.9 (3)		
C (10)–C (11)–C (12)–C (13)	125.7 (3)		
O (4)–C (11)–C (12)–C (28)	71.0 (3)		
C (10)–C (11)–C (12)–C (28)	–55.4 (3)		
C (28)–C (12)–C (13)–C (14)	175.2 (3)		
C (11)–C (12)–C (13)–C (14)	–5.9 (5)		
C (12)–C (13)–C (14)–C (15)	–172.0 (3)		
C (13)–C (14)–C (15)–C (16)	173.8 (3)		
C (14)–C (15)–C (16)–C (17)	–99.0 (4)		
C (1)–O (1)–C (17)–C (16)	79.2 (3)		
C (1)–O (1)–C (17)–C (18)	–156.8 (3)		
C (15)–C (16)–C (17)–O (1)	64.4 (4)		
C (15)–C (16)–C (17)–C (18)	–52.3 (4)		
O (1)–C (17)–C (18)–C (19)	177.5 (3)		
C (16)–C (17)–C (18)–C (19)	–62.3 (4)		
O (1)–C (17)–C (18)–C (22)	55.9 (3)		
C (16)–C (17)–C (18)–C (22)	176.0 (3)		
C (17)–C (18)–C (19)–C (20)	–161.3 (3)		
C (22)–C (18)–C (19)–C (20)	–35.0 (4)		
C (18)–C (19)–C (20)–C (21)	43.7 (4)		
C (19)–C (20)–C (21)–C (22)	–35.4 (5)		
C (17)–C (18)–C (22)–C (23)	–98.9 (3)		
C (19)–C (18)–C (22)–C (23)	134.2 (3)		
C (17)–C (18)–C (22)–C (21)	140.2 (3)		
C (19)–C (18)–C (22)–C (21)	13.3 (4)		
C (20)–C (21)–C (22)–C (23)	–109.6 (4)		
C (20)–C (21)–C (22)–C (18)	13.4 (5)		
C (18)–C (22)–C (23)–O (5)	–31.8 (5)		
C (21)–C (22)–C (23)–O (5)	86.4 (5)		
C (18)–C (22)–C (23)–O (6)	150.2 (3)		
C (21)–C (22)–C (23)–O (6)	–91.5 (4)		
C (13)–C (12)–C (28)–N (1)	–148 (38)		

**Table 7.** Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C34 H49 N O6.

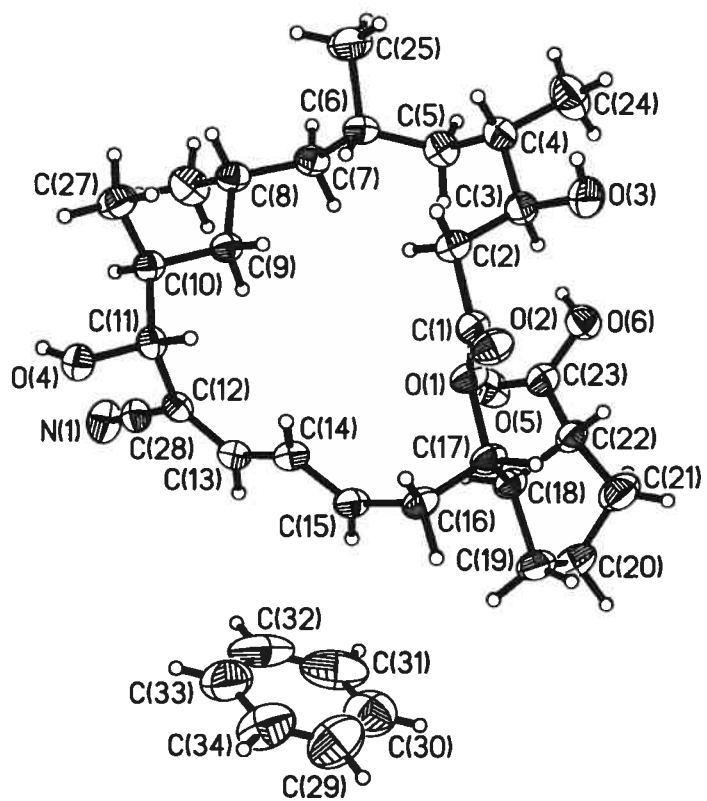
---

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
O(3)-H(3)	O(5)#1	0.83	2.03	2.840(4)	166.2
O(4)-H(4)	O(2)#2	0.83	1.96	2.783(3)	169.6
O(6)-H(6)	O(4)#3	0.83	1.84	2.649(3)	163.0

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-x+2, y-1/2, -z+2$       #2  $-x+1, y+1/2, -z+2$   
#3  $x+1, y, z$



ORTEP view of the C<sub>34</sub> H<sub>49</sub> N O<sub>6</sub> compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

## REFERENCES

- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data.  
Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections.  
Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool.  
Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version.  
University of Utrecht, Utrecht, Holland.
- XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.