

Université de Montréal

Synthèse totale de l'acide majusculoïque et progrès vers la synthèse totale de la perhydrohistrionicotoxine

par

Josée Philippe

Département de Chimie

Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître *es sciences*
en chimie

Avril, 2007

© Josée Philippe, 2007



QD

3

US4

2007

V.032

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

Ce mémoire intitulé :

**Synthèse totale de l'acide majusculoïque et
progrès vers la synthèse totale de la perhydrohistrionicotoxine**

présenté par :

Josée Philippe

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. Richard Giasson, président-rapporteur
Prof. André B. Charette, directeur de recherche
Prof. Shawn Collins, membre du jury

Résumé

Ce mémoire présente la synthèse totale d'une molécule biologiquement active. De plus, les efforts de synthèse d'une seconde molécule non-naturelle, mais présentant des propriétés pharmacologiques, seront décrits.

La première partie de ce mémoire consiste en la première synthèse totale de l'acide majusculoïque, molécule possédant d'intéressantes propriétés antifongiques. Le cyclopropane de configuration *trans* présent dans cette molécule est construit en utilisant une méthodologie développée au sein de notre groupe, soit la cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques utilisant le dioxaborolane comme ligand chiral. Le motif structural du diène conjugué de configuration *Z,E* est synthétisé soit par un réarrangement de Claisen ou par la méthode d'oléfination de Julia-Kociensky.

La deuxième partie de ce mémoire décrit les efforts accomplis vers la synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine. Cette molécule non-naturelle possède une puissante activité anesthésique. La synthèse du précurseur d'addition nucléophile sur un sel de pyridinium, méthodologie développée dans notre groupe permettant la formation régiosélective et diastéréosélective de pipéridines chirales, est discutée.

Mots-clés : — Cyclopropane
— Oléfination
— Réarrangement de Claisen
— Pipéridines chirales
— Couplage de Heck

Abstract

This thesis will present a total synthesis of a biologically active molecule. Furthermore, the efforts towards the synthesis of a non-natural molecule possessing interesting pharmacologic properties will be discussed.

We report the first total synthesis of majusculoic acid, which is known to have potent antifungal activity. The enantioselective cyclopropanation reaction of allylic alcohols developed in our group using a dioxaborolane as a chiral promoter allowed the formation the *trans* cyclopropyl unit. The conjugated diene motif of *Z,E* configuration can be synthesized either from a Claisen rearrangement or from a Julia-Kociensky olefination reaction.

The second part on this thesis describes the efforts towards the synthesis of (–)-perhydrohistrionicotoxin. This non-natural molecule exhibits powerful anesthetic properties. The synthesis of the precursor of the nucleophilic addition on a chiral pyridinium salt, methodology developed in our group, which allows the regio- and diastereoselective control of the formation of chiral piperidines, will be discussed.

Keywords: — Cyclopropane
— Olefination
— Claisen rearrangement
— Chiral piperidines
— Heck coupling reaction

Table des matières

Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures	vii
Liste des schémas.....	viii
Abréviations.....	x
Remerciements.....	xv
Chapitre 1 : Les cyclopropanes chiraux.....	17
1. 1 Les cyclopropanes dans les produits naturels	17
1. 2 Biosynthèse des cyclopropanes.....	17
1. 2. 1 Réarrangement cationique.....	18
1. 2. 2 Substitution nucléophile intramoléculaire	18
1. 2. 3 Cyclisation radicalaire facilitée par les métaux de transition	18
1. 2. 4 Induction photochimique	19
1.3 Méthodes de synthèse des cyclopropanes.....	20
1. 3. 1 Cyclopropanation initiée par un métal halométhyle (M = Zn, Al, Sm).....	20
1. 3. 2 Cyclopropanation catalysée par la décomposition de diazoalcanes assistée par des métaux de transition	30
1. 4 Conclusion	34
Chapitre 2 : Les pipéridines chirales.....	35
2. 1 Les pipéridines dans les alcaloïdes naturels.....	35
2. 2 Préparation des pipéridines chirales.....	36
2. 2. 1 Formation de pipéridines chirales par aza-Diels-Alder	36
2. 2. 2 Pipéridines par réduction du noyau pyridine	37
2. 2. 3 Synthèse de pipéridines par réaction de métathèse.....	40
2. 2. 4 Pipéridines obtenues par cyclisation d'amines chirales.....	43
2. 3 Conclusion	45
Chapitre 3 : Synthèse de l'acide majusculoïque	46
3. 1 Isolement et propriétés de l'acide majusculoïque.....	46

3. 2	Travaux précédents dans notre groupe de recherche	47
3. 3	Première approche rétrosynthétique.....	47
3. 4	Approche synthétique par un réarrangement de Claisen	48
3. 4. 1	Synthèse du (Z)-3-bromohex-2-èn-1-ol.....	48
3. 4. 2	Synthèse de l'aldéhyde par un réarrangement de Claisen.....	49
3. 4. 3	Synthèse du ((3E,5Z)-6-bromonona-3,5-diényl)cyclopropyl méthanol 54 ..	51
3. 4. 4	Élongation de la chaîne du cyclopropylméthanol 54	52
3. 5	Seconde approche rétrosynthétique	55
3. 6	Synthèse de l'alcool primaire cyclopropane	56
3. 6. 1	Formation du (2E)-6-[(triisopropylsilyl)oxy]hex-2-èn-1-ol 66	56
3. 6. 2	Synthèse du propanoate 3-[2-(3-hydroxypropyl)cyclopropyl] d'éthyle	57
3. 6. 3	Synthèse des fragments d'oléfinatation : Aldéhydes	58
3. 6. 4	Synthèse des fragments d'oléfinatation : Phosphines et phosphonates	59
3. 6. 5	Synthèse des fragments d'oléfinatation : Sulfones	60
3. 7	Réaction d'oléfinatation.....	61
3. 7. 1	Oléfinatation de Horner-Wadsworth-Emmons	61
3. 7. 2	Réaction de Wittig	67
3. 7. 3	Oléfinatation de Julia	70
3. 8	Conclusion de la synthèse totale de l'acide majusculeïque	76
3. 9	Conclusion	78
Chapitre 4 : Synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine.....		79
4. 1	Isolement et propriétés de l'histrionicotoxine.....	79
4. 2	Synthèses précédentes rapportées dans la littérature	79
4. 2. 1	Synthèse de la (±)-perhydrohistrionicotoxine de Corey	80
4. 2. 2	Synthèse énantiosélective de Winkler	81
4. 2. 3	Synthèse totale de la (-)-perhydrohistrionicotoxine par Comins.....	82
4. 2. 4	Synthèse formelle de la (-)-perhydrohistrionicotoxine par Kim	84
4. 3	Travaux de recherche développés dans le groupe.....	87

4. 4	Approche rétrosynthétique.....	91
4. 5	Début de la synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine.....	92
4. 5. 1	Synthèse du (4Z)-1,5-dihalonon-4-ène 141	92
4. 5. 2	Synthèse de la pyridine 2-substituée.....	95
4. 6	Conclusion	98
Partie expérimentale.....		I
I.I	Notes générales	I
I.II	Acide majusculoïque.....	IV
I.III	Perhydrohistrionicotoxine.....	XLII

Liste des tableaux

Tableau 1. Cyclopropanation diastéréosélective de différents cycloalc-2-èn-1-ols	22
Tableau 2. Cyclopropanation du (<i>E</i>)-pent-3-èn-2-ol	23
Tableau 3. Étendue de la réaction de cyclopropanation avec le dioxaborolane 15	28
Tableau 4. Cyclopropanation catalysée par le taddolate de titanium	29
Tableau 5. Cyclopropanation énantiosélective assistée par le complexe Co-salen	32
Tableau 6. Cyclopropanation avec un complexe ruthénium/diphosphinodiimines	33
Tableau 7. Hydrogénation énantiosélective d'ylures de pyridinium	39
Tableau 8. Réduction diastéréosélective d'imine en présence d'hydrure d'aluminium	44
Tableau 9. Optimisation du réarrangement de Claisen	50
Tableau 10. Transformation du cyclopropylméthanol 54 en groupe partant	53
Tableau 11. Réduction régiosélective de la double de l'ester α,β -insaturé	55
Tableau 12. Conditions d'oléfination de HWE	63
Tableau 13. Réaction de HWE utilisant l'hydrocinnamaldéhyde	64
Tableau 14. Résultats de l'oléfination de Wittig	69
Tableau 15. Réaction de Julia modifiée utilisant la sulfone allylique 78 et 79	74
Tableau 16. Réaction de Julia-Kocienski entre l'aldéhyde 48 et la sulfone 81	76
Tableau 17. Hydrolyse de l'ester 87 , précurseur de l'acide majusculeïque	77
Tableau 18. Addition de diorganozinciques sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide 124	89
Tableau 19. Addition diastéréosélective d'organozinciques et d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium dérivés de l'amide 127	90
Tableau 20. Substitution nucléophile de type 2 du brome allylique 136a	94
Tableau 21. Substitution d'un brome aliphatique par un noyau pyridine sur le composé 139	95
Tableau 22. Substitution nucléophile d'un halogénure d'alkyle par la pyridine lithiée	96
Tableau 23. Réaction de S_N2 entre la 2-bromopyridine et le composé diodé 147	97

Liste des figures

Figure 1. Exemples de composés naturels biologiquement actifs comportant un ou plusieurs cyclopropanes	17
Figure 2. Classes d'auxiliaires chiraux utilisés dans la réaction de Simmons-Smith.....	24
Figure 3. État de transition lors de la cyclopropanation avec le dioxaborolane	27
Figure 4. Précurseurs communs de diazoalcanes.....	30
Figure 5. Auxiliaires chiraux utilisés lors de la cyclopropanation d'alcènes acycliques...	31
Figure 6. Structure de différents alcaloïdes isolés	35
Figure 7. Exemples d'alcaloïdes naturels synthétisés par une RCM	40
Figure 8. État de transition de la réduction d'une imine cyclique postulé par Carroll	44
Figure 9. Structures de l'acide majusculoïque et de la grenadadiène	46
Figure 10. Structures de la (-)-histrionicotoxine et de la (-)-perhydrohistrionicotoxine ...	79
Figure 11. Conformation favorisée adoptée par l'énolate de zinc chélaté proposé par Kazmaier lors du réarrangement de Claisen	85

Liste des schémas

Schéma 1. Exemple de formation de cyclopropanes <i>via</i> une cyclisation radicalaire.....	19
Schéma 2. Synthèse de l'érispatène par induction photochimique	19
Schéma 3. Cyclopropanation d'alcènes <i>E</i> et <i>Z</i>	21
Schéma 4. Cyclopropanation régiosélective du géraniol	22
Schéma 5. États de transition proposés des auxiliaires dérivés de l'acide tartrique pour les substrats cycliques (A) et acycliques (B).....	25
Schéma 6. Cyclopropanation énantiosélective utilisant un ligand bis(oxazoline).....	32
Schéma 7. Formation de pipéridines 2,6-disubstituées par <i>aza</i> -Diels-Alder	36
Schéma 8. Utilisation du <i>trans</i> -2-(α -cumyl)cyclohexanol comme auxiliaire chiral dans la synthèse totale de la (+)-streptazoline.....	38
Schéma 9. Réduction de pyridine en 1,4-dihydropyridine avec le dithionate de sodium ...	38
Schéma 10. Synthèse de la (+)-sédamine par une double allylation suivie d'une RCM	41
Schéma 11. Synthèse de pipéridines 3, 4-disubstituées par la méthode de Hu.....	42
Schéma 12. Fermeture de cycle par métathèse suivie d'une réaction de dihydroxylation..	42
Schéma 13. Synthèse de pipéridines 2, 4, 6-trisubstituées par la méthode d'Ellman	43
Schéma 14. Première analyse rétrosynthétique de l'acide majusculoïque.....	48
Schéma 15. Synthèse du (<i>Z</i>)-3-bromohex-2-èn-1-ol 47	49
Schéma 16. Synthèse de l'alcool allylique 49	49
Schéma 17. Explication mécanistique du réarrangement de Claisen.....	51
Schéma 18. Formation du (<i>E</i>)-3-bromo-3-propylhepta-4,6-diéanal non observée	51
Schéma 19. Formation de l'alcool cyclopropane 54	52
Schéma 20. Seconde approche rétrosynthétique de l'acide majusculoïque	56
Schéma 21. Synthèse de l'alcool allylique 66	57
Schéma 22. Formation de l'éthyl 3-[2-(3-hydroxypropyl)cyclopropyl] propanoate 71	58
Schéma 23. Oxydation des alcools primaire et allylique 71 et 47 en aldéhydes.....	58
Schéma 24. Synthèse des fragments phosphonium et phosphonate.....	59

Schéma 25. Formation d'éthers de thioaryle à partir de l'alcool allylique 47	60
Schéma 26. Synthèse de la sulfone 81	61
Schéma 27. Comparaison des structures de résonance entre un phosphonate stabilisé et non stabilisé	65
Schéma 28. Réaction de HWE en présence de l'hydrocinnamaldéhyde.....	66
Schéma 29. Formation d'alcènes à partir des phosphonates 85 et 86 obtenus.....	67
Schéma 30. Mécanisme de la réaction de Wittig	68
Schéma 31. Mécanisme de la réaction de Wittig-conditions de Schlosser	68
Schéma 32. Étape-clé de la synthèse de (+)-U-106306 d'Hélène Lebel.....	71
Schéma 33. Synthèse de la (+)-Cystothiazole A de Patrick Deroy : étape d'oléfination....	71
Schéma 34. État de transition ouvert proposé pour la formation d'alcènes <i>E</i> dans les solvants complexants	72
Schéma 35. Première synthèse totale de la (\pm)-perhydrohistrionicotoxine par Corey	80
Schéma 36. Synthèse du précurseur de cyclisation 102	81
Schéma 37. Finalisation de la synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine de Winkler...	82
Schéma 38. Addition énantiosélective d'un grignard sur un sel de pyridinium.....	83
Schéma 39. Synthèse du précurseur de la cyclisation photochimique	83
Schéma 40. Cyclisation [2+2] photochimique : étape-clé de Comins	84
Schéma 41. Synthèse de l'acide aminé cyclique 116 par un réarrangement de Claisen.....	85
Schéma 42. Achèvement de la synthèse formelle de la (-)-perhydrohistrionicotoxine par Kim	86
Schéma 43. Sites d'attaque favorisés de différents nucléophiles sur des sels de pyridinium dérivés d'amides	88
Schéma 44. Chemin rétrosynthétique de la synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine.	92
Schéma 45. Formation des bromures allyliques 136 à partir de l'alcool propargylique 134	93
Schéma 46. Synthèse du bromure aliphatique 141	94

Abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm)
anh.	anhydre
APCI	"atmospheric pressure chemical ionization"
aq.	aqueux, aqueuse
Ar	aryle
atm	atmosphère
Bn	benzyle
Bu	butyle
<i>c</i>	concentration en g / 100 mL
°C	degré Celsius
calc.	calculé
cat.	catalytique
CAM	molybdate d'ammonium et de sulfate cérique
CCM	chromatographie sur couche mince
Cbz	benzyloxycarbonyle
<i>c</i> -Hex	cyclohexyle
cm	centimètre
conc.	concentré
Conv.	conversion
CPC	(-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-(α -cumyl)-4-isopropylcyclohexanol
δ	déplacement chimique
Δ	reflux
d	doublet
D	dextrogyre
DAIB	3-exo-(diméthylamino)isobornéol
dba	dibenzylidèneacétone

<i>de</i>	excès diastéréoisomère
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle
DIOP	<i>O</i> -Isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dm	décimètre
DMAE	diméthyléthanolamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
<i>dr</i>	rapport de diastéréoisomères
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
<i>ee</i>	excès énantiomère
EDDA	diacétate d'éthylène diamine
équiv.	équivalent(s)
ES	"electrospray"
Et	éthyle
<i>et al.</i>	et autres (<i>et alii</i>)
FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse
GEA	groupe électro-attracteur
h	heure
hep	heptuplet
HOMO	orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
Hz	hertz
<i>i</i>	iso
IR	spectroscopie infrarouge

<i>J</i>	constante de couplage
L	lévogyre
LCMS	chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse
LDA	diisopropylamidure de lithium
LG	groupement partant (leaving group)
litt.	littérature
LUMO	orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie
LRMS	spectroscopie de masse de basse résolution
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire ou métal
<i>m</i> -CPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
MIC	« Minimum Inhibitory Concentration »
min	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
mol%	pourcentage molaire
Ms	méthanesulfyle (mésyle)
<i>n</i>	normal
μL	microlitre
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
nm	nanomètre
NMO	<i>N</i> -oxyde de la <i>N</i> -méthylmorpholine
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidinone

nOe	effet nucléaire Overhauser
NOESY	spectroscopie à effet nucléaire Overhauser
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
oc	octuplet
<i>p</i>	<i>para</i>
PCC	chlorochromate de pyridinium
PDC	dichromate de pyridinium
p.é.	point d'ébullition
p.f.	point de fusion
PG	groupement protecteur
Ph	phényle
Piv	pivaloyle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm	partie par million
Pr	propyle
psi	livres par pouce carré (Pounds per Square Inch)
q	quadruplet
qn	quintuplet
<i>R</i>	<i>rectus</i>
RCM	fermeture de cycle par métathèse (Ring-Closing Metathesis)
Rdt	rendement
REDAL	hydrure de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium de sodium
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
RMN-2D	résonance magnétique nucléaire à deux dimensions
s	singulet
<i>S</i>	<i>sinister</i>

sat.	saturé, saturée
sec	seconde
sep	septuplet
SET	transfert d'électron unique (Single Electron Transfer)
sex	sextuplet
SFC	chromatographie par fluide supercritique
t	triplet ou temps
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	température
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TCC	<i>trans</i> -2-(α -cumyl)cyclohexanol
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine 1-oxyl, radical libre
Tf	trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMEDA	tétraméthyl éthylène diamine
TMS	tétraméthylsilyle
t.p.	température de la pièce
TPAP	perruthénate de tétra- <i>n</i> -propylammonium
TPS	triphénylsilyle
Tr	trityle (triphénylméthyle)
T_r	temps de rétention
X	halogène
X _c	auxiliaire chiral
Z	<i>zusammen</i>

Remerciements

Premièrement, j'aimerais exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de recherche, le professeur André B. Charette. Je désire le remercier de m'avoir acceptée dans son groupe de recherche ainsi que de m'avoir permis de travailler sur des projets de synthèse totale. Je lui exprime aussi ma gratitude de m'avoir fourni tous les outils nécessaires, une ambiance d'apprentissage extraordinaire et tout son support qui m'ont permis de me réaliser en tant que chimiste.

De plus, j'aimerais remercier tous les membres du groupe que j'ai eu la chance de côtoyer tout au long de ma maîtrise. Je les remercie d'avoir créé une atmosphère de travail chaleureuse ainsi que d'avoir maintenu de bonnes discussions scientifiques. Je voudrais particulièrement remercier les gens du lab B, tout particulièrement Arnaud Voituriez pour les suggestions et les corrections de mes présentations. J'exprime toute ma gratitude à Maryon Ginisty et Sylvain Lectard (du groupe du Prof. Hélène Lebel) pour la révision de ce manuscrit. Je voudrais aussi remercier Lin Wei et Marie-Noelle du lab F pour leur amitié. De plus, j'aimerais remercier Barbara Bessis pour toute son aide ainsi que pour les innombrables services qu'elle m'a rendus. Sans toi, tout serait tellement plus difficile!

Je voudrais souligner les professeurs qui ont participé à ma formation universitaire par l'excellence des cours gradués offerts. Je remercie également le Dr. Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau, le Dr. Cédric Malveau, Véronique Desjardins et David Quirion Vaillancourt du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour l'entretien des appareils et pour leur soutien technique lors des expériences RMN. Je tiens à remercier Jean-François Myre, Julien Del Tesla, Louis Beaumont et Martin Lambert de l'atelier électronique et mécanique pour leur dévouement et leur savoir-faire qui améliorent nos conditions de travail dans le laboratoire. Je remercie également Alexandra Furtos, Karine Venne et Dalbir Singh Sekhon du Centre de spectrométrie de masse ainsi que Huguette

Dinel et Johanne Couture du laboratoire d'analyse élémentaire. J'aimerais aussi remercier Lyne Laurin du secrétariat de chimie pour son efficacité.

Enfin, je dois exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude à ma mère Joanne. Même si tu n'es plus parmi nous, c'est grâce à ton amour et à ta confiance inconditionnelle en nous si je suis rendue où je suis aujourd'hui. Je sens ta présence autour de moi, ce qui m'a donné le courage et la force de surmonter les obstacles. Je désire aussi remercier mon père Jean-Marc, Irène, mon frère Benoît et ma grand-mère Lina ainsi que mon copain Asim pour leur soutien moral et leurs encouragements tout au long de mes études. Merci aussi à des amies de longue date, Nancy, Maude et Josée-Michèle, qui ont été là pour moi.

Chapitre 1 : Les cyclopropanes chiraux

1.1 Les cyclopropanes dans les produits naturels

Dans la nature, il est possible de retrouver plusieurs molécules organiques contenant des unités cyclopropanes et ayant des propriétés biologiques et pharmaceutiques intéressantes. Notons, l'acide majusculoïque (1), qui possède une activité antifongique, la curacine A (2), qui se distingue par des propriétés cytotoxiques et antimétaboliques très importantes et U-106305 (3), qui est reconnu comme inhibiteur de la protéine cholestéryl ester transférase et qui permet l'augmentation du taux de lipoprotéines de haute densité (Figure 1).¹

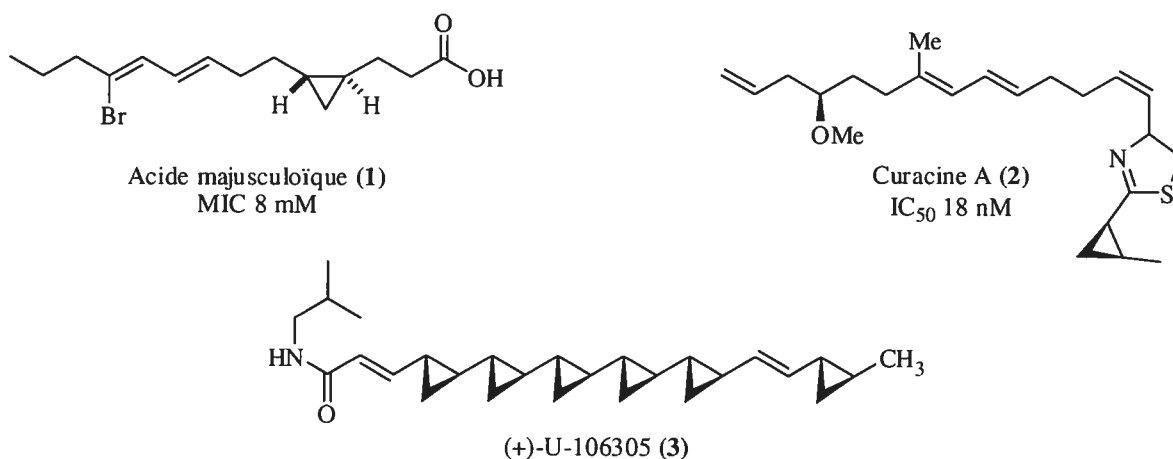


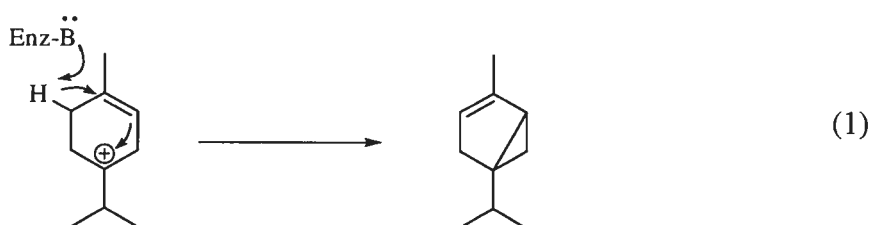
Figure 1. Exemples de composés naturels biologiquement actifs comportant un ou plusieurs cyclopropanes

1.2 Biosynthèse des cyclopropanes

La biosynthèse des cyclopropanes comprend plusieurs mécanismes de formation. Ils peuvent être synthétisés par un réarrangement de carbones *via* des intermédiaires cationiques, par substitution nucléophile intramoléculaire, par cyclisation radicalaire assistée par un métal de transition et par induction photochimique.² Ces différentes voies de synthèses seront brièvement commentées.

1. 2. 1 Réarrangement cationique

La formation des cyclopropanes par réarrangement cationique requiert tout d'abord la formation d'un carbocation stable, généralement tertiaire. La déprotonation par une enzyme munie d'un groupement basique conduit au cyclopropane (Équation 1). Les substrats fréquemment rencontrés sont des isoprénoïdes, comme les terpènes et les stéroïdes.³



1. 2. 2 Substitution nucléophile intramoléculaire

Les cyclopropanes naturels peuvent aussi être synthétisés par une substitution nucléophile intramoléculaire de type 1 (S_N1). Par exemple, la méthionine est convertie par une enzyme en (*S*)-adénylméthionine (SAM). Un intermédiaire anionique est ensuite formé et stabilisé par des groupements électroattracteurs et déplace *via* une S_N1 la SAM (Équation 2). C'est de cette façon que l'acide 1-aminocyclopropane carboxylique (ACC), le plus simple acide aminé naturel cyclopropane, est produit et sa synthèse est catalysée par l'ACC synthase ainsi que par l'action du pyridoxal-5'-phosphate comme coenzyme.⁴



1. 2. 3 Cyclisation radicalaire facilitée par les métaux de transition

Un exemple connu de cyclisation radicalaire assistée par un métal de transition est celui de la *L*-alloisoleucine qui, en présence du phosphate de pyridoxal (PLP), forme une base de Schiff. Celle-ci est déprotonée et l'anion stabilisé résultant réagit avec un atome de fer en présence d'oxygène pour produire une espèce oxydée de Fe (IV). La réaction

radicalaire mettrait en jeu l'abstraction de l'hydrogène par l'atome d'oxygène lié au fer, ce qui permet d'accéder au précurseur de l'étape ultime de cyclopropanation assistée par les départs d'oxyde de fer et d'adduit PLP de l'acide coronamique (Schéma 1).⁵

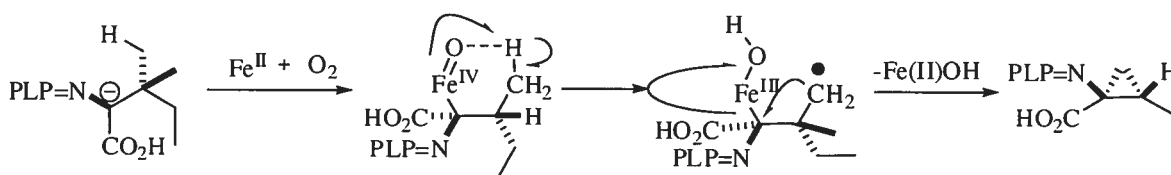


Schéma 1. Exemple de formation de cyclopropanes *via* une cyclisation radicalaire

1. 2. 4 Induction photochimique

Il est suggéré que le passage de **4** à **5** procède par un mécanisme $[\sigma_{2a} + \sigma_{2a}]$.⁶ L'énergie d'induction photochimique de l'énone **4** est transférée au triène, ce qui introduit deux radicaux stabilisés, dont l'un est stabilisé par conjugaison avec un diène et l'autre, par conjugaison avec une énone. Une cyclisation s'ensuit et un radical π est formé. La réaction entre ce radical π -allyle et le radical tertiaire résulte en la synthèse du cyclopropane **5** (Schéma 2).⁷

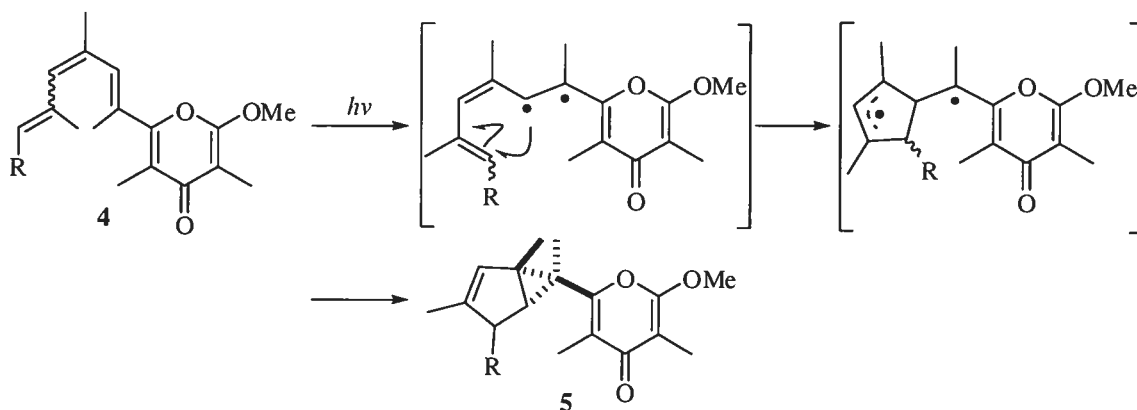


Schéma 2. Synthèse de l'érispatène par induction photochimique

1.3 Méthodes de synthèse des cyclopropanes

Les cyclopropanes ont été des unités largement étudiées par les chimistes organiciens au cours des dernières décennies. Non seulement présents dans divers produits naturels, ils sont également très utilisés en chimie pharmaceutique en tant qu'acide aminé cyclopropane. L'avantage de leur utilisation réside dans leur stabilité supérieure face à l'hydrolyse des liens peptidiques. Ces cycloalcanes très tendus sont très importants afin de comprendre les mécanismes enzymatiques et d'ainsi rendre les médicaments plus efficaces. Plusieurs techniques sont employées de nos jours afin de produire des cyclopropanes énantioenrichis, telles que la cyclopropanation impliquant un métal halométhyle, un métal de transition décomposant un composé diazoté, une fermeture de cycle par addition de Michaël, des enzymes, des carbènes stoechiométriques.⁸ Quelques exemples les plus couramment utilisés seront illustrés dans cette section.

1.3.1 Cyclopropanation initiée par un métal halométhyle (M = Zn, Al, Sm)

En 1929, Emschwiller observa la réaction entre le diiodométhane et le zinc qui fournit une espèce de iodométhyle zincique.⁹ Ce n'est qu'en 1958 que Simmons et Smith découvrirent qu'ils pouvaient utiliser cette espèce afin de former une unité cyclopropane à partir d'alcènes.^{10,11} La réaction d'alcènes avec IZnCH_2I est stéréospécifique et passe par un état de transition en forme de « papillon » (Schéma 3).^{12,13}

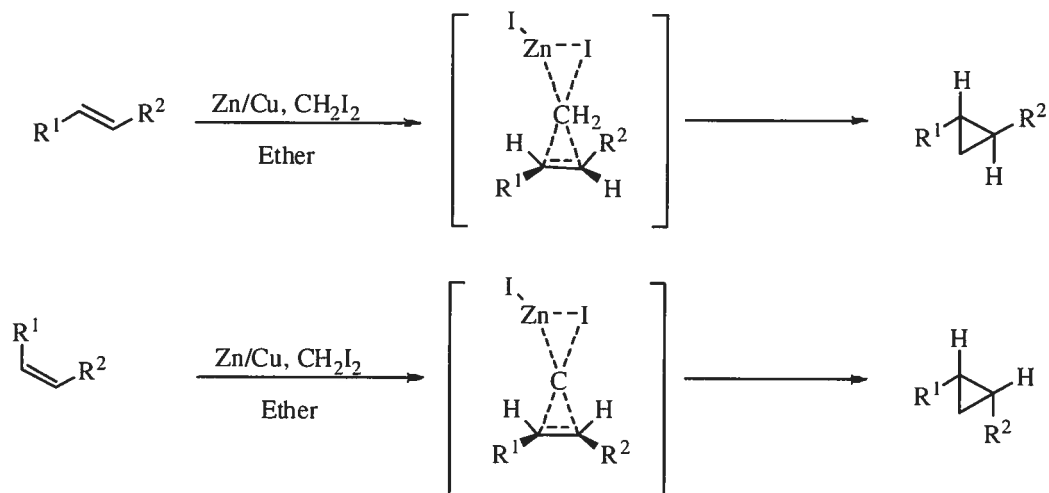


Schéma 3. Cyclopropanation d'alcènes *E* et *Z*

Denmark a aussi étudié le profil de réactivité de $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{X})_2$, où $\text{X} = \text{I}$ ou Cl , préparé avec un équivalent de diéthylzinc et deux équivalents de XCH_2I . Il a aussi démontré qu'il peut être avantageux d'utiliser l'espèce plus réactive $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ avec des alcènes désactivés, ce qui a pour avantage d'accélérer la réaction et de limiter la présence de produits secondaires.¹⁴ D'autres carbénoïdes ont été développés, notamment à partir d'un amalgame de samarium et de mercure avec CH_2I_2 pour générer le carbénoïde de samarium de Molander,^{15 a,b} ainsi que le réactif d'aluminium, le $\text{R}_2\text{AlCH}_2\text{I}$, découvert par Yamamoto.¹⁶ Ce dernier est complémentaire à la cyclopropanation initiée soit par le zinc ou le samarium, tel que démontré lors de la cyclopropanation du géranol. Contrairement aux réactifs de zinc et de samarium, qui réagissaient chémosélectivement sur la double liaison de l'alcool allylique, celui d'aluminium ne forme pas le cyclopropane au niveau de l'alcool allylique, mais plutôt sur la double liaison la plus éloignée de celui-ci, étant donné qu'il ne forme pas de complexe avec l'alcool allylique (Schéma 4).

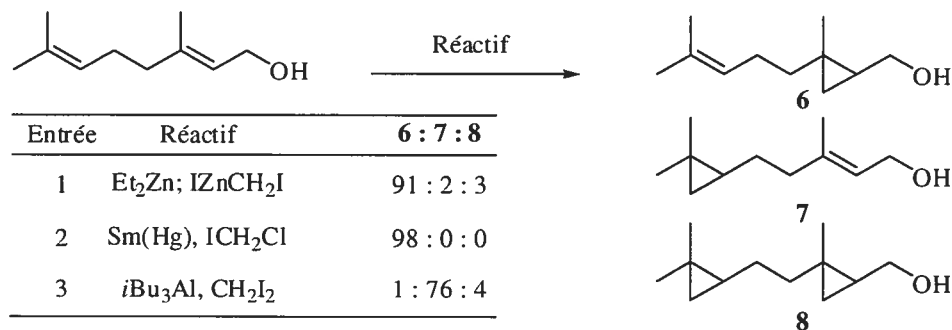


Schéma 4. Cyclopropanation régiosélective du géranol

La chiralité des cyclopropanes résultant de la réaction de Simmons-Smith peut être induite de quatre façons. Elle peut provenir soit d'un alcène, d'un auxiliaire, d'un ligand stoechiométrique ou d'un catalyseur chiral.

A) *Chiralité obtenue à partir d'un alcène chiral*

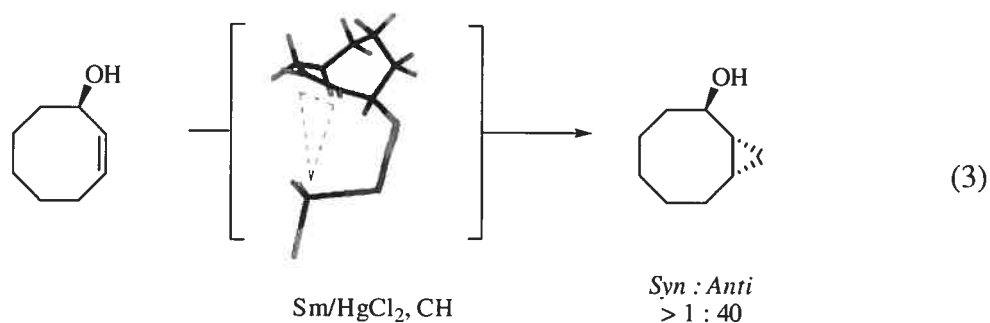
De manière générale, la réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith est réalisée avec une excellente stéréosélectivité *syn/anti* sur les molécules cycliques de 5 à 7 chaînons (Tableau 1).¹⁷

Tableau 1. Cyclopropanation diastéréosélective de différents cycloalc-2-èn-1-ols

Entrée	Réactif	Diastéréosélectivité (<i>syn:anti</i>)		
		n = 1	n = 2	n = 3
1	Zn/Cu	> 99:1	> 99:1	90:10
2	Et ₂ Zn, CH ₂ I ₂ (1 : 2)		> 99:1	
3	Et ₂ Zn, ClCH ₂ I (1 : 2)		> 99:1	
4	Sm/Hg, CH ₂ I ₂		> 99:1	>97:3

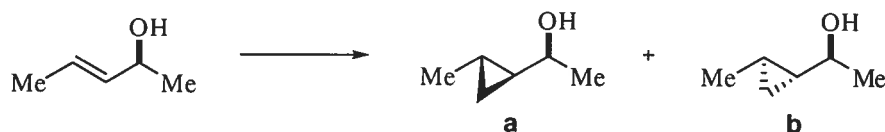
Cependant, dans les cas du cyclooct-2-èn-1-ol et du cyclonon-2-èn-1-ol, le cyclopropane obtenu est *anti* par rapport à l'alcool. En effet, ces deux cycles préfèrent

adopter une conformation chaise-bateau. Le groupement hydroxyle se positionne alors en équatorial afin d'accéder à la diastéréosélectivité *anti* observée (Équation 3).¹⁸



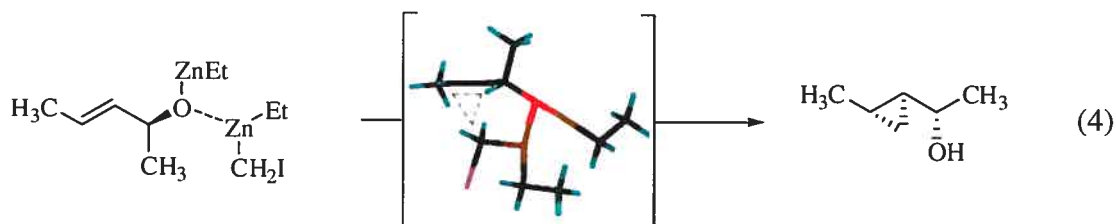
En ce qui concerne les alcènes *Z* acycliques, Pereyre a observé une très grande sélectivité pour le produit *syn* (> 200:1) avec le réactif de Zn-Cu, CH₂I₂. Cependant, les mêmes conditions réactionnelles appliquées sur les alcènes *E* donnèrent de faibles *ratios* (< 2:1) (Entrée 3, Tableau 2).¹⁹ Néanmoins, il faut tenir compte de la nature du carbénoïde qui est cruciale pour l'obtention de bonnes sélectivités. Le groupe Charette a utilisé le réactif de Furukawa (EtZnCH₂I), préparé à partir d'un mélange (1:1) de Et₂Zn et de CH₂I₂ dans le dichlorométhane. La réaction de cyclopropanation réalisée sur le (*E*)-pent-3-èn-2-ol a permis dans ces conditions d'aboutir à la formation préférentielle du diastéréoisomère *syn* (6.1:1) (Entrée 2, Tableau 2). En revanche, lorsque IZnCH₂I dans l'éther est utilisé, la sélectivité chute de manière significative, le *ratio syn/anti* étant alors de 1.3:1 (Entrée 1, Tableau 2).²⁰

Tableau 2. Cyclopropanation du (*E*)-pent-3-èn-2-ol



Entrée	Conditions	Ratio a:b
1	Zn/Cu, CH ₂ I ₂ , éther	1.3:1 ¹⁹
2	Et ₂ Zn, CH ₂ I ₂ (1 : 1), CH ₂ Cl ₂	6.1:1
3	Et ₂ Zn, CH ₂ I ₂ (1 : 1), éther	2.0:1
4	Zn(CH ₂ I) ₂ , CH ₂ Cl ₂	2.0:1
5	Sm(Hg), CH ₂ I ₂ , THF	1:3

La complexation du zinc avec l'alcool effectuée avant la délivrance du méthylène contribue à la haute diastéréosélectivité résultante lors de la formation de l'alkoxyde de zinc (Équation 4).



Jusqu'à maintenant, le carbénoïde de zinc EtZnCH_2I est le réactif le plus général permettant l'accès au produit *syn* via une oléfine *E* disubstituée. De même, les résultats obtenus avec une oléfine *Z* favorisent le produit *syn*. Le produit *anti* peut être obtenu en protégeant l'alcool allylique par un groupement silylé.

B) Chiralité obtenue à partir d'un auxiliaire chiral

Les auxiliaires chiraux utilisés lors d'une cyclopropanation avec des réactifs métalliques halométhylés peuvent être regroupés en quatre classes : les éthers allyliques **9**, les acétals **10**, les carbonyles α,β -insaturés **11** et les énamines/éther d'énols **12** (Figure 2).

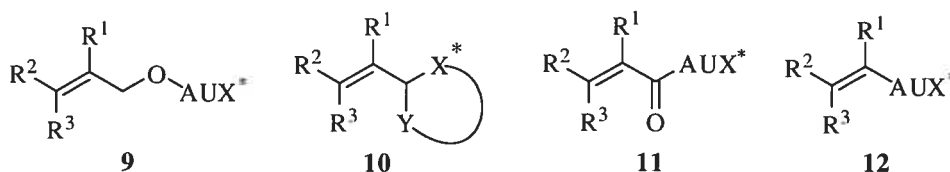
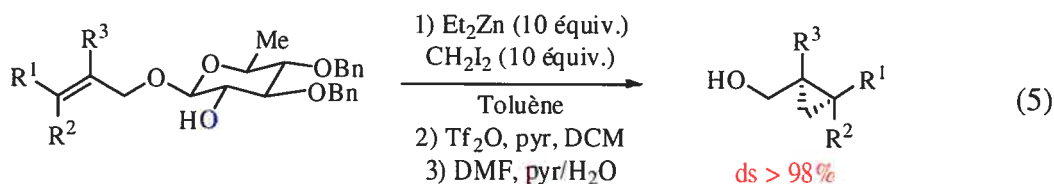
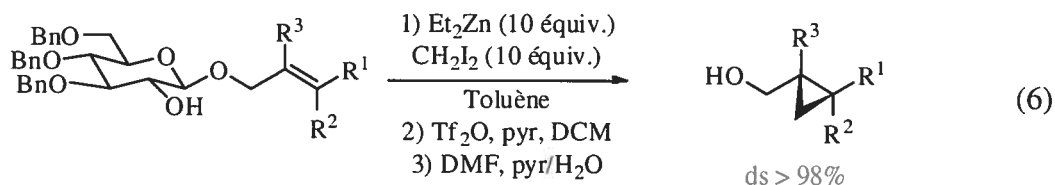


Figure 2. Classes d'auxiliaires chiraux utilisés dans la réaction de Simmons-Smith

L'auxiliaire chiral dérivé des glucides permet de fournir des cyclopropanes avec une excellente diastéréosélectivité (Équations 5 et 6). Celui-ci agirait comme un ligand bidentate complexant le réactif de zinc. Celui-ci peut être clivé par une contraction de cycle. De plus, en faisant varier la configuration de l'auxiliaire chiral, les deux énantiomères peuvent être obtenus indépendamment l'un de l'autre.^{21,22}





Les auxilliaires dérivés d'un acétal proviennent majoritairement de l'acide tartrique. Les tartrates de diéthyle ou de diisopropyle²³ sont très efficaces lors de la cyclopropanation de substrats acycliques, tandis que le *O*-benzylthréitol²⁴ est utilisé lors de la cyclopropanation de substrats cycliques. Ces auxilliaires chiraux peuvent être clivés lorsqu'ils sont soumis à des conditions acides en formant la cétone ou l'aldéhyde correspondant. Il est intéressant de noter que l'induction de chiralité dans les molécules acycliques par rapport à celles des substrats cycliques est inversée. Ceci s'expliquerait par la coordination bidentate probable de l'auxilliaire chiral à la fois sur l'un des atomes d'oxygène de l'acétal et sur le carbonyle du tartrate (Schéma 5).

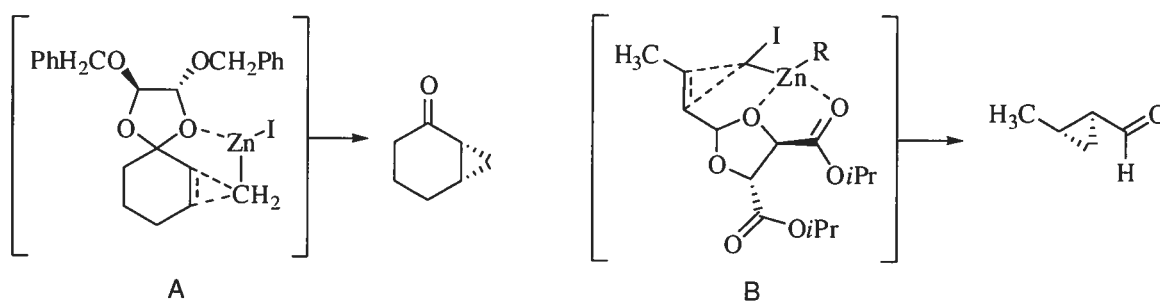
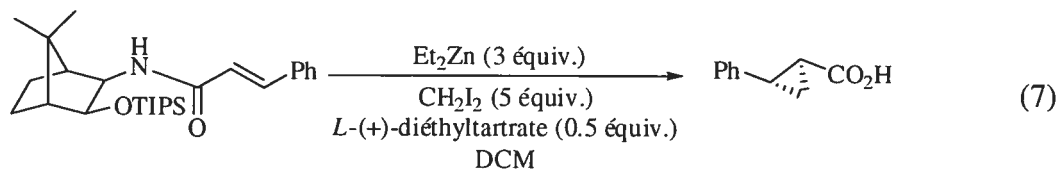
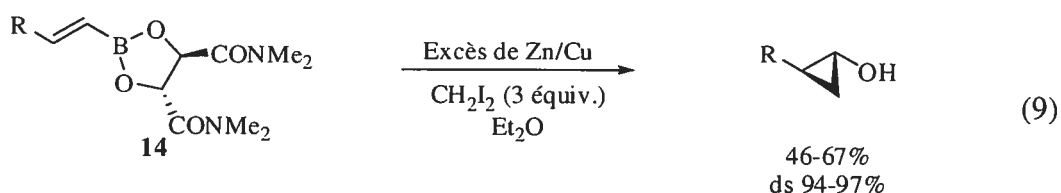
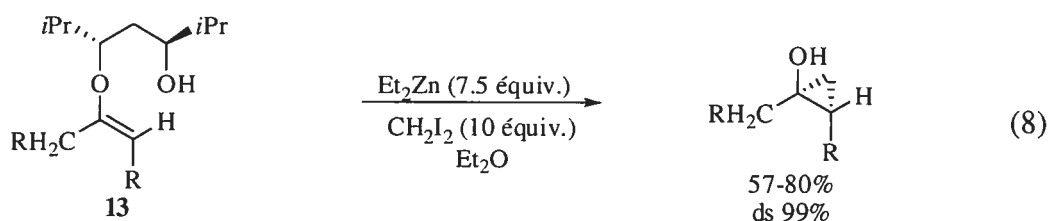


Schéma 5. États de transition proposés des auxilliaires dérivés de l'acide tartrique pour les substrats cycliques (A) et acycliques (B)

Les carbonyles α,β -insaturés n'ont pas été beaucoup utilisés comme auxilliaires chiraux étant donné leur nature électrophile. Le cyclopropane dérivé de l'acide cinnamique a été obtenu dans un excès de diastéréomères de 99%. Cependant, le diéthyltartrate joue un rôle essentiel dans l'efficacité de la réaction : son ajout résulte en une hausse des rendements (Équation 7). L'état de transition proposé implique l'adoption par l'oléfine d'une conformation presque perpendiculaire au groupement carbonyle, accentuant ainsi son pouvoir nucléophile.²⁵



La dernière classe des auxiliaires chiraux repose sur des réactions de cyclopropanation sur des éthers d'énols ou des énamines. Par exemple, la cyclopropanation de **13** a été effectuée avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités, de même que celle du substrat dérivé d'un ester alcényle boronique **14** portant un groupement tétraméthyle tartramide (Équations 8 et 9).^{26,27}



C) Chiralité induite à partir de ligands chiraux stoechiométriques

Le premier exemple de ligand chiral stoechiométrique a été rapporté en 1968 par Inouye.²⁸ En tentant d'effectuer une réaction de cyclopropanation sur un ester α,β -insaturé en présence de (-)-menthol et de IZnCH_2I , de faibles rendements (< 15%) et de modestes énantiosélectivités ($\leq 3\%$ ee) ont été obtenus. Le premier exemple pratique a été développé par Fujisawa pour la cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques.²⁹ Des excès énantiomériques variant entre 70 et 81% ont été obtenus par l'ajout d'une quantité stoechiométrique de diéthyltartrate à un mélange d'alcool, de diéthylzinc et de diiodométhane.

C'est en 1994 que le dioxaborolane **15**, utilisé comme ligand stoechiométrique, a été employé par Hélène Juteau au sein de notre groupe de recherche lors de la cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques. Ce ligand est facilement accessible à partir de l'acide tartrique *N,N,N',N'*-tétraméthyle diamide et de l'acide butylboronique. La réaction de cyclopropanation implique trois étapes-clé. Il y a tout d'abord la déprotonation de l'alcool par le réactif de zinc afin de produire l'alcoxyde de zinc. L'alcoxyde ainsi formé réagit alors de façon irréversible avec le dioxaborolane de manière à générer un intermédiaire de bore tétracoordiné, qui subit la réaction de cyclopropanation sur la conformation de l'éther allylique la plus stable (Figure 3).³⁰

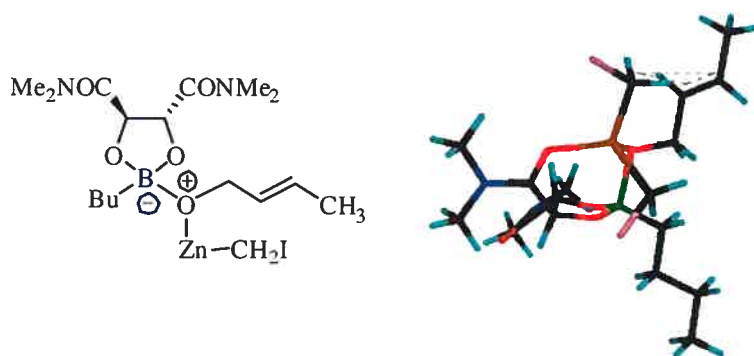
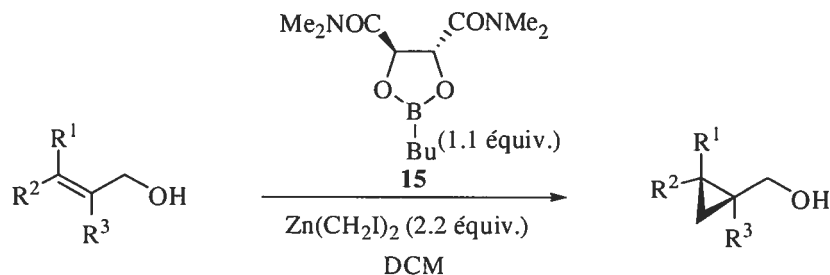


Figure 3. État de transition lors de la cyclopropanation avec le dioxaborolane

Les énantiosélectivités obtenues dépassent les 85% ee. Généralement, la cyclopropanation fonctionne aussi bien avec des oléfines *E* qu'avec leurs analogues *Z* et trisubstituées (Tableau 3).

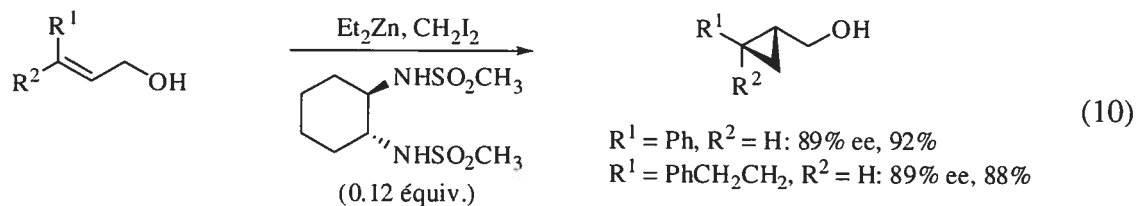
Tableau 3. Étendue de la réaction de cyclopropanation avec le dioxaborolane **15**

Entrée	R ¹	R ²	R ³	Rdt (%)	ee (%)
1	H	Ph	H	95	94
2	H	Pr	H	80	93
3	H	PhCH ₂ CH ₂	H	90	94
4	H	BnOCH ₂	H	87	94
5	H	Bu ₃ Sn	H	88	90
6	Bu ₃ Sn	H	H	73	90
7	BnOCH ₂	H	H	93	91
8	H	Ph	Me	96	85
9	Me	Me	CH ₂ OTIPS	85	88

Jusqu'à maintenant, le dioxaborolane est un des ligands les plus employés pour entreprendre une réaction de cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques.

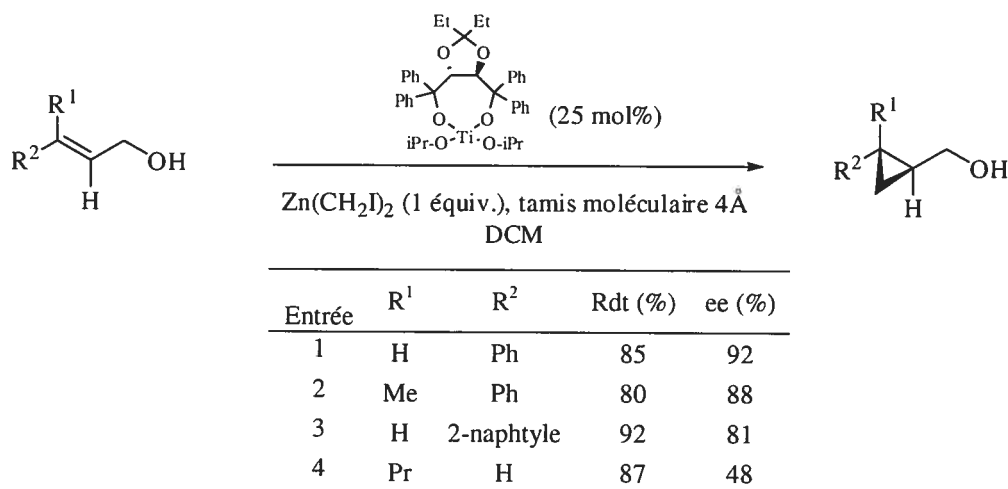
D) Chiralité provenant de catalyseurs chiraux

Seulement quelques catalyseurs chiraux ont été rapportés dans la littérature dans le cadre de cyclopropanations énantiosélectives d'alcools allyliques. Le groupe de Kobayashi a été le premier à accélérer la cyclopropanation de Simmons-Smith en ajoutant une sulfonamide comme acide de Lewis chiral et pour laquelle de bons rendements et excès énantiomériques ont été obtenus.³¹ Dans les cas du (*E*)-5-phénylpent-2-èn-1-ol et de l'alcool cinnamylique, la sélectivité de la réaction de cyclopropanation rapportée a atteint 89% ee lorsque le ZnI₂ fut préparé *in situ* (Équation 10).

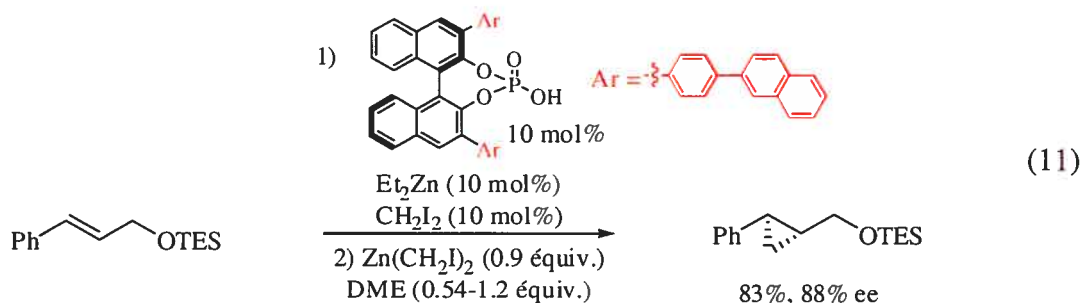


Cependant, même si les résultats de cette méthode étaient satisfaisants, ceux obtenus lors de la cyclopropanation d'alcènes tri- ou tétrasubstitués étaient moins encourageants. Alternativement, Christian Brochu développa au sein de notre groupe en 1995 un acide de Lewis chiral dérivé du taddolate de titane.³² De façon optimale, 25 mol% de ce catalyseur sont nécessaires afin d'obtenir de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités (Tableau 4). Les meilleurs résultats furent obtenus avec des substrats styréniques.

Tableau 4. Cyclopropanation catalysée par le taddolate de titanium



Récemment, dans notre groupe, Marie-Christine Lacasse a développé une version asymétrique et catalytique de la réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith utilisant 0.1 équivalent d'un catalyseur dérivant de l'acide phosphorique. Le cyclopropane résultant de l'alcool cinammylique protégé par un groupement TES fut obtenu avec un rendement de 83% et un excès énantiomérique de 88% (Équation 11).³³



1. 3. 2 Cyclopropanation catalysée par la décomposition de diazoalcanes assistée par des métaux de transition

La cyclopropanation d'oléfines utilisant des métaux de transition en décomposant les composés diazotés est une réaction très prisée en synthèse organique. Les carbènes les plus populaires des composés diazotés sont illustrés ci-dessous (Figure 4).



Figure 4. Précurseurs communs de diazoalcanes

Le diazométhane, utilisé avec une source de palladium (II), forme une espèce carbène, suite à la réduction du palladium (II) en palladium (0) (Équation 12).



La cyclopropanation d'alcènes cycliques implique généralement un bon contrôle diastéréosélectif en faveur du produit *anti* par rapport à l'alcool. Les cyclopropanes provenant d'alcènes acycliques produisent, quant à eux, un mélange de diastéréoisomères. Ce problème fut en partie réglé par l'ajout d'auxiliaires chiraux tels que des auxiliaires dérivés de l'éphédrine **16**, d'un sultame chiral **17** ou d'un ester boronique chiral **18** (Figure 5).^{34,35,36}

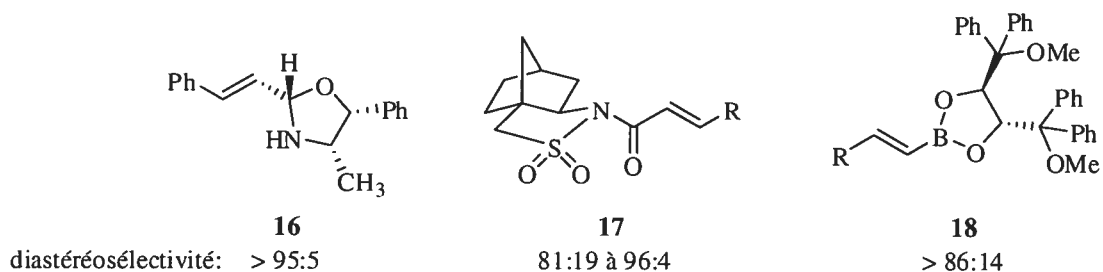


Figure 5. Auxiliaires chiraux utilisés lors de la cyclopropanation d'alcènes acycliques

L'auxiliaire chiral dérivé de l'éphédrine n'a été utilisé qu'avec le cinnamaldéhyde. L'avantage du sultame chiral développé par Oppolzer réside dans le fait que le cyclopropane résultant peut être recristallisé et que des diastéréosélectivités atteignant 99.5% peuvent être obtenues. L'ester boronique **18** fonctionne bien avec des groupements R aliphatiques et aromatiques. Cependant, la cyclopropanation de l'isomère *cis* donna des rapports diastéréomériques plus faibles.³⁷

Une autre série de composés diazotés, pour laquelle le diazoalcane est substitué par un groupement électroattracteur, a été largement étudiée. Plusieurs métaux peuvent servir dans une réaction de cyclopropanation de carbènes dont le cuivre, le ruthénium, le rhodium, le palladium, le chrome, l'osmium, etc. Le cuivre (I) a fait l'objet de plusieurs recherches et plusieurs catalyseurs rapportés proviennent d'un complexe cuivre (I) comme le CuOTf, avec des bis(oxazolines) comme ligands chiraux. De plus, les cyclopropanes synthétisés sont majoritairement de configuration *trans*. Par exemple, Evans, dans les années 1990, utilisa le CuOTf avec la bis(oxazoline) **19** dans la cyclopropanation d'alcènes mono- et 1,1-disubstitués (Schéma 6).³⁸

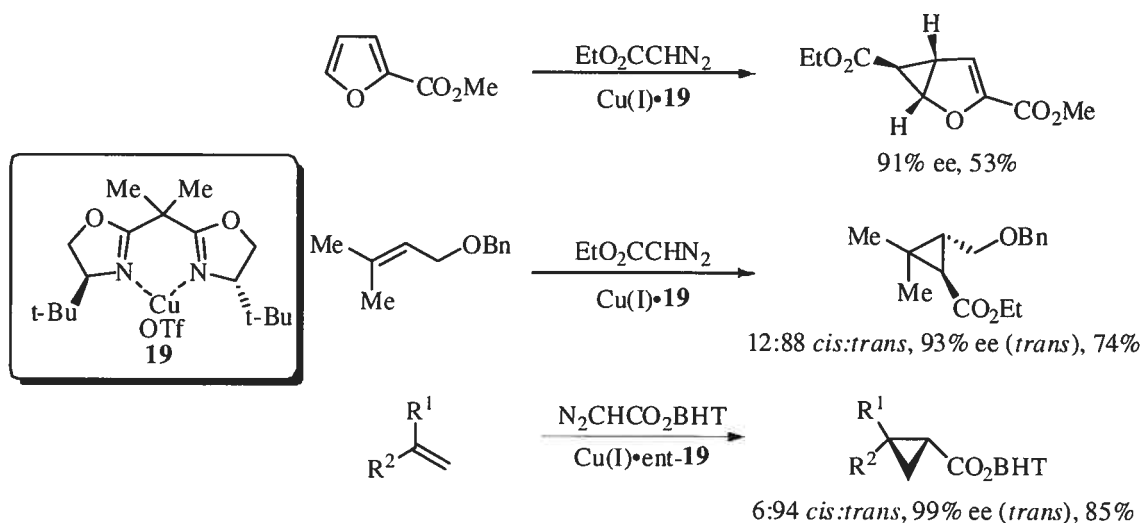
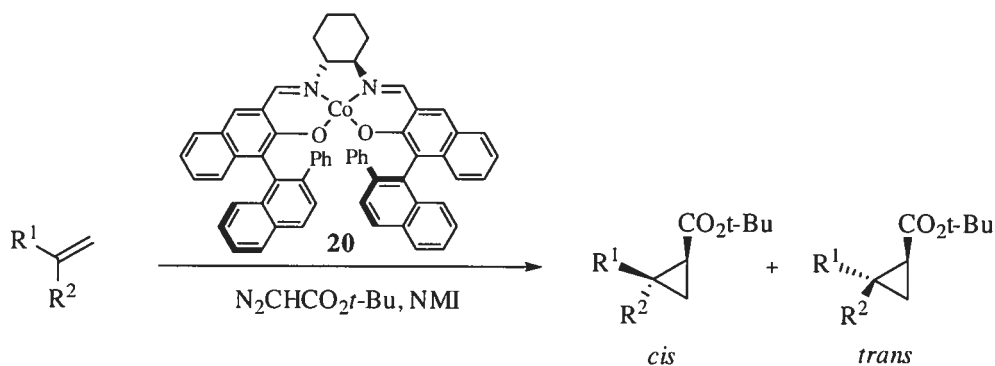


Schéma 6. Cyclopropanation énantiosélective utilisant un ligand bis(oxazoline)

Katsuki a développé un catalyseur de Co-Salen **20** afin de produire des cyclopropanes *cis* (Tableau 5). Cependant, l'inconvénient de cette méthode réside dans le fait que la réaction se limite uniquement à des substrats comportant des groupements aromatiques.³⁹

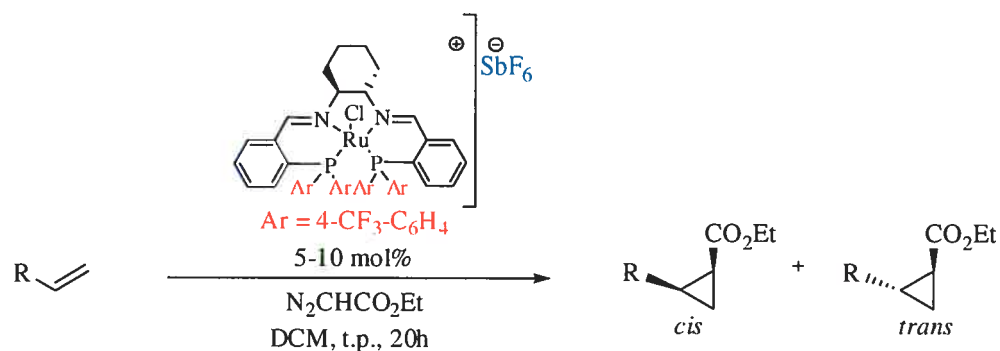
Tableau 5. Cyclopropanation énantiosélective assistée par le complexe Co-salen



Entrée	R ¹	R ²	Ratio <i>cis:trans</i>	ee (%)	Rdt (%)
1	Ph	H	98:2	98	89
2	Ph	Me	83:17	99	39
3	2-naphtyle	H	98:2	97	94

Récemment, Mezzetti utilisa un catalyseur de ruthénium lié à un ligand diphosphinodiimine. La cyclopropanation est possible de façon énantio- et diastéréosélective sur une fenêtre plus large de substrats. Par exemple, la cyclopropanation du oct-1-ène produit un *ratio cis/trans* de 85:15 avec d'excellentes énantiosélectivités (99% ee pour le composé *cis* et 98% ee pour le *trans*) et ce, avec 66% de rendement. Les résultats observés dans le cas des dérivés styréniques substitués ou non donnent aussi des *ratios* supérieurs à 92:8 en faveur du dérivé *cis* (Tableau 6).⁴⁰

Tableau 6. Cyclopropanation avec un complexe ruthénium/diphosphinodiimines



Entrée	Substrat	Rdt (%)	Ratio <i>cis</i> : <i>trans</i>	%ee <i>cis</i>	%ee <i>trans</i>
1	1-octyne	66	85:15	99	98
2	Styrène	69	99:1	96	58
3	α -méthylstyrène	33	92:8	96	58

1.4 Conclusion

Nous avons vu qu'il existe de nombreuses voies permettant d'accéder à des motifs cyclopropanes. Plusieurs méthodes ont été utilisées et améliorées afin de promouvoir la synthèse efficace de cyclopropanes énantiométriques. Les nombreux efforts mis en oeuvre afin d'accéder à ces unités démontrent l'importance et l'avantage d'utiliser les cyclopropanes en synthèse organique. La plupart de ces méthodes sont dépendantes des substrats et des conditions réactionnelles. La réaction de cyclopropanation sur des alcools allyliques utilisant le dioxaborolane comme promoteur chiral s'avère une méthodologie développée dans notre groupe des plus efficaces et générales.

Notre objectif consiste à effectuer la première synthèse totale de l'acide majuscule (1) *via* une cyclopropanation de Simmons-Smith d'alcool allylique en utilisant le dioxaborolane comme ligand chiral. Celui-ci procure d'excellentes énantiosélectivités et le cyclopropane attendu est obtenu avec un très bon rendement. Cette synthèse sera discutée dans le chapitre 3 de ce présent mémoire.

Chapitre 2 : Les pipéridines chirales

Les pipéridines fonctionnalisées sont parmi les hétérocycles les plus rencontrés, que ce soit dans les produits naturels ou bien dans les composés pharmaceutiques et biologiquement actifs. Au cours de cette section, les activités pharmacologiques ainsi que les méthodes de synthèses associées à ces motifs importants seront discutées.

2.1 Les pipéridines dans les alcaloïdes naturels

La coniine (**21**), la morphine (**22**), l'histrionicotoxine (**23**) et la prosopphylline (**24**) sont toutes des exemples d'alcaloïdes contenant un motif pipéridine isolés de sources naturelles (Figure 6).

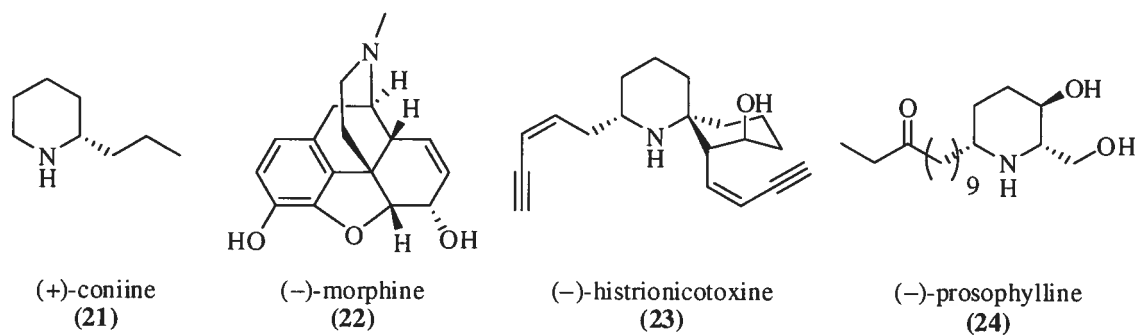


Figure 6. Structure de différents alcaloïdes isolés

La coniine (**21**), isolée de la cigüe (*Conium maculatum*), ralentit les fonctions motrices et peut même être fatale à forte dose. À dosage contrôlé, elle devient un sédatif et un antispasmodique efficaces.⁴¹ La morphine (**22**), composé polycyclique complexe, fut le premier alcaloïde à être isolé d'une plante, la *Papaver somniferum*. Cette molécule est très utilisée en médecine comme puissant analgésique et sa synthèse représente toujours un défi synthétique pour les chimistes organiciens.⁴² L'histrionicotoxine (**23**), quant à elle, agit en tant que neurotoxine très efficace.⁴³ Elle ralentit les muscles et peut entraîner la paralysie, allant même jusqu'à la mort. Finalement, la prosopphylline (**24**), isolée des feuilles de

Porosopis africana, possède aussi des propriétés antibiotiques et anesthésiques intéressantes.⁴⁴

En raison de l'importance et de l'utilité des alcaloïdes munis d'unités pipéridines, plusieurs chemins synthétiques ont été imaginés, puis développés afin de rendre ces molécules accessibles.

2.2 Préparation des pipéridines chirales

Étant donné leurs propriétés pharmacologiques et médicinales, de nombreuses stratégies synthétiques ont été développées au cours des dernières années permettant ainsi d'accéder aux motifs pipéridines de façon asymétrique. Toutefois, seulement un bref aperçu des méthodes les plus populaires seront décrites.

2.2.1 Formation de pipéridines chirales par aza-Diels-Alder

Le groupe de Dennis Hall s'est intéressé à la formation de pipéridines 2,6-disubstituées par une réaction à plusieurs composantes incluant une cycloaddition [4+2] et une addition d'un allyle métal (Schéma 7).⁴⁵ L'énantiosélectivité observée dans cette réaction est induite par le diénophile sulfonamide chiral de Waldner **25**.⁴⁶

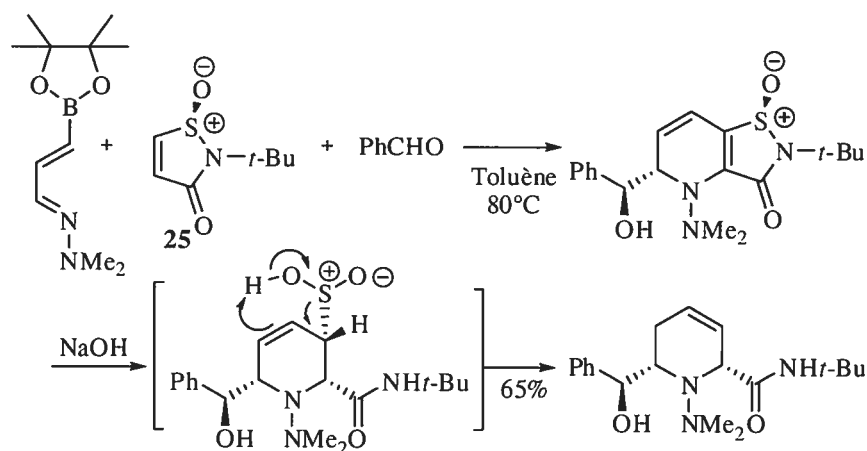
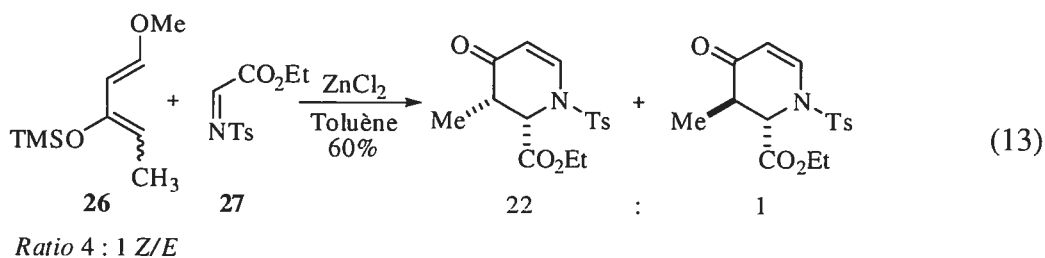


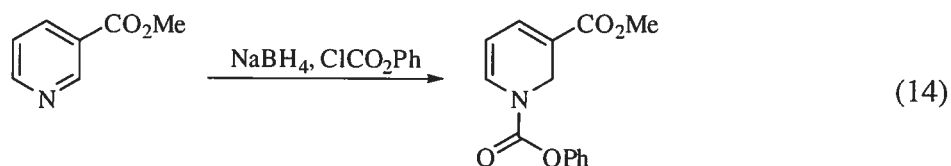
Schéma 7. Formation de pipéridines 2,6-disubstituées par *aza*-Diels-Alder

En 1996, Weinreb publia une réaction *aza*-Diels-Alder impliquant le (*N*-tosylimino) acétate comme diénophile.⁴⁷ Le produit de cycloaddition fut obtenu dans un mélange de stéréoisomères de 22:1 en faveur du produit *cis* avec un rendement global de 60% en présence de chlorure de zinc (Équation 13). Le produit *cis* dérive du diène de configuration *Z* selon un état de transition où le groupement carboxyle de l'imine **27** est *endo*. À l'opposé, le produit *trans* provient du diène *E*. Les variations des *ratios* proviendraient d'une isomérisation en cours de réaction ou d'une épimérisation pendant l'étape de purification.



2. 2. 2 Pipéridines par réduction du noyau pyridine

La synthèse de pipéridines à partir de pyridines a été grandement étudiée. Le noyau pyridine peut être réduit sélectivement en dihydropyridine ou en tétrahydropyridine. Une des méthodes efficaces consiste à réduire la pyridine en la traitant avec un électrophile comme le chloroformate de phényle en présence d'un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium.⁴⁸ En premier lieu, il y a la formation du sel de pyridinium qui est ensuite réduit par l'action d'une source d'hydrure (Équation 14).



Dans la synthèse asymétrique de la (+)-streptazoline, Comins s'est servi du *trans*-2-(α -cumyl) cyclohexanol **28** comme auxiliaire chiral.⁴⁹ Un rapport de diastéréomères de 85% a été obtenu et, après cristallisation, 78% d'un seul isomère a été isolé (Schéma 8).

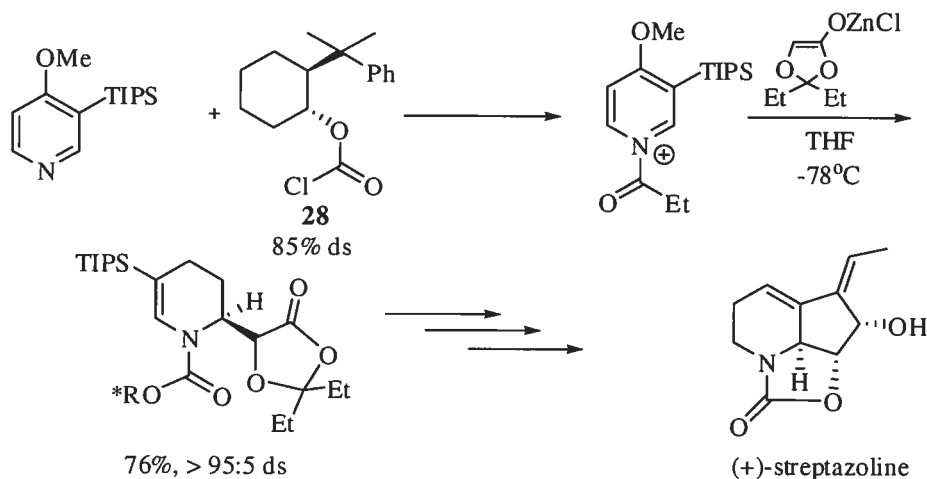


Schéma 8. Utilisation du *trans*-2-(α -cumyl)cyclohexanol comme auxiliaire chiral dans la synthèse totale de la (+)-streptazoline

Le groupe de O'Neill a montré une façon efficace de réduire directement la pyridine en 1,4-dihydropyridine. Au lieu d'utiliser un nucléophile dérivé d'un éther silylé ou d'un cuprate comme Akiba,⁵⁰ il a plutôt prouvé l'efficacité du dithionate de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) comme agent réducteur dans la synthèse de la (\pm)-cytisine. Il a réussi à synthétiser la 1,4-dihydropyridine avec un rendement de 76% (Schéma 9).⁵¹

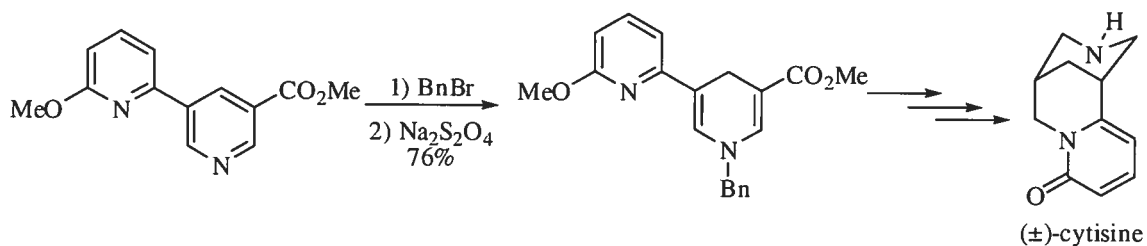
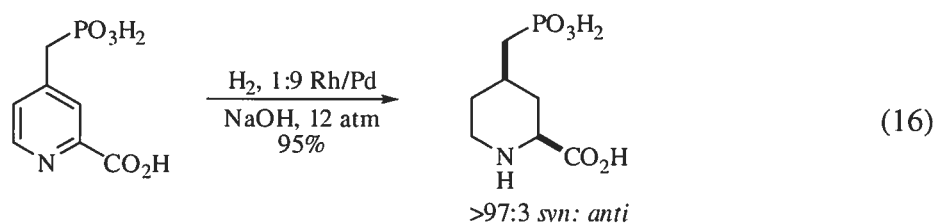
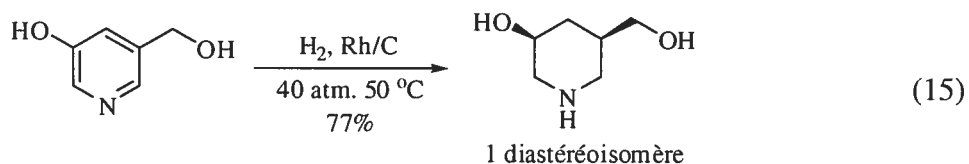


Schéma 9. Réduction de pyridine en 1,4-dihydropyridine avec le dithionate de sodium

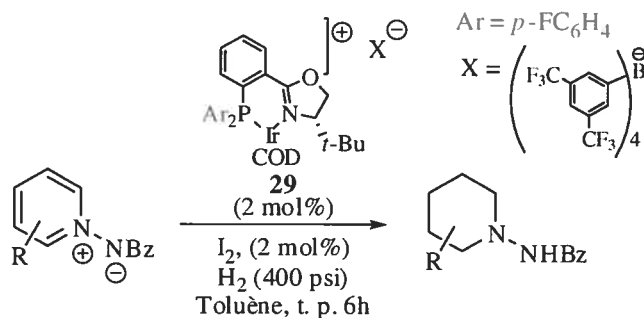
La réduction totale des pyridines peut s'effectuer par une réaction d'hydrogénation. Différents catalyseurs peuvent être employés, tels que Pd/C, PtO_2 ou Rh/C. Dans la plupart des cas, lorsque les pyridines sont disubstituées ou trisubstituées, des mélanges de diastéréoisomères sont obtenus. Bien que le produit *syn* soit généralement majoritaire, les diastéréosélectivités observées demeurent modérées.⁵² Néanmoins, il faut noter quelques

situations où les diastéréosélectivités sont bonnes, dont celles démontrées par Bols⁵³ et Steiner⁵⁴ (Équations 15 et 16 respectivement).



Durant ses études doctorales dans notre groupe de recherche, Claude Legault s'est intéressé à l'hydrogénation énantiosélective et catalytique de dérivés pyridines. Ses travaux ont conduit à l'obtention d'excellents rendements et énantiosélectivités en utilisant un catalyseur d'iridium chiral **29** pour l'hydrogénation des ylures de *N*-iminopyridinium (Tableau 7).⁵⁵ Les dérivés pipéridines correspondants sont facilement accessibles en traitant l'ylure de pyridinium soit avec le nickel de Raney ou le lithium dans l'ammoniac.

Tableau 7. Hydrogénation énantiosélective d'ylures de pyridinium



Entrée	R	Rdt (%) ^a	% ee ^a
1	2-Me	98 (84)	90 (97)
2	2-Et	96 (78)	83(94)
3	2- <i>n</i> -Pr	98 (75)	84 (95)
4	2-(CH ₂) ₃ OBn	88	88
5	2, 3-Me ₂	91 [>95:5] ^b	54

^a Les rendements et les énantiosélectivités entre parenthèses sont obtenus après recristallisation.

^b Les crochets représentent le rapport des diastéréomères dont le produit *syn* est majoritaire.

Jusqu'à maintenant, l'hydrogénation énantiosélective d'ylures de pyridinium avec un catalyseur d'iridium est une voie très efficace pour accéder directement à des pipéridines avec de bonnes énantiosélectivités.

2. 2. 3 Synthèse de pipéridines par réaction de métathèse

Les pipéridines peuvent aussi être formées *via* une fermeture de cycle par métathèse (RCM). C'est une méthode de construction puissante de liens carbone-carbone et tolérante aux groupements fonctionnels. Elle est très utilisée en synthèse de carbo- et hétérocycles. Une revue de Jacques Lebreton démontre plusieurs façons d'obtenir des motifs pipéridines simples ou complexes présents dans les alcaloïdes naturels tels que la (*S*)-anabasine (**30**) et la (+)-tabersonine (**31**) par cette méthode (Figure 7).⁵⁶

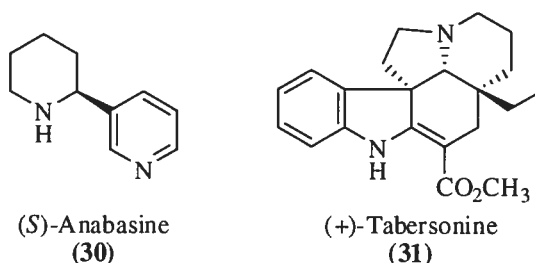


Figure 7. Exemples d'alcaloïdes naturels synthétisés par une RCM

Le groupe de Janine Cossy s'est attardé à la synthèse de produits naturels contenant des motifs pipéridines comme la (–)-prosophylline (**24**) et la (+)-sédamine (**34**) par une réaction de métathèse effectuée à l'aide du catalyseur de Grubbs de première génération.⁵⁷ La chiralité est introduite par une double allylation énantiosélective d'aldéhydes à l'aide d'un auxiliaire chiral dérivé du titane **32** (Schéma 10).⁵⁸

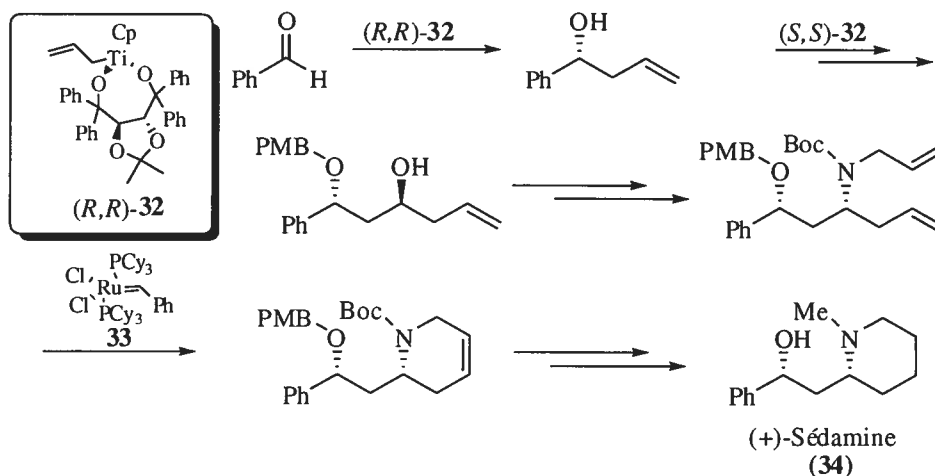


Schéma 10. Synthèse de la (+)-sédamine par une double allylation suivie d'une RCM

Les pipéridines *trans*-3-amino-4-substituées peuvent aussi être formées par RCM. Cette méthode, développée par Hu, utilise une approche chiron en partant de la D-sérine protégée par un groupement Boc.⁵⁹ L'alcool aminé **35** issu de l'ouverture de la D-sérine est tosylé, puis déplacé par l'amine allylique. Le diène **36** obtenu subit une RCM et l'hydrogénation subséquente permet l'obtention des pipéridines désirées avec de bonnes énantiosélectivités en faveur du produit *trans* (Schéma 11) lorsque R est un groupement phényle. Par contre, lorsque R est un cyclopropyle, un mélange racémique est obtenu.

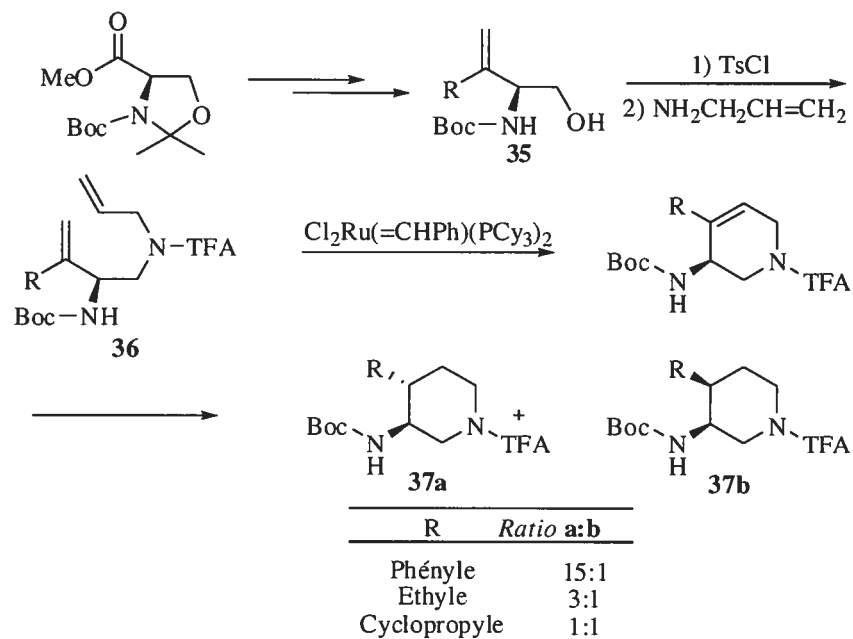


Schéma 11. Synthèse de pipéridines 3, 4-disubstituées par la méthode de Hu

Les oléfines résultantes constituent des fonctionnalités très prisées pouvant subir de nombreuses transformations intéressantes. Le groupe de Reddy s'est attardé à la synthèse totale de polyhydroxypipéridines (aussi connues sous le nom d'aza-sucres).⁶⁰ Ces molécules ont été identifiées comme étant d'importants agents thérapeutiques contre l'influenza, le cancer, le sida ainsi que le diabète.⁶¹ Reddy a utilisé le catalyseur de Grubbs de première génération lors de la synthèse de la tétrahydropipéridine **39**. Cette dernière a été obtenue avec un rendement de 92%. Le composé **40** est alors préparé après une réaction de dihydroxylation avec un rendement de 82% sous forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 12).

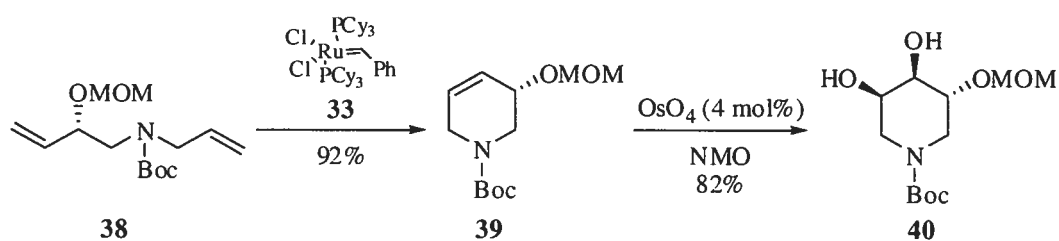


Schéma 12. Fermeture de cycle par métathèse suivie d'une réaction de dihydroxylation

2. 2. 4 Pipéridines obtenues par cyclisation d'amines chirales

La synthèse de pipéridines peut aussi s'effectuer par la réduction d'imines. De nombreux exemples ont été rapportés dans la littérature, dont celui d'Ellman qui combine une addition diastéréosélective de *N*-sulfinyle métalloénamines sur des accepteurs de Michaël (cétones α,β -insaturées ou nitroalcènes) suivie d'une réduction d'imine dirigée. Cette méthode est efficace dans la synthèse de pipéridines 2,4,6-trisubstituées (Schéma 13)⁶².

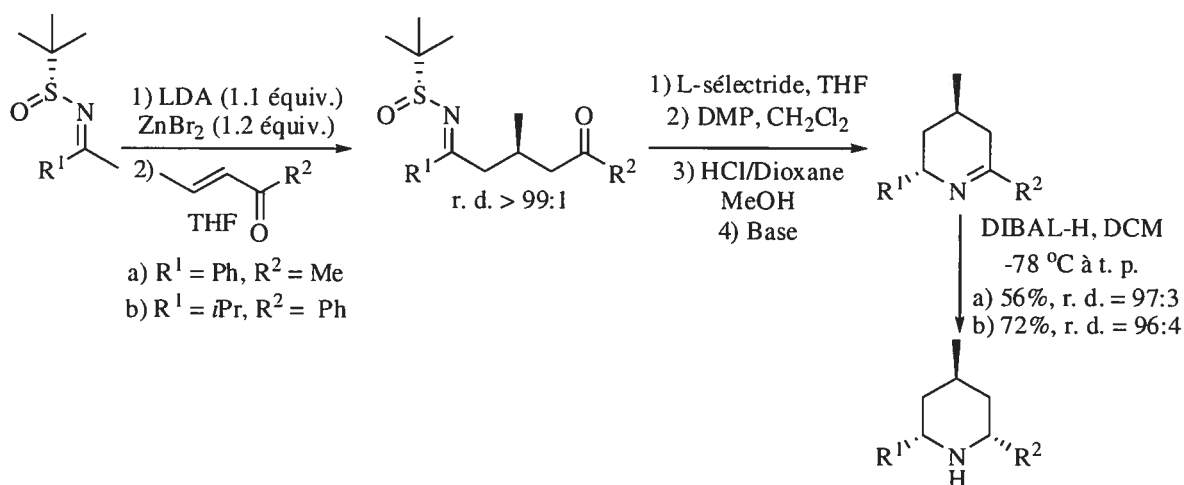
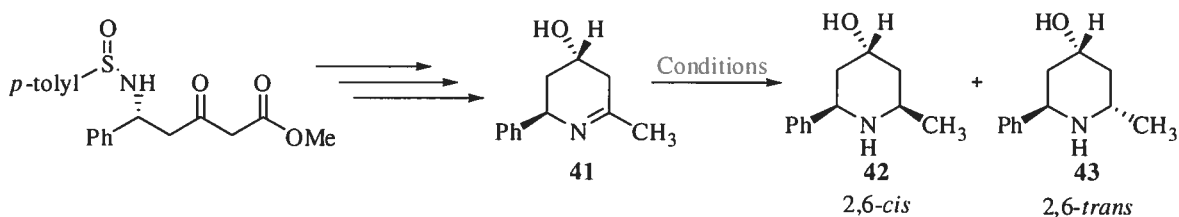


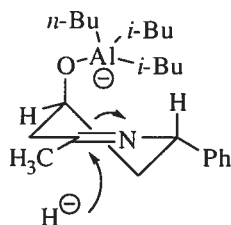
Schéma 13. Synthèse de pipéridines 2, 4, 6-trisubstituées par la méthode d'Ellman

Le groupe de Carroll a développé une méthode de synthèse de pipéridines *trans*-2,6-disubstituées à partir d'un *N*-sulfinyle α -amino- β -cétoesters (Tableau 8). Les effets liés au solvant et à la quantité d'hydrure utilisés influencent les résultats.

Tableau 8. Réduction diastéréosélective d'imine en présence d'hydrure d'aluminium

Entrée	Source d'hydrure	# équiv.	Solvant	Ratio 42:43	Rdt (%)
1	LiAlH ₄ , AlMe ₃	7	THF	88:12	60
2	DIBAL-H	4	THF	99:1	65
3	DIBAL-H	4	DCM	30:70	60
4	DIBAL-H	2	DCM	99:1	40
5	DIBAL-H : <i>n</i> -BuLi	4	Et ₂ O	1:99	68

Il postule que, en présence de butyllithium, il y a complexation entre le réactif d'aluminium et l'oxygène avant la délivrance de l'hydrure. Le *n*-butyllithium ajoute de l'encombrement stérique une fois complexé à l'aluminium et rend la face supérieure pratiquement inaccessible à l'hydrure. Donc, celui-ci attaque l'imine sur la face inférieure, ce qui produit le produit 2,6-*trans* 43 majoritairement avec 68% rendement (Figure 8).⁶³

**Figure 8.** État de transition de la réduction d'une imine cyclique postulé par Carroll

2.3 Conclusion

Cette section constitue un bref aperçu des méthodes de synthèse des pipéridines polysubstituées. Comme précédemment discuté, plusieurs méthodologies variées sont disponibles afin de synthétiser des motifs pipéridines. Cependant, l'énantiosélectivité et la diastéréosélectivité dépendent souvent de la nature des substrats et peu de méthodes générales ont été développées.

Dans le quatrième chapitre de ce mémoire, le début de la synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine sera commenté. L'objectif de cette partie implique la synthèse du fragment pipéridine 2,6-disubstituée par l'addition sur un sel de pyridinium chiral d'un nucléophile, méthodologie développée au sein de notre groupe de recherche.

Chapitre 3 : Synthèse de l'acide majusculoïque

3.1 Isolement et propriétés de l'acide majusculoïque

L'acide majusculoïque (**1**) a été isolé récemment par Molinski en 2004 à partir d'une cyanobactérie marine appelée *Lyngbya majuscula*.⁶⁴ La structure de l'acide majusculoïque est très similaire à celle d'un acide gras puisqu'elle possède une longue chaîne aliphatique munie d'un acide carboxylique à une extrémité. Ses particularités structurales incluent un diène conjugué de configuration *Z,E* substitué par un brome en position *Z* ainsi qu'une unité cyclopropyle de configuration *trans* (Figure 9). D'autres acides gras isolés de la même espèce de cyanobactéries présentent aussi des analogies structurales avec l'acide majusculoïque comme c'est le cas de la grenadadiène (**44**).⁶⁵

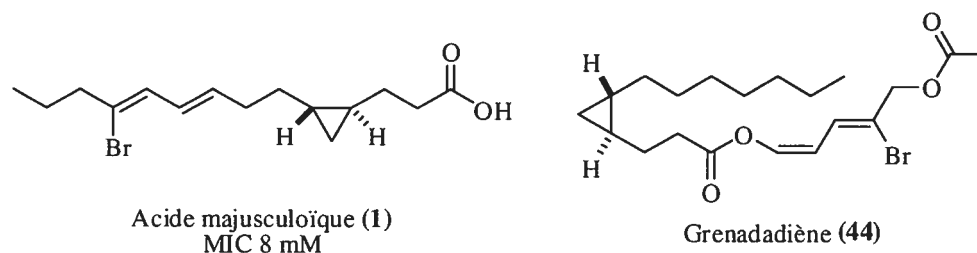


Figure 9. Structures de l'acide majusculoïque et de la grenadadiène

Cette molécule a révélé une activité appréciable contre *Candida albicans* ATCC 14503 avec une concentration minimale d'inhibition (MIC) de 8 μ M et contre *Candida glabrata* (avec une MIC de 19.3 μ M).

Jusqu'à présent, aucune synthèse totale de l'acide majusculoïque n'a été rapportée. Le défi synthétique de cette molécule repose sur la formation d'un diène dont une des doubles liaisons est substituée en position *Z* par un brome, motif rarement rencontré dans les molécules naturelles.

3.2 Travaux précédents dans notre groupe de recherche

Des travaux au sein de notre groupe par Hélène Juteau ont démontré l'efficacité de l'utilisation du dioxaborolane comme ligand chiral lors de la cyclopropanation de Simmons-Smith d'alcools allyliques. D'excellents rendements et énantiosélectivités ont pu être obtenus. De plus, une chimiosélectivité satisfaisante a également été rapportée lors de la cyclopropanation de polyènes comme le géraniol.^{66,67}

Notre objectif premier est de développer la première synthèse efficace de l'acide majusculoïque avec un bon contrôle de la configuration absolue du cyclopropane et de la géométrie diène. Notre but consiste aussi à déterminer lequel des deux énantiomères possibles de l'acide majusculoïque a été isolé par le groupe de Molinski.

3.3 Première approche rétrosynthétique

Le Schéma 14 décrit la première stratégie de synthèse envisagée utilisant la formation chimiosélective d'un cyclopropane chiral sur un triène, méthodologie développée au sein de notre groupe de recherche. Tout d'abord, l'acide majusculoïque (**1**) proviendrait d'une réaction d'élongation du cyclopropylméthanol **54** soit par une substitution nucléophile de type 2 ou d'une condensation de Knoevenagel. Le cyclopropane **54** serait généré par une réaction d'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons de l'aldéhyde **51** suivie d'une cyclopropanation chimiosélective et énantiosélective du triène résultant utilisant le dioxaborolane comme promoteur chiral en présence de diéthylzinc et de diiodométhane. Une modification simple de **49** suivie d'un réarrangement de Claisen formerait l'aldéhyde **51** dont les doubles liaisons conjuguées *Z,E* auraient la bonne configuration. L'alcool allylique **49** proviendrait de l'oxydation du (*Z*)-3-bromohex-2-èn-1-ol **47** en aldéhyde suivie d'une réaction de vinylation. Le composé **47** serait synthétisé en deux étapes à partir du pent-1-yne.

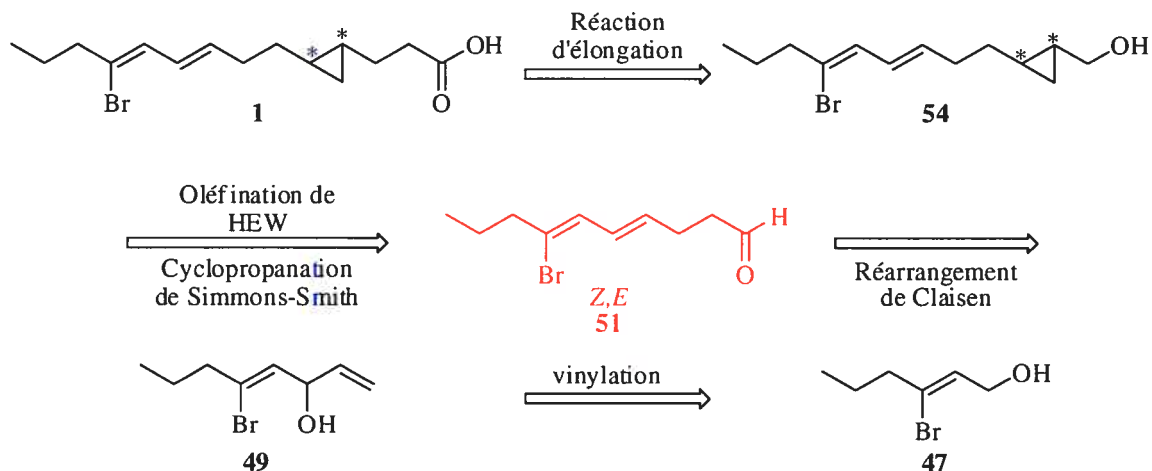


Schéma 14. Première analyse rétrosynthétique de l'acide majusculoïque

3. 4 Approche synthétique par un réarrangement de Claisen

3. 4. 1 Synthèse du (Z)-3-bromohex-2-èn-1-ol

L'étape-clé de la première approche envisagée consistait en un réarrangement de Claisen. Tout d'abord, il fut nécessaire de synthétiser le (Z)-3-bromohex-2-èn-1-ol **47** (celui-ci n'étant pas disponible commercialement) à partir du pent-1-yne **45**. La première étape consistait en la formation de l'alcool propargylique **46**. Celui-ci étant disponible commercialement mais onéreux, nous avons préféré le synthétiser à partir du pent-1-yne, déprotoné en présence de bromure d'éthyle magnésium préparé *in situ* à partir de magnésium et de bromoéthane dans le THF. L'anion résultant a ensuite été piégé par le paraformaldéhyde et l'alcool propargylique a été obtenu avec un rendement de 75% après distillation.^{68, 69} Ce dernier a été par la suite traité par une solution de Redal[®] dans le toluène, aboutissant à la formation de l'alcool allylique par la complexation de l'aluminium à la fois sur l'alcool et l'alcyne. L'aluminium est ensuite déplacé par le *N*-bromosuccinimide.⁷⁰ Seul l'isomère *Z* du 3-bromohex-2-èn-1-ol est isolé; sa formation exclusive étant induite par la complexation entre l'aluminium, l'alcool et la triple liaison. Le (Z)-3-bromohex-2-èn-1-ol a été synthétisé avec un rendement de 86% (Schéma 15).

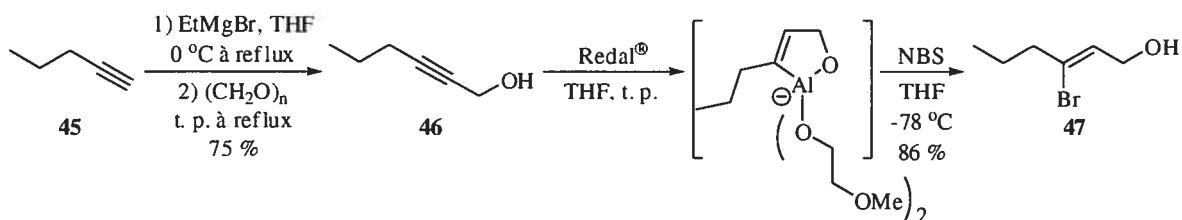


Schéma 15. Synthèse du (Z)-3-bromohept-2-èn-1-ol **47**

3. 4. 2 Synthèse de l'aldéhyde par un réarrangement de Claisen

Afin de produire le précurseur du réarrangement de Claisen, l'oxydation du (Z)-3-bromohept-2-èn-1-ol **47** a tout d'abord été réalisée en présence de PCC, celui-ci ayant donné de meilleurs résultats que d'autres oxydants tels que NMO en présence de TPAP, MnO₂ ou encore PDC.⁷¹ L'aldéhyde **48** a été obtenu avec un bon rendement de 77%. Ensuite, cet aldéhyde a été traité avec le bromure de vinyle magnésium et l'alcool allylique **49** a été isolé avec 93% de rendement (Schéma 16).

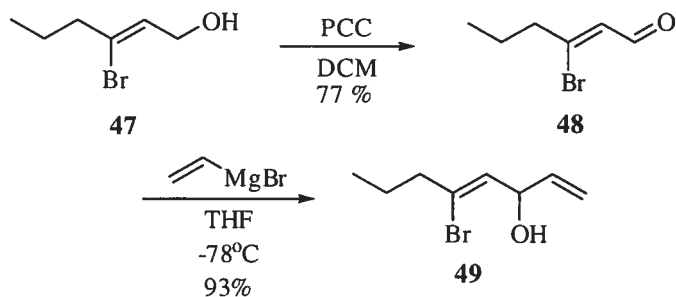
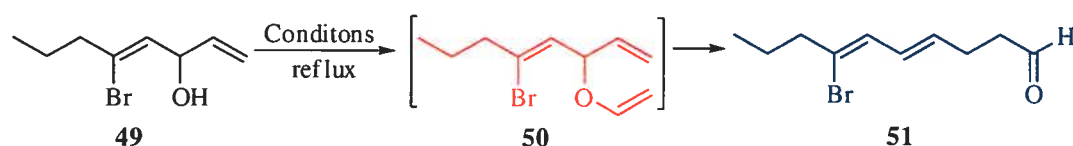


Schéma 16. Synthèse de l'alcool allylique **49**

Disposant de l'alcool **49**, la synthèse de l'éther vinylique **50** a ensuite été mise au point. En premier lieu, nous avons essayé de chauffer l'alcool **49** à reflux dans l'éther d'éthyle et de vinyle en présence d'une quantité sub-stoechiométrique d'acétate de mercure. Cependant, l'éther vinylique attendu n'a pas été obtenu. Toutefois, ce fut l'aldéhyde **51**, issu du réarrangement de Claisen, qui a été isolé (Tableau 9, entrée 1).⁷² Malgré un rendement modeste de 30%, la sélectivité *E:Z* est excellente (> à 95:5) en faveur de l'isomère désiré *Z,E*. En combinant 10 mol% d'acétate de mercure avec 10 mol% de

trifluoroacétate de mercure, beaucoup plus réactif, le rendement en faveur de l'aldéhyde désiré restait faible (41%) (Tableau 9, Entrée 2). Hoveyda, dans sa synthèse d'éthers vinyliques, a rapporté l'utilisation du trifluoroacétate de palladium en présence d'éther d'éthyle et de vinyle. Cependant, cette méthode s'est avérée infructueuse dans notre cas et n'engendra que la formation de produits de décomposition (Tableau 9, Entrée 3).⁷³ En remplaçant l'éther d'éthyle et de vinyle par l'éther de butyle et de vinyle qui possède un point d'ébullition supérieur (94 °C au lieu de 33 °C),⁷⁴ un rendement de 80% de l'aldéhyde désiré a été obtenu (Tableau 9, Entrée 4). Celui-ci est immédiatement réengagé dans l'étape suivante en raison de sa grande instabilité.

Tableau 9. Optimisation du réarrangement de Claisen



Entrée	Solvant	Acide de Lewis (mol%)	Rdt (%)
1	EtOCH=CH ₂	Hg(OAc) ₂ (67)	30
2	EtOCH=CH ₂	Hg(OAc) ₂ (10) Hg(OTFA) ₂ (10)	41
3	<i>n</i> -BuOCH=CH ₂	Pd(OTFA) ₂ (5)	Décomposition
4	<i>n</i> -BuOCH=CH ₂	Hg(OAc) ₂ (10) Hg(OTFA) ₂ (10)	80

L'excellent rapport *Z,E:Z,Z* obtenu peut s'expliquer par le fait que l'éther vinylique **50** adopte préférentiellement une forme chaise à l'état de transition. La chaîne alkyle préfère la position pseudo équatoriale afin de minimiser l'interaction 1,3 diaxiale entre celle-ci et les protons. C'est l'état de transition où la chaîne occupe une position équatoriale qui aboutit alors à la formation du dérivé *Z,E* (Schéma 17).

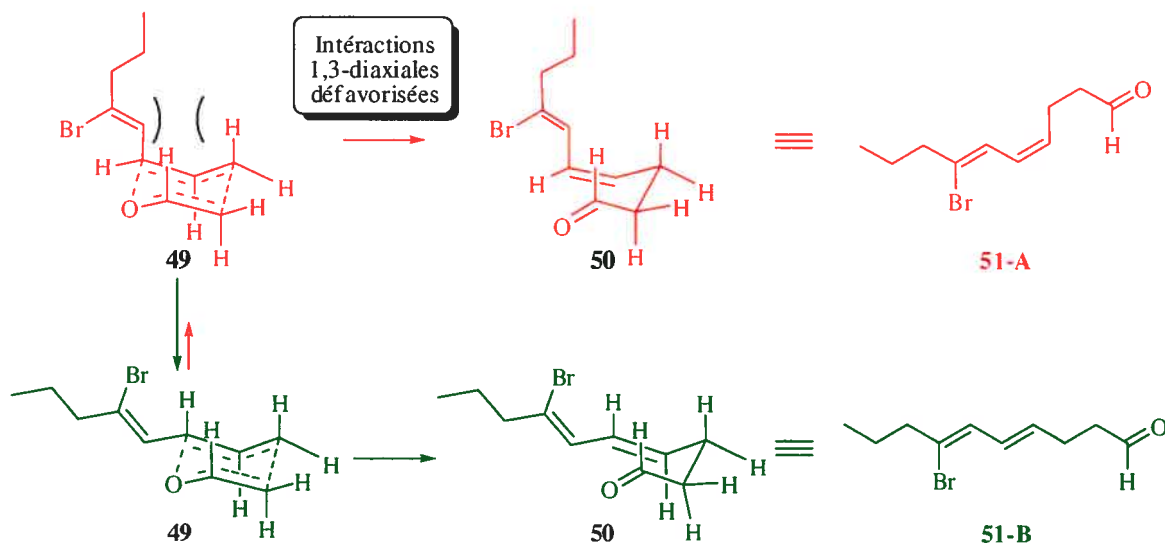


Schéma 17. Explication mécanistique du réarrangement de Claisen

D'autre part, le produit du réarrangement de Claisen impliquant le bromoalcène n'a pas été observé étant donné l'encombrement de cette position par l'atome de brome (Schéma 18).

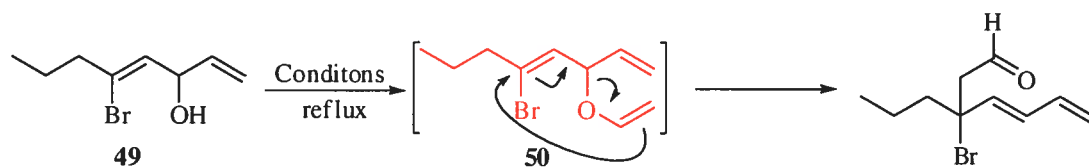


Schéma 18. Formation du (*E*)-3-bromo-3-propylhepta-4,6-diéanal non observée

3. 4. 3 Synthèse du ((*3E,5Z*)-6-bromonona-3,5-diényl)cyclopropyl méthanol 54

L'aldéhyde **51** a été traité avec le triéthylphosphonoacétate afin de produire l'ester éthylique α,β -insaturé **52** qui a été, par la suite, réduit en alcool allylique en présence de l'agent réducteur DIBAL-H avec un rendement de 35% pour les deux étapes. L'alcool allylique correspondant a été soumis aux conditions de cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective en employant le dioxaborolane comme inducteur chiral.⁷⁵ Un excès énantiomérique de 90% a été obtenu (Schéma 19). Le modeste rendement de 61% obtenu pour la formation du cyclopropylméthanol **54** a été déterminé après purification par HPLC ;

la réaction de cyclopropanation n'étant pas complètement chimiosélective, une quantité non négligeable de composés bis- et tri- cyclopropanés a aussi été obtenue.

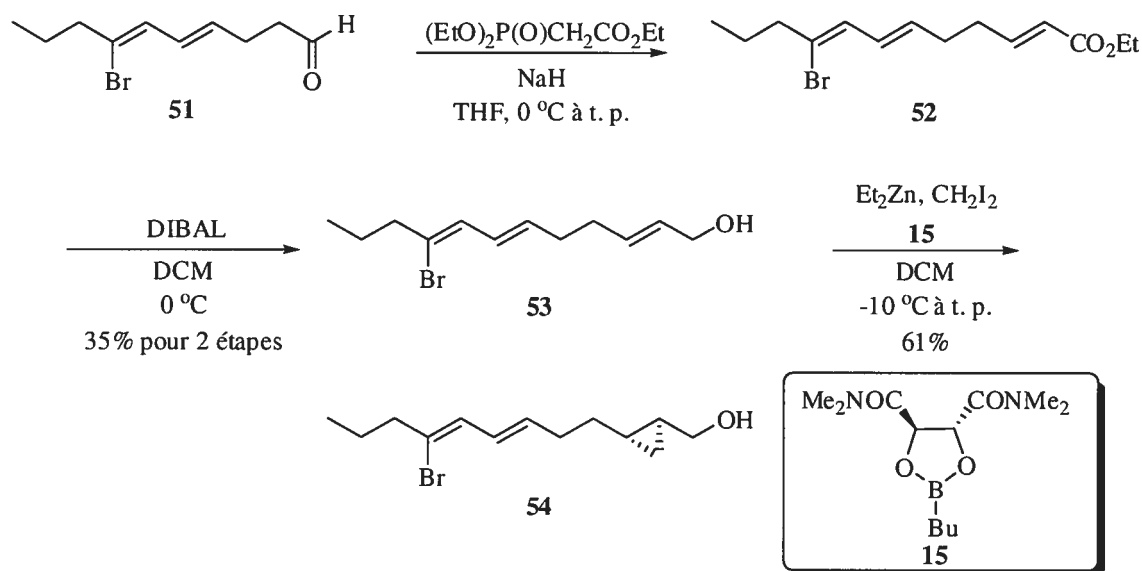
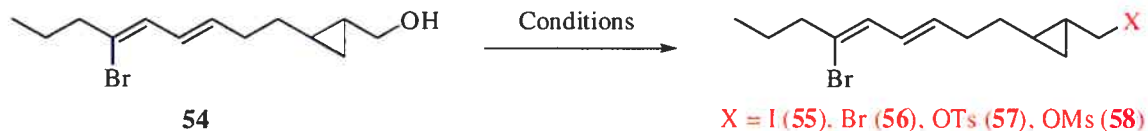



Schéma 19. Formation de l'alcool cyclopropane **54**

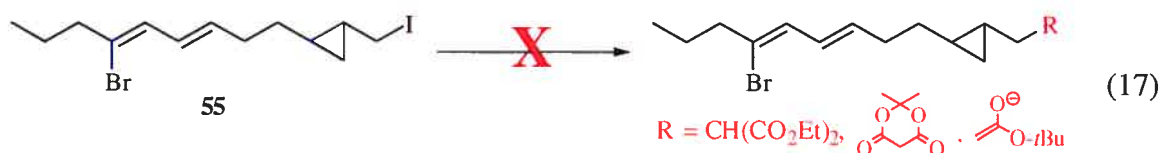
3. 4. 4 Élongation de la chaîne du cyclopropylméthanol **54**

Pour finaliser la synthèse de l'acide majuscule, les étapes suivantes ont été testées sur l'alcool **54** racémique. En premier lieu, l'halogénéation de l'alcool **54** a résulté en la formation de 2 analogues, bromé et iodé, avec des rendements respectifs de 27% et 62% (Tableau 10, Entrées 3 et 4). La synthèse du dérivé iodé est également possible en utilisant la triphénylphosphine supportée par un sel de tétraarylphosphonium simplifiant ainsi les étapes de purification étant donné que seule une précipitation dans l'éther procure un produit relativement pur avec un rendement de 51% (Tableau 10, Entrée 2). De plus, les tentatives de formation du tosylate et du mésylate correspondants selon les conditions de Maier⁷⁶ et de Salvadori⁷⁷ furent un échec puisque seulement des produits de dégradation ont été observés (Tableau 10, Entrées 5 et 6).

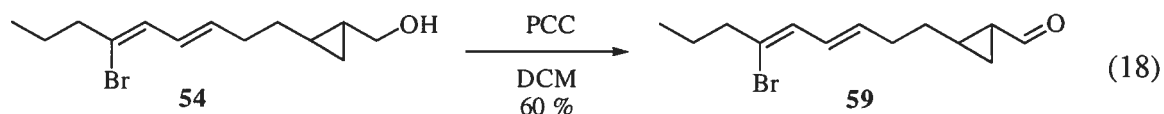
Tableau 10. Transformation du cyclopropylméthanol **54** en groupe partant

Entrée	Conditions	Rdt (%)
1	PPh ₃ , imidazole, I ₂ , CH ₃ CN/Toluène	43
2	 , imidazole, I ₂ , CH ₃ CN/Toluène	51
3	PPh ₃ , I ₂ , CH ₃ CN/Et ₂ O	62
4	PPh ₃ , NBS, DCM	27
5	TsCl, pyr, DCM	Décomposition
6	MsCl, Et ₃ N, DCM	Décomposition

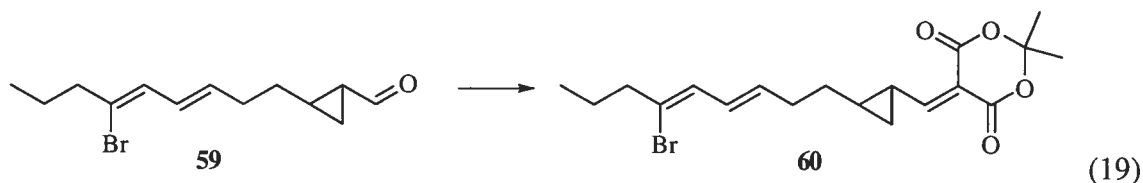
La formation de l'iodure étant plus efficace, les essais de S_N2 ont été effectués avec l'intermédiaire iodé **55**. La substitution nucléophile réalisée en présence de l'énolate du *tert*-butylacétate et du composé **55** n'a permis que d'isoler majoritairement le produit de départ. De plus, des traces d'ouverture du cyclopropane et de formation d'alcène terminal ont été décelées par RMN ¹H. Des résultats similaires ont également été observés lorsque la réaction a été effectuée en présence de diéthylmalonate ou d'acide de Meldrum. (Équation 17). L'instabilité du substrat de départ, l'encombrement dû au cyclopropane et la facilité d'ouverture du cyclopropane peuvent expliquer ces échecs successifs.



La substitution nucléophile semblant problématique pour ce type de substrat, une condensation de Knoevenagel a donc été envisagée. Le cyclopropylméthanol a été oxydé en aldéhyde avec 60% de rendement à l'aide de PCC dans le dichlorométhane (Équation 18).



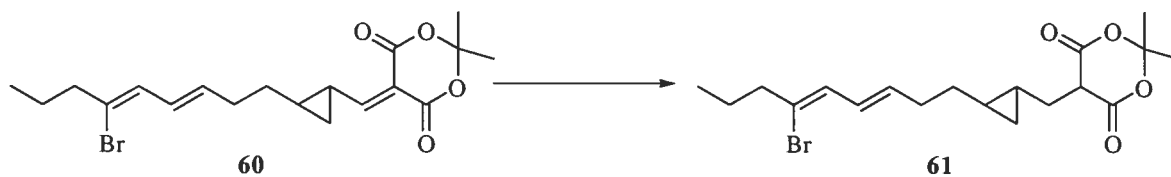
L'aldéhyde **59** a été chauffé au reflux du benzène avec un Dean-Stark en présence d'acide de Meldrum et d'acétate d'ammonium. La réaction a conduit à l'isolement du composé **60** avec un rendement plutôt modeste expliqué par la décomposition du produit attendu durant l'étape de purification (Équation 19).⁷⁸ En effet, le spectre RMN ¹H nous a permis d'observer que le diène conjugué se réduisait en chaîne aliphatique au fur et à mesure que la synthèse progressait possiblement par la présence de traces d'acide ou de radicaux et par la perte du brome.



Conditions:

- 1) EDDA, EtOH, Tamis moléculaire 3 Å, t. p. 28 %
- 2) NH₄OAc, AcOH, Benzène, reflux, -H₂O, 36 %

Malgré le faible rendement, nous avons procédé à la réalisation de l'étape suivante, consistant en la réduction régiosélective de la double liaison de l'ester α,β -insaturé suivie d'une hydrolyse, puis d'une décarboxylation. Malheureusement, aucune des conditions essayées ne nous a conduit au produit désiré : seuls des produits de réduction du diène ou de réduction totale des doubles liaisons ont été observés par RMN ¹H et ce, même après modifications de l'agent réducteur, du solvant ou de la température. (Tableau 11).

Tableau 11. Réduction régiosélective de la double de l'ester α,β -insaturé

Entrée	Source d'hydrure (# équiv.)	Solvant	T (°C)	Résultat
1	DIBAL-H (1.3)	DCM	0	Produit de réduction totale est majoritaire
2	DIBAL-H (1.3)	DCM	-78	
3	NaBH ₄ (1.0)	EtOH	-30	
4	NaBH ₄ (1.0), CoCl ₂ •2H ₂ O (0.2)	EtOH	0	
5	NaBH ₃ CN (1.0)	EtOH	-30	

Compte tenu des résultats peu encourageants obtenus et en particulier en raison de l'instabilité du diène conjugué, une seconde approche a donc été envisagée.

3.5 Seconde approche rétrosynthétique

Contrairement à la première stratégie dans laquelle le diène conjugué est formé en début de synthèse, une deuxième approche a été envisagée reposant sur une étape tardive d'oléfination aboutissant de manière convergente à la formation du diène attendu.

L'acide majuscule proviendrait d'une réaction d'oléfination (Julia, Wittig ou Horner-Wadsworth-Emmons) entre l'aldéhyde **72** et les composés **92**, **83**, **74** ou **75**. L'aldéhyde **72** serait formé à partir du diol cyclopropylique monoprotégé **67**, qui lui serait facilement accessible à partir de l'aldéhyde **64** par une réaction d'oléfination, suivie d'une réduction et d'une cyclopropanation énantiosélective, utilisant le dioxaborolane comme ligand chiral. En effet, le problème de régiosélectivité obtenu lors de la réduction sélective de la double liaison α,β -insaturée du composé **61**, intermédiaire avancé de la première approche, ne devrait pas être rencontré puisqu'une seule oléfine est présente dans ce fragment. Finalement, les précurseurs **92**, **83**, **74** ou **75** sont rapidement accessibles à partir du (*Z*)-3-bromohex-2-èn-1-ol **47** (Schéma 20).

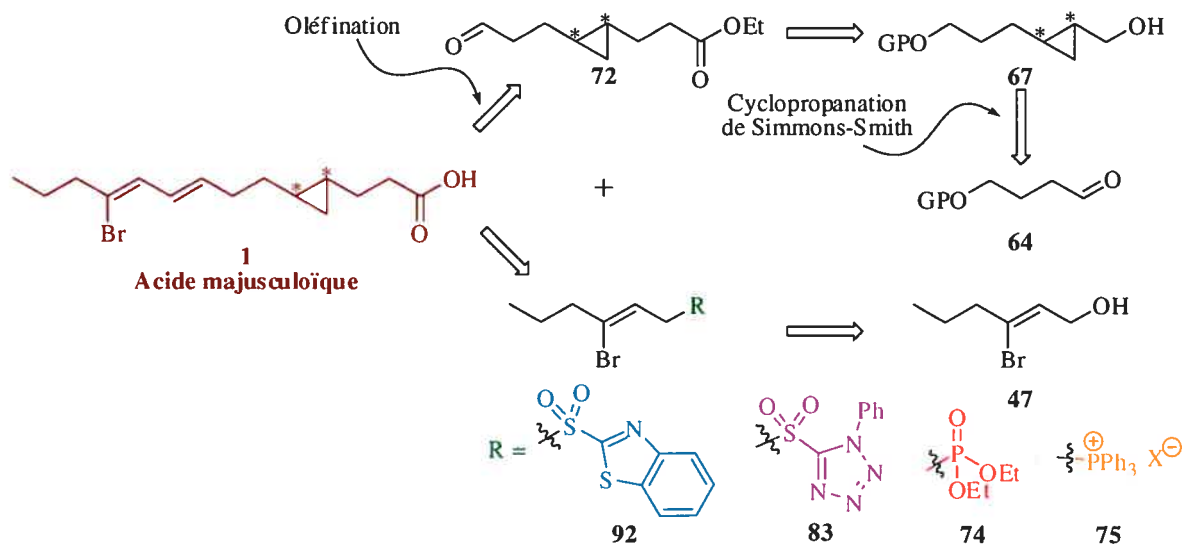


Schéma 20. Seconde approche rétrosynthétique de l'acide majusculoïque

3.6 Synthèse de l'alcool primaire cyclopropane

3.6.1 Formation du (2E)-6-[(triisopropylsilyl)oxy]hex-2-èn-1-ol 66

La première étape a consisté en la monoprotection du 1,4-butanediol **62** en le traitant avec le chlorure de triisopropylsilyle et l'hydrure de sodium.⁷⁹ Le diol monoprotégé **63** a été par la suite oxydé dans des conditions standard utilisant le TEMPO.⁸⁰ L'aldéhyde **64** correspondant a été obtenu avec un excellent rendement de 88% sur 2 étapes. Celui-ci a été soumis à une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec le triéthylphosphonoacétate comme réactif et l'ester α,β -insaturé résultant **65** a ensuite été synthétisé avec 97% de rendement et avec un excellent *ratio E:Z* supérieur à 98:2. L'ester **65** a par la suite été réduit en présence de DIBAL-H dans le dichlorométhane, résultant en la formation de l'alcool **66** avec un rendement de 95% (Schéma 21).⁸¹

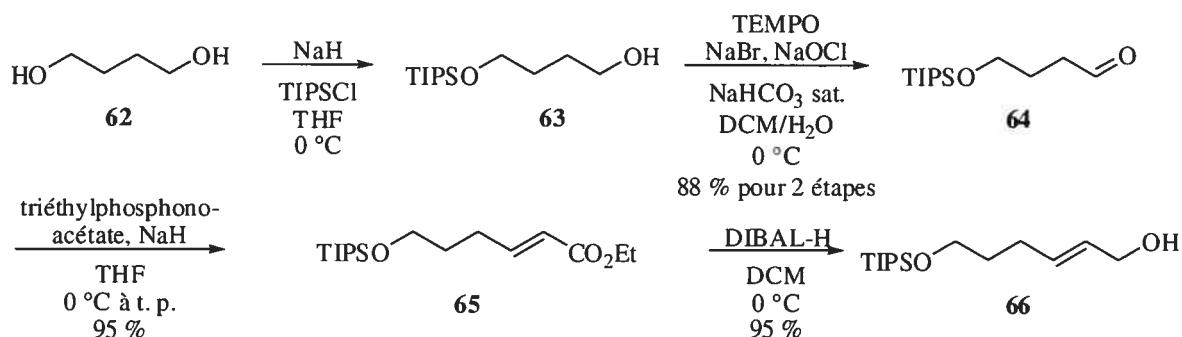
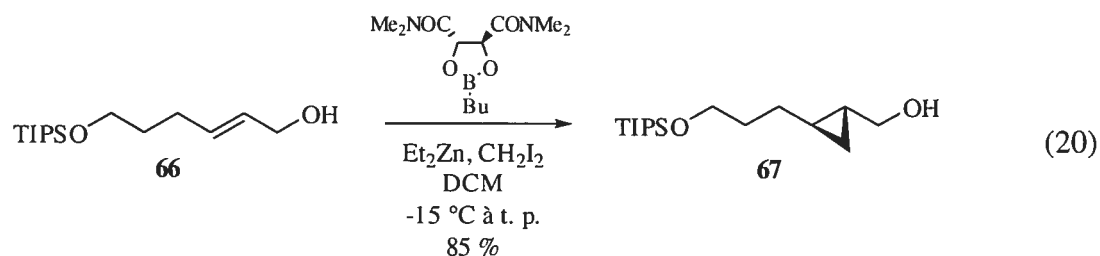


Schéma 21. Synthèse de l'alcool allylique **66**

3. 6. 2 Synthèse du propanoate 3-[2-(3-hydroxypropyl)cyclopropyl] d'éthyle

Nous avons effectué la cyclopropanation sur l'alcool allylique monoprotégé **66** par l'action du (+)-(*S,S*)-dioxaborolane en présence de diéthyl zinc et du diiodométhane en solution dans le dichlorométhane (Équation 20).⁸² Un rendement de 85% et une énantiosélectivité de 94% ont été obtenus, tous deux supérieurs à ceux observés lors de la cyclopropanation du triène **53** résultant de la voie de synthèse utilisant le réarrangement de Claisen.



Disposant du cyclopropylméthanol monoprotégé **67**, celui-ci a tout d'abord été oxydé en présence de PCC.⁸³ L'aldéhyde **68** résultant obtenu quantitativement a ensuite subi une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons en présence de triéthylphosphonoacétate. La double liaison de l'ester α,β -insaturé **69** a été réduite avec le borohydrure de sodium en présence de chlorure de cobalt dihydraté. Le groupement TIPS a été enlevé par action du TBAF en solution dans le THF.⁸⁴ L'alcool a été déprotégé avec un rendement global de 94% sur les deux étapes de réduction et de déprotection (Schéma 22).

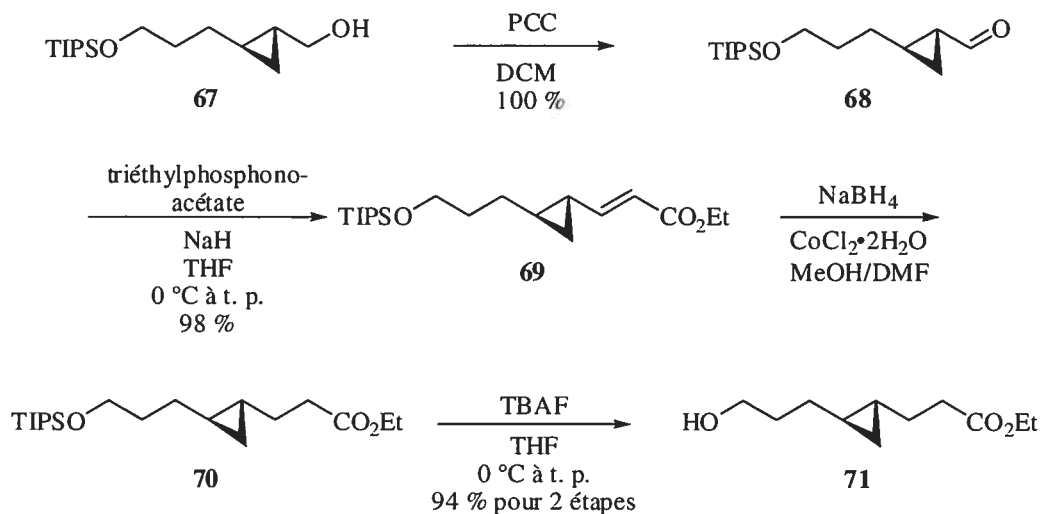


Schéma 22. Formation de l'éthyl 3-[2-(3-hydroxypropyl)cyclopropyl] propanoate **71**

Jusqu'à maintenant, la synthèse de l'intermédiaire **71** s'effectue avec un rendement global de 61% pour 9 étapes, ce qui correspond à un rendement par étape moyen de près de 95%.

3. 6. 3 Synthèse des fragments d'oléfination : Aldéhydes

L'oxydation en aldéhydes des alcools primaire **71** et allylique **47** a été réalisée dans les mêmes conditions de PCC dans le dichlorométhane. Les aldéhydes **72** et **48** ont été obtenus respectivement avec 88% et 77% de rendement (Schéma 23).

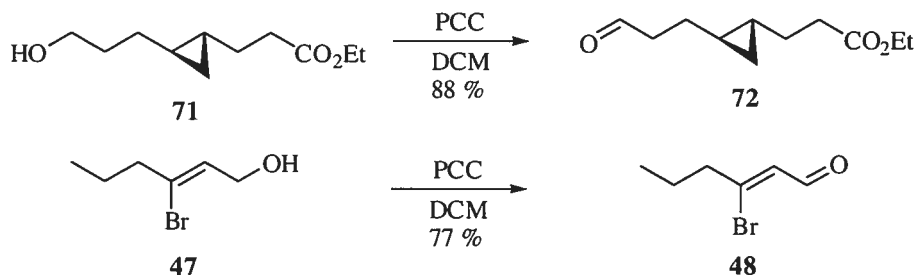


Schéma 23. Oxydation des alcools primaire et allylique **71** et **47** en aldéhydes

La synthèse de la première des deux séries étant maintenant maîtrisée, nos efforts se sont concentrés sur la formation des dérivés nucléophiles, tels que les phosphines, les phosphonates et les sulfones, substrats fréquemment utilisés dans les réactions d'oléfination de Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons et Julia.

3. 6. 4 Synthèse des fragments d'oléfination : Phosphines et phosphonates

L'intermédiaire phosphonate allylique **74** a été formé à partir de l'alcool allylique **47**, dont la synthèse a été préalablement décrite. Celui-ci a été transformé en bromure allylique **73** avec 85% de rendement par action du tribromure de phosphore.⁸⁵ Finalement, en soumettant ce dérivé halogéné à des conditions réactionnelles d'Arbusov en présence de triéthylphosphite sans solvant, le phosphonate **74** a été isolé avec 84% de rendement (Schéma 24).⁸⁶

La synthèse de la phosphine allylique **75** a été effectuée en deux étapes à partir de l'alcool allylique **47**. L'addition de triphénylphosphine au bromure allylique **73** dans l'acétonitrile a résulté en l'obtention du sel de phosphonium **75**, purifié par simple précipitation dans l'éther et isolé avec un rendement de 100% (Schéma 24).⁸⁷

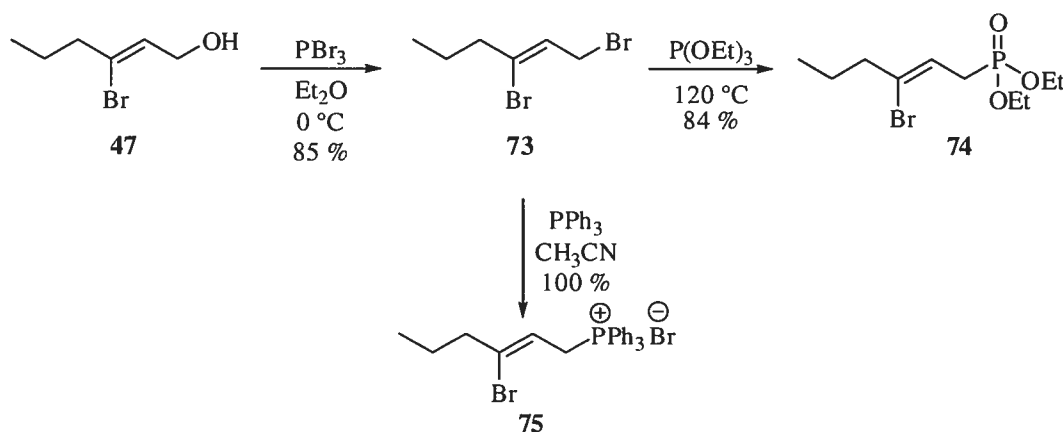


Schéma 24. Synthèse des fragments phosphonium et phosphonate

Une fois les fragments phosphonium et phosphonate synthétisés, nous voulions aussi obtenir leurs analogues soufrés, précurseurs utilisés dans la réaction d'oléfination de Julia.

3. 6. 5 Synthèse des fragments d'oléfination : Sulfones

Toujours en partant de l'alcool allylique **47**, le précurseur éther de thioaryle a été formé en traitant l'alcool dans des conditions classiques de réaction de Mitsunobu. En utilisant le 2-mercaptobenzothiazole et le 5-phényl-1*H*-tétrazole, les dérivés éthers de thioaryle **76** et **77** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 100 et 90%. L'action du molybdate d'ammonium tétrahydrate et du peroxyde d'hydrogène 35% en solution aqueuse a permis la transformation de **76** et **77** en leurs sulfones correspondantes **78** et **79** avec des rendements respectifs de 92 et 83% (Schéma 25).⁸⁸

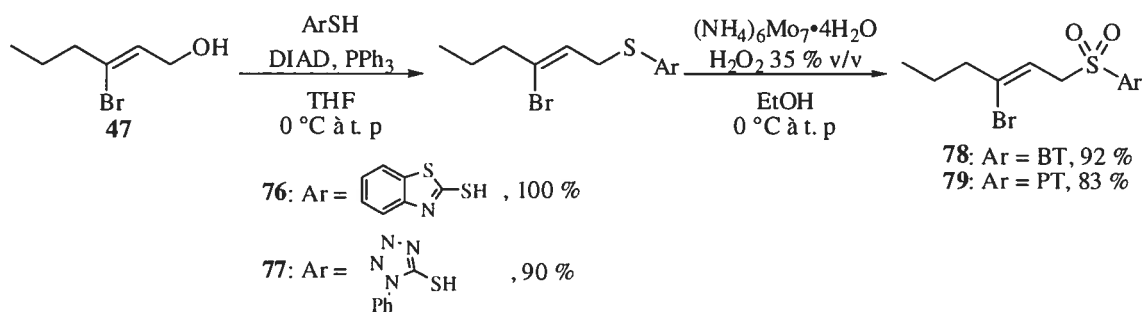


Schéma 25. Formation d'éthers de thioaryle à partir de l'alcool allylique **47**

De plus, nous avons procédé à la synthèse du dérivé sulfone sur le fragment contenant le cyclopropane étant donné que la sélectivité *E:Z* et le rendement peuvent dépendre des substrats utilisés. Afin de synthétiser la sulfone **81**, nous avons utilisé l'alcool primaire **71** que nous avons transformé en l'éther de thioaryle **80** à l'aide de conditions classiques de réactions de Mitsunobu et d'oxydation de thiol en sulfone, décrites précédemment. Les rendements associés à ces réactions sont de 98% sur deux étapes (Schéma 26).

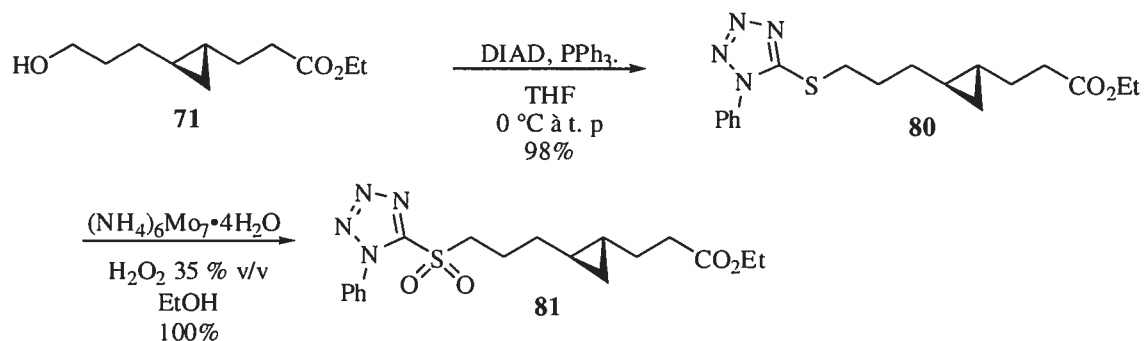


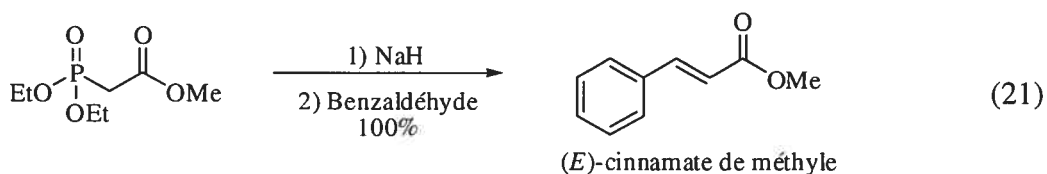
Schéma 26. Synthèse de la sulfone **81**

Disposant à présent de tous les précurseurs, les différentes réactions d'oléfination pouvaient être testées.

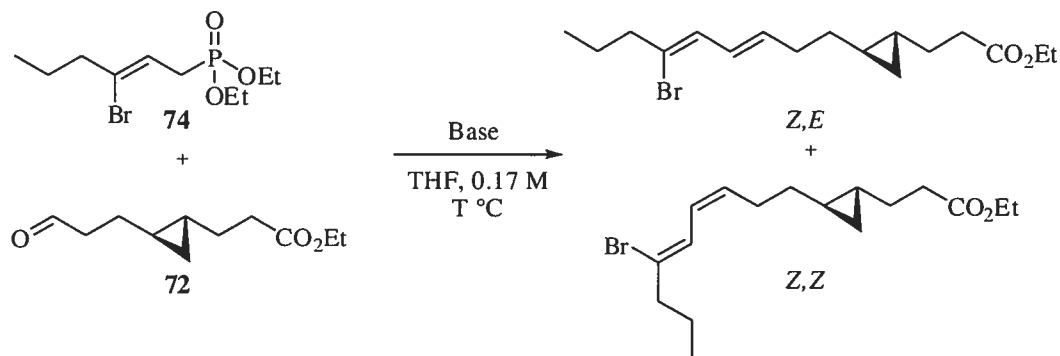
3.7 Réaction d'oléfination

3.7.1 Oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons

En 1958, Horner a rapporté pour la première fois la réaction entre le carbanion stabilisé par un oxyde de phosphine et un aldéhyde afin de produire des oléfines.^{89,90} Ce n'est que trois années plus tard que Wadsworth et Emmons popularisèrent la formation d'oléfines à partir d'un carbanion stabilisé par un phosphonate (plus réactif que les oxydes de diarylphosphine), avec différents aldéhydes.⁹¹ C'est en l'honneur de ces trois chimistes que cette réaction fut nommée «la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)». Il est connu que cette réaction utilisant des dialkyles phosphonates en plus de groupements électroattracteurs en *beta* du phosphonate, comme des cétones, des esters et des triples liaisons, donne habituellement de bons rapports *E:Z*, comme dans la synthèse du (*E*)-cinnamate de méthyle (Équation 21).⁹²



Dans notre cas, il était plus simple de former le phosphonate sur le côté du bromure vinylique compte tenu de la volatilité de l'aldéhyde allylique **48** et de la conjugaison possible du carbanion avec la double liaison et le phosphonate. Nous avons procédé à l'étude de cette réaction dans diverses conditions avec les substrats **72** et **74**. Comme le brome est légèrement électroattracteur, l'obtention du diène désiré *Z,E* dans la bonne configuration semblait possible. D'après les résultats présentés dans le tableau 12, il est possible d'isoler le produit désiré avec de très bons *ratios* de 8.4:1 à 13:1 lorsqu'une base avec un contre-ion de lithium est utilisée comme le LiHMDS, le LDA et le *n*-BuLi (Tableau 12, Entrées 3, 4, 5 et 8). En revanche, ces réactions ont généralement été réalisées avec de faibles rendements. En effet, dans le cas de *tert*-BuOK, l'élimination du brome a été observée (Tableau 12, Entrée 1). En présence de KHMDS, une baisse notable de la diastéréosélectivité *E:Z* a également été obtenue (Tableau 12, Entrée 2). En augmentant la température, aucun effet bénéfique n'a été observé, mais plutôt une diminution du *ratio E:Z* (Tableau 12, Entrées 6 et 7).

Tableau 12. Conditions d'oléfination de HWE

Entrée	Base (# équiv.)	T (°C)	Ratio E:Z	Rendement ^a (%)
1	KOtBu (1.0)	-70 à t. p.	---	n/d ^b
2	KHMDS (2.0)	-70 à t. p.	1.25:1	25
3	<i>n</i> -BuLi (1.0)	-70 à t. p.	10:1	28
4	LDA (1.1)	-78 à t. p.	8.4:1	27
5	LiHMDS (1.0)	-78 à t. p.	13:1	28
6	LiHMDS (2.0)	-50 à t. p.	2:1	24
7	LiHMDS (1.1)	0 à t. p.	---	traces ^c
8	LiHMDS (2.0)	-78 à t. p.	11:1	21 ^d

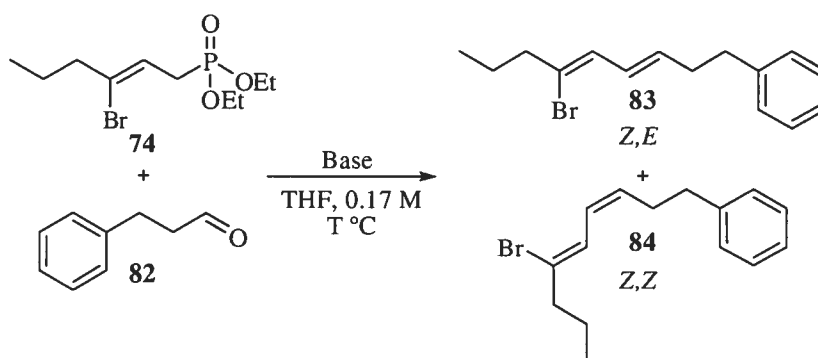
^a Les rendements correspondent aux rendements isolés après purification. ^b La base a éliminé le brome et le phosphonate alcynyle a été observé par RMN ¹H. ^c Les deux produits de départ sont majoritaires. ^d 2 équivalents du phosphonate 74 ont été utilisés.

L'aldéhyde étant complètement consommé, nous avons souhaité savoir si la chute du rendement pouvait s'expliquer par la probable réactivité du groupement ester en présence d'un nucléophile. Des conditions réactionnelles identiques ont donc été testées sur un autre aldéhyde, l'hydrocinnamaldéhyde, dont la structure ne présente pas de groupements fonctionnels susceptibles de réagir.

Les résultats rapportés dans le Tableau 13 montrent que, de façon analogue, les rendements restaient tout aussi faibles en dépit de modifications de température, de contre-ion ou de base. Lorsque le LiHMDS est employé, un *ratio* E:Z de 13:1 en faveur de l'isomère Z,E a été obtenu avec un rendement de 25% à une température de -40 °C (Tableau 13, Entrée 2). En chauffant à 50 °C, seuls des produits de décomposition ont été observés par RMN ¹H (Tableau 13, Entrée 3). Lorsque le THF est remplacé par le DMF, les réactions réalisées en présence de NaHMDS, LiHMDS ou KH n'ont permis d'isoler que

des traces du produit attendu (Tableau 13, Entrées 5, 6 et 7).^{93,94} Afin d'augmenter les sélectivités et les rendements, Wender a utilisé le HMPA, réactif, qui, dans notre cas, s'est avéré totalement inefficace.⁹⁵ En effet, les deux produits de départ ont été récupérés dans leur quasi totalité, tandis que le produit attendu n'a été obtenu qu'en quantité négligeable (Tableau 13, Entrée 8).

Tableau 13. Réaction de HWE utilisant l'hydrocinnamaldéhyde



Entrée	Base (# équiv.)	T (°C)	Ratio E:Z	Rdt ^a (%)
1	LiHMDS (1.1)	-78	10:1	19
2	LiHMDS (1.0)	-40 à t. p.	11:1	25
3	LiHMDS (1.0)	-70 à 50	----	Déc. ^b
4	LiHMDS (1.0), LiCl (1.0)	-78 à t. p.	10:1	21
5	LiHMDS (1.0)	-60 à t. p.	----	Trace ^c
6	NaHMDS (1.0)	-60 à t. p.	----	Trace ^c
7	KH (2.0)	-60 à t. p.	----	Déc. ^{b,c}
8	LiHMDS (1.1) + HMPA	-78 à t. p.	----	0 ^d

^a Les rendements correspondent aux rendements isolés après purification. ^b Seulement des produits de décomposition ont été obtenus. ^c Le solvant utilisé était le DMF. ^d Le phosphonate et l'aldéhyde ont été récupérés.

Afin d'expliquer les causes des rendements reliées à la faible réactivité de **74**, nous avons été amenés à considérer chacun des intermédiaires réactionnels produits. Afin de tenter de comprendre la réaction, nous nous sommes attardés sur l'identification des produits secondaires de celle-ci. Il fut possible d'identifier le problème de la réaction causé par la faible réactivité du phosphonate **74**. Le pKa du phosphonate étant de 22.5, l'étape de déprotonation devait bien se faire en utilisant une base forte et encombrée comme celles précédemment décrites. La condensation du nucléophile sur l'aldéhyde a conduit à

l'intermédiaire α -hydroxy- β -phosphonate, ce qui explique la consommation totale de l'aldéhyde. Lorsque la réaction de HWE s'effectue dans les conditions standard, c'est-à-dire lorsque le métal provenant de la base est stabilisé de façon bidentate avec le groupement carbonyle et l'atome d'oxygène du phosphate, l'étape d'élimination du phosphonate est beaucoup plus rapide par la formation d'un système conjugué présent dans le produit final (formation d'un carbonyle α,β -insaturé). Cependant, dans notre cas, le métal n'est que stabilisé par l'atome d'oxygène du phosphate de manière monodentate (Schéma 27).

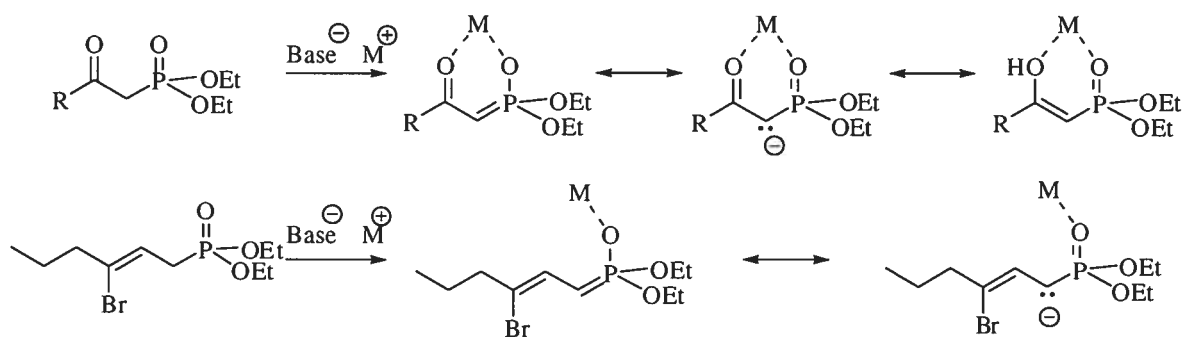


Schéma 27. Comparaison des structures de résonance entre un phosphonate stabilisé et non stabilisé

Les étapes de déprotonation et de condensation ayant été démontrées, seule l'étape d'élimination pouvait être à l'origine de ces résultats modestes. De plus, en absence de carbonyle stabilisant, la formation de l'oxaphosphétane est considérablement ralentie, voire inexistante, ce qui constitue ainsi l'étape limitante de la réaction. Les diastéréoisomères **85** et **86** de type α -hydroxyphosphonate sont donc pratiquement les seuls isolés avec des rendements respectifs de 52 et 10% en faveur du produit *anti*, tandis que le diène conjugué **83** est formé avec un rendement de 18%. (Schéma 28). Le rendement global de cette réaction était tout de même de 81%.

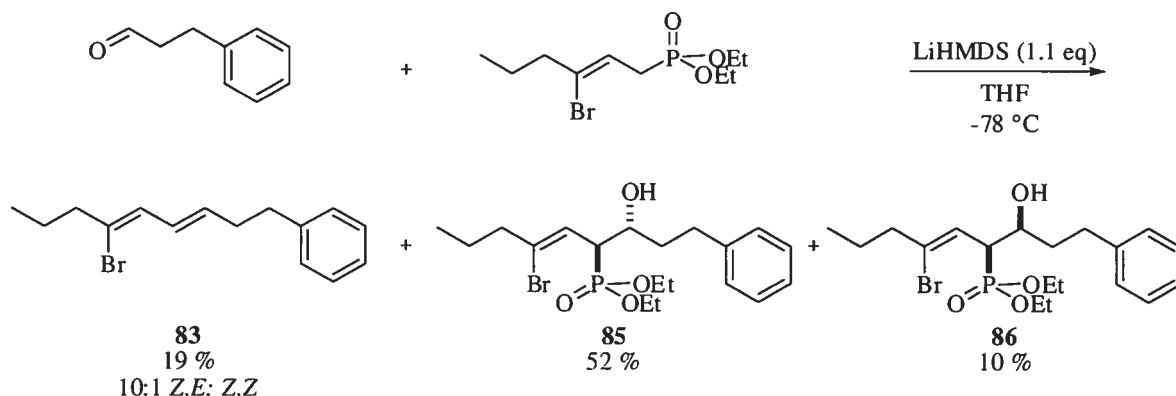


Schéma 28. Réaction de HWE en présence de l'hydrocinnamaldéhyde

La diastéréosélectivité observée en faveur de l'isomère *anti* dans un rapport de 84:16 peut s'expliquer par les représentations de Newman des intermédiaires α -hydroxyphosphonates illustrées dans le Schéma 29, qui résultent donc d'un contrôle thermodynamique. Dans la conformation proposée pour la formation du produit *anti* **85**, les chaînes alkyles et 3-phénylpropyle sont *anti*, de même que les groupements fonctionnels hydroxyle et phosphonate. Les interactions stériques sont réduites au minimum. Inversement, la représentation de la conformation de Newman à l'origine de la formation du produit *syn* met en évidence une plus grande interaction stérique entre les groupements hydroxyle et alkyle ainsi qu'entre ce même hydroxyle et le groupement phosphonate. À cet encombrement stérique s'ajoute une interaction dipôle-dipôle maximale. Cette conformation est particulièrement déstabilisée, ce qui favorise l'attaque du groupement hydroxyle sur l'oxyde de phosphine et la libération de l'alcène conjugué *Z,E*. Les diènes formés à partir de **85** et **86** résultent de l'élimination du groupement phosphonate *via* l'attaque par l'hydroxyle sous contrôle cinétique. Contrairement au composé *anti* **85**, pour qu'il y ait une attaque du groupement hydroxyle sur l'oxyde de phosphine sur le dérivé *syn* **86**, une rotation des liens est nécessaire, ce qui crée une très forte interaction gauche entre les chaînes alkyles. Donc, la barrière énergétique plus élevée ralentit la progression de cette attaque et résulte en une présence moindre du diène conjugué *Z,Z*.

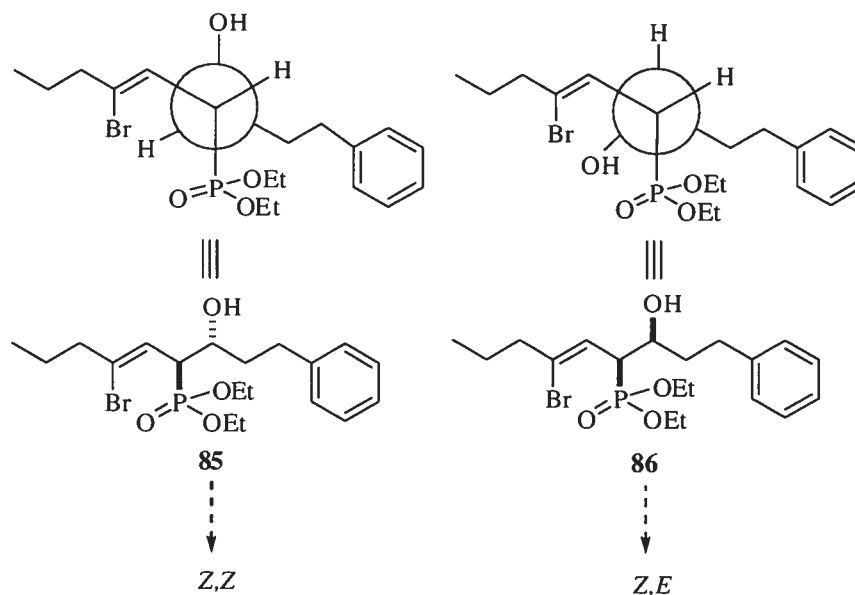
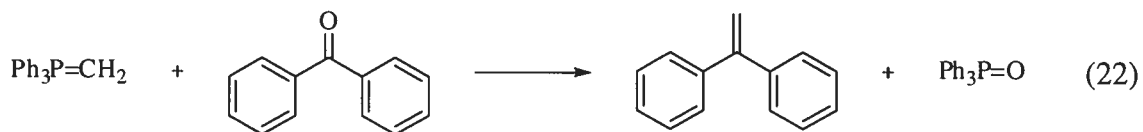


Schéma 29. Formation d'alcènes à partir des phosphonates **85** et **86** obtenus

3. 7. 2 Réaction de Wittig

C'est au début des années 1950 que Wittig étudia la chimie du phosphore pentavalent et qu'il décrivit la réaction entre le méthylènetriphényl phosphorane et la benzophénone, ce qui a formé quantitativement l'oxyde de triphénylphosphine et le 1,1-diphényléthène (Équation 22).⁹⁶



Les ylures de la réaction de Wittig peuvent être séparés en 3 classes : les ylures stabilisés par un groupement électroattracteur ($-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$) produisent généralement des oléfines de géométrie *E*, les ylures non-stabilisés portant un groupement alkyle donnent des alcènes *Z*, tandis que les ylures à demi stabilisés par des groupements phényle ou alcényle forment des alcènes avec une faible stéréosélectivité. Le mécanisme implique l'addition de l'ylure de phosphonium sur un aldéhyde (les cétones étant beaucoup moins réactives). La

réaction est réversible en présence de lithium jusqu'à la formation de l'oxaphosphétane, qui se décompose alors en alcène et libère l'oxyde de triphénylphosphine (Schéma 30).^{97,98}

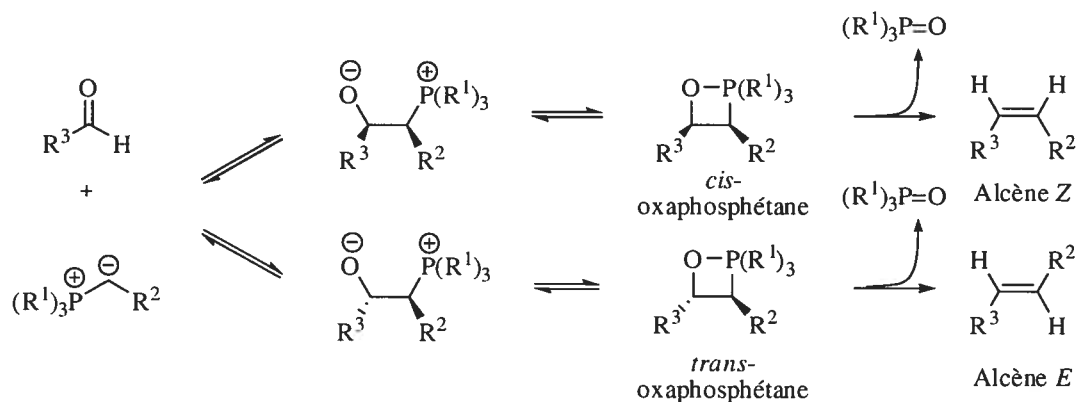


Schéma 30. Mécanisme de la réaction de Wittig

Comme le dérivé de géométrie *E* constituait la structure ciblée qui nous intéressait, les conditions développées par Schlosser semblaient optimales pour donner une meilleure sélectivité *E* entre un sel de phosphonium non-stabilisé et un aldéhyde. Contrairement aux conditions classiques de la réaction de Wittig, deux équivalents de base sont nécessaires, le premier servant à former l'ylure, tandis que le second étant nécessaire à l'isomérisation de la *cis*-bétaïne en *trans*-bétaïne, qui est alors plus stable (Schéma 31).⁹⁹

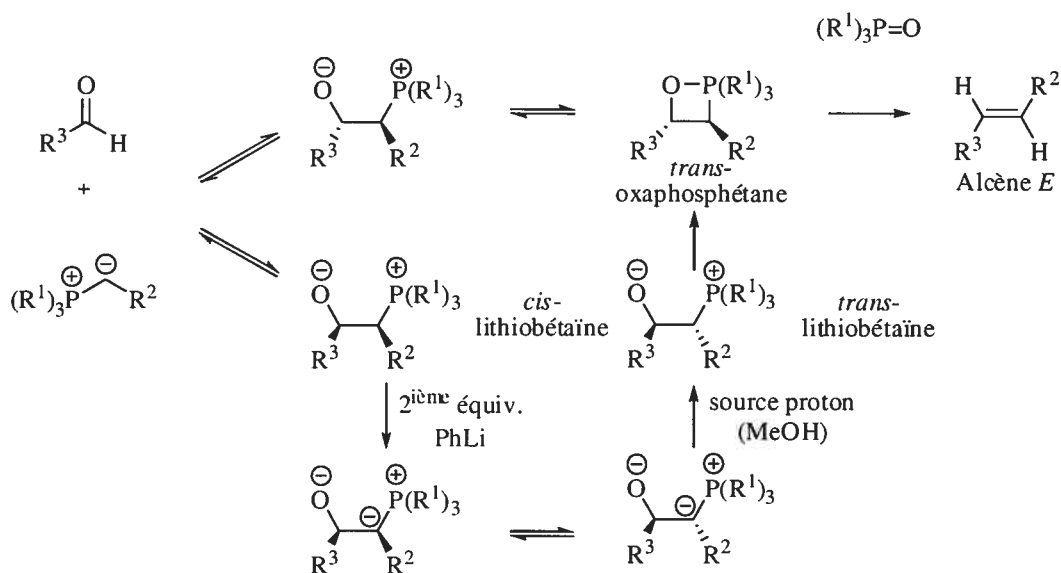
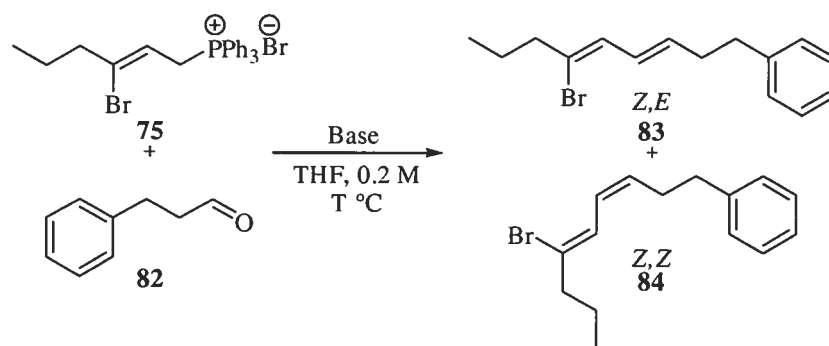


Schéma 31. Mécanisme de la réaction de Wittig-conditions de Schlosser

En traitant le phosphonium **75** avec une base telle que LiHMDS suivie de l'hydrocinnamaldéhyde **82** selon les conditions de Schlosser, seules des traces de produits ont pu être détectées par RMN ^1H auxquelles s'ajoute une très faible sélectivité de 1:1.6 en faveur de l'isomère *Z* (Tableau 14, Entrées 1 et 2). Des travaux rapportés par Kim et ses collègues avaient démontré qu'en parachevant la réaction avec du méthanol à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, le rapport d'isomères *E:Z* pouvait aller jusqu'à 95:5 en faveur de l'isomère *E*.¹⁰⁰ Cependant, dans notre cas, les résultats sont restés similaires en parachevant la réaction avec du méthanol à -78 ou $0\text{ }^\circ\text{C}$ (Tableau 14, Entrées 3 et 4). Le *ratio E:Z* obtenu était alors de 1:2 en faveur de l'isomère *Z*.

Tableau 14. Résultats de l'oléfination de Wittig



Entrée	Base (# équiv.)	T (°C)	Ratio <i>E:Z</i>	Résultat
1	LiHMDS (1.3)	-78	1:1.6	
2	LiHMDS (1.8)	-78 à t. p.	1:1.7 ^a	Traces de produit désiré, mais RMN ^1H très impropre
3	PhLi/Et ₂ O (2.0)	-70 à t. p.	1:2.0 ^b	
4	PhLi/Et ₂ O (2.0)	-78 à 0.	1:2.0 ^c	

^a La base est ajoutée en deux portions. ^b Parachèvement de la réaction à $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

^c Parachèvement de la réaction à $0\text{ }^\circ\text{C}$

En raison de ces résultats peu satisfaisants, nous avons décidé plutôt de nous orienter vers une autre réaction d'oléfination, soit celle de Julia.

3. 7. 3 Oléfination de Julia

Sylvestre Julia a développé en 1991 une méthodologie d'oléfination impliquant une cétone ou un aldéhyde en présence de l'anion lithié de la sulfone benzothiazoyle donnant ainsi directement accès à des alcènes polysubstitués (Équation 23).¹⁰¹



Contrairement à la réaction de Marc Julia, qui requiert deux étapes supplémentaires d'activation et de réduction, cette réaction s'avère plus simple à mettre en oeuvre puisqu'elle s'effectue en une seule étape.¹⁰²

Des travaux précédents effectués dans notre groupe de recherche par Hélène Lebel lors de sa synthèse totale de U-106305¹⁰³ (Schéma 32) et repris plus tard par Patrick Deroy durant ses recherches sur la synthèse de la (+)-cystothiazole A¹⁰⁴ (Schéma 33) ont montré l'influence critique du solvant sur la réaction d'oléfination de Julia et son implication dans le contrôle de la géométrie de l'alcène.¹⁰⁵ La formation de l'isomère *E* est favorisée dans le cas où un solvant complexant tel que le DMF ou le DME est utilisé lors du couplage entre un aldéhyde α,β -insaturé et une sulfone. Cette méthode d'oléfination a été utilisée au cours de la synthèse de U-106305 (**3**) et un rapport de 4:1 en faveur de l'isomère *E* a été obtenu. En revanche, lorsque le solvant utilisé est non-complexant comme c'est le cas du toluène ou du dichlorométhane, c'est l'alcène *Z* qui fut isolé majoritairement.

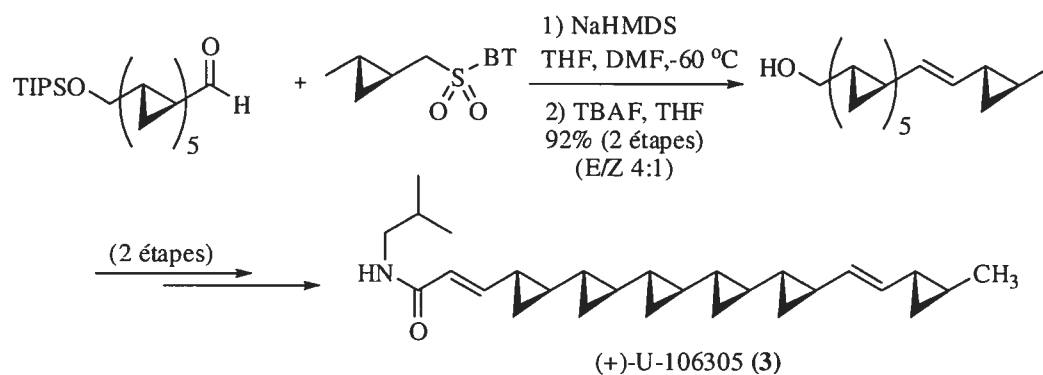


Schéma 32. Étape-clé de la synthèse de (+)-U-106306 d'Hélène Lebel

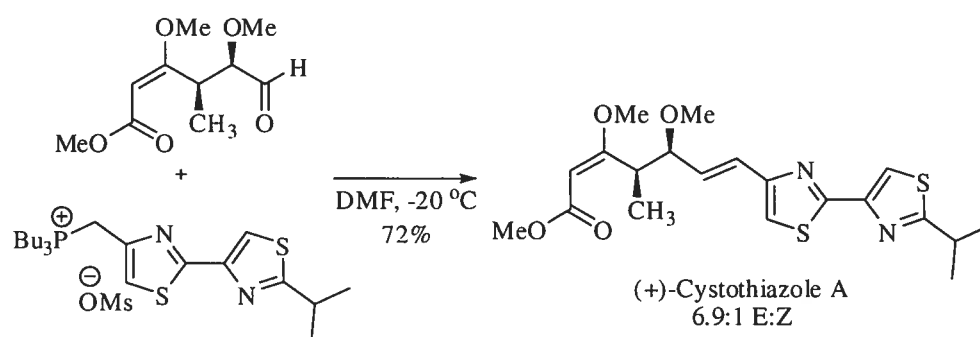


Schéma 33. Synthèse de la (+)-Cystothiazole A de Patrick Deroy : étape d'oléfination

Dans notre cas, le diène attendu étant de géométrie *Z,E*, l'utilisation d'un solvant polaire complexant était requise. En nous basant sur les hypothèses de S. Julia et sur la représentation d'un état de transition ouvert, il est possible d'expliquer la sélectivité obtenue dans le cas des solvants complexants (Schéma 34).

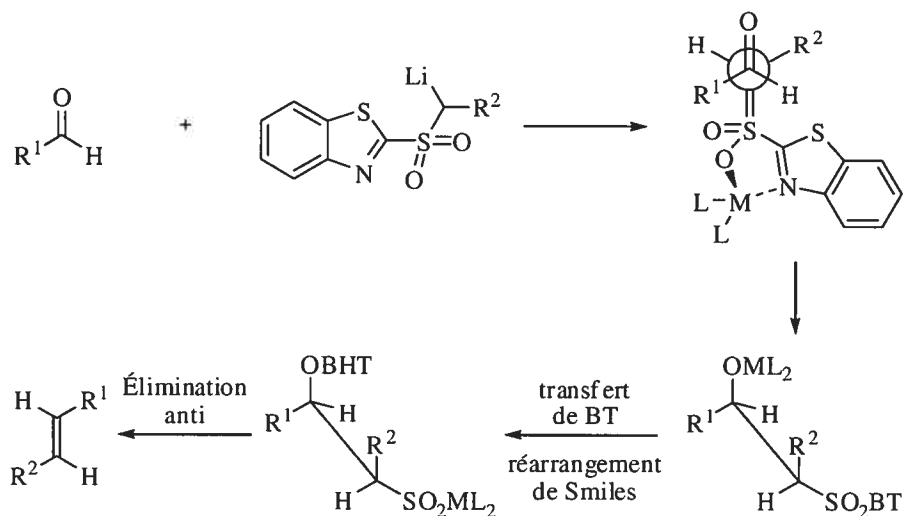
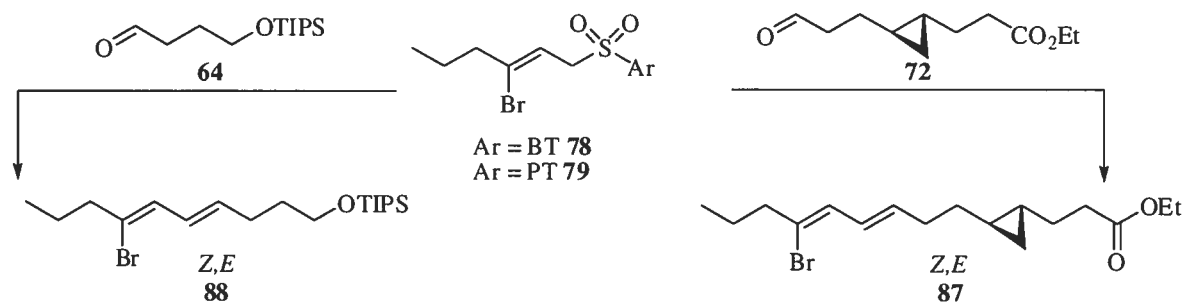


Schéma 34. État de transition ouvert proposé pour la formation d'alcènes *E* dans les solvants complexants

Disposant finalement des fragments nécessaires, l'oléfination modifiée de Julia (lorsque Ar de la sulfone est un benzothiazole) et l'oléfination de Julia-Kocienski (lorsque Ar de la sulfone est un phényltétrazole) ont pu être testées.

Le Tableau 15 résume les résultats obtenus des différentes conditions réactionnelles testées de l'oléfination de Julia. Des premiers essais avec l'aldéhyde **64** et lorsque l'aryle est un benzothiazole, les rendements sont plutôt faibles. Les conditions mettant en jeu les solvants complexants tels que le DMF ou le DME n'ont pas permis d'accéder aux résultats attendus, non seulement en matière de rendements, puisque ceux-ci ne dépassaient pas 45%, mais également en matière de sélectivité. En effet, l'utilisation de DMF ou de DME a résulté en la formation majoritaire de l'alcène *E* dans des rapports *E:Z* respectifs de 1.2:1 et 1.4:1 (Entrées 1 et 2). D'autres solvants ont donc été employés : le dioxane a permis d'augmenter de manière significative le rendement, mais un *ratio* de 1:2.3 en faveur de l'isomère *Z* a été obtenu (Entrée 3). En présence d'éther, le *ratio* augmente considérablement au profit de composé *Z* non désiré dans un rapport de 10:1 (Entrée 4). La variation de différents paramètres a donc été étudiée. Tout d'abord, en utilisant 1.5 équivalent de KHMDS à une concentration de 0.20 M, 48% du diène ont été isolés dans un

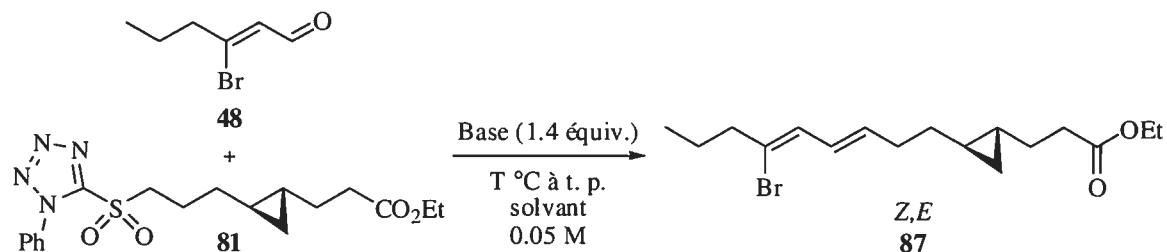
ratio E:Z de 3:1 (Entrée 8). En changeant la concentration ou la quantité de KHMDS, les rapports sont relativement peu modifiés, de même que les rendements. En changeant le groupement benzothiazole au profit du phényltétrazole, les rendements et les *ratio* obtenus pour la réaction réalisée en présence de KHMDS demeurent bas, que la réaction soit réalisée soit dans le DMF ou le DME (Entrées 9 et 10). Cependant, en changeant pour un solvant moins complexant comme le THF et en modifiant le contre-ion, les rendements ont connu une hausse non négligeable puisque 92% du diène a pu être isolé lorsque la réaction est effectuée en présence d'une solution de LiHMDS fraîchement préparée. Toutefois, en dépit de ce bon rendement, le rapport *E:Z* en faveur du *E* (1.9:1) demeure faible (Entrée 12). Le meilleur résultat fut finalement obtenu grâce à l'utilisation de 1.3 équivalent de LDA, d'une concentration molaire de 0.05 dans le THF de -78 °C jusqu'à température ambiante. En effet, 84% du diène **87** ont été récupérés dans un rapport de 2.5:1 en faveur de l'isomère *Z,E* (Entrée 13). En substituant le THF pour le DME, à -60 °C, le diène désiré a été isolé avec 90% de rendement. Toutefois, une diminution notable de la sélectivité a été observée : un *ratio* de 1.6:1 en faveur de l'isomère *E* a été obtenu (Entrée 15). Lorsque la réaction est réalisée dans le DMF, seuls des produits de décomposition ont été obtenus (Entrée 14).

Tableau 15. Réaction de Julia modifiée utilisant la sulfone allylique **78** et **79**

Entrée	Ar	Aldéhyde	Base (# équiv.)	Solvant	[M]	T (°C)	Ratio <i>E:Z</i>	Rdt (%)
1	BT	64	KHMDS (1.2)	DMF	0.20	-60	1.2:1	45
2	BT	64	KHMDS (1.2)	DME	0.20	-60	1.4:1	39
3	BT	64	KHMDS (2.0)	Dioxane	0.20	t. p.	1:2.9	70
4	BT	64	KHMDS (2.0)	Et ₂ O	0.20	-60	1:10	30
5	BT	64	KHMDS (2.0)	DMF	0.05	-60	2:1	34
6	BT	64	KHMDS (2.0)	DMF	0.05	-5	1.6:1	32
7	PT	64	KHMDS (1.3)	DMF	0.20	-60	2.4:1	34
8	PT	64	KHMDS (1.5)	DME	0.20	-60	3:1	48
9	BT	72	KHMDS (2.0)	DMF	0.10	-60	1.2:1	25
10	BT	72	KHMDS (2.0)	DME	0.10	-78	1.3:1	43
11	PT	72	LiHMDS (2.0)	THF	0.10	-78	1.4:1	52
12	PT	72	LiHMDS (2.0)	THF	0.10	-78	1.9:1	92
13	PT	72	LDA (1.3)	THF	0.05	-78	2.5:1	84
14	PT	72	LiHMDS (1.3)	DMF	0.05	-60	N/D	Déc.
15	PT	72	LDA (1.3)	DME	0.05	-60	1.6:1	90
16	PT	72	KHMDS (1.4)	THF	0.02	-78	1.8:1	9

Quoique les rendements après optimisation étaient excellents, les *ratios* d'isomères *E:Z* demeuraient faibles. La réaction de Julia étant particulièrement dépendante des conditions réactionnelles, l'oléfination entre l'aldéhyde allylique **48** et la sulfone phényle tétrazole portant le groupement cyclopropane **81** devait être testée.

Le tableau 16 indique qu'en présence de LDA, le *ratio E:Z* était similaire à celui obtenu lors de la réaction entre l'aldéhyde **72** et la sulfone **79**, soit de 2.4:1. Cependant, un rendement étonnamment faible de 9% a été obtenu (Entrée 1). En modifiant la température à -40 °C et le solvant, des *ratios* de 2:1 dans le THF et le DME ont été observés, avec des rendements isolés respectifs de 81 et 78% (Entrées 2 et 3). Le rapport *E:Z* en présence de dioxane est légèrement supérieur, soit de 2.2:1 pour un rendement similaire (Entrée 4). Lorsqu'on utilise une solution de KHMDS dans le THF ainsi qu'un mélange 3:1 DMF:THF comme solvant, le rendement chute à 41%. Cependant, la sélectivité *E:Z* est améliorée avec un rapport de 3.3:1 (Entrée 5). En revanche, l'utilisation de KHMDS en présence de 1.4 équivalent d'éther couronné a résulté en une baisse d'efficacité et de vitesse de conversion, se traduisant par une chute du rendement et de la sélectivité (Entrée 7). Finalement, lorsque la réaction est réalisée sur la sulfone et l'aldéhyde à -78 °C en présence de KHMDS en solution dans le THF, le rendement augmente notablement à 89% ainsi que le *ratio E:Z* (5:1) en nette faveur pour l'isomère *E* (Entrée 6). La température constitue par ailleurs un paramètre important à la sélectivité puisque son augmentation de -78 à -40 °C résulte en une chute du *ratio E:Z* (Entrée 8). L'ordre d'addition des différents constituants de la réaction à -78 °C joue également un rôle majeur. En effet, en ajoutant simultanément la base et l'aldéhyde sur la sulfone en solution dans le THF, le diène attendu est isolé avec un excellent rendement de 88% et une bonne sélectivité *E:Z* de 6:1 (Entrée 9). Les deux isomères ont ensuite été séparés par HPLC préparatoire en vue de l'étape ultime d'hydrolyse de la fonction ester.

Tableau 16. Réaction de Julia-Kocienski entre l'aldéhyde **48** et la sulfone **81**

Entrée	Base (# équiv.)	Solvant	T (°C) ^a	Ratio E:Z	Rdt ^{b,c} (%)
1	LDA	THF	-78	2.4:1	9
2	LiHMDS	THF	-40	2:1	81
3	LiHMDS	DME	-40	2:1	78
4	LiHMDS	Dioxane	10	2.2:1	77
5	KHMDS	DMF/THF 3 : 1	-60	3.3:1	41
6	KHMDS	THF	-78	5:1	89
7	KHMDS, 18-C-6	THF	-78	2.2:1	46
8	KHMDS	THF	-40	3.3:1	70
9	KHMDS	THF	-78	6:1	88 ^d

^a Après l'addition de la base, le mélange réactionnel est réchauffé à t. p. ^b Les rendements correspondent aux rendements isolés par chromatographie-éclair. ^c La base est ajoutée à une solution d'aldéhyde et de sulfone. ^d La base et l'aldéhyde sont ajoutés simultanément à une solution de sulfone dans le THF à -78 °C.

3.8 Conclusion de la synthèse totale de l'acide majusculoïque

La dernière étape de saponification de l'ester en acide carboxylique peut sembler triviale, mais l'ester **87** a montré une extrême sensibilité aux conditions basiques.

Les résultats rapportés dans le Tableau 17 révèlent que la réaction de saponification fonctionne mieux dans un mélange de solvants protiques comme l'eau et l'éthanol. Les solvants polaires et aprotiques comme le DMSO et le DMF et les solvants moins complexants comme le THF n'ont pas fourni l'acide désiré : principalement des produits de décomposition ont été observés (Entrées 2, 3 et 4). En utilisant le DMSO dans une concentration plus diluée de 0.35 M, 31% de l'acide attendu a été récupéré (Entrée 1). Ce résultat nous a alors amenés à considérer un autre facteur, soit la nature du contre-ion de la base utilisée dans un mélange de solvants EtOH:H₂O de 3:1. La réaction a donc été effectuée avec différentes bases variant par la nature du cation et de meilleurs rendements

ont été obtenus lorsque la taille du contre-ion augmente. Ainsi, l'hydrolyse de l'ester s'est avérée beaucoup plus efficace et rapide avec l'hydroxyde de barium, beaucoup plus volumineux que l'hydroxyde de sodium ou de lithium, à une température de 25 à 60 °C. L'acide majuculoïque a été isolé avec un rendement de 65% (Entrée 8).

Tableau 17. Hydrolyse de l'ester **87**, précurseur de l'acide majuculoïque



Entrée	Base	# équiv.	Solvant	[M]	T (°C)	Rdt (%)
1	NaOH 1M	1 + 0.5	DMSO	0.35	t. p.	31 ^a
2	NaOH 1M	1 + 0.5	DMSO	0.85	t. p.	Déc.
3	LiOH 1M	1.10	DMF	0.03	t. p. à 60	Déc.
4	LiOH	1.3 + 1	THF:H ₂ O 2:1	0.16	0 à t. p.	Déc.
5	LiOH 1M	1.14	EtOH:H ₂ O 3:1	0.02	0 à t. p.	70 ^b
6	LiOH 1M	1.5 + 1	EtOH:H ₂ O 3:1	0.02	0 à 50	48 ^a
7	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O	3	EtOH:H ₂ O 3:1	0.02	t. p. à 60	80 ^b
8	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O	1.5 + 1	EtOH:H ₂ O 3:1	0.02	50	65 ^a

^aCorrespond au rendement isolé. ^bValeur correspondant à la conversion.

3.9 Conclusion

En conclusion, la synthèse de l'acide majusculoïque a été réalisée en 13 étapes avec un rendement global de 33% et tous les intermédiaires ont été entièrement caractérisés. C'est l'oléfination de Julia utilisant une sulfone tétrazoyle en présence de KHMDS dans le THF à -78 °C qui fut la méthode la plus efficace pour obtenir le diène désiré de configuration *Z,E* dans un bon rapport (6:1). La voie de synthèse utilisant un réarrangement de Claisen n'a pas conduit à l'acide désiré étant donné l'instabilité du diène en cours de synthèse.

Le pouvoir rotatoire de **(1)** de -15.3 correspond à celui de l'acide majusculoïque naturel rapporté précédemment par MacMillan et qui est de -15.8 .⁶⁴ De plus, par comparaison, nous avons ainsi pu établir la structure et la configuration absolue de l'acide majusculoïque. L'utilisation du (+)-(*S,S*)-dioxaborolane lors de la cyclopropanation de Simmons-Smith a permis de déterminer la configuration de **(1)** : l'acide (-)-3-((1*R*,2*R*)-2-((3*E*,5*Z*)-6-bromonona-3,5-diényle) cyclopropyle) propanoïque ou l'acide (-)-*R,R*-majusculoïque.

Chapitre 4 : Synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine

4.1 Isolement et propriétés de l'histrionicotoxine

L'histrionicotoxine (**23**) a été isolée en 1971 par le groupe de Witkop et provient des sécrétions de la peau d'une grenouille tropicale, la *Dendrobates histrionicus*.¹⁰⁶ Cette molécule, tout comme la (-)-perhydrohistrionicotoxine (**89**), analogue hydrogéné non-naturel, possèdent des propriétés biologiques très intéressantes (Figure 10). Ces deux molécules sont utilisées dans l'étude mécanistique de la transmission neuromusculaire de *stimuli*. En bloquant de façon non compétitive les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, celles-ci empêchent la transmission des *stimuli*, entraînant ainsi la paralysie musculaire.^{43,107}

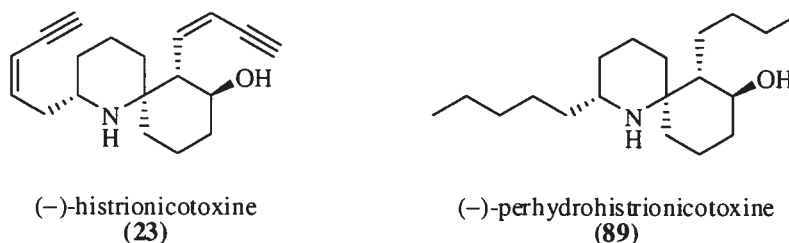


Figure 10. Structures de la (-)-histrionicotoxine et de la (-)-perhydrohistrionicotoxine

Les chercheurs ont montré un grand intérêt vis-à-vis de cette molécule, puisqu'à son activité biologique originale s'ajoutent, non seulement une faible abondance naturelle de la (-)-perhydrohistrionicotoxine (moins de 200 μg isolés par grenouille), mais également et surtout une complexité structurale de type spirocyclique particulièrement atypique.¹⁰⁸

4.2 Synthèses précédentes rapportées dans la littérature

Cette section présentera différentes synthèses totales ou partielles de la perhydrohistrionicotoxine, démontrant tout l'intérêt des chimistes organiciens envers la synthèse de ces molécules complexes qui représentent un défi scientifique important.

4. 2. 1 Synthèse de la (±)-perhydrohistrionicotoxine de Corey

Dès 1975, la première synthèse totale de la (±)-perhydrohistrionicotoxine a été rapportée par Corey.¹⁰⁹ La cétone spiro **90** a été préparée à partir de la cyclopentanone par un réarrangement pinacolique acido-catalysé.¹¹⁰ Après l'addition du *n*-butyllithium sur la cétone, l'alcool tertiaire **91** a été obtenu avec 95% de rendement. La déshydratation du composé **91** en présence de chlorure de thionyle, suivie par une hydroboration, a permis d'obtenir l'alcool secondaire **93**. Ce dernier a été alors converti en lactame **95** par combinaison d'une réaction photochimique en présence de chlorure de nitrosyle et d'un réarrangement de Beckmann par le traitement de **94** avec le chlorure de tosylye, suivie du parachèvement de la réaction en milieu aqueux. Le carbonyle de la lactame a été réduit en présence de LiAlH₄ et l'alcool secondaire a été protégé par un groupement silylé TBS afin de fournir le précurseur **96**. Finalement, une série d'étapes, incluant la bromination de l'amine avec NBS, la formation d'une imine par élimination du brome, l'addition de *n*-amyllithium sur l'imine résultante et la déprotection de l'alcool a fourni la première synthèse racémique de (±)-**89** en 12 étapes (Schéma 35).

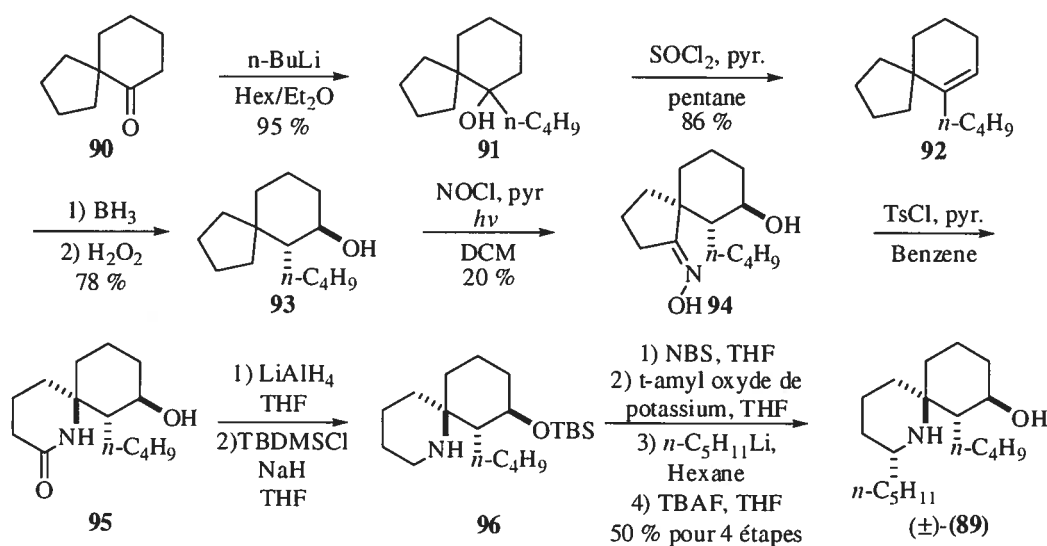


Schéma 35. Première synthèse totale de la (±)-perhydrohistrionicotoxine par Corey

4. 2. 2 Synthèse énantiosélective de Winkler

Ce fut en 1989 qu'a été publiée la première synthèse énantiosélective de la (-)-perhydrohistrionicotoxine sans avoir recours à une résolution cinétique.¹¹¹ Winkler et son groupe ont utilisé une approche chiron à partir de l'acide *L*-glutamique (**98**).¹¹² La synthèse de la lactame **99** a été effectuée en 5 étapes par la méthode de Silverman.¹¹³ Le bromure a ensuite été déplacé par l'action du cuprate de butyle et une séquence réactionnelle incluant l'ouverture de la lactame en milieu acide, la condensation avec la cyclohexa-1,3-dione et la formation de l'ester de méthyle par estérification a permis d'accéder à l'intermédiaire **101** avec un rendement de 64% sur 4 étapes. Le précurseur **102** a finalement été obtenu avec 50% de rendement *via* le traitement de **101** avec l'énolate de l'acétate de *tert*-butyle suivi de la formation de la 1,3-dioxan-4-one en milieu acide en présence d'acétone (Schéma 36).

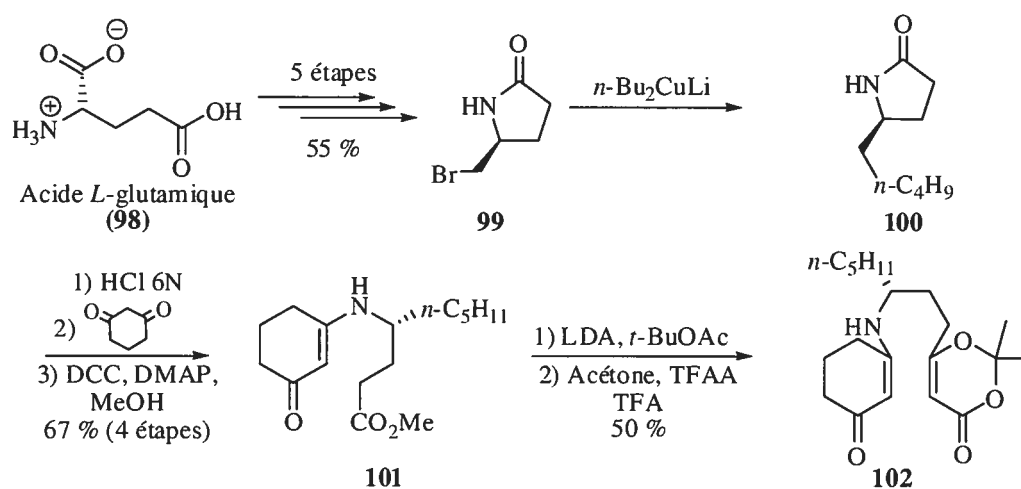


Schéma 36. Synthèse du précurseur de cyclisation **102**

L'étape-clé de cette synthèse implique une photocycloaddition intramoléculaire [2+2]. La formation stéréosélective du composé tétracyclique **103** peut être expliquée par l'adoption d'une position équatoriale de la chaîne pentyle. La cétone, par l'action du borohydrure de sodium, est réduite en alcool qui, une fois déprotoné, réagit avec le

carbonyle de la 1,3-dioxan-4-one et forme la lactone **104**. Puis, après une série de réactions de décarbonylation, d'ouverture de la lactone, d'élongation de la chaîne aliphatique par une oléfination de Wittig et de réduction subséquente de la double liaison a permis d'isoler le composé **106** avec 57% de rendement sur les quatre étapes. Cependant, comme la chaîne butyle et l'alcool se positionnent en *syn*, la configuration de l'alcool a dû être inversée. L'oxydation à l'aide du réactif de Dess-Martin, puis la réduction du carbonyle avec un hydrure encombré tel que l'hydrure de *tert*-butoxyaluminium de lithium a permis de réaliser cette transformation pour finalement obtenir **89** avec un rendement de 82% sur ces deux étapes (Schéma 37).

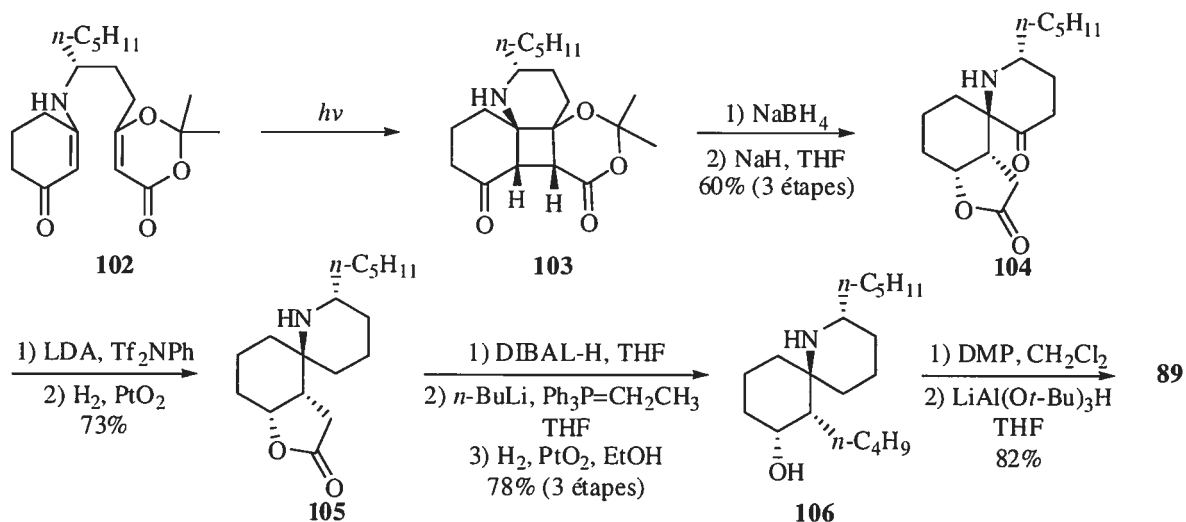


Schéma 37. Finalisation de la synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine de Winkler

En conclusion, la (-)-perhydrohistrionicotoxine a été synthétisée par Winkler en 21 étapes à partir de l'acide glutamique avec un rendement global de 5.2%.

4. 2. 3 Synthèse totale de la (-)-perhydrohistrionicotoxine par Comins

En 1998, Comins a publié la synthèse totale de la (-)-perhydrohistrionicotoxine qui constitue le premier exemple d'utilisation d'un auxiliaire chiral et non d'une approche chiron.¹¹⁴ En traitant la 4-méthoxypyridine **107** avec le chloroformiate du CPC, le sel de pyridinium **108** a été obtenu *in situ* et l'addition immédiate du bromure de pentyle

magnésium a résulté alors en la formation de la dihydropyridone **109** avec 95% de rendement et un excès diastéréoisomérique de 90% (Schéma 38).

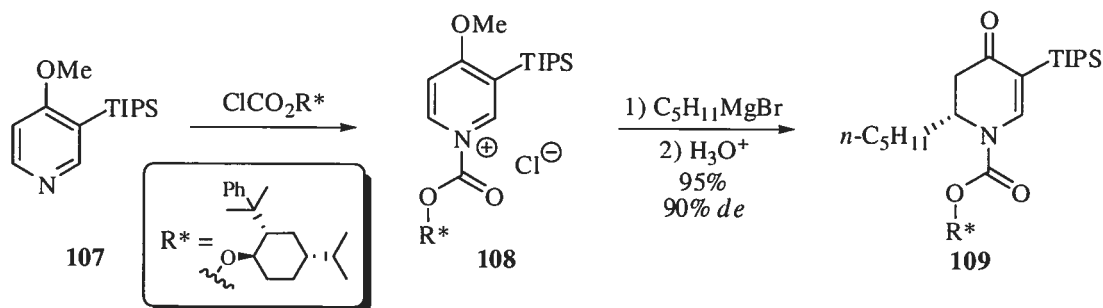


Schéma 38. Addition énantiosélective d'un grignard sur un sel de pyridinium

L'accès à l'acétal **110** utilisé dans l'étape-clé de photoaddition [2+2] a été possible par une série de 11 étapes dont le rendement global excellent est de 48% (Schéma 39).¹¹⁵

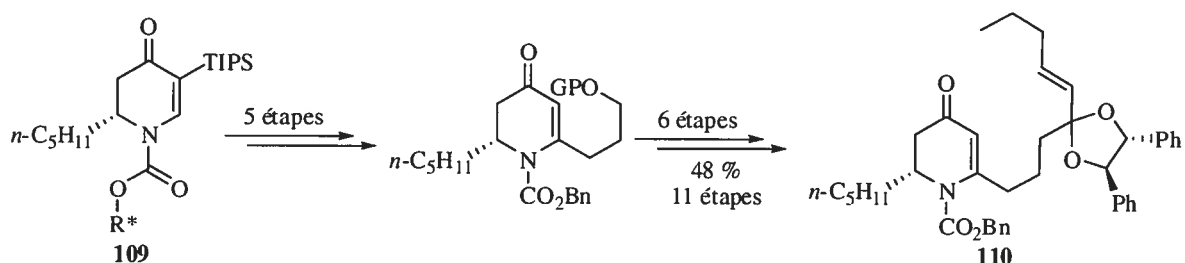


Schéma 39. Synthèse du précurseur de la cyclisation photochimique

L'acétal chiral présent dans le composé **110** est essentiel à l'obtention d'une bonne sélectivité faciale lors de la réaction de photocycloaddition. L'adduit cyclique **111** a été formé avec 78% de rendement. Le traitement du composé **111** avec l'iodure de samarium a enclenché l'ouverture du cyclobutane et la spirocétone **112**, obtenue avec un rendement de 70%, a ensuite été convertie en un mélange isomérique de triflates vinyliques. Plusieurs transformations chimiques ont eu lieu avec l'hydrogénation catalytique de **113**, dont la réduction du mélange de triflates vinyliques ainsi que les clivages de l'acétal et du groupement benzyle. La conclusion de la synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine se concrétisa par la réduction de la cétone résultante en alcool par la méthode de Winkler¹¹²

utilisant le $\text{LiAl}(\text{O}t\text{Bu})_3\text{H}$. Un rendement de 80% pour les deux dernières étapes a été obtenu (Schéma 40).

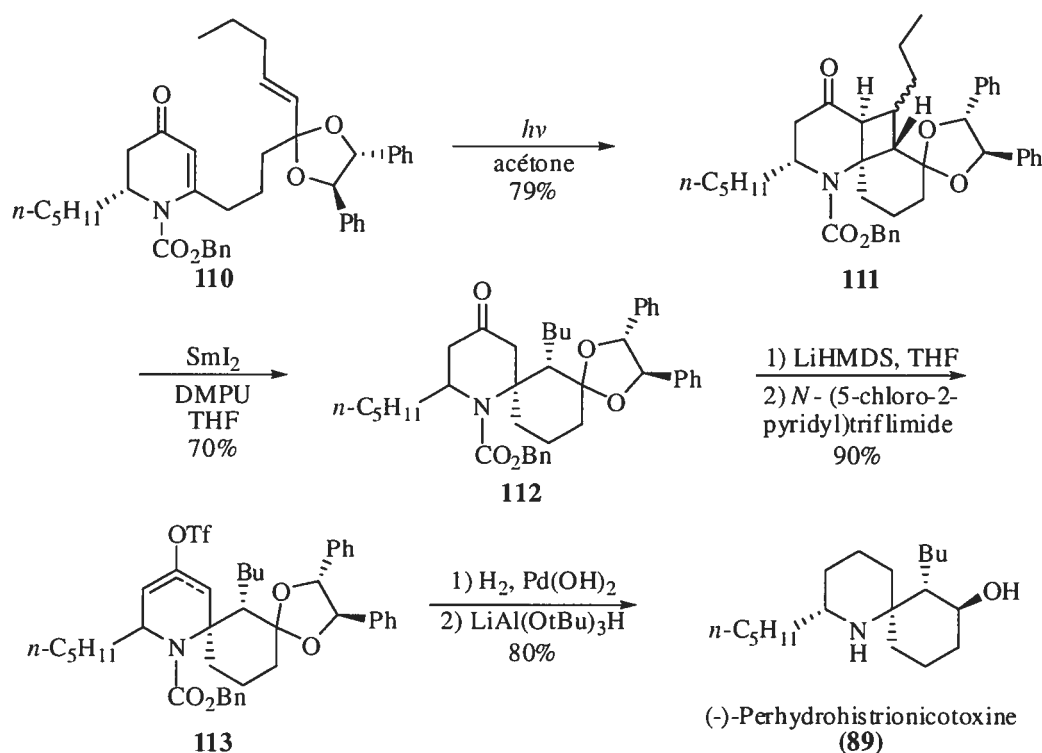


Schéma 40. Cyclisation [2+2] photochimique : étape-clé de Comins

La synthèse développée par Comins a ainsi permis, à partir de la 4-méthoxy-3-(triisopropylsilyl) pyridine **107**, d'accéder en 20 étapes à la (-)-perhydrohistrionicotoxine avec un rendement global de 18%.

4. 2. 4 Synthèse formelle de la (-)-perhydrohistrionicotoxine par Kim

Récemment, le groupe de Kim a synthétisé l'intermédiaire avancé **119**, déjà converti en perhydrohistrionicotoxine par Corey. Cette approche originale repose sur la création de centres chiraux en utilisant l'énolate de l'acide aminé cyclique **114** comme précurseur d'un réarrangement de Claisen stéréospécifique et d'une fermeture de cycle par métathèse.¹¹⁵

Débutant par le couplage entre l'acide 6-oxopipécolique racémique **114** et l'alcool allylique de configuration (*S*) en présence de DCC, l'ester **115** ainsi obtenu sous forme de diastéréoisomères avec un rendement de 91% a ensuite été soumis aux conditions de Kazmaier (Schéma 41). L'énolate chélaté de zinc a ainsi servi de précurseur au réarrangement de Claisen dont la diastéréosélectivité peut être expliquée par l'adoption favorisée de la conformation chaise (Figure 11).¹¹⁶

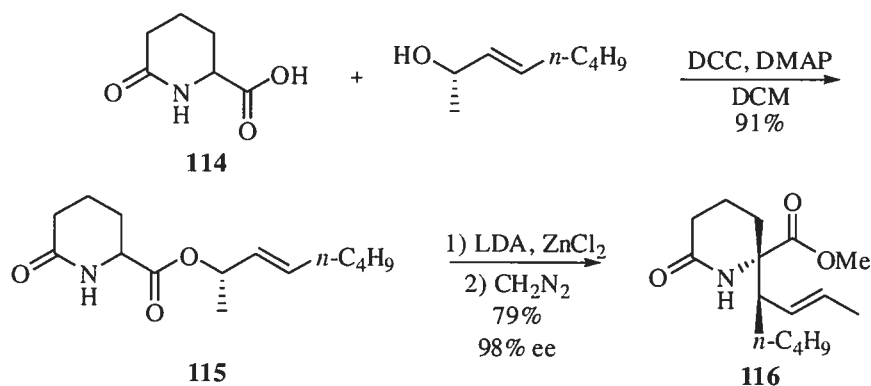


Schéma 41. Synthèse de l'acide aminé cyclique **116** par un réarrangement de Claisen

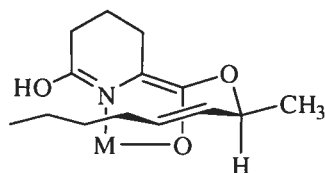


Figure 11. Conformation favorisée adoptée par l'énolate de zinc chélaté proposé par Kazmaier lors du réarrangement de Claisen

L'ester méthylique a été réduit en alcool dans les conditions développées par Luche, puis oxydé en aldéhyde par le réactif de Dess-Martin. La condensation du bromure d'allyle magnésium sur cet aldéhyde a alors fourni l'alcool homoallylique **117** avec un rendement de 65% sur trois étapes et un *ratio* de diastéréoisomères inséparables de 7:3. La fermeture de cycle par métathèse de **117** a été effectuée à l'aide du catalyseur de Grubbs de première génération. La séquence réactionnelle consistant en la succession des étapes de désoxygénation, d'époxydation dirigée en présence d'oxone et de trifluoroacétone, de

laquelle une excellente diastéréosélectivité de 30:1 a été obtenue, et d'ouverture de l'époxyde avec DIBAL-H a fourni le précurseur **119** de la (-)-perhydrohistrionicotoxine (Schéma 42).

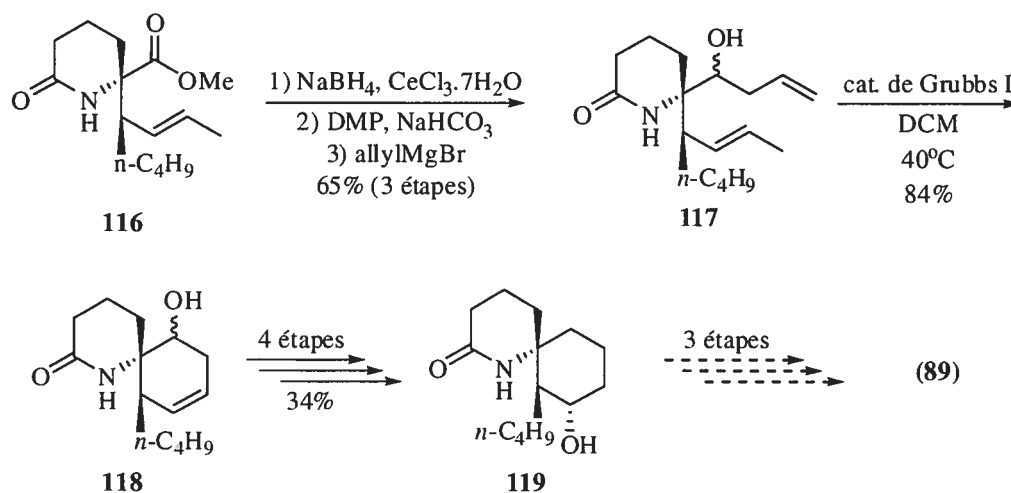


Schéma 42. Achèvement de la synthèse formelle de la (-)-perhydrohistrionicotoxine par Kim

La conversion de **119** en (-)-perhydrohistrionicotoxine a déjà été rapportée par Corey lors de sa première synthèse racémique.¹¹⁰ La synthèse de **119** a été effectuée en 11 étapes avec un rendement 13%. Avec seulement trois étapes supplémentaires, l'approche rapportée par Kim constitue actuellement une des voies de synthèses énantiosélectives les plus expéditives (14 étapes au total) de la (-)-perhydrohistrionicotoxine développées jusqu'à ce jour.

4.3 Travaux de recherche développés dans le groupe

Au cours des dernières années, notre groupe de recherche a montré beaucoup d'intérêt envers le développement d'une nouvelle stratégie permettant la synthèse de pipéridines chirales. Cette nouvelle méthodologie consiste en l'utilisation de sels de pyridinium obtenus à partir d'amides activés par l'anhydride triflique en présence de pyridine.

La plupart des travaux précédents ont été effectués par Peter Chua, Michel Grenon et Jonathan Martel. Il a été démontré que les sels de pyridinium **120** possèdent plusieurs sites électrophiles. Ce sont l'approche et la nature du nucléophile qui dictent la chémo-, régio- et stéréosélectivité. Le schéma 43 indique que le site électrophile en bleu permet la libération du noyau pyridine. Les réactifs favorisant ce type de site contiennent des atomes nucléophiles protiques (très souvent des hétéroatomes) étant donné que les produits **121** obtenus sont plus stables et induisent l'irréversibilité de la réaction. L'attaque aux sites électrophiles illustrés en vert nécessite l'utilisation de réactifs fortement nucléophiles tels que les organomagnésiens et les organocuprates, l'aromaticité du noyau pyridine devant être brisée afin de former les 1,2-dihydropyridines **122** et les 1,4-dihydropyridines **123**.¹¹⁷

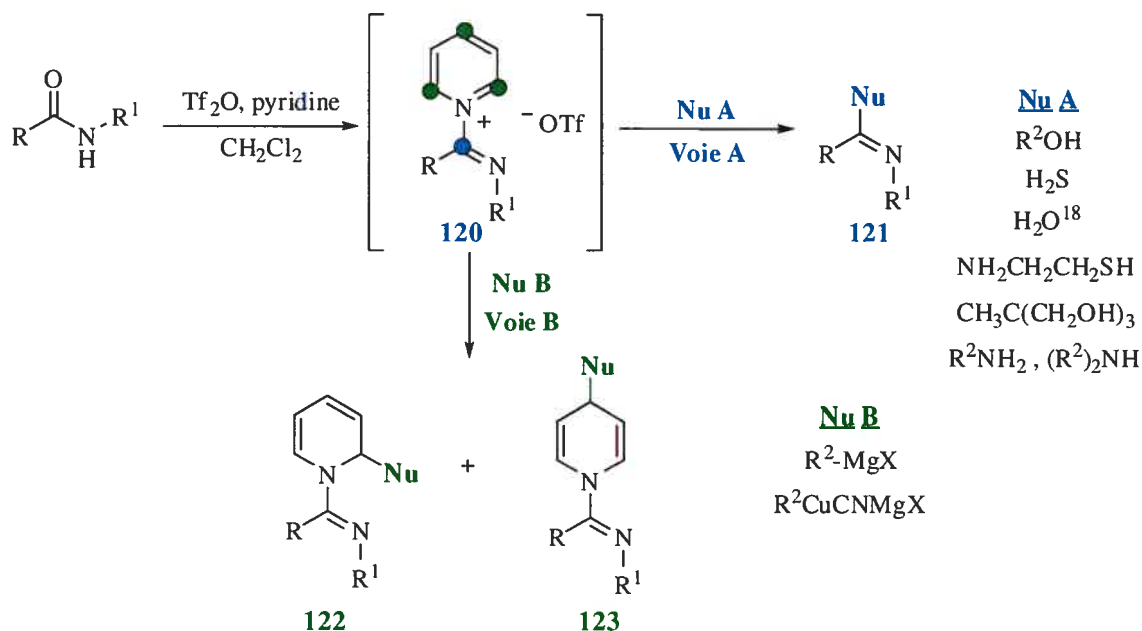
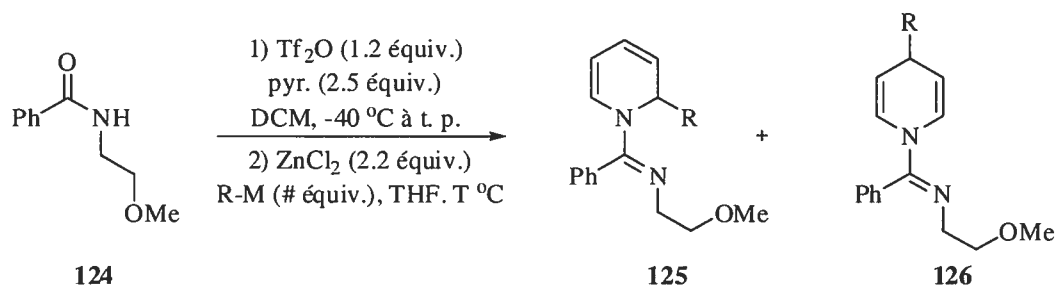


Schéma 43. Sites d'attaque favorisés de différents nucléophiles sur des sels de pyridinium dérivés d'amides

Les résultats rapportés par Jonathan Martel dans le cadre de l'étude d'addition de nucléophiles sur un sel de pyridinium dérivé de **124** ont montré notamment combien l'utilisation d'organozinciques formés par transmétallation d'organolithiens et d'organomagnésiens influent positivement sur le rapport diastéréoisomérique entre **125** et **126** (Tableau 18). Les chaînes alkyles, incluant les chaînes butyle, *n*-propyle ou plus encombrée comme l'*i*-propyle ont formé préférentiellement l'adduit **126** dans un rapport de régioisomères supérieur à 97:3 et avec des rendements de 85 à 99% (Entrées 1, 2 et 3). L'utilisation de l'organozincique dérivé du bromure de phénylmagnésium à une température de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a permis de conserver une tout aussi bonne régiosélectivité, mais pour un rendement moindre de 59% (Entrée 4). L'addition de diorganozinciques comme le Et_2Zn s'avéra très efficace puisque de bons rendement et régiosélectivité ont été obtenus (Entrée 5). Cependant, les diorganozinciques présentent un inconvénient majeur puisque

ceux-ci ne sont généralement pas commerciaux et, de par leur nature pyrophorique, sont très difficiles à synthétiser.¹¹⁸

Tableau 18. Addition de diorganozinciques sur le sel de pyridinium dérivé de l'amide **124**

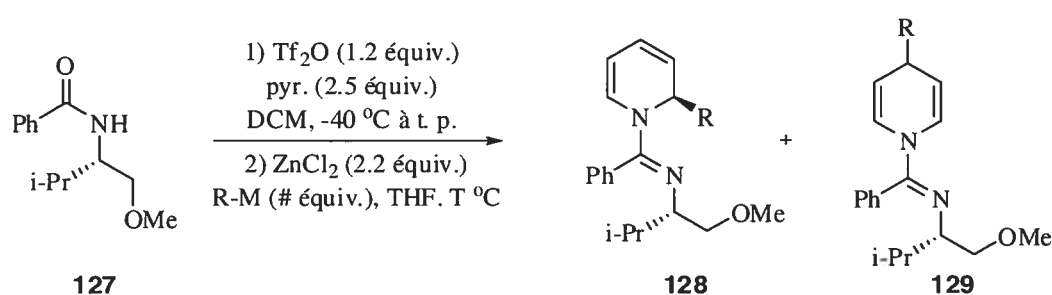


Entrée	R-M	# équiv.	T (°C)	Ratio 125:126	Rdt (%)
1	<i>n</i> -BuLi	2.2	-78	>97:3	89
2	<i>n</i> -PrMgCl	4.0	0	>97:3	>99
3	<i>i</i> -PrMgCl	2.2	0	>97:3	85
4	PhMgBr	2.2	-78	>97:3	59
5	Et ₂ Zn	3.0	-20	>95:5	77

Les résultats obtenus pour l'addition diastéréosélective d'organozinciques obtenus par transmétallation d'un organométallique (soit un organolithien ou un organomagnésien) par le chlorure de zinc sur des sels de pyridinium dérivés de l'amide **127** sont présentés dans le Tableau 19. Lorsque des diorganozinciques sont utilisés (Et₂Zn ou Bu₂Zn), les rapports de régioisomères et de diastéréoisomères sont excellents, quoique légèrement plus faibles dans le cas du dibutylzinc (Entrées 1 et 2). En utilisant le *n*-butyllithium ou le chlorure de *n*-propyle magnésium, le rendement et le *ratio* des régioisomères **128** et **129** sont excellents. Cependant, les diastéréosélectivités observées restent plutôt modestes puisque des rapports respectifs de 81:19 et 86:14 ont été obtenus (Entrées 3 et 4).¹¹⁹ Nancy Labbé-Giguère, durant ses travaux de recherche dans notre groupe, a réussi à améliorer la régiosélectivité et la diastéréosélectivité de la réaction lors de l'addition de *n*-PrMgBr et de magnésiens plus fonctionnalisés (Entrées 5 et 6). L'influence du contre-ion du magnésien et de la température a également été mise en évidence. De plus, la transmétallation par le ZnCl₂ ne fut pas nécessaire, facilitant ainsi les manipulations. Avec le *n*-PrMgCl, une

régiosélectivité de 92:8 en faveur du produit **128** a été obtenue avec une diastéréosélectivité supérieure à 95:5 pour le produit *anti*. Lorsque le bromure de 3-(benzyloxy)propyle magnésium est utilisé, le rapport des régioisomères des dihydropyridines est de 90:10 avec une diastéréosélectivité supérieure à 95:5.¹¹⁹

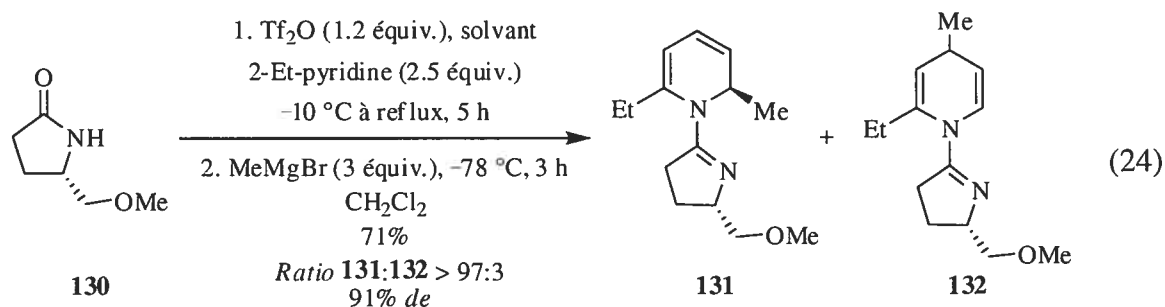
Tableau 19. Addition diastéréosélective d'organozinciques et d'organomagnésiens sur des sels de pyridinium dérivés de l'amide **127**



Entrée	R-M	# équiv.	T (°C)	Ratio 128 : 129 ^a	dr 128 ^a	Rdt (%)
1	Et ₂ Zn	3.0	-20	96:4	>97:3	77
2	Bu ₂ Zn	3.0	-78	93:7	90:10	59
3	<i>n</i> -BuLi	2.2	-78	>97:3	81:19	89
4	<i>n</i> -PrMgCl	4.0	0	92:8	86:14	>99
5	<i>n</i> -PrMgBr	2.5	-10	92:8	>95:5	70 ^b
6	BnO(CH ₂) ₃ MgBr	2.5	-5	90:10	>95:5	65 ^b

^a Les *ratio* ont été déterminés par RMN ¹H. ^b Le ZnCl₂ n'a pas été utilisé et l'éther a remplacé le THF.

Les essais préliminaires sur les pyridines 2-substituées semblaient aussi prometteurs. L'obtention de bonnes régio- et diastéréosélectivités lors de l'addition du MeMgBr nécessita l'utilisation de la lactame **130**. Les dihydropyridines **131** et **132** ont ainsi été isolées avec 71% de rendement (Équation 24). De plus, le *ratio* supérieur à > 97:3 en faveur du régioisomère **131** et l'excès diastéromérique de 91% justifiaient l'utilisation de telles conditions réactionnelles qui seront initialement utilisées dans le cadre de notre synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine.



4.4 Approche rétrosynthétique

Le Schéma 44 illustre la voie rétrosynthétique imaginée afin d'accéder à la (-)-perhydrohistrionicotoxine. Le cycle spiro de la molécule cible pourrait ainsi provenir d'une réaction de Heck intramoléculaire du composé **143**. La chaîne pentyle serait ajoutée par l'addition d'un réactif de Grignard sur un sel de pyridinium chiral selon la méthodologie développée dans notre groupe. La pyridine 2-substituée **142** proviendrait alors de la réaction entre une pyridine lithiée et un bromure ou un iodure d'alkyle **141**, formé par la réduction de l'ester **139** et de la substitution de l'alcool résultant par un halogène de type brome ou iode. L'élongation de la chaîne alkyle de l'alcool allylique *cis*-halosubstitué serait requise pour former l'ester **139**. Finalement, l'alcool allylique **135** est facilement accessible en 2 étapes à partir du 1-hexyne **133**.

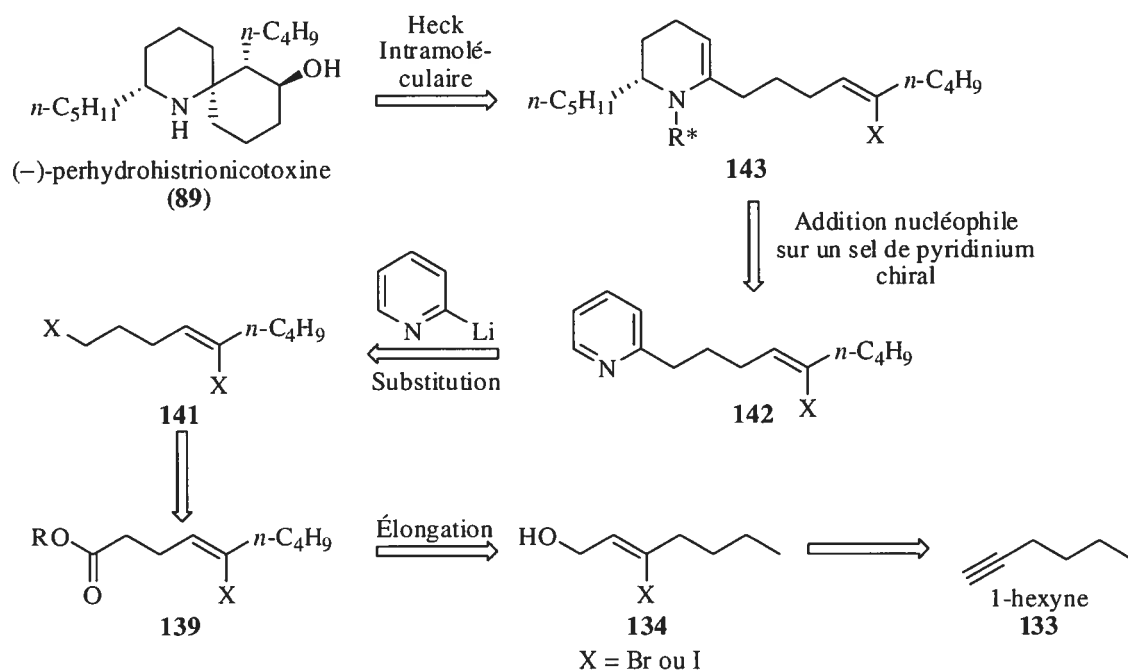


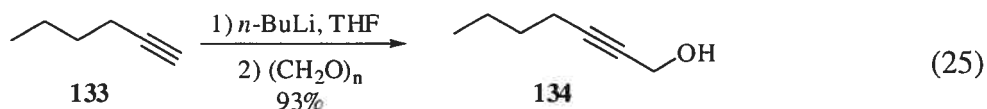
Schéma 44. Chemin rétrosynthétique de la synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine

4.5 Début de la synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine

Cette section présentera les efforts effectués lors de la synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine.

4.5.1 Synthèse du (4Z)-1,5-dihalonon-4-ène 141

Dans un premier temps, l'hex-1-yne **133** a été déprotoné en présence de *n*-butyllithium. L'anion résultant pouvait alors réagir avec la paraformaldéhyde. Le dérivé de type alcool propargylique **134** a ainsi pu être isolé par distillation sous pression réduite avec un rendement de 93%. (Équation 25).



Le traitement du composé **134** en présence d'une solution de Redal[®] a ensuite permis, *via* la formation d'un complexe d'aluminium, d'accéder à deux dérivés de type (Z)-3-halo-hepta-2-èn-1-ol. L'addition d'une solution d'iode dans le THF à -78 °C a ainsi abouti à l'obtention du produit isolé attendu **135a** avec 71% de rendement, tandis que celle d'une solution de NBS a résulté en la formation de l'analogue bromé **135b** avec un rendement de 76%. Le traitement des deux alcools allyliques avec le tribromure de phosphore a généré les bromures allyliques **136a** et **136b** avec des rendements similaires de 77 et 78% (Schéma 45).

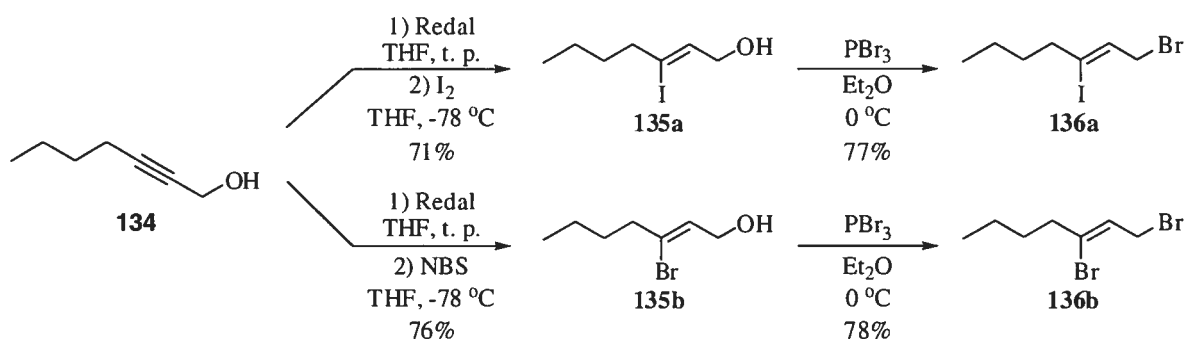
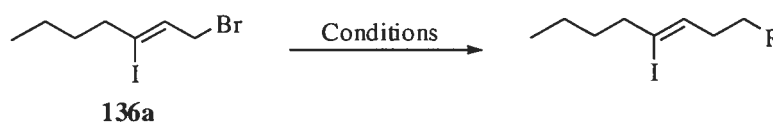


Schéma 45. Formation des bromures allyliques **136** à partir de l'alcool propargylique **134**

En vue de l'allongement de la chaîne aliphatique du dérivé **136a**, la substitution du brome en présence de malonate a été effectuée (Entrée 1, Tableau 20). Le diester **137** obtenu a été synthétisé avec 77% de rendement. Toutefois, trois étapes supplémentaires, incluant l'hydrolyse du malonate, la décarboxylation et la réduction de l'acide correspondant en alcool, étant requises, nous nous sommes donc orientés vers l'homologation par d'autres énoles d'esters, tels que les énoles d'acétate d'éthyle et d'acétate de *tert*-butyle, afin de limiter le nombre d'étapes ultérieures. Lorsque nous avons traité le bromure allylique avec l'énoles de l'acétate d'éthyle, le produit de départ a été

majoritairement récupéré en raison de la dimérisation probable de l'acétate d'éthyle pourtant théoriquement limitée à une température de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Entrée 2, Tableau 20). Lorsque la même réaction a été effectuée en présence de l'énolate de l'acétate de *tert*-butyle, 91% de l'ester désiré **139** a pu être isolé (Entrée 3, Tableau 20).

Tableau 20. Substitution nucléophile de type 2 du brome allylique **136a**



Entrée	Nucléophile	Base (# équiv.)	T (°C)	Rdt (%) ^a	Composé
1	CH ₂ (CO ₂ Et) ₂	NaH	0	77	137
2	CH ₃ CO ₂ Et	LDA	-100	33 ^b	138
3	CH ₃ CO ₂ <i>t</i> -Bu	LDA	-78	91	139

^a Correspond au rendement isolé. ^b Rendement par RMN ¹H

Puis, après réduction de l'ester *tert*-butylique par action de DIBAL-H, l'alcool **140**, obtenu avec 96% de rendement, a été substitué par un atome de brome en présence de triphénylphosphine et de tétrabromure de carbone avec un rendement de 92% (Schéma 46).

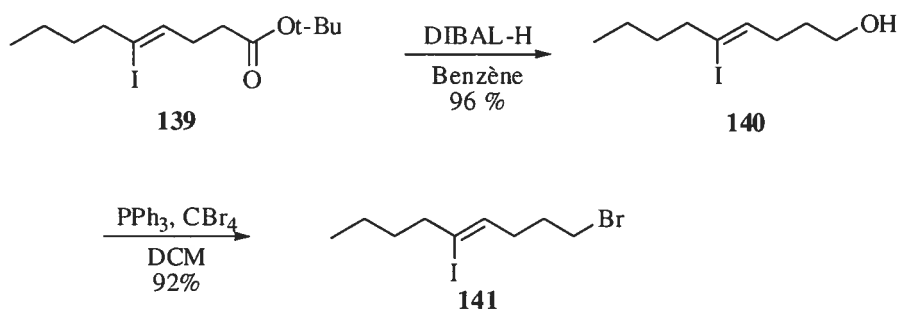


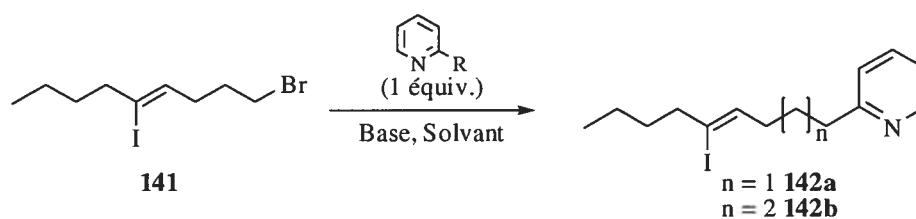
Schéma 46. Synthèse du bromure aliphatique **141**

La substitution en position 2 de la pyridine par le dérivé bromé ainsi obtenu constitue ensuite une étape cruciale pour la poursuite de la synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine.

4. 5. 2 Synthèse de la pyridine 2-substituée

Le tableau 21 résume les résultats obtenus lors des tentatives effectuées de substitution nucléophile par une métallopriidine. En utilisant la 2-picoline comme noyau pyridine, en présence de *n*-butyllithium et de TMEDA dans l'éther, seulement le produit de départ a été récupéré (Entrée 1). En traitant la 2-bromopyridine ou la pyridine avec le *n*-butyllithium, aucune réaction n'a été observée (Entrées 2 et 3). La réaction de transmétallation de la pyridine lithiée par le magnésium en présence de bromure de magnésium étheré, même à température plus élevée, n'a pu fournir que le produit de départ (Entrée 4). Ce ne fut qu'en substituant l'éther par le tétrahydrofur que 20% du produit désiré **142b** ont été isolés; le reste étant le produit de départ **141** intact (Entrée 5). Même en modifiant l'encombrement de la base, aucune réaction de substitution n'a été observée en présence de 2-bromopyridine ou de 2-picoline (Entrées 6 et 7).

Tableau 21. Substitution d'un brome aliphatique par un noyau pyridine sur le composé **139**



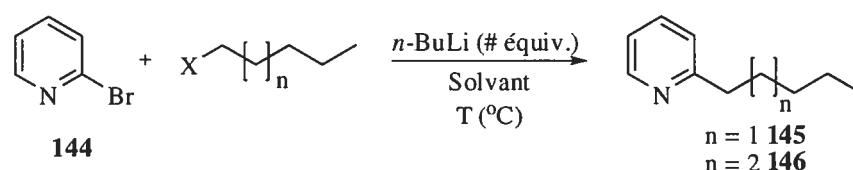
Entrée	R	Base (# équiv.)	Solvant	T (°C)	Produit (%)
1	CH ₃	<i>n</i> -BuLi, TMEDA (1.1)	Et ₂ O	-78 à t. p.	141
2	Br	<i>n</i> -BuLi (1.1)	Et ₂ O	-78 à t. p.	141
3	H	<i>n</i> -BuLi (1.1)	Et ₂ O	-78 à t. p.	141
4	Br	<i>n</i> -BuLi, MgBr ₂ •OEt ₂ (1.0)	Et ₂ O/Benzène	-20 à t. p.	141
5	CH ₃	<i>n</i> -BuLi (1.1)	THF	-78 à t. p.	142b , 20
6	Br	<i>t</i> -BuLi (1.0)	Et ₂ O	-78 à t. p.	141
7	CH ₃	<i>t</i> -BuLi (1.0)	Et ₂ O	-78 à t. p.	141

Afin d'expliquer les échecs répétés dans le cadre de la substitution de la pyridine, une hypothèse a été émise selon laquelle s'établirait une compétition entre les chaînes du *n*-

butyllithium et celle du substrat de départ. En effet, le produit d'addition de la chaîne butyle sur la pyridine, soit la 2-butylpyridine, a pu être identifié par RMN ^1H .

L'optimisation des conditions réactionnelles de la substitution nucléophile du brome sur le noyau pyridine a été réalisée en fonction de différents paramètres reposant sur la nature du substrat halogéné (iodopentane ou bromohexane), sur le solvant (Et_2O ou THF) et sur la proportion de base utilisée (Tableau 22). Les résultats observés ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes : l'éther s'avéra être un mauvais solvant pour initier la substitution nucléophile puisqu'aucun produit désiré n'a pu être isolé. Seuls la pyridine et le bromobutane ont pu être observés par LC/MS et RMN ^1H (Entrée 1). La modification du solvant au profit du THF a résulté en la formation du produit attendu **145** avec 80% de conversion établie par RMN ^1H . La quantité de base joue également en rôle essentiel dans la formation ou non de pyridine 2-substituée. En effet, lorsque la réaction entre l'iodopentane et la pyridine lithiée a été effectuée en présence d'un équivalent de *n*-butyllithium, la 2-pentylpyridine **145** a été observée, sauf que la réaction est moins propre que celle dans laquelle 0.5 équivalent de base a été utilisé (Entrée 3). Lorsque le bromohexane a été additionné à $-100\text{ }^\circ\text{C}$ à la pyridine lithiée, la 2-hexylpyridine **146** a aussi été observée par RMN ^1H et LC/MS.

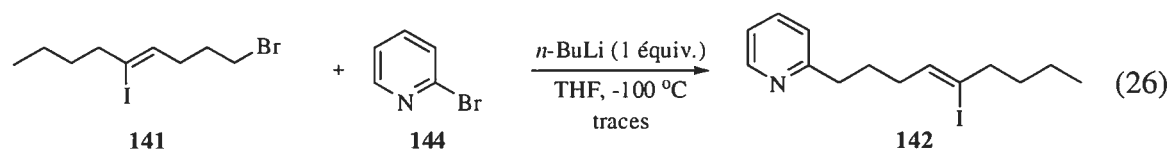
Tableau 22. Substitution nucléophile d'un halogénure d'alkyle par la pyridine lithiée



Entrée	X	n	# équiv. Base	Solvant	T ($^\circ\text{C}$)	Résultat ^a
1	I	1	0.5	Et_2O	-100	pyridine
2	I	1	0.5	THF	-100	145
3	I	1	1	THF	-100	145 ^b
4	Br	2	1	THF	-100	146

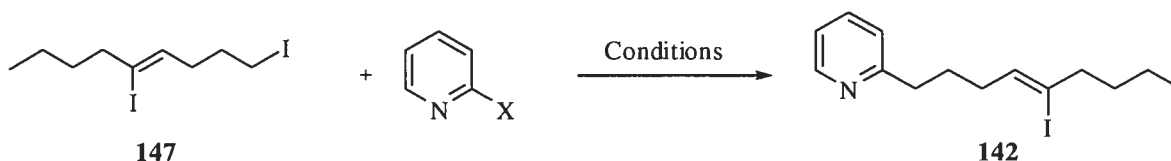
^a Analyse effectuée par LC/MS et RMN ^1H . ^b 80% de rendement par RMN ^1H .

De façon identique, la 2-bromopyridine a donc été traitée avec le *n*-butyllithium à -100 °C. Immédiatement après l'addition de la base, le bromure d'alkyle **141** en solution de THF a été ajouté à cette même température. Malheureusement, seules des traces de pyridine 2-substituée désirée **142** furent détectées par RMN ¹H et par LC/MS (Équation 26).



D'autres tentatives effectuées par Maryon Ginisty au sein de notre groupe mettant en jeu l'anlogue diiodé **147** se sont avérées infructueuses pour le moment. Même en modifiant les paramètres tels que la nature de la pyridine utilisée, la température et la base avec ou sans additif, elle n'a malheureusement pas obtenu les résultats escomptés : seul le dérivé **147** a pu être récupéré (Tableau 23).

Tableau 23. Réaction de S_N2 entre la 2-bromopyridine et le composé diiodé **147**



Entrée	X	Base	T (°C)	Résultat
1	Br	<i>n</i> -BuLi	-100 à t. p.	Dans tous les cas, seul le dérivé diiodé 147 a été isolé
2	Br	<i>n</i> -BuLi	-78 à t. p.	
3	Br	<i>n</i> -BuLi	-20 à t. p.	
4	H	<i>n</i> -BuLi + DMAE +CuI	-78	
5	CH ₃	<i>n</i> -BuLi	-20 à t. p.	
6	CH ₃	PhLi	0 à 15	

4.6 Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons donc présenté l'ensemble de nos travaux portant sur la synthèse de la (-)-perhydrohistrionicotoxine. Nous avons été en mesure de synthétiser le précurseur de la pyridine 2-substituée avec un rendement global de 41% sur 6 étapes. Quelques essais ont été effectués afin de former la pyridine 2-substituée **142**, mais, jusqu'à présent, ces tentatives ne se sont soldées que par des échecs successifs, car majoritairement les bromure et iodure aliphatiques de départ **141** et **147** ainsi que des traces de pyridine 2-substituée ont pu être observés.

Suite à ces résultats préliminaires, d'autres essais effectués par Maryon Ginisty sont présentement en cours. Une fois cette étape optimisée, les régio- et diastéréosélectivités provenant de l'addition sur un sel de pyridinium chiral d'une chaîne pentyle seront étudiées, suivie de la cyclisation de Heck.

Partie expérimentale

I.I Notes générales

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée un minimum de huit heures à 120 °C ou à la flamme et ce, en utilisant les techniques standard pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.¹²⁰ Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui, à moins d'une indication contraire, réfèrent aux produits purs obtenus après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les solvants usuels provenaient de la compagnie VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour (Irvine, Californie). Tous les produits utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals et Akzo Nobel Chemicals. Outre les réactifs et les solvants énumérés ci-dessous, tous les produits ont été utilisés directement sans purification supplémentaire. Les réactifs et les solvants suivants ont été purifiés avant utilisation selon la méthode décrite:

acétate de <i>t</i> -butyle	séchée sur CaSO ₄ puis distillée sous atmosphère inerte
benzène	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
CH ₂ Cl ₂	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
Dioxane	distillé sur sodium (benzophénone)
DME	distillé sur sodium (benzophénone)
DMF	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
Et ₂ O	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
Et ₃ N	distillée sur CaH ₂
MeCN	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
MeOH	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
<i>i</i> -Pr ₂ NH	distillée sur CaH ₂
pyridine	distillée sur CaH ₂
THF	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour
toluène	filtré sur les colonnes d'un système GlassContour

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (Merck GF-UV254, 0.25 mm) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM) et solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO_4). Les chromatographies sur colonne de type "flash" ont été réalisées selon la procédure décrite par Still¹²¹ en utilisant un gel de silice Silicycle (40-63 μm ; 230-240 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H , ^{13}C et ^{31}P ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz), AV-300 (300 MHz, 75 MHz), ARX-400 (400 MHz, 100 MHz,) et AV-400 (400 MHz, 100 MHz, 162 MHz (^{31}P)). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de RMN est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité, de sa constante ou de ses constantes de couplage, de son intégration et de son assignation. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC, COSY et NOESY. Tous les rapports diastéréoisomériques et les conversions déterminés par RMN ^1H l'ont été sans qu'il y ait de manipulation statistique du FID ("Gaussian" ou "Exponential Window Function").

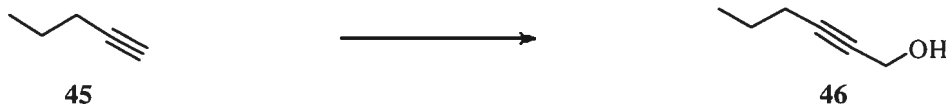
Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (GC) ont été réalisées à l'aide d'un chromatographe HEWlett Packard série II équipé d'un injecteur capillaire et d'un détecteur à ionisation de flamme. La température des injecteurs et des détecteurs était de 250 °C, la pression en tête de colonne était de 25 psi et le débit total du gaz porteur (hélium ou hydrogène) était de 2 mL/min. Les conditions d'injection spécifiques sont décrites pour chacun des produits injectés.

Les analyses par chromatographie en phase liquide de haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un instrument Agilent 1100 muni d'un détecteur UV à barette de diodes. Les solvants étaient de qualité HPLC et une pré-colonne était utilisée. Les conditions d'injection et les résultats de l'analyse sont spécifiés pour chacun des produits injectés selon la forme : (nom de la colonne, éluant, vitesse d'écoulement, longueur d'onde de détection, temps de rétention du produit).

Les analyses par chromatographie en phase supercritique (SFC) ont été effectuées sur un appareil Berger Analytical muni d'un détecteur UV à barette de diodes. La phase mobile était du CO₂ supercritique avec du méthanol comme modificateur dans des proportions variables spécifiées pour chacun des produits. Les conditions d'injection et les résultats de l'analyse sont spécifiés pour chacun des produits injectés selon la forme : (nom de la colonne, pourcentage du modificateur, vitesse d'écoulement, temps de rétention du produit). Les conditions d'injection et les résultats de l'analyse sont spécifiés pour chacun des produits injectés selon la forme : (nom de la colonne, modificateur, vitesse d'écoulement, temps de rétention du produit).

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi et n'ont pas été corrigés. Les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR et les bandes d'absorption sont exprimées en cm⁻¹ et caractérisées par les lettres w (« weak »), m (« medium »), s (« strong »). Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D^{25}$ ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température de la pièce dans une cellule Perkin-Elmer d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 0.1 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires (AE) ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide au moins 48 heures avant l'analyse. Les spectres de masse de basse résolution (LRMS) ont été effectués sur un appareil LC-MS Agilent 1100 avec un détecteur UV à barette de diodes sans utiliser de colonne et avec un éluant composé à 100% d'acétonitrile ou composé d'un mélange d'eau et de méthanol. Le détecteur de masse était muni d'une source APCI (atmospheric pressure chemical ionization) ou d'une source ES (electrospray).

I.II Acide majuscule



Hex-2-yn-1-ol (46).^{122 a, b}

Dans un ballon tricol muni d'un réfrigérant, d'un agitateur magnétique et d'une ampoule à addition est mis le magnésium (5.62 g, 231 mmol). Une première portion (10 mL) d'une solution de bromure d'éthyle (16.2 mL, 242 mmol) dans du THF (130 mL) est ajoutée rapidement au magnésium. Une fois le reflux démarré, l'addition est continuée goutte à goutte de façon à maintenir un reflux constant. Une fois l'addition complétée, le réactif de Grignard est refroidi à 25 °C. Une solution de pent-1-yne (15.0 g, 220 mmol) dans 35 mL de THF est ajoutée goutte à goutte. La réaction est chauffée à reflux pendant 2 h. Le ballon est refroidi à 25 °C et du paraformaldéhyde (9.91 g, 330 mmol), préalablement séché sous vide avec P₂O₅, est ajouté par petites portions. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3.5 h. La réaction est refroidie à 0 °C et une solution aqueuse de d'acide sulfurique 10% (100 mL) est lentement ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 70 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le hex-2-yn-1-ol (46) est obtenu sous forme d'un liquide incolore après distillation. sous vide (16.9 g, 75%).

p. é. 82 °C, 25 torrs; R_f: 0.29 (15% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H, CH₂OH), 2.18 (tt, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.96 (s (1), 1H, OH), 1.52 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 86.6 (C), 78.6 (C), 51.6 (CH₂), 22.2 (CH₂), 20.9 (CH₂), 13.7 (CH₃); IR (film) 3321 (s, large), 2963 (m), 2934 (m), 2871 (m), 2261 (w), 1136 (m), 1032 (s), 1001 (s).



V

(2Z)-3-Bromohex-2-èn-1-ol (47)

L'alcool propargylique (**46**) (5.00 g, 51.0 mmol) est dilué dans 200 mL de THF. Le Redal, 65% en solution dans le toluène (17.0 mL, 56.6 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à 25 °C pendant 16 h. La solution blanchâtre est refroidie à -78 °C et une solution de NBS (27.0 g, 153 mmol) dans du THF (200 mL) est ajoutée *via* une canule. La réaction est agitée à cette température pendant 1 h, puis est parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (200 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 x 90 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées successivement avec des solutions aqueuses de Na₂S₂O₃ sat. (100 mL) et de NaCl sat. (100 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'alcool allylique (**47**) (7.85 g, 86%) est obtenu sous forme d'un liquide jaune pâle après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 10% AcOEt/hexane).

R_f: 0.29 (15% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.90 (tt, *J* = 6.0, 1.2 Hz, 1H, C(Br)=CH), 4.26 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂OH), 2.42 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.62 (s (l), 1H, OH), 1.59 (sex, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 130.3 (C), 127.8 (CH), 62.6 (CH₂), 43.6 (CH₂), 21.3 (CH₂), 13.1 (CH₃); IR (film) 3306 (m, large), 2960 (s), 2933 (s), 2872 (s), 1657 (w), 1456 (w), 1055 (m), 1033 (s), 1011 (m); LRMS (APCI) calculée pour C₆H₁₁BrO [M - H₂]⁺: 177.0, 179.0; observée: 177.0, 179.0.



(2Z)-1-Bromo-3-bromohex-2-ène (73)

À une solution de l'alcool allylique (**47**) (1.28 g, 7.14 mmol) dans Et₂O (7 mL) à 0 °C est ajouté goutte à goutte le tribromure de phosphine (0.338 mL, 3.57 mmol). La solution jaune est agitée à 0 °C pendant 20 minutes. La réaction est parachevée en ajoutant de MeOH (2 mL) et de l'eau glacée (10 mL). La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 x 10 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Un liquide jaune foncé est obtenu (1.47 g, 85%). Le bromure allylique (**73**) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel sans purification.

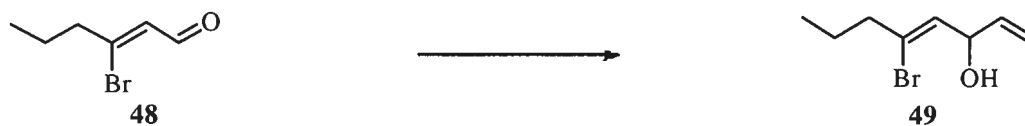
R_f: 0.78 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, C(Br)=CH), 4.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂Br), 2.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.60 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 134.7 (C), 124.7 (CH), 43.6 (CH₂), 30.5 (CH₂), 21.4 (CH₂), 13.0 (CH₃); IR (film) 2961 (m), 2932 (m), 2872 (s), 1645 (m), 1203 (s), 1167 (m), 823 (w), 778 (w); LRMS (APCI) calculée pour C₆H₁₀Br₂ [M + H]⁺: 242.9; observée: [M - Br - Pr]⁺: 132.0, 134.0; observée: 132.0, 134.0.



(2Z)-3-Bromohex-2-éanal (48)

Dans un ballon de 100 mL est mis l'alcool allylique (**47**) (5.00 g, 27.9 mmol) dans du DCM (250 mL). Le PCC (12.2 g, 56.2 mmol) est ajouté à l'alcool par petites portions et la réaction est agitée à 25 °C pendant 3 h. La réaction est filtrée sur un lit de silice (3.0 cm) et de célite (1.5 cm). Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le liquide brun est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 5% Et₂O/pentane). L'aldéhyde (**48**) est obtenu sous forme d'un liquide jaune pâle (3.80 g, 77%).

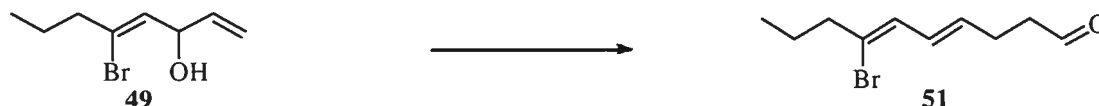
R_f: 0.47 (10%AcOEt/Hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CHO), 6.29 (dt, *J* = 6.6, 0.9 Hz, 1H, C(Br)=CHCHO), 2.64 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.69 (sex, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193.9 (CH), 150.9 (C), 127.8 (CH), 45.2 (CH₂), 21.2 (CH₂), 13.1 (CH₃); IR (film) 2964 (w), 2874 (w), 1681 (s), 1614 (s), 1146 (m), 1065 (w), 630 (w); LRMS (APCI) calculée pour C₆H₉BrO [M + H]⁺: 177.0, 179.0; observée: 177.1, 179.0.



(4Z)-5-Bromoocta-1,4-diène-3-ol (49)

Un ballon tricol de 500 mL muni d'un agitateur magnétique, d'une ampoule à addition et d'un réfrigérant contenant le magnésium (2.50 g, 103 mmol) est séché vivement à la flamme. Une solution de bromure vinylique (12.0 mL, 165 mmol) est ajoutée à l'ampoule à addition contenant le THF (115 mL). Une première portion de 15 mL de la solution de bromure vinylique dans du THF est ajoutée au magnésium et le reflux du THF est maintenu par l'addition constante du bromure vinylique. Une fois l'addition complétée, le réactif de Grignard est refroidi à 25 °C et est titré à l'aide d'une solution de 0.1 M *i*PrOH/benzène utilisant la 1,10-phénathroline comme indicateur. Le réactif de Grignard est obtenu avec une concentration de 0.64 M. Dans un ballon de 250 mL, à une solution de l'aldéhyde (**48**) (6.20 g, 35.0 mmol) dans le THF (100 mL) refroidie à -78 °C est ajouté le bromure de vinyl magnésium (71.0 mL, 45.6 mmol) via une canule. La réaction est agitée à -78 °C pendant 2 h, puis est lentement réchauffée à 0 °C. Le mélange réactionnel est dilué avec Et₂O (80 mL). Une solution aqueuse sat. de NH₄Cl (60 mL) est ajoutée lentement. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 60 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (100 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. L'alcool (**49**) est obtenu sous forme d'huile jaune pâle (6.66 g, 93%). Le produit brut est suffisamment pur pour être utilisé tel quel sans plus d'étapes de purification.

R_f : 0.35 (10% AcOEt/Hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (ddd, $J = 17.1, 10.5, 5.7$ Hz, 1H, CH(OH)CH=CH₂), 5.72 (dt, $J = 7.2, 0.9$ Hz, 1H, C(Br)=CHCH(OH)), 5.33 (dt, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H, CH(OH)CH=CH₂ (*E*)), 5.15 (dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H, CH(OH)CH=CH₂ (*Z*)), 5.02 (dd, $J = 7.2, 5.7$ Hz, 1H, CHCH(OH)CH=CH₂), 2.42 (td, $J = 7.2, 0.9$ Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.02 (s (l), 1H, OH), 1.58 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (CH), 130.2 (C), 129.7 (CH), 115.4 (CH), 73.0 (CH), 43.7 (CH₂), 21.3 (CH₂), 13.1 (CH₃); IR (film) 3317 (s, large) 2961 (m), 2933 (m), 1654 (m), 1122 (m), 985 (s), 923 (s), 630 (m); HRMS (APCI) calculée pour C₈H₁₃BrO [M - H₂O]⁺: 187.0, 189.0; observée: 187.0, 189.0.



(4E,6Z)-7-Bromodéca-4,6-diéнал (51)

Dans un ballon de 50 mL sont déposés l'alcool (**49**) (500 mg, 2.45 mmol), le $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (78.0 mg, 0.250 mmol), le $\text{Hg}(\text{OTFA})_2$ (105 mg, 0.250 mmol) et le *n*-butylvinyléther (20 mL). La solution est chauffée à reflux pendant 24 h. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution aqueuse sat. de NaHCO_3 (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (3 x 15 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec NaCl sat. (1 x 15 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 5% $\text{AcOEt}/\text{Hexane}$). Une masse de 453 mg (80%) est obtenue d'une huile jaune correspondant à l'aldéhyde désiré (**51**).

R_f : 0.53 (10% $\text{AcOEt}/\text{Hexane}$); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (s, 1H, CHO), 6.39 (dd, $J = 15.0, 9.9$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 6.24 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 5.84 (dt, $J = 15.0, 6.9$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 2.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 2.51 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.63 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 201.8 (CH), 134.0 (CH), 129.4 (CH), 128.4 (C), 127.5 (CH), 43.8 (CH_2), 43.3 (CH_2), 25.6 (CH_2), 21.6 (CH_2), 13.2 (CH_3); IR (film) 2960 (m), 2932 (m), 1724 (s), 1122 (m), 969 (s); LRMS (APCI) calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrO}$ $[\text{M} - \text{H}_2]^+$: 229.0, 231.0; observée: 228.9, 230.9.



Éthyl (2*E*,6*E*,8*Z*)-9-bromododéca-2,6,8-triénoate (**52**)

Dans un ballon de 50 mL sont déposés le NaH (536 mg, 13.4 mmol) et le THF (20 mL). À ce mélange hétérogène est ajouté goutte à goutte le triéthylphosphonoacétate (2.70 mL, 13.4 mmol) à 25 °C. Le mélange réactionnel est agité à 25 °C pendant 45 minutes. Le ballon est refroidi à 0 °C et une solution de l'aldéhyde (**51**) (1.55g 6.70 mmol) dans du THF (4 mL) est ajoutée *via* une canule au ballon. La solution est agitée à 0 °C pendant 1 h puis est lentement réchauffée à 25 °C. La réaction est parachevée par l'addition d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (15 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 10 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (20 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 2% AcOEt/Hexane). L'ester (**52**) est obtenu sous forme d'une huile jaune (1.21 g, 60%).

R_f: 0.54 (15% AcOEt/Hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (dt, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1H, CH=CHCO₂CH₂CH₃), 6.34 (dd, *J* = 15.2, 9.6 Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 6.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 5.84 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH=CHCO₂CH₂CH₃), 5.77 (dt, *J* = 15.2, 6.4 Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 4.18 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 2.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.33-2.27 (m, 4H, CH₂CH₂CH=CHCO₂CH₂CH₃), 1.58 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.8 (C), 148.1 (CH), 134.8 (CH), 129.2 (CH), 128.1 (C), 127.6 (CH), 122.1 (CH), 60.4 (CH₂), 43.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 31.4 (CH₂), 21.6 (CH₂), 14.5 (CH₃), 13.2 (CH₃); IR (film) 2961 (m), 2933 (m), 2873 (w), 1717 (s), 1654 (m), 1265 (m), 1169 (m), 1041 (m), 970 (m); LRMS (APCI) calculée pour C₁₄H₂₁BrO₂ [M + H]⁺: 301.1, 303.1; observée: 301.1, 303.1.



(2E,6E,8Z)-9-Bromododéca-2,6,8-trièn-1-ol (53)

À une solution de l'ester (**52**) (1.21 g, 4.69 mmol) dans du DCM (50 mL) à -20 °C est ajouté goutte à goutte le DIBAL-H (3.18 mL, 17.0 mmol). La solution est agitée à -20 °C pendant 3 h. La réaction est parachevée en ajoutant lentement des solutions aqueuses de NH₄Cl sat. (50 mL) et de HCl 10% (50 mL) jusqu'à ce que les phases soient translucides. La phase aqueuse est extraite avec DCM (3 x 35 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'alcool allylique (**53**) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 10% AcOEt/hexane) et 709 mg (58%) d'une huile jaune pâle sont obtenus.

R_f: 0.26 (10% AcOEt/Hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.32 (dd, *J* = 15.2, 10.0 Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 6.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 5.80 (dt, *J* = 15.2, 6.8 Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CH), 5.70-5.66 (m, 2H, CH=CHCH₂OH), 4.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, CH₂OH), 2.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.22-2.15 (m, 4H, CH₂CH₂CH=CHCH₂OH), 1.59 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.39 (s (l), 1H, OH), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 136.0 (CH), 132.4 (CH), 129.8 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (C), 127.6 (CH), 63.9 (CH₂), 43.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 31.9 (CH₂), 21.6 (CH₂), 13.2 (CH₃); IR (film) 3320 (s, large), 2959 (m), 2930 (m), 2870 (m), 1455 (w), 1092 (w), 995 (m), 970 (s); LRMS (APCI) calculée pour C₁₂H₁₉BrO [M - H₂O]⁺: 241.1, 243.1; observée: 241.2, 243.2.



{{(1S,2S)-2-((3E,5Z)-6-Bromonona-3,5-diényl)cyclopropyl}} méthanol (54)

À un ballon de 25 mL contenant le DCM (15 mL) et le DME (936 μ L, 9.60 mmol) à $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ (température interne) est ajouté le Et_2Zn (983 μ L, 9.60 mmol), suivi du CH_2I_2 (1.55 mL, 19.2 mmol), tout en conservant une température inférieure à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solution est agitée à $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 min. La solution du carbénoïde est ajoutée *via* une canule goutte à goutte à une solution de l'alcool allylique (**53**) (829 mg, 3.20 mmol) et de (4*R*,5*R*)-dioxaborolane (951 mg, 3.52 mmol) à $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans 10 mL de DCM. Le mélange réactionnel est lentement réchauffé à $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après 4 h, la réaction est terminée. Une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (50 mL) est lentement ajoutée, suivie d'une solution aqueuse de HCl 10% (50 mL). La phase aqueuse est extraite avec DCM (2 x 50 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec des solutions aqueuses $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. (1 x 50 mL) et de NaHCO_3 sat. (1 x 50 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 10% AcOEt/Hexane). Par RMN ^1H , comme il y avait un mélange de l'alcool cyclopropyle (**54**) désiré avec des composés bis et tricyclopropanes, une purification par HPLC préparatoire a été nécessaire (colonne C18, 20 mL/min., 30% $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$). Une huile jaune pâle est obtenue (377 mg, 61%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -16.0$ (c 0.4, CHCl_3); R_f : 0.17 (10% AcOEt/Hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.31 (dd, $J = 15.2, 10.0$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 6.20 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 5.82 (dt, $J = 15.2, 7.2$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CH}$), 3.47-3.39 (m, 2H, CH_2OH), 2.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 1.59 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.43 (sex, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_f), 1.32 (sex, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_e), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 0.95-0.81 (m, 1H, H_b), 0.66-0.58 (m, 1H, H_a), 0.41-0.31 (m, 2H, H_c, H_d); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 136.7 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (C), 67.9 (CH_2), 43.8 (CH_2), 33.3 (CH_2), 32.2 (CH_2), 21.6 (CH_2), 21.5 (CH), 17.0 (CH), 13.2 (CH_3), 9.6 (CH_2); IR (film) 3330 (s, large),

2959 (m), 2930 (m), 2917 (m), 2875 (m), 1453 (m), 1021 (s), 967 (s); LRMS (APCI) calculée pour $C_{13}H_{21}BrO$ $[M - H_2]^+$: 271.1, 273.1; observée: 271.1, 273.1.

90% ee par HPLC chiral (colonne OJ, 1% *i*PrOH/hexane, 0.8 mL/min., T_r 24.99 min).



(±)-(2-((3E,5Z)-6-Bromonona-3,5-diényl)cyclopropyl) méthanol (54)

À un ballon de 25 mL contenant le DCM (10 mL) et le DME (226 μ L, 2.31 mmol) à -15 °C (température interne) est ajouté le Et_2Zn (237 μ L, 2.31 mmol), suivi du CH_2I_2 (373 μ L, 4.63 mmol), tout en conservant une température inférieure à -10 °C. La solution est agitée à -15 °C pendant 30 min. La solution du carbénoïde est ajoutée *via* une canule goutte à goutte à une solution de l'alcool allylique (**53**) (200 mg, 0.772 mmol) à -15 °C dans le DCM (5 mL). Le mélange réactionnel est lentement réchauffé à 25 °C. Après 14 h, la réaction est terminée. Une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (20 mL) est lentement ajoutée, suivie d'une solution aqueuse de HCl 10% (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec DCM (2 x 20 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse sat. $Na_2S_2O_3$ (1 x 20 mL) et une solution aqueuse sat. de $NaHCO_3$ (1 x 20 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 10% AcOEt/Hexane). Par RMN 1H , comme il y avait un mélange de l'alcool cyclopropyle (**54**) désiré avec des composés bis et tricyclopropanes, une purification par HPLC préparatoire a été nécessaire (colonne C18, 20 mL/min., 30% H_2O/CH_3CN). Une huile jaune pâle est obtenue (120 mg, 57%).

R_f : 0.17 (10% AcOEt/Hexane); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.31 (dd, $J = 15.2, 10.0$ Hz, 1H, $C(Br)=CHCH=CHCH_2$), 6.20 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $C(Br)=CHCH=CHCH_2$), 5.82 (dt, $J = 15.2, 7.2$ Hz, 1H, $C(Br)=CHCH=CH$), 3.47-3.39 (m, 2H, CH_2OH), 2.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $CH_3CH_2CH_2$), 2.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $C(Br)=CHCH=CHCH_2$), 1.59 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H, $CH_3CH_2CH_2$), 1.43 (sex, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_f), 1.32 (sex, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_e),

0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 0.95-0.81 (m, 1H, H_b), 0.66-0.58 (m, 1H, H_a), 0.41-0.31 (m, 2H, H_c , H_d); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.7 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (C), 67.9 (CH_2), 43.8 (CH_2), 33.3 (CH_2), 32.2 (CH_2), 21.6 (CH_2), 21.5 (CH), 17.0 (CH), 13.2 (CH_3), 9.6 (CH_2); IR (film) 3330 (s, large), 2959 (m), 2930 (m), 2917 (m), 2875 (m), 1453 (m), 1021 (s), 967 (s); LRMS (APCI) calculée pour $C_{13}H_{21}BrO$ $[M - H_2]^+$: 271.1, 273.1; observée: 271.1, 273.1.



(±)-1-(Iodométhyl)-2-((3*E*,5*Z*)-6-bromonona-3,5-diényl) cyclopropane (55)

À une solution de (**54**) (600 mg, 2.20 mmol) dans un mélange de 3:1 Et_2O/CH_3CN (8 mL) sont ajoutés la PPh_3 (752 mg, 2.87 mmol) et l'imidazole (225 mg, 3.31 mmol). La solution est refroidie à 0 °C et l'iode (840 mg, 3.31 mmol) est ajouté par petites portions. Le mélange réactionnel est agité à 25 °C pendant 30 min. Une solution aqueuse de $NaHCO_3$ sat. (15 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (2 x 8 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit iodé (**55**) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 100% hexane) et une huile jaune pâle est obtenue (522 mg, 62%).

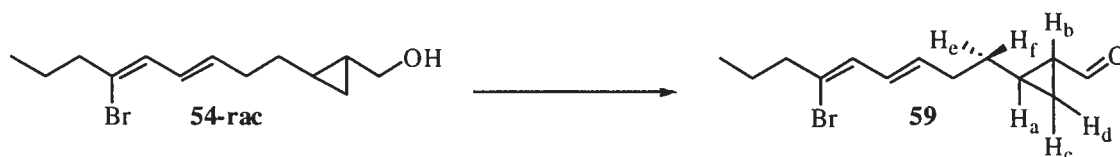
R_f : 0.83 (10% $AcOEt/Hexane$); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.32 (dd, $J = 15.2$, 10.0 Hz, 1H, $C(Br)=CHCH=CHCH_2$), 6.22 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $C(Br)=CHCH=CHCH_2$), 5.83 (dt, $J = 15.2$, 7.2 Hz, 1H, $C(Br)=CHCH=CH$), 3.19 (dd, $J = 10.0$, 7.2 Hz, 1H, CH_2I), 3.10 (dd, $J = 10.0$, 7.2 Hz, 1H, CH_2I), 2.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $CH_3CH_2CH_2$), 2.23 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, $C(Br)=CHCH=CHCH_2$), 1.59 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H, $CH_3CH_2CH_2$), 1.45-1.38 (m, 1H, H_f), 1.32-1.25 (m, 1H, H_e), 1.11-1.05 (m, 1H, H_b), 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.72-0.62 (m, 2H, H_a , H_d), 0.51-0.46 (m, 1H, H_c); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.5 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (C), 43.8 (CH_2), 33.6 (CH_2), 32.9 (CH_2), 24.9 (CH), 23.7 (CH), 21.7 (CH_2), 18.4 (CH_2), 14.0 (CH_2), 13.2 (CH_3); IR (film) 3064 (w), 2994 (w), 2858 (m), 2919 (m), 2870 (m), 2850 (m), 1680 (w), 1453 (m), 1428 (m), 1169 (s), 967 (s); LRMS (APCI) calculée pour $C_{13}H_{20}BrI$ $[CH_3CH_2CH_2CBr]^+$: 136.0, 138.0; observée: 136.0, 138.0.



(±)-1-(Bromométhyl)-2-((3*E*,5*Z*)-6-bromonona-3,5-diényl) cyclopropane (56**)**

À une solution de (**54**) (131 mg, 0.481 mmol) dans du CH₂Cl₂ (5 mL) sont ajoutés la PPh₃ (164 mg, 0.625 mmol) et le NBS (171 mg, 0.963 mmol). La solution jaune est agitée à 25 °C pendant 1.5 h. Une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (10 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec des solutions aqueuses de Na₂S₂O₃ sat. (10 mL) et de NaCl sat. (10 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit bromé (**55**) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 100% hexane) et une huile jaune pâle est obtenue (42 mg, 27%).

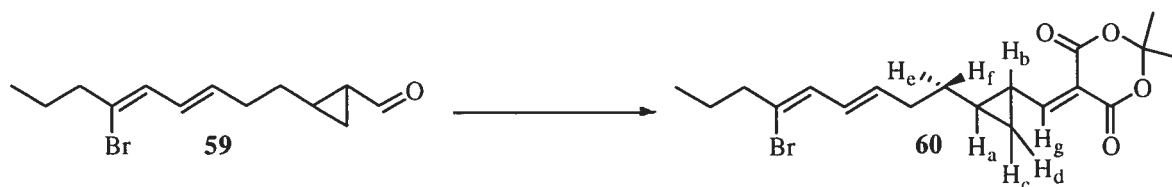
R_f: 0.81 (10% AcOEt/Hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.31 (dd, *J* = 15.0, 9.9 Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 6.21 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 5.83 (dt, *J* = 15.0, 7.2 Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CH), 3.38 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H, CH₂I), 3.27 (dd, *J* = 9.9, 8.1 Hz, 1H, CH₂I), 2.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 1.62 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.47-1.38 (m, 1H, H_f), 1.34-1.22 (m, 1H, H_e), 1.11-1.01 (m, 1H, H_b), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 0.76-0.70 (m, 1H, H_a), 0.60-0.50 (m, 2H, H_c, H_d); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 136.4 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (C), 43.8 (CH₂), 39.7 (CH₂), 33.4 (CH₂), 32.9 (CH₂), 22.4 (2 CH), 21.6 (CH₂), 15.5 (CH₂), 13.2 (CH₃); IR (film) 3060 (w), 2999 (w), 2959 (s), 2919 (s), 2850 (m), 1680 (w), 1454 (m), 1219 (s), 969 (m), 741 (m), 618 (m); LRMS (APCI) calculée pour C₁₃H₂₀BrI [CH₃CH₂CH₂CBr]⁺: 136.0, 138.0; observée: 136.0, 138.0.



2-((3*E*,5*Z*)-6-bromonona-3,5-diényl)cyclopropane carbaldéhyde (59**)**

À une solution de (**54**) (583 mg, 2.14 mmol) dans du CH₂Cl₂ (15 mL) est ajouté le PCC (924 mg, 4.29 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 25 °C pendant 3 h et est filtré sur 2 cm de célite et 3 cm de silice. Le précipité noir est lavée successivement avec Et₂O (3 x 30 mL) et CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). L'aldéhyde (**59**) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 3% AcOEt/hexane) et est obtenu sous forme d'une huile jaune (347 mg, 60%).

R_f: 0.41 (10% AcOEt/Hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CHO), 6.31 (dd, *J* = 15.2, 10.0 Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 6.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 5.79 (dt, *J* = 15.2, 7.2 Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CH), 2.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 1.67-1.54 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂, H_e, H_f), 1.52-1.45 (m, 2H, H_b, H_d), 1.33-1.25 (m, 1H, H_a), 0.97-0.90 (m, 1H, H_c) 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 201.1 (CH), 135.4 (CH), 129.0 (CH), 127.8 (C), 127.7 (CH), 43.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 32.4 (CH₂), 30.7 (CH), 22.4 (CH), 21.6 (CH₂), 15.1 (CH₂), 13.2 (CH₃); IR (film) 3062 (w), 2999 (w), 2960 (m), 2928 (m), 2871 (m), 1704 (s), 1453 (w), 1168 (w), 968 (s); LRMS (APCI) calculée pour C₁₃H₁₉BrO [M + H]⁺: 271.1, 273.1; observée: 271.0, 273.0.



5-({2-[(3E,5Z)-6-Bromonona-3,5-diényl] cyclopropyl} méthylène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione (60)

À une solution de l'aldéhyde (**59**) (55 mg, 0.20 mmol) dans du benzène anh. (4 mL) sont ajoutés le 2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione (31 mg, 0.21 mmol), le NH_4OAc (6.3 mg, 0.08 mmol) et l'acide acétique glacial (93 μL , 1.6 mmol). La solution est chauffée au reflux du solvant en présence d'un dean-stark et agitée sur une période de 24 h. Une solution aqueuse de NaHCO_3 sat. (10 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec Et_2O (3 x 5 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 5% AcOEt /hexane). Une huile incolore est obtenue correspondant au produit désiré (**60**) (29 mg, 36%).

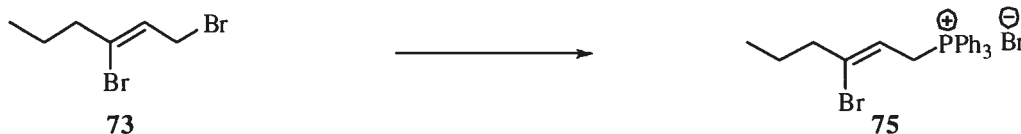
R_f : 0.30 (15% AcOEt /Hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H_g), 6.28-6.25 (m, 2H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 5.85 (dt, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CH}$), 2.97-2.92 (m, 1H, H_b), 2.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 1.80-1.75 (m, 1H, H_a), 1.72 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.63-1.54 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, H_e), 1.45-1.36 (m, 3H, H_c, H_d, H_f), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173.7 (CH), 162.7 (C), 161.3 (C), 135.3 (CH), 129.1 (CH), 127.8 (C), 127.7 (CH), 114.0 (C), 104.8 (C), 43.8 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 29.4 (CH), 27.8 (2 CH_3), 24.8 (CH), 22.0 (CH_2), 21.6 (CH_2), 13.2 (CH_3); IR (film) 2960 (w), 2930 (w), 2872 (w), 1720 (s), 1594 (s), 1377 (m), 1272 (s), 1193 (s), 928 (m), 796 (m), 731 (w); LRMS (APCI) calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrO}_4$ [$\text{M} - \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$] $^-$: 310.1, 312.0; observée: 310.1, 312.1.



Diéthyl (2Z)-3-bromohex-2-énylphosphonate (74)

Le bromure allylique (**73**) (500 mg, 2.07 mmol) et la triéthyle phosphite (611 μ L, 2.48 mmol) sont chauffés à 120°C pendant 16 h. Le phosphonate (**74**) est directement purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 40% AcOEt/hexane) et 572 mg (84%) d'un liquide jaune pâle sont obtenus.

R_f : 0.14 (40% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.70 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}_2$), 4.09 (qd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 4H, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.75, (dd, $J = 22.0, 7.2$ Hz, 2H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}_2$ $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.43 (td, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.56 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 132.6 (d, $J = 17.0$ Hz, C), 118.4 (d, $J = 10.1$ Hz, CH), 62.2 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 CH_2), 43.7 (d, $J = 2.4$ Hz, CH_2), 30.8 (CH_2), 29.4 (CH_2), 21.4 (d, $J = 3.0$ Hz, CH_2), 16.6 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 CH_3), 13.0 (CH_3); RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ 26.52; IR (film) 2963 (m), 2933 (m), 2907 (m), 2875 (m), 1253 (m), 1054 (s), 1023 (s), 961 (s); LRMS (APCI) calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{BrO}_3\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 299.0, 301.0; observée: 299.1, 301.1.



Bromure de (Z)-(3-bromohex-2-ényl) triphénylphosphonium (75)

À une solution du bromure allylique (**73**) (200 mg, 0.827 mmol) dans du MeCN (0.5 mL) à 25 °C est ajoutée la PPh₃ (217 mg, 0.827 mmol). La réaction est agitée à 25 °C pendant 2 h, puis au reflux du solvant pendant 3 h. De l'éther (3 mL) est ajouté au mélange réactionnel. La phase organique est agitée, puis la phase étherée est décantée. L'huile est séchée sous vide et se cristallise sous forme de mousse brun pâle (473 mg, 100%) correspondant au phosphonium (**75**) et est assez pure pour être utilisée telle quelle sans plus d'étapes de purification.

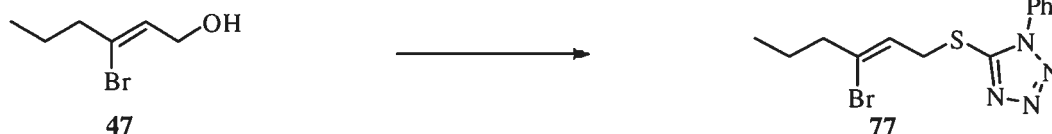
R_f: 0.10 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.51 (m, 18H, Ar-H), 5.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, C(Br)=CHCH₂), 4.74 (dd, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 2H, C(Br)=CHCH₂), 2.27, (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.34 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 0.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.7 (d, *J* = 15.0 Hz, C), 135.2 (d, *J* = 2.9 Hz, 3 CH), 133.8 (d, *J* = 10.0 Hz, 6 CH), 130.4 (d, *J* = 12.6 Hz, 6 CH), 117.5 (d, *J* = 85.8, 3 C), 114.2 (d, *J* = 12.3 Hz, CH), 43.7 (d, *J* = 2.6 Hz, CH₂), 28.0 (d, *J* = 51.3 Hz, CH₂), 21.3 (d, *J* = 3.4 Hz, CH₂), 13.0 (CH₃); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) δ 21.5; IR (film) 2962 (w), 2931 (w), 2869 (w), 1437 (s), 1110 (s), 995 (m), 831 (m), 744 (s), 721 (s), 688 (s); LRMS (ES) calculée pour C₂₄H₂₅Br₂P [M - Br]⁺: 423.1, 425.1; observée: 423.2, 425.2.



2-[[*(Z)*-3-Bromohex-2-ényl]thio]-1,3-benzothiazole (76)

À une solution de l'alcool allylique (**47**) (2.00 g, 11.2 mmol) dans du THF (50 mL) refroidie à 0 °C sont ajoutés la PPh₃ (4.70 g, 17.9 mmol) et le 2-mercaptobenzothiazole (2.80 g, 16.8 mmol). Le DIAD (3.30 mL, 16.7 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le bain de glace est retiré et le mélange réactionnel est agité à 25 °C pendant 4 h. La réaction est parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (40 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 25 mL) et avec du CH₂Cl₂ (1 x 20 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le thioéther (**76**) est obtenu sous forme d'une huile incolore (3.62 g, 99%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 3% AcOEt/hexane).

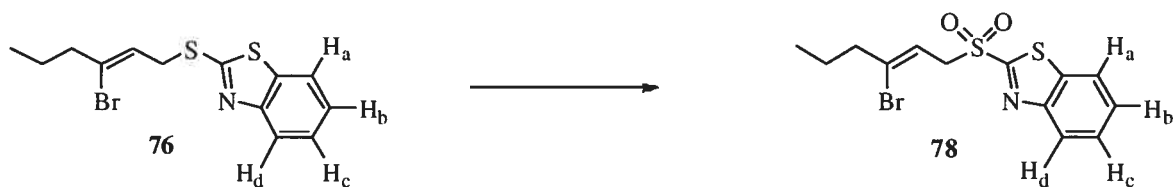
R_f: 0.54 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_d), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_a), 7.42 (td, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H_b), 7.28 (td, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H_c), 6.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, C(Br)=CH), 4.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂SBT), 2.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.57 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.4 (C), 153.4 (C), 135.6 (C), 133.3 (C), 126.2 (CH), 124.4 (CH), 123.4 (CH), 121.7 (CH), 121.2 (CH), 43.6 (CH₂), 34.3 (CH₂), 21.4 (CH₂), 13.0 (CH₃); IR (film) 3062 (w), 2959 (m), 2931 (m), 2870 (w), 1650 (w), 1456 (w), 1456 (s), 1426 (s), 1238 (m), 992 (s), 754 (s), 725 (s); LRMS (APCI) calculée pour C₁₄H₁₇BrN₄S [M + H]⁺: 328.0, 330.0; observée: 328.1, 330.0.



5-(((2Z)-3-Bromohex-2-ényl)thio)-1-phényl-1H-tétrazole (77)

À une solution de l'alcool allylique (**47**) (500 mg, 2.79 mmol), de PPh₃ (1.17 g, 4.46 mmol) et du 1-phényl-1H-tétrazole-5-thiol (746 mg, 4.19 mmol) dans du THF (15 mL) refroidie à 0 °C est ajouté goutte à goutte le DIAD (825 µL, 4.19 mmol). Le bain de glace est retiré et la solution jaune est agitée à 25 °C pendant 4.5 h. La réaction est parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (50 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 30 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (25 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le thioéther (**77**) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 10% AcOEt/hexane) et une huile dense jaune pâle est obtenue (553 mg, 90%).

R_f: 0.36 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.51 (m, 5H, phényle), 6.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, C(Br)=CH), 4.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂SPT), 2.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.55 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154.1 (C), 134.6 (C), 133.8 (C), 130.3 (CH), 130.0 (2 CH), 123.9 (2 CH), 122.5 (CH), 43.5 (CH₂), 34.0 (CH₂), 21.7 (CH₂), 13.0 (CH₃); IR (film) 2956 (m), 2930 (m), 2870 (m), 1651 (w), 1598 (m), 1499 (s), 1410 (m), 1385 (m), 759 (m), 694 (m); LRMS (APCI) calculée pour C₁₃H₁₅BrN₄S [M + H]⁺: 339.0, 341.0; observée: 339.1, 341.1.



2-{{{(Z)-3-Bromohex-2-ényl}sulfonyl}-1,3-benzothiazole (78)}

À une solution du thioéther (**76**) (3.70 g, 11.2 mmol) et de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.38 g, 1.12 mmol) dans l'éthanol (50 mL) à 0 °C est ajouté goutte à goutte le H_2O_2 30%/ H_2O (11.4 mL, 112 mmol). La solution jaune pâle est agitée à 0 °C pendant 2 h, puis est réchauffée à 10 °C sur une période de 1 h. Une solution aqueuse de NaCl sat. (30 mL) est ajoutée à la réaction. La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (3 x 80 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. La sulfone (**78**) est soumise à une chromatographie sur gel de silice (éluant 10% AcOEt/hexane) et 3.72 g (92%) d'une huile très dense jaune pâle sont obtenus.

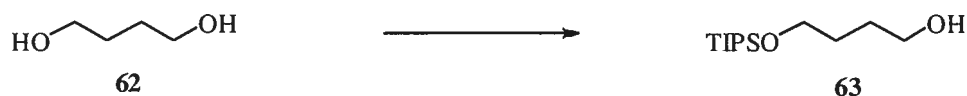
R_f : 0.21 (10% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_d), 8.01 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.2 H, H_a), 7.66-7.56 (m, 2H, H_b, H_c), 5.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, C(Br)=CH), 4.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{BT}$), 2.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.48 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 164.9 (C), 152.9 (C), 138.9 (C), 137.3 (C), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 125.8 (CH), 122.4 (CH), 114.4 (CH), 58.1 (CH_2), 43.9 (CH_2), 21.3 (CH_2), 12.9 (CH_3); IR (film) 2955 (m), 2929(m), 2870 (m), 1469 (m), 1332 (s), 1315 (s), 1143 (s), 1024 (m), 760 (s), 728 (s), 638 (m), 591 (m); LRMS (APCI) calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 360.0, 362.0; observée: 360.0, 362.1.



2-[[*(2Z)*-3-Bromohex-2-ényl]sulfonyl]-1-phényl-1*H*-tétrazole (**79**)

À une solution de thiobenzotétraole (**77**) (400 mg, 1.18 mmol) dans l'éthanol (6.0 mL) est ajoutée le $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (146 mg, 0.118 mmol). La solution est refroidie à 0 °C, puis une solution aqueuse de H_2O_2 35% (1.40 mL, 11.8 mmol) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité à 25 °C pendant 7 h. La réaction est diluée avec Et_2O (15 mL). Une solution aqueuse aqueuse de NaCl sat. (30 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (5 x 10 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. La sulfone (**79**) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant 20% AcOEt/hexane) et un solide beige est obtenu (379 mg, 83%).

p. f.: 52 °C; R_f : 0.30 (10% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.54 (m, 5H, phényle), 5.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, C(Br)=CH), 4.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{PT}$), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.59 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153.5 (C), 140.6 (C), 133.0 (C), 131.7 (CH), 129.9 (2 CH), 125.3 (2 CH), 113.0 (CH), 59.4 (CH_2), 44.1 (CH_2), 21.3 (CH_2), 13.0 (CH_3); IR (solide) 3046 (w), 2964 (w), 2928 (m), 2869 (w), 1644 (m), 1495 (s), 1353 (s), 1149 (s), 761 (s), 750 (s), 690 (s), 672 (s), 618 (s); LRMS (APCI) calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{SO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 371.0, 373.0; observée: 371.0, 373.1.



4-[(Triisopropylsilyloxy)butan-1-ol] (63).¹²³

À une solution de 1,4-butane diol (**62**) (30.0 g, 333 mmol) dans du THF (500 mL) est ajouté par petites portions le NaH 60% dispersé dans l'huile (13.3 g, 333 mmol). La solution est agitée à 25 °C pendant 1 h et ensuite refroidie à 0 °C. Le TIPSCl (35.0 mL, 166 mmol) est ajouté goutte à goutte sur une période de 20 minutes. La réaction est agitée à 0 °C pendant 3 heures. Une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (250 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 80 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (1 x 120 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une huile incolore (40.4 g, 99%) est obtenue après purification sur gel de silice (éluant 5% EtOAc/hexane) correspondant à l'alcool monoprotégé (**63**).

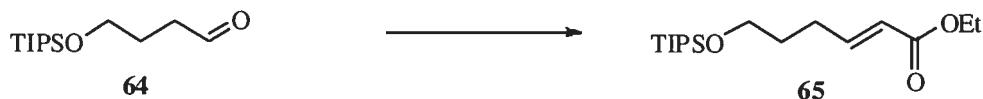
R_f: 0.42 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂OTIPS), 3.63 (q, *J* = 5.1 Hz, 2H, CH₂OH), 2.63 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, OH), 1.69 (qn, *J* = 5.4 Hz, 4H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂OH), 1.17-1.05 (m, 21H, OSi(CH(CH₃)₂)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 63.2 (CH₂), 62.4 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 17.6 (6 CH₃), 11.5 (3 CH); IR (film) 3333 (m, large), 2941 (s), 2891 (s), 2865 (s), 1462 (m), 1102 (s), 1060 (s), 881 (s), 678 (s).



4-[(Triisopropylsilyl)oxy]butan-1-ol (**63**).^{iv}

À une solution de l'alcool (**63**) (25.0 g, 101 mmol) dans 720 mL de CH₂Cl₂ est ajouté le TEMPO (0.634 g, 4.06 mmol) à 0 °C. Une solution de NaBr (1.56 g, 15.2 mmol), d'une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (240 mL), de H₂O (240 mL) et de NaOCl 5% aq. (227 mL, 152 mmol) est ajoutée lentement à l'alcool et au TEMPO. La solution orangée est agitée à 0 °C pendant 3 heures. Du MeOH (190 mL) est ajouté et la solution est agitée à 25 °C pendant 15 min. La phase aqueuse est décantée et extraite avec DCM (3 x 150 mL) et AcOEt (1 x 100 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'aldéhyde (**64**) est obtenu sous forme d'huile incolore (21.8 g, 88%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 2% AcOEt/hexane).

R_f: 0.60 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, CHO), 3.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂OTIPS), 2.56 (td, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 2H, CH₂CHO), 1.90 (qn, *J* = 7.1 Hz, 2H, TIPSOCH₂CH₂CH₂CHO), 1.18-1.05 (m, 21H, OSi(CH(CH₃)₂)₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 202.4 (CH), 62.0 (CH₂), 40.4 (CH₂), 25.3 (CH₂), 17.6 (6 CH₃), 11.5 (3 CH); IR (film) 2942 (s), 2892 (s), 2865 (s), 1710 (s), 1463 (m), 1104 (s), 1068 (m), 881 (s), 679 (s), 658 (s).



Éthyl (2*E*)-6-[(triisopropylsilyl)oxy]hex-2-énoate (65)

À une suspension de NaH 60% dispersé dans l'huile (3.05 g, 76.4 mmol) dans du THF (40 mL) à 0 °C est ajouté goutte à goutte le triéthylphosphonoacétate (15.3 mL, 76.4 mmol). La solution jaune pâle est agitée à 25 °C pendant 30 min. puis refroidie à 0 °C. L'aldéhyde (64) (10.4 g, 42.4 mmol) en solution dans du THF (20 mL) est ajouté *via* une canule. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 2.5 h. Une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (100 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 40 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (100 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. L'ester α,β-insaturé (65) est obtenu sous forme d'huile incolore (12.7 g, 95%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 2% AcOEt/hexane).

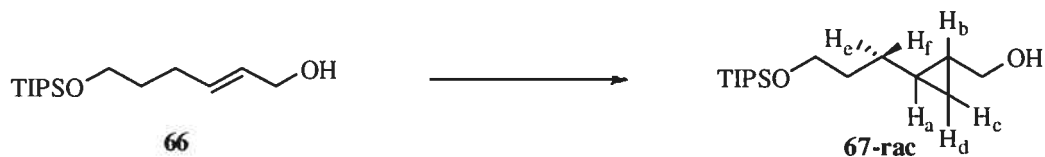
R_f: 0.50 (4% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (dt, *J* = 15.6, 7.2 Hz, 1H, CH=CHCO₂Et), 5.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH=CHCO₂Et), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂OTIPS), 2.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂CH=CHCO₂Et), 1.67 (qn, *J* = 6.8 Hz, 2H, TIPSOCH₂CH₂), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.18-1.05 (m, 21H, OSi(CH(CH₃)₂)₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.9 (C), 149.3 (CH), 121.6 (CH), 62.6 (CH₂), 60.3 (CH₂), 31.5 (CH₂), 28.9 (CH₂), 18.2 (6 CH₃), 14.5 (CH₃), 11.5 (3 CH); IR (film) 2942 (s), 2892 (s), 2865 (s), 1721 (s), 1655 (m), 1463 (m), 1103 (s), 1048 (m), 881 (s), 679 (s), 657 (s); HRMS (APCI) calculée pour C₁₇H₃₄O₃Si [M + H]⁺: 315.24; observée, 315.24.



(2E)-6-[(Triisopropylsilyl)oxy]hex-2-èn-1-ol (66)

À une solution de l'ester α,β -insaturé (**65**) (12.7 g, 40.3 mmol) dans du CH_2Cl_2 (110 mL) à 0 °C est ajouté goutte à goutte le DIBAL-H (18.0 mL, 101 mmol). La solution est agitée à 0 °C pendant 2.5 h. La réaction est parachevée avec l'addition d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (200 mL), suivie d'une solution aqueuse de HCl 10% (70 mL). La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (3 x 60 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (100 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. L'alcool allylique (**66**) est obtenu sous forme d'huile incolore (10.4 g, 95%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 15% AcOEt/hexane).

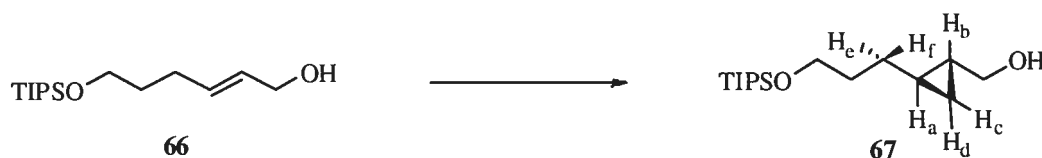
R_f : 0.19 (10% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.74-5.67 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$), 4.09 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2OTIPS), 2.15 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$), 1.61 (qn, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{TIPSOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.46 (s (large), 1H, OH), 1.11-1.05 (m, 21H, $\text{OSi}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 133.3 (CH), 129.3 (CH), 64.0 (CH_2), 62.9 (CH_2), 32.6 (CH_2), 28.8 (CH_2), 18.2 (6 CH_3), 12.2 (3 CH); IR (film) 3314 (m, large), 2941 (s), 2891 (s), 2865 (s), 1462 (s), 1102 (s), 1069 (m), 967 (m), 881 (s), 679 (s), 657 (s); HRMS (APCI) calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 295.21; observée, 295.21.



(±)-(2-{3-[(Triisopropylsilyl)oxy]propyl}cyclopropyl) méthanol (67)

À une solution de l'alcool allylique (**66**) (953 mg, 3.50 mmol) dans du CH_2Cl_2 (25 mL) à $-5\text{ }^\circ\text{C}$ est ajouté le Et_2Zn (1.79 mL, 17.5 mmol), suivi du CH_2I_2 (1.41 mL, 17.5 mmol). Le bain de glace est retiré et la solution est agitée à $25\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 2 h. Des solutions aqueuses de NH_4Cl sat. (60 mL) et de HCl 10 % (20 mL) sont ajoutées lentement. La phase aqueuse est décantée et extraite avec CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées successivement avec des solutions aqueuses de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. (30 mL), NaHCO_3 sat. (30 mL) et NaCl sat. (30 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le cyclopropane racémique désiré (**67**) est obtenu sous forme d'une huile incolore (956 mg, 95%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 15% AcOEt /hexane).

R_f : 0.19 (10% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2OTIPS), 3.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 1.63 (qn, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{TIPSOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.42 (s (large), 1H, OH), 1.36-1.30 (m, 2H, H_e , H_f), 1.11-1.02 (m, 21H, $\text{OSi}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.88-0.81 (m, 1H, H_b), 0.66-0.58 (m, 1H, H_c), 0.40-0.32 (m, 2H, H_c , H_d); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 67.4 (CH_2), 63.3 (CH_2), 33.1 (CH_2), 30.2 (CH_2), 21.5 (CH), 18.2 (6 CH_3), 17.2 (CH), 12.2 (3 CH), 10.2 (CH_2); IR (film) 3328 (m, large), 2940 (s), 2865 (s), 1463 (m), 1103 (s), 881 (s), 679 (s); HRMS (APCI) calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ et $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 287.24, 309.22; observée: 287.24, 309.22.



((1R,2R)-2-{3-[(Triisopropylsilyl)oxy]propyl}cyclopropyl) méthanol (67)

Dans un ballon de 250 mL sont mis le CH_2Cl_2 anh. (100 mL) et le DME (5.38 mL, 55.1 mmol) à $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Le Et_2Zn (5.65 mL, 55.1 mmol), suivi du CH_2I_2 (8.88 mL, 110 mmol) sont ajoutés au ballon tout en maintenant la température interne inférieure à $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Le (4*S*,5*S*)-dioxaborolane (6.55 g, 24.2 mmol) dans 25 mL de CH_2Cl_2 est ajouté *via* une canule suivi immédiatement de l'addition de l'alcool allylique (**66**) (6.00 g, 22.0 mmol) dans du CH_2Cl_2 (25 mL) à $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Une fois l'addition complétée, le mélange réactionnel est réchauffé à $25\text{ }^\circ\text{C}$ et agité sur une période de 24 h. Des solutions aqueuses de NH_4Cl sat. (150 mL) et de HCl 10 % (70 mL) sont ajoutées. La phase aqueuse est décantée et extraite avec CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées successivement avec des solutions aqueuses de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. (100 mL), de NaHCO_3 sat. (100 mL) et de NaCl sat. (100 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le cyclopropane désiré (**67**) est obtenu sous forme d'une huile incolore (5.40 g, 85%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 15% AcOEt/hexane).

$[\alpha]_D -12.6$ (*c* 0.60, CHCl_3); R_f : 0.19 (10% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2OTIPS), 3.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 1.63 (qn, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{TIPSOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.42 (s (large), 1H, OH), 1.36-1.30 (m, 2H, H_e , H_f), 1.11-1.02 (m, 21H, $\text{OSi}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.88-0.81 (m, 1H, H_b), 0.66-0.58 (m, 1H, H_c), 0.40-0.32 (m, 2H, H_c , H_d); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 67.4 (CH_2), 63.3 (CH_2), 33.1 (CH_2), 30.2 (CH_2), 21.5 (CH), 18.2 (6 CH_3), 17.2 (CH), 12.2 (3 CH), 10.2 (CH_2); IR (film) 3328 (m, large), 2940 (s), 2865 (s), 1463 (m), 1103 (s), 881 (s), 679 (s); HRMS (APCI) calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ et $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 287.24, 309.22; observée: 287.24, 309.22.

94% ee par GC chiral (colonne beta dex, isotherme $120\text{ }^\circ\text{C}$, T_r 35.4 min) du diol suite à la déprotection de l'alcool primaire en présence de TBAF dans du THF à $0\text{ }^\circ\text{C}$.



((1*R*,2*R*)-2-{3-[(triisopropylsilyl)oxy]propyl})cyclopropane carbaldéhyde (68)

À une solution de l'alcool (**67**) (3.00 g, 10.5 mmol) dans du CH₂Cl₂ (90 mL) à 25 °C est ajouté par petite portion le PCC (4.51 g, 21.0 mmol). Le mélange réactionnel devient instantanément noir. La réaction est terminée après agitation à 25 °C pendant 2.5 h. De l'hexane (100 mL) est ajouté à la réaction. Le mélange réactionnel est filtré sur 3 cm de silice et le précipité est lavé avec une solution 40% CH₂Cl₂/hexane (6 x 70 mL). Le filtrat est concentré sous pression réduite et est suffisamment pur pour être utilisé sans plus d'étapes de purification. L'aldéhyde (**68**) est obtenu sous forme d'un liquide jaune pâle (2.97 g, 100%).

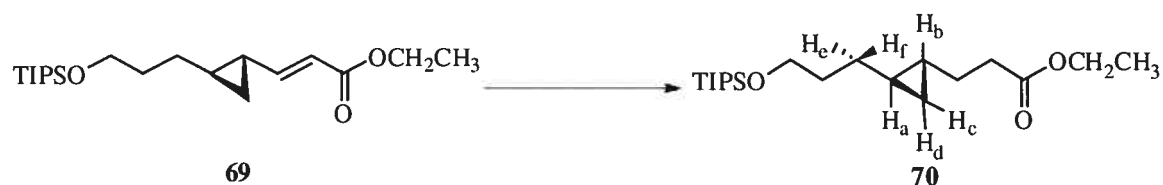
$[\alpha]_D -34.2$ (*c* 0.80, CHCl₃); *R_f*: 0.73 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CHO), 3.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂OTIPS), 1.68-1.60 (m, 3H, 2H, TIPSOCH₂CH₂CH₂, H_b), 1.53-1.42 (m, 3H, H_a, H_e, H_f), 1.32-1.27 (m, 1H, H_d), 1.11-1.02 (m, 21H, OSi(CH(CH₃)₂)₃), 0.97-0.92 (m, 1H, H_c); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 201.3 (CH), 62.8 (CH₂), 32.5 (CH₂), 30.8 (CH), 29.2 (CH₂), 22.7 (CH₂), 18.2 (6 CH₃), 15.2 (CH), 12.1 (3 CH); IR (film) 2941 (s), 2865 (s), 1709 (s), 1463 (m), 1102 (s), 882 (s), 679 (s), 658 (m); HRMS (APCI) calculée pour C₁₆H₃₂O₂Si [M + H]⁺ et [M + Na]⁺: 285.22, 307.21; observée: 287.22, 309.21.



Éthyl (2E)-((1R,2R)-2-{3-[(triisopropylsilyl)oxy]propyl}cyclopropyl) acrylate (69)

À une suspension de NaH 60% dispersé dans l'huile (1.22 g, 35.7 mmol) dans du THF (40 mL) à 0 °C est ajouté goutte à goutte le triéthylphosphonoacétate (7.15 mL, 35.7 mmol). La solution jaune pâle est agitée à 25 °C pendant 30 min. puis refroidie à 0 °C. L'aldéhyde (68) (10.4 g, 42.4 mmol) en solution dans du THF (10 mL) est ajouté *via* une canule. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 1 h, puis à 25 °C pendant 2.5 h. Une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (60 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 25 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (60 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. L'ester α,β-insaturé (69) est obtenu sous forme d'huile incolore (6.06 g, 96%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 2% AcOEt/hexane).

[α]_D -52.2 (*c* 0.85, CHCl₃); R_f: 0.47 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.46 (dd, *J* = 15.6, 10.0 Hz, 1H, CH=CHCO₂Et), 5.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH=CHCO₂Et), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂OTIPS), 1.63 (qn, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂CH₂OTIPS), 1.45-1.29 (m, 3H, H_b, H_e, H_f), 1.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.10-0.97 (m, 22H, OSi(CH(CH₃)₂)₃, H_a), 0.84-0.74 (m, 2H, H_c, H_d); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (C), 153.9 (CH), 117.8 (CH), 63.0 (CH₂), 60.2 (CH₂), 32.7 (CH₂), 30.0 (CH₂), 23.3 (CH), 22.4 (CH), 18.3 (6 CH₃), 16.2 (CH₂), 13.9 (CH₃), 12.2 (3 CH); IR (film) 2940 (m), 2865 (m), 1716 (s), 1644 (s), 1259 (s), 1143 (s), 1101 (s), 1041 (m), 881 (s), 679 (m), 658 (m); HRMS (APCI) calculée pour C₂₀H₃₈O₃Si [M + H]⁺ et [M + Na]⁺: 355.3, 377.2; observée: 355.3, 377.2.



Éthyl 3-((1R,2R)-2-[3-(triisopropylsilyloxy)propyl]cyclopropyl)propanoate (70)

À une solution de l'ester α,β -insaturé (**69**) (3.03 g, 8.54 mmol) dans du MeOH anh. (35 mL) est ajouté le $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.386 g, 1.62 mmol). La solution rose est agitée à 25 °C pendant 30 min. Le NaBH_4 (1.29 g, 34.2 mmol) en solution dans du DMF (35 mL) est ajouté à 0 °C *via* une canule. Après agitation pendant 30 min., H_2O (120 mL) est ajouté. La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (5 x 70 mL). Les phases organiques sont combinées et lavées avec H_2O (10 x 50 mL) et avec une solution aqueuse de NaCl sat. (100 mL). Celles-ci sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. L'ester (**70**) est obtenu sous forme d'huile incolore (3.01 g, 99%) et est assez pur pour être utilisé sans plus d'étapes de purification.

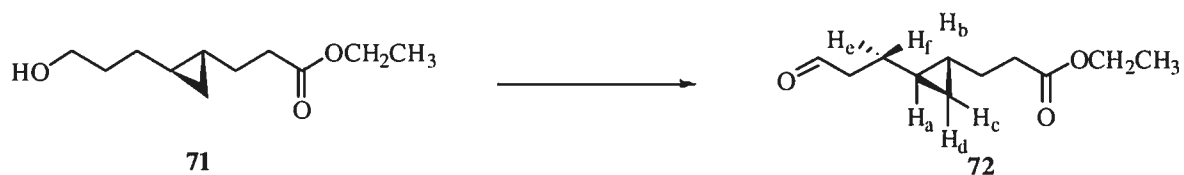
$[\alpha]_D -13.0$ (c 1.00, CHCl_3); R_f : 0.50 (5% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2OTIPS), 2.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 1.60 (qn, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTIPS}$), 1.55-1.49 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.29-1.20 (m, 2H, H_e, H_f), 1.05-1.03 (m, 21H, $\text{OSi}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.49-0.41 (m, 2H, H_a, H_b), 0.22-0.19 (m, 2H, H_c, H_d); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174.0 (C), 63.4 (CH_2), 60.4 (CH_2), 34.7 (CH_2), 33.2 (CH_2), 30.6 (CH_2), 29.9 (CH_2), 18.8 (CH), 18.4 (CH), 18.2 (6 CH_3), 14.4 (CH_3), 12.2 (3 CH), 12.0 (CH_2); IR (film) 2930 (m), 2865 (m), 1738 (s), 1463 (m), 1178 (m), 1104 (s), 882 (m), 681 (m); Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$: C, 67.36 ; H, 11.31 ; O, 13.46 ; Si, 7.88 ; observée: C, 67.37 ; H, 11.75.



Éthyl 3-((1*R*,2*R*)-2-(3-hydroxypropyl)cyclopropyl) propanoate (71)

À une solution de l'ester (**70**) (2.65 g, 7.45 mmol) dans du THF (70 mL) à 0 °C est ajoutée goutte à goutte une solution 1M de TBAF dans le THF (29.7 mL, 29.7 mmol). La réaction est agitée pendant 1 h à 0 °C et 1 h à 25 °C. Une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (50 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 35 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (70 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'alcool déprotégé (**71**) est obtenu sous forme d'huile incolore (1.40 g, 94%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 20% AcOEt/hexane).

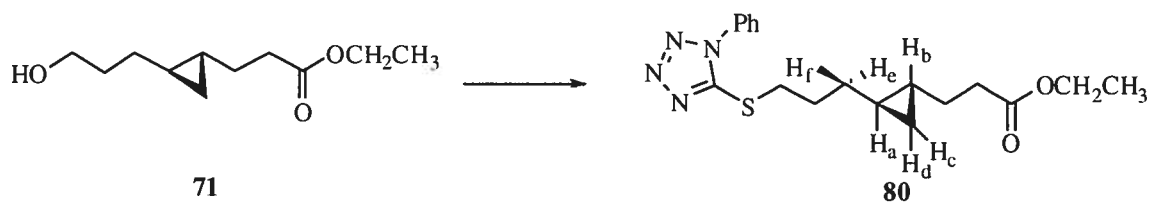
$[\alpha]_D -25.8$ (*c* 0.89, CHCl₃); R_f : 0.19 (22% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂OH), 2.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO₂Et), 1.63 (qn, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₂OH), 1.60-1.48 (m, 2H, CH₂CH₂CO₂Et), 1.32-1.19 (m, 2H, H_e, H_f), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 0.49-0.41 (m, 2H, H_a, H_b), 0.22-0.19 (m, 2H, H_c, H_d); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0 (C), 62.9 (CH₂), 60.4 (CH₂), 34.7 (CH₂), 32.9 (CH₂), 30.4 (CH₂), 29.8 (CH₂), 18.7 (CH), 18.4 (CH), 13.9 (CH₃), 12.0 (CH₂); IR (film) 3418 (m, large), 2985 (m), 2928 (m), 2857 (m), 1733 (s), 1250 (m), 1178 (s), 1021 (s); HRMS (APCI) calculée pour C₁₁H₂₀O₃ [M + H]⁺ et [M + Na]⁺: 201.14 et 223.13; observée: 201.14 et 223.13.



Éthyl 3-((1*R*,2*R*)-2-(3-oxopropyl)cyclopropyl) propanoate (72)

À une solution de l'alcool (**71**) (248 mg, 1.24 mmol) dans du CH₂Cl₂ (15 mL) est ajouté le PCC (535 mg, 2.48 mmol) par petites portions. Le mélange réactionnel est agité à 25 °C pendant 2 h. La phase organique est filtrée sur 3 cm de gel de silice. Le précipité noir est lavé avec du CH₂Cl₂ (4 x 20 mL) et Et₂O (4 x 20 mL). Les phases organiques sont concentrées sous pression réduite. L'huile brune est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant 15% AcOEt/hexane) et l'aldéhyde (**72**) est obtenu sous forme d'huile incolore (216 mg, 88%).

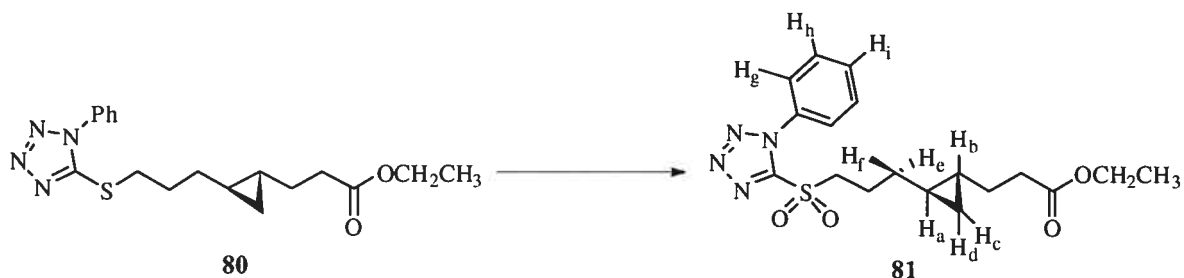
[α]_D -14.2 (*c* 0.63, CHCl₃); *R_f*: 0.50 (15% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H CHO), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 2.49 (td, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 2H, CH₂CHO), 2.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO₂Et), 1.58-1.44 (m, 4H, CH₂CH₂CO₂Et, *H_e*, *H_f*), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 0.51-0.45 (m, 2H, *H_a*, *H_b*), 0.28-0.24 (m, 2H, *H_c*, *H_d*); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 202.8 (CH), 173.8 (C), 60.4 (CH₂), 44.2 (CH₂), 34.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 26.9 (CH₂), 18.6 (CH), 18.3 (CH), 14.4 (CH₃), 12.0 (CH₂); IR (film) 2984 (m), 2924 (m), 2719 (m), 1728 (s), 1372 (m), 1179 (s); LRMS (APCI) calculée pour C₁₁H₁₈O₃ [M + H]⁺: 199.1; observée: 199.2.



Éthyl-3-((1*R*,2*R*)-2-[3-(1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ylthio)propyl]cyclopropyl)propanoate (80)

Dans un ballon de 25 mL sont déposés l'alcool (**71**) (500 mg, 2.50 mmol), le 1-phényl-1*H*-tétrazole-5-thiol (667 mg, 3.74 mmol), la PPh₃ (1.05 g, 4.00 mmol) et le THF (16 mL). La solution résultante est refroidie à 0 °C. Ensuite, le DIAD (736 µL, 3.74 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le bain de glace est retiré, puis la solution jaune résultante est agitée à 25 °C pendant 16 h. Une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (30 mL) est ajoutée à la solution. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 20 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (30 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une huile incolore correspondant au thioéther (**80**) est obtenue (879 mg, 98%) après purification par chromatographie sur silice (éluant 15% AcOEt/hexane).

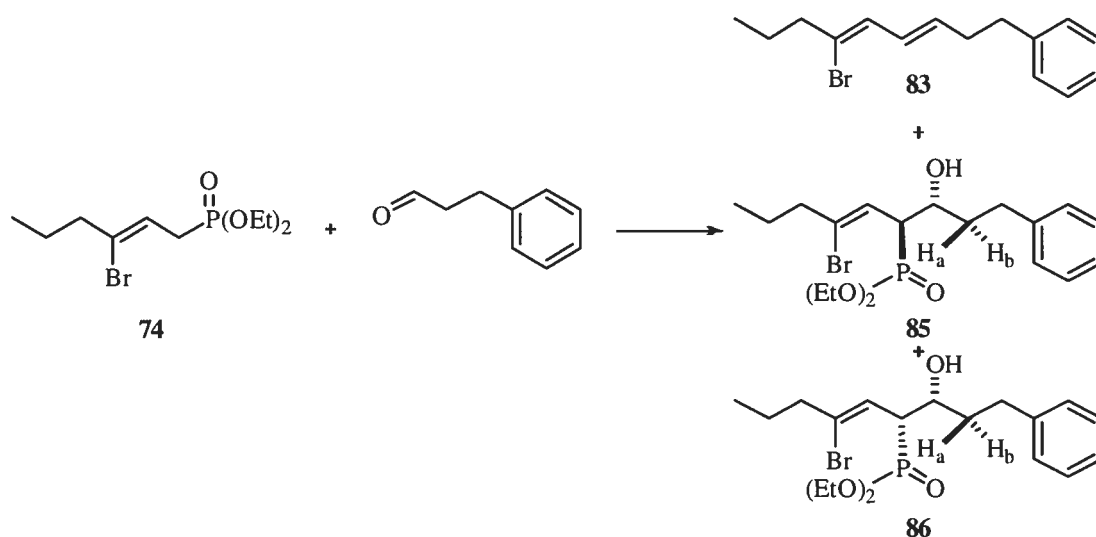
$[\alpha]_D -16.5$ (*c* 0.85, CHCl₃); R_f : 0.47 (22% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.52 (m, 5H, phényle), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂SPT), 2.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO₂Et), 1.90 (qn, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₂SPT), 1.52 (qn, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₂CO₂Et), 1.40-1.30 (m, 2H, H_e, H_f), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 0.50-0.43 (m, 2H, H_a, H_b), 0.28-0.21 (m, 2H, H_c, H_d); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C), 154.6 (C), 133.9 (C), 130.3 (CH), 130.0 (2 CH), 124.1 (2 CH), 60.4 (CH₂), 34.6 (CH₂), 33.2 (CH₂), 33.1 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.3 (CH₂), 18.4 (CH), 18.2 (CH), 14.4 (CH₃), 12.0 (CH₂); IR (film) 3061 (w), 2983 (w), 2921 (m), 1728 (s), 1499 (s), 1178 (m), 761 (m), 694 (m); HRMS (ES) calculée pour C₁₈H₂₄N₄O₂S [M + H]⁺: 361.2; observée: 361.2.



Éthyl-3-((1*R*,2*R*)-2-(3-(1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfonyl)propyl)cyclopropyl)propanoate (81)

À une solution du thioéther (**80**) (898 mg, 2.49 mmol) et du $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (617 mg, 0.498 mmol) dans EtOH (30 mL) est ajoutée à 0 °C une solution aqueuse de H_2O_2 35% (4.40 mL, 49.8 mmol). Le bain de glace est retiré et la solution jaune est agitée à 25 °C pendant 16 h. Une solution aqueuse de NaCl sat. (30 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (5 x 20 mL). Les phases organiques sont combinées et lavées de nouveau avec une solution aqueuse de NaCl sat. (5 x 20 mL), jusqu'à ce que la phase organique devienne incolore. La phase organique résultante est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. La sulfone désirée (**81**) est obtenue sous forme d'une huile incolore (974 mg, 100%) suite à une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 22% AcOEt/hexane).

$[\alpha]_{\text{D}} -11.1$ (c 0.8, CHCl_3); R_f : 0.41 (22% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 2H, 2 H_g), 7.65-7.58 (m, 3H, 2 H_h, H_i), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.78-3.74 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{PT}$), 2.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.03 (qn, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SPT}$), 1.59-1.34 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, H_e, H_f), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.54-0.45 (m, 2H, H_a, H_b), 0.32-0.26 (m, 2H, H_c, H_d); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl_3) δ 173.7 (C), 153.6 (C), 133.2 (C), 131.7 (CH), 129.9 (2 CH), 125.2 (2 CH), 60.5 (CH_2), 55.9 (CH_2), 34.5 (CH_2), 32.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 22.3 (CH_2), 18.4 (CH), 18.0 (CH), 14.4 (CH_3), 12.0 (CH_2); IR (film) 2985 (w), 2920 (w), 1727 (s), 1497 (m), 1337 (s), 1150 (s), 1015 (w), 762 (s), 688 (s), 628 (s); HRMS (ES) calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 393.2; observée: 393.2.

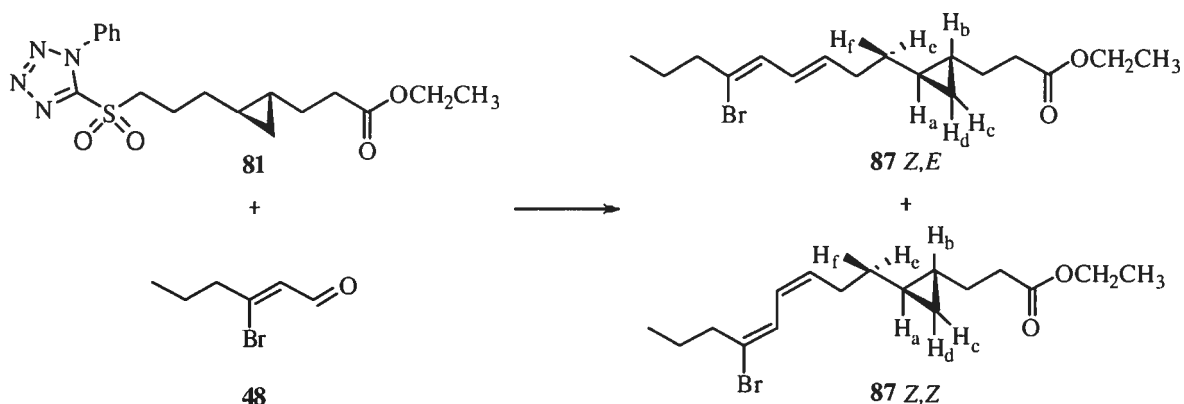


À une solution du phosphonate (**74**) (200 mg, 0.668 mmol) à $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajoutée goutte à goutte une solution 1 M de LiHMDS/THF (1.00 mL, 1.00 mmol). La solution jaune est agitée à $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 5 minutes. Une solution d'hydrocinnamaldéhyde (134 mg, 1.00 mmol) dans 400 μL de THF est ajoutée *via* une canule sur une période de 2 minutes. Le mélange réactionnel est agité à $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 10 min. puis est agité à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 5 h. Une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (10 mL) est ajoutée au ballon. La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (3 x 5 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec NaCl (1 x 5 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 10% AcOEt/hexane à 50% AcOEt/hexane). Le diène conjugué (**83**) est obtenu sous forme d'huile jaune pâle (35 mg, 19%) et les hydroxyphosphonates *syn* et *anti* sont obtenus sous forme d'huiles incolores (*syn* (**86**): 27 mg, 10% et *anti* (**85**): 150 mg, 52%).

(**83**) R_f : 0.89 (10% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2 $H_{\text{méta}}$), 7.21 (m, 3H, 2 H_{ortho} , H_{para}), 6.38 (dd, $J = 15.2, 10.0$ Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CH), 6.22 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CH), 5.85 (dt, $J = 15.2, 7.2$ Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CH), 2.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.51-2.43 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.59 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3); IR (film) 3026 (w), 2961 (m), 2931 (m), 1454 (m), 1021 (s), 747 (m), 699 (s); LRMS (APCI) calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Br}$ [$\text{M} - \text{H}_2 + \text{Na}$] $^+$: 299.0, 301.0; observée: 299.1, 301.1.

(85) R_f : 0.38 (50% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2 $H_{\text{m\u00e9ta}}$), 7.20-7.16 (m, 3H, 2 H_{ortho} , H_{para}), 5.92 (dd, $J = 10.4, 5.2$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CH}$), 4.17-4.03 (m, 5H, $\text{CHP}(\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.67 (s (large), 1H, OH), 3.21 (ddd, $J = 22.4, 10.4, 1.6$ Hz, 1H, CHOH), 2.82-2.63 (m, 2H, CH_2Ph), 2.51-2.46 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.93-1.83 (m, 1H, H_a), 1.69-1.56 (m, 3H, H_b , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.30 (td, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 141.8 (C), 134.2 (d, $J = 16.0$ Hz, C), 128.7 (2 CH), 128.6 (2 CH), 126.0 (CH), 119.4 (d, $J = 7.3$ Hz, CH), 69.0 (d, $J = 5.8$ Hz, CH), 63.0 (dd, $J = 68.4, 7.2$ Hz, 2 CH_2), 46.5 (d, $J = 136.9$ Hz, CH), 44.0 (d, $J = 2.4$ Hz, CH_2), 36.6 (d, $J = 15.1$ Hz, CH_2), 32.2 (CH_2), 21.5 (d, $J = 3.3$ Hz, CH_2), 16.6 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 CH_3), 13.1 (CH_3); RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) δ 28.1; IR (film) 3368 (m, large), 2961 (m), 2932 (m), 2885 (m), 1455 (m), 1233 (s), 1039 (s), 1027 (s), 966 (m), 700 (w); LRMS (APCI) calcul\u00e9e pour $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BrPO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ et $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$: 433.1, 435.1 et 415.1, 417.1; observ\u00e9e: 433.2, 435.2 et 415.2, 417.2.

(86) R_f : 0.35 (50% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2 $H_{\text{m\u00e9ta}}$), 7.20-7.16 (m, 3H, 2 H_{ortho} , H_{para}), 5.47 (dd, $J = 10.8, 5.2$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CH}$), 4.41 (s (large), 1H, OH), 4.19-4.08 (m, 4H, $\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 4.01-3.92 (m, 1H, $\text{CHP}(\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.26 (ddd, $J = 18.4, 10.8, 1.6$ Hz, 1H, CHOH), 2.89-2.82 (m, 1H, CHPh), 2.74-2.66 (m, 1H, CHPh), 2.44 (td, $J = 6.8, 3.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.91-1.83 (m, 1H, H_b), 1.77-1.71 (m, 1H, H_a), 1.58 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) δ 28.2; IR (film) 3372 (m, large), 2961 (m), 2933 (m), 2889 (m), 1455 (m), 1233 (s), 1043 (s), 1025 (s), 966 (m), 702 (w); LRMS (APCI) calcul\u00e9e pour $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BrPO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ et $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$: 433.1, 435.1 et 415.1, 417.1; observ\u00e9e: 433.2, 435.2 et 415.2, 417.2.



Éthyl 3-((1*R*,2*R*)-2-[(3*E*,5*Z*)-6-bromonona-3,5-diényl]cyclopropyl) propanoate (87)

À une solution de la sulfone (**81**) (500 mg, 1.27 mmol) dans du THF (40 mL) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sont ajoutées simultanément des solutions de KHMDS (356 mg, 1.78 mmol) dans du THF (10 mL) et d'aldéhyde (**48**) (316 mg, 1.78 mmol) dans du THF (4 mL). La solution jaune résultante est agitée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 1 h, réchauffée ensuite à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ et agitée pendant 4.5 h. Une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (35 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (3 x 20 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (1 x 20 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le diène (**87**) est obtenu sous forme d'huile jaune pâle (387 mg, 88%) avec un rapport *Z,Z*:*Z,E* de 6:1 après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 3% AcOEt /hexane). La séparation des isomères est effectuée par HPLC préparatoire (colonne C18, 15 mL/min., 25% $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) et un rapport de 90:10 en faveur de l'isomère *Z,E* est obtenu (201 mg, 52%).

Isomère *Z,E* : R_f : 0.76 (16% AcOEt /hexane); $[\alpha]_D -12.0$ (c 1.2, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.30 (dd, $J = 15.2, 9.6$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 6.20 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 5.82 (dt, $J = 15.2, 7.2$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{C}(\text{Br})=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$), 1.65-1.49 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 1.35 (qn, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_c), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.29-1.22 (m, 1H, H_f), 0.90 (t, $J =$

XL

7.2 Hz, 3H, CH_3), 0.51-0.42 (m, 2H, H_a , H_b), 0.28-0.19 (m, 2H, H_c , H_d); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0 (C), 137.0 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.1 (C), 60.4; (CH₂), 43.8 (CH₂), 34.7 (CH₂), 33.9 (CH₂), 33.2 (CH₂), 29.8 (CH₂), 21.7 (CH), 18.6 (CH), 18.5 (CH), 14.5 (CH₃), 13.2 (CH₃), 12.1 (CH₂); IR (film) 2961 (m), 2929 (m), 2872 (w), 1732 (s), 1177 (s), 968 (w); HRMS (APCI) calculée pour $C_{17}H_{27}O_2Br$ $[M + H]^+$: 343.1; observée: 343.1.

Isomère *Z,Z*: R_f : 0.76 (16% AcOEt/hexane); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.50 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $C(Br)=CHCH=CHCH_2$), 6.23 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, $C(Br)=CHCH=CHCH_2$), 5.57 (dt, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H, $C(Br)=CHCH=CHCH_2$), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $CH_3CH_2CH_2$), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CO_2Et), 2.22 (qd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H, $C(Br)=CHCH=CHCH_2$), 1.68-1.48 (m, 4H, $CH_3CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CO_2Et$), 1.34-1.22 (m, 5H, $CO_2CH_2CH_3$, H_e , H_f), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 0.50-0.44 (m, 2H, H_a , H_b), 0.25-0.21 (m, 2H, H_c , H_d); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0 (C), 134.4 (CH), 130.4 (C), 126.4 (CH), 123.2 (CH), 60.4 (CH₂), 44.2 (CH₂), 34.7 (CH₂), 34.2 (CH₂), 29.8 (CH₂), 28.8 (CH₂), 21.8 (CH), 18.6 (CH), 18.5 (CH), 14.5 (CH₃), 13.2 (CH₃), 12.0 (CH₂); IR (film) 2962 (m), 2931 (m), 2873 (w), 1732 (s), 1178 (m), 630 (m); HRMS (APCI) calculée pour $C_{17}H_{27}O_2Br$ $[M + H]^+$: 343.1; observée: 343.1.



Acide majusculoïque (1)

À une solution de l'ester (**87**) (25.0 mg, 0.073 mmol) dans un mélange 3:1 EtOH:H₂O (3 mL) est ajouté le Ba(OH)₂•8H₂O (35.0 mg, 0.110 mmol) à t. p. La solution est agitée à t. p. pendant 16 h, puis à 50 °C pendant 2 h. Une solution aqueuse de HCl 10% (0.2 mL) et de l'eau (3 mL) sont ajoutées. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 x 2 mL) et CH₂Cl₂ (2 x 2 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'acide majusculoïque (**1**) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 25% Et₂O/hexane) et une huile incolore est obtenue (15 mg, 65%).

$[\alpha]_D -15.0$ (c 1.0, EtOH); $[\alpha]_D$ litt. -15.3 (c 3.0, EtOH); R_f : 0.19 (16% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.30 (dd, $J = 15.2, 10.0$ Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 6.20 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 5.82 (dt, $J = 15.2, 7.2$ Hz, 1H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 2.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H, CH₃CH₂CH₂, CH₂CO₂H), 2.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, C(Br)=CHCH=CHCH₂), 1.64-1.51 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂, CH₂CH₂CO₂H), 1.43-1.29 (m, 2H, H_e, H_f), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 0.54-0.48 (m, 2H, H_a, H_b), 0.28-0.22 (m, 2H, H_c, H_d); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 179.6 (C), 136.9 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (C), 43.8 (CH₂), 34.3 (CH₂), 33.9 (CH₂), 33.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 21.7 (CH), 18.7 (CH), 18.4 (CH), 13.2 (CH₃), 12.1 (CH₂); IR (film) 3400-2500 (m, large), 2969 (m), 2922 (m), 2871 (w), 1704 (s), 967 (m); HRMS (ES) calculée pour C₁₅H₂₃O₂Br [M - H]⁻: 313.1, 315.1; observée: 313.1, 315.1.

I.III Perhydrohistrionicotoxine



À une solution de 1-hexyne (**133**) (5.00 g, 60.9 mmol) dans du THF (150 mL) refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajouté goutte à goutte le *n*-BuLi (48.0 mL, 70.0 mmol) en solution de 1.47 M dans l'hexane. La solution jaune pâle est agitée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 2 h. Le paraformaldéhyde (9.20g, 304 mmol), préalablement séché sous vide avec P_2O_5 , est ajouté par petites portions. Le mélange réactionnel est réchauffé à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis agité pendant 4.5 h. La réaction est refroidie à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ et une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (130 mL) est ajoutée lentement. La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (4 x 70 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le hept-2-yn-1-ol (**134**) est obtenu sous forme d'un liquide incolore après distillation. sous vide (6.38 g, 93%).

p. é. $55\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 mm Hg; R_f : 0.52 (50% AcOEt/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.24 (dt, $J = 5.7, 2.1$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.20 (tt, $J = 6.9, 2.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.58 (s (large), 1H, OH), 1.56-1.36 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 86.7 (C), 78.4 (C), 51.5 (CH_2), 30.8 (CH_2), 22.1 (CH_2), 18.6 (CH_2), 13.7 (CH_3); IR (film) 3341 (s, large), 2964 (m), 2935 (m), 2873 (w), 2235 (m), 1137 (m), 1032 (s), 1001 (s).



(2Z)-3-Iodohept-2-èn-1-ol (135a).ⁱⁱⁱ

À une solution de l'alcool propargylique (**134**) (2.50 g, 22.2 mmol) dans du THF (100 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de REDAL 65%/toluène (11.3 mL, 37.7 mmol) à 25 °C. Le mélange réactionnel blanchâtre est agité à 25 °C pendant 16 h. Le mélange réactionnel est refroidi à -78 °C. Une solution d'iode (16.9 g, 66.5 mmol) dans du THF (100 mL) est canulée sur une période de 20 minutes. La réaction est agitée à -78 °C pendant 2 h, puis à 25 °C pendant 24 h. Une solution aqueuse froide 1:1 de sel de Rochelle sat. et de Na₂S₂O₃ sat. (200 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (4 x 70 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées une solution aqueuse de NaCl sat. (100 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'alcool allylique désiré (**135a**) est obtenu sous forme d'un liquide jaune pâle (3.73 g, 71%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 20% AcOEt/hexane).

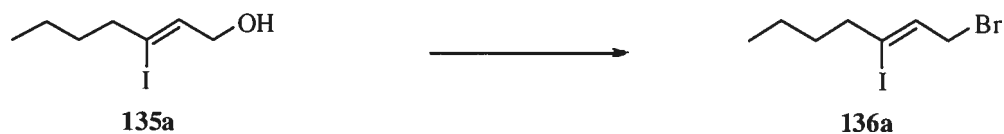
R_f: 0.16 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (tt, *J* = 6.0, 1.2 Hz, 1H, C(I)=CHCH₂OH), 4.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂OH), 2.50 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H, CH₂CI=CH), 1.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 1.56-1.46 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.30 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 133.5 (CH), 111.1 (C), 67.5 (CH₂), 45.1 (CH₂), 31.5 (CH₂), 21.5 (CH₂), 14.0 (CH₃); IR (film) 3307 (m, large), 2957 (s), 2929 (s), 2872 (m), 1015 (m), 631 (m).



(2Z)-3-Iodohept-2-èn-1-ol (135b).

L'alcool propargylique (**134**) (3.46 g, 30.7 mmol) est dilué dans 140 mL de THF. Le Redal 65% en solution dans le toluène (10.2 mL, 52.2 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité 25 °C pendant 16 h. La solution blanchâtre est refroidie à -78 °C et une solution de NBS (16.4 g, 92.1 mmol) dans le THF (140 mL) est ajoutée *via* une canule. La réaction est agitée à cette température pendant 1 h, puis est parachevée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (160 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 x 80 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées successivement avec des solutions aqueuses de Na₂S₂O₃ sat. (90 mL) et de NaCl sat. (90 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'alcool allylique (**135b**) (4.48 g, 76%) est obtenu sous forme d'un liquide jaune pâle après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 10% AcOEt/hexane).

R_f: 0.40 (15% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (t, *J* = 6.0, 1.2 Hz, 1H, C(Br)=CH), 4.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂OH), 2.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.22 (s (large), 1H, OH), 1.54 (qn, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.29 (sex, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 0.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 130.6 (C), 127.6 (CH), 62.6 (CH₂), 41.4 (CH₂), 30.2 (CH₂), 21.7 (CH₂), 14.0 (CH₃); IR (film) 3300 (m, large), 2957 (s), 2931 (s), 2861 (s), 1657 (m), 1464 (m), 1087 (m), 1015 (s); HRMS (APCI) calculée pour C₇H₁₃BrO [M - H₂]⁺: 191.0, 193.0; observée: 191.0, 193.0.



(Z)-1-Bromo-3-iodohept-2-ène (136a).¹²⁴

À une solution de l'alcool allylique (**135a**) (3.62 g, 15.1 mmol) dans Et₂O (14 mL) à 0 °C est ajouté goutte à goutte le tribromure de phosphine (0.716 mL, 7.54 mmol). La solution jaune est agitée à 0 °C pendant 20 minutes. La réaction est parachevée en ajoutant de MeOH (4 mL) et de l'eau glacée (20 mL). La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 x 20 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Un liquide jaune foncé est obtenu (3.51 g, 77%). Le bromure allylique (**136a**) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel sans purification.

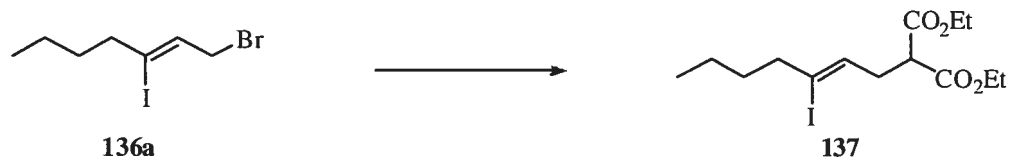
R_f: 0.79 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, C(Br)=CH), 4.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂Br), 2.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.52 (qn, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.30 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 130.4 (CH), 116.5 (C), 45.2 (CH₂), 35.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 21.5 (CH₂), 14.0 (CH₃); IR (film) 2956 (s), 2929 (s), 2858 (m), 1633 (m), 1464 (w), 1429 (w), 1203 (s).



(2Z)-1-Bromo-3-bromohept-2-ène (136b)

À une solution de l'alcool allylique (**135b**) (308 mg, 1.72 mmol) dans Et₂O (1.5 mL) à 0 °C est ajouté goutte à goutte le tribromure de phosphine (82.0 µL, 0.860 mmol). La solution jaune est agitée à 0 °C pendant 20 minutes. La réaction est parachevée en ajoutant de MeOH (2 mL) et d'eau glacée (3 mL). La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (2 x 5 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Un liquide jaune foncé est obtenu (340 mg, 78%). Le bromure allylique (**136b**) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel sans purification.

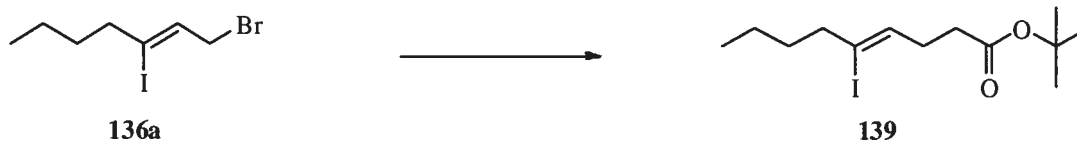
R_f: 0.86 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, C(Br)=CH), 4.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂Br), 2.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.55 (qn, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.31 (sex, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 135.0 (C), 124.4 (CH), 41.5 (CH₂), 30.6 (CH₂), 30.2 (CH₂), 21.7 (CH₂), 14.3 (CH₃); IR (film) 2957 (s), 2931 (s), 2862 (m), 1727 (m), 1646 (m), 1260 (m), 1204 (s), 1024 (m); LRMS (APCI) calculée pour C₇H₁₂Br₂ [M - Br - Pr]⁺: 132.0, 134.0; observée: 132.0, 134.0.



Diéthyl [(2Z)-3-iodohept-2-ényl] malonate (137)

À une suspension de NaH 60% dispersé dans l'huile (60.0 mg, 0.297 mmol) dans du THF (0.2 mL) est ajouté à 25 °C le diéthylmalonate (45.0 µL, 0.297 mmol). La solution est agitée pendant 10 min. et est ensuite refroidie à 0 °C. Une solution du bromure (**136a**) (60.0 mg, 0.198 mmol) dans du THF (0.2 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 2 h. Une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (2 mL) est ajoutée à la réaction. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 1 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (2 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le diester (**137**) est obtenu sous forme d'huile incolore (58 mg, 77%) après une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant 3% AcOEt/hexane).

R_f: 0.30 (15% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.52 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, C(I)=CH), 4.20 (qd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 4H, CH(CO₂CH₂CH₃)₂) 3.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH(CO₂CH₂CH₃)₂), 2.69 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, C(I)=CHCH₂), 2.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.46 (qn, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.26 (m, 8H, CH₃CH₂CH₂CH₂, CH(CO₂CH₂CH₃)₂), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 168.9 (2 C), 130.2 (CH), 113.0 (C), 61.7 (2 CH₂), 51.1 (CH), 45.1 (CH₂), 35.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 21.4 (CH₂), 14.3 (2 CH₃), 14.0 (CH₃); IR (film) 2958 (m), 2930 (m), 2872 (m), 1728 (s), 1366 (m), 1149 (s); LRMS (APCI) calculée pour C₁₄H₂₃IO₄ [M + H] : 383.1; obtenue: 383.1.



***tert*-Butyl-(4Z)-5-iodonon-4-énoate (139)**

À une solution de diisopropylamine (226 μ L, 1.61 mmol) dans du THF (3.2 mL) refroidie à -10 °C est ajouté goutte à goutte le *n*-BuLi (1.00 mL, 1.61 mmol). Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 45 minutes, puis est refroidi à -78 °C. Une solution d'acétate de *tert*-butyle (174 μ L, 1.29 mmol) dans du THF (1.0 mL) est ajoutée goutte à goutte. La réaction jaune pâle est agitée pendant 1.5 h à -78 °C. Une solution du bromure allylique (**136a**) (275 mg, 1.07 mmol) dans du THF (1.2 mL) est ajouté *via* une canule au mélange réactionnel. Après 2 heures d'agitation à -78 °C, une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (10 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (3 x 5 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (10 mL), séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. L'ester de *tert*-butyle (**139**) est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle (283 mg, 91%) et est assez pur pour être utilisé tel quel sans plus d'étapes de purification.

R_f : 0.60 (5% AcOEt /hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(I)=CH), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.27-2.39 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$), 1.43-1.52 (m, 11H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.28 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 172.3 (C), 132.9 (CH), 111.1 (C), 80.6 (C), 45.0 (CH_2), 34.4 (CH_2), 32.2 (CH_2), 31.6 (CH_2), 28.3 (CH_3), 21.4 (CH_2), 14.0 (CH_3); IR (film) 2959 (m), 2930 (m), 2872 (w), 1728 (s), 1366 (m), 1149 (s); Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{IO}_2$: C, 46.16; H, 6.85; I, 37.52; O, 9.46; observée: C, 46.36; H, 6.97.



(4Z)-5-Iodonon-4-èn-1-ol (140)

À une solution de l'ester (**139**) (1.35 g, 4.22 mmol) dans du benzène anh. (10 mL) est ajoutée à 25 °C une solution 1M de DIBAL-H/benzène 1M (12.7 mL, 12.6 mmol). Une fois l'addition complétée, le mélange réactionnel est agité pendant 1 h. La réaction est parachevée par l'addition de solutions aqueuses de NH₄Cl sat. (30 mL) et de HCl 10% (10 mL). La solution biphasique est agitée pendant 30 min. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 15 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'alcool (**140**) est obtenu sous forme d'huile jaune pâle (1.19 g, 96%) et est suffisamment pur pour être utilisé sans plus d'étapes de purification.

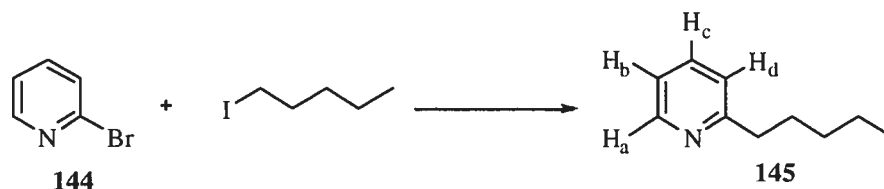
R_f: 0.12 (6% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, C(I)=CH), 3.65 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂OH), 2.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 2.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, C(I)=CHCH₂), 2.07 (s (large), 1H, OH), 1.64 (qn, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂CH₂OH), 1.49 (qn, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.29 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 134.0 (CH), 110.9 (C), 62.3 (CH₂), 45.0 (CH₂), 33.0 (CH₂), 31.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 21.4 (CH₂), 14.1 (CH₃); IR (film) 3313 (m, large), 2954 (s), 2928 (s), 2858 (s), 1120 (w), 1056 (s), 823 (w); LRMS (APCI) calculée pour C₉H₁₇IO [M – I]⁺: 141.2; observée: 141.2.



(4Z)-1-Bromo-5-iodonon-4-ène (141)

À une solution de l'alcool (**140**) (1.09 g, 4.07 mmol) dans du CH_2Cl_2 (45 mL) sont ajoutés la PPh_3 (1.28 g, 4.88 mmol) et le CBr_4 (2.70 g, 8.14 mmol). La réaction est agitée à 25 °C pendant 15 min. Une solution aqueuse de NaHCO_3 sat. (70 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (2 x 35 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (70 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 2% AcOEt /hexane). Le bromure (**141**) est obtenu sous forme d'une huile jaune (1.24 g, 92%).

R_f : 0.87 (10% AcOEt /hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.48 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, C(I)=CH), 3.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2Br), 2.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, C(I)=CHCH_2), 1.96 (qn, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 1.47 (qn, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.27 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 132.7 (CH), 111.7 (C), 45.1 (CH_2), 35.2 (CH_2), 33.0 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 21.5 (CH_2), 14.1 (CH_3); IR (film) 2956 (s), 2928 (s), 2857 (m), 1642 (w), 1428 (m), 1246 (m), 649 (m); Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{BrI}$: C, 32.65 ; H, 4.87; Br, 24.14 ; I, 38.34 ; observée : C, 32.61; H, 5.01.



2-Pentylpyridine (145)

À une solution de 2-bromopyridine (144) (158 mg, 1.00 mmol) dans du THF anh. (7 mL) refroidie à $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajoutée goutte à goutte une solution 1.57 M de *n*-BuLi /hexane (314 μL , 0.500 mmol) préalablement refroidie à $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$. Immédiatement après la complétion de l'addition du *n*-BuLi, l'iodopentane (198 mg, 1.00 mmol) est ajouté d'un coup. La solution orangée est lentement réchauffée à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ et agitée pendant 3 h. Une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (10 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (3 x 5 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (10 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue (65 mg, 87%).

R_f : 0.25 (70% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H, H_a), 7.50 (td, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H, H_c), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_d), 7.21 (ddd, $J = 7.2, 4.8, 1.2$ Hz, 1H, H_b); 3.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.77 (qn, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39-1.28 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150.3 (CH), 142.3 (C), 138.6 (CH), 128.3 (CH), 122.7 (CH), 33.3 (CH_2), 32.7 (CH_2), 21.7 (CH_2), 14.0 (CH_3), 7.4 (CH_2); IR (film) 3058 (m), 2989 (m), 2961 (m), 2861 (m), 1605 (s), 1487 (s), 1449 (s), 767 (s); LRMS (APCI) calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 150.2, observée: 150.2.

Bibliographie

- ¹ Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327-10328.
- ² Brandt, W.; Wessjohann, L. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1647.
- ³ Poulter, C. D.; Hughes, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3830-3837.
- ⁴ Walsh, C. *Enzymatic Reaction Mechanisms*; W. H. Freeman and Corp.: San Francisco, **1979**, Vol. 26, p. 978
- ⁵ Parry, R. J.; Mhaskar, S. V.; Lin, M.-T.; Walker, A. E.; Mafoti, R. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 86-99.
- ⁶ Ireland, C.; Scheuer, P. J. *Science* **1979**, *205*, 922-923.
- ⁷ Brandt, W.; Wessjohann, L. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1647.
- ⁸ Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.
- ⁹ Emschwiller, G. *Compt. Rend.* **1929**, *188*, 1555-1556.
- ¹⁰ Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324.
- ¹¹ Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.
- ¹² Mareda, J.; Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Clark, T.; Schleyer, P. V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6997-6999.
- ¹³ Fang, W.-H.; Philipps, D. L.; Wang, D.-Q.; Li, Y.-L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 154-160.
- ¹⁴ Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974-6987.
- ¹⁵ (a) Molander, G. A.; Haring, L. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3525-3532. (b) Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3942-3944.
- ¹⁶ Maruoka, K.; Fukutani, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4412-4414.
- ¹⁷ Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.
- ¹⁸ Poulter, C. D.; Friedrich, E. C.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6892-6894.
- ¹⁹ Ratier, M.; Castaing, M.; Godet, J.-Y.; Pereyre, M. *J. Chem. Res. (M)* **1978**, 2309-2315.
- ²⁰ Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2966-2967.
- ²¹ a) Charette, A. B.; Côté, B.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8166-8167. b) Charette, A. B.; Côté, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12721-12732.
- ²² Kunz, H.; Rück, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 336-358.
- ²³ Arai, I.; Mori, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8254-8256.

- ²⁴ Mash, E. A.; Nelson, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8256-8258.
- ²⁵ Krysiak, J.; Kato, T.; Gornitzka, H.; Baceiredo, A.; Mikolajczyk, M.; Bertrand, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8240-8242.
- ²⁶ Sugimura, T.; Tutagawa, T.; Yoshikawa, M.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3807-3810.
- ²⁷ Imai, T.; Mineta, H.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4986-4988.
- ²⁸ (a) Sawada, S.; Oda, J.; Inouye, Y. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1767-1770. (b) Sawada, S.; Oda, J.; Inouye, Y. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2141-2143.
- ²⁹ Ukaji, Y.; Nishimura, M.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1992**, 61.
- ³⁰ (a) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651-2652. (b) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.
- ³¹ Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Ohno, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2575-2578.
- ³² Charette, A. B.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11367-11368.
- ³³ Lacasse, M.-C.; Poulard, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12440.
- ³⁴ Abadallah, H.; Grée, R.; Carrié, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 503-506.
- ³⁵ Vangveravong, S.; Nichols, D. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3409-3413.
- ³⁶ Vallgarda, J.; Appelberg, U.; Csöreg, I.; Hacksell, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1994**, 461-470.
- ³⁷ Vallgarda, J.; Hacksell, U. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5625-5628.
- ³⁸ Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728.
- ³⁹ Niimi, T.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 79.
- ⁴⁰ Bonaccorsi, C.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2005**, *24*, 4953.
- ⁴¹ Reynolds, T. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1899-1406.
- ⁴² Przewlocki, R.; Przewlocka, B. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *429*, 79-91.
- ⁴³ Oliveira, L.; Madsen, B. W.; Kapai, N.; Sherby, S. M.; Swanson, K. L.; Eldefrawi, M. E.; Albuquerque, E. X. *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, *140*, 331-342.
- ⁴⁴ Bouriquet, P.; Quevauviller, A. *Compt. Rend. Soc. Biol.* **1968**, *162*, 1138-1140.
- ⁴⁵ Touré, B. B.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2001-2004.
- ⁴⁶ Waldner, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3061-3064.

- ⁴⁷ Heintzelman, G. R.; Weinreb, S. M.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4594-2599.
- ⁴⁸ Brooks, C. A.; Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3551-3553.
- ⁴⁹ Comins, D. L.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4656.
- ⁵⁰ Akiba, K. Y.; Othani, A.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5328-5332.
- ⁵¹ O'Neill, B. T.; Yohannes, D.; Bundesmann, M. W.; Arnold, E. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4201-4204.
- ⁵² Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729.
- ⁵³ Jensen, H. H.; Lyngbye, L.; Jensen, A.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1218-1226.
- ⁵⁴ Steiner, H.; Giannousis, P.; Pirsche-Jacques, A.; Blaser, H. U. *Top. Catal.* **2000**, *13*, 191-194.
- ⁵⁵ Legault, C. Y.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966-8967.
- ⁵⁶ Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712.
- ⁵⁷ Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; BouzBouz, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1982-1992.
- ⁵⁸ Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Swarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *114*, 2321-2336.
- ⁵⁹ Hu, X. E.; Kim, N. K.; Ledoussal, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4499-4502.
- ⁶⁰ Somi Reddy, M.; Narender, M.; Rama Rao, K. *Tetrahedron* **2006**, ASAP.
- ⁶¹ (a) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265-295. (b) Nishimura, Y.; Satoh, T.; Adachi, H.; Kondo, S.; Takeuchi, T.; Azetaka, M.; Fukuyasu, H.; Iizuka, Y. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2626-2633.
- ⁶² Peltier, H. M.; Ellman, J. A.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7342-7345.
- ⁶³ Davis, F. A.; Rao, A.; Carroll, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3855-3857.
- ⁶⁴ MacMillan, J. B.; Molinski, T. F. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 604-606.
- ⁶⁵ Sitachitta, N.; Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 681-684.
- ⁶⁶ Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Deschênes, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7925-7928.
- ⁶⁷ Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.
- ⁶⁸ Carless, H. A. J.; Batten, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin trans. I* **1987**, 1999-2007.
- ⁶⁹ Zwierzak, A.; Tomassy, B. *Synthetic Comm.* **1996**, *26*, 3593-3600.
- ⁷⁰ Gu, Y.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4385-4388.

- ⁷¹ McConnell, O. J.; Fenical, W. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 233-248.
- ⁷² Patterson, B.; Marumoto, S.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3163-3166.
- ⁷³ Lee, A.-L.; Malcolmson, S. J.; Puglisi, A.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5153-5157.
- ⁷⁴ Fringuelli, F.; Matteucci, M.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Burla, M. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4661-4666.
- ⁷⁵ Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.
- ⁷⁶ Wattanasereekul, S.; Maier, M. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 855-861.
- ⁷⁷ Pini, D. Iuliano, A.; Rosini, C.; Salvadori, P. *Synthesis* **1990**, 1023-1024.
- ⁷⁸ Mirek, J.; Adamczyk, M.; Mokrosz, M. *Synthesis* **1980**, 296-299.
- ⁷⁹ Ishiyama, H.; Takemura, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4583-4594.
- ⁸⁰ Fritz-Langhals, E. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 577-582.
- ⁸¹ Mann, S.; Carillon, S.; Breyne, O.; Marquet, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 439-450.
- ⁸² Charette, A. B.; Lebel, H. *Org. Syn.* **1999**, *75*, 86-100.
- ⁸³ Al Dulayymi, J. R.; Baird, M. S.; Jones, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 341-345.
- ⁸⁴ Romo, D.; Rzasas, R. M.; Shea, H. A.; Park, K.; Langenhan, J. M.; Sun, L.; Akhiezer, A.; Lui, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12237-12254.
- ⁸⁵ Cao, H.; Yu, J.; Wearing, X. Z.; Zhang, C.; Liu, X.; Deschamps, J.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8013-8017.
- ⁸⁶ Kann, N.; Rein, T.; Åkermark, B.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5312-5323.
- ⁸⁷ Sano, S.; Kobayashi, Y.; Kondo, T.; Takebayashi, M.; Maruyama, S. Fujita, T.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2097-2100.
- ⁸⁸ Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Nakano, M.; Mori, H.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7949-7959.
- ⁸⁹ Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, 61-63.
- ⁹⁰ Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, 2499-2503.
- ⁹¹ Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1736-1738.
- ⁹² Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- ⁹³ Smith, A. B.; Lin, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 567-568.
- ⁹⁴ Kann, N.; Rein, T.; Åkermark, B.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5313-5323.

- ⁹⁵ Wender, P. Smith, T. E. *Tetrahedron* **1999**, *54*, 1255-1275.
- ⁹⁶ Wittig, G., Schollkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *97*, 1318-1330.
- ⁹⁷ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, **2005**, p. 486.
- ⁹⁸ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- ⁹⁹ Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 126-128.
- ¹⁰⁰ Oh, J. S.; Kim, B. H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3925-3928.
- ¹⁰¹ (a) Julia, S. A.; Baudin, J. B.; Hareau, G.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *9*, 1175-1178. (b) Julia, S. A.; Baudin, J. B.; Hareau, G.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336-357. (c) Julia, S. A.; Baudin, J. B.; Hareau, G.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *58*, 856-878.
- ¹⁰² (a) Julia, M.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836. (b) Julia, M. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, *57*, 763-768.
- ¹⁰³ Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327-10328.
- ¹⁰⁴ DeRoy, P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4163-4165.
- ¹⁰⁵ Lebel, H. Thèse de Doctorat, Université de Montréal, **1997**, Chapitre 4.
- ¹⁰⁶ Daly, J. W.; Karle, I.; Myers, C. W.; Tokuyama, T.; Waters, J. A.; Witkop, B. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, *68*, 1870-1875.
- ¹⁰⁷ Oliveira, L.; Madsen, B. W.; Kapai, N.; Sherby, S. M.; Swanson, K. L.; Eldefrawi, M. E.; Albuquerque, E. X. *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, *140*, 331-342.
- ¹⁰⁸ Stockman, R. A.; Sinclair, A. Arini, L. G.; Szeto, P.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1598-1602.
- ¹⁰⁹ Corey, E. J.; Arnett, J. F.; Widiger, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430-431.
- ¹¹⁰ Cram, D. J.; Steinberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2753-2757.
- ¹¹¹ Pour un exemple de résolution, voir Takahashi, K.; Witkop, B.; Brossi, A.; Maleque, M. A.; Albuquerque, E. X. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 252-261.
- ¹¹² Winkler, J. D.; Hershberger, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4852-4856.
- ¹¹³ Silverman, R. B.; Levy, M. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 815-818.
- ¹¹⁴ Comins, D. L.; Zhang, Y.-M.; Zheng, X. *Chem. Commun.* **1998**, 2509-2510.
- ¹¹⁵ Kim, S.; Ko, H.; Lee, T.; Kim, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5756-5759.

-
- ¹¹⁶ (a) Kazmaier, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 998-999. (b) Kazmaier, U.; Mues, H.; Krebs, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1850-1855.
- ¹¹⁷ Schleyer, P. V. R.; Pühlhofer, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2873-2876.
- ¹¹⁸ Martel, J. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2006, p 70.
- ¹¹⁹ Labbé-Giguère, N. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 2006.
- ¹²⁰ Shriver, D. F.; Drezzon, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2e édition; Wiley: New York, 1986.
- ¹²¹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- ¹²² (a) Carless, H. A. J.; Batten, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin trans I* **1987**, 1999-2007. (b) Zwierzak, A., Tomassy, B. *Syn. Comm.* **1996**, *26*, 3593-3600.
- ¹²³ Ishiyama, H.; Takemura, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4583-4594.
- ¹²⁴ Negishi, E.-I.; Ma, S.; Amanfu, J.; Copéret, C.; Miller, J. A.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5919-5931.