Université catholique de Louvain

Faculté des sciences

Unité de Chimie Organique et Médicinale

Professeur Istvàn Markó

Approches originales vers la synthèse totale de la Teuvincentine C

Dissertation présentée en vue de l'obtention du

grade de docteur en sciences

Benoît Lebrun

Louvain-la-Neuve

Octobre 2009

Composition du Jury

Président du Jury :

Professeur Jean-Francois Gohy (Université catholique de Louvain)

Membres externes :

Docteur Bruno Figadere (Université Paris-Sud)

Professeur Johan Van Der Eycken (Gent Universiteit)

Membres internes :

Professeur Benjamin Elias (Université catholique de Louvain)

Professeur Olivier Riant (Université catholique de Louvain)

Promoteur :

Professeur Istvàn Markó (Université catholique de Louvain)

Remerciements

Arrivant à la fin d'un dur labeur, je tiens à remercier l'ensemble des personnes ayant participé, de prêt ou de loin, à l'aboutissement de ce travail. Les aides ont été nombreuses, et ont rendu la tâche un peu moins ardue.

Tout d'abord, j'aimerais remercier vivement le professeur Markó, qui m'a accueilli au sein de son laboratoire voilà déjà six ans. Sa connaissance inébranlable, ses qualités d'enseignant, sa disponibilité ainsi que ses très nombreux conseils ont été un véritable atout lors de la réalisation de ce travail. Je n'oublie évidemment pas son sens de l'humour, son optimisme quotidien, ses joutes verbales portant sur les pingouins, les pandas, les américains ou encore les politiciens. Homme de Science et de média, il aime à répandre sa passion pour la chimie, d'un plateau de télévision (GπG!) jusque derrière les barreaux d'une prison.

Je suis également reconnaissant envers les membres de mon jury, qui ont acceptés, sans hésitation, de prendre le temps de lire et de juger ce travail.

Merci à Juliette, Chantal et Christine pour leur aide "logistique" tout au long de ces années. Leur disponibilité a permis que je ne me perde pas à travers les méandres de l'administration.

Fabio, je ne saurai jamais assez te remercier pour tous les coups de main que tu m'as donnés. En véritable clé de voute du labo, tu peux solutionner

en un temps record la plupart de nos problèmes quotidiens. Merci pour ta disponibilité (HPLC, GC, …), tes conseils de sécurité, ta bonne humeur, tes coups de gueule … jamais sans raison !

Je poursuivrai avec mes collègues de promotions, les CHIM POWER. J'ai personnellement passé d'excellentes années dans ce département, et c'est en grande partie grâce à vous ! Merci Guiz, Fred, Thierry, Pipoune, Pheph, Chantal, JC, Carbamat, Loup, Aude ...

Guiz, compagnon inconditionnel des pauses midi (Lamidoré, Sablon, Quick, Zanzibar, D'un pain à l'autre, Pita day,…), nous avons pu expérimenter ce qu'il y avait de plus gras sur la dalle de Louvain-la-Neuve ! Friant du fameux verre-terrasse-ricard à l'Only ou de la cruche de blanche à la Galoute, bourlingueur hors pair (Londres, Berlin, Tallinn, le ski, Amsterdam...), tu as malgré tout pu me prodiguer d'excellents conseils tout au long de ma thèse. Sans oublier nos innombrables expériences pyrotechniques !

Fred, la terreur du labo, depuis les bancs de la première candi jusqu'à la fin de la thèse, tu as été un ami appréciable et apprécié. Ta bonne humeur, ton décalage et ton aide ont été un incontestable soutient !

Thierry, acolyte des verres en terrasse et des pauses midi. Je te remercie pour ta bonne humeur et tes judicieux conseils, et je te souhaite de plus beaucoup de succès avec la Stetter !

Pipoune, grand sportif dans l'âme, merci d'avoir été attentif à notre bonne forme physique (volley, basket, badminton, ski…). Mes genoux se souviennent encore des 20 Km de Bruxelles !

Une pensée aussi pour les mémorants que j'ai eu le plaisir d'encadrer. On ne s'imagine jamais combien on apprend quand on essaye d'apprendre quelque chose à quelqu'un ! Fred, ce fut une joie de travailler avec toi sur la synthèse de la (+)-muconine. Steve (Wonder!), le pro de la polycyclisation anionique ! Merci pour ta contribution à ce travail, ainsi que pour ta bonne humeur et ton enthousiasme !

Ensuite, il y a bien sûr tout les membres du laboratoire, anciens comme nouveaux. Tout d'abord ceux avec qui j'ai partagé une hotte, un labo, un bureau : Cédric (parraiiiiiin !), Grand Nounou, Greg "les petites mains", Freddi "le luxo", Alecia, Eleonora, Tomàs. Et ensuite, tout les autre, Kèkè, le colporteur de ragots, Berthi, Charlotte, les indiens ?, Greg Görller, Coco, Laeti, Abdes, Chris, George, Méli-Méla, Gulu, Yile, Lio, Florian, Simon, Christian "le pirate fou", Winai, Alexandre… Et finalement, les anciens, avec qui j'ai pu garder d'excellents contacts : Ben et Bernard, les compagnons du rituel verre du vendredi soir, Nuno, Seb, Guillaume, JC, Nico, Thomas, Laurent, Ali, Mikachou, Livia, Christophe…

Mes collègues d'assistanat : Tout d'abord, j'aimerais remercier Bernard Tinant, pour m'avoir octroyé le poste d'assistant si vélocement. Merci aussi pour les différentes RX, faites toujours avec grande rapidité ! Je pense aussi à Nathalie, JF, Thomas, Alex, Isa, Sophie, Nadine, Marie-Anne, Bernadette…

Je continue maintenant avec certaines personnes du département avec qui j'ai pu passer des instants mémorables (hum hum), derrière une bière (ou deux), dans certains endroits beaucoup trop bruyants dont les noms seront tus, des gens que j'ai apprécié côtoyer : Peter, Fady, Nico Leplat, Eliot, Charly, Dom, Gégé, Céline, Thomas H., Ben D., Ronald, Goody, Schum, Pierre, Clément, Martin…

Je n'oublierai pas mes amis de la Maison des Sciences, du Lovaniensis Scientificus Ordo et de l'OBBQ. Guillaume et Sophie, merci pour ce que vous êtes, pour tout le soutient, l'amitié sans faille que vous m'apportez et surtout les excellents moments que nous avons partagés et que nous partagerons encore. Et entre autre, j'espère ne pas trop en oublier : Gilles, Gaëlle, Ben le skin, Salomé, Muriel, Brieux, Clément, Gregor, Céline, Audrey, Michael, Starsky, Highlander…

Je ne peux oublier les amis de la 42ème, et par extension, ceux de Louvain-la-Neuve, "the real residents" : Franz, Ben M., Ivan, Anga, Tucker, Lauranne, Cédric, Gauthier, Arnaud, Boulette…

Depuis longtemps maintenant, la musique fait partie intégrante de ma vie. Merci Dima pour ton imagination, ton amitié et tes commentaires "à la russe". Merci aussi Laurent, Martin, Jimmy, Seb et Pierre, pour partager ou avoir partagé d'excellents moments musicaux. Je rajouterai aussi Ben Delahaut, pour les "piano-sessions", les virées à Bruxelles et son amour incommensurable pour les bières spéciales !

Une pensée va aussi à mes collocs : Ben M., Olivier, Anouck, Gros-veaux, Benco. Merci de me supporter, j'imagine que ça ne doit pas être la tâche la plus facile ☺ !

Finalement, je remercierai mes parents et grands-parents, ma famille, Pierre et Bouli, Marc, Agnès et Gabriel, pour m'avoir amené là où je suis, pour l'éducation qu'ils m'ont donné et pour leur soutient.

Et *last but not least*, Alice, pour partager, depuis quelques temps, les meilleurs moments de ma vie.

Table des Matières

Composition du Jury **3**

Remerciements **5**

Abréviations **23**

Summary **29**

Résumé **35**

PARTIE I **41**

Chapitre 1 ..... **43**

Les *néo*-clérodanes diterpénoïques **43**

1.1 Introduction 43

1.2 Les terpénoïdes 44

1.2.1 Classification des terpénoïdes ***44***

1.2.2 Voies de biosynthèse ***46***

1.3 Structure générale des diterpènes 49

1.4 Structure des diterpènes bicycliques 51

1.4.1 Les labdanes ***51***

1.4.2 Les clérodanes ***52***

1.4.3 Structures variées ***53***

1.5 Les néo-clérodanes 54

1.5.1 La stéréochimie absolue des néo-clérodanes.....54

1.5.2 Structure et numérotation des néo-clérodanes 57

1.6 Biosynthèse des néo-clérodanes 58

1.7 Activité anorexigène 60

Chapitre 2 65

Les teuvincentines.....65

2.1 Introduction 65

2.2 Structures apparentées 67

Chapitre 3 71

Synthèse de clérodanes.....71

3.1 Introduction 71

3.2 Réactions diastéréosélectives sur des systèmes cycliques rigides 72

3.2.1 Type I : Synthèses à partir d'une cétone de Wieland-Miescher.74

3.2.1.1 Synthèse du (±)-annonène 74

3.2.1.2 Synthèse du 16-hydroxycléroda-3,13(14)Z-dièn-15,16-olide 78

3.2.2 Type II-1 : Synthèses à partir d'un dérivé du cyclohexane où les centres stéréogéniques du cycle B sont placés après la formation de la décaline.....80

3.2.2.1 Synthèse de la (±)-4-épi-ajugarine I.....80

3.2.2.2 Synthèse de l'acide (±)-stephalique.....85

3.2.2.3 Synthèse du (-)-solidagonate de méthyle.....89

3.2.3 Type II-2 : Synthèses à partir d'un dérivé du cyclohexane où les centres stéréogéniques du cycle B sont placés pendant la formation de la décaline.....96

3.2.3.1 Synthèse du diacétate de (±)-isolinaridiol.....96

3.2.3.2 Synthèse du (-)-kolavenol.....102

3.2.4 Type II-3 : Synthèses à partir d'un dérivé du cyclohexane où les centres stéréogéniques du cycle B sont placés avant la formation de la décaline 106

3.2.4.1 Synthèse de l'acide (±)-maingayique.....106

3.2.4.2 Synthèse du (-)-kolavenate de méthyle.....111

3.2.4.3 Synthèse de la (±)-ajugarine I.....114

3.2.4.4 Synthèse de la lupuline C.....119

3.2.5 Synthèses où la trans-décaline est construite par réaction de Diels-Alder.....126

3.2.5.1 Synthèse de l'ajugarine IV.....126

3.2.5.2 Synthèse de la teucvine.....130

3.2.5.3 Synthèse de la bacchofertine.....133

3.2.6 Synthèse où la trans-décaline est construite par réaction tandem d'alkylation intermoléculaire / annelation de Robinson intramoléculaire 136

3.2.6.1 Synthèse de la tanabaline.....136

3.2.7 Synthèse où la trans-décaline est construite par réaction tandem oxy-Cope / réarrangement de Claisen / réaction ène 141

3.2.7.1 Synthèse de la teucrolivine A 141

3.2.8 Travaux antérieurs du laboratoire 145

3.2.8.1 Approche de type I 147

3.2.8.2 Approche de type II-2 148

3.3 Conclusions 150

Partie II 161

Chapitre 4 163

Synthèse de la teuvincentine C : prémices 163

4.1 Introduction 163

4.2 Analyse rétrosynthétique 164

4.3 Synthèse des précurseurs **5**, **6** et **7** 166

4.3.1 Synthèse de l'accepteur de Michaël 5 166

4.3.2 Synthèse de la 3-furyle lactone 6 171

4.3.2.1 Voie de l'arabitol 171

4.3.2.2 Voie de la γ-butyrolactone 182

4.3.2.3 Voie du 3-stannylfurane 189

4.3.2.4 Conclusions et perspectives 195

4.3.3 Synthèse du carbonate d'allyle 7 196

4.3.3.1 Voie de Baylis-Hillman 196

4.3.3.2 Voie de la bromo-acroléine et résolution enzymatique 203

4.3.3.3 Conclusions et perspectives 207

Chapitre 5 215

Assemblage du noyau des teuvincentines 215

5.1 Introduction 215

5.2 Voie de la polycyclisation anionique 218

5.2.1 Antécédents 218

5.2.2 Application à la synthèse des teuvincentines 221

5.2.3 Perspectives 228

5.3 Résultats préliminaires 230

5.3.1 Addition de Michaël 230

5.3.2 Synthèses des bromures d'allyle substitués 236

5.3.2.1 Voie de l'alcool de Trost 236

5.3.2.2 Voie de Horner-Wadsworth-Emmons 240

5.4 Séquence allylation de la lactone/addition de Michaël 242

5.4.1 Introduction 242

5.4.2 Résultats et discussions 243

5.5 Séquence addition de Michaël/allylation du β-cétoester 248

5.5.1 Introduction 248

5.5.2 Allylation sur les bromures d'allyle 248

5.5.3 Les complexes π-allylpalladium 252

5.5.3.1 Introduction 252

5.5.3.2 Synthèse des substrats allyliques symétriques 256

5.5.3.3 Complexes π-allylpalladium sur les carbonates d'allyle 258

5.5.3.4 Complexes π-allylpalladium sur les acétates d'allyle..... 264

5.5.4 Protection de la cétone 267

5.5.4.1 Formation du dianion 267

5.5.4.2 Formation de l'acétal..... 269

5.5.4.3 Formation de l'éther d'énol silylé..... 270

5.5.4.4 Méthylènation de la cétone 272

5.5.4.5 Formation du dithiocétal en α de la cétone..... 273

5.5.4.6 Réduction de la cétone et protection de l'alcool résultant 275

5.5.4.7 Cyclisation finale d'un énolate de lactone sur un complexe π-allylpalladium 282

Chapitre 6 291

Conclusions et perspectives..... 291

6.1 Conclusions générales..... 291

6.2 Perspectives générales 301

PART III 309

Chapter 7 311

7.1 General Considerations 311

7.1.1 Instrumentation..... 311

7.1.2 Techniques 313

7.2 Synthesis of precursors.....315

7.2.1 Synthesis of Michael acceptor 5.....315

7.2.1.1 Synthesis of methyl 2-oxocyclohexanecarboxylate **10**.....315

7.2.1.2 Synthesis of methyl 2-oxo-1-(phenylselanyl) cyclohexanecarboxylate **16** 317

7.2.1.3 Synthesis of methyl 6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **5** 319

7.2.2 Synthesis of "Baylis-Hillman-type" adduct 7 320

7.2.2.1 Synthesis of methyl 3-hydroxy-2-methylenebutanoate **71**.....320

7.2.2.2 Synthesis of methyl 3-acetoxy-2-methylenebutanoate **75** 322

7.2.2.3 Synthesis of methyl 3-(*ter*t-butoxycarbonyloxy)-2-methylenebutanoate **76**.....323

7.2.2.4 Synthesis of 2-bromoacrylaldehyde **62** 325

7.2.2.5 Synthesis of 2-bromo-3,3-diethoxyprop-1-ene **83** 326

7.2.2.6 Synthesis of 3-(diethoxymethyl)but-3-en-2-ol **85** 328

7.2.2.7 Synthesis of benzyloxytrimethylsilane **81** 330

7.2.2.8 Synthesis of (2-bromoprop-2-ene-1,1-diyl)bis(oxy) bis(methylene)dibenzene **88**.....331

7.2.2.9 Synthesis of 3-(bis(benzyloxy)methyl)but-3-en-2-ol **89** 333

7.2.2.10 Enzymatic resolution of 3-(bis(benzyloxy)-methyl)but-3-en-2-ol **89** 335

7.2.2.11 Synthesis of 3-(bis(benzyloxy)methyl)but-3-en-2-yl *tert*-butyl carbonate **7** 336

7.2.2.12 Synthesis of ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylate **158**.....338

7.2.2.13 Synthesis of ethyl 2-(bromomethyl)acrylate **160** 340

7.2.2.14 Synthesis of 2-(bromomethyl)prop-2-en-1-ol **151** 342

7.2.2.15 Synthesis of 2-(bromomethyl)allyl methyl carbonate **161** 343

7.2.2.16 Synthesis of trimethyl(2-((trimethylsilyl)methyl)-allyloxy)silane **149** 345

7.2.2.17 Synthesis of 2-((trimethylsilyl)methyl)prop-2-en-1-ol **150** 347

7.2.2.18 Synthesis of *tert*-butyldimethyl(2-((trimethylsilyl)-methyl)allyloxy)silane **155** 348

7.2.2.19 Synthesis of (2-(bromomethyl)allyloxy)(*tert*-butyl)-dimethylsilane **156** 350

7.2.2.20 Synthesis of *tert*-butyl 2-((trimethylsilyl)methyl)allyl carbonate **153** 352

7.2.2.21.a Synthesis of 2-(bromomethyl)allyl *tert*-butyl carbonate **154** ... 354

7.2.2.21.b Synthesis of 2-(bromomethyl)allyl *tert*-butyl carbonate **162** ... 356

7.2.2.22 Synthesis of *tert*-butyl 2-methylenepropane-1,3-diyl dicarbonate **200** 357

7.2.2.23.a Synthesis of 2-methylenepropane-1,3-diyl diacetate **172** 359

7.2.2.23.b Synthesis of 2-methylenepropane-1,3-diyl diacetate **172** 360

7.2.2.24.a Synthesis of 2-methylenepropane-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) **173** 361

7.2.2.24.b Synthesis of 2-methylenepropane-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) **173** 363

7.2.3 Synthesis of the furyl lactone 6 364

7.2.3.1 Synthesis of 3,3-dimethoxypentane **21** 364

7.2.3.2 Synthesis of bis((*S*)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol **22** 365

7.2.3.3 Synthesis of bis((*S*)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanone **24** . 367

7.2.3.4 Synthesis of (*4R,4'R*)-4,4'-(2-methoxyethene-1,1-diyl)bis(2,2-diethyl-1,3-dioxolane) **18** 369

7.2.3.5 Synthesis of (*R*)-1-(furan-3-yl)ethane-1,2-diol **19** 371

7.2.3.6 Synthesis of methyl 4-oxobutanoate **36** 373

7.2.3.7 Synthesis of tributyl(furan-3-yl)stannane **52** 374

7.2.3.8 Synthesis of methyl 4-(furan-3-yl)-4-oxobutanoate **54** 376

7.2.3.9.a Racemic synthesis of methyl 4-(furan-3-yl)-4-hydroxybutanoate **43** 378

7.2.3.9.b Asymmetric synthesis of methyl 4-(furan-3-yl)-4-hydroxybutanoate **(*S*)-43** 379

7.2.3.9.c Derivatization of methyl 4-(furan-3-yl)-4-hydroxybutanoate **43** 380

7.2.3.10.a Racemic synthesis of 5-(furan-3-yl)dihydrofuran-2(3H)-one **6** . 383

7.2.3.10.b Asymmetric synthesis of 5-(furan-3-yl)dihydrofuran-2(3H)-one **(*S*)-6** 385

7.2.4 Allylation of lactones 387

7.2.4.1 General Procedure 387

7.2.4.1.1 Synthesis of 3-allyldihydrofuran-2(3H)-one **164** 388

7.2.4.1.2 Synthesis of *tert*-butyl 2-((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)allyl carbonate **167** 389

7.2.4.1.3 Synthesis of 3-(2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy))-ethyl)allyl)dihydrofuran-2(3H)-one **168** 391

7.2.4.2 Synthesis of 2-((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)-allyl acetate **174** 392

7.2.4.3 Synthesis of 2-((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)-allyl pivalate **175** 394

7.2.5 Synthesis of silyl ketene acetals 396

7.2.5.1 General Procedure 396

7.2.5.1.1 Synthesis of *tert*-butyl(4,5-dihydrofuran-2-yloxy)dimethylsilane **143** 397

7.2.5.1.2 Synthesis of (3-allyl-4,5-dihydrofuran-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane **165** 398

7.2.5.1.3 Synthesis of *tert*-butyl(2-((2-(*tert*-butyldimethyl-silyloxy)-4,5-dihydrofuran-3-yl)methyl)allyloxy)dimethyl-silane **170** 399

7.2.5.1.4 Synthesis of *tert*-butyl 2-((2-(*tert*-butyldimethyl-silyloxy)-4,5-dihydrofuran-3-yl)methyl)allyl carbonate **169** 400

7.2.6 Michael Addition 401

7.2.6.1 Synthesis of methyl 2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate **99** 401

7.2.6.2 Synthesis of 2,2,7,7-tetramethyl-3,6-dioxa-2,7-disilaoctane **207** . 403

7.2.6.3 Synthesis of methyl 7-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-6-carboxylate **208** 404

7.2.7 β-cetoester allylation 406

7.2.7.1 Synthesis of methyl 1-(2-methylallyl)-2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate **147** 406

7.2.7.2 Synthesis of methyl 1-(2-((*tert*-butoxycarbonyloxy)-methyl)allyl)-2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate **178** 409

7.2.7.3 Synthesis of methyl 1-(2-methylallyl)-2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate **211** 412

7.2.7.4 Synthesis of methyl 2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1-(2-(pivaloyloxymethyl)allyl)cyclohexanecarboxylate **213** 414

7.2.8 Reduction and protection of the ketone moiety 417

7.2.8.1 Synthesis of methyl 2-hydroxy-6-(2-oxotetra-hydrofuran-3-yl)-1-(2-(pivaloyloxymethyl)-allyl)cyclohexane-carboxylate **222** 417

7.2.8.2 Synthesis of methyl 2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1-(2-(pivaloyloxymethyl)allyl)-6-(trimethylsilyloxy)-cyclohexanecarboxylate **225** 418

7.2.8.3 Deprotection of methyl 2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1-(2-(pivaloyloxymethyl)allyl)-6-(trimethylsilyloxy)-cyclohexanecarboxylate **225** 420

7.2.9 Cyclisation 422

7.2.9.1 Synthesis of methyl 3'-methylene-2-oxo-5'-(trimethyl-silyloxy)decahydro-2H,2'H-spiro[furan-3,1'-naphthalene]-4a'-carboxylate **227** 422

7.3 Crystallographic and data collection parameters 425

Abréviations

°C	Degré Celsius
Å	Ångström
Ac	Acétate
APCI	Atmposheric Pressure Chemical Ionisation
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
aq.	Aqueux
APT	Attached Proton Test
APTS	Acide *para*-toluènesulfonique
b	Broad (large)
B^-	Base
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
binol	1,1'-bi-2-naphthol
Boc	*tert*-butoxycarbonyle
Boc-ON	2-(*tert*-butoxycarbonyloxyimino)-2-phényl acétonitrile
bp	Boiling Point
CAN	Cerium ammonium nitrate
cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CI	Chemical Ionisation
COSY	Correlation Spectroscopy
CSA	Acide Camphorsulfonique
d.	Day
d	Doublet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBA	Dibenzylidèneacétone

DBAD	Dibenzylazodicarboxylate
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarized Transfer
Dibal-H	Hydrure de diisobutylaluminium
DIP	Diisopinocampheylborane
DMAP	Diméthylaminopyridine
DME	Diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
e.e.	Excès énantiomérique
éq.	Equivalent
ESI	Electrospray Ionisation
Et	Ethyle
etc.	*Et Cetera*
eV	Electronvolt
Fu	Furyle
g	Gramme
GC	Gaz Chromatography
gem	*géminal*
h.	Heure
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMDS	Hexaméthyldisilazane
HMPA	Hexaméthylphosphoramide

HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
Hz	Hertz
i	*iso*
IBX	Acide *o*-iodoxybenzoïque
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
j.	Jour
K	Degré Kelvin
l	Litre
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m	*méta*
m	Multiplet ou medium ou mètre
M	Molaire
m-CPBA	Acide *méta*-chloroperbenzoïque
min.	Minute
mol	Mole
%mol	Pourcentage molaire
MOM	Méthoxyméthyle
MPO	4-méthoxypyridine-N-oxyde
MS	Mass Spectroscopy
M.S.	Molecular Sieve
M.W.	Molecular Weight
m/z	Rapport masse/charge

n	*normal*
NBS	N-bromosuccinimide
n.c.	Non communiqué
NMO	N-méthylemorpholine-N-oxyde
NMP	N-méthyl-2-pyrrolidinone
NMR	Nuclear Magnetic Resonnance
Nu^-	Nucléophile
o	*ortho*
[Ox]	Oxydation
p	*para*
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PDC	Dichromate de pyridinium
PE	Petroleum Ether
Piv	Pivalate
PMB	*para*-méthoxybenzyle
ppm	Part par million
PPTS	*para*-toluènesulfonate de pyridinium
p-TSA	*para*-toluenesulfonic acid
q	Quadruplet
qnt	Quintuplet
quant.	Quantitatif
[red]	Réduction
RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire
RT	Room Temperature
s	Singulet
SAMP	(*S*)-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine
sat.	Saturé

Subsp.	Subspecies
t	*tert*
t	Triplet
TA	Température Ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAT	Difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium
TBDPS	*tert*-butyldiphénylsilyle
TBMP	2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine
TBS (=TBDMS)	*tert*-butyldiméthylsilyle
TES	Triéthylsilyle
Tf	Triflyle
THF	Tétrahydrofurane
TLC	Thin Layer Chromatography
T.M.	Tamis Moléculaire
TMEDA	N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
TosMIC	*p*-toluènesulfonylméthyle isonitrile
TPAP	Peruthénate de tétrapropylammonium
TPP	5,10,15,20-tétraphényl-21*H*,23*H*-porphyrine
Tr	Trityle
Triton B	Hydroxyde de N,N,N-triméthylbenzèneméthanammonium
Ts	Tosyle
UV	Ultraviolet
w	weak (faible)
δ	Déplacement chimique

Summary

The *neo*-clerodanes diterpernoids have attracted significant interest because of their biological activities, such as antifeedant, antitumoral or antimicrobial, and their challenging architectural structures. Teuvincentin C **1** has been isolated from the genius *Teucrium* subsp. v*incentinum*. This compound possesses a highly decorated *trans*-decaline subunit connected, in a spirocyclic arrangement, to a five-membered O-heterocycle substituted by a furyl moiety. Teuvincentins A **2** and B **3** are analogues with the same origins (Figure 1).

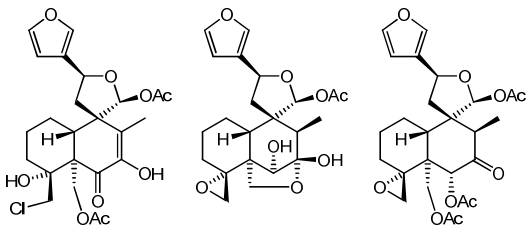
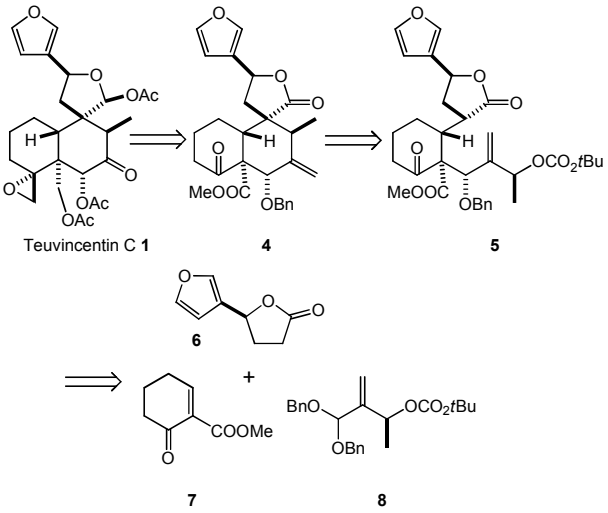


Figure 1

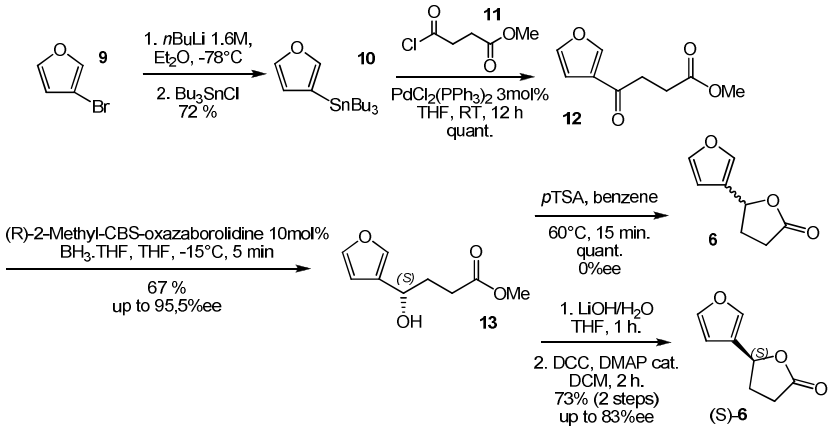
To assemble efficiently such a structure, it was decided to employ a convergent strategy. Thus, teuvincentin C **1** would originate from the trans-decalin **4**, which itself finds its origin in the ring closure of **5** by reaction of the enolate of the lactone on the derived π-allyl palladium complex. Key precursor **5** would result from the Michaël addition of **6** on the α,β-unsaturated ester **7**, followed by capture with the Baylis-Hillman adduct **8** (Scheme 1).

Summary



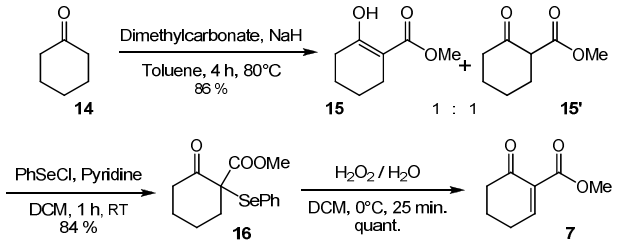
Scheme 1

At the onset of our work, we had to perform the synthesis of the three synthons **6**, **7** and **8**. Initially, compound **12** was prepared by the Kosugi-Migita-Stille coupling between stannylated furan **10** and the acyl chloride **11**. The subsequent asymmetric reduction proceeded smoothly to give the alcohol **13** in good yield and high enantiomeric excess. Acidic conditions led to quantitative yield of the desired but racemised lactone **6**. Basic hydrolysis and lactonisation with DCC yielded the enantiomerically enriched lactone (*S*)-**6**. No racemisation was observed during the two last steps (Scheme 2).



Scheme 2

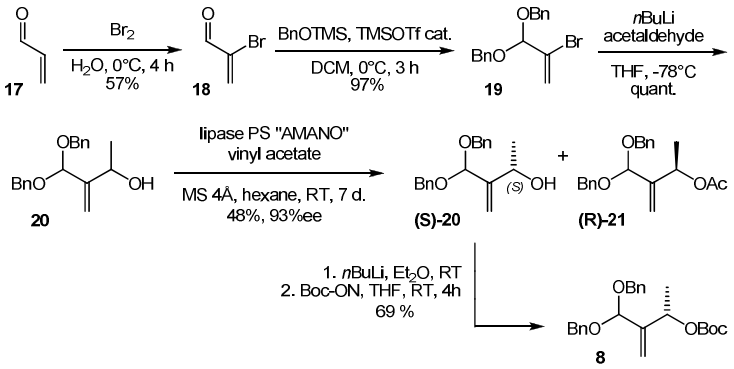
Secondly, selenylation and selenoxide elimination of the keto-enol mixture of **15** and **15'** gave the desired Michaël acceptor **7** in 72 % overall yield from cyclohexanone **14** (Scheme 3).



Scheme 3

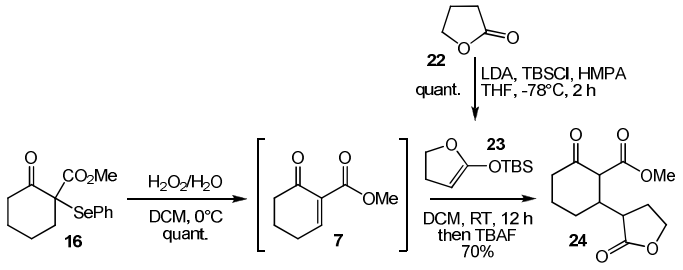
The last fragment **8** came from the bromination of acrolein **17**, followed by acetylation of the aldehyde **18**. Br/Li exchange and addition of acetaldehyde provided the alcohol **20**. An enzymatic kinetic resolution afforded the enantiomerically enriched alcohol (*S*)-**20** with high optical purity. This alcohol was then carbonated to give the desired compound **8** (Scheme 4).

Summary



Scheme 4

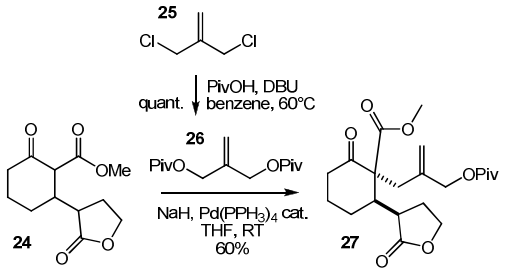
To continue the synthesis and to test the viability of our approach, simpler models were initially employed. Thus, subunit **6** was replaced by γ-butyrolactone **22** and **8** was simplified as a bifunctionnalised allyl reactant. Hence, the *tert*-butyldimethylsilyl ketene acetal derived from γ-butyrolactone **23** was added to the Michaël acceptor **7**. The reaction proved to be diastereoselective and no Lewis acid was required (Scheme 5).



Scheme 5

The β-ketoester **24** was then reacted with a π-allyl palladium complex derived from the symmetric allylic dipivalated compound **26** to form compound **27**. The allyl chain and the lactone ring proved to be

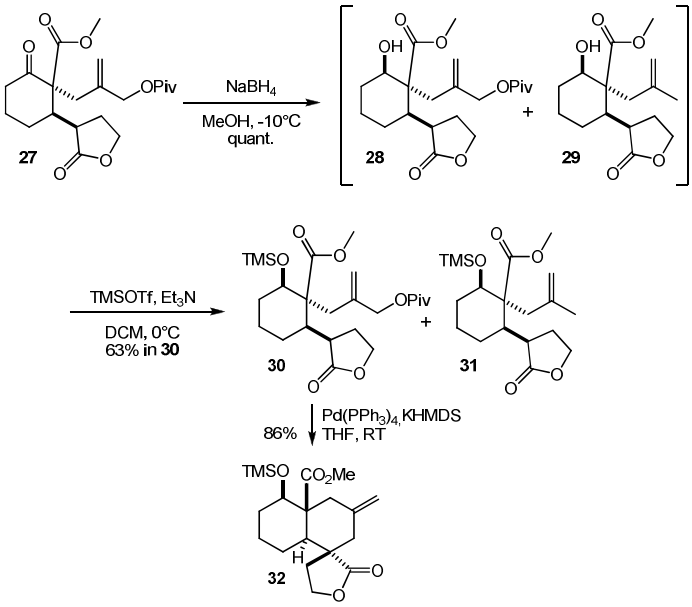
exclusively *trans*, as shown by single crystal X ray diffraction analysis (scheme 6).



Scheme 6

As the proton α to the ketone function of **27** is the most acidic one, we thought that reduction of this ketone, followed by protection of the alcohol **28**, will lead to product **30** in which the only acidic proton is α to the lactone. Therefore, reduction of **27** with sodium borohydride in methanol, at low temperature, gave the desired alcohol **28**, as a 8.5:1 mixture with another product **29**, which results from the elimination of the pivalate group by a hydride. Protecting the mixture of alcohols **28** and **29** with a trimethylsilyl moiety enabled the separation of both. The last key step, which is the formation of the tricyclic core of *neo*-clerodane diterpenoids **32**, was eventually performed by adding 1 equivalent of palladium (0) to form the π-allylpalladium species. This was followed by the deprotonation of the lactone **30** with KHMDS at room temperature, leading to adduct **32** in excellent yields (scheme 7).

Summary



Scheme 7

Résumé

Les *néo*-clérodanes diterpénoïques ont suscité l'attention des chercheurs en raison de leurs activités biologiques particulières et de leurs étonnantes structures. La teuvincentine C **1** a été isolée de la plante *Teucrium* subsp. *vincentinum*. Ce composé possède un noyau *trans*-décaline hautement substitué, connecté à un spiro-lactol, portant lui-même une fonction 3-furanyle. Les teuvincentines A **2** et B **3** sont constituées de structures analogues et ont la même origine (Figure 1).

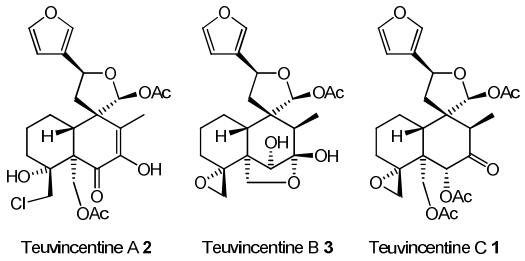


Figure 1

Pour assembler efficacement une molécule telle que celle-là, il a été décidé d'utiliser une méthodologie convergente. La teuvincentine C **1** proviendrait donc de la *trans*-décaline **4**, trouvant elle-même son origine dans la fermeture de cycle de l'intermédiaire **5** par réaction intramoléculaire de l'énolate de la lactone sur un complexe π-allyl palladium. Le précurseur clé **5** résulterait de l'addition de Michaël de **6** sur l'ester α,β-insaturé **7**, suivi de la capture de l'énolate ainsi généré par l'adduit de Baylis-Hillman **8** (Schéma 1).

Résumé

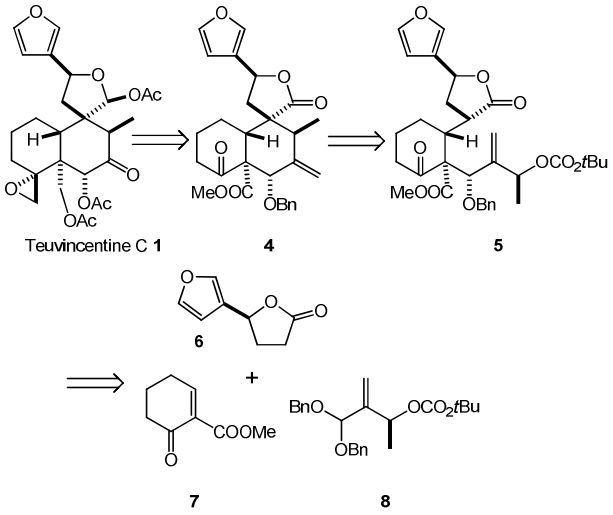


Schéma 1

La première partie de notre travail fut donc d'effectuer la synthèse des trois synthons **6**, **7** and **8**. Tout d'abord, le composé **12** a été préparé par couplage de Kosugi-Migita-Stille entre le 3-stanyl furane **10** et le chlorure d'acide **11**. La réduction asymétrique de la cétone **12** fournit l'alcool **13** avec de bons rendements et un excellent excès énantiomérique. La mise en condition acide de l'alcool **13** produit la lactone **6**, qui malheureusement est obtenue sous forme racémique. L'hydrolyse en conditions basiques, suivie de la lactonisation à l'aide de la DCC, produit la lactone (*S*)-**6** enantiomériquement enrichie. Aucune racémisation n'est observée lors de ces deux dernières étapes (Schéma 2).

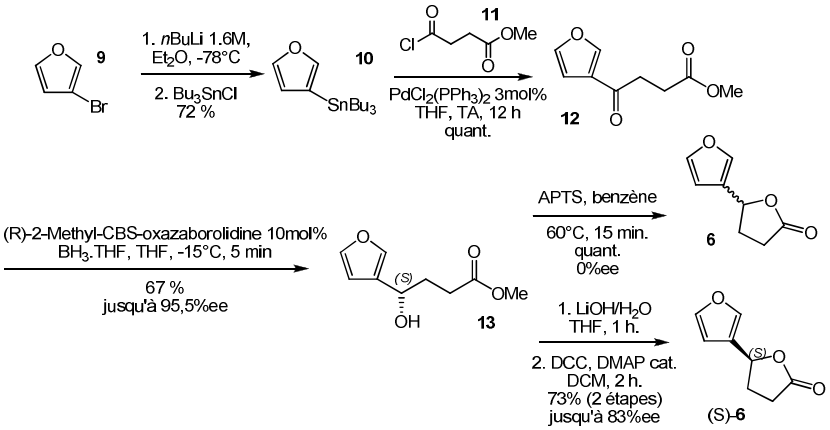


Schéma 2

Ensuite, la sélénylation du mélange céto-énol **15** et **15'**, suivie de l'élimination subséquente du sélénoxyde correspondant, fournit l'accepteur de Michaël **7** avec un rendement global de 72 % au départ de la cyclohexanone **14** (Schéma 3).

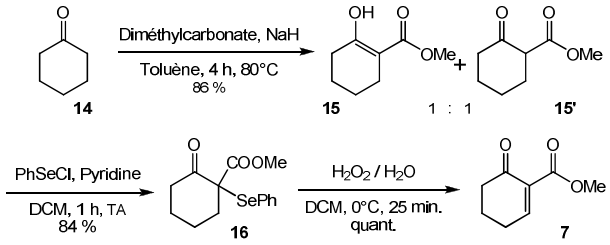


Schéma 3

Le dernier fragment **8** est synthétisé par bromation de l'acroléine **17**, suivie de la formation de l'acétal de l'aldéhyde **18**. La lithiation du bromure **19** génère le vinyl lithien correspondant qui s'additionne sur l'acétaldéhyde pour fournir l'alcool **20**. Une résolution enzymatique conduit

à l'alcool (*S*)-**20** avec une haute pureté optique. Ce dernier est finalement carbonaté pour donner le produit désiré **8** (Schéma 4).

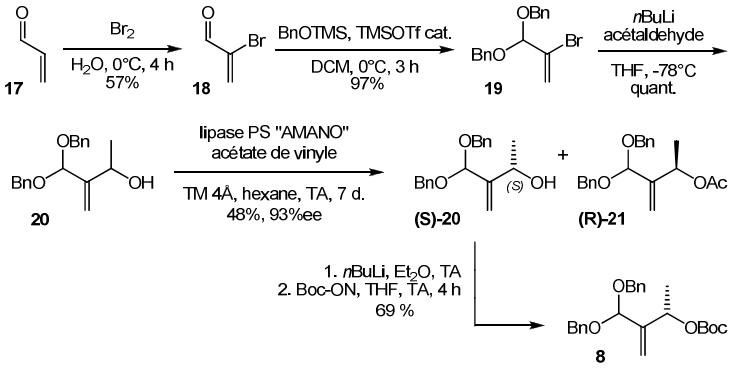


Schéma 4

Afin de tester la viabilité de notre approche, il a été décidé d'utiliser des molécules modèles. C'est pourquoi le fragment **6** a été remplacé par la γ-butyrolactone **22** et **8** a été simplifié en un composé allylique bifonctionnalisé. En conséquence, l'acétal de cétène silylé dérivé de la γ-butyrolactone **23** a été additionné sur l'accepteur de Michaël **7**. La réaction est diastéréosélective et aucun acide de Lewis n'est requis (Schéma 5).

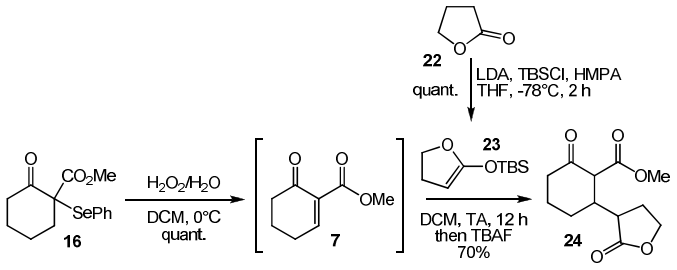


Schéma 5

Le β-céto-ester **24** a ensuite été mis à réagir avec un complexe π-allyl palladium, dérivé du composé allylique symétrique **26**. Après couplage, la chaine allyle et la lactone sont positionnées en *trans* exclusivement, comme l'a prouvé une étude par diffraction des rayons X (Schéma 6).

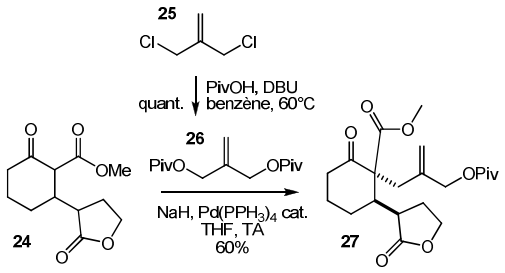


Schéma 6

Comme le proton en α de la cétone est le plus acide dans la molécule **27**, la réduction et la protection de cette fonction cétone nous a semblé être nécessaire afin de permettre la construction finale de la décaline. La réduction de **27** par le borohydrure de sodium dans le méthanol, à basse température, fournit l'alcool désiré **28**, sous la forme d'un mélange 8,5:1 avec un autre produit **29**, qui résulte de l'élimination du pivalate par un hydrure. La silylation du mélange d'alcools **28** et **29** permet la séparation de ces deux composés. La dernière étape clé, qui conduit à la formation du noyau tricyclique des *néo*-clérodanes diterpénoïques **32** est finalement réalisée en présence d'un équivalent de palladium (0), pour former l'espèce π-allyl palladium, suivie de la déprotonation de la lactone **30** avec du KHMDS à température ambiante pour conduire à l'adduit tricyclique **32** (Schéma 7).

Résumé

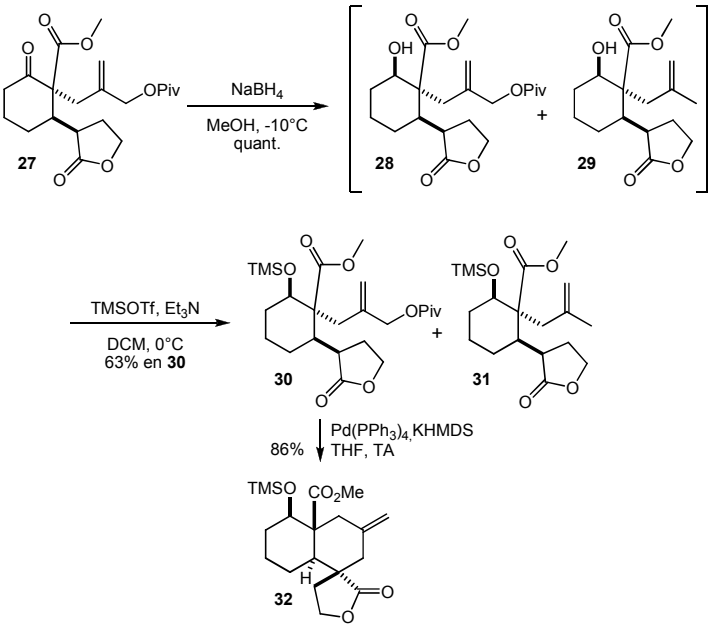


Schéma 7

PARTIE I

Littérature

Chapitre 1

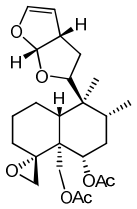
Les *néo*-clérodanes diterpénoïques

1.1 Introduction

Depuis toujours, le scientifique nourrit des rapports extrêmement étroits avec la Nature, que ce soit pour la comprendre ou pour développer de nouvelles théories repoussant les limites de la connaissance. Il en va de même pour le chimiste organicien qui trouve dans les innombrables organismes vivants une source infinie d'inspiration. C'est en effet le but premier de la synthèse totale que de recréer synthétiquement la diversité moléculaire naturelle. Plusieurs raisons peuvent susciter l'intérêt du chimiste à la synthèse de composés naturels. On notera par exemple une activité remarquable, une action thérapeutique, la détermination non-ambigüe d'une structure particulière ou simplement le défi que peut susciter la construction d'une molécule naturelle possédant un agencement original. Dans ce cas, certains parleront d'architecture moléculaire.

Les *néo*-clérodanes diterpénoïques répondent à tous les critères mentionnés plus haut et sont donc des cibles de première importance. C'est la clérodine **33** (Figure 2), provenant de la plante *Clerodendron infortunatum* qui fut le premier *néo*-clérodane à être découvert. Si elle a été isolée en 1936 par Banerjee[1], il a fallu attendre 1961[2] pour que sa structure soit correctement établie, et 1979 pour que sa configuration absolue soit enfin déterminée après bien des déboires[3]. Nous reviendrons sur cette

histoire lors du point 1.5. C'est bien évidemment cette molécule qui donne son nom à la famille des composés étudiés ici. Plus de six cent cinquante diterpénoïdes possédant le squelette des clérodanes ont été isolés depuis une cinquantaine d'années[4].



Clérodine **33**

Figure 2

1.2 Les terpénoïdes

1.2.1 Classification des terpénoïdes

Tous les métabolites secondaires naturels dérivés d'une voie biosynthétique partant du mévalonate sont nommés terpènes ou terpénoïdes[5]. On retrouve ces composés absolument partout, à savoir dans les plantes, les mousses, les lichens, les algues, les tissus hépatiques, les insectes, les microbes ou encore les organismes marins. Le mévalonate est le précurseur biosynthétique des unités isoprènes à 5 carbones, qui sont par après assemblées entre-elles pour donner divers précurseurs biosynthétiques. C'est par rapport à ces précurseurs et à leur nombre de carbones (un multiple de 5) que la classification est faite.

Si deux unités isoprène sont couplées, on obtiendra le géranyl pyrophosphate (GPP), précurseur des monoterpénoïdes (10 carbones). Si on en assemble 3, on arrivera au farnésyl pyrophosphate, qui est à la base des sesquiterpénoïdes (15 carbones). D'autres unités isoprènes peuvent encore être additionnées, pour donner de nouveaux précurseurs, comme par exemple le géranylgéranyl pyrophosphate (20 carbones) et le géranylfarnésyl pyrophosphate (25 carbones), précurseurs à leur tour des diterpènoïdes et des sesterterpénoïdes respectivement. La liste est assez longue, et est résumé dans le Tableau 1.

Nombre de Carbones	Nom	Précurseur	Abbréviation
10	Monoterpénoïdes	Géranyl pyrophosphate	GPP
15	Sequiterpénoïdes	Farnésyl pyrophosphate	FPP
20	Diterpénoïdes	Géranylgéranyl pyrophosphate	GGPP
25	Sesterterpénoïdes	Géranylfarnésyl pyrophosphate	GFPP
30	Triterpénoïdes	Squalène	-
40	Caroténoïdes	Phytoène	-
10^3-10^4	Caoutchouc	Géranylgéranyl pyrophosphate	GGPP

Tableau 1

Comme l'on peut s'en douter, les unités isoprènes ne sont pas couplées sans activation préalable et, dans la nature, c'est la fonction pyrophosphate qui s'en charge. L'unité isoprène est alors présente sous deux formes en équilibre l'une avec l'autre, à savoir l'isopentényl pyrophosphate (IPP) et le diméthylallyl pyrophosphate (DMAPP). Les

structures de ces deux précurseurs fondamentaux ainsi que celles des précurseurs des terpènes sont présentés dans le schéma suivant (Figure 3).

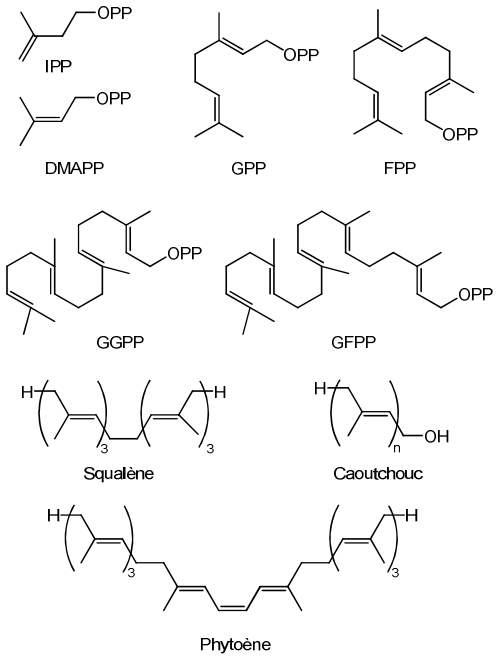


Figure 3. Les différents précurseurs des terpénoïdes

1.2.2 Voies de biosynthèse

Pour mieux comprendre cette classification, une brève halte sur la voie de biosynthèse générale peut être nécessaire[5]. Comme mentionné précédemment, cette biosynthèse implique l'agencement répétitif d'une unité à 5 carbones nommée isoprène. Néanmoins, bien que cette dernière soit aussi une molécule naturelle, elle n'est pas elle-même un précurseur des terpénoïdes. L'origine biosynthétique de cette unité à 5 carbones

provient en fait de deux voies métaboliques distinctes chez les plantes, celle bien connue du mévalonate commençant par l'acétyl-CoA, et celle, découverte plus récemment, du déoxyxylulose phosphate[6] débutant avec la condensation de pyruvate et du D-glycéraldéhyde 3-phosphate. Ces deux voies formeront les unités IPP et DMAPP citées précédemment. L'existence de la voie du déoxyxylulose phosphate a en fait été découverte alors que des expériences de marquages isotopiques de l'acétyl-CoA fournissaient des taux d'incorporation anormalement faible. Cela a travaillé la curiosité des chercheurs qui ont pu déterminer l'existence simultanée des deux voies dans le règne végétal. Le schéma suivant (Schéma 8) décrit la biosynthèse des unités IPP et DMAPP ainsi que leur transformation dans les précurseurs des terpénoïdes.

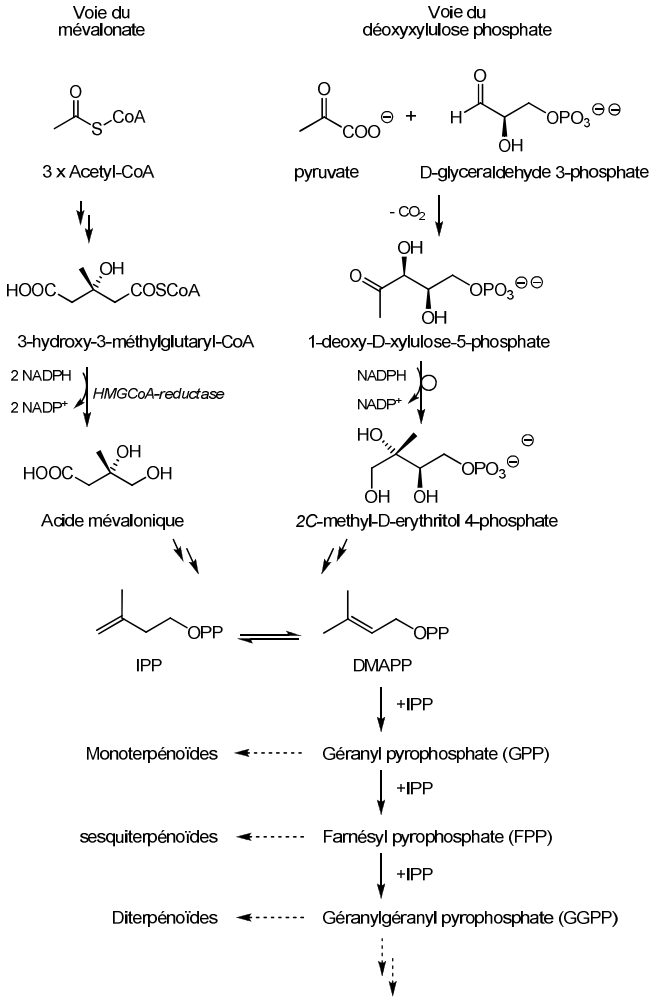


Schéma 8. Biosynthèse des terpénoïdes *via* la voie de l'acétate-mévalonate

Le passage de ces précurseurs vers les différents terpénoïdes sera toujours une cyclisation, ou une polycyclisation, cationique. Ensuite, il peut se produire une série de réarrangements du squelette carboné formé. On verra aussi des shifts d'hydrures ou shift, abstraction ou insertion de méthyle, qui donneront un terpène déterminé. Ces mécanismes, souvent

enzymatiques, sont excessivement variés, et reflètent la très grande diversité des molécules issues de la famille des terpènes. La voie de biosynthèse des clérodanes sera décrite plus loin dans le texte au point 1.6. Pour la suite de cette dissertation, nous nous focaliserons sur le groupe des diterpènes, dans lequel se trouvent les molécules cibles de notre recherche.

1.3 Structure générale des diterpènes

La diversité structurale des diterpènes et des diterpénoïdes[7] est encore une fois telle qu'il serait vain d'essayer de les classifier de manière exhaustive. On les retrouve dans presque tous les organismes vivants. Leur point commun provient, comme indiqué précédemment, de leur biosynthèse à partir du géranylgéranyl pyrophosphate, c'est-à-dire de l'agencement de 4 unités isoprène. Nous reviendrons sur une proposition de voie biosynthétique des *néo*-clérodanes plus loin. Toutefois, on pourra citer dans un but purement exemplatif quelques diterpènes connus.

Les taxanes font parties de cette famille de molécules et sont célèbres pour avoir parmi eux le Paclitaxel **35**, mieux connu sous le nom de Taxol®, et le taxotère **34** (Figure 4). Ils possèdent tout deux une base diterpénoïque couplée à une chaine aminée. Leur activité antitumorale exceptionnelle en fait des molécules de choix pour combattre les cancers du sein et du poumon. Le Paclitaxel **35** est isolé de l'écorce de l'if *Taxus brevifola* tandis que le taxotère **34** provient de l'hémisynthèse à partir d'un composé isolé des feuilles du *Taxus baccata*. Un autre exemple de

diterpène renommé est la gibbérrellines A3 **36**, un membre de la famille des gibbérellines, qui sont des hormones produites par les plantes pour réguler leur croissance. Elles sont donc aussi utilisées industriellement pour contrôler la croissance et le murissement des fruits. La Gibbérelline A3 **36** est la plus connue de cette classe, mais il en existe plus de 130 autres. Un dernier exemple de diterpène classique est le rétinol **37**, plus communément appelé Vitamine A. C'est un antioxydant qui est aussi impliqué dans la croissance, la différenciation cellulaire, la reproduction, ou encore la vue.

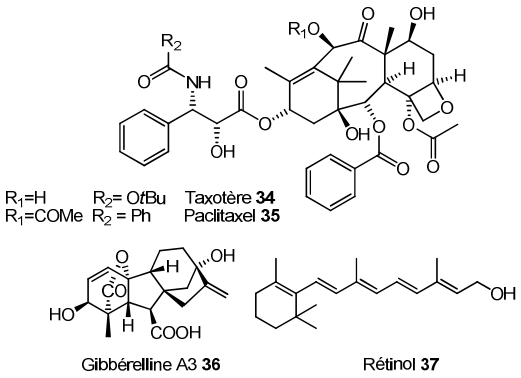


Figure 4. Exemples de diterpènes

On notera finalement que ces molécules sont classées selon qu'elles soient acycliques, mono-, bi-, tri-, tétra- ou macrocycliques. Chaque ensemble est ensuite subdivisé selon un caractère structural proche, qui souvent provient d'une voie de biosynthèse similaire.

1.4 Structure des diterpènes bicycliques

D'autres diterpènes, sur lesquels notre attention s'est plus particulièrement focalisée, sont ceux basés sur un noyau carboné de type décaline. Encore une fois, plusieurs sous-divisions existent qui sont également à mettre en rapport avec la biosynthèse des composés. On compte en général deux grandes sous catégories chez les diterpènes bicycliques, à savoir les labdanes et les clérodanes. On trouvera également des molécules apparentées le plus souvent aux clérodanes, ou intermédiaires entre les deux grandes classes de diterpènes bicycliques.

1.4.1 Les labdanes

Les labdanes[8] sont eux aussi isolés d'un grand nombre d'organisme, à savoir des champignons, des insectes, des organismes marins, ainsi que des résines et tissus de plantes. Parmi eux, ce sont les gymnospermes des familles Asreraceae, Lamiaceae et Zingiberaceae qui en sont la source la plus importante. Les labdanes sont responsables d'une gamme de propriétés biologiques très variées, avec entre autres des activités cytotoxiques, antimicrobiennes, antibactériennes, antivirales, ou encore anti-inflammatoires. Ils sont aussi connus pour être les intermédiaires biosynthétiques des clérodanes.

L'acide labdanolique **38** (Figure 5) est le premier labdane à avoir été isolé et caractérisé en 1956[9], et il a donné son nom à cette famille de molécules. Il a été extrait de la gomme labdanum ("gum labdanum"),

utilisée comme fixatif en parfumerie. Cette dernière est obtenue à partir des feuilles de *Cistus ladaniferus*, un arbrisseau qui pousse en Espagne. A titre d'exemple, on citera encore l'oidiolactone **39** qui est isolée du champignon *Oidiodendron truncata*[10] et qui possède des propriétés antimicrobiennes. L'hedychilactone A[11] **40** provient quant à elle de *Hedychium coronarium* (Zingiberaceae) et dispose d'une activité anti-inflammatoire.

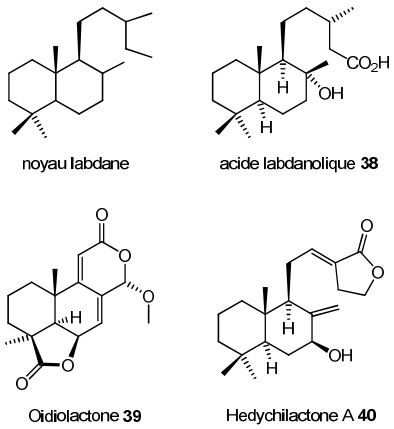


Figure 5

1.4.2 Les clérodanes

Les clérodanes sont pour la plupart extraits de plantes, et c'est le genre *Teucrium* (famille des Labiatae) qui en est la source, si ce n'est la plus abondante, en tout cas la plus étudiée, notamment par les groupes de Piozzi[4, 25, 26, 28, 27] et de Rodriguez[4, 25, 26, 28, 27, 30]. Ces deux groupes ont en effet publié, parfois ensemble, quantité d'articles relevant surtout de l'isolation

de nouveaux clérodanes. Dans le monde, il existe plus de 300 espèces de *Teucrium*, et ces derniers sont utilisés depuis plus de 2000 ans comme plantes médicinales[12]. Les activités biologiques reconnues sont abondantes et variées. Parmi elles, on trouvera des effets diurétiques, antiseptiques, antipyrétiques, diaphorétiques, antispasmolitiques, hypoglycémiques ou encore anorexigènes pour de nombreux insectes. Cette dernière activité est la plus courante, et les plantes qui produisent ce genre de molécule les utilisent à des fins de protection. Nous reviendrons plus loin sur les caractéristiques structurales ainsi que les voies de biosynthèses de ces types de composés.

1.4.3 Structures variées

D'autres diterpènes bicycliques ont aussi été isolés, et leurs structures, bien que relativement proches des clérodanes et des labdanes relèvent d'une provenance biosynthétique légèrement différente[20]. C'est pour cela qu'ils ont été classés dans d'autres catégories, à savoir les isolabdanes, les printzianes ou encore les portulanes. L'ambliol B[13] **41** a été isolé de l'éponge marine *Dysidea amblia* et possède le noyau des isolabdanes, qui est intermédiaire à ceux des labdanes et des clérodanes. L'acide printzianique[14] **42** et le portulal[15] **43** sont extraits des plantes *Printzia laxa* et de *Portulaca grandiflora* respectivement (Figure 6). Ce dernier possède des activités de régulation de la croissance des plantes, à l'instar des gibbérellines. Il semblerait que l'acide printzianique **42** et le portulal **43** dérivent d'une série de réarrangements du noyau clérodane.

Notons pour être complet qu'il existe encore bien d'autres types d'architectures de squelettes bicycliques, Néanmoins, ils font figures d'exception, et ne seront pas développés dans cette dissertation.

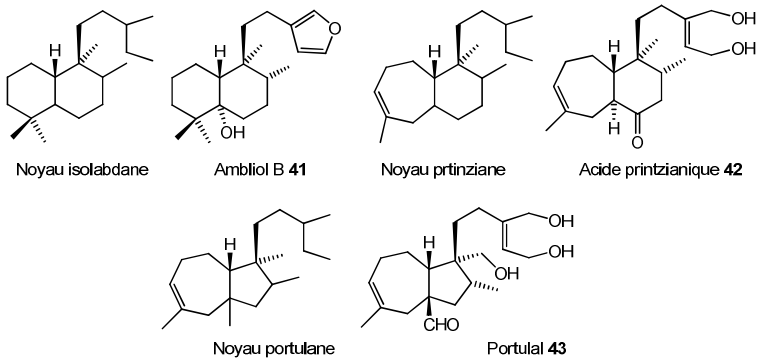


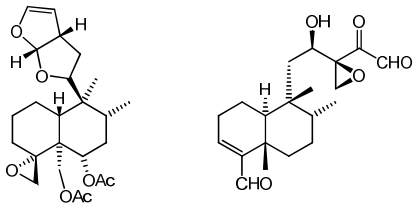
Figure 6

1.5 Les néo-clérodanes

1.5.1 La stéréochimie absolue des *néo*-clérodanes

Avant de découvrir plus en détail la diversité offerte par les clérodanes, il convient d'en étudier les différences structurales ainsi que les nomenclatures associées. A ce niveau-ci, il est bon de faire un peu d'histoire pour expliquer pourquoi le terme "*néo*" est venu se rajouter aux molécules possédant le même noyau que la clérodine **33**. Comme expliqué précédemment, la clérodine a été isolée pour la première fois du bien nommé *Clerodendron infortunatum* en 1936 par Banerjee[1] et sa structure a été élucidée en 1961[2] par étude de diffraction des rayons X sur une

clérodine bromée (méthode de l'atome lourd). Comme un grand nombre de clérodanes ont été isolés par la suite, il a été décidé de nommer "clérodane" toutes les molécules ayant la même stéréochimie absolue que la clérodine, et "*ent*-clérodanes" celles qui possédaient la stéréochimie énantiomère. Toutefois, en 1979[3], Donald Rogers et Steven Ley proposaient une nouvelle étude de la structure de la clérodine qui révéla qu'une malencontreuse erreur avait été commise dans les calculs réalisés précédemment lors de la diffraction des rayons X. En effet, la structure de la clérodine réelle correspondait à l'énantiomère de celle qui avait été publiée ! Cela a évidemment entrainé pas mal de confusion, et pour rappeler cette histoire, tout en corrigeant le tir, il fut décidé de renommer "*néo*-clérodanes" toutes les molécules qui avaient la même structure que la clérodine révisée, et "*ent-néo*-clérodanes" les molécules de stéréochimie absolue inverse. La Figure 7 présente un exemple de deux clérodanes de stéréochimie absolue inverse: la fameuse clérodine **33** ainsi que la clérocidine **44**, isolé du champignon *Oidiodendrum Truncatum*, et qui a fait l'objet d'un développement de voie de synthèse dans notre laboratoire[16]. Précisons encore qu'il y a naturellement bien plus de *néo*-clérodanes que de *ent-néo*-clérodanes.



neo-clérodane
Clérodine **33**

ent-neo-clérodane
Clérocidine **44**

Figure 7

Une autre grande source de confusion a été l'assignation hâtive[17], basée sur des études de dichroïsme circulaire, de la stéréochimie absolue des ajugarines I **45**, II **46** et III **47** (Figure 8), isolées de la plante *Ajuga remota* (typiquement pour ce genre d'étude, le groupement fonctionnel sur le carbone C6 est remplacé par une fonction carbonyle qui permet l'analyse). En effet, les valeurs de dichroïsme circulaire de la clérodine et de l'ajugarine I **45** étant opposée, les auteurs en avaient déduit que les ajugarines possédaient la stéréochimie absolue inverse de la clérodine **33**, et étaient donc à classer dans la catégorie des *ent-néo*-clérodanes.

Finalement, alors que la clérodine et les ajugarines I **45**, II **46** et III **47** ont toutes été retrouvées dans la même plante *Ajuga remota*[18], une étude plus poussée de diffraction des rayons X a montré que la valeur de dichroïsme circulaire inverse n'était pas due à une stéréochimie absolue inverse, mais plus probablement à une différence de conformation entre les décalines des ajugarines I **45**, II **46** et III **47** et celle de la clérodine **33**. En effet, les valeurs de dichroïsme circulaire ne peuvent être comparées que si les conformations spatiales des molécules étudiées sont semblables. C'est ce qu'a définitivement démontré Kato[19] avec une étude de la stéréochimie absolue par rayon X et par dichroïsme circulaire de la clérodine **33**, de la caryoptine **48** et de la 3-épicaryoptine **49** (Figure 8).

Les ajugarines repassaient donc du côté des *néo*-clérodanes. L'affinement des méthodes de détermination de structure (RMN, Rayon X, *etc.*) allait permettre d'éviter ce genre de désagrément au cours des années qui suivirent, durant lesquelles un nombre toujours croissant de *néo*-clérodanes continuaient à être isolé.

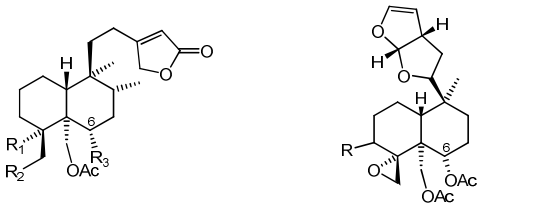


Figure 8

1.5.2 Structure et numérotation des *néo*-clérodanes

Les clérodanes possèdent un squelette décaline comprenant la plus part du temps au moins quatre centres stéréogéniques contigus ayant des stéréochimies relatives variées (Figure 9). La numérotation des carbones et des cycles A et B est communément admise et sera utilisée tout au long de cette dissertation. Les clérodanes sont encore classés entre eux selon que la décaline soit *cis* ou *trans* et selon la position relative des subsistants méthyles (ou comprenant 1 seul carbone) en C_8 et C_9[20].

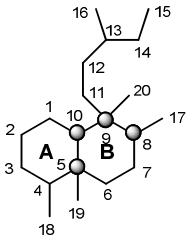


Figure 9. Numérotation des clérodanes

Les clérodanes possédant une décaline *trans* sont de loin les plus nombreux. En effet, trois-quarts d'entre eux exhibent ce type de jonction

de cycle, le quart restant étant pourvu d'une configuration *cis*. Au niveau de la stéréochimie relative entre les méthyles sur les carbones C_8 et C_9, ce sont les composés de type *cis* qui sont les plus abondants. Il y a donc quatre types de squelette clérodane, dénommés comme suit : type TC, TT, CC et CT (Figure 10).

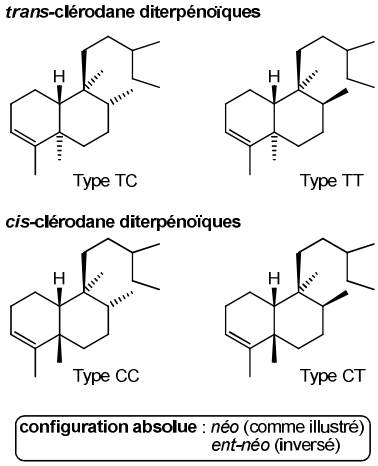


Figure 10. Les différents types de clérodanes

1.6 Biosynthèse des néo-clérodanes

Afin de comprendre d'où provient la diversité structurale des *néo*-clérodanes, il faut se plonger dans les voies de biosynthèse[20,21]. Rappelons-nous que les diterpènes naturels proviennent tous d'une série de réactions enzymatiques au départ du géranylgéranyl pyrophosphate **50**, provenant lui-même de la voie bien connue du mevalonate du métabolisme intermédiaire[22] (Schéma 9. Biosynthèse). La voie proposée est soutenue par

l'isolation de labdanes partiellement réarrangés semblant être des intermédiaires de biosynthèse. Le géranylgéranyl pyrophosphate **50** subit donc une double cyclisation cationique stéréospécifique qui produit le cation labdadiényle **51**, précurseur des labdanes[23]. Ce dernier va ensuite subir divers déplacements d'hydrures et de groupements méthyles. Dans un processus concerté, c'est le méthyle en position 4α qui migre pour donner le noyau *trans*-clérodanes **54**, alors qu'un processus multi-étapes passera par l'intermédiaire **55** et procurera les *cis*-clérodanes **56** avec la migration du méthyle en position 4β.

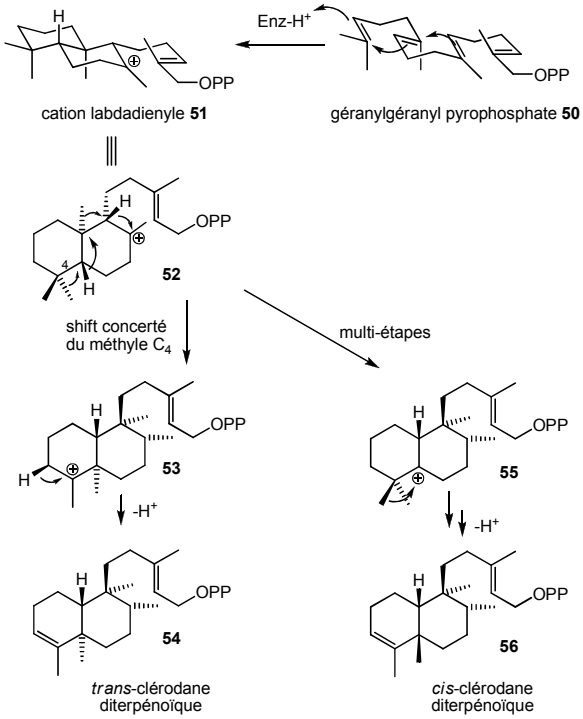


Schéma 9. Biosynthèse

Cette proposition de biosynthèse montre bien que le méthyle en position C8 se retrouve en α après le réarrangement et mène donc logiquement aux clérodanes de type TC et CC. La présence de quelques molécules possédant ce même méthyle en β peut s'expliquer par deux raisons qui sont d'ordre stérique. Tout d'abord, la présence d'une fonction carbonyle sur le carbone C7 est souvent la cause d'une épimérisation par équilibre céto-énol à un moment de la biosynthèse[25b]. Finalement, le passage par un intermédiaire **61** possédant une double liaison C7-C8 peut aussi mener à l'inversion du centre C8 (Schéma 10).

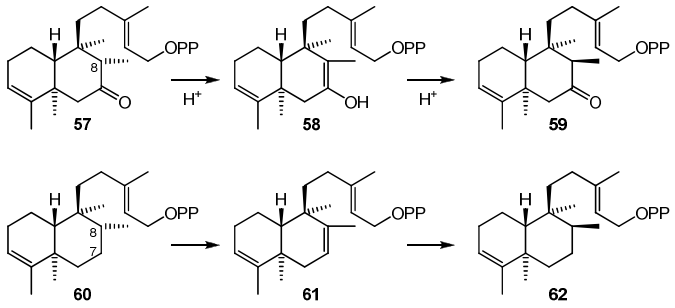


Schéma 10. Inversion de la fonction méthyle en C8

1.7 Activité anorexigène

Comme expliqué précédemment, les *néo*-clérodanes possèdent toute une gamme d'activités biologiques attrayantes. Parmi elles, c'est l'activité anorexigène qui est la plus commune. On entend par activité anorexigène la capacité qu'a une molécule à couper la faim chez un organisme vivant. Dans le cas des *néo*-clérodanes, ce phénomène est actif

exclusivement chez l'insecte. Des études de relation structure-activité ont été menées, principalement par Enriz[24], de manière à pouvoir quantifier cet effet. Sans rentrer dans les détails, il a déterminé que le substituant furanique sur le carbone C-12, ainsi qu'une cétone α,β-insaturée ou un époxyde sur le carbone C-4, étaient tout deux nécessaires pour assurer cette activité anorexigène. Il a aussi démontré que la distance optimale entre ces deux fonctions devait être de l'ordre de 10 Å pour maximiser l'effet (Figure 11). Les clérodanes qui ne remplissent pas ces conditions ont en effet de très maigres activités. L'absence d'une des deux fonctions ou simplement une légère modification de celles-ci conduit aussi à l'annulation de l'activité anorexigène. Notons que les teuvincentines, sujet de cette dissertation, remplissent ces exigences.

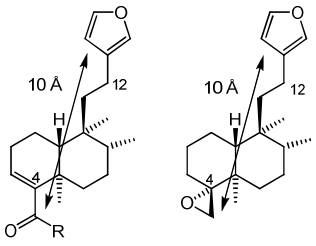


Figure 11

La faculté qu'ont les clérodanes à repousser les insectes sans engendrer la mort de ceux-ci en font des candidats de choix pour la création d'insecticides écologiques. Bien sûr, les limitations que nous connaissons encore quant à leur synthèse rendent aujourd'hui difficile voire impossible leur utilisation immédiate en agriculture. L'élaboration de nouvelles voies de synthèse, plus courtes et plus efficaces, permettra probablement de solutionner à terme ce problème. Cet aspect de la

synthèse totale de produits naturels est bien entendu l'une des motivations de ce travail.

---

(1) Banerjee, H.N. *Science and Culture* **1936**, *2*, 163.

(2) a) Sim, G.A.; Hamor, T.A.; Paul, I.C.; Robertson, J.M. *Proc. Chem. Soc*. **1961***,* 75.

b) Barton, D. H. R.; Cheung, H. T.; Cross, A. D.; Jackman, L. M.; Martin-Smith, M. *J. Chem. Soc.* **1961**, 5061.

(3) Rogers, D.; Ünal, G. G.; Williams, D. J.; Ley, S. V.; Sim. G. A.; Balawant, S. J.; Ravindranath, K.R. *J. C. S. Chem. Comm.* **1979**, 97.

(4) a) Fujita, E.; Nagao, Y.; Node, M. *Heterocycles* **1976**, *5*, 793.

b) Piozzi, F. *Heterocycles* **1981**, *15*, 1489.

c) Piozzi, F.; Rodriguez, B.; Savona, G. *Heterocycles*, **1987**, *25*, 807.

d) Marco, J. L. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1475.

e) Dominguez, G.; de la Torre, M. C.; Rodriguez, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6595.

f) Malakov, P.; de la Torre, M. C.; Rodriguez, B.; Papanov, G. Y. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 10136.

g) Ley, S.V.; Merrit, A. T.; *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 243.

h) Piozzi, F. *Heterocycles* **1994**, *37*, 603.

i) Rodriguez, B.; de la Torre, M. C.; Perales, A.; Malakov, P.; Papanov, G. Y.; Simmonds, M. S. J.; Blaney, W. M. *Tetrahedron* **1994**, *50,* 5451.

j) Piozzi, F.; Bruno, M.; Rosselli, S.; Maggio, A. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1221.

(5) Chinou, I. *Current Medical Chemistry*, **2005**, *12*, 1295.

(6) Eisenreich, W.; Bacher, A.; Arigoni, D. Rohdich, F. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61*, 1401.

(7) Pour des revues très complètes sur les diterpènes et des diterpénoïdes, voir les volumes annuels de : Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1982-2007**.

(8) Bigley, D. B.; Rogers, N. A. J.; Barltrop, J. A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4613.

(9) a) Cocker, J. D.; Halsall, T. G.; Bowers, A. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4259.

b) Cocker, J. D.; Halsall, T. G. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4262.

(10) John, M.; Kronh, J.; Florke, U.; Aust, H. J.; Draeger, S.; Schulz, B. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1218.

(11) Itokawa, H.; Morita, H.; Katiu, L; Takeya, K; Cavalheiro, A. J; Oliveir, R. C. B.; Ishige, M.; Motidome, M. *Planta Med.* **1988**, *54*, 311.

(12) Ulubelen, A.; Topcu G.; Sönmez U. Studies in Natural Products Chemistry, Bioactive Natural Products (part D) (Elsevier Science) **2000**, 23, 591.

(13) Walker, R. P.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1098.

(14) Bohlmann, F.; Zdero, C. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 487.

(15) Yamazaki, S.; Tamura, S.; Marumo, F.; Saito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 359.

(16) a) Wiaux, M.; *Ph. D. Thesis,* Université catholique de Louvain, **2003**.

b) Wasnaire, P.; *Ph. D. Thesis,* Université catholique de Louvain, **2006**.

c) Andersen, N. R.; Lorck, H. O. B.; Rasmussen, P. R. *J. Antibiotics* **1983**, *36*, 753.

d) Andersen, N. R.; Rasmussen, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 465.

e) Andersen, N. R.; Rasmussen, P. R.; Falshaw, C. P.; King, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 469.

(17) Trivedi, G.; Komura, H.; Kubo, I.; Nakanishi, K.; Joshi, B. S. *J. C. S. Chem. Comm.* **1979**, 885.

(18) Kubo, I.; Kido, M.; Fukuyama, Y. *J. C. S. Chem. Comm.* **1980**, 897.

(19) Morita, M.; Kojima, Y.; Kato, N.; Miwa, K.; Tanaka, I.; Yamane, T.; Ashida, T. *Tetrahedron lett.* **1983**, *24*, 5631.

(20) Tokoroyama, T. *Synthesis*, **2000**, *5*, 611.

(21) a) Ley, S.V.; Merrit, A. T.; *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 243.

b) Nakanishi, K.; Goto, T.; Ito, S.; Natori, S.; Nozo, S. *Natural Product Chemistry, Academic Press, New York,* **1974**, *vol.1*.

(22) Voet, D.; Voet, J. G. Biochemistry, third edition, Wiley, **2004**.

(23) Wilson, S. R.; Neubert, L. A. ; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3669.

(24) a) Enriz, R. D.; Baldoni, H. A.; Zamora, M. A.; Jauregui, E. A.; Sosa, M. E.; Tonn, C. E.; Luco, J. M.; Gordaliza, M. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 1384.

b) Enriz, R. D.; Baldoni, H. A.; Jauregui, E. A.; Sosa, M. E.; Tonn, C. E.; Gordaliza, M. *J. Agric. Food Chem.* **1994**, *42*, 2958.

Chapitre 2

Les teuvincentines

2.1 Introduction

Parmi la formidable quantité de *néo*-clérodanes diterpénoïques naturelles se trouvent quelques structures qui ont attiré notre attention. Il s'agit de molécules tricycliques, mais néanmoins classées dans la famille des diterpènes bicycliques, car seule la décaline est entièrement carbonée. Ces composés possèdent une unité *trans*-décaline hautement substituée, connecté au niveau du carbone C9 à une spirolactone ou un spirolactol, portant lui même, comme c'est souvent le cas chez les *néo*-clérodanes, une fonction 3-furyle. Les molécules ayant cette structure particulière sont encore une fois nombreuses et, pour la grande majorité, isolées de la plante *Teucrium* (famille des Labiatae)[4a, b, c, h, j, 12]. Les teuvincentines A **2**, B **3** et C **1**[21a, 25] (Figure 12) ont donc elles-mêmes été isolées par Rodriguez en 1989 du *Teucrium polium* L. subsp. *Vincentinum* (Rouy) D. Wood, un petit arbuste qui pousse dans des zones restreintes du Portugal, et qui possède une activité anorexigène très intéressante. Elles sont isolées par extraction à l'acétone des feuilles du *Teucrium*. Notons que les teuvincentines naturelles se présentent souvent sous la forme de substances amorphes difficiles à purifier et caractériser. Par conséquent elles ont été acétylées pour faciliter leur isolation. La caractérisation peut en effet être rendue laborieuse par la présence simultanée de plusieurs formes en équilibre dans le composé

naturel, par exemple, une forme lactol et une forme ouverte au niveau du spirocycle. Les structures des teuvincentines A **2** et B **3** acétylées ont été prouvées par diffraction des rayons X.

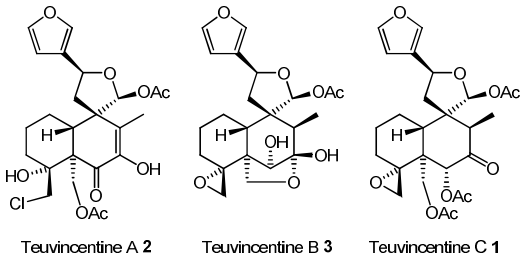


Figure 12

Comme on le voit sur la Figure 12, les teuvincentines B **3** et C **1** appartiennent à la famille des *néo*-clérodanes diterpénoïques de type TT, tel que nous l'avons décrit précédemment. Il s'agit donc d'une exception où le méthyle en C8 est en β (la question ne se pose pas pour la teuvincentine A **2** sur laquelle le méthyle en C8 est porté par un carbone sp^2). Il est cependant intéressant de noter que l'épimère en C8 (méthyle en α) de la teuvincentine C **1** avait aussi été isolé auparavant et est connu sous le nom d'isoeriocephaline **63**[26]. C'est d'ailleurs à partir de ce dernier que la structure de la teuvincentine C **1** a été prouvée. En effet, si l'isoeriocephaline **63** est acétylée et placée en condition basique (DABCO) au reflux du toluène, on observe la formation de la teuvincentine C **1** par épimérisation (Schéma 11).

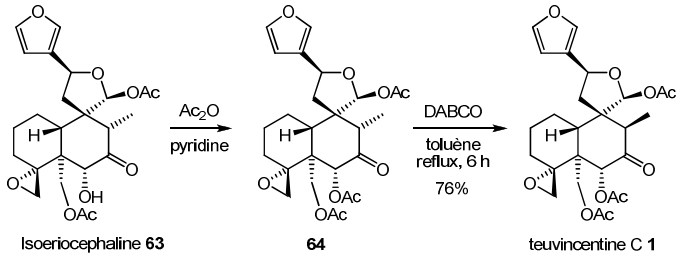


Schéma 11

2.2 Structures apparentées

A notre connaissance, ce type de noyau spirocyclique n'a jamais fait l'objet d'une tentative de synthèse par le passé, ce qui a motivé notre travail. De plus, l'architecture particulière de ce genre de molécules représente véritablement un challenge au niveau de sa synthèse. Finalement, de très faibles variations dans la voie de synthèse devraient nous permettre d'atteindre un spectre bien plus large de molécules. La méthodologie que nous allons développer permettra en effet de synthétiser bien d'autres analogues des teuvincentines, comme par exemple l'isoeriocephaline **63**[26] issue de *Teucrium lanigerum*, l'isopicropoline **65**[4b] et la teupoline I **68**[4b,27] (dont le 3-furane se retrouve dans la configuration opposée) provenant de *Teucrium polium*, la picropolinone **66**[4b, 28] et la capitatine **67**[29] du *Teucrium capitatum*, et la teucrine E **69**[4b, 30] isolé de *Teucrium fruticans*, pour ne citer qu'elles (Figure 13). En effet, les spécimens ne manquent pas et on trouvera par exemple jusqu'à soixante-sept structures tricycliques comme celles-là dans une seule

revue[4b]. Et elles sont nombreuses dans ce domaine ! Notons encore que ce n'est bien évidemment pas un hasard que de retrouver toutes ces molécules dans des sous-espèces du *Teucrium*.

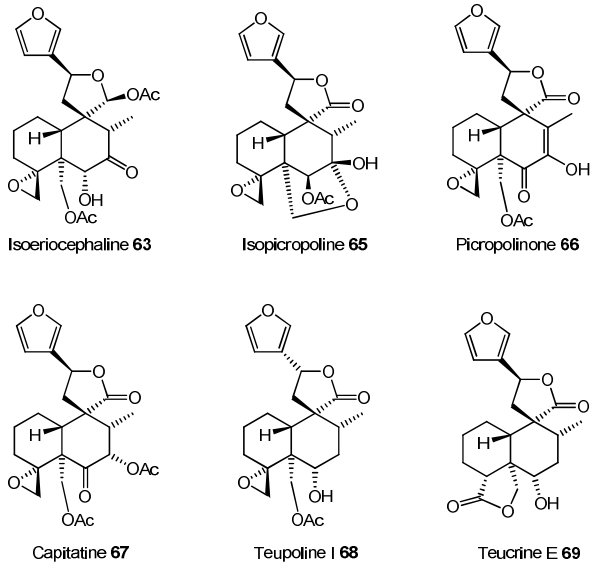


Figure 13

(25) a) Carreiras, M. C.; Rodriguez, B.; Piozzi, F.; Savona, G.; Torres, M. R.; Perales, A. *Phytochemistry* **1989**, *Vol. 28, No. 5*, 1453.

b) Dominguez, M. J.; Mössner, E.; de la Torre, M. ; Rodriguez, B. *Tetrahedron,* **1998**, *54*, 14377.

(26) Fernandez-Gadea, F.; Rodriguez, B.; Savona, G.; Piozzi, F. *Phytochemistry,* **1984**, *23*, 1113.

(27) Fayos, J.; Fernandez-Gadea, F.; Pascual, C.; Perales, A.; Piozzi, F; Rico, M.; Rodriguez, B.; Savona, G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1789.

(28) Fernandez, P.; Rodriguez, B.; Savona, G.; Piozzi, F. *Phytochemistry,* **1986**, *25*, 181.

(29) Marquez, C.; Rabanal, R. M.; Valverde, S.; Eguren, L.; Perales, A.; Fayos, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5039.

(30) Fernandez-Gadea, F.; Pascual, C.; Rodriguez, B.; Savona, G. *Phytochemistry,* **1983**, *22*, 723.

Chapitre 3

Synthèse de clérodanes

3.1 Introduction

Même si aucune synthèse totale n'a encore été tentée pour reproduire le noyau tricyclique particulier des teuvincentines et de ses analogues, de considérables avancées ont été faites au niveau de la synthèse des clérodanes, avancées qui ont parfois mené à l'assemblage énantiosélectif de quelques uns de ces derniers. Nous proposons ici de décrire les synthèses de *trans*-clérodanes qui nous ont semblé faire preuve d'une certaine forme d'originalité et d'élégance, classées entre-elles selon les modes de construction de l'unité *trans*-décaline. Nous présenterons finalement les travaux antérieurs qui ont été réalisés dans notre laboratoire, plus précisément au niveau de la synthèse de la clérocidine.

Les différents types de synthèse des noyaux clérodanes ont été classés selon les diverses approches qui permettent d'aboutir aux décalines par Tokoroyama[20]. On compte en général trois stratégies d'approche basées sur les réactions clés permettant la formation des centres stéréogéniques contigus des décalines. La première s'appuie sur des réactions diastéréosélectives faites sur des systèmes cycliques rigides (A). La deuxième méthode permet le placement d'un centre chiral par équilibration thermodynamique (B). Cette méthode peut donc être utilisée

à n'importe quel moment pour épimériser un centre, qui est souvent le carbone C-8. Enfin, la troisième méthode repose sur des réactions de cyclisation stéréocontrolées (C), comme par exemple les réactions de Diels-Alder ou Oxy-Cope. Le Schéma 12 présente une vue global des trois approches.

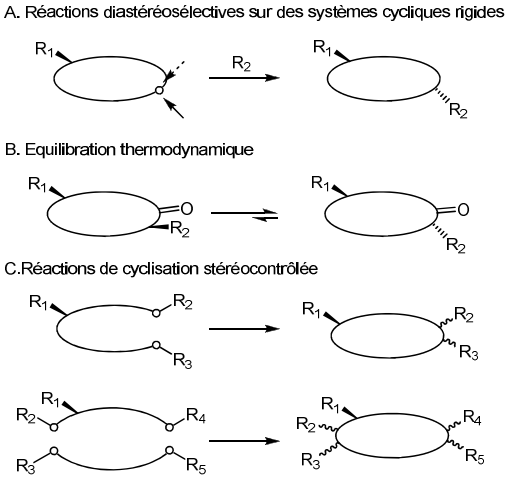


Schéma 12. Méthodes générales pour l'introduction stéréosélective des centres stéréogéniques sur un cycle.

3.2 Réactions diastéréosélectives sur des systèmes cycliques rigides

Ce type d'approche est subdivisé en deux catégories, selon que l'on utilise une décaline déjà construite (type I)[31], comme par exemple la cétone de Wieland-Miescher, ou bien un dérivé du cyclohexane (type II) (Schéma 13). Cette dernière approche est encore elle-même répartie en trois sous-

catégories par rapport à l'ordre de construction des centres stéréogéniques. Premièrement, la formation de la décaline commence par l'établissement des centres stéréogéniques présents à la jonction de cycle (carbone C-5 et C-10), suivi de la construction des centres stéréogéniques du cycle B (principalement en C-8 et C-9) (type II-1). Deuxièmement, un centre stéréogénique sur le cycle B (en C-8 ou en C-9) est préalablement établi et le deuxième est généré à partir d'une réaction diastéréocontrôlée par le premier centre (type II-2). Troisièmement, le dérivé du cyclohexane possède déjà les centres stéréogéniques et est prédestiné à être le cycle B. La décaline est alors construite par une réaction d'annelation (type II-3).

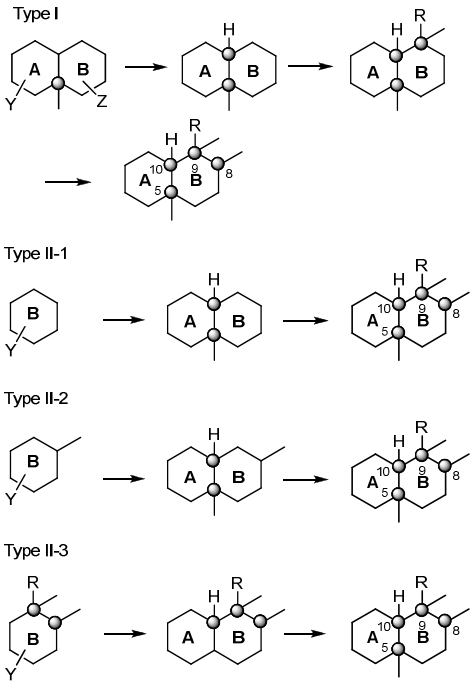
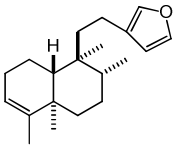


Schéma 13

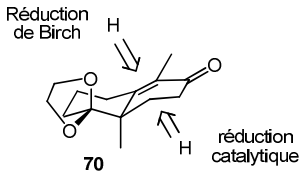
3.2.1 Type I : Synthèses à partir d'une cétone de Wieland-Miescher

3.2.1.1 Synthèse du (±)-annonène



(±)-annonène **87**

Cette synthèse a été réalisée par Kakisawa en 1979[32]. C'est le premier exemple d'une synthèse totale d'un clérodane diterpénoïque. Pour ce faire, les auteurs ont utilisé comme produit de départ la cétone de Wieland-Miescher protégée **70**. Une réduction de Birch forme la *trans*-décaline exclusivement[33], car c'est la forme thermodynamiquement la plus stable. Notons que l'hydrogénation catalytique se fait, elle, par la face la moins encombrée, ce qui est utile pour former le noyau des *cis*-clérodanes (Figure 14).



70

Figure 14

La cétone de Wieland-Miescher **70** subit donc la réduction de Birch pour donner la *trans*-décaline **71**. Cette dernière est traitée avec du cyanure de potassium dans l'acide acétique et la cyanohydrine **72** est déshydratée en présence de chlorure de thionyle dans la pyridine pour donner les deux

nitriles insaturés **73** et **74** en rapport 1:1. Le nitrile **73** est ensuite converti en alcool allylique **76** par réduction avec du Dibal-H et traitement de l'aldéhyde formé **75** avec du borohydrure de sodium dans le méthanol. L'alcool **76** est ultérieurement vinylé sous l'action de l'éthyle vinyle éther en présence d'acétate de mercure (Schéma 14).

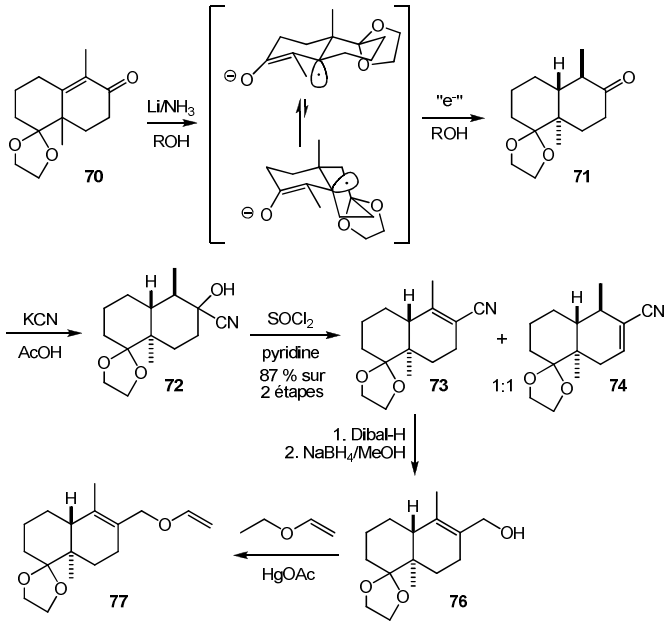


Schéma 14

L'éther vinylique **77** est par après sujet à un réarrangement de Claisen en le chauffant à 200°C dans la décaline. 2 épimères sont obtenus, dont l'un largement majoritaire (rapport 85:15). Ce mélange est dû à la possibilité qu'a le vinyl éther de s'additionner sur la double liaison tétrasubstituée soit par la face α, soit par la face β. L'attaque en α semble défavorisée, car il existe une répulsion stérique entre le méthyle angulaire et le vinyle terminal[34] (Schéma 15). Le composé **78** est donc prédominant et

il sera utilisé comme intermédiaire clé pour poursuivre la synthèse de l'annonène.

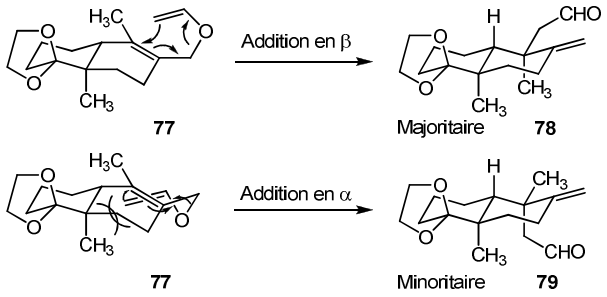


Schéma 15

La réduction de l'aldéhyde **78** est suivie de l'hydrogénation de la double liaison. La réduction n'est hélas pas sélective et conduit à un mélange 1:1 des épimères **81** en C-8. Pour l'instant, ils ne sont pas séparés et la synthèse continue avec la réoxydation de l'alcool **81** en aldéhyde **82** par le PCC et l'addition sur ce dernier du 3-furyl lithium. L'alcool **83** produit est acétylé et retiré réductivement sous l'action du calcium dans l'ammoniac. L'acétal **84** est alors déprotégé en condition acide et les épimères sont séparés. La synthèse se poursuit avec le composé **85** qui possède le méthyle en C-8 en α. La cétone **85** subit alors une méthylènation de Wittig et la double liaison **86** est isomérisée[35] pour donner le (±)-annonène **87** (Schéma 16).

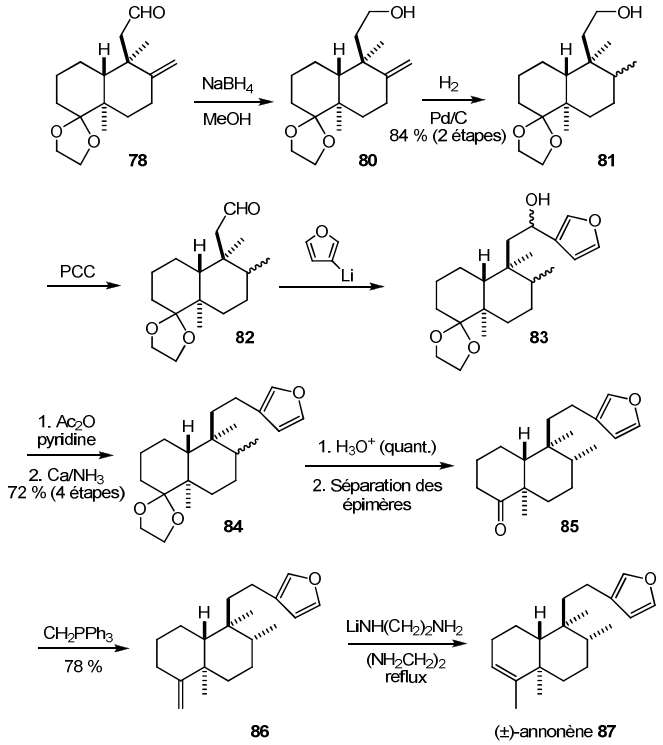


Schéma 16

Le (±)-annonène **87** est isolé avec un rendement global de 10,3 % sur 15 étapes au départ de la cétone de Wieland-Miescher **70**. Les rendements de certaines réactions n'étant pas donnés, le rendement global calculé est plus que probablement surévalué.

Si cette synthèse représente la toute première synthèse totale d'un *néo*-clérodane, elle souffre cependant de plusieurs limitations. La formation des nitriles insaturés, qui produit deux isomères **73** et **74**, ainsi que la réduction non-sélective de **80** pour former le méthyle en C-8, sont de réels problèmes. Par contre, on peut facilement imaginer une amélioration de

cette approche, en utilisant un dérivé de la cétone de Wieland-Miescher optiquement pur. Comme la réduction de Birch est parfaitement contrôlée, on pourrait de ce fait continuer la synthèse pour arriver à l'annonène **87** optiquement enrichi.

3.2.1.2 Synthèse du 16-hydroxycléroda-3,13(14)Z-dièn-15,16-olide

Hagiwara[36] a utilisé un analogue de la cétone de Wieland-Miescher optiquement active (R)-**88** pour commencer la synthèse du 16-hydroxycléroda-3,13(14)*Z*-dièn-15,16-olide **92**, un clérodane isolé de *Acritopappus longifolius* et qui possède une activité antibactérienne. Il a de plus amélioré la sélectivité de la formation du méthyle en C-8, en utilisant une deuxième fois la réduction de Birch pour former **91** avec un rapport 9:1 en faveur de l'isomère α désiré (Schéma 17).

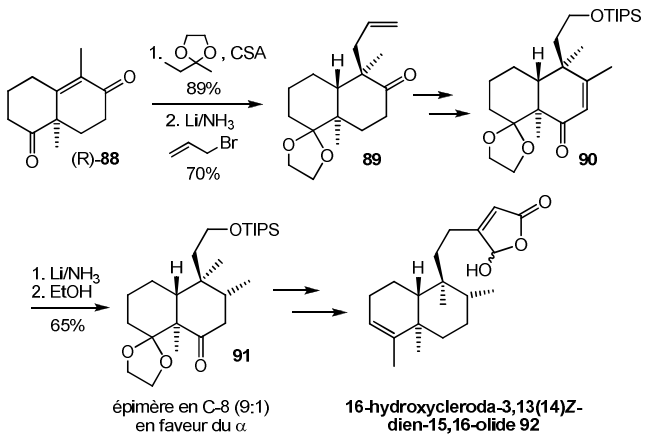


Schéma 17

L'(±)-ajugarine IV[37] **93**, la terpenticine[38] **94**, la clérocidine[39] **44**, la 15-déoxoclérocidine[40] **95**, le (-)-méthyle barbascoate[41] **96**, L'avarol[42] **97** et l'ilimaquinone[43] **98** ont toutes été synthétisées en utilisant des analogues de la cétone de Wieland-Miescher et en employant des voies de synthèse similaires (Figure 15).

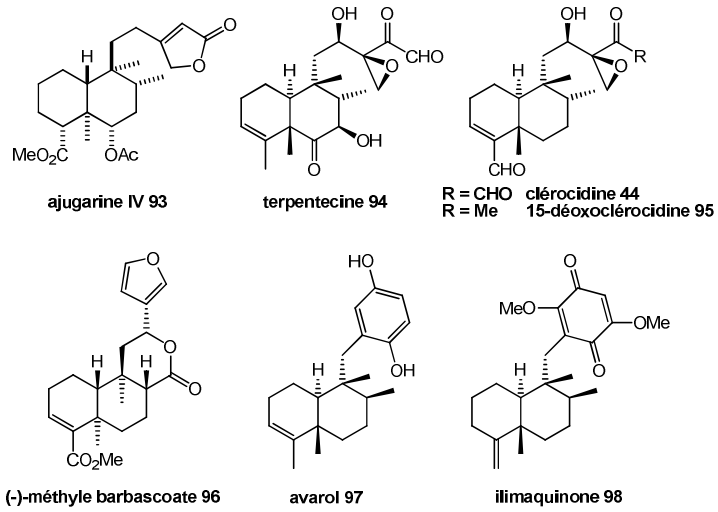
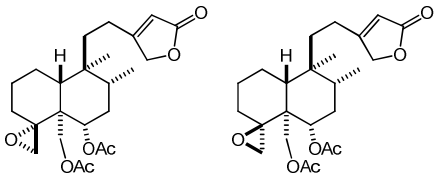


Figure 15

3.2.2 Type II-1 : Synthèses à partir d'un dérivé du cyclohexane où les centres stéréogéniques du cycle B sont placés après la formation de la décaline

3.2.2.1 Synthèse de la (±)-4-épi-ajugarine I



(±)-ajugarin I **45** (±)-4-épi-ajugarin I **121**

De Groot décrit la synthèse totale de la (±)-4-épi-ajugarine I **121** en 1982, au départ du céto-diester **99** et l'éthyle vinyle cétone **100** (Schéma 18)[44]. L'annellation de Robinson, induite par le Triton B **102** (hydroxyde de N,N,N-Triméthyl-benzèneméthanammonium) comme base, produit alors un analogue de la cétone de Wieland-Miescher **101**[45]. La cétone **101** subira encore quelques modifications pour atteindre l'intermédiaire clé **105**, possédant un éther cyclique. Les auteurs postulent que ce tétrahydrofurane servira de groupe protecteur durant le placement des différents substituants sur le cycle B, et qu'il pourra être facilement converti par la suite en double liaison exocyclique et en acétate. Pour ce faire, l'énone **101** est transformée en diénone méthyl éther **103** sous l'action du méthyl orthoester et du trifluoroborane. Cette protection permet ensuite de réduire les deux fonctions esters en alcools. L'énone **104** est récupérée par traitement acide avant d'être chauffée au reflux d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6M pour donner l'intermédiaire clé **105**.

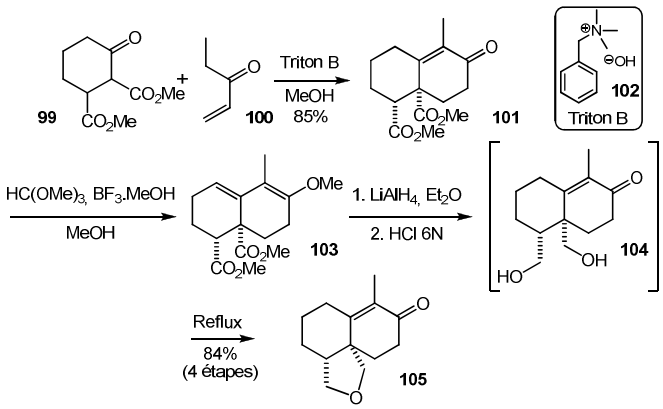


Schéma 18

Pour continuer la synthèse[46], le composé **105** subit une alkylation réductive, avec le lithium dans l'ammoniaque, et l'anion résultant est capturé par du bromure d'allyle comme agent alkylant (Schéma 19). L'addition de méthyle lithium sur la cétone **106** donne les deux alcools isomères **107** et **108**. La déshydratation des deux isomères en présence de $BF_3.Et_2O$ fournit le diène **109**. Ce dernier est ensuite traité par du 9-BBN, et l'organoborane formé est oxydé pour générer le composé **110**[47].

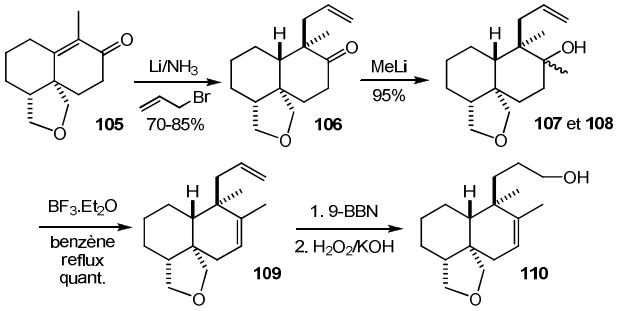


Schéma 19

La suite de la synthèse procède comme suit : l'alcool **110** est oxydé en acide sous l'action du réactif de Jones (CrO_3/H_2SO_4 conc.) et est converti en ester méthylique **111** par addtion de diazométhane. Une deuxième oxydation au CrO_3 permet l'obtention de l'énone **112**. L'hydrogénation catalytique de l'énone **112** résulte en la formation de la cétone **113** où le méthyle en C-8 est placé exclusivement en α pour des raisons d'encombrements stériques provoqués par l'éther cyclique. La réduction de la cétone **113** avec le tri-*tert*-butoxy aluminate de lithium produit un mélange des alcools équatoriaux et axiaux dans un rapport de 4 pour 1. L'acétylation des alcools permet la séparation de **114** et **115**.

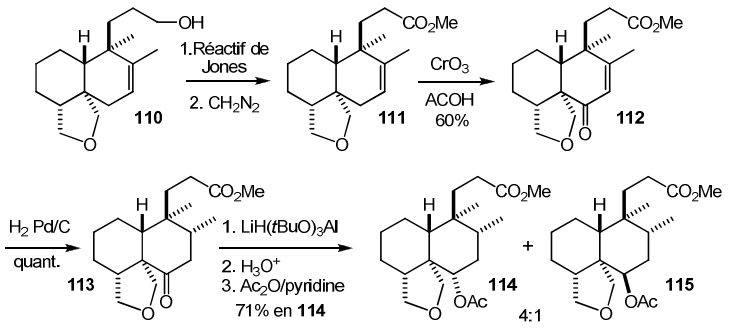


Schéma 20

Le composé **114** est alors soumis au bromure de pyridinium dans l'anhydride acétique résultant dans l'ouverture du cycle tétrahydrofurane et la formation de la double liaison exocyclique **116**. L'hydrolyse complète de la molécule, suivie de la réacétylation sélective des alcools donne l'intermédiaire **117**. L'acide carboxylique est ensuite converti en son sel de potassium et mis à réagir avec le chlorure d'oxalyle pour donner le chlorure

d'acide **118**. Une réaction de ce dernier avec du diazométhane, suivie de l'hydrolyse de la diazocétone, fournit l'hydroxy cétone **119** (Schéma 21).

Finalement la cétone **119** est, dans un premier temps, traitée par le cétène de triphénylphosphoranylidene pour donner le buténolide **120**. La double liaison exocyclique est alors époxydée par le *m*-CPBA pour donner la (±)-4-épi-ajugarine I **121** comme seul produit.

Dans un deuxième temps, de Groot a essayé de protéger la cétone **119** avec l'acétal de l'éthylène glycol pour déprotéger sélectivement les acétates. La déprotection subséquente de l'acétal **122** fournit le triol **123**. La cétone **123** est alors traitée comme précédemment par le cétène de triphénylphosphoranylidene pour donner le buténolide **124**. La double liaison doit maintenant être époxydée avant que les deux fonctions alcools ne soient réacétylées. Pour ce faire, les auteurs ont aussi essayé une époxydation utilisant le V^{5+} avec le peroxyde de *tert*-butyle[48]. Le succès est malheureusement en demi -teinte, car seules des traces du produit désiré (la (±)-ajugarine I **45**) ont été observées.

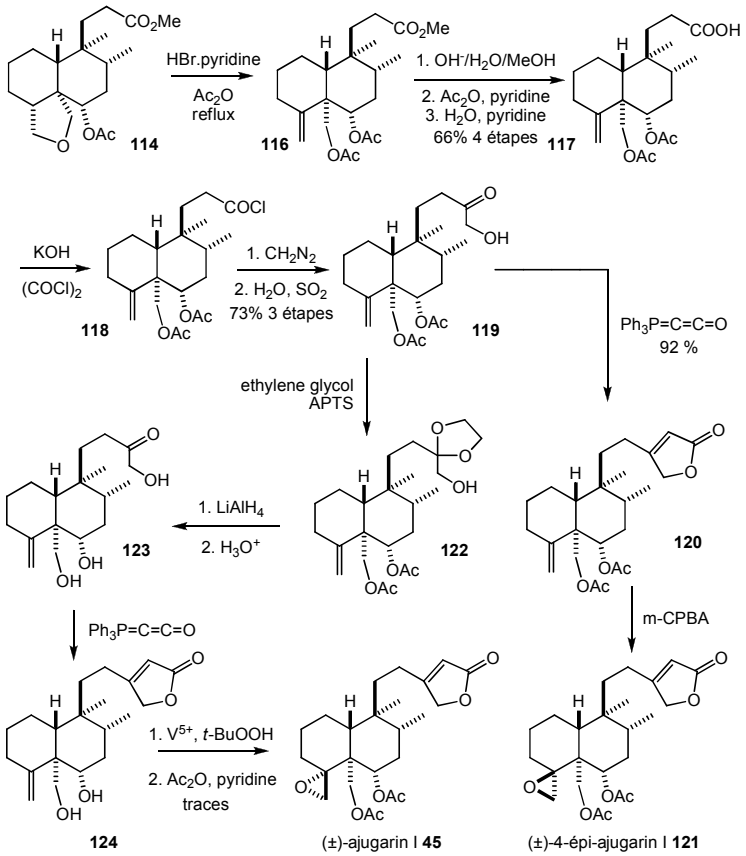
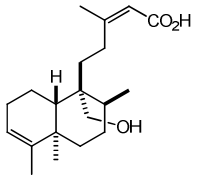


Schéma 21

Comme on le voit, si cette méthode a permis la synthèse de la (±)-4-épi-ajugarine I **121**, elle souffre aussi de plusieurs lacunes. Parmi les points positifs, on notera la formation aisée de la *trans*-décaline ainsi que le placement stéréosélectif du méthyle en C-8. Néanmoins, la synthèse est rallongée par de multiples étapes de protection-déprotection des alcools en C-6 et C-19, et la formation stéréocontrôlée de l'époxyde n'est pas atteinte dans l'épimère désiré. La (±)-4-épi-ajugarine I **121** est obtenue avec un rendement global de 11,2 % sur 22 étapes (probablement surévalué aussi

pour les mêmes raisons que lors de la synthèse du (±)-annonène **87**). De Groot utilisera une voie similaire pour tenter la synthèse de la dihydroclérodine **300**[49], mais utilisera finalement une autre méthodologie pour y parvenir. Cela sera décrit dans un point ultérieur.

3.2.2.2 Synthèse de l'acide (±)-stephalique



acide (±)-stephalique **144**

L'acide (±)-stephalique **144** a été synthétisé en 1989 par Piers[50]. L'approche est présentée comme un deuxième exemple de synthèse de type II-1 car la décaline est formée ici par une méthode assez différente de celle employée dans le cas de la (±)-4-épi-ajugarine I **121**. Nous verrons aussi dans le point suivant qu'une petite modification de cette même méthode permet de l'utiliser pour les synthèses de type II-2.

La méthodologie utilisée est appelée méthode d'annellation du méthylènecyclohexane par les auteurs[51]. La transmétallation du 5-chloro-2-triméthylstannylpent-1-ène[52] **125** par le méthyl lithium à basse température conduit à la formation du 5-chloro-2-lithiopent-1-ène **126**, qui est transformé en une espèce organocuivrée. L'addition conjugée de cette dernière sur la cyclohexénone **127**, suivie de l'alkylation intramoléculaire fournit les bicycles **129** et **130**. Le composé *cis* est majoritaire. Si le mélange

est placé en conditions équilibrantes, le ratio *cis-trans* est inversé, ce qui permet d'obtenir la *trans*-décaline **130** efficacement (Schéma 22).

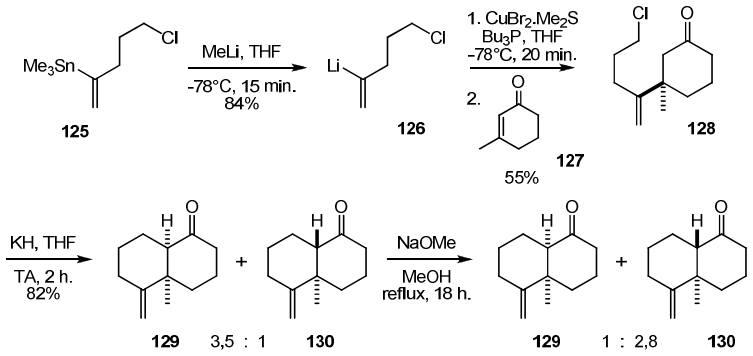


Schéma 22

Par la suite, la cétone **130** est transformée, sous conditions cinétiques, en son triflate d'énol correspondant **131**[53] et ce dernier est converti en nitrile α,β-insaturé **132** par couplage avec du cyanure de lithium en présence de palladium (0) (Schéma 23)[54].

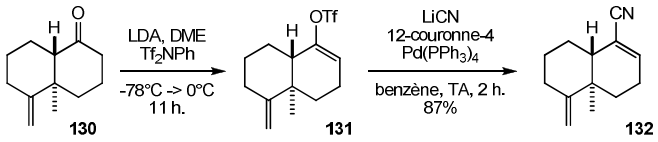


Schéma 23

Le nitrile α,β-insaturé **132** est ensuite réduit sous l'action du Dibal-H pour fournir l'aldéhyde **133**. Un traitement avec le méthyl(cyano)cuprate de lithium (cuprate de Noyori) en présence de chlorure de triméthysilane place le méthyle exclusivement en position axiale, et produit un mélange d'isomères **134** de l'éther d'énol silylé. L'énolate correspondant est formé avec du méthyl lithium dans l'HMPA, et est additionné sur le 3-

chloropropène pour donner le mélange des deux éthers d'énol **135**. La séquence réarrangement de Claisen–réduction sous les conditions de Nozaki[55], est promue par le tri-*iso*-butylaluminium et permet le placement de la chaine allyle en position β de manière très sélective. Notons que sous conditions thermiques, le réarrangement de Claisen n'a conduit qu'à la dégradation du milieu réactionnel. Les auteurs postulent que le réarrangement procède par la migration de la chaine allyle par la face la moins encombrée de la décaline. De cette manière, tout les substituants sont maintenant correctement placés sur le bicycle **136** (Schéma 24).

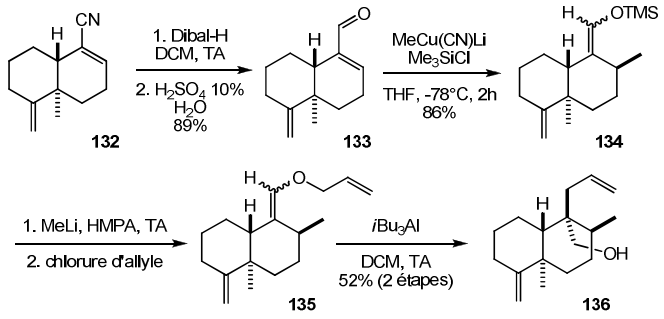


Schéma 24

L'alcool libre **136** est ensuite protégé par une fonction *tert*-butyldiphénylsilyle et la double liaison allylique **137** subit une hydroboration chémosélective. L'alcool produit **138** est oxydé en aldéhyde **139** et ce dernier est converti en un alcène dibromé **140**[56]. La réaction de ce dernier avec 2 équivalents de *n*-butyl lithium produit la triple liaison lithiée, qui est additionné sur le chloroformate de méthyle pour donner l'ester α,β-acétylénique **141**. Le traitement de ce composé avec de l'APTS permet l'isomérisation de la double liaison exocyclique en position endocyclique.

Enfin, du diméthylecuprate de lithium est ajouté sur le produit **142** pour fournir l'ester α,β-insaturé **143** de configuration *Z*. L'ester méthylique est alors hydrolysé et l'éther silylé résiduel est déprotégé sous l'action du TBAF pour donner l'acide (±)-stephalique **144**. Le rendement de la dernière étape est malheureusement très faible (15%). Les auteurs expliquent cela par les difficultés qu'ils ont eu à séparer le produit final d'une légère impureté (Schéma 25).

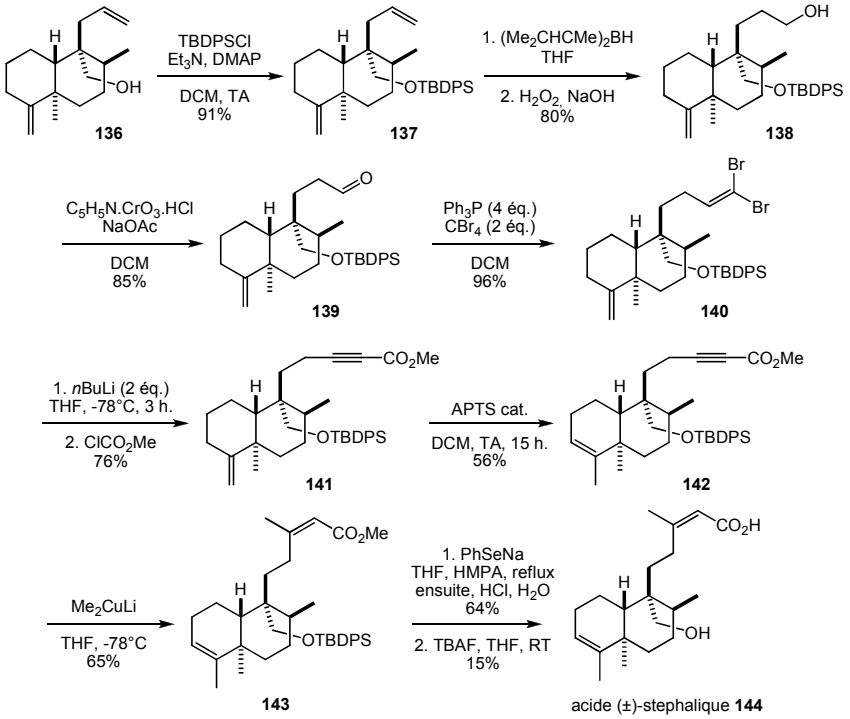
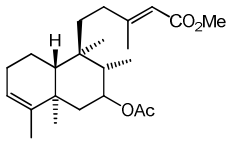


Schéma 25

La synthèse se termine donc avec un rendement global de 0,15% sur 19 étapes (1,0% en omettant la dernière étape). Des modifications de cette méthode seront apportées pour les synthèses du diacétate

d'isolinaridiol **204**, ainsi que celles, énantiosélectives, du kolavenol **224** et de l'agelasine B. Ce sont des synthèses de type II-2, et elles sont donc décrites dans le point 3.2.3.

3.2.2.3 Synthèse du (-)-solidagonate de méthyle



(-)-solidagonate de méthyle 173

Le (-)-solidagonate de méthyle **173** est présent sous sa forme acide dans les racines de *Solidago altissima L*[57]. La synthèse a été décrite par Kato en 1999[58] et utilise le (-)-β-pinène **145** comme source de chiralité, tirant parti du caractère directeur du *gem*-diméthyle cyclobutane. Encore une fois, la *trans*-décaline sera construite, de manière énantiosélective, avant que les substituants du cycle B ne soient placés à leur tour. Pour se faire, le (-)-β-pinène **145** est ozonolysé, et la cétone **146** est séléniée[59]. L'oxydation de **147** permet la formation de l'énone **148** par *syn*-élimination. Un traitement avec du méthyle lithium permet d'effectuer l'addition 1,2 sélectivement (Schéma 26).

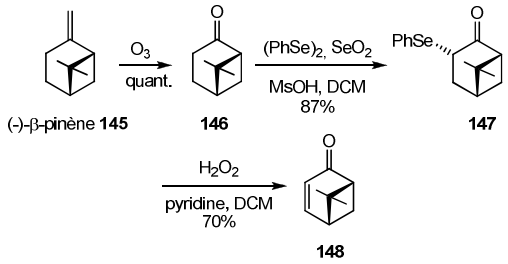


Schéma 26

L'étape suivante est l'étonnant réarrangement oxydatif de Dauben-Michno en présence de chlorochromate de pyridinium[60]. Dans un premier temps, du méthyle lithium est additionné en 1,2 sur la cétone **148**, et l'alcool produit **149** est placé en présence de PCC, qui amorce le réarrangement. Il s'agit en fait d'un réarrangement similaire à celui de Claisen où l'alcool va s'additionner sur le chlorochromate avant de procéder à un réarrangement sigmatropique [3,3]. L'étape finale est l'oxydation en l'énone **152** ((-)-verbénone). Le schéma suivant présente une proposition de mécanisme, plus que probablement simplifié (Schéma 27), en raison du comportement mal connu des espèces chromées. Le mécanisme réel passe sans doute par plusieurs voies réactionnelles mettant en jeu des espèces radicalaires ou cationiques.

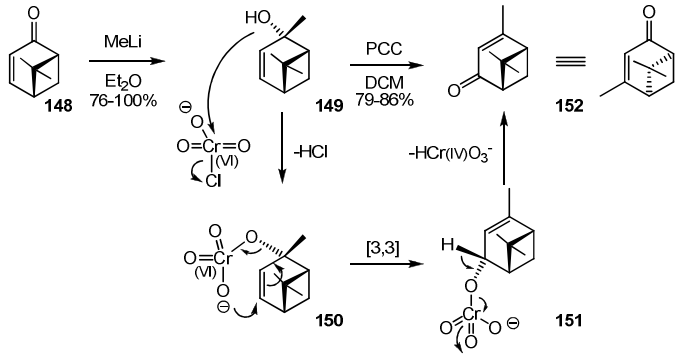


Schéma 27

L'addition conjugée d'un vinyle Grignard en présence d'iodure de cuivre (I) permet de former sélectivement le composé **153**. L'attaque se fait bien évidemment par la face opposée au *gem*-diméthyle cyclobutane. La cétone **153** est ensuite déprotonnée et méthylée en présence de N-méthyl-2-pyrrolidinone. La double liaison **154** subit maintenant une hydroboration, qui conduit à la réduction concomitante de la cétone. L'alcool primaire **155** résultant est sélectivement acétylé. Une oxydation de Swern permet de récupérer la cétone **157** (Schéma 28).

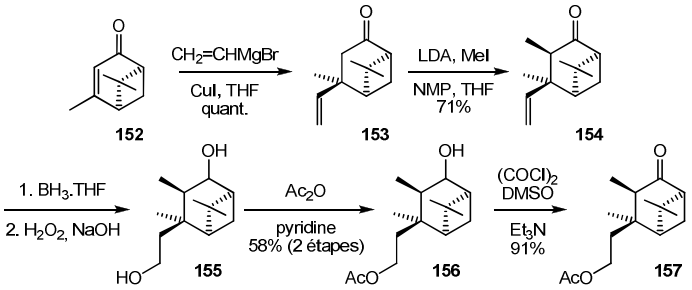


Schéma 28

L'étape suivante est le clivage du cyclobutane avec du $BF_3.OEt_2$ et de l'acétate de Zinc (II) en présence d'anhydride acétique. Si le mécanisme

n'est pas clairement décrit[61], on peut émettre l'hypothèse d'une activation de la fonction cétone **157** suivie de la rupture du cyclobutane, formant ainsi le cation tertiaire qui éliminera pour former la double liaison **158**. L'énolate de bore ainsi généré est quant à lui capturé par l'anhydride acétique. Une hydrolyse avec du K_2CO_3 dans le méthanol permet de récupérer la cétone. La déprotection de l'alcool est aussi observée, ainsi que l'isomérisation du méthyle en α de la cétone. L'alcool primaire est simplement réacétylé pour fournir l'acétoxy cétone **159** qui est elle-même réduite avec l'hydrure de tri-*tert*-butoxyaluminium. La réduction se fait exclusivement par la face la moins encombrée étant donné la taille de l'agent réducteur. L'alcool **160** est ensuite éliminé pour donner l'alcène **161**. L'acétate **161** est hydrolysé et l'alcool ainsi produit est oxydé en aldéhyde **162** dans les conditions de Swern (Schéma 29).

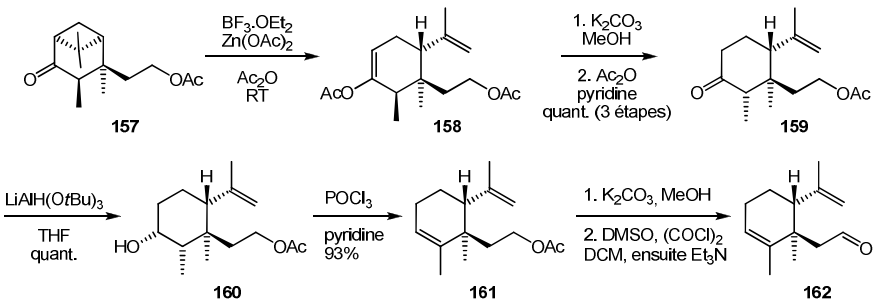


Schéma 29

Nous arrivons enfin à l'étape de cyclisation proprement dite. Les auteurs utilisent pour se faire une réaction ène stéréocontrôlée de type II[62], promue par du chlorure de diéthylaluminium et similaire à une réaction de Prins. Le mécanisme est présenté dans le Schéma 30. L'aluminium coordonne l'aldéhyde **162** et la double liaison s'additionne sur le carbonyle

activé. Comme on le voit, l'aldéhyde **163** adopte déjà une position pseudo-axiale, qui mènera à l'alcool axial **165**, malgré la congestion stérique élevée due aux interactions 1,3-diaxiales avec le méthyle angulaire. Les raisons sont plus que probablement de nature orbitalaire, forçant le système à adopter une conformation où l'angle d'approche de la double liaison sur l'aldéhyde permet effectivement la cyclisation. La perte d'une molécule d'éthane et l'hydrolyse de l'alcoolate d'aluminium génère le bicycle **165**.

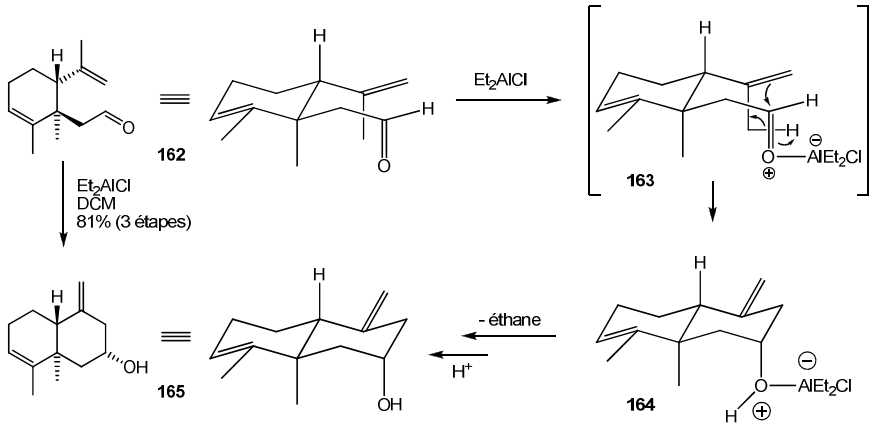


Schéma 30

L'étape suivante, une oxydation de Swern de l'alcool **165**, conduit à une isomérisation partielle de la double liaison exocyclique (endo **167**/exo **166** 4:1). L'énone **167** est alors formée, exclusivement, par traitement au DBU du mélange des deux isomères. Un groupement homoallylique est additionné sélectivement sur l'accepteur de Michael **167**, par la face la moins encombrée, en présence d'iodure de cuivre (I) et de $BF_3.OEt_2$ (sans ce dernier, la réaction est très lente et **167** est retrouvé presque inchangé après 10 heures de réaction). Ensuite, Le méthyle en C-8 est placé sous

conditions cinétiques, ce qui l'oriente en β. Une épimérisation avec du KOH dans le méthanol va permettre de le placer dans la position α désirée. L'oxydation de Wacker de l'oléfine terminale **169** permet d'obtenir la dicétone **170** avec un rendement de 80 %. Une condensation de Horner-Wadsworth-Emmons fournit un mélange 5 pour 1 des esters insaturés *trans* **172** et *cis* **171** respectivement. La cétone présente sur le cycle est stériquement encombrée et la réaction de condensation se fait exclusivement sur la fonction carbonyle située sur la chaine latérale, même si un large excès de phosphonate est utilisé. Notons encore que si le rendement de cette réaction est relativement modeste (43 %), les auteurs peuvent récupérer une bonne partie du réactif **170** non consommé. Finalement, la réduction de la cétone cyclique par du $NaBH_4$, suivie de la protection de l'alcool résultant par un acétate génère le (-)-solidagonate de méthyle **173** (Schéma 31).

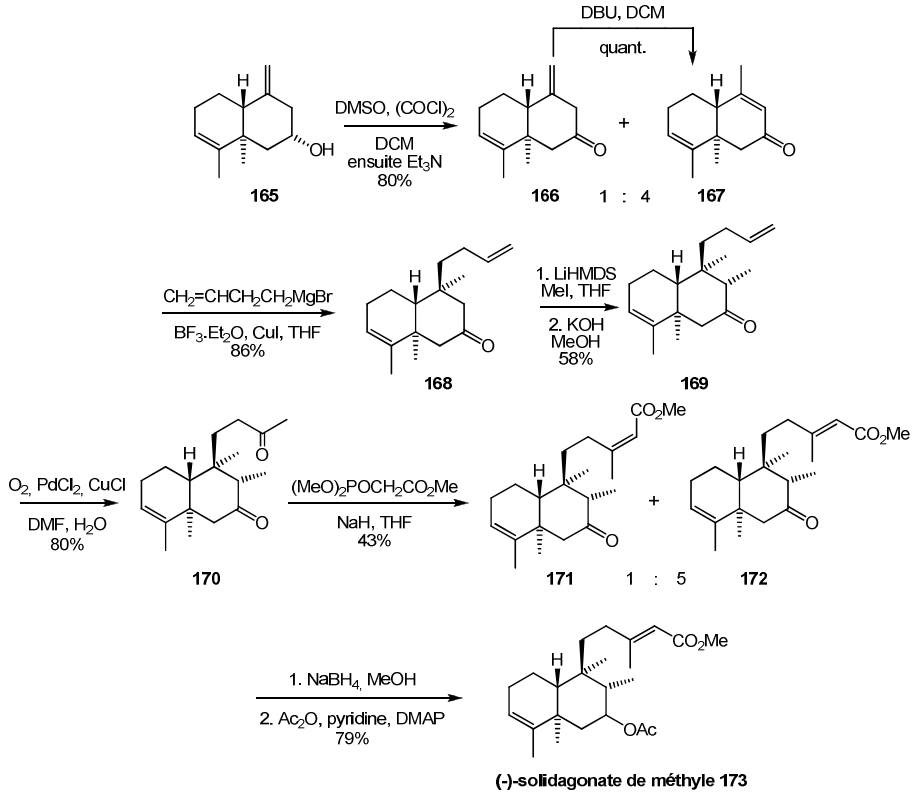
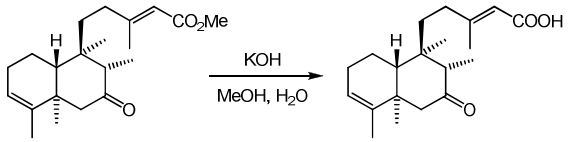


Schéma 31

Pour conclure cette synthèse, on peut remarquer que Kato tire habilement parti de la chiralité du (-)-β-pinène **145** comme seul précurseur optiquement actif pour arriver au (-)-solidagonate de méthyle **173**. De cette manière, la molécule cible est atteinte avec un rendement global de 1,6 % sur 26 étapes. La synthèse a aussi permis d'obtenir l'acide (-)-7-oxokolévanique **174**, isolé des feuilles de *Platychaete aucheri*[63], à partir de l'intermédiaire **172** (Schéma 32).

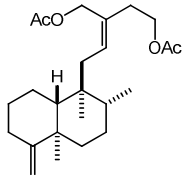


172 **acide (-)-7-oxokolavénique 174**

Schéma 32

3.2.3 Type II-2 : Synthèses à partir d'un dérivé du cyclohexane où les centres stéréogéniques du cycle B sont placés pendant la formation de la décaline

3.2.3.1 Synthèse du diacétate de (±)-isolinaridiol



diacétate de (±)-isolinaridiol **204**

Cette synthèse a une fois de plus été réalisée par Piers, en 1988[64]. Le diacétate d'isolinaridiol **204** a été isolé de *Linaria saxatilis* et possède un noyau *néo*-clérodane de type TC. La construction de la décaline s'effectue après que le méthyle en C-8 soit déjà placé sur le cycle B[65]. Les auteurs débutent donc leur approche avec la cyclohexénone **127**, qu'ils avaient déjà utilisé lors de la synthèse de l'acide (±)-stephalique **144**. La cyclohexénone **127** est d'abord méthylée par déprotonation au LDA et alkylation avec l'iodure de méthyle avant de subir la méthode d'annellation du méthylènecyclohexane décrite précédemment. Cette séquence

d'évènements possède un avantage certain. En effet, lors de l'étape de cyclisation, qui est maintenant couplée à celle d'isomérisation en conditions équilibrantes, le *ratio* entre les bicycles *cis* **179** et *trans* **178** passe à 94 pour 6 en faveur de la *trans*-décaline désirée **178**. De plus, le méthyle en position C-8 isomérise complètement en position α équatoriale (Schéma 33).

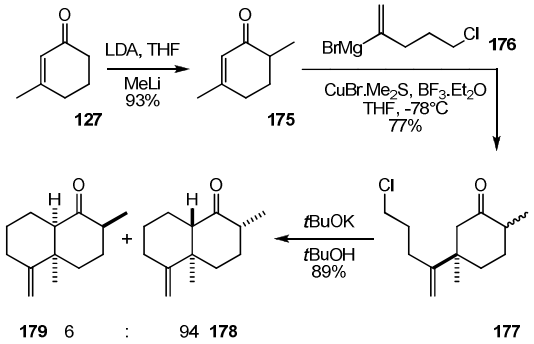


Schéma 33

Le mélange des cétones **178** et **179** est converti en nitrile **181** par le TosMIC **180** (*p*-toluènesulfonylméthyl isonitrile) en présence de *tert*-butanolate de potassium. Le cyanure **181** est isolé sous la forme de deux épimères et dans un rapport α/β de 15:85. Comme on le voit, la *cis*-décaline minoritaire **179** a maintenant entièrement isomérisé en bicycle *trans*. Il est supposé que la *trans*-décaline **178** réagit plus vite que la *cis* avec le TosMIC. Etant donné que cette réaction se déroule dans des conditions équilibrantes, la *cis*-décaline **179** isomérise en *trans*-décaline **178** qui est convertie exclusivement en adduit final *trans*-**181**. Les auteurs utiliseront le mélange d'épimères **181** lors de l'étape suivante. Le mécanisme de cette réaction[66] est assez étonnant et est décrit dans le schéma suivant. La première étape est l'addition de l'anion du TosMIC **180** sur le carbonyle

182. Il en résulte la formation de l'hétérocycle **184**, qui s'ouvre après transfert d'un proton. L'éjection du tosylate, suivie de l'addition d'un *tert*-butanolate sur le cétène-imine forme l'alcoolate **188** qui élimine finalement pour donner **189**. Ce dernier est enfin reprotonné pour fournir le nitrile **190**.

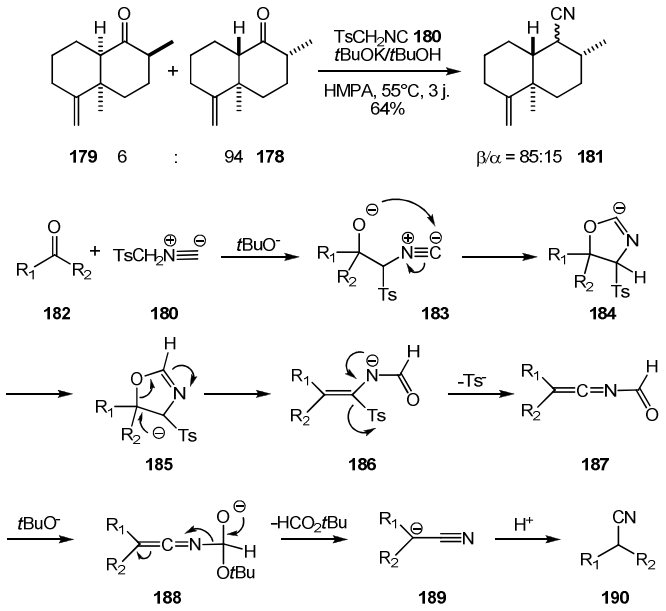


Schéma 34

Le mélange des intermédiaires clés **181** est ensuite alkylé avec l'iodure d'alkyle **191**. Seul le produit **194** est obtenu. Celui-ci résulte de l'attaque de l'électrophile par la face la moins encombrée du carbanion, donc du côté opposé au méthyle angulaire. La chaine alkyle se place ainsi exclusivement en β (Schéma 35).

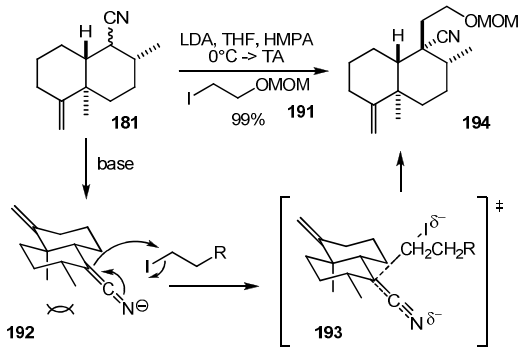


Schéma 35

Afin de complêter la synthèse, le nitrile **194** est réduit en aldéhyde **195**, et ensuite en alcool **196**. Ce dernier est converti en phosphorodiamidate **197**, en utilisant une méthodologie développée par Liu[67], de manière à être réduit en une simple fonction méthyle **198**. Le groupement protecteur MOM est hydrolysé et l'alcool **199** est oxydé en aldéhyde **200** par la réaction de Swern. L'étape suivante consiste en une réaction de Horner-Emmons entre l'aldéhyde **200** et la diméthoxyphosphonyl-γ-butyrolactone **201**. Les auteurs ont étudié la sélectivité *Z:E* de la réaction et en ont conclu qu'ils devraient travailler avec une base forte, dans des conditions dissociantes (KHMDS, éther couronne, tétrahydrofurane), afin de privilégier la formation de la double liaison *Z*. Toutefois, avec l'aldéhyde **200**, ils n'ont obtenu qu'un rapport *Z:E* de 3 pour 1, ce qui est assez faible en comparaison des 99 pour 1 observé dans le cas de l'heptanal et du 3-méthylbutanal. Par chance, les deux isomères sont faciles à séparer et l'intermédiaire **202** est atteint avec 58 % de rendement. Finalement, la réduction au Dibal-H de la butyrolactone et la protection du

diol produit **203** par des acétates permet d'isoler le diacétate de (±)-isolinaridiol **204** (Schéma 36).

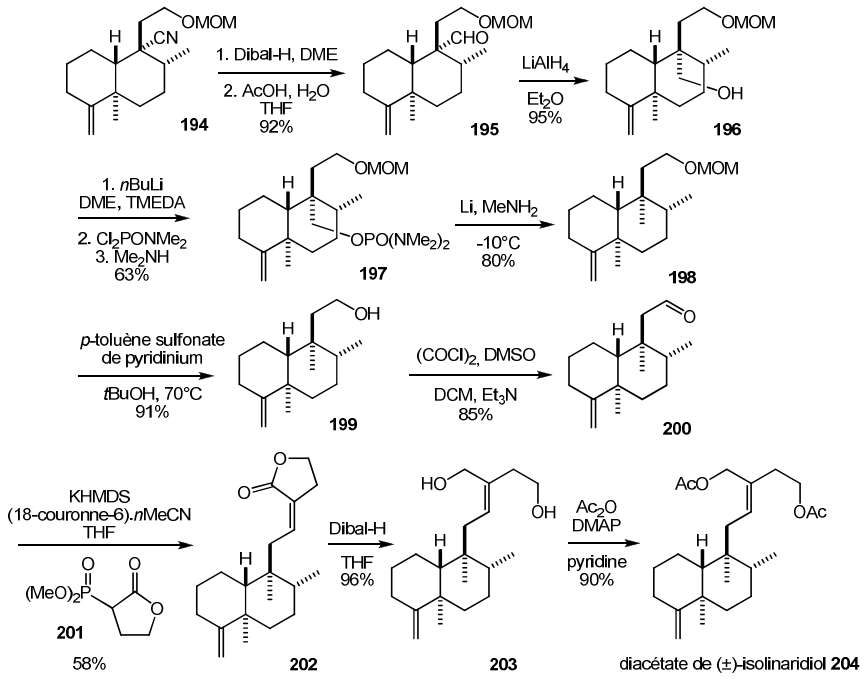
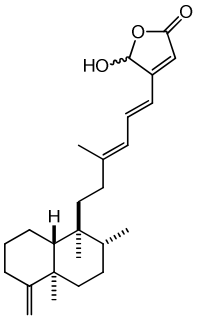


Schéma 36

Piers termine donc la synthèse avec un rendement global de 6,9% sur 14 étapes. Il a aussi synthétisé le (±)-palauolide **205** (Figure 16), un sesterterpène aux propriétés antimicrobiennes, en utilisant exactement la même méthodologie[65a]. Seule la chaine sur le carbone C-9 est différente.

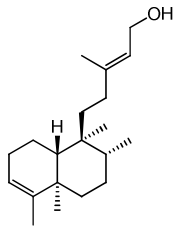


(±)-palauolide 205

Figure 16

On constate ici que le placement des différents centres stéréogéniques se fait de manière aisée et élégante. La seule limitation que la synthèse connaisse encore est le fait qu'elle ne soit pas énantiosélective. C'est probablement pour cela que Piers a continué ses recherches et a développé une méthode assez analogue, mais permettant d'obtenir des clérodanes optiquement actif. Cette approche est explicitée dans le point suivant qui présente la synthèse du kolavenol **224** et similairement de l'agelasine B **225**.

3.2.3.2 Synthèse du (-)-kolavenol

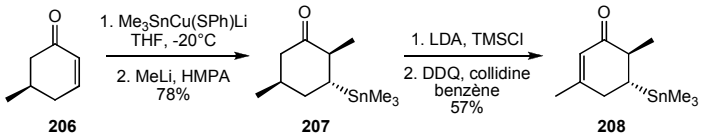


(-)-kolavenol 224

Le kolavenol[68] **224** est un *trans*-clérodane diterpénoïque qui a été isolé de la plante *Hardwickia pinnata*. C'est encore Piers qui en effectue la première synthèse totale, et ce de manière énantiosélective[69]. Dans ce but, il postule que la réaction d'annellation du methylènecyclohexane pourrait être diastéréosélective s'il utilise une méthylcyclohexanone optiquement active. La synthèse commence avec la (*R*)-5-méthylcyclohex-2-énone **206**[70]. De manière à préserver l'intégrité énantiomérique lors de la synthèse, les auteurs décident d'utiliser une méthode de transfert de chiralité basée sur une fonction triméthylstannyle placé sur le carbone qui deviendra le carbone C-7 dans la numérotation des clérodanes. L'avantage de ce dernier est qu'il n'est pas sur un centre épimérisable et qu'il peut facilement être retiré par réduction au lithium dans l'ammoniaque, en présence d'un solvant protique[71].

Le traitement de la (*R*)-5-méthylcyclohex-2-énone **206** avec du (thiophényl)(triméthylstannyl)cuprate de lithium conduit à l'addition en Michaël de l'étain. L'énolate formé est capturé par de l'iodure de méthyle pour donner un seul produit **207**. De manière à pouvoir effectuer l'annellation, l'énone **208** est synthétisée par oxydation au DDQ de l'éther

d'énol silylé correspondant[72] (Schéma 37). L'énone **208** est stable et le méthyle en α de la cétone ne peut pas isomériser, même sous conditions équilibrantes, en raison de la présence de la fonction triméthylstannyle.



206 **207** **208**

Schéma 37

Le processus tandem : addtion de Michaël-annellation est effectué dans des conditions plus ou moins similaires à celles décrites précédemment. Le composé organocuivré **209** est donc addtionné sur **208** et une réaction de Finkelstein permet de convertir le chlorure en iodure **210**. La cyclisation est promue par le LDA pour donner exclusivement la *cis*-décaline **211**. Le composé *trans* n'est pas présent et les auteurs présument que c'est encore une fois à cause du groupement triméthylstannyle qui empêche l'isomérisation, même en conditions équilibrantes. Ce dernier ayant rempli son rôle d'inducteur de chiralité, il peut maintenant être retiré à l'aide de 10 équivalents de lithium dans l'ammoniac. Notons que cette déstannylation conduit aussi à la réduction de la cétone. L'alcool **212** sera donc réoxydé avant de subir l'isomérisation classique qui fournit la *trans*-décaline **214** (Schéma 38).

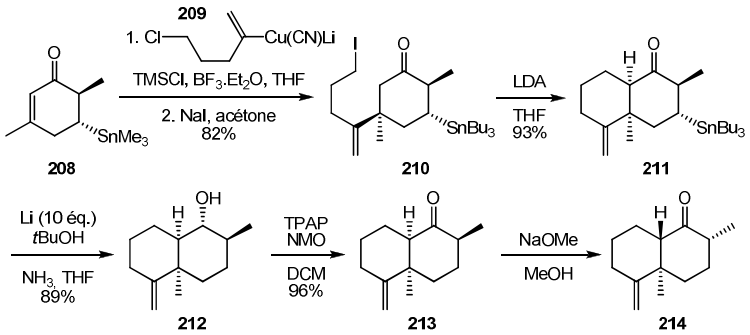


Schéma 38

La suite de la synthèse est encore une fois assez proche de ce que Piers avait déjà décrit pour le diacétate de (±)-isolinaridiol **204** et l'acide (±)-stephalique **144**. La cétone **214** est nitrilée par le TosMIC, sous conditions basiques. Le nitrile **215** est alkylé pour donner **216**. La réduction au Dibal-H de ce dernier forme l'imine qui est hydrolysée en milieu acide pour fournir l'aldéhyde **217**. Une réduction de Wolff-Kishner modifiée (méthode de Huang-Minlon[73]) avec de l'hydrazine et du KOH comme base, permet l'obtention du composé **218**. Cette séquence de réactions améliore considérablement la transformation précédente du nitrile en méthyle. Le groupement MOM est ensuite retiré sous l'action de Me_2BBr dans le dichlorométhane[74], et les auteurs observent que sous ses conditions, il y a déjà apparition, quoiqu'incomplète, de la double liaison endocyclique **220**. Le mélange des deux isomères **219** et **220** est simplement agité en présence d'APTS pour compléter l'isomérisation et donner l'alcool **220**, qui est transformé en son iodure correspondant **221**. Un traitement avec du *tert*-butyle lithium et du $ZnBr_2$ fournit *in situ* le composé organozincique qui est soumis à un couplage de Negishi[75] avec l'iodure de vinyle **222**. La

déprotection au TBAF de l'alcool silylé **223** produit finalement le (-)-kolavenol **224** (Schéma 39).

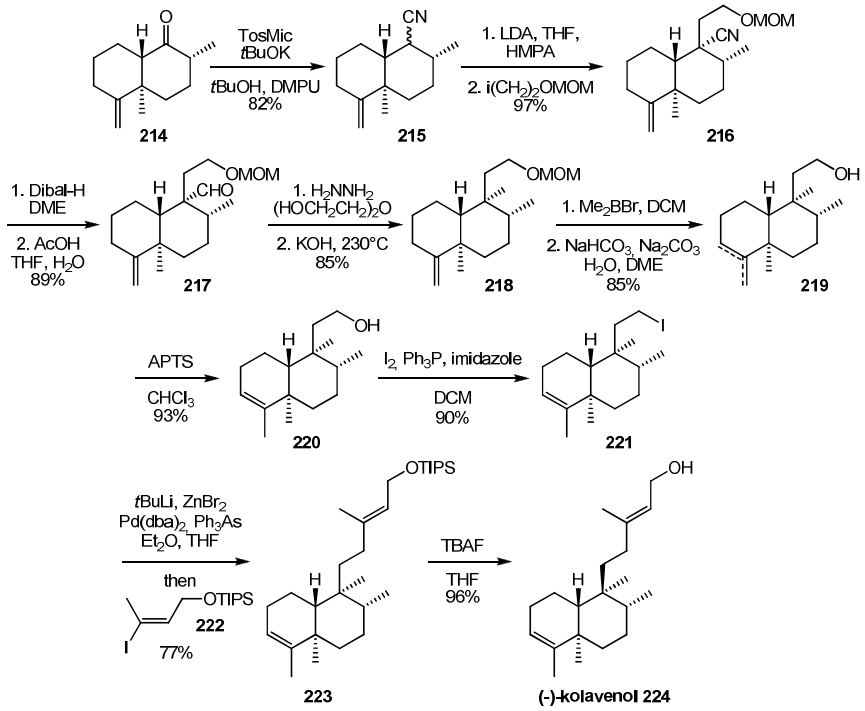


Schéma 39

La synthèse s'effectue donc en 16 étapes avec un rendement global de 9,2%. On notera le choix très judicieux de l'utilisation d'un transfert de chiralité pour parvenir à la préparation énantiosélective du (-)-kolavenol **224**. De plus, certaines étapes ont été améliorées par rapport aux synthèses précédentes, comme par exemple la transformation du nitrile **216** en fonction méthyle **218**. Ajoutons encore que Piers a aussi synthétisé l'agelasine B[76] **225** (Figure 17) qui provient de l'éponge *Agelas nakamurai,*

ainsi que l'agelasine A[77] **226**, un *cis*-clérodane, en utilisant exactement la même voie de synthèse jusqu'à l'intermédiaire **221** et **213** respectivement.

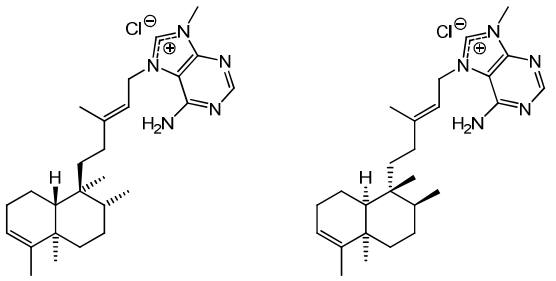
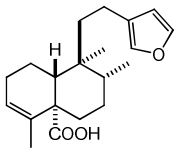


Figure 17

3.2.4 Type II-3 : Synthèses à partir d'un dérivé du cyclohexane où les centres stéréogéniques du cycle B sont placés avant la formation de la décaline

3.2.4.1 Synthèse de l'acide (±)-maingayique



La méthodologie[31] employée par Tokoroyama en 1983 est basée sur une annellation de Robinson modifiée de la cyclohexanone **229**, précurseur du cycle B et portant déjà les substituants des futurs carbones C-8 et C-9 (numérotation des clérodanes). L'octalone intermédiaire **232** est préparée

par une addition conjuguée diastéréosélective du cuprate de vinyle sur la 3,4-diméthylcyclohex-2-énone **227**. L'énolate résultant est alors capté par du formaldéhyde. La sélectivité faciale de l'addition de Michaël est expliquée par les auteurs en tenant compte de la configuration en demi-chaise du radical anion intermédiaire. Le méthyle en C-4 doit se placer en position *pseudo*-axiale pour éviter des interactions $A^{1,2}$ avec le méthyle en C-3 (Figure 18)[78]. L'alcool produit **228** est ensuite mésylé, puis substitué par l'énolate du β-cétoester **230**, en conditions basiques équilibrantes, ce qui provoque l'annellation. Un traitement acide permet ensuite de décarboxyler et de former simultanément l'énone **232** (Schéma 40).

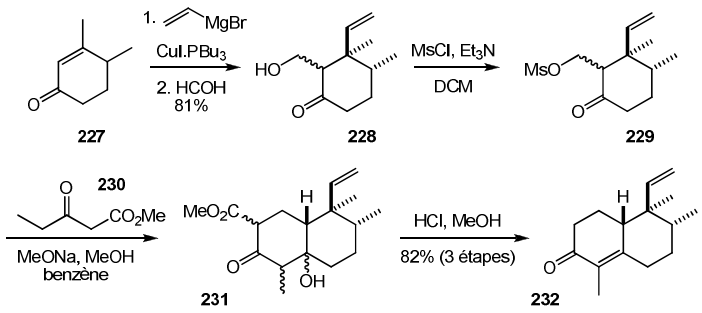


Schéma 40

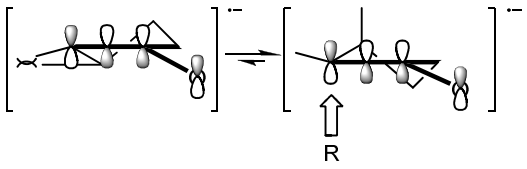


Figure 18

L'octalone **232** possède déjà les centres stéréogéniques corrects en C-8, C-9 et C-10 présents dans la molécule cible. Parmi eux, une fonction vinyle a aussi été prévue de manière à pouvoir greffer la chaine latérale contenant un 3-furyle. L'énone **232** va maintenant subir une hydrocyanation, sous conditions équilibrantes, en utilisant Et_2AlCN. Cette méthode est en effet connue pour donner préférentiellement des *trans*-décalines[79]. Cette réaction peut sembler étrange, car l'addition du cyanure se fait clairement par la face la plus encombrée (la face convexe) de la décaline ! L'explication tient dans le fait que le cyanure n'est pas solvaté dans des solvants aprotiques (benzène, toluène) et il est donc extrêmement petit, ce qui rend possible, au moins partiellement, l'addtion sur la face la plus encombrée. De plus, compte tenu du caractère réversible de la réaction d'addition, l'équilibre tendra à favoriser la décaline *trans* **234**, thermodynamiquement la plus stable. Le méthyle en α de la cétone se place en position équatoriale après protonation de l'énolate. Cette transformation est présentée dans le schéma suivant.

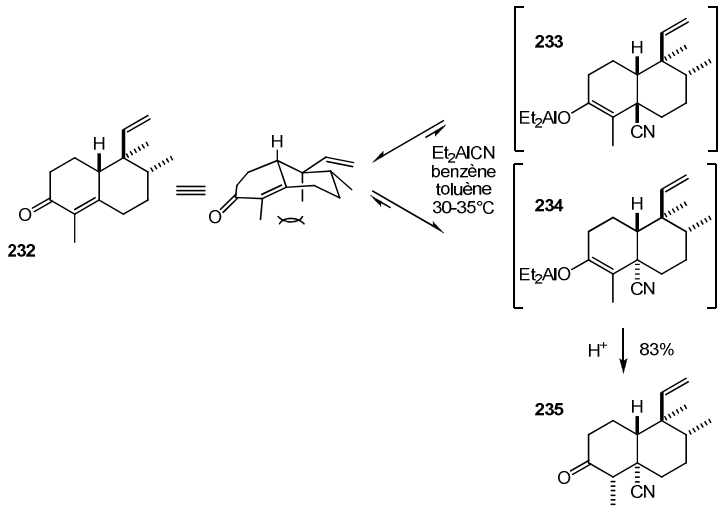


Schéma 41

La suite de la synthèse est assez classique. La cétone **235** est protégée sous la forme d'un acétal **236**, la chaine vinylique subit une hydroboration, et l'alcool produit **237** est oxydé dans les conditions de Swern. Le 3-furyle lithium est ensuite additionné sur l'aldéhyde **238**, et l'alcool résultant **239** est acétylé avant d'être retiré par un traitement au lithium dans l'ammoniac. La cétone **241** est maintenant déprotégée avant d'être réduite par un hydrure encombré (L-selectride) pour s'assurer que la réduction s'exécute par la face la plus accessible. La déshydratation subséquente est aisée et fournit la double liaison **243**. Pour finir la synthèse, le nitrile **243** est réduit en aldéhyde **244** et réoxydé en acide sous l'action du $NaClO_2$[80] pour produire l'acide (±)-maingayique **245** (Schéma 42).

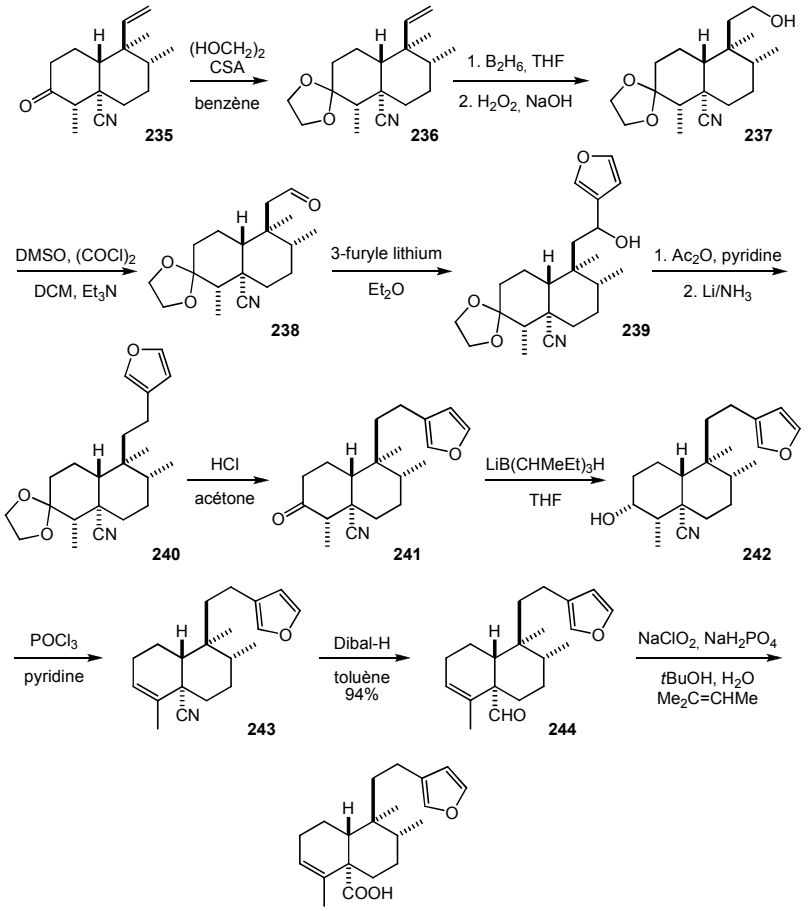
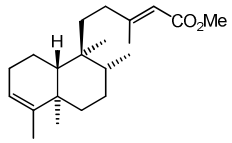


Schéma 42

La synthèse de l'acide (±)-maingayique **245** se termine donc en 16 étapes, et le rendement global n'est pas connu étant donné que le rendement des différentes étapes n'est décrit que partiellement par les auteurs. Quoi qu'il en soit, la voie synthétique est assez élégante, la formation de la *trans*-décaline **235** possédant déjà tout les centres stéréogéniques nécessaires se faisant aisément et de manière

complètement diastéréosélective. Comme on peut le deviner, une synthèse énantiosélective devrait pouvoir être accomplie facilement au départ d'un analogue optiquement actif de la 3,4-diméthylcyclohex-2-énone **227**. C'est encore Tokoroyama qui développera cette méthodologie pour effectuer la synthèse du (-)-kolavenate de méthyle **258**, une molécule similaire au (-)-kolavenol **224**, dont la synthèse a déjà été décrite précédemment (voir le point 3.2.3.2).

3.2.4.2 Synthèse du (-)-kolavenate de méthyle



(-)-kolavenate de méthyle 258

La synthèse[81], très similaire à la précédente, se base sur la génération asymétrique de l'intermédiaire clé **250** optiquement pur. Pour se faire, Tokoroyama va utiliser l'alkylation asymétrique d'Enders basée sur l'utilisation d'une hydrazone chirale dérivée de la proline[82]. Au départ de la cyclohexénone **246**, la (*S*)-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine hydrazone **247** (SAMP-hydrazone) est formée, déprotonnée au LDA et alkylée énantiosélectivement avec le *para*-toluènesulfonate de méthyle pour donner le produit méthylé **248** avec un excès diastéréoisomérique proche de 100% (Schéma 43). Si l'iodure de méthyle est employé comme agent alkylant, la sélectivité chute entre 61 et 75 %ee. L'hydrazone est retirée par traitement avec de l'iodure de méthyle et hydrolyse de l'espèce *N*-

méthylée. Ce sont des conditions douces qui évitent l'énolisation du centre fraichement formé. Après addition 1,2 de méthyle lithium, l'énone chirale **249** va maintenant subir le réarrangement oxydatif de Dauben-Michno, en présence de chlorochromate de pyridinium (voir point 3.2.2.3).

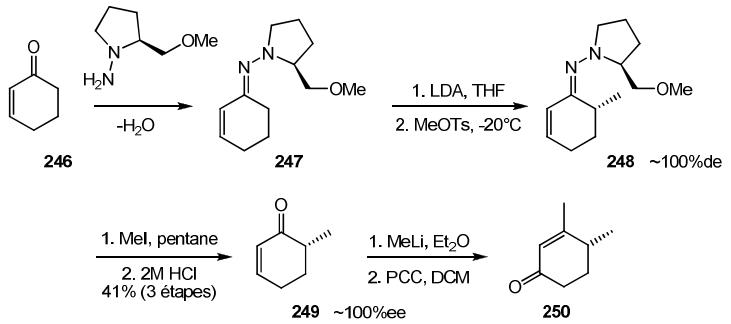


Schéma 43

La suite de la synthèse jusqu'à la décaline **251** (Schéma 44), version énantiomériquement pure de **235**, a aussi déjà été décrite précédemment (point 3.2.4.1).

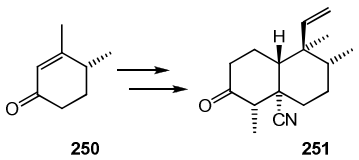


Schéma 44

La cétone **251** est réduite sous l'action du L-Selectride et la double liaison **252** subit une hydroboration. L'alcool primaire **253** est ensuite protégé sélectivement avec un pivalate et l'alcool secondaire est éliminé pour former l'alcène endocyclique **254**. La transformation du nitrile en méthyle **255** se fait de la même manière que décrit précédemment lors de

la synthèse du (-)-kovalenol **224** (voir Schéma 39, point 3.2.3.2). Durant l'opération, le pivalate a aussi été déprotégé. L'alcool primaire **255** est mésylé avant d'être transformé en bromure **256**. L'addition du complexe éthylènediamine-acétylènure de lithium génère ensuite l'alcyne **257**. La conversion en (-)-Kolavenate de méthyle **258** se fait en employant la méthode de carboalumination, catalysée au zirconium et développée par Negishi[83] (Schéma 45).

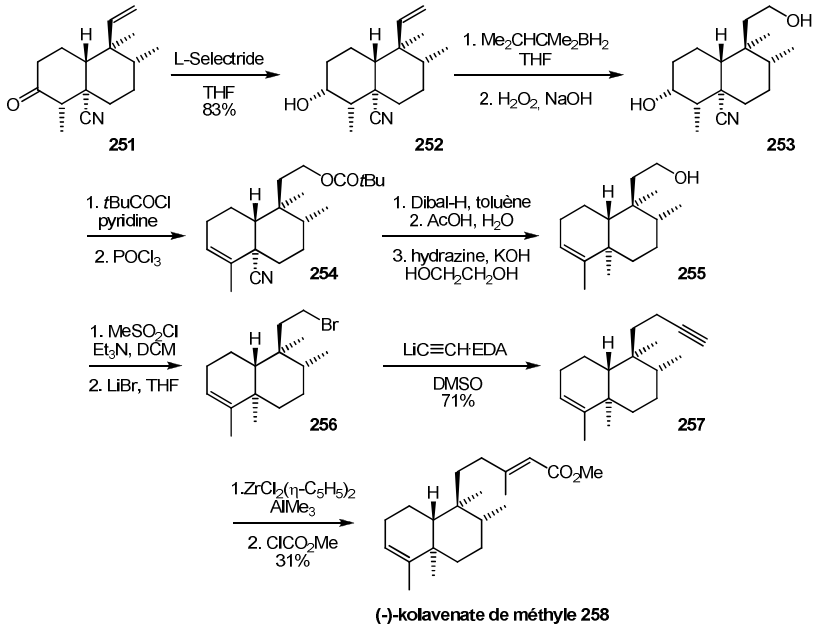
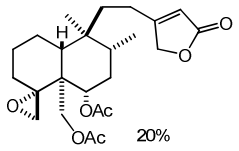


Schéma 45

L'utilisation de la 3-méthylcyclohexénone optiquement active **250** a donc permis, en transposant la méthodologie employée précédemment pour la synthèse de l'acide (±)-maingayique **245**, d'atteindre le (-)-kolavenate de méthyle **258**. La synthèse comprend 19 étapes et les

rendements des différentes transformations semblent assez correctes, sauf peut être pour la dernière étape.

3.2.4.3 Synthèse de la (±)-ajugarine I



ajugarine I 45

Quelques temps après la synthèse de la 4-épi-ajugarine I **121** par de Groot (voir point 3.2.2.1), Steven Ley a développé une nouvelle méthodologie pour parvenir à l'ajugarine I[84] **45**. Initialement, une réaction de Diels-Alder à demande électronique normale entre le diène de Danishefsky **259** et le *E*-2-méthylbut-2-énal **260** est mise en oeuvre. Il obtient, après traitement acide, deux produits majoritaires : l'énone désirée **262** et l'éther méthylique **261**. Ces deux composés sont séparés et **261** est chauffé dans le benzène, en présence d'APTS, de manière à éliminer du méthanol et à former **262**. De cette façon, Ley isole 48 % de la cyclohexénone **262** qui est déjà substituée au niveau des futurs carbones C-8 et C-9. Avant de procéder à l'annellation, l'aldéhyde **262** doit être protégé sous la forme d'un thiocétal **264**. Pour ce faire, les deux fonctions carbonyles sont masquées, et la cétone est déprotégée sélectivement à l'aide de nitrate de thallium (III) dans le méthanol (Schéma 46).

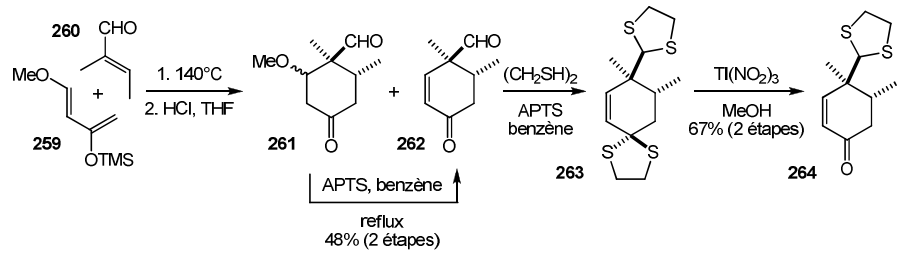


Schéma 46

S'en suit une étape d'annellation au cours de laquelle les auteurs additionnent en Michaël le composé organocuivré **265**, provenant du bromure de but-3-énylmagnésium. Le groupement thiocétal étant particulièrement volumineux, il obstrue complètement la face β de la molécule et l'attaque se fait exclusivement en α. La double liaison **266** subit ensuite une hydroboration et l'alcool généré **267** est directement oxydé en aldéhyde **268**. Une condensation aldol intramoléculaire, en présence d'acide *para*-toluènesulfonique, permet d'obtenir la décalone **269**. La formation de la *trans*-décaline **270** est assurée par l'introduction du cuprate de vinyle par la face la moins encombrée, suivie de la capture de l'énolate intermédiaire par le formaldéhyde (Schéma 47).

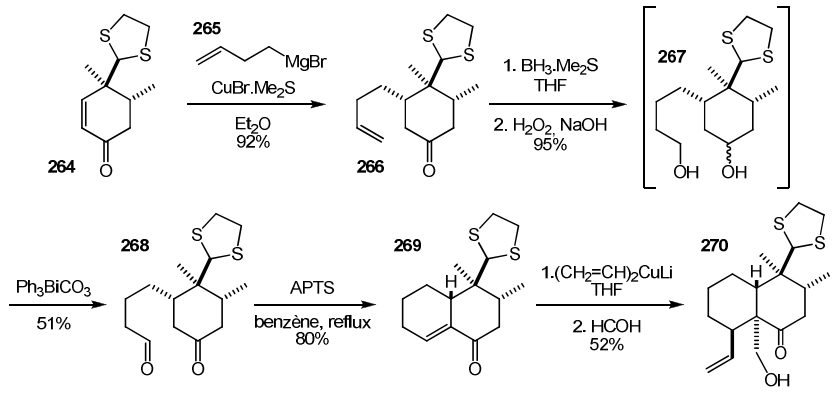


Schéma 47

La cétone **270** est ensuite réduite avec du $LiAlH_4$. Si la réduction est tentée sur le composé **270** directement, les auteurs observent l'addition de l'hydrure par la face α de la molécule, conduisant à la formation de l'alcool axial non désiré. Ley propose que cette sélectivité soit dûe aux propriétés directrices du groupement hydroxyle déjà présent, qui coordonne l'aluminium et force l'attaque de l'hydrure par la face arrière. Cette hypothèse est vérifiée, car si l'alcool primaire **270** est protégé par un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle avant la réduction de la cétone, seul l'alcool équatorial **271** est isolé avec un rendement de 69%. Un "work-up" acide permet de retirer le groupement silylé avant que le diol **271** ne soit protégé sous la forme d'un acétal **272**. Le thiocétal est alors enlevé sous l'action du trifluoroacétate de thallium (III)[85] pour former l'aldéhyde **273**. Prévoyant la future mise en place du groupement buténolide, une fonction sulphone est incorporée par homologation de l'aldéhyde avant que la vinylsulphone **274** ne soit réduite par $LiEt_3BH$ pour fournir l'intermédiaire **275** (Schéma 48).

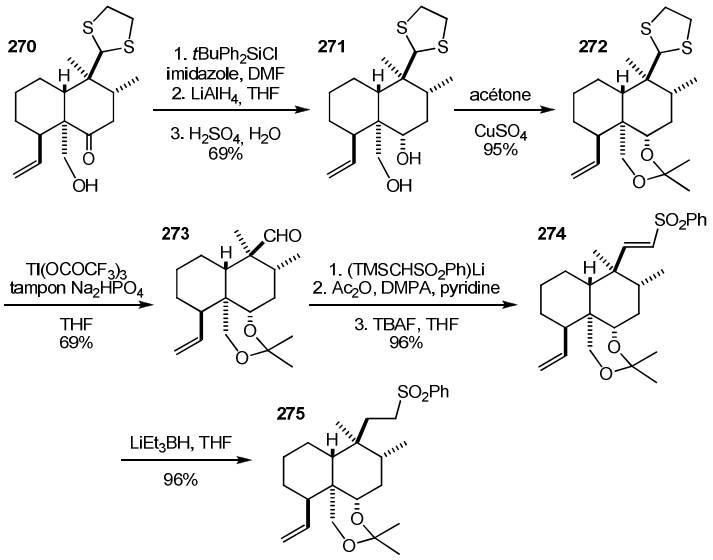


Schéma 48

La synthèse continue par la transformation de la chaine latérale vinyle en fonction *exo*-méthylène. La double liaison de **275** est initialement ozonolysée et l'aldéhyde formé est directement réduit en alcool **276**. La formation du composé organosélénié **277**, précurseur à une réaction de *syn*-élimination, s'effectue à l'aide de *N*-phénylsélénophtalimide en présence de tributylphosphine[86]. L'atome de sélénium est oxydé, encore une fois à l'aide de l'ozone, et le sélénoxyde résultant est éliminé en présence de base pour donner la double liaison *exo*-cyclique de **278**. Ensuite, un traitement au *n*-butyl lithium produit l'anion de la sulphone et l'acétylène **279**, précurseur du buténolide**,** est additionné. Un excès de TBAF permet la déprotection et la cyclisation concomitante pour donner le buténolide **280** avec un rendement global de 45%. La sulphone est alors retirée sous conditions réductrices (amalgame de sodium) et l'acétonide est

déprotégé pour régénérer le diol **281**. Il ne reste désormais plus qu'à époxyder la double liaison *exo*-cyclique et acétyler le diol. L'époxydation, sous l'action du *m*-CPBA, suivie directement par l'acétylation du diol, fournit 20 % de l'ajugarine I **45**, mais aussi 62 % de la 4-*épi*-ajugarine I **121** (Schéma 49).

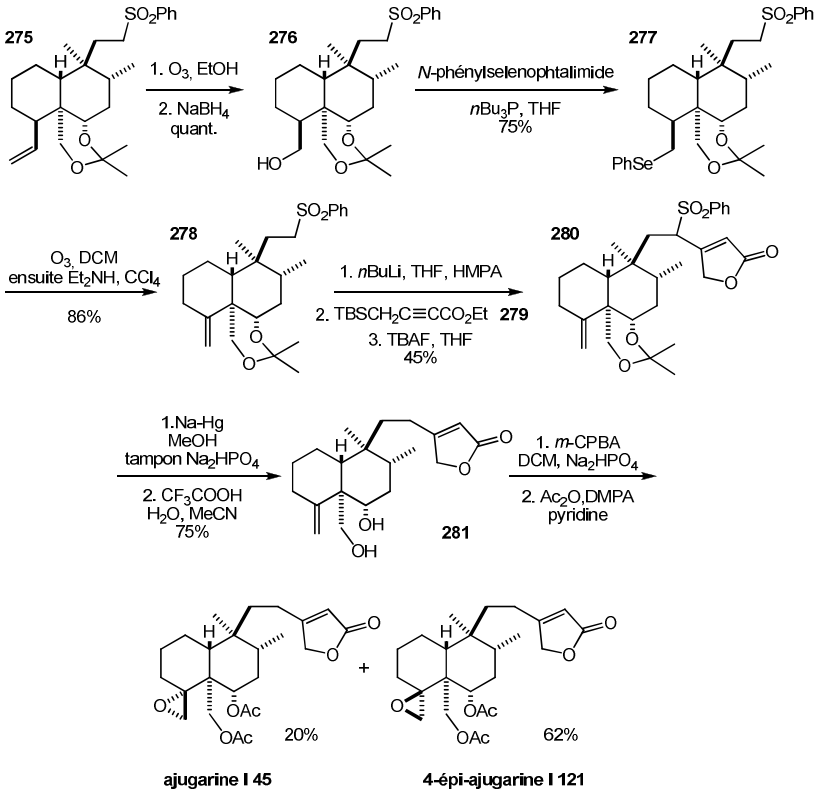


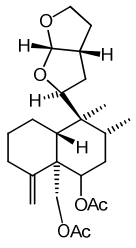
Schéma 49

La synthèse totale s'effectue donc en 22 étapes avec un rendement global de 0,1 % à partir du diène de Danishefsky **259**. Le rendement assez faible s'explique par la linéarité de la séquence, ainsi que par quelques

étapes peu efficientes (réaction de Diels-Alder, incorporation du buténolide, époxydation finale). Toutefois, on notera la très grande diastéréosélectivité de la synthèse (excepté pour la dernière étape), ainsi que la méthode originale qui permet de fixer, dans un premier temps, les centres stéréogéniques du cycle B avant d'amorcer la formation de la décaline. Même si le rendement de la dernière étape n'est pas exceptionnel, cet exemple représente la première synthèse totale de la (±)-ajugarine I **45**, améliorant quelque peu la synthèse précédente de de Groot.

De Groot n'en est pas resté là et il a proposé une synthèse énantiosélective de la lupuline C **300** et de la dihydroclérodine **301** à partir de la (*R*)-(-)-carvone **285**. La méthode de cyclisation est identique à celle développée par Steven Ley dans la synthèse de l'ajugarine I **45**.

3.2.4.4 Synthèse de la lupuline C



lupuline C 300

La lupuline C **300** a été isolée de la plante *Ajuga lupulina*[87]. Elle possède une structure similaire à la clérodine **33** et à la dihydroclérodine **301**, cette dernière a d'ailleurs aussi été synthétisée par de Groot selon une méthodologie identique[88]. La synthèse commence tout d'abord par la

formation du fragment 2-méthoxyhexahydrofuro[2,3-*b*]furane **284** que l'on retrouve comme chaîne latérale portée par le carbone C-9 dans les molécules proches de la clérodine **33**. Notons que si des synthèses asymétriques de ce synthon avaient déjà été développées, elles étaient relativement longues et nécessitaient des étapes de résolution. De Groot utilise plutôt une voie racémique courte (2 étapes seulement) et réalisable sur une échelle multi-gramme[89]. La résolution se fera plus tard, d'une assez jolie manière. Au départ de l'éther d'énol cyclique **282**, une cyclisation radicalaire permet l'obtention de la lactone **283**. La réduction de la lactone, suivie d'une trans-acétalisation permet la génération du synthon **284** (Schéma 50).

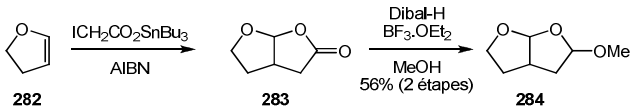


Schéma 50

L'étape suivante est une réaction de Mukayiama entre l'éther d'énol silylé **286**, dérivé de la (*R*)-(-)-carvone **285**, et le synthon **284** catalysée par le perchlorate de trityle ($TrClO_4$) (Schéma 51)[90]. La très haute diastéréosélectivité de la réaction permet de n'obtenir que les deux produits **287** et **288**, sur 8 diastéréoisomères possibles. De plus, le diastéréoisomère désiré **287** peut être séparé très facilement de son binôme par recristallisation de ce dernier, **287** restant en solution. Cette étape conduit donc bien à une résolution cinétique. Au niveau de la diastéréosélectivité de cette réaction, on comprendra aisément que l'approche de l'éther d'énol silylé **286** se fera toujours par la face opposée

au méthyle axial en C-8. Le cation dérivé du 2-méthoxyhexahydrofuro[2,3-*b*]furane **284** s'additionnera ensuite par sa face convexe, de manière à limiter les interactions stériques (Schéma 52). Ainsi, seuls les diastéréoisomères **287** et **288** seront formés.

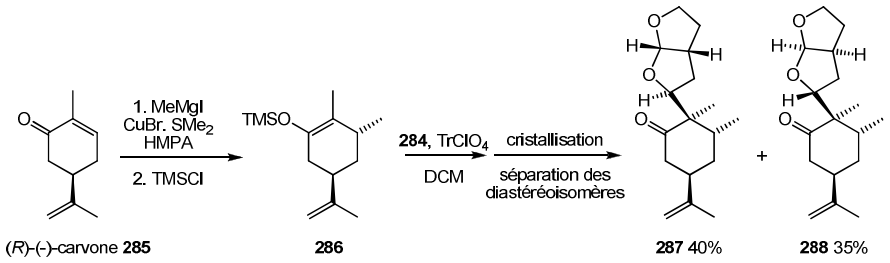


Schéma 51

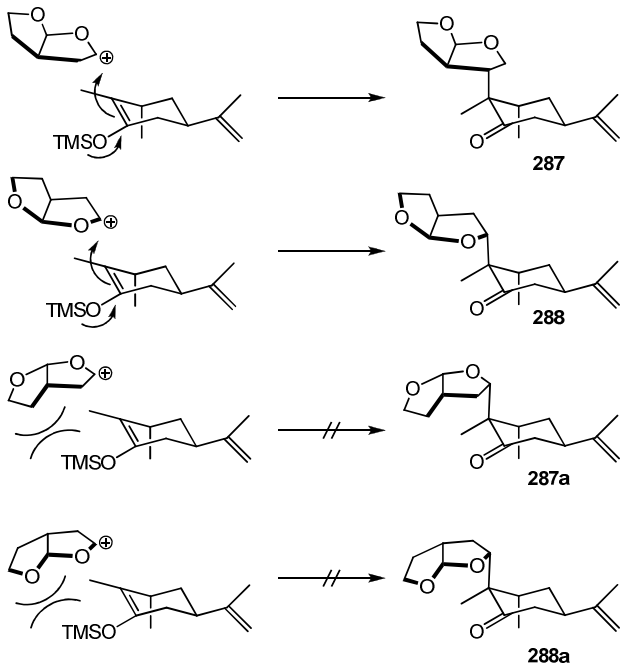


Schéma 52

A ce stade, les auteurs décident de retirer la fonction isoprényle qui a achevé de jouer son rôle de groupement directeur. Pour se faire, ils utilisent les conditions de Schreiber[91], consistant en une ozonolyse, suivie d'un traitement par $Cu(OAc)_2$ et $FeSO_4$. Cette transformation des plus intéressantes fournit l'énone **288** avec 70 % de rendement. Ensuite, le 3-(1,3-dioxolan-2-yl)propyle de lithium **289** est additionné en 1,2 pour donner le mélange d'alcools épimères **290**. Le rendement de cette étape n'est que de 42 %. A cause du caractère basique de **289**, 25% du dérivé déconjugué **291** sont obtenus lors de la réaction d'addition. Le traitement de cette cétone par du méthanolate de sodium permet de récupérer l'énone **288** qui pourra être réengagée dans cette étape. Le mélange des alcools **290** subit ensuite le réarrangement oxydatif de Dauben-Michno[60], vu précédemment lors de la synthèse du (-)-solidagonate de méthyle **173** (point 3.2.2.3). L'hydrogénation catalytique de l'énone **292** permet d'obtenir la cétone **293**. Un traitement acide modéré, avec du *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS), génère l'aldéhyde correspondant qui cyclise pour donner l'énone endocyclique **294**. Cette transformation est similaire à celle décrite par Steven Ley lors de sa synthèse de l'ajugarine I **45** (Schéma 53).

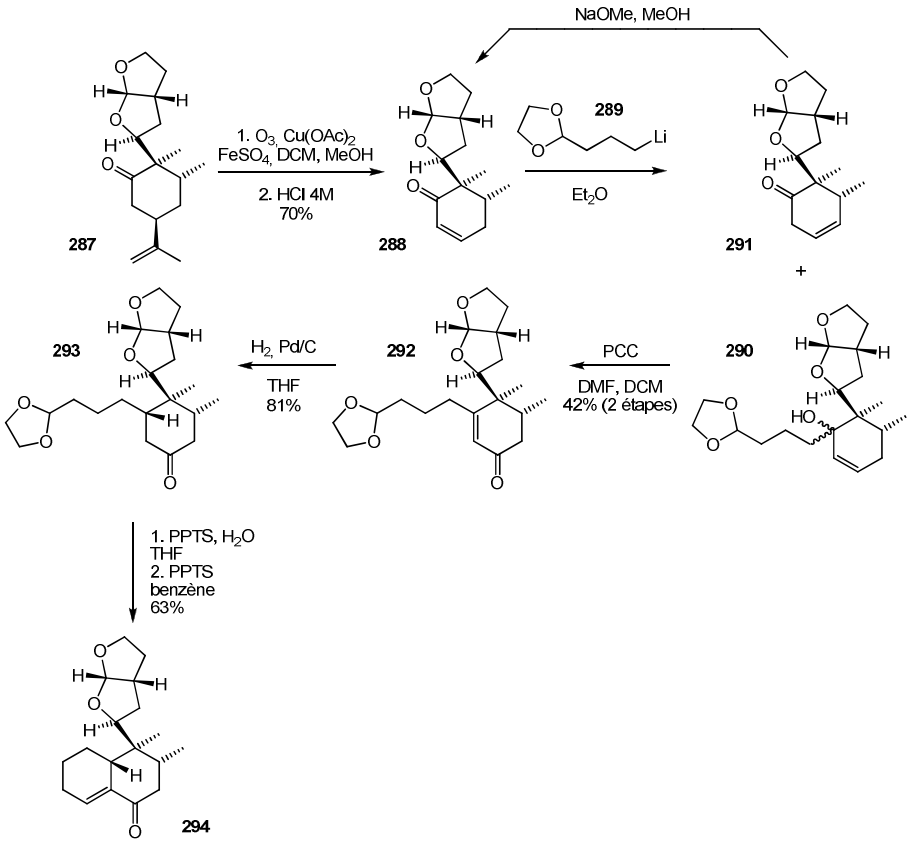


Schéma 53

Toujours selon la méthodologie de Steven Ley, la *trans*-décaline **295** est formée par addition conjuguée de vinyle Grignard, suivie de la capture de l'énolate ainsi généré par du formaldéhyde. L'alcool primaire intermédiaire est protégé par un groupe *tert*-butyldiméthylsilyle. La cétone **295** est réduite sous l'action du $LiAlH_4$. Un traitement acide permet de récupérer le diol, qui est protégé sous la forme d'un acétal **296**. A ce stade, l'ozonolyse de la double liaison, suivie de la réduction de l'aldéhyde intermédiaire, fournit l'alcool primaire correspondant qui est transformé en

xanthate **297**. L'élimination de Chugaev est ensuite réalisée à haute température (reflux du dodécane), et la fonction acétal est retirée en milieu acide pour libérer le diol **299** (Schéma 54).

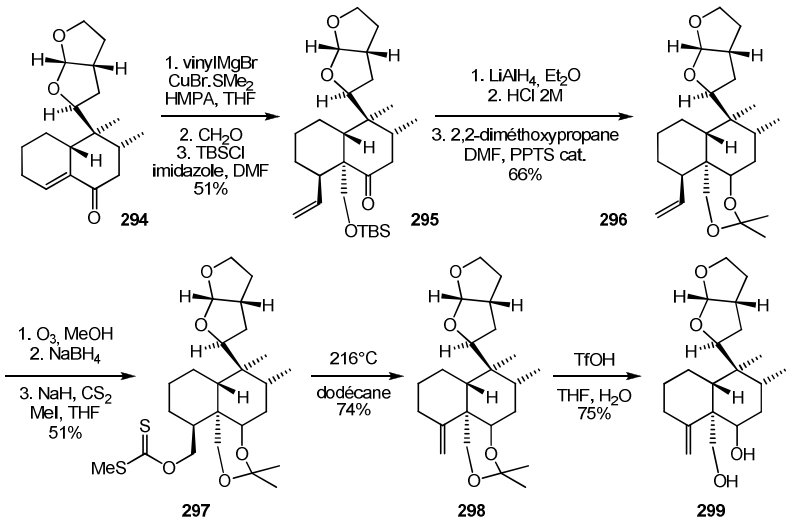


Schéma 54

La synthèse suit ensuite deux chemins divergents, selon que l'on désire atteindre la lupuline C **300** ou la dihydroclérodine **301**. Dans le premier cas, la simple acétylation des alcools permet d'obtenir la lupuline C **300**. Dans le deuxième cas, la double liaison doit être époxydée avant l'acétylation du diol. Seul le *m*-CPBA a permis d'obtenir un mélange 1:1 de la dihydroclérodine **301** et de son épimère en C-4 **302**. Hélas, la sélectivité observée lors de cette étape est généralement très faible (Schéma 55). Ni, l'utilisation de $VO(acac)_2$, ni l'époxydation de Corey sur la cétone résultante de l'ozonolyse de la double liaison exocyclique, n'ont permis d'améliorer ce résultat.

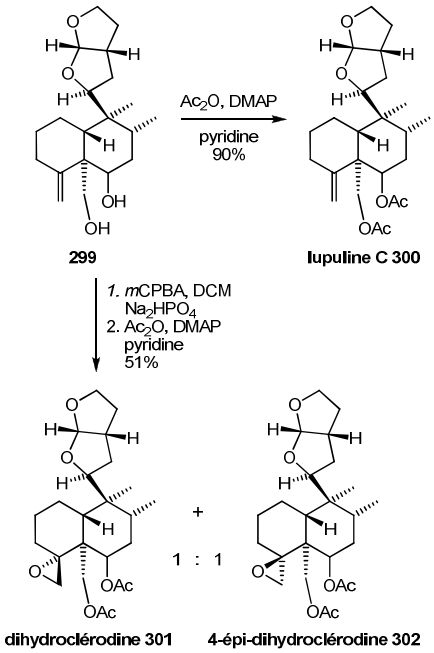
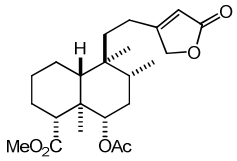


Schéma 55

La synthèse de la lupuline C **300** s'accomplit donc en 17 étapes, avec un rendement global de 0,58 %. Celle de la dihydroclérodine **301** nécessite 18 étapes et procède avec un rendement global de 0,35 %. On retiendra de ces synthèses leurs hautes diastéréosélectivités, ainsi que l'utilisation de la (*R*)-(-)-carvone comme réactif chiral de départ. La méthode de "résolution" du fragment hexahydrofuro[2,3-*b*]furane est, quant à elle, originale et permet d'éviter la synthèse longue et fastidieuse du dérivé optiquement actif du synthon **284**. Dans le cas de la synthèse de la dihydroclérodine **301**, le problème de la mise en place sélective de l'époxyde n'est pas encore résolu. Il semble d'ailleurs qu'à ce jour aucune synthèse n'ait permis sa création de manière totalement contrôlée !

3.2.5 Synthèses où la *trans*-décaline est construite par réaction de Diels-Alder

3.2.5.1 Synthèse de l'ajugarine IV



ajugarine IV 93

L'ajugarine IV **93** a déjà été synthétisée par Kende en 1982[37], en utilisant un chemin synthétique qui emploie la cétone de Wieland-Miescher (voir point 3.2.1). La voie utilisée par Goldsmith[92] et décrite ci-dessous permet la construction de la *trans*-décaline en une étape à partir d'acétoxyméthylbutadiène **303** et de 2,5-diméthylbenzoquinone **304** en présence de $BF_3.OEt_2$ comme acide de Lewis. La cycloaddition de Diels-Alder fournit initialement la décaline *cis*, qui subit une isomérisation dans les conditions équilibrantes de la réaction pour conduire exclusivement à la décaline de jonction *trans* **305**[93]. L'hydrolyse de la fonction acétate engendre la formation concomitante de l'hémiacétal, qui est directement convertit en cétoacétal **306** par traitement acide en présence de méthanol. Une hydrogénation, catalysée par du palladium sur charbon, permet la réduction des deux doubles liaisons pour conduire à la formation de la cétone saturée **307**. On notera que, dans ces conditions, seul le diastéréoisomère α est obtenu, la réduction générant correctement la stéréochimie désirée au nouveau du carbone C-8. Une méthylènation de Wittig forme l'alcène exocyclique **308**. Une source de proton est nécessaire

lors de cette transformation. En effet, dans des conditions aprotiques, seule l'énolisation de la cétone est observée, ce qui conduit, après "work-up", à la formation de la *cis*-décaline. L'oléfine **308** subit ensuite une hydroboration, suivie directement par l'oxydation de l'alcool produit par le complexe CrO_3.pyridine. La stéréochimie du carbone C-9 est placé par réaction de l'énolate de l'aldéhyde **309** avec le bromure d'allyle, avant que l'aldéhyde ne soit, enfin, réduit en méthyle par une réaction de Wolff-Kishner (Schéma 56).

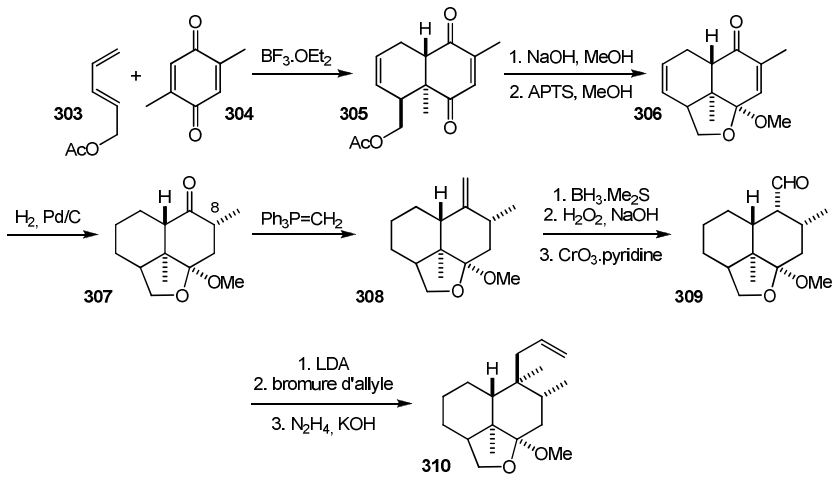


Schéma 56

L'oléfine terminale présente sur la chaine latérale de **310** est ensuite ozonolysée, et l'aldéhyde produit est réduit sous l'action du $LiAlH_4$ pour fournir l'alcool **311**. Ce dernier est mésylé et substitué par le thiophénolate de sodium. Cette opération permettra de placer aisément le buténolide à cette position, plus tard dans la synthèse. Auparavant, l'acétal cyclique **312** est rompu par hydrolyse et réduction de l'aldéhyde masqué

sous sa forme hémiacétal **313**. Cette réduction est hautement stéréosélective, probablement à cause de la coordination de l'agent réducteur à l'alcool primaire, forçant ainsi l'addition de l'hydrure par la face β. Le sulfure **314** est alors oxydé en sulfone **315** par le *m*-CPBA, avant que l'alcool primaire ne soit éliminé pour former l'oléfine exocyclique. L'alcool secondaire est ensuite protégé avec du MOMCl. La double liaison exocyclique **316** peut maintenant subir une hydroboration avec le disiamylborane. Ce réactif, fort encombré, effectue donc l'hydroboration par la face β, la moins congestionnée, plaçant ainsi judicieusement et sélectivement le substituant en C-4 en position α, tel qu'il doit être dans l'ajugarine IV **93**. Cet alcool primaire est directement protégé par un groupement silylé TBS. Le fragment buténolide est placé intelligemment en une seule étape, en additionnant l'anion de la sulfone **317** sur l'accepteur de Michaël **318**. Le sulfoxyde généré *in situ* subit ensuite une *syn*-élimination reformant ainsi l'énone du buténolide **319** (Schéma 57).

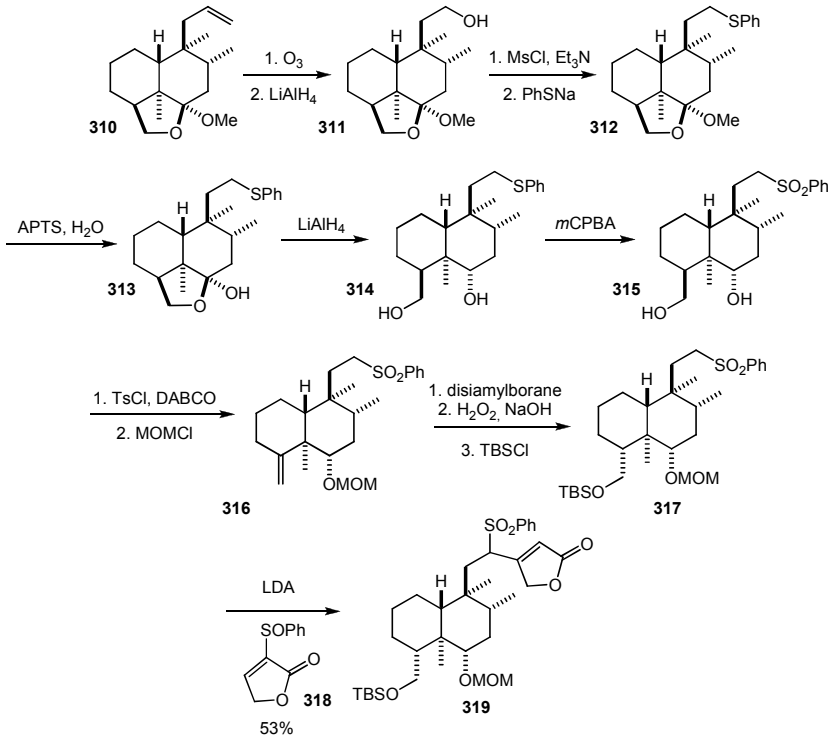


Schéma 57

Le groupement phénylsulfonyle de **319** est à présent retiré par réduction avec un amalgame de sodium/mercure dans le méthanol. Le groupement protecteur TBS est enlevé en conditions acides et l'alcool est oxydé en aldéhyde **321** sous l'action du PDC. A son tour l'alcool secondaire est déprotégé, et acétylé. L'aldéhyde **322** est maintenant oxydé en acide avec du CrO_3 et finalement estérifié pour généré l'ajugarine IV **93** (Schéma 58).

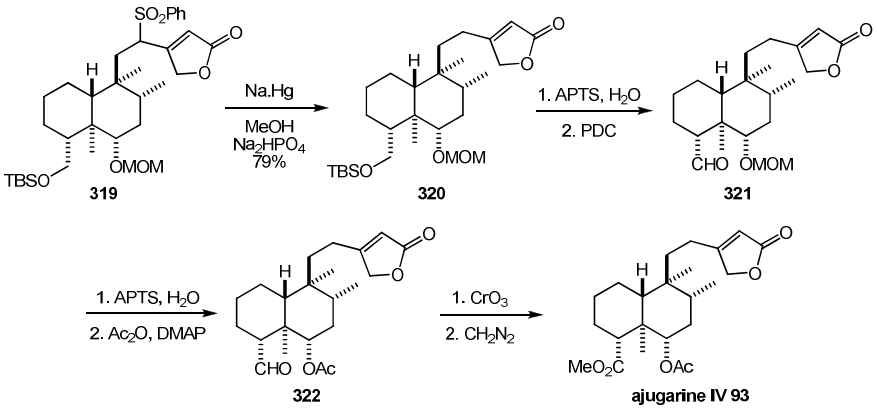
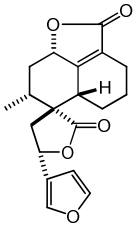


Schéma 58

De cette synthèse, nous retiendrons surtout la mise en place intelligente et sélective de la *trans*-décaline par réaction de Diels-Alder, ainsi que le placement du buténolide de manière assez élégante. L'ajugarine IV **93** est donc obtenue en 28 étapes. Goldsmith a aussi synthétisé l'annonène **87** en utilisant cette méthodologie.

3.2.5.2 Synthèse de la teucvine



teucvine 329

Liu[94] a synthétisé la teucvine **329**, isolée du *Teucrium viscidum*[95], et la 12 *épi*-teucvine **330**[96] en utilisant une méthode similaire. Ces molécules

cibles ne sont pas des *trans*-clérodanes dans la mesure où le carbone C-5 est sp^2 (la nomenclature les désigne en tant que 19-*nor*-clérodanes pour signaler l'absence du méthyle sur le carbone C-19). Nous en parlons brièvement ici car cela représente le seul exemple de synthèse où une spiro-lactone substituée par un 3-furane est atteinte. Une réaction de Diels-Alder entre le diénophile **323** et le *trans*-2,4-pentadiène-1-ol **324** en présence de chlorure de zinc (II) permet l'obtention du bicycle **325** où l'alcool primaire s'est refermé sur l'aldéhyde pour former le lactol. La jonction de cycle est *cis* comme le prédit le mécanisme de la réaction de Diels-Alder. L'acétylation du lactol **325**, suivi de l'addition en Michaël d'un méthyle et l'élimination en conditions basiques du groupement acétal protégé fournit maintenant une *trans*-décaline **326**. Sous ces conditions, l'ester le moins encombré sur le carbone C-9 est aussi hydrolysé sélectivement. L'hydrogénation catalytique de l'oléfine endocyclique de **326** est effectuée et l'oxydation de l'alcool primaire par le réactif de Jones (CrO_3, H_2SO_4 aq. dans l'acétone) permet la formation de l'acide. Ensuite, la mise en conditions acides induit la formation de l'énol de la cétone, qui pourra cycliser en lactone sur l'acide. Une isomérisation spontanée de la double liaison génère le tricycle **327**. L'aldéhyde **328** est formé par transformation de l'acide restant en chlorure d'acide et réduction immédiate par un équivalent d'hydrure de tri-*tert*-butylaluminate de lithium. Enfin, l'anion lithié du 3-bromofurane est additionné sur l'aldéhyde **328** et la mise en conditions basiques permet la lactonisation finale engendrant la formation de la teucvine **329** et de la 12-*épi*-teucvine **330** dans un rapport 1:3 (Schéma 59).

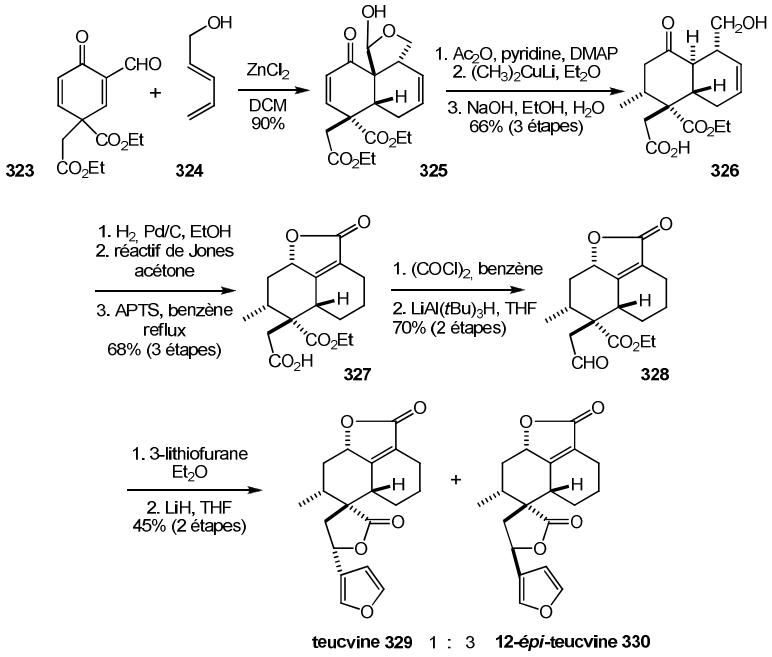
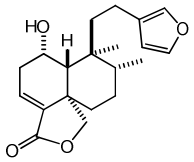


Schéma 59

La teucvine **329** a été atteinte avec un rendement global de 1,6 % sur 16 étapes. La formation du fragment 3-furyllactone est intéressante car c'est le premier et seul exemple de synthèse de ce type de motif. La dernière étape souffre d'un manque de sélectivité. Dans ce cas cependant, la 12-*épi*-teucvine **330** a aussi été isolée d'un *Teucrium*, la synthèse aboutissant donc à la création de deux molécules naturelles.

3.2.5.3 Synthèse de la bacchofertine



bacchofertine 345

Cette synthèse, bien qu'incomplète, a été réalisée par Taschner en 1989[97]. Nous en parlons ici dans la mesure où l'approche utilisée pour atteindre la *trans*-décaline fait preuve de beaucoup d'élégance et d'originalité. La synthèse commence par une première réaction de Diels-Alder entre la cétone α,β-insaturée **332** et le 1-acétoxy-1,3-butadiène **331** de manière à former la β-acétoxy cétone **333**. Les auteurs isolent un mélange 9:1 des cycloadduits endo:exo avec 90% de rendement. Les isomères ne sont pas séparés, car l'étape suivante est la formation de la diénone **334** par élimination de l'acétate en conditions basiques. La cétone est réduite et protégée par un groupe silylé, et l'ester **335** est converti en amide de Weinreb **336**. Sur cette dernière, est alors additionné l'acétylénure de lithium **337** qui fournit l'intermédiaire **338** précurseur de la *trans*-décaline (Schéma 60).

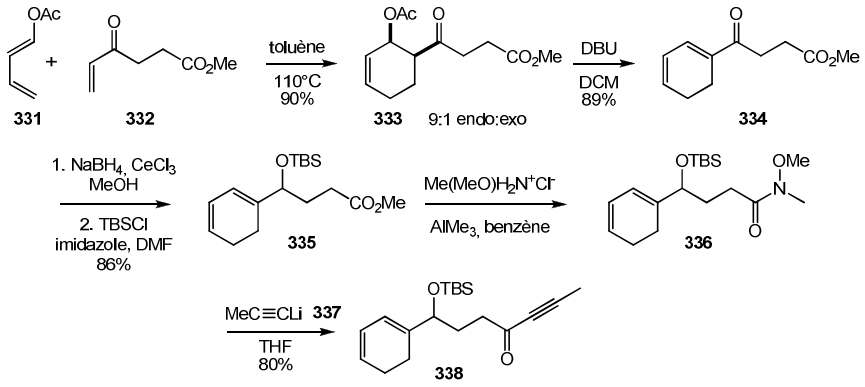


Schéma 60

La cyclisation s'effectue ensuite par une deuxième réaction de Diels-Alder, cette fois intramoléculaire. Pour avoir lieu, elle demande l'addition de 1,2 équivalent d'Et_2AlCl. Deux isomères, **339** α et **339** β, sont formés au niveau du carbone portant la fonction silyloxy. L'épimère α est majoritaire. L'introduction de la chaine latérale se fait par la face β, en additionnant en Michaël le Bu_2CuLi sur l'énone de **339**, en présence de TMSCl[98]. Les auteurs postulent que cette sélectivité est due à une conformation "bateau" du cycle comportant le carbonyle (cycle A dans la nomenclature des clérodanes). Dans cette conformation **340**, l'approche du cuprate (seule la forme monomérique a été représentée par soucis de clarté) se fait donc "par devant". Le réarrangement du complexe **340** va produire l'adduit du cuivre (III)[99] **341** sur le carbone β de l'énone. L'élimination réductrice de ce dernier transfert la fonction butyle avec rétention de la configuration (Schéma 61). Le mécanisme proposé par les auteurs explique bien la sélectivité de l'addition, mais ne prend pas en compte, outre l'accélération de la réaction, l'effet du TMSCl employé. En

effet, si ce dernier n'est pas utilisé, on observe l'inversion de la sélectivité ! Finalement, la cétone **343** est récupérée par traitement de l'éther d'énol silylé **342** avec du méthanolate de sodium dans le méthanol.

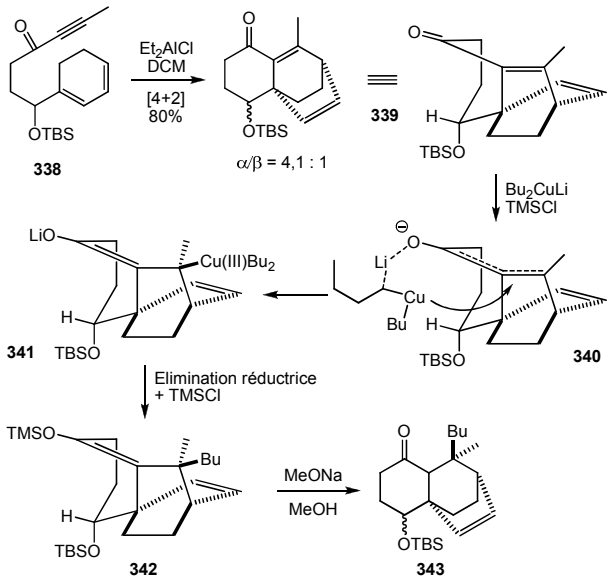
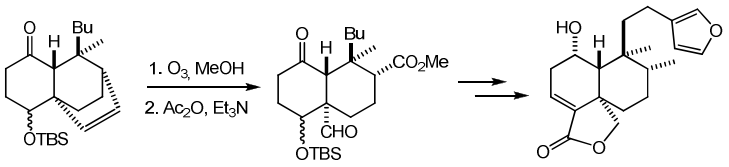


Schéma 61

Finalement, si la double liaison de **343** est ozonolysée dans les conditions décrites par Schreiber[100], les auteurs pourraient obtenir sélectivement l'aldéhyde **344**. Taschner postule donc que cette dernière décaline servira comme modèle d'un intermédiaire clé à la synthèse de la bacchofertine **345** (Schéma 62).

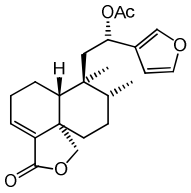


343 **344** **bacchofertine 345**

Schéma 62

3.2.6 Synthèse où la *trans*-décaline est construite par réaction tandem d'alkylation intermoléculaire / annelation de Robinson intramoléculaire

3.2.6.1 Synthèse de la tanabaline



tanabaline 369

Watanabe[101] utilise une réaction tandem d'alkylation intermoléculaire-annelation de Robinson intramoléculaire impressionnante pour parvenir à générer une *trans*-décaline intermédaire-clé dans la synthèse de la tanabaline **369**. Cette dernière a été isolée des fleurs de la plante *Tanacetum balsamita*[102]. La synthèse commence avec la double alkylation diastéréosélective du (*R*)-3-méthyl-5-pentanolide **346**. Dans un premier temps, un méthyle est additionné, puis, l'adduit obtenu est déprotonné de nouveau avec du LDA avant d'être ajouté sur du bromure de

prényle. La valérolactone **347** ainsi générée est ensuite réduite au Dibal-H pour donner le lactol qui est traité avec du TBSCl pour fournir l'aldéhyde **348**. Une réaction de Horner-Wittig produit l'énone **349**. L'alcool est déprotégé avant d'être transformé en bromure. Ce dernier est enfin converti en iodure **350** par une réaction de Finkelstein (Schéma 63).

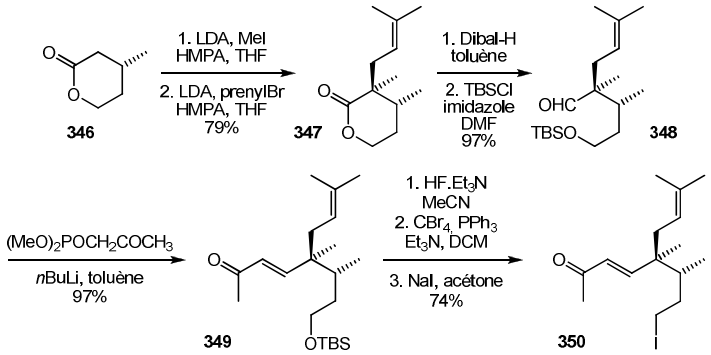


Schéma 63

La *trans*-décaline **355** est synthétisée en plaçant l'iodure **350** en présence du β-cétoester **351** et de méthanolate de sodium dans le méthanol, à 50°C. La réaction, une polycyclisation anionique, est hautement diastéréosélective et fournit la décaline désirée **355** avec un rendement de 82 %. La première étape de cette réaction tandem est l'alkylation du β-cétoester de **351** par l'iodure **350**. Ensuite, une addition de Michaël intramoléculaire de l'anion du β-cétoester sur l'énone **352** prend place. C'est au cours de cette étape que la haute sélectivité de la réaction est fixée. L'étape d'addition de Michaël est réversible et les performances de la cyclisation sont à mettre sur le compte de l'intermédiaire **354**, qui est le produit thermodynamique et cinétique. Watanabe propose un état de transition **353** dans lequel la fonction prényle équatoriale, relativement

encombrante, fixe la conformation de la "pseudo" *trans*-décaline intermédiaire permetant ainsi un maximum de recouvrement orbitalaire entre la HOMO de l'énolate et la LUMO de l'énone. L'étape finale de cette réaction est la condensation aldol, suivie de la déshydratation de la β-hydroxycétone intermédiaire, pour fournir la décalone **355** (Schéma 64).

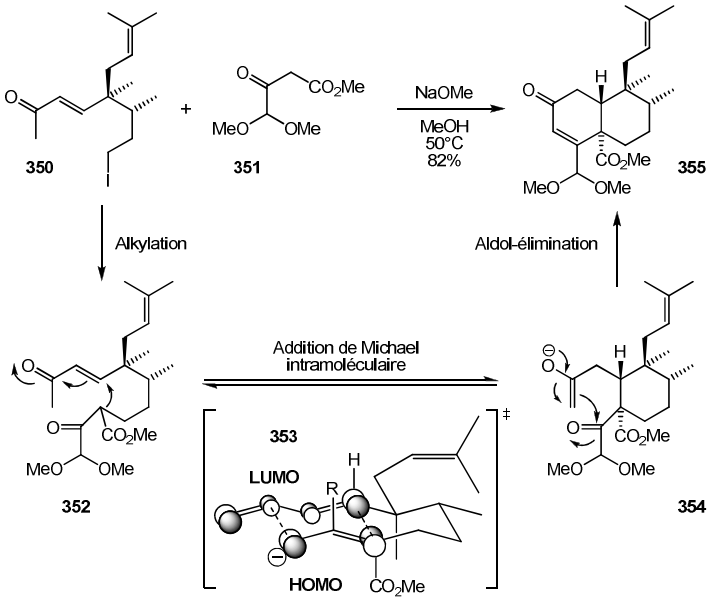


Schéma 64

La fonction cétone de **355** est maintenant réduite au Dibal-H, et l'alcool produit **356** est converti en thiocarbamate **358**. Ce dernier peut être éliminé par voie radicalaire, en utilisant la procédure de Barton[103]. Pour se faire, une quantité catalytique d'AIBN permet de générer le radical stannylé **361**, qui s'additionne sur le soufre. La fragmentation homolytique du lien C-O libère le radical **364** ainsi que le thioester stannylé **363**. Le radical **64** peut maintenant abstraire un atome d'hydrogène au tributylstannane, ce qui

forme la molécule désoxygénée **359** et régénère le radical stannylé **361** (Schéma 66). Ensuite, l'acétal méthylique est hydrolysé et une réduction au Dibal-H fournit le diol **360** (Schéma 65).

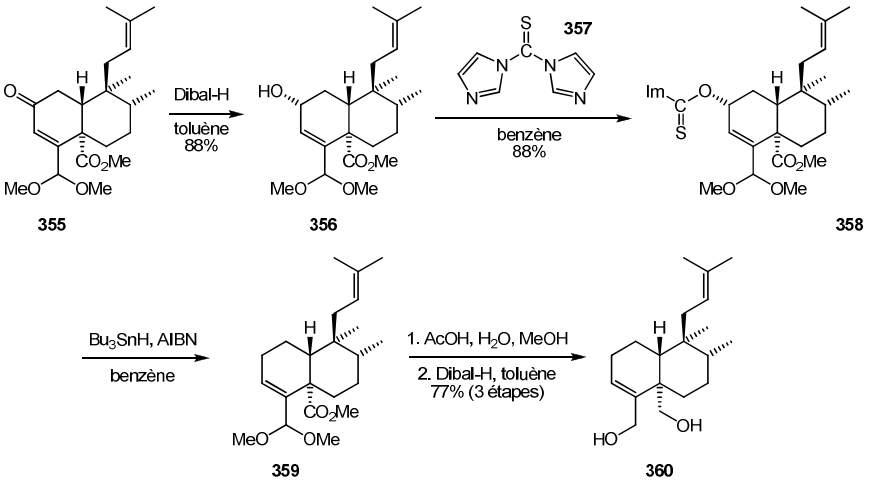


Schéma 65

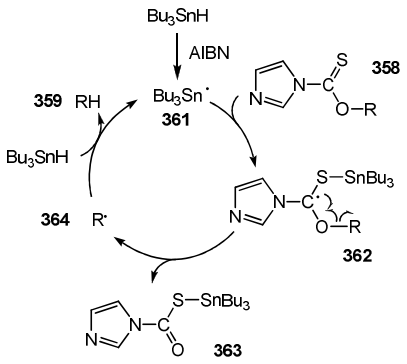


Schéma 66

L'oxydation du diol **360** en lactone **365** se fait à l'aide du réactif de Fetizon[104] (carbonate d'argent déposé sur célite), qui permet d'effectuer cette réaction dans des conditions particulièrement douces et surtout,

hautement chémosélectives. L'ozonolyse contrôlée de la fonction prényle fournit l'aldéhyde **366** avec un rendement de 82%. Sur ce dernier est additionnée le 3-furyllithium, généré à partir du 3-bromofurane. Malheureusement, la sélectivité est absente, et les alcools épimères **368** α et **367** β sont isolés sous un rapport 1:1. Ils sont néanmoins séparables. L'alcool **368** α est finalement acétylé, ce qui termine la synthèse de la tanabaline **369** (Schéma 67).

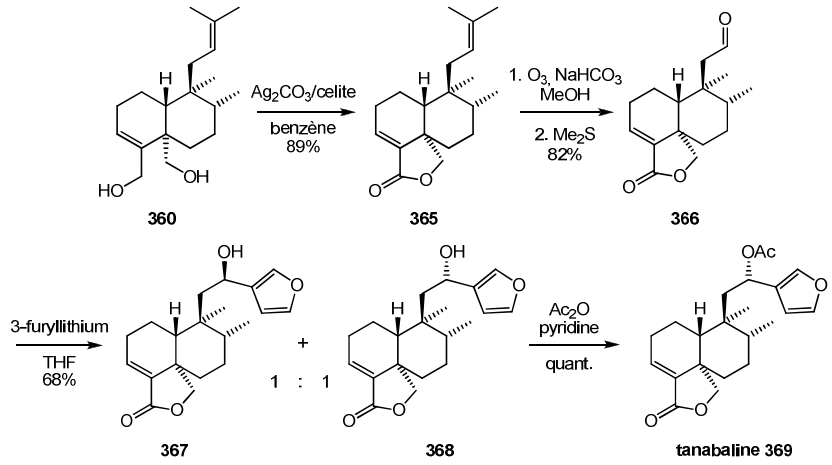
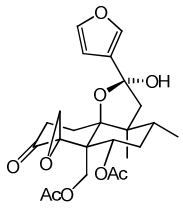


Schéma 67

Il aura fallu 18 étapes à Watanabe pour finir la synthèse totale de la tanabaline **369** et ce, avec un rendement global de 5 %. L'étape de formation de la décaline **355** est particulièrement impressionnante, tant par le nombre de réactions consécutives qu'elle fait intervenir, que par sa sélectivité et son rendement élevé.

3.2.7 Synthèse où la *trans*-décaline est construite par réaction tandem oxy-Cope / réarrangement de Claisen / réaction ène

3.2.7.1 Synthèse de la teucrolivine A



Teucrolivine A 391

La teucrolivine A **391** est isolée de la plante *Teucrium*[105], comme c'est le cas pour beaucoup de *néo*-clérodanes. En 2005, Barriault a proposé une synthèse permettant de générer un intermédiaire avancé de la teucrolivine A **391**[106]. La formation de la *trans*-décaline est ici aussi réalisée grâce à un tandem de réactions hors du commun. Au départ de l'intermédiaire avancé **378**, une cascade de réactions[107] impliquant un processus oxy-Cope, un réarrangement de Claisen et une réaction ène intramoléculaire permet d'atteindre très efficacement et sélectivement la *trans*-décaline **385**. La synthèse[108] de l'intermédiaire **378** débute par la cycloaddtition [4+2] d'oxygène singulet (formé par irradiation avec une lampe au tungstène d'oxygène triplet en présence de la 5,10,15,20-tétraphényl-21*H*,23*H*-porphyrine (TPP) comme sensibilisateur) avec le cyclohexadiène **370**[109]. L'endoperoxyde **371** est directement réduit en diol **372** sous l'action de la thiourée dans le méthanol[110] et la double liaison est époxydée par le *m*-CPBA. L'époxyde est formé dans un rapport

diastéréoisomérique de 25 pour 1. Les deux alcools sont ensuite protégés par un groupement *p*-méthoxybenzyle avant que l'époxyde **373** ne soit ouvert par du bromure de 2-propénylmagnésium, en présence d'iodure de cuivre. Les groupements protecteurs PMB sont alors enlevés en utilisant la méthode de Szarek[111], avec de l'iode dans le méthanol. Le diol 1,2 **374** est protégé sous la forme d'un acétal, avec du 2,2-diméthoxypropane, et l'alcool secondaire restant est oxydé avec le periodinane de Dess-Martin[112]. L'addition sur la cétone de **375** du lithien dérivé du 2-bromo-2-butène fournit l'alcool axial **376**, sous la forme d'un seul diastéréoisomère, mais avec un rendement relativement modeste de 35 %. L'allylation de l'alcool axial avec le bromure **377** permet d'obtenir l'intermédiaire clé **378** qui subira la séquence de réactions tandems. (Schéma 68).

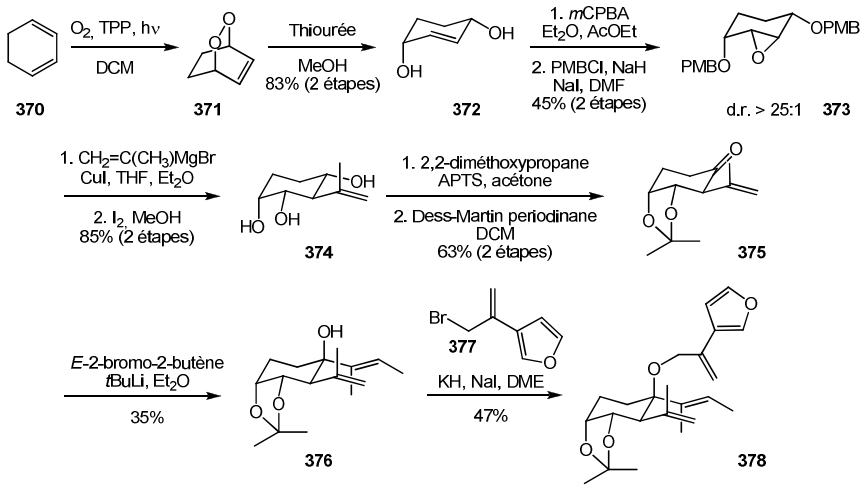


Schéma 68

Le bromure d'allyle **377** a été synthétisé en 5 étapes à partir du glycolate de méthyle **379**. Dans un premier temps, l'alcool primaire est

protégé par une fonction TBS, puis, l'ester est transformé en amide de Weinreb **380** avant d'être alkylé par l'anion lithié du 3-bromofurane. Ensuite, une méthylènation de Wittig permet d'obtenir l'alcène **382**. L'alcool est finalement déprotégé et le bromure d'allyle **377** est généré par traitement avec du CBr_4 et de la triphénylphosphine (Schéma 69).

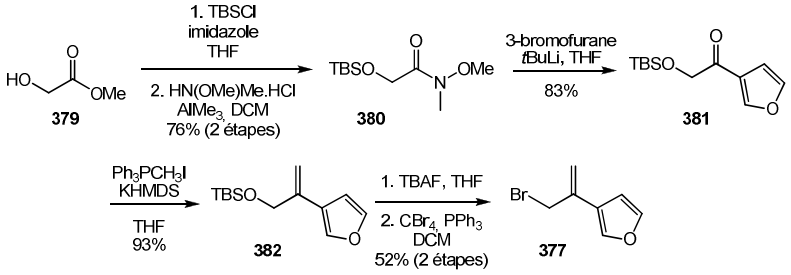


Schéma 69

Nous arrivons maintenant à la séquence de réactions tandems. La première étape implique un réarrangement oxy-Cope sur **378**, c'est-à-dire, l'isomérisation thermique d'un diène 1,5. Cette réorganisation électronique conduit en la formation du macrocycle **383**. Ensuite, un deuxième réarrangement sigmatropique [3,3], une réaction de Claisen cette fois, se produit, et la chaine allylique se déplace donc sur le futur carbone C-9 dans la notation des clérodanes. Finalement, une réaction ène intramoléculaire, similaire à celle décrite lors de la synthèse du (-)-solidagonate de méthyle **173** (point 3.2.2.3), entre la cétone fraichement générée **384** et la double liaison endocyclique, complète cette séquence, conduisant ainsi à la *trans*-décaline **385** (Schéma 70). La diastéréosélectivité de cette cascade de réactions provient de la conformation préférentielle des divers états de transitions, dans lesquels le recouvrement orbitalaire doit être maximisé.

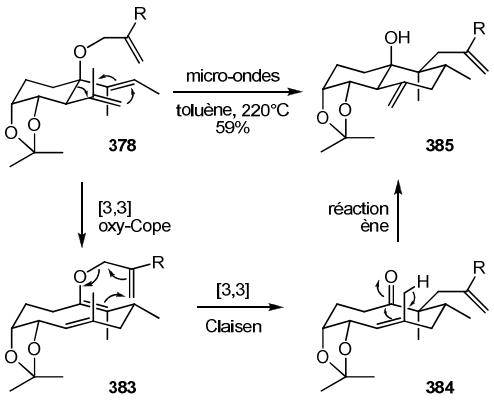


Schéma 70

Les deux oléfines présentes dans **385** subissent alors un clivage oxydatif de Lemieux-Johnson, consistant à la dihydroxylation initiale à l'aide de tétraoxyde d'osmium et de N-méthylmorpholine-N-oxyde (NMO), suivie d'un traitement au $NaIO_4$. Il en résulte la formation spontanée de l'hémiacétal cyclique **386**. L'utilisation d'APTS dans le méthanol va permettre, dans un premier temps, de former l'acétal cyclique mixte et dans un second de déprotéger l'acétonide pour libérer le diol **387**. Ce dernier est alors carbonaté grâce au triphosgène, qui est un substitut solide au phosgène gazeux. Le traitement du carbonate **388** en condition basique (DBU) va conduire à l'énone **389** par élimination du proton en α de la cétone et ouverture du carbonate cyclique. La perte concomitante de CO_2 génère l'alcool **389**. Finalement, l'alcool secondaire est protégé avec un groupe triéthylsilyle pour donner le composé **390** dont les auteurs postulent qu'il sera un bon intermédiaire de synthèse de la teucrolivine A **391** (Schéma 71).

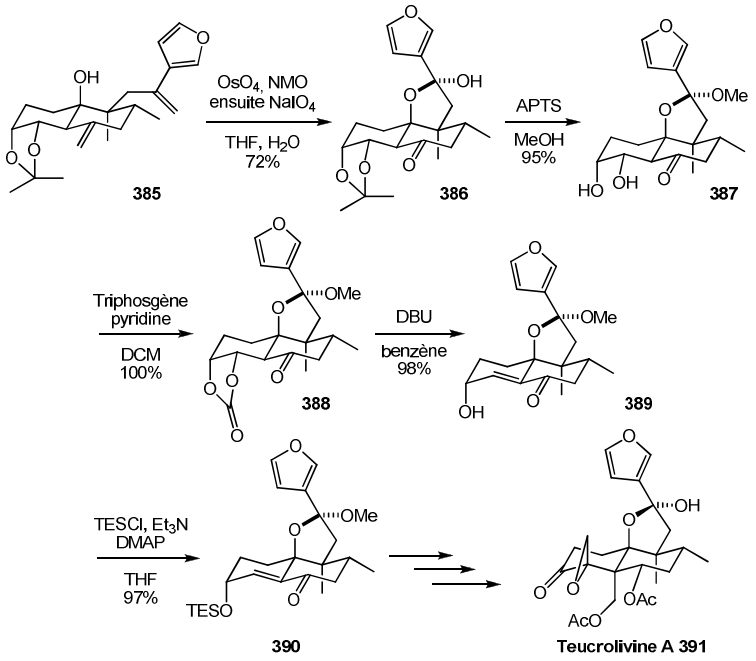


Schéma 71

L'intermédiaire de synthèse avancé **390** est donc obtenu en 16 étapes, à partir du cyclohexadiène **370**. La cascade de réactions permettant la formation du noyau de la teucrolivine A **391** est particulièrement intéressante, tant au niveau du nombre de processus qu'elle fait intervenir, qu'au niveau de sa diastéréosélectivité.

3.2.8 Travaux antérieurs du laboratoire

Notre laboratoire a développé certaines méthodologies permettant d'atteindre des *trans* et des *cis*-décalines. La molécule cible était la clérocidine **44**[16], un *ent-néo*-clérodane, dont nous avons déjà parlé

succinctement. La première approche débute avec la cétone de Wieland-Miescher optiquement pure (S)-**88** vers le noyau de la clérocidine **44**[39c]. C'est donc une synthèse de type I (Figure 19). Une réaction de Baylis-Hillman énantiosélective a aussi été développée[113] pour passer de **393** à **392**, mais les excès énantiomériques demandent encore d'être optimisés pour être appliqué effectivement à la synthèse. Une étude sur la réaction d'époxydation a aussi été menée[114].

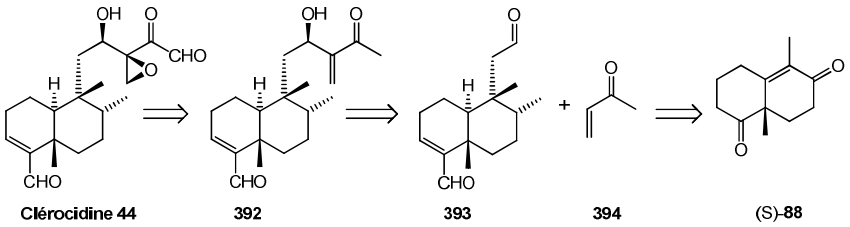


Figure 19. Approche de type I de la clérocidine

La deuxième approche utilise une cyclisation réductrice d'adduits de Morita-Baylis-Hillman **296** pour former les décalines **295**[115]. Des substituants ont pu être placés de manière plus ou moins contrôlée sur le carbone C-9 pendant la cyclisation, c'est donc une méthodologie de type II-2 (Figure 20).

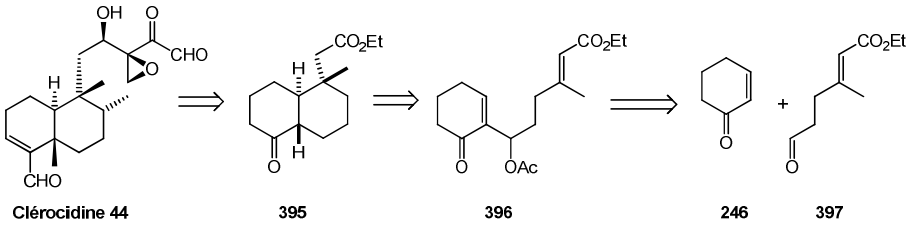


Figure 20. Approche de type II-2 de la clérocidine

3.2.8.1 Approche de type I

La synthèse débute donc avec la cétone de Wieland-Miescher optiquement active (S)-**88**. La cétone est tout d'abord sélectivement protégée et une alkylation réductrice de Stork[33] est employée pour parvenir à la *trans*-décaline **399**. Une oléfination de Wittig fournit ensuite l'*exo*-méthylène **400** qui sera sujet à une hydrogénation. Si cette dernière est faite dans des conditions classiques (palladium sur charbon), le méthyle β **401** non désiré est isolé majoritairement. L'utilisation d'"iridium-black"[116] a néanmoins solutionné ce problème, et fournit l'épimère α **402** avec une sélectivité de 87:13 en faveur de l'isomère désiré. L'acétal est ensuite déprotégé et l'anion du 1,3-dithiane est additionné sur la cétone **403**. Une mise en condition acide provoque l'élimination pour former l'oléfine endocyclique **404**. Une réduction contrôlée au Dibal-H permet d'obtenir l'aldéhyde **405**, qui est l'intermédiaire clé de la synthèse de la clérocidine **44** et qui possède tout les centres stéréogéniques requis sur la décaline. Les étapes ultérieures n'ont malheureusement pas été optimisées (Schéma 72).

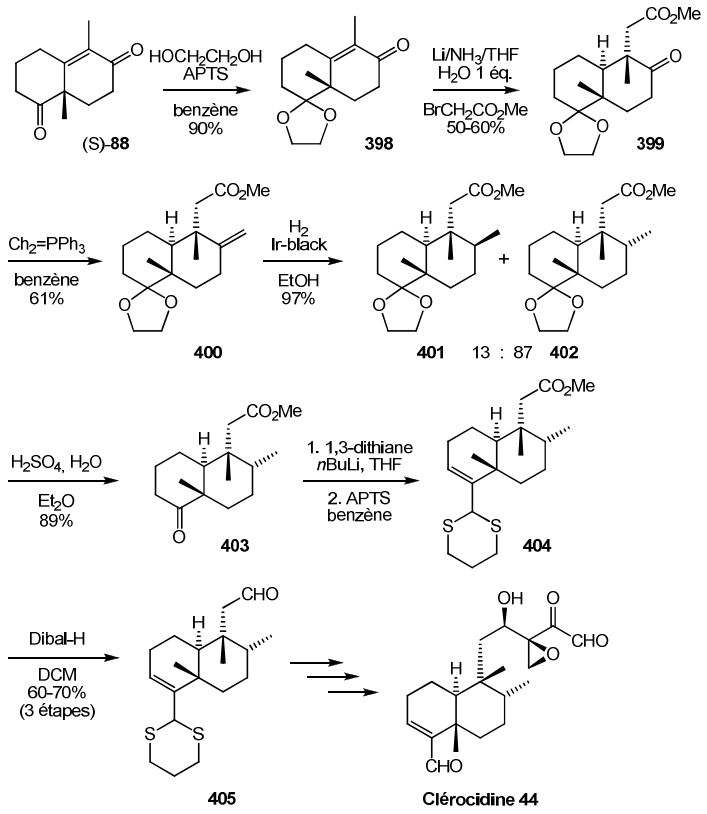


Schéma 72

3.2.8.2 Approche de type II-2

La synthèse débute par une homologation de Horner-Emmons de la cétone **406** pour fournir l'ester α,β-insaturé **407** avec un rapport E/Z de 7:2. La double liaison **407** subit ensuite un clivage oxydatif (OsO_4 catalytique/NMO, ensuite $NaIO_4$). L'adduit de Morita-Baylis-Hillman **408** est généré à partir de la cyclohexénone **246** et de l'aldéhyde **397** en utilisant les conditions d'Ikegami[117] (*n*-Bu_3P et binol). L'alcool **408** est enfin acétylé selon

la procédure de Yamamoto[118] ($Sc(OTf)_3$, Ac_2O). A ce stade, l'intermédiaire-clé **396** a été assemblé et l'étape cruciale de cyclisation peut être testée. Dans ce but, un excès de lithium dans l'ammoniac est utilisé. Il y a tout d'abord formation du radical cétyle **409**. Ce dernier peut utiliser deux chemins réactionnels pour donner la décaline désirée. Dans le premier cas, un second électron est transféré du lithium pour fournir le dianion **410**, qui peut alors cycliser (voie A). Alternativement, la formation d'un second radical cétyle **411** (voie B) peut se produire. La recombinaison des deux radicaux mène aussi au bicycle **412**. L'élimination de l'acétate donne l'énone **413** qui, elle-même, sera réduite dans les conditions réactionnelles. Après reprotonnation et équilibration sous conditions thermodynamiques, un mélange des deux décalines **414** et **395** est obtenu, dans un rapport de 3:2 (Schéma 73). Le composé **395** peut être un bon intermédiaire pour la synthèse de la clérocidine **44**.

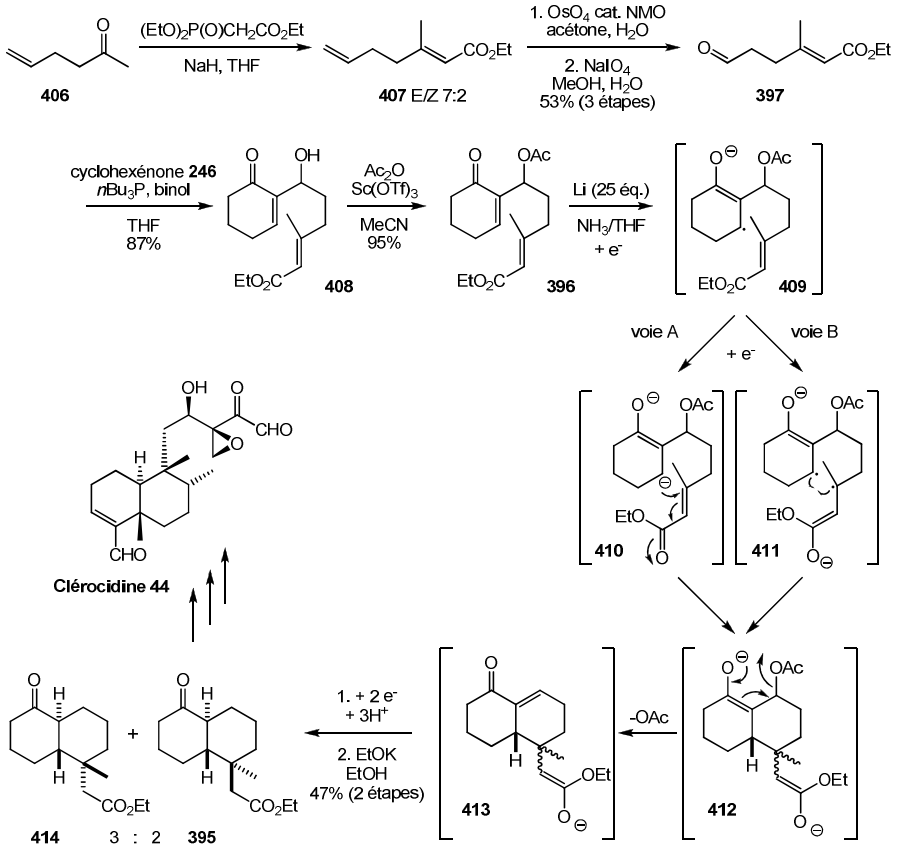


Schéma 73

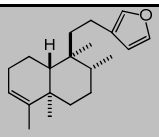
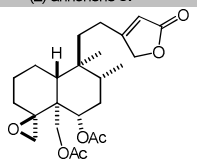
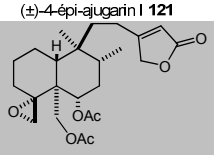
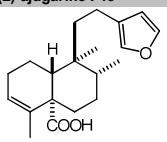
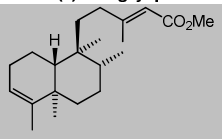
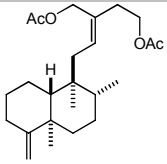
3.3 Conclusions

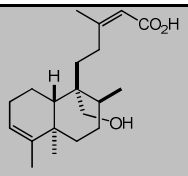
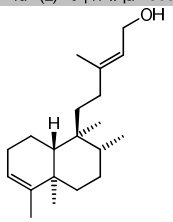
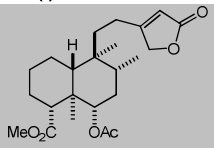
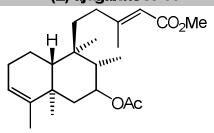
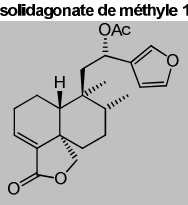
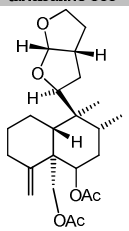
L'objectif premier de ce chapitre était bien sûr de repositionner notre travail par rapport à une littérature relativement abondante. Nous avons volontairement centrés les descriptions des synthèses sur les seules clérodanes de jonction *trans*. Toutefois, comme l'on peut s'en douter, les méthodes utilisées lors de ces synthèses peuvent tout à fait être employées

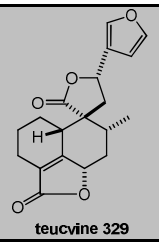
à des fins de synthèse différentes. Beaucoup de *cis*-clérodanes ont été synthétisés par des méthodologies dérivées de celles de type I, une réduction catalytique de la cétone de Wieland-Miescher fournissant une *cis*-décaline. Les réactions péricycliques sont aussi adéquates pour former les *cis*-décalines[119], les *trans*-décalines ayant toujours été obtenues par isomérisation "post-réactionnelle". Les travaux de Piers nous ont aussi montré que sa méthode d'annellation du methylènecyclohexane fournissait préférentiellement la *cis*-décaline, et qu'une isomérisation en conditions équilibrantes permettait alors de récupérer le bicycle *trans*. En allant encore plus loin, ces méthodologies permettent également de générer les noyaux structuraux des labdanes, isolabdanes, portulanes, et de bien d'autres dérivés diterpéniques, voir sesquiterpéniques. Le nombre de synthèses peut vite devenir gargantuesque, ce qui nous a poussés à nous recentrer sur la synthèse des *trans*-clérodanes uniquement.

Lors de cette conclusion, nous allons essayer de comparer les différentes synthèses décrites dans le point 3.2. La comparaison ne peut bien entendu pas être quantitative pour la seule raison que les cibles atteintes sont différentes, aux niveaux de leur structure bien sûr, et donc de leur "complexité" (on comprendra par ce terme les dissimilitudes structurales qui peuvent exister entre l'annonène **87** et la teucrolivine A **391** par exemple). Certaines synthèses sont également racémiques, tandis que d'autres ont été effectuées de manière à obtenir l'énantiomère désiré. Le tableau ci-dessous reprend les différentes synthèses totales que nous avons analysées précédemment en termes de structures, de rendements globaux,

de nombre d'étapes, et de versions énantiosélectives ou non. Les synthèses ont, cette fois-ci, été classées selon un ordre chronologique.

Entrée	Structure	Auteur (Date)	Type de Synthèse	Nombre D'étapes	Rendement Global*	Énantio-sélectivité
1	 (±)-annonène **87**	Kakisawa (1979)	Type I	15	n.c.	Non
2	 (±)-4-épi-ajugarin I **121**	De Groot (1982)	Type II-1	22	n.c.	Non
3	 **(±)-ajugarine I 45**	Ley (1983)	Type II-3	22	0,1%	Non
4	 **acide (±)-maingayique 245**	Tokoroyama (1983)	Type II-3	16	n.c.	Non
5	 **(-)-kolavenate de méthyle 258**	Tokoroyama (1987)	Type II-3	19	n.c.	Oui
6	 diacétate de (±)-isolinaridiol **204**	Piers (1988)	Type II-2	14	6,9%	Non

7	 acide (±)-stephalique **144**	Piers (1989)	Type II-1	19	0,15%	Non
8	 **(-)-kolavenol 224**	Piers (1992)	Type II-2	16	9,2%	Oui
9	 **(±)-ajugarine IV 93**	Goldsmith (1995)	Diels-Alder	28	n.c.	Non
10	 **(-)-solidagonate de méthyle 173**	Kato (1999)	Type II-1	26	1,6%	Oui
11	 **tanabaline 369**	Watanabe (1999)	Tandem	18	5%	Oui
12	 **lupuline C 300**	de Groot (1999)	Type II-3	17	0,58%	oui

13	 teucvine 329	Liu (2003)	Diels-Alder	16	1,6%	non

***: n.c. = non communiqué**

Tableau 2

Les 3 synthèses les plus efficaces en terme de rendements sont le (-)-kovalenol **224** et le diacétate de (±)-isolinaridiol **204** de Piers (9,2 % et 6,9 % respectivement) ainsi que celle de la tanabaline **369** par Watanabe (5 %). Certaines méthodologies, bien que courtes, ont des rendements globaux assez faibles. Cela s'explique souvent par un manque de sélectivité dans une étape particulière de la synthèse. Nous manquons malheureusement de données pour quantifier les rendements globaux des approches les plus anciennes. La découverte de nouvelles méthodologies a permis de modifier légèrement certaines approches synthétiques de manière à y apporter l'enantiosélectivité. La haute diastéréosélectivité des différentes approches permet, dans la plupart des cas, de proposer des synthèses stéréocontrôlées à partir d'un seul centre prédéfini ! Il est difficile de classer l'efficacité des différents types d'approche (type I, type II-1, *etc*.) entre eux. En effet, selon la molécule cible, l'une ou l'autre de ces méthodes pourra être préférée. On notera quand même que l'utilisation de réactions tandem ou de Diels-Alder permet d'ajouter une valeur d'élégance à la synthèse. Pour le moment, seules les méthodologies utilisant la réaction de Diels-Alder n'ont pas été adaptées à une version

énantiosélective. Toutes les autres approches présentent des exemples de synthèses asymétriques.

Finalement, comme on a pu le constater, même si des progrès énormes ont été faits quant à la synthèse de ces divers *trans*-clérodanes, il manque toujours des solutions à certains problèmes. L'exemple le plus frappant est la mise en place de la fonction époxyde sur le carbone C-4 de l'ajugarine I **45** ou de la dihydroclérodine **301**, qui conduit souvent à un mélange d'isomères, voir exclusivement à l'épimère non-désiré.

Les approches exemplifiées ne nous ont apporté qu'une seule solution quant à la synthèse de tricycles possédant un motif spirolactone sur le carbone C-9 (Synthèse de la teucvine **329**). Il n'existe en effet, à notre connaissance, aucune autre méthode connue pour parvenir à ce noyau particulier. Cela justifie, du moins en partie, notre intérêt pour la synthèse de telles architectures.

---

(31) a) Tokoroyama, T.; Fujimori, K.; Shimizu, T.; Yamagiwa, Y.; Monden, M.; Iio, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1516.

b) Sharma, A. S.; Gayen, A. K. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4592.

c) Tokoroyama, T.; Fujimori, K.; Shimizu, T.; Yamagiwa, Y.; Monden, M.; Iio, H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6607.

(32) Takahashi, S.; Kusumi, T.; Kakisawa, H. *Chemistry Letters*, **1979**, 515.

(33) a) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N. L.; Coombs, R. V.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 275.

b) France, D. J.; Hand, J. J.; Los, M. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 4011.

(34) Church, R. F.; Ireland, R. E.; Marshall, J. A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1118.

(35) Ferrari, M.; Pelizzoni, F.; Ferrari, G. *Phytochemistry*, **1971**, *10*, 3267.

(36) a) Hagiwara, H.; Inome, K.; Uda, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8189.

b) Hagiwara, H.; Inome, K.; Uda, H. *J. C. S. Perkin Trans I*, **1995**, 757.

(37) Kende, A. S.; Roth, B.; Kubo, I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1751.

(38) Takao, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6685.

(39) a) Almstead, J.-I. K.; Demuth Jr., T. P.; Ledoussal, B. *Tetrahedron : asymmetry*, **1998**, *9*, 3179.

b) Xiang, A. X.; Watson, D. A.; Ling, T.; Theodorakis, E. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6774.

c) Marko, I. E.; Wiaux, M.; Warriner, S. M.; Gilles, P. R.; Eustace, P.; Dean, D.; Bailey, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5629.

(40) Kende, A. S.; Rustenhoven, J. J.; Zimmermann, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 843.

(41) Hagiwara, H.; Hamano, K.; Nozawa, M.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Kido, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2250.

(42) a) Sarma, A. S.; Chattopadhyay, P. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1727.

b) Ling, T.; Xiang, A. X.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3089.

(43) a) Bruner, S. D.; Radeke, H. S.; Tallarico, J. A.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1114.

b) Radeke, H. S.; Digits, C. A.; Bruner, S. D.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2823.

c) Locke, E. P.; Hecht, S. M. *Chem. Commun.* **1996**, 2717.

d) An, J.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8775.

e) Poigny, S.; Guyot, M. Samadi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5890.

(44) a) Luteijn, J. M.; de Groot, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3448.

b) Luteijn, J. M.; de Groot, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3421.

(45) Balasubramanian, K. John, J. P.; Swaminathan, S. *Synthesis*, **1974**, 51.

(46) Luteijn, J. M.; de Groot, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4129.

(47) Luteijn, J. M.; de Groot, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 789.

(48) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136.

(49) Vader, J.; Doddema, L. L.; Peperzak, R. M.; de Groot, A. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5595.

(50) Piers, E.; Flemming, F. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1665.

(51) a) Piers, E.; Yeung, B. W. A.; Flemming, F. F. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 280.

b) Piers, E.; Yeung, B. W. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4567.

(52) a) Piers, E.; Morton, H. E.; Chong, J. M. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 78.

b) Piers, E.; Chong, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 934.

(53) McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 979.

(54) a) Piers, E.; Flemming, F. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989***,* 756.

b) Stille, J. K. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1986**, 25, 508.

(55) Takai, K.; Mori, I.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 446.

(56) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.

(57) Kusumoto, S.; Okazaki, T.; Ohsuka, A.; Kotake, M. *J. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 812.

(58) a) Kato, M.; Kosugi, H.; Ichiyanagi, T.; Suzuki, T.; Kodaira, A.; Drechsel, P; Hagiwara, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5377.

b) Watanabe, M.; Awen, B. Z.; Kato, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3923.

c) Kato, M.; Kosugi, H.; Kodaira, A.; Hagiwara, H.; Vogler, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6845.

(59) Miyoshi, N.; Yamamoto, T.; Kambe, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4813.

(60) a) Dauben, W. G.; Michno, D. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 682.

b) Ziegler, F. E.; Wallace, O. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3626.

c) White, J. D.; Grether, U. M.; Lee, C.-S. *Org. Syn.* **2005**, *82*, 108.

(61) a) Kato, M.; Kamat, V. P.; Tooyama, Y.; Yoshokoshi, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1536.

b) Kato, M.; Watanabe, M.; Vogler, B.; Awen, B. Z.; Masuda, Y.; Tooyama, Y.; Yoshokoshi, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7071.

c) Kato, M.; Fido, F.; Masuda, Y.; Watanabe, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 697.

d) Kato, M.; Fido, F.; Watanabe, M.; Masuda, Y.; Awen, B. Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1993**, 2831.

(62) Snider, B. B. *The Prins and Carbonyl Ene Reactions in 'Comprehensive Organic Synthesis'*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds., Pergamon Press, **1991**, *Vol. 2*, 527.

(63) Rustaiyan, A.; Habibi, Z.; Zdero, C. *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 985.

(64) Piers, E.; Wai, J. S. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1245.

(65) a) Piers, E.; Wai, J. S. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1342.

b) Piers, E.; Wai, J. S. M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 146.

(66) a) Tandon, V. K.; Rai, S. *Sulfur Reports,* **2003**, *24*, 307.

b) Oldenziel, O. H.; Van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1357.

c) Oldenziel, O. H.; Van Leusen, D.; Van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3114.

(67) Liu, H. J.; Lee, S. P.; Chan, W. H. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3797.

(68) Mistra, R.; Pandey, R. C.; Dev, S. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 985.

(69) Piers, E.; Roberge, J. Y. *Tetrahedron Letters*, **1992**, *33*, 6923.

(70) Oppolzer, W.; Petrzilka, M. *Helv. Chem. Acta*, **1978**, *61*, 2755.

(71) Piers, E.; Roberge, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5219.

(72) Fleming, I.; Paterson, I. *Synthesis*, **1979**, 736.

(73) Huang-Minlon, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2487.

(74) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3912.

(75) a) Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404.

b) Negishi, E.; Swanson, D. R.; Rousset, C. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406.

c) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.

(76) Nakamura, H.; Wu, H.; Ohizumi, Y.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2989.

(77) Piers, E.; Breau, M. L.; Han, Y.; Plourde, G. L.; Yeh, W.-L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 963.

(78) Ziegler, F. E.; Reid, G. R.; Studt, W. L.; Wender, P. A. *J.Org. Chem.* **1977**, *42*, 1991.

(79) Nagata, W.; Yoshioka, M. *Org. React.* **1977**, *25*, 255.

(80) Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta, Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888.

(81) Iio, H.; Monden, M.; Okada, K.; Tokoroyama, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 358.

(82) a) Enders, D.; *Asymmetric Synthesis*, **1984**, *Vol. 3, Part B*, ed. J. D. Morrison, Academic Press, London, 275.

b) Enders, D.; Eichenauer, H.; Baus, U.; Schubert, H.; Kremer, K. A. M. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1345.

c) Enders, D.; Eichenauer, H. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933.

(83) Okukado, N.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2357.

(84) a) Ley, S. V.; Simpkins, N. S.; Whittle, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 503.

b) Jones, P. S.; Ley, S. V.; Simpkins, N. S.; Whittle, A. J.*Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6519.

(85) Ho, T.-L.; Wong, C. M. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3740.

(86) Grieco, P. A.; Yan Jaw, J.; Claremon, D. A.; Nicolaou, K. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1215.

(87) Chen, H; Tan, R.-X.; Liu, Z.-L.; Zhang, Y.; Yang, L. *Journal of Natural Products*, **1996**, *59*, 668.

(88) Meulemans, T. M.; Stork, G. A.; Macaev, F. Z.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9178.

(89) Kraus, G. A.; Landgrebe, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3939.

(90) Jansen, B. J. M.; Hendrikx, C. C. J.; Masalov, N.; Stork, G. A.; Meulemans, T. M.; Macaev, F. Z.; de Groot, A. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2075.

(91) Schreiber, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6165.

(92) Goldsmith, D. J.; Deshpande, R. *Synlett*, **1995**, 495.

(93) Goldsmith, D. J.; Srouji, G.; Kwong, C. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3182.

(94) Liu, H.-J.; Zhu, J.-L.; Chen, I.-C.; Jankowska, R.; Han, Y.; Shia, K.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1851.

(95) Fujita, E.; Uchida, I.; Fujita, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 793.

(96) Fayos, J.; Francisco, F. G.; Pascual, C.; Perales, A.; Piozzi, F.; Rico, M.; Rodriguez, B.; Savona, G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1789.

(97) a) Taschner, M. J. *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*, Schinzer, D. Ed.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, **1989**, 227.

b) Taschner, M. J.; Cyr, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5297.

(98) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 6015.

(99) a) Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393.

b) Krause, N. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1997**, 36, 186.

(100) Schreiber, S. L.; Claus, R. E.; Reagan, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3867.

(101) Watanabe, H.; Ononda, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2545.

(102) Kubo, I.; Jamalamadaka, V.; Kamikawa, K.; Takahashi, K.; Tabata, K.; Kusumi, T. *Chem. Lett.* **1996**, 441.

(103) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1975**, 1574.

(104) Fetizon, M.; Golfier, M.; Louis, J.-M. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 171.

(105) Bruno, M.; Omar, A. A.; Perales, A.; Piozzi, F.; Rodriguez, B. Savona, G. de la Torre, M. C. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 275.

(106) Arns, S.; Barriault, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1809.

(107) Sauer, E. L. O.; Barriault, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8569.

(108) a) Morency, L.; Barriault, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6105.

b) Hutchings, M.; Moffat, D.; Simpkins, N. S. *Synlett*, **2001**, *5*, 661.

(109) Tsuji, T.; Okuyama, M.; Ohkita, M. Kawai, H.; Suzuki,T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 951.

(110) Kara, Y.; Balci, M. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2063.

(111) Szarek, W. A.; Vaino, A. R. *Synlett*, **1995**, 1157.

(112) a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2350.

b) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.

(113) Marko, I. E.; Gilles, P. R.; Hindley, N. J. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1015.

(114) a) Bailey, M.; Marko, I. E.; Ollis, W. D.; Rasmussen, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4509.

b) Bailey, M.; Marko, I. E.; Ollis, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2687.

c) Bailey, M.; Staton, I.; Ashton, P. R.; Marko, I. E.; Ollis, W. D. *Tetrahedron : asymm.* **1991**, *2*, 495.

(115) Wasnaire, P.; Wiaux, M.; Touillaux, R.; Marko, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 985.

(116) Yamamoto, H.; Sham, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1609.

(117) Yamada, Y. M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2165.

(118) Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H. Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560.

(119) Tokoroyama, T.; Matsuo, K.; Kubota, T. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1907.

Partie II

Résultats et discussion

Chapitre 4

Synthèse de la teuvincentine C : prémices

4.1 Introduction

Notre laboratoire a toujours eu, parmi ses vocations, la volonté de développer de nouvelles voies de synthèse vers des structures moléculaires complexes. Plusieurs sujets de recherche sont dès lors intimement liés à la branche de la chimie organique que l'on désigne par synthèse totale. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement au développement de nouvelles méthodologies efficaces permettant d'effectuer la construction de divers types de clérodanes et ce, de manière énantiosélective. C'est dans ce cadre que nous avons entamé une synthèse convergente de certains *néo*-clérodanes tels que la teuvincentine C **1**. Comme nous l'avons déjà signalé dans la partie introductive, il y a plusieurs facteurs qui motivent le chercheur à entreprendre ce type de synthèse. Premièrement, il y a bien sûr l'activité biologique que possède le composé naturel. Deuxièmement, c'est souvent l'originalité de la structure cible qui incite à sa synthèse. Et troisièmement, l'originalité de la voie de synthèse qui permettra d'atteindre la molécule naturelle est primordiale. Dans le cas de la teuvincentine C **1**, les deux premiers critères sont respectés de manière assez évidente. Nous allons, au fil de ce texte, tenter d'expliquer en quoi la voie de synthèse choisie a permis elle aussi d'apporter de la nouveauté et de l'originalité.

4.2 Analyse rétrosynthétique

Avant de commencer une synthèse, il convient d'analyser minutieusement la structure et les fonctionnalités portées par la molécule cible, de manière à pouvoir par la suite imaginer la voie de synthèse qui sera utilisée. C'est lors de ces étapes que sont précisées certaines réactions clés.

La teuvincentine C **1** proviendrait du polycycle **2** par transformation de la cétone en époxyde grâce à la méthode de Corey et par clivage oxydatif de la double liaison *exo*-cyclique. L'intermédiaire **2** résulterait de l'aménagement des groupes fonctionnels du composé **3** (acétylation de la lactone, déprotection-réduction) (Schéma 74).

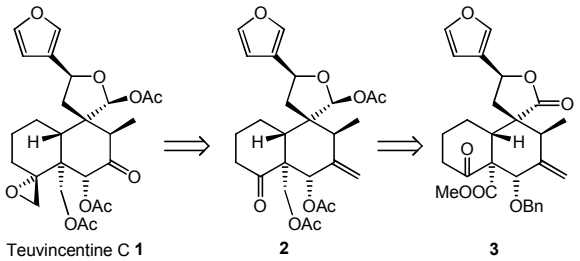


Schéma 74

La fonction spirocyclique de la molécule **3** serait installée *via* une cyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe de palladium. Lors de cette étape, l'entièreté du squelette de la teuvincentine C **1** serait formée. De plus, le mécanisme de la réaction de refermeture, catalysée par le palladium, se déroule avec double inversion de configuration du méthyle

sur le carbone C-8. Dès lors, le polycycle **3** devrait être obtenu avec un contrôle total de la stéréochimie relative (Schéma 75).

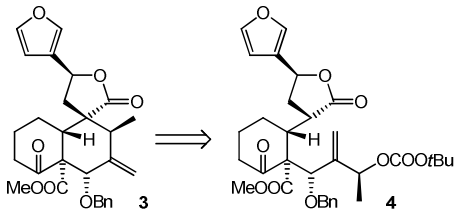


Schéma 75

La molécule **4** résulterait de l'addition de l'énolate de la lactone optiquement pure **6** sur l'énone activée **5**, selon une réaction de Michaël, suivie de la capture de l'énolate sous forme d'un éther d'énol silylé. Ce dernier condenserait alors sur l'acétal chiral **7**, *via* une réaction de Mukaiyama pour donner la molécule désirée **4** (Schéma 76). Il est intéressant de constater que lors de cette étape, 3 centres chiraux supplémentaires seraient établis, avec un contrôle complet de la stéréochimie relative et absolue, notamment au niveau de la jonction de cycle qui doit être *trans*.

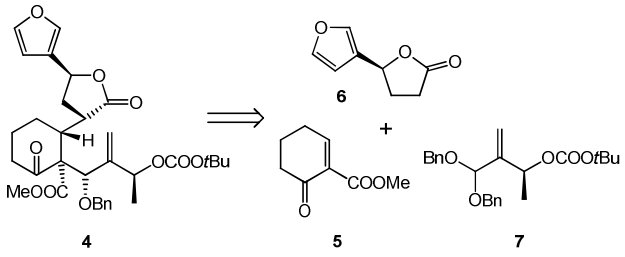


Schéma 76

De cette analyse rétrosynthétique, nous pouvons donc conclure que les trois synthons **5**, **6** et **7** sont de bons candidats pour débuter la synthèse de la teuvincentine C **1**. Nous nous sommes donc atteler à leur préparation qui, dans le cas de **6** et **7**, se doit d'être énantiosélective.

4.3 Synthèse des précurseurs 5, 6 et 7

4.3.1 Synthèse de l'accepteur de Michaël 5

Bien que l'accepteur de Michael **5** puisse paraitre assez simple à assembler, sa synthèse nous a causé quelques difficultés. En effet, sa très haute sensibilité vis-à-vis de nucléophiles de toute sorte peut rendre son utilisation délicate. Sa durée de vie est de plus extrêmement courte et il doit donc être utilisé immédiatement après sa formation. Sa conservation, même à -20°C sous atmosphère inerte, s'est révélée impossible, le produit étant récupéré majoritairement dégradé après seulement 12 heures !

Dans un premier temps, nous avons tenté de synthétiser la cyclohexanone substituée **10** par estérification de l'acide pimélique **8** suivie d'une condensation de Dieckmann du diester méthylique **9** (Schéma 77)[120]. Si l'estérification s'effectue sans aucune difficulté, dans le méthanol, en présence d'acide sulfurique, la condensation de Dieckmann s'est avérée, elle, plus délicate. Quelques conditions de cyclisation ont été testées sans succès (Tableau 1). Toutefois, lorsque la réaction est effectuée au reflux du benzène, avec du sodium métallique et du méthanol en quantité

catalytique (formation du méthanolate de sodium *in situ*), l'adduit **10** désiré est obtenu avec 24 % de rendement après une semaine de réaction. Notons que ce genre de β-cétoester se retrouve toujours sous la forme d'un mélange céto-énol, dans un rapport proche de 1:1 dans notre cas[121].

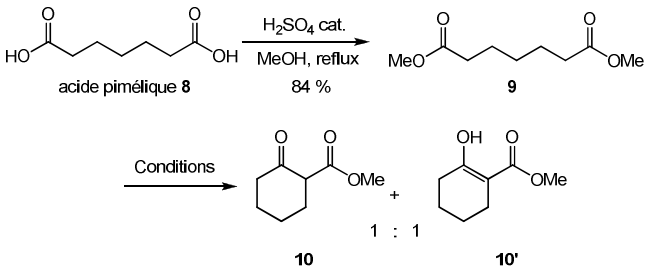


Schéma 77

Entrées	Conditions	Rendements
1	MeONa (2 éq.), MeOH, reflux, 24 h.	0 %
2	Na (1,2 éq.), MeOH cat., benzène, reflux, 1 semaine	24 %

Tableau 1

Une voie alternative a été choisie pour former l'accepteur de Michaël rapidement. Dans cette voie, le dianion de l'acétoacétate de méthyle **11** est additionné sur le 4-bromo-butène, et la double liaison est ozonolysée, ce qui devrait permettra la refermeture par condensation intramoléculaire de Knoevenagel. L'acétoacétate de méthyle **11** est donc déprotonné en deux fois, tout d'abord avec du NaH, et ensuite avec du *n*butyllithium. Le 4-bromo-butène est ensuite ajouté au milieu. Malheureusement, une bonne partie du produit se dégrade durant les phases de purification et seul 10 % de rendement ont pu être obtenu. La double liaison terminale de **12** est alors ozonolysée, et le produit désiré **5** est obtenu après traitement de l'ozonide par de la triéthylamine.

Malencontreusement, ce dernier est assez impur, ce qui est problématique au vu de l'impossibilité de purifier ce composé (Schéma 78).

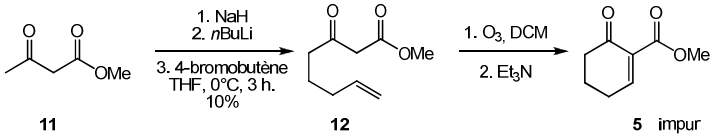


Schéma 78

Une autre approche a donc été envisagée de manière à obtenir le composé **10** plus facilement. La cyclohexanone **13**, carboxylée par le diméthylcarbonate **14** en présence de NaH dans le toluène[122] forme le produit **10** avec un excellent rendement de 86 % en seulement 4 heures. Le β-cétoester est encore une fois en mélange 1:1 avec sa forme énol (Schéma 79). Pour la suite de cette dissertation, le mélange céto-énol de **10** et **10'** sera représenté par la forme cétone seule et noté **10**.

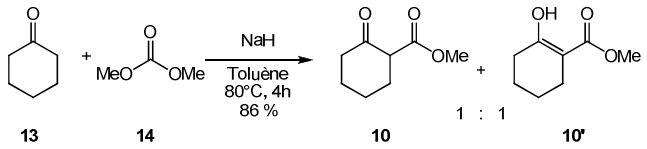
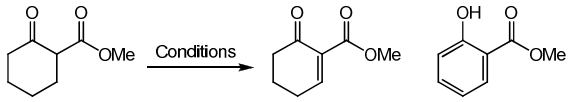


Schéma 79

A ce stade, et afin d'accéder à l'intermédiaire **5** recherché, une déshydrogénation de **10** est requise. Cette transformation peut s'effectuer par diverses méthodes d'oxydations directes. Nous avons tout d'abord essayé la procédure utilisant le complexe IBX.MPO (acide *o*-iodoxybenzoique et 4-méthoxypyridine-*N*-oxyde) comme agents

oxydants[123]. Toutefois, quelles que soient les conditions employées, seul le produit d'aromatisation **15** a été obtenu (Tableau 2).

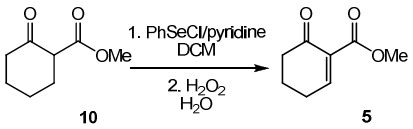


10 **5** **15**

Entrées	IBX.MPO (éq.)	Solvants	Conditions	Rendements
1	2.2	DMSO	TA, 40 h.	0% (aromatisation)
2	1.5	DMSO/DCM 1:1	A l'abri de la lumière	0% (aromatisation)
3	1.5	DMSO dégazé	A l'abri de la lumière, sous argon	0% (aromatisation)

Tableau 2

Devant l'insuccès de cette méthode directe, une approche plus classique de sélénylation, suivie d'une oxydation du sélénure correspondant sous l'action de l'eau oxygénée et élimination du sélénoxyde résultant, a été tentée[124]. La littérature décrit cette méthode comme donnant le produit **5** avec d'excellents rendements. La reproductibilité de la manipulation n'est malheureusement pas aisée. La principale difficulté de cette réaction est d'obtenir une conversion totale du composé **10**. En effet, toutes les méthodes de purification du produit **5** essayées ont échoué, en raison de la haute réactivité de l'accepteur de Michaël. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 3. L'étape d'oxydation est la même pour toutes les réactions ; 2 équivalents d'eau oxygénée sont ajoutés lentement après extraction de la pyridine par un lavage aqueux acide.



10 5

Entrées	Conditions	Rapport Produit 5: Réactif 10 (Brut)
1	PhSeCl (1,05 éq.), pyridine (1 éq.)	3 : 1
2	Idem + distillation sous vide : pas de séparation mais tautomérisation	4 : 1
3	PhSeSePh (1 éq.), Br_2 (1,1 éq.), Pyridine (1 éq.)	Pas de réaction
4	PhSeSePh (0,5 éq.), Br_2 (0,55 éq.), Pyridine (1 éq.)	Mélange (produit ~ 30%)
5	PhSeCl (fraîchement préparé)(1,3 éq.), pyridine (1,25 éq.)	9 : 1
6	PhSeCl (1,5 éq.), pyridine (1,4 éq.)	3 : 1
7	Idem + traitement post-opératoire avec NaOH 10 %	dégradation

Tableau 3

La répétition de ces manipulations nous a fait prendre conscience que l'étape critique était la sélénylation du composé **10**. Il fallait s'assurer que ce dernier avait bien été entièrement consommé pour produire *in situ* le produit organosélénié **16**. Nous avons donc procédé à son isolation et c'est avec surprise que nous avons constaté qu'il pouvait facilement être cristallisé depuis le brut réactionnel. De plus, lorsque le composé **16**, dont nous étions maintenant parfaitement certains de la pureté, est oxydé selon la méthode classique, une élimination spontanée du sélénoxyde se produit, conduisant à l'accepteur de Michaël **5** avec un rendement quantitatif après un simple traitement aqueux (Schéma 80). Si ce produit a bien été caractérisé, en pratique, il n'était même plus isolé, et la manipulation suivante (voir plus loin) est réalisée directement sur le brut réactionnel, de manière à éviter sa dégradation rapide.

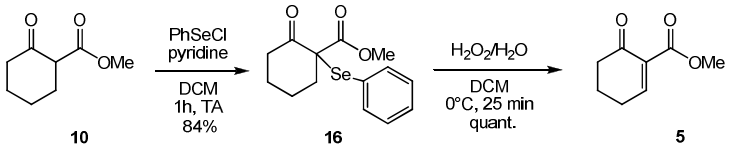


Schéma 80

Désormais, l'accepteur de Michaël **5** peut donc être obtenu assez facilement, en 3 étapes à partir de la cyclohexanone **13**, avec 72 % de rendement global. De plus, la synthèse est réalisable sur grande échelle. Elle devra néanmoins être réitérée systématiquement avant chaque nouvelle utilisation du produit.

4.3.2 Synthèse de la 3-furyle lactone 6

4.3.2.1 Voie de l'arabitol

Précédemment dans notre laboratoire, Sébastien Lemaire avait décrit une étonnante transformation d'un dérivé de l'arabitol **18** en un diol furanique **19**, sous conditions acides (Schéma 81).

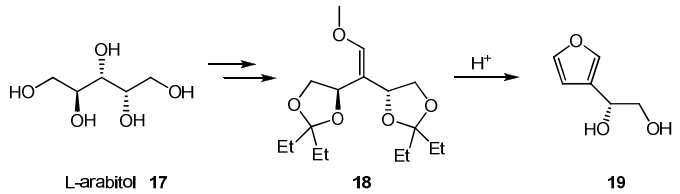
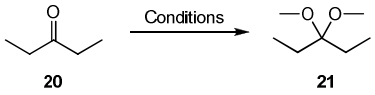


Schéma 81

Nous en avons déduit que L'utilisation du L-arabitol **17** comme précurseur de la chiralité pourrait être un bon angle d'approche pour la synthèse de la 3-furyle lactone optiquement active **6**, d'autant plus qu'il existe peu de méthodes permettant l'élaboration de ce type de furanes substitués en β, et encore moins conduisant en même temps à un contrôle de la chiralité absolue de la lactone.

Dans un premier temps, nous avons optimisé les conditions des différentes étapes décrites par Linclau[125], jusqu'à la cétone **24**, et par Sébastien Lemaire, pour arriver au 1-(3-furyl)-1,2-dihydroxyéthane **19**. Ensuite, nous avons tenté de compléter la synthèse de la lactone elle-même.

Tout d'abord, la 3-pentanone **20** est protégée sous la forme de son acétal méthylique **21**[126]. Cette transformation servira en réalité à faciliter la protection du L-arabitol **17**. En effet, la formation d'un cation oxonium s'effectue beaucoup plus aisément au départ d'un cétal que d'une cétone. La transacétalisation est également plus rapide et le produit cinétique devrait être obtenu. L'utilisation d'acide *para*-toluènesulfonique recristallisé permet d'obtenir le produit **21** avec de bons rendements sur grandes quantités, et ce, sans devoir chauffer au reflux du méthanol (Tableau 4).

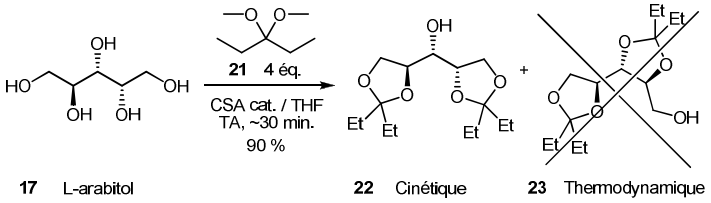


20 **21**

Entrées	Conditions	Rendements
1	Triméthylorthoformate, CSA, MeOH, reflux, 12 h.	55 %
2	Triméthylorthoformate, APTS, MeOH, 0°C -> TA, 12 h.	81 %

Tableau 4

Afin de protéger cinétiquement le L-arabitol **17**, Linclau plaçait se dernier en présence de l'acétal **21** et ajoutait d'une quantité catalytique d'acide camphorsulphonique au reflux du tétrahydrofurane. Si la manipulation était terminée en 5 minutes, une quantité non-négligeable de produit thermodynamique **23** était aussi formé (rapport produit cinétique **22** / thermodynamique **23** 87:13). En effectuant la réaction à température ambiante, le temps s'en trouve rallongé à 30 minutes. Toutefois, il est alors possible d'isoler le produit cinétique **22** pur ($[\alpha]_D$: -5.8 (c 9.5 g/l, $CHCl_3$, 20°C, litt. -5.8)); le composé thermodynamique **23** n'étant plus observé (Schéma 82). Il est essentiel d'obtenir le produit **22** le plus propre possible après traitement post-opératoire, car il se révèle très souvent instable lors des essais de purification sur gel de silice.

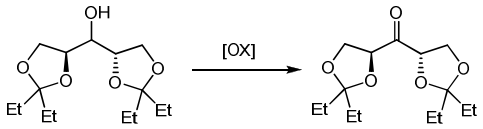


17 L-arabitol **22** Cinétique **23** Thermodynamique

Schéma 82

L'étape d'oxydation suivante a, elle aussi, dû subir une phase d'optimisation. En effet, l'alcool secondaire **22** est relativement encombré,

ce qui rend son oxydation particulièrement difficile. De plus, les conditions doivent être choisies judicieusement pour s'assurer que, dans un premier temps, il n'y ait pas de déprotection des acétals et, qu'ensuite, il n'y ait pas de racémisation des centres en α de la cétone fraichement formée. L'une des méthodes les plus usuelles est l'utilisation de dichromate de pyridinium (PDC) dans la diméthylformamide[127]. Néanmoins, ce protocol souffre de plusieurs lacunes. Les temps de réaction sont souvent longs, il faut utiliser un large excès de PDC, et la qualité de ce dernier doit être irréprochable, sans quoi la manipulation devient vite irreproductible. Encore une fois, le composé brut doit être le plus propre possible, car aucune purification ne pourra être effectuée sur **24**. En effet, une racémisation complète est observée, même sur silice neutralisée. Les meilleures conditions consistent à utiliser 10 équivalents de PDC fraichement recristallisé (Tableau 5).



22 **24**

Entrées	Conditions	Rendements (2 étapes)
1	PDC (6 éq.), DMF anhydre, 24 h.	34 %
2	PDC (12 éq.), DMF anhydre, 1 sem.	51 %
3	PDC (6 éq.), DMF anhydre, 1 sem.	21 %
4	PDC (10 éq.)(Fraîchement préparé), DMF anhydre, 48 h.	85 %

Tableau 5

D'autres méthodes d'oxydation ont donc été tentées dans le but d'éviter la manipulation de larges quantités de chrome. Tout d'abord, nous avons essayé l'oxydation sous l'action de l'IBX[128]. Bien que la conversion soit

totale, nous avons observé la déprotection partielle des acétals. Nous avons alors tenté l'oxydation par la méthode de Swern[129]. Malheureusement, la conversion obtenue dans le meilleur des cas n'est que de 50 %, ce qui n'est pas satisfaisant vu l'impossibilité de purifier la cétone **24** (Tableau 6). Notons cependant que nous n'avons pas observé l'épimérisation du produit en présence de triéthylamine pure, tandis que cette épimérisation s'effectue rapidement sur colonne de silice neutralisée à la triéthylamine.

Entrées	Conditions	Rendements (2 étapes)
5	IBX 3 éq., AcOEt, 3 h., TA	-
6	DMSO 2 éq., $(COCl)_2$ 1,5 éq., Et_3N 3 éq., 0°C, 1 h.	Pas de réaction
7	DMSO 2 éq., $(COCl)_2$ 1,5 éq., Et_3N 3 éq., -78°C → O°C, 2 jours	~ 50 %

Tableau 6

Cherchant toujours une méthode efficace pour effectuer cette transformation, une oxydation au cuivre a été testée. Cette méthode, qui a été développée dans notre laboratoire[130], est facile à mettre en œuvre et les conditions sont relativement douces. La déprotection des acétals et la racémisation des centres chiraux n'est pas observée. Toutefois, nous n'avons pas pu augmenter les rendements au-delà de 50 % ; le catalyseur se désactivant avant la fin de la réaction (Tableau 7).

Entrées	Conditions générales	Observations	Rendements (2 étapes)
8	CuCl (5%mol), 1-10-phénanthroline (5%mol), DBAD (5%mol), *t*-BuOK (5%mol), fluorobenzène, O_2, reflux, 24 h	Sur 1,7 mmol, flux d'O_2 doux	~ 50 %
9	CuCl (5%mol), 1-10-phénanthroline (5%mol), DBAD (5%mol), *t*-BuOK (5%mol), fluorobenzène, O_2, reflux, 48 h	Sur 17 mmol, flux d'O_2 doux	<10 %

10	CuCl (5%mol), 1-10-phénanthroline (5%mol), DBAD (5%mol), *t*-BuOK (5%mol), fluorobenzène, O_2, reflux, 72 h	Sur 1,7 mmol, flux d'O_2 fort	~ 50 %

Tableau 7

Finalement, une solution a pu être trouvée. Elle consiste en une modification de l'oxydation au PDC[131]. En effet, si l'oxydation est réalisée en présence de tamis moléculaire 4 Å et d'une quantité stœchiométrique d'acide acétique dans le dichlorométhane, tout en réduisant drastiquement les quantités de chrome utilisées (1,5 équivalents), une oxydation bien plus rapide prend place et génère la cétone **24** avec un rendement quantitatif ($[\alpha]_D$: -69.3 (c 10 g/l, $CHCl_3$, 20°C, litt. -71.6)) ! L'action de l'acide acétique et du tamis moléculaire n'est pas connue mais il s'agit là d'un effet synergique particulièrement impressionnant (Schéma 83). L'étape suivante doit être réalisée directement pour éviter la racémisation partielle des centres en α de la cétone. En effet, le pouvoir rotatoire tombe à -51.5 après seulement 4 jours.

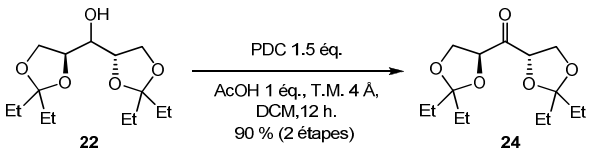
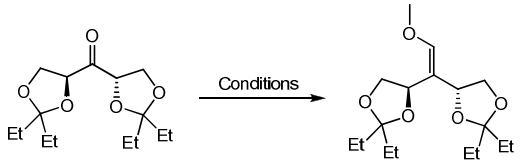


Schéma 83

Suivant la méthodologie développée par Sébastien Lemaire, nous avons ensuite procédé à la réaction de Wittig, de manière à former l'éther d'énol **18**. Lorsque le LDA est employé comme base pour déprotonner le sel de phosphonium **25**, le traitement post-opératoire est fastidieux et les

rendements sont modérés. L'utilisation de KHMDS a permis d'atteindre d'excellents rendements en éther d'énol **18** (Tableau 8).



24 **18**

Entrées	Conditions	Rendements ($[\alpha]_D$)
1	$ClPh_3PCH_2OMe$ **25** (1,3 éq.), LDA (1,2 éq.), THF, O°C, 12 h.	58 %
2	$ClPh_3PCH_2OMe$ **25** (1,3 éq.),KHMDS (1,2 éq.), THF, O°C, 12 h.	96 % (-67.3 (c 9.5 g/l, $CHCl_3$, 20°C))

Tableau 8

Le traitement en conditions acides de l'éther d'énol **18** permet, dans un premier temps, de déprotéger les fonctions acétals et de procéder à la furanisation. Le mécanisme proposé est décrit dans le schéma suivant. Tout d'abord, les acétals sont retirés et le milieu acide permet de former l'oxonium **26** au départ de l'éther d'énol **25**. La cyclisation d'un des alcools primaires génère le tétrahydrofurane **27**, qui va maintenant pouvoir aromatiser par perte de méthanol et d'eau pour donner le diol **18**.

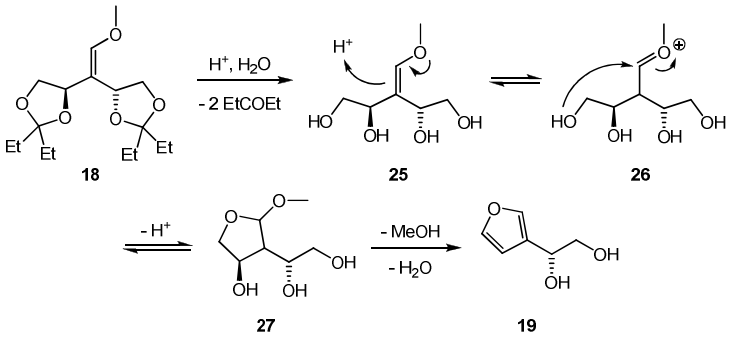
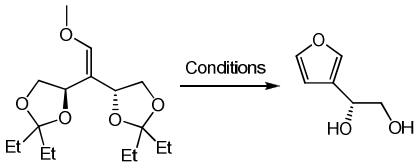


Schéma 84

Comme le montre ce mécanisme, si de l'eau est nécessaire lors de la première étape, son retrait ultérieur va probablement permettre de tirer la réaction vers le produit désiré **19**. C'est ce que nous avons voulu vérifier lors de la phase d'optimisation de cette réaction. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant. Les entrées 1 à 4 utilisent du chlorure d'acétyle et le méthanol pour former *in situ* de l'acide chlorhydrique anhydre. Cette méthode est connue pour générer l'acide dissous en solution de manière bien plus efficace que lorsque l'on fait buller de l'acide chlorhydrique gazeux dans le milieu. Comme prévu, si du tamis moléculaire 4 Å activé est ajouté avant l'éther d'énol **18**, nous n'observons pas de réaction (entrée 1). L'addition de Na_2SO_4 après 20 minutes de réaction a permis d'obtenir 29 % du produit désiré **19**, et jusqu'à 36 % si le Na_2SO_4 a été séché préalablement à l'étuve (entrées 2 et 3). La présence de la fonction diol rend le composé **19** extrêmement polaire, et certaines difficultés peuvent apparaitre lors des phases d'extraction du traitement post-opératoire. C'est pourquoi nous avons essayé d'isoler directement le diol **19** après une simple filtration et évaporation des solvants. Dans ce cas,

un matériel polymérique insoluble a été récupéré (entrée 4). Finalement l'utilisation d'acide méthanesulfonique a permis d'atteindre un rendement quantitatif en composé furanique **19** en chauffant au reflux du tétrahydrofurane en présence d'eau (*[α]$_D$:* -22.7 (c 12 g/l, $CHCl_3$, 20°C, litt. -21[132])).



18 **19**

Entrées	Conditions	Rendements
1	AcCl, MeOH, Et_2O, tamis moléculaire 4 Å, addition de **18**, TA, 12 h.	Pas de réaction
2	AcCl, MeOH, Et_2O, **18**, addition de Na_2SO_4, TA, 2 h.	29 %
3	Idem 2, avec Na_2SO_4 sec	36 %
4	Idem 3, mais évaporation directe des solvants, sans traitement post-opératoire	Polymérisation
5	$MeSO_3H$ (0,1 éq.), THF/H_2O (50:1), reflux, 12 h., sur 0,4 mmol	59 %
6	Idem 5, sur 3,2 mmol	Quantitatif

Tableau 9

Le diol **19** en main, nous nous sommes attelé à le transformer en la fonction lactone désirée. Pour se faire, l'alcool primaire a tout d'abord été tosylé avec du chlorure de tosyle dans la pyridine. Ensuite, plusieurs types de conditions ont été testés de manière à effectuer la lactonisation. Dans un premier temps, nous avons tenté l'acétylation de l'alcool secondaire et la cyclisation simultanée en utilisant deux équivalents de base. Malheureusement, seule la dégradation du réactif a été observée (Schéma 85).

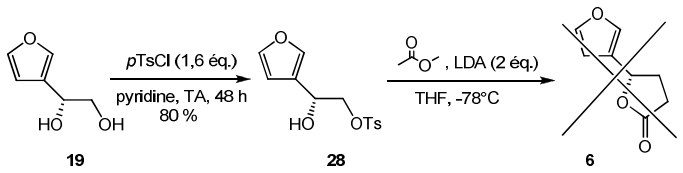
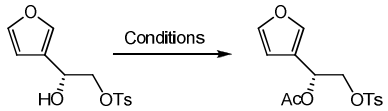


Schéma 85

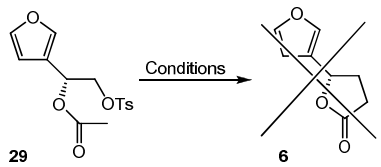
La méthode *"one pot"* n'ayant pas porté ses fruits, nous nous sommes résolus à isoler le composé acétylé **29**. Tout d'abord, l'acétylation avec de l'anhydride acétique et du triflate d'ytterbium (III) a été testée[133]. Si la transformation fonctionne, elle est néanmoins très lente et n'est toujours pas terminée après plus d'une semaine de réaction. En utilisant des conditions plus classiques (anhydride acétique, pyridine, DMAP catalytique)[134], le produit désiré **29** peut être atteint en seulement 2 heures avec 87 % de rendement (Tableau 10).



Entrées	Conditions	Rdmt
1	$Yb(OTf)_3.5\ H_2O$ (10% mol), Ac_2O (3 éq.), CH_3CN, TA, 1 semaine	~50%
2	Ac_2O (3 éq.), pyridine, DMAP cat., TA, 2 h.	87 %

Tableau 10

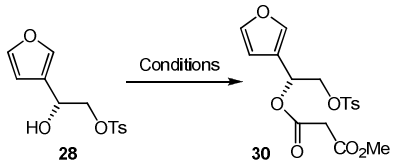
A ce stade, aucune condition n'a pu être trouvée pour accomplir la lactonisation désirée. Deux équivalents de base ont été à chaque fois utilisés, la lactone étant plus acide que l'acétate. Ni le LDA, ni le KHMDS n'ont pu fournir la lactone **6**, le milieu réactionnel se dégradant durant la réaction (Tableau 11).



Entrées	Conditions	Rendement
1	LDA (2 éq.), THF, -78°C, 2 h.	Dégradation
2	KHMDS (2 éq.), THF, -78°C, 2 h.	Dégradation

Tableau 11

Pour essayer de solutionner ce problème, nous avons procédé à la malonisation. De cette manière, l'énolate peut se délocaliser, conduisant à l'orientation préférentielle des orbitales réagissantes. En effet, la cyclisation de l'énolate dérivé de l'acétate **29** est de type 5-exo-*tet*, énolate endo, tandis que l'anion dérivé de **30** refermerait par un processus de type 5-exo-*tet*, énolate exo, favorisé selon les règles de Baldwin. De plus, le pK_a de la base utilisée pourra être nettement plus bas, rendant les conditions de réaction plus douces. Lorsque l'on utilise le chlorure de monométhylmalonate, en conditions pyridine/DMAP, il n'y a pas de réaction. Il faut donc utiliser les conditions plus strictes de la méthode de Yamaguchi[135], même si des problèmes de solubilité du furane réduisent fortement la reproductibilité de la manipulation. Ainsi, nous avons pu obtenir jusqu'à 82 % de rendement du produit désiré **30** (Tableau 12).



Entrées	Conditions	Rdmt
1	$ClCOCH_2COOMe$, DMAP cat., pyridine, TA, 2 h.	0 %
2	$KOCOCH_2COOMe$, chlorure de 2,4,6-trichlorobenzyle, toluène, reflux, 22 h.	82 %

Tableau 12

Ensuite, le composé **30** a été placé en conditions basiques douces (K_2CO_3). S'il semble que la lactone se soit bien formée sous la forme de deux diastéréoisomères, la décarboxylation selon les conditions de Krapcho[136] n'a cependant fournit qu'un mélange intraitable (Schéma 86).

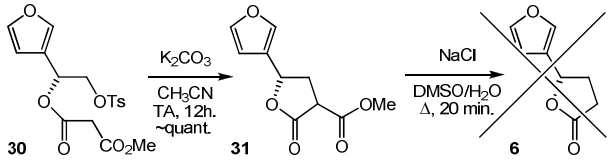


Schéma 86

La longueur de cette synthèse, les problèmes rencontrés à la fin, et le manque de stabilité de certains des intermédiaires nous ont décidés à abandonner cette voie au profit d'une autre approche, plus directe.

4.3.2.2 Voie de la γ-butyrolactone

Nous avons émis l'hypothèse que si nous réussissions à ouvrir la γ-butyrolactone **40** avec du méthanol et oxyder l'alcool primaire résultant en

aldéhyde, la simple addition de 3-furyl lithium devrait conduire à la formation du composé convoité **6**. Le schéma suivant montre la voie rétrosynthétique choisie.

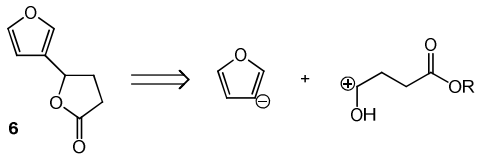


Schéma 87

Notre attention s'est tout d'abord tournée vers la synthèse de l'aldéhyde **36**. Ce dernier est pourtant un produit commercial, mais son prix (66,6 € /100 mg) et sa pureté (90%, en mélange avec la forme acide), nous ont poussé à développer notre propre voie de synthèse. Dans un premier temps, nous avons spéculé que cet aldéhyde pourrait provenir de la mono-allylation du diméthylmalonate **32**[137], suivi d'une décarboxylation de Krapcho[136], et pour finir d'une ozonolyse. La mono-allylation fonctionne avec un rendement satisfaisant de 33 % ; 19% du produit di-allylé **33** étant aussi isolé. La décarboxylation ne fournit que 25 % du produit désiré **35** ; une grande partie étant perdue lors de la purification du composé. L'ozonolyse, quant à elle, permet d'obtenir l'aldéhyde voulu **36**, mélangé à l'acétal éthylique **37**, provenant probablement de la présence d'éthanol dans le dichlorométhane. Ces deux produits ne sont malheureusement pas séparables (Schéma 88).

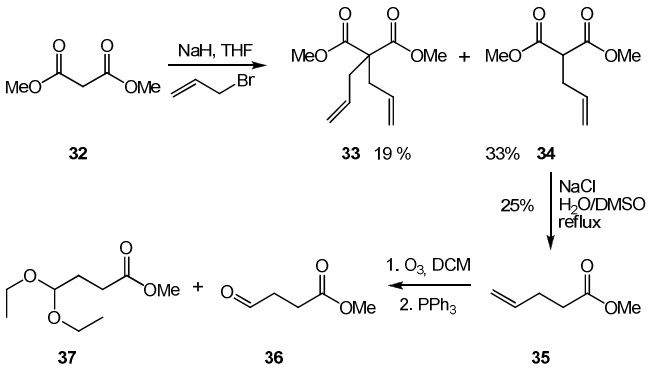


Schéma 88

La première méthode de synthèse de l'aldéhyde **36** n'ayant pas été concluante, nous nous sommes tournés vers l'addition 1,4 de l'anion du dithiane **38** sur de l'acrylate de méthyle. La déprotection de la fonction thioacétal de **39** devrait permettre l'obtention de l'aldéhyde désiré **36**. Hélas, les divers essais de formation du dithiane n'ont mené qu'à la dégradation complète du milieu réactionnel (Schéma 89).

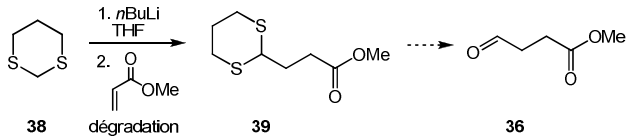
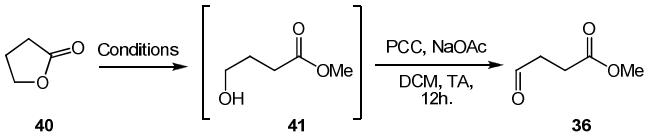


Schéma 89

L'aldéhyde **36** pourrait aussi être atteint par ouverture de la γ-butyrolactone **40** suivie de l'oxydation de l'alcool primaire résultant **41**. Toutefois, nous ne pouvons négliger le fait qu'un hydro-ester referme rapidement en lactone en présence de traces d'acides. La réversibilité de cette première étape d'ouverture pourrait donc être un sérieux problème.

Nos tentatives sont compilées dans le tableau suivant. Les conditions décrites dans la littérature[138] ne nous ont pas permis d'ouvrir efficacement la γ-butyrolactone **40** (entrées 1 et 2). Nous avons par conséquent commencé un screening des températures (entrées 3 à 7). On y remarque une excellente corrélation entre la température de réaction et la quantité de **41**, provenant de l'ouverture de la γ-butyrolactone **40**. Il est à noter que si la température est diminuée de manière à déplacer l'équilibre, le temps de réaction s'en trouve allongé. L'oxydation en aldéhyde **36** est quant à elle quantitative. Elle doit être réalisée directement après ouverture de la γ-butyrolactone **40**, sinon, le composé **41** se referme spontanément en lactone. La condition la plus facile à employée est consignée dans l'entrée 6. Elle consiste à laisser réagir le milieu réactionnel sans agitation dans un congélateur à -20°C pendant 8 jours. Notons encore que cette optimisation a été rendue nécessaire car si l'aldéhyde **36** est trop contaminé par de la γ-butyrolactone **40** dans le brut réactionnel venant de l'oxydation, la séparation de ces deux composés devient fastidieuse.



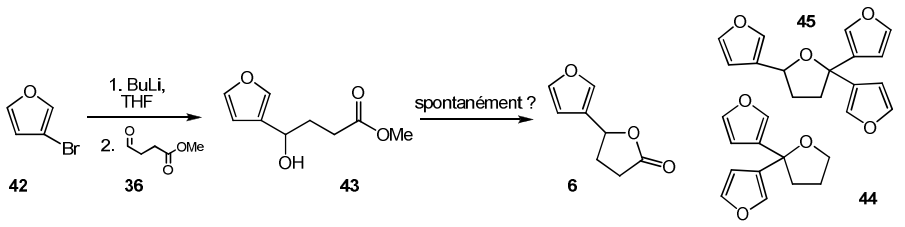
40 **41** **36**

Entrées	Conditions	Conversion[a]	Rendements[b]
1	H_2SO_4 (10% mol), MeOH, reflux, 12 h., ensuite, imidazole (15%mol)	0%	-
2	Triéthylamine (6 éq.), MeOH, TA, 30 min.	0%	-
3	Triéthylamine (6 éq.), MeOH, reflux, 12 h.	0%	-
4	Triéthylamine (6 éq.), MeOH, TA, 12 h.	69%	-
5	Triéthylamine (6 éq.), MeOH, 0°C, 24 h.	86%	75%
6	Triéthylamine (6 éq.), MeOH, - 20°C, 8 j.	93%	92%
7	Triéthylamine (6 éq.), MeOH, - 33°C, 4 j.	90%	90%

[a] % RMN entre l'aldéhyde et la butyrolactone dans le brut réactionnel après oxydation.
[b] Après chromatographie sur gel de silice, rendement sur produit pur isolé.

Tableau 13

L'aldéhyde **36** ainsi obtenu, nous avons pu commencer les essais d'addition de l'anion lithié dérivé du 3-bromofurane **42**[139]. Cet anion doit être préparé à basse température, car il isomérise rapidement en position 2 au dessus de –40°C. Malheureusement, la réaction avec l'aldéhyde **36** n'a conduit qu'à des produits de dégradation, générant comme espèce majoritaire le composé **44**, lorsque l'aldéhyde **36** est contaminé par de la γ-butyrolactone **40** (venant de l'entrée 4 du tableau précédent). Lorsque l'aldéhyde **36** est parfaitement pur, le tris-adduit **45** est formé majoritairement. Le Tableau 14 présente les différentes conditions qui ont été testées.



Entrée	Conditions	Produit isolé
1	1. *n*-BuLi 1.6 M, THF, -65°C ; 2. aldéhyde **36** (avec butyrolactone); 3. HCl 1M.	dégradation
2	1. *n*-BuLi 1.6 M, THF, -78°C ; 2. aldéhyde **36** (avec butyrolactone) ; 3 NH_4Cl sat.	dégradation
3	1. *n*-BuLi 1.6 M, THF, -78°C ; 2. aldéhyde **36** (avec butyrolactone) ; 3. HCl 1M.	Bisfurane **44**
4	1. *t*-BuLi 1.6 M, THF, -100°C ; 2. aldéhyde **36** (avec butyrolactone) ; 3. HCl 1M.	Bisfurane **44**
5	1. aldéhyde **36** (avec butyrolactone), THF, -78°C ; 2. 3-lithiofurane ; 3. HCl 1M.	dégradation
6	1. *n*-BuLi 1.6 M, THF, -78°C ; 2. aldéhyde **36** pur ; 3. HCl 1M.	Trisfurane **45**
7	1. *n*-BuLi 1.6 M, $ZnBr_2$, THF, -78°C ; 2. aldéhyde **36** pur ; 3. HCl 1M.	Pas de réaction
8	1. *n*-BuLi 1.6 M, $ZnBr_2$, THF, -78°C -> TA ; 2. aldéhyde **36** pur ; 3. HCl 1M.	Pas de réaction
9	1. *n*-BuLi 1.6 M, $MgCl_2$, THF, -78°C ; 2. aldéhyde **36** pur ; 3. HCl 1M.	Dégradation

Tableau 14

Le schéma suivant présente des propositions de mécanisme pour la formation des adduits **44** et **45**. Tout d'abord, le bisfurane **44** est formé à partir de la γ-butyrolactone **40** lorsque cette dernière est présente comme contaminant dans le milieu réactionnel. Une double addition de 3-lithiofurane, suivie de la formation d'un carbocation tertiaire par élimination d'eau, sans doute lors du traitement post opératoire acide, permet la cyclisation en tétrahydrofurane disubstitué **44**. Pour le trisfurane **45**, il y a trois attaques du 3-lithiofurane, sur la fonction aldéhyde et sur l'ester méthylique de **36**. L'adduit **50** subit lui aussi l'élimination d'une

molécule d'eau, ce qui crée un carbocation tertiaire et permet au cycle tétrahydrofurane **45** de se refermer.

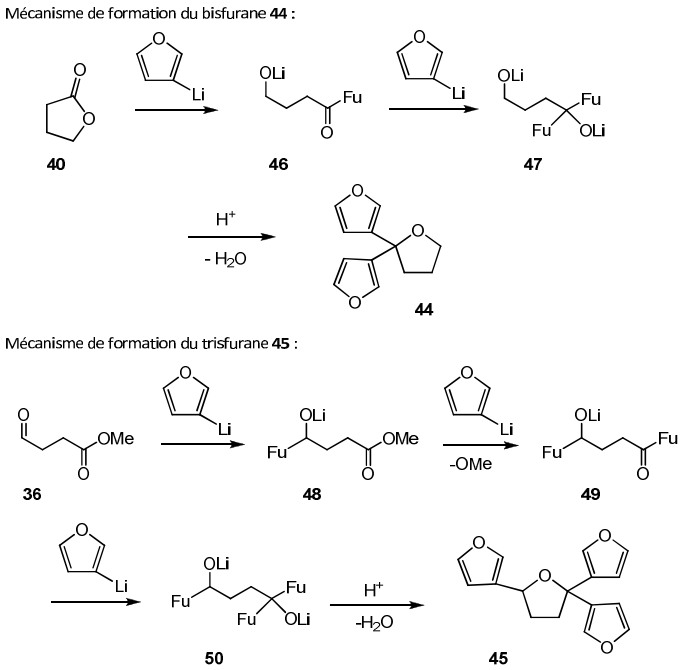


Schéma 90

Comme on peut le constater, la 3-furyl lactone **6** souhaitée n'a pas pu être isolée de cette manière. De plus, l'apport de la chiralité par cette voie aurait été assez complexe. C'est pour cela que nous avons encore une fois décidé de changer notre fusil d'épaule et d'investiguer une méthodologie alternative qui devrait nous permettre, en plus, de concevoir une approche énantiosélective.

4.3.2.3 Voie du 3-stannylfurane

Cette approche va utiliser un couplage de Kosugi-Migita-Stille[140] entre le 3-tri-*n*-butylstannylfurane **52** et le chlorure de méthylsuccinate **53**. La cétone **54** produite sera alors réduite de manière énantiosélective pour donner l'alcool **43** qui pourra cycliser en la lactone désirée **6**[141]. Tout d'abord, la stannylation du 3-bromofurane **51** est réalisée[142]. Les conditions sont classiques, mais il faut encore s'assurer que la température ne remonte pas au dessus de -40°C de manière à éviter la migration de l'anion lithié en position 2. Le 3-tri-*n*-butylstannylfurane **52** obtenu, le couplage de Kosugi-Migita-Stille catalysé par le $PdCl_2(PPh_3)_2$ est effectué sur le chlorure de méthylsuccinate **53**. La réaction est facile à mettre en œuvre et forme la cétone **54** avec d'excellents rendements (Schéma 91). La formation du palladium (0) provient de la réduction du catalyseur par un excès du composé organostannylé **52**.

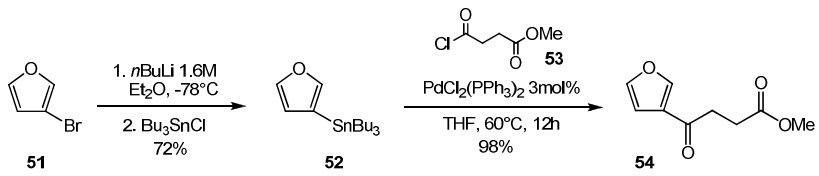


Schéma 91

La réduction de la cétone **54** a ensuite été étudiée, de manière racémique dans un premier temps, dans le but de tester des conditions HPLC permettant de séparer les énantiomères. Une dérivatisation de l'alcool **43** avec du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilane est nécessaire afin d'obtenir une réponse en utilisant un détecteur UV (Schéma 92).

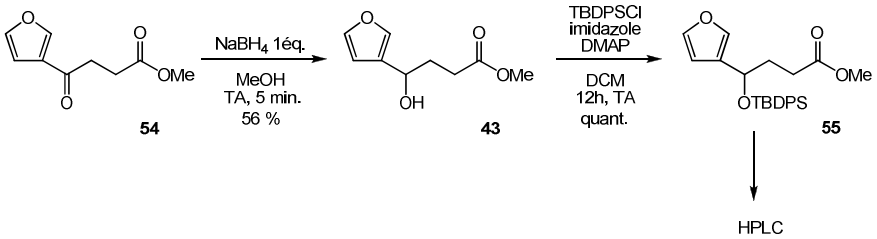
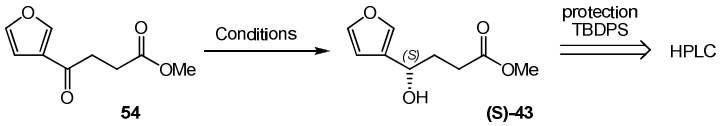


Schéma 92

Ayant pu séparer aisément les deux énantiomères de **55** par HPLC chirale (colonne OD-H), nous nous sommes alors tournés vers l'étude des diverses méthodes de réduction asymétrique de notre cétone **54**. Notre premier choix s'est porté sur l'utilisation du chlorure de (-)-diisopinocampheylborane ((-)-Dip-Cl)[143]. Malheureusement les conditions essayées n'ont pas été couronnées de succès. L'utilisation de la (*R*)-2-méthyl-oxazaborolidine (méthode de Corey-Bakshi-Shibata[144] (CBS)) comme catalyseur de la réduction s'est révélée plus fructueuse. En effet, lorsque la cétone **54** est mise en présence du catalyseur et de borane dans le THF, il est possible d'atteindre de bonnes conversions et d'excellents excès énantiomériques (ces derniers ont chaque fois été déterminés par HPLC chirale après la protection d'un échantillon de l'alcool **43** par le groupement TBDPS). Notons que selon les modèles décrits, l'utilisation de la (*R*)-2-méthyl-oxazaborolidine devrait nous donner l'alcool (*S*), qui est celui qui nous intéresse. Le tableau suivant reprend les diverses conditions essayées, ainsi que les résultats de la réduction. Le meilleur résultat est obtenu lorsque la cétone **54** et le borane sont additionnés en même temps sur le catalyseur (entrée 7).



54 (S)-43

Entrées	Conditions	Rendements	Excès énantiomériques
1	(-)-Dip-Cl 1,7M (1,2 éq.), THF, TA, 12 h. Traitement : HCl 1N	Mixture non caractérisable	-
2	(-)-Dip-Cl 1,7M (1,1 éq.), Et_2O, TA, 12 h. Traitement : diéthanolamine	dégradation	-
3	(*R*)-2-méthyl-oxazaborolidine (0,1 éq.), THF, **54** (0,5 mmol). Ensuite, BH_3.THF (0,6 éq.) additionné en 2 minutes	45%	73%
4	(*R*)-2-méthyl-oxazaborolidine (0,1 éq.), THF, **54** (0,5 mmol) dans THF et BH_3.THF (0,6 éq.) additionné en même temps en 2 minutes	65%	81%
5	(*R*)-2-méthyl-oxazaborolidine recristallisée (0,1 éq.), THF, **54** (0,5 mmol) dans THF et BH_3.THF (0,6 éq.) additionné en même temps en 2 minutes	70%	74%
6	(*R*)-2-méthyl-oxazaborolidine (nouveau lot) (0,1 éq.), THF, **54** (0,5 mmol) dans THF et BH_3.THF (0,6 éq.) additionné en même temps en 2 minutes	78%	82%
7	(*R*)-2-méthyl-oxazaborolidine (nouveau lot) (0,1 éq.), THF, **54** (5 mmol) dans THF et BH_3.THF (0,6 éq.) additionné en même temps en 2 minutes	**67%**	**95%** $[\alpha]_D$: -17.5 (c 10 g/l, $CHCl_3$, 20°C)
8	(*R*)-2-méthyl-oxazaborolidine (0,1 éq.), THF, **54** (0,5 mmol). Ensuite, catécholborane (1,2 éq.) additionné en 2 minutes	Mixture non caractérisable	-

Tableau 15

Comme on peut le constater, l'addition concomitante de la cétone **54** et du borane sur le catalyseur est l'élément critique qui permet d'augmenter les excès énantiomériques. Effectivement, en faisant cela, la réduction non sélective de la cétone par le borane (sans passer par la complexation sur le catalyseur) est évitée. De plus, en travaillant sur de plus

grandes quantités, le contrôle de l'addition simultanée des deux composés est facilité, ce qui augmente encore la sélectivité de la réduction.

La figure suivante présente un agrandissement du chromatogramme réalisé sur HPLC chirale (colonne OD-H, hexane/isopropanol 99,5:0,5, 1ml/min.). Il regroupe la séparation des deux énantiomères de **43** provenant de la réduction au $NaBH_4$, ainsi que le produit optiquement enrichi **(*S*)-43** résultant des conditions de l'entrée 7 du tableau 15.

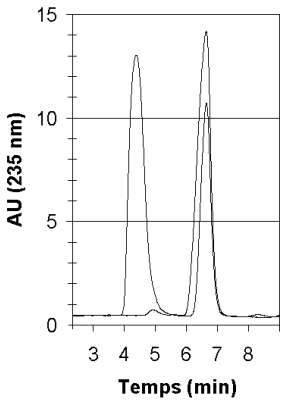
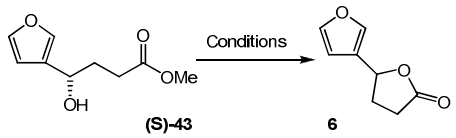


Figure 21

La dernière étape consiste en la refermeture de la lactone **6**. Un traitement avec de l'acide chlorhydrique dans le THF n'a pas permis la cyclisation. Par contre, nous avions remarqué que la lactone **6** se formait en faible quantité lors de la purification sur gel de silice. C'est pourquoi nous avons tenté la cyclisation en présence de silice dans le DCM. La réaction est assez lente, mais la refermeture est effective. De manière à accélérer la réaction, le composé a été placé en présence d'APTS au reflux du toluène.

La température probablement trop élevée à précipiter sa dégradation. Les mêmes conditions, mais au reflux du benzène cette fois-ci ont permis une lactonisation quantitative (Tableau 16).



Entrée	Conditions	Rendement
1	HCl 1M, THF, RT, 12h.	Pas de reaction
2	SiO_2, DCM, RT, 36h.	~50 % de conversion
3	APTS, toluène, reflux, 10 min.	Dégradation
4	APTS, benzène, 60°C, 15 min.	Quantitatif

Tableau 16

Toutefois, alors que nous pouvions, après bien des déboires, contempler notre furyl lactone **6**, nous avons observé un pouvoir rotatoire de 0°, et une analyse GC nous a révélé que le produit avait entièrement racémisé. Les conditions acides très dures ont en fait permis au furane **(S)-43**, riche en électrons, d'éjecter une molécule d'eau. Le mode de refermeture est ensuite l'addition du carbonyle sur le cation oxonium produit (Schéma 93).

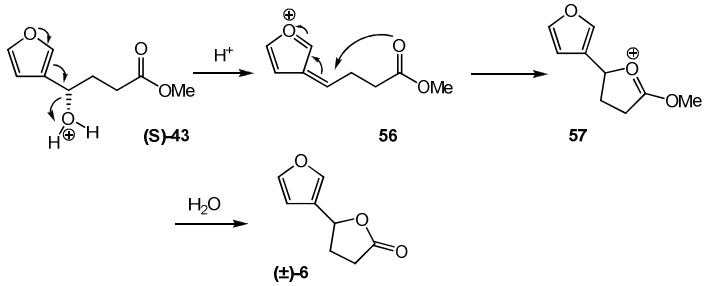


Schéma 93

Il nous fallait dès lors trouver des conditions non racémisantes pour pouvoir refermer notre lactone **6**. Au départ de l'alcool **(S)-43** (un échantillon mesuré à 83 % d'excès énantiomérique), l'ester méthylique a été hydrolysé en acide **(S)-58**. Le brut réactionnel a finalement été placé en conditions cyclisantes (DCC, DMAP) pour fournir la 3-furyl-lactone désirée **(S)-6**, sans perte d'activité optique (Schéma 94) ($[a]_D$: + 28,4 (c 10,3 g/l, $CHCl_3$, 20°C). La Figure 22 présente l'agrandissement du chromatogramme GC de la lactone **6** ayant racémisée en conditions acides, ainsi que la lactone optiquement enrichie **(*S*)-6** (Colonne Varian CP-Chirasil-Dex CB; 50°C, 2min, 5°C/min, 170°C, 5min).

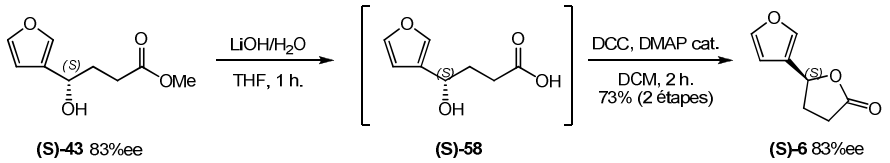


Schéma 94

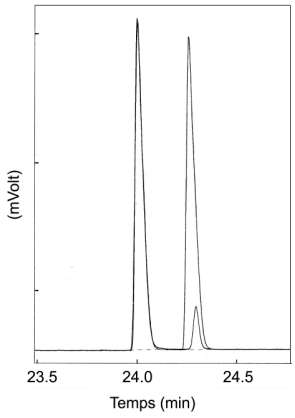


Figure 22

4.3.2.4 Conclusions et perspectives

La 3-furyllactone **6** a donc été obtenue en 5 étapes avec un rendement global de 35 % à partir du 3-bromofurane **51**. Elle a été préparée avec un excès énantiomérique de 83 %, mais cette valeur devrait pouvoir être facilement augmentée en effectuant les deux dernières étapes sur un alcool **43** plus enrichi (jusqu'à 95 % ee). Aucune racémisation n'est observée lors des deux dernières étapes. Les deux premières voies de synthèse qui ont été tentées n'ont pas abouties. Toutefois, la chimie développée dans celles-ci reste originale. La troisième approche a permis de solutionner la grande majorité, voir la totalité, des problèmes rencontrés auparavant.

La première approche, si elle laissait entrevoir la possibilité d'obtenir l'intermédiaire **6** avec une haute pureté optique, souffrait de sa longueur (pas moins de 8 étapes jusqu'à l'intermédiaire le plus avancé !). De plus, les produits dérivants de l'arabitol protégé manquaient de stabilité, ce qui nous a obligés à optimiser les réactions jusqu'à ce que les produits puissent être obtenus propres après de simples traitements aqueux post-opératoires. L'intérêt principal de cette démarche était l'utilisation d'une méthodologie développée dans notre laboratoire.

Quand à la deuxième approche, même si elle était plus courte sur papier, elle ne nous a pas permis de générer la lactone désirée **6**. En outre, cette voie de synthèse ne nous donnait pas la possibilité d'atteindre la

lactone dans une forme énantiomériquement enrichie. Nous retiendrons de cette incursion la construction efficace de l'aldéhyde **36**, qui pourrait être utile en synthèse, ainsi que la formation inattendue des adduits bis- et tris-furane **44** et **45**.

4.3.3 Synthèse du carbonate d'allyle 7

4.3.3.1 Voie de Baylis-Hillman

Nous en arrivons finalement à la préparation du troisième fragment **7** nécessaire à la synthèse de la teuvincentine C **1**. Comme nous le verrons, son élaboration n'a pas non plus été de tout repos. La première approche rétrosynthétique suivie a été celle utilisant une réaction clé de Baylis-Hillman[145] entre un énal et de l'acétaldéhyde **62** (Schéma 95). Le développement récent de catalyseurs chiraux pour effectuer ce type de réactions nous avait de plus motivés à suivre cette voie[113,146].

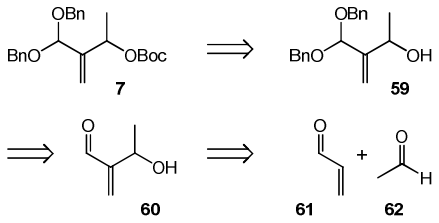
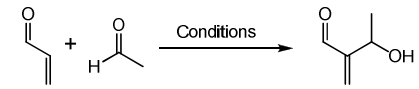


Schéma 95

Tout d'abord, nous avons essayé le couplage entre l'acroléine **61** et l'acétaldéhyde **62**. Quelles que soient les conditions utilisées, seule la

polymérisation du milieu (parfois violente avec le 3-quinuclidinol) a été observée. Des conditions sous haute pression ont également été testées[147], sans pouvoir améliorer les résultats. Ces derniers sont présentés dans le tableau suivant.



61 **62** **60**

Entrées	Conditions	Observations
1	Acroléine 1 éq., acétaldéhyde 1 éq., DABCO 10%mol, EtOH, 0°C, 24h	Polymérisation
2	Acroléine 1 éq., acétaldéhyde 10 éq., DABCO 10%mol, DCM, 0°C	Polymérisation
3	Acroléine 1 éq., acétaldéhyde 10 éq., 3-quinuclidinol 10%mol, DCM, 0°C	Polymérisation violente
4	Acroléine 1 éq., acétaldéhyde 1.5 éq., Et_3N 10%mol, DCM, 25°C, 1.5 Kbar, 1h	Polymérisation
5	Acroléine 1 éq., acétaldéhyde 1.5 éq., Et_3N 10%mol, DCM, 25°C, 3Kbar, 12h	Polymérisation

Tableau 17

La réactivité de l'acroléine **61** étant trop grande, nous nous sommes par conséquent tournés vers l'acrylate de méthyle **63**. Sa transformation subséquente en aldéhyde devrait nous permettre de générer facilement l'acétal désiré final. Lors des premiers essais, un produit secondaire **70** à systématiquement été formé. Il provient en fait d'une seconde addition d'acétaldéhyde **62** sur l'alcoolate initialement formé **66**, suivi de la cyclisation en acétal. Le mécanisme de formation de ce composé, ainsi qu'une nouvelle interprétation du mécanisme de la réaction de Baylis-Hillman, ont été démontrés par McQuade[148]. Il a déterminé que l'étape déterminante de vitesse était de second ordre en aldéhyde **62** et de

premier ordre en DABCO **64** et en acrylate de méthyle **63**, ce qui l'a poussé à proposé l'état de transition **68**. Des études cinétiques d'effets isotopiques ont aussi donné les mêmes conclusions (Schéma 96).

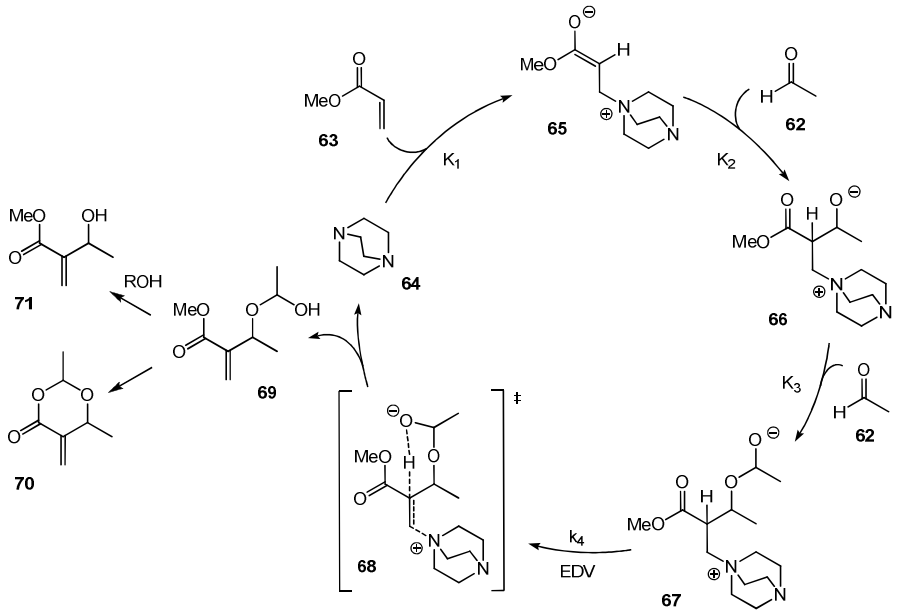
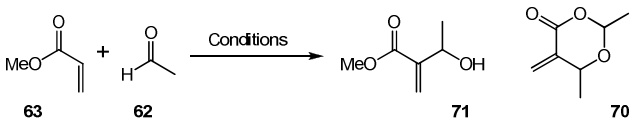


Schéma 96

Cet adduit **70** a toujours été isolé, sauf lorsqu'une source de protons est ajoutée dans le milieu (ici le méthanol). L'utilisation de 3-quinuclidinol[149] en lieu et place du DABCO[150] a de plus permis de raccourcir considérablement les temps de réaction. Les résultats sont consignés dans le tableau Tableau 18.



63 **62** **71** **70**

Entrées	Conditions	Observations	Rendements
1	**63** 1 éq., **62** 1.5 éq., DABCO 10%mol, 1 semaine	Mélange 1:1 avec le produit **70**	-
2	**63** 1 éq., **62** 2.2 éq., DABCO 15%mol, 1 semaine	idem	-
3	**63** 1 éq., **62** 2.2 éq., 3-quinuclidinol 15%mol, 1 jour	Produit secondaire présent à 20 % dans le brut.	41 % (distillation)
4	**63** 1 éq., **62** 1.5 éq., 3-quinuclidinol 10%mol, MeOH 1.1 éq., 1 jour	Plus de trace du produit secondaire	96 %

Tableau 18

Pouvant désormais obtenir facilement l'alcool allylique **71**, nous avons procédé à sa protection soit sous la forme d'un acétate, soit d'un carbonate. En fait, il ne s'agit pas réellement d'une protection, mais plutôt de la mise en place du groupe fonctionnel qui devrait nous permettre de former ultérieurement un complexe π-allylpalladium en présence de palladium (0). Lorsque des conditions classiques sont utilisées (Ac_2O ou Boc_2O, base, DMAP[134]), seul le composé **74** est isolé, et ce quantitativement. Il provient probablement de l'élimination du groupement protecteur (acétate ou carbonate) dans les conditions basiques conduisant au diène **73** correspondant qui est, en effet, connu pour subir très facilement une dimérisation par réaction de Diels-Alder[151] (Schéma 97).

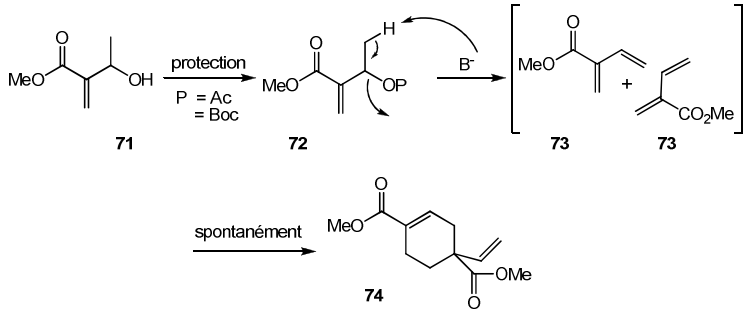
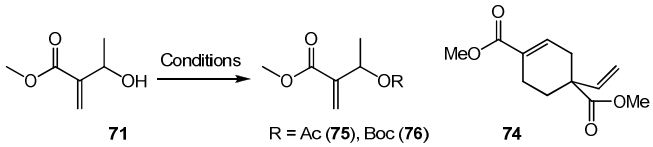


Schéma 97

Il nous a donc fallu trouver des conditions alternatives afin d'éviter la formation de ce dimère **74**. L'utilisation du triflate de scandium (III)[133] dans des conditions acides, mais très douces, s'est révélée fructueuse. Cette méthode est bien connue pour permettre la formation d'acétates de manière très aisée, rapide et presque quantitative. Elle n'était cependant pas décrite pour générer les carbonates. Toutefois, même si la réaction est quelque peu plus lente, elle est très efficiente. Une dernière condition a été tentée, utilisant le sulfate de cuivre (II) hydraté comme catalyseur[152]. Hélas, l'estérification est très lente et seules des traces du produit désiré **76** ont pu être décelées après 3 semaines de réaction (Tableau 19).

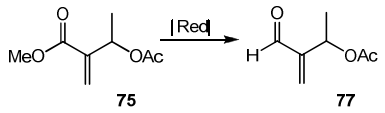


Entrées	R	Conditions	Observations	Rdmt
1	Ac	Ac_2O, pyridine, DMAP cat., TA, 12h	Produit de Diels-Alder	quant.
2	Ac	Ac_2O, $Sc(OTf)_3$ 4%mol, MeCN, TA, 15 min.	Pas de produit de Diels-Alder	95 %

3	Ac	Ac_2O, $Sc(OTf)_3$ 2%mol, MeCN, TA, 2h	Pas de produit de Diels-Alder	99 %
4	Boc	Boc_2O, Et_3N, DMAP cat., DCM, TA, 4h	Produit de Diels-Alder	quant.
5	Boc	Boc_2O, $Sc(OTf)_3$ 2%mol, MeCN, TA, 2 sem.	Pas de produit de Diels-Alder	70 %
6	Boc	Boc_2O, $CuSO_4.5H_2O$ 2%mol, phase pure, TA, 3 sem.	Réaction très lente	traces

Tableau 19

Ayant pu régler le problème de dimérisation, nous avons débuté les essais de réduction[153] de l'ester méthylique en aldéhyde. Lors du traitement du composé acétylé **75**, nous avons obtenu un mélange complexe de produits, résultant d'un manque de sélectivité entre la réduction de l'ester et celle de l'acétate, et ce quelques soient les conditions utilisées (Tableau 20).



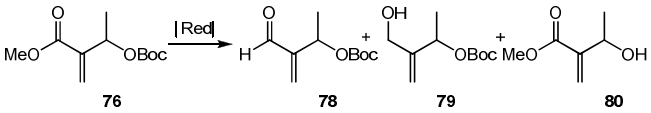
75 **77**

Entrées	Conditions	Rendements
1	DIBAL-H 1.5 M toluène 1.12 éq., Et_2O, -78°C, 1h	dégradation
2	$LiAlH_4$ 1.12 éq., Et_2O, -78°C, 1h	dégradation

Tableau 20

Nous avons donc focalisé nos efforts sur la réduction du carbonate **76**. Ici encore, la réduction ne fut pas facile et, dans le meilleur des cas, l'alcool allylique **79** a pu être isolé avec un rendement de 35 %. La présence du produit déprotégé **80** a, par contre, toujours été observée. Parfois, des traces de l'aldéhyde**78**, résultant de la mono-réduction, ont également été détectées. Malheureusement, nous n'avons pas pu isoler ce produit sous

forme pure. Les résultats de ces réductions sont compilés dans le tableau suivant.

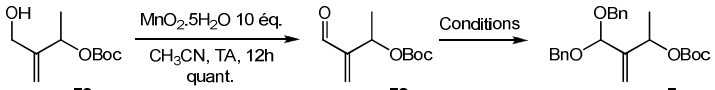


76 **78** **79** **80**

Entrées	Conditions	Rendements
1	Dibal-H 1.1 éq., Et_2O, -78°C, 1h00	**78** : traces, **79** : traces, **80** : traces, **76** : Maj.
2	Dibal-H 2.2 éq., Et_2O, -78°C, 1h00	**79** : 35 %, **80** : ~15 %
3	$LiAlH_4$ 1.1 éq., Et_2O, -78°C, 10 min	dégradation
4	$LiBH_4$ 2.2 éq., Et_2O, 0°C -> TA, 3 jours	Pas de réaction

Tableau 21

L'alcool allylique **79** a ensuite été oxydé de manière quantitative par du MnO_2[154]. Nous avons alors procédé à l'acétalisation de l'aldéhyde α-β-insaturé **78**. Hélas, ces réactions se sont de nouveau soldées par un échec. Ni les conditions classiques d'acétalisation (APTS, toluène, Dean-Stark[155]), ni d'autres méthodes utilisants l'alcool benzylique silylé **81**[156] n'ont abouti à la formation de l'acétal benzylique **7** (Tableau 22).



79 **78** **7**

Entrées	Conditions	Rendements
1	BnOH 2.1 éq., APTS 0.1 éq., toluène, reflux, 12h	dégradation
2	BnOTMS **81** 2.4 éq.,TMSOTf 3%mol, DCM, 0°C, 2h	dégradation
3	BnOTMS **81** 2.4 éq., $FeCl_3$ 5%mol, DCM, 0°C, 2h	dégradation

Tableau 22

L'étape de protection de l'alcool **71** par une fonction *tert*-butyloxycarbonyle étant assez longue, l'étape de réduction étant délicate et la protection impossible, nous avons décidé de revoir notre synthèse du

composé **7**. De plus, l'idée d'effectuer la réaction de Baylis-Hillman de manière asymétrique nous a semblé, après de plus mûres réflexions, quelque peu laborieuse à réaliser. En effet, la petite taille du groupe méthyle de l'acétaldéhyde **62** en fait un mauvais groupement énantio-discriminant.

4.3.3.2 Voie de la bromo-acroléine et résolution enzymatique

En 1981, Smith a développé une synthèse permettant d'obtenir facilement l'alcool allylique **84** au départ de l'acétal éthylique **83** de la bromo-acroléine **82** (Schéma 98)[157].

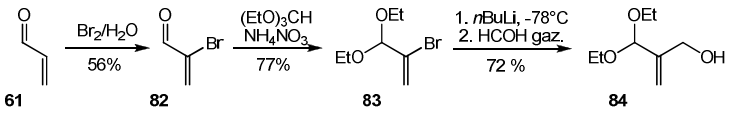


Schéma 98

Cette voie nous a semblée pouvoir être une bonne alternative à celle de Baylis-Hillman décrite plus haut. De plus, elle nous permettrait de placer l'acétal plus tôt dans la synthèse, nous évitant ainsi l'utilisation hasardeuse d'énals sensibles à la polymérisation. C'est pourquoi nous avons entamé cette synthèse, en utilisant simplement l'acétaldéhyde **62** à la place du formaldéhyde gazeux. L'acroléine **61** a tout d'abord subit une α-bromation, en utilisant le brome dans l'eau[158]. Celle-ci a été suivie immédiatement de la formation de l'acétal éthylique **83** sous l'action du triéthylorthoformate et du nitrate d'ammonium[159]. Le bromure vinylique a

ensuite été métalé par l'action du *n*-butyllithium[160] et le vinyllithien obtenu a été additionné sur l'acétaldéhyde **62** (Schéma 99).

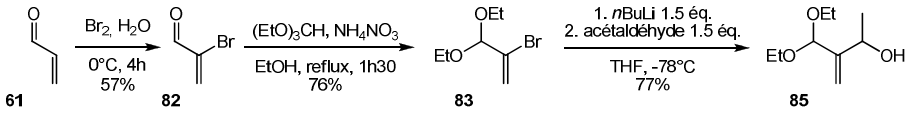


Schéma 99

Des essais de carbonatation ont alors été tentés. Malheureusement, dans les conditions classiques, seul le dimère **87** a été isolé. Il semblerait que l'alcool **85** n'ayant pas encore réagit puisse rapidement substituer un carbonate **86** préalablement formé (Schéma 100).

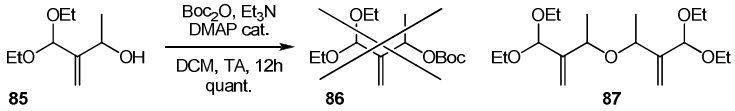


Schéma 100

Parallèlement, nous avons synthétisé l'acétal benzylique **88** au départ de l'acroléine bromée **82** avec d'excellents rendements. Les conditions optimales consistent à placer l'aldéhyde **82** en présence d'alcool benzylique silylé **81** et de triflate de triméthylsilane[156a,d]. En effet, le protocol employé précédemment et utilisant du tribenzylorthoformate[161] à la place du triéthylorthoformate n'a engendré que des produits de dégradation. Le bromure **88** a ensuite été métalé par le *n*-butyllithium et l'anion a été additionné sur l'acétaldéhyde **62**. L'alcool **89** a été isolé avec un rendement quantitatif (Schéma 101).

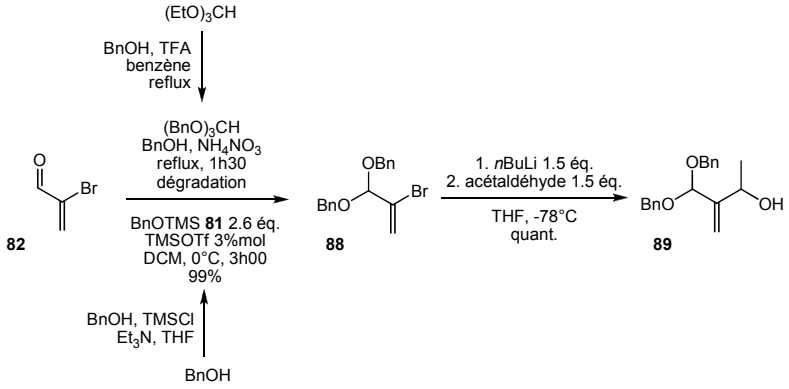
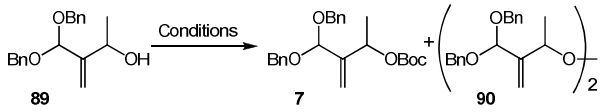


Schéma 101

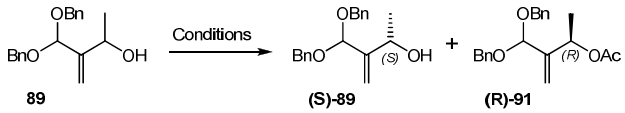
Cet alcool **89** doit encore être protégé par une fonction *tert*-butyloxycarbonyle pour donner l'intermédiaire racémique **7** désiré. Lors de l'estérification par le Boc_2O, la réaction de dimérisation est de nouveau observée, mais dans une moindre mesure, sans doute à cause de l'encombrement stérique de l'acétal benzylique. Toutefois, l'utilisation du Boc-ON[162] comme agent acylant permet d'obtenir le produit **7** désiré avec 69 % de rendement sans contamination par le dimère **90** (Tableau 23).



Entrées	Conditions	Observations	Rdmt
1	Boc_2O, Et_3N, DMAP, DCM, 0°C, 12h	Alcool additionné en 1 fois, formation du dimère	24 %
2	Boc_2O, Et_3N, DMAP, DCM, TA, 12h	Alcool additionné goutte à goutte pendant 12h, formation du dimère	24 %
3	1. *n*-BuLi 1.6M, THF, -78°C ; 2. Boc-ON, TA, 2h	Pas de formation du dimère	69 %

Tableau 23

L'intermédiaire clé **7** entre nos mains, nous avons ensuite tenu à l'obtenir optiquement enrichi. Une méthode de choix pour cela est d'accomplir une résolution enzymatique de l'alcool intermédiaire **89**. Pour ce faire, ce dernier est mis en réaction avec de l'acétate de vinyle dans l'hexane en présence d'une lipase[163] (PS 'AMANO' provenant de *Burkholderia cepacia*). Seul un des énantiomères subit l'acétylation (d'après le modèle, l'énantiomère (*R*)) et nous pouvons donc récupérer l'énantiomère (*S*) qui nous intéresse sous la forme de l'alcool (*S*)-**89** énantiomériquement enrichi. L'optimisation a porté sur le temps de réaction. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.



89 **(S)-89** **(R)-91**

Entrées	Conditions	Rendements	Excès énantiomériques
1	Lipase PS 'AMANO', acétate de vinyle (3,85 éq.), T.M. 4 Å, hexane, 24 h., TA	73%	Non mesuré
2	Lipase PS 'AMANO', acétate de vinyle (3,85 éq.), T.M. 4 Å, hexane, 5 jours, TA	52%	84%
3	Lipase PS 'AMANO', acétate de vinyle (3,85 éq.), T.M. 4 Å, hexane, 7 jours, TA	48%	93%

Tableau 24

Comme on le constate, plus le temps de réaction est long, plus l'excès énantiomérique est élevé, preuve de l'acétylation préférentielle d'un seul des deux énantiomères en présence de l'enzyme. Le rendement, lui, diminue. En effet, la résolution, si elle fonctionne de manière optimale, ne nous permettra d'obtenir que 50 % maximum du produit désiré (*S*)-**89**. La Figure 23 présente un agrandissement du chromatogramme réalisé sur

HPLC chirale (colonne OD-H, hexane/isopropanol 98:2, 1ml/min.). Il regroupe la séparation des deux énantiomères du produit **89** racémique, ainsi que le produit optiquement enrichi (*S*)-**89** provenant de la résolution enzymatique (entrée 3 du tableau précédent). Notons que les molécules à analyser portants déjà des fonctions benzyles, il est facile d'obtenir une réponse UV au détecteur de l'HPLC.

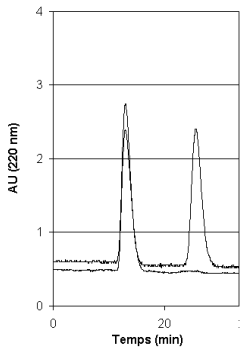


Figure 23

4.3.3.3 Conclusions et perspectives

Deux méthodologies distinctes ont été testées afin d'obtenir l'acétal **7**. Hélas, la première approche s'est révélée infructueuse, notamment à cause de l'étape de réduction de l'ester méthylique qui s'est révélée non sélective. A presque chaque étape de la synthèse, des réactions secondaires se sont produites et nous ont conduit à des produits non-désirés, parfois avec de hauts rendements. L'optimisation des conditions nous a permis de surmonter chaque fois ces difficultés. La deuxième voie de synthèse nous a

permis d'obtenir l'intermédiaire **7** dans sa version énantiomériquement enrichie (93% ee) avec un rendement global de 18 % sur 5 étapes à partir de l'acroléine. L'utilisation d'une résolution enzymatique s'est révélée cruciale pour former l'adduit (*S*)-**89** optiquement enrichi. Toutefois, (*S*)-**89** n'est obtenu qu'avec 48 % de rendement. Plusieurs solutions auraient pu être trouvées pour améliorer sensiblement ce rendement. Tout d'abord, il existe des méthodes de résolutions cinétiques dynamiques combinant enzymes et dérivés organométalliques. Bäckvall[164] et Park[165] ont montré qu'un alcool allylique pouvait subir une racémisation en présence d'un complexe de ruthénium **94**. Si cette racémisation est couplée avec une résolution enzymatique semblable à celle que nous avons utilisée (avec une lipase PCL, de *Pseudomonas cepacia*), alors les rendements en énantiomère subissant l'acétylation peuvent être augmentés (Schéma 102). Malheureusement, cette résolution permet d'atteindre l'énantiomère (*R*) de l'acétate, or, nous désirions obtenir le (*S*). C'est pourquoi nous n'avons pas employé cette méthode.

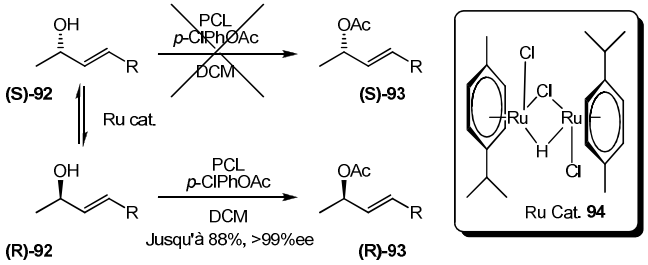


Schéma 102

Une autre manière d'augmenter ce rendement serait d'éviter la résolution enzymatique en passant par l'oxydation de l'alcool allylique **89**

en cétone **95**, par l'action du MnO_2 et en effectuant une réduction énantiosélective, par exemple avec la méthode CBS, déjà employée durant ce travail (Schéma 103).

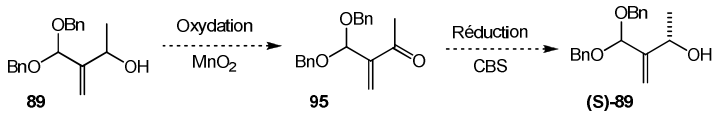


Schéma 103

(120) a) Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. J. *Organic Reactions (New York)*, **1967**, *15*, 1.

b) Pinkney, P. S. *Organic Syntheses,* **1943**, *2*, 116.

(121) Kallury, K. R.; Krull, U. J.; Thompson, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *53*, 1320.

(122) a) Krapcho, A. P.; Diamanti, J.; Cayen, C.; Bingham, R. *Organic Syntheses*, **1967**, *47*, 198.

b) Frew, A. J.; Proctor, G. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1980**, 1245.

(123) a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993.

b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

(124) Liotta,, D.; Barnum, C.; Puleo, R.; Zima, G.; Bayer, C.; Kezar, H. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2920.

(125) a) Linclau, B.; Boydell, A. J.; Clarke, P. J.; Horan, R.; Jacquet, C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1821.

b) Boydell, A. J.; Jeffery, M. J.; Bürkstümmer, E.; Linclau, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8252.

c) Xie, Z.-F.; Suemune, H.; Sakai, K. *Tetrahedron : asymm.* **1993**, *4*, 973.

(126) Napolitano, E.; Fiaschi, R.; Mastrorilli, E. *Synthesis*, **1986**, 122.

(127) a) Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *5*, 399.

b) Gu, X.; Sun, M.; Gugiu, B.; Hazen, S.; Crabb, J. W.; Salomon, R. G. *J; Org. Chem.* **2003**, 68, 3749.

(128) More, J. D.; Finney, N. S. *Organic Letters* **2002**, *4*, 3001.

(129) a) Swern, D.; Mancuso, A. J. *Synthesis* **1981**, 165.

b) Marx, M.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 788.

(130) a) Markó, I. E.; Gilles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chellé-Regnaut, I.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Philippart, F.; Doda, K.; Mutonkole, J.-L.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Advances in Inorganic Chemistry*, **2004**, *56*, 211.

b) Markó, I. E.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Doda, K.; Philippart, F.; Brown, S.; Urch C. J. *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 1588.

(131) Czernecki, S.; Geogoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumaran, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1699.

(132) a) Marco, J. L.; Hueso-Rodriguez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2459.

b) Marco, J. L. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1475.

(133) Dumeunier, R.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 825.

(134) Liao, J.-H.; Maulide, N.; Augustyns, B.; Markó, I. E. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2006**, *4*, 1464.

(135) a) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

b) Hartmann, B.; Kanazawa, A.; Deprés, J.-P.; Greene, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5077.

(136) a) Krapcho, A. P.; Glynn, G. A.; Grenon, B. J. *Tetrahedron letters* **1967**, *3*, 215.

b) Krapcho, A. P. *Synthesis*, **1982**, 805.

c) Martin, C. J.; Rawson, D. J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron : Asymm.* **1998**, *9*, 3723.

(137) Ma, S.; Xu, B.; Ni, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8532.

(138) a) Corey, E. J.; Allbright, J. C.; Barton, A. E.; Hashimoto, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1435.

b) Gannett, P. M.; Nagel, D. L.; Reilly, P. J.; Lawson, T.; Sharpe, J.; Toth, B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1064.

(139) a) Harde, C.; Bohlmann, F. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 81.

b) Tokoroyama, T.; Fukuyama, Y.; Kotsuji, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1988**, 445.

c) Drewes, S. E.; Grieco, P. A.; Huffman, J. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1309.

d) Alvarez-Ibarra, C.; Quiroga, M. L.; Toledano, E. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4065.

(140) a) Tsuji, J. *Palladium reagents and catalysts*, John Wiley & Sons, Ltd, **2004**.

b) Yang, Y.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 9583.

c) Bailey, T. R. *Synthesis*, **1991**, 242.

(141) a) Boyd, M. R.; Burka, L. T.; Harris, T. M.; Wilson, B. J. *Biochim. Biophys. Acta*, **1974**, *337*, 184.

b) Burka, L. T.; Wilson, B. J.; Harris, T. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2212.

(142) Pinhey, J. T.; Roche, E. G. *J. Chem. Soc. Perkin Tans. I*, **1988**, 2415.

(143) a) Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539.

b) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Acc. Chem. Rev.* **1992**, *25*, 16.

c) Ramachandran, P. V.; Teodorovic, A. V.; Rangaishenvi, M. V.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2379.

d) Mackey, S. S.; Wu, H.; Matison, M. E.; Goble, M. *Organic Process Research & Development*, **2005**, *9*, 174.

(144) a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109,* 5551.

b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen,, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109,* 7925.

c) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53,* 2861.

d) Corey, E. J.; Link, J. O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *46,* 6275.

(145) a) Baylis, A. B..; Hillman, M. E. *German Patent*, 2,155,113, **1972**.

b) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.

(146) a) Hayashi, Y.; Tamura, T.; Shoji, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1106.

b) Oishi, T.; Oguri, H.; Hirama, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1241.

c) Yang, K.-S.; Lee, W.-D.; Pan, J.-F.; Chen, K. *J; Org. Chem.* **2003**, *68*, 915.

(147) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5007.

(148) McQuade, D. T.; Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980.

(149) Ameer, F.; Drewes, S. E.; Freese, S.; Kaye, P. T. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 495.

(150) a) Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413.

b) Sammelson, R. E.; Gurusinghe, C. D.; Kurth, J. M.; Olmstead, M. M.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 876.

(151) a) Braude, E. A.; Evans, E. A. *J. Chem. Soc.* **1956**, 3238.

b) McIntosh, J. M.; Sieler, R. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4431.

c) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795.

d) Poly, W.; Schomburg, D.; Hoffmann, H. M. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3701.

e) Sydness, L. K.; Skattebol, L.; Chapleo, C. B.; Leppard, D. G.; Svanholt, K. L.; Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta*, **1975**, *58*, 2061.

f) Golberg, O.; Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta*, **1976**, *59*, 1904.

g) Alanine, A. I. D.; Fishwick, C. W. G.; Jones, A. D.; Mitchell, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5653.

h) Jung, M. E.; Zimmerman, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7813.

i) Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Sarma, P. K. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4227.

j) Spino, C.; Crawford, J.; Cui, Y.; Gugelchuk, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 1499.

(152) Heravi, M. M.; Behbahani, F. K.; Zadsirjan, V.; Oskooie, H. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1045.

(153) a) Koch, G.; Loiseleur, O.; Altmann, K.-H. *Synlett*, **2004**, *4*, 693.

b) Davis, C. R.; Swenson, D. C.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6843.

c) Feldman, K. S.; Weinreb, C. K.; Youngs, W. J.; Bradshaw, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9019.

d) Trost, B. M.; King, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 408.

e) Simoneau, B.; Brassard, P. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1015.

f) Davis, F. A.; Zhang, H.; Lee, S. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 759.

g) Lee, K.-Y.; Kim, Y.-H.; Park, M.-S.; Oh, C.-Y.; Ham, W.-H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9450.

h) Tsubaki, K.; Kusumoto, T.; Hayashi, N.; Tanima, D.; Fuji, K.; Kawabata, T. *Tetrahedron : Asymm.* **2005**, *16*, 739.

i) Moriwake, T.; Hamano, S.-I.; Miki, D.; Saito, S.; Torii, S. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 815.

(154) a) Fatiadi, A. J. *Synthesis*, **1976**, *65*, 133.

b) Attenburrow, J.; Cameron, A. F. B.; Chapman, J. H.; Evans, R. M.; Jansen, A. B. A.; Walker, T. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1094.

c) Goldman, I. M. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1979.

d) Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616.

(155) a) Jiang, X.; Covey, D. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4893.

b) Aburel, P. S.; Rømming, C.; Ma, K.; Undheim, K. *J. Chem.. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 1458.

(156) a) Le Drian, C.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 1703.

b) Pollini, G. P.; Bianchi, A.; Casolari, A.; De Risi, C.; Zanirato, V.; Bertolasi, V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3223.

c) Oriyama, T.; Watahiki, T.; Akabane, Y.; Mori, S. *Organic Letters* **2003**, *Vol. 5, No. 17*, 3045.

d) Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357.

(157) Smith, A. B., III; Levenberg, P. A.; Jerris, P. J.; Scarborough, R. M.; Wovkulich, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1501.

(158) Baker, R. H.; Tinsley, S. W., Jr.; Butler, D.; Riegel, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 393.

(159) Fischer, H. O. L.; Baer, E. *Helv. Chim. Acta*, **1935**, *18*, 514.

(160) a) Ficini, J.; Depezay, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4797.

b) Guaciaro, M. A.; Wovkulich, P.M.; Smith, A. B., III, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4661.

(161) Gil, L.; Han, Y.; Opas, E. E.; Rodan, G. A.; Ruel, R.; Seedor, J. G.; Tyler, P. C.; Young, R. N. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 901.

(162) Bartlett, P. A.; Meadows, J. D.; Brown, E. G.; Morimoto, A.; Jernstedt, K. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4013.

(163) Burgess, K.; Jennings, L. D. *Biocatalysts for fine chemical synthesis (Wiley)*, **1999**, 1: 10.22.

(164) Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321. Et références dans la revue.

(165) Lee, D.; Huh, E. A.; Kim, M.-J.; Jung, H. M.; Koh, J. H.; Park, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2377.

Chapitre 5

Assemblage du noyau des teuvincentines

5.1 Introduction

Ayant pu obtenir les intermédiaires de synthèse **5**, **6** et **7**, notre attention s'est ensuite focalisée sur la construction du noyau des teuvincentines. Pour se faire, et de manière à éviter dans un premier temps les relativement longues synthèses des intermédiaires **5**, **6** et **7**, nous avons décidé de travailler avec des molécules modèles plus simples et d'accès plus aisé. Seul l'accepteur de Michaël **5** n'a pas subit de modifications. La 3-furyl-lactone **6** a été remplacée par la γ-butyrolactone **40** et l'adduit **7** a été converti en un composé allylique disubstitué **96** (Figure 24).

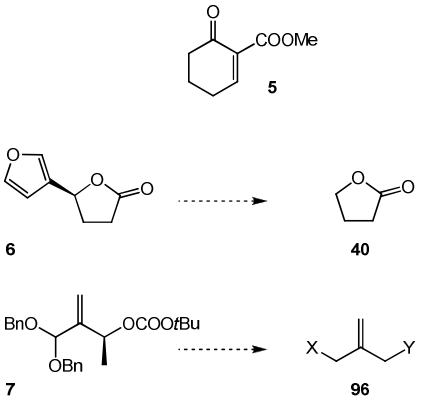


Figure 24

L'assemblage de ces trois fragments devrait conduite à la génération de la molécule modèle **97**, représentant le cœur structurel des teuvincentines et des molécules naturelles analogues (Figure 25).

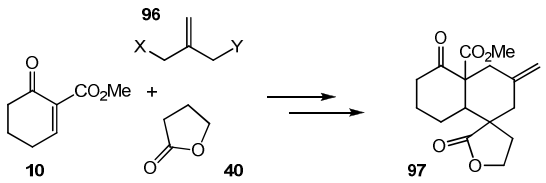


Figure 25

A ce stade, il nous a été possible de reconsidérer les rétrosynthèses permettant d'atteindre le noyau ambitionné. Dans ce but, nous avons ainsi imaginé trois approches différentes. Deux d'entre elles utilisent les 3 synthons modèles et la troisième implique une approche basée sur une polycyclisation anionique.

La première voie choisie est bien sûr celle qui découle de la rétrosynthèse originale. Dans cette dernière, le tricyle **97** proviendrait de la refermeture intramoléculaire de l'énolate de la lactone sur un complexe π-allylpalladium généré au départ de la fonction allylique. La molécule **98** proviendrait, quant à elle, de l'addition de l'énolate du β-cétoester de **99** sur un autre complexe π-allylpalladium découlant de l'insertion du palladium sur un composé allylique disubstitué de type **96**. L'intermédiaire **99** serait finalement obtenu par addition de Michaël de l'énolate de la γ-butyrolactone **40** sur l'accepteur **5** (Schéma 104).

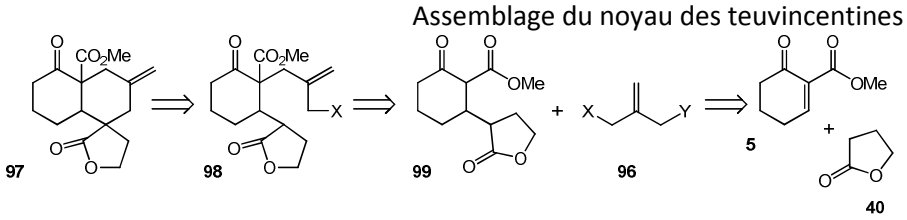


Schéma 104

La deuxième approche est assez similaire, à la différence que la γ-butyrolactone **40** serait d'abord allylée, avant d'être additionnée sur l'accepteur de Michaël **5**. La cyclisation faisant intervenir l'énolate du β-cétoester et un complexe π-allylpalladium sur la fonction allyle complèterait la synthèse (Schéma 105).

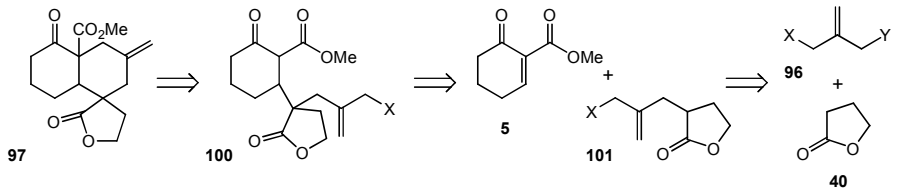


Schéma 105

La dernière approche, très différente, consisterait en l'assemblage final du tricycle **97** par polycyclisation anionique. L'intermédiaire **102** résulterait d'une réaction d'oléfination de l'aldéhyde **104** par le réactif de Wittig **103**. Enfin, une double alkylation de l'acétoacétate de méthyle **11** par un β-bromo-acétal **105** et un réactif allylique disubstitué **96** devrait donner rapidement accès à l'aldéhyde **104** (Schéma 106).

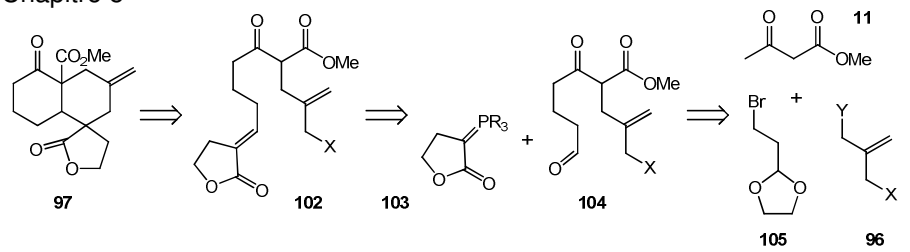


Schéma 106

Ces trois approches ont donc été testées afin de prouver leur viabilité. Comme c'est souvent le cas en synthèse totale, les différentes démarches bénéficient toutes de certains avantages, desquels il faudra tirer parti, mais aussi de quelques inconvénients, qui seront pour nous l'occasion de développer de nouvelles méthodologies originales permettant de solutionner, voir de contourner, le problème. C'est en quelque sorte le fil rouge de l'histoire racontée dans ce chapitre, avec en ligne de mire le noyau structural des teuvincentines.

5.2 Voie de la polycyclisation anionique

5.2.1 Antécédents

Dans notre laboratoire, les polycyclisations anioniques ont été utilisées à des fins synthétiques avec plus ou moins de réussite[166]. Si la méthode peut s'avérer extrêmement puissante pour générer des molécules complexes en une seule étape, les conditions de polycyclisation, ainsi que la synthèse des précurseurs, se révèlent parfois assez complexes. Sébastien Hermant a néanmoins pu, lors de sa thèse de doctorat, obtenir les bicycles

Assemblage du noyau des teuvincentines

109 et **110** en plaçant le phosphonocrotonate **106** en présence des aldéhydes **107** et **108** en conditions basiques (Schéma 107). Une cascade d'évènements s'en suit, impliquant une réaction d'Emmons-Horner, une première addition de Michaël intramoléculaire en δ et enfin une condensation de Dieckmann intramoléculaire.

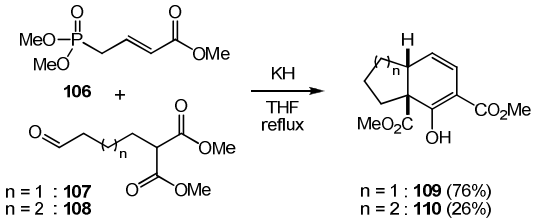


Schéma 107

Lors de son travail sur la synthèse totale de la manzamine A, un alcaloïde indolique d'origine marine, Laurent Turet à étudié la formation de tétracycles azotés **114**. Ici, le chemin réactionnel passe par une réaction de Emmons-Horner entre l'aldéhyde **111** et le phosphonate **112**, suivie de l'addition intramoléculaire de l'énamine en Michaël sur la cétone α,β-insaturée. La cascade se termine par une deuxième cyclisation sur l'iminium formé après isomérisation de l'énolate (Schéma 108).

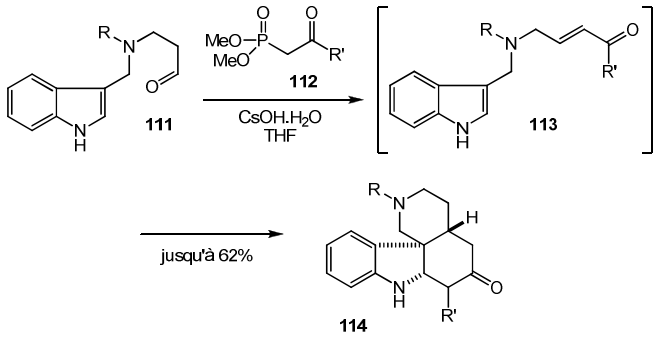
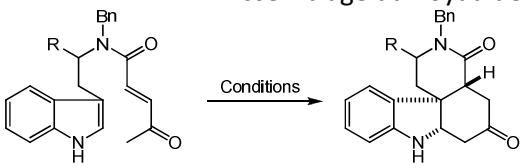


Schéma 108

Similairement, Nicolas Heureux a pu assembler par polycyclisation anionique le tétracycle **116**, un intermédiaire dans la synthèse de la cétone de Buchï, utile à la préparation d'anticancéreux tels que la vinblastine et la vincristine (Tableau 25). Le rendement assez faible obtenu avec le *tert*-butanolate de potassium s'explique sans doute par la présence de la fonction amide en α de l'énone (entrée 1). On notera que ces rendements ont pu être améliorés significativement en effectuant les deux cyclisations séparément (entrée 2). Finalement, l'utilisation d'hydroxyde de lithium dans le tétrahydrofurane a permis la mise au point de conditions efficaces pour promouvoir la réaction de polycyclisation (entrée 3 et 4).

Assemblage du noyau des teuvincentines



115 116

Entrées	R	Conditions	Rendements
1	H	*tert*-BuOK, THF	14%
2	H	1. SiO_2, DCM, 2. *tert*-BuOK, THF	67% (2 étapes)
3	H	LiOH, THF	60%
4	CO_2Me	LiOH, THF	45%

Tableau 25

La littérature présente quant à elle quelques exemples de polycyclisations anioniques appliquées à la synthèse totale[167]. Un exemple a été proposé dans la partie introductive concernant la synthèse de la tanabaline par Watanabe (point 3.2.6.1, page 136).

5.2.2 Application à la synthèse des teuvincentines

Plus récemment, Steve Dierick a étudié, dans le cadre de son mémoire[168], la synthèse du précurseur **102** pouvant mener, par polycyclisation anionique, au noyau des teuvincentines **97**. Elle procéderait par addition de Michaël intramoléculaire de l'énolate du β-cétoester de **102** sur l'*exo*-méthylène-lactone. L'énalote ainsi formé **117** induirait une seconde cyclisation sur le substituant allyle, qui demandera probablement une activation préalable (Schéma 109).

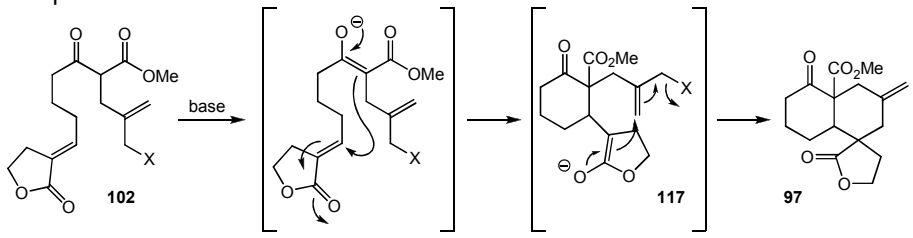


Schéma 109

La synthèse du précurseur **102** n'a, comme on peut s'en douter, pas été des plus aisée. Toutefois, après quelques phases d'optimisation, une séquence efficace a pu être mise au point. Tout d'abord, l'acroléine **61** va subir une addition 1,4 d'iodure, avant que l'aldéhyde ne soit transformé en la dioxolane **117** avec un rendement quasi quantitatif. Le dianion de l'acétoacétate de méthyle **11** fut ensuite alkylé par ce dernier en position γ. L'agent d'allylation **120** a été préparé à partir du dichlorure de méthallyle **119** en lui additionnant du phénylséléno(triéthoxy)borate de sodium. Le β-cétoester **118** a pu être subséquemment mono-allylé en présence de méthanolate de sodium et d'iodure de sodium catalytique. L'optimisation des conditions a permis d'éviter toute formation du produit de di-allylation. L'aldéhyde **122** a ensuite été généré en appliquant une méthodologie de notre laboratoire, qui utilise une quantité catalytique de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN)[169]. Ce protocol permet d'hydrolyser facilement et dans des conditions très douces de nombreux acétals. Finalement, une réaction de Wittig entre le phosphorane **124**, préparé à partir d'α-bromo-γ-butyrolactone **123**, et l'aldéhyde **122** fraichement obtenu a permis la formation du précurseur **125** avec un bon rendement et une haute sélectivité en faveur de la double liaison *E* (Schéma 110).

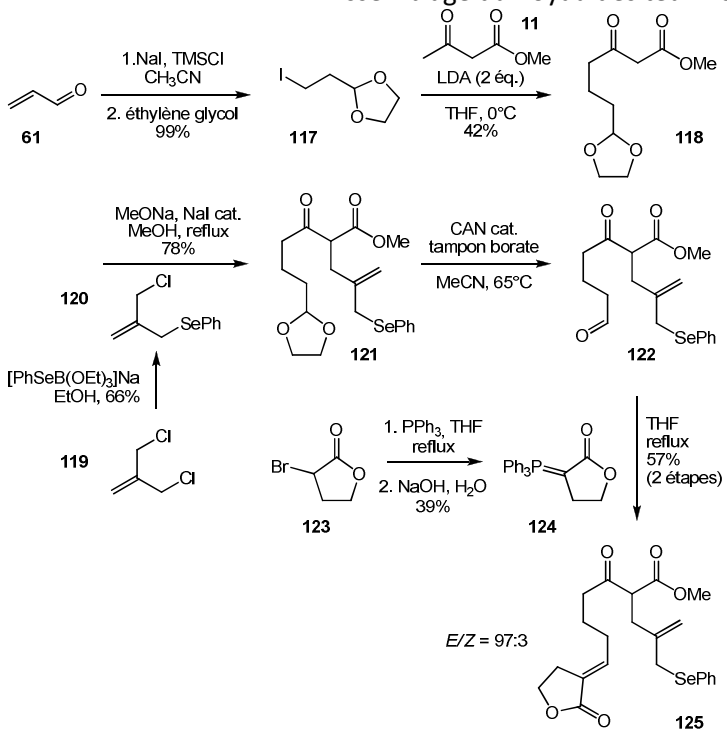


Schéma 110

Pour le moment, aucune polycyclisation anionique du précurseur *E*-**125** n'a pu être observée, et ce quelles que soient les conditions essayées. La formation de la cyclohexanone, première étape de la polycyclisation par réaction de Michaël intramoléculaire, n'a pas non plus été atteinte. Plusieurs raisons possibles ont été évoquées pour expliquer cet échec. S'il semblerait que ce manque de réactivité ne soit pas dû à un problème d'angle d'addition (nous avons à faire à une cyclisation de type 6-énol-endo, exo-trig, et un simple modèle moléculaire permet de constater un recouvrement possible entre les orbitales de l'énolate du β-cétoester et celles de l'énone), nous soupçonnons que la présence de la chaine allylique

puisse engendrer un encombrement stérique assez conséquent. En effet l'énolate généré est substitué à toutes les positions et la double liaison conjuguée est elle-même trisubstituée. De plus, la formation d'un énolate de lactone ($pK_{a\ (DMSO)}$ = ~25) à partir d'un énolate de β-cétoester ($pK_{a\ (DMSO)}$ = ~14) peut donner un caractère hautement réversible à la réaction.

L'analyse des modèles d'approche nous suggère en outre que deux modes de cyclisation sont possibles. Dans la première, qui implique une conformation *pseudo*-chaise **126** dans l'état de transition proposé, les fonctions carbonyles sont orientées dans la même direction. Même si cela va à l'encontre du principe de diminution du dipôle global de la molécule, ce genre de transformations peut parfois s'observer si une complexation par un métal est possible. Dans ce cas, on devrait obtenir un adduit *cis*-**128**, qui mènera à la formation d'une *cis*-décaline. Dans le deuxième cas, qui suppose un état de transition de type *pseudo*-bateau **127**, le précurseur devrait adopter une conformation apte à diminuer le dipôle global de la molécule, ce qui pourrait générer l'adduit *trans*-**129**. Il est néanmoins difficile de prédire par quel type d'intermédiaire le chemin réactionnel passera préférentiellement (Schéma 111).

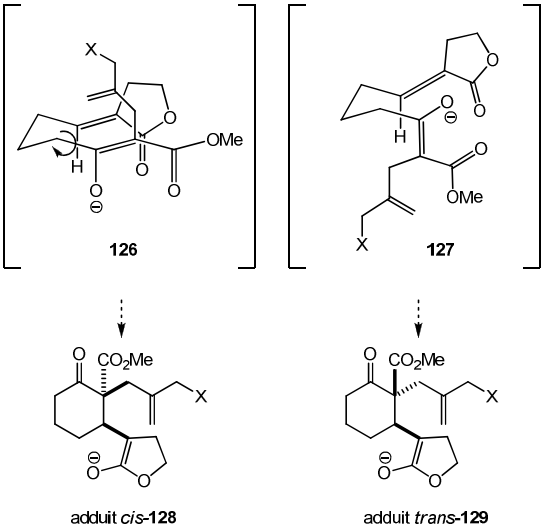


Schéma 111

Nous nous sommes alors demandé si le problème ne pouvait pas provenir de la géométrie de la double liaison. En effet, s'il semble que le modèle d'approche **126**, conduisant à l'adduit *cis* **128**, soit le plus viable, il est problématique au niveau des dipôles qui pointent dans la même direction. Le passage à une oléfine *Z* pourrait probablement permettre de contourner cet obstacle. Pour former ce précurseur, le phosphonate **131** a préalablement été synthétisé par réaction d'Arbuzov sur l'α-bromo-γ-butyrolactone **130** de la triéthylphosphite. Il a ensuite été déprotonné à -78°C par le LiHMDS dans le tétrahydrofurane, en présence d'éther couronne 12-C-4 pour séquestrer le lithium. L'ajout de l'aldéhyde **122**, provenant de la déprotection au CAN de l'acétal **121**, permet d'obtenir 44 % sur deux étapes du mélange d'adduit *E*:*Z* **125** dans un rapport 2:2,9 (Schéma 112). Une phase d'optimisation ultérieure devrait permettre d'améliorer la sélectivité de la réaction.

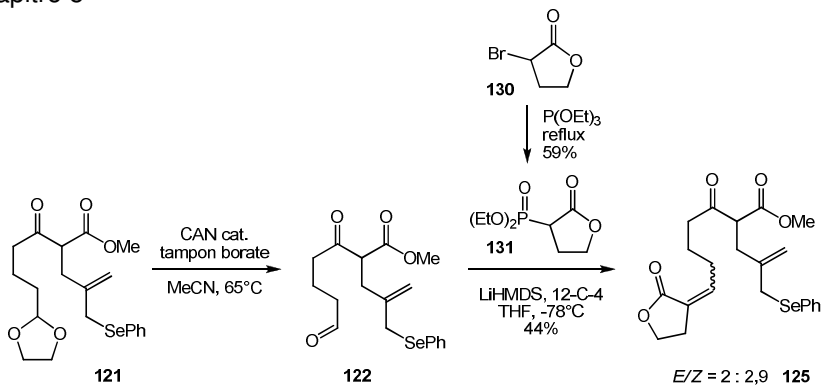
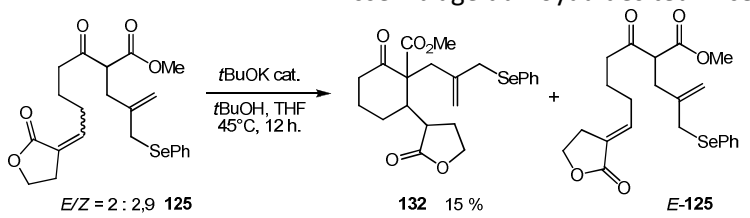


Schéma 112

Les deux précurseurs *cis* et *trans* ne sont pas séparables. Toutefois, le mélange des deux isomères **125** a été mis à réagir avec du *tert*-butanolate de potassium, en quantité catalytique, dans un mélange 1:1 de *tert*-butanol et de tétrahydrofurane. Le but de cette méthode est de pouvoir protonner l'énolate de la lactone dès qu'il est formé. En effet, comme il possède un pK_a plus élevé que celui du β-cétoester, sa protonation devrait pouvoir déplacer l'équilibre vers le produit désiré **132** en empêchant la réaction de rétro-Michaël. A notre grande joie, la première cyclisation a pu être réalisée. De plus, l'analyse du spectre de résonnance magnétique du proton du mélange réactionnel brut a permis de constater que l'isomère *E*-**125** était toujours présent, tandis que le précurseur *Z*-**125** a totalement réagi. Le cyclohexane substitué **132** a donc pu être isolé avec un rendement modeste de 15 %. Toutefois, ce faible rendement provient de la difficulté à séparer l'adduit cyclique **132** de l'isomère *E*-**125** non consommé (Schéma 113).



E/Z = 2 : 2,9 **125** **132** 15 % *E*-**125**

Schéma 113

Pour le moment, la stéréochimie relative des différents élements présents sur le cycle n'a pas encore été déterminée avec certitude. Cependant, nous postulons une configuration *cis* entre la fonction lactone et la chaine allylique. En effet, si l'on reprend les modèles décrits précédemment et qu'on les applique à l'isomère *Z*-**125**, on peut postuler, pour toutes les raisons évoquées plus haut, que l'intermédiaire **133**, conduisant à l'adduit *cis*-**128**, sera favorisé. On remarquera aussi une diminution de la gêne stérique entre la chaine allylique et la lactone présente dans le précurseur *Z*. En effet, les protons du cycle butyrolactone pointent vers le substituant allylique dans les intermédiaires *trans* **126** et **127**, ce qui n'est plus le cas dans les intermédiaires *cis* **133** et **134** (Schéma 114).

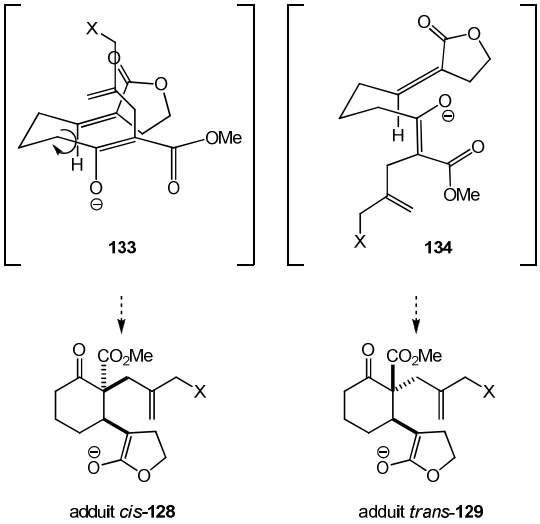


Schéma 114

5.2.3 Perspectives

A ce niveau-ci, les recherches devront être continuées pour trouver, dans un premier temps, des conditions permettant l'obtention du précurseur **125** de configuration *Z* pure. Une manière de procéder serait d'utiliser la modification de Still-Gennari[170] des conditions de Horner-Wadsworth-Emmons. Cette modification utilise un *bis*(trifluoroalkyl)-phosphonoester en lieu et place du trialkylphosphonoester habituel, et requiert l'utilisation d'une base forte ainsi que d'un éther couronne apte à capturer le cation métallique. Dans ce cas, la formation de l'intermédiaire oxaphosphétane *cis* est favorisée, et l'étape d'élimination est accélérée au point de rendre l'étape d'addition initiale presque irréversible. La formation de l'oléfine *Z* est par conséquent prédominante.

Ensuite, l'étude de cette cyclisation devra être poursuivie, notamment pour déterminer de manière non-ambigüe la stéréochimie relative des substituants présents sur la cyclohexanone. Enfin, des méthodes d'activation de la fonction allyle séléniure devront être trouvées, ce qui permettra d'effectuer la polycyclisation en cascade. Dans ce cas, l'énolate de la lactone produit après la première cyclisation ne devra pas être capturé par un proton, mais devra s'additionner sur la fonction allylique activée, ce qui devrait empêcher la réaction de revenir en arrière. Les méthodes d'activation des allyles séléniure sont variées. On pourrait par exemple penser à alkyler l'atome de sélénium avec un iodoalcane pour former un cation sélénonium **136**, qui est un groupement partant meilleur qu'un iodure[171]. L'addition d'iode devrait elle aussi former une espèce cationique **138** extrèmement électrophile[172]. Enfin, diverses voies d'activation passent par l'oxydation de l'atome de sélénium. S'il est oxydé une fois, on peut imaginer la formation aisée d'un complexe π-allylpalladium, ou encore hydrolyser le sélénoxyde pour former l'alcool allylique **140** qui lui-même pourra être activé de plusieurs manières. Une deuxième oxydation en sélénone **141** permet quant à elle d'activer directement la fonction allylique[173]. En effet, une sélénone est un meilleur nucléofuge que l'iode (Schéma 115).

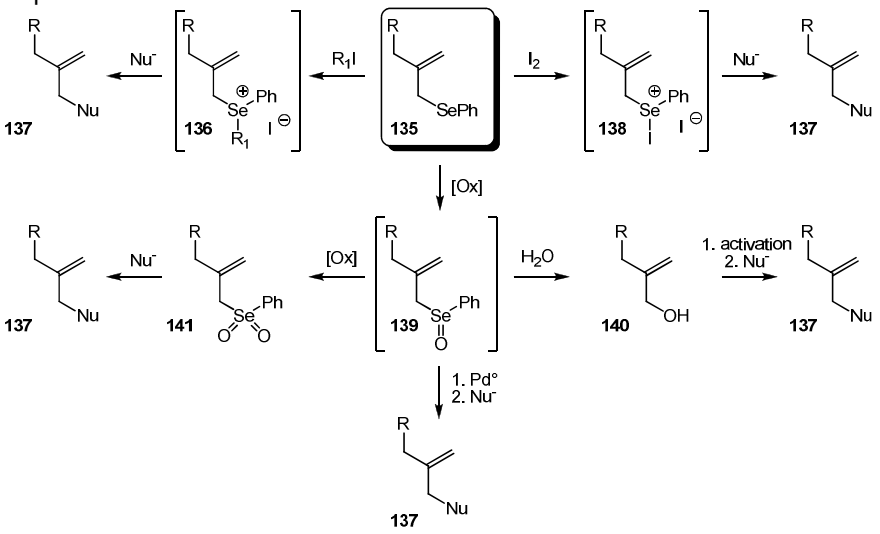


Schéma 115

L'application d'une de ces méthodes d'activation permettra sans doute d'induire la polycyclisation recherchée. L'expertise de notre laboratoire a montré que ce type de réactions pouvait être extrêmement sensible aux conditions employées, notamment au niveau de la base utilisée.

5.3 Résultats préliminaires

5.3.1 Addition de Michaël

Dès que la synthèse de l'accepteur de Michaël **5** fut mise au point (voir point 4.3.1 page 166), nous avons commencé l'étude de la réaction de Michaël entre ce dernier et un fragment de type γ-butyrolactone **40**. Le

Assemblage du noyau des teuvincentines

premier essai fut tenté en additionnant l'anion lithié de la γ-butyrolactone **40** sur l'accepteur de Michaël **5** fraichement préparé, et en tentant de capturer l'énolate formé par du chlorure de triméthylsilyle[174]. Malheureusement, cet essai à conduit à la dégradation totale du milieu réactionnel (Schéma 116).

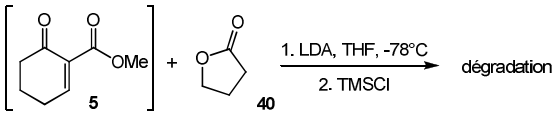
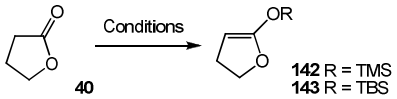


Schéma 116

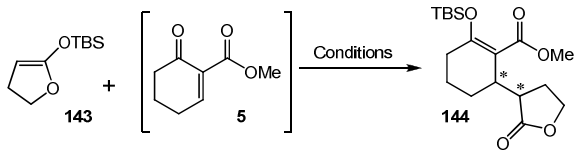
Compte tenu de la haute réactivité de l'accepteur de Michaël **5**, nous avons imaginé que l'acétal de cétène silylé de la γ-butyrolactone **40**[175] pourrait être un bon candidat nucléophile dans cette réaction, moyennant probablement la présence d'un acide de Lewis[176]. Ce dernier a donc été synthétisé. Si le groupement triméthylsilyle est utilisé, le composé **142** est très instable et ne peut être isolé. Un groupement plus volumineux et plus robuste tel que le *tert*-butyldiméthylsilyle, ainsi que l'utilisation d'un milieu plus dissociant, permet d'obtenir le composé **143** de manière quantitative. Les conditions sont présentées dans le tableau ci-dessous.



Entrées	Conditions	Rendements
1	TMSCl (1,01 éq), LDA (1,015 éq.), THF, -78°C, 24h	dégradation
2	TBSCl (1,03 éq), LDA (1,015 éq.), HMPA (0,62 éq.), THF, -78°C, 2h	quantitatif

Tableau 26

L'addition de Michaël a pu ainsi être testée et, en présence d'isopropoxyde de titane (IV), l'éther d'énol silylé **144** a pu être isolé avec des rendements de l'ordre de 30 %. Très étonnamment, un seul diastéréoisomère est obtenu dans ce cas. L'utilisation de conditions anhydres (tamis moléculaire 4 Å), ou d'isopropoxyde de titane (IV) purifié n'a pas conduit à l'amélioration du rendement. De plus, nous avons essayé de développer une version asymétrique de cette réaction, en utilisant du BINOL énantiomériquement pur comme ligand du titane[177]. De manière surprenante, deux diastéréoisomères ont été obtenus. Nous n'avons pas observé d'isomérisation d'un diastéréoisomère en l'autre quand la réaction a été laissée plus longtemps (6 jours). Les probables excès énantiomériques de ces deux diastéréoisomères n'ont cependant pas été mesurés. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant.



Entrées	Conditions	Rendements
1	Ti(O*i*Pr)$_4$, DCM, TA, 4 jours	34 % (1 dia)
2	Ti(O*i*Pr)$_4$, T. M. 4 Å, DCM, TA, 1 jour	30 % (1 dia)
3	Purified Ti(O*i*Pr)$_4$, T. M. 4 Å, DCM, TA, 1 jour	29 % (1 dia)
4	Ti(O*i*Pr)$_4$, (*S*)-BINOL, T. M. 4 Å, DCM, TA, 1 jour	30 % (2 dia !!)
5	Ti(O*i*Pr)$_4$, (*S*)-BINOL, T. M. 4 Å, DCM, TA, 6 jours	29 % (2 dia !!)

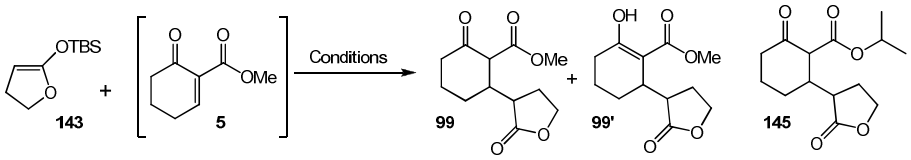
Tableau 27

Les rendements modérés de cette réaction peuvent être expliqués par la possible dégradation partielle de l'éther d'énol silylé **144** lors des phases de purification. Pour pallier ce problème, nous avons décidé de traiter la fonction silylée avec du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF)

de manière à récupérer le β-cétoester **99**. Ainsi, lorsque l'accepteur de Michaël **5** est mis en solution avec de l'isopropoxyde de titane (IV), que l'acétal de cétène silylé **143** est ajouté lentement au milieu réactionnel et que, enfin, la réaction est traitée par du TBAF, le produit d'addition peut être récupéré avec 50 % de rendement, sous la forme d'un mélange céto-énol (1:1), mais toujours d'un seul diastéréoisomère. L'efficacité de la réaction peut être améliorée si l'ordre d'addition est modifié. De cette manière, si le catalyseur est ajouté à la solution contenant déjà les deux réactifs, le rendement passe à 69 %. Cependant, une quantité non-négligeable (5 à 10 %) du produit trans-estérifié **145** est aussi isolée. Il provient de la présence d'isopropanolate dans le milieu généré par le catalyseur. La séparation des deux esters se révèlent des plus laborieuses, en raison de l'équilibre céto-énol auxquels sont sujets les produits. Nous avons pu contourner cet inconvénient en utilisant du méthanolate de titane (IV). Toutefois, les rendements sont un peu plus faibles qu'avec l'isopropoxyde de titane (IV), et le temps de réaction est sensiblement plus long.

Cependant, alors que nous analysions l'évolution de la réaction par résonnance magnétique nucléaire du proton, nous avons observé dans un échantillon ne contenant pas encore d'isopropoxyde de titane (IV) que la réaction s'était déjà faiblement déroulée après seulement 10 minutes. La solution à nos problèmes semblait donc toute trouvée. En effet, l'accepteur de Michaël **5** et l'acétal de cétène silylé **143** réagissent spontanément entre eux, dans un temps certes plus long que lorsqu'un acide de Lewis est utilisé (12 heures contre 2), mais dans un processus très propre, ne générant

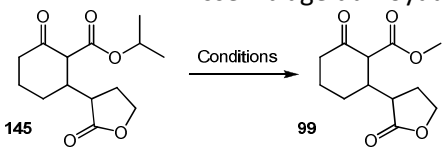
qu'un seul diastéréoisomère et aucun autre produit secondaire. Le rendement après traitement du milieu réactionnel au TBAF atteint de cette manière les 70 %. Les résultats de cette phase d'optimisation sont consignés dans le Tableau 28.



Entrées	Conditions	Rendements	
		99+99'	145
1	**5,** Ti(O*i*Pr)$_4$ (0,1 éq.), **143** (1,2 éq. goutte-à-goutte), DCM, 2 h., ensuite TBAF (1,2 éq.), 10 min.	50 %	5 %
2	**143** (1.2 éq.), **5**, DCM, Ti(O*i*Pr)$_4$ (0,1 éq.), DCM, 2 h., ensuite TBAF 1.2 éq.	69 %	10 %
3	**143** (1.2 éq.), **5**, DCM, Ti(OMe)$_4$ (0,1 éq.), DCM, 5 h., ensuite TBAF 1.2 éq.	66 %	0 %
4	**143** (1,2 éq.), **5**, DCM, 12h. Ensuite TBAF (1,2 éq.) 10 min.	70 %	0 %

Tableau 28

Parallèlement, nous avions cherché des conditions permettant de reformer l'ester méthylique par trans-estérification du composé **145**. Cette approche n'a pas été couronnée de succès et la mise au point de conditions permettant d'éviter la formation de **145** a fait que nous n'avons pas poussé plus en avant les recherches dans ce sens (Tableau 29).



Entrées	Conditions	Rendements
1	MeONa/MeOH, reflux, 12H	dégradation
2	H_2SO_4, MeOH, reflux, 12H	dégradation

Tableau 29

L'adduit **99** étant désormais facilement accessible, un premier essai d'allylation du β-cétoester a été tenté avec le bromure de méthalylle **146**. Pour ce faire, le β-cétoester **99** a été déprotonné avec du NaH dans la diméthylformamide, et l'agent allylant a été additionné à l'anion ainsi généré. La réaction a majoritairement conduit à de la dégradation, mais 26 % du produit allylé **147** ont cependant pu être isolés sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 117). De plus, la fine poudre blanche obtenue a pu être recristallisée dans un mélange méthanol-hexane pour fournir des mono-cristaux qui furent soumis à une analyse par diffraction des rayons X (Figure 26). La relation *trans* entre la chaine allylique et la lactone a ainsi pu être montrée, confirmant que l'allylation s'opérait bien par le côté opposé à la fonction lactone. C'est un élément essentiel qui nous permettra probablement d'envisager la formation ultérieure d'une *trans*-décaline.

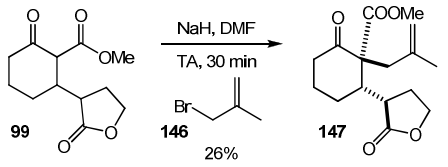


Schéma 117

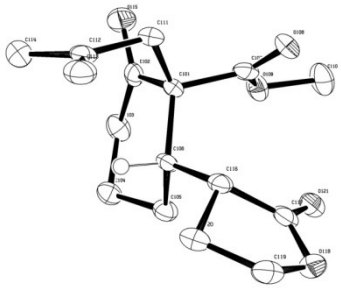


Figure 26. Diagramme ORTEP de **147** avec les ellipsoïdes à 50% de niveau de probabilité

Ce résultat intéressant en main, nous nous sommes attelés à la synthèse de bromures d'allyle diversement substitués, possédant les fonctionnalités requises pour avancer dans la synthèse. Ces synthons pourront sans doute être utilisés dans les deux voies de synthèse proposées plus avant dans le texte (addition de Michaël-allylation et allylation de la lactone-addition de Michaël).

5.3.2 Synthèses des bromures d'allyle substitués

5.3.2.1 Voie de l'alcool de Trost

Cette méthode reprend une méthodologie développée par Trost[178] et est souvent utilisée dans notre laboratoire pour fabriquer l'allylsilane **149**. L'alcool méthallylique **148** est déprotonné deux fois sous l'action du *n*-butyllithium 10M, dans un milieu dissociant, et le dianion formé est capturé par le chlorure de triméthylsilyle. L'allylsilane **148** est ainsi obtenu avec un rendement allant jusqu'à 52 % sur de larges quantités. Un traitement acide dans le THF permet de sélectivement déprotéger la fonction alcool (Schéma

118), qui pourra être soit reprotégée avec un groupement silylé plus robuste, soit activé sous la forme d'un carbonate.

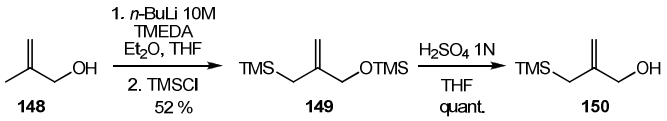
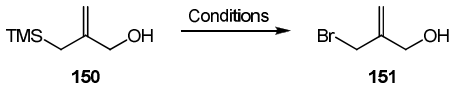


Schéma 118

Avant de s'attaquer à la transformation de l'alcool, nous avons voulu savoir s'il était possible de transformer directement l'allylsilane **150** en bromure d'allyle **151** en présence de cette fonction alcool. Pour ce faire, l'allylsilane **150** a été mis en présence de N-bromosuccinimide dans le dichlorométhane. Après seulement 15 minutes, le produit de départ **150** était entièrement consommé. Malheureusement, beaucoup de dégradation fut observée. En présence de *n*-butyllithium, et toujours de N-bromosuccinimide, la réaction suit un comportement similaire. Dans ces conditions, seules des traces du composé bromé **151** ont été isolées (Tableau 30).



Entrées	Conditions	Rendements
1	NBS (1 éq.), DCM, 0°C, 15 min.	Traces
2	*n*-BuLi 1.6M (1 éq.), NBS (1 éq.), THF, 0°C, 15 min.	Traces

Tableau 30

Un essai de bromation de l'adduit disilylé **149** a aussi été testé, toujours sans succès (Schéma 119).

Schéma 119

Au vu du peu de réussite rencontrée lors des essais de bromation directe, l'alcool **150** a été sujet à une carbonatation. Lorsque la triéthylamine a été utilisée comme base, en présence de DMAP en quantité catalytique et de di-*tert*-butyl dicarbonate, seules des traces du composé carbonaté **153** ont été observées. L'utilisation d'hydrure de sodium dans l'éther a permis d'améliorer ce rendement à 60 % après 48 heures. La réaction n'étant toujours pas finie, la solution consiste à chauffer le brut réactionnel au reflux de l'éther. Dans ces conditions, le produit désiré **153** est isolé avec un excellent rendement de 94% (Tableau 31).

Entrées	Conditions	Rendements
1	Et_3N (1,1 éq.), Boc_2O (1,1 éq.), DMAP cat., DCM, 0°C ->TA, 3h	traces
2	NaH (1,5 éq.), Boc_2O (2 éq.), Et_2O, 0°C ->TA, 48h	60%
3	NaH (2,2 éq.), Boc_2O (2 éq.), Et_2O, reflux, 48h	94%

Tableau 31

Les essais de bromation ont ensuite été tentés sur l'adduit carbonaté **153**. Lorsque les mêmes conditions ont été employées (N-bromosuccinimide dans le dichlorométhane), encore une fois, seules des traces du composé désiré **154** ont été observées. L'utilisation de brome et d'une base aminée encombrée (la 2,6-di-*tert*-butyl-*4*-méthyl-pyridine (TBMP)) a permis d'obtenir 21 % de rendement en bromure d'allyle **154**. Finalement, en se servant de brome et de fluorure de

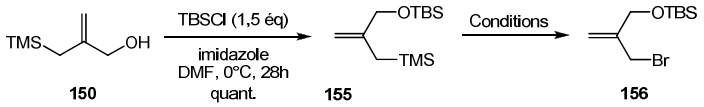
tétrabutylammonium, le rendement a été augmenté à 41 % et même jusqu'à un excellent 75 % si l'ordre d'addition est inversé (Tableau 32).

153 **154**

Entrées	Conditions	Rendements
1	NBS (1 éq.), DCM, 0°C, 15 min.	traces
2	TBMP (1,025 éq.), Br_2 (1,025 éq.), DCM, 0°C, 15 min.	21%
3	Br_2 (1 éq.), TBAF 1M (1 éq.), DCM, 0°C, 15 min.	41%
4	TBAF 1M (1 éq.), Br_2 (1éq.), DCM, 0°C, 15 min.	75%

Tableau 32

La même opération a été effectuée sur l'alcool protégé par une fonction *tert*-butyldiméthylsilyle. Le but de cette fonction était bien sûr de pouvoir la modifier à notre guise après allylation lors des étapes ultérieures de synthèse. Pour ce faire, l'alcool **150** a été placé dans la diméthylformamide en présence de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (TBSCl) et d'imidazole. L'alcool silylé est obtenu avec un rendement quantitatif. Lorsque les conditions optimisées de bromation (entrée 4, Tableau 32) ont été appliquées à **155**, un modeste rendement de 26 % a été observé. Ce manque d'efficacité a été mis sur le compte de la formation d'acide bromhydrique lors de la réaction, qui déprotégeait, du moins en partie, l'alcool silylé. L'ajout de triéthylamine dans le milieu a permis d'augmenter quelque peu le rendement de cette transformation à 40 % (Tableau 33).



Entrées	Conditions	Rendements
1	TBAF 1M, Br_2, DCM, 0°C, 15 min.	26 %
2	TBAF 1M, Et_3N, Br_2, DCM, 0°C, 15 min.	40 %

Tableau 33

5.3.2.2 Voie de Horner-Wadsworth-Emmons

Parallèlement à la voie décrite plus haut, nous avons aussi développé une méthode plus directe permettant d'accéder au bromure d'allyle **151** portant la simple fonction alcool, qui pourra à son tour être modifiée à notre guise. La raison initiale de ce changement d'approche est la complexité de la mise en œuvre de la réaction permettant la formation de l'alcool de Trost, notamment au niveau de l'utilisation de solution concentrée de *n*-butyllithium. Dans cette deuxième voie synthétique, le phosphonate **157** est déprotoné dans des conditions basiques douces et du formaldéhyde, provenant de la dépolymérisation du *para*formaldéhyde, est additionné deux fois. L'élimination subséquente du diéthylphosphate produit l'ester α,β-insaturé **158** avec un bon rendement sur de larges quantités (Schéma 120).

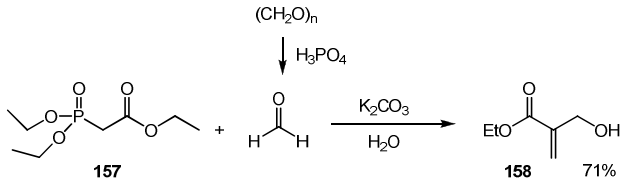
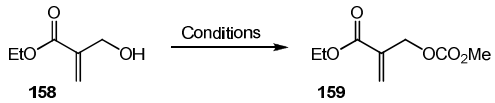


Schéma 120

Assemblage du noyau des teuvincentines

Dans un premier temps, nous avons voulu savoir s'il était possible de carbonater l'alcool **158** avec une fonction méthylcarbonate. Seule une réaction excessivement lente prend place et le produit carbonaté **159** ne peut être isolé, quelques soient les conditions essayées (Tableau 34).



Entrées	Conditions	Observations
1	MeOCOCl 2,6 éq., pyridine 3,6 éq., DCM, 0°C, 12 h.	Pas de réaction
2	MeOCOCl, 1,1 éq., Et_3N 1,1 éq., DCM, 0°C, 12 h.	Réaction très lente
3	MeOCOCl, 1.1 éq., Et_3N 1.1 éq., DMAP, DCM, T.A., 12 h.	Réaction très lente
4	MeOCOCl, 1,1 éq., Et_3N 1,1 éq., DMAP, DCM, reflux, 24 h.	Réaction toujours très lente, ou stoppée

Tableau 34

Nous avons donc continué la synthèse avec l'alcool **158**. Ce dernier à été transformé en bromure **160**, sous l'action du PBr_3[179], et la réduction subséquente à l'aide de deux équivalents de Dibal-H[153] a permis de générer l'alcool désiré **151**, avec d'excellents rendements sur grandes quantités (Schéma 121).

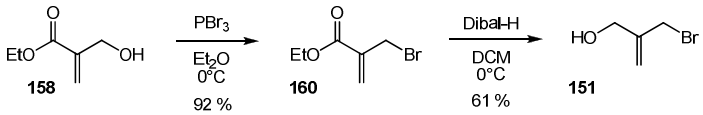


Schéma 121

Des conditions de carbonatation ont également été tentées sur ce substrat **151**. Les mêmes problèmes ont été constatés lors des essais d'obtention du méthylcarbonate **159**, même si l'utilisation du

chloroformiate de méthyle et de NaH dans l'éther a permis l'isolation de 16 % du produit désiré **161**. A notre grande surprise, un *tert*-butylcarbonate a cependant pu être construit facilement. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant.

151

Entrées	R	Conditions	Observation/Rdmts
1	Me	MeOCOCl 2,6 éq., pyridine 3,6 éq., DCM, 0°C, 24 h.	dégradation
2	Me	MeOCOCl 1,1 éq., Et_3N 1,1 éq., DCM, 0°C, 4 jours	Réaction très lente ou stoppée
3	Me	$MeOCO_2CO_2Me$ 2,2 éq., NaH 2 éq., Et_2O, reflux, 4 jours	Réaction très lente ou stoppée
4	Me	MeOCOCl 2,2 éq., NaH 2 éq., Et_2O, reflux, 4 jours	16 %
5	*t*Bu	Boc_2O 1,5 éq., NaH 1,5 éq., Et_2O, reflux, 12 h.	78 %

Tableau 35

Ayant montré que nous pouvions facilement obtenir une gamme de bromures allyliques diversement substitués, nous avons donc voulu les utiliser dans la suite de la synthèse.

5.4 Séquence allylation de la lactone/addition de Michaël

5.4.1 Introduction

Dans cette approche, la γ-butyrolactone **40** est d'abord allylée avec **96** avant d'être additionnée sur l'accepteur de Michaël **5**. La refermeture

Assemblage du noyau des teuvincentines de la décaline **97** se fera par addition de l'anion du β-cétoester de l'intermédiaire **100** sur le complexe π-allylpalladium généré sur la chaine allylique (Schéma 122).

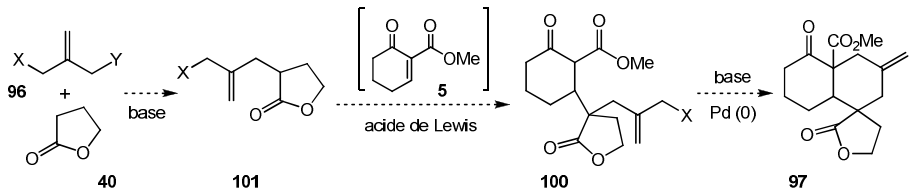


Schéma 122

5.4.2 Résultats et discussions

Dans un premier temps, nous avons voulu tester la viabilité de la méthode en utilisant une chaine allyle non substituée. Pour se faire, la γ-butyrolactone **40** a été allylée avec le bromure d'allyle **163**. L'emploi de diisopropylamine de lithium, dans un milieu fort dissociant et à basse température, est requis pour ce genre de transformation. Dans un deuxième temps, l'acétal de cétène silylé **165** est formé dans les conditions classiques et le produit peut être isolé avec 76 % de rendement après distillation (Schéma 123). A ce stade, nous pouvons appliquer les conditions définies précédemment pour promouvoir l'addition de Michaël sur la cyclohexénone **5**.

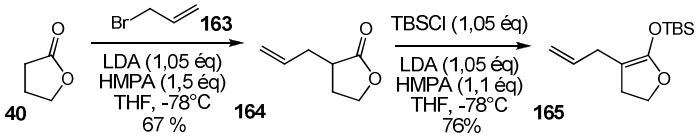
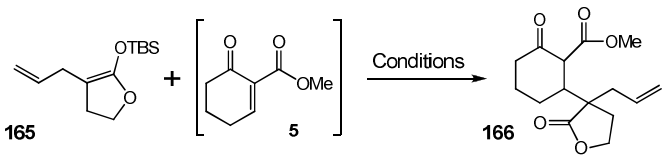


Schéma 123

L'acétal de cétène silylé **165** a donc été mis en réaction avec l'accepteur de Michaël **5** fraichement synthétisé. En l'absence d'acide de Lewis, aucune réaction n'a été observée. L'encombrement stérique généré par la chaine allyle est plus que probablement l'explication de ce manque de réactivité. L'utilisation d'un catalyseur à base de titane (IV) a donc été tentée. En présence de tétraisopropoxyde de titane, le produit d'addition n'a pas pu être isolé; la manipulation conduisant seulement à la dégradation partielle de l'accepteur de Michaël **5** et à l'hydrolyse totale de l'acétal de cétène silylé **165**. Par contre, avec un équivalent de chlorure de titane (IV), un acide de Lewis bien plus puissant, nous avons pu former jusqu'à 90 % du produit désiré **166**, sous la forme de deux diastéréoisomères (Tableau 36). Le manque de diastéréosélectivité provient sans doute de l'impossibilité qu'a la lactone à tautomériser en raison du centre quaternaire formé. C'est sans doute ce qui explique pourquoi l'addition de Michaël était totalement diastéréosélective lorsqu'aucun substituant n'était porté par la γ-butyrolactone **40** (voir point 5.3.1).



165 **5** **166**

Entrées	Conditions	Rendements
1	1. **165** (1,1 éq.), **5** (1 éq.), DCM, RT, 12h. 2. TBAF	0%
2	1. **165** (1,1 éq.), **5** (1 éq.), $Ti(OiPr)_4$ 10%mol, DCM, RT, 12h. 2. TBAF	0%
3	1. **165** (1,1 éq), **5** (1 éq.), $TiCl_4$ (1 éq), DCM, RT, 12h. 2. TBAF	90% Mélange dias

Tableau 36

Au vu de ces résultats encourageants, nous avons commencé la synthèse de γ-butyrolactones substituées par une chaine allylique portant elle-même des groupes fonctionnels aptes à poursuivre la synthèse. Les bromures d'allyle précédemment synthétisés **154** et **156** (voir point 5.3.2) ont été utilisés à cette fin. Les réactions d'allylation fonctionnent avec de bons rendements et la formation des acétals de cétène silylés **169** et **170** se fait désormais de manière quantitative; un léger changement dans le traitement post-opératoire permettant de les obtenir pur sans recourir à leur distillation (Schéma 124).

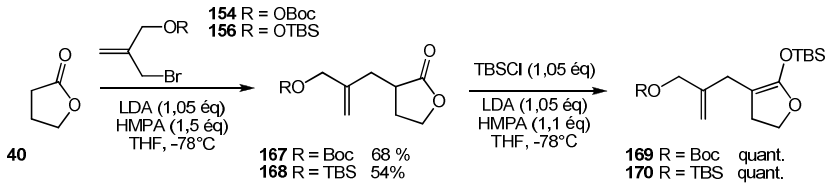
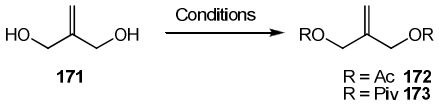


Schéma 124

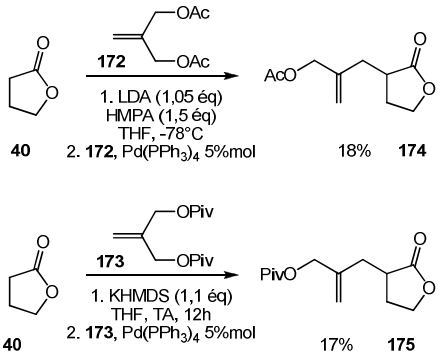
Parallèlement, d'autres allyl-lactones ont été produites en tentant d'additionner l'énolate de la γ-butyrolactones **40** sur des complexes π-allylpalladium généré à partir de composés allyliques disubstitués symétriques. Ces derniers ont été synthétisés par acétylation du 2-méthylène propane-1,3-diol commercial **171**. Le diacétate d'allyle **172** a été formé en présence d'anhydride acétique et de triflate de Scandium (III)[133]. Le dipivalate d'allyle **173** a, quant à lui, été construit par réaction du diol **171** avec le chlorure de pivaloyle dans un mélange pyridine/dichlorométhane[180] (Tableau 37).



Entrées	R	Conditions	Rendements
1	Ac	Ac_2O (5 éq.), $Sc(Otf)_3$ 2%mol, MeCN, 2 h., T.A.	90%
2	Piv	PivCl (2,5 éq.), pyridine/DCM (2:1), 12 h., 0°C → T. A.	98%

Tableau 37

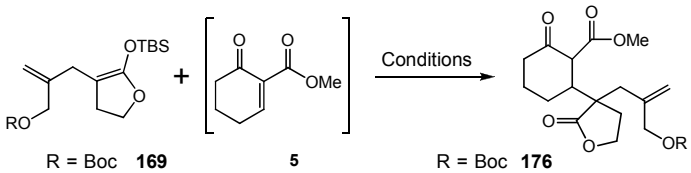
Ces deux composés, en présence de palladium (0), ont été additionné sur l'anion de la γ-butyrolactone **40**, préparé avec du diisopropylamine de lithium à -78°C dans un premier cas, et de l'hexaméthyldisilazane de potassium à température ambiante dans le deuxième. Pour le moment, nous ne rentrerons pas en détail dans le mode d'action des complexes π-allylpalladium; une partie de ce manuscrit étant réservé à cela plus loin dans le texte. Les lactones allylées **174** et **175** ont été obtenues avec des rendements de 18 %, dans le cas du substituant acétate, et 17 % pour le pivalate (Schéma 125). Nous postulons que ces faibles rendements s'expliquent par la désactivation du catalyseur en présence de bases aminées. De plus, la température, assez basse dans le premier exemple, ne permet probablement pas une formation efficace du complexe π-allylpalladium.



Assemblage du noyau des teuvincentines

Schéma 125

Finalement, deux essais d'addition de Michaël ont été tentés. Malheureusement, l'utilisation des conditions développées pour la simple allyl-lactone **165** n'a pas abouti à l'isolation du composé désiré (Tableau 38). C'est encore l'encombrement stérique généré par la chaine allylique substituée, plus fort encore qu'avec la simple chaine allyle, qui est vraisemblablement la cause de cet échec.



R = Boc **169**
R = TBS **170**

5

R = Boc **176**
R = TBS **177**

Entrées	R	Conditions	Rendements
1	Boc	1. **169** (1,1 éq), **5** (1 éq.), $TiCl_4$ (1 éq), DCM, RT, 12h. 2. TBAF	dégradation
2	TBS	1. **170** (1,1 éq), **5** (1 éq.), $TiCl_4$ (1 éq), DCM, RT, 12h. 2. TBAF	dégradation

Tableau 38

Les difficultés à trouver des conditions plus dures encore pour promouvoir l'addition de Michaël, ainsi que le manque total de diastéréosélectivité de cette dernière, nous ont poussés à revoir notre chemin synthétique. De plus, la voie de synthèse des allyl-lactones substituées se révèle assez longue et fastidieuse, sans compter la difficulté qu'il peut y avoir à générer les acétals de cétènes silylés sur de petites quantités. C'est pour ces raisons que nous avons décidé d'abandonner cette voie, au profit de celle qui sera présentée dans le point suivant.

5.5 Séquence addition de Michaël/allylation du β-cétoester

5.5.1 Introduction

Reprenant les avancées prometteuses des résultats préliminaires (voir point 5.3.1), la γ-butyrolactone **40** sera additionnée sur l'accepteur de Michaël **5**, de manière diastéréosélective. Ensuite, le β-cétoester de **99** sera allylé pour fournir l'intermédiaire **98** qui lui-même devrait pouvoir être refermé dans le tricycle désiré **97**, noyau des teuvincentines, par une seconde réaction d'allylation intramoléculaire entre l'énolate de la lactone et un complexe π-allylpalladium (Schéma 126).

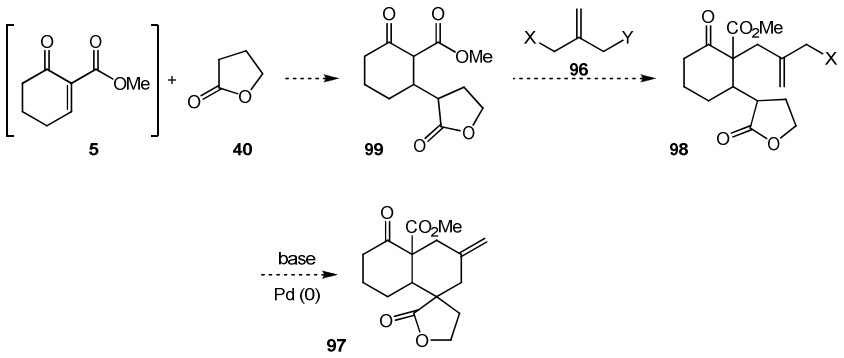


Schéma 126

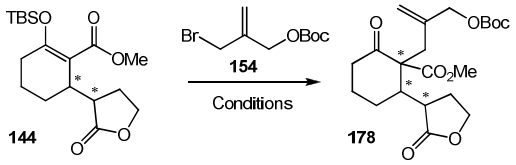
5.5.2 Allylation sur les bromures d'allyle

Au cours de nos essais préliminaires, nous avions pu isoler le produit d'allylation **147** entre le bromure de méthalylle **146** et l'anion du β-

cétoester de **99** avec toutefois des faibles rendements. Afin de les améliorer, nous avons voulu tester de nouveau cette réaction, mais avec les bromures d'allyle substitués que nous avons synthétisés précédemment (voir point 5.3.2). Notre choix s'est tourné vers le bromure d'allyle **154** porteur d'une fonction *tert*-butylcarbonate. Notre choix est basé sur la possibilité qu'à une fonction allylcarbonate de générer une base (du *tert*-butanolate) dans le milieu réactionnel lors de la formation d'un complexe π-allylpalladium.

Les essais d'allylation initiaux ont été réalisés sur l'éther d'énol silylé **144**, qui avait été obtenu avec des rendements modestes au préalable. L'éther d'énol silylé **144** a donc été traité avec du méthyllithium, ce qui devrait produire un tétra-alkylsilane, ainsi qu'induire la formation de l'anion du β-cétoester. L'ajout du bromure d'allyle **154** n'a pas mené à une réaction d'allylation. Toutefois, il semblerait qu'une isomérisation se soit produite au niveau du centre chiral de la lactone. Si cette méthode est connue pour former un énolate à partir d'un ether d'énol silylé, elle se pratique habituellement sur une fonction triméthylsilyle et non *tert*-butyldiméthylsilyle. L'encombrement généré par le *tert*-butyle empêche sans doute l'addition du méthyllithium sur le silicium. Dans une seconde phase, nous avons tenté de déprotéger l'éther d'énol silylé **144** avant de le déprotonner avec du *tert*-butanolate de potassium. Pour se faire, une source de fluorure anhydre a été utilisée, le TBAT (tétrabutylammonium difluorotriphénylsilicate). Une quantité catalytique d'iodure de lithium a aussi été additionnée, afin de provoquer l'échange bromure/iodure sur l'agent allylant, ce qui devrait exacerber sa réactivité. Malheureusement,

dans ce cas, seule la dégradation du milieu réactionnel a été observée (Tableau 39).



Entrées	Conditions	Rendements
1	MeLi 1.6M (1 éq.), HMPA, THF, **154** (1 éq.), -78°C -> T.A., 24 h.	Pas de réaction, mais isomérisation du diastéréoisomère en l'autre
2	TBAT (1 éq.), **154** (1 éq.), LiI (0.1 éq.), *t*-BuOK (1 éq.), DCM, reflux, 24 h.	Dégradation

Tableau 39

Les conditions développées pour l'allylation du β-cétoester de **99** par le bromure de méthalylle **146** ont donc été appliquées à ce cas précis. Le β-cétoester **99** a donc été déprotonné avec du NaH dans la diméthylformamide avant que le bromure d'allyle **154** ne soit additionné. Hélas, ici encore, seuls de nombreux produits de dégradation ont été formés (Schéma 127).

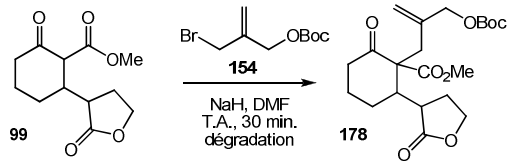
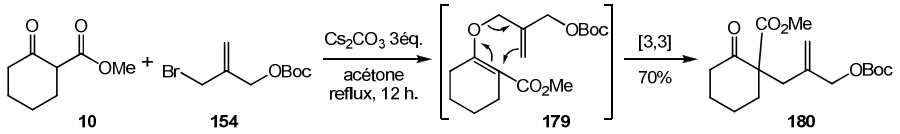


Schéma 127

Nous avons donc tenté une autre méthode qui consiste à effectuer la O-allylation d'un β-cétoester en présence de carbonate de césium dans l'acétone, suivie d'un réarrangement de Claisen qui devrait nous fournir le produit C-allylé. Lorsque la manipulation a été réalisée sur le simple β-

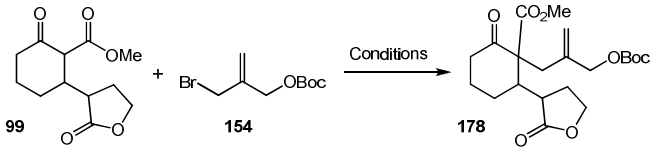
cétoester **10**, au reflux de l'acétone, le produit directement réarrangé a pu être obtenu avec 70 % de rendement (Schéma 128).



10 **154** **179** **180**

Schéma 128

Fort de ce résultat, la manipulation a été reproduite sur l'adduit de Michaël **99**. Malheureusement, le milieu réactionnel a été récupéré totalement dégradé (Tableau 40).



99 **154** **178**

Entrées	Conditions	Rendements
1	Bromure d'allyle **154** (1.5 éq.), Cs_2CO_3 (3,1 éq.), acétone, reflux, 12 h.	Dégradation
2	Bromure d'allyle **154** (4 éq.), Cs_2CO_3 (3,1 éq.), acétone, reflux, 12 h.	Dégradation

Tableau 40

Devant les difficultés rencontrées pour induire la réaction d'allylation, nous avons, une nouvelle fois, décidé d'attaquer le problème sous un autre angle. Etant donné que nous prévoyons tôt ou tard d'effectuer une réaction d'allylation intramoléculaire entre l'énolate de la lactone et un complexe π-allylpalladium, nous nous sommes demandé si nous ne pouvions pas directement effectuer l'allylation du β-cétoester **99** par cette méthode. Cette approche pourrait en effet comporter certains avantages, par exemple, l'utilisation d'agents allylants symétriques,

beaucoup plus faciles d'accès, ainsi que la possibilité de formation du tricycle désiré en une seule étape à partir du β-cétoester. Avant de présenter les résultats obtenus lors de ce travail, un bref compte rendu des potentialités offertes par les complexes π-allylpalladiens sera exposé.

5.5.3 Les complexes π-allylpalladium

5.5.3.1 Introduction

Peu de réactions peuvent se targuer d'avoir été autant étudiées et exemplifiées que celles impliquant des complexes π-allylpalladiens. Depuis sa découverte par Tsuji en 1965[181], de nombreux développements y ont été apportés, permettant entre autres de les effectuer de manière régio- stéréo- et énantio-sélective[182]. Tous ces effots ont, bien sûr, contribué au succès des complexes π-allylpalladium en synthèse. Une large gamme de précurseurs allyliques peut être utilisée dans ces réactions catalysées par le palladium (0). En fait, dès que la fonction allylique porte un groupe partant potentiel, la formation d'un tel complexe prend place. Dans ce travail, nous nous sommes principalement concentrés sur les substrats de type acétate ou carbonate allylique. Encore une fois, de nombreux nucléophiles peuvent être additionnés sur ce genre de complexe. Si le nucléophile est de type carbanion mou, comme un énolate ou un malonate, alors cette réaction est appelée l'alkylation allylique de Tsuji-Trost[183]. Notons encore que, bien souvent, le palladium (0) est récupéré en fin de cycle réactionnel, offrant de la sorte la possibilité d'en utiliser une quantité catalytique.

Le mécanisme de cette transformation est décrit dans les schémas suivants. Le premier (Schéma 129) expose le cycle catalytique. Au départ du palladium (0) (ou du palladium (II) qui sera réduit *in situ*), il y a tout d'abord coordination à la double liaison **181**. Une addition oxydante produit le complexe π-allylpalladium **183**. A ce stade, un échange de ligands peut avoir lieu entre le groupe partant X et un ligand du métal. L'addition d'un nucléophile, suivie de l'élimination réductrice du palladium permet de récupérer le produit **186**, ainsi que de régénérer le catalyseur. Notons que dans ce mécanisme, l'addition du nucléophile a été représentée sur le carbone primaire, le moins encombré, ce qui est correct dans la majorité des cas. Toutefois, il a été démontré que si le palladium porte des ligands très volumineux (comme par exemple la tri-*ortho*-tolylphosphine), cette sélectivité peut être changée en faveur de l'addition sur le carbone secondaire[184].

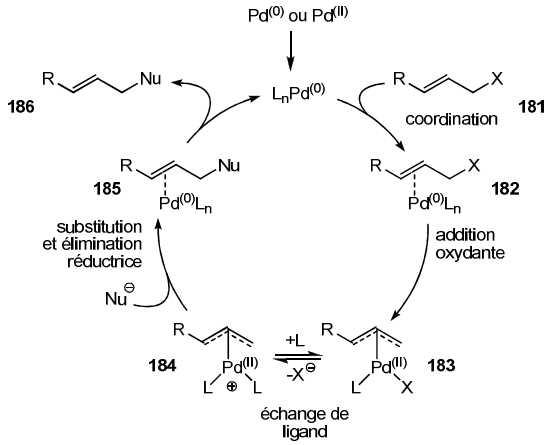


Schéma 129

Le deuxième schéma montre la différence mécanistique qui existe entre l'addition d'un nucléophile dur ou mou, ce dernier cas étant celui qui nous intéresse. Dans ce mécanisme, R_1 est un groupement nettement plus volumineux que R_2, de manière à s'assurer de la régiosélectivité de l'addition. La formation du complexe π-allylpalladium se fait toujours par inversion de configuration lors de l'étape d'addition oxydante. Dans le premier cas, le nucléophile dur s'additionne directement sur le palladium (II). L'élimination réductrice procèdant avec une rétention de configuration, on obsèrve une inversion globale de la configuration. Si le nucléophile est mou, il tend à s'additionner directement sur l'unité π-allyle, par la face opposée au palladium, ce qui entraîne une deuxième inversion de configuration. On observe donc dans ce cas une rétention de configuration entre le groupe partant X et le nucléophile.

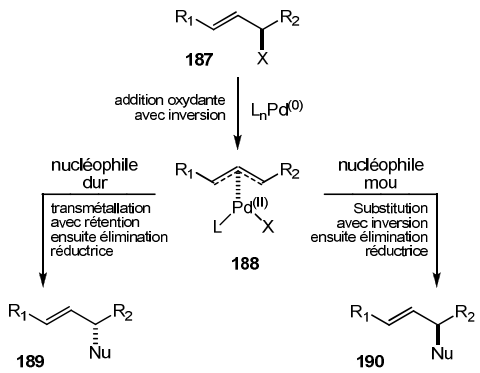


Schéma 130

La géométrie de la double liaison peut aussi avoir une certaine importance[185]. Le schéma suivant montre l'addition de diméthylmalonate **192** sur un acétate allylique chiral **191**. Comme on le voit, la réaction

Assemblage du noyau des teuvincentines procède avec une haute régiosélectivité et une bonne rétention (en fait, double inversion) de configuration.

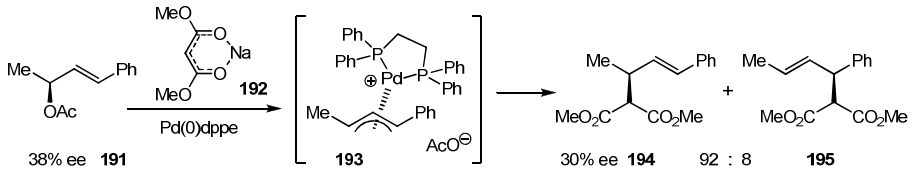


Schéma 131

Le deuxième exemple est assez similaire, sauf que la double liaison de l'acétate allylique **196** est *Z*. La réaction s'effectue toujours par double inversion de configuration. Toutefois, le complexe π-allylpalladium **197** peut subir un réarrangement π → σ → π, durant lequel le groupement phényle encombrant se placera dans la position la plus favorisée par rotation autours de la liaison $\sigma_{C\text{-}C}$ du complexe **198**. Le nucléophile peut maintenant s'additionner sur le nouveau complexe π-allylpalladium **199**. Comme on l'observe dans ce cas, il y a une apparente inversion de configuration couplée à l'isomérisation de la double liaison (Schéma 132).

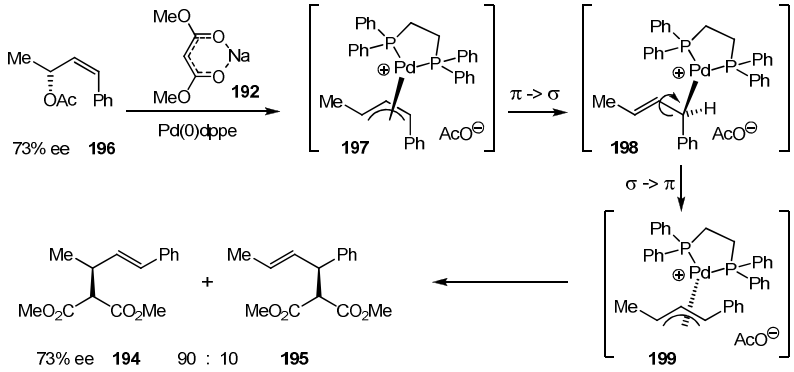


Schéma 132

Une limitation à laquelle nous avons été confrontés est l'utilisation d'énolates d'esters ou de lactones comme nucléophiles. En effet, les nucléophiles habituellement employés possèdent des pK_a assez faibles (entre 7 et 16 dans le DMSO) et leur déprotonnation est donc assez aisée. Lorsque l'on utilise des substrats de types esters ou lactones (pK_a (DMSO) : approximativement 30 et 25 respectivement), le recours à des bases fortes est nécessaire. La formation de ces énolates est en effet souvent promue par des bases aminées de type diisopropylamidure de lithium ou hexaméthyldisilazane de potassium. Le problème encouru est la possibilité qu'ont ces bases à se coordonner au palladium, réduisant ou supprimant souvent de la sorte sa réactivité. Nous avons déjà rencontré ce problème lors du point 5.4.2 où nous avions essayé l'allylation directe de notre γ-butyrolactone **40** par des agents allyliques symétriques.

5.5.3.2 Synthèse des substrats allyliques symétriques

Dans l'optique d'effectuer la réaction de Tsuji-Trost deux fois de suite lors de la synthèse du tricycle, nous avons tout d'abord assemblé différents substrats allyliques symétriques. Leurs avantages sont nombreux, comme par exemple, leur facilité de préparation. D'autre part, la présence d'une double liaison exométhylénique permettra d'éviter des problèmes de régio- ou de stéréo-sélectivité en présence de palladium. En effet, dans notre cas, le produit d'alkylation du complexe π-allylpalladium sera le même quelque soit le carbone sur lequel le nucléophile s'additionnera. Trois substrats ont donc été préparés, l'un étant un carbonate **200**, les deux autres des acétates **172** et **173**. Tout d'abord, le dicarbonate d'allyle **200** a été formé quantitativement par déprotonnation du 2-méthylènepropane-

1,3-diol **171** avec de l'hydrure de sodium avant carbonatation sous l'action du Boc_2O. Le diol de départ **171** étant un produit relativement onéreux, nous avons au préalable essayé de le synthétiser par réduction complète de l'ester α,β-insaturé **158**, fabriqué précédemment. Malheureusement, ce composé est excessivement difficile à extraire de la phase aqueuse, après traitement post-opératoire, et seuls 2 % de rendement en diol **171** ont pu être obtenus. Dans la pratique, nous nous sommes donc tournés vers le diol commercial pour réaliser la synthèse du dicarbonate d'allyle **200** (Schéma 133).

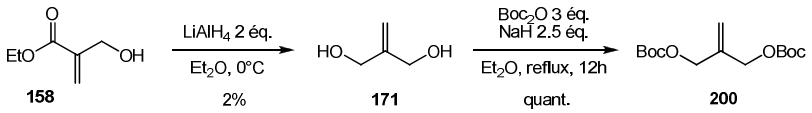


Schéma 133

Les diacétates et dipivalates d'allyle **172** et **173** avaient déjà été synthétisés précédemment (voir point 5.4.2). Dans ces deux cas, une méthode de synthèse alternative et bien meilleur marché a été mise au point. Dans ce protocol, le 3-chloro-2-(chlorométhyl)prop-1-ène **201** est mis en présence d'acide acétique ou d'acide pivalique et du DBU comme base[186]. La manipulation peut être effectuée sur grandes quantités avec d'excellents rendements, quantitatifs si le temps de réaction est augmenté à 4 jours (Schéma 134).

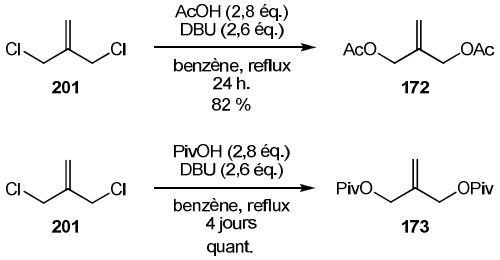


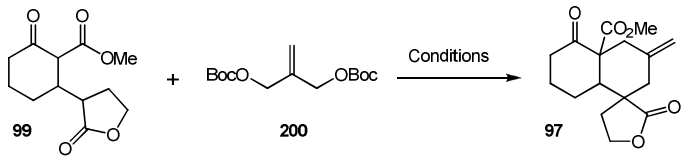
Schéma 134

Si ces substrats allyliques symétriques **200**, **172** et **173** peuvent tout trois être employés comme précurseurs de complexes π-allylpalladium, une différence existent entre eux. En effet, lorsque l'on utilise un carbonate d'allyle, une base est générée lors de la formation du complexe de palladium par décarboxylation du groupe partant. Cette base étant un alcoolate, elle est assez forte pour déprotonner un β-cétoester, par exemple. Aucune base externe ne doit donc, à priori, être ajoutée au milieu réactionnel. Dans le cas des acétates et pivalates d'allyles **172** et **173**, une base externe est nécessaire pour former le nucléophile.

5.5.3.3 Complexes π-allylpalladium sur les carbonates d'allyle

Les premiers essais ont consisté à tenter d'obtenir directement le tricycle **97** par une double réaction de Tsuji-Trost entre l'adduit de Michaël **99** est le dicarbonate d'allyle **200**. La première allylation devrait se faire sur le β-cétoester et la seconde sur la lactone. Comme l'on peut s'en douter, la manipulation n'est pas aisée à réaliser, et aucune condition n'a pu être trouvée pour permettre son exécution. Ces tentatives ont été effectuées

Assemblage du noyau des teuvincentines avec du $Pd_2(DBA)_3$ (DBA : dibenzilidèneacétone) dans différents solvants, en présence ou non d'une base externe (Tableau 41).



Entrées	Conditions	Rendements
1	$Pd_2(DBA)_3$ 1%mol, DCM, T.A., 48 h.	pas de réaction
2	NaH (2 éq.), $Pd_2(DBA)_3$ 1%mol, DCM, T.A., 48 h.	pas de réaction
3	NaH (2 éq.), $Pd_2(DBA)_3$ 1%mol, DCM, reflux, 4 jours	pas de réaction
4	NaH (2 éq.), $Pd_2(DBA)_3$ 1%mol, THF, T.A., 3 jours	pas de réaction
5	NaH (2 éq.), $Pd_2(DBA)_3$ 1%mol, THF, reflux, 48 h.	dégradation

Tableau 41

Le produit désiré **97** n'a pas été obtenu mais, plus étonnant encore, la première allylation sur le β-cétoester de **99** n'a pas été observée. Nous avons postulé que ce manque de réactivité était à mettre sur le compte de la faible réactivité du catalyseur choisi. Pour remédier à cela, nous avons synthétisé du tétrakis(triphénylphosphine)palladium **203**, connu pour être plus réactif. Ce complexe du palladium (0) est obtenu par réduction à l'hydrazine du chlorure de palladium (II) **202** après sa dépolymérisation par la triphénylphosphine dans le diméthylsulfoxide (Schéma 135).

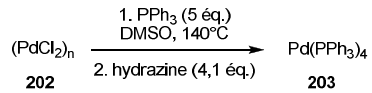
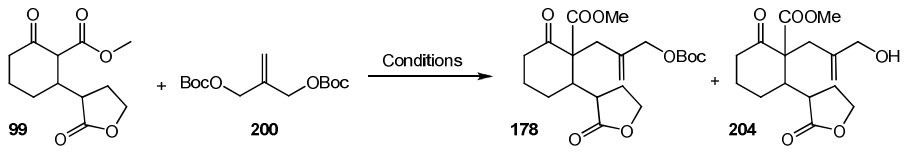


Schéma 135

L'alkylation allylique a donc été réalisée avec ce catalyseur dans l'acétonitrile dégazé. Aucune base externe n'a été ajoutée, de manière à tester seulement la première allylation sur le β-cétoester **99**, le *tert*-

butanolate produit étant suffisant pour effectuer la déprotonation. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant. Un premier essai a été réalisé à température ambiante avec 10 % molaire en catalyseur. Après 12 heures, le produit désiré **178** a pu être isolé avec un faible rendement de 14 %. L'alcool **204** a aussi été formé probablement par addition d'eau sur le complexe π-allylpalladium (entrée 1). Les quantités de réactifs engagés ont été augmentés, et la charge en catalyseur diminuée (entrées 2 à 4). On observe dans ce cas une nette diminution de la formation en alcool **204** ainsi qu'un temps de réaction plus long. Toutefois, nous avons remarqué une désactivation du catalyseur après un certain temps, et ce, quelque soit la température de réaction choisie. De plus, lorsque la manipulation est chauffée au reflux de l'acétonitrile, une partie du substrat est dégradé, diminuant par conséquent les rendements de la réaction (entrée 4).



Entrées	Conditions	Rendements 178 : 204	
1	$Pd(PPh_3)_4$ 10%mol, CH_3CN, T.A. 12 h.	14%	12%
2	$Pd(PPh_3)_4$ 1%mol, CH_3CN, T.A., 2 jours	20%	Traces
3	$Pd(PPh_3)_4$ 1%mol, CH_3CN, 50°C, 3 jours	21%	Traces
4	$Pd(PPh_3)_4$ 1%mol, CH_3CN, reflux, 3 jours	15%	traces

Tableau 42

Les faibles rendements obtenus sont sans doute dû à la désactivation du catalyseur. En effet, assez vite en cours de réaction, le milieu perd sa couleur jaune et prend une teinte noirâtre. Lorsque cela se produit, on n'observe plus d'évolution de la réaction par chromatographie

sur couche mince. Cette désactivation survient probablement par la formation de palladium colloïdal ("palladium black"), ce qui le rend non réactif. Pour solutionner ce problème, le solvant a été remplacé par du tétrahydrofurane. En plus d'éviter les problèmes encourus avec l'acétonitrile, il est souvent plus simple d'utilisation, sa distillation sur sodium/benzophénone permettant d'éviter les lourdes phases de dégazage. Si le catalyseur reste le $Pd(PPh_3)_4$, nous avons procédé à un échange de ligands avant l'ajout des réactifs. L'utilisation de dppe (1,2-bis(diphénylphosphino)éthane) permet d'augmenter la réactivité du catalyseur en libérant de la place sur le palladium par effet d'angle de pince. L'autre avantage du ligand dppe, qui est bidentate, est d'éviter la décoordination totale du palladium conduisant à sa désactivation. Lorsque ces conditions ont été employées, le produit désiré **178** a été isolé avec 25 % de rendement en 12 heures (Schéma 136). La raison de ce manque d'efficacité n'est maintenant plus un quelconque manque de réactivité, mais bien la formation du bicycle ponté **205**, résultant d'une seconde addition intramoléculaire de l'énolate de la cétone sur le deuxième complexe π-allylpalladium. Des formations de bicycles pontés de type bicyclo[3.3.1]nonan-9-one, dans des conditions similaires, avaient été décrites dans la littérature[187].

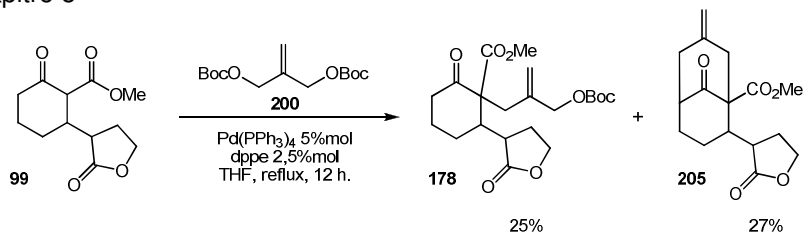


Schéma 136

Une manière d'augmenter les rendements de cette réaction seraient de diminuer l'acidité du proton en α de la cétone. La protection de cette dernière par un acétal pourrait ainsi solutionner ce problème. Le diéther silylé **207** de l'éthylène glycol **206** a donc été préparé (Schéma 137), afin de pouvoir protéger cette cétone dans des conditions douces que nous avions utilisées précédemment[156a, d] (voir point 4.3.3.2).

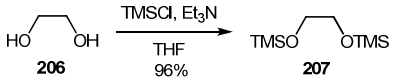


Schéma 137

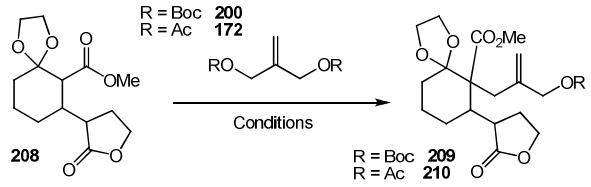
En plaçant l'adduit de Michaël **99** en présence de l'éthylène glycol silylé **207** et de triflate de triméthylsilyle dans le dichlorométhane, l'acétalisation ne s'est malheureusement pas produite. Des conditions plus classiques, consistant à réagir la cétone **99**, dans le benzène ou le toluène au reflux, avec de l'APTS et de l'éthylène glycol **206**, tout en éliminant l'eau générée en cours de réaction avec un Dean-Stark, ont permis d'obtenir jusqu'à 51% de l'acétal désiré **208**[155]. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant.

Assemblage du noyau des teuvincentines

Entrées	Conditions	Rendements
1	$TMSO(CH_2)_2OTMS$ (1,3 éq.), TMSOTf 3%mol, DCM, 0°C	0%
2	$HO(CH_2)_2OH$ (1 éq.), APTS, benzène, reflux (dean-stark), 12h	0%
3	$HO(CH_2)_2OH$ (1,6 éq.), APTS, toluène, reflux (dean-stark), 24h	50%
4	$HO(CH_2)_2OH$ (5 éq.), APTS, toluène, reflux (dean-stark), 24h	51%

Tableau 43

L'alkylation allylique a donc pu être réitérée dans les mêmes conditions que précédemment. Hélas, aucune réaction n'a été observée. Mettant cela sur le compte d'un manque de basicité du *tert*-butanolate généré en cours de réaction, des essais supplémentaires ont été effectués avec le diacétate d'allyle **172**, en présence de NaH (Tableau 44). Ces essais se sont aussi soldés par un échec. L'hypothèse qui a finalement été retenue pour justifier ce manque de réactivité est l'encombrement stérique engendré par l'acétal. En effet, il est bien connu qu'il est extrêmement difficile de créer un centre quaternaire à côté d'un autre déjà présent.



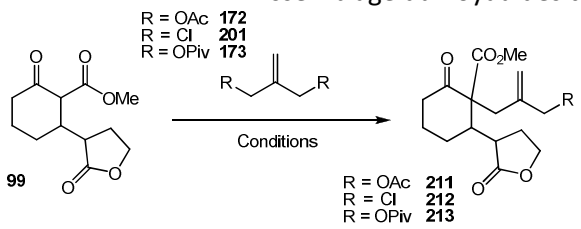
Entrées	Conditions	Rendements
1	**200**, $Pd(PPH_3)_4$ 5%mol, dppe, THF, reflux, 12 h.	0%
2	**172**, NaH (1 éq.), $Pd(PPH_3)_4$ 5%mol, dppe, THF, reflux, 12 h.	0%
3	**172**, NaH (2 éq.), $Pd(PPH_3)_4$ 5%mol, dppe, THF, reflux, 24 h.	0%
4	**172**, NaH, Pd_2DBA_3 2,5%mol, PPH_3 20%mol, THF, reflux, 24 h.	0%

Tableau 44

5.5.3.4 Complexes π-allylpalladium sur les acétates d'allyle

Une solution plus viable pour éviter la formation du bicycle ponté **205** est de ne plus utiliser le dicarbonate d'allyle **200** comme agent allylant, mais bien les diacétates **172** ou **173**. Dans ce cas, l'emploi d'une base externe est bien entendu obligatoire, mais, l'avantage de pouvoir contrôler très précisémment les quantités engagées devrait nous permettre d'éviter la seconde alkylation allylique. L'utilisation du diacétate d'allyle **172** nous a ainsi conduit à l'obtention du produit d'allylation **211** avec de très bons rendements (Tableau 45). L'ajout de dppe comme ligand a engendré une légère baisse de rendement et la manipulation doit s'effectuer au reflux du tétrahydrofurane, de manière à déplacer l'équilibre vers la formation du complexe π-allylpalladium. En effet, avec les carbonates d'allyle, la formation de ce complexe n'est pas réversible en raison de la décomposition du groupe partant en dioxyde de carbone et alcoolate. Dans le cas d'un acétate d'allyle, cette transformation est totalement réversible et une augmentation de la température est souvent nécessaire pour générer le complexe de manière efficace. Les conditions optimisées ont aussi été appliquées au dichlorure d'allyle **201**, mais le succès ne fut pas au rendez-vous. Les meilleures conditions conduisent en partie au bicycle ponté **205**; ce dernier et le produit de mono-allylation **212** ne sont pas séparables. Finalement, une allylation avec le dipivalate d'allyle **173** a aussi été tentée. Dans ce cas, les rendements sont un peu plus faibles que ceux que nous avons obtenus avec le diacétate d'allyle **172**.

Assemblage du noyau des teuvincentines



Entrées	R	Conditions	Observations	Rendements
1	OAc	NaH (1 éq.), $Pd(PPH_3)_4$ 5%mol, dppe 2,5%mol, THF, T.A., 12 h.	-	47 %
2	OAc	NaH (1 éq.), Pd_2DBA_3 2,5%mol, PPH_3 20%mol, THF, reflux, 12 h.	-	43 %
3	OAc	NaH (1 éq.), $Pd(PPH_3)_4$ 5%mol, THF, T.A., 12 h.	-	57 %
4	OAc	NaH (1 éq.), $Pd(PPH_3)_4$ 5%mol, THF, reflux, 14 h.	-	67 %
5	OAc	NaH (1 éq.), $Pd(PPH_3)_4$ 5%mol, THF, reflux, 14 h.	Plus grande quantité	76 %
6	Cl	NaH (1 éq.), THF, T.A., 72 h.	Sans Pd^0	0 %
7	Cl	NaH (1 éq.), $Pd(PPh_3)_4$ 3%mol, THF, T.A., 12 h.	Produits non-séparables	Réaction non terminée
8	Cl	NaH (1 éq.), $Pd(PPh_3)_4$ 5%mol, THF, reflux, 48 h.	Produits non-séparables	Bicycle ponté
9	OPiv	NaH (1 éq.), $Pd(PPH_3)_4$ 5%mol, THF, reflux, 14 h.	-	60 %

Tableau 45

En plus des excellents résultats obtenus avec les diacétates et dipivalates d'allyle **172** et **173**, le produit d'allylation de ce dernier **213** a pu être recristallisé dans un mélange méthanol-hexane. L'analyse de la diffraction des rayons X menée sur un mono-cristal a pu ainsi nous confirmer la relation *trans* entre la chaine allylique et la butyrolactone (Figure 27). Cela est d'une importance capitale si nous désirons créer une *trans*-décaline lors des étapes de synthèse ultérieures.

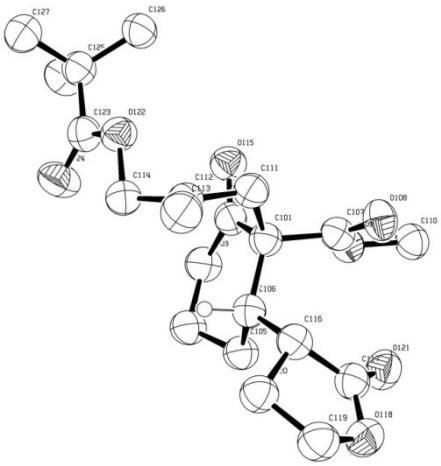


Figure 27. Diagramme ORTEP de **213** avec les ellipsoïdes à 50% de niveau de probabilité

Pouvant facilement obtenir l'acétate allylique **211**, nous nous sommes demandé s'il était possible de le déprotéger en alcool **214**, de manière à varier par la suite les différents modes d'activation de la fonction allylique. En effet, la transformation ultérieure de l'alcool allylique en tosylate, mésylate ou autres groupements partants pourrait s'avérer décisive pour la suite de la synthèse. Lorsque de l'acétate de potassium au reflux de l'éthanol a été utilisé[188], le milieu réactionnel a été récupéré dégradé. Les mêmes observations ont été faites lorsque de l'hydroxyde de sodium dans l'eau a été testé pour promouvoir la déprotection[180a]. Finalement, l'utilisation de méthanolate de sodium dans le méthanol a fonctionné, mais il semble qu'une isomérisation partielle du centre stéréogénique de la lactone ait été observée (Tableau 46). Nous n'avons pas poussé plus en avant ces recherches avec d'autres méthodes de déprotection.

Entrées	Conditions	Résultats
1	K_2CO_3, EtOH, reflux, 15 h.	Dégradation
2	NaOH, H_2O, reflux, 9 h.	Dégradation
3	MeONa/MeOH, T.A., 2 h.	Déprotection mais isomerisation partielle

Tableau 46

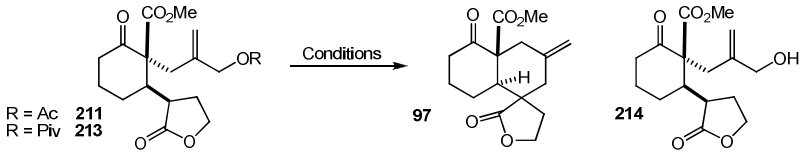
Ayant les intermédiaires **211** et **213** entre nos mains, il nous fallait désormais trouver un moyen d'éliminer le proton acide en α de la cétone. En effet, tant qu'il sera présent, nous aurons peu de chance de former le tricycle désiré **97**, noyau des teuvincentines, au profit toujours du bicycle ponté **205**.

5.5.4 Protection de la cétone

5.5.4.1 Formation du dianion

En présence de deux équivalents de base, il devrait être possible de former le dianion des produits d'allylation **211** et **213**. De cette façon, l'énolate de la lactone, plus réactif que celui de la cétone, pourrait s'additionner sur le complexe π-allylpalladium généré *in situ* (Tableau 47). Malheureusement, l'utilisation de deux équivalents de LDA, ou de KHMDS, suivie de l'ajout du palladium n'a conduit qu'à la dégradation du milieu réactionnel au reflux du THF. Une tentative a aussi été conduite en l'absence de palladium sur acétate d'allyle **211**. Dans ce cas, 45 % de l'alcool

allylique **214** ont été récupérés. Nous supposons que l'acétate **211** pourrait subir une *O*-acylation de la part de l'énolate de la cétone, ce qui libérerait l'alcool allylique et formerait l'acétate d'énol correspondant **216**. Celui-ci serait hydrolysé lors du traitement post-opératoire acide (Schéma 138).



Entrées	R	Conditions	Rendements
1	Ac	LDA (2 éq.), THF, 0°C, 2 h., ensuite $Pd(PPH_3)_4$ 5%mol, reflux, 12 h.	dégradation
2	Ac	KHMDS (2 éq.), THF, 0°C, 2 h., ensuite $Pd(PPH_3)_4$ 5%mol, reflux, 12 h.	dégradation
3	Piv	LDA (2 éq.), THF, 0°C, 2 h., ensuite $Pd(PPH_3)_4$ 5%mol, reflux, 12 h.	dégradation
4	Piv	KHMDS (2 éq.), THF, 0°C, 2 h., ensuite $Pd(PPH_3)_4$ 5%mol, reflux, 12 h.	dégradation
5	Ac	LDA (2 éq.), THF, -78°C, 1h, ensuite T.A., 12 h.	45 % en **214**

Tableau 47

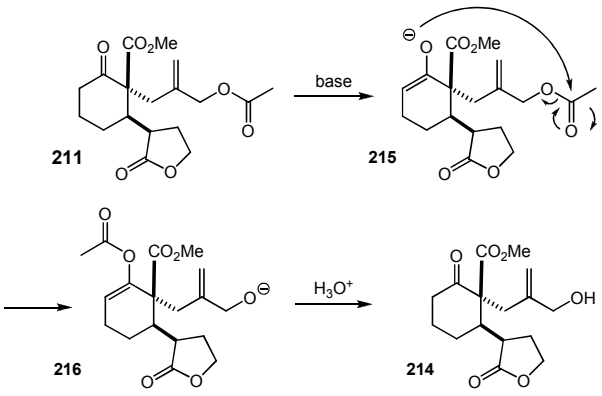
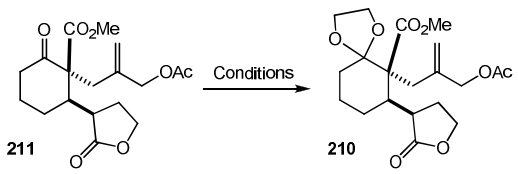


Schéma 138

Devant ces échecs, des moyens de protection plus classiques ont donc été tentés.

5.5.4.2 Formation de l'acétal

Si les essais d'acétalisation précedents avaient pu être menés à bien, la réaction d'allylation qui s'en suivait ne fut pas concluante. Nous nous sommes donc demandé si cette transformation ne pouvait pas être réalisée après l'allylation. Pour se faire, l'adduit **211** a donc été placé au reflux du toluène en présence d'éthylène glycol et d'APTS, avec un système Dean-Stark pour récupérer l'eau produite en cours de réaction[155]. Malheureusement, l'acétal **210** n'a pu être obtenu, et seul un mélange de produits dégradés a pu être isolé. L'utilisation de conditions plus douces, avec l'éthylène glycol silylé et du TMSOTf en quantité catalytique dans le dichlorométhane[156a, d], a aussi conduit à la dégradation totale du milieu réactionnel (Tableau 48).



Entrées	Conditions	Rendements
1	$HO(CH_2)_2OH$ (2 éq.), APTS, toluène, reflux (dean-stark), 24 h.	dégradation
2	$HO(CH_2)_2OH$ (5 éq.), APTS, toluène, reflux (dean-stark), 24 h.	dégradation
3	$HO(CH_2)_2OH$ (10 éq.), APTS, toluène, reflux (dean-stark), 48 h.	dégradation
4	$TMSO(CH_2)_2OTMS$ (1,1 éq.), TMSOTf 3%mol, DCM, -78°C -> 0°C	dégradation
5	$TMSO(CH_2)_2OTMS$ (10 éq.), TMSOTf 3%mol, DCM, -78°C -> 0°C	dégradation

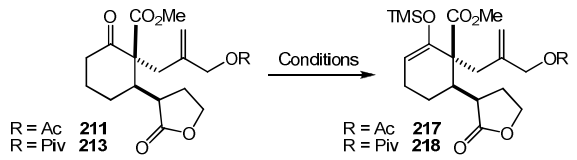
Tableau 48

Nous avons postulé que l'encombrement stérique généré par le centre quaternaire en α de la cétone serait encore une fois responsable du

manque d'efficacité de la réaction. Les formations d'acétals, dans le but de protéger la cétone cyclique **211**, ont donc été abandonnées et les recherches se sont focalisées sur d'autres méthodes de protection.

5.5.4.3 Formation de l'éther d'énol silylé

Une méthode souvent usitée pour protéger une cétone est la formation de son éther d'énol silylé. Cette réaction s'effectue généralement dans des conditions assez douces. Un premier essai a été tenté en déprotonnant la cétone **211** avec un équivalent de LDA et en essayant de capturer l'énolate avec du chlorure de triméthylsilane. Hélas, seule une dégradation complète a été observée. L'utilisation de triéthylamine, de chlorure de triméthylsilane ainsi que d'iodure de sodium[189], pour effectuer la transhalogénation de Finkeltsein *in situ*, a permis, en forçant légèrement les conditions, d'obtenir les éthers d'énol silylés **217** et **218** avec des rendements quantitatifs. Les mêmes conditions ont été employées avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane, dans le but d'obtenir un éther d'énol silylé plus stable. Toutefois, les produits de départ ont été récupérés inchangés sans que nous ne puissions observer la moindre trace du produit désiré (Tableau 49).

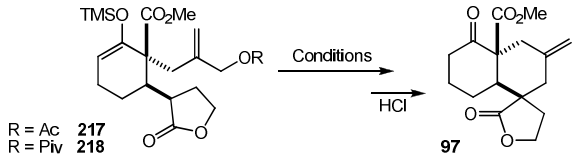


Entrées	R	Conditions	Rendements
1	Ac	LDA (1,2 éq.), TMSCl (1,6 éq.), THF, -78°C ->0°C	dégradation

2	Ac	Et_3N (1,2 éq.), TMSCl (1,2 éq.), NaI (1,2 éq.), CH_3CN, T.A., 3 jours	Manipulation non terminée
3	Ac	Et_3N (2 éq.), TMSCl (2 éq.), NaI (2 éq.), CH_3CN, T.A., 2 jours	99 %
4	Piv	Et_3N (2 éq.), TMSCl (2 éq.), NaI (2 éq.), CH_3CN, T.A., 2 jours	99 %
5	Piv	Et_3N (2 éq.), TBSCl (2 éq.), NaI (2 éq.), CH_3CN, T.A., 2 jours	0 %

Tableau 49

Des essais de cyclisation ont donc pu être tentés sur les éthers d'énol silylés **217** et **218**. Plusieurs systèmes de bases et de solvants ont été essayés. Un traitement post-opératoire acide devait nous permettre de régénérer la cétone **97**, éliminant ainsi les problèmes que l'on peut rencontrer lors des phases de purifications à cause de la faible stabilité des éthers d'énol silylés. Le NaH semble ne pas être une base assez puissante que pour déprotonner la lactone. L'hexaméthyldisilazane de lithium, en présence ou non d'hexaméthylphosphoramide, a conduit à la dégradation du substrat. Les mêmes résultats ont malheureusement été obtenus avec le diisopropylamidure de lithium (Tableau 50).



Entrées	R	Conditions	Rendements
1	Ac	NaH (1 éq.), $Pd(PPh_3)_4$ 5%mol, THF, T.A.	Pas de réaction
2	Ac	LiHMDS (1 éq.), $Pd(PPh_3)_4$ 5%mol, THF, T.A.	dégradation
3	Ac	LiHMDS (1 éq.), HMPA (1 éq.), $Pd(PPh_3)_4$ 5%mol, THF, T.A.	dégradation
4	Ac	LDA (1 éq.), $Pd(PPh_3)_4$ 5%mol, THF, T.A.	dégradation
5	Ac	LDA (1 éq.), HMPA (1 éq.), $Pd(PPh_3)_4$ 5%mol, THF, T.A.	dégradation
6	Piv	LDA (1,1 éq.), HMPA (1,1 éq.), $Pd(PPh_3)_4$ 5%mol, THF, T.A.	dégradation

Tableau 50

Ces résultats assez décevants proviennent probablement d'un certain manque de stabilité des éthers d'énol silylés. De plus, nous ne savons pas si nous générons efficacement l'énolate de la lactone, ou si le complexe π-allylpalladium se forme effectivement. En effet, il est connu que ce genre de complexe est en équilibre avec l'acétate allylique, et que cet équilibre peut être déplacé vers le complexe π-allylpalladium en augmentant la température. Néanmoins, les énolates de lactone sont généralement produits à basse température (-78°C). C'est pourquoi nous avions choisi de réaliser ces manipulations à 20°C, de manière à trouver un compromis au niveau des températures. Les problèmes rencontrés nous ont poussés à continuer les investigations vers une méthode de protection efficace, solide et que l'on puisse aisément enlever par après.

5.5.4.4 Méthylènation de la cétone

Nous avons imaginé que la cétone de **213** pourrait être avantageusement masquée par une fonction *exo*-méthylène. Une simple ozonolyse permettrait de régénérer la double liaison C=O au moment désiré. Encore une fois, cette transformation s'est révélée assez complexe à mettre en œuvre. Initialement, la méthylènation a été tenté dans les conditions de Wittig. L'ylure, dérivé de l'iodotriphénylphosphonium, a ainsi été formé par déprotonation au KHMDS dans le THF et la cétone **213** a été ajoutée au milieu réactionel. Une dégradation totale a été observée après 12 heures à 0°C. Le *tert*-butanolate de potassium a aussi été utilisé comme base. Ces conditions sont connues pour induire une méthylènation sur des

cétones encombrées[190]. Cependant, le produit convoité n'a pas pu être isolé. Les conditions de Peterson ont aussi été tentées[191]. Encore une fois, seuls des produits de dégradation ont été formés. Finalement, la méthode de Yan[192], consistant en une méthylènation promue par le dichlorométhane activé par du magnésium et du chlorure de titane (IV), a aussi été mise en place. De nouveau, la manipulation s'est soldée par un échec (Tableau 51).

Entrées	Conditions	Rendements
1	1. Ph_3PCH_3I (1,5 éq.), KHMDS (1,2 éq.), THF, 0°C; 2. **4**, 12 h.	dégradation
2	1. Ph_3PCH_3I (1,1 éq.), *t*BuOK (1,1 éq.), THF, 0°C; **4**, 12 h.	dégradation
3	1. TMSCH2MgCl (1.1 éq.), THF, T.A., 18 h.; 2. amberlyst 15, DCM	dégradation
4	1.Mg (8 éq.), $TiCl_4$ (2 éq.), DCM/THF (1:2), 0°C; 2. **4**, 1 h.	dégradation

Tableau 51

D'autres conditions auraient encore pu être essayées (Tebbe, Petasis,…), mais les problèmes rencontrés pour induire la méthylènation nous ont poussés à mettre cette voie de côté. En effet, nous présumons encore une fois que c'est l'encombrement stérique à proximité de la fonction cétone qui empêche la transformation désirée.

5.5.4.5 Formation du dithiocétal en α de la cétone

Des méthodes existent dans la littérature pour introduire une fonction dithiocétal en α d'une cétone. De cette manière, les hydrogènes

acides seraient masqués et la cétone peut être récupérée après un traitement au nickel de Raney (Schéma 139).

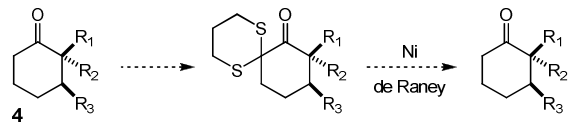


Schéma 139

Nous avons testés deux de ces procédures. La première requiert la préparation préalable d'un dérivé hydroxyméthylène **220** avant la transformation finale en dithiocétal **221** en présence de triméthylène dithiotosylate et d'acétate de potassium[193]. La seconde méthode est la génération directe du dithiocétal **221** sous l'action du même triméthylène dithiotosylate et du *tert*-butanolate de potassium[194]. Tout d'abord, nous avons tenté la formation de l'α-hydroxyméthylènecétone **220** en traitant **211** par du formate d'éthyle et de l'hydrure de sodium. Les conditions décrites dans la littérature[193d], qui sont particulièrement dures, ont engendré la dégradation du milieu réactionnel (Schéma 140).

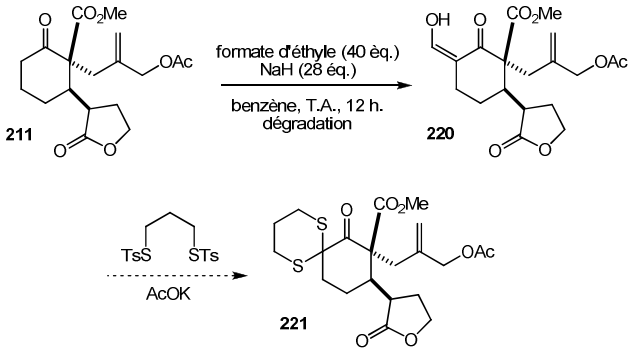


Schéma 140

Un deuxième essai a été réalisé en présence de deux équivalents de diisopropylamidure de lithium et de triméthylène dithiotosylate dans le THF. Ici encore, la manipulation s'est soldée par un échec (Schéma 141).

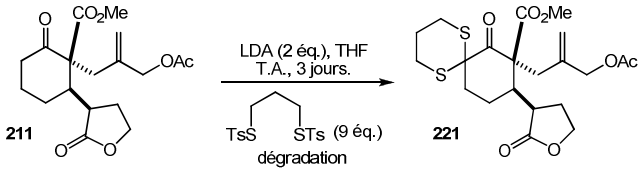
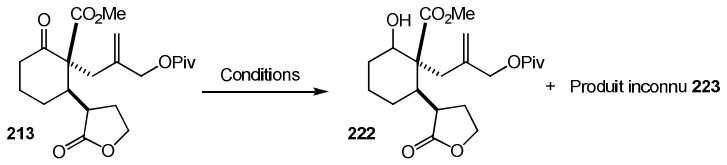


Schéma 141

5.5.4.6 Réduction de la cétone et protection de l'alcool résultant

Finalement, une méthode qui pourrait s'avérer plus viable a été mise au point. La réduction sélective de la fonction cétone de l'adduit pivalate d'allyle **213**, à l'aide de borohydrure de sodium dans le méthanol, devrait nous donner aisément l'alcool désiré **222**. Sa protection sous la forme d'un éther silylé nous permettrait ensuite d'entreprendre la dernière étape de cyclisation plus facilement. De la sorte, lorsque la réduction a été effectuée à température ambiante, l'alcool **222** a bien été formé. Toutefois, un autre produit, de même polarité a aussi été conjointement généré dans un rapport alcool **222** / produit secondaire **223** (4:1, rapport RMN). L'impossibilité de les séparer nous a posé beaucoup de problèmes pour déterminer la structure de ce produit secondaire **223**. Nous avons dans un premier temps postulé qu'il pourrait s'agir de l'alcool isomère, résultant d'une réduction peu sélective. Lorsque la température a été baissée à -

10°C, et à -40°C, le rapport a été modifié à 8,5:1. Dans le deuxième cas, nous avons observé un temps de réaction plus grand. De manière a rendre la réduction diastéréosélective, elle a été modifiée sous les conditions de Luche, avec 1,2 équivalent de chlorure de cerium (III). Ici, le rapport entre les deux produits a été inversé à 1:4 et, si une quantité plus grande de $CeCl_3$ est utilisée (3 équivalents), ce rapport chute à 1:2. Même si ce dernier résultat est un peu étrange, car nous nous attendions à une augmentation de ce rapport et non à son inversion, il contribuait favorablement à l'hypothèse de formation de l'alcool épimère. Finalement, une réduction au Dibal-H a aussi été tentée, mais sans succès (Tableau 52).



Entrées	Conditions	Résultats (rapport x:y)
1	$NaBH_4$ (1,2 éq.), MeOH, T.A., 5 min.	100%, (4:1)
2	$NaBH_4$ (1,2 éq.), MeOH, -10°C, 5 min.	100% (8:1)
3	$NaBH_4$ (0,9 éq.), MeOH, -10°C, 5 min.	100% (8,5:1)
4	$NaBH_4$ (1,2 éq.), MeOH, -40°C, 30 min.	87% (8,5:1)
5	$NaBH_4$ (1,2 éq.), $CeCl_3$ (1,2 éq.), MeOH, T.A., 5 min.	100% (1:4)
6	$NaBH_4$ (2,5 éq.), $CeCl_3$ (3 éq.), MeOH, T.A., 5 min.	100% (1:2)
7	Dibal-H (1 éq.), DCM, 0°C, 5 min.	dégradation

Tableau 52

Désirant savoir de manière non-ambigüe ce que pouvait être le produit secondaire **223** formé lors de la réduction de la cétone **213**, nous avons cherché des conditions pour séparer ces deux produits par GC et par HPLC. Divers essais menés sur des colonnes achirales (GC : colonne VARIAN CP-Sil 5 CB; HPLC : colonne VARIAN Chromspher 3 SI) ont été infructueux; seul un signal étant détectable sur les chromatogrammes. Par chance,

l'utilisation de colonnes chirales (GC : colonne VARIAN CP-Chirasil-Dex CB; HPLC : colonne IB ou OD-H) a permis la séparation des deux produits **222** et **223** (ainsi que de leurs énantiomères). La HPLC, et la GC dans un deuxième temps, a été couplée à un spectrographe de masse, de manière à analyser la masse et les fragments des deux composés. Après de multiples essais, nous avons pu déterminer que le produit majoritaire présent dans les réductions au $NaBH_4$ (sans $CeCl_3$) possédait bien la masse de l'alcool désiré **222** (m/z = 397 $[MH]^+$). L'autre produit **223** avait quant à lui une masse de 297, ce qui correspond à la perte d'un pivalate. Cependant, peut être dû au léger recouvrement des signaux, un pic de faible intensité pouvait être observé à m/z = 397. Était-ce un produit différent ou bien le diastéréoisomère postulé qui se fragmentait plus facilement ? La question allait rester encore quelques temps sans réponse.

Le mélange des deux produits a été oxydé sous l'action du pyridinium dichromate, en présence d'acide acétique et de tamis moléculaire, une méthode d'oxydation qui avait déjà fait ses preuves précédemment (voir point 4.3.2.1). Si cette oxydation conduisait à un seul produit, en l'occurance la cétone **213**, alors il aurait été certain que le mélange des deux produits **222** et **223** était bien composé des deux alcools épimériques. Cependant, deux produits distincts et toujours inséparables ont été obtenus après oxydation. L'un est bien la cétone **213**, mais le deuxième **224** reste inconnu (Schéma 142).

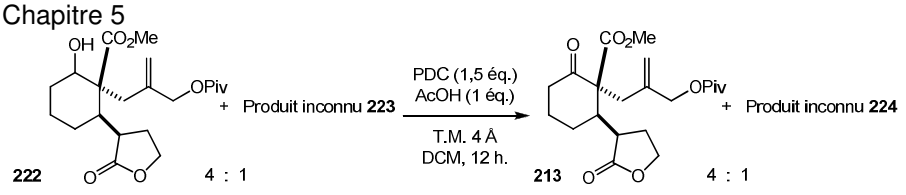
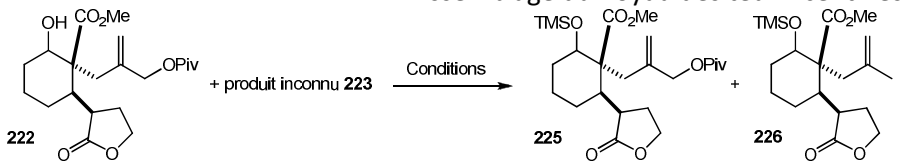


Schéma 142

Devant la difficulté à connaître la structure du composé minoritaire indésirable **223**, nous avons décidé de continuer la synthèse avec le mélange 8,5:1 des deux produits. Il nous fallait maintenant silyler l'alcool **222**. Plusieurs conditions ont été tentées. Lorsque l'alcool **222** est mis en présence de chlorure de triméthylsilyle et de triéthylamine dans le tétrahydrofurane, aucune conversion n'est observée. Si du *n*-butyllithium est utilisé pour déprotonner l'alcool **222**, seules des traces du produit silylé désiré **225** peuvent être observées. Finalement, l'emploi de triflate de triméthylsilyle, un agent silylant bien plus puissant, et de triéthylamine dans l'éther a permis la silylation complète du mélange des deux produits **222** et **223**. Désormais, les deux composés ont des polarités assez différentes pour que leur séparation par chromatographie sur gel de silice soit rendue possible. De la sorte, on peut isoler jusqu'à 63 % de l'éther silylé souhaité **225**, ainsi que 9 % d'un autre éther silylé **226**, ayant perdu la fonction pivalate (Tableau 53). Ce deuxième produit minoritaire **223** n'était donc pas l'alcool épimère issu d'une réduction non sélective, mais bien, assez étrangement, le produit de substitution de la fonction pivalate par un hydrure. Cette attribution de structure est corroborée par les analyses de masses faites précédemment.



Entrées	Conditions	Rendements 225 : 226	
1	TMSCl (1,1 éq.), Et_3N (1,1 éq.), THF, T.A., 12 h.	dégradation	
2	*n*BuLi (1.1 éq.), TMSCl (1,1 éq.), THF, 0°C -> T.A., 12 h.	traces	-
3	TMSOTf (1,5 éq.), Et_3N (1,5 éq.), Et_2O, 0°C, 1 h.	63 %	9 %

Tableau 53

L'alcool silylé désiré **225** peut donc être obtenu avec un bon rendement, ce qui laisse présager que la suite de la synthèse pourrait sans doute être plus aisée. En effet, il ne reste désormais qu'un seul proton acide, celui de la lactone, sur le précurseur de la cyclisation finale. L'emploi du pivalate d'allyle, à la place de l'acétate d'allyle, nous permet aussi de s'assurer que la fonction acétate ne vienne pas interférer lors de la déprotonation future de la lactone. Toutefois, lors des analyses menées sur l'éther silylé **225**, un comportement étrange a été observé dans les spectres de résonnance magnétique du proton et du carbone 13. Nous nous permettons ici d'ouvrir une petite parenthèse pour expliquer ce phénomène. Certains signaux en RMN ^{1}H semblent souffrir d'un manque de résolution, alors que d'autres sont bien résolus. Pire encore, des signaux manquaient à l'appel sur le spectre ^{13}C. L'hypothèse qui a été faite à ce moment-là était que le cyclohexane pouvait probablement se retrouver sous la forme de deux conformères, et que les analyses se faisaient probablement à une température proche de la coalescence. A cette température, le basculement conformationnel est suffisamment ralenti, mais pas encore bloqué, et les signaux des atomes du cyclohexane se

retrouvent élargit, parfois au point d'en devenir presque imperceptible. Normalement, si la température est diminuée, l'équilibre conformationnel peut être totalement bloqué, et l'on peut observer la présence des deux conformères dans les spectres RMN. A l'inverse, lorsque la température est augmentée, la vitesse d'interconversion des conformères est accélérée et le spectromètre enregistre alors une valeur moyenne. Nous avons voulu vérifier cette hypothèse en réalisant les analyses de résonnance magnétique du proton et du carbone 13 à différentes températures. Les résultats sont assez saisissants, et montrent que l'hypothèse qui avait été faite était correcte. Les deux figures suivantes rassemblent les analyses RMN du carbone 13 et du proton dans une gamme de température allant de -60°C jusqu'à 50°C. On voit sur les deux schémas que la température de coalescence se situe entre -10°C et 0°C. Certains signaux (à approximativement 21 ppm par exemple) sont carrément dédoublés en RMN ^{13}C à basse température. Ils ne reforment qu'un seul signal lorsque le milieu est chauffé à 50°C. Tous les signaux ne se dédoublent cependant pas. Cela est probablement du au fait que les environnements chimiques de ces carbones sont identiques dans les deux conformères. Il en résulte ainsi un seul et même signal.

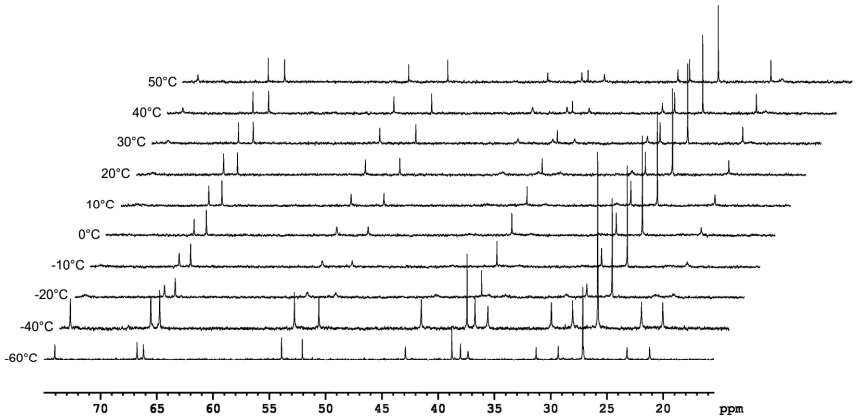


Figure 28

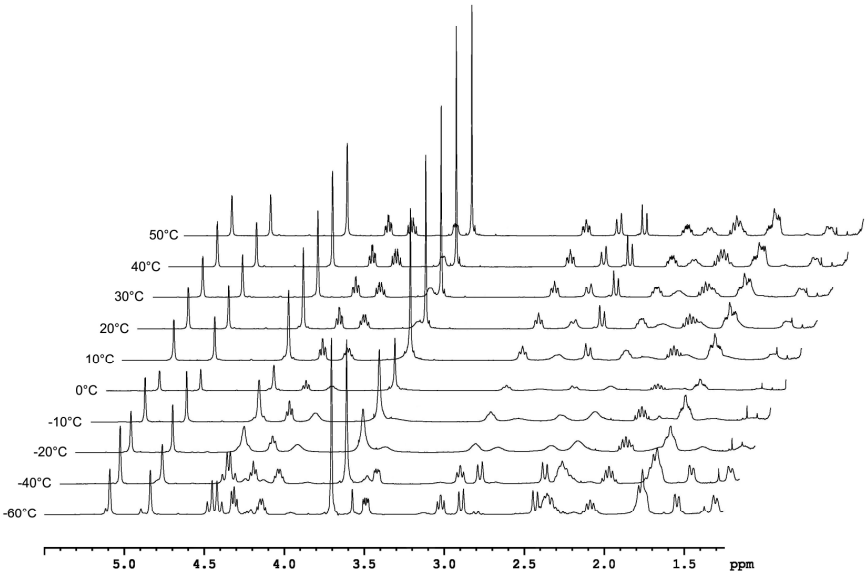


Figure 29

Ces analyses nous ont donc permis de confirmer la structure de l'alcool silylé **225**. De manière à obtenir l'alcool **222** pur à des fins d'analyses

(il avait en effet été formé en mélange inséparable avec le produit secondaire **223** provenant de l'élimination du pivalate), l'éther silylé **225** a été déprotégé sous l'action du fluorure de tétrabutylammonium avec un rendement de 92 % (Schéma 143).

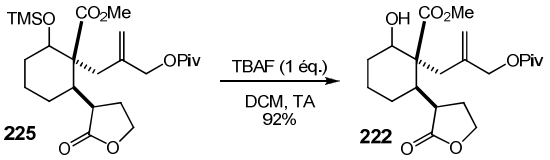


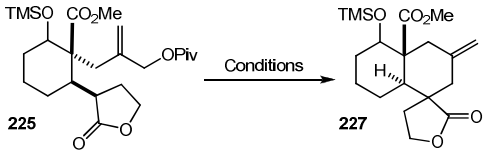
Schéma 143

Le précurseur de la cyclisation finale **225** peut donc désormais être atteint facilement en 7 étapes à partir de la cyclohexanone **13** et ce, avec un rendement global de 19 %. La diastéréosélectivité des différentes étapes est totale, avec une stéréochimie relative *trans* entre la lactone et la fonction pivalate d'allyle. Pour le moment, la stéréochimie relative de l'alcool silylé n'est pas encore connue. Néanmoins, l'étape de réduction procède aussi de manière complètement diastéréosélective.

5.5.4.7 Cyclisation finale d'un énolate de lactone sur un complexe π-allylpalladium

Le noyau tricyclique des teuvincentines **227** devrait désormais pouvoir être atteint en formant l'énolate de la lactone et en additionnant ce dernier sur un complexe π-allylpalladium généré à partir de la fonction pivalate d'allyle. Pour ce faire, l'adduit **225** a été déprotonné à l'aide d'hexaméthyldisilazane de potassium dans le THF à -78°C, avant que le

$Pd(PPh_3)_4$ ne soit ajouté en quantité catalytique. La température a alors été élevée à 0°C pendant 12 heures. Si une réaction assez propre a été observée, elle n'a pas conduit à la formation du produit désiré **227**. Malheureusement, la structure du composé formé n'a pas pu être déterminée. Nous avons remarqué que la fonction pivalate d'allyle était toujours présente, preuve que le complexe π-allylpalladium n'avait pas du se former éfficacement (probablement en raison de la température trop basse). L'ester méthylique a quant à lui disparu des spectres de résonnance magnétique du proton et du carbone 13. Nous avons alors voulu savoir si le palladium avait joué un rôle dans cette transformation ou si ce résultat était à l'origine d'une réaction secondaire créée par la base utilisée. Le précurseur **225** a ainsi été placé en présence d'un équivalent de base dans le tétrahydrofurane, sans que le palladium ne soit ajouté. Dans ce cas, nous avons isolé un produit très similaire au réactif. Il s'est avéré que le centre chiral sur la lactone avait entièrement isomérisé, preuve au moins que nous pouvions facilement former l'énolate de la lactone (Tableau 54).

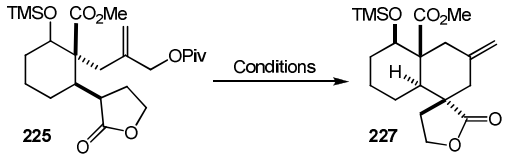


Entrées	Conditions	Rendements
1	1. KHMDS (1 éq.), -78°C, THF, 30 min.; 2. $Pd(PPh_3)_4$, 0°C, 12 h.	Produit inconnu
2	KHMDS (1 éq.), -78°C, THF, 30 min., ensuite 0°C, 12 h.	Isomérisation

Tableau 54

Concluant que le problème venait vraisemblablement du palladium et pas de la base utilisée, nous avons décidé de forcer les conditions en

ajoutant 1 équivalent de $Pd(PPh_3)_4$. En effet, la base aminée a la possibilité se coordonner au palladium, ce qui peut désactiver le catalyseur ou même altérer sa réactivité. La température a aussi été montée à 20°C, de manière à déplacer l'équilibre vers la formation du complexe π-allylpalladium. Un premier essai a été tenté à une concentration de 0,03 M. A notre grande joie, des traces du composé tricyclique **227** ont pu être isolées, même si la manipulation n'était pas excessivement propre. Mieux encore, quand la réaction a été menée à dilution plus élevée (0,01 M), le produit désiré **227** a pu être généré avec un rendement de 86 % (Tableau 55). Enfin, de manière gratifiante, nos divers essais de cristallisation ont conduit en la formation de mono-cristaux, qui nous ont permis d'effectuer des analyses de diffraction des rayons X (Figure 30).



Entrées	Conditions	Rendements
1	1. $Pd(PPh_3)_4$ (1 éq.), THF (0,03 M), T.A., 1 h.; 2. KHMDS (1 éq.), T.A., 14 h.	traces
2	1. $Pd(PPh_3)_4$ (1 éq.), THF (0,01 M), T.A., 1 h.; 2. KHMDS (1 éq.), T.A., 14 h.	86 %

Tableau 55

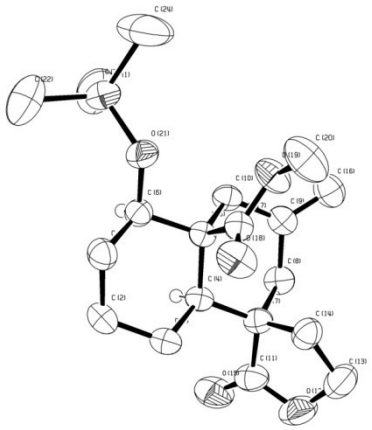


Figure 30. Diagramme ORTEP de **227** avec les ellipsoïdes à 50% de niveau de probabilité

Cet excellent résultat a permis de déterminer la stéréochimie relative de l'alcool silylé, tout en montrant bien, s'il le fallait encore, que la jonction de cycle de la décaline était bien *trans*. Malgré notre joie, force est de constater cependant que le centre spirolactonique est épimère à celui des teuvincentines. En effet, dans les teuvincentines, le carbonyle de la lactone pointe dans la même direction que l'ester méthylique, ce qui est l'inverse dans notre cas (Figure 31).

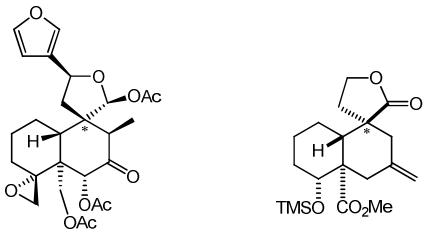


Figure 31

Deux raisons ont été données pour expliquer cette observation. La première est d'ordre stérique. Un simple modèle moléculaire suffit pour montrer que le carbonyle de la lactone se trouverait dans un environnement assez dense s'il pointait du côté opposé. Plus encore, l'attaque de l'énolate de la lactone sur le complexe π-allylpalladium se fait clairement avec une minimisation du dipôle global. Le composé de stéréochimie relative correcte proviendrait d'un intermédiaire dans lequel les dipôles s'additionneraient, ce qui est souvent défavorisé. La Figure 32 présente les deux modèles d'intermédiaires proposés.

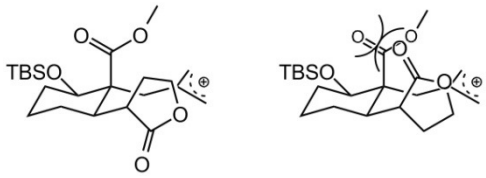
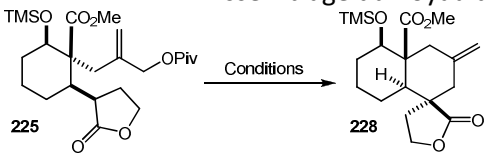


Figure 32

Une manière de forcer le système pour qu'il cyclise dans l'autre sens (le bon) pourrait être de coordonner l'énolate de la lactone à l'ester méthylique. Certains lanthanides possèdent une haute oxophilicité et devraient être de bons candidats à cet effet. Nous avons ainsi reproduit la réaction en présence de triflate d'ytterbium (III) et de triflate de samarium (III) (Tableau 56). Malheureusement, seule la dégradation partielle des réactifs a été observée et aucune trace du produit désiré **228** n'a pu être isolée. Nous pensons que l'approche peut toutefois être viable, mais que l'optimisation des conditions risque de s'avérer délicate en raison du comportement mal connu du système utilisé ($Pd(PPh_3)_4$ / $Yb(OTf)_3$ et $Sm(OTf)_3$).



Entrées	Conditions	Rendements
1	1. $Pd(PPh_3)_4$ (1 éq.), THF (0,03 M), T.A., 1 h.; 2. $Yb(OTf)_3$ (1 éq.), 5 min.; 3. KHMDS (1 éq.), T.A., 14 h.	Dégradation partielle
2	1. $Pd(PPh_3)_4$ (1 éq.), THF (0,01 M), T.A., 1 h.; 2. $Sm(OTf)_3$ (1 éq.), 5 min.; 3. KHMDS (1 éq.), T.A., 14 h.	Dégradation partielle

Tableau 56

Le tricycle épimère **227** a donc pu être obtenu, avec un bon rendement de 86 % à partir du précurseur **225**. L'on soulignera le caractère novateur et audacieux de la démarche entreprise pour parvenir à ce tricycle à partir de la simple cyclohexanone **13**.

---

(166) a) Ormerod, D. *Ph. D. Thesis,* Université catholique de Louvain, **1998**.

b) Hermant, S. *Ph. D. Thesis,* Université catholique de Louvain, **2008**.

c) Heureux, N. *Ph. D. Thesis,* Université catholique de Louvain, **2006**.

d) Turet, L. *Ph. D. Thesis,* Université catholique de Louvain, **2004**.

(167) a) Stork, G.; Shiner, C. S.; Winkler, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 310.

b) Ihara, M.; Toyota, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2167.

c) Ley, S. V.; Brown, D. S.; Clase, J. A.; Fairbanks, A. J.; Lennon, I. C.; Osborn, H. M. I.; Stokes, E. S. E.; Wadsworth, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I,* **1998**, 2259.

(168) Dierick, S. *Undergraduate Thesis*, Université catholique de Louvain, **2009**.

(169) Maulide, N.; Vanherck, J.-C.; Gautier, A.; Markó, I. E. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 381.

(170) a) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405.

b) Motoyoshiya, J. *Trends in Organic Chemistry*, **1998**, *7*, 63.

(171) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Claremon, D. A. *Organoselenium-Based Ring Closure Reactions in 'Organoselenium Chemistry'*, Liotta, D. C., Ed. Wiley: New-York, **1987**, 127.

(172) Nakanishi, W. *Chem. Lett.* **1993**, 2121.

(173) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Scarponi, C.; Temperini, A.; Marini, F.; Santi, C. *Tetrahedron : Asymm.* **2007**, *18*, 2758.

(174) Forzato, C.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Valentin, E.; Morganti, S.; Rizzato, E.; Spinelli, D.; Dell'Erba, C.; Petrillo, G.; Tavani, C. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11011.

(175) a) Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Hug, K. T.; Flippin, L. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027.

b) Abe, M.; Ikeda, M.; Nojima, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 3261.

c) Abe, M.; Ikeda, M.; Shirodai, Y.; Nojima, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5901.

d) Minehan, T. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6815.

e) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Marrero, R.; Juve, H.D. Jr.; Kim, C. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4940.

f) Emde, H.; Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 816.

g) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.

(176) a) RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2083.

b) Giuseppone, N.; Courtaux, Y.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7845.

c) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chemistry Lett.* **1975**, 989.

d) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chemistry Lett.* **1976**, 163.

e) Fujita, Y.; Fukuzumi, S.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2117.

f) Gnaneswar, R.; Wadgaonkar, P. P.; Sivaram, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6047.

g) Miyashita, M.; Yanami, T.; Kumazawa, T.; Yoshikoshi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2149.

(177) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnston, J. N.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480.

(178) a) Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2315.

b) Lee, T. V.; Boucher, R. J.; Porter, J. R.; Taylor, D. A. *Tetrahedron*, **1988**, *13*, 4233.

c) Trost, B. M. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 58.

(179) Nishizawa, M.; Adachi, K.; Hayashi, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1637.

(180) a) Newman-Evans, R. H.; Simon, R. J.; Carpenter, B. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 695.

b) Nakatsuji, H.; Morimoto, M.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12071.

(181) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.

(182) a) Tsuji, J. Palladium Reagents and Catalysts-New Perspective for the 21st Century, John Wiley & Sons, Ltd, **2004**, Chapter 4, 341.

b) Tsuji, J. *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 144.

e) Godleski, S. A. *Comp. Org. Synth.* (Eds. Trost, B. M.; Flemming, I.), **1991**, *4*, 585.

d)Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.

(183) Trost, B. M.; Fullerton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292.

(184) a) Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2534.

b) Hahashi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681.

(185) a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagitara, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 723.

b) Bosnich, B. McKenzie, P. B. *Pure Apll. Chem.* **1982**, *54*, 189.

(186) Ducharme, Y.; Latour, S.; Wuest, J. D. *Organometallics*, **1984**, *3*, 208.

(187) a) Buono, F.; Tenaglia, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3869.

b) Huang, Y.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5663.

c) Kozikowski, A. P.; Campiani, G.; Aagaard, P.; McKinney, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 860.

d) Baker, A. J.; Frazer, D. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 290.

e) Lu, X.; Huang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1615.

f) Onoue, H.; Moritani, I.; Murahashi, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 121.

(188) Newkome, G. R.; Theriot, K. J.; Cheskin, B. K.; Evans, D. W.; Baker, G. R. *Organometallics*, **1990**, *9*, 1375.

(189) House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324.

(190) a) Conia, J. M.; Limasset, J. C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1936.

b) Provin, J.; Leyendecker, F.; Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4053.

c) Schow, S. R.; Morris, T. C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3760.

(191) a) Hudrlik, P. F.; Peterson, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1464.

b) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780.

(192) Yan, T.-H.; Tsai, C.-C.; Chien, C.-T.; Cho, C.-C.; Huang, P.-C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4961.

(193) a) Burr, J. G. Jr.; Holton, W. F.; Webb, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4903.

b) Woodward, R. B.; Patchett, A. A.; Barton, D. H. R.; Ives, D. A. J.; Kelly, R. B. *J. chem. Soc.* **1957**, 1131.

c) Marshall, J. A.; Roebke, H. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 4188.

d) McMurry, J. E.; Farina, V.; Scott, W. J.; Davidson, A. H.; Summers, D. R.; Shenvi, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3803.

e) Saksena, A. K.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5227.

f) Woodward, R. B.; Pachter, I. J.; Scheinbaum, M. L. *.J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1137.

(194) a) Woodward, R. B.; Pachter, I. J.; Scheinbaum, M. L. *Org. Synth.* **1988**, *2*, 1014.

b) Nagata, H.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron : Asymm.* **1997**, *8*, 2679.

c) Hanada, K.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4515.

Chapitre 6

Conclusions et perspectives

6.1 Conclusions générales

L'objectif premier de ce travail était l'étude de nouvelles voies de synthèse vers des *néo*-clérodanes poly-oxygénés, possédant une architecture originale et attrayante, et n'ayant pas encore fait l'objet de synthèse totale. La molécule cible que nous avons choisie est la teuvincentine C **1**, mais de nombreux diterpènes bicycliques analogues devraient pouvoir être générés à partir des méthodes développées au cours de ce travail. Les points structuraux importants de ces composés sont la présence d'une *trans*-décaline couplée sur le carbone C-9 à un spirolactol acétylé, lui-même lié à une fonction 3-furyle. La présence de 6 centres stéréogéniques contigus dans le cas de la teuvincentine C **1** a exigé la mise au point de procédés diastéréosélectifs. La première partie de ce travail a consisté en la synthèse des 3 fragments **5**, **6** et **7**. Ces derniers ont été imaginés, après analyse rétrosynthétique, comme pouvant être de bons précurseurs pour la synthèse totale de la teuvincentine C **1** (Schéma 144). La génération des 3 synthons, énantiosélective dans le cas de la furyllactone **6** et du carbonate allylique **7**, a donc pu être menée à bien après de nombreuses modifications de voies de synthèse et de multiples phases d'optimisation.

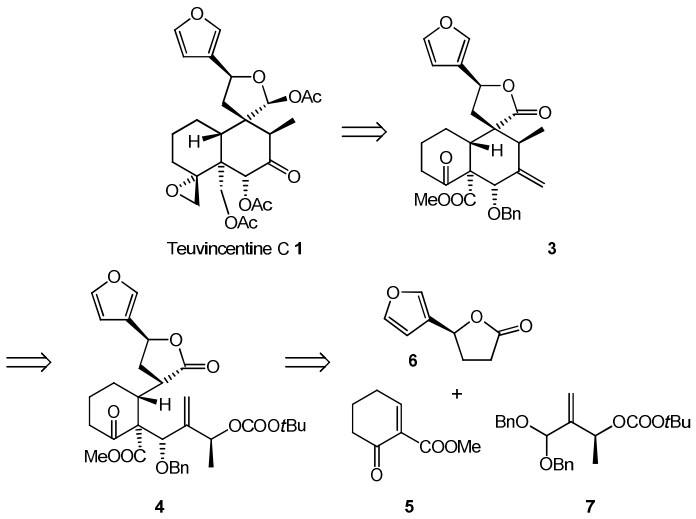


Schéma 144

La cétone **54** a été préparée par couplage du 3-stanylfurane **52**, issu du 3-bromofurane **51**, avec le chlorure d'acyle **53** dans les conditions de Kosugi-Migita-Stille. L'utilisation d'une oxazaborolidine chirale lors de l'étape de réduction a permis la génération de l'alcool optiquement enrichi **(*S*)-43**. Enfin, l'emploi de conditions non-acides a conduit à la formation de la furyl lactone **(*S*)-6**, à partir de l'acide correspondant, sans qu'aucune racémisation ne soit observée (Schéma 145). Le rendement global est de 35 % sur 5 étapes.

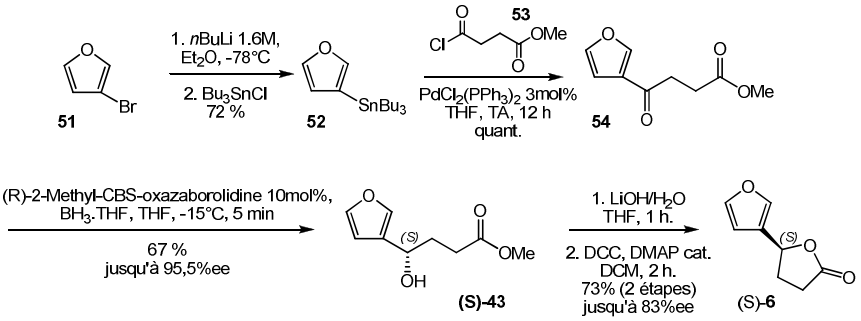


Schéma 145

Ensuite, la sélénylation et l'élimination du sélénoxyde du mélange céto-énol **10** et **10'** a fourni l'accepteur de Michael **5** avec un rendement global de 72 %, au départ de la cyclohexanone **13** (Schéma 146).

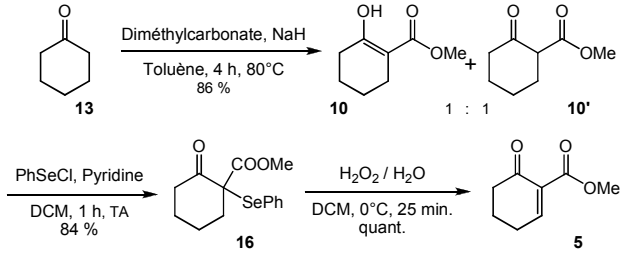


Schéma 146

Finalement, le dernier fragment **7** a été synthétisé par bromation de l'acroléine **61**, suivie de la formation de l'acétal benzylique de l'aldéhyde **82**. La lithiation du bromure **82** et l'addition de l'anion lithié sur l'acétaldéhyde produit l'alcool **89**. Une résolution enzymatique a fournit l'alcool **(S)-89** avec une haute pureté optique. Ce dernier a enfin été carbonaté pour donner le produit désiré **7**, en 5 étapes, avec un rendement global de 18 % à partir de l'acroléine **61** (Schéma 147).

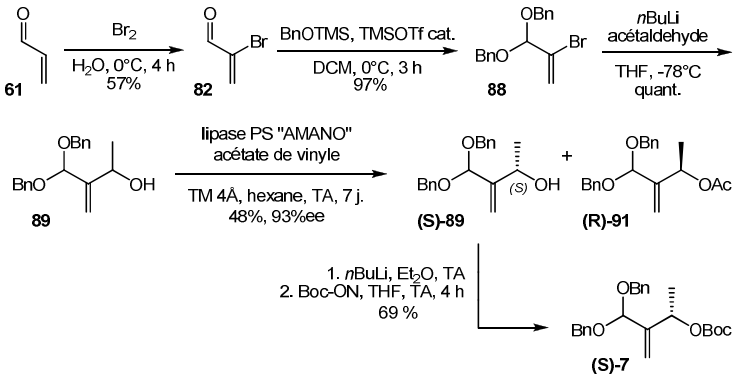


Schéma 147

Avec les 3 synthons **5**, **6** et **7** entre nos mains, nous avons commencé l'étude de la formation d'un modèle tricyclique du noyau des teuvincentines **97**. Trois voies distinctes innovantes ont pour cela été envisagées. Les approches rétrosynthétiques choisies sont présentées dans le schéma suivant.

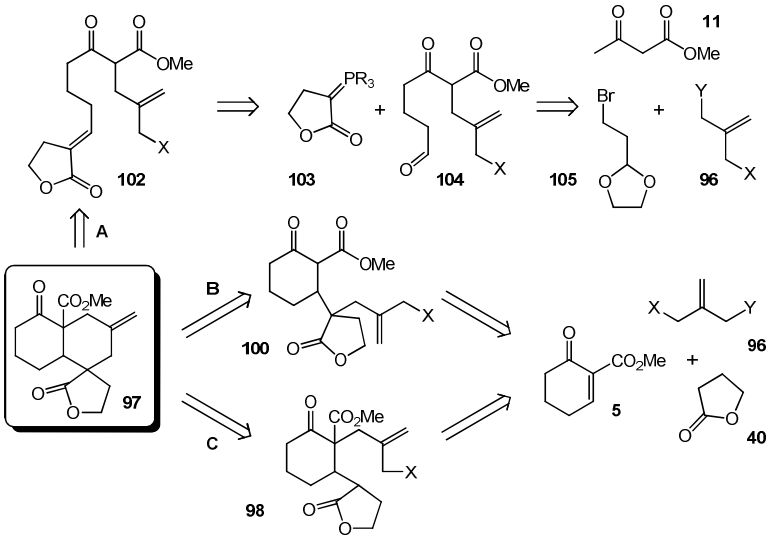


Schéma 148

La voie A utiliserait une polycyclisation anionique comme étape clé pour former le noyau des teuvincentines **97**. Ces recherches, qui ont constitué le mémoire de maîtrise de Mr. Steve Dierick, ont pour le moment permis d'atteindre le précurseur de polycyclisation **125** à partir de l'acroléine **61** en 18 % sur 5 étapes. Les études ont ensuite consisté en l'optimisation de la réaction de première cyclisation, sans activation donc de la chaine allylique. Dans le cas d'une double liaison *E* sur l'intermédiaire **125**, aucune condition n'a pu être mise au point pour effectuer cette première cyclisation (Schéma 149).

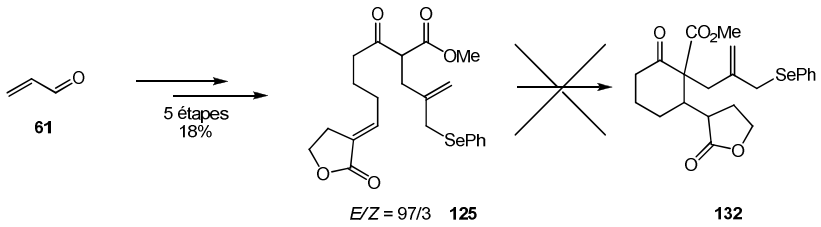


Schéma 149

Toutefois, un procédé non-optimisé à permis d'obtenir le précurseur **125** sous la forme d'un mélange 2:2,9 des intermédiaires *trans* et *cis* respectivement. Bien que les deux isomères ne soient pas séparables aisément, un essai de cylisation a été tenté et, à notre grande joie, l'isomère *cis* semble avoir totalement réagit pour former la cyclohexanone **132**, tandis que l'isomère *E*-**125** était toujours présent dans le brut réactionnel (Schéma 150). Cette méthodologie est poursuivie dans notre laboratoire.

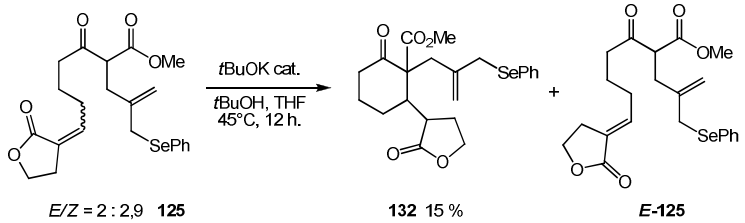


Schéma 150

Une seconde approche (voie B) a ensuite été tentée pour fournir le noyau tricyclique des teuvincentines **97**. Dans celle-ci, la γ-butyrolactone **40** devait tout d'abord être allylée avant que l'acétal de cétène silylé **165** résultant ne soit additionné sur l'accepteur de Michael **5**. Si la réaction fonctionne correctement avec une simple chaine allylique non substituée,

on notera cependant l'absence de toute diastéréosélectivité. De plus, lorsque la chaine allylique est fonctionnalisée, la réaction d'addition ne s'effectue plus, probablement à cause d'effets stériques importants (Schéma 151).

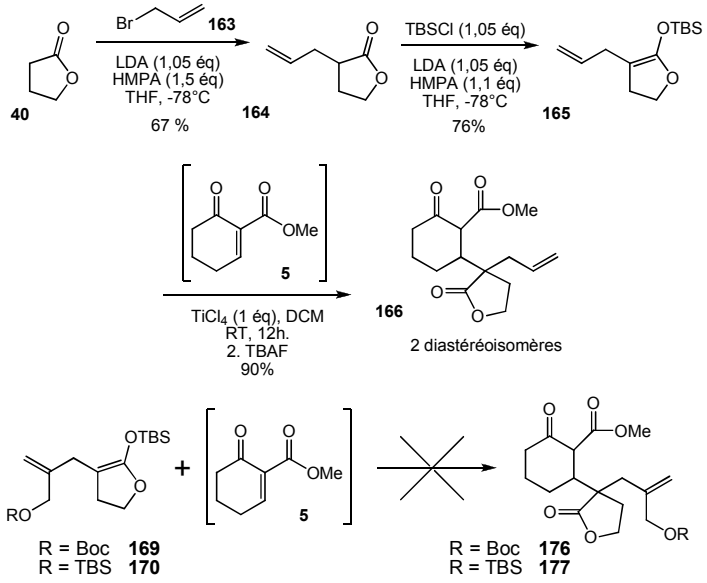


Schéma 151

Devant l'insuccès de cette méthode, une troisième approche (voie C) a été tentée. Dans cette dernière route, l'acétal de cétène silylé de la γ-butyrolactone **143** a été additionné sur l'accepteur de Michaël **5** fraîchement généré, et l'anion du β-cétoester **99** a été allylé par un complexe π-allylpalladium, formé à partir d'un agent allylant symétrique **173**. La réduction de la cétone **27**, nécessaire au vu de l'acidité du proton en α de cette dernière, a été réalisée à l'aide de borohydrure de sodium dans le méthanol. Elle fournit l'alcool désiré **222** en mélange inséparable avec le

produit d'élimination du pivalate **223**. La protection du mélange d'alcools **222** et **223** par une fonction triméthylsilyle permet leur séparation et forme le précurseur de la cyclisation finale **225**. Enfin, la formation d'un complexe π-allylpalladium sur le substituant allylique avec un équivalent de $Pd(PPh_3)_4$, suivie de la déprotonation de la lactone sous l'action de l'hexaméthyldisilazane de potassium, permet d'effectuer avec succès la cyclisation finale menant au noyau des teuvincentines **227** (Schéma 152). Le rendement global est de 16 % sur 8 étapes à partir de la cyclohexanone **13** (séquence linéaire la plus longue). On notera la diastéréosélectivité exceptionelle de la séquence réactionnelle. En effet, nous n'avons à aucun moment observé la formation de plusieurs diastéréoisomères. Cette sélectivité est particulièrement marquante dans l'étape d'addition de Michaël, dans l'étape suivante d'allylation du β-cétoester **99** ainsi que, dans une moindre mesure, lors de la réduction de la cétone **213**.

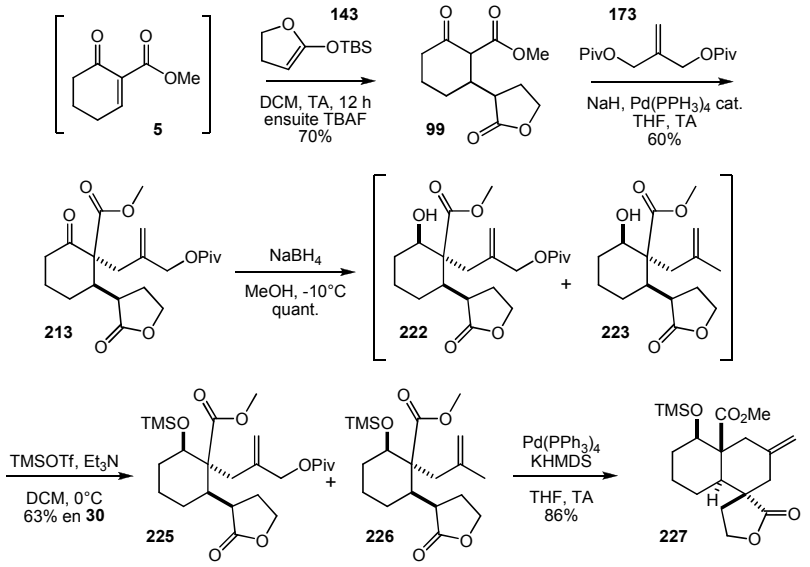


Schéma 152

Une étude de diffraction des rayons X a pu être conduite sur le tricycle **227**. Elle confirme la structure *trans* de la décaline, telle qu'on la retrouve dans les clérodanes, sujets de cette dissertation. Néanmoins, le centre quaternaire portant la spirolactone est l'épimère de celui que nous désirions avoir. A ce jour et à notre connaissance, cela reste toutefois le premier exemple de synthèse de ce genre de noyau tricyclique. Ces résultats démontrent de manière flagrante la viabilité de la voie choisie, même si des améliorations devront encore être trouvées, notamment -pour ne pas dire exclusivement- au niveau de la dernière étape de la séquence. Cette méthode se présente donc comme une voie simple à mettre en œuvre et permettant d'obtenir rapidement une complexité structurale élevée. Elle est particulièrement adaptée à la synthèse totale de *néo*-clérodanes diterpénoïques, et plus spécialement à celle des teuvincentines.

6.2 Perspectives générales

La synthèse totale est souvent un voyage long et laborieux dans les méandres de la chimie et, à vrai dire, si l'on sait bien où se trouve le commencement, les chemins à emprunter pour arriver à sa fin sont la plupart du temps semés d'embûches. Les conclusions de ce travail ont permis de montrer jusqu'où et comment nous avons pu progresser dans ce périple, en contournant les passages difficiles et en évitant les voies sans issues. Toutefois, le cheminement n'est pas encore terminé et nous proposons ici des voies qui permettront sans doute, dans le futur, d'atteindre l'objectif de ce voyage, la teuvincentine C **1**.

Ces perspectives se rapportent à la dernière séquence illustrée dans ce texte et qui est de loin la plus aboutie. Premièrement, il faudra s'attaquer à un problème conséquent, qui est l'inversion du centre spirolactonique. Nous avons déjà évoqué le problème précédemment. Nous imaginons que si nous pouvons efficacement coordonner l'énolate de la lactone à l'ester méthylique, à l'aide d'un acide de Lewis oxophile, alors la sélectivité de l'addition sur le complexe π-allylpalladium pourrait être inversée (Figure 33). Certains triflates de lanthanide, comme l'ytterbium ou le lutécium, ou encore les alcoolates de zirconium, utilisés par Stork dans ses synthèses de *trans*-hydrindanes[195], devraient être de bons candidats à cet effet.

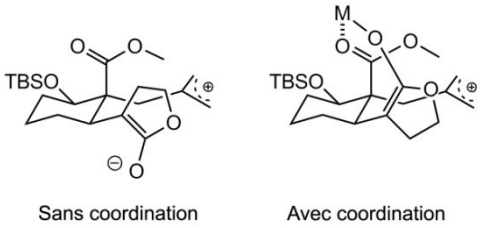


Figure 33

Dans un second temps, il faudrait chercher à résoudre le problème lié à l'utilisation d'un équivalent de complexe de palladium pour effectuer la cyclisation finale. Il semble clair que cette difficulté survient alors qu'il faut employer une base aminée forte pour déprotonner la lactone. La coordination de cette dernière au palladium est souvent la cause de la désactivation du catalyseur. On pourrait penser à remplacer les bases de type diisopropylamine de lithium ou hexaméthyldisilazane de potassium ou lithium par une base plus encombrée encore, et donc moins coordinante. La 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine de lithium[196] devrait pouvoir jouer ce rôle avantageusement.

Une fois ces obstacles surmontés, il faudra continuer la synthèse. Des problèmes de diastéréosélectivité ou de régiosélectivité pourraient appaître, mais devraient pouvoir être résolus. Premièrement, nous devrions penser à placer la fonction 3-furyle sur la lactone. Deux méthodes peuvent pour cela être employées. D'une part, l'on utiliserait l'acétal de cétène silylé de la 3-furyl lactone chirale **229** dans l'addition de Michaël, ce qui pourrait même engendrer une énantiosélectivité au vu du caractère complètement diastéréosélectif de l'addition. Toutefois, les substituants 3-furyles font

parfois preuve de peu de stabilité dans des conditions réactionnelles données, notamment acides. Il serait par conséquent peut-être difficile de l'insérer dès le début de la séquence réactionnelle.

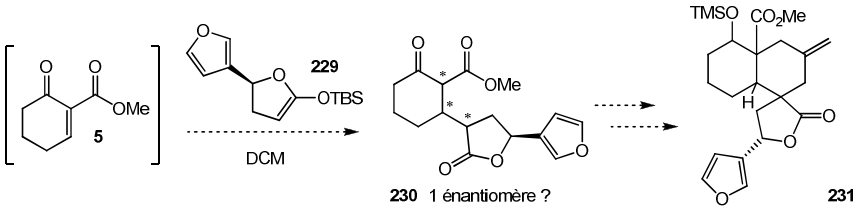


Schéma 153

Une autre solution serait de fonctionnaliser la lactone plus tard dans la synthèse. Pour se faire, la lactone **228** serait ouverte et oxydée, comme nous l'avons fait avec la simple γ-butyrolactone **40**. L'addition de l'anion lithié du 3-bromofurane, suivie de la transformation de l'ester **233** en aldéhyde **234**, devrait nous donner le lactol qui pourra être acétylé pour fournir le motif désiré **235** (Schéma 154).

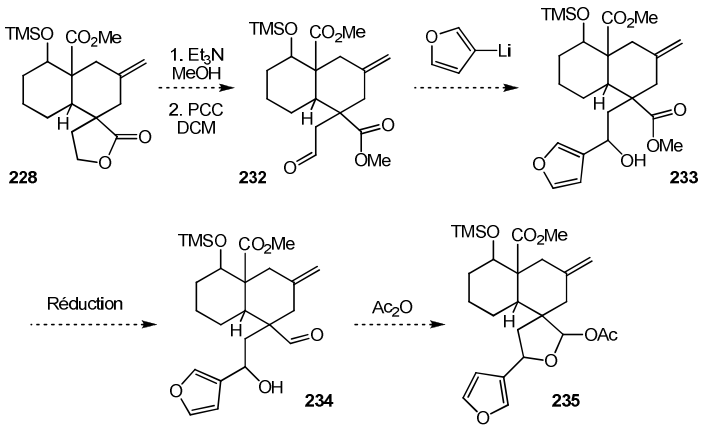


Schéma 154

Ensuite, il faudrait envisager de complêter la substitution du cycle B de la décaline. La première étape serait l'ozonolyse de la double liaison de **228**. Subséquemment, il faudrait produire l'énolate de la cétone **236** régiosélectivement. S'il est difficile de prédire quel énolate sera formé préférentiellement, cela ne devrait néanmoins pas être une source de problèmes. En effet, si la déprotonation a lieu sur le carbone C-8, l'ajonction d'iodure de méthyle fournira le produit **240**. La formation de l'énolate cinétique sur le carbone C-6 devrait alors permettre de faire l'α-hydroxylation de la cétone ou directement l'α-acétoxylation. Ces deux étapes peuvent facilement être inversées par rapport à la facilité de formation du premier énolate (Schéma 155). Finalement, la diastéréosélectivité de la réaction ne devrait pas être une source d'ennuis, car la mise en conditions équilibrantes pourrait donner le diastéréoisomère voulu. Nous nous référons pour cela à la transformation de l'isoériocéphaline **63** en teuvincentine C **1** déjà décrite dans ce texte (voir point 2.1).

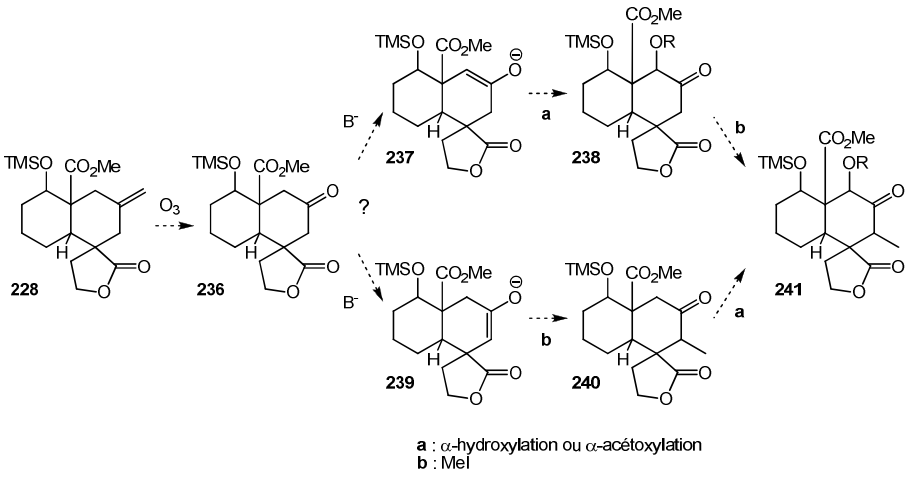


Schéma 155

Au niveau de l'α-acétoxylation, cette dernière peut être réalisée selon plusieurs méthodes. Les méthodes les plus classiques passent par la formation préalable de l'éther d'énol silylé **242**. Si ce dernier peut être fabriqué régiosélectivement, alors l'insertion de l'oxygène de la fonction acétoxy se fera de manière régiosélective elle-aussi. Rubottom a développé deux méthodes pour transformer un éther d'énol silylé en son α-acétoxycétone correspondante. La première utilise le tétraacétate de plomb[197] et la seconde l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque[198]. Cette dernière passe par l'ouverture d'un époxyde intermédiaire et l'acétylation de l'alcool ainsi produit (Schéma 156).

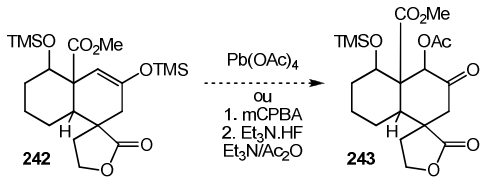


Schéma 156

Les dernières transformations à effectuer sont la réduction et l'acétylation de l'ester méthylique, ainsi que la transformation de l'alcool silylé en époxyde. S'il peut être bon d'effectuer la réduction de l'ester méthylique assez précocement dans la synthèse, et de protéger l'alcool résultant avec une fonction silylée facile à insérer et à retirer, la formation de l'époxyde devrait se faire, elle, le plus tard possible dans la synthèse, à cause de la facilité d'ouverture de ce dernier. Le placement diastéréosélectif de l'époxyde représente un des plus grands challenges de la synthèse. Il a en effet été démontré par de Groot dans ses synthèses de la (±)-4-épi-ajugarine I **121** et de la dihydroclérodine **301** (voir points 3.2.2.1 et 3.2.4.4), ainsi que par Ley dans sa synthèse de la (±)-ajugarine I **45** (voir point 3.2.4.3), que l'on pouvait obtenir beaucoup plus facilement l'époxyde épimère. Au vu de la ressemblance marquante qu'il existe entre l'époxyde de la teuvincentine C **1** et ceux des composés cités ci-avant, il serait bon d'essayer d'utiliser une autre méthode que celles employées par de Groot et Ley, basée soit sur l'usage de vanadium (V) et d'hydroperoxyde de *tert*-butyle, soit sur l'usage d'acide *m*-chloroperoxybenzoïque. Nous proposons donc d'essayer la méthode de Corey-Chaykovsky[199] sur la cétone résultant de la déprotection et de l'oxydation de l'alcool silylé **244** sur le carbone C-4. Effectivement, le méthylure de diméthylsulfonium tend à s'additionner

habituellement selon une approche axiale, ce qui devrait dans notre cas former l'époxyde **246** possédant la stéréochimie requise (Schéma 157).

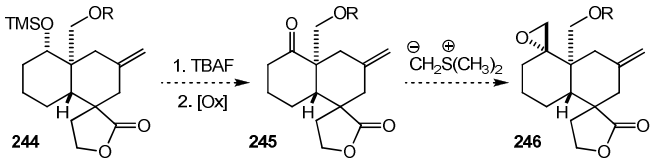


Schéma 157

L'ordre de ces transformations, ainsi qu'un choix judicieux des groupements protecteurs sera crucial quant à la réussite de la synthèse. La méthodologie développée au cours de nos recherches pourra de plus être appliquée à la synthèse d'autre *néo*-clérodanes. Il existe en effet un grand nombre de molécules similaires aux teuvincentines. Quelques exemples choisis avaient déjà été présentés dans le point 2.2. Le chemin pour y parvenir est encore long et le chimiste devra, continuellement, jouer avec sa patience et son imagination afin de surmonter les différentes épreuves qui l'attendent sur sa route.

(195) a) Stork, G.; Shiner, C. S.; Winkler, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 310.

b) Stork, G.; Winkler, J. D.; Shiner, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3767.

(196) Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1501.

(197) a) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Kincaid, K. *Synth. Commun.* **1976**, *6*, 59.

b) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1051.

c) Rubottom, G. M.; Juve, H. D. Jr. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 422.

(198) a) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Boeckmann, R. K. Jr.; Ramaiah, M.; Medwick, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4603.

b) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1599.

c) Rubottom, G. M.; Vazquez, M. A.; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4319.

(199) a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353.

b) Johnson, C. R.; Schroeck, C. W.; Shanklin, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7424.

c) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *Org. Synth.*. **1969**, *49*, 78.

PART III

Experimental part

Chapter 7

Experimental part

7.1 General Considerations

7.1.1 Instrumentation

Routine nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a VARIAN GEMINI-2000 (^{1}H: 300 MHz and ^{13}C: 75 MHz) and a BRUKER AC-300 Avance II (^{1}H: 300 MHz and ^{13}C: 75 MHz). High field spectra were recorded on a BRUKER AM-500 (^{1}H: 500 MHz and ^{13}C: 125 MHz). All spectra were internally referenced to residual *protio* solvent signals, *i.e.* 7.26 for chloroform. Data for ^{1}H NMR are reported as follows: chemical shifts (ppm), multiplicity (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qnt = quintuplet, m = multiplet, b = broad), coupling constant (Hz), integration and assignment. Data for ^{13}C NMR spectra are reported in terms of chemical shift (ppm) and assignment. Detailed NMR assignments were done through analysis of 1D (DEPT 135 or DEPTQ) and 2D (COSY, HMQC, HMBC) spectra.

Low-resolution mass spectra were recorded using VARIAN MATT-44 and FINNIGAN MAT-TSQ 70 spectrometers with chemical ionisation (CI, 100 eV, ionisation gas: isobutane), atmospheric pressure chemical ionisation (APCI, 100 eV, ionisation gas: isobutane) and electrospray ionisation (ESI). Data were reported as follows: m/z, intensity, assignment.

Infrared (IR) spectra were recorded on a PERKIN ELMER 681 spectrometer and a SHIMADZU FTIR-8400S spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption (cm^{-1}). The samples were analysed as thin films deposited on a NaCl plate (PERKIN ELMER 681) or a ZnSe crystal (SHIMADZU FTIR-8400S). Peaks intensities are described as follows: s =strong, m = medium, w = weak, b = broad.

Optical rotations were measured on PERKIN ELMER 241 MC Polarimeter with a 1 dm cell (1 ml) in chloroform at 20°C using a sodium lamp (589 nm).

High resolution mass spectra were performed on THERMO FINNIGAN MAT900XP (CI and EI) and on WATERS LCT Premier XE (ESI) by Dr. Lisa D. Harris at the Mass Spectrometry Facility of the University College of London. The measured mass was calculated from an average of five to ten accurate mass calculations.

Elemental analyses were performed at the Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart (Germany) by Dr. J. Optiz and at the Chemical Research Center, Budapest (Hungary) by Dr. Z. Riedl.

X-ray analyses were performed by Prof. Bernard Tinant (Unité de chimie structurale et des mécanismes réactionnels, UCL, Louvain-la-Neuve), Bernadette Norberg and Prof. Johan Wouters (Groupe de chimie physique théorique et structurale, FUNDP, Namur).

Gaz Chromatographies were done on THERMO FINNIGAN TraceGC with a VARIAN capillary column CP-Chirasil-Dex CB (25m*0.25mm*0.25µm)

for chiral analysis and on CEInstrument GC8000 top fitted with a VARIAN capillary column CP-Sil 5 CB (30m*0.25mm*0.25µm) for normal analysis.

HPLC analyses were done with the following apparatus: two GILSON-306 pumps, a GILSON-805 manometric module, a GILSON-811D dynamic mixer, a RHEODYNE-7725i injector, a GILSON UV-VIS-155 detector and/or a DEDL SEDEX45 detector (20°C, N_2 pressure: 2 bars). Columns and solvents system are specified for each analysed compound later in the experimental part.

7.1.2 Techniques

Thin-layer chromatographies (TLC) were performed on TLC aluminium sheets coated with Silica gel 60 F_{254} (Merck). The plates were visualised using ultra-violet light (256 nm) and developed using $KMnO_4$, vanillin, and/or phosphomolybdic acid.

Flash chromatographies were performed using Merck Silica Gel 60 (230-400 mesh) under pressure with the stated solvents.

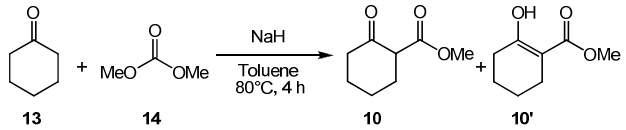
Solvents were of technical grade and distilled prior to use. Diethyl ether and tetrahydrofuran were distilled over sodium/benzophenone. Dichloromethane, toluene, benzene, acetonitrile and triethylamine were distilled over CaH_2. Degassed solvents were prepared on small volume (< 50 ml) by three “freeze/pump/thaw” cycles. On a larger volume, solvents were degassed by bubbling argon for 30 to 60 minutes.

All commercially available compounds (Acros, Aldrich, Fluka and Lancaster) were used as received unless otherwise stated. All reactions were carried out under an atmosphere of argon, in flame-dried apparatus and with magnetic stirring, unless otherwise indicated.

7.2 Synthesis of precursors

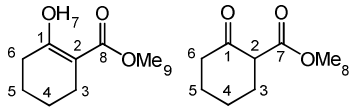
7.2.1 Synthesis of Michael acceptor 5

7.2.1.1 Synthesis of methyl 2-oxocyclohexanecarboxylate 10



13 **14** **10** **10'**

In a 250 ml two necked flask fitted with an addition funnel and a condenser equipped with a $CaCl_2$ trap was added 100 ml of toluene, 4.08 g of NaH (60%, 0.102 mol, 2 eq.) and 12.9 ml of dimethyl carbonate **14** (0.153 mol, 3 eq.). The mixture was brought to 80°C and the cyclohexanone **13** (5.28 ml, 0.051 mol, 1 eq.) was added dropwise over 30 minutes. When hydrogen evolution stops (usually after 4 hours), a white "cake" was obtained. The solution was then cooled to 0°C and quenched with 30 ml of glacial acetic acid. An ice and 1M HCl mixture (100 ml) was added and the aqueous phase was extracted three times with 50 ml of diethyl ether. The organic phases were combined and washed with 100 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.), 100 ml of water and then dried over Na_2SO_4. The solvents were removed under reduced pressure. Purification (silica gel column chromatography, PE/Et_2O 7:3), affords 6.88 g of a mixture of keto-enol forms **10** and **10'** (~1:5) as a colourless oil. Yield = 86 %.



CAS: keto : 41502-34-5, enol : 1830-93-9

Formula: $C_8H_{12}O_3$

M.W.: 156.18

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

Enol: δ (ppm) = 12.16 (s, 1H, **7**), 3.75 (s, 3H, **9**), 2.24 (m, 4H, **3, 6**), 1.64 (m, 4H, **4,5**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

Enol: δ (ppm) = 173.1 (C1), 172.1 (C8), 97.6 (C2), 51.4 (C9), 30.0 (C5 or C6), 29.1 (C5 or C6), 22.4 (C3 or C4), 21.9 (C3 or C4).

Keto : δ (ppm) = 206.2 (C1), 170.4 (C7), 57.2 (C2), 52.1 (C8), 41.5 (C5 or C6), 30.0 (C5 or C6), 27.0 (C3 or C4), 23.3 (C3 or C4).

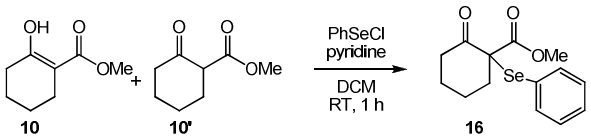
MS (+APCI):

(*m/z*) = 157 (80, $[MH]^+$), 125 (100, $[M\text{-}OMe]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

2945 m, 2894 w, 1745 s, 1713 s, 1657 s, 1616 m, 1441 m, 1361 w, 1300 m, 1261 m, 1219 m.

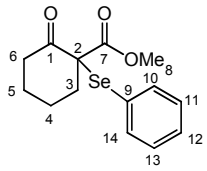
7.2.1.2 Synthesis of methyl 2-oxo-1-(phenylselanyl) cyclohexanecarboxylate 16



10 **10'** **16**

In a 1 l round bottomed flask were introduced, at 0°C, 700 ml of dichloromethane, 25.75 g of phenylselenium chloride (0.134 mol, 1.05 eq.) and 11.3 ml of pyridine (0.141 mol, 1.1 eq.). The methyl 2-oxocyclohexanecarboxylate **10** (20 g, 0.128 mol, 1 eq.) dissolved in 100 ml of dichloromethane was added dropwise over 15 minutes, at 0°C. Stirring was maintained during 15 minutes and then, the resulting solution was washed twice with 300 ml of a 1M HCl solution. After drying on Na_2SO_4 and removing the solvents under reduced pressure, the product was crystallized using a minimum of diethyl ether to dissolve the crude. A drop of dichloromethane was then added, followed by petroleum ether until little white crystals appeared at 0°C. After 1 hour, the white solid was filtered off and washed with 20 ml of a 1:1 mixture of diethyl ether and petroleum ether. The solvents were removed *in vacuo* and the process was repeated twice. This way, 33.60 g of the product **16** were isolated as a white solid. Yield = 84%.

Chapitre 7



CAS: 68494-49-5

Formula: $C_{14}H_{16}O_3Se$

M.W.: 311.24

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.54-7.28 (m, 5H, **10, 11, 12, 13, 14**), 3.72 (s, 3H, **8**), 2.69-1.46 (m, 8H, **3, 4, 5, 6**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 203.9 (C1), 169.6 (C7), 138.4 (C10, C14), 129.5 (C12), 128.8 (C11, C13), 125.7 (C9), 62.6 (C2), 52.8 (C8), 40.9 (C6), 37.9 (C3), 27.0 (C5), 23.7 (C4).

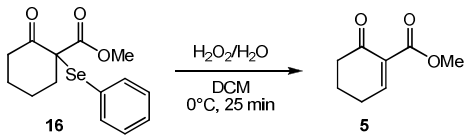
MS (+APCI):

(*m/z*) = 313 (85, $[MH]^+$, ^{80}Se), 311 (50, $[MH]^+$, ^{78}Se), 281 (55, $[M\text{-}OMe]^+$, ^{80}Se), 279 (25, $[M\text{-}OMe]^+$, ^{78}Se), 253 (40, $[M\text{-}CO_2Me]^+$, ^{80}Se), 251 (25, $[M\text{-}CO_2Me]^+$, ^{78}Se), 235 (80, $[M\text{-}Ph]^+$, ^{80}Se), 233 (40, $[M\text{-}Ph]^+$, ^{78}Se).

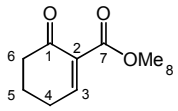
IR (film, cm^{-1}):

2947 m, 2864 w, 1709 b (2 signals), 1435 b, 1236 s, 1203 s, 1124 m, 1095 m, 1068 m, 1005 m.

7.2.1.3 Synthesis of methyl 6-oxocyclohex-1-enecarboxylate 5



In a 1 l round bottomed flask were introduced 500 ml of dichloromethane and 15 g of methyl 2-oxo-1-(phenylselanyl) cyclohexanecarboxylate **16** (48.19 mmol, 1 eq.). At 0°C and under huge stirring were added in 3 times 10.3 ml (3 fractions of 3.4 ml, 0.120 mol, 2.5 eq.) of H_2O_2 35% in water, every 15 minutes. Then, after 10 minutes, the reaction mixture was quenched with 250 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.). Phases were separated and dried over Na_2SO_4. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product **5** is directly used on the Michael addition step without further purification. The yield is quantitative.



CAS: 52784-37-9

Formula: $C_8H_{10}O_3$

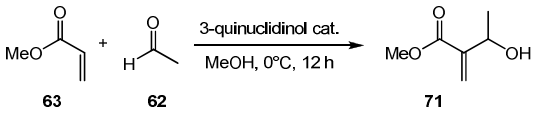
M.W.: 154.16

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.71 (t, 4 Hz, 1H, **3**), 3.81 (s, 3H, **8**), 2.56-2.50 (m, 4H, **4, 6**), 2.10-2.01 (m, 2H, **5**).

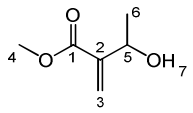
7.2.2 Synthesis of "Baylis-Hillman-type" adduct 7

7.2.2.1 Synthesis of methyl 3-hydroxy-2-methylenebutanoate 71



63 62 71

In a 50 ml round bottomed flask were added, at 0°C, 7 ml of methanol, 14 ml of methyl acrylate **63** (0.155 mol, 1 eq.), 13 ml of acetaldehyde **62** (0.232 mol, 1.5 eq.) and 987 mg of 3-quinuclidinol (7.76 mmol, 0.05 eq.). After 12 hours, reaction mixture was diluted with 20 ml of diethyl ether, washed with 20 ml of water and dried over Na_2SO_4. The solvents were removed under reduced pressure at room temperature to afford 20.41 g of the pure product **71** as a colourless oil. Yield = 96%.



CAS: 18020-65-0

Formula: $C_6H_{10}O_3$

M.W.: 130.14

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 6.21 (s, 1H **3a**), 5.83 (s, 1H, **3b**), 4.61 (q, J=6Hz, 1H, **5**), 3.78 (s, 3H, **4**), 2.44 (bs, 1H, **7**), 1.38 (d, J=6Hz, 3H, **6**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 167.1 (C1), 143.4 (C2), 124.3 (C3), 67.2 (C5), 51.9 (C4), 22.0 (C6).

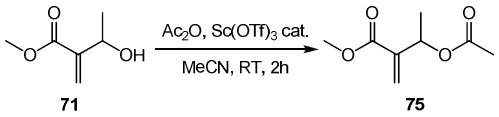
MS (+CI):

(*m/z*) = 131 (80, $[MH]^+$), 113 (45, $[M\text{-}H_2O]^+$).

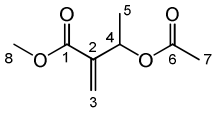
IR (film, cm^{-1}):

3427 b, 2976 w, 2953 w, 1715 s, 1653 w, 1630 w, 1439 m, 1373 w, 1261 m, 1091 m.

7.2.2.2 Synthesis of methyl 3-acetoxy-2-methylenebutanoate 75



In a 25 ml round bottomed flask were introduced 10 ml of acetonitrile, 1g of 3-hydroxy-2-methylenebutanoate **71** (7.68 mmol, 1 eq.), 2.16 ml of acetic anhydride (23.05 mmol, 3 eq.), and 76 mg of Scandium(III) triflate (0.15 mmol, 0.02 eq.). The reaction mixture was stirred during 2 hours at room temperature and stopped with 15 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.). Aqueous phase was extracted twice with 15 ml of diethyl ether and organic phases are dried over Na_2SO_4. Removal of the solvents under reduced pressure gives 1.31 g of the pure product **75** as a colourless oil. Yield = 99%.



CAS: 22787-68-4

Formula: $C_8H_{12}O_4$

M.W.: 172.18

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 6.29 (s, 1H, **3a**), 5.82 (s, 1H, **3b**), 5.70 (q, J=6Hz, 1H, **4**), 3.78 (s, 3H, **8**), 2.08 (s, 3H, **7**), 1.40 (d, J=6Hz, 3H, **5**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 169.6 (C6), 165.7 (C1), 141.0 (C2), 124.7 (C3), 68.2 (C4), 52.0 (C8), 21.2 (C5 or C7), 20.2 (C5 or C7).

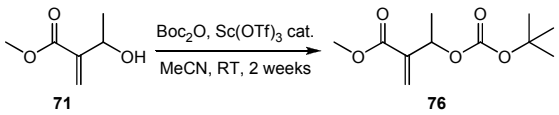
MS (+EI):

(*m/z*) = 173 (100, $[MH]^+$), 141 (15, $[M\text{-}OMe]^+$), 113 (15, $[M\text{-}OAc]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

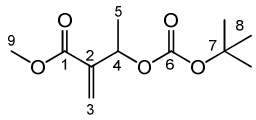
2987 w, 2956 w, 1826 w, 1732-1716 b, 1634 m, 1439 m, 1369 m, 1288 m, 1271 m, 1232 s, 1163 m, 1082 m, 1041 m, 951 m, 817 m.

7.2.2.3 Synthesis of methyl 3-(tert-butoxycarbonyloxy)-2-methylenebutanoate 76



In a 25 ml round bottomed flask were introduced 10 ml of acetonitrile, 1g of 3-hydroxy-2-methylenebutanoate **71** (7.68 mmol, 1 eq.), 5.03 g of di-*tert*-butyl dicarbonate (23.05 mmol, 3 eq.) and 76 mg of Scandium(III) triflate (0.15 mmol, 0.02 eq.). The reaction mixture was stirred during 2 weeks at room temperature and quenched with 15 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.). The aqueous layer was extracted twice with 15 ml of diethyl ether and organic phases are dried over Na_2SO_4. Solvents are removed under reduced pressure and the crude product was purified by

column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 9:1) to give 1.23 g of the pure product **76** as a colourless oil. Yield = 70 %.



CAS: -

Formula: $C_{11}H_{18}O_5$

M.W.: 230.26

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 6.29 (s, 1H, **3a**), 5.87 (s, 1H, **3b**), 5.52 (q, J=7Hz, 1H, **4**), 3.78 (s, 3H, **9**), 1.48 (s, 9H, **8**), 1.42 (d, J=7Hz, 3H, **5**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 170.1 (C1), 152.3 (C6), 141.1 (C2), 124.6 (C3), 82.3 (C7), 70.9 (C4), 52.0 (C9), 27.8 (C8), 20.4 (C5).

MS (+EI):

(*m/z*) =231 (10, $[MH]^+$), 113 (35, $[M\text{-}OBoc]^+$).

HRMS (+EI)

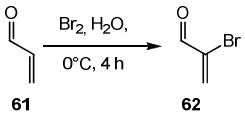
Calculated for $[MH]^+$ ($C_{11}H_{19}O_5$) : 231.12324

Measured: 231.12280

IR (film, cm^{-1}):

2981 m, 2955 w, 2938 w, 1740 s, 1720 s, 1633 w, 1439 m, 1369 m, 1319 w, 1275 s, 1252 s, 1159 s, 1086 s, 1041 m, 1022 m, 957 m, 914 m, 885 m, 849 m, 818 m, 793 m.

7.2.2.4 Synthesis of 2-bromoacrylaldehyde 62



In a 100 ml round bottomed flask were introduced 90 ml of water and 13.4 ml of acrolein **61** (0.200 mol, 1 eq.). At 0°C was added 10.3 ml of bromine (0.205 mol, 1.025 eq.) with a syringe pump *via* a small rubber septum over 4 hours. Reaction mixture was stirred during 30 minutes more at the same temperature and the septum was replaced by a distillation apparatus. The 2-bromoacrylaldehyde was then co-distilled with water. When the entire product was distilled, the two phases were separated. Distillation of the crude product under reduced pressure (10mm Hg) at 37°C affords 15.2 g of the desired product **62**. Yield = 57%.

CAS: 14925-39-4

Formula: C_3H_3BrO

M.W.: 134.96

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 9.25 (s, 1H, **1**), 6.90 (s, 2H, **3**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 185.7 (C1), 136.7 (C2), 132.5 (C3).

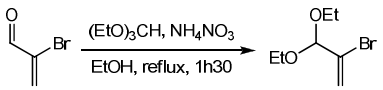
MS (+CI):

(*m/z*) = 137 (100, $[MH]^+$, ^{81}Br), 135 (100, $[MH]^+$, ^{79}Br).

IR (film, cm^{-1}):

2916 m, 1736 s, 1707 s, 1653 m, 1633 m, 1437 m, 1144 s, 973 s.

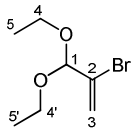
7.2.2.5 Synthesis of 2-bromo-3,3-diethoxyprop-1-ene 83



62 **83**

In a 50 ml round bottomed flask were added 2 ml of ethanol (34.46 mmol, 0.93 eq.), 7.6 ml of triethylorthoester (46.31 mmol, 1.25 eq.), 5 g of

2-bromoacrylaldehyde **62** (37.05 mmol, 1 eq.) and 148 mg of NH_4NO_3 (1.85 mmol, 0.05 eq.). Reaction mixture was heated at gentle reflux during 1h30 (apparition of a deep red coloration). The solution was then cooled at room temperature, filtered off, and the reaction mixture was directly distilled under reduced pressure (10 mm Hg, 65-67°C) to afford 5.92 g of the pure product **83** as a colourless oil. Yield = 76%.



CAS: 17592-40-4

Formula: $C_7H_{13}BrO_2$

M.W.: 209.08

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 6.11 (s, 1H, **3a**), 5.73 (s, 1H, **3b**), 4.83 (s, 1H, **1**), 3.58 (m, 4H, **4**, **4'**), 1.25 (t, J=7Hz, 6H, **5**, **5'**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 130.0 (C2), 119.5 (C3), 101.5 (C1), 61.8 (C4, C4'), 15.1 (C5, C5')

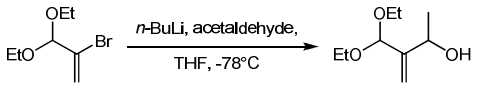
MS (+ESI):

(m/z) = 211 (20, $[MH]^+$, ^{81}Br), 209 (20, $[MH]^+$,^{79}Br), 165 (100, $[M\text{-}OEt]^+$, ^{81}Br), 163 (100, $[M\text{-}OEt]^+$,^{79}Br).

IR (film, cm^{-1}):

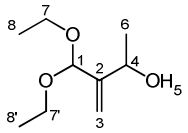
2976 m, 2923 s, 2854 m, 1662 w, 1456 w, 1385 w, 1145 w, 1090 m, 1061 s, 1028 w, 908 w.

7.2.2.6 Synthesis of 3-(diethoxymethyl)but-3-en-2-ol 85



83 **85**

In a 50 ml round bottomed flask were introduced 20 ml of tetrahydrofuran and 1 g of 2-bromo-3,3-diethoxyprop-1-ene **83** (4.78 mmol, 1 eq.). At -78°C, 4.5 ml of *n*-butyl lithium (1.6M, 7.17 mmol, 1.5 eq.) were added dropwise over 15 minutes. After 1 hour, acetaldehyde (405 µl, 7.17 mmol, 1.5 eq.) was pourred in the reaction mixture in one portion. After 15 minutes at -78°C, 20 ml of NH_4Cl (aq. sat.) were added and the temperature was allowed to reach 20°C. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with 20 ml of diethyl ether. The combined organic phases were washed with 30 ml of brine and the aqueous layer was then extracted twice with 20 ml of diethyl ether. The solution was dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The pure product **85** is isolated without further purification as a colourless oil. Yield = 77%.



CAS: 54827-22-4

Formula: $C_9H_{18}O_3$

M.W.: 174.24

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.27 (s, 1H, **3a**), 5.23 (s, 1H, **3b**), 4.91 (s, 1H, **1**), 4.45 (dq, J=4Hz, 6Hz, **4**), 3.75-3.59 (m, 2H, **7** or **7'**), 3.56-3.42 (m, 2H, **7** or **7'**), 2.79 (d, J=4Hz, 1H, **5**), 1.35 (d, J=6Hz, 3H, **6**), 1.24 (t, J=7Hz, 3H, **8** or **8'**), 1.23 (t, J=7Hz, 3H, **8** or **8'**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 148.0 (C2), 113.2 (C3), 103.5 (C1), 67.0 (C4), 62.5 (C7 or C7'), 62.2 (C7 or C7'), 21.5 (C6), 15.1 (C8, C8').

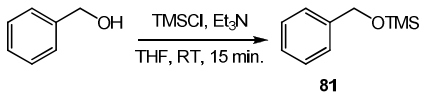
MS (+ESI):

(*m/z*) = 197 (100, $[MNa]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

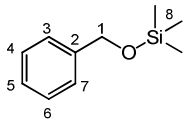
3435 b, 2974 m, 2930 w, 1878 w, 1445 w, 1390 w, 1373 m, 1327 m, 1159 w, 1120 m, 1088 s, 1053 s, 1005 m, 923 m, 733 w.

7.2.2.7 Synthesis of benzyloxytrimethylsilane 81



81

In a 500 ml round bottomed flask were added, under vigorous stirring, 330 ml of tetrahydrofuran, 14.35 ml of benzyl alcohol (138.7 mmol, 1 eq.), 19.5 ml of chlorotrimethylsilane (152.6 mmol, 1.1 eq.) and 29 ml of triethylamine (208.0 mmol, 1.5 eq.). Immediately a white precipitate was formed. Stirring was maintained during 15 minutes and the reaction mixture was then filtered off through a pad of celite. The solvents were removed under reduced pressure to give 23.9 g of the pure product **81** as a colourless oil without further purification. Yield = 95%.



CAS: 14642-79-6

Formula: $C_{10}H_{16}OSi$

M.W.: 180.32

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.34-7.32 (m, 5H, **3, 4, 5, 6, 7**), 4.70 (s, 2H, **1**), 0.16 (s, 9H, **8**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 140.9 (C2), 128.3 (C3, C7 or C4, C6), 127.1 (C5), 126.5 (C3, C7 or C4, C6), 64.6 (C1), -0.4 (C8).

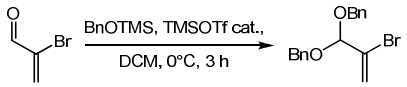
MS (+ESI):

(*m/z*) = 181 (45, $[MH]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

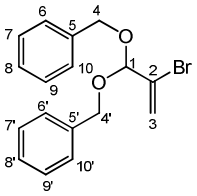
3030 w, 2957 m, 2897 w, 2862 w, 1740 w, 1497 w, 1454 m, 1377 m, 1250 s, 1207 m, 1093 s, 1066 s, 1028 w, 870 s, 833 s, 746 s, 725 s, 692 s.

7.2.2.8 Synthesis of (2-bromoprop-2-ene-1,1-diyl)bis(oxy) bis(methylene)dibenzene 88



82 **88**

In a 100 ml round bottomed flask were added 5.44 g of 2-bromoacrylaldehyde **82** (40.3 mmol, 1 eq.) and 18.90 g of benzyloxytrimethylsilane **81** (104.8 mmol, 2.6 eq.) in 40 ml of dichloromethane. At 0°C, 269 mg of trimethylsilyl triflate (1.21 mmol, 0.03 eq.) were putted dropwise in the reaction mixture, which became orange. After 3 hours, 2.2 ml of pyridine were inserted to give a colourless solution. Then, the reaction mixture was directly poured on 40 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.), and the aqueous phase was extracted twice with 20 ml of diethyl ether. Organic phases were washed with 50 ml of brine, dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on neutralized (3% Et_3N) silica gel (PE/Et_2O 8:2) affords 13.04 g of the pure product **88** as a colourless oil. Yield = 97 %.



CAS: -

Formula: $C_{17}H_{17}BrO_2$

M.W.: 333.22

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.35 (m, 10H, **6, 6', 7, 7', 8, 8', 9, 9', 10, 10'**), 6.25 (s, 1H, **3a**), 5.83 (s, 1H, **3b**), 5.06 (s, 1H, **1**), 4.64-4.57 (m, 4H, **4, 4'**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 128.4-127.9-127.8-127.5 (C3, C5, C6, C7, C8, C9, C10), 120.5 (C2), 100.0 (C1), 67.6 (C4, C4').

MS (+ESI):

(m/z) =357 (97, $[MNa]^+$, ^{81}Br), 355 (100, $[MNa]^+$, ^{79}Br).

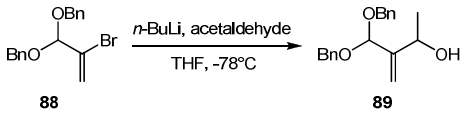
IR (film, cm^{-1}):

3030 w, 2872 w, 1630 m, 1497 m, 1454 m, 1379 m, 1043 b, 910 s.

Elemental analysis

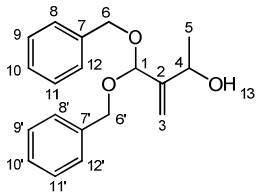
Calculated: C: 61.28%, H: 5.14%, Br: 23.98%. Found: C: 61.42%, H: 5.23%, Br: 23.59%.

7.2.2.9 Synthesis of 3-(bis(benzyloxy)methyl)but-3-en-2-ol 89



88 89

In a 250 ml round bottomed flask were introduced 200 ml of tetrahydrofuran and 10 g of (2-bromoprop-2-ene-1,1-diyl)bis(oxy) bis(methylene)dibenzene **88** (30.01 mmol, 1 eq.). At -78°C, 22.4 ml of *n*-butyl lithium (1.6M, 36.01 mmol, 1.2 eq.) were added dropwise over 15 minutes. After 1 hour, acetaldehyde (2.54 ml, 45.26 mmol, 1.5 eq.) was poured in the reaction mixture in one portion. After 15 minutes at -78°C, 100 ml of NH_4Cl (aq. sat.) were added and the temperature was allowed to reach 20°C. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with 50 ml of diethyl ether. The combined organic phases were washed with 150 ml of brine and the aqueous layer was extracted twice with 80 ml of diethyl ether. The solution was then dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The pure product **89** is isolated without further purification as a colourless oil. Yield = quantitative.



CAS: -

Formula: $C_{19}H_{22}O_3$

M.W.: 298.38

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.33 (m, 10H, **8, 8', 9, 9', 10, 10', 11, 11', 12, 12'**), 5.38 (s, 1H, **3a**), 5.35 (s, 1H, **3b**), 5.15 (s, 1H, **1**), 4.69-4.52 (m, 5H, **6, 6', 4**), 2.47 (d, J=4 Hz, 1H, **13**), 1.36 (d, J=6 Hz, 3H, **5**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 147.7 (C2), 137.6-137.5 (C7, C7'), 128.6-127.0 (C8, C8', C9, C9', C10, C10', C11, C11', C12, C12'), 114.0 (C3), 101.8 (C1), 68.3 (C6 or C6'), 66.9 (C6 or C6'), 65.4 (C4), 21.7 (C5).

MS (+ESI):

(*m/z*) = 321 (100, $[MNa]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

3388 b, 3029 w, 2974 w, 2871 m, 1497 m, 1454 s, 1367 m, 1035 b, 926 s, 733 s, 696 s.

Elemental analysis

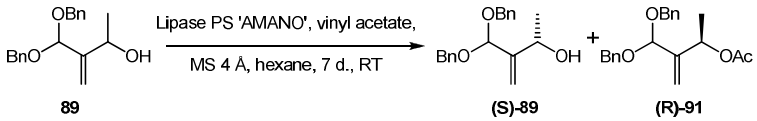
Calculated: C: 76.48%, H: 7.43% O: 16.09%. Found: C: 74.98%, H: 7.56%, O: 17.76%.

HRMS (+ESI)

Calculated for $[MNa]^+$ ($C_{19}H_{22}O_3Na$) : 321.1467

Measured: 321.1465

7.2.2.10 Enzymatic resolution of 3-(bis(benzyloxy)-methyl)but-3-en-2-ol 89



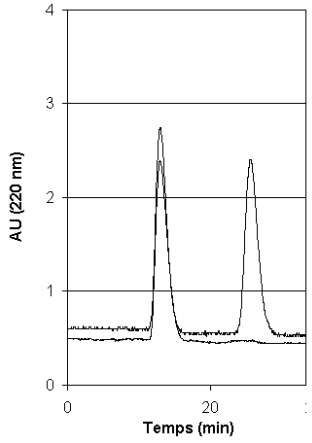
89 **(S)-89** **(R)-91**

In a 50 ml round bottomed flask were introduced 35 ml of hexane, 1 g of the 3-(bis(benzyloxy)methyl)but-3-en-2-ol **89** (3.35 mmol, 1 eq.) and 1.19 ml of vinyl acetate (12.90 mmol, 3.85 eq.). Powdered molecular sieve 4 Å (535 mg) and the lipase (Amano PS Lipase from *Burkholderia cepacia*, 1.07 g) are then added and gentle stirring was maintained during 7 days. After this time, the mixture was filtered off through a pad of celite, which was washed with 20 ml of diethyl ether. The solvents were removed under reduced pressure. The two compounds (alcohol and acetate) are separated by column chromatography on neutralized (3% Et_3N) silica gel (PE/Et_2O 7:3), leading to 478 mg of the alcohol **(*S*)-89** (yield= 48%, ee= 93%, determined

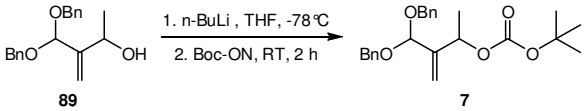
by chiral HPLC (OD-H column, hexane/isopropanol 98:2)) and 577 mg of the acetate **(*R*)-91** (yield = 51%).

Analysis : for ^{1}HNMR, ^{13}CNMR, MS, IR, HRMS and elemental analysis, see 7.2.2.9

HPLC: Zoom of chromatogram (racemic and optically enriched alcohol **89**)



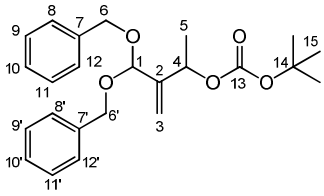
7.2.2.11 Synthesis of 3-(bis(benzyloxy)methyl)but-3-en-2-yl tert-butyl carbonate 7



89 **7**

In a 10 ml round bottomed flask were introduced 500 mg of the alcohol **89** (1.68 mmol, 1 eq.) dissolved in 5 ml diethyl ether. At room temperature, *n*-butyllithium (1.1 ml, 1.76 mmol, 1.05 eq.) was added

dropwise. After the addition is completed, the solution was transferred *via* a cannula to a solution of Boc-ON (433 mg, 1.76 mmol, 1.05 eq.) in 2 ml of tetrahydrofuran at 0°C. After 4 hours, a white precipitate appeared. The reaction mixture was then treated with 5 ml of NaOH (aq. sat.) and the organic phase was washed with 5 ml of brine. The aqueous phases were combined and extracted twice with 5 ml of diethyl ether. The organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on neutralized (3 % Et_3N) silica gel (PE/Et_2O 9:1) affords 462 mg of the desired product **7** as a colourless oil. Yield = 69%



CAS: -

Formula: $C_{24}H_{30}O_5$

M.W.: 398.49

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.34 (m, 10H, **8, 8', 9, 9', 10, 10', 11, 11', 12, 12'**), 5.52 (s, 1H, **3a**), 5.48 (s, 1H, **3b**), 5.29 (q, J=7 Hz, 1H, **4**), 5.16 (s, 1H, **1**), 4.66-4.51 (m, 4H, **6, 6'**), 1.47 (s, 9H, **15**), 1.43 (d, J=7Hz, 3H, **5**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 152.8 (C13), 145.3 (C2), 137.9 (C7), 129.3-127.4 (C8, C8', C9, C9', C10, C10', C11, C11', C12, C12'), 114.5 (C3), 99.9 (C1), 81.9 (C14), 72.1 (C4), 67.8, 65.8 (C6, C6'), 27.8 (C15), 20.2 (C5).

MS (+ESI):

(*m/z*) = 420 (70, $[MNa]^+$), 365 (100, $[M\text{-}t\text{Bu}]^+$), 257 (75, $[M\text{-}t\text{Bu-BnOH}]^+$).

HRMS (+ESI)

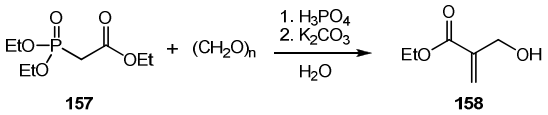
Calculated for $[MNa]^+$ ($C_{24}H_{30}O_5Na$) : 421.1991

Measured: 421.1974

IR (film, cm^{-1}):

2980 m, 2933 w, 2874 w, 1796 m, 1738 s, 1497 w, 1454 m, 1369 m, 1275 s, 1252 s, 1159 s, 1088 s, 1020 s.

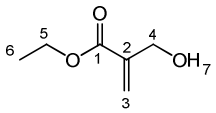
7.2.2.12 Synthesis of ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylate 158



157 **158**

In a 500 ml three necked flask fitted with an addition funnel, a reflux condenser and a thermometer were introduced 48.1 g of paraformaldehyde (95%, 1.52 mol, 4 eq.), 110 ml of water and 4 ml of phosphoric acid 1M. The reaction mixture was heated at 90°C during 1h30

until the solution became homogenous. The mixture was then cooled at room temperature and 78.5 ml of triethylphosphoacetate **157** (0.38 mol, 1 eq.) was added. The flask was then placed in a water bath and 60.7 g of potassium carbonate (0.44 mol, 1.16 eq.) in 60 ml of water were added dropwise in such a way that the temperature did not exceed 45°C. After complete addition, the reaction mixture was allowed to stir for another 5 minutes at 38°C and the water bath was replaced by an ice one. 200 ml of diethyl ether and 150 ml of brine were then added. The aqueous layer was extracted three times with 100 ml of diethyl ether, dried over $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. Distillation under reduced pressure (1 mm Hg, 73-77°C) affords 35.3 g of the pure product **158** as a colourless oil. Yield = 71%.



CAS: 10029-04-6

Formula: $C_6H_{10}O_3$

M.W.: 130.14

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 6.25 (s, 1H, **3a**), 5.83 (s, 1H, **3b**), 4.33 (s, 2H, **4**), 4.25 (q, J=7Hz, 2H, **5**), 2.33 (bs, 1H, **7**), 1.32 (t, J=7Hz, 3H, **6**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 166.4 (C1), 139.5 (C2), 125.7 (C3), 62.7 (C4 or C5), 60.9 (C4 or C5), 14.2 (C6).

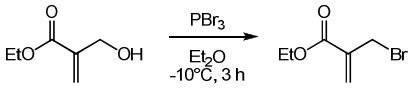
MS (+ESI):

(*m/z*) = 131 (100, $[MH]^+$), 113 (30, $[M-H_2O]^+$), 85 (60, $[M-EtOH]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

3416 b, 2984 w, 2933 w, 1709 s, 1635 m, 1448 m, 1387 m, 1304 s, 1267 s, 1223 m, 1174 s, 1153 s, 1053 s, 1024 s, 946 m, 862 w, 817 m.

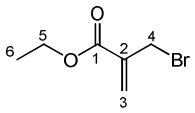
7.2.2.13 Synthesis of ethyl 2-(bromomethyl)acrylate 160



158 160

In a three necked flask fitted with an addition funnel and a condenser were introduced 35.35 g of ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylate **158** (272 mmol, 1 eq.) and 250 ml of diethyl ether. At -10°C, 12.1 ml of tribromophosphine were added dropwise. After completion of the addition, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and was stirred 3 hours more. Then the solution was cooled at -10°C and 150 ml of water were added. The aqueous phase was extracted three times with 100 ml of hexane. The organic layers were collected, washed with 200 ml of brine and dried over $MgSO_4$. The solvents were removed under reduced

pressure to afford 45.3 g of the pure product **160** without further purification as a colourless oil. Yield = 86 %.



CAS: 17435-72-2

Formula: $C_6H_{19}BrO_2$

M.W.: 193.04

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 6.33 (s, 1H, **3a**), 5.94 (s, 1H, **3b**), 4.27 (q, J=7Hz, 2H, **5**), 4.18 (s, 2H, **4**), 1.33 (t, J=7Hz, 3H, **6**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 165.2 (C1), 137.9 (C2), 129.3 (C3), 61.8 (C5), 29.7 (C4), 14.7 (C6).

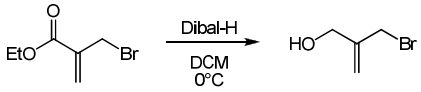
MS (+ESI):

(m/z) = 195 (50, $[MH]^+$, ^{81}Br), 193 (50, $[MH]^+$,^{79}Br).

IR (film, cm^{-1}):

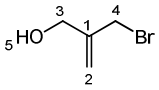
3110 w, 2985 w, 1720 s, 1630 m, 1480 m, 1330 m, 1310 m, 1180 w, 1020 b, 955 s, 810 m, 720 m.

7.2.2.14 Synthesis of 2-(bromomethyl)prop-2-en-1-ol 151



160 **151**

In a 250 ml round bottomed flask were introduced 100 ml of dichloromethane and 4.1 g of ethyl 2-(bromomethyl)acrylate **160** (21.3 mmol, 1 eq.). At 0°C, 38.7 ml of Dibal-H (1.1 M in cyclohexane, 42.6 mmol, 2 eq.) were added dropwise over 15 minutes. 100 ml of Rochelle salt (saturated potassium sodium tartrate) solution were then added and the mixture was allowed to stir overnight. Phases were separated and the aqueous layer was extracted three times with 50 ml of dichloromethane. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 6:4) affords 1.95 g of the pure product **151** as a colourless oil. Yield = 61 %.



CAS: 96738-06-6

Formula: C_4H_7BrO

M.W.: 151.00

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.30 (s, 1H, **2a**), 5.26 (s, 1H, **2b**), 4.30 (s, 2H, **3**), 4.05 (s, 2H, **4**), 1.69 (bs, 1H, **5**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 144.8 (C1), 115.7 (C2), 63.5 (C3), 32.8 (C4).

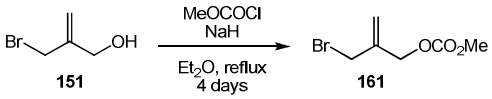
MS (+ESI):

(m/z) = 153 (12, $[MH]^+$, ^{81}Br), 151 (15, $[MH]^+$,^{79}Br), 135 (45, $[M-H_2O]^+$, ^{81}Br), 133 (45, $[M-H_2O]^+$,^{79}Br), 71 (100, $[M-Br]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

3338 b, 2923 w, 2866 w, 1734 m, 1705 m, 1437 m, 1398 m, 1365 w, 1209 s, 1057 s, 1026 s, 918 s, 729 m.

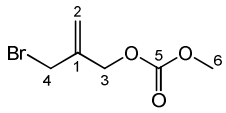
7.2.2.15 Synthesis of 2-(bromomethyl)allyl methyl carbonate 161



151 **161**

In a 10 ml round bottomed flask fitted with a septum were introduced 106 mg of sodium hydride (60%, 2.65 mmol, 2 eq.). After two washings with hexane, 3 ml of diethyl ether were added, followed by the dropwise addition at 0°C of 200 mg of 2-(bromomethyl)prop-2-en-1-ol **151** (1.32 mmol, 1 eq.) dissolved in 3 ml of diethyl ether. Then 224 µl of methyl chloroformate (2.91 mmol, 2.2 eq.) were added dropwise at the same temperature. The reaction mixture was heated at gentle reflux during 4 days, cooled at room temperature, and poured in 5 ml of NH_4Cl (aq. sat.).

The aqueous phase was extracted three times with 5 ml of diethyl ether. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 20:1) affords 44 mg of the pure product **161** as a colourless oil. Yield = 16 %.



CAS: -

Formula: $C_6H_9BrO_3$

M.W.: 209.04

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.41 (s, 1H, **2a**), 5.32 (s, 1H, **2b**), 4.78 (s, 2H, **3**), 4.02 (s, 2H, **4**), 3.81 (s, 3H, **6**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 155.4 (C5), 139.4 (C1), 118.6 (C2), 67.4 (C3), 55.0 (C6), 32.3 (C4).

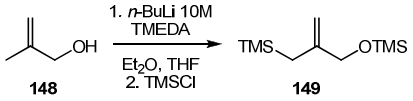
MS (+ESI):

(m/z) = 211 (40, $[MH]^+$, ^{81}Br), 209 (40, $[MH]^+$,^{79}Br).

IR (film, cm^{-1}):

2957 w, 2918 w, 2851 w, 1747 s, 1441 s, 1367 m, 1267 b, 984 m, 939 s, 791 m, 754 w.

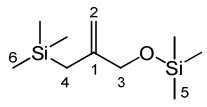
7.2.2.16 Synthesis of trimethyl(2-((trimethylsilyl)methyl)-allyloxy)silane 149



148 **149**

In a 2 l two necked flask fitted with a mechanical stirrer, an addition funnel and a reflux condenser were introduced 440 ml of diethyl ether and 140 ml of N,N,N',N'-tetramethyl-1,2-ethylenediamine (0.93 mol, 2.6 eq.). At 0°C, 100 ml of *n*-butyllithium (10M in hexane, 1 mol, 2.8 eq.) were added *via* a cannula. Then, at the same temperature, 30 ml of 2-methylprop-2-en-1-ol **148** (0.36 mol, 1 eq.) were added dropwise over 30 minutes. A white precipitate was formed during the exothermic reaction and the solution turned rapidly to orange. 300 ml of tetrahydrofuran were then added, and the reaction mixture was allowed to reach room temperature. Ether reflux was observed. The solution was stirred during 32 hours and took a deep red coloration. After this time, the reaction mixture was placed at -30°C, and 204 ml of chlorotrimethylsilane (1.60 mol, 4.5 eq.) were added. After 5 minutes at this temperature, the solution was allowed to reach room temperature and was stirred during 30 minutes. Solution took a deep brown coloration. The reaction mixture was then carefully poured on 1 l of $NaHCO_3$ (aq. sat.). Organic layer was washed with water (1 l), twice with 1 l of $CuSO_4$ (aq. sat.), water again (700 ml) and dried over $MgSO_4$. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was

distilled (90-95°C, 10 mm Hg) to give 39.5 g of essentially pure trimethyl(2-((trimethylsilyl)methyl)-allyloxy)silane **149** as a colourless oil. Yield = 52 %.



CAS: 83378-96-5

Formula: $C_{10}H_{24}OSi_2$

M.W.: 216.47

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 4.91 (s, 1H, **2a**), 4.63 (s, 1H, **2b**), 3.95 (s, 2H, **3**), 1.49 (s, 2H, **4**), 0.13 (s, 9H, **5**), 0.02 (s, 9H, **6**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 145.8 (C1), 106.6 (C2), 66.5 (C3), 22.8 (C4), -0.5 (C5 or C6), -1.4 (C5 or C6).

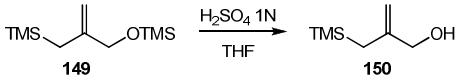
MS (+CI):

(*m/z*) = 217 (25, $[MH]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

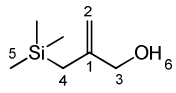
2956 m, 2899 w, 1647 w, 1635 w, 1415 w, 1248 s, 1159 m, 1121 m, 1082 s, 877 s, 835 s, 746 m.

7.2.2.17 Synthesis of 2-((trimethylsilyl)methyl)prop-2-en-1-ol 150



149 **150**

In a 500 ml round bottomed flask were introduced at room temperature 275 ml of tetrahydrofuran, 35 g of trimethyl(2-((trimethylsilyl)methyl)-allyloxy)silane **149** (161.7 mmol, 1 eq.) and 64.7 ml of sulphuric acid (1N, 32.4 mmol, 0.2 eq.). After 2 hours under vigorous stirring, the solution was carefully poured on 500 ml of Na_2CO_3 (aq. sat.) and diluted with water (500 ml). The aqueous layer was extracted twice with 300 ml of diethyl ether. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. The solvents were removed under reduced pressure and the product was distilled under *vacuo* (78-82°C, 10 mm Hg) to give 19.5 g of the pure alcohol **150** as a colourless oil. Yield = 84 %.



CAS: 81302-80-9

Formula: $C_7H_{16}OSi$

M.W.: 144.29

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 4.90 (s, 1H, **2a**), 4.67 (s, 1H, **2b**), 3.99 (d, J=6Hz, 2H, **3**), 1.54, (s, 2H, **4**), 1.39 (t, J=6Hz, 1H, **6**), 0.03 (s, 9H, **5**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 146.7 (C1), 106.6 (C2), 67.1 (C3), 23.3 (C4), -1.4 (C5).

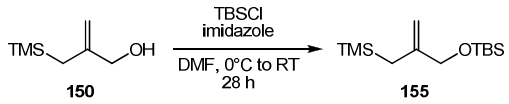
MS (+CI):

(*m/z*) = 145 (100, $[MH]^+$), 127 (35, $[M-H_2O]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

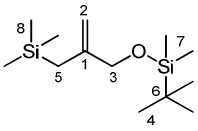
3327 b, 2953 m, 2897 w, 1645 w, 1635 w, 1418 m, 1248 s, 1157 m, 1049 s, 833 s.

7.2.2.18 Synthesis of tert-butyldimethyl(2-((trimethylsilyl)-methyl)allyloxy)silane 155



150 **155**

In a 50 ml round bottomed flask were introduced, at 0°C, 21 ml of dimethylformamide, 7.83 g of chloro-*tert*-butyldimethylsilane (52.0 mmol, 1.5 eq.), 7.08 g of imidazole (103.9 mmol, 3 eq.) and 5 g of 2-((trimethylsilyl)methyl)prop-2-en-1-ol **150** (34.6 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and was stirred for an additional 28 hours period. The solution was then diluted with 20 ml of hexane, and washed twice with 20 ml of water. Organic phase was dried on K_2CO_3 and concentrated *in vacuo.* Distillation (115-125°C, 30 mm Hg) affords 7.49 g of the pure product **155** as a colourless oil. Yield = 84%.



CAS: 237749-52-9

Formula: $C_{13}H_{30}OSi_2$

M.W.: 258.55

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 4.93 (s, 1H, **2a**), 4.62 (s, 1H, **2b**), 3.97 (s, 2H, **3**), 1.47 (s, 2H, **5**), 0.92 (s, 9H, **4**), 0.07 (s, 6H, **7**), 0.02 (s, 9H, **8**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 147.9 (C1), 108.9 (C2), 68.8 (C3), 28.0 (C4), 24.7 (C5), 20.2 (C6), 0.66 (C8), -5.28 (C7).

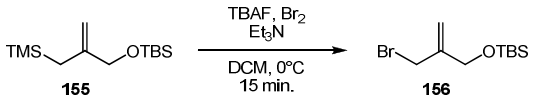
MS (+CI):

(*m/z*) = 259 (40, $[MH]^+$), 243 (100, $[M\text{-}Me]^+$).

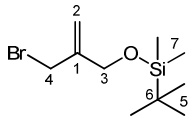
IR (film, cm^{-1}):

2955 m, 2930 m, 2895 w, 2856 w, 1645 w, 1471 m, 1464 m, 1248 s, 1159 w, 1122 m, 1084 s, 1005 m, 840 s, 773 s.

7.2.2.19 Synthesis of (2-(bromomethyl)allyloxy)(tert-butyl)-dimethylsilane 156



In a 250 ml round bottomed flask were introduced, at 0°C, 80 ml of dichloromethane and 4 g of tert-butyldimethyl(2-((trimethylsilyl)-methyl)allyloxy)silane **155** (15.47 mmol, 1 eq.). 15.5 ml of tetrabutylamonium fluoride (1M in THF, 15.47 mmol, 1 eq.) were added dropwise over 15 minutes. Then, at the same temperature, triethylamine (2.2 ml, 15.47 mmol, 1 eq.) was added, followed by the dropwise addition of bromine (790 µl, 15.47 mmol, 1 eq.) over 15 minutes. The solution was then poured on 80 ml $NaHCO_3$ (aq. sat.) and aqueous phase was extracted twice with 40 ml of dichloromethane. The organic layers were collected, washed with 50 ml of brine and dried over Na_2SO_4. This solution was then filtered off on neutralized silica gel (3% Et_3N), and the solvents were removed under reduced pressure. Column chromatography on neutralized (3% Et_3N) silica gel (Petroleum ether) affords 1.64 g of the pure product **156** as a colourless oil. Yield = 40 %.



CAS: 211859-87-9

Formula: $C_{10}H_{21}BrOSi_2$

M.W.: 265.26

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.23 (s, 1H, **2a**), 5.21 (s, 1H, **2b**), 4.24 (s, 2H, **3**), 4.10 (s, 2H, **4**), 0.92 (s, 9H, **5**), 0.09 (s, 6H, **7**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 144.5 (C1), 114.4 (C2), 63.3 (C3), 45.0 (C4), 25.8 (C5), 18.3 (C6), -5.43 (C7).

MS (+CI):

(*m/z*) = 267 (20, $[MH]^+$, ^{81}Br), 265 (20, $[MH]^+$,^{79}Br), 209 (40, $[M\text{-}t\text{Bu}]^+$, ^{81}Br), 207 (40, $[M\text{-}t\text{Bu}]^+$,^{79}Br).

HRMS (+CI)

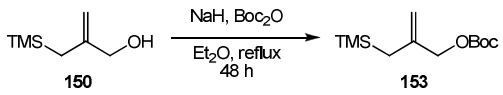
Calculated for $[MH]^+$ ($C_{10}H_{22}OSi^{79}Br$) : 265.06232

Measured: 265.06260

IR (film, cm^{-1}):

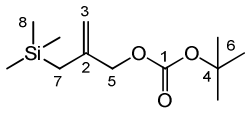
2955 m, 2930 m, 1885 w, 2856 m, 1462 m, 1443 w, 1389 w, 1362 m, 1252 s, 1086 s, 1007 m, 914 s, 835 s, 775 s.

7.2.2.20 Synthesis of tert-butyl 2-((trimethylsilyl)methyl)allyl carbonate 153



150 **153**

In a 100 ml two necked flask equipped with an addition funnel and a reflux condenser were introduced 1.25 g of sodium hydride (60 %, 31.19 mmol, 2.2 eq.). After two washings with hexane, 18 ml of diethyl ether were introduced. At 0°C, 2.01 g of 2-((trimethylsilyl)methyl)prop-2-en-1-ol **150** (13.93 mmol, 1 eq.) dissolved in 18 ml of diethyl ether were added dropwise. When evolution of dihydrogen stopped, 6.08 g of di-*tert*-butyl dicarbonate (27.86 mmol, 2 eq.) dissolved in 18 ml of diethyl ether were added dropwise at the same temperature. Then, the reaction mixture was heated at gentle reflux during 48 hours. After cooling at room temperature, the solution was poured on 50 ml NH_4Cl (aq. sat.). The aqueous layer was extracted twice with 25 ml of diethyl ether, dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 60:1) affords 3.19 g of the pure product **153** as a colourless oil. Yield = 94 %.



CAS: -

Formula: $C_{12}H_{24}O_3Si$

M.W.: 244.40

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 4.90 (s, 1H, **3a**), 4.73 (s, 1H, **3b**), 4.42 (s, 2H, **5**), 1.55 (s, 2H, **7**), 1.49 (s, 9H, **6**), 0.04 (s, 9H, **8**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 153.4 (C1), 141.4 (C2), 109.7 (C3), 82.0 (C4), 70.1 (C5), 27.7 (C6), 23.3 (C7), -1.5 (C8).

MS (+APCI):

(*m/z*) = 245 (70, $[MH]^+$).

HRMS (+CI)

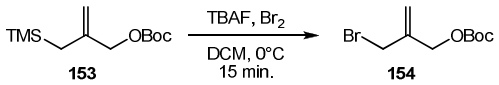
Calculated for $[MH]^+$ ($C_{12}H_{25}O_3Si$) : 245.15729

Measured: 245.15694

IR (film, cm^{-1}):

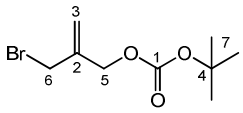
2955 m, 1740 s, 1645 w, 1456 w, 1367 s, 1275 s, 1246 s, 1159 s, 1092 m, 1037 w, 978 w, 945 w, 837 s, 792 m, 769 m.

7.2.2.21.a Synthesis of 2-(bromomethyl)allyl tert-butyl carbonate 154



153 **154**

In a 100 ml round bottomed flask containing 40 ml of dichloromethane and 2 g of *tert*-butyl-2-((trimethylsilyl)methyl)allyl carbonate **153** (8.18 mmol, 1 eq.) were added dropwise, at 0°C, 8.2 ml of tetrabutylamonium fluoride (1M in THF, 8.18 mmol, 1 eq.) over 15 minutes. Then, at the same temperature, bromine (420 µl, 8.18 mmol, 1 eq.) was added dropwise over 15 minutes. The solution was poured on 40 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.) and the aqueous layer was extracted twice with 20 ml of dichloromethane. The combined organic phases were washed with 40 ml of brine and dried over Na_2SO_4. The solvents were removed under reduced pressure and purification by column chromatography on neutralized (3% Et_3N) silica gel (PE/Et_2O 30:1) afforded 1.54 g of the pure product **154** as a colourless oil. Yield = 75 %.



CAS: -

Formula: $C_9H_{15}BrO_3$

M.W.: 251.12

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.39 (s, 1H, **3a**), 5.30 (s, 1H, **3b**), 4.70 (s, 2H, **5**), 4.02 (s, 2H, **6**), 1.49 (s, 9H, **7**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 153.1 (C1), 140.0 (C2), 118.6 (C3), 82.6 (C4), 66.7 (C5), 32.5 (C6), 27.8 (C7).

MS (+APCI):

(*m/z*) = 253 (20, $[MH]^+$, ^{81}Br), 251 (20, $[MH]^+$,^{79}Br), 197 (35, $[M\text{-}t\text{Bu}]^+$, ^{81}Br), 195 (35, $[M\text{-}t\text{Bu}]^+$,^{79}Br).

HRMS (+CI)

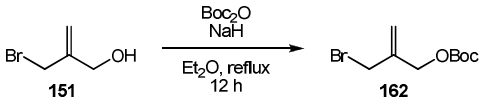
Calculated for $[MH]^+$ ($C_9H_{16}O_3{}^{79}Br$) : 251.02827

Measured: 251.02789

IR (film, cm^{-1}):

2980 m, 2935 w, 1740 s, 1456 m, 1369 m, 1275 s, 1252 s, 1213 m, 1155 s, 1093 s, 1038 w, 970 w, 928 m, 858 s, 843 s, 791 m, 771 w, 731 w.

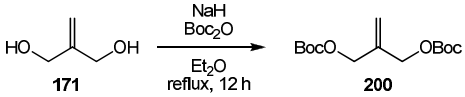
7.2.2.21.b Synthesis of 2-(bromomethyl)allyl tert-butyl carbonate 162



In a 50 ml two necked flask equipped with an addition funnel and a reflux condenser were introduced 238 mg of sodium hydride (60 %, 9.93 mmol, 1.5 eq.). After two washings with hexane, 6 ml of diethyl ether were introduced. At 0°C, 1 g of 2-((trimethylsilyl)methyl)prop-2-en-1-ol **151** (6.62 mmol, 1 eq.) dissolved in 6 ml of diethyl ether was added dropwise. When evolution of dihydrogen stopped, 2.89 g of di-*tert*-butyl dicarbonate (13.24 mmol, 2 eq.) dissolved in 6 ml of diethyl ether were added dropwise at the same temperature. Then, the reaction mixture was heated at gentle reflux during 12 hours. After cooling at room temperature, the solution was poured on 20 ml of NH_4Cl (aq. sat.). The aqueous layer was extracted twice with 10 ml of dichloromethane. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on neutralized (3% Et_3N) silica gel (PE/Et_2O 30/1) affords 1.29 g of the pure product **162** as a colourless oil. Yield = 78 %.

Analysis : for ^{1}HNMR, ^{13}CNMR, MS, IR and HRMS, see 7.2.2.21.a

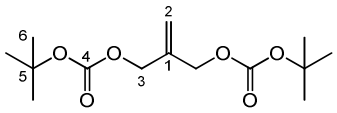
7.2.2.22 Synthesis of tert-butyl 2-methylenepropane-1,3-diyl dicarbonate 200



171 **200**

In a 100 ml two necked flask equipped with an addition funnel and a reflux condenser was introduced 1.13 g of sodium hydride (60 %, 28.4 mmol, 2.5 eq.). After two washings with hexane, 30 ml of diethyl ether were introduced. At 0°C, 1 g of 2-methylenepropane-1,3-diol **171** (97%, 11.4 mmol, 1 eq.) was added dropwise. When evolution of dihydrogen stopped, 7.43 g of di-*tert*-butyl dicarbonate (34.0 mmol, 3 eq.) dissolved in 15 ml of diethyl ether were added dropwise at the same temperature. Then, the reaction mixture was heated at gentle reflux during 12 hours. After cooling at room temperature, the solution was poured on 50 ml of NH_4Cl (aq. sat.). The aqueous phase was extracted twice with 20 ml of diethyl ether. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 30:1) affords 2.72 g of the pure product **200** as a colourless oil. Yield = 86 %.

Chapitre 7



CAS: 620161-75-3

Formula: $C_{14}H_{24}O_6$

M.W.: 288.34

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.31 (s, 2H, **2**), 4.59 (s, 4H, **3**), 1.48 (s, 18H, **6**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 153.2 (C4), 138.2 (C1), 117.4 (C2), 82.4 (C5), 66.9 (C3), 27.7 (C6).

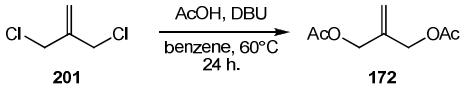
MS (+ESI):

(*m/z*) = 331 (100, $[MNa]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

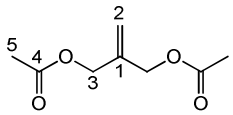
2980 m, 2935 w, 1740 s, 1662 w, 1456 m, 1394 m, 1367 s, 1273 s, 1250 s, 1155 s, 1092 s, 1038 m, 972 m, 930 s, 856 s, 791 s.

7.2.2.23.a Synthesis of 2-methylenepropane-1,3-diyl diacetate 172



201 **172**

In a 250 ml round bottomed neck were introduced 50 ml of benzene and 13.01 ml of glacial acetic acid (227 mmol, 2.8 eq.). At 0°C, 31.5 ml of DBU dissolved in 50 ml of benzene were added dropwise. After 10 minutes, this solution was transferred *via* a canula in a 250 ml two necked flask fitted with a reflux condenser containing 10 ml of 3-chloro-2-(chloromethyl)prop-1-ene **201** (94 %, 81 mmol, 1 eq.) dissolved in 100 ml of benzene. The reaction mixture was then heated at 60°C during 24 hours. The resulting solution was filtered off through a pad of celite and the cake was washed with 20 ml of benzene. The organic phases were collected, washed with 200 ml of water, dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure to give 11.5 g of the pure product **172** as a colourless oil without further purification. Yield = 82 %.



CAS: 3775-29-9

Formula: $C_8H_{12}O_4$

M.W.: 172.18

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.28 (s, 2H, **2**), 4.60 (s, 4H, **3**), 2.09 (s, 6H, **5**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 170.6 (C4), 138.5 (C1), 116.8 (C2), 64.5 (C3), 20.8 (C5).

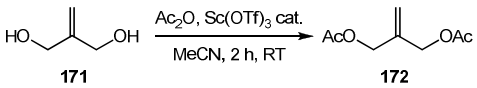
MS (+CI):

(*m/z*) = 173 (20, $[MH]^+$), 113 (100, $[M\text{-}OAc]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

2941 w, 1736 s, 1661 w, 1437 m, 1371 s, 1215 s, 1026 s, 916 m, 841 w.

7.2.2.23.b Synthesis of 2-methylenepropane-1,3-diyl diacetate 172



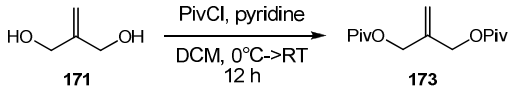
171 **172**

In a 25 ml round bottomed flask were introduced 15 ml of acetonitrile, 1 g of 2-methylenepropane-1,3-diol **171** (11.3 mmol, 1 eq.), 5.3 ml of acetic anhydride (56.7 mmol, 5 eq.) and 112 mg of scandium (III) triflate (0.23 mmol, 0.02 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature during 2 hours. The solution was then poured on 10 ml of KOH 1M and the aqueous phase was extracted twice with 10 ml of diethyl ether. The organic layers were collected, dried over Na_2SO_4, and solvents were

removed under reduced pressure to give 1.77 g of the pure product **172** as a colourless oil without further purification. Yield = 90 %.

Analysis : for ^{1}HNMR, ^{13}CNMR, MS, IR and HRMS, see 7.2.2.23.a

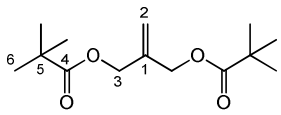
7.2.2.24.a Synthesis of 2-methylenepropane-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) 173



171 **173**

In a 25 ml round bottomed flask were introduced 4 ml of dichloromethane and 700 mg of 2-methylenepropane-1,3-diol **171** (7.9 mmol, 1 eq.). At 0°C, 7.9 ml of pyridine were added, followed by 2.4 ml of pivaloyl chloride (19.9 mmol, 2.5 eq.) dropwise. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred an additional 12 hours. The solution was then poured on 15 ml of water and the aqueous layer was extracted three times with 10 ml of hexane. The combined organic phases were collected and washed with 20 ml of ammonia (35%, aq.) and the aqueous phase was extracted with 15 ml of dichloromethane. Organic phases were then collected, dried over Na_2SO_4 and solvents were removed under reduced pressure to give 1.98 g of the pure product **173** without further purification as a colourless oil. Yield = 97 %.

Chapitre 7



CAS: 113859-64-6

Formula: $C_{14}H_{24}O_4$

M.W.: 256.34

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.24 (s, 2H, **2**), 4.59 (s, 4H, **3**), 1.21 (s, 18H, **6**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) =178.0 (C4), 139.2 (C1), 115.2 (C2), 64.3 (C3), 38.9 (C5), 27.2 (C6).

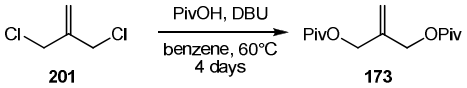
MS (+CI):

(*m/z*) = 257 (20, $[MH]^+$), 155 (100, $[M\text{-}OPiv]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

2972 m, 2935 m, 2908 w, 2874 w, 1728 s, 1662 w, 1479 s, 1460 m, 1396 m, 1365 m, 1281 s, 1128 s, 1034 m, 984 m, 918 m, 858 w, 769 m.

7.2.2.24.b Synthesis of 2-methylenepropane-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) 173



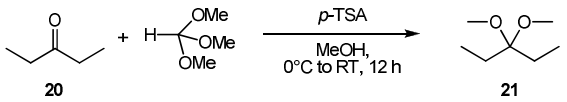
201 **173**

In a 100 ml round bottomed neck were introduced 50 ml of benzene and 12.35 g of pivalic acid (121 mmol, 2.8 eq.). At 0°C, 16.8 ml of DBU (112 mmol, 0.93 eq.) dissolved in 25 ml of benzene were added dropwise. After 10 minutes, this solution was transferred *via* a canula in a 250 ml two necked flask fitted with a reflux condenser containing 5 ml of 3-chloro-2-(chloromethyl)prop-1-ene **201** (99 %, 43 mmol, 1 eq.) dissolved in 50 ml of benzene. The reaction mixture was then heated at 60°C during 4 days. The resulting solution was filtered off through a pad of celite and the cake was washed with 20 ml of benzene. The organic phases were collected, washed with 100 ml of water, dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure to give 11.1 g of the pure product **173** without further purification as a colourless oil. Yield = quantitative.

Analysis : for ^{1}HNMR, ^{13}CNMR, MS, IR and HRMS, see 7.2.2.24.a

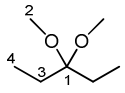
7.2.3 Synthesis of the furyl lactone 6

7.2.3.1 Synthesis of 3,3-dimethoxypentane 21



20 **21**

In a 500ml round bottomed flask were added 85 ml of methanol (2.10 mol, 3 eq.), 115 ml of trimethylorthoformate (1.05 mol, 1.5 eq.) and 74 ml of 3-pentanone **20** (0.70 mol, 1 eq.). At 0°C, 1.21 g of *p*-TSA (7.01 mmol, 0.01 eq.) was added and after 20 minutes, the reaction mixture was allowed to reach room temperature during 12 hours. Then, the solution was poured on 300 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.). The aqueous layer was extracted twice with 150 ml of diethyl ether and the combined organic phases were washed with 200 ml of water. After drying over Na_2SO_4 and evaporation of the solvents under reduced pressure (10 mmHg, 20°C), the pure product **21** was obtained as a colourless oil. Yield = 85% (78.9 g).



CAS: 25636-49-1

Formula: $C_7H_{16}O_2$

M.W.: 132.20

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$ on $CaCO_3$):

δ (ppm) = 3.15 (s, 6H, **2**), 1.59 (q, J=7Hz, 4H, **3**), 0.81 (t, J=7Hz, 6H, **4**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$ on $CaCO_3$):

δ (ppm) = 108.7 (C1), 48.3 (C2), 24.2 (C3), 8.5 (C4).

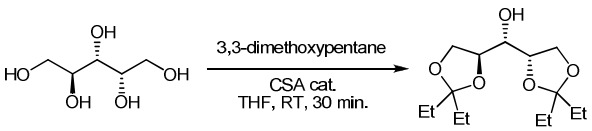
MS (+ESI):

(*m/z*) = 101 (20, $[M\text{-}OMe]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

2970 s, 2945 s, 2883 m, 2827 m, 1460 s, 1379 w, 1352 m, 1338 m, 1286 w, 1269 w, 1236 m, 1165 s, 1118 m, 1092 s, 1065 s, 1051 s, 1022 s, 986 w, 939 m, 901 s.

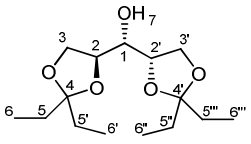
7.2.3.2 Synthesis of bis((S)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol 22



17 22

In a 25 ml round bottomed flask were introduced 1.44 g of L-arabitol **17** (9.45 mmol, 1 eq.) and 12 ml of tetrahydrofuran. At this suspension were added 5 g of 3,3-dimethoxypentane **21** (37.82 mmol, 4 eq.) and 530 mg of camphorsulfonic acid (2.84 mmol, 0.3 eq.) at room temperature. When solution became homogenous (*i.e.* 30 minutes), 15 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.) were added and the aqueous layer was extracted twice with 10 ml of diethyl ether. The combined organic layers were washed with

20 ml of water, dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. 2.46 g of the pure product **22** were isolated without further purification as a colourless oil. Yield = 90%.



CAS: 507478-27-5

Formula: $C_{15}H_{28}O_5$

M.W.: 288.38

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 4.24-3.83 (m, 6H, **2, 3**), 3.46 (dt, J=7Hz, 5Hz, 1H, **1**), 2.36 (d, J=5Hz, 1H, **7**), 1.71-1.57 (m, 8H, **5**), 0.94-0.85 (m, 12H, **6**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 113.3, 113.0 (C4, C4'), 76.6, 76.4 (C2, C2'), 73.0 (C1), 67.9, 66.5 (C3, C3'), 29.5 (seen as a doublet), 29.0, 28.9 (C5, C5', C5'', C5'''), 8.2, 8.1 (C6, C6', C6'', C6''').

MS (+APCI):

(*m/z*) = 289 (60, $[MH]^+$), 203 (100, $[M\text{-}H_2O\text{-pentanone}]^+$).

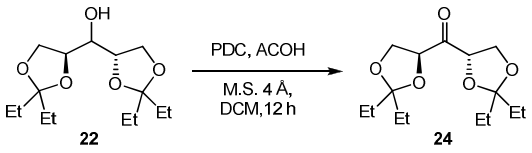
IR (film, cm^{-1}):

3475 b, 2972 s, 2939 s, 2881 m, 1464 m, 1358 w, 1273 w, 1198 m, 1173 m, 1130 m, 1078 s, 1059 s, 916 s.

[a]$_D$:

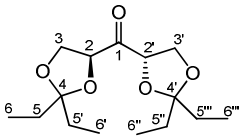
-5.8 (c 9.5 g/l, $CHCl_3$, 20°C, litt. -5.8)

7.2.3.3 Synthesis of bis((S)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanone 24



In a 25 ml round bottomed flask were introduced 12 ml of dichloromethane, 693 mg of bis((S)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol **22** (2.40 mmol, 1 eq.), 2 g of powdered and freshly activated molecular sieve 4 Å and 1.36 g of pyridinium dichromate (3.60 mmol, 1.5 eq.). Then, 137 µl of glacial acetic acid were added dropwise at room temperature. The reaction is slightly exothermic. After 12 hours, 1.5 g of celite was added in the reaction mixture, which was then filtered off through a pad of celite after 20 minutes. The solvents were evaporated, and the crude product was dissolved in 5 ml of diethyl ether, diluted with 5 ml of pentane and filtered off again on a pad of celite. The solution was dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. 647 mg of the pure product **24** were isolated without further purification as a colourless oil. Yield = 94%.

N.B.: Product has to be used quickly to prevent isomerisation at the α-position of the ketone.



CAS: 506418-13-9

Formula: $C_{15}H_{26}O_5$

M.W.: 286.36

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 4.79 (t, J=7Hz, 2H, **2**), 4.29 (t, J=8Hz, 2H, **3a**), 3.95 (dd, J=7Hz, 8Hz, 2H, **3b**), 1.72-1.62 (m, 8H, **5**), 0.95-0.88 (m, 12H, **6**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 205.3 (C1), 114.9 (C4, C4'), 78.8 (C2, C2'), 66.2 (C3, C3'), 29.1, 28.2 (C5, C5', C5'', C5'''), 8.2, 8.8 (C6, C6', C6'', C6''').

MS (+APCI):

(*m/z*) = 287 (45, $[MH]^+$), 269 (25, $[M\text{-}H_2O]^+$), 201 (100, $[M\text{-}H_2O\text{-pentanone}]^+$).

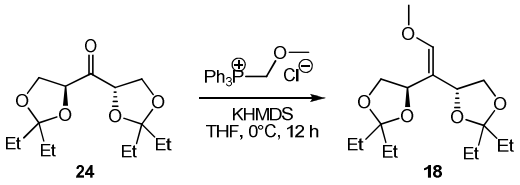
IR (film, cm^{-1}):

2972 s, 2941 s, 2883 m, 1734 s, 1462 s, 1360 m, 1273 w, 1201 m, 1171 s, 1130 w, 1078 s, 1059 s, 910 s.

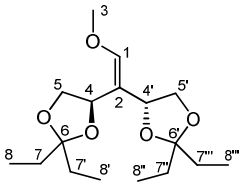
$[\alpha]_D$:

-69.3 (c 10 g/l, $CHCl_3$, 20°C, litt. -71.6) *N.B.:* -51.5 after 4 days.

7.2.3.4 Synthesis of (4R,4'R)-4,4'-(2-methoxyethene-1,1-diyl)bis(2,2-diethyl-1,3-dioxolane) 18



In a 50 ml round bottomed flask were introduced 851 mg of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (2.48 mmol, 1.3 eq.), and 20 ml of tetrahydrofuran. At 0°C, 3.82 ml of KHMDS (0.6M in toluene, 2.29 mmol, 1.2 eq.) were added dropwise. After 30 minutes, when a deep red coloration signaled the formation of the ylide, 547 mg of bis((S)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanone **24** (1.91 mmol, 1 eq.) dissolved in 10 ml of tetrahydrofuran were added at the same temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature during 12 hours, then the stirring was stopped and the solution was cooled at 0°C. After 15 minutes, the solution was filtered off through a pad of celite, and the cake was washed with 10 ml of hexane. The solvents were removed under reduced pressure and the triphenylphosphine was recrystallized in hexane at 0°C three times. 575 mg of the pure product **18** were isolated without further purification as a colourless oil. Yield = 96%.



Chapitre 7

CAS: -

Formula: $C_{17}H_{30}O_5$

M.W.: 314.42

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 6.36 (s, 1H, **1**), 4.95 (dd, J=6Hz, 9Hz, 1H, **4, 4'**), 4.65 (dd, J=6Hz, 8Hz, 1H, **4, 4'**), 4.12 (ddd, J=6Hz, 8Hz, 12Hz, 2H, **5, 5'**), 3.63 (s, 3H, **3**) 3.53 (ddd, J=5Hz, 8Hz, 9Hz, 2H, **5, 5'**), 1.69-1.57 (m, 8H, **7**, **7'**, **7''**, **7'''**), 0.97-0.88 (m, 12H, **8**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 147.8 (C1), 112.2, 111.9, 111.1 (C2, C6, C6'), 74.1, 71.9 (C4, C4'), 71.1, 68.3 (C5, C5'), 60.3 (C3), 29.8, 29.6, 29.3, 28.9 (C7, C7', C7'', C7'''), 8.2 (C8, C8', C8'', C8''').

MS (+CI):

(*m/z*) = 315 (80, $[MH]^+$).

HRMS (+CI)

Calculated for $[MH]^+$ ($C_{17}H_{31}O_5$) : 315.21714

Measured: 315.21692

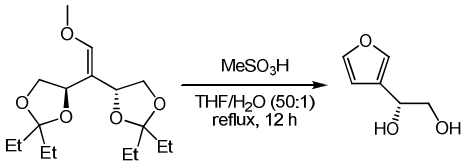
IR (film, cm^{-1}):

2972 s, 1939 s, 1881 m, 1674 s, 1462 s, 1356 w, 1196 s, 1171 s, 1132 s, 1076 s, 916 s, 760 m.

[a]$_D$:

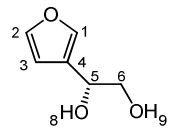
-67.3 (c 9.5 g/l, $CHCl_3$, 20°C)

7.2.3.5 Synthesis of (R)-1-(furan-3-yl)ethane-1,2-diol 19



18 **19**

In a 50 ml round bottomed flask fitted with a reflux condenser were introduced 30 ml of tetrahydrofuran, 0.75 ml of water, 1.03 g of (4R,4'R)-4,4'-(2-methoxyethene-1,1-diyl)bis(2,2-diethyl-1,3-dioxolane) **18** (3.27 mmol, 1 eq.) and 21 µl of methanesulfonic acid (0.33 mmol, 0.1 eq.). The reaction mixture was heated at gentle reflux during 12 hours. After cooling at room temperature, the solution was poured in 10 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.). The aqueous layer was extracted three times with 5 ml of ethyl acetate and the combined organic phases were dried over Na_2SO_4. The solvents were removed under reduced pressure to afford 410 mg of the pure product **19** without further purification as a white solid (Melting point = 81°C). Yield = 98 %.



CAS: 83603-02-5

Formula: $C_6H_8O_3$

M.W.: 128.13

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.44 (s, 1H, **2**), 7.40 (s, 1H, **1**), 6.40 (s, 1H, **3**), 4.79 (dd, J=4Hz, 7Hz, 1H, **5**), 3.79 (dd, J=4Hz, 11Hz, 1H, **6a**), 3.70 (dd, J=7Hz, 11Hz, 1H, **6b**), 2.63 (bs, 2H, **8, 9**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 143.5 (C2), 139.7 (C1), 125.2 (C4), 108.5 (C3), 67.7 (C5), 67.0 (C6).

MS (+CI):

(*m/z*) = 129 (55, $[MH]^+$).

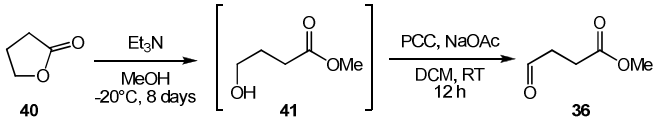
IR (film, cm^{-1}):

3232 b, 2937 m, 2854 w, 1504 m, 1464 m, 1429 m, 1294 w, 1232 w, 1149 s, 1093 s, 1074 s, 1055 s, 1040 s, 1014 s, 984 m, 872 s, 806 m, 771 s.

$[a]_D$:

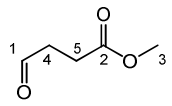
-22.7 (c 12 g/l, $CHCl_3$, 20°C, litt. -21)

7.2.3.6 Synthesis of methyl 4-oxobutanoate 36



40 41 36

In a 500 ml round bottomed flask were added 200 ml of methanol, 7.7 ml of γ-butyrolactone **40** (100 mmol, 1 eq.) and 41.8 ml of triethylamine (300 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was kept at -20°C during 8 days without agitation after what the solvents were removed under reduced pressure. Then, the crude alcohol **41** was directly transferred in a 100 ml round bottomed flask and dissolved in 75 ml of dichloromethane. At this solution were added at room temperature 32.3 g of pyridinium chlorochromate (150 mmol, 1.5 eq.) and 2.46 g of sodium acetate (30 mmol, 0.3 eq.). After 12 hours, the reaction mixture was diluted with 100 ml of diethyl ether and filtered off through a pad of celite/silica gel 1:1. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 5:1) to give 10.6 g of the pure aldehyde **36**. Yield = 92 %.



CAS: 13865-19-5

Formula: $C_5H_8O_3$

M.W.: 116.12

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 9.81 (s, 1H, **1**), 3.69 (s, 3H, **3**), 2.80 (t, J=7Hz, 2H, **4**), 2.63 (t, J=7Hz, 2H, **5**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 200.0 (C1), 172.7 (C2), 51.9 (C3), 38.5 (C4), 26.3 (C5).

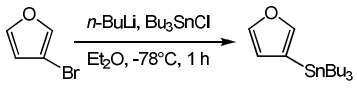
MS (+CI):

(*m/z*) = 117 (20, $[MH]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

2955 w, 1916 w, 1849 w, 1732 s, 1713 s, 1439 m, 1367 m, 1209 s, 1165 s, 995 w, 912 s, 849 w, 729 s.

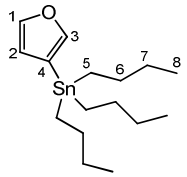
7.2.3.7 Synthesis of tributyl(furan-3-yl)stannane 52



51 **52**

In a 25 ml round bottomed flask were introduced 10 ml of diethyl ether and 1g of 3-bromofuran **51** (97%, 6.60 mmol, 1 eq.). At -78°C, 4.12 ml of *n*-butyl Lithium (1.6M in hexane, 6.60 mmol, 1 eq.) were added dropwise. After 15 minutes, 2.26 g of tributyl(chloro)stananne (95%, 6.60 mmol, 1 eq.) in 5 ml of diethyl ether previously cooled at -78°C were added dropwise *via* a cannula. The mixture was stirred for 1 hour at the same

temperature and 10 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.) were added. The organic phase was separated, washed with 10 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.), 10 ml of brine and dried over Na_2SO_4. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on neutral alumina (Petroleum ether) to give 1.04 g of the pure product **52** as a colourless oil. Yield = 72%.



CAS: 87453-06-3

Formula: $C_{16}H_{30}OSn$

M.W.: 357.12

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.57 (s, 1H, **1**), 7.24 (s, 1H, **3**), 6.37 (s, 1H, **2**), 1.51 (m, 6H, **5, 6 or 7**), 1.32 (dq, J = 7Hz, 15Hz, 6H, **5, 6 or 7**), 1.01 (dd, J = 7Hz, 9Hz, 6H, **5, 6 or 7**), 0.89 (t, J = 7Hz, 9H, **8**)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 147.1 (C3), 142.3 (C1), 115.0 (C2), 113.6 (C4), 29.1 (C6 or C7), 27.2 (C6 or C7), 13.7 (C8), 9.7 (C5).

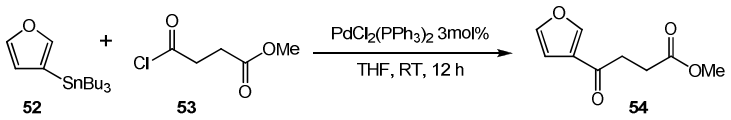
MS (+CI):

(*m/z*) = 359.0 (100, $[MH]^+$, ^{120}Sn), 357.2 (90, $[MH]^+$, ^{118}Sn), 355.3 (55, $[MH]^+$, ^{116}Sn).

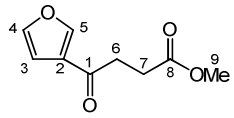
IR (film, cm^{-1}):

2955 s, 2924 s, 2872 m, 2851 m, 1481 s, 1464, m, 1377 w, 1157, w, 1128 m, 1072 w, 1049 w, 1026 s, 875 s, 779 s.

7.2.3.8 Synthesis of methyl 4-(furan-3-yl)-4-oxobutanoate 54



In a 50 ml round bottomed flask were introduced 25 ml of tetrahydrofuran, 5.63 g of tributyl(furan-3-yl)stannane **52** (15.77 mmol, 1.1 eq.), 1.75 ml of methyl 4-chloro-4-oxobutanoate **53** (14.32 mmol, 1 eq.) and 303 mg of $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.43 mmol, 0.03 eq.). The solution was stirred during 12 hours at 60°C. The reaction mixture was then cooled, diluted with 25 ml of diethyl ether and filtered off through a pad of celite. The solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 9:1) affords 2.83 g of the pure product **54** which crystallize upon standing as a white solid (Melting point = 38-40°C). Yield = 98 %.



CAS: 68776-22-7

Formula: $C_9H_{10}O_4$

M.W.: 182.17

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 8.07 (s, 1H, **5**), 7.44 (s, 1H, **4**), 6.78 (s, 1H, **3**), 3.70 (s, 3H, **9**), 3.09 (t, J=7Hz, 2H, **6**), 2.73 (t, J=7Hz, 2H, **7**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 192.7 (C1), 173.2 (C8), 147.2 (C5), 144.2 (C4), 127.3 (C2), 108.5 (C3), 51.3 (C9), 34.8 (C6), 27.6 (C7).

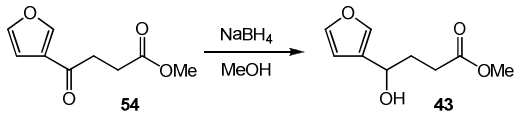
MS (+ESI):

(*m/z*) = 183 (10, $[MH]^+$), 151 (100, $[M\text{-}OMe]^+$).

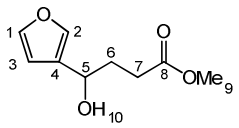
IR (film, cm^{-1}):

2957 w, 2920 w, 2851 w, 1733 s, 1678 s, 1564 w, 1512 w, 1439 w, 1153 s, 1023 m, 872 m, 793 m.

7.2.3.9.a Racemic synthesis of methyl 4-(furan-3-yl)-4-hydroxybutanoate 43



In a 50 ml round bottomed flask were introduced 40 ml of methanol and 409 mg of methyl 4-(furan-3-yl)-4-oxobutanoate **54** (2.24 mmol, 1 eq.). At 0°C, 85 mg of sodium borohydride (2.24 mmol, 1 eq.) were added slowly. After 15 minutes at this temperature, 30 ml of a 1M HCl solution were added, and the aqueous phase was extracted twice with 20 ml of diethyl ether. Combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product **43** was directly used in lactonization step (see 7.2.3.10.a)



CAS: -

Formula: $C_9H_{12}O_4$

M.W.: 184.19

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.39 (s, 2H, **1, 2**), 6.39 (s, 1H, **3**), 4.74 (dd, J=6Hz, 11Hz, 1H, **5**), 3.68 (s, 3H, **9**), 2.46 (t, J=7Hz, 2H, **7**), 2.06 (m, 3H, **6, 10**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 174.6 (C8), 143.9 (C1), 139.5 (C2), 129.0 (C4), 108.7 (C3), 66.7 (C5), 52.1 (C9), 33.0 (C6 or C7), 30.6 (C6 or C7).

MS (-ESI):

(*m/z*) = 183 (65 $[M-H]^-$)

HRMS (EI)

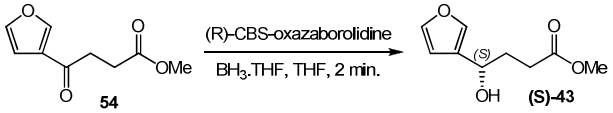
Calculated for $[M]^{\cdot+}$ ($C_9H_{12}O_4$) : 184.07301

Measured: 184.07314

IR (film, cm^{-1}):

3340 b, 1953 m, 1868 w, 1734 s, 1502 m, 1434 s, 1367 s, 1336 s, 1257 s, 1200 s, 1159 s, 1059 s, 1022 s, 920 m, 874 s, 794 m.

7.2.3.9.b Asymmetric synthesis of methyl 4-(furan-3-yl)-4-hydroxybutanoate (S)-43



54 (S)-43

In a 25 ml round bottomed flask were introduced 10 ml of tetrahydrofuran and 550 µl of (R)-CBS-oxazaborolidine (1M in toluene, 0.55 mmol, 0.1 eq.). Methyl 4-(furan-3-yl)-4-oxobutanoate **54** (1 g, 5.49 mmol, 1 eq.) dissolved in 3 ml of tetrahydrofuran and 3.3 ml of boron hydride/THF

complex (1M in THF, 3.29 mmol, 0.6 eq.) were added in the same time on the (R)-CBS-oxazaborolidine solution *via* two syringe pumps in 2 minutes. 15 ml of a 1M HCl solution were added directly after completion of the addition. Aqueous phase was extracted twice with 10 ml of diethyl ether and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4. The solvents were removed under pressure to give 676 mg of the pure alcohol **(*S*)-43**. Yield = 67 %.

Analysis: for ^{1}HNMR, ^{13}CNMR, MS, IR, see 7.2.3.9.a

$[\alpha]_D$:

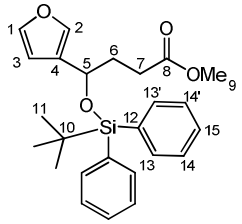
-23.2 (c 10 g/l, $CHCl_3$, 20°C)

7.2.3.9.c Derivatization of methyl 4-(furan-3-yl)-4-hydroxybutanoate 43

43 **55**

To perform chiral HPLC analysis, an aliquot of the alcohol **43** (48 mg, 0.26 mmol, 1 eq.) was placed in a 5 ml round bottomed flask fitted with 2.5 ml of dichloromethane. 169 µl of *tert*-butyldiphenylchlorosilane (0.65 mmol, 2.5 eq.), 53 mg of imidazole (0.78 mmol, 3 eq.) and 1 crystal of dimethylaminopyridine were then introduced in the flask and the reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature. After that time 5 ml

of $NaHCO_3$ (aq. sat.) were added and the aqueous phase was extracted twice with 5 ml of diethyl ether. Combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under pressure. Purification by column chromatography on neutralized (3% Et_3N) silica gel (EP/Et_2O 50:1) affords 87 mg of the silylated product **55**. Yield = 80 %, ee = 95.4 %, determined by chiral HPLC (OD-H column, hexane/isopropanol 99.5:0.5).



CAS: -

Formula: $C_{25}H_{30}O_4Si$

M.W.: 422.59

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.69 (d, J=6Hz, 2H, **13** or **13'**), 7.56 (d, J=6Hz, 2H, **13** or **13'**), 7.39-7.26 (m, 7H, **14, 14', 15 and 2**), 7.05 (s, 1H, **1**), 6.30 (s, 1H, **3**), 4.76 (t, J=6Hz, 1H, **5**), 3.57 (s, 3H, **9**), 2.39-2.19 (m, 2H, **7**), 2.10-191 (m, 2H, **6**), 1.04 (s, 9H, **11**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 174.2 (C8), 143.3 (C2), 139.8 (C1), 136.24, 136.22 (C13, C13'), 134.3, 133.9 (C12), 130.1, 130.0 (C15), 128.3 (C4), 128.0, 127.7 (C14, C14'), 109.0 (C3), 67.9 (C5), 51.9 (C9), 34.0 (C6 or C7), 29.8 (C6 or C7), 27.4 (C11), 19.75 (C10).

MS (+ESI):

(*m/z*) = 461 (100, $[MK]^+$).

HRMS (EI)

Calculated for $[M]^{\cdot+}$ ($C_{25}H_{30}O_4Si$) : 422.19078

Measured: 422.18925

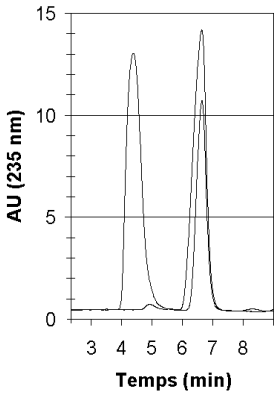
IR (film, cm^{-1}):

2851 m, 2932 m, 1891 w, 2856 m, 1736 s, 1500 w, 1427 m, 1361 w, 1337 w, 1257 m, 1159 m, 1103 s, 1078 s, 1054 s, 874 m, 822 m.

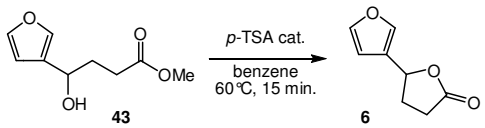
$[a]_D$:

-17.5 (c 10 g/l, $CHCl_3$, 20°C)

HPLC: Zoom of chromatogram (racemic and optically enriched silylated alcohol **55**)

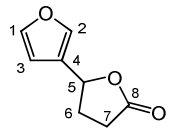


7.2.3.10.a Racemic synthesis of 5-(furan-3-yl)dihydrofuran-2(3H)-one 6



In a 25 ml round bottomed flask fitted with a reflux condenser were introduced 410 mg of the crude methyl 4-(furan-3-yl)-4-hydroxybutanoate **43** (2.22 mmol, 1 eq.) and 20 ml of benzene. 15 mg of *para*-toluenesulfonic acid were added (0.087 mmol, 0.04 eq.) and the solution was heated at 60°C during 15 minutes. After that, the reaction mixture was cooled to room temperature and neutralized with 20 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.). The aqueous phase was extracted twice with 15 ml of diethyl ether and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4. The solvents were removed under reduced pressure and purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 1:1) affords 190 mg of the pure

lactone **6**. Overall yield (2 steps with the reduction reaction, see point 7.2.3.9.a) = 56 %.



CAS: 51593-62-5

Formula: $C_8H_8O_3$

M.W.: 152.15

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.46 (s, 1H, **1** or **2**), 7.43 (s, 1H, **1** or **2**), 6.40 (s, 1H, **3**), 5.47 (t, J=7Hz, 1H, **5**), 2.69-2.54 (m, 3H, **7** and **6a**), 2.27-2.20 (m, 1H, **6b**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 176.6 (C8), 144.2 (C1), 139.8 (C2), 124.3 (C4), 108.3 (C3), 74.8 (C5), 29.3 (C6 or C7), 28.7 (C6 or C7).

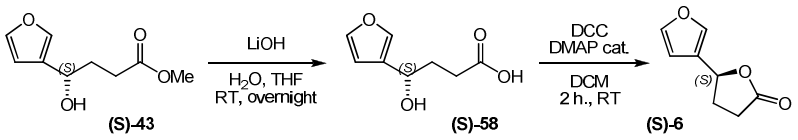
MS (+APCI):

(*m/z*) = 153 (45, $[MH]^+$), 135 (10, $[M-H_2O]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

2920 w, 1769 s, 1504 w, 1329 w, 1180 m, 1157 m, 1138 m, 1016 m, 978 w, 918 m, 874 m, 798 m.

7.2.3.10.b Asymmetric synthesis of 5-(furan-3-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (S)-6



In a 25 ml round bottomed flask were introduced 173 mg of the crude methyl 4-(furan-3-yl)-4-hydroxybutanoate **(*S*)-43** (0.94 mmol, 1 eq., 83 % ee) and 10 ml of tetrahydrofuran. At 0°C, 45 mg of lithium hydroxide (1.88 mmol, 2 eq.) dissolved in 10 ml of water were added dropwise, and the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. At that time, tetrahydrofuran was removed under reduced pressure and 10 ml of water were added. The aqueous phase was washed with 10 ml of ethyl acetate. The organic layer was then extracted twice with 10 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.). The aqueous layers were collected and the *p*H was adjusted to 3 with a 1M $KHSO_4$ solution before extraction with 4 x 5 ml of ethyl acetate. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under *vacuo* to afford 123 mg of a white solid **(*S*)-58**. The latter (0.72 mmol, 1 eq.) was then placed in a 10 ml round bottomed flask and dissolved in 4 ml of dichloromethane. 9 mg of dimethylaminopyridine (0.07 mmol, 0.1 eq.) and 164 mg of dicyclohexylcarbodiimide (0.79 mmol, 1.1 eq.) dissolved in 4 ml of dichloromethane were added at room temperature. The solution was allowed to stir during 2 hours. After that time, 6 mg of oxalic acid (0.07 mmol, 0.1 eq.) were added, and the solvents were removed under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in 5 ml of diethyl ether and

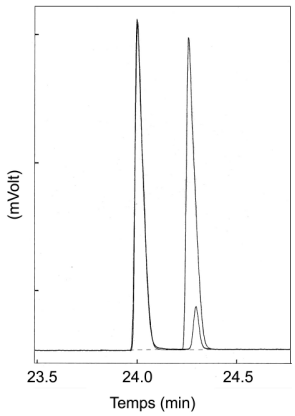
filtered off through a pad of celite. The solvents were removed under *vacuo* and the product was purified by column chromatography on silica gel (EP/AcOEt 2:1) affords 105 mg of the pure lactone **(*S*)-6**. Yield (2 steps) = 73 %, ee = 83 %, determined by chiral GC (VARIAN capillary column CP-Chirasil-Dex CB).

Analysis: for ^{1}HNMR, ^{13}CNMR, MS, IR, see 7.2.3.10.a

$[\alpha]_D$:

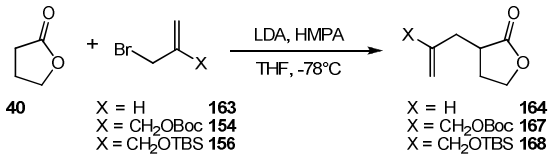
+ 28.4 (c 10.3 g/l, $CHCl_3$, 20°C)

GC: Zoom of chromatogram (racemic and optically enriched furyl-lactone **6**)



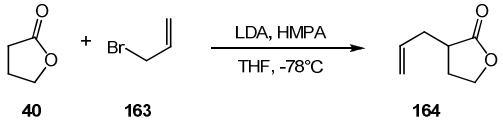
7.2.4 Allylation of lactones

7.2.4.1 General Procedure



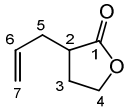
In a round bottomed flask were introduced tetrahydrofuran and diisopropylamine (1.05 eq.). At -78°C, *n*-butyl lithium (1.6M, 1.05 eq.) was added dropwise. The solution was warmed at 0°C during 30 minutes and cooled at -78°C. γ-butyrolactone (1 eq.) was then added dropwise, and after 1 hour at this temperature, hexamethylphosphoramide (1.1 eq.) was added dropwise. The solution was allowed to stir 15 minutes more, and the allyl bromide (1 eq.) was added in one portion at the same temperature. After 1h30 at -78 °C, the solution was stirred 14 hours more at room temperature. Then water was poured on the reaction mixture and the aqueous phase is extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic phases are dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

7.2.4.1.1 Synthesis of 3-allyldihydrofuran-2(3H)-one 164



40 **163** **164**

Starting from 10 ml of γ-butyrolactone **40** (131.1 mmol, 1 eq.) and 11,3 ml of allyl bromide **163** (131.1 mmol, 1 eq.) in 130 ml of tetrahydrofuran, 11.0 g (87.5 mmol) of a colourless oil were recovered after filtration on silica gel. Yield = 67 %.



CAS: 10491-63-1

Formula: $C_7H_{10}O_2$

M.W.: 126.15

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.85-5.72 (m, 1H, **6**), 5.17-5.09 (m, 2H, **7**), 4.33 (dt, J=3Hz, 9Hz, 1H, **4a**), 4.19 (dt, J=7Hz, 9Hz, 1H, **4b**), 2.70-2.57 (m, 2H, **2, 3a**), 2.42-2.21 (m, 2H, **3b, 5a**), 2.06-1.93 (m, 1H, **5b**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 178.8 (C1), 134.3 (C6), 117.7 (C7), 66.5 (C4), 38.8 (C2), 34.3 (C5), 27.7 (C3).

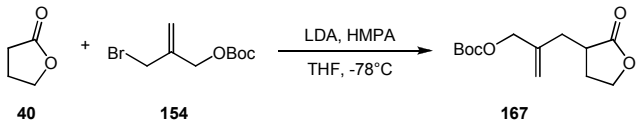
MS (+APCI):

(*m/z*) = 127 (100, $[MH]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

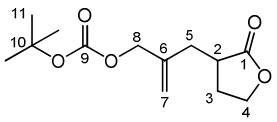
2981 w, 2912 w, 1759 s, 1641 w, 1373 m, 1213 m, 1163 s, 1020 s, 954 m, 916 s.

7.2.4.1.2 Synthesis of tert-butyl 2-((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)allyl carbonate 167



40 **154** **167**

Starting from 304 µl of γ-butyrolactone **40** (3.98 mmol, 1 eq.) and 1 g of 2-(bromomethyl)allyl *tert*-butyl carbonate **154** (3.98 mmol, 1 eq.) in 4 ml of tetrahydrofuran, 697 mg (2.72 mmol) of a colourless oil were recovered after purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 6:4). Yield = 68 %.



CAS: -

Formula: $C_{13}H_{20}O_5$

M.W.: 256.29

Chapitre 7

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.18 (s, 1H, **7a**), 5.03 (s, 1H, **7b**), 4.52 (s, 2H, **8**), 4.36 (dt, J=3Hz, 9Hz, 1H, **4a**), 4.21 (dt, J=7Hz, 9Hz, 1H, **4b**), 2.79-2.72 (m, 2H, **2, 5a**), 2.46-2.38 (m, 1H, **5b**), 2.21-2.12 (m, 1H, **3a**), 2.03-1.92 (m, 1H, **3b**), 1.49 (s, 9H, **11**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 178.7 (C1), 153 .2 (C9), 140.6 (C6), 115.2 (C7), 82.4 (C10), 68.7 (C8 or C4), 66.5 (C8 or C4), 37.8 (C2), 34.1 (C5), 28.6 (C3), 27.7 (C11).

MS (+APCI):

(*m/z*) = 139 (100, $[M\text{-}OBoc]^+$).

HRMS (+FAB)

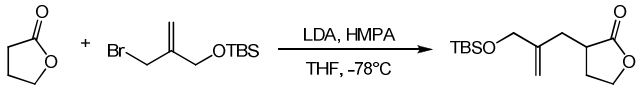
Calculated for $[MH]^+$ ($C_{13}H_{20}O_5SiNa$) : 279.1208

Measured: 279.1215

IR (film, cm^{-1}):

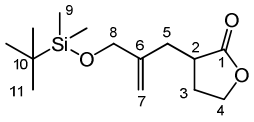
2980 m, 2935 w, 1767 s, 1738 s, 1653 w, 1456 m, 1394 m, 1369 s, 1275 s, 1252 s, 1146 s, 1093 s, 1022 s, 960 m, 916 m, 852 s, 793 s.

7.2.4.1.3 Synthesis of 3-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy))-ethyl)allyl)dihydrofuran-2(3H)-one 168



40 **156** **168**

Starting from 345 µl of γ-butyrolactone **40** (4.52 mmol, 1 eq.) and 1.2 g of (2-(bromomethyl)allyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane **156** (4.52 mmol, 1 eq.) in 5 ml of tetrahyrofuran, 668 mg (2.45 mmol) of a colourless oil were recovered after purification by column chromatography on neutralized (3% Et_3N) silica gel (EP/Et_2O 6/4). Yield = 54 %.



CAS: -

Formula: $C_{14}H_{26}O_3Si$

M.W.: 270.44

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.14 (s, 1H, **7a**), 4.88 (s, 1H, **7b**), 4.35 (dt, J=3Hz, 9Hz, 1H, **4a**), 4.20 (dt, J=7Hz, 9Hz, 1H, **4b**), 4.09 (s, 2H, **8**), 2.83-2.66 (m, 2H, **2, 5a**), 2.44-2.34 (m, 1H, **5b**), 2.15-2.07 (m, 1H, **3a**), 2.03-1.90 (m, 1H, **3b**), 0.91 (s, 9H, **11**), 0.07 (s, 6H, **9**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 179.1 (C1), 145.3 (C6), 111.2 (C7), 66.5 (C8 or C4), 65.7 (C8 or C4), 38.0 (C2), 33.8 (C5), 28.7 (C3), 25.9 (C11), 18.3 (C10), -5.4 (C9).

MS (+APCI):

(*m/z*) = 271 (55, $[MH]^+$), 139 (100, $[M\text{-}OTBS]^+$).

HRMS (+FAB)

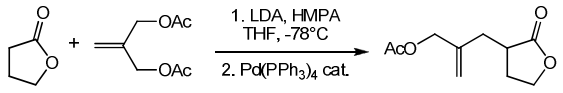
Calculated for $[MH]^+$ ($C_{14}H_{27}O_3Si$) : 271.17294

Measured: 271.17308

IR (film, cm^{-1}):

2953 m, 2928 m, 2856 m, 1770 s, 1462 m, 1372 m, 1252 s, 1203 m, 1184 m, 1149 s, 1105 s, 1080 s, 1024 s, 903 m, 835 s, 775 s.

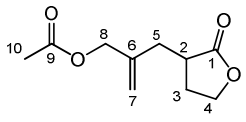
7.2.4.2 Synthesis of 2-((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)-allyl acetate 174



40 **172** **174**

In a 50 ml round bottomed flask were introduced 30 ml of tetrahydrofuran and 1.7 ml of diisopropylamine (12.2 mmol, 1.05 eq.). At -78°C, 7.6 ml of *n*-butyl lithium (1.6M, 12.2 mmol, 1.05 eq.) were added dropwise. The solution was warmed at 0°C during 30 minutes and cooled at

-78°C. 886 µl of the γ-butyrolactone **40** (11.6 mmol, 1 eq.) were then added dropwise, and after 1 hour at this temperature, 2.1 ml of hexamethylphosphoramide (12.2 mmol, 1.05 eq.) were added dropwise. The solution was allowed to stir 15 minutes more, then 2 g of 2-methylenepropane-1,3-diyl diacetate **172** (11.6 mmol, 1 eq.) and 671 mg of $Pd(PPh_3)_4$ (0.58 mmol, 0.05 eq.) were added in one portion at the same temperature. The solution was finally stirred 12 hours more at room temperature. Afterward, reaction mixture was filtered off through a pad of celite and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 2:8) affords 420 mg of the pure product **174** as a colourless oil. Yield = 18 %.



CAS: -

Formula: $C_{10}H_{14}O_4$

M.W.: 198.22

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.15 (s, 1H, **7a**), 5.02 (s, 1H, **7b**), 4.54 (s, 2H, **8**), 4.37-4.33 (m, 1H, **4a**), 4.20 (dt, J=7Hz, 10Hz, 1H, **4b**), 2.82-2.70 (m, 2H, **2, 5a**), 2.52-2.15 (m, 1H, **5b, 3**), 2.09 (s, 3H, **10**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 178.7 (C1), 170.6 (C9), 140.8 (C6), 115.1 (C7), 66.5 (C8 or C4), 66.3 (C8 or C4), 37.8 (C2), 34.2 (C5), 28.6 (C3), 20.9 (C10).

MS (+APCI):

(*m/z*) = 199 (70, $[MH]^+$), 139 (90, $[M\text{-}CO_2Me]^+$).

HRMS (+FAB)

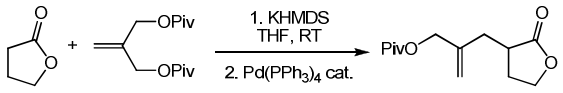
Calculated for $[MH]^+$ ($C_{10}H_{14}O_4Na$) : 221.0790

Measured: 221.07843

IR (film, cm^{-1}):

2918 w, 1763 s, 1736 s, 1653 w, 1437 m, 1373 s, 1221 s, 1151 s, 1020 s, 960 m, 912 m.

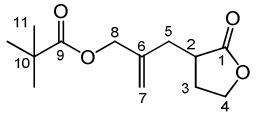
7.2.4.3 Synthesis of 2-((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)-allyl pivalate 175



40 **173** **175**

In a 50 ml round bottomed flask were introduced 33 ml of tetrahydrofuran and 1 ml of γ-butyrolactone **40** (13.1 mmol, 1 eq.). At room temperature, 2.88 g of KHMDS were added. After 1 hour, 3.36 g of 2-methylenepropane-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) **173** (13.1 mmol, 1

eq.) and 758 mg of $Pd(PPh_3)_4$ (0.66 mmol, 0.05 eq.) were added in one portion at the same temperature. The solution was allowed to stir 12 hours more. Afterward, reaction mixture was filtered off through a pad of celite and silica gel, and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 4:6) affords 535 mg of the pure product **175** as a colourless oil. Yield = 17 %.



CAS: -

Formula: $C_{13}H_{20}O_4$

M.W.: 240.30

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.13 (s, 1H, **7a**), 5.01 (s, 1H, **7b**), 4.54 (s, 2H, **8**), 4.37 (dt, J=3Hz, 9Hz, 1H, **4a**), 4.21 (dt, J=7Hz, 9Hz, 1H, **4b**), 2.78-2.72 (m, 2H, **2, 5a**), 2.41-2.38 (m, 1H, **5b**), 2.18-2.10 (m, 1H, **3a**), 1.99-1.92 (m, 1H, **3b**), 1.23 (s, 9H, **11**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 178.7 (C1 or C9), 178.1 (C1 or C9), 141.1 (C6), 114.3 (C7), 66.5 (C8 or C4), 66.0 (C8 or C4), 38.9 (C10), 37.8 (C2), 34.3 (C5), 28.7 (C3), 27.2 (C11).

MS (+APCI):

(*m/z*) = 241 (15, $[MH]^+$), 139 (100, $[M\text{-}OPiv]^+$).

HRMS (+FAB)

Calculated for $[MH]^+$ ($C_{13}H_{20}O_4Na$) : 263.1259

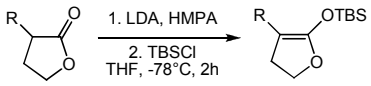
Measured: 263.1262

IR (film, cm^{-1}):

2974 m, 2935 w, 2910 w, 2874 w, 1767 s, 1728 s, 1655 w, 1481 m, 1458 m, 1396 w, 1373 m, 1282 m, 1144 s, 1024 s, 962 m, 910 m, 843 w, 769 w.

7.2.5 Synthesis of silyl ketene acetals

7.2.5.1 General Procedure

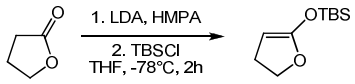


R = H	**40**	R = H	**143**
R = $CH_2CH{=}CH_2$	**164**	R = $CH_2CH{=}CH_2$	**165**
R = $CH_2(C{=}CH_2)CH_2OBoc$	**167**	R = $CH_2(C{=}CH_2)CH_2OBoc$	**169**
R = $CH_2(C{=}CH_2)CH_2OTBS$	**168**	R = $CH_2(C{=}CH_2)CH_2OTBS$	**170**

In a round bottomed flask were introduced tetrahydrofuran and diisopropylamine (1.015 eq.). At -78°C, *n*-butyl lithium (1.6M, 1.015 eq.) was added dropwise. The solution was warmed at 0°C during 30 minutes and cooled at -78°C. γ-butyrolactone (1 eq.) was then added dropwise, and after 1 hour at this temperature, hexamethylphosphoramide (0.62 eq.) was added dropwise. The solution was then allowed to stir 15 minutes more, and the chloro-*tert*-butyldimethylsilane (1.03 eq.) dissolved in a minimum of pentane was added in one portion at the same temperature. After 2 hours at -78 °C, the solution was diluted with pentane and water was

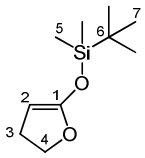
poured on the reaction mixture. The aqueous phase was extracted 3 times with pentane. The combined organic phases were washed with brine and dried over Na_2SO_4. The solvents were removed under reduced pressure to give the silyl ketene acetal. To prevent rapid degradation the product has to be use quickly.

7.2.5.1.1 Synthesis of tert-butyl(4,5-dihydrofuran-2-yloxy)dimethylsilane 143



40 **143**

Starting from 10 ml of γ-butyrolactone **40** (130 mmol, 1 eq.) in 130 ml of tetrahydrofuran, 26.0 g of a colourless oil were recovered without further purification. Yield = quantitative.



CAS: 84784-59-8

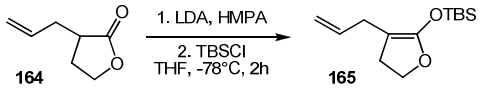
Formula: $C_{10}H_{20}O_2Si$

M.W.: 200.35

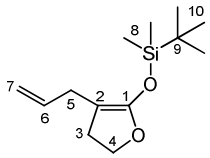
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$ on $CaCO_3$):

δ (ppm) = 4.29 (t, J=9Hz, 2H, **4**), 3.69 (t, J=2Hz, 1H, **2**), 2.62 (dt, J=2Hz, 9Hz, 2H, **3**), 0.94 (s, 9H, **7**), 0.20 (s, 6H, **5**).

7.2.5.1.2 Synthesis of (3-allyl-4,5-dihydrofuran-2-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane 165



Starting from 5g of 3-allyldihydrofuran-2(3H)-one **164** (39.6 mmol, 1 eq.) in 40 ml of tetrahydrofuran, 7.24 g of a colourless oil were recovered after distillation (10 mm Hg, 73-76°C). Yield = 76 %.



CAS: -

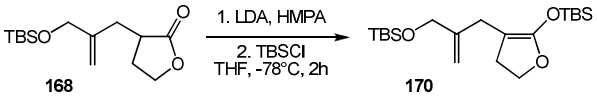
Formula: $C_{13}H_{24}O_2Si$

M.W.: 240.41

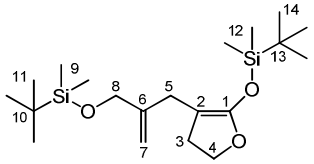
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$ on $CaCO_3$):

δ (ppm) = 5.82-5.69 (m, 1H, **6**), 5.05-4.92 (m, 2H, **7**), 4.20 (t, J=9Hz, 2H, **4**), 2.72 (d, J=6Hz, 2H, **5**), 2.51 (t, J=9Hz, 2H, **3**), 0.94 (s, 9H, **10**), 0.17 (s, 6H, **8**).

7.2.5.1.3 Synthesis of tert-butyl(2-((2-(tert-butyldimethyl-silyloxy)-4,5-dihydrofuran-3-yl)methyl)allyloxy)dimethyl-silane 170



Starting from 500 mg of 3-(2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-methyl)allyl)dihydrofuran-2(3H)-one **168** (1.85 mmol, 1 eq.) in 2 ml of tetrahydrofuran, 710 mg of a colourless oil were recovered without further purification. Yield = quantitative.



CAS: -

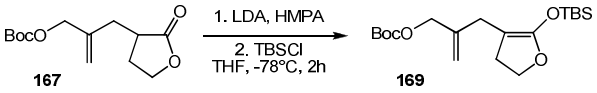
Formula: $C_{20}H_{40}O_3Si_2$

M.W.: 384.70

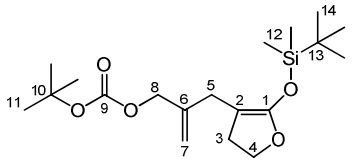
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$ on $CaCO_3$):

δ (ppm) = 5.03 (m, 1H, **7a**), 4.81 (m, 1H, **7b**), 4.19 (t, J=9Hz, 2H, **4**), 4.05 (s, 2H, **8**), 2.67 (s, 2H, **5**), 2.48 (t, J=9Hz, 2H, **3**), 0.93 (s, 9H, **11** or **14**), 0.91 (s, 9H, **11** or **14**), 0.17 (s, 6H, **12**), 0.06 (s, 6H, **9**) .

7.2.5.1.4 Synthesis of tert-butyl 2-((2-(tert-butyldimethyl-silyloxy)-4,5-dihydrofuran-3-yl)methyl)allyl carbonate 169



Starting from 586 mg of *tert*-butyl 2-((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)allyl carbonate **167** (2.29 mmol, 1 eq.) in 3 ml of tetrahydrofuran, 749 mg of a colourless oil were recovered without further purification. Yield = 88 %.



CAS: -

Formula: $C_{19}H_{34}O_5Si$

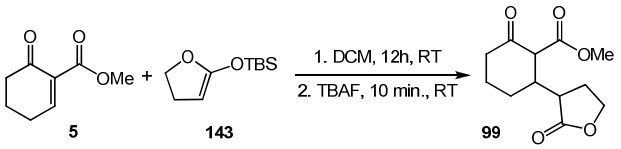
M.W.: 384.70

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$ on $CaCO_3$):

δ (ppm) = 5.03 (m, 1H, **7a**), 4.94 (m, 1H, **7b**), 4.47 (s, 2H, **8**), 4.20 (t, J=9Hz, 2H, **4**), 2.75 (s, 2H, **5**), 2.48 (t, J=9Hz, 2H, **3**), 1.48 (s, 9H, **11**), 0.93 (s, 9H, **14**), 0.17 (s, 6H, **12**).

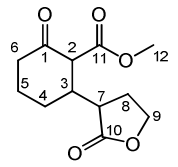
7.2.6 Michael Addition

7.2.6.1 Synthesis of methyl 2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate 99



5 **143** **99**

In 500 ml round bottomed flask containing 450 ml of dichloromethane were added 7.43 g of freshly synthesised methyl 6-oxocyclohex-1-enecarboxylate **5** (48.2 mmol, 1 eq.) and 11.6 g of *tert*-butyl(4,5-dihydrofuran-2-yloxy)dimethylsilane **143** (57.8 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred during 12 hours at room temperature after what 57.7 ml of TBAF (1M in THF, 57.7 mmol, 1.2 eq.) were added. After 15 minutes, the solution was poured on 500 ml of a 1M HCl solution and the aqueous phase was extracted three times with 100 ml of dichloromethane. Then, the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 1:3) affords 8.09 g of the pure product **99** as a colourless oil. (*N.B.*: enol form can be present in small amount). Yield = 70 %.



CAS: -

Formula: $C_{12}H_{16}O_5$

M.W.: 240.25

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 12.52 (s, 0.04H, **enol H**), 4.37-4.30 (m, 1H, **9a**), 4.23-4.13 (m, 1H, **9b**), 3.77 (s, 3H, **12**), 3.71 (s, 0.1H, **12** (enol form)), 2.65-1.67 (m, 11H, **2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 205.4 (C1), 177.2 (C10), 170.3 (C11), 66.4 (C9), 60.1 (C2), 52.3 (C7), 41.1 (C6), 40.9 (C12), 32.4 (C3), 26.7 (C4, C5 or C8), 24.7 (C4, C5 or C8), 24.5 (C4, C5 or C8).

MS (EI):

(*m/z*) = 241 (45, $[MH]^+$), 209 (100, $[M\text{-}OMe]^+$).

HRMS (EI)

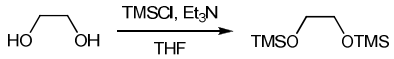
Calculated for $[M]^{\cdot+}$ ($C_{12}H_{16}O_5$) : 240.09922

Measured: 240.09981

IR (film, cm^{-1}):

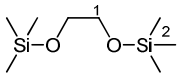
2951 m, 2870 w, 1755 s, 1738 s, 1709 s, 1647 m, 1612 m, 1437 s, 1377 m, 1362 m, 1327 m, 1257 s, 1240 s, 1221 s, 1151 s, 1105 m, 1020 s, 991 m, 941 m, 918 m, 831 m, 735 s.

7.2.6.2 Synthesis of 2,2,7,7-tetramethyl-3,6-dioxa-2,7-disilaoctane 207



206 **207**

In a 500 ml round bottomed flask were added, at 0°C and under vigorous stirring, 350 ml of tetrahydrofuran, 8.98 ml of ethylene glycol **206** (161 mmol, 1 eq.), 45 ml of chlorotrimethylsilane (354 mmol, 2.2 eq.) and 67.5 ml of triethylamine (484 mmol, 3 eq.). Immediately a white precipitate was formed. Stirring was maintained during 15 minutes and the reaction mixture was filtered off through a pad of celite. The solvents were removed under reduced pressure to give 31.9 g of the pure product **207** as a colourless oil. Yield = 96%.



CAS: 7381-30-8

Formula: $C_8H_{22}O_2Si_2$

M.W.: 206.43

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 3.64 (s, 4H, **1**), 0.12 (s, 18H, **2**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 63.9 (C1), -0.4 (C2).

MS (EI):

(*m/z*) = 267 (35, $[MH]^+$).

IR (film, cm^{-1}):

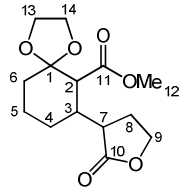
2957 m, 2923 w, 2901 w, 2868 w, 1296 w, 1250 s, 1144 s, 1094 s, 953 s, 831 s, 746 s.

7.2.6.3 Synthesis of methyl 7-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-6-carboxylate 208

99 **208**

In a 25 round bottomed flask fitted with a Dean-Stark apparatus were introduced 14 ml of toluene, 3.16 g of methyl 2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate **99** (13.1 mmol, 1 eq.), 1.2 ml of ethylene glycol (21.0 mmol, 1.6 eq.) and 113 mg of *para*-toluenesulfonic acid (0.66 mmol, 0.05 eq.). The reaction mixture was

heated at toluene reflux during 24 hours and the water produced during the reaction was withdrawn. Then, toluene was evaporated under reduced pressure, and the crude was diluted with 10 ml of diethyl ether. The organic phase was washed twice with 25 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.) and twice with 25 ml of brine. The aqueous layers were collected and extracted twice with 25 ml of diethyl ether. The organic phases were then gathered, dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 1:2) affords 1.91 g of the pure product **208** as a white solid. Yield = 51 %.



CAS: -

Formula: $C_{14}H_{20}O_6$

M.W.: 284.31

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 4.28 (dt, J=3Hz, 9Hz, 1H, **9a**), 4.15 (q, J=9Hz, 1H, **9b**), 3.90-3.80 (m, 4H, **13, 14**), 3.70 (s, 3H, **12**), 3.29 (d, J=12Hz, 1H, **2**), 2.55 (dt, J=3Hz, 10Hz, 1H, **7**), 2.39-2.28 (m, 2H, **8a**, **3**), 2.21-2.07 (m, 1H, **8b**), 1.8-1.25 (m, 6H, **4, 5, 6**)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 177.3 (C10), 172.3 (C11), 109.1 (C1), 66.4 (C9), 64.9 (C13 or C14), 64.7 (C13 or C14), 53.1 (C2), 51.9 (C12), 41.0 (C7), 38.3 (C3), 35.3 (C6), 26.7 (C8, C5 or C4), 24.5 (C8, C5 or C4), 21.8 (C8, C5 or C4).

MS (EI):

(*m/z*) = 285 (25, $[MH]^+$), 253 (100, $[M\text{-}OMe]^+$).

HRMS (EI)

Calculated for $[MNa]^+$ ($C_{14}H_{20}O_6Na$) : 307.1158

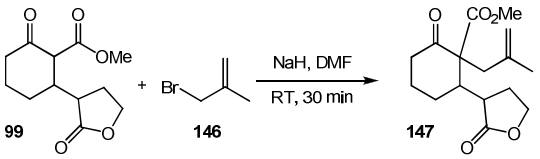
Measured: 307.1146

IR (film, cm^{-1}):

2947 m, 2891 w, 1759 s, 1728 s, 1435 m, 1369 s, 1323 w, 1284 w, 1240 m, 1225 m, 1153 s, 1078 s, 1024 s, 951 s, 931 s, 810 m, 733 s.

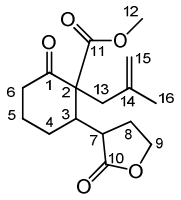
7.2.7 β-cetoester allylation

7.2.7.1 Synthesis of methyl 1-(2-methylallyl)-2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate 147



In a 25 ml round bottomed flask were introduced 57 mg of sodium hydride (60%, 1.43 mmol, 1 eq.). After two washings with petroleum ether, 6 ml of dimethylformamide were added, followed by 344 mg of methyl 2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate **99** (1.43 mmol, 1 eq.) dissolved in 2 ml of dimethylformamide. After 30 minutes and at room temperature, 217 µl of 3-bromo-2-methylprop-1-ene **146** (2.15 mmol, 1.5 eq.) dissolved in 8 ml of dimethylformamide were added dropwise. The reaction mixture was stirred 30 minutes more, and poured in 15 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.). The aqueous phase was extracted twice with 10 ml of diethyl ether, and the crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 1:5) to afford 108 mg of the desired product **147** as a white solid. Yield = 26 %.

Recrystallisation in methanol-hexane gives mono-crystals suitable for X-ray diffraction.



CAS: -

Formula: $C_{16}H_{22}O_5$

M.W.: 294.34

Chapitre 7

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 4.88 (s, 1H, **15a**), 4.76 (s, 1H, **15b**), 4.29 (td, J=2Hz, 9Hz, 1H, **9a**), 4.14 (ddd, J=6Hz, 9Hz, 11Hz, 1H, **9b**), 3.75 (s, 3H, **12**), 3.20 (d, J=15Hz, 1H, **13a**), 2.98 (dd, J=9Hz, 12Hz, 1H, **7**), 2.90-2.84 (m, 1H, **6a**), 2.84 (d, J= 15Hz, 1H, **13b**), 2.64-2.56 (m, 1H, **6b**), 2.38-2.29 (m, 1H, **8a**), 2.24 (qd, J=3Hz, 13 Hz, **4a** or **5a**), 2.29-2.17 (m, 3H, **8b, 4a** or **5a, 3**), 1.68-1.61 (m, 1H, **4b** or **5b**), 1.57 (ddd, J=4Hz, 5Hz, 13Hz, 1H, **4b** or **5b**), 1.48 (s, 3H, **16**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 207.2 (C1), 175.9 (C10), 170.9 (C11), 141.8 (C14), 116.6 (C15), 65.9 (C9), 61.6 (C2), 53.0 (C12), 41.7 (C3), 40.1 (C6), 39.0 (C13), 38.6 (C7), 29.5 (C8), 24.1 (C16), 23.1 (C4 or C5), 21.7 (C4 or C5).

MS (EI):

(*m/z*) = 295 (15, $[MH]^+$).

HRMS (ES+)

Calculated for $[MNa]^+$ ($C_{16}H_{22}O_5Na$) : 317.1365

Measured: 317.1350

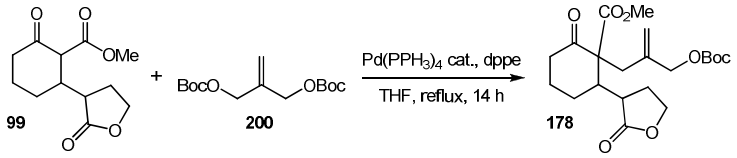
IR (film, cm^{-1}):

2951 m, 2922 m, 1769 s, 1734 s, 1705 s, 1647w, 1450 w, 1433 w, 1377 m, 1223 s, 1203 m, 1186 m, 1149 m, 1103 w, 1032 m, 908 m.

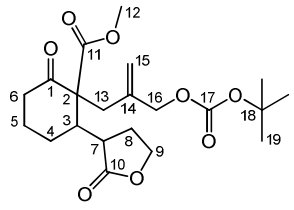
X-ray:

see point 7.3

7.2.7.2 Synthesis of methyl 1-(2-((tert-butoxycarbonyloxy)-methyl)allyl)-2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate 178



In a 25 ml round bottomed flask fitted with a reflux condenser were introduced 20 ml of tetrahydrofuran, 126 mg of $Pd(PPh_3)_4$ (0.10 mmol, 0.05 eq.) and 21 mg of 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (0.052 mmol, 0.025 eq.). After 5 minutes, 500 mg of methyl 2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate **99** (2.08 mmol, 1 eq.) and 600 mg of *tert*-butyl 2-methylenepropane-1,3-diyl dicarbonate **200** (2.08 mmol, 1 eq.) were added and the solution was heated at gentle reflux during 14 hours. After this time, the reaction mixture was filtered off through a pad of celite, and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 1:3) affords 231 mg of the desired product **178** as a colourless oil and also 164 mg of the bridged bicycle product **205** resulting from a second π-allylpalladium addition. Yield = 25 % (mono-addition) and 27 % (bridged bicycle).



CAS: -

Formula: $C_{21}H_{30}O_8$

M.W.: 410.46

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.24 (s, 1H, **15a**), 5.00 (s, 1H, **15b**), 4.33-4.09 (m, 4H, **9, 16**), 3.76 (s, 3H, **12**), 3.25 (d, J=15Hz, 1H, **13a**), 3.00 (dd, J=9Hz, 12Hz, 1H, **7**), 2.94-2.82 (m, 2H, **6a, 13b**), 2.54-2.63 (m, 1H, **6b**), 2.51-1.96 (m, 5H, **3, 4a, 5a, 8**), 1.58-1.87 (m, 2H, **4b**, **5b**), 1.47 (s, 9H, **19**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 207.2 (C1), 175.9 (C10), 170.8 (C11), 152.8 (C17), 139.9 (C14), 119.3 (C15), 82.3 (C18), 69.7 (C16), 66.0 (C9), 62.2 (C2), 53.1 (C12), 41.8 (C3), 40.4 (C6), 38.6 (C7), 35.6 (C13), 29.4 (C8), 27.7 (C19), 22.6 (C4 or C5), 21.8 (C4 or C5).

MS (EI):

(*m/z*) = 411 (15, $[MH]^+$), 355 (95, $[MH\text{-}t\text{Bu}]^+$), 293 (100, $[M\text{-}OBoc]^+$).

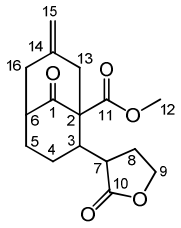
HRMS (ES+)

Calculated for $[MNa]^+$ ($C_{21}H_{30}O_8Na$) : 433.1838

Measured: 433.1829

IR (film, cm^{-1}):

2980 m, 2955 m, 1769 s, 1732 s, 1705 s, 1645 w, 1456 m, 1433 m, 1394 w, 1369 s, 1271 s, 1252 s, 1221 s, 1203 m, 1151 s, 1103 s, 1057 w, 1030 s, 978 m, 953 m, 918 m, 903 m, 862 s, 793 s, 735 s.



CAS: -

Formula: $C_{16}H_{20}O_5$

M.W.: 292.33

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.03 (s, 1H, **15a**), 4.96 (s, 1H, **15b**), 4.34-4.27 (m, 1H, **9a**), 4.16-4.08 (m, 1H, **9b**), 3.75 (s, 3H, **12**), 3.08-1.14 (m, 13H, **3, 4, 5, 6, 7, 8, 13, 16**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 213.0 (C1), 177.8 (C10), 171.3 (C11), 141.2 (C14), 115.3 (C15), 66.4 (C2), 65.9 (C9), 52.2 (C12), 46.9 (C16), 45.3 (C3, C6 or C7), 44.6 (C3, C6

or C7), 44.1 (C3, C6 or C7), 43.2 (C13), 29.6 (C4, C5 or C8), 26.5 (C4, C5 or C8), 25.3 (C4, C5 or C8).

MS (EI):

(*m/z*) = 293 (15, $[MH]^+$), 261 (100, $[M\text{-}OMe]^+$).

HRMS (ES+)

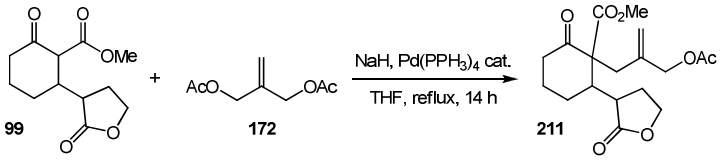
Calculated for $[MNa]^+$ ($C_{16}H_{20}O_5Na$) : 315.1208

Measured: 315.1208

IR (film, cm^{-1}):

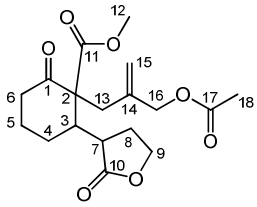
2949 m, 2868 w, 1759 s, 1732 s, 1713 s, 1647 m, 1450 m, 1435 m, 1375 m, 1230 s, 1221 s, 1165 s, 1148 s, 1107 m, 1059 m, 1026 s, 962 w, 953 m, 920 m, 901 m, 735 m.

7.2.7.3 Synthesis of methyl 1-(2-methylallyl)-2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate 211



In a 25 ml round bottomed flask fitted with a reflux condenser were introduced, at 0°C, 12 ml of tetrahydrofuran, 460 mg of methyl 2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate **99** (1.62 mmol, 1 eq.) and 65 mg of sodium hydride (60%, 1.62 mmol, 1 eq.). After 30 minutes at room

temperature, 306 mg of 2-methylenepropane-1,3-diyl diacetate **172** (1.78 mmol, 1.1 eq.) and 93 mg of $Pd(PPh_3)_4$ (0.08 mmol, 0.05 eq.) were added and the solution was heated at gentle reflux during 14 hours. After this time, the reaction mixture was filtered off through a pad of celite, and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 1:3) affords 433 mg of the pure product **211** as a colourless oil. Yield = 76 %.



CAS: -

Formula: $C_{18}H_{24}O_7$

M.W.: 352.38

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.12 (s, 1H, **15a**), 4.62 (s, 1H, **15b**), 4.39-4.09 (m, 4H, **9, 16**), 3.75 (s, 3H, **12**), 3.22 (d, J=15Hz, 1H, **13a**), 3.05-2.84 (m, 2H, **7, 6a**), 2.85 (d, J=15Hz, 1H, **13b**), 2.64-1.98 (m, 6H, **3, 6b, 8, 4a, 5a**), 2.09 (s, 3H, **19**), 1.72-1.61 (m, 2H, **4b**, **5b**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 207.2 (C1), 175.8 (C10), 170.7 (C11 or C17), 170.5 (C11 or C17), 140.0 (C14), 116.4 (C15), 66.5 (C9 or C16), 66.0 (C9 or C16), 62.2 (C2), 53.1

(C12), 42.1 (C3), 40.4 (C6), 38.6 (C7), 35.1 (C13), 29.5 (C8), 23.0 (C4 or C5), 21.9 (C4 or C5), 20.9 (C18).

MS (EI):

(*m/z*) = 353 (25, $[MH]^+$), 293 (80, $[M\text{-}OAc]^+$).

HRMS (ES+)

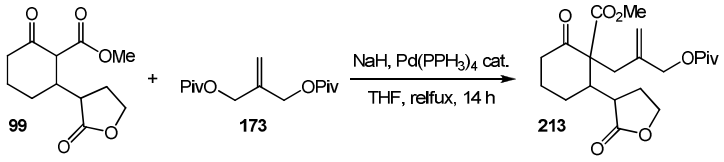
Calculated for $[MNa]^+$ ($C_{18}H_{24}O_7Na$) : 375.1420

Measured: 375.1429

IR (film, cm^{-1}):

2953 m, 2918 m, 2876 w, 1767 s, 1732 s, 1705 s, 1647 m, 1435 m, 1375 m, 1325 w, 1227 s, 1184 s, 1153 s, 1119 m, 1103 m, 1028 s, 987 w, 955 w, 908 m, 834 w, 793 w, 731 m.

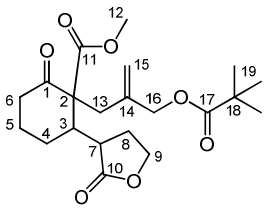
7.2.7.4 Synthesis of methyl 2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1-(2-(pivaloyloxymethyl)allyl)cyclohexanecarboxylate 213



In a 25 ml round bottomed flask were introduced 10 ml of tetrahydrofuran, 1.45 g of methyl 2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)cyclohexanecarboxylate **99** (6.04 mmol, 1 eq.) and 242 mg of sodium hydride (60%, 6.04 mmol, 1 eq.). After 30 minutes at room temperature,

2.32 mg of 2-methylenepropane-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) **173** (9.06 mmol, 1.5 eq.) and 349 mg of $Pd(PPh_3)_4$ (0.30 mmol, 0.05 eq.) were added and the solution was stirred during 14 hours at reflux. After this time, the reaction mixture was filtered off through a pad of celite, and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 4:6) affords 1.42 g of the pure product **213** as white solid. Yield = 60 %.

Recrystallisation in methanol-hexane gives mono-crystals suitable for X-ray diffraction.



CAS: -

Formula: $C_{21}H_{30}O_7$

M.W.: 394.46

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.07 (s, 1H, **15a**), 4.89 (s, 1H, **15b**), 4.33-4.25 (m, 2H, **9a, 16a**), 4.18-4.09 (m, 2H, **9b, 16b**), 3.75 (s, 3H, **12**), 3.22 (d, J=15Hz, 1H, **13a**), 2.99 (dd, J=9Hz, 12Hz, 1H, **7**), 2.92-2.85 (m, 1H, **6a**), 2.84 (d, J=15Hz, 1H, **13b**), 2.64-2.58 (m, 1H, **6b**), 2.39-1.98 (m, 5H, **3, 4a, 5a, 8**), 1.74-1.61 (m, 2H, **4b**, **5b**), 1.23 (s, 9H, **19**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 207.6 (C1), 177.9 (C10), 175.8 (C17), 170.7 (C11), 140.4 (C14), 114.9 (C15), 66.0 (C9 or C16), 65.9 (C9 or C16), 62.1 (C2), 53.1 (C12), 42.1 (C3), 40.4 (C6), 38.8 (C18), 38.7 (C7), 35.0 (C13), 29.5 (C8), 27.2 (C19), 23.1 (C4 or C5), 21.9 (C4 or C5).

MS (EI):

(*m/z*) = 395 (10, $[MH]^+$), 293 (35, $[M\text{-}OPiv]^+$), 233 (100, $[M\text{-}OPiv\text{-}CO_2Me]^+$).

HRMS (ES+)

Calculated for $[MNa]^+$ ($C_{21}H_{30}O_7Na$) : 417.1889

Measured: 417.1905

IR (film, cm^{-1}):

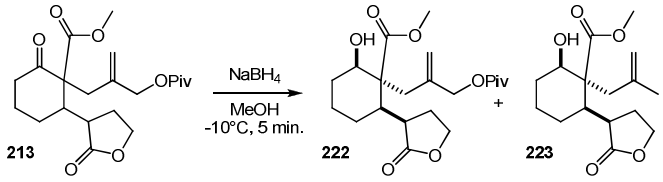
2957 m, 2874 w, 1768 s, 1728 s, 1705 s, 1647 w, 1481 m, 1462 m, 1446 m, 1433 m, 1398 w, 1367 m, 1281 m, 1217 s, 1184 s, 1144 s, 1118 m, 1103 m, 1030 s, 984 w, 906 m, 789 w, 735 w.

X-ray:

see point 7.3

7.2.8 Reduction and protection of the ketone moiety

7.2.8.1 Synthesis of methyl 2-hydroxy-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1-(2-(pivaloyloxymethyl)-allyl)cyclohexanecarboxylate 222

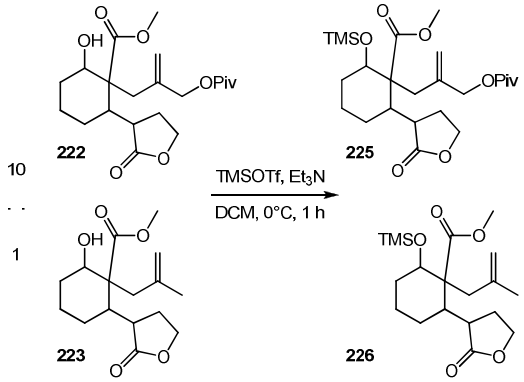


In a 25 ml round bottomed flask were introduced, at -10°C, 18 ml of methanol, 414 mg of methyl 2-oxo-6-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1-(2-(pivaloyloxymethyl)allyl)cyclohexanecarboxylate **213** (1.05 mmol, 1 eq) and 40 mg of sodium borohydride (1.05 mmol, 1 eq.). After 5 minutes at this temperature, the reaction mixture was poured on 20 ml of a 1M HCl solution, and the aqueous layer was extracted 3 times with 10 ml of diethyl ether. The organic phases were combined, dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. 414 mg of an inseparable 10:1 mixture of two products **222** and **223** were isolated. The minor product **223** results from the elimination of the pivalate moiety.

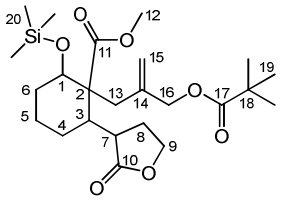
The two products will be reacted together and separated during the next step. Characterisation of the desired alcohol **222** will be made by silylation of the mixture, separation of the two compounds and deprotection of the silyl moiety.

For analysis: see point 7.2.8.3 below

7.2.8.2 Synthesis of methyl 2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1-(2-(pivaloyloxymethyl)allyl)-6-(trimethylsilyloxy)-cyclohexanecarboxylate 225



In a 5 ml round bottomed flask were introduced, at 0°C, 2 ml of dichloromethane, 414 mg of the 10:1 mixture resulting from 7.2.8.1 experiment and 218 µl of triethylamine (1.57 mmol, 1.5 eq.). 283 µl of trimethylsilyl triflate (1.57 mmol, 1.5 eq.) were then added dropwise and the reaction mixture was stirred during 1 hour at the same temperature. After this time, the solution was poured on 5 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.) and extracted 3 times with 5 ml of dichloromethane. The organic phases were combined, dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on neutralized (3% Et_3N) silica gel (EP/Et_2O 6:4) affords 307 mg of the pure product **225** as a colourless oil. Yield = 63 %.



CAS: -

Formula: $C_{24}H_{40}O_7Si$

M.W.: 468.66

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 50°C):

δ (ppm) = 5.20 (s, 1H, **15a**), 4.96 (s, 1H, **15b**), 4.48 (s, 2H, **16**), 4.22 (td, J=3Hz, 9Hz, 1H, **9a**), 4.07 (td, J=8Hz, 9Hz, 1H, **9b**), 3.83-3.75 (m, 1H, **1**), 3.70 (s, 3H, **12**), 3.01-2.96 (m, 1H, **7**), 2.78 (d, J=15Hz, 1H, **13a**), 2.62 (d, J=15Hz, 1H, **13b**), 2.41-2.30 (m, 1H, **6a**), 2.27-2.15 (m, 1H, **6b**), 2.11-1.97 (m, 2H, **3, 8a**), 1.87-1.74 (m, 3H, **8b, 4a, 5a**), 1.52-1.42 (m, 1H, **4b or 5b**), 1.23 (m, 10H, **4b or 5b, 19**), 0.08 (s, 9H, **20**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 50°C):

δ (ppm) = 178.0 (C10), 176.4 (C17), 173.2 (C11), 141.3 (C14), 116.3 (C15), 73.6 (C1), 67.4 (C9 or C16), 65.9 (C9 or C16), 54.9 (C2), 51.4 (C12), 42.5 (C3), 39.2 (C7), 39.0 (C18), 37.5 (C13), 31.0 (C8 or C6), 29.9 (C8 or C6), 27.4 (C19), 22.7 (C4 or C5), 21.9 (C4 or C5), 0.99 (C20).

MS (EI):

(*m/z*) = 491 (100, $[MNa]^+$).

HRMS (ES+)

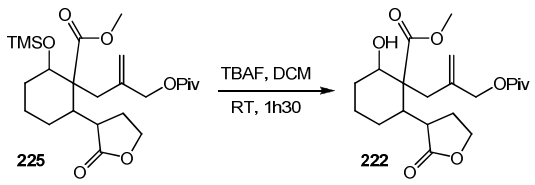
Calculated for $[MNa]^+$ ($C_{24}H_{40}O_7SiNa$) : 491.2441

Measured: 491.2437

IR (film, cm^{-1}):

2955 m, 2870 w, 1770 s, 1724 s, 1645, 1479 m, 1462 m, 1448 m, 1433 m, 1396 w, 1373 m, 1281 m, 1250 s, 1219 s, 1144 s, 1093 s, 1032 m, 999 w, 956 w, 908 m, 839 s, 752 m.

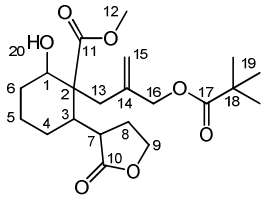
7.2.8.3 Deprotection of methyl 2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1-(2-(pivaloyloxymethyl)allyl)-6-(trimethylsilyloxy)-cyclohexanecarboxylate 225



225 222

In a 5 ml round bottomed flask were introduced 2 ml of dichloromethane, 60 mg of methyl 2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1-(2-(pivaloyloxymethyl)allyl)-6-(trimethylsilyloxy)-cyclohexanecarboxylate **225** (0.13 mmol, 1 eq.) and 190 µl of tetrabutylamonium fluoride (1M in tetrahydrofuran, 0.19 mmol, 1.5 eq.). After 1h30 at room temperature, the reaction mixture was poured on 5 ml of $NaHCO_3$ (aq. sat.) and extracted 3 times with 5 ml of dichloromethane. The organic phases were combined,

dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (EP/Et_2O 1:4) affords 47 mg of the pure product **222** as a colourless oil. Yield = 92 %.



CAS: -

Formula: $C_{21}H_{32}O_7$

M.W.: 396.47

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 5.22 (s, 1H, **15a**), 5.00 (s, 1H, **15b**), 4.58 (d, J=14Hz, 1H, **16a**), 4.51 (d, J=14Hz, 1H, **16b**), 4.28 (td, J=2Hz, 9Hz, 1H, **9a**), 4.13 (ddd, J=6Hz, 9Hz, 10Hz, 1H, **9b**), 3.72 (s, 3H, **12**), 3.58-3.54 (m, 1H, **1**), 3.19-3.14 (m, 1H, **7**), 2.85 (d, J=14Hz, 1H, **13a**), 2.57 (d, J=14Hz, 1H, **13b**), 2.34-2.22 (m, 2H, **8**), 2.19 (ddd, J=4Hz, 12Hz, 15Hz, 1H, **6a**), 2.09-2.03 (m, 1H, **6b**), 1.90-1.82 (m, 3H, **3, 4a, 5a**), 1.71-1.65 (m, 2H, **4b or 5b**), 1.23 (s, 9H, **19**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 178.5 (C10), 176.4 (C17), 174.3 (C11), 141.3 (C14), 117.0 (C15), 72.6 (C1), 67.5 (C16), 66.1 (C9), 55.2 (C2), 52.5 (C12), 43.6 (C3), 39.2 (C18), 39.1 (C7), 37.7 (C13), 34.6 (C6), 31.7 (C4), 30.3 (C8), 27.6 (C19), 23.3 (C5).

MS (+CI):

(*m/z*) = 397 (100, $[MH]^+$), 379 (10, $[MH\text{-}H_2O]^+$), 295 (75, $[M\text{-}OPiv]^+$), 277 (40, $[M\text{-}OPiv\text{-}H_2O]^+$), 263 (70, $[MH\text{-}OPiv\text{-}OMe]^+$).

HRMS (ES+)

Calculated for $[MNa]^+$ ($C_{21}H_{30}O_7Na$) : 419.2046

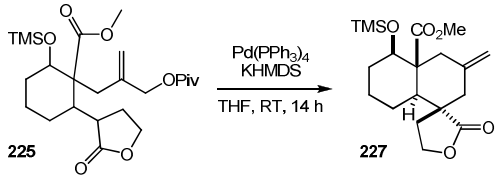
Measured: 419.2056

IR (film, cm^{-1}):

3508 b, 2957 m, 2922 s, 2852 m, 1770 s, 1716 s, 1647 w, 1481 m, 1462 m, 1435 m, 1396 w, 1375 m, 1281 m, 1219 s, 1146 s, 1066 m, 1032 m, 997 w, 955 w, 899 m.

7.2.9 Cyclisation

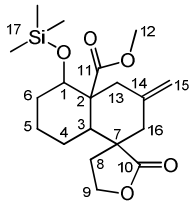
7.2.9.1 Synthesis of methyl 3'-methylene-2-oxo-5'-(trimethylsilyloxy)decahydro-2H,2'H-spiro[furan-3,1'-naphthalene]-4a'-carboxylate 227



In a 10 ml round bottomed flask were introduced 6 ml of tetrahydrofuran, 28 mg of methyl 2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1-(2-

(pivaloyloxymethyl)allyl)-6-(trimethylsilyloxy)-cyclohexanecarboxylate **225** (0.060 mmol, 1 eq.) and 69 mg of $Pd(PPh_3)_4$ (0.060 mmol, 1 eq.). After 1 hour at room temperature, 119 µl of KHMDS (0.5 M in toluene, 0.060 mmol, 1 eq.) were added dropwise, and the reaction mixture was allowed to stir during 14 hours at room temperature. After this time, the solution was filtered off through a pad of celite, and the solvents were removed under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/Et_2O 1:2) affords 19 mg of the pure product **227** as a white solid. Yield = 86 %.

Recrystallisation in methanol gives mono-crystals suitable for X-ray diffraction.



CAS: -

Formula: $C_{19}H_{30}O_5Si$

M.W.: 366.52

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 4.94 (d, J=1Hz, 1H, **15a**), 4.81 (d, J=1Hz, 1H, **15b**), 4.24 (td, J=2Hz, 9Hz, 1H, **9a**), 4.14-4.07 (m, 1H, **9b**), 3.60 (s, 3H, **12**), 3.46 (dd, J=5Hz, 11Hz, 1H, **1**), 3.24 (dd, J=1Hz, 13Hz, 1H, **13a** or **16a**), 2.31-2.19 (m, 3H, **6a** and **13** or **16**), 2.08 (qd, J=4Hz, 13Hz, 1H, **4a** or **5a**), 1.91 (dd, J=3Hz, 13Hz, 1H, **3**),

1.87-1.77 (m, 2H, **8a** and **4a** or **5a**), 174-1.67 (m, 2H, **6b** and **13b** or **16b**), 1.66-1.58 (m, 1H, **8b**), 1.48-1.39 (m, 1H, **4b** or **5b**), 1.30-1.22 (m, 1H, **4b** or **5b**), 0.09 (s, 9H, **17**).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 181.0 (C10), 173.2 (C11), 141.2 (C14), 114.0 (C15), 79.8 (C1), 65.6 (C9), 53.7 (C7), 51.4 (C12), 49.2 (C2), 46.9 (C3), 43.2 (C13 or C16), 42.8 (C13 or C16), 31.6 (C8), 27.3 (C6), 23.9 (C4 or C5), 22.8 (C4 or C5), 0.8 (C17).

MS (+APCI):

(*m/z*) = 367 (10, $[MH]^+$), 335 (15, $[M\text{-}OMe]^+$), 307 (100, $[M\text{-}CO_2Me]^+$).

HRMS (ES+)

Calculated for $[MH]^+$ ($C_{19}H_{31}O_5Si$) : 367.19408

Measured: 367.19549

IR (film, cm^{-1}):

2955 m, 2924 m, 2852 m, 1794 s, 1780 s, 1730 s, 1481 w, 1458 m, 1398 w, 1367 m, 1284 m, 1250 m, 1213 m, 1186 m, 1149 m, 1115 m, 1055 m, 1018 m, 1003 w, 939 w, 897 m, 843 s, 764 w, 750 w.

X-ray:

see point 7.3

7.3 Crystallographic and data collection parameters

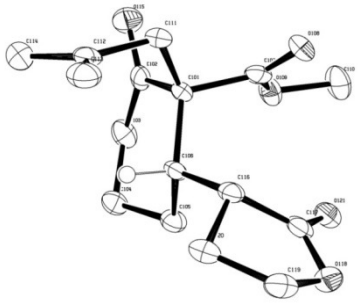


Figure 1 ORTEP diagram at 50% ellipsoid probability level of compound **147**

Empirical formula	$C_{16}H_{22}O_5$
M_r	294.34
Crystal system	orthorhombic
Space group	P bca
a/Å	11.090 (4)
b/Å	14.440 (5)
c/Å	37.730 (12)
V/Å^3	6042 (4)
Z	16
$D_{calc.}$/g.cm^{-3}	1.294
T (K)	120
λ (Å)	0.71069 (MoKα)
θ range/deg	3.02 to 22.21
No. of collected reflections	12932
No. of independent reflections (R_{int})	3625 (0.059)
No. of reflections with [I>2σ (I)]	2968
R1/wR2	0.0760/0.1726

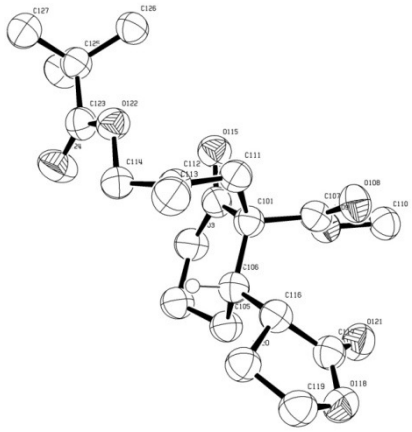


Figure 2 ORTEP diagram at 50% ellipsoid probability level of compound **213**

Empirical formula	$C_{42}H_{60}O_5$
M_r	788.90
Crystal system	triclinic
Space group	P -1
a/Å	10.256 (3)
b/Å	12.357 (4)
c/Å	17.808 (6)
V/Å^3	2041.5 (11)
Z	2
$D_{calc.}$/g.cm^{-3}	1.283
T (K)	120
λ (Å)	0.71069 (MoKα)
θ range/deg	2.94 to 26.41
No. of collected reflections	57858
No. of independent reflections (R_{int})	7777 (0.044)
No. of reflections with [I>2σ (I)]	3977
R1/wR2	0.0797/0.2233

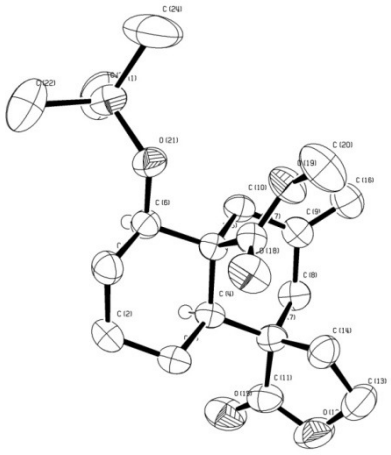


Figure 3 ORTEP diagram at 50% ellipsoid probability level of compound **227**

Empirical formula	$C_{19}H_{30}O_5Si$
M_r	366.52
Crystal system	monoclinic
Space group	P 21/c
a/Å	15.604 (2)
b/Å	9.6450 (10)
c/Å	13.939 (3)
V/Å^3	2061.4 (6)
Z	4
$D_{calc.}$/g.cm^{-3}	293
λ (Å)	0.71073 (MoKα)
θ range/deg	3.03 to 32.66
No. of collected reflections	24466
No. of independent reflections (R_{int})	7040 (0.0223)
No. of reflections with [I>2σ (I)]	N.C.
R1/wR2	0.1007/0.17