

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté des Sciences

Laboratoire de Chimie Organique et Médicinale



*Etudes de nouvelles stratégies
pour la synthèse modulaire de
polyéthers naturels.*

Dissertation présentée en vue
de l'obtention du grade de
docteur en sciences

Delhaize Cédric

Louvain-la-Neuve
19 novembre 2010

Remerciements

Au terme de ces années de doctorat, je tiens à remercier un certain nombre de personnes qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réalisation de cette thèse et fait de ce doctorat une expérience unique. J'ai eu la chance de rencontrer beaucoup de personnes extraordinaires avec lesquelles j'ai partagé des choses inoubliables, et rien que pour cet aspect, cette aventure en valait le détour.

En premier lieu, je tiens à remercier le Professeur Markó qui a eu la gentillesse de m'accueillir dans son laboratoire pour que je puisse y réaliser ces travaux de recherche. Merci pour votre enseignement, vos relectures et votre aide précieuse dans les moments difficiles.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont fait vivre le C327, que se soit par un passage furtif ou de plus longue durée, et qui ont partagé avec moi les cris de joie, les pétages de plomb, les situations surréalistes et j'en passe... : Cédric, Ben la Blonde, Raph, Greg Binot, Chris.

Je remercie également Freddi, Tom, Alain, Nuno, Flo, Pipoune, Alèch, Greg, Laeti, Coco, Fabio, Bernie, Pheph, Chanchan, Carbamath, Loup et plus particulièrement Ben, pour tout ce que vous m'avez apporté durant ces nombreuses années. La liste est beaucoup trop longue et diverse que pour pouvoir la décrire ici de manière exhaustive...

Un tout grand merci à Juliette et Chantale pour toute l'aide qu'elles ont pu me fournir durant les moments périlleux de la thèse et sans qui je serai toujours perdu dans les méandres de l'administration universitaire.

Finalement, je remercie ma famille et plus particulièrement mes parents pour m'avoir soutenu jusqu'au bout dans toutes les décisions que j'ai pu prendre qu'elles se soient révélées bonnes ou mauvaises.

Liste des abréviations et symboles

°C	degré Celsius
µg	microgramme
Ac	acétyle
acac	acétoacétonate
AE	acétate d'éthyle
AIBN	azo- <i>bis-iso</i> -butyronitrile
AL	acide de Lewis
APCI	atmospheric pressure chemical ionisation
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	aryle
AsP	aspartate
BBN	Borabicyclo[3.3.1]nonane
BINAL	2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyllithium aluminum
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-binaphtol
Bn	benzyle
BTX	brevetoxine
Bu	butyle
cat.	catalytique
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CI	chemical ionisation
Cp	cyclopentényle
CSA	camphorsulfonic acid
CTX	ciguatoxine
Cy	cyclohexyle
Da	Dalton
dba	dibenzylidèneacetone
DBU	1,8-diazacyclo[5-4-0]undéc-7-ène
DCC	1,3 dicyclohexyl carbodiimide
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	diéthyl azodicarboxylate
δ	déplacement chimique
DHP	dihydropyranne

Liste des abréviations et symboles

DIBAL	diisobutylaluminium
DIPCl	diisopinocampheylchloroborane
DIPT	di- <i>iso</i> -propyle tartrate
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMDO	diméthyldioxirane
DME	diméthoxyéthyléther
DMF	diméthylformamide
DMP	Dess-Martin periodonane
DMSO	dimethylsulfoxyde
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
DTBMP	2,6-di- tert-butyl-4-methylpyridine
DYKAT	dynamic kinetic asymmetric transformation
e.d.	excès diastéréoisomérique
e.e.	excès énantiomérique
ED50	dose effective
EE	éthoxyéthyle
EP	éther de pétrole
eq.	équivalent
Et	éthyle
<i>et al.</i>	<i>et altera</i>
FAB	fast atom bombardment
h	heure
HBTX	hémibrévétoline
HMDS	hexaméthylidisilazane
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOMO	highest occupied molecular orbital
HRMS	high resolution mass spectroscopy
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
I.M.S.C.	Intramolecular Sakurai Cyclisation
I.S.M.S.	Intramolecular Silylated Modified Sakurai
Im	imidazole
Ipc	isopinocampheyle
<i>iPr</i>	<i>iso</i> -propyle
<i>J</i>	constante de couplage
kg	kilogramme
LD50	dose létale médiane

Liste des abréviations et symboles

LDA	lithium diisopropylamide
LDBB	lithium p,p'-di-tert-butylbiphenylide
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
M.S.	mass spectrum
MABR	bis-(4-bromo-2,6-di-tert-butylphenoxy)methylaluminium
MAPH	methyl-aluminium bis(2,6-diphenylphenoxy)
mCPBA	<i>mé</i> ta-chloroperbenzoic acid
Me	méthyle
Mes	mésyle
mg	milligramme
min	minute
ml	millilitre
MM	masse molaire
mmol	millimole
MOM	méthoxyméthyle
MPM	p-methoxyphenylmethyl
MS	molecular sieve
MTB	monothiobinaphtol
NMM	N-méthylmorpholine
NOE	nuclear overhauser effect
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy
Nu	nucléophile
PCC	pyridiniumchlorochromate
Ph	phényle
Piv	pivaloyle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyle
Py	pyridine
R.N.	registry number
RCM	ring closing metathesis
RMN	résonance magnétique nucléaire
S.M.S	silyl modified sakurai
t.a.	température ambiante
TASF	tris(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate
TBAF	tétrabutylamonium fluoride

Liste des abréviations et symboles

TBAT	tetrabutylammonium difluorotriphenylsilicate
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TBS	<i>tert</i> -butyl diméthylsilyle
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidine 1-oxyl
TES	triéthylsilyle
Tf	triflate
THF	tétrahydrofurane
TIPS	tri- <i>iso</i> -propylsilyle
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
Tol	toluene
TPAP	tétrapropylamonium perruthénate
TPP	tétraphénylporphyrine
Tr	trityle
Ts	tosyle
Tyr	tyrosine
VSCC	<i>voltage-sensitive calcium</i> channel
VSSC	<i>voltage-sensitive sodium</i> channel

Résumé

Les éthers polycycliques marins constituent, sans nul doute, une des classes de composés les plus spectaculaires et les plus caractéristiques de tous ceux produits par les dinoflagellés. A l'image de la maitotoxine (Schéma 1), leur structure représente un réel challenge synthétique pour tout chimiste organicien.

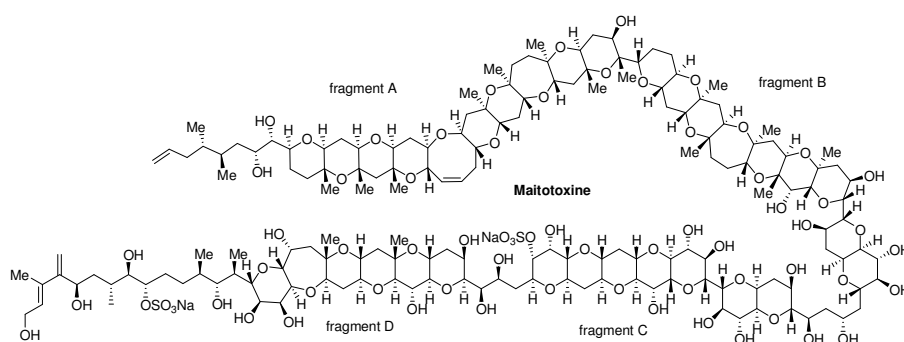


Schéma 1

Il y a quelques années, notre laboratoire a développé une méthode générale d'annélation des aldéhydes, impliquant une réaction ène suivie d'une cyclisation de Sakurai intramoléculaire (I.M.S.C.) (Schéma 2). Cette méthode a déjà permis l'accès rapide à de nombreux tétrahydropyranes et spirocétals diversement substitués, ce qui nous a tout naturellement amené à imaginer une application pour la synthèse d'éthers polycycliques.

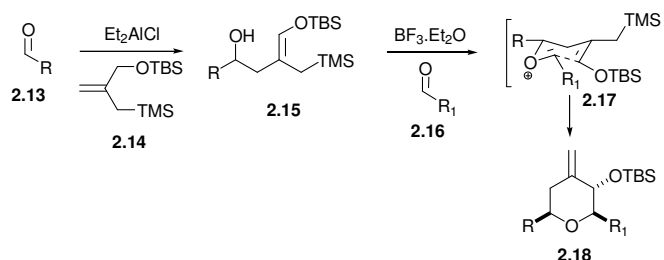


Schéma 2

Résumé

Nous proposons ici une méthodologie qui permettrait d'obtenir aisément l'assemblage de trois cycles fusionnés et dont l'étape clé implique deux réactions I.M.S.C. successives sur un composé de type dialdéhyde ou équivalent (Schéma 3).

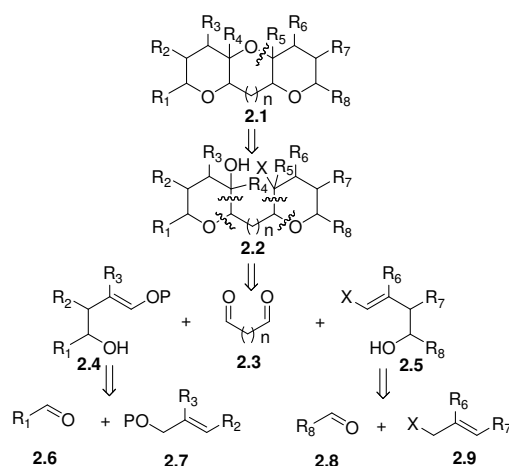


Schéma 3

Dans un premier temps, nous nous sommes focalisés sur la mise au point des conditions réactionnelles qui nous permettrait d'obtenir les bicycles pyraniques 2.2. Des différentes tentatives d'optimisation que nous avons réalisées, il s'est avéré que l'utilisation du tétraméthoxypropane comme dérivé stable du manonaldéhyde constituait un choix judicieux. En effet, les deux réactions I.M.S.C. successives entre celui-ci et l'alcool homoallylique 2.48 ont permis l'obtention du bicyclic pyranique 2.94 avec un bon rendement global.

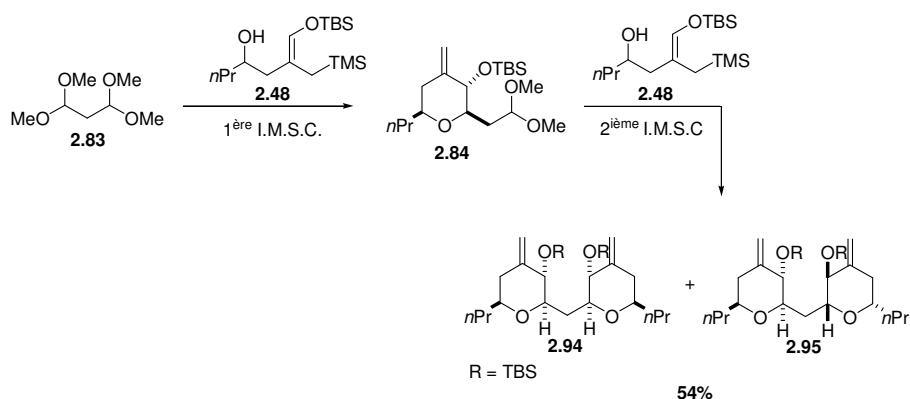


Schéma 4

Suite à ces résultats, nous nous sommes directement penchés sur la fermeture du cycle central pour donner ainsi l'accès aux tricycles attendus. Nous avons tout d'abord imaginé une fermeture par le biais d'une réaction de Tsuji-Trost qui s'est malheureusement révélée inefficace (Schéma 5).

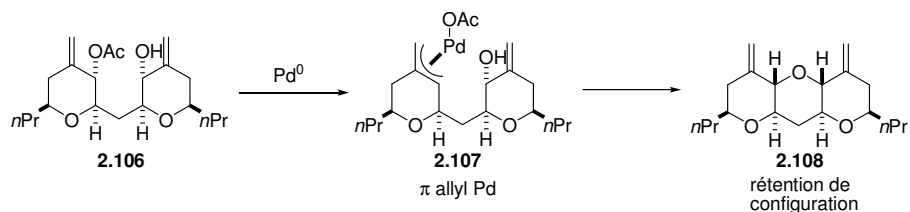


Schéma 5

Notre seconde approche a consisté en une fermeture via la réduction d'un hémicétal. Notre séquence de départ a donc été modifiée de manière à pouvoir réaliser la construction du composé hémicétal qui, après réduction au $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et Et_3SiH , nous a finalement fourni le composé tricyclique **2.238** désiré.

Résumé

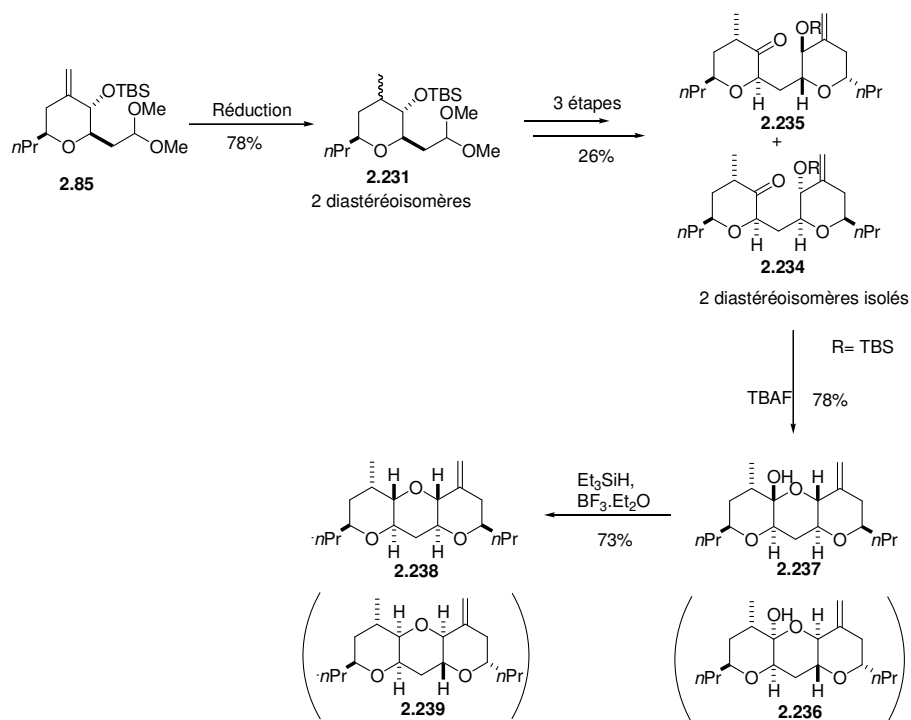


Schéma 6

Au vu des différents problèmes résultants de la formation de plusieurs diastéréoisomères au cours de cette séquence, nous nous sommes lancés dans la synthèse de l'alcool homoallylique **3.130** optiquement pur. Son utilisation permettra la construction de tricycles optiquement purs.

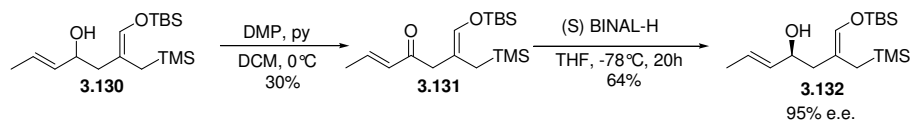
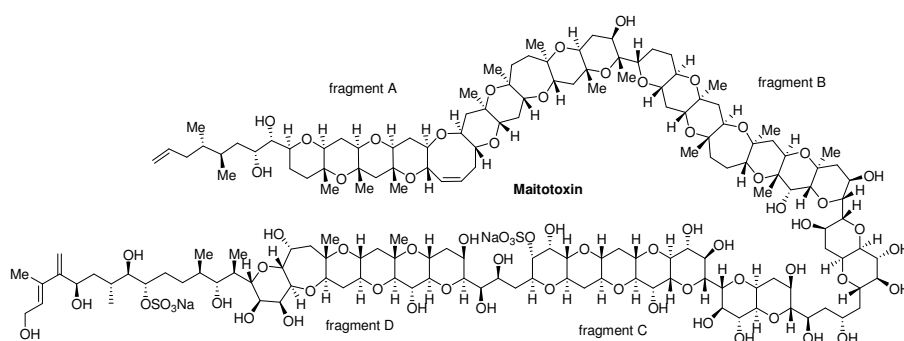


Schéma 7

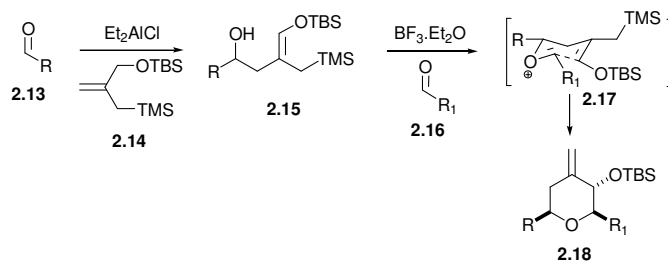
Summary

Marine polycyclic ethers belong to one of the most spectacular and characteristic families of compounds produced by dinoflagellates. As for the maitotoxin (Scheme 1), their structural layout represents a real synthetic challenge for all organic chemists.



Scheme 1

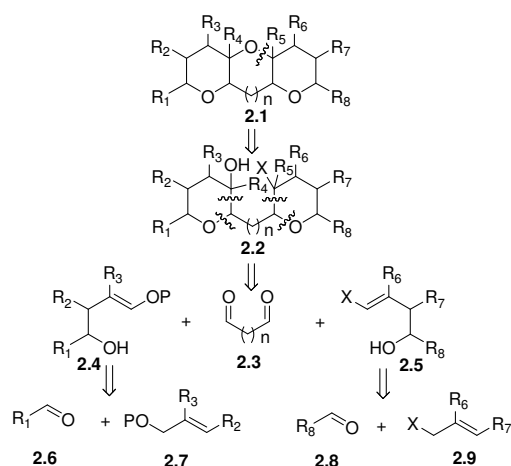
Some years ago, our laboratory developed a general method for the annelation of aldehydes, involving an ene reaction followed by an IntraMolecular Sakurai Cyclisation (I.M.S.C.) (Scheme 2). This method already allowed quick access to many substituted tetrahydropyrans and spiroketals and let us imagine an application for polycyclic ethers synthesis.



Scheme 2

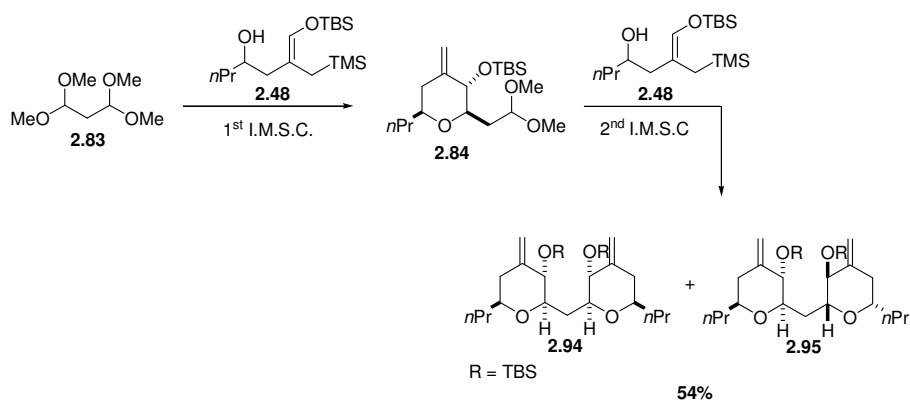
Summary

We propose here a methodology that would allow us to easily obtain the assembling of three fused cycles of which the key step involves two successive I.M.S.C. reactions on a dialdehyde or equivalent compound (Scheme 3).



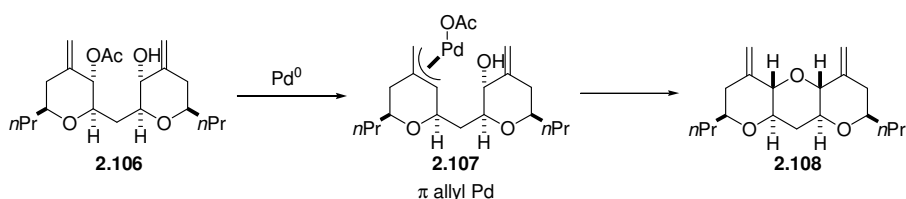
Scheme 3

We Firstly focused our attention on the development of reactions conditions that would allow us to obtain the pyranic bicycle **2.2**. After several optimisation attempts, the use of tetramethoxypropane as a stable derivative of manonaldehyde appeared to be a judicious choice. Indeed, both successive I.M.S.C. reactions between tetramethoxypropan and homoallylic alcohol **2.48** allowed us to obtain of piranic bicycle **2.94** with a good overall yield (Scheme 4).



Scheme 4

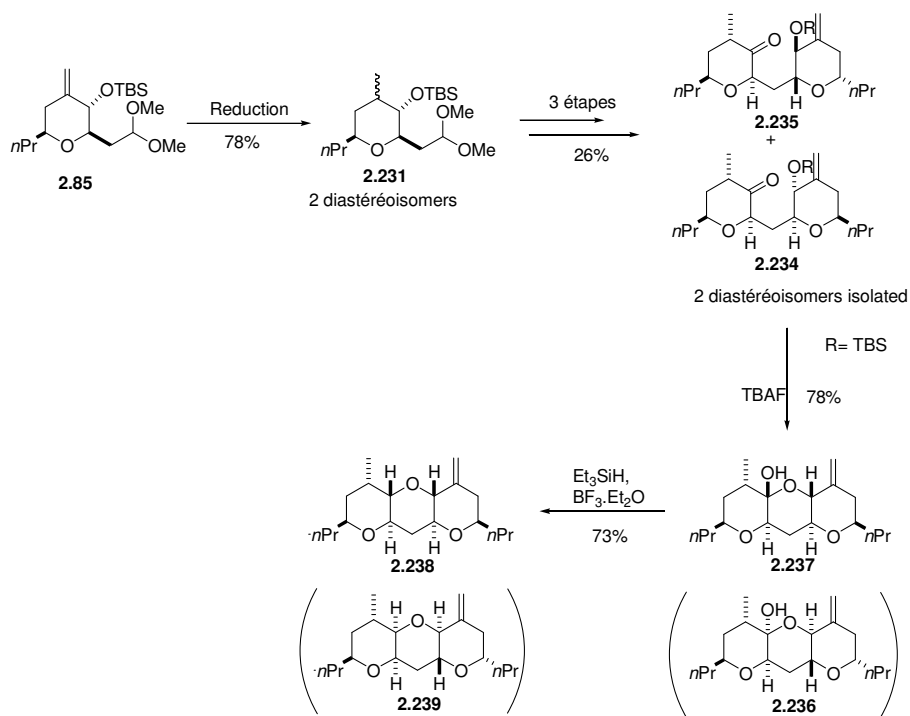
Following these results, we studied a method to trigger the central ring closure, giving this way access to the expected tricycles. We initially thought of a ring closure through a Tsuji-Trost's reaction that unfortunately turned out to be inconvenient (Scheme 5).



Scheme 5

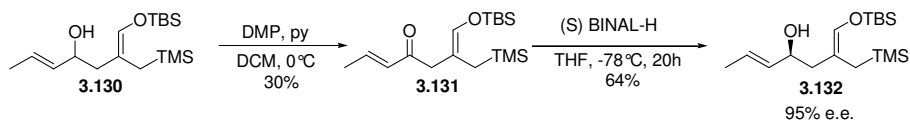
Our second approach involved the closure of the central ring through a hemiacetal compound reduction. Our starting sequence was first modified to make the building of the hemiacetal moiety possible and, after reduction with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ and Et_3SiH , gave us the expected tricyclic compound **2.239**.

Summary



Scheme 6

Considering the various problems resulting from the generation of several diastereoisomers during the sequence, we carried out the synthesis of the optically pure homoallylic alcohol **3.130**. Its use should allow the building of optically pure tricycle.



Scheme 7

Tables des matières

Chapitre 1 : Introduction	21
1.1 Les toxines d'origine marine	21
1.2 Les polyéthers marins	23
1.2.1 Structures et stéréochimies	23
1.2.2 Activités biologiques	30
1.2.3 Biosynthèse	32
1.2.4 Synthèses totales d'éthers polycycliques marins	37
1.2.4.1. Synthèse totale de l'hémibrevetoxine-B	37
<i>a) Synthèse totale de Nicolaou</i>	38
<i>b) Synthèse totale de Yamamoto</i>	40
<i>c) Synthèse totale de Nakata</i>	41
<i>d) Synthèse totale formelle de Mori</i>	44
<i>e) Synthèse totale formelle de Rainier</i>	46
<i>f) Synthèse totale de Holton</i>	48
<i>g) Synthèse totale formelle de Fujiwara-Murai</i>	50
1.2.4.2 Synthèse totale de la brevetoxine-B (BTX-B)	53
<i>a) Synthèse totale de Nicolaou</i>	53
<i>-Synthèse des cycles ABCDEFG</i>	55
<i>-Synthèse des cycles IJK</i>	58
<i>-Achèvement de la synthèse totale</i>	59
<i>b) Synthèse totale de Nakata</i>	60
<i>-Synthèse des cycles ABCDEFG</i>	62
<i>-Synthèse des cycles IJK</i>	65
<i>-Achèvement de la synthèse totale</i>	66
1.2.4.3 Synthèse totale de la brevetoxine-A	67
<i>a) Synthèse totale de Nicolaou</i>	67
<i>-Synthèse des cycles BCDE</i>	69
<i>-Synthèse des cycles GHIJ</i>	71
<i>-Achèvement de la synthèse totale</i>	72
1.2.4.4 Synthèse totale de la ciguatoxine CTX3C	73
<i>a) Synthèse totale de Hirama</i>	74
<i>-Synthèse des cycles ABCDE</i>	76
<i>-Synthèse des cycles HIJKLM</i>	79
<i>-Achèvement de la synthèse totale</i>	82

Tables des matières

-Synthèse totale de seconde génération	84
1.2.4.5. Synthèse totale du gambierol	86
a) Synthèse totale de Sasaki	86
-Synthèse des cycles ABC	87
-Synthèse des cycles EFGH	88
-Achèvement de la synthèse totale	89
b) Synthèse totale de Kadota-Yamamoto	91
-Synthèse des cycles ABC	92
-Synthèse des cycles FGH	93
-Achèvement de la synthèse totale	94
c) Synthèse totale Rainier	95
-Synthèse des cycles ABC	96
-Synthèse des cycles FGH	98
-Achèvement de la synthèse totale	99
1.2.4.6. Synthèse totale de la gymnocine-A	101
a) Synthèse totale de Sasaki	102
-Synthèse des cycles ABCD	102
-Synthèse des cycles FGHIJKLMN	104
-Achèvement de la synthèse totale	108
1.2.4.7 Conclusions	110
Chapitre 2 : synthèse de fragments d'éthers	
polycycliques	113
2.1 Objectifs	113
2.2 Vers la synthèse de noyaux pyranniques: la condensation ène-I.M.S.C.	118
2.2.1 Synthèse de l'allylsilane 2.11	119
2.2.1.1 Propriété du silicium	119
2.2.1.2 Résultats	120
2.2.2 La réaction ène	122
2.2.2.1 Considérations théoriques	122
2.2.2.2 Résultats	125
2.2.3 Synthèse du premier cycle pyrannique	126
2.2.3.1. La condensation I.M.S.C. : introduction bibliographique	126
2.2.3.2 Résultats	132

2.2.3.3 Tentatives d'optimisation	134
2.2.4 Synthèse du second cycle pyranique	135
2.2.4.1 Résultats	135
2.2.5 Fermeture du cycle central	138
2.2.5.1 Première approche	138
<i>a) La réaction Asymétrique d'Alkylation Allylique (AAA)</i>	<i>138</i>
-Introduction	138
-Les ligands chiraux	143
-Synthèse utilisant une formation asymétrique de liaison carbone oxygène : cas des alcools primaires	144
<i>b) Synthèse du précurseur</i>	<i>146</i>
<i>c) Tentatives de cyclisation</i>	<i>147</i>
2.2.5.2 Synthèse de modèles	150
<i>a) modèles intramoléculaires</i>	<i>150</i>
-Le réarrangement de Claisen	151
<i>b) modèle intermoléculaire</i>	<i>161</i>
2.2.5.3 Seconde approche : Fermeture du cycle central par réduction d'un hémicétal	168
2.3 Conclusions	172
 Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs	 175
3.1 Introduction	175
3.2 Obtention de l'alcool homoallylique 2.48 optiquement actif	176
3.2.1 Addition d'un organoborane	176
3.2.1.1 Introduction sur la métathèse croisée	178
3.2.1.2 Version racémique	182
3.2.2 Résolution enzymatique	187
3.2.2.1 Introduction	187
3.2.2.2 résultats	190
3.2.3 Addition d'un Grignard sur un époxyde chiral	191
3.2.4 Séquence oxydation/réduction asymétrique	191
3.2.4.1 Introduction	191

Tables des matières

<i>a) Les oxazaborolidines</i>	192
<i>b) Le BINAL-H</i>	197
<i>c) Autres agents réducteurs</i>	200
3.2.4.2 Résultats	206
3.3 Conclusions	207
Chapitre 4 : Conclusions générales et perspectives	209
4.1. Conclusions	209
4.2 Perspectives	214
Chapitre 5 : Partie expérimentale	217
5.1 Matériels et techniques	217
5.2 Purification des solvants et des réactifs	219
5.3 Synoptiques des composés synthétisés	220
5.4 Procédures expérimentales	223

Chapitre 1 : Introduction

1.1 Les toxines d'origine marine

Les toxines d'origine marine ont attiré l'attention des scientifiques non seulement à cause de leurs structures originales, mais aussi en raison de leur impact humain et socio-économique généré par de nombreuses intoxications des populations côtières, ainsi que la dévastation de la faune marine¹.

La plupart de ces toxines ont été découvertes dans des organismes marins invertébrés². Cependant de nombreuses questions persistent quant à la véritable origine de ces métabolites. Il est évident à ce jour que ces toxines ne sont pas des métabolites primaires des organismes desquelles elles furent isolées mais bien le produit de synthèse de bactéries, microalgues ou encore de levures retrouvés là par le biais de symbioses, d'associations ou via la chaîne alimentaire. L'océan est un écosystème complexe où tous les organismes vivent en dépendance mutuelle et l'hypothèse que certains métabolites pourraient être le fruit d'une collaboration entre deux ou plusieurs organismes a été émise.

Les microalgues constituent la majorité des espèces vivant dans les océans. De nouvelles variétés sont découvertes constamment et il existe à ce jour plus de 10000 espèces différentes. Parmi ceux-ci, les dinoflagellés, microalgues pourvues de deux flagelles, sont une source importante de nombreux métabolites, tels que la saxitoxine³, les amphidinolides⁴, l'acide okadaïque⁵ ou encore la goniodymine A⁶ (Schéma 1.1).

¹ a) Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897.

b) Shimizu, Y. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1685.

² Faulkner, D.J. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 323.

³ Sommer, H.; Meyer, K.F. *Arch. Pathol.* **1937**, 24, 560.

⁴ Kobayashi, J.; Ishibashi, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1753.

⁵ Tachibana, K.; Scheuer, P.; Tsukitani, Y.; Kikuchi, H.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Gopichand, Y.; Schimtz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2469.

Chapitre 1 : Introduction

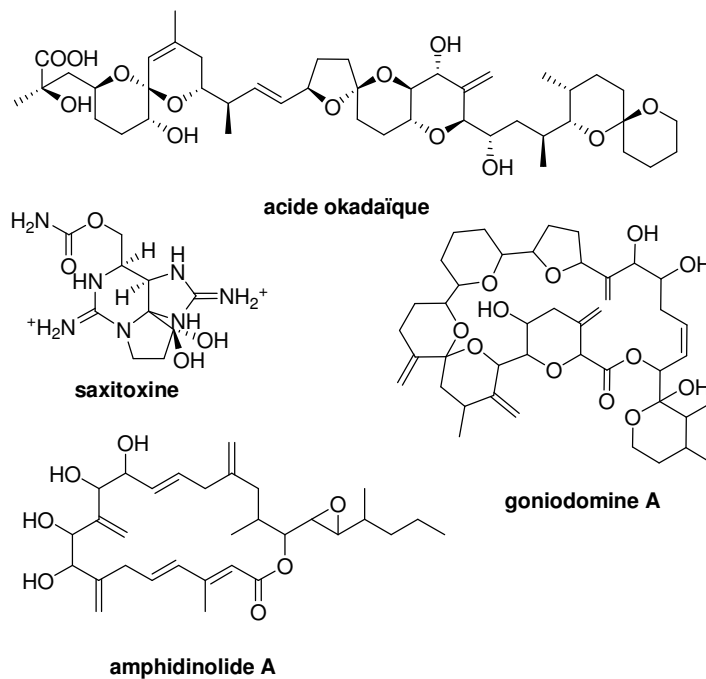


Schéma 1.1

Il existe aujourd'hui plus de 4000 espèces connues de dinoflagellé⁷, possédant des modes de vie variés dont la plupart occupent un environnement symbiotique. Beaucoup d'espèces fossiles sont aussi connues et considérées comme une des principales sources du pétrole.

⁶ Tachibana, K.; Makabe, K.; Yamgushi, K.; Konosu, S.; Wälchli, M.R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1149.

⁷ *The Biology of Dinoflagellates*; Taylor, F. J. R., Ed.; Blackwell: Oxford, **1987**.

La difficulté d'obtenir suffisamment de matériel pour l'analyse et la culture de ces microorganismes reste un obstacle majeur dans la recherche sur les toxines d'origine marine. L'élucidation de la structure chimique de ces molécules, ainsi que leurs synthèses totales peuvent permettre non seulement une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques impliqués dans ces intoxications, mais également permettre la mise au point de méthodes de détection, de dosage ainsi que des traitements thérapeutiques⁸.

1.2 Les polyéthers marins

1.2.1 Structures et stéréochimies

Parmi toutes les classes de composés produits par les dinoflagellés, celle des éthers polycycliques est sans conteste l'une des plus caractéristiques et des plus spectaculaires.

La brevetoxine B a été le premier composé de cette classe à être identifié par cristallographie aux rayons X en 1981⁹. Cette toxine, isolée à partir du dinoflagellé *Gymnodium breve*, est responsable de la mort massive de la faune marine dans la région côtière de la Floride. Ce phénomène se produit lors de l'apparition de marées rouges dues à une efflorescence de *Gymnodium breve*, indiquant sa présence en grande concentration. De par sa production massive de toxines, *Gymnodium breve* peut tuer jusqu'à plus de 100 tonnes de poissons par jour. Ces marées causent sur l'être humain le plus souvent des irritations des yeux et de la gorge, mais peuvent aller jusqu'à l'intoxication par l'ingestion de fruits de mer contaminés¹⁰.

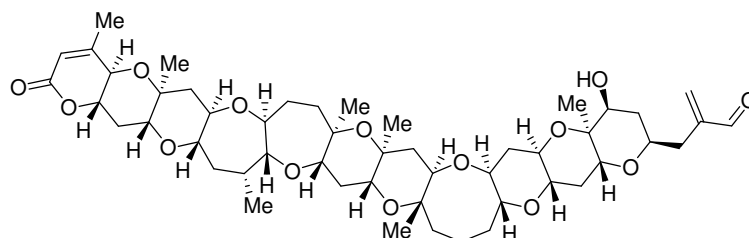
La cristallographie aux rayons X révèle la structure de la brevetoxine B comme étant un long squelette de cycles polyéthers fusionnés *trans* (Schéma 1.2).

⁸ Kao, C.Y.; Levinson, S.R. Tetrodotoxin, Saxitoxin, and the molecular Biology of the Sodium Channel; The New York Academy Of Sciences, New York, **1986**.

⁹ Lin, Y.-Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James, J.C.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 67673-6775.

¹⁰ Davis, C. C. *Bot. Gaz.* **1947**, *109*, 358-360.

Chapitre 1 : Introduction



Brevetoxine B

Schéma 1.2

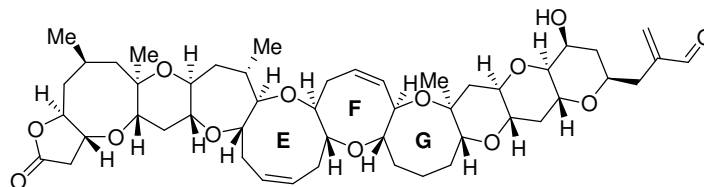
Quelques années plus tard la structure du composé le plus toxique¹¹ de *Gymnodium breve*, la brevetoxine A (Schéma 1.3), fut à son tour élucidée par cristallographie aux rayons X¹². Une intrigante caractéristique de cette molécule est la présence des cycles E, F et G qui montrent en RMN des signes de changement de conformation de l'ordre de la milliseconde¹³. Les données des rayons X ont d'ailleurs révélé que deux conformères existaient pour le cycle E, même à l'état cristallin¹⁴.

¹¹ Shimizu, Y.; Gupta, S.; Norte, A.; Hori, A.; Genenah, A.; Kobayashi, M. *Proc.Int. Conf. on Toxic Dinoflagellates* **1985**, 3, 271.

¹² Shimizu, Y.; Chou, H.-N.; Bando, H. ; Duyne, G. V.; Clardy, J. C. *J. Am Chem Soc.* **1986**, 108, 514-515.

¹³ Pawlak, J.; Tempesta, M. S.; Gollik, J.; Zagorski, M. G.; Lee, M. S.; Nakanishi, K.; Iwashita, T.; Gross, M. L.; Tomer, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1144.

¹⁴ Van Duyne, G. D. *Marine Toxins*, ACS Symposium Series 418; Hall, S., Strichartz, G., Ed.; American Chemical Society : Washington, DC, 1990 ; pp 144-165.



Brevetoxine A

Schéma 1.3

Les mêmes caractéristiques se retrouvent à travers toute la famille des polyéthers. Les variables les plus courantes sont le nombre et la taille des cycles (6, 7, 8, 9), la nature des groupements en jonction de cycles (-H ou -Me) et les éventuels groupements exocycliques (-Me, -OH ou -R de part et d'autre de la molécule).

Il existe cependant une exception. En 1971, le groupe de Yasumoto¹⁵ isole une des toxines impliquées dans la ciguatera, un empoisonnement alimentaire touchant les régions tropicales et subtropicales du globe. Cet empoisonnement est causé par l'ingestion de poissons de récifs coralliens, devenus toxiques à travers leur régime alimentaire. Les symptômes cliniques sont divers et nombreux¹⁶ : éréthisme, cyanose, prostration, douleur dans les extrémités, problèmes gastro-intestinaux, problèmes cardiovasculaires, problèmes neurologiques dont un renversement des sensations thermiques.

¹⁵ Yasumoto, T.; Hashimoto, Y.; Bagnis, R.; Randall, J. E.; Banner, A. H. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.* **1971**, 37, 724-734.

¹⁶ Bagnis, R. *Hawaii Med. J.* **1965**, 28, 25.

Chapitre 1 : Introduction

Cette toxine, la maitotoxine, est produite par le dinoflagellé *Gambierdiscus toxicus*^{17, 18} et se propage à travers la chaîne alimentaire pour finalement atteindre l'homme. La structure plane de la maitotoxine ne fut élucidée qu'en 1993¹⁹. Elle fut suivie de sa configuration absolue en 1996²⁰, sur base d'analyses spectroscopiques poussées. Celles-ci montrèrent la maitotoxine comme étant un large polyéther (Schéma 1.4) de composition $C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$ construit à partir d'une chaîne de 142 carbones contenant 32 cycles éthers, 28 groupements hydroxyles, 2 groupements sulfates et 98 centres chiraux. Elle est, avec sa masse de 3422 Da, le produit naturel le plus massif connu à ce jour, en dehors des biopolymères.

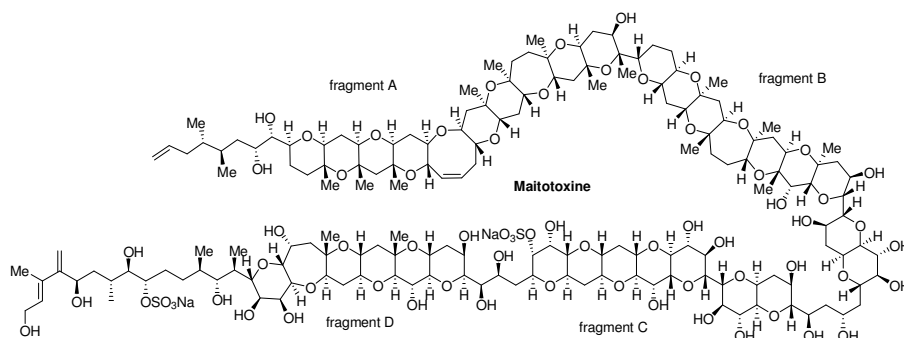


Schéma 1.4

¹⁷ Yasumoto, T.; Bagnis, R.; Vernoux, J. P. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* **1976**, 42, 359-365.

¹⁸ Yasumoto, T.; Nakajima, I.; Ohshima, Y.; Bagnis, R. *Toxic Dinoflagellates blooms*; Taylor, D. L., Seligner, H., Eds.; Elsevier North-Holland, 1979; p 65.

¹⁹ Murata, M.; Naoki, H.; Iwashita, T.; Matsunaga, S.; Sasaki, M.; Yokoyama, A.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2060-2062.

²⁰ Sasaki, M.; Matsumori, N.; Murayama, T.; Nonomura, T.; Murata, M.; Tachibana, K.; Yasumoto, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1672.

La maitotoxine constitue en elle-même une exception, de par sa structure et sa stéréochimie, à tous les autres composés de la même famille. En effet, le corps principal de la molécule est constitué de 4 fragments polyéthers (A-D), eux-mêmes connectés par des fragments acycliques ou bicycliques. De plus, d'après les analyses RMN effectuées, Il s'avère que les hydrogènes situés en jonction des cycles J et K ne respectent pas la relation *syn/trans* (Schéma 1.4) qui est une caractéristique commune à tous les polyéthers. A la lumière de cet élément, et vu le caractère complexe de la molécule elle-même, son attribution stéréochimique est encore discutée à l'heure actuelle²¹.

La principale toxine responsable de la ciguatera est la ciguatoxine (Schéma 1.5) qui contrairement à la maitotoxine se retrouve dans la chair des poissons²². Celle-ci fut isolée pour la toute première fois en 1967, par le groupe de Scheuer²³ de l'université de Hawaïi. Cependant, ce n'est qu'en 1989, après l'évolution des techniques de RMN et après avoir obtenu une quantité adéquate de toxine que le groupe de Yasumoto²⁴ élucida sa structure comme étant un éther polycyclique. Depuis lors, beaucoup de congénères de la ciguatoxine ont été isolés à partir de poissons toxiques (CTX4B, 54-deoxy-ciguatoxine,...)²⁵ ou de culture de *Gambierdiscus toxicus* (CTX3C,...)²⁶.

²¹ Gallimore, A. R. ; Spencer, J. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4406-4413.

Nicolaou, K. C. ; Frederick, M. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5278-5282.

²² Scheuer, P. J. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3-18.

²³ Scheuer, P. J.; Takahashi, W.; Tsutsumi, J.; Yoshida T. *Science* **1967**, *155*, 1267-1268.

²⁴ Murata, M. ; legrand, A.-M ; Ishibashi, Y.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8927-8931.

²⁵ Lewis, R.J.; Sellin, M.; Poli, M. A.; Norton, R. S.; Macleod J. K.; Sheil, M. M. *Toxicon* **1991**, *1*, 183.

²⁶ Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1975.

Chapitre 1 : Introduction

Toutefois, bien peu d'entre eux ont pu être identifiés²⁷. La ciguatoxine est la plus polaire de toutes. Elle est cependant absente dans le dinoflagellé. Ces données suggèrent que les congénères moins polaires, présents dans *Gambierdiscus toxicus*, sont les précurseurs des toxines plus polaires détectées dans le poisson. Ils semblerait que ces dernières soient formées par des enzymes oxydantes contenues dans le poisson. Remarquons également, que plus le métabolite est polaire plus sa toxicité augmente.

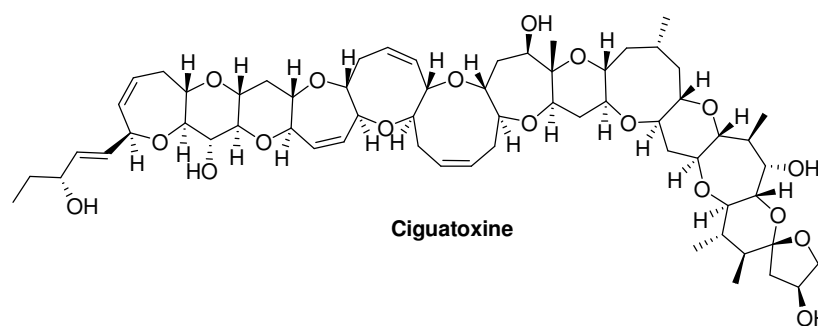


Schéma 1.5

D'autres métabolites, comme le gambierol²⁸ ou les acides gambieriques²⁹, ont été isolés de *G. toxicus* (Schéma 1.6) et semblent aussi être impliqués dans la ciguatera étant donné leur mode d'action similaire à la ciguatoxine.

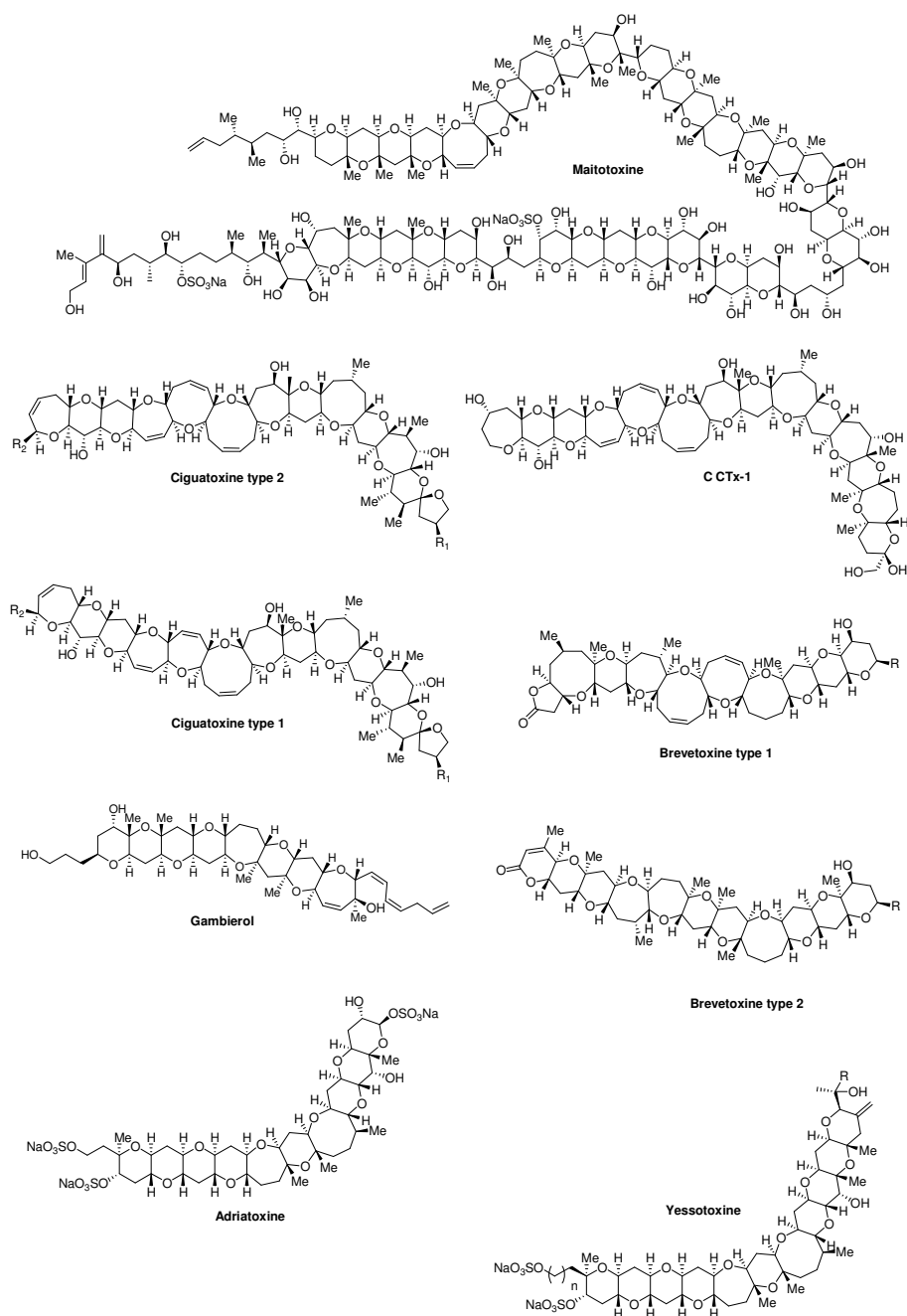
A ce jour, plus de 14 métabolites de type éther polycyclique, sans compter leurs congénères, ont pu être isolés et caractérisés. Leurs structures sont reprises dans le Schéma 1.6.

²⁷ Legrand, A-M. ; Cruchet, P.; Bagnis, R.; Murata, M.; Ishibashi, Y.; Yasumoto, T. *Toxic Marine Phytoplankton*; Graneli, E., Sundström, B., Edler, L., Anderson, D. M., Eds.; Elsevier: New York 1989; p 374.

²⁸ Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 361.

²⁹ Nagai, H.; Torigoe, K.; Satake, M. ; Murata, M. ; Yasumoto, T. ; Hirota, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1102. Nagai, H.; Murata, M.; Torigoe, K.; Satake, M.; Yasumoto, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5448.

Chapitre 1 : Introduction



Chapitre 1 : Introduction

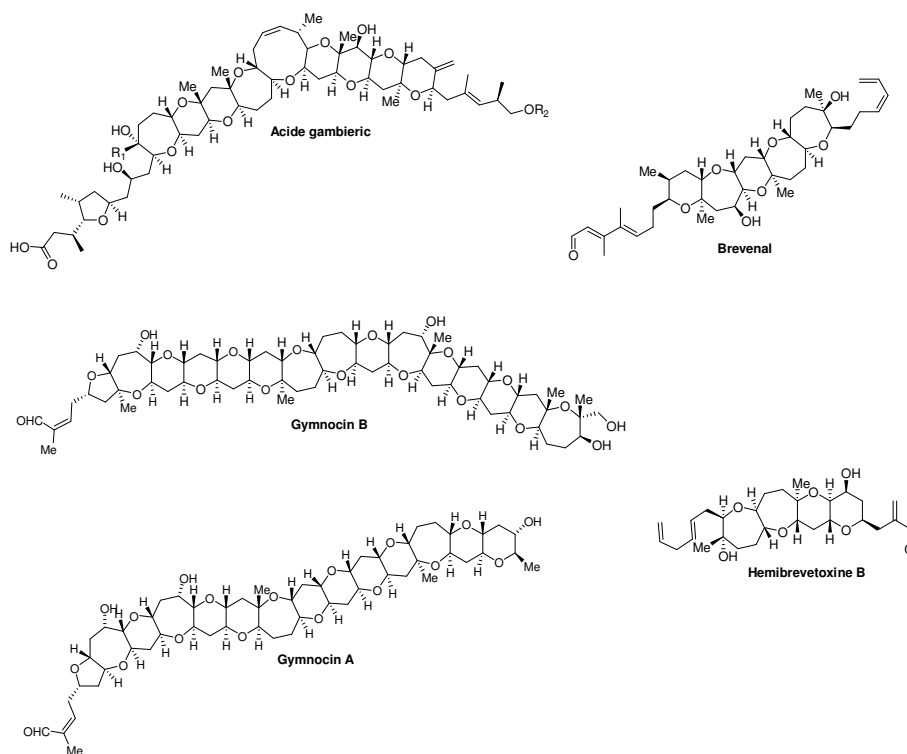


Schéma 1.6

1.2.2 Activités biologiques

En plus de leurs structures impressionnantes, les éthers polycycliques se révèlent être de puissantes toxines (Table 1). Les études pharmacologiques effectuées sur les brevetoxines et la ciguatoxine ont montré que le site primaire de leur action était un canal à sodium sensible au voltage (VSSC), stimulant ainsi l'influx d'ions Na^+ à l'intérieur de la cellule³⁰.

³⁰ Caterall, W. A.; Risk, M. *Mol. Pharmacol.* **1981**, 19, 345.

Chapitre 1 : Introduction

Composé	Toxicité envers une population de souris
Gambierol ³¹	LD ₅₀ = 50 µg/kg
Gymnocin A ³¹	ED ₅₀ = 1.3µg/kg (cytotoxicité in vitro envers des cellules leucémiques P388 de murine)
Maitotoxine	LD ₅₀ = 50 ng/kg
Ciguatoxine CTX3C ³²	LD ₅₀ = 0.15-4 µg/kg

Il existe un point intrigant concernant la ciguatoxine et les autres polyéthers de type brevetoxine (gambierol, yessotoxine, ...). En effet, tous ces composés possèdent des cycles de grande taille (7, 8,9) situés au milieu de la molécule et pouvant générer des changements de conformation. Durant cette altération conformationnelle, la molécule peut pivoter autour de cette partie charnière et ces changements pourraient avoir un rapport avec l'interaction entre ces composés et le VSSC, menant ainsi au dysfonctionnement du canal³³.

Les toutes premières études concernant la maitotoxine ont, quant à elles, révélé que son action se traduisait par une augmentation de l'influx de Ca²⁺, probablement par interaction avec les canaux à calcium sensibles au voltage (VSCC)³⁴.

Plus tard, d'autres effets liés à la maitotoxine ont été reportés³⁵ comme la contraction des muscles, la libération d'hormones et neurotransmetteurs, l'activation de phospholipases C et A2 et l'activation de protéines kinases. Certains d'entre eux n'apparaissent pas comme étant directement liés à une simple élévation de la concentration intracellulaire en Ca²⁺. Cette pauvre spécificité envers les tissus ou lignées cellulaires implique que la cible première de la maitotoxine n'est pas un récepteur physiologique mais un composant ubiquitaire de la membrane.

³¹ Nakata, T. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4314-4347.

³² Fujii, I.; Hirama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7608-7612.

³³ Murata, M.; Legrand, A.-M.; Scheuer P. J.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 525-526. Baden, D. G.; Rein, K. S.; Kinoshita, M.; Gawley, R. E. Ciguatera; Tosteson, T. R., Ed.; polyscience Publication: Quebec, **1992**; 103-114.

³⁴ Takahashi, M.; Ohizumi, Y.; Yasumoto, T. *J. Biol. Chem.* **1982**, 257, 7287.

³⁵ Gusosvsky, F.; Daly, J. W. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, 39, 1633.

Chapitre 1 : Introduction

Des études électrophysiologiques ont révélé que le canal activé par la maitotoxine possède une sélectivité ionique³⁶ et laisse passer plus de Ca^{2+} que de Na^{+} , le taux étant de 50 :1 en faveur du Ca^{2+} . De plus, l'utilisation d'un inhibiteur pour les canaux à calcium avec récepteur, le SK&F 96365, a permis de contrer la plupart des actions de la maitotoxine, suggérant ainsi que cette dernière agirait probablement sur un canal avec un récepteur³⁷.

1.2.3 Biosynthèse

La biogenèse des structures polyéthers reste encore spéculative sur bien des points. Cependant de nombreuses avancées ont été faites dans ce domaine et elles ont permis de proposer un mécanisme plausible pour la formation de n'importe quelle construction de type polyéther³⁸.

En 1983, Cane, Celmer et Westley³⁹ ont été les premiers à mettre en avant une proposition de biosynthèse pour la « monensine »
1.3. Leur modèle mettait en jeu l'époxydation d'un précurseur triène-polycétide **1.1**, la « premonensin », qui subirait ensuite une cyclisation en cascade via l'ouverture des époxydes ainsi formés. (Schéma 1.7)

³⁶ Kobayashi, M.; Ochi, R.; Ohizumi, Y. *Br. J. Pharmacol.* **1987**, 92, 665.

³⁷ Soergel, D. G.; Yasumoto, T.; Daly, J. W.; Gusovsky, F. *Mol. Pharmacol.* **1992**, 41, 487.

³⁸ Gallimore, A.R.; Spencer, J.B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 4406.

³⁹ a) Westley, J.W.; Evans, R.H.; Harvey, G.; Pitcher, R.G.; Pruess, D.L. *J. Antibiot.* **1974**, 228.

b) Cane, E.; Celmer, W.B.; Westley, J.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 3594.

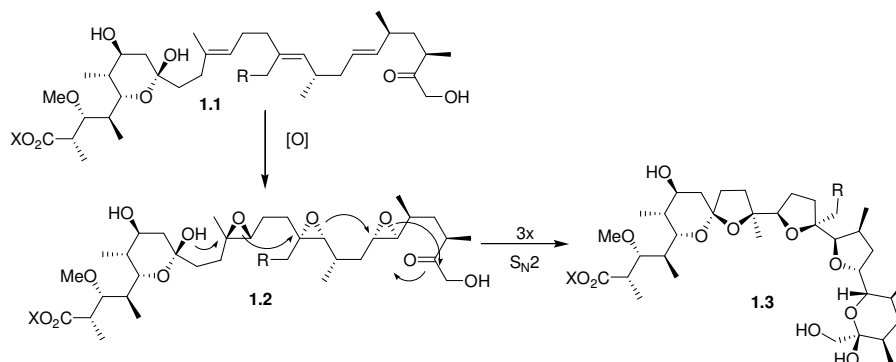


Schéma 1.7

La structure générale des toxines marines contenant des éthers polycycliques, suggère aussi un mécanisme de cyclisation via un précurseur polyépoxyde. En effet, Shimizu⁴⁰ et Nakanishi⁴¹ ont indépendamment proposé un modèle impliquant un intermédiaire octaépoxyde pour la biosynthèse de la brevetoxine A, intermédiaire similaire à celui suggéré pour la monensine.

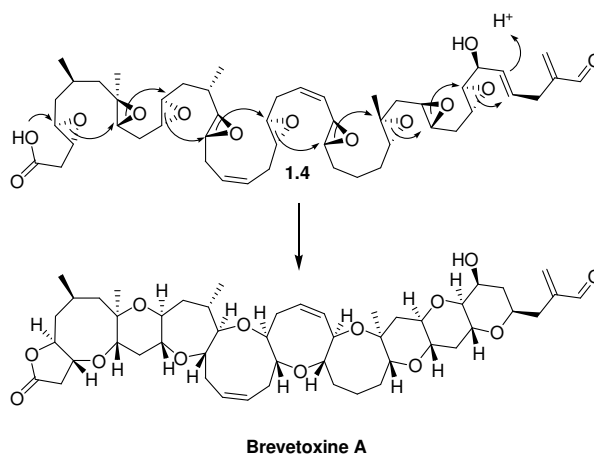


Schéma 1.8

⁴⁰ Shimidzu, Y. *Natural Toxins: Animal, Plant and Microbial* (Ed.: J.B. Harris), Clarendon, Oxford, **1986**, 123.

⁴¹ Nakanishi, K. *Toxicon* **1985**, 23, 473.

Chapitre 1 : Introduction

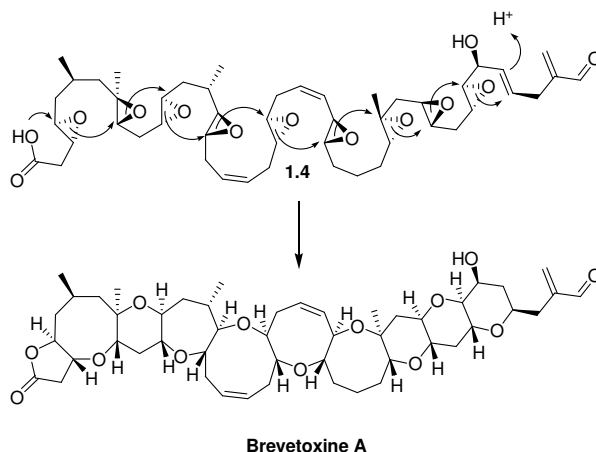


Schéma 1.8

Des évidences indirectes de ce mécanisme ont été fournies par une biosynthèse de l'acide okadaïque⁴² marqué à l'¹⁸O qui suggère l'intervention d'un intermédiaire époxyde. De plus, l'isolation de la 27,28-époxybrevetoxine-B⁴³ dans laquelle la double liaison du cycle à 8 chaînons a été époxydée, correspond à la surépoxydation d'un précurseur polyénique.

Une des caractéristiques que l'on retrouve à travers toute la famille des polyéthers est la stéréochimie *cis/trans* de leurs jonctions de cycles (Schéma 1.9). Cela signifie que toutes les jonctions de cycles, pour un polyéther donné, peuvent provenir d'époxydes *trans* possédant la même stéréochimie (R, R) ou (S, S). Il s'ensuit que toutes les doubles liaisons *trans* d'un polyène sont époxydées sur la même face et que donc une simple monooxygénase pourrait être responsable de la formation de tous les époxydes *trans*.

⁴² Murata, M.; Izumikawa, M.; Tachibana, K.; Fujita, T; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 147.

⁴³ Chou, H.-N.; Shimizu, Y.; Van Duyne, G.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 2865.

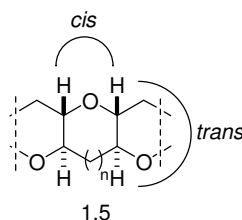


Schéma 1.9

Cependant, une simple extrapolation du modèle de Cane-Celmer-Westley ne peut être satisfaisante. En effet, on constate que pour pouvoir obtenir la brevetoxine A à partir de son précurseur polyépoxyde, celui-ci devrait subir une série de cyclisations de type *endo-tet* qui sont défavorisées par les règles de Baldwin⁴⁴ (Schéma 1.10). La cyclisation de précurseurs polyépoxydes a déjà été explorée dans la synthèse totale d'éthers polycycliques fusionnés et, bien que les modèles synthétiques aient montré que la formation de ces éthers à partir du polyépoxyde correspondant était aisée, les règles de Baldwin prévalaient pour les réactions catalysées en milieu acide.

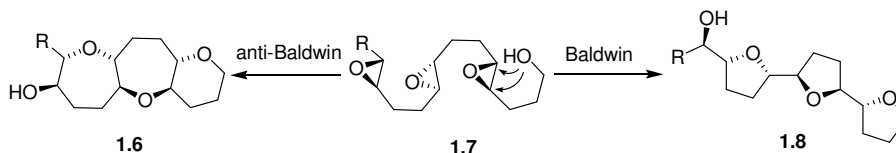


Schéma 1.10

La méthodologie biosynthétique la plus simple serait d'envisager l'implication d'une époxyde hydrolase pour la fermeture des cycles. Son rôle serait à la fois de protoner l'époxyde en question et de diriger l'attaque de l'hydroxyde nucléophile de manière *endo*-sélective. Par exemple, il existe des évidences de l'implication d'une telle enzyme dans la cyclisation de la monensine⁴⁵.

⁴⁴ Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.

⁴⁵ Gallimore, A.R.; Stark, C.B.W.; Bhatt, A.; Harvey, B.M.; Demydchuk, Y.; Bolanos-Garcia, V.; Fowler, D.J.; Staunton, J.; Leadlay, P.F.; Spencer, J.B. *Chem. Biol.* **2006**, 453.

Chapitre 1 : Introduction

Cette enzyme possède une homologie vis-à-vis l'époxyde hydrolase du limonène (Schéma 1.11), qui emploie une simple chimie acide-base, sans liaisons avec le substrat.

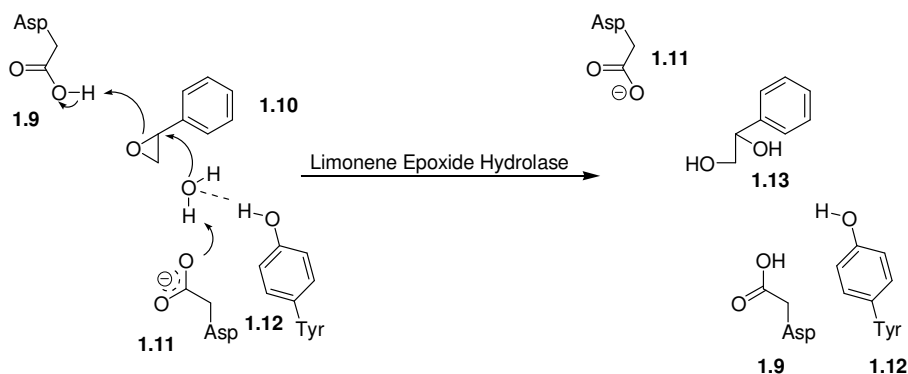


Schéma 1.11

Il faut cependant faire attention à la réactivité inhérente d'un intermédiaire polyépoxyde et aux réactions secondaires non-enzymatiques qui pourraient se produire durant la construction d'une série d'époxydes.

Ce problème peut être contourné si l'on imagine un processus itératif où les époxydases et les hydrolases travailleraient en coopération de manière telle que chaque époxydation d'une double liaison serait suivie par la fermeture du cycle correspondant (Schéma 1.12).

Il est aussi tout à fait plausible d'envisager que la monooxygénase, responsable de l'oxydation de la double liaison, une fois liée au substrat, agirait de façon à faciliter l'attaque *endo* du groupement hydroxyle. A ce stade, son rôle serait simplement d'activer l'époxyde et d'assurer que l'énergie de l'état de transition *endo* serait diminuée par rapport à l'état de transition *exo*. Une fois la cyclisation terminée celui-ci se dissocierait pour aller à la rencontre de la prochaine double liaison et ainsi de suite jusqu'à la construction complète du polyéther.

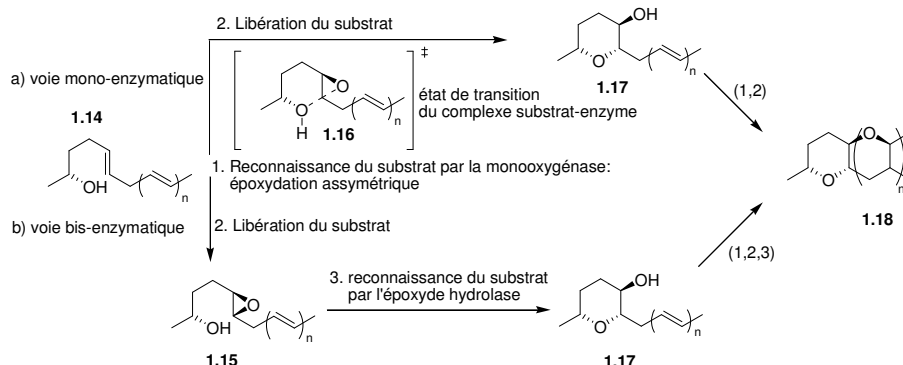


Schéma 1.12

1.2.4 Synthèses totales d'éthers polycycliques marins

Les éthers polycycliques marins ont attiré l'attention de nombreux chimistes et biochimistes pour la nouveauté et la complexité de leurs structures ainsi que leurs activités biologiques. Il est donc évident que de nombreux chimistes de synthèse aient longuement étudié le développement de nouvelles stratégies et méthodologies pour la construction de systèmes polyéthers et leurs applications à la synthèse totale d'éthers polycycliques marins.

Cette section sera dédiée à la revue des différentes synthèses totales ayant été décrites jusqu'à présent. L'accent sera mis plus particulièrement sur les étapes clés de la méthodologie employée par chaque groupe.

1.2.4.1 Synthèse totale de l'hémibrevetoxine-B

En 1989, Shimizu *et al.* ont reporté l'isolation à partir de *Gymnodinium breve* d'un nouveau type d'éther polycyclique, HBTX-B, ayant à peu près la moitié de la taille moléculaire des brevetoxines⁴⁶. Décrit comme étant le plus petit membre de la famille des éthers polycycliques. Ce composé a suscité de nombreux efforts afin de l'assembler par synthèse totale.

⁴⁶ Prasad, A.V. K.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6476.

Chapitre 1 : Introduction

a) Synthèse totale de Nicolaou

Depuis l'isolation et la détermination de la structure de la brevetoxine B en 1981, le groupe de Nicolaou a travaillé intensément sur la synthèse totale de celle-ci. Peu après l'isolation de l'HBTX-B en 1989, leur attention se tourna sur celui-ci et ils accomplirent la première synthèse totale en 1992.

Nicolaou *et al.* ont développé des méthodes générales pour la construction de cycles éthers via des cyclisations 6- ou 7- *endo* d'hydroxyvinylépoxides⁴⁷ ainsi que des hydroborations d'éthers d'énols cycliques dérivés d'une thiolactone⁴⁸.

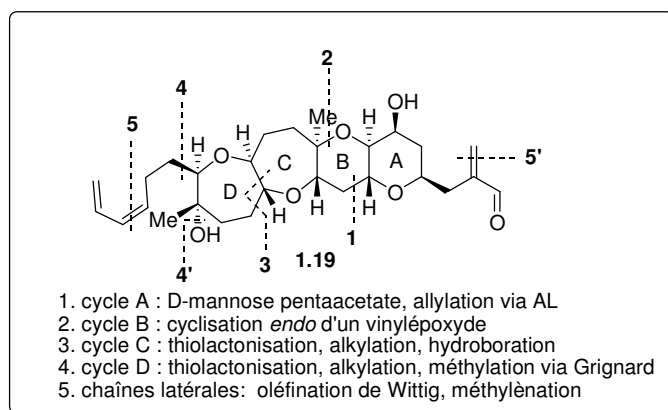


Schéma 1.13

⁴⁷ a) Nicolaou, K. C.; Duggan, M. E.; Hwang, C.-K.; Somers, P. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1985, 1359.

b) Nicolaou, K.C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330.

c) Nicolaou, K.C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5335.

⁴⁸ a) Nicolaou, K. C.; McGarry, D. G.; Sommers, P. K.; Veale, C. A.; Furst, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2504.

b) Nicolaou, K. C.; McGarry, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6263.

Chapitre 1 : Introduction

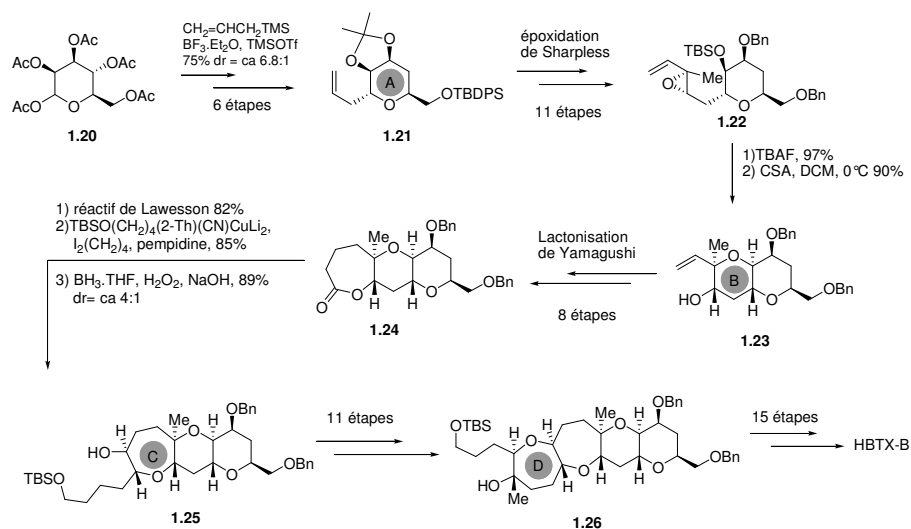


Schéma 1.14

La synthèse totale de HBTX-B a commencé avec le D-mannose pentaacétate. La première étape a consisté en une allylation de celui-ci à l'aide de l'allyltriméthylsilane en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et de TMSOTf ⁴⁹. Après quelques manipulations de groupes fonctionnels, il en résulte le composé cyclique **1.21**. Celui-ci sera engagé à son tour dans une séquence réactionnelle comprenant une époxidation asymétrique de Sharpless⁵⁰ pour obtenir le vinylépoxyde **1.22**. Une fois ce composé clé obtenu, le cycle B fut construit par une refermeture de type 6-endo induite par une quantité catalytique de CSA. Le système bicyclique **1.23** est ainsi formé.

⁴⁹ a) Nicolaou, K. C., Hwang, C.-K.; Duggan, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682.

b) Nicolaou, K. C.; Veale, C. A.; Hwang, C.-K.; Hutchison, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 299.

⁵⁰ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976.

Chapitre 1 : Introduction

Il s'ensuit une séquence d'élongation de chaîne avant la lactonisation de Yamaguchi⁵¹ pour former le cycle à 7 chaînons **1.24**. Ce dernier sera converti en cycle C via une thiolactonisation⁵² suivie d'une alkylation à l'aide d'un cuprate et d'une hydroboration pour obtenir l'alcool secondaire.

Le dernier cycle est enfin formé en réitérant les étapes de lactonisation de Yamaguchi, de thiolactonisation et d'alkylation. Il reste alors à effectuer la méthylation à l'aide de MeMgBr pour obtenir le polycycle **1.26** avec un rendement de 94% et un rapport diastéréoisomérique de 1:1. Les dernières étapes avant l'obtention de HBTX-B consistent en une fonctionnalisation des chaînes latérales.

b) Synthèse totale de Yamamoto⁵³

Yamamoto *et al.* ont développé une cyclisation intramoléculaire entre un γ alkoxyalylstannane et un aldéhyde pour la construction de tétrahydrofurannes et de tétrahydropyrannes⁵⁴. Cette méthode a été appliquée avec succès à la construction des cycles C et D de HBTX-B.

⁵¹ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.

⁵² Sheibye, S.; Pederson, E. S.; lawesson, S. O. *Bull. Soc Chim. Belg.* **1978**, 87, 229.

⁵³ a) Kadota, I.; Park, J.-Y. ; Koumoura, N.; Pollaud, G.; Matsukawa, Y. ; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5777.

b) kadota, I. ; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6597.

⁵⁴ a) Yamamoto, Y.; Yamada, J. ; kadota, I. *Tetrahedron lett.* **1991**, 32, 7069.

b) Gevorgyan, V.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron lett.* **1993**, 34, 1313.

c) Kadota, I.; Kawada, M.; Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7439.

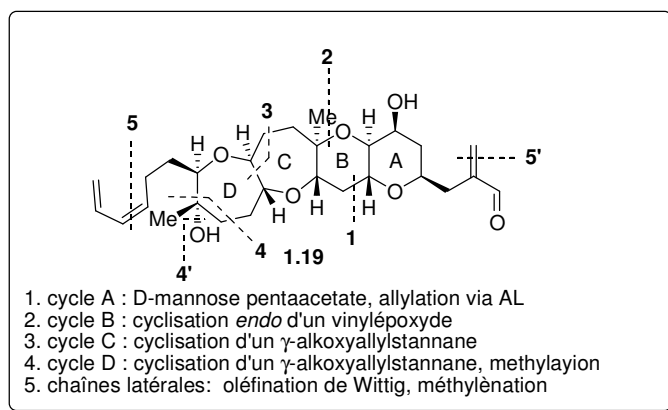


Schéma 1.15

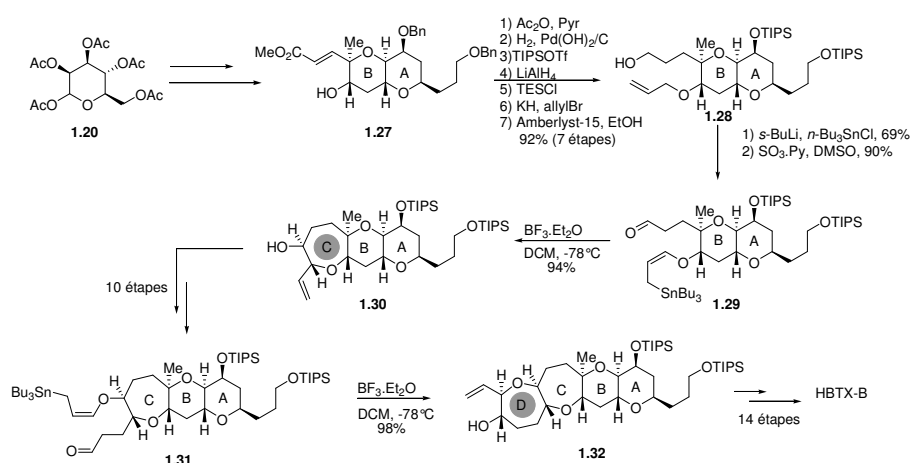


Schéma 1.16

Le système cyclique AB a tout d'abord été construit suivant une modification du procédé de Nicolaou. Celui-ci fut ensuite transformé en allyl éther **1.28** via 7 étapes avec un rendement de 92%. La réaction de **1.28** avec le $s\text{-BuLi}$ et le $n\text{-Bu}_3\text{SnCl}$, suivie de l'oxydation au $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$, a fourni le γ -alkoxyallylstannane **1.29**, précurseur à la cyclisation intramoléculaire. Le traitement de **1.29**

Chapitre 1 : Introduction

avec du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le DCM à -78°C a engendré la cyclisation stéréosélective, donnant ainsi le cycle à 7 chaînons avec un rendement de 94%. Le cycle D est construit de la même manière, via la synthèse du précurseur γ -alkoxyallylstannane **1.31** qui générera le nouveau cycle avec un rendement de 98%. L'HBTX-B est ensuite obtenue par élongation de chaînes en suivant les procédures de Nicolaou pour la construction du diène Z et de l' α -vinyl aldéhyde.

c) Synthèse totale de Nakata⁵⁵

Nakata *et al.* ont développé une expansion stéréosélective de cycles éthers à 5 ou 6 chaînons en cycles à 7 ou 8 chaînons respectivement, à l'aide de $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ ⁵⁶. Cette méthode a été employée avec succès à la construction du système cyclique CD de L'HBTX-B, par une double expansion d'un système bicyclique 6,6 précurseur.

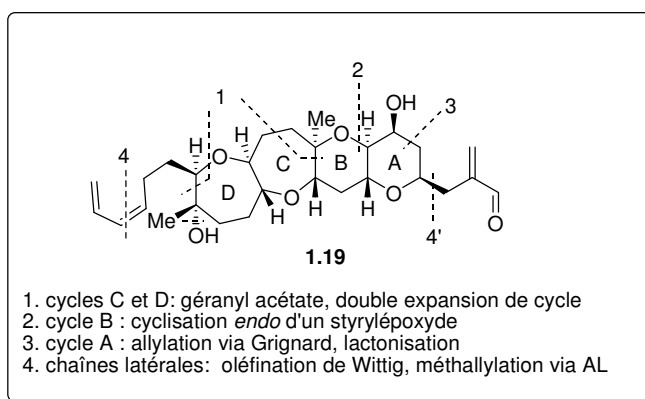


Schéma 1.17

⁵⁵ a) Nakata, T.; Nomura, S.; Matsukura, H.; Morimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 217.

b) Morimoto, M.; Matsukura, H.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6365.

⁵⁶ Hori, N.; Nagasawa, K.; Shimizu, T.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2145.

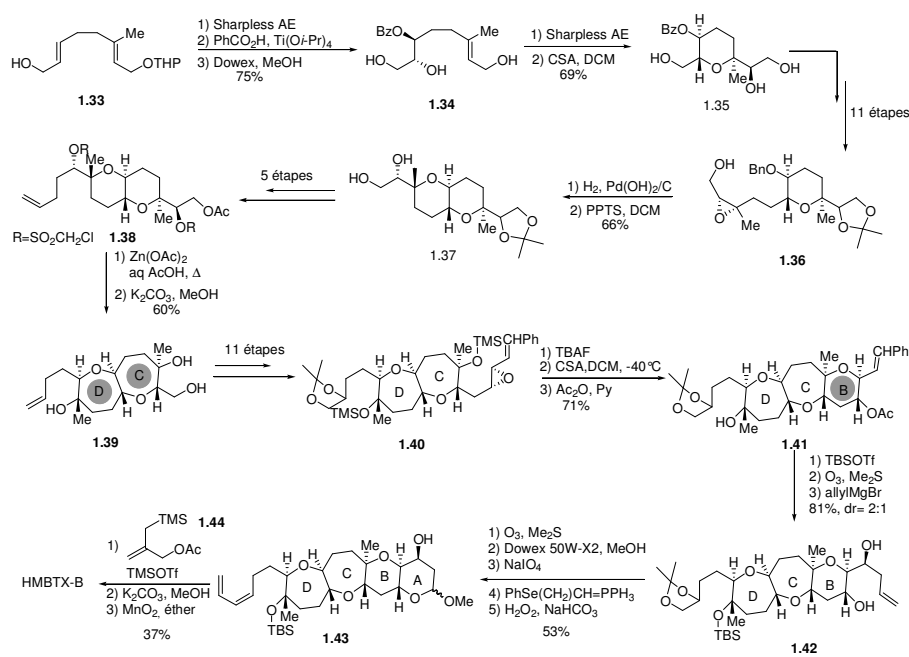


Schéma 1.18

L'alcool allylique **1.34**, préparé à partir du géranyl acétate a été converti en alcool **1.35** par une séquence comprenant une époxydation de Sharpless, une ouverture régio et stéréosélective de l'époxyde suivie de l'enlèvement du groupe THP. Une nouvelle époxydation de Sharpless a fourni ensuite le β époxyde, qui a été traité au CSA pour donner, après une cyclisation 6-*exo*, le tétrahydropyranne **1.39**. A partir de celui-ci, 11 étapes furent nécessaire afin d'obtenir l'époxyde **1.36** qui, après enlèvement du groupement benzyle et traitement au PPTS⁵⁷, ont fourni le système bicyclique 6,6. Ce dernier fut transformé pour l'étape d'expansion de cycle, par ajout de groupements mésyle sur les deux chaînes latérales⁵⁸.

⁵⁷ Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.

⁵⁸ Shimizu, T.; Ohzeki, T.; Hiramoto, K. Hori, N.; Nakata, T. *Synthesis* **1999**, 1373.

Chapitre 1 : Introduction

La double expansion de cycle a été induite par traitement au $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ dans l'acide acétique aqueux, à 60-80°C, pour donner ainsi le système bicyclique 7,7 C et D⁵⁵. Le cycle B est ensuite formé par la cyclisation *endo* du styrylépoxyde **1.40** correspondant⁵⁹. Le dernier cycle est quant à lui construit via une lactonisation du composé **1.42**. Cette lactone a ensuite été transformée en cycle A par l'introduction stéréosélective de **1.44** en présence de TBSOTf. Finalement, la méthanolyse de l'acétate suivie de l'oxydation au MnO_2 , fournissent l'HBTX-B.

d) Synthèse totale formelle de Mori⁶⁰

Mori *et al.* ont développé une stratégie itérative pour la construction d'éthers polycycliques basée sur le couplage entre un triflate et un anion oxyranyle stabilisé à l'aide d'une sulfone, suivie d'une cyclisation *endo*⁶¹. La stratégie a été appliquée ici pour la construction successive des cycles B, C et D de l'HBTX-B.

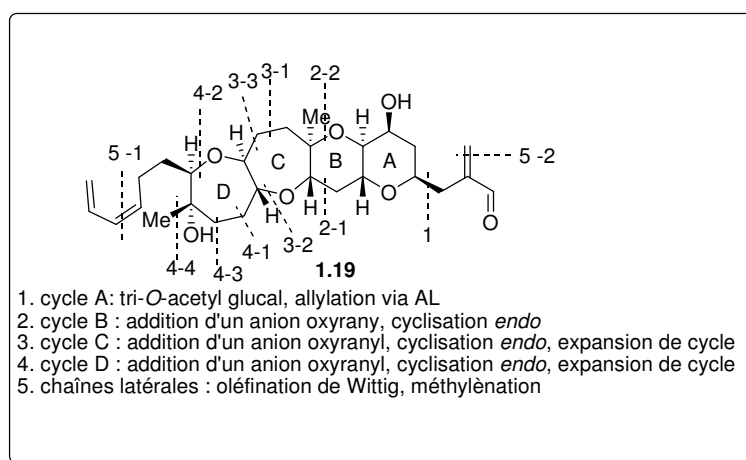


Schéma 1.19

⁵⁹ Matsukura, H.; Morimoto, M.; Koshino, H.; Nakata, T.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5545.

⁶⁰ Mori, Y. ; Yaegashi, K. ; Furukawa, H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6200.

⁶¹ Mori, Y. ; Yaegashi, K. ; Furukawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8158.

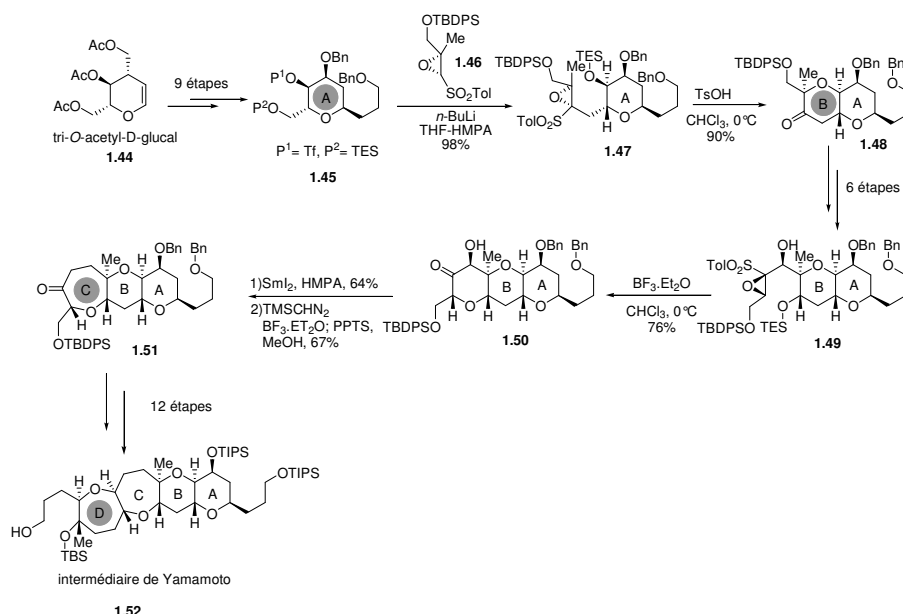


Schéma 1.20

Le premier cycle A a été construit au départ du tri-O-acétyl-D-glucal en 9 étapes. Le couplage du triflate **1.45** et d'un anion oxyranyle dérivé de l'époxysulfone **1.46**, généré à l'aide de BuLi dans un mélange THF-HMPA à -100°C, a donné le composé **1.47** avec un très bon rendement de 98 %. Ensuite, le traitement de celui-ci avec TsOH a déclenché une cyclisation 6 *endo* conduisant au composé bicyclic **1.48**. Le cycle C a été formé en utilisant la même méthode de cyclisation sur l'époxysulfone **1.49**, préparée en 6 étapes à partir du bicyclic **1.48**. Dans un premier temps, l'utilisation de SmI₂ a permis l'élimination du groupement hydroxyle. Cet intermédiaire a été ensuite traité avec du TMSCHN₂ pour réaliser une expansion de cycle et obtenir le dérivé à 7 chaînons désiré⁶². Le dernier cycle sera formé en utilisant la même méthode de cyclisation et d'expansion. Cette synthèse formelle a été arrêtée après l'obtention de l'intermédiaire clé de Yamamoto.

⁶² Hashimoto, N. ; Aoyama, T. ; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4619.

Chapitre 1 : Introduction

e) Synthèse totale formelle de Rainier⁶³

Rainier *et al.* ont développé une stratégie flexible et itérative pour la construction d'éthers polycycliques basée sur l'époxydation d'un éther d'énol cyclique, l'addition d'un nucléophile et la fermeture de cycle par métathèse d'oléfine ou par l'utilisation d'un acide⁶⁴. Cette stratégie a été appliquée avec succès à la construction des cycles B, C et D de l'HMBTX-B.

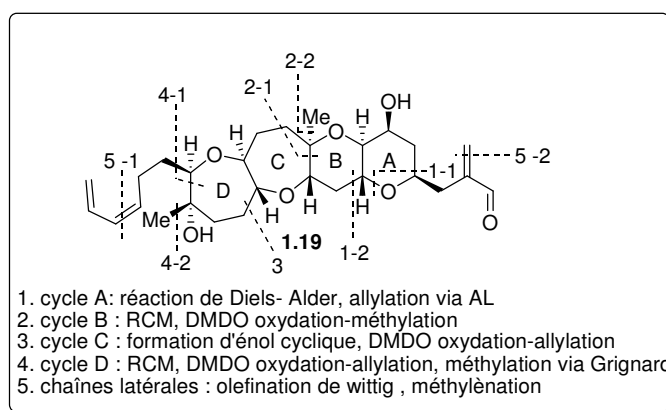


Schéma 1.21

⁶³ a) Rainier, J. D. ; Allwein, S. P. ; Cox, J. M. *Org Lett.* **2000**, 2, 231.

b) Rainier, J. D. ; Allwein, S. P. ; Cox, J. M. *J. Org Chem.* **2001**, 66, 1380.

⁶⁴ a) Rainier, J. D., Allwein, S. P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3680.

b) Allwein, S. P. ; Cox, J. M. ; Howard, B. E. ; Jhonson, H. W. B. ; Rainier, J. D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1997.

Chapitre 1 : Introduction

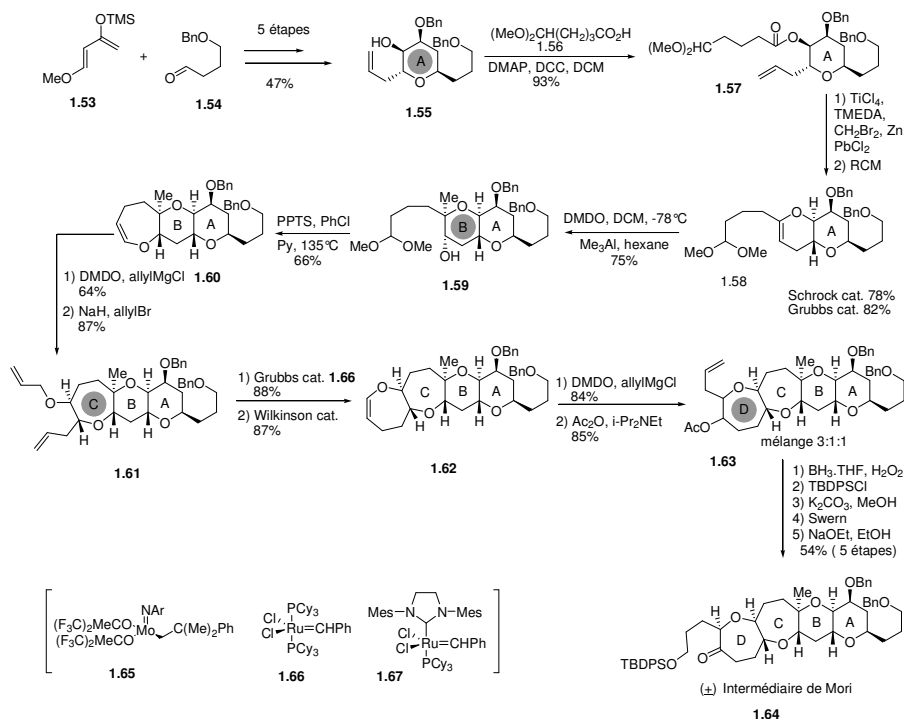


Schéma 1.22

La synthèse totale formelle du (±) HBTX-B a débuté avec une réaction de Diels-Alder pour la construction du cycle A. Celui-ci a été obtenu au départ du diène de Danishefsky **1.53**, avec un rendement de 47% sur 5 étapes. Il a été ensuite couplé avec **1.56** pour donner l'ester **1.57**. A ce stade, la mise en œuvre du protocole de Takai⁶⁵ a fourni un mélange d'éthers d'énols cycliques et acycliques, qui ont ensuite été traités avec le catalyseur de Schrock au Molybdène⁶⁶. L'éther d'énol cyclique **1.58** a été obtenu avec un rendement de 78%.

⁶⁵ Takai, K. ; Kakiuchi, T. ; Kataoka, Y. ; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2668.

⁶⁶ Schrock, R. R. ; Murdzek, J. S. ; Bazan, G.C. ; Robbins, J. ; DiMare, M. ; O'Regan, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.

Chapitre 1 : Introduction

Le catalyseur de Grubbs⁶⁷ a été tout aussi efficace pour cette cyclisation, donnant **1.58** avec 82% de rendement. L'introduction des deux groupements hydroxyle et méthyle à la jonction de cycle B,C a été accomplie par l'époxydation de **1.58** au DMDO, suivie d'un traitement au Me₃Al. Le composé **1.59**, possédant la stéréochimie cis-alpha désirée a été obtenu avec un rendement de 75%. L'emploi du PPTS a ensuite fourni l'éther d'énol cyclique **1.60** qui fut à son tour époxydé par le DMDO et allylé pour donner **1.61**. La fermeture de cycle par métathèse à l'aide du catalyseur de Grubbs⁶⁸, suivie d'une isomérisation d'oléfine au catalyseur de Wilkinson, a conduit au composé **1.62**. L'époxydation subséquente de **1.63** au DMDO, suivie de son allylation, a généré le dernier cycle D sous la forme d'un mélange un mélange 3 : 1 : 1 de 3 isomères, après acétylation. La synthèse a été arrêtée ici après l'obtention de l'intermédiaire de Mori.

f) Synthèse totale de Holton⁶⁹

Holton *et al.* sont parvenus à achever la première synthèse totale convergente de HBTX-B. Une cyclisation biomimétique en cascade d'hydroxyépoxydes a été utilisée pour la construction des systèmes cycliques B et C. Le précurseur **1.72** a été synthétisé par l'union des deux fragments **1.70** et **1.71**, correspondant aux fragments C12-C21 et C1-C11 respectivement.

⁶⁷ a) Schwab, P. France, M. B. ; Ziller, J. W. ; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2039.

b) Clark, J. S. ; Hamelin, O. ; Hufton, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8321.

⁶⁸ a) Fu, G. C. ; Nguyen, S. T. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856.

b) Schwab, P. ; Grubbs, R.H. ; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 110.

⁶⁹ Zakarian, A.; Batch, A.; Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7822.

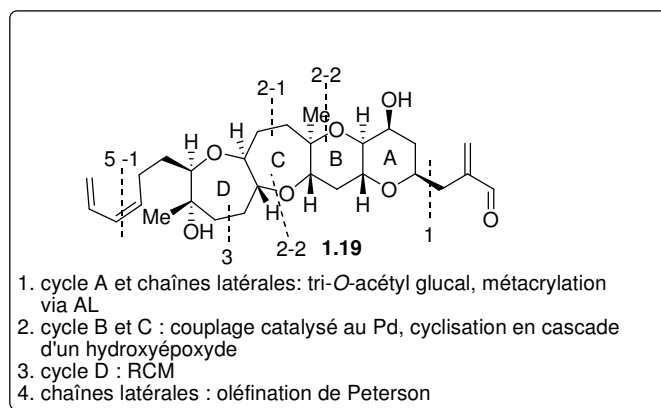


Schéma 1.23

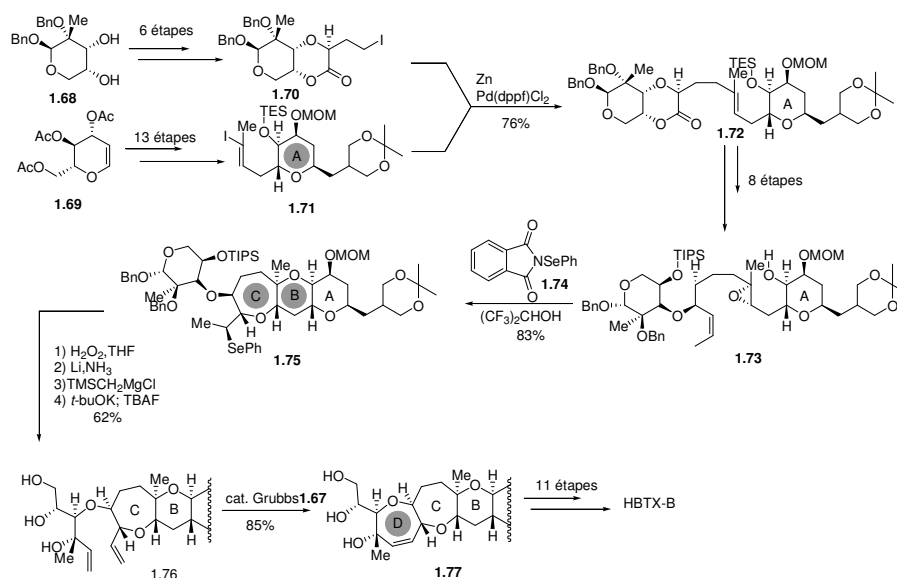


Schéma 1.24

La synthèse du composé iodé **1.70** a été effectuée en 6 étapes au départ de la benzyl β -D-arabinopyranolactone⁷⁰. L'autre partenaire de couplage a, quant à lui, été synthétisé au départ du tri-*O*-acétyl-D-glucal en 13 étapes.

Chapitre 1 : Introduction

Le couplage de ces deux segments a été accompli par la réaction d'un organozincique iodé et d'un iodure vinylique catalysé par du Pd (dppf)Cl₂⁷¹. L'alkylzincique iodé, préparé à partir de **1.70** en utilisant du zinc actif de Rieke, a été couplé avec l'iodure de vinyle **1.71** pour donner **1.72** avec 76% de rendement. Celui-ci fut ensuite converti en intermédiaire clé **1.73** afin de réaliser la cyclisation en cascade. Celle-ci s'est produite de manière stéréosélective dans le (CF₃)₂CHOH en présence de *N*-(phénylsélénio)phtalimide **1.74** à 0°C pour générer **1.75** avec un rendement de 83 %. La suite de la synthèse totale s'est effectuée via la construction du cycle D par RCM et introduction des chaînes latérales. L'élimination oxydative du sélénure **1.75**, suivie du retrait du groupement benzylique ainsi que d'une oléfination de Peterson ont fourni le diène **1.76**. L'utilisation du catalyseur de Grubbs **1.67** pour la métathèse cyclisante a permis d'obtenir le cycle D avec un rendement de 85%. L'HBTX-B est finalement obtenue après une séquence de 11 étapes.

g) Synthèse totale formelle de Fujiwara-Murai⁷²

Le groupe de Fujiwara-Murai a développé une stratégie convergente pour la construction d'éthers cycliques via un couplage entre un dithioacétal mono-*S*-oxide, comme équivalent d'un anion acyle, et un aldéhyde⁷³. Cette stratégie a été appliquée avec succès à l'union des cycles A et D.

⁷⁰ Ireland, R. E.; Courtney, L.; Fitzsimmons, B. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5186.

⁷¹ a) Hayashi, T., Konishi, M., Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T., Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158.

b) Neugishi, E.; Okukado, N. King, A.O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254.

⁷² Fujiwara, K.; Sato, D.; Watanabe, M.; Morishita, H.; Murai, A.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Tetrahedron lett.* **2004**, *45*, 5243.

⁷³ a) Fujiwara, K. Saka, K.; Takaoka, D.; Murai, A. *Synlett* **1999**, 1037.

b) Fujiwara, K., Koyama, Y.; Kawai, K.; Tanaka H.; Murai, A. *Synlett* **2002**, 1835.

Chapitre 1 : Introduction

Le cycle A a été synthétisé à partir du tri-*O*-acetyl glucal par traitement avec du MeOH et du NaI en présence de CeCl₃, ainsi que de l'addition d'allyl-TMS en présence de TMSOTf. Différentes manipulations de groupes protecteurs et fonctionnels ont ensuite mené au dithioacétal mono-*S*-oxyde **1.80** désiré, premier partenaire de couplage.

La synthèse du cycle D a débuté avec la γ -lactone **1.81**. L'époxydation asymétrique de Sharpless pour la résolution cinétique de **1.84** a fourni l'alcool **1.85** et l'époxyde **1.86** optiquement actifs. L'inversion de Mitsunobu de cet alcool **1.85**, suivie de sa réduction au DIBAL-H et d'une époxydation, mène au produit **1.86** désiré. Celui-ci a été converti en **1.87** via l'introduction d'un groupe vinyle suivie d'une acrylation. La RCM de l'ester **1.87** à l'aide du catalyseur de Grubbs **1.67** donne la lactone **1.88**, qui sera ensuite transformée en éther d'énol cyclique en utilisant le protocole de Murai. Quelques manipulations subséquentes de groupes fonctionnels, incluant une hydroboration stéréosélective, mèneront au cycle D **1.89** qui sera employé comme second partenaire de couplage.

Le couplage des cycles A et D a été accompli suivant la stratégie⁷³ décrite auparavant par Fujisawa et Murai. Le traitement de **1.80** avec du LDA, suivi de l'addition de l'aldéhyde **1.89**, engendre le produit de couplage sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. Celui-ci est converti en cétone **1.91** par enlèvement des groupes TBS et dithioacétal. Les cycles C et B sont formés en suivant les protocoles de Nicolaou : 1) cyclisation réductrice d'une hydroxycétone⁷⁴, 2) formation d'un *S,O* acétal par cyclisation d'un hydroxythiocétal suivie d'une réduction⁷⁵. La synthèse formelle se termine ici avec l'obtention de l'intermédiaire de Yamamoto **1.52**.

⁷⁴ Nicolaou, K. C., Hwang, C.-K.; Nugiel, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4136.

⁷⁵ a) Nicolaou, K. C., Duggan, M. E.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2468.

b) Nicolaou, K. C., Hwang, C.-K.; Duggan, M. E.; Veale, C. A.; Prasad, C. V. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5321.

1.2.4.2 Synthèse totale de la brevetoxine-B (BTX-B)

La première synthèse totale de la BTX-B a été accomplie par le groupe de Nicolaou en 1995⁷⁶, après une odyssée de 12 ans⁷⁷. Durant ces années, ils ont contribué à l'apport de nombreuses améliorations concernant l'étude synthétique des éthers polycycliques et un grand nombre de nouvelles méthodes synthétiques et de stratégies uniques ont été développées.

a) Synthèse totale de Nicolaou

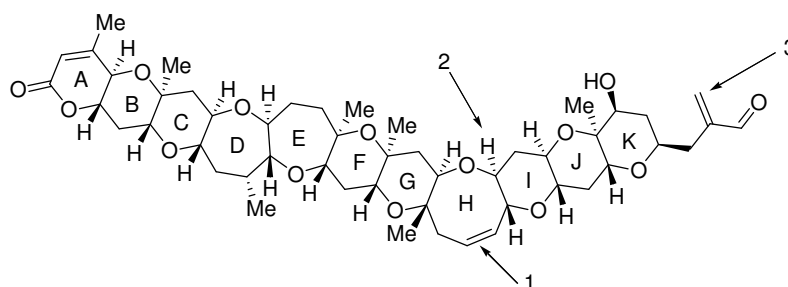
La synthèse totale de la BTX-B par Nicolaou *et al.* a fait intervenir une stratégie convergente par le couplage entre les cycles ABCDEFG et IJK, suivi de la construction finale du cycle H. Les deux segments et le cycle H ont été synthétisés efficacement sur la base de méthodes spécifiques développées pour la construction d'éthers cycliques. Celles-ci sont : la cyclisation 6-endo d'un hydroxyvinylépoxyde, la formation d'un éther d'énol cyclique suivie d'une hydroboration, l'addition intramoléculaire de Michael et la formation d'un *S,O*-acétal cyclique, suivie d'une réduction radicalaire.

⁷⁶ a) Nicolaou, K. C. ; Theodorakis, E. A. ; Rutjes, F. P. ; Tiebes, J. ; Sato, M. Untersteller, E. ; Xiaou, X-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171.

b) Nicolaou, K. C. ; Theodorakis, E.A. ; Rutjes, F. P. ; Tiebes, J. ; Sato, M. Untersteller, E. ; Xiaou, X-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10252.

⁷⁷ Nicolaou, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 588.

Chapitre 1 : Introduction



Synthèse des cycles ABCDEFG

- 1.cycle F: cyclisation 6-*endo* d'un vinylépoxyde
- 2.cycle G: cyclisation 6-*endo* d'un vinylépoxyde
- 3.cycle E: lactone enol triflate, addition de cuprate, hydroboration
- 4.cycle D: lactone enol triflate, couplage au Cr(II)-Ni(II), hydroboration
- 5.cycle C: addition de Michael intramoléculaire
- 6.cycle B: cyclisation 6 *endo* d'un vinylépoxyde
- 7.cycle A: HWE-lactonisation

Synthèse des cycles IJK

- 1.cycle K : allylation via AL
- 2.cycle J : addition intramoléculaire de Michael
- 3.cycle I : cyclisation 6-*endo* d'un vinylépoxyde

Achèvement de la synthèse totale

- 1.couplage de Wittig
- 2.cycle H: S,O-acétalisation, réduction radicalaire
- 3.chaine latérale: méthylénation

Schéma 1.27

-Synthèse des cycles ABCDEFG

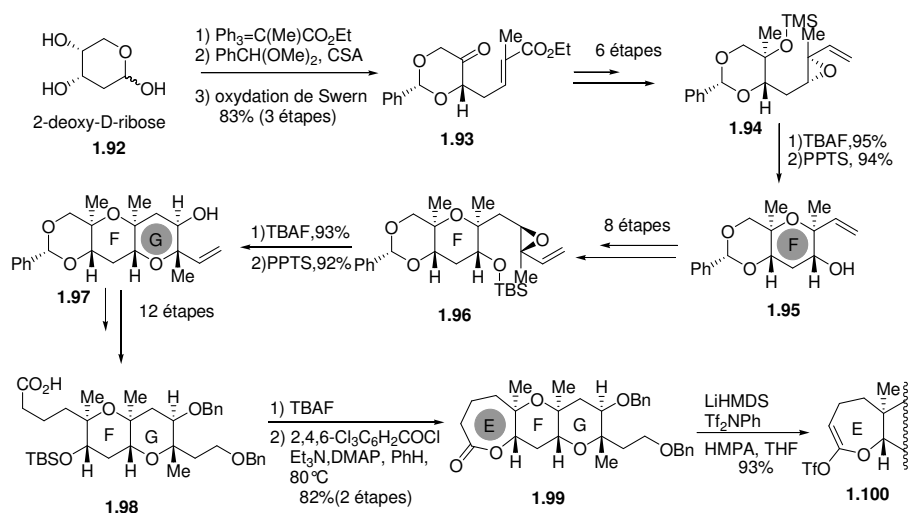


Schéma 1.28

La synthèse du système cyclique ABCDEFG a débuté avec le 2-déoxy-D-ribose **1.92**. La construction des cycles F et G a été accomplie par cyclisation 6 *endo* des hydroxyvinylépoxides **1.94** et **1.96** donnant respectivement 94% et 92% de rendement pour les étapes de cyclisation. La conversion du produit **1.97** obtenu après ces deux cyclisations, en acide carboxylique **1.98** s'est faite via une séquence d'élongation de chaîne en 12 étapes. Après désilylation, celui-ci a été traité dans les conditions de Yamaguchi pour donner la lactone à 7 chaînons **1.99**. La fonctionnalisation du cycle E se fera par l'introduction d'une chaîne latérale, à l'aide d'un couplage de Murai entre un énoïl triflate cyclique et un organocuprate d'ordre supérieur. L'énoïl triflate cyclique **1.100** requis a ensuite été préparé à partir de la lactone **1.99** grâce à un traitement au LiHMDS et PhNTf₂.

Chapitre 1 : Introduction

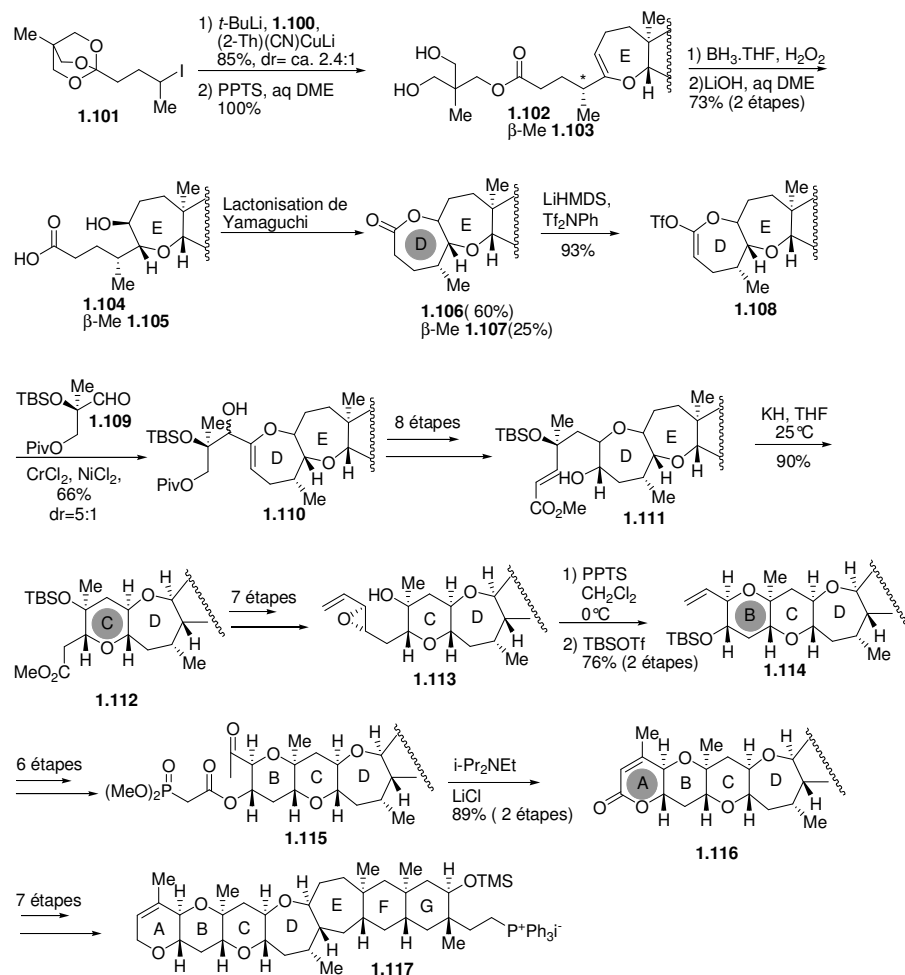


Schéma 1.29

Une fois **1.100** obtenu la construction du premier segment a pu se poursuivre. Le traitement de l'iodure **1.101** avec du *t*Bu-Li suivi de l'addition de (2-thiényl)(CN)CuLi et de **1.100** a donné un mélange 2,4:1 du composé **1.102** désiré et de son épimère possédant le substituant méthyle de configuration β, après hydrolyse en milieu acide. L'hydroboration du mélange suivi d'une hydrolyse a permis de fonctionnaliser le cycle E.

La lactonisation de Yamaguchi a ensuite donné l' α -méthyl lactone **1.106** désirée (60%) et son épimère **1.107** (25%), qui ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. L' α -méthyl lactone a été encore une fois traitée au LiHMDS et PhNTf₂ pour obtenir l'énol triflate cyclique **1.108**. Le couplage au Cr(II)-Ni(II)⁷⁸ entre le triflate **1.108** et l'aldéhyde **1.109**, sous ultrasons, a donné l'éther d'énol cyclique **1.110** attendu. Huit étapes ont ensuite été nécessaires pour obtenir l'acrylate **1.111**. Celui-ci, traité par du KH dans le THF, a subi une addition intramoléculaire de Michael pour former le cycle C (90%) comme seul produit. L'ester **1.112** a ensuite été converti de manière stéréosélective en vinylépoxyde **1.113** via une époxydation asymétrique de Sharpless. Le traitement de ce vinylépoxyde avec du PPTS a induit une cyclisation 6-*endo* pour donner le cycle B (76%). A partir de ce dernier, le phosphonate **1.115** a été préparé en 6 étapes avec 66% de rendement. Traité avec de l'*i*-Pr₂NEt en présence de LiCl, **1.115** a subi une réaction de HWE intramoléculaire pour fournir la δ -lactone α,β -insaturée **1.116** installant ainsi le cycle A. Quelques manipulations subséquentes de groupes fonctionnels ont mené au sel de phosphonium **1.117**, correspondant au système cyclique ABCDEFG.

⁷⁸ a) Takai, K.K. ; Tagashira, M. ; Kuroda, T. ; Oshima, K. ; Utimoti, K. ; Nozaki, H . J. Am. Chem. Soc. **1986**, *108*, 6048.

b) Kishi, Y. *Pure appl Chem.* **1989**, *61*, 313.

Chapitre 1 : Introduction

-Synthèse des cycles IJK

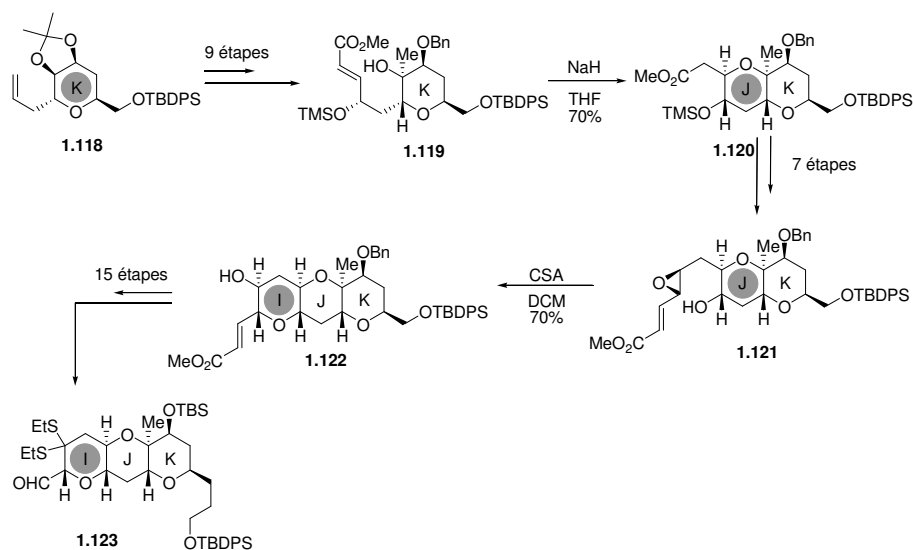


Schéma 1.30

La synthèse des cycles IJK a commencé avec l'intermédiaire clé **1.118** qui a ensuite été transformé en acrylate **1.119**, prêt à subir pour une addition de Michael intramoléculaire. Le traitement de celui-ci au NaH dans le THF a induit une cyclisation stéréosélective donnant le système cyclique JK **1.120** avec 70% de rendement. **1.120** sera ensuite converti en époxyde **1.121** et l'addition de CSA déclenchera une cyclisation 6-*endo* pour fournir le cycle I désiré avec 70% de rendement. Diverses manipulations de groupes fonctionnels, incluant une élongation de chaîne, ont ensuite mené au second segment **1.123**.

-Achèvement de la synthèse totale

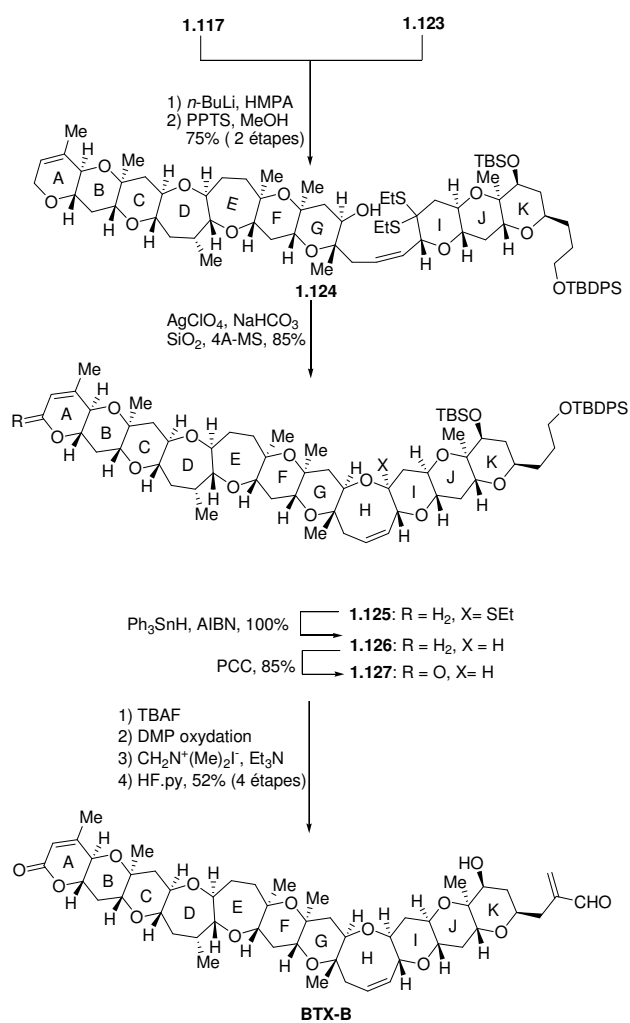


Schéma 1.31

Chapitre 1 : Introduction

Le couplage de Wittig entre le sel de phosphonium **1.117** et l'aldéhyde **1.123** a permis d'obtenir l'oléfine Z **1.124** (75%), après enlèvement du groupement TMS. Le traitement de **1.124** avec AgClO₄ a induit la cyclisation de l'hydroxydithiocétal pour donner le cycle à 8 chaînons *S,O*-acétal (85%). Celui-ci a ensuite été réduit par le Ph₃SnH pour fournir le cycle H quantitativement. L'utilisation de PCC a permis d'effectuer l'oxydation du méthylène sur le cycle A et ainsi d'obtenir la δ -lactone **1.127**. L'enlèvement du groupe TBDPS suivi d'une oxydation de Dess-Martin a généré l'aldéhyde qui traité avec le sel d'Eschenmoser a donné accès à l' α -vinyl aldéhyde. La BTX-B est finalement obtenue après désilylation au HF.Py.

b) La synthèse totale de Nakata

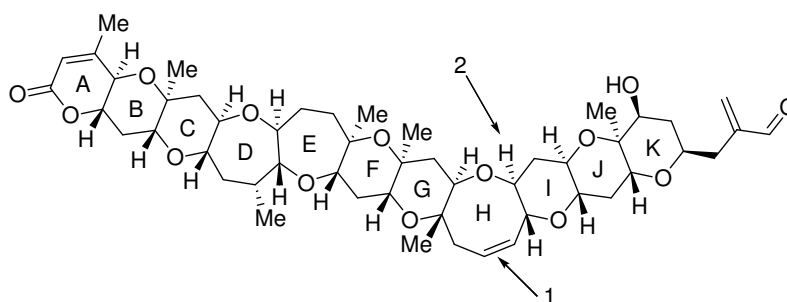
Le groupe de Nakata a récemment achevé la seconde synthèse totale stéréosélective de BTX-B⁷⁹, dans laquelle une cyclisation induite au SmI₂⁸⁰ a été utilisée avec succès pour la construction d'éthers cycliques.

Une stratégie convergente, similaire à celle de Nicolaou, a été employée pour le couplage des deux segments ABCDEFG et IJK.

⁷⁹ Matsuo, G.; Kawamura, K.; Hori, N. ; Matsukura, H. Nakata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14374.

⁸⁰ a) Hori, N.; Matsukura, H. Matsuo, G.; Nakata T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2811.

b) Hori, N.; Matsukura, H. Matsuo, G.; Nakata T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1853.



Synthèse des cycles ABCDEFG

- 1.cycle D: cyclisation induite au Sml_2
- 2.cycle C et E: double cyclisation induite au Sml_2
- 3.cycle F: cyclisation 6-endo d'un vinylépoxyde
- 4.cycle B: cyclisation 6-endo d'un isopropenylépoxyde
- 5.cycle A: RCM
- 6.cycle G: cyclisation 6-endo d'un méthylépoxyde

Synthèse des cycles IJK

- 1.cycle I: cyclisation induite au Sml_2
- 2.cycle J: cyclisation 6-endo d'un vinylépoxyde
- 3.cycle K: réaction de Reformatsky induite au Sml_2
- 4.chaine latérale: méthallylation via AL

Achèvement de la synthèse totale

- 1.couplage de Wittig
- 2.cycle H: S,O-acétalisation, réduction radicalaire

Schéma 1.32

Chapitre 1 : Introduction

-Synthèse des cycles ABCDEFG

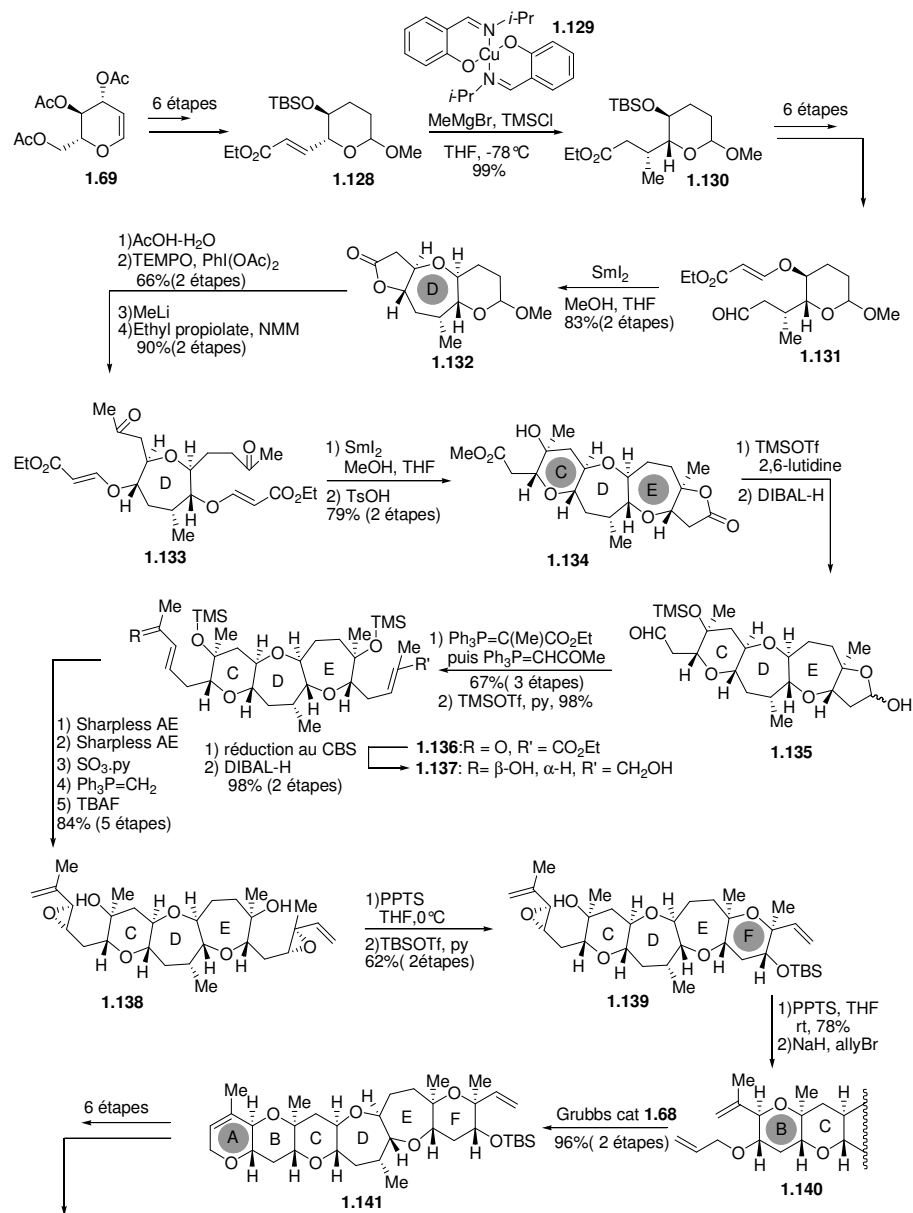


Schéma 1.33

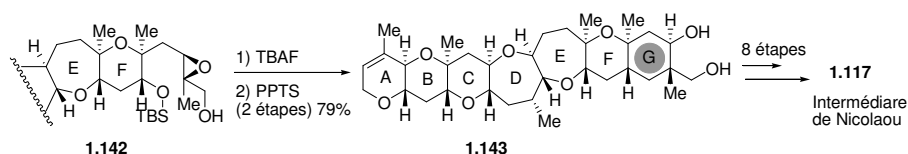


Schéma 1.34

La synthèse du fragment gauche **1.117**, correspondant au cycle ABCDEFG, a débuté avec le Tri-*O*-acétyl-D-glucal **1.69** (Schéma 1.33). La première tâche a été l'introduction stéréosélective d'un groupe méthyle en α de l'ester insaturé **1.128**, lui-même préparé en 6 étapes à partir de **1.69**. Plusieurs expériences ont démontré que les conditions de Kuwajima⁸¹ effectuaient l'addition de Michael en douceur. Grâce au traitement de **1.128** avec du MeMgBr et du TMSCl en présence du catalyseur Cu(*N*-*i*-Pr-Sal)₂ **1.129**, l'addition s'est produite de manière efficace et stéréosélective pour donner exclusivement l'adduit **1.130** avec le méthyle en position α (99%). L'ester **1.130** a ensuite été converti en aldéhyde **1.131** via une hétéro addition de Michael sur le propiolate d'éthyle. Le traitement de **1.131** avec du SmI₂ en présence de MeOH dans le THF a induit la cyclisation réductrice. Une lactonisation concomitante donne le cycle D à 7 chaînons avec un contrôle complet de la stéréochimie des deux nouveaux centres chiraux. L'hydrolyse de l'acétal **1.132** a été suivie d'une oxydation au TEMPO. Le traitement de la bislactone résultante par du MeLi et du propiolate d'éthyl a conduit à une double méthylation ainsi qu'une double hétéro addition de Michael, pour donner le bis(β -alkoxyacrylate) **1.133**. La réaction de **1.133** avec du SmI₂ a mené à la double cyclisation désirée, encore une fois avec un contrôle complet de la stéréochimie donnant le système cyclique CDE. Une mono-lactonisation a été observée lors du traitement par du TsOH. La protection au TMSOTf de **1.134** suivie d'une réduction au DIBAL-H, a fourni l'aldéhyde-lactol **1.135**.

⁸¹ Sakata, H.; Aoki, Y.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1161.

Chapitre 1 : Introduction

La réaction de Wittig utilisant $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$ et effectuée à température ambiante est suivie par celle employant $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOMe}$ à 90°C . Après protection au TMSOTf le céto-ester **1.136** a été obtenu avec un bon rendement. Il s'ensuit la réduction asymétrique, au CBS⁸², de la cétone **1.136** et la réduction au DIBAL-H de l'ester donnant l'alcool allylique **1.137**. L'époxydation asymétrique de Sharpless de **1.137** initialement avec du TBHP/(-)-DIPT puis ensuite avec du TBHP/(+)-DIPT a conduit au bisépoxyde régio et stéréosélectivement sur les cotés droit et gauche. La double oxydation du diol avec $\text{SO}_3\cdot\text{py}\cdot\text{DMSO}$, la double réaction de Wittig avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ et l'enlèvement des deux groupes TMS, ont permis d'obtenir le bis(vinylépoxyde) **1.138**. Le traitement de **1.138** avec du PPTS à 0°C induit une cyclisation 6-*endo* sur le coté droit pour donner **1.139** après protection au TBSOTf. Le traitement subséquent de **1.139** avec du PPTS à température ambiante a induit la cyclisation cette fois sur le coté gauche de la molécule et installe le cycle B. Celui-ci a été ensuite allylé pour donner l'allyl éther **1.140**. Le cycle A est finalement formé par RCM à l'aide du catalyseur de Grubbs **1.67** et a ensuite été converti en β -époxyde désiré via une époxydation sélective au *m*CPBA. Après l'enlèvement du groupe TBS, la réaction du méthyl époxyde **1.142** avec du PPTS a engendré une cyclisation 6-*endo* sans aucune activation⁸³ pour donner le cycle G. Celui-ci a ensuite été transformé en sel de phosphonium **1.117**, intermédiaire clé de Nicolaou.

⁸² Corey, E. J.; Helal C. J. *Angew Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986.

⁸³ a) Corey, E. J. Ha, D.-C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3171.

b) Matsuo, G.; Hori, N.; Matsukura, H.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7677.

- synthèse des cycles IJK

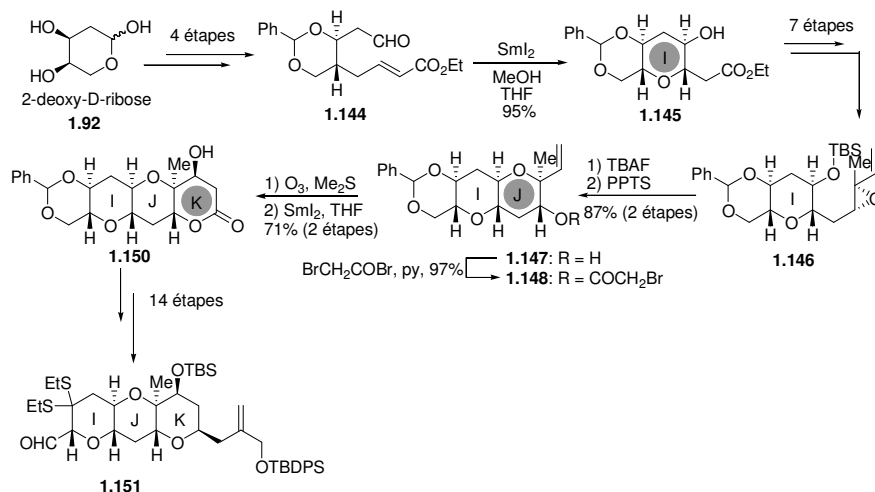


Schéma 1.35

La synthèse du système cyclique IJK **1.151** a débuté avec le 2-déoxy-D-ribose **1.92** (Schéma 1.35). La cyclisation induite au SmI_2 de l'aldéhyde **1.144** a fourni le cycle I **1.145** avec un rendement de 95%. L'ester **1.145** a ensuite été converti stéréosélectivement en vinylépoxyde **1.146** via une séquence comprenant une réaction de Wittig ainsi qu'une EA de Sharpless. Après enlèvement du groupe TBS, le traitement de **1.146** avec du PPTS a induit une cyclisation 6-endo pour donner le cycle J **1.147** (87%), dont l'alcool libre a ensuite été acylé en bromoacétate **1.148**. Le clivage oxydant subséquent de l'oléfine suivi d'une réaction de type Reformatsky⁸⁴ promue au SmI_2 a conduit stéréosélectivement à la δ -lactone **1.150** (71%) possédant l'alcool β -axial désiré. Ce composé a enfin été transformé en segment droit pleinement fonctionnalisé après 14 étapes.

⁸⁴ Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6556.

Chapitre 1 : Introduction

-achèvement de la synthèse totale

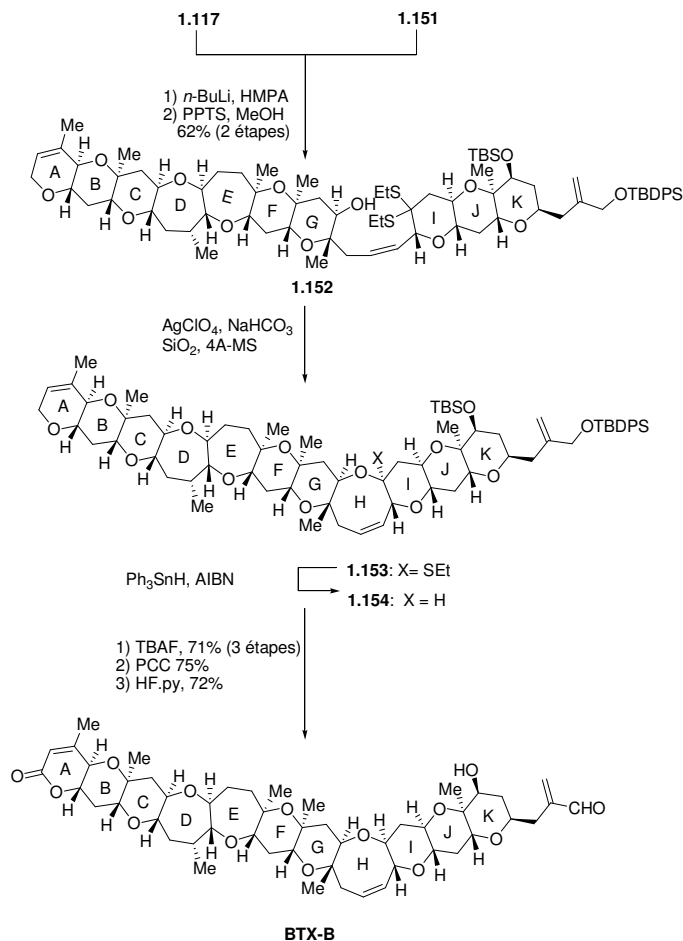


Schéma 1.36

Le couplage entre les fragments gauche **1.117** et droit **1.151**, ainsi que la construction du cycle H ont été réalisés en suivant les conditions de Nicolaou (Schéma 1.36). Le traitement de **1.117** avec du *n*-BuLi, suivi de l'addition de **1.151**, a induit le couplage entre les deux segments pour donner l'oléfine Z **1.152**, après déprotection.

La réaction de **1.152** avec AgClO_4 a fourni le cycle **1.153** à 8 chaînons, qui sera lui-même réduit avec du Ph_3SnH en présence de AIBN pour donner le cycle H **1.154**. Après enlèvement du groupe TBDPS, l'alcool allylique et le dihydropyranne ont été oxydés par un traitement au PCC. La déprotection du groupe TMS avec du HF.py a finalement permis d'obtenir la BTX-B.

1.2.4.3 Synthèse totale de la brevetoxine-A

Après la détermination de sa structure par cristallographie aux rayons X par le groupe de Shimizu en 1986⁸⁵, la première et seule synthèse totale de la brevetoxine-A à avoir été accomplie est celle du groupe de Nicolaou en 1998, réalisée à travers un couplage des 2 systèmes cycliques BCDE et GHIJ⁸⁶.

a) Synthèse totale de Nicolaou

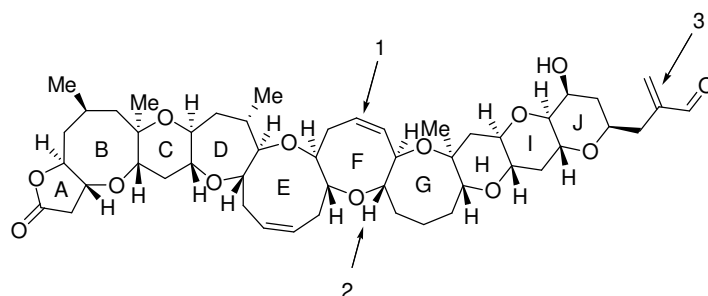
La synthèse des cycles BCDE **1.176** a été accomplie à partir du D-glucose **1.155** à l'aide la bislactone **1.160** (Schéma 1.38). Le cycle C a été construit par une hétéro addition de Michael intramoléculaire, quant aux cycles B et D ils ont été synthétisés par une stratégie bidirectionnelle utilisant des réactions doubles de lactonisations, de formations d'éthers d'énols cycliques et d'hydroborations. Le cycle E a, quant à lui, été construit grâce au diène **1.171** dérivé de la lactone à 9 chaînons **1.170**.

⁸⁵ a) Shimizu, Y.; Chou, H.-N.; Bando, H.; Van Duyne, G.; Clardy, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 514.

b) Shimizu, Y.; Chou, H.-N.; Bando, H.; Van Duyne, G.; Clardy, J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1656.

⁸⁶ Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Shi, G.-Q.; Gunzer, J. L.; Agrios, K. A.; Gartner, P. *Nature* **1998**, *392*, 264.

Chapitre 1 : Introduction



Synthèse des cycles BCDE

- 1.cycle C:** addition de Michael intramoléculaire
- 2.cycles B et D:** double lactonisation, alkylation, hydroboration
- 3.cycle E:** vinylidation, oxydation à l'oxygène singulet

Synthèse des cycles GHIJ

- 1.cycle J:** allylation via AL
- 2.cycle I:** cyclisation 6-*endo* d'un vinylépoxyde
- 3.cycle H:** cyclisation 6-*endo* d'un vinylépoxyde
- 4.cycle G:** *S,O* acétalisation, méthylation

Achèvement de la synthèse totale

- 1. Wittig**
- 2.cycle F:** *S,O* acétalisation, réduction radicalaire
- 3.cycle A:** lactonisation
- 4.chaine latérale:** méthylation

Schéma 1.37

-Synthèse des cycles BCDE

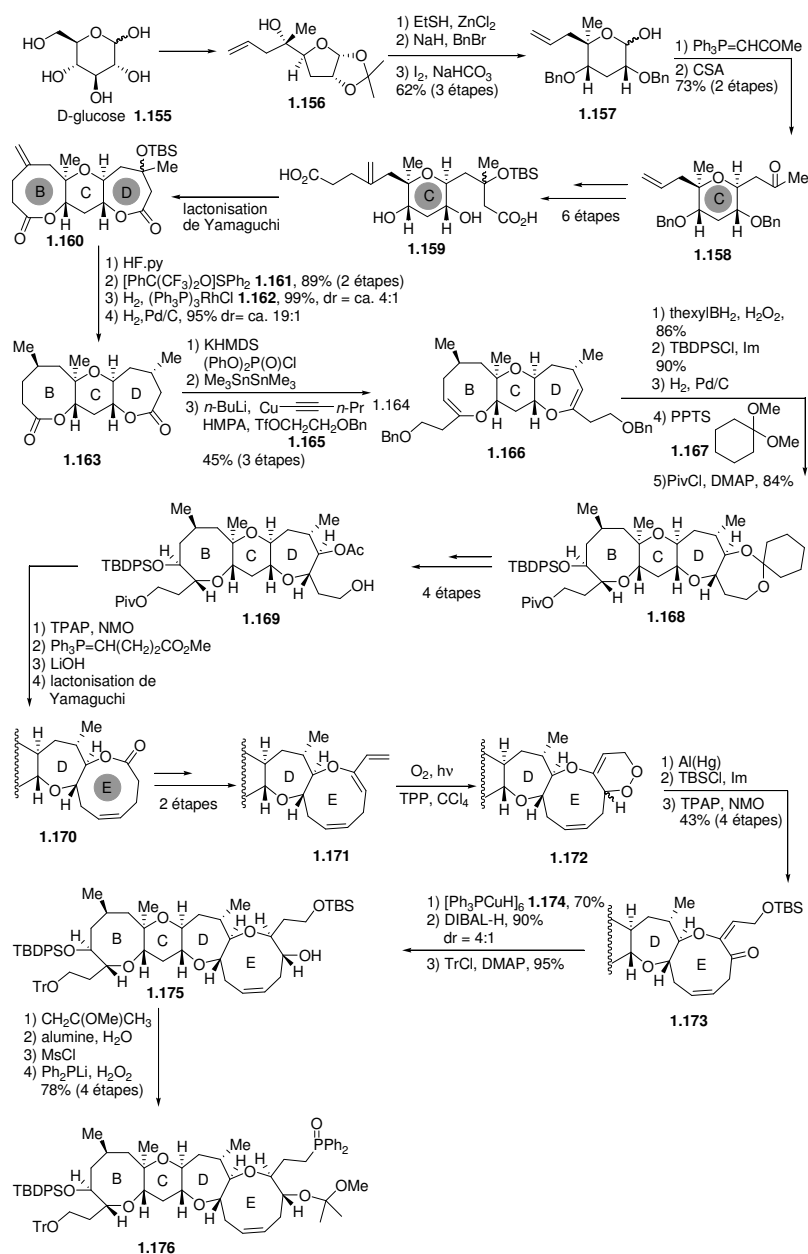


Schéma 1.38

Chapitre 1 : Introduction

La réaction de Wittig de **1.157**, préalablement préparé à partir du D-glucose, avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHOMe}$, suivie du traitement au CSA, a induit une hétéro addition intramoléculaire de Michael pour fournir le tétrahydropyranne **1.158** (73%). Après une séquence d'élongation de chaîne, celui-ci a été transformé en précurseur **1.159** pour mettre en œuvre une double lactonisation de Yamaguchi et donner la bislactone **1.160**. La désilylation, suivie d'une déshydratation au sulfure de Martin⁸⁷, a donné accès à la bislactone insaturée dans laquelle les cycles B et D seront hydrogénés séquentiellement à l'aide du catalyseur de Wilkinson (dr = ca 4 :1) et du Pd/C (dr = 19 :1) pour générer la lactone **1.163**. Celle-ci possède les deux méthyles possédant la stéréochimie désirée. La conversion de **1.163** en éther d'énol tricyclique **1.166** a été réalisée suivant une approche bidirectionnelle passant par un bisvinylstannane qui sera traité avec du BuLi, **1.164**, HMPA et ensuite $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{OTf}$ pour fournir le composé **1.166**. Après une hydroboration stéréosélective au thexylborane, suivie d'une monosilylation sélective, l'hydrogénolyse subséquente des deux groupes benzyle et les protections à l'aide d'un groupement acétal et pivaloyl ont permis de différencier le côté droit et gauche de la molécule **1.166**. Après quelques manipulations de groupes fonctionnels, l'alcool **1.169** a été converti en lactone à 9 chaînons à travers une lactonisation de Yamaguchi. Après transformation de **1.170** en diène conjugué **1.171**, celui-ci a été traité à l'oxygène singulet induisant ainsi une cycloaddition [4+2] pour donner l'endopéroxyde **1.172**. Ce dernier a alors été soumis à un clivage réducteur en présence de Al(Hg) , une protection au TBSCl et une oxydation au TPAP pour donner l'énone **1.173**. Une réduction séquentielle utilisant $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ et du DIBAL-H a ensuite permis d'obtenir le diol (dr = 4 :1), qui fut ensuite protégé sélectivement pour donner le trityl éther **1.175**. La dernière séquence a consisté en une transformation de **1.175** en oxyde de phosphine **1.176** en vue de l'étape de couplage.

⁸⁷ Arhart, R. J.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4997

-Synthèse des cycles GHIJ

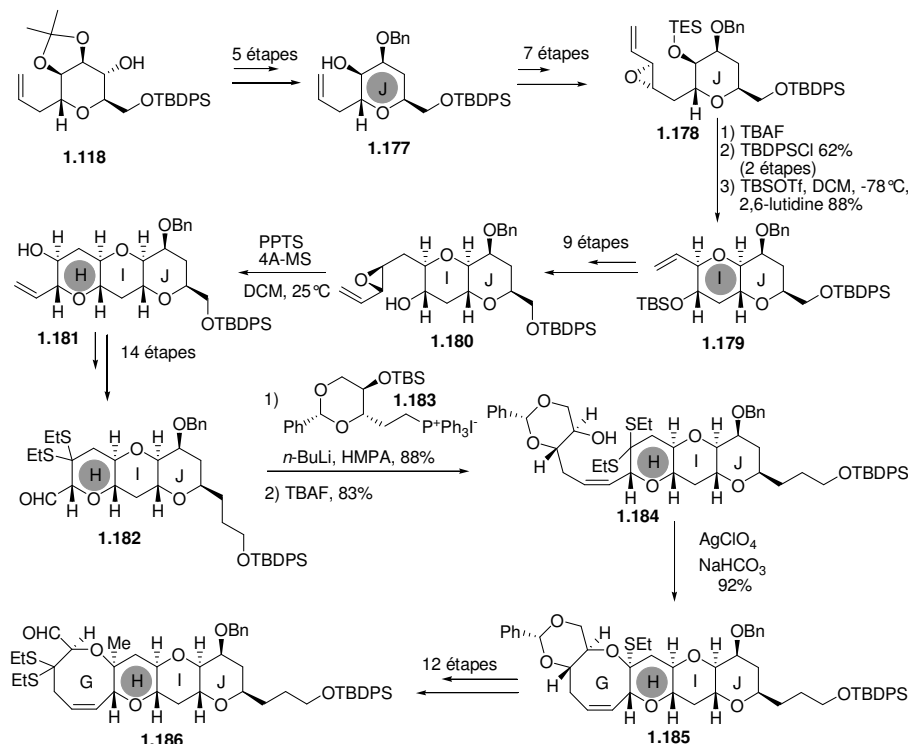


Schéma 1.39

La synthèse des cycles GHIJ a débuté avec l'alcool **1.118**, intermédiaire clé de leur synthèse totale. Cet alcool **1.118** a été transformé en vinylépoxyde **1.178** via **1.177**. Après enlèvement du groupe TES, une procédure one-pot jouant sur l'addition successive de TBSOTf (0.24 equiv.) et de TBSOTf (1.05 equiv.)-2,6 lutidine a été mise en œuvre pour générer la cyclisation 6-*endo* désirée et donner **1.179** avec 88% de rendement. Il faudra encore 9 étapes pour transformer le vinyl éther **1.179** en vinyl époxyde **1.180**. Le traitement au PPTS a induit la cyclisation 6-*endo* générant le système cyclique HIJ. Après une séquence de 14 étapes, ce dernier sera converti en aldéhyde **1.182** qui sera à son tour couplé avec l'ylure de phosphore dérivé de **1.183** pour obtenir l'oléfine Z après désilylation.

Chapitre 1 : Introduction

Cet hydroxydithiocétal a ensuite été transformé en cycle à 8 chaînons **1.185**, à l'aide de AgClO_4 . Une séquence de 12 étapes a encore été nécessaire pour compléter la préparation du second partenaire de couplage **1.186**.

-Achèvement de la synthèse totale

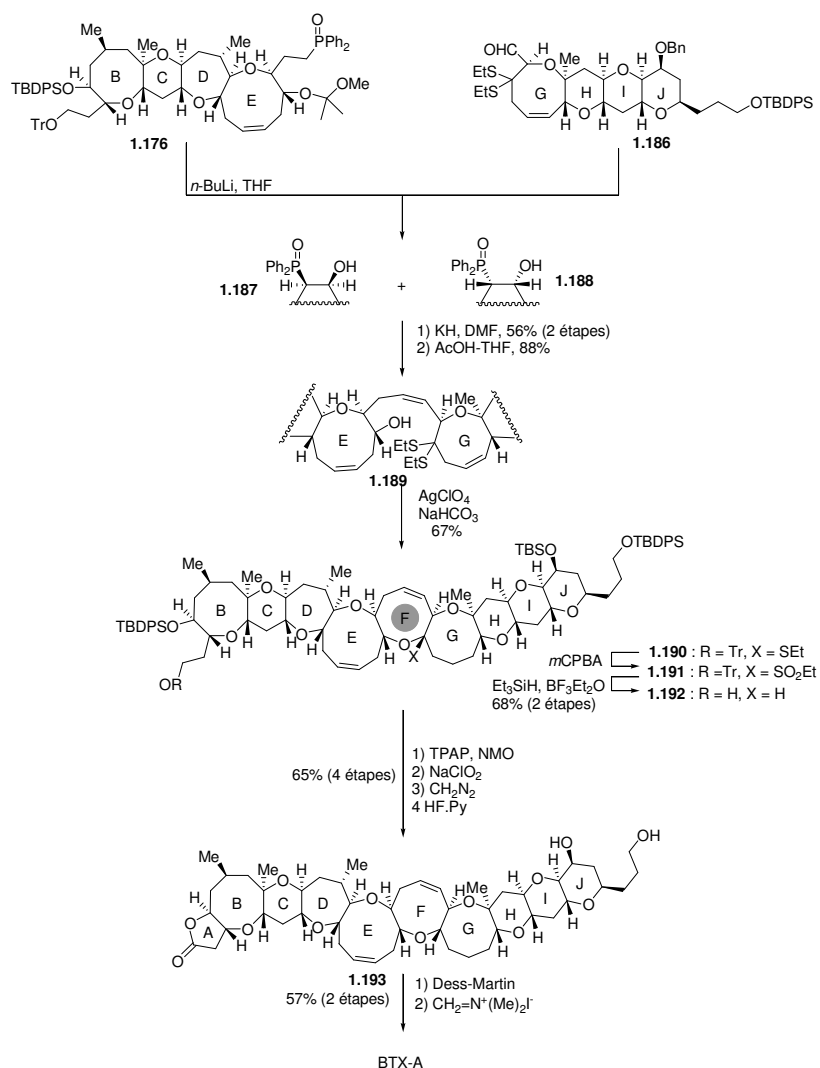


Schéma 1.40

La synthèse totale de la BTX-A a été achevée par le couplage des segments BCDE et GHI. Le traitement de **1.176** au BuLi, suivi de l'addition de **1.186**, a fourni l'hydroxyoxyde de diphenylphosphine sous la forme de 2 diastéréoisomères **1.187** et **1.188**. Ceux-ci ont alors été convertis en une seule oléfine (Z) **1.189** grâce à un traitement au KH suivi de l'hydrolyse de l'acétal. La cyclisation de **1.189** a été induite par l'emploi de AgClO₄ pour fournir le cycle à 8 chaînons sous la forme du *S,O*-acétal **1.190**. Cette dernière fonction fut oxydée au *m*CPBA pour générer la sulfone **1.191** qui fut à son tour réduite par du Et₃SiH en présence d'un acide de Lewis. La γ -lactone A **1.193** a, quant à elle, été assemblée à travers une oxydation en acide carboxylique, une estérification, et un traitement au HF.py qui a induit simultanément la désilylation et la lactonisation. Finalement l'oxydation de Dess-Martin de l'alcool primaire suivie de la réaction avec le sel d'Eschenmoser ont permis d'obtenir la BTX-A.

1.2.4.4 Synthèse totale de la ciguatoxine CTX3C

Depuis la découverte et la détermination de la structure de la ciguatoxine CTX par Yasumoto *et al* en 1989⁸⁸, la structure de plus de 20 autres congénères tels que la CTX3C⁸⁹ ont également été déterminés⁹⁰. La première synthèse totale de la CTX3C par le groupe de Hirama en 2001 a été accomplie sur la base d'une stratégie hautement convergente utilisant une réaction de métathèse cyclisante chemosélective comme tactique clé⁹¹.

⁸⁸ a) Murata, M.; Legrand, A.-M.; Ishibashi, Y.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8929. b) Murata, M.; Legrand, A.-M.; Ishibashi, Y.; Fukui, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4380.

⁸⁹ Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1975.

⁹⁰ a) Satake, M.; Fukui, M.; Legrand, A.-M.; Cruchet, O.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1197.

b) Lewis, R. J.; Vernoux, J.-P.; Brereton, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5914.

c) Yasumoto, T.; Igarashi, T.; Legrand, A.-M.; Cruchet, P.; Chinain, M. Fujita, T.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4988.

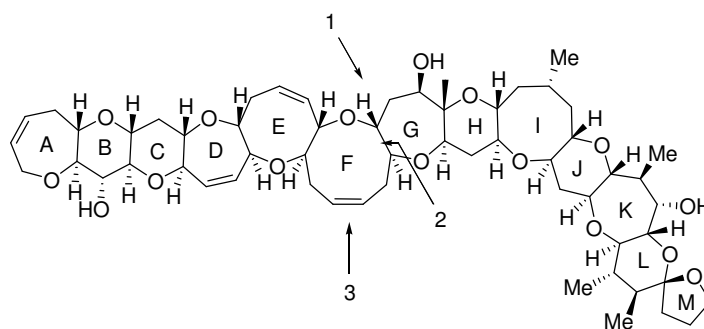
⁹¹ Hirama, M.; Oishi, T.; Uehara, H.; Inoue, M.; Maruyama, M.; Oguri, H.; Satake, M. *Science* **2001**, *294*, 1904.

Chapitre 1 : Introduction

a) *Synthèse totale de Hiramia*

La synthèse du système cyclique ABCDE a été accomplie au travers d'un couplage alkylant entre les cycles iodés AB **1.197** et l'alkyloacétate correspondant au cycle E **1.203** ainsi que par une construction successive des cycles D et C, respectivement, par RCM et éthérification réductrice.

La synthèse des cycles HIJKLM a été achevée via une estérification entre l'alcool **1.217**, correspondant au cycle HI, et l'acide carboxylique **1.225** correspondant aux cycles LM ainsi qu'une construction successive des cycles J et K par oléfinatation et éthérification réductrice. La synthèse totale fut ensuite achevée grâce à l'union des deux segments par formation d'un *O,O*-acétal cyclique à 7 chaînons, conversion en *S,O*-acétal linéaire **1.233**, et construction des cycles G et F par cyclisation radicalaire et RCM.



Synthèse des cycles ABCDE

1. **cycle E** : réaction aldol d'un alkoxyacétate, RCM.
- 1'. **cycle B** : allylation via AL.
- 2'. **cycle A** : RCM.
2. **cycle D** : réaction aldol d'un alkoxyacétate, RCM.
3. **cycle C** : acétalisation, réduction via AL.

Synthèse des cycles HIJKLMN

1. **cycle I** : réaction aldol d'un glycolate, RCM.
2. **cycle H** : addition d'un anion oxyranyle, cyclisation 6-*endo*.
- 1'. **cycle L** : iodo-lactonisation.
- 2'. **cycle M** : addition de Grignard, spiroacétalisation.
3. **cycle J** : oléfination intramoléculaire, hydroboration.
4. **cycle K** : *O,O*-acétalisation, réduction au SiEt_3H via AL.

Achèvement de la synthèse totale

1. couplage d'acétals, *S,O*-acétalisation
2. **cycle G** : cyclisation radicalaire
3. **cycle F** : RCM

Synthèse totale de seconde génération

1. *S,O*-acétalisation
2. **cycle G** : cyclisation radicalaire
3. **cycle F** : RCM

Schéma 1.41

Chapitre 1 : Introduction

-Synthèse des cycles ABCDE

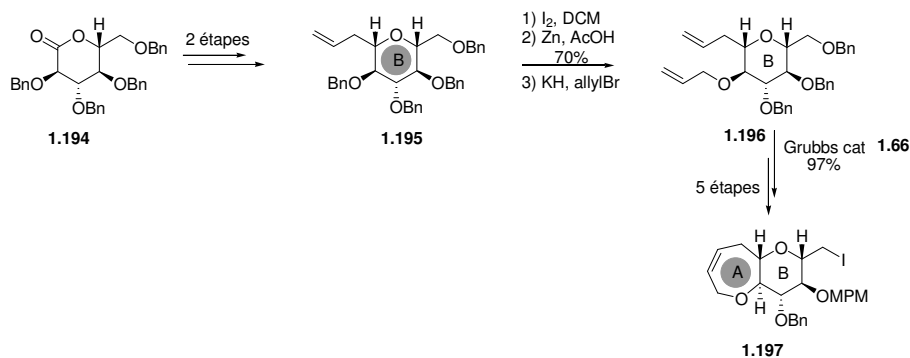


Schéma 1.42

La synthèse du système cyclique AB a débuté avec l'intermédiaire de Kishi **1.195**⁹², préparé à partir de **1.194**. L'enlèvement sélectif du groupement benzyle via la méthode de Nicotra⁹³ (cyclisation avec I₂, réduction au Zn) suivi d'une *O*-allylation, ont fourni l'allyl éther **1.196**. La RCM a ensuite donné le système bicyclique-7,6 avec 97% de rendement, lui-même converti en iodure **1.197** au terme 5 étapes.

⁹² Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4976.

⁹³ Cipolla, L.; Lay, L.; Nicotra, F. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6678.

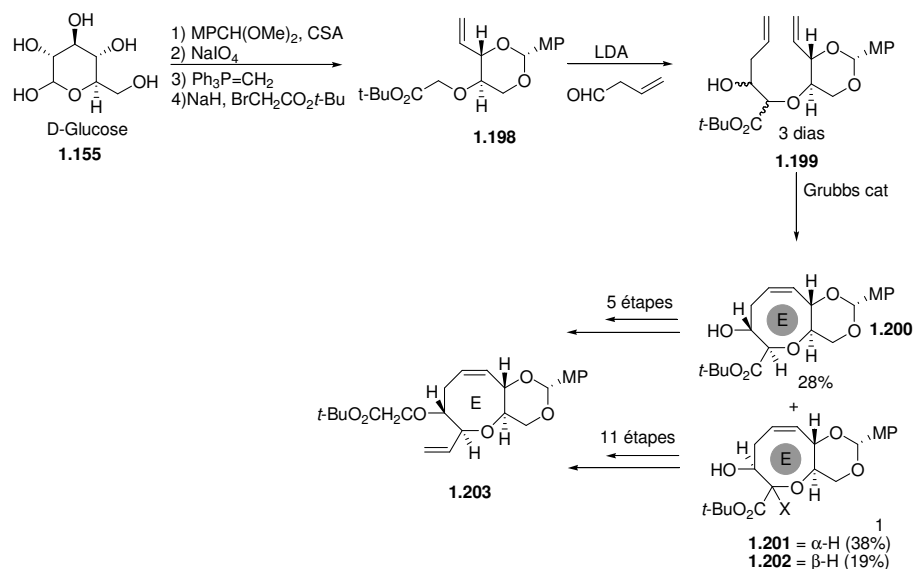


Schéma 1.43

La synthèse du cycle E commence avec le D-glucose **1.155**, qui a été converti en alkoxyacétate **1.199** successivement au travers d'une acétalisation, d'un clivage oxydant du diol, d'une oléfination de Wittig et d'un couplage avec $\text{BrCH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$. La condensation aldol de **1.198** avec le 3 buténal a généré un mélange inséparable de 3 diastéréoisomères **1.199**. Une métathèse cyclisante a ensuite été effectuée sur ce mélange à l'aide du catalyseur de Grubbs **1.66**, permettant la formation des cycles à 8 chaînons **1.200**, **1.201** et **1.202** avec respectivement, 28%, 38% et 19% de rendement. L'alcool possédant la stéréochimie correcte a été facilement converti en cycle E **1.203**. Les autres diastéréoisomères seront à leur tour transformés en produit **1.203** désiré via une séquence d'épimérisation et d'oxydation/réduction sélective.

Chapitre 1 : Introduction

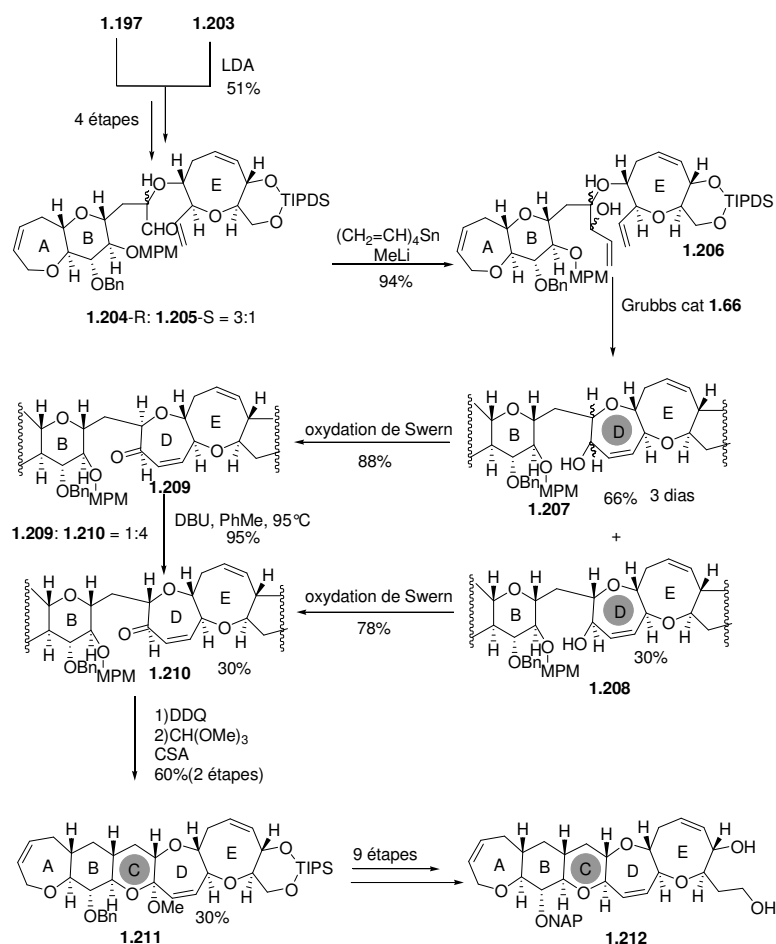


Schéma 1.44

Le système cyclique **1.212a** a été construit grâce à un couplage alkylant entre l'alkoxyacétate **1.203** et l'iodure **1.197**. Ce couplage a fourni l'adduit **1.204**, avec 51% de rendement sous la forme d'un mélange d'épimères inséparables, en faveur du stéréoisomère non désiré (R/S=6:1). Ce rapport diminuera ensuite à 3:1 après une séquence de 4 étapes, dont une épimérisation, pour fournir le composé **1.204**. Celui-ci sera traité par du vinyl lithium aboutissant à un mélange de 4 diastéréoisomères **1.206**.

Chapitre 1 : Introduction

La RCM de **1.206** avec le catalyseur de Grubbs **1.66** a donné un mélange de 4 produits cyclisés, **1.208** (30%) et **1.207** (66%, 3 diastéréoisomères). L'oxydation de Swern du composé **1.208** ayant la stéréochimie correcte a fourni la cétone **1.210** désirée. Les trois autres diastéréoisomères **1.207** ont aussi été converti en un mélange 1 : 4 de cétones **1.209** et **1.210** à travers une oxydation de Swern et d'une épimérisation au DBU. L'enlèvement du groupe MPM, suivi de l'acétalisation intramoléculaire, a ensuite généré le méthyl acétal **1.211** qui sera à son tour converti en système cyclique ABCDE au terme d'une séquence de 9 étapes.

-Synthèse des cycles HIJKLM

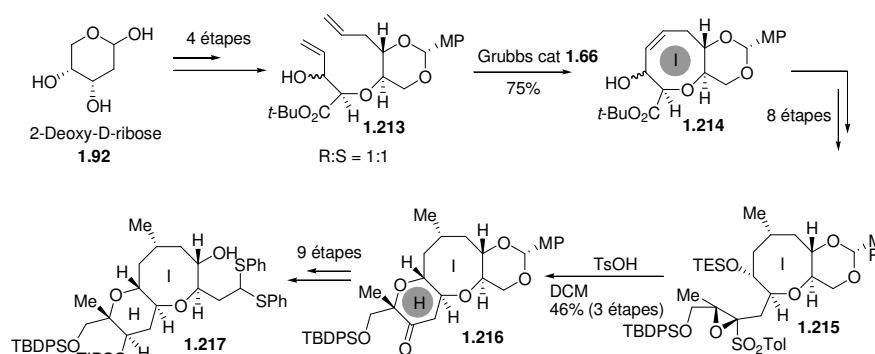


Schéma 1.45

La synthèse du système cyclique HI **1.217** a débuté avec le 2-déoxy-D-ribose **1.92**, transformé en composé **1.213** après une séquence de 4 étapes. La RCM effectuée sur ce dernier à l'aide du catalyseur de Grubbs **1.66** a fourni le cycle à 8 chaînons I désiré, avec un rendement de 75%. Celui-ci sera converti en époxysulfone **1.215** qui, après traitement au TsOH, générera le bicyclic HI. Ce bicyclic sera converti en composé **1.217** en vue de la future étape de couplage.

Chapitre 1 : Introduction

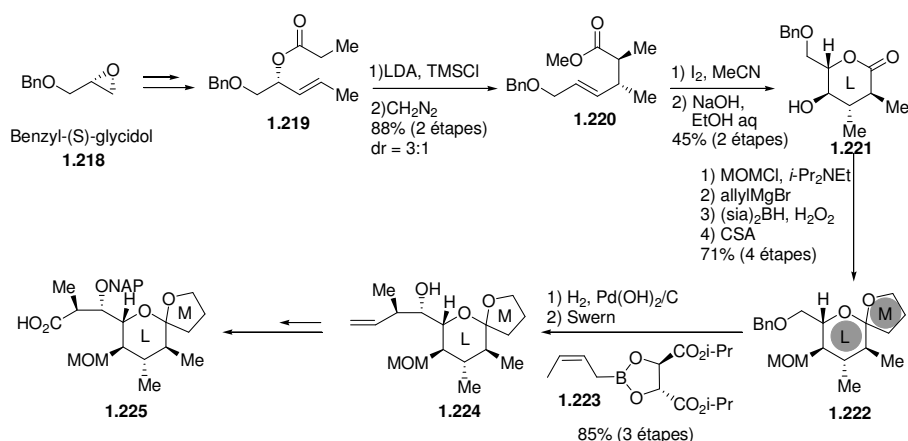


Schéma 1.46

La synthèse des cycles LM a démarré avec le benzyl (S)-glycidol **1.218** (Schéma 1.46). Le réarrangement d'Ireland-Claisen⁹⁴ de **1.219**, suivi d'une estérification, a fourni un mélange 3 : 1 de **1.220** et de son épimère en C48 avec 88% de rendement. Le traitement de celui-ci avec I₂, suivi d'une hydrolyse a permis d'obtenir la δ-lactone **1.221**. Après protection au MOMCl, addition de l'allyl-MgBr et hydroboration, l'adduit a subi un traitement acide dans le but de générer le spirocétal correspondant et de créer le système cyclique LM. Après une débenzylation suivie d'une oxydation de Swern, l'aldéhyde résultant a été soumis à une allylation asymétrique de Roush⁹⁵ donnant le composé **1.224** de manière stéréosélective. Diverses manipulations de groupes fonctionnels ont ensuite permis d'obtenir l'acide carboxylique **1.225**.

⁹⁴ Takano, S.; Sekiguchi, Y.; Sato, N.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1987**, 139.

⁹⁵ Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowits, A. D.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6339.

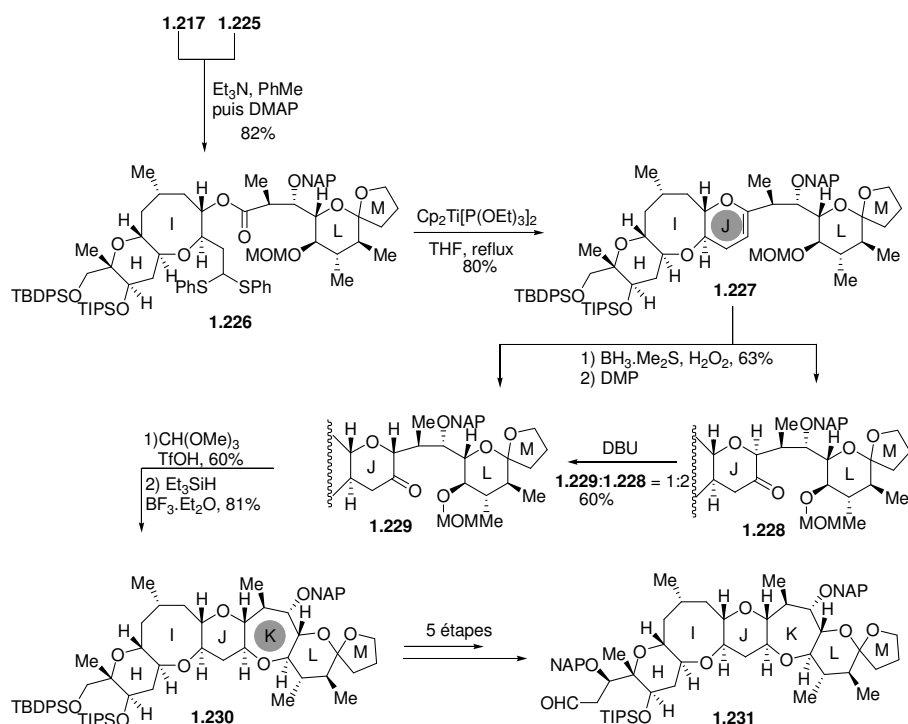


Schéma 1.47

Le couplage entre l'alcool **1.217** et l'acide **1.225**, représentant respectivement les cycles HI et LM, a été réalisé en utilisant les conditions de Yamagushi, donnant l'ester **1.226** attendu. Les tentatives de RCM sur **1.226** à l'aide du réactif de Tebbe⁹⁶, du catalyseur de Schrock **1.65** ou encore les catalyseurs de Grubbs **1.66** et **1.67** n'ont donné que des résultats insatisfaisants, probablement à cause de l'encombrement stérique. Ce problème a été résolu avec l'emploi du protocole de Takeda⁹⁷ qui concerne les réactions d'oléfinations de carbonyles avec des carbènes de titanes.

⁹⁶ Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 611.

⁹⁷ a) Horikawa, Y.; Watanabe, M.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1127.

b) Rahim, M. A.; Sasaki, H.; Saito, J.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *Chem. Commun.* **2001**, 625.

Chapitre 1 : Introduction

La réaction de **1.226** avec le complexe de titane $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$ a fourni l'éther d'énol cyclique **1.227** désiré avec 80% de rendement. L'hydroboration subséquente suivie de l'oxydation de Dess-Martin a généré le cycle J **1.229** et son épimère **1.228** dans un rapport de 1 : 3. L'isomérisation de **1.228** avec du DBU a pu fournir un mélange de 1 : 2 de **1.229** et **1.228**. Le cycle K a ensuite été construit via la formation d'un acétal cyclique et d'une réduction au Et_3SiH pour donner **1.230**. Ce composé fut alors préparé pour le couplage final au terme d'une séquence de 5 étapes.

-Achèvement de la synthèse totale

La condensation promue au $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ entre l'aldéhyde **1.231** et le diol **1.212** a généré l'acétal cyclique à 7 chaînons **1.232** avec 91% de rendement. Le traitement de cet acétal avec PhSTMS, TMSOTf, et DTBMP a permis d'obtenir le *S, O* acétal linéaire **1.233** avec 74 % de rendement, après déprotection du groupe TMS. La construction du cycle G a été induite par une modification de la procédure de Sasaki en utilisant une cyclisation radicalaire entre l'acétal et un β -alkoxyacrylate⁹⁸. Après protection à l'éthyl vinyl éther et enlèvement du groupe TIPS, une hétéro addition de Michäel de l'alcool résultant sur le propiolate de méthyl a fourni le β -alkoxyacrylate **1.234**. Le traitement de **1.234** avec du Bu_3SnH et de l'AIBN dans le toluène à 85°C a donné le cycle G **1.235** attendu, qui fut ensuite converti en substrat adéquat pour la RCM via deux oléfinations de Wittig. La RCM finale de **1.236** pour la construction du cycle à 9 chaînons s'est produite avec succès, en utilisant le catalyseur de Grubbs **1.66** à 40°C. La CTX3C protégée a ainsi été obtenue. La déprotection finale ne fut cependant pas aussi triviale qu'imaginée. En effet, dans leur synthèse totale initiale les trois fonctions hydroxyle furent au départ protégées par des groupements benzyles éthers.

⁹⁸ a) Sasaki, M.; Inoue, M.; Noguchi, T.; Takeichi, A.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2783.

b) Imai, H.; Uehara, H.; Inoue, M.; Oguri, H.; Oishi, T.; Hiramata, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6219.

Chapitre 1 : Introduction

La réduction au LDBB ainsi que les clivages oxydant au DDQ n'ont donné que des résultats insatisfaisants. Même une réduction de Birch, contrôlée avec précaution, n'a donné la CTX3C qu'avec seulement 7% de rendement.

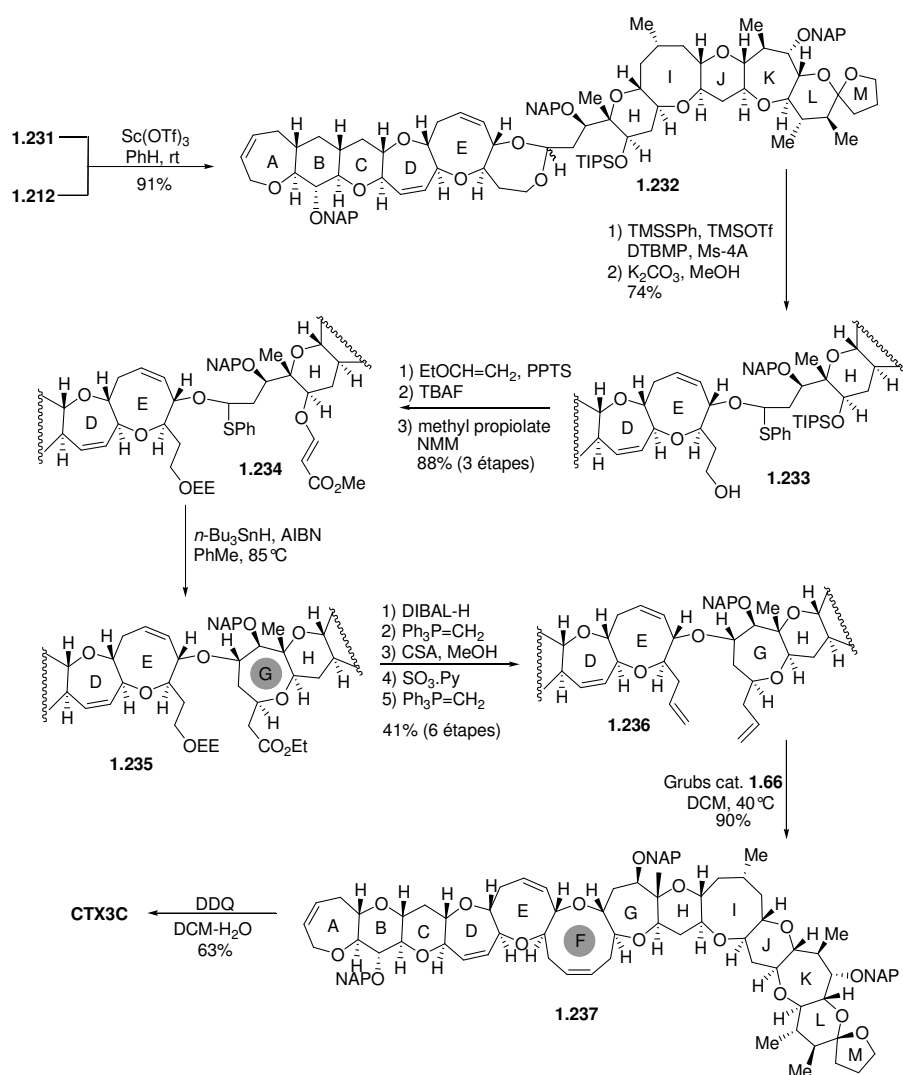


Schéma 1.48

Chapitre 1 : Introduction

Les groupes protecteurs benzyliques ont donc été changés par des groupements NAP, comme décrit dans la synthèse. Après de nombreux essais, le traitement de **1.237** au DDQ dans le DCM aqueux a finalement donné la CTX3C avec 63% de rendement.

-Synthèse totale de seconde génération

En 2004, Inoue et ses collaborateurs ont décrit une synthèse totale de seconde génération basée sur la construction directe du *S*, *O*-acétal **1.240** par couplage de l'alcool secondaire **1.238** et de l' α -chlorosulfure⁹⁹ **1.239**. Le chlorosulfure a été préparé à partir de l'aldéhyde **1.231** par réduction au NaBH₄, introduction du phényl sulfure, et installation d'un chlorure en α avec du NCS. Le couplage entre **1.238** et **1.239** a été réalisé par traitement au AgOTf en présence de DTBMP pour donner **1.240** avec 70% de rendement. L'enlèvement du groupe TIPS suivi du traitement avec le méthyl propiolate a fourni le β -alkoxyacrylate **1.241**. La cyclisation radicalaire de **1.241** avec Bu₃SnH, en présence de AIBN, a généré le cycle G **1.242** avec 54% de rendement. La réduction au DIBAL-H de **1.242**, suivie de d'une oléfination de Wittig, a donné l'oléfine **1.243**. Il ne restait ensuite qu'à utiliser le catalyseur de Grubbs **1.66**, pour induire la RCM, et déprotéger les groupements NAP pour arriver à la CTX3C comme déjà montré précédemment.

⁹⁹ a) Inoue, M; Uehara, H.; Maruyama, M.; Hiram, M. *Org Lett.* **2002**, *4*, 4551.

b) Inoue, M; Uehara, H.; Maruyama, M.; Hiram, M.; Myazaki, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 12013.

Chapitre 1 : Introduction

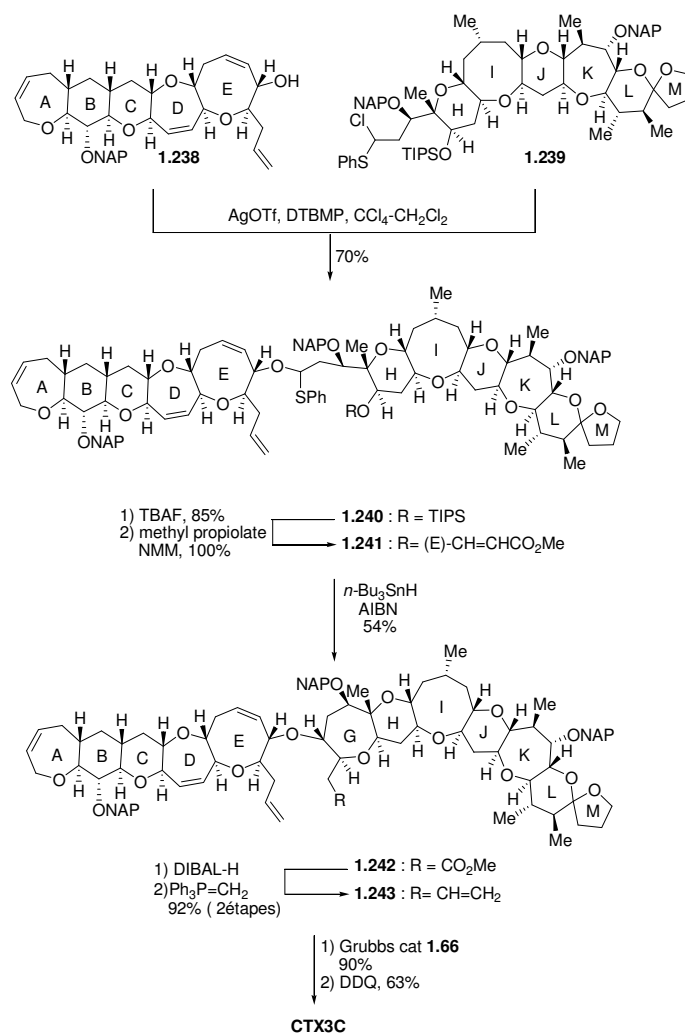


Schéma 1.49

Chapitre 1 : Introduction

1.2.4.5 Synthèse totale du gambierol

En 1993, le groupe de Yasumoto rapporte l'isolation du Gambierol à partir de culture de cellules de *Gambierdiscus Toxicus*¹⁰⁰, dinoflagellé responsable de la ciguatera. La structure relative et absolue a été déterminée par des études RMN intensives et par application d'un agent chiral anisotropique. La synthèse totale du Gambierol a été accomplie indépendamment par les groupes de Sasaki¹⁰¹, Kadota-Yamamoto¹⁰² et Rainier¹⁰³. Tous utilisent une stratégie convergente.

a) Synthèse totale de Sasaki

En 2002, Sasaki *et al.* achèvent la première synthèse totale du gambierol. Cette synthèse convergente comprend un couplage de Suzuki-Miyaura¹⁰⁴ d'un alkyl-borane pour effectuer l'union des segments ABC et EFGH, une réduction radicalaire d'un acétal mixte cyclique pour la construction du cycle D ainsi qu'un couplage de Stille catalysé par du Pd(Ph₃)₄/ CuCl/LiCl pour l'introduction de la chaîne latérale.

¹⁰⁰ a) Satake, M. ; Murata, M. ; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 361.

b) Morohashi, A. ; Satake, M. ; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 97.

¹⁰¹ a) Fuwa, H. ; Sasaki, M. ; Satake, M. ; Tachibana, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2981.

b) Fuwa, H. ; Sasaki, M. ; Satake, M. ; Tachibana, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14983.

¹⁰² a) Kadota, I. ; Takamura, H. ; Sato, K. ; Ohno, A. ; Matsuda, K. ; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 46.

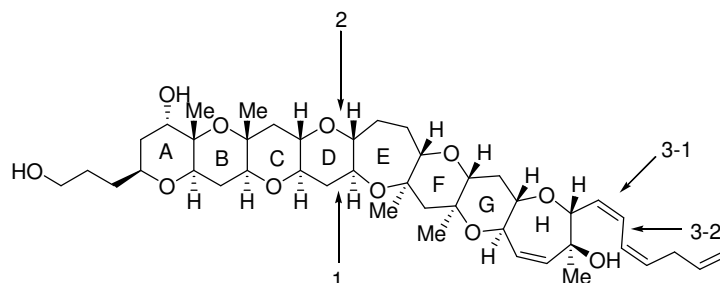
b) Kadota, I. ; Takamura, H. ; Sato, K. ; Ohno, A. ; Matsuda, K. ; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11893.

¹⁰³ Johnson, H. W. B. ; Majumder, U. ; Rainier J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 848.

¹⁰⁴ a) Sasaki, M.; Fuwa, H. ; Inoue, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9027.

b) Takakura, H.; Sasaki, M.; Honda, S.; Tachibana, K. *Org Lett.* **2002**, *4*, 2771.

Chapitre 1 : Introduction



Synthèse des cycles ABC

- cycle B** : cyclisation 6 *endo* d'un vinylépoxyde
- cycle A** : addition intramoléculaire de Michael
- cycle C** : cyclisation 6 *endo* d'un vinylépoxyde

Synthèse des cycles EFGH

- cycle H** : cyclisation induite par le Sml_2
- cycle G** : cyclisation 6-*endo* d'un vinylépoxyde
- cycle F** : cyclisation induite par le Sml_2
- cycle E** : lactone enol phosphate, couplage, hydroboration

Achèvement de la synthèse totale

- couplage de susuki-Miyaura d'un B-alkyl
- cycle D** : S,O acétalisation, réduction radicalaire
- chaînes latérales**: couplage, couplage

Schéma 1.50

-Synthèse des cycles ABC

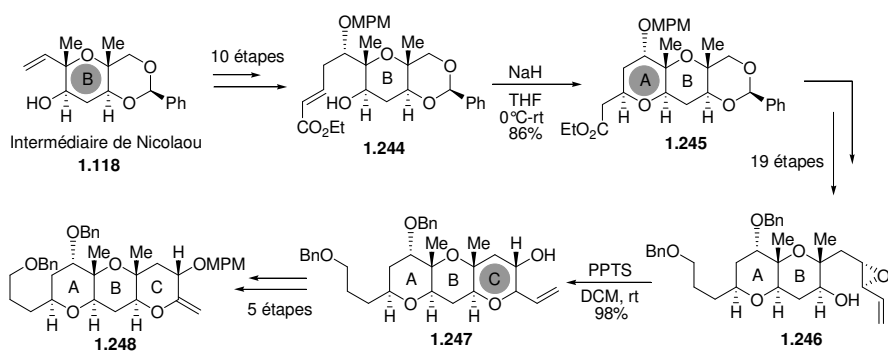


Schéma 1.51

Chapitre 1 : Introduction

La synthèse du système cyclique ABC a débuté avec l'intermédiaire de Nicolaou **1.118**. Celui-ci est converti en ester α,β -insaturé **1.244** via une séquence de 10 étapes comprenant une époxydation de Sharpless. Le traitement de **1.244** au NaH dans le THF induit une addition de Michael intramoléculaire qui conduit au cycle A avec 86% de rendement. Le cycle C a été construit en utilisant la procédure de Nicolaou qui utilise une cyclisation 6-*endo* d'un hydroxyvinylépoxyside. Celui-ci fut préparé au départ de **1.245**, grâce à une séquence de 19 étapes, pour ensuite être mis en présence de PPTS et générer ainsi le cycle C avec 98% de rendement. Après 5 étapes, les cycles ABC, possédant la double liaison en *exo*, ont finalement été obtenus.

-Synthèse des cycles EFGH

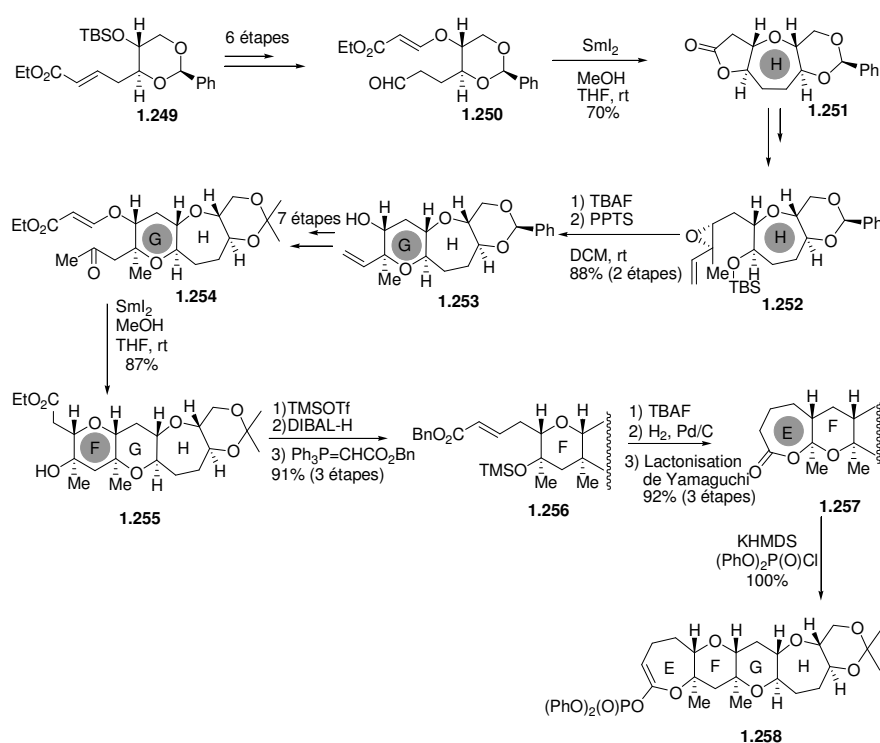


Schéma 1.52

Chapitre 1 : Introduction

La synthèse des cycles EFGH **1.258** débuté avec l'intermédiaire que Nicolaou **1.249** a employé lors de la synthèse totale de la BTX-A. Initialement, le cycle H a été construit suivant le protocole de Nakata, via une cyclisation induite par le SmI_2 . Pour ce faire, l'aldéhyde **1.250** a été construit au départ de **1.249** au terme une séquence de 6 étapes. La réaction de **1.250** avec du SmI_2 a ensuite conduit à une cyclisation réductrice suivie d'une lactonisation concomitante, pour donner le cycle H de manière stéréosélective et avec 70% de rendement. Ensuite, le cycle G a été construit suivant la procédure de Nicolaou pour la cyclisation d'hydroxyvinylépoxyde. Le vinylépoxyde **1.252** requis a été synthétisé stéréosélectivement grâce à une séquence de 7 étapes. Après enlèvement du groupe TBS, l'époxyde a été traité avec du PPTS induisant ainsi la cyclisation 6-*endo* pour donner le cycle G avec 88% de rendement. La construction du cycle F a été accomplie encore une fois par cyclisation au SmI_2 . Le précurseur **1.254** fut synthétisé en 7 étapes au départ de **1.253** pour qu'ensuite le traitement au SmI_2 fournisse le cycle F désiré avec 87% de rendement. Le composé **1.255** a ensuite subi une séquence d'élongation de chaînes latérales avant d'être engagé dans une lactonisation de Yamaguchi pour former la lactone à 7 chaînons **1.257**. Le traitement de cette dernière au KHMDS et $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ a fourni le phosphate d'énol cyclique **1.258** correspondant aux cycles EFGH.

-Achèvement de la synthèse totale

L'union des deux segments **1.256** et **1.258** a été accomplie via une stratégie basée sur un couplage de Suzuki-Miyaura employant un alkylborane. Le traitement de **1.246** avec le 9-BBN suivi de l'addition de **1.258** en présence de Cs_2CO_3 et de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a fourni l'éther d'énol cyclique **1.259** avec 86% de rendement. L'hydroboration de celui-ci suivi par une oxydation au TPAP-NMO a généré la cétone **1.260**. Après enlèvement du groupe MPM, le traitement au $\text{EtSH-Zn}(\text{OTf})_2$ conduit à la formation de l'acétal mixte cyclique. Simultanément, le groupe acétonide est enlevé et le diol est acétylé pour donner **1.261**. L'emploi de Ph_3SnH a ensuite permis la réduction radicalaire du groupement -SPh. Une séquence de 6 étapes a enfin mené à la fonctionnalisation du cycle H.

Chapitre 1 : Introduction

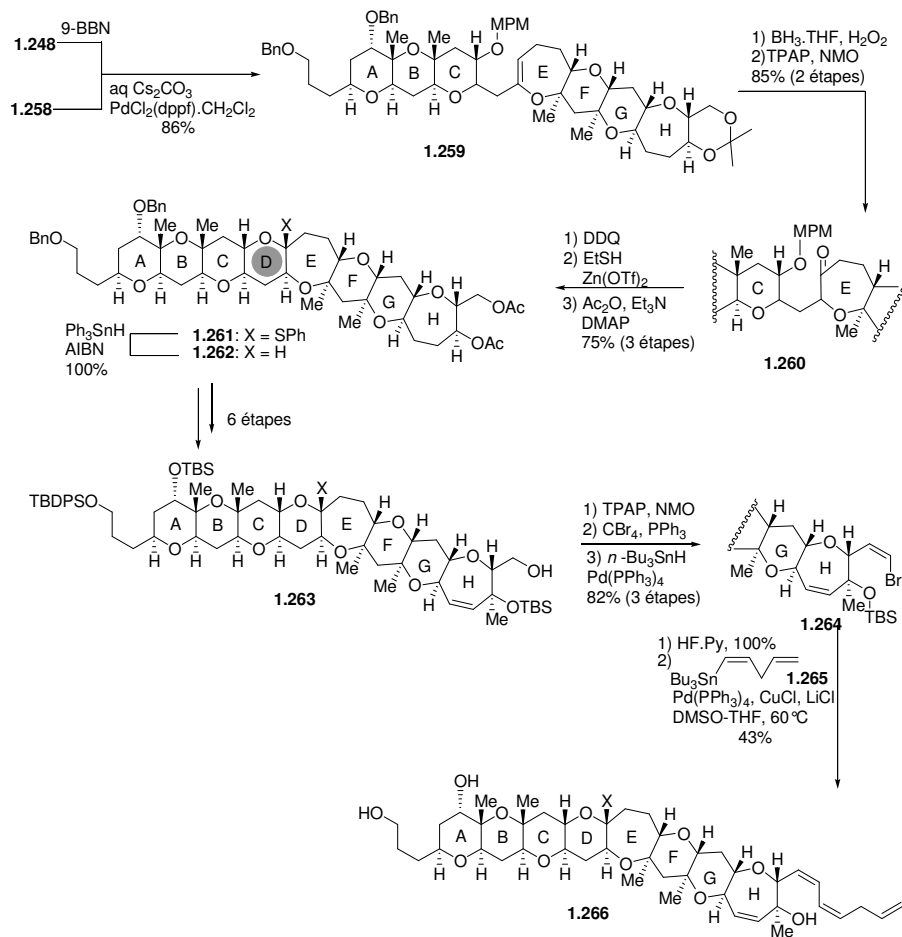


Schéma 1.53

Il ne reste alors qu'à effectuer la synthèse du triène par un couplage de Stille modifié, premièrement décrit par le groupe de Kadota-Yamamoto¹⁰⁵.

¹⁰⁵ Kadota, I.; Ohno, A.; Matsukawa, Y.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6373.

L'oxydation de L'alcool **1.263** a fourni l'aldéhyde correspondant qui a été traité directement avec du $\text{CBr}_4\text{-Ph}_3\text{P}$ et ensuite du $n\text{Bu}_3\text{SnH-Pd(PPh}_3)_4$ ¹⁰⁶ pour donner le bromure de vinyl **1.264**. Le couplage de Stille entre **1.264** avec le vinylstannane **1.265** a été réalisé sous les conditions optimales de Sasaki avec du $\text{Pd(PPh}_3)_4/\text{CuCl/LiCl}$ dans un mélange DMSO-THF, donnant le gambierol protégé. La déprotection a cependant posé pas mal de problèmes mais plusieurs expériences ont montré que les groupements silylés étaient complètement éliminés en utilisant un excès de HF.Py . Le couplage de Stille a finalement permis d'introduire la chaîne latérale et d'obtenir le gambierol **1.266**.

b) Synthèse totale de Kadota-Yamamoto

Kadota, Yamamoto et leurs collègues ont accompli la seconde synthèse totale du gambierol¹⁰⁷. Ils ont développé une stratégie convergente pour la construction d'éthers polycycliques basée sur une cyclisation intramoléculaire entre un γ -alkoxyallylstannane et un α -acétoxy éther suivie d'une réaction de métathèse cyclisante¹⁰⁸. Cette stratégie a été appliquée avec succès à l'union des cycles ABC et FGH, ainsi qu'à la construction consécutive des cycles D et E.

¹⁰⁶a) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5716.

b) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8965.

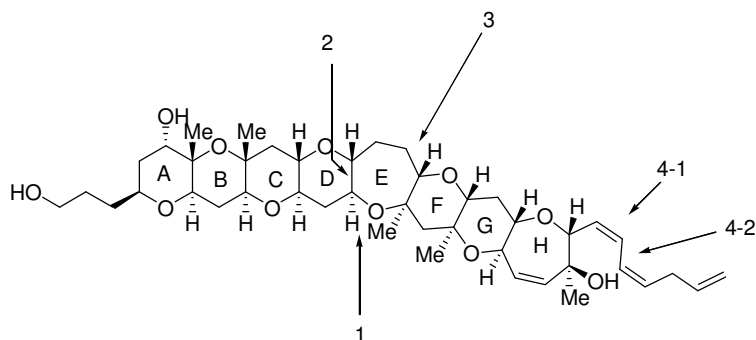
¹⁰⁷a) Kadota, I.; Takamura, H.; Sato, K.; Ohno, A.; Matsuda, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 46.

b) Kadota, I.; Takamura, H.; Sato, K.; Ohno, A.; Matsuda, K.; Satake, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11893.

¹⁰⁸a) Kadota, I.; Ohno, A.; Matsuda, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6702.

b) Kadota, I.; Ohno, A.; Matsuda, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3562.

Chapitre 1 : Introduction



Synthèse des cycles ABC

1. **cycle B** : cyclisation 6 *endo* d'un vinylépoxyde
2. **cycle A** : addition intramoléculaire de Michael
3. **cycle C** : cyclisation induite par le SmI_2

Synthèse des cycles FGH

1. **cycle G** : cyclisation 6 *endo* d'un méthylépoxyde
2. **cycle F** : cyclisation induite par le SmI_2
3. **cycle H** : cyclisation d'un γ -alkoxyallylstannane

Achèvement de la synthèse totale

1. estérification
2. **cycle D** : cyclisation d'un γ -alkoxyallylstannane
3. **cycle E** : RCM
4. **chaîne latérale**: couplage, couplage

Schéma 1.54

-Synthèse des cycles ABC

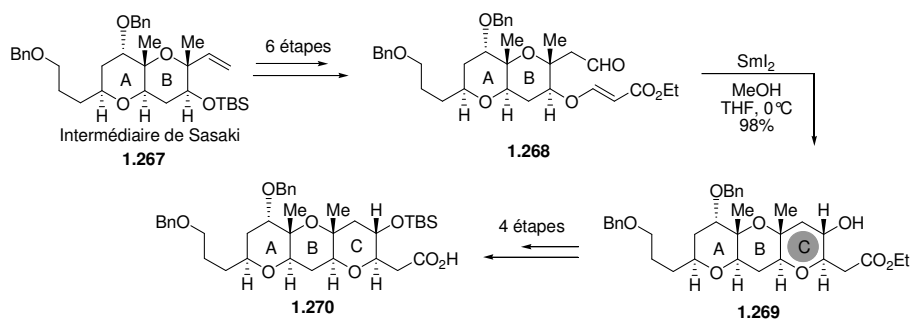


Schéma 1.55

Chapitre 1 : Introduction

La synthèse du système cyclique ABC commence avec l'intermédiaire de Sasaki **1.267**, correspondant aux cycles AB. Le cycle C a quant à lui été construit en suivant le protocole de Nakata⁷⁹, utilisant une cyclisation réductrice promue au SmI_2 . Pour ce faire, l'intermédiaire **1.267** a été converti en β -alkoxyacrylate **1.268** à travers une séquence de 6 étapes. Le traitement de **1.268** par du SmI_2 en présence de MeOH a induit la cyclisation de manière stéréosélective pour donner le système tricyclique ABC avec 98% de rendement. L'ester est ensuite transformé en acide carboxylique **1.270**.

-Synthèse des cycles FGH

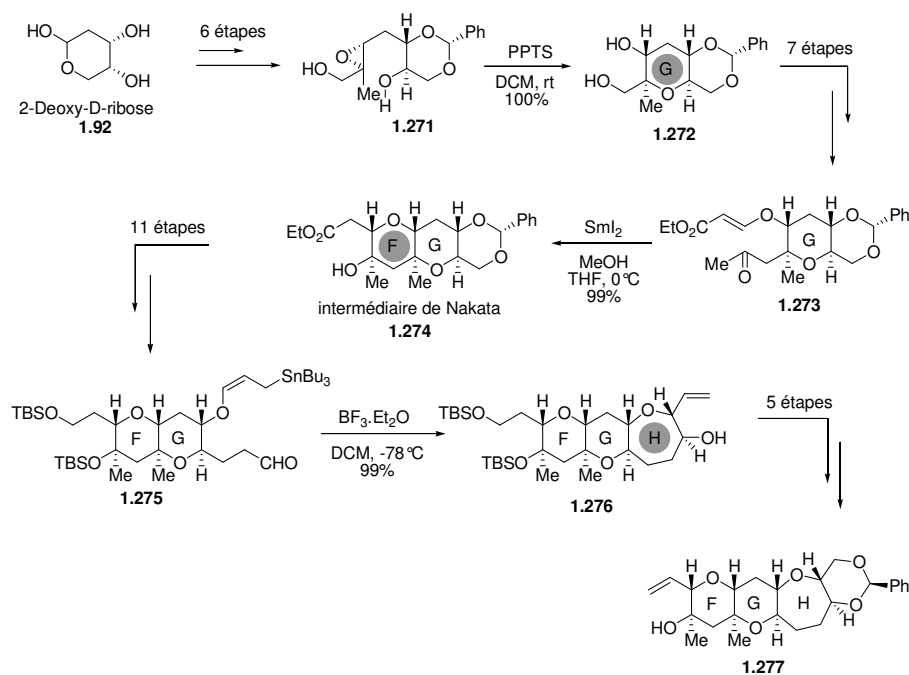


Schéma 1.56

Chapitre 1 : Introduction

La synthèse des cycles FGH a débuté avec l'intermédiaire de Nakata⁷⁹ **1.274**, correspondant aux cycles FG. Le groupe de Nakata a synthétisé l'intermédiaire **1.274** en se basant sur une cyclisation 6-*endo* d'un méthylépoxyde ainsi que d'une cyclisation induite par du SmI₂⁸⁰. Le traitement du méthylépoxyde **1.271**, préparé à partir du 2-déoxy-D-ribose, par du PPTS, a induit la cyclisation 6-*endo* pour donner le cycle G quantitativement. Après conversion de **1.273** en β -alkoxyacrylate, ce dernier a été mis en présence de SmI₂ générant ainsi le cycle F de manière stéréosélective. Ce fragment possède deux groupes méthyle en position 1,3 diaxiale.

Kadota *et al.* ont ensuite converti l'ester **1.274** en γ -alkoxyallylstannane **1.275**, substrat clé pour la construction du cycle H, au terme de 11 étapes. L'utilisation de BF₃.Et₂O a alors déclenché la cyclisation intramoléculaire attendue, donnant stéréosélectivement le cycle H avec 99% de rendement. Il s'en suit une séquence de 5 étapes pour obtenir l'alcool **1.277** correspondant aux cycles FGH.

-Achèvement de la synthèse totale

L'acide carboxylique **1.270** et l'alcool **1.277** ont été connectés dans les conditions de Yamaguchi pour donner l'ester **1.278**. Le β -alkoxyallylstannane a ensuite été synthétisé en 5 étapes au départ de **1.278**. Le traitement de ce β -alkoxyallylstannane, avec du BF₃.Et₂O a fourni les composés **1.280** et **1.281** avec un rapport de 64 : 36. La RCM de **1.280** avec le catalyseur de Grubbs **1.67** a donné le cycle E avec 88% de rendement. Une séquence de 15 étapes a conduit à l'iodure de vinyl **1.283** qui sera ensuite soumis à un couplage avec le (Z) vinylstannane comme montré dans la stratégie de Sasaki. Après déprotection des groupes pivaloyl et silyl à l'aide de DIBAL-H et SiF₄ respectivement, le composé résultant fut soumis au couplage de Stille modifié utilisant comme réactif Pd₂(dba)₃.CH₃Cl/P(2-furyl)₃/CuI, pour donner accès au gambierol.

Chapitre 1 : Introduction

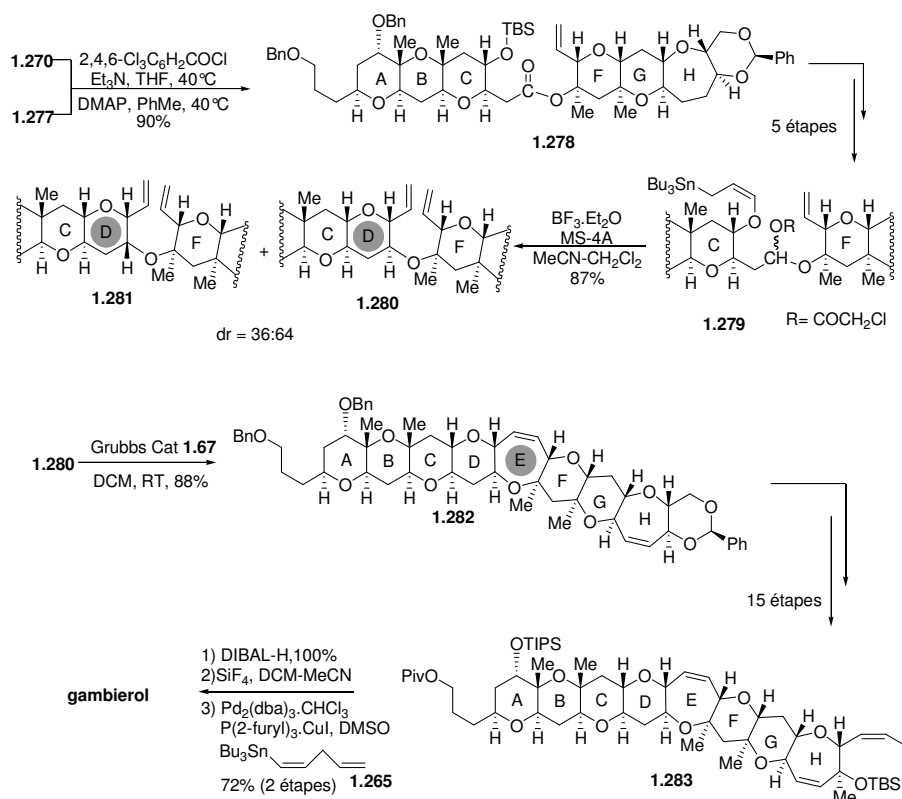


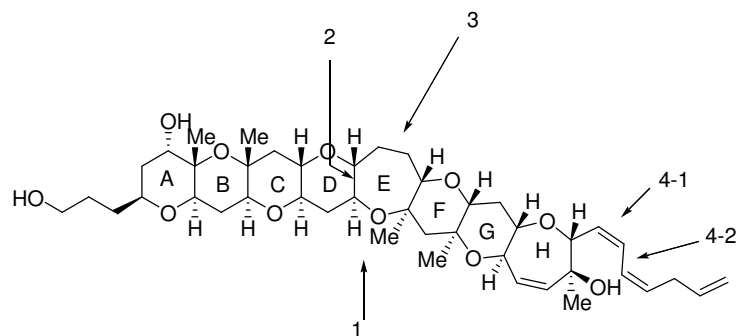
Schéma 1.57

c) Synthèse totale de Rainier

Rainier *et al.* ont accompli une synthèse totale convergente du gambierol¹⁰⁹, dans laquelle une métathèse cyclisante entre une oléfine et un C-glycoside/ éther d'énol a été utilisée de manière itérative pour la construction de chaque cycle éther.

¹⁰⁹ Johnson, H. W. B.; Majumder, U.; Rainier, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 848.

Chapitre 1 : Introduction



Synthèse des cycles ABC

1. **cycle A** : addition de Diels-Alder, oxydation- allylation au DMDO
2. **cycle B** : RCM, oxydation au *m*CPBA, réarrangement
3. **cycle C** : RCM, oxydation au DMDO-réduction au DIBAL-H

Synthèse des cycles FGH

1. **cycle G** : oxydation-allylation au DMDO
2. **cycle F** : RCM, oxydation au DMDO-réduction au DIBAL-H
3. **cycle H** : acétalisation, phosphate d'énol cyclique

Achèvement de la synthèse totale

1. estérification
2. **cycle D** : RCM
3. **cycle E** : *S,O* acétalisation, réduction radicalaire
4. **chaînes latérales** : couplage, couplage

Schéma 1.58

-Synthèse des cycles ABC

La construction du système cyclique ABC a débuté par la synthèse d'un tétrahydropyranne correspondant au cycle A. La réaction hétéro Diels-Alder entre l'aldéhyde **1.283** et le diène de Danishefsky **1.284** a été réalisée à l'aide du catalyseur de Jacobsen¹¹⁰ **1.285** pour donner l'adduit cyclique **1.286** avec un ee de 94%. La réduction de Luche de la cétone **1.286**, suivie de la protection au MPMCl, a donné le composé **1.287**. Celui-ci a été époxydé à l'aide du DMDO pour être ensuite allylé et acétylé et fournir ainsi le tétrahydropyranne **1.288**. Le cycle B a quant à lui été construit via une RCM entre une oléfine et un éther d'énol, synthétisé au départ de **1.288** en suivant la procédure de Takai.

¹¹⁰ Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2398.

Chapitre 1 : Introduction

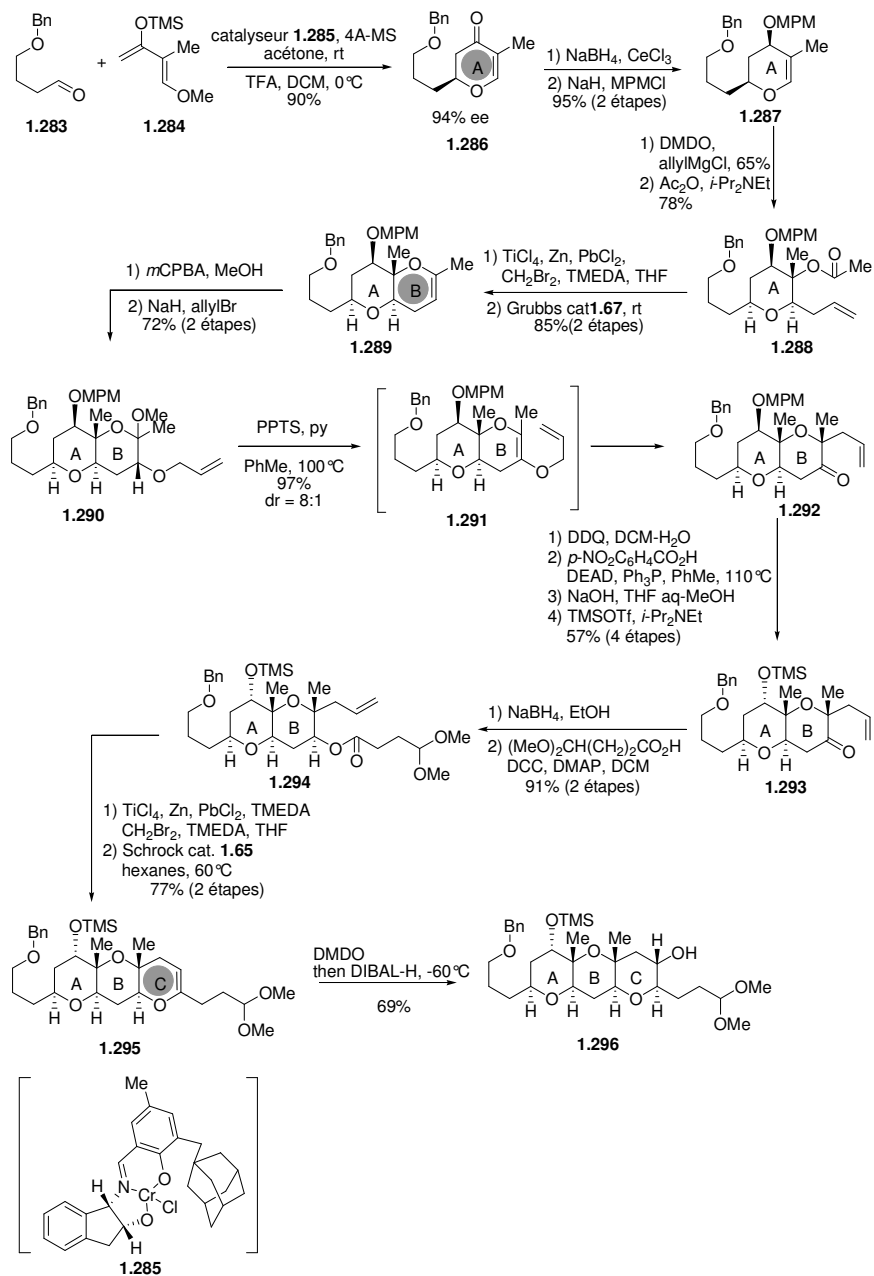


Schéma 1.59

Chapitre 1 : Introduction

La RCM s'est produite en utilisant le catalyseur de Grubbs **1.67** donnant le bicycle **1.289** avec 65% de rendement. La prochaine tâche a consisté en la construction du cycle B possédant deux groupes méthyle en position 1,3 diaxiale. La même stratégie que celle utilisée précédemment n'a cependant pas donné de résultats satisfaisants. Ce problème a été résolu par la mise en œuvre d'un réarrangement de Claisen d'un éther d'énol allylique. Le traitement de **1.289** avec du *m*CPBA dans le MeOH, suivi d'une allylation, a donné un mélange 2 : 1 d'anomères de l'hydroxyacétal **1.290**. Grâce à l'utilisation de PPTS et de la pyridine dans le toluène à 100°C, le réarrangement de Claisen s'est produit via un intermédiaire énon éther et donner un mélange 8 : 1 du C-glycoside **1.291** avec un rendement de 97%. Après enlèvement du groupe MPM, l'hydroxyl du cycle A a été inversé par une réaction de Mitsunobu¹¹¹. La réduction de la fonction cétone par NaBH₄ a fourni l'alcool désiré qui, après couplage avec (MeO)₂CH(CH₂)₂CO₂H, a permis d'obtenir l'ester **1.294**, comme précurseur de la RCM. L'éther d'énol a encore une fois été préparé suivant le protocole de Takai et la métathèse cyclisante s'est produite cette fois avec l'aide du catalyseur de Schrock **1.65** donnant accès au tricycle **1.295** avec 77% de rendement. La fonctionnalisation du cycle C a été menée à bien via une oxydation au DMDO suivie d'une réduction au DIBAL-H fournissant l'alcool **1.296** avec la stéréochimie désirée et un rendement de 69%.

-Synthèse des cycles FGH

La construction des cycles FGH a été mise en œuvre en utilisant la même stratégie que celle utilisée dans la synthèse des cycles ABC¹¹². La synthèse a débuté avec le dérivé du D-Glucal¹¹³ **1.297** qui a été méthylé à l'aide de BuLi et de MeI donnant ainsi le composé **1.298**. Le traitement de celui-ci avec du DMDO, a conduit à l'époxyde alpha avec une excellente stéréosélectivité.

¹¹¹ Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017.

¹¹² Majumder, U.; Cox, J. M.; Rainier, J. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 913.

¹¹³ Parker, K. A.; Georges, A. T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 497.

Chapitre 1 : Introduction

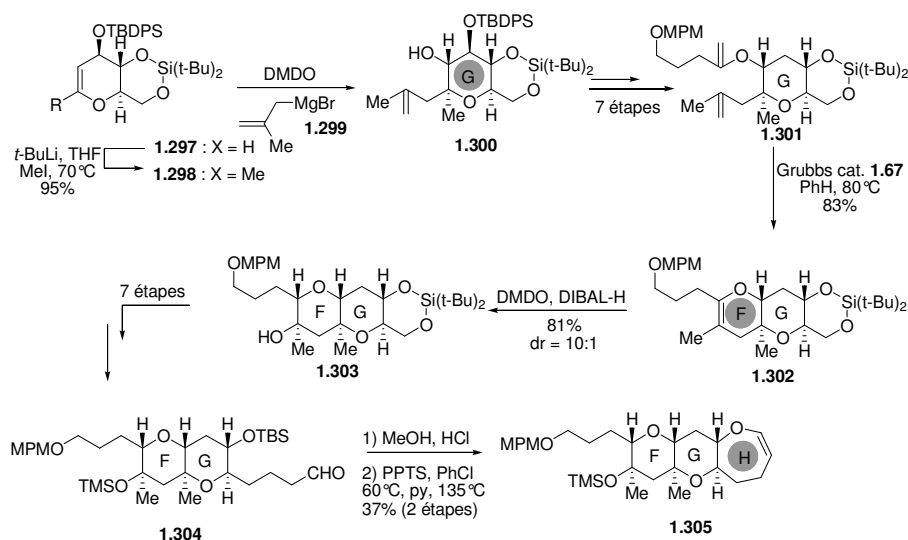


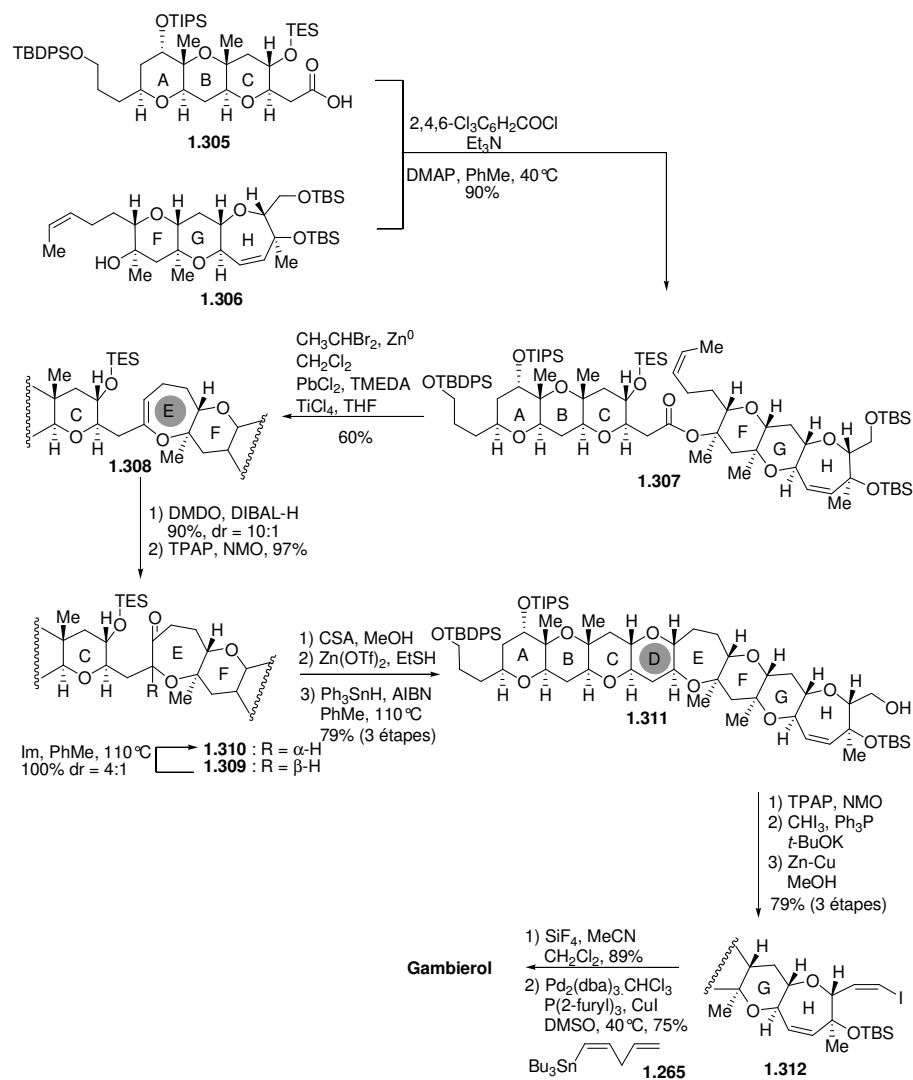
Schéma 1.60

L'addition du 2-méthylpropényl-MgBr a ensuite donné **1.300** avec 90% de rendement et un dr > 95 :5. Ce composé a été converti en éther d'énol **1.267** correspondant par une séquence de 7 étapes avant d'être engagé dans une réaction RCM et fournir ainsi l'éther d'énol cyclique avec 83% de rendement. L'époxydation de **1.302** au DMDO, suivie d'une réduction au DIBAL-H, a ensuite abouti au composé **1.303** dans lequel les deux groupes méthyles sont en position 1,3-diaxiale. Un mélange 10 : 1 des diastéréoisomères est obtenu. Le système cyclique FG a été transformé en aldéhyde **1.304** via une séquence de 7 étapes et qui, mis en présence de MeOH et d'HCl, générera ainsi le dernier cycle. L'enlèvement du groupe méthoxy a finalement donné le système FGH désiré.

-Achèvement de la synthèse totale

Le couplage entre **1.305** et **1.306** a été réalisé en utilisant les conditions de Yamaguchi pour donner l'ester **1.307**.

Chapitre 1 : Introduction



Sch\u00e9ma 1.61

Apr\u00e8s plusieurs essais pour la construction du cycle E, il a \u00e9t\u00e9 trouv\u00e9 que la r\u00e9action de **1.307** avec l'alkylid\u00e8ne de titane, pr\u00e9par\u00e9 \u00e0 partir du 1,1-dibromo\u00e9thane, fournissait l'\u00e9ther d'\u00e9nol cyclique avec un rendement de 60%. L'oxydation au DMDO et la r\u00e9duction au DIBAL-H de l'\u00e9poxyde r\u00e9sultant a ensuite fourni un m\u00e9lange des

alcools épimères dans un rapport de 10 :1, ceux-ci ont été oxydés par le TPAP pour donner les cétones **1.310** et **1.309**. Il s'ensuit une équilibration de l'isomère mineure **1.309** à l'aide d'imidazole dans le toluène à 110°C pour produire un mélange 4 : 1 des isomères **1.310** et **1.309**. Après enlèvement des groupes TES et TBS, la formation de l'acétal mixte a été réalisée par l'emploi de EtSH-Zn(OTf)₂. Une réduction radicalaire avec Ph₃SnH-AIBN forme le cycle D. L'introduction finale du triène a été réalisée via **1.265** en suivant les protocoles de Sasaki et de Kadota-Yamamoto.

1.2.4.6. Synthèse totale de la gymnocine-A

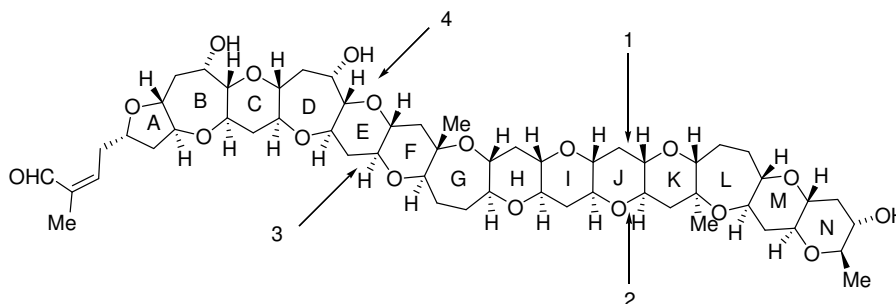
En 2002, Satake et ses collègues ont rapporté l'isolation de la gymnocin A à partir du dinoflagelé *Karenia mikimotoi*¹¹⁴, impliqué dans les marées rouges. La structure relative et absolue de la gymnocin-A a été élucidée grâce à une combinaison d'analyses RMN 2D, d'expériences de dissociation MS/MS induites par collisions FAB et une méthode de Mosher modifiée. La gymnocine-A est connue pour montrer une cytotoxicité in-vitro contre les cellules leucémiques de P388 murine (EC₅₀= 1.3µg/ml).

Récemment, le groupe de Sasaki a achevé la première synthèse totale de la gymnocine-A basée sur leur stratégie de couplage de Susuki-Miyaura d'un alkyl-borane.

¹¹⁴ Satake, M.; Shoji, M.; Oshima, Y. ; Naoki, H.; Fujita, T.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5829.

Chapitre 1 : Introduction

a) Synthèse totale de Sasaki



Synthèse des cycles ABCD

1. **cycle B** : phosphate d'énol d'une lactone, insertion de CO catalysée au Pd, hydroboration
- 1'. **cycle D** : phosphate d'énol d'une lactone, couplage de Suzuki-Miyaura d'un B-alkyl, hydroboration
2. **cycle C** : S,O-acétalisation, réduction radicalaire.
3. **cycle A** : cyclisation radicalaire, d'un iodo- β -alkoxyacrylate

Synthèse des cycles KLMN (=FGHI)

1. **cycle N (I)** : cyclisation 6-endo, formation d'un éther d'énol en *exo*
- 1'. **cycle L (G)** : phosphate d'énol d'une lactone, couplage de Suzuki-Miyaura d'un B-alkyl, hydroboration
2. **cycle M (H)** : acétalisation, réduction au Et_3SiH via AL
3. **cycle K (F)** : phosphate d'énol d'une lactone, (couplage, hydroboration)

Achèvement de la synthèse totale

1. couplage de Suzuki-Miyaura d'un B-alkyl, hydroboration
2. **cycle J** : S,O acétalisation, réduction radicalaire
3. couplage de Suzuki-Miyaura d'un B-alkyl, hydroboration
4. **cycle E** : S,O acétalisation, réduction radicalaire

Schéma 1.62

-Synthèse des cycles ABCD

La synthèse du système cyclique ABCD a été réalisée grâce à une stratégie de couplage de Suzuki-Miyaura d'un alkyl-borane et d'une cyclisation radicalaire¹¹⁵.

¹¹⁵ Sasaki, M.; Tsukano, C.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4351.

Chapitre 1 : Introduction

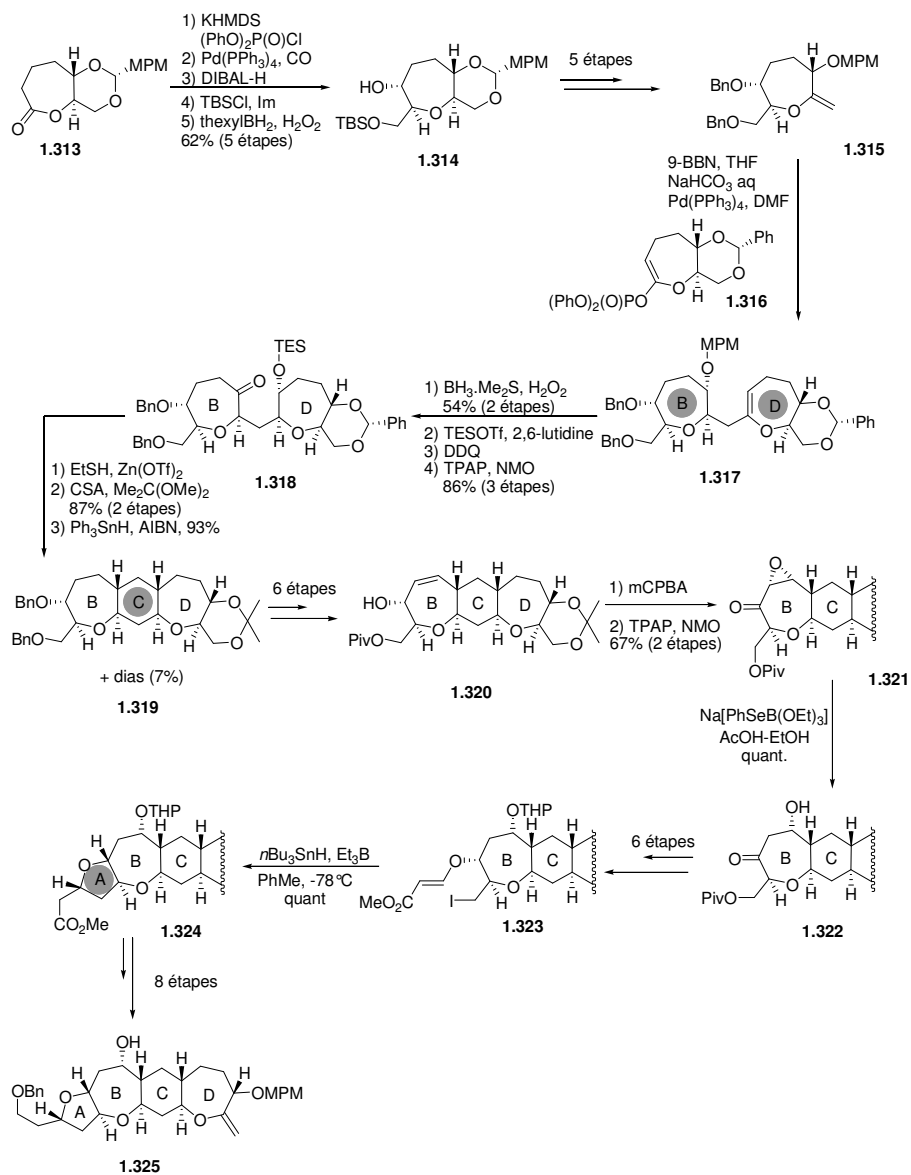


Schéma 1.63

Chapitre 1 : Introduction

La lactone à 7 chaînons **1.313** a été convertie en alcool **1.314** via une carbonylation au Pd(0) du phosphate d'énol correspondant, suivie d'une hydroboration de l'éther d'énol cyclique¹¹⁶. Une séquence de 5 étapes a ensuite permis d'obtenir l'éther d'énol cyclique *exo* **1.315**. Le couplage de Suzuki-Miyaura entre l'alkyl-borane généré à partir de **1.315** et le phosphate d'énol **1.316** a fourni le bicycle **1.317** désiré. Celui-ci a ensuite été engagé dans une réaction d'hydroboration suivie d'une protection au TESOTf, enlèvement du groupe MPM et finalement une oxydation au TPAP pour fournir la cétone **1.318**. Le traitement de cette cétone avec EtSH-Zn(OTf)₂, a induit simultanément l'enlèvement des groupes TES et benzylidène acétals ainsi que la cyclisation en acétal mixte. Après reprotction, ce dernier sera soumis à une réduction radicalaire pour donner le tricycle BCD qui a ensuite été converti en **1.320**, après une séquence de 6 étapes. Une réaction d'époxydation stéréosélective au *m*CPBA, suivie d'une oxydation au TPAP, génère ainsi l' α,β -époxy cétone **1.321**. La réduction de Miyashita¹¹⁷ de **1.321**, à l'aide de Na[PhSeB(OEt)₃], a permis d'obtenir la β -hydroxy cétone **1.322**. Une autre séquence de 6 étapes a abouti à la transformation en iodo β -alkoxyacrylate **1.323** qui sera traité au *n*-Bu₃SnH en présence de Et₃B pour générer ainsi le cycle A comme seul produit. Le système cyclique ABCD a finalement été converti en éther d'énol *exo* en vue du prochain couplage.

-synthèse des cycles FGHIJKLMN

Le système cyclique FGHIJKLMN a été construit par l'union des parties GHI et KLMN, toutes deux synthétisées à partir du même précurseur **1.337** (Schéma 1.65)¹¹⁸. Cet intermédiaire clé a été préparé par couplage des deux éthers monocyclique **1.328** et **1.330** (Schéma 1.64).

¹¹⁶ Sasaki, M.; Honda, S.; Noguchi, T.; Takakura, H.; Tachibana, K. *Synlett* **2000**, 838.

¹¹⁷ Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12469.

¹¹⁸ Sasaki, M.; Tsukano, C.; Tachibana, K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1747.

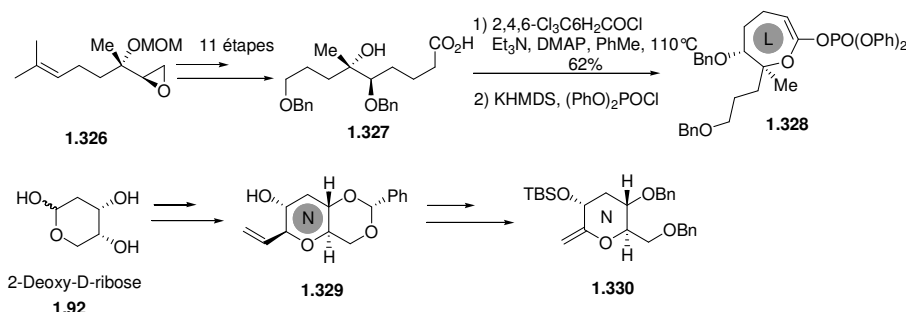


Schéma 1.64

La synthèse du phosphate d'énol **1.328**, précurseur du cycle L, a débuté avec l'époxyde **1.326** dérivé du géraniol¹¹⁹. La transformation de celui-ci en acide carboxylique **1.327** s'est déroulée au terme d'une séquence de 11 étapes. La lactonisation de Yamaguchi, suivie du traitement au KHMDS/(PhO)₂POCl a fourni le phosphate d'énol **1.328** désiré.

D'autre part, la synthèse de l'éther d'énol **1.330**, précurseur du cycle N, a commencé avec **1.329**, lui-même préparé à partir du 2-deoxy-D-ribose **1.92** suivant la procédure de Nicolaou.

L'intermédiaire commun **1.337** pour la synthèse des cycles GHI et LMN a été synthétisé par couplage de **1.330** et **1.328**. Le couplage de Suzuki-Miyaura a fourni l'éther d'énol cyclique *endo* **1.331** avec 86% de rendement. L'hydroboration subséquente a produit un mélange de deux diastéréoisomères séparables **1.332** et **1.333**, avec respectivement 55% et 37% de rendement. L'oxydation de **1.332** avec du TPAP-NMO a, quant à elle, fourni la cétone **1.334**. Le diastéréoisomère non désiré a lui aussi été converti en **1.334** par oxydation et épimérisation au DBU. Le traitement acide de **1.334**, suivi de la réduction de l'acétal cyclique a donné le système LMN **1.335** qui par la suite, a été converti en iodure **1.337**.

¹¹⁹ a) Hashimoto, M.; Kan, T.; Nozaki, K.; Yanagiya, M.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5088.

b) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765.

Chapitre 1 : Introduction

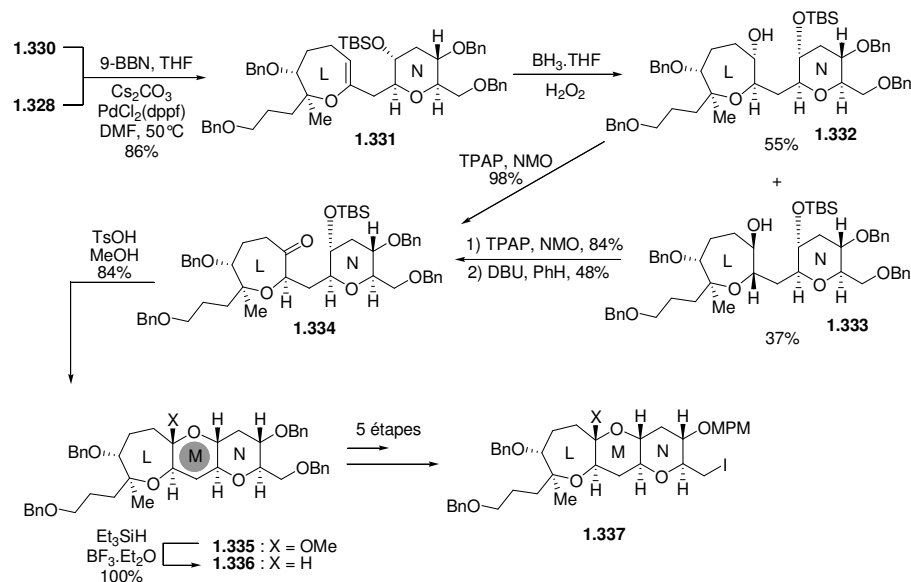


Schéma 1.65

L'iodure **1.337**, correspondant à la fois aux cycles LMN et GHI, a été transformé en énol phosphate **1.339** ainsi qu'en éther **1.340** d'une manière standard. Le couplage de Suzuki-Miyaura entre ces deux intermédiaires a généré le composé **1.341** attendu. L'hydroboration du cycle K a fourni stéréosélectivement l'alcool de configuration β qui, après protection au TESOTf, enlèvement du groupe MPM et oxydation au TPAP, donnera la cétone **1.342**. Le traitement de cette dernière au $\text{EtSH-Zn}(\text{OTf})_2$ a engendré la formation de l'acétal mixte qui a ensuite été réduit par $\text{Ph}_3\text{SnH-AIBN}$ pour assembler le cycle J et finalement arriver au système cyclique FGHIJKLMN **1.343**.

Chapitre 1 : Introduction

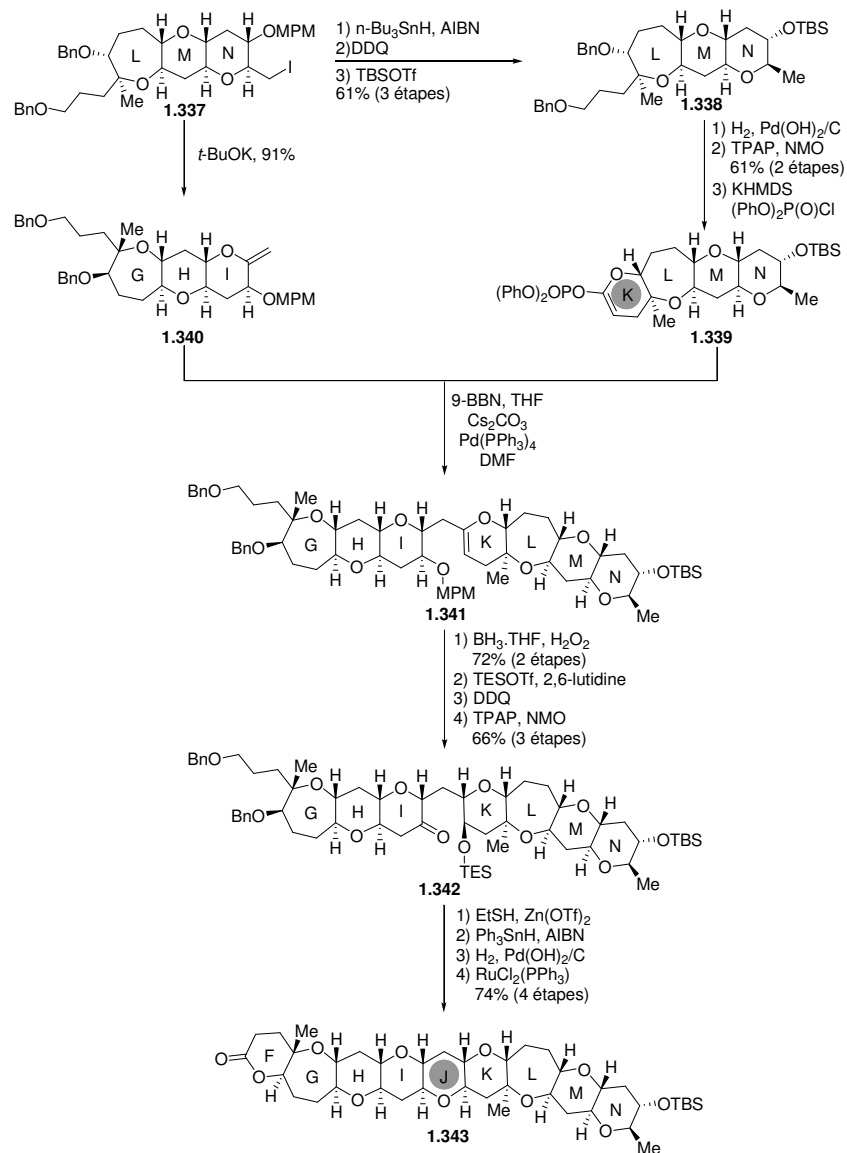


Schéma 1.66

Chapitre 1 : Introduction

-Achèvement de la synthèse totale

La synthèse totale de la gymnocine A s'est terminée à travers l'union des systèmes cycliques ABCD et FGHIJKLMN.

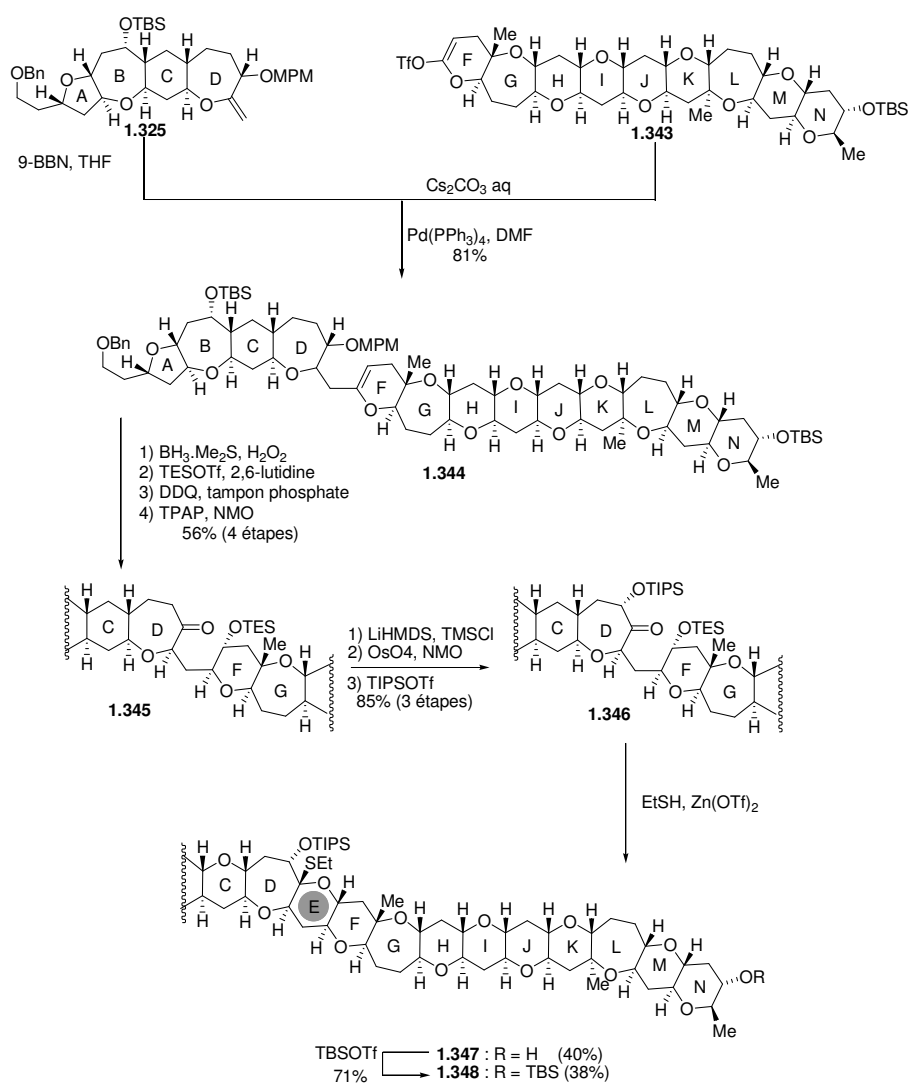


Schéma 1.67

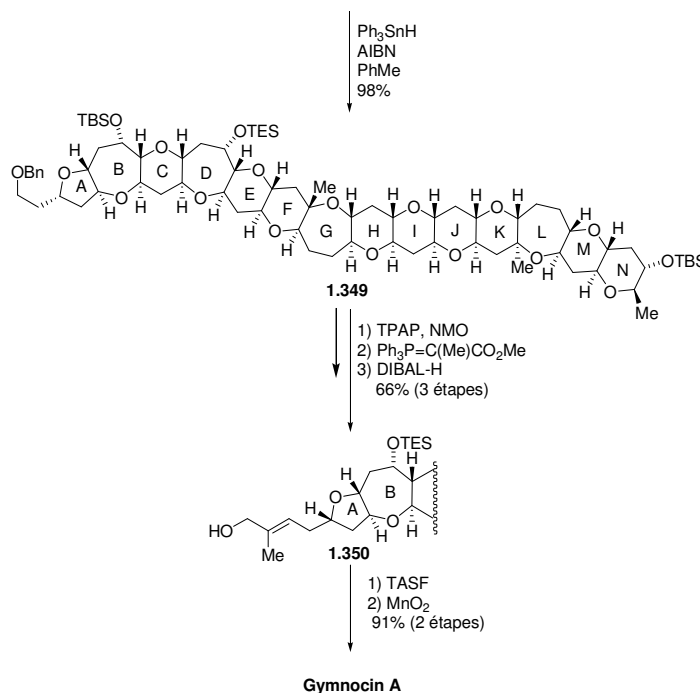


Schéma 1.68

Le couplage de Suzuki-Miyaura entre l'alkylborane, dérivé de l'éther d'énol **1.325**, et **1.343** a généré le produit de couplage **1.344** avec 81% de rendement. L'hydroboration de **1.344** avec $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ suivie d'une protection au TESOTf a fourni l' α -TES ester, qui a ensuite été sujet à l'enlèvement de groupe MPM et oxydation au TPAP pour donner la cétone **1.345**. L'introduction de l' α -alcool a été réalisée via l'oxydation de l'éther d'énol silylé dérivé de **1.345**. Le traitement successif de **1.345** avec LiHMDS-TMSCl, OsO_4 -NMO et TIPSOTf a donné l' α -hydroxy cétone **1.346**. Cette dernière a ensuite été traitée avec $\text{EtSH}\cdot\text{Zn}(\text{OTf})_2$ dans le MeNO_2 induisant la désilylation et la cyclisation en acétal mixte **1.347** (38%) ainsi que son produit désilylé (40%). Ce dernier a été resilylé pour donner **1.348**. La désulfurisation de **1.348** avec Ph_3SnH -AIBN a donné l'éther **1.349** correspondant aux cycles ABCDEFGHIJKLMN. Après remplacement des groupes protecteurs TBS par des groupements TES et la

Chapitre 1 : Introduction

déprotection du groupement benzyle au LDBB, l'alcool résultant a été converti en alcool allylique **1.350** via une oxydation au TPAP-NMO, réaction de Wittig et réduction au DIBAL-H. Finalement, l'enlèvement du groupe TES à l'aide de TASF¹²⁰, suivi de l'oxydation au MnO₂ a permis d'obtenir la gymnocine A.

1.2.4.7 Conclusions

Depuis l'isolation de la BTX-B en 1981, les éthers polycycliques marins ont attiré l'attention de nombreux chimistes de par leurs structures sans précédent et leur puissantes bioactivités. Les efforts intensifs accumulés au fil du temps dans le domaine de la synthèse ont permis à de nombreuses stratégies de voir le jour.

Nous pouvons constater que les stratégies employées par les différents groupes concernant les étapes de cyclisation ont donné de très bons résultats en termes de rendements et d'excès énantiomériques. Cependant, les synthèses des précurseurs se révèlent souvent très longues, pouvant aller parfois jusqu'à 15 étapes entre la formation de deux cycles. Dans certains cas, elles peuvent se monter aussi beaucoup moins sélectives menant à la formation de plusieurs diastéréoisomères et ayant comme conséquence une forte perte de rendement global. La structure et la stéréochimie particulière des éthers polycycliques imposent dans la plupart des cas une méthode de construction cycle par cycle donnant à la synthèse un caractère assez linéaire. Cependant beaucoup d'efforts ont été faits pour imaginer des stratégies les plus convergentes possibles.

A coté des deux synthèses historiques de la BTX-B et A par le groupe de Nicolaou en 1995 et 1998 respectivement, l'achèvement des synthèses d'éthers polycycliques telles que la BTX-B, la CTX3C, le gambierol et la gymnocine-A, constitue en soi, une remarquable avancée dans le domaine de la synthèse organique.

¹²⁰ a) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1223.

b) Sheidt, K. A.; Chen, H.; Follows, B. C.; Chemler, S. R.; Coffey, D. S.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436.

Chapitre 1 : Introduction

D'autres défis restent encore à accomplir, comme par exemple la synthèse de la yessotoxine, ciguatoxine et même la maitotoxine qui permettront sans nul doute de réaliser beaucoup de progrès dans le domaine de la chimie organique, depuis le design de nouveaux composés bioactifs jusqu'à leur étude biologique.

Chapitre 2 : synthèse de fragments d'éthers polycycliques

2.1 Objectifs

Nous avons vu dans le chapitre précédant, diverses méthodologies développées par les différents groupes pour la synthèse d'éthers polycycliques ainsi que leurs applications en synthèse totale. La synthèse totale de ce type de composés est souvent longue et fastidieuse, demandant par la même occasion beaucoup de moyens humains et matériels. C'est pourquoi la proposition d'une telle synthèse est inenvisageable au laboratoire. Cependant, nous pouvons contribuer à l'effort synthétique effectué depuis toutes ces années en proposant des travaux de doctorat qui auront pour objectif la mise au point d'une nouvelle méthodologie pour la construction rapide et connective d'éthers polycycliques.

Nous avons pensé au développement d'une méthode simple et efficace, garantissant un contrôle total de la stéréochimie *cis-trans* des éthers polycycliques, tout en laissant une grande liberté de choix pour la fonctionnalisation de ceux-ci.

En effet, notre méthodologie implique seulement trois étapes clés (Schéma 2.1) qui, si elles se révèlent efficaces, permettraient un accès rapide aux composés tricycliques **2.1**.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

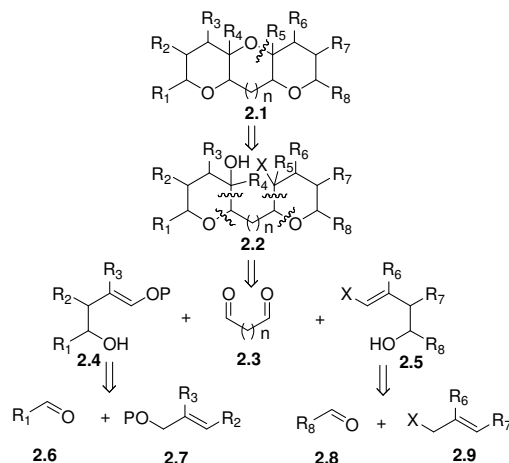


Schéma 2.1

Selon notre première disconnection, le tricyclic **2.1** proviendrait de la cyclisation de l'alcool **2.2**, lui-même obtenu à partir de la condensation de trois fragments : les deux alcools homoallyliques **2.4** et **2.5** et le dialdéhyde (ou un équivalent synthétique) **2.3**. Les dérivés **2.4** et **2.5** seraient générés par une réaction ène entre l'aldéhyde **2.6** et le composé **2.7**, ainsi qu'entre le réactif **2.9** et l'aldéhyde **2.8** respectivement.

Les deux premières étapes conviennent parfaitement à l'application de la condensation ène-I.M.S.C., précédemment développée dans notre laboratoire pour la synthèse de tétrahydropyranes et de spirocétals (Schéma 2.2). La diastéréosélectivité du processus constitue bien évidemment un atout majeur pour la construction sélective de nos tricycles.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

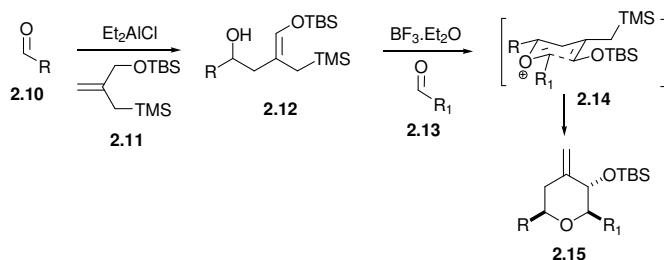


Schéma 2.2

Nous allons donc dans un premier temps nous focaliser sur la synthèse des alcools homoallyliques **2.12** et étudier leur réactivité vis-à-vis de divers dialdéhydes **2.3**, dans les conditions de la réaction I.M.S.C. Cette double condensation sera réalisée en deux étapes distinctes afin de permettre l'emploi d'alcools homoallyliques différemment substitués et d'offrir ainsi une plus grande flexibilité lors de la fonctionnalisation des éthers tricycliques (Schéma 2.3). Il est important de préciser qu'à cause de la nature racémique de l'alcool homoallylique utilisé, nous nous attendons à obtenir deux diastéréoisomères à ce stade de la réaction. Notons aussi que le choix du dialdéhyde (ou équivalent stable) est primordial et qu'il contribuera à définir la taille du cycle central que l'on désire obtenir ($n=2,3$).

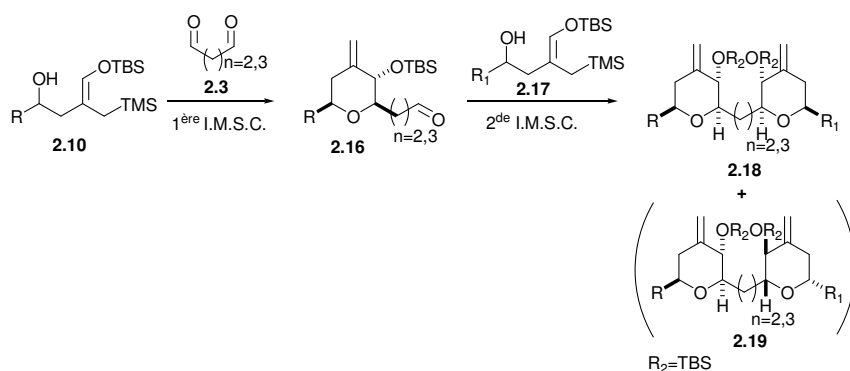


Schéma 2.3

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Une fois ces deux premières étapes accomplies, nous nous attarderons sur l'étape de fermeture du cycle central. Plusieurs solutions sont envisageables à ce stade (Schéma 2.4). Nous pourrions par exemple effectuer la refermeture en appliquant les conditions d'une réaction de Tsuji-Trost sur l'acétate allylique **2.20** ou encore envisager cette refermeture via la formation d'un composé hémicétal cyclique **2.21**. L'activation du produit résultant de la déprotection sélective de **2.18** via une réaction de Mitsunobu en présence de (Tos)₂Zn serait également une voie de cyclisation tout à fait viable. Toutes ces stratégies seront explorées et devraient permettre la génération du tricycle attendu, avec un excellent contrôle de la stéréochimie relative.

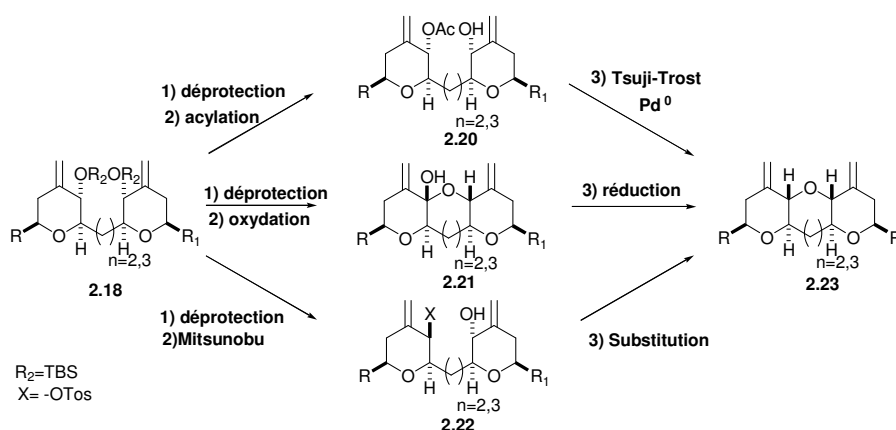


Schéma 2.4

Le succès d'une telle stratégie pourrait ensuite nous amener à la construction d'éthers polycycliques de plus en plus complexes.

D'une part, l'utilisation d'adduits ènes optiquement purs permettrait à la fois d'augmenter le rendement global de la séquence ainsi que de générer des tricycles de configuration absolue précise. Ces adduits pourraient être formés à partir d'une synthèse énantiosélective ou encore par résolution de l'adduit racémique **2.12**. Nous étudierons les diverses options qui se présentent à nous afin d'optimiser au mieux la formation de cet adduit chiral.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

D'autre part, une fonctionnalisation judicieuse de l'allylsilane **2.11** de départ devrait permettre l'obtention d'alcools homoallyliques plus substitués et, de la même manière, du polyéther final qui en résultera (Schéma 2.1).

Une fois tous ces facteurs intégrés à notre méthodologie, nous pourrions alors tenter de l'appliquer à la synthèse de divers fragments constitutifs de la maitotoxine¹²¹ tels que **2.24**, **2.25** et **2.26** (Schéma 2.5).

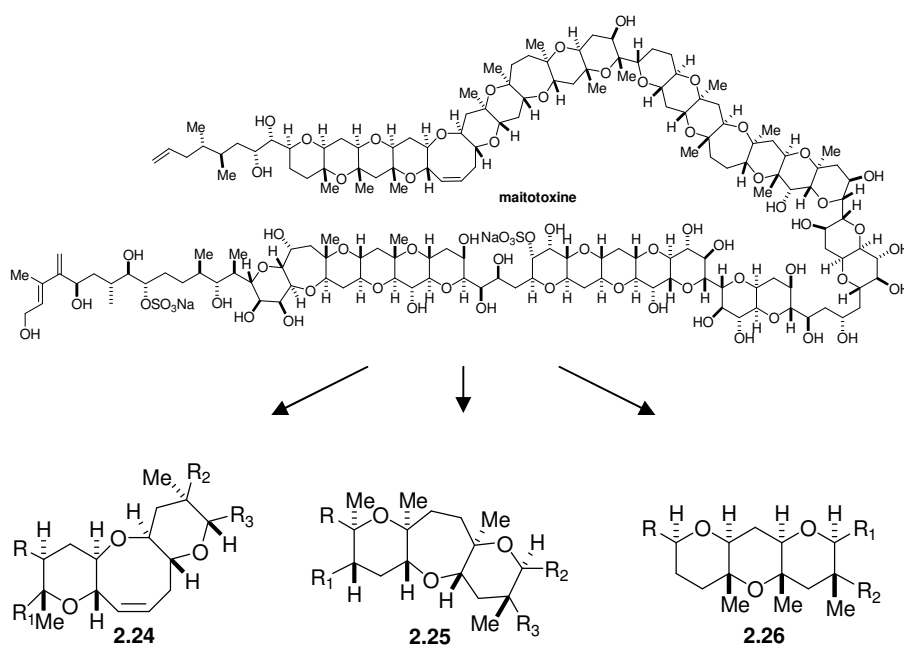


Schéma 2.5

¹²¹ Sasaki, M.; Matsumori, N.; Maruyama, T.; Nonomura, T.; Murata, M.; Tachibana, K.; Yasumoto, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1672.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

2.2 Vers la synthèse de noyaux pyranniques: la condensation ène-I.M.S.C.

Depuis quelques années, notre laboratoire s'intéresse à la synthèse rapide et efficace de tétrahydropyranes et de spirocétals diversément substitués. Dans ce cadre, le développement d'une méthode générale d'annélation des aldéhydes, impliquant une réaction ène suivie d'une cyclisation de Sakurai¹²² intramoléculaire (IMSC) a reçu une attention particulière (Schéma 2.6).

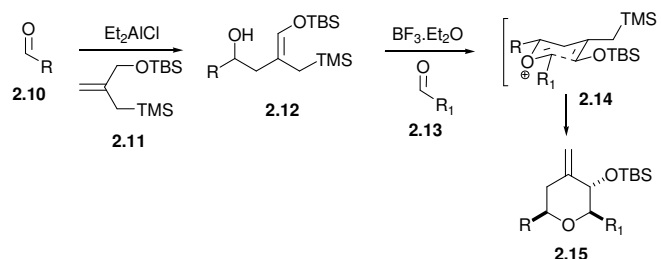


Schéma 2.6

D. Bayston a en effet montré, qu'il était possible d'avoir accès à des allylsilanes substitués possédant un groupement alcool en position allylique au départ d'une réaction ène entre un carbonyle et l'allylsilane **2.11**, par un choix judicieux de l'acide de Lewis employé. Dans un second temps, cet alcool homoallylique peut subir une IMSC, en présence d'un autre carbonyle et d'un acide de Lewis, et ainsi conduire au noyau tétrahydropyrannique désiré de manière diastéréosélective. Par son contrôle de la substitution et de la stéréochimie, cette méthode constitue un excellent moyen d'atteindre nos objectifs.

¹²² Markó, I.E.; Bayston, D.J. *Tetrahedron lett.* **1993**, 34, 6595.

Markó, I.E.; Leroy, B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8744.

Markó, I.E.; Plancher, J.M. *Tetrahedron lett.* **1999**, 40, 5259.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

2.2.1.2 Résultats

La synthèse du composé disilylé **2.11** a été envisagée en suivant la procédure de Trost *et al.*¹²², selon la rétrosynthèse suivante.

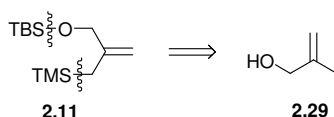


Schéma 2.8

La première étape a consisté à générer le dianion au départ de l'alcool allylique **2.29** avec du BuLi et d'effectuer ensuite la double silylation pour obtenir **2.30**. La deuxième étape implique une déprotection sélective de l'éther silylé en conditions acides. La dernière étape, quant à elle, fait intervenir une protection de l'alcool par le groupement TBS (Schéma 2.9). L'allylsilane désiré est donc obtenu après 3 étapes avec un rendement global de 36%.

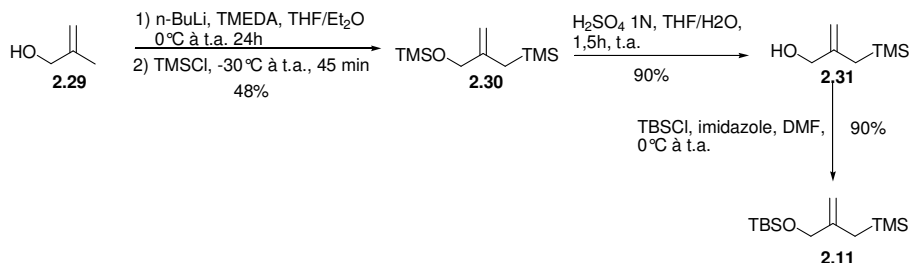


Schéma 2.9

Cette méthode, bien que fastidieuse à mettre en œuvre, permet la production d'une grande quantité de l'allylsilane **2.11**. Le problème majeur de cette séquence est la production d'isomères oléfiniques intervenant dans la première étape.

¹²² Trost, B. M. ; Chan, D. M. T. ; Nanninga, T. N. *Org Synth* **1984**, 62, 58.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Il existe cependant une autre alternative, établie dans notre laboratoire par J.-M Plancher. Elle implique un couplage entre un halogénure vinylique **2.32** et un réactif de Grignard **2.33**.

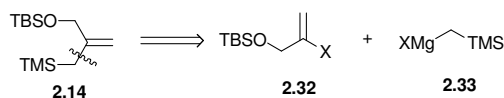


Schéma 2.10

Le bromure vinylique **2.34**, mis en présence du Grignard commercial **2.35** et d'une quantité catalytique de Ni(acac)₂, fournit l'allylsilane **2.11** désiré avec un bon rendement de 88%.

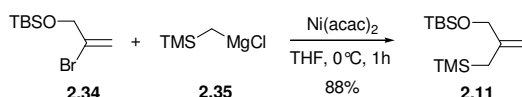


Schéma 2.11

Le bromure vinylique utilisé ici a été obtenu au départ du dibromopropène **2.36** par une séquence d'hydrolyse sélective et de protection de l'alcool **2.37** résultant.

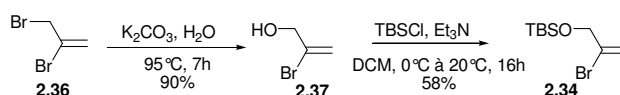


Schéma 2.12

Même si cette voie fournit de bons rendements, elle est malheureusement délicate à effectuer sur grande échelle et est aussi plus onéreuse. La réaction de disilylation de Trost, reste malgré ses inconvénients, la méthode de choix pour la synthèse de l'allylsilane **2.14**.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

2.2.2 La réaction ène

2.2.2.1 Considérations théoriques¹²³

La réaction ène est un processus péricyclique à six électrons impliquant un alcène portant un hydrogène allylique (le réactif « ène ») et une liaison multiple déficiente en électron (appelée « énophile »). Elle peut être décrite selon les règles de Woodward-Hoffman comme un processus $\sigma^2_s + \pi^2_s + \pi^2_s$ impliquant la HOMO du composant ène et la LUMO de l'énophile (Schéma 2.13)¹²⁴. Etant donné qu'elle requiert la rupture d'une liaison sigma, la réaction ène demande une énergie d'activation plus importante que la réaction de Diels-Alder et est généralement moins concertée au niveau de l'état de transition.

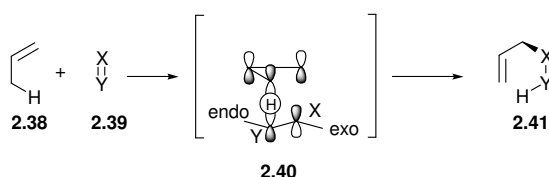


Schéma 2.13

Les liaisons C-C multiples peuvent être utilisées comme énophile, mais leur faible réactivité intrinsèque oblige le plus souvent à les substituer par des groupes électrocapteurs. Ainsi, l'anhydride maléique, les acrylates ou les propiolates se révèlent de bons substrats pour ce type de réactions. La réaction ène sur une fonction carbonyle, a été très largement exploitée et elle permet la synthèse d'alcools homoallyliques. Elle constitue donc une alternative à l'addition d'allylmétaux sur des carbonyles.

¹²³ a) Mikami, K. ; Shimizu, M. Chem. Rev. **1992**, 92, 1021.

b) Snider, B.B The prins and carbonyl Ene reaction, in Trost, B.M. ; Flemming, I. Comprehensive Organic Synthesis, vol. 2, 1991, 527.

¹²⁴ Gilchrist, T.L. ; Storr, R.C. organic Reactions and Orbital Symmetry, 2^{ème} éd., Cambridge university Press, **1979**.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

La réaction carbonyl-ène a longtemps été limitée à des aldéhydes activés, comme le formaldéhyde, le chloral ou les glyoxylates, et ce sous conditions thermiques ou catalysée par des acides de Lewis. Cependant, le développement par Snider d'acides de Lewis basés sur l'aluminium, comme Et_2AlCl , a permis d'étendre le champ d'application de cette réaction aux aldéhydes aliphatiques et aromatiques¹²⁵. Ces dérivés de l'aluminium agissent comme acide, mais aussi comme base, par libération d'un alcane lors de la neutralisation de l'espèce protonnée **2.43** par le substituant alkyle du sel d'aluminium. Ces propriétés diminuent fortement les réactions parasites (Schéma 2.14).

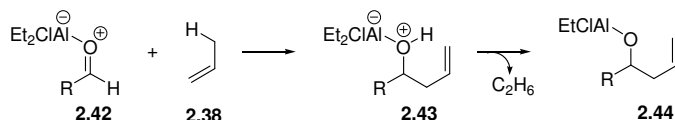


Schéma 2.14

Le mécanisme des réactions carbonyl-ène catalysées par un acide de Lewis reste un sujet de controverse. Il est généralement décrit comme un continuum entre un mécanisme concerté et un mécanisme cationique. Il est cependant certain que les facteurs électroniques jouent un plus grand rôle dans les réactions catalysées que dans les réactions thermiques, la sélectivité de ces dernières étant principalement dictée par des contraintes stériques. A titre d'exemple, la réaction ène thermique entre le diéthoxyloxomalonate **2.45** et le 6 méthyl-1,5-heptadiène **2.46** donne le produit **2.47** correspondant à l'attaque sur la double liaison la plus accessible. La même réaction, catalysée par le tétrachlorure d'étain, implique cette fois la double liaison la plus substituée. Cette sélectivité résulte de la meilleure stabilisation des charges partielles positives développées au cours du processus (Schéma 2.15)¹²⁶.

¹²⁵ Snider, B.B. ; Rodini, D.J. ; Kirk, T.C. ; Cordova, R. J. Am. Chem. Soc. **1982**, *104*, 555.

¹²⁶ Salomon, M.F. ; Pardo, S.N. ; Salomon, R.G. J. Am. Chem. Soc. **1984**, *106*, 3797.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

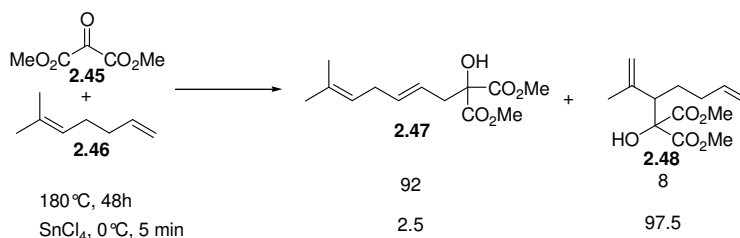


Schéma 2.15

Tandis que les réactions carbonyle-ène thermiques sont supposées passer par un état de transition caractérisé par une conformation en enveloppe (afin de maximiser la résonance allylique dans le partenaire ène), les réactions catalysées par les acides de Lewis impliquent dans la majorité des cas un état de transition cyclique de type chaise¹²⁷. La régiochimie de ces réactions se révèle souvent difficile à contrôler, étant dépendante de la nature de l'énophile, de l'acide de Lewis, ainsi que des substituants portés par le partenaire ène. Pour illustrer ce dernier point, relevons le parfait régiocontrôle de la réaction entre l'oléfine **2.49** et le glyoxylate de méthyle **2.50** qui fournit quantitativement l'alcool homoallylique **2.51** (Schéma 2.16)¹²⁸.

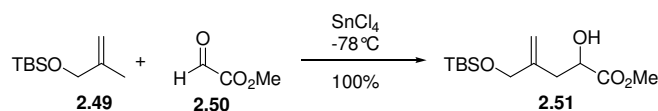


Schéma 2.16

D'autre part, les allylsilanes peuvent également être impliqués dans des réactions carbonyle-ènes. Mikami a ainsi décrit la formation de l'alcool homoallylique **2.53** au départ du triphénylallylsilane **2.52** (Schéma 2.17). Encore une fois, la régiosélectivité est totale.

¹²⁷ Mikami, K. ; Loh, T.-P. ; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6305.

¹²⁸ Mikami, K. ; Shimizu, M. ; Nakai, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2952.

¹²⁹ Mikami, K. ; Matsukawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3133.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

De plus aucune trace du produit résultant d'une réaction de Sakurai n'est observée. Notons enfin l'excellente induction asymétrique obtenue grâce à l'utilisation de (R)-BINOL-TiCl₂¹²⁹.

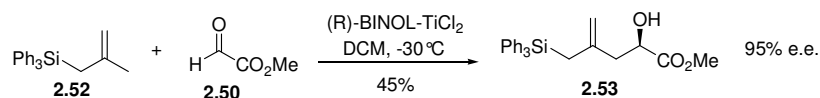


Schéma 2.17

2.2.2.2 Résultats

Une fois l'allylsilane **2.11** obtenu, nous l'avons engagé dans une réaction ène avec le butyraldéhyde en présence de Et₂AlCl, dans le DCM à -78°C, afin d'éviter un maximum de réactions parasites comme la réaction de Sakurai. L'alcool homoallylique désiré a été ainsi obtenu avec un rendement de 57%.

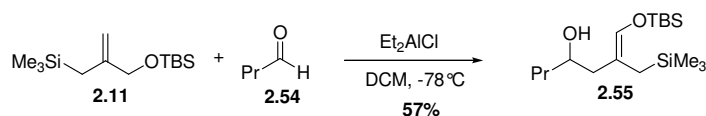


Schéma 2.18

L'allylsilane **2.11** comporte deux groupements tendant à orienter la régiosélectivité de la réaction ène de manière contradictoire. Etant donné que seul l'alcool homoallylique **2.55** est obtenu, il semble que l'influence du groupe silylé soit prépondérante. Pour justifier ce résultat, il convient d'analyser les différents états de transition résultant des quatre modes d'attaques possibles du réactif ène sur l'aldéhyde, en postulant un mécanisme de type concerté asynchrone, comme le montre le Schéma 2.19.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

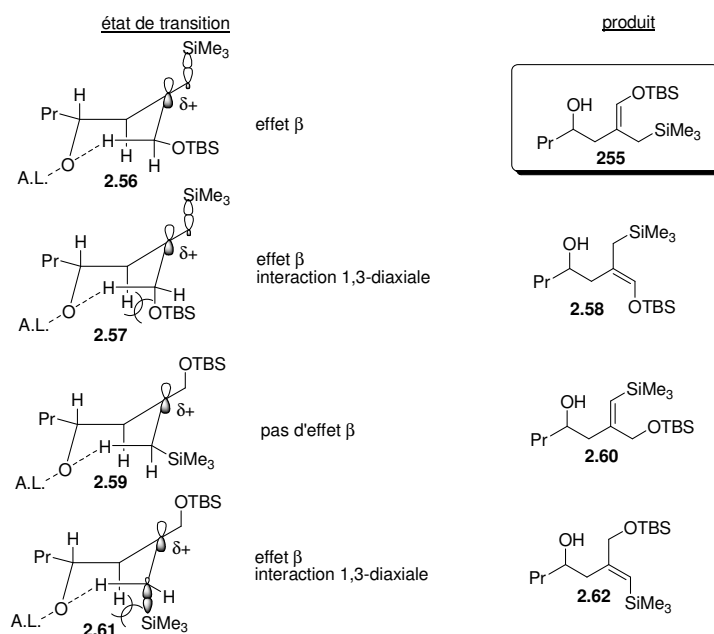


Schéma 2.19

Des quatre états de transitions possibles, seul le premier permet d'avoir une stabilisation de la charge positive partielle formée par l'attaque de la double liaison sur l'aldéhyde, tout en évitant des interactions 1,3-diaxiales défavorables. Il est donc l'isomère le plus probable et, par ailleurs, le seul observé expérimentalement.

2.2.3 Synthèse du premier cycle pyranique

2.2.3.1 La condensation I.M.S.C. : introduction bibliographique

La condensation I.M.S.C. est, comme son nom l'indique, une version intramoléculaire de la réaction de Sakurai «classique». Celle-ci permet la synthèse d'alcools ou d'éthers homoallyliques à partir d'aldéhydes ou de cétones et d'un allylsilane, en présence d'un acide de Lewis puissant comme le TiCl_4 ¹³⁰.

¹³⁰ Hosomi, A. ; Sakurai, H. Tetrahedron Lett. **1976**, 17, 1295.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

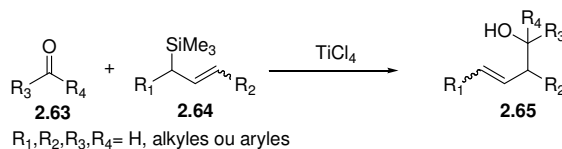


Schéma 2.20

En 1982, Hosomi et Sakurai décrivent une réaction du même type, mais cette fois, avec trois composants¹³¹ : un composé carbonyle **2.65**, un éther silylé **2.66** et un allylsilane **2.67**. Au contraire de la réaction de Sakurai classique, elle conduit directement à la formation d'éthers homoallyliques **2.68**.

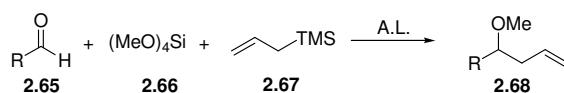


Schéma 2.21

Deux ans plus tard¹³², les mêmes auteurs publient la même réaction dans laquelle l'éther silylé a été remplacé par un alcool et où l'espèce catalytique est l'iodure de triméthylsilyle, généré *in situ* par réaction de l'iode et de l'allylsilane **2.67**. Cette réaction nécessite cependant deux équivalents d'allylsilane **2.67**. En plus du produit désiré, du propène et de l'hexaméthylidisiloxane **2.71** sont dégagés.

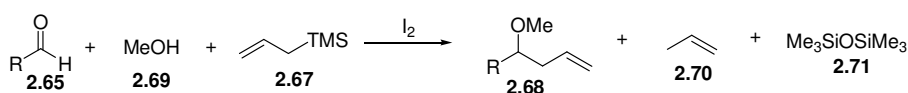


Schéma 2.22

¹³¹ Sakurai, H. ; Hosomi, A. *Pure and applied Chemistry* **1982**, 54, 1.

¹³² Sakurai, H. ; Sasaki, K. ; hayashi, J. ; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2808.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

En 1987, Mukaiyama publie une méthode de préparation d'éthers homoallyliques énantiomériquement pur **2.73** basée sur l'utilisation, en quantité catalytique de nouveaux acides de Lewis tel que le perchlorate de trityle et le triflate de diphénylboryle (Schéma 2.23)¹³³.

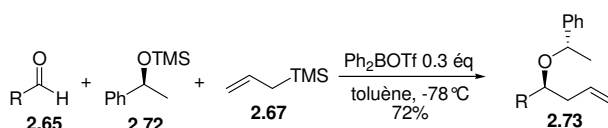


Schéma 2.23

Plus récemment, Mekhalfia et Markó ont modifié cette réaction en employant le TMSOTf pour la construction d'éthers homoallyliques¹³⁴. L'utilisation de l'éther silylé **2.75** permet d'employer le TMSOTf en quantité catalytique. Ce nouveau processus a été baptisé *Silyl Modified Sakurai Reaction* (S.M.S.) (Schéma 2.24).

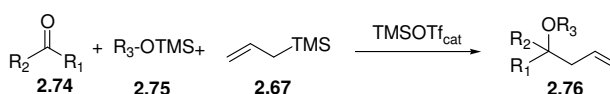


Schéma 2.24

Le mécanisme proposé pour cette réaction est décrit ci-dessous (Schéma 2.25). Le TMSOTf est un acide Lewis qui active suffisamment le carbonyle pour permettre l'addition réversible de l'éther silylé **2.75**, conduisant ainsi à l'espèce chargée **2.78**. Un échange rapide de silonium permet l'obtention réversible du composé **2.79**, qui expulse l'hexaméthylidisiloxane comme seul sous-produit de la réaction. Le cation oxonium **2.80** ainsi obtenu est suffisamment réactif pour subir l'addition de l'allyltriméthylsilane, addition qui peut se décomposer en deux étapes.

¹³³ Mukaiyama, T. ; Ohshima, M. ; Miyoshi, N. *Chem. Lett.* **1987**, 1121.

¹³⁴ Mekhalfia, T. ; Markó, I.E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4779.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

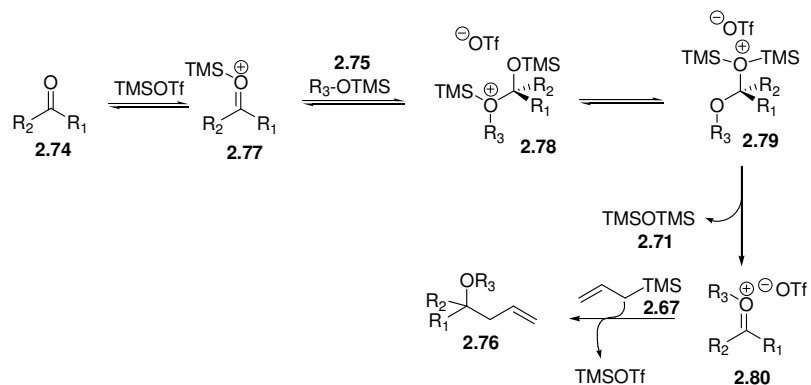


Schéma 2.25

Premièrement, la création réversible d'une nouvelle liaison C-C et la formation d'un carbocation stabilisé par effet β du silicium. Deuxièmement l'attaque du contre-ion triflate sur le silicium porteur d'une charge positive partielle, conduisant à l'éther homoallylique **2.76** et régénérant le catalyseur TMSOTf.

Une extension intéressante a été développée¹³⁵ lorsque ces auteurs se sont aperçus que l'allylsilane et l'éther silylé pouvaient parfaitement être présents au sein de la même molécule **2.81**. L'application de ce procédé a permis d'accéder à des cycles tétrahydropyranniques diversement substitués (Schéma 2.26). Ce procédé a été baptisé I.S.M.S. pour *Intramolecular Silyl Modified Sakurai Reaction*.

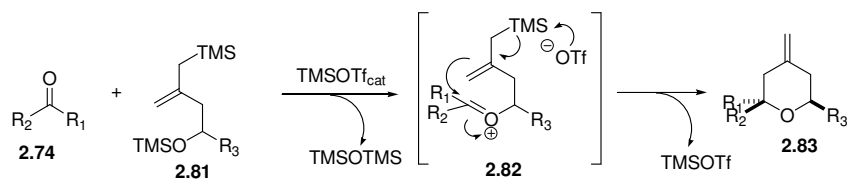


Schéma 2.26

¹³⁵ Markó, I. E. ; Makhalfia, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1799.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

L'appellation *silyl modified* signifiait qu'un éther silylé était employé systématiquement comme nucléophile primaire. Cependant, il a été démontré plus tard que cette réaction pouvait être conduite avec efficacité en utilisant simplement l'alcool correspondant. On appelle désormais ce type de condensations : I.M.S.C. pour *Intra Molecular Sakurai Cyclisation*. Nous utiliserons désormais cette appellation, quelle que soit la nature du nucléophile primaire.

Il y a quelques années, lors de ses travaux sur la réaction I.M.S.C., D. Bayston a découvert de façon fortuite une nouvelle réaction tandem ène-I.M.S.C. (Schéma 2.27)¹³⁶. En effet, en cherchant à former le cyclopentane **2.84** au départ de *n*-butanal et de l'allylsilane **2.30**, il s'est aperçu que le produit généré était en réalité le tétrahydropyranne **2.85**. Bien qu'obtenu avec un rendement modeste, ce pyranne s'est avérée être diastéréosélectivement pur et cette condensation a depuis lors été appliquée à de nombreux aldéhydes

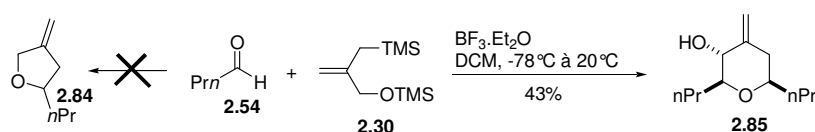


Schéma 2.27

La formation inattendue de **2.85** peut s'expliquer par une réaction ène initiale entre l'aldéhyde et l'allylsilane catalysée par le BF₃.Et₂O (Schéma 2.28). Lors de cette réaction, seuls les protons en α du groupement triméthylsiloxy subissent le réarrangement, pour les raisons expliquées au point 2.2.2. A l'issue de cette réaction, l'alcool homoallylique **2.87** est donc obtenu. Celui-ci, mis en présence du deuxième équivalent d'aldéhyde et du trifluoroborane, initie la réaction I.M.S.C., aboutissant au tétrahydropyranne final.

¹³⁶ Markó, I. E. ; Bayston, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6595.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

La diastéréosélectivité peut s'expliquer si l'on considère un état de transition de type Zimmerman-Traxler dans lequel tous les substituants adoptent une position équatoriale.

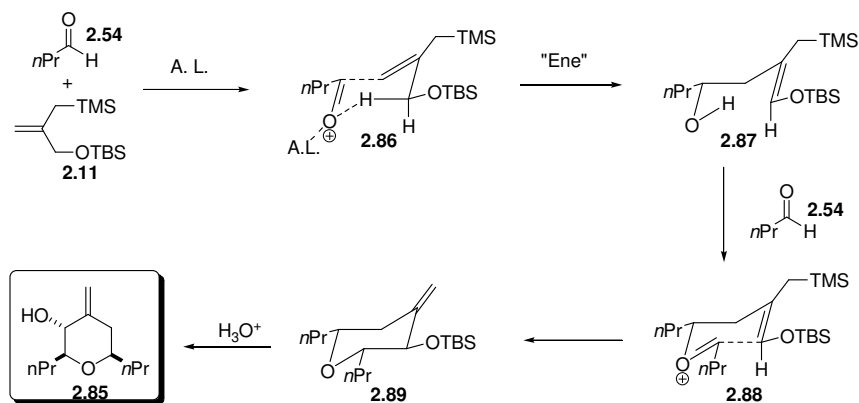


Schéma 2.28

L'utilisation d'organoalanes, tel que le Et_2AlCl , permet de stopper la réaction au stade de l'adduit ène **2.87**. L'obtention de cet alcool homoallylique permet, entre autre, d'utiliser deux aldéhydes différents pour la construction du cycle pyranique.

De multiples variantes de la réaction I.M.S.C. ont ainsi été développées et appliquées à la synthèse totale¹³⁷.

- ¹³⁷ a) Markó, I.E. ; Bayston, D. J. *Synthesis* **1996**, 297.
 b) Markó, I.E. ; Mekhalfia, A. ; Murphy, F. ; Bayston, D. J. ; Bailey, M. ; Janousek, Z. ; Dolan, S. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, 69, 565.
 c) Markó, I.E. ; Dobbs, A. P. ; Scheirmann, V. Chellé, F. ; Vanherck, J.C. ; Duval, R. ; Ollevier, O. ; Abel, U. *Synlett* **1998**, 1219.
 d) Markó, I. E. ; Plancher, J. M. *Tetrahedron lett.* **1999**, 40, 5259.
 e) Leroy, B ; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8685.
 f) Leroy, B ; Markó, I. E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8744.
 g) Markó, I. E. ; Dumeunier, R. ; Leclercq, C. ; Leroy, B. ; Plancher, J. M. ; Mekhalfia, A. ; Bayston, D.J. *Synthesis* **2002**, 7, 958.
 h) Dubost, C. ; Markó, I. E. ; Bryans, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4005.
 i) Markó, I. E. ; van Innis, L. ; Plancher, J.M. *Org. Lett.* **2006**, 26, 6111.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

2.2.3.2 Résultats

Après avoir obtenu l'alcool homoallylique **2.55** lors de la précédente réaction ène, nous l'avons engagé dans une condensation I.M.S.C. avec le tétraméthoxypropane **2.90**, qui est un dérivé stable du malonaldéhyde. Il est important de noter que la réaction I.M.S.C. fonctionne sur des aldéhydes aussi bien que sur des acétals et des ortho-esters.

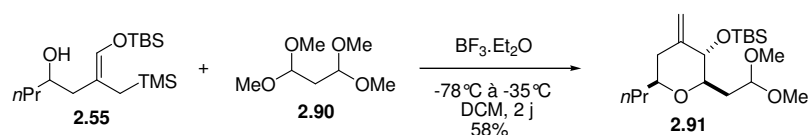


Schéma 2.29

Nous avons dans un premier temps, utilisé du DCM sec comme solvant et du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ comme acide de Lewis, en présence d'un excès de tétraméthoxypropane (3 éq) afin d'éviter d'éventuelles cyclisations non désirées sur la seconde fonction acétale. Nous avons ensuite modulé la température et le temps de réaction jusqu'à observer la disparition complète du produit de départ. Il s'est avéré qu'une lente remontée de la température réactionnelle, de -78°C (pas de réaction) à -35°C , fournissait le meilleur rendement de 58%. Nous avons également changé le solvant par du propionitrile. Celui-ci aurait la propriété de stabiliser le cation oxonium formé dans l'état de transition (Schéma 2.30). Hélas, aucune amélioration n'a été obtenue.

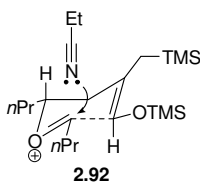


Schéma 2.30

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Au niveau des acides de Lewis, le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ peut être remplacé par le TMSOTf, utilisé en quantité catalytique après silylation de l'alcool **2.55**. Le cycle catalytique est décrit dans le schéma 2.31.

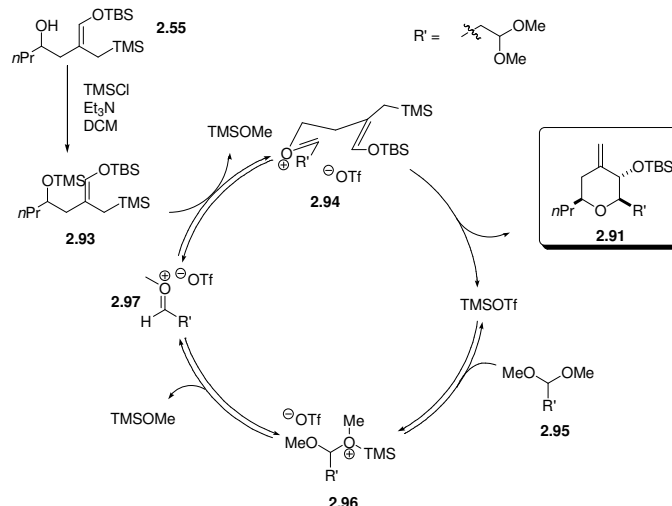


Schéma 2.31

Entrée	Réactifs	Solvant	Temps	Température	Rdt
1	TMSOTf cat, 3éq 2.95	DCM	4h	-78°C à 0°C	40%
1	TMSOTf cat, 3éq 2.95	DCM	16h	-78°C à -35°C	47%
2	TMSOTf cat, 3éq 2.95	DCM	16h	-78°C	58%

Tableau 2.1

L'activation du diméthyl acétal par le TMSOTf génère le cation **2.96** qui, après perte de triméthylsiloxyméthane, conduit à l'oxonium **2.97**. Celui-ci subit l'attaque nucléophile de l'alcool homoallylique silylé **2.93**. Après migration du groupe TMS et élimination de triméthylsiloxyméthane, l'intermédiaire **2.94** est obtenu. La cyclisation de **2.94** régénère le catalyseur.

Après plusieurs essais, il s'est avéré que les meilleures conditions consistaient à effectuer la réaction dans le DCM à -78°C durant la nuit. Cependant, le rendement obtenu est exactement le même que celui observé lors de l'usage du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

2.2.3.3 Tentatives d'optimisation

Nous avons pensé que le rendement moyen obtenu lors de la réaction I.M.S.C. provenait de réactions parasites sur la deuxième fonction acétal du tétraméthoxypropane. Pour pallier ce problème nous avons décidé de remplacer le tétraméthoxypropane par le 1,1-diéthoxybut-3-ène (Schéma 2.32).

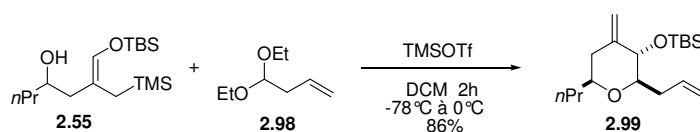


Schéma 2.32

Comme attendu, Le rendement de la réaction I.M.S.C. s'est élevé jusqu'à atteindre 86%. Il ne nous restait plus qu'à oxyder sélectivement la double liaison terminale afin de pouvoir construire le deuxième cycle pyranique (Schéma 2.33). L'encombrement stérique généré par le groupement TBS devrait nous aider à ne pas toucher à la double liaison exocyclique.

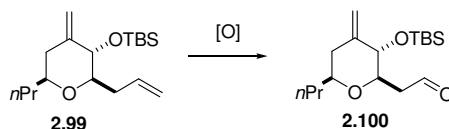


Schéma 2.33

Entrée	Réactifs	Solvant	Temps	Température	Rendement
1	O ₃	DCM	2h	-78°C	échec
2	O ₃ , rouge soudan	DCM	1h30	-78°C	36%
3	OsO _{4cat} , NaIO ₄	THF	48h	t.a.	29%
4	OsO _{4cat} , NMO	Acétone/H ₂ O	48h	t.a.	92% (diol)
	NaIO ₄	MeOH/H ₂ O	30'	0°C	70%

Tableau 2.2

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Notre première tentative d'oxydation par ozonolyse s'est soldée par un échec ; les deux doubles liaisons ayant été oxydées. Nous avons pensé que l'usage du rouge soudan comme indicateur aurait pu nous aider à contrôler la réaction après consommation du premier équivalent d'ozone. Hélas la réaction ne fut pas complète après révélation.

Nous avons ensuite appliqué les conditions de la réaction de Lemieux-Johnson mais sans plus de succès. Nous avons alors décidé de réitérer cette oxydation plus « proprement », en générant dans un premier temps le diol avec du tétroxyde d'osmium et de la N-méthylmorpholine-N-oxyde. Ce diol a ensuite été clivé en présence de NaIO_4 , fournissant ainsi l'aldéhyde **2.100** désiré.

En faisant le bilan de ces transformations, nous constatons que même si le rendement de la réaction I.M.S.C. est plus élevé, le rendement global sur les trois étapes (55%) est similaire à celui obtenu lors de la réaction avec le tétraméthoxypropane. Malgré ces défauts, cette condensation reste donc la plus viable pour le moment.

2.2.4 Synthèse du second cycle pyranique

2.2.4.1 Résultats

Une fois le tétrahydropyranne **2.91** en main, nous l'avons engagé dans une seconde réaction I.M.S.C. avec le même alcool homoallylique **2.93** et en utilisant le TMSOTf comme acide de Lewis (Schéma 2.34).

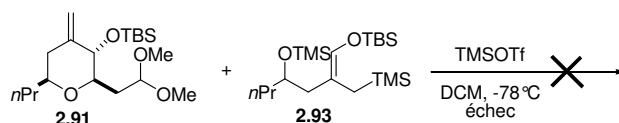


Schéma 2.34

Malheureusement, la réaction s'est soldée par un échec et seule la déprotection de l'éther silyle **2.93**, probablement à cause de présence trop importante d'acide triflique dans le catalyseur, a été

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

observée. Nous avons donc réengagé ces deux composés en utilisant cette fois le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ comme acide de Lewis (Schéma 2.35).

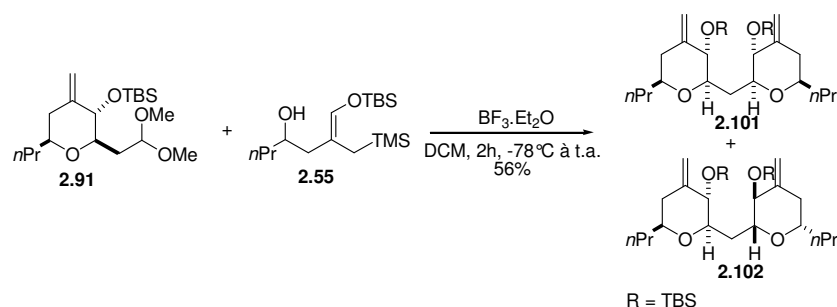


Schéma 2.35

A notre grande joie, la réaction de cyclisation a bien eu lieu et nous a donné le bispyranne **2.101** attendu avec un rendement de 56 % mais sous la forme d'un mélange équimolaire inséparable des deux diastéréoisomères **2.101** et **2.102**. La stéréochimie particulière obtenue pour le bicycle est assez simple à expliquer (Schéma 2.36).

A cause de la nature racémique de l'adduit ène **2.55** employé, la première cyclisation I.M.S.C. génère les deux énantiomères du diastéréoisomère **2.91**. De la même façon, par l'emploi de l'adduit ène racémique **2.55**, la seconde réaction I.M.S.C. génère à nouveau deux énantiomères de plus, que l'on peut regrouper sous la forme des deux diastéréoisomères **2.101** et **2.102**. Cette observation suggère que si l'adduit ène optiquement pur est utilisé dans cette double condensation, chacun des quatre énantiomères pourrait être préparé à volonté.

Nous avons donc montré qu'il était possible de former un bispyranne par addition successive de deux alcools homoallyliques **2.55** sur le tétraméthoxypropane. Sachant cela nous pouvons dès lors préparer un précurseur pour la fermeture du cycle central.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

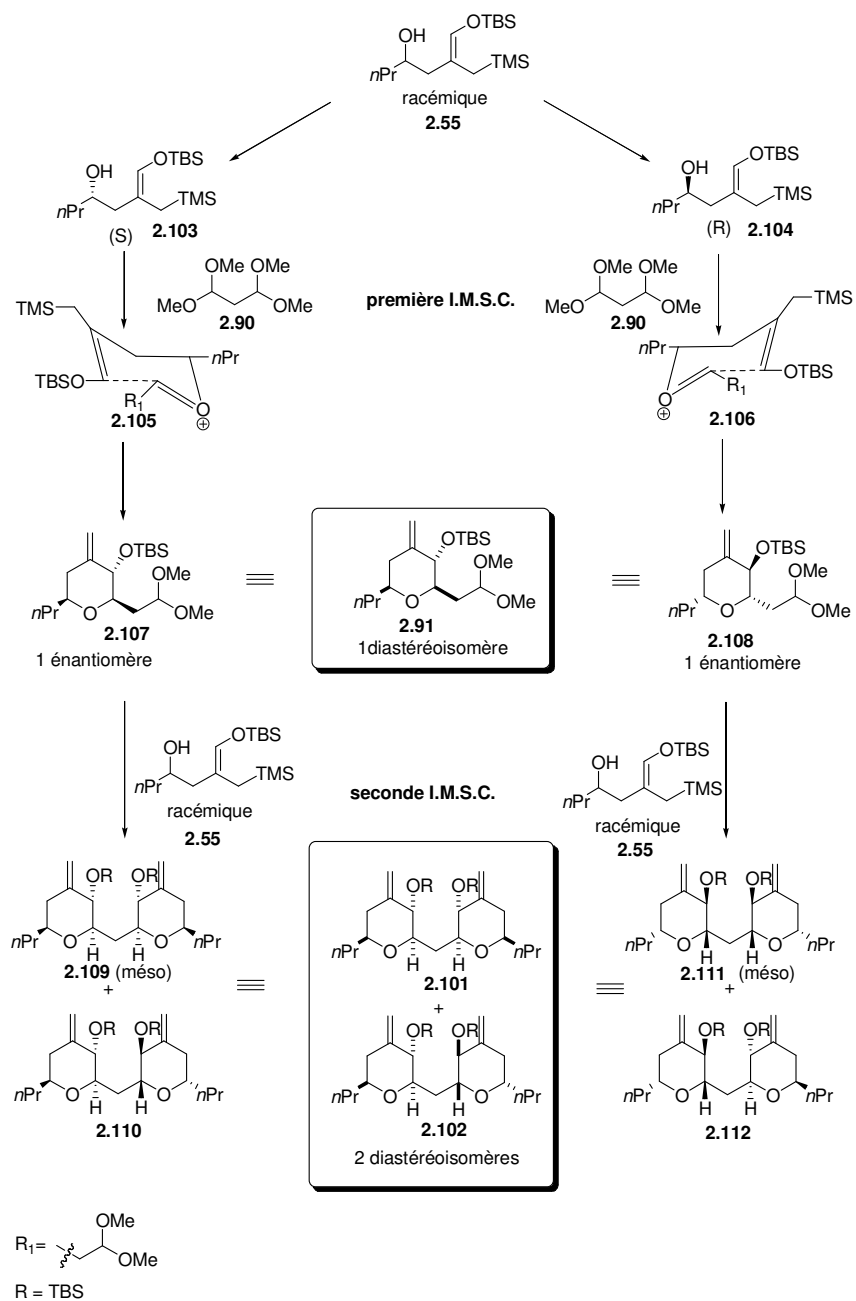


Schéma 2.36

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

2.2.5 Fermeture du cycle central

2.2.5.1 Première approche

Nous avons pensé dans un premier temps réaliser une fermeture du cycle central par une réaction de Tsuji-Trost (Schéma 2.37).

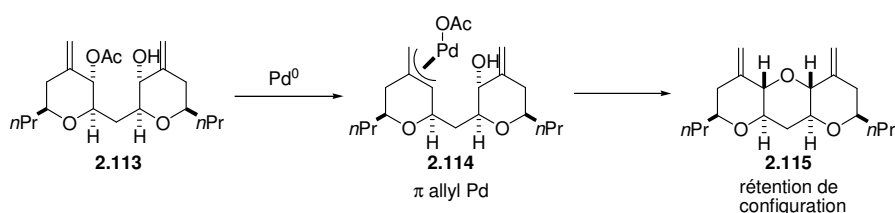


Schéma 2.37

La mise en présence de l'acétate allylique **2.113** avec un catalyseur au Pd^0 engendrerait la formation d'un intermédiaire π -allyl-palladium, qui induirait à son tour la fermeture du cycle central avec rétention de configuration.

a) La réaction Asymétrique d'Alkylation Allylique (AAA)

-Introduction

L'utilisation de métaux de transition, portant des ligands chiraux, a permis le développement de réactions asymétriques pour lesquelles le contrôle de la sélectivité faciale est très efficace. Tandis que la plupart des réactions énantiosélectives catalysées par des métaux implique des hydrogénations, époxydations ou dihydroxylations, ces transformations forment seulement un type de liaisons (C-H, C-O) et impliquent seulement un mécanisme d'énantiodiscrimination, différenciant les faces énantiotopiques d'oléfines ou de groupements carbonyles prochirals.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Il existe deux caractéristiques importantes qui distinguent les réactions d'alkylations allyliques des autres méthodes d'induction asymétrique : la première est le nombre de mécanisme d'énantiodiscrimination et la seconde est la diversité des types de liaisons qui peuvent être formées. Nous nous limiterons ici à la formation de liens C-O.

Depuis son introduction, il y a une trentaine d'années, l'utilité synthétique des alkylations allyliques catalysées par des métaux de transition a été largement démontrée¹³⁸.

A l'inverse des processus classiques d'allylation, au cours desquels le fragment allyle agit en tant que nucléophile, l'addition d'un métal approprié rend l'unité allylique électrophile et donc susceptible de subir l'attaque d'un nucléophile (Schéma 2.38).

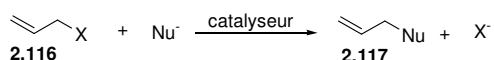


Schéma 2.38

Le mécanisme général de ce processus est décrit dans le Schéma 2.39. Le cycle catalytique implique :

- 1) La complexation de l'oléfine par le palladium
- 2) L'ionisation avec le départ du groupe partant
- 3) L'addition du nucléophile
- 4) La décomplexation du métal qui libère le produit et régénère le catalyseur

¹³⁸ a) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1977**, 33, 2615.

b) Trost, B. M. *Acc Chem. Res.* **1980**, 13, 385.

c) Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-verlag: New-York, **1980**.

d) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon Press; Oxford, **1982**; vol.8, Chapter 57.

e) Godelski, S. A. *Comprehensive Organic Chemistry*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Semmelhack, M. F., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; vol. 4; Chapter 3.3.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

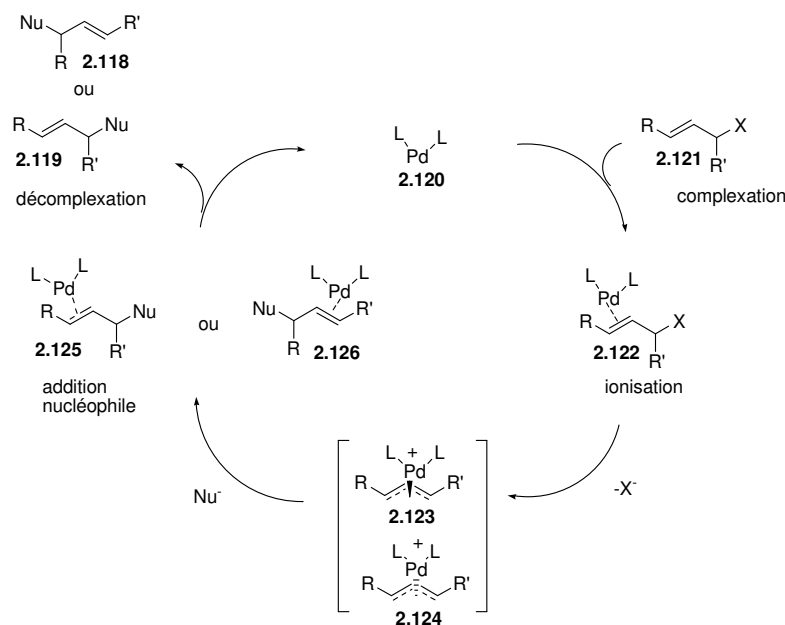


Schéma 2.39

La formation de l'intermédiaire η^3 -allylpalladium (II) **2.122** s'effectue avec inversion de configuration du fragment allyle. Par la suite, l'addition du nucléophile peut s'effectuer selon deux types de mécanismes différents. Ceux-ci sont fonction de la nature du nucléophile et ont une influence sur la configuration du produit final.

Les nucléophiles durs, étant définis comme des dérivés d'acides conjugués dont le $pK_a > 25$, s'attachent d'abord sur l'atome de palladium. Ils subissent ensuite une élimination réductrice avec rétention de configuration. Le processus global se déroule donc avec une inversion de la configuration.

Les nucléophiles mous, étant définis comme des dérivés d'acides conjugués dont le $pK_a < 25$, attaquent directement le fragment allyle avec inversion de configuration. Le processus global s'effectue donc avec une rétention de la configuration.

Le premier exemple de substitution énantiosélective allylique par un nucléophile stabilisé et catalysé par le palladium a été décrit en

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

1977¹³⁹. Depuis lors, beaucoup de travail a été fourni afin d'améliorer le potentiel de l'alkylation allylique. Ce n'est que plus récemment que la version énantiosélective de cette réaction est devenue applicable à une vaste gamme de substrats.

Afin d'induire un excès énantiomérique de 100%, avec un rendement quantitatif, le catalyseur doit distinguer entre deux groupements ou deux faces énantiotopiques. La plupart des réactions classiques, catalysées par des métaux de transition, contiennent une étape d'addition sur un système π . Ceci n'est pas le cas des réactions d'alkylations allyliques qui procèdent via le déplacement d'un centre sp^3 . La capacité à convertir un substrat de départ racémique en produit optiquement pur, sans passer par une résolution cinétique, est presque qu'unique aux alkylations asymétriques catalysées par des métaux.

En se basant sur le cycle catalytique proposé pour ces réactions (Schéma 2.40), nous pouvons détecter au moins cinq possibilités de discrimination énantiosélective correspondant aux différentes étapes du cycle. Ces étapes sont :

- a) la complexation de l'oléfine par le métal
- b) l'ionisation du groupe partant,
- c) la discrimination des faces du complexe π -allyle
- d) l'attaque nucléophile à l'un des *termini* énantiotopiques
- e) la discrimination faciale par un nucléophile prochiral

Durant l'étape de complexation, si l'un des complexes s'ionise plus rapidement que l'autre et si la capture de ce complexe par le nucléophile est plus rapide que l'équilibre π - σ - π , alors la complexation de l'une de ces faces énantiotopiques de l'oléfine devient l'étape de discrimination énantiosélective (mécanisme a).

¹³⁹ Trost, B.M. ; Strege, P.E. *J. Am Chem Soc.* **1977**, 99, 1650.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

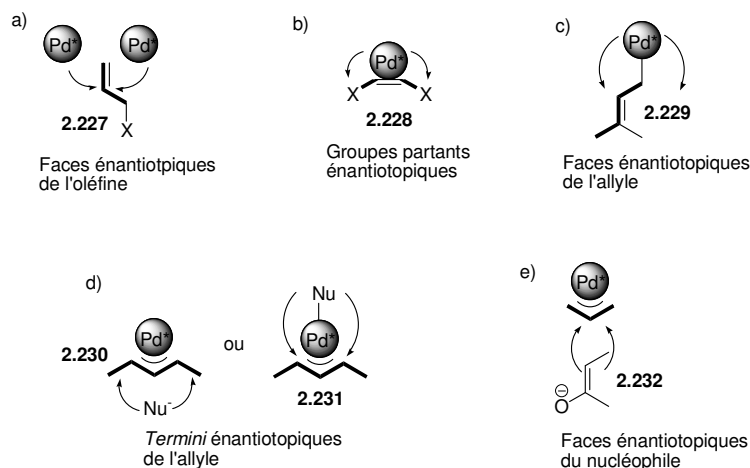


Schéma 2.40

Dans le cas où il y a deux groupements partant potentiel sur un composé *meso* ou *gem*-disubstitué, l'ionisation énantiotopique de ces groupements partants devient l'étape discriminante (mécanisme b).

Si l'ionisation du substrat conduit à un complexe π allyle *meso*, c'est la différenciation des deux *termini* qui devient l'événement discriminant (mécanisme d).

Lorsque la coordination initiale de l'oléfine est rapide et réversible, deux complexes diastéreoisomériques du palladium peuvent se former. Ces complexes peuvent s'équilibrer via un équilibre π - σ - π , durant lequel le plus abondant ou le plus réactif des deux complexes se transformera en produit. Ce genre de sélection constitue une transformation asymétrique cinétique dynamique (mécanisme c).

En dernier lieu, la chiralité peut être instaurée au niveau du nucléophile. En présence d'un complexe allyle achiral, la discrimination des faces par le nucléophile prochiral devient l'étape de sélection (mécanisme e).

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Ces différents types de mécanismes ont été décrits en détails et accompagnés de nombreux exemples ¹⁴⁰.

-Les ligands chiraux

Une des caractéristiques uniques des réactions d'allylations asymétriques catalysées par des métaux de transition est leur capacité à convertir différents substrats de départ, contenant une variété de types de symétrie (racémique chiral, *meso* et achiral), en produits optiquement purs.

Le schéma ci-dessous contient une liste des ligands les plus utilisés dans le cas des allylations asymétriques.

Trois concepts généraux ont été suivis pour le design de ces ligands :

- la création d'un espace chiral dont la conformation est dictée par des centres stéréogéniques primaires¹⁴¹

-une désymétrisation électronique sur les atomes donneurs du ligand. Les différentes longueurs de liaisons de part et d'autre de l'espace chiral induisent une réactivité différentielle à chaque extrémité¹⁴²

-l'attachement d'une fonction permettant de coordonner le nucléophile entrant¹⁴³.

¹⁴⁰ a) Consiglio, G. ; Waymouth, R.M. *Chem Rev.* **1989**, 89, 257.

b) Fiaud, J. C.; *Metal-Promoted Selectivity in Organic Synthesis* ; Graziani, M. ; Hunert, A. J.; Noels, A. F., Eds; Kluwer academic publishers: Dordrecht, **1991**.

c) Hayashi, T. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH Publishers, Inc: New York, **1993**.

d) Trost, B.M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.

e) Trost, B.M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

¹⁴¹ Trost, B. M. ; VanVranken, B. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9327.

¹⁴² Helemehen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336.

¹⁴³ Hayashi, T. *Pur. Appl. Chem.* **1988**, 60, 7.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

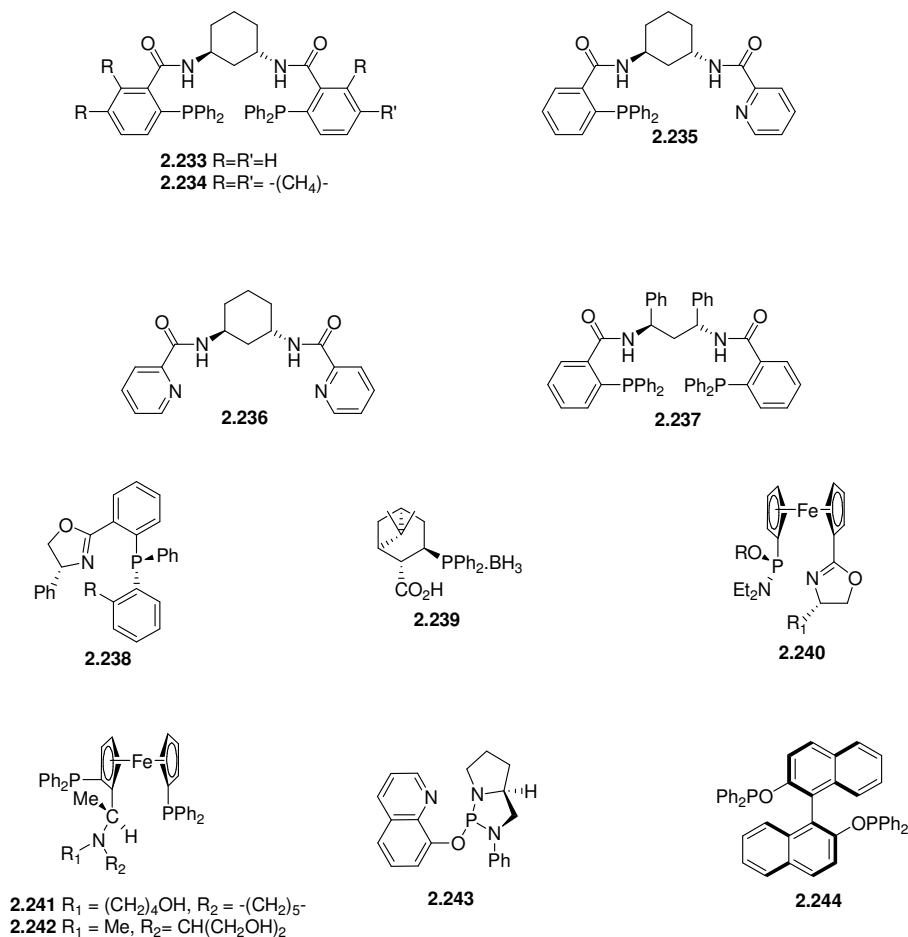


Schéma 2.41

-Synthèse utilisant une formation asymétrique de liaison carbone-oxygène : cas des alcools primaires

L'efficacité des réactions AAA catalysées au palladium a été plusieurs fois démontrée dans diverses synthèses totales pour la formation de liens carbone-oxygène. Plus d'une douzaine de molécules biologiquement actives ont été synthétisées par les réactions AAA en utilisant des nucléophiles oxygénés tels que des

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

alcools primaires, des carboxylates ou des phénols. Quelques exemples faisant intervenir des alcools primaires sont présentés ci-dessous.

Une méthodologie permettant la synthèse efficace de centres tétrasubstitués de manière énantiosélective peut jouer un grand rôle dans la construction de molécules complexes. Par rapport à cela, les réactions AAA de types asymétriques cinétiques dynamiques ont offert de nouvelles possibilités en synthèse totale, comme illustré lors de la synthèse de la (-) malyngolide. Au départ du 3-nonyl-3,4-époxybut-1-ene **2.245**, l'emploi d'une réaction AAA de l'alcool p-méthoxybenzylique comme nucléophile, en présence du ligand **2.233**, a permis d'obtenir l'éther allylique chiral **2.246** avec 74% de rendement et un ee de 97-99%¹⁴⁴.

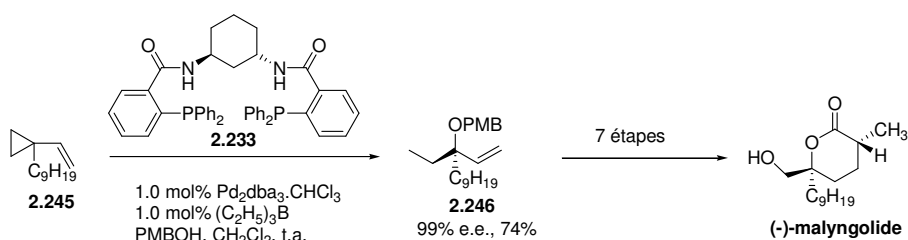


Schéma 2.42

Les inhibiteurs sélectifs de protéine kinase C, en particulier LY 333531 (Lilly drug) **2.248**, constitue une excellente cible pour utiliser une DYKAT (Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation) et induire le centre stéréogénique clé. Le butadiène monoépoxyde **2.245** et le 2 bromoéthanol ont été engagé dans un DYKAT à l'aide du ligand **2.233** et ainsi fournir le composé **2.247** (Schéma 2.43)¹⁴⁵.

¹⁴⁴ Trost, B. M. ; Tang, W. ; Schulte, J. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4013.

¹⁴⁵ Trost, B. M. ; Tang, W. *Org Lett.* **2001**, 3, 3409.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

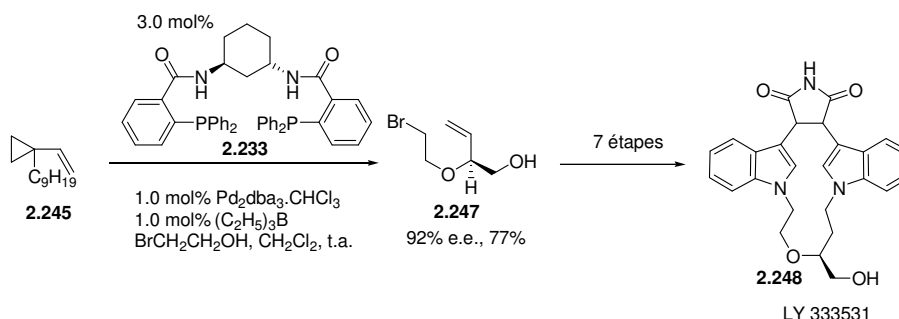


Schéma 2.43

Le choix du ligand **2.233** qui resserre la poche chirale pour ralentir l'attaque du nucléophile, augmente la régio-et l'énantio-sélectivité du processus tout en assurant un équilibre rapide entre les complexes diastéréoisomériques intermédiaires.

b) Synthèse du précurseur

La première étape a consisté en la synthèse du précurseur **2.91** afin d'introduire une fonction acétate allylique (Schéma 2.44).

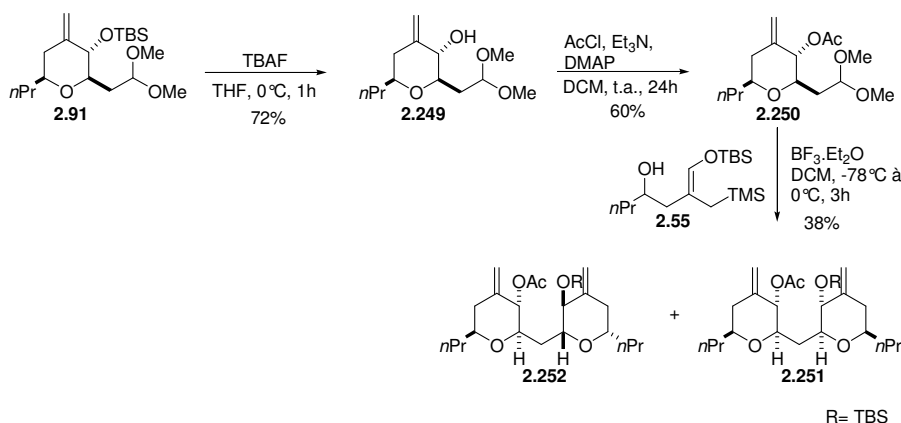


Schéma 2.44

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Nous avons débuté cette transformation par une déprotection de l'alcool silylé **2.91**, obtenu précédemment, à l'aide de TBAF. L'alcool allylique **2.249** correspondant est ainsi préparé avec 72% de rendement. Cet alcool a ensuite été engagé dans une réaction d'estérification à l'aide du chlorure d'acétyle conduisant ainsi à l'acétate allylique **2.250**. Il ne restait donc plus qu'à effectuer la réaction I.M.S.C. sur ce dernier afin d'obtenir le composé bispyrannique **2.251** désiré. Cette transformation s'est produite avec 38% de rendement et génère le dérivé attendu sous la forme d'un mélange équimolaire inséparables des deux diastéréoisomères **2.251** et **2.252**.

c) *Tentatives de cyclisation*

Dans un premier temps, nous avons engagé le bispyranne **2.252** (les deux diastéréoisomères) avec du $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, de la PPh_3 et du TBAF en espérant ainsi pouvoir effectuer la déprotection de l'éther silylé et sa cyclisation concomitante (Schéma 2.45).

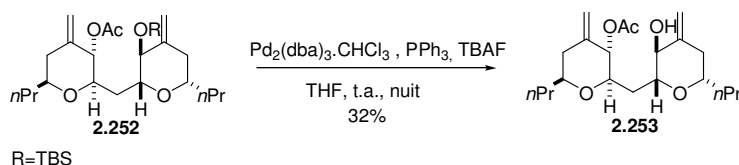


Schéma 2.45

Malheureusement, seul le produit de déprotection a été obtenu et aucune trace du composé cyclisé n'a pu être détectée. Il est important de noter que les deux diastéréoisomères ont pu être à ce stade séparés par une simple chromatographie sur gel de silice.

Une nouvelle tentative a donc été effectuée, mais cette fois en utilisant du TBAT anhydre afin d'éviter une éventuelle protonation de l'alcoolate durant l'étape de déprotection (Schéma 2.46).

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

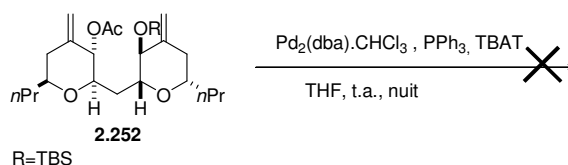


Schéma 2.46

De nouveau, le produit de départ a été récupéré en majeure partie et aucune trace de l'adduit cyclisé n'a pu être observée.

Au vu de ces échecs, nous avons décidé d'effectuer la réaction de cyclisation en deux temps. Initialement, l'éther silylé **2.254** sera déprotégé et l'alcool ainsi obtenu sera purifié. Ensuite, l'hydroxy-acétate pur sera placé dans les conditions de cyclisation (Schéma 2.48).

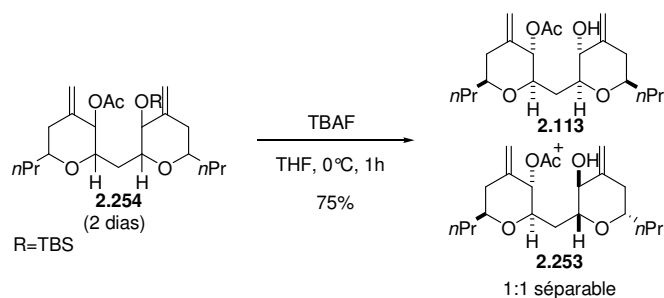


Schéma 2.47

La déprotection du bispyranne **2.254** nous a fourni les deux diastéréoisomères **2.113** et **2.253** toujours séparables par chromatographie sur gel de silice, avec un rendement global de 75%.



Tableau 2.3

Au vu de ces résultats, la fermeture du cycle central par réaction de Tsuji-Trost semble problématique. Nous avons pensé à ce stade que la synthèse d'un modèle plus simple nous aiderait à mieux cerner les raisons de cette inertie et à trouver des conditions

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

appropriées de cyclisation pour pouvoir ensuite les appliquer à notre substrat.

2.2.5.2. Synthèse de modèles

a) modèles intramoléculaires

Notre première approche a consisté en la synthèse rapide d'un modèle correspondant au mieux à notre substrat et dans lequel le deuxième cycle pyranique serait remplacé par une simple chaîne alkyle terminée par une fonction alcool (Schéma 2.49).

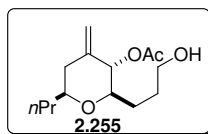


Schéma 2.49

Nous pensions ainsi que grâce à ce modèle plus simple et plus accessible, nous allions pouvoir élargir notre batterie de tests et ainsi trouver plus facilement de meilleures conditions de cyclisation.

Pour notre première tentative de synthèse, nous avons engagé l'adduit ène **2.55** dans une réaction I.M.S.C. avec le tetrahydro-2,5-diméthoxyfurane **2.256**. Cette réaction a fourni l'aldéhyde **2.257** avec un faible rendement de 26% (Schéma 2.50). Nous avons ensuite effectué une déprotection de l'alcool silylé, à l'aide de TBAF, dans l'espoir d'obtenir l'alcool secondaire correspondant. Toutefois, une cyclisation spontanée se produit et le composé obtenu existe majoritairement sous sa forme fermée **2.258**, rendant ainsi impossible l'introduction de la fonction acétate allylique.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

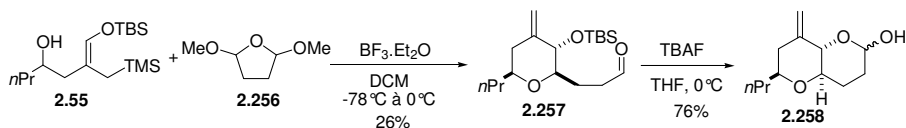


Schéma 2.50

Pour pallier ce problème, il nous faudrait introduire à ce stade une séquence de protection/déprotection d'un acétal ce qui alourdirait la séquence de deux étapes. Vu que le rendement de la première réaction I.M.S.C. reste assez faible, nous avons pensé à un moyen alternatif pour la synthèse de notre modèle.

Malgré ces lacunes, cette séquence constituerait néanmoins une approche rapide pour la synthèse des lactones situées en bout de squelette des composés de type brevetoxine B.

Une seconde séquence réactionnelle a été imaginée, dans laquelle le tétrahydro-2,5-diméthoxyfurane serait remplacé par l'hex-4-èn-1-al. Nous avons donc réfléchi sur une synthèse rapide et efficace de ce dernier et avons trouvé qu'un transfert de vinyle entre l'alcool allylique 2.259 et l'éthyl vinyl éther, suivi d'un réarrangement de Claisen, nous permettrait d'obtenir ainsi l'aldéhyde désiré.

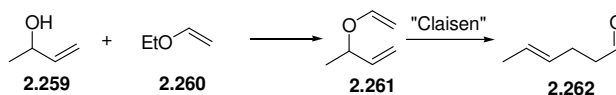


Schéma 2.51

-Le réarrangement de Claisen

Depuis sa découverte il y a près d'un siècle¹⁴⁶ le réarrangement de Claisen est devenu l'un des outils les plus puissants pour former stéréosélectivement des liens C-C.

¹⁴⁶ Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, 45, 3157-3166.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Le terme « réarrangement de Claisen » était au départ utilisé pour les réarrangements d'allyl-aryléthers, générant les phénols ortho- et parfois para- substitués **2.265** et **2.268**. Ensuite, l'utilisation de ce terme a été élargi à tous les réarrangements d'allyl-vinyl éthers, qui furent alors classifiés comme des réarrangements sigmatropiques [3,3]¹⁴⁷.

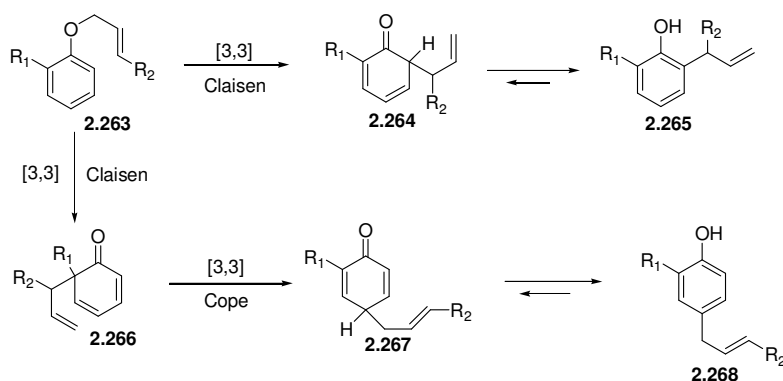


Schéma 2.52

Au début, ces réarrangements étaient considérés comme synchrones et comme impliquant des états de transition aromatiques (Schéma 2.53). Ces états de transition seraient formés par la combinaison des recouvrements σ et π des orbitales atomiques 2p des carbones des deux fragments allyliques.

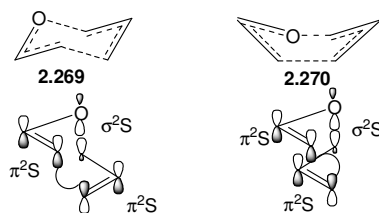


Schéma 2.53

¹⁴⁷ Woodward, R.B. ; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781-853.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Les états de transition pseudo chaise **2.269** et pseudo bateau **2.270** sont les deux seuls permis par les règles de Woodward-Hoffman¹⁴⁸. Ils correspondent à un processus supra-supra. De nombreux travaux tendent à montrer que les réarrangements de Claisen passent par un état de transition de type pseudochaise¹⁴⁹.

Les réarrangements de Claisen sont donc des réactions péricycliques¹⁵⁰, dans lesquels 6 électrons sont en mouvement. Les études pour comprendre la nature exacte et la géométrie de l'état de transition de ces processus continuent à l'heure actuelle et, malgré le support de nombreux calculs théoriques¹⁵¹, il n'existe toujours pas de preuves absolues en faveur de l'une ou l'autre structure de l'état de transition (Schéma 2.54).

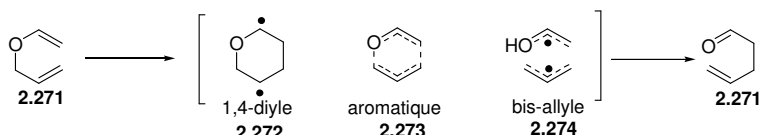


Schéma 2.54

¹⁴⁸ a) Hammond, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 334-338.

b) Jencks, W.P. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 161-169.

¹⁴⁹ a) Doering, W.V.E. ; Roth, W.R. *Tetrahedron* **1962**, 18, 67-74.

b) Frater, G. ; Habich, A. ; Hansen, H-J. ; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 335-361.

¹⁵⁰ a) Doering, W.V.E. ; Toscano, V.G. ; Beasley, G.H. *Tetrahedron* **1971**, 27, 5299-5306.

b) Dewar, M.J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 209-219.

¹⁵¹ a) Vance, R.L. ; Rodan, N.G. ; Houk, K.N. ; Jensen ; F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2314-2315.

b) Dewar, M.J.S. ; Jie, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 511-516.

c) Wiest, O. ; Black, K.A. ; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10336-10337.

d) Khaledy, M.M. ; Kalami, M.Y.S. ; Khuong, K.S. ; Houk, K.N. ; Aviyente, V. ; Neier, R. ; Soldemann, N. Velker, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 572-577.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

En outre, bien qu'un grand nombre d'études expérimentales basées sur des effets isotopiques aient été accomplies¹⁵², les prédictions qui en sont ressorties n'ont jamais pu s'accorder avec les calculs théoriques pour obtenir une description précise et générale de la géométrie du réarrangement de Claisen. Toutefois, de nombreuses études impliquant des effets isotopiques ont montré un état de transition précoce¹⁴⁸ dans lequel la rupture de la liaison C-O est en avance sur la formation de la liaison C-C¹⁵³.

Dès lors, bien qu'un grand nombre de mécanismes restent applicables, un mécanisme concerté asynchrone est généralement postulé. De plus, le transfert de chiralité du réactif vers le produit, observé dans de nombreuses réactions, permet de postuler un état de transition fermé et donc de pencher vers un mécanisme concerté.

Le réarrangement de Claisen est le plus couramment réalisé thermiquement, sous très hautes températures. La volonté des chercheurs de trouver une alternative à la procédure thermique a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs qui influencent la vitesse de ce réarrangement. Par exemple, la nature des substituants et leurs positions sur le système [3,3], le renforcement ou non de charges partielles dans l'état de transition et la structures des catalyseurs utilisés influent fortement sur le succès de cette réaction. Certains autres facteurs moins courant, tels que la pression, la polarité du solvant, l'addition d'eau ou l'utilisation des micro-ondes, ont aussi été rapportés.

-
- ¹⁵² a) Schuler, F.W. ; Murphy, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3155-3159.
b) McMichael, K.D. ; Korver, G.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2746-2747.
c) Gajewski, J.J. ; Conrad, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2747-2748.
d) Meyer, M.P. ; DelMonte, A.J. ; Singleton, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10865-10874.
- ¹⁵³ a) Gajewski, J.J. ; Conrad, N.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6693-6704.
b) Gajewski, J.J. ; Emrani, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5733-5734.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Se basant sur les résultats obtenus avec les groupements donneurs et capteurs¹⁵⁴ présents à différentes positions du système [3,3], quelques groupes ont étudié l'effet d'une charge négative sur la vitesse du réarrangement sigmatropique [3,3]. L'exemple le plus connu est sans aucun doute le réarrangement de Claisen des énolates. Les études¹⁵⁵ ont montré que le choix de la base utilisée pour la déprotonation de la cétone **2.275** est déterminant (Schéma 2.55). En effet, l'accélération de la vitesse de réaction est fonction du caractère donneur du groupe OM de l'énolate **2.276** formé.

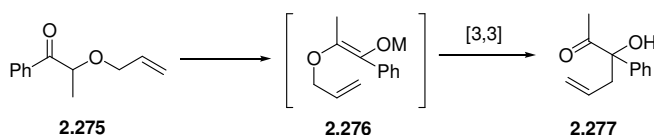


Schéma 2.55

solvant	M	Temp (°C)	t _{1/2} (h)
toluène	K	-23	3.3
toluène	Na	0	2.6
toluène	Li	+96	1.1
THF	K	-23	<0.1
THF	Na	-23	2.4
THF	Li	+67	1.3

Tableau 2.4

- ¹⁵⁴ a) Burrows, C.J. ; Carpenter, B.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6383-6986.
 b) Gajewski, J.J. ; Gee, K.R. ; Jurayj, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1813-1822.
 c) Cooper, J.A. ; Olivares, C.M. ; Stanford, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4887-4891.
 d) Avijente, V. ; Houk, K.N. *J. Phys Chem. A* **2001**, *105*, 383-391.
 e) Curran, D.P. ; Suh, Y.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5002-5004.
 f) Yoo, H. Y. ; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2877-2884.
 g) Wilcox, C.S. ; Babston, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6636-6642.
- ¹⁵⁵ Koreeda, M. ; Luengo, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5572-5573.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Cette accélération de la vitesse de réaction démontre l'influence du contre ion dans l'état de transition. Comme on l'a déjà vu, le réarrangement passe par un état de transition précoce qui peut être représenté par la paire de radicaux **2.272** formé par la rupture de la liaison O-3C-4 (Schéma 2.54). Dans le cas du réarrangement de Claisen des énolates, un radical allyle et un radical anion oxy-oxallyle particulièrement stable sont formés. En conséquence, cette stabilisation de l'état de transition provoque une forte accélération du réarrangement.

D'autres moyens d'accélérer ce réarrangement ont été développés, par exemple avec l'utilisation de groupements silyles (Claisen-Ireland) et phosphorés (Claisen-Funk)¹⁵⁶.

Bien qu'aujourd'hui encore, le réarrangement, de claisen soit souvent réalisé de manière thermique, de nombreux catalyseurs ont été testés afin de promouvoir cette transformation dans des conditions plus douces. La vaste majorité des catalyseurs utilisés possède une forte affinité pour l'oxygène et la coordination de celui-ci par le métal crée une charge partielle positive dans le système [3,3]. Ainsi, l'énergie d'activation du réarrangement est diminuée et la réaction peut être jusqu'à 10¹⁰ fois plus rapide.

Initialement, c'est le réarrangement des allyl-aryl éthers, catalysé par le trichlorure de bore, qui a été rapporté¹⁵⁷. Cette transposition allylique génère un mélange des *o*- et *p*- allyl-phénols **2.280** et **2.282** (Schéma 2.56). La catalyse au bore favorise davantage le produit para que les conditions thermiques.

¹⁵⁶ Funk R. L. ; Stallman J. B. ; Wos J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115,8847-8848.

¹⁵⁷ Borgulya, J. Madeja, R. ; Fahrni, P. ; Hansen, H-J. ; Schmid, H. Barner, R. *Helv. Chim. Acta.* **1973**, 56, 14-75.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

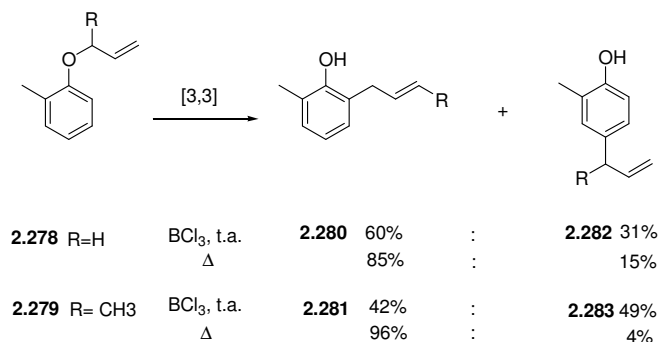


Schéma 2.56

Les chlorures d'alkylaluminium ont également été utilisés pour effectuer le réarrangement de Claisen aromatique¹⁵⁸ à température ambiante. En présence d'un excès de diéthyl- ou de diisobutylaluminium (Schéma 2.57), l'ortho-allylphénol **2.286** est obtenu exclusivement. De plus, cette méthode tolère une grande variété de substituants sur le noyau aromatique.

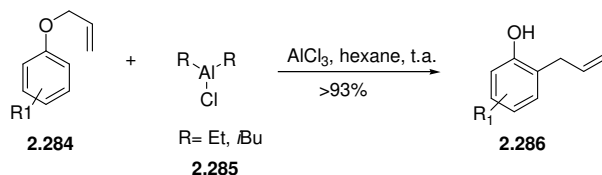


Schéma 2.57

Il existe peu d'exemples dans la littérature de réarrangement de Claisen aliphatique catalysé par des acides de Lewis centrés sur l'aluminium. Néanmoins, le réarrangement de quelques allylvinyléthers a été rapporté par le groupe de Nozaki¹⁵⁹ (Schéma 2.58).

¹⁵⁸ Sonnenberg, F.M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3166-3167.

¹⁵⁹ a) Takai, A. ; Mori, I. ; Oshima, K. ; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3985-3988.

b) Takai, A. Mori, I. ; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 446-451.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

En présence de trialkylalane, l'aldéhyde formé subit l'addition nucléophile d'un groupe alkyle ou d'un hydrure et les alcools secondaires ou primaires correspondants **2.287** et **2.288** sont formés. Par contre, en utilisant Et_2AlSPh ou le système $\text{Et}_2\text{AlCl}/\text{PPh}_3$, les aldéhydes **2.290** sont isolés avec de bons rendements.

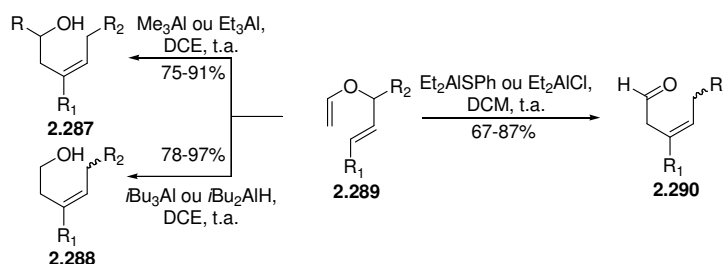


Schéma 2.58

L'emploi d'autres catalyseurs hautement encombrés comme le MPAH ou le MABR ont permis d'obtenir un contrôle stéréochimique important¹⁶⁰. Par exemple, l'utilisation de MABR, le plus volumineux des deux catalyseurs, conduit à une interaction stérique 1,2 si importante que le positionnement du substituant en axial est préféré **2.296**. De plus, le réarrangement se déroule avec un assez bon transfert de chiralité (74% à 78%).

Il est à signaler que l'emploi d'autres acides de Lewis tels que PdCl_2 , ZnCl_2 , TiCl_4 et AgBF_4 , a aussi été exploré¹⁶¹.

¹⁶⁰ a) Maruoka, K. ; Nonoshita, K. ; Banno, H. ; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7922-7924.

b) Nonoshita, K. ; Maruoka, K. ; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 541-545.

¹⁶¹ Lutz, R.P. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205-247.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

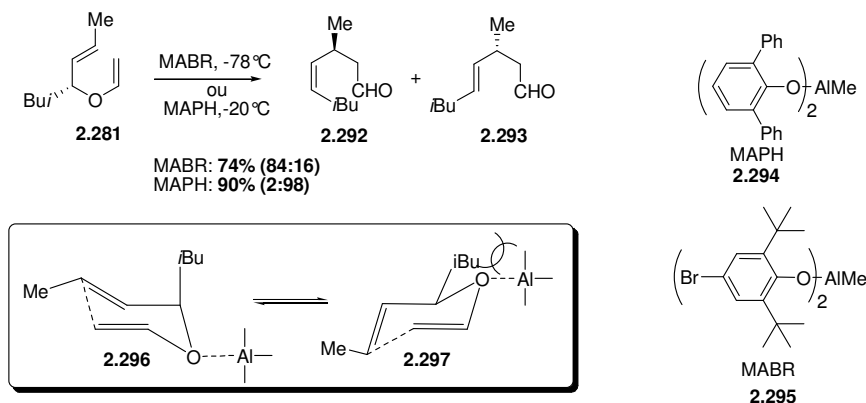


Schéma 2.59

Pour notre première tentative, nous voulions effectuer le transfert vinylique et le réarrangement de Claisen en une seule étape. Nous avons donc engagé l'alcool allylique **2.259** et l'éthyl vinyl éther avec une quantité catalytique d'acétate de mercure, dans les conditions assez dures que sont un système fermé pendant 14h à une température de 120°C.

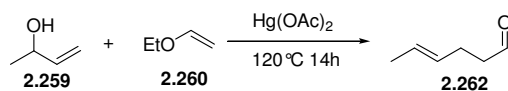


Schéma 2.60

Même si l'aldéhyde désiré a bien été obtenu par ce procédé, celui-ci s'est malheureusement avéré impurifiable par les moyens habituels et les analyses RMN indiquent la présence d'autres pics aldéhydiques qui pourraient nuire à la réaction I.M.S.C. subséquente.

Nous avons donc réitéré cette séquence dans des conditions plus douces, en effectuant le transfert de vinyle et le réarrangement en deux étapes distinctes. Le transfert de vinyle a été réalisé entre l'alcool allylique **2.259** et le composé **2.260**, toujours à l'aide d'une quantité catalytique d'acétate de mercure, en milieu fermé à cause de l'extrême volatilité du composé **2.261**.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

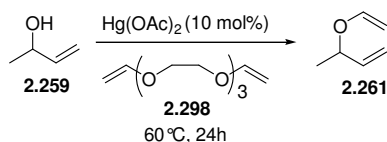


Schéma 2.61

La purification a été effectuée par chromatographie sur gel de silice. Toutefois, à cause de sa volatilité le produit final pur a été laissé dans l'éluant utilisé pour la chromatographie. Le réarrangement de Claisen a donc été conduit dans un mélange DCM : EP=3 :1 et catalysé par du Et_2AlSPh . L'aldéhyde désiré est initialement obtenu sous la forme d'un acétal mixte, qui sera clivé lors du traitement aqueux¹⁶².

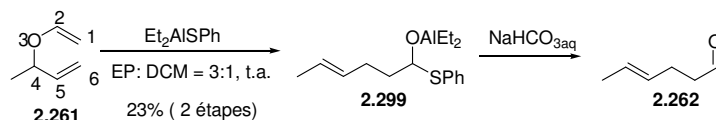


Schéma 2.62

L'aldéhyde n'a cependant été obtenu qu'avec un faible rendement de 23%, ce qui est insuffisant pour un produit de départ. Ce faible rendement peut s'expliquer par le fait que l'aldéhyde obtenu semble être lui aussi très volatile et que le réarrangement de Claisen s'effectue plus difficilement sur des composés dans lesquels le carbone C4 est substitué. Nous avons donc abandonné cette route en faveur d'une troisième approche.

Nous nous sommes penchés vers une troisième voie de synthèse qui débute avec une monoprotection du butanediol par le DHP (Schéma 2.63). L'alcool **2.301** résultant a ensuite été oxydé au PCC pour fournir l'aldéhyde correspondant avec un bon rendement de 95%.

¹⁶² thèse de Cédric Leclercq

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Celui-ci a été engagé dans une réaction I.M.S.C. avec l'adduit ène **2.55** pour donner le cycle pyranique **2.303** avec 35% de rendement.

Ce faible rendement est probablement la conséquence de réactions parasites sur le groupement –OTHP et ce, malgré les basses températures utilisées pour effectuer la réaction. L'étape suivante de cette séquence a consisté en une déprotection au TBAF de l'éther silylé **2.303**. Malheureusement, même si cette réaction semble avoir fonctionné, le produit s'est totalement dégradé lors de sa concentration au rotavapor après work up.

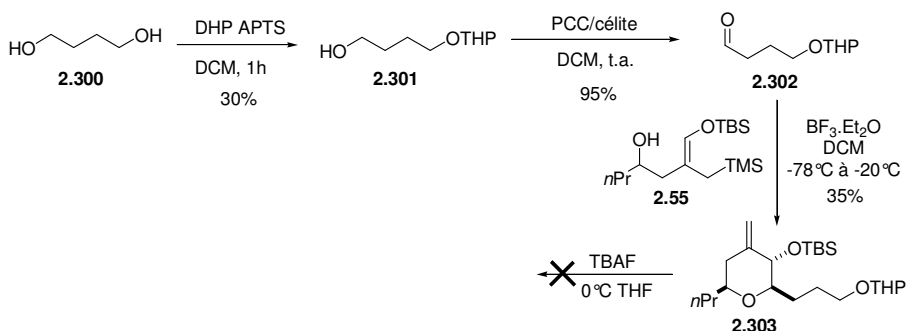


Schéma 2.63

Pour éviter que la synthèse du modèle ne devienne plus compliquée que la synthèse du bispyranne **2.115** lui-même, nous nous sommes dirigés vers la préparation d'un modèle intermoléculaire correspondant un peu moins à notre substrat de départ, mais dans laquelle la fonction acétate allylique est restée identique.

b) modèle intermoléculaire

Notre nouveau modèle se base ici sur une addition du diméthylmalonate **2.305** sur le tétrahydropyranne **2.304** à l'aide d'un catalyseur au palladium.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

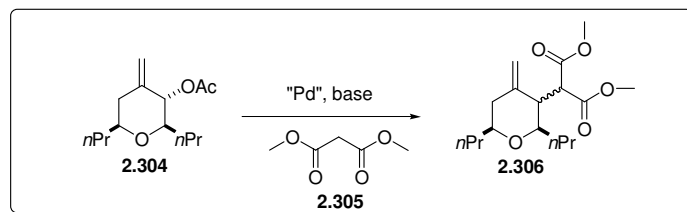


Schéma 2.64

La synthèse du tétrahydropyranne **2.304** a été assez simple à mettre en œuvre. La réaction I.M.S.C. entre l'adduit **2.55** et le butyraldéhyde a fourni le tétrahydropyranne **2.89** avec un rendement moyen de 49%. Il s'ensuit une déprotection de l'éther silylé au TBAF, donnant accès à l'alcool **2.85**, qui sera lui-même engagé dans une réaction d'estérification. Pour cette transformation nous avons initialement utilisé des conditions classiques avec l'emploi du chlorure d'acétyle, de la DMAP et de la Et_3N . Toutefois, le faible rendement obtenu nous a poussé à utiliser d'autres conditions, impliquant l'anhydride acétique et l' $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

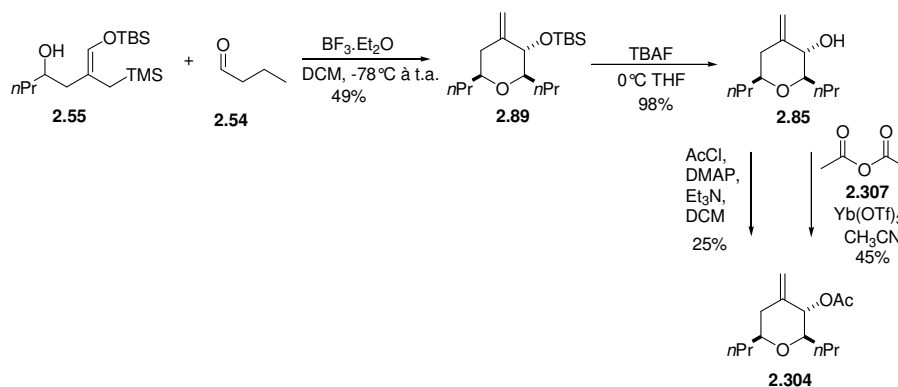


Schéma 2.65

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Le mécanisme de cette réaction est décrit dans le schéma suivant.

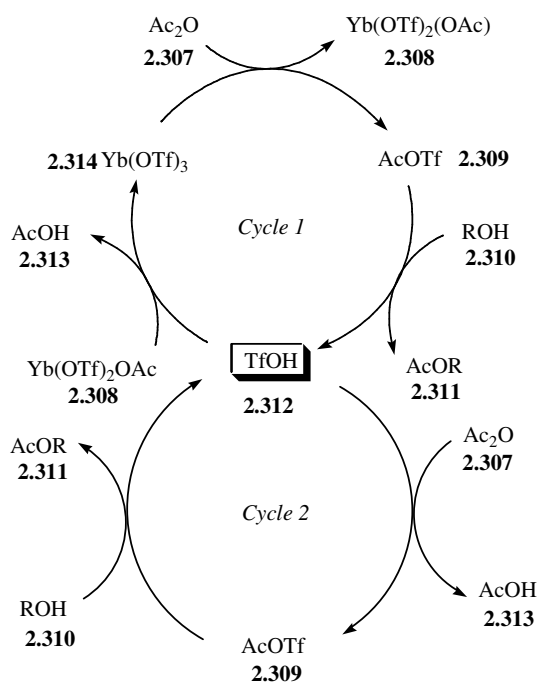


Schéma 2.66

Des études mécanistiques réalisées au sein de notre laboratoire¹⁶³ ont clairement démontré la présence de deux cycles catalytiques compétitifs : un cycle rapide, impliquant l'acide triflique et un cycle plus lent impliquant le triflate d'ytterbium.

Le tétrahydropyranne **2.304** a ensuite été soumis à différents tests dans le but de trouver les conditions de couplages idéales.

¹⁶³ Markó, I. E. ; Dumeunier, R. Tetrahedron Lett, **2004**, 45, 4, 825-829.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Entrée	Réactifs	Solvant	Temps	Température	Rendement
1	5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ , 1 éq NaH,	DCM	2 j	t.a. à reflux	Pas de réactions
2	5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ , 5 mol% PPh ₃ , 1 éq NaH	DCM	2 j	t.a. à reflux	Pas de réactions
3	5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ , 10 mol% PPh ₃ , 1 éq NaH	DCM	2 j	t.a. à reflux	Pas de réactions
4	5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ , 15 mol% PPh ₃ , 1 éq NaH	DCM	2 j	t.a. à reflux	Pas de réactions

Tableau 2.5

Nous avons principalement modifié la quantité de PPh₃ ajoutée au milieu réactionnel et remplacé le THF par le DCM. Malheureusement, les différents tests se sont révélés non concluants. Les réactifs se montrant inertes dans tous les cas.

Nous avons alors pensé que le manque de réactivité du substrat était peut être due à la stéréochimie de la molécule elle-même. En effet, la position équatoriale du groupement acétate ne facilite peut être pas la formation de l'intermédiaire η_3 allylpalladium, et il est possible qu'une approche axiale soit plus adéquate.

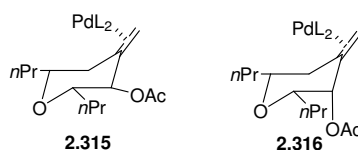


Schéma 2.67

Pour ce faire, il nous fallait juste placer le groupement acétate en position axiale et nous avons décidé d'effectuer une séquence d'oxydation/réduction stéréocontrôlée sur l'alcool **2.85**.

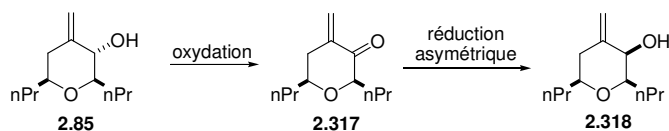


Schéma 2.68

Entrée	Réactifs	Solvant	Temps	Température	Rendement
1	MnO ₂	CH ₃ CN	1h	0°C	échec
2	PCC/célite	DCM	1h30	t.a.	échec
3	DMP	DCM	1h	t.a.	échec
4	DMP, Py	DCM	2h	t.a.	échec

Tableau 2.6

De manière surprenante, toutes les conditions utilisées pour induire l'oxydation de l'alcool allylique **2.85** se sont soldées par des échecs. Dans tous les cas, nous avons remarqué la disparition du produit de départ et la formation d'un composé qui, d'après les analyses effectuées, ne possédait plus de double liaison exocyclique. Après une étude plus poussée des données spectroscopiques, nous nous sommes aperçus que ce composé semblait être le produit d'une dimérisation du substrat **2.317** par réaction hétéro Diels-Alder. La réaction d'oxydation a donc bien eu lieu. Toutefois, le produit obtenu est instable et réagit avec lui-même très rapidement, même à basse température, empêchant ainsi toute éventuelle étape de réduction subséquente.

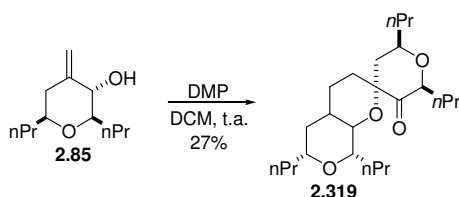


Schéma 2.69

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Une autre manière d'introduire la stéréochimie voulue pour le carbone allylique consiste à utiliser l'allylcarbamate **2.320**. En effet, lors de ses travaux de thèse, B Leroy a montré que la réaction d'allyltitanation des aldéhydes par **2.320**, suivie d'une cyclisation I.M.S.C., permettait d'obtenir des composés tétrahydropyranniques **2.322** possédant un groupement carbamate en position axiale.

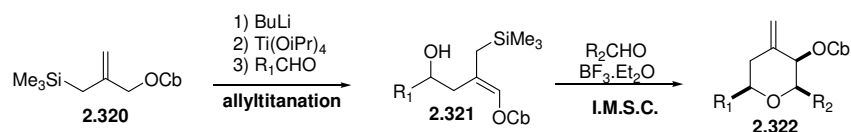


Schéma 2.70

Le mécanisme de la réaction d'allyltitanation implique un état de transition à 6 chaînons, dans lequel le groupement carbamate adopte une configuration pseudo axiale pour effectuer une chélation optimale du métal.

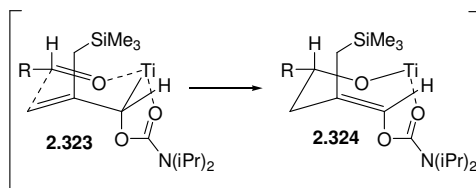


Schéma 2.71

Avant d'étudier cette séquence réactionnelle, nous avons voulu vérifier si la réaction d'allylation de Tsuji-Trost était applicable à des allylcarbamates. Pour ce faire, nous avons synthétisé un allylcarbamate simple au départ de l'alcool allylique **2.325**.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

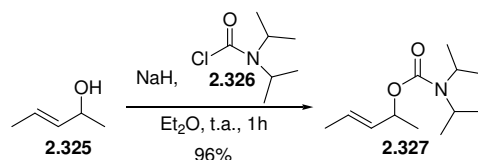


Schéma 2.72

Nous avons ensuite effectué quelques tests de substitution nucléophile allylique catalysée par le palladium.

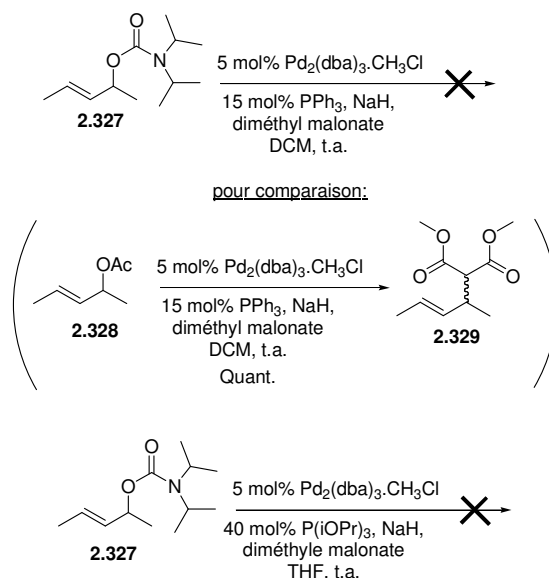


Schéma 2.73

Malheureusement les tests ont montré que la réaction d'allylation avec des groupements diisopropylcarbamates semblait beaucoup plus difficile à promouvoir qu'avec les homologues acétylés. Etant donné la résistance des groupements diisopropylcarbamates à la déprotection, leur éventuel remplacement par un groupement acétate est inenvisageable.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Nous nous sommes tournés vers une dernière possibilité qui implique une réaction de Mitsunobu classique sur l'alcool **2.85** et avons employé l'acide acétique comme nucléophile.

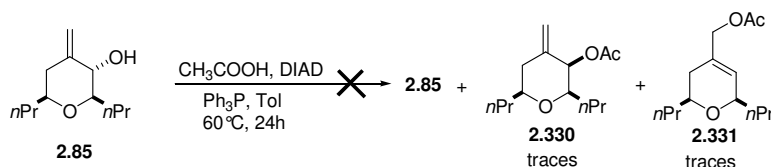


Schéma 2.74

Dans ces conditions, seules quelques traces du produit désiré **2.330** et son isomère **2.331** ont pu être détectées ; le produit de départ a été récupéré en majorité. L'inertie du produit de départ **2.85** nous a surpris et, suite à ces échecs répétés, nous avons pris la décision de stopper ces investigations et de mettre le temps qui nous était imparti dans la recherche d'une voie alternative de fermeture pour du cycle central. Nous avons pensé prendre exemple sur les travaux réalisés par Nicolaou en effectuant cette fermeture via la réduction d'un intermédiaire hémicétal.

2.2.5.3 Seconde approche : Fermeture du cycle central par réduction d'un hémicétal

Le but de cette approche est de pouvoir réaliser initialement la synthèse du composé hémicétalique **2.333**, afin de le réduire ensuite avec rétention de configuration à l'aide de Et_3SiH et de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, pour fournir le composé tricyclique **2.115** désiré.

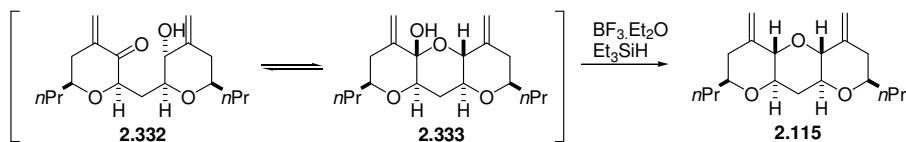


Schéma 2.75

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

Avant d'employer notre composé **2.91**, relativement précieux, nous avons voulu étudier sur un modèle plus accessible (Schéma 2.76), mais assez proche de notre substrat, la validité de notre approche.

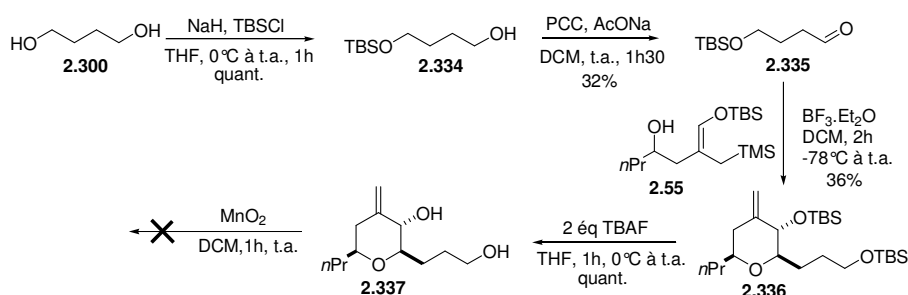


Schéma 2.76

La séquence synthétique a débuté par une monoprotection du butanediol **2.300** à l'aide de TBSCl ce qui nous a permis d'obtenir l'alcool **2.334** quantitativement. L'oxydation de celui-ci par le PCC a donné l'aldéhyde correspondant qui a été engagé dans une réaction I.M.S.C. avec l'adduit ène **2.55** pour fournir le tétrahydropyranne **2.336** attendu. Ce dernier a été soumis à une double déprotection grâce à l'utilisation de 2 éq de TBAF formant ainsi le diol **2.337**. L'étape suivante a consisté en une oxydation que nous espérions sélective, de l'alcool allylique par le MnO_2 . Toutefois, la majeure partie du produit s'est dégradée à ce stade de la séquence tandis qu'un peu de substrat a été récupéré inchangé.

Suite à l'échec de la synthèse de ce modèle, nous avons décidé de tenter la fermeture du cycle central directement sur notre substrat réel. La séquence a été effectuée au départ du tétrahydropyranne **2.91** déjà obtenu précédemment.

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

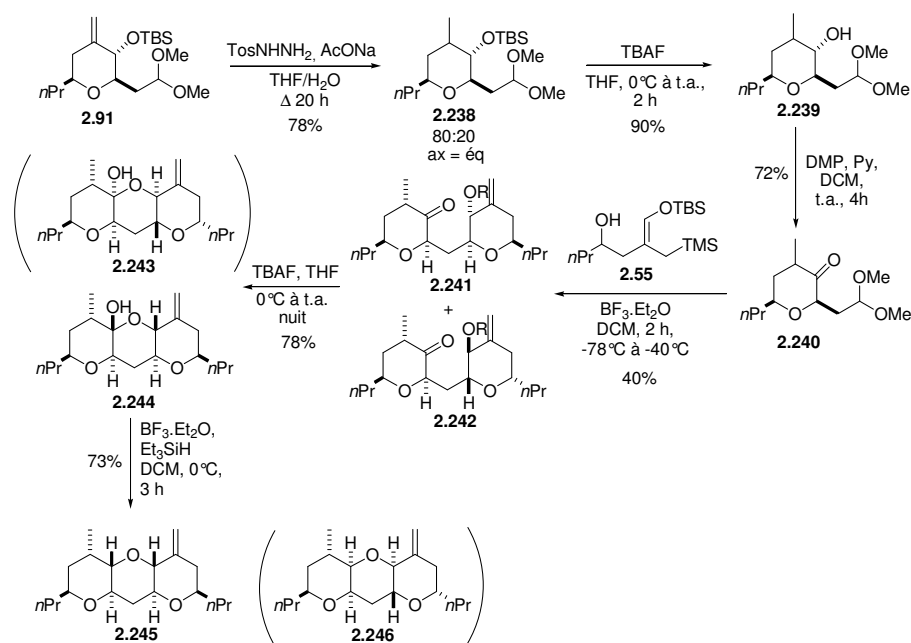


Schéma 2.77

La synthèse a débuté par une réduction de la double liaison C-C exocyclique. En effet, nous avons vu précédemment qu'en oxydant l'alcool allylique **2.85**, l'énone résultante subissait une dimérisation par réaction de Diels-Alder sur elle-même. Etant donné que notre séquence comprendra une étape d'oxydation sur le même type de substrat, nous avons préféré prendre des précautions afin d'éviter que cette réaction parasite ne se reproduise. Nous avons donc utilisé la tosylhydrazine comme agent réducteur, ce qui a permis d'obtenir le tetrahydropyranne **2.238** avec un rendement de 78% et une sélectivité de 80:20 en faveur de l'isomère axial. Ces conditions nous donnent le meilleur rapport rendement/sélectivité, Comme décrit par B Leroy au cours de ses travaux de doctorat sur ce type de composés.

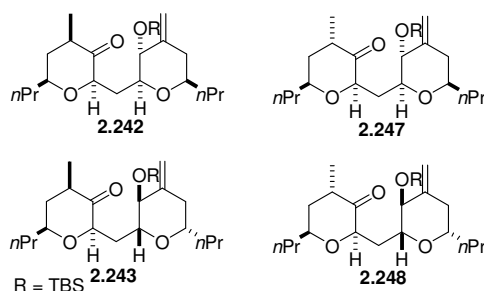
L'étape suivante a consisté en une déprotection de l'éther silylé à l'aide de TBAF. L'alcool ainsi obtenu a été engagé dans une réaction d'oxydation avec le réactif de Dess-Martin, en présence de

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

pyridine, nous donnant accès à la cétone **2.240** désirée avec un bon rendement de 72%.

Il existe sur le tétrahydropyranne **2.240** deux sites susceptibles de pouvoir réagir dans une réaction I.M.S.C.. Toutefois, les groupements acétals sont généralement plus réactifs vis à vis de la cyclisation que les fonctions carbonyles correspondantes. Nous pensions donc pouvoir condenser l'alcool homoallylique **2.55** exclusivement avec l'acétal.

Les résultats de la manipulation nous ont donné raison et c'est avec un immense plaisir que le produit **2.241** a pu être isolé. Aucune trace de cyclisation sur la cétone n'a été détectée. Cette étape devait nous fournir le bispyranne **2.241** sous la forme de quatre diastéréoisomères, combinaison des deux premiers diastéréoisomères obtenus lors de l'étape de réduction de la double liaison et des deux autres isomères formés lors de la réaction I.M.S.C. (Schéma 2.78). Cependant, si l'on en croit les analyses effectuées, il semblerait que nous n'avons pu isoler que les deux diastéréoisomères majoritaires. Ceux-ci sont séparables à ce stade (2*20%). Toutefois l'attribution de leur stéréochimie relative n'a pu être vérifiée de manière non ambiguë. Nous les avons donc engagé tel quel dans l'étape suivante, l'idée étant que la stéréochimie serait plus facile à attribuer sur le système tricyclique rigide.



stéréochimie attendue pour les quatre diastéréoisomères

Schéma 2.78

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

L'étape suivante a consisté en la formation de l'hémicétal par déprotection l'éther silylé au TBAF. Cet acétal **2.244** a été obtenu avec un rendement de 78% après une nuit d'agitation.

A ce stade, il ne nous restait plus qu'à appliquer les conditions de Nicolaou pour la réduction du composé hémicétal. A notre grande joie, le polyéther cyclique **2.245** attendu a pu être isolé avec un bon rendement de 73%. Cette réduction s'effectue normalement avec rétention de configuration.

Encore une fois, même si les analyses nous permettent d'affirmer que la structure du composé obtenu est bien celle mentionnée ci dessus, elles ne nous permettent pas de prouver de manière non ambiguë la stéréochimie de chacun des diastéréoisomères isolés. Nous avons voulu tenter à ce stade l'application d'une NOESY standard sur le composé **2.245** mais celle-ci n'a apporté aucune réponse. Une NOE plus spécifique devrait nous apporter la confirmation de la stéréochimie.

Afin de pallier ce problème d'attribution, et de la même manière la perte de rendement due à la formation des diastéréoisomères, nous avons envisagé de réaliser cette même séquence de manière énantiosélective.

2.3 Conclusions

Ce chapitre conclut la synthèse du polyéther tricyclique **2.245** sous la forme de 2 diastéréoisomères.

La première étape de cyclisation I.M.S.C. a fourni le tétrahydropyranne **2.84** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 57%. Ce rendement moyen peut être expliqué par des réactions parasites impliquant la deuxième fonction acétal du tétraméthoxypropane.

La deuxième cyclisation I.M.S.C. a fourni le bicycle **2.241** sous la forme de deux diastéréoisomères, avec un rendement de 40%

Chapitre 2 : Synthèse de fragments d'éthers polycycliques

La première tentative de fermeture du cycle central par réaction de Tsuji-Trost s'est avérée plus compliquée que prévu, et nous n'avons pu trouver jusqu'à présent les bonnes conditions de réaction et ce, malgré des essais sur des modèles plus simples.

Nous nous sommes donc tourné vers une fermeture du cycle central par réduction d'un composé hémicétal, ce qui nous a permis d'obtenir le composé tricyclique attendu sous la forme semble-t-il des deux diastéréoisomères majoritaires.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

3.1 Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, bien que notre séquence nous ait permis d'obtenir l'éther polycyclique **2.245** avec de bons rendements, celle-ci souffre cependant d'un manque de sélectivité qui a pour conséquence une perte de rendement dû à la génération de diastéréoisomères à laquelle s'ajoute une difficulté d'attribution de leur stéréochimie respective.

Si nous voulons résoudre ces problèmes, nous devons nous attaquer directement à leur source, qui est l'utilisation d'un adduit ène racémique. En effet, comme nous l'avons expliqué au point 2.2.4.1, l'emploi de celui-ci conduit à la formation de deux diastéréoisomères lors de la seconde réaction I.M.S.C.. Si nous pouvions obtenir l'alcool homoallylique de manière optiquement pure et l'utiliser dans les deux cyclisations successives de la séquence décrite précédemment, nous nous retrouverions à la fin avec seulement un énantiomère du polycycle **2.109**, comme le montre l'exemple ci-dessous (Schéma 3.1)

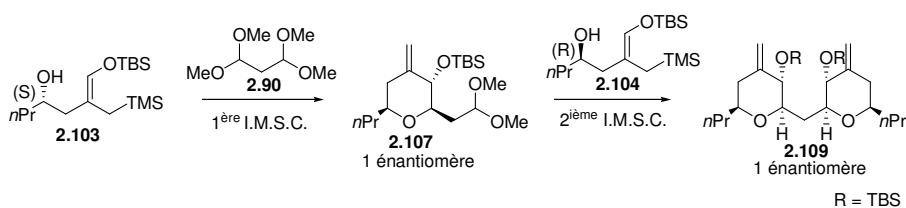


Schéma 3.1

Le second problème que nous avons rencontré est la génération de deux autres diastéréoisomères lors de la réduction de la

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

double liaison exocyclique. Nous pourrions facilement contourner ce problème en imaginant une séquence qui éliminerait la double liaison du cycle pyranique.

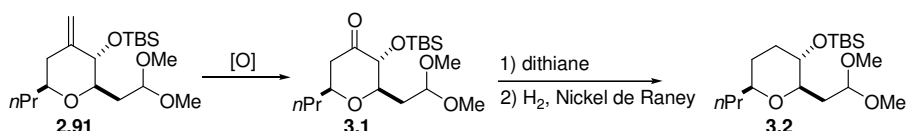


Schéma 3.2

Par exemple, l'oxydation du méthylène exocyclique fournirait la cétone **3.1** qui serait ensuite éliminée en deux étapes ; la première impliquant la formation d'un dithiane et la seconde une réduction au Nickel de Raney (Schéma 3.2).

La combinaison de ces deux facteurs, appliquée à notre séquence décrite plus haut, devrait nous fournir le polycycle désiré de manière optiquement active

3.2 Obtention de l'alcool homoallylique 2.55 optiquement actif

3.2.1 Addition d'un organoborane

Nous avons tout d'abord pensé à réaliser une synthèse énantiosélective de l'alcool homoallylique **3.8** par une séquence utilisant comme étape clé l'addition sélective d'un organoborane sur le butyraldéhyde (Schéma 3.3).

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

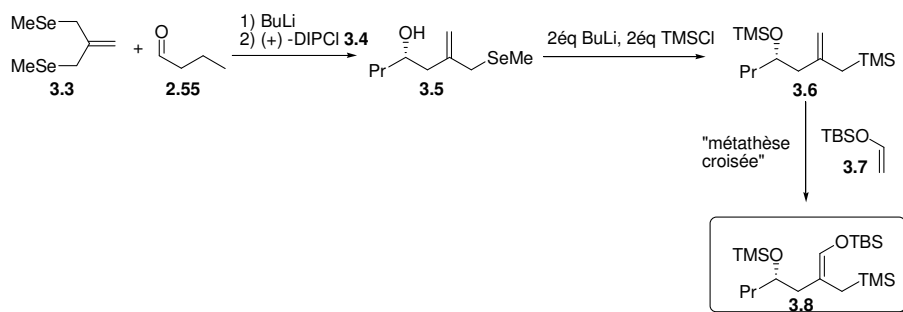


Schéma 3.3

Au départ de l'allyldiméthylsélénure **3.3**, nous pourrions former un organoborane optiquement actif et l'ajouter sur le butyraldéhyde pour obtenir l'alcool homoallylique **3.5** énantiomériquement enrichi. G. Binot a démontré, lors de ses travaux sur la mylbémicine β 3, que l'utilisation du (+) ou (-) DIPCl (chlorure de diisopinocampheylborane) permettait d'obtenir ce type de composés avec d'excellents excès énantiomériques¹⁶⁴. Une fois cet alcool homoallylique en main, nous devrions remplacer le groupement méthyle sélénure par un substituant triméthylsilane. Pour ce faire, deux additions successives de BuLi et de TMSCl seront nécessaires.

Enfin, la dernière étape consisterait en une métathèse croisée entre l'allylsilane **3.7** et l'éther d'énol silylé **3.6** pour donner l'alcool homoallylique protégé **3.8** optiquement actif.

¹⁶⁴Thèse de Thomas Jacques

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

3.2.1.1 Introduction sur la métathèse croisée

La réaction de métathèse croisée¹⁶⁵ peut être formellement définie comme un échange intermoléculaire mutuel de fragments alkylidènes (ou carbènes) entre deux oléfines, promu par un complexe métal-carbène (Schéma 3.4). Depuis sa découverte, cette réaction a été largement étudiée et de nombreuses améliorations ont été décrites, créant ainsi un champ d'application très vaste.

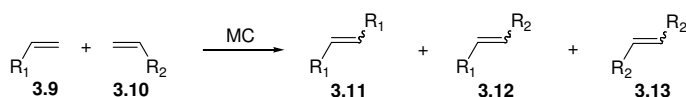


Schéma 3.4

La métathèse croisée possède comme outil de fabrication de doubles liaisons C-C de nombreux avantages par rapport aux méthodes classiques d'oléfination (Wittig, Horner-Emmons, Julia,...). Elle ne nécessite en général que 1-5 mol% de catalyseur et une variété de groupements fonctionnels sont tolérés¹⁶⁶.

Par contre, la métathèse croisée est beaucoup moins populaire que la réaction apparentée de RCM (ring closing metathesis) qui est entropiquement favorisée. Elle souffre aussi d'un manque de sélectivité au niveau de la formation des produits et d'une faible stéréosélectivité au niveau de la géométrie de la nouvelle liaison formée.

- ¹⁶⁵ a) Connon, S. J. ; Blechet, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900.
b) Trnka, T. M. ; Grubbs, R. H. *Acc Chem. Res.* **2001**, 34, 18.
c) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012.
d) Roy R. ; Das, S.K. *Chem. Commun.* 2000, 519.
e) Phillips, A.J. ; Albell, A.D. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 75.
f) Armstrong, S.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 371.
g) Grubbs, R.H. ; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413.
h) Fürstner, A. *Alkene Metathesis in Organic Synthesis* **1998** Springer : Berlin.
- ¹⁶⁶ a) Schwab, P. ; France, M.B. ; Ziller, J. W. ; Grubbs, R. H. *Angew Chem. Int Ed.* **1995**, 34, 2039.
b) Schwab, P. ; Grubbs, R.H. ; Ziller, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100.
c) Belderrain, T. R. ; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1997**, 16, 4001.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

Afin de surmonter ces deux inconvénients, des recherches, essentiellement focalisées sur l'amélioration de l'activité des complexes ruthénium-alkylidènes ont été entreprises par de nombreux groupes.

L'échange d'une des unités PCy₃ du catalyseur classique de Grubbs **1.66** par un ligand carbène N-hétérocyclique (NHC) a conduit à la formation de catalyseurs de métathèse de « seconde génération »¹⁶⁷. En effet, la présence de ce ligand non labile et stériquement encombré, qui possède des propriétés σ -donneurs fortes et π accepteurs faibles, aide à stabiliser l'intermédiaire de ruthénium à 14 e⁻ impliqué dans la métathèse.

Ces ligands conduisent à de hauts niveaux de chémo-, régio- et stéréo-sélectivité. Le Schéma 3.5 illustre quelques catalyseurs particulièrement efficaces.

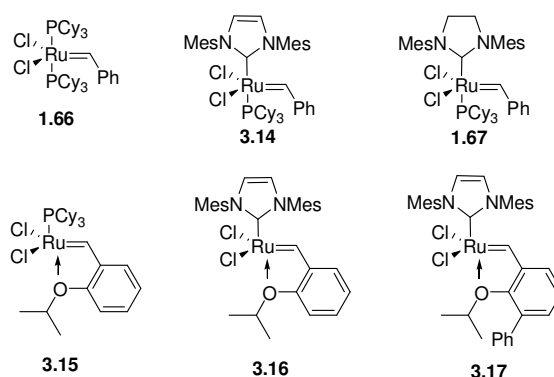


Schéma 3.5

Le mécanisme général de la métathèse croisée entre deux oléfines symétriques est décrit dans le Schéma 3.6¹⁶⁸.

¹⁶⁷ a) Scholl, M. ; Ding, S. ; Lee, W. C. ; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *1*, 953.

b) Barber, S. B. ; Kingsbury, J. S. ; Gray, B. L. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.

c) Gessler, S. ; Randl, S. ; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973.

¹⁶⁸ Hérissou, J.L. ; Chauvin, Y. *Macromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

La première étape du cycle catalytique (après le premier « turnover » du catalyseur pour former **3.18**), est une réaction de cycloaddition [2+2] entre l'oléfine **3.19** et le métal carbène **3.18** pour donner le métallacyclobutane **3.20**. Ce dernier se décompose de manière productive pour former une nouvelle oléfine **3.21** et un nouveau métal-carbène **3.22**, qui porte le fragment alkylidène R_1 . De même, **3.22** peut à nouveau réagir avec une molécule **3.23** via **3.24** pour produire **3.25** et **3.18**, qui rentre dans le cycle catalytique.

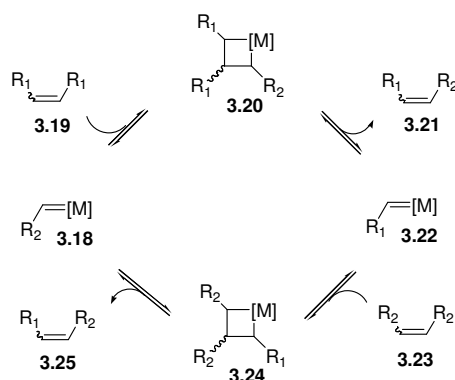


Schéma 3.6

Un des problèmes majeurs de la réaction de métathèse croisée est l'incapacité à prévoir la sélectivité des produits obtenus en fin de réaction. Afin de pallier cet inconvénient, Grubbs *et al.* ont mis au point un modèle empirique qui permet de prédire la sélectivité de la réaction de métathèse croisée en fonction de la réactivité relative des oléfines¹⁶⁹.

Pour cela, un classement général de la réactivité des oléfines vis à vis de la métathèse croisée a été établi. Celui-ci positionne les oléfines en fonction de leur facilité à homodimériser et, par la suite, de la capacité des dimères à réagir dans une deuxième réaction de métathèse croisée.

¹⁶⁹ Chatterjee, A.K. ; Choi, T. L. ; Sanders, D. P. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

Selon ce classement, il existe cinq types d'oléfines. Les oléfines de type I sont celles qui sont capables de s'homodimériser rapidement et dont les dimères peuvent participer à une autre réaction de métathèse croisée (par exemple : oléfines terminales, alcools allyliques primaires, esters, allylsilanes,...). Les oléfines de types II homodimérisent lentement et, à l'inverse des oléfines de types I, leurs dimères réagissent très lentement dans une deuxième réaction de métathèse croisée (styrènes, acroléine, cétone vinylique, alcool allyliques secondaires,...). Les oléfines de types III sont incapables de se dimériser en présence d'un catalyseur de métathèse mais peuvent effectuer une réaction de métathèse croisée avec les oléfines de type I et II (oléfines 1,1 disubstituées, systèmes allyliques quaternaires, alcools allyliques tertiaires,...). Finalement, les oléfines de types IV ne sont pas aptes à participer à une réaction de métathèse croisée. Elles n'inhibent cependant pas l'activité du catalyseur envers d'autres alcènes. En dehors de cette catégorie se situent les oléfines qui désactivent le catalyseur de métathèse.

En général, il existe un gradient de réactivité entre l'alcène le plus réactif (type I) et le moins réactif (type IV). Dans ce cadre, les oléfines riches en électrons et non encombrées sont catégorisées types I et les oléfines de plus en plus encombrées ou de plus en plus pauvres en électrons appartiennent aux types II à IV.

Ce classement permet de prédire, une fois que l'on a catégorisé les oléfines, si la métathèse croisée se fera sélectivement ou non. Pour que la réaction soit sélective les deux oléfines doivent être de type différent.

Un exemple d'application de ce modèle empirique est décrit dans le Schéma 3.7.

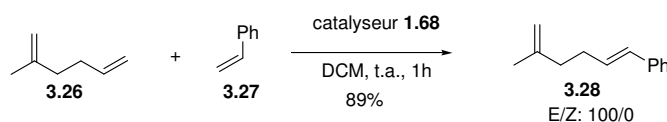


Schéma 3.7

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

Crowe et Zhang ont effectué une métathèse croisée entre une oléfine terminale de type I et le styrène de type II, en présence d'une oléfine 1,1-disubstituée¹⁷⁰. Un seul produit de métathèse croisée est obtenu, avec un rendement de 89%. La sélectivité E/Z est totale en faveur de l'isomère E.

La métathèse croisée a aussi été largement employée pour la synthèse d'hydrates de carbones¹⁷¹ et de produits naturels comme l'amphidinole III ou la Garsubelline A.

Nous ne pouvons malheureusement citer ici toutes les synthèses dans lesquelles la métathèse croisée a été employée¹⁷².

3.2.1.2 Version racémique

Afin de pouvoir mesurer l'excès énantiomérique de notre alcool homoallylique **3.5**, nous devons tout d'abord effectuer une synthèse racémique de ce composé. La préparation de **3.31** racémique a été décrite dans la thèse de T. Jacques, et nous allons donc reprendre les mêmes conditions expérimentales. La première étape a consisté en la fabrication de l'allyldiséléniure **3.3**.

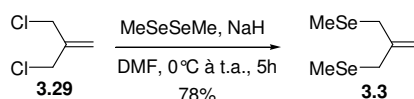


Schéma 3.8

¹⁷⁰ Crowe, W. E. ; Zhang, Z. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10998.

¹⁷¹ Jorgensen, M. ; Hadwiger, P. ; Madsen, R. ; Stutz, A.E. ; Wridnigg, T. M. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 565.

¹⁷² a) Prosophtylline : Cossy, J. Willis, C. ; Bellosta, V. ; BouzBouz S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1982.

b) Ciguatoxine : Oguri, H. ; Sasaki, S. Y. ; Oishi, T. ; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5404.

c) Cyclosporine A: Smulik, J.A. ; Diver, S. T. ; Pan, F. ; M Liu, J. O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2051

d) FK 506 : Diver, S.T. ; Schreiber, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5106.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

Le composé dichloré **3.29**, mis en présence de diméthyldisélénure et de 2 éq de NaH, fournit **3.3** avec un bon rendement de 78%. Le diméthyldisélénure et l'allyldiséléniure **3.3** sont des composés très odorants et ils doivent donc être manipulés avec précaution.

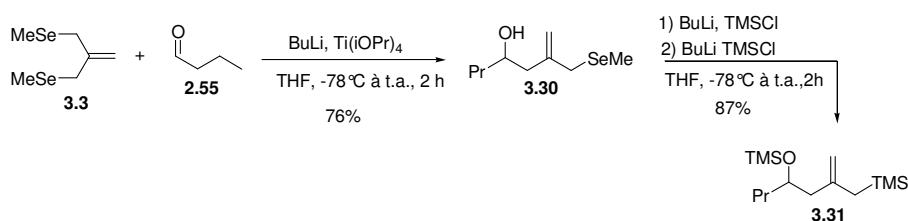


Schéma 3.9

L'allyldiséléniure **3.3** a ensuite été traité avec 1 éq de BuLi. S'ensuit l'addition de Ti(*i*OPr)₄, pour effectuer la transmétallation. L'allyltitanate est ensuite additionné sur le butyraldéhyde formant l'alcool homoallylique **3.30** racémique. Celui-ci a subi une double silylation via deux additions successives de BuLi et TMSCl, pour fournir le composé **3.31** avec un rendement de 87%.

A ce stade, il ne nous reste plus qu'à effectuer la métathèse croisée entre l'alcool homoallylique et l'éther d'énol silylé **3.7**. Pour réaliser ce couplage, nous devons d'abord synthétiser ce dernier. Nous avons pensé que la méthode la plus simple serait d'effectuer une déprotonation du tétrahydrofurane ; l'énolate ainsi généré pourrait alors être piégé par du TBSCl (Schéma 3.10).

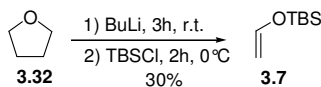


Schéma 3.10

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

Quoique que la réaction ait eu lieu, il nous a été impossible de purifier correctement le produit obtenu. En effet, malgré plusieurs tentatives de purification, nous constatons toujours la présence assez importante de TBSOH dans le produit final.

Malgré cela, nous avons quand même voulu réaliser un essai de métathèse au cas où la présence de TBSOH n'aurait pas d'incidence sur celle-ci.

Nous avons donc mis en présence les réactifs **3.31** et **3.7** dans le DCM à 40°C et additionné le catalyseur de seconde génération d'Hoveyda-Grubbs pour induire le couplage

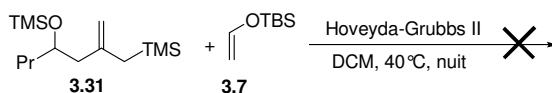


Schéma 3.11

Malheureusement, nous n'avons pas observé de réaction dans ces conditions. Nous avons donc tenté d'effectuer ce couplage à plus haute température dans le toluène à 60°C. Encore une fois, aucune trace de produit de métathèse n'a pu être détecté.

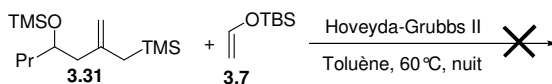


Schéma 3.12

Constatant l'inertie des deux partenaires **3.31** et **3.7**, nous nous sommes dirigé vers une autre voie pour insérer la partie éther d'énol silylé. Nous avons pensé qu'une réaction de Wittig pourrait être tout aussi efficace. Il nous faut cependant oxyder la double liaison homoallylique en cétone et la coupler avec le sel de phosphonium adéquat pour obtenir le composé désiré.

Nous avons donc débuté notre séquence par la préparation du sel de phosphonium **3.34** au départ du paraformaldéhyde **3.33**. Celui-ci, chauffé à 200°C, génère du formaldéhyde qui est mis en présence de PPh_3 et de TBSOTf formant le sel de phosphonium **3.34** désiré.



Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

Nous avons pu constater par analyse RMN ^1H , la disparition de l'alcène. Malheureusement, aucune trace de cétone n'a pu être détectée. Nous en avons donc conclu qu'il était possible que nous ayons simplement formé le diol sans être arrivé à le cliver. Nous l'avons donc réengagé tel quel avec du NaIO_4 , mais sans obtenir plus de résultats. Nous avons pu également constater la disparition d'un pic TMS sur le spectre RMN, probablement dû à l'instabilité de l'alcool silylé dans les conditions utilisées.

Pour y voir plus clair, nous avons décidé de réitérer cette manipulation mais en 2 étapes bien distinctes dont la première consiste en la synthèse et la purification du diol **3.35**.

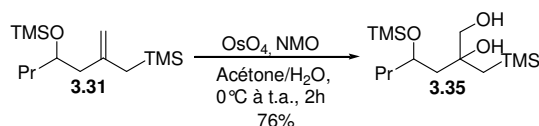


Schéma 3.16

Le diol désiré a été obtenu avec un bon rendement de 76%. Il a été ensuite engagé dans un clivage au NaIO_4 .

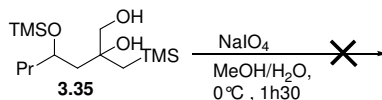


Schéma 3.17

La réaction n'a cependant conduit qu'à une dégradation du produit.

Nous avons tenté une autre approche, consistant à générer un époxyde sur la double liaison, et à le cliver par la suite en cétone à l'aide de NaIO_4 .

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

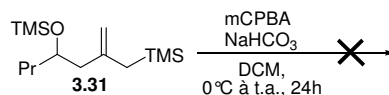


Schéma 3.18

Hélas, une fois encore, nous constatons la dégradation totale du produit de départ.

Au vu de toutes les tentatives qui ont échoué, nous avons décidé d'abandonner cette approche et de nous concentrer sur une résolution enzymatique de l'alcool homoallylique **3.30**.

3.2.2 Résolution enzymatique

3.2.2.1 Introduction

L'une des biotransformations les plus répandues de nos jours, est la résolution d'alcools enzymatique cinétique par des lipases¹⁷³.

Les lipases sont des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des triglycérides et qui sont capables d'effectuer l'hydrolyse d'un triglycéride en glycérols et en acides gras (lipolyse).

De nombreux travaux ont été effectués sur la résolution d'alcools secondaires par des lipases. Le principe de cette résolution est basé sur une estérification énantiosélective du mélange racémique des alcools par un agent acétylant en présence de la lipase. L'ester **3.37** obtenu ainsi que l'alcool **3.38** sont séparés, puis l'ester est hydrolysé afin d'obtenir l'alcool **3.39** (*R*) avec une haute pureté optique (Schéma 3.19).

¹⁷³ a) Borgström, B ; Brockman, H. L. Lipases, Elsevier, **1984**.

b) Alberghina, L. ; Schmidt, R.D. ; Verger, R. Lipases : Structure, Mechanism and Genetic Engineering Weinheim : VCH, **1990**.

c) Dautz, K. ; Waldmann, H. Enzyme Catalysis in Organic Synthesis Weinheim : VCH, **1995**.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

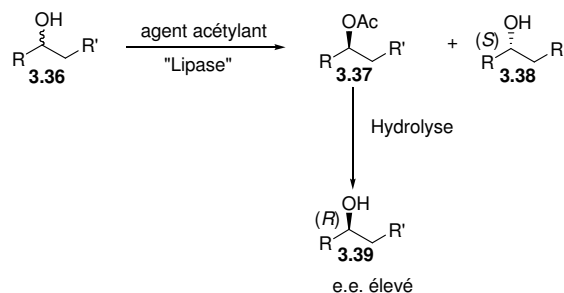


Schéma 3.19

Notons qu'il est également possible d'obtenir des alcools avec de bonnes puretés optiques par hydrolyse enzymatique de l'ester racémique **3.40** en présence de lipases et d'eau.

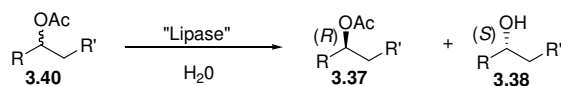


Schéma 3.20

Comme toutes les protéines, les lipases ont des besoins assez contraignants en ce qui concerne la température, le pH, la teneur en eau du milieu et la polarité du solvant. Des conditions adéquates doivent donc être employées pour effectuer une résolution cinétique efficace.

Il existe sur le marché plus d'une trentaine de lipases différentes dont les plus utilisées sont : la lipase pancréatique de porc (PPL)¹⁷⁴, *Pseudomonas Cepacia* lipase (PCL)¹⁷⁵, *Candida Cylindracea* lipase (CCL)¹⁷⁴ et *Pseudomonas sp.* Lipase (PSL)¹⁷⁶.

¹⁷⁴ Semeriva, M. ; Desnuelle, P. *Adv. In Enzym.* **1979**, 48, 319.

¹⁷⁵ a) Wu, S. H. ; Guo, Z. W. ; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1990.

b) Kim, K. K. ; Hwang, K. Y. ; Jeon, H. S. ; Kim, S. ; Sweet, R. M. *J. Mol. Biol.* **1992**, 227,

c) Terstappen, G C ; Geerts, A. J., Kula, M. R. *Biotechn. Appl. Biochem.* **1992**, 16, 228.

¹⁷⁶ Szater, H. ; Borkowski, J. Sobiech, K. *Biotechn. Appl. Biochem.* **1991**, 13, 65.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

La résolution cinétique d'une gamme variée de substrats possédant divers substituants (de type alkyle-aryle, alkyle-alkyle ou possédant d'autres fonctionnalités) par ces enzymes a été largement développée au cours de ces dernières années.

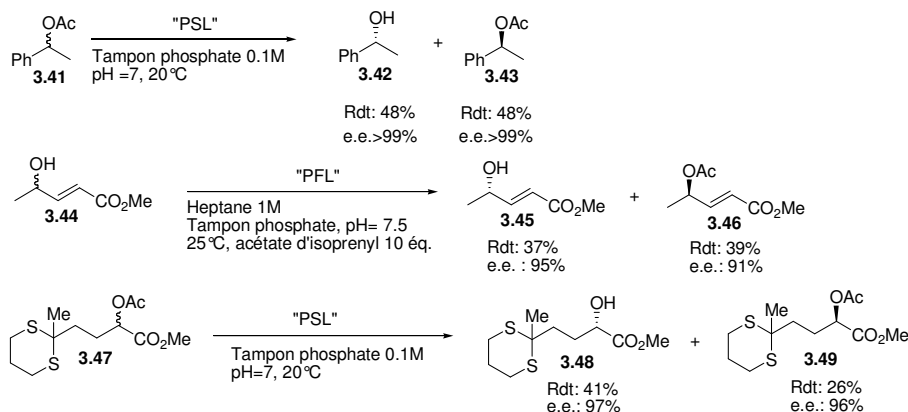


Schéma 3.21

En utilisant la règle de Prelog¹⁷⁷, plusieurs groupes ont essayé de prédire la stéréochimie de l'énantiomère hydrolysé le plus rapidement par la lipase. Cette prédiction est basée sur la taille relative des trois substituants présent sur le centre chiral du substrat (Schéma 3.22). En général, cette règle prédit que pour les alcools secondaires, plus les substituants sont différents en taille et plus la résolution cinétique du substrat sera efficace.

Par exemple, dans le cas de PCL, cette règle s'avère être correcte pour la quasi totalité des substrats testés.

¹⁷⁷ Kazlauskas, R. J. ; Weissfloch, A. N. E. ; Rappoport, A.V. ; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2656.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

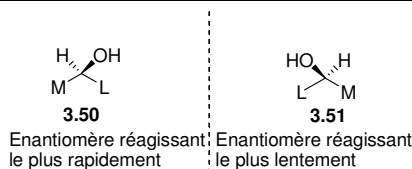


Schéma 3.22

3.2.2.2 Résultats

Nous avons tenté d'effectuer la résolution cinétique enzymatique de notre alcool homoallylique **2.55** en utilisant la lipase PS Amano¹⁷⁸ et l'acétate de vinyle **3.52** comme agent acylant.

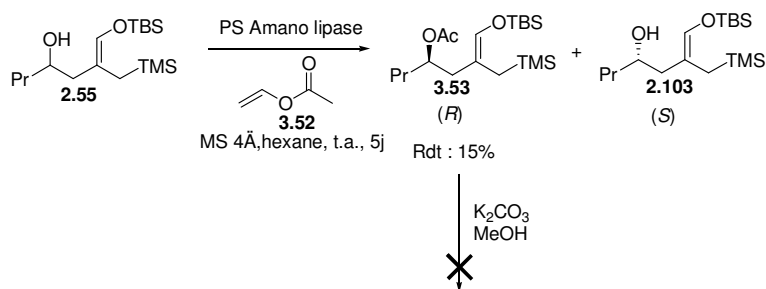


Schéma 3.23

Nous avons obtenu un rendement médiocre de 15% en acétate **3.53** après 5 jours d'agitation à température ambiante. Les deux énantiomères de l'acétate étant non séparables par GC ou HPLC, nous avons voulu tenter une dérivatisation au Naproxen® pour déterminer l'excès énantiomérique par RMN¹H. Malheureusement, le produit s'est entièrement dégradé lors de l'étape d'hydrolyse au K₂CO₃, MeOH.

Vu les problèmes rencontrés lors de cette approche, nous avons décidé d'abandonner cette voie pour nous tourner vers une séquence impliquant l'ouverture d'un époxyde chiral.

¹⁷⁸ Belan, A. ; Bolte, J. ; Fauve, A. ; Gourcy, J.G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 256.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

3.2.3 Addition d'un Grignard sur un époxyde chiral

Nous avons imaginé que l'addition du réactif de Grignard **3.54** sur l'époxyde chiral **3.55** nous permettrait d'obtenir l'alcool homoallylique **2.103** optiquement actif.

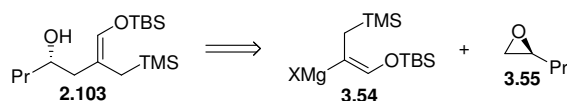


Schéma 3.24

Afin d'effectuer cette manipulation, nous avons d'abord cherché un moyen d'accéder rapidement au composé **3.54**. Pour ce faire, une addition de l'iodure **3.56** sur le bromoacétate d'éthyle **3.57** nous semblait approprié.

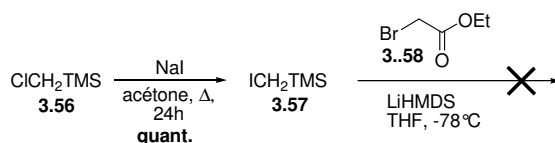


Schéma 3.25

Après avoir effectué un échange d'halogène à partir du composé commercial **3.56** pour le rendre plus réactif vis à vis d'une attaque nucléophile, nous l'avons mis en présence du bromoacétate d'éthyle **3.58** et de LiHMDS. Malheureusement, cette réaction s'est soldée par la dégradation du produit et nous n'avons rien pu isoler.

3.2.4 Séquence oxydation/réduction asymétrique

3.2.4.1 Introduction

La réduction des cétones en alcools est une réaction très courante en synthèse organique. Durant cette transformation,

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

l'hydrure peut approcher les deux faces prochirales de la fonction carbonyle avec une probabilité égale, ce qui produit généralement un mélange équimolaire d'énantiomères.

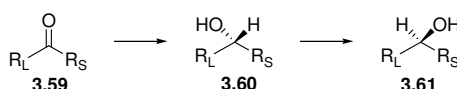


Schéma 3.26

Dès lors, de nombreuses méthodes, permettant l'obtention d'un seul de ces deux énantiomères, avec une sélectivité >90%, ont été mises au point¹⁷⁹. Nous nous limiterons ici à la réduction des énonnes par les oxazaborolidines et le BINAL-H.

a) Les oxazaborolidines

Le groupe de Corey s'est fortement intéressé à un système réducteur énantiosélectif qui a initialement été découvert par Itsuno en 1981¹⁸⁰. Ce système, composé d'un mélange de (S)-valinol et de BH₃.THF dans un rapport de 1:2, permettait la réduction d'un certain nombre de cétones en alcools secondaires avec des rendements quantitatifs et des excès énantiomériques pouvant aller de 10% à 73% (Schéma 3.27)¹⁸¹.

¹⁷⁹ a) Morrison, D. J. *Asymmetric Synthesis*, Ed. ; Academic Press : New York, **1985** ; vol.2.

b) Itsuno, S. *Asymmetric Reduction of Ketones*, Organic Reactions, 1998, vol.52, p. 395

c) Mukayama, T., Asami, M. *Top. Curr. Chem.* **1985**, 127, 133.

d) Midland, M. M. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1553.

e) Brown, H. C. ; Park, W. S. ; Cho, B. T. ; Ramachandran, P. V. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5406.

f) Singh, V. K. *Synthesis* **1992**, 605.

g) Corey, E. J. ; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986.

¹⁸⁰ Hirao, S. ; Itsuno, S. ; Nakahama, S. ; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc. Commun.* **1981**, 315.

¹⁸¹ Itsuno, S. ; Hirao, S. ; Nakahama, S. ; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 1673.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

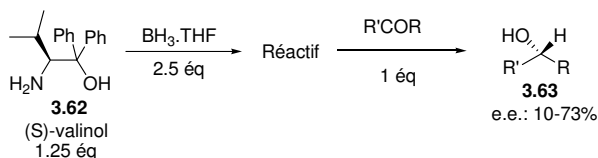


Schéma 3.27

Après diverses études, le groupe de Corey a réussi à déterminer la structure du réactif impliqué dans la réduction énantiosélective et a également proposé un mécanisme réactionnel approprié.

Depuis lors, de multiples optimisations ont permis la synthèse d'une variété de catalyseurs, démontrant un haut degré d'énantiosélectivité dans la réduction des cétones prochirales. Ceux-ci ont été nommés oxazaborolidines.

Les oxazaborolidines se comportent un peu comme des enzymes et se font d'ailleurs appeler *chemzymes*¹⁸². En effet, elles se lient simultanément à la cétone et au borane et rapprochent les partenaires réactionnels. Une fois la réaction terminée, le catalyseur se détache du produit et un nouveau cycle catalytique commence.

Les oxazaborolidines sont obtenues à partir de l'amino-alcool et du borane ou de l'acide boronique correspondants. Dans le cas de l'oxazaborolidine **3.64**, les deux énantiomères de l'amino-alcool sont facilement synthétisés à partir de la (*R*) et (*S*)-proline respectivement.

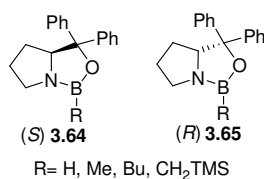


Schéma 3.28

¹⁸² Corey, E. J. ; Reichard, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5207.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

Le catalyseur a été employé dans la réduction de nombreuses cétones dont quelques résultats sont représentés ci-dessous.

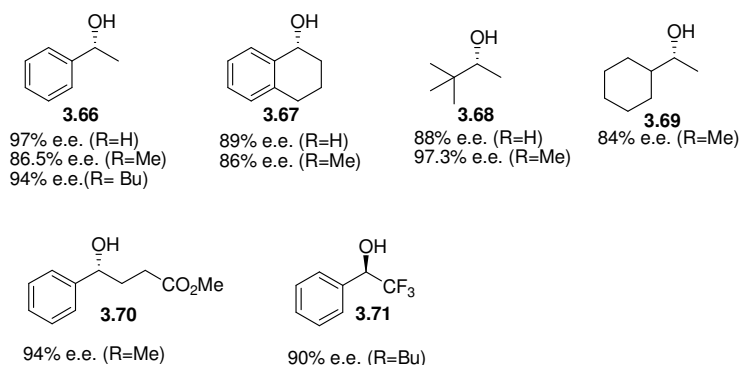


Schéma 3.29

Des cétones peu réactives, comme les arylalkylcétones, possédant deux groupements de taille différente de part et d'autre du groupement carbonyle, sont réduites par n'importe quel type d'oxazoborolidine avec des énantiosélectivités élevées. Toutefois, cette sélectivité faciale diminue dans le cas des cétones trop peu réactives car la réduction non catalysée prend alors le dessus. Ce problème peut être surmonté en changeant, par exemple, le mode d'addition (catalyseur additionné goutte à goutte sur la cétone) ou en diminuant la température ou en utilisant le catéchol borane au lieu du BH_3 lui-même.

Il est à noter qu'à des températures inférieures à -10°C , les catalyseurs ayant un substituant $\text{R} = \text{Me}$ ou $\text{R} = \text{H}$, ne sont plus efficaces : leur température optimale allant de 0 à 23°C . Seuls ceux qui possèdent des groupements tels que $\text{R} = \text{Bu}$ ou CH_2TMS sont efficaces à basse température (jusqu'à -100°C).

Avec l'utilisation du catécholborane (la réaction non catalysée et les réactions secondaires d'hydroboration sont ainsi évitées), la réduction efficace des énone en leurs alcools allyliques optiquement actifs est aisément effectuée.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

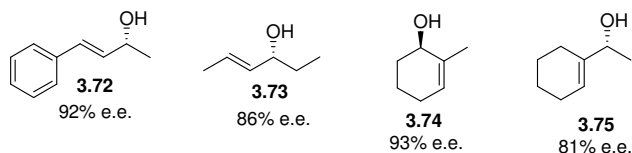


Schéma 3.30

La réduction catalytique par les oxazaborolidines a été employée de nombreuses fois dans la synthèse de produits naturels¹⁸³. Notamment lors de la synthèse des prostaglandines. Cette réaction a permis de contrôler la stéréochimie absolue du centre C-15¹⁸⁴. L'énone **3.76**, un intermédiaire commun dans la synthèse des prostaglandines, est réduite en alcools allyliques (15*S*)-**3.77** et (15*R*)-**3.77** dans un rapport de 90 :10 (Schéma 3.31).

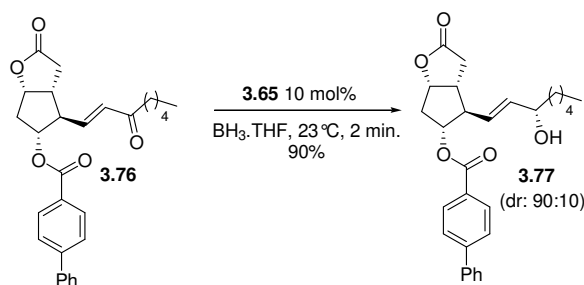


Schéma 3.31

- ¹⁸³ Prozac : Corey, E. J. ; Reichard, G. A. *Tetrahedron lett.* **1989**,30, 5207
 Ginkolide B : Corey, E. J. ; Gavai, A.V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3201.
 Taxol : Digrandi, M. J. ; Jung, D. K. Krol. W. J. ; Danishesfky, S. J. *J. Org. Chem.* **1993**,58, 4989.
 Nicolaou, K. C. ; Hwang, C. K. ; Sorenson, E. J. ; Clairbone, C. F. *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1992**, 1117.
 Discodermolide : Hung, D. T. ; Nerenberg, J. B. ; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11054.
¹⁸⁴ Corey, E., J.; Bakshi, R. K. ; Shibata, S. ; Chen, C. P. ; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

D'autres oxazaborolidines ont été synthétisées par le groupe de Corey, telles que celles décrites dans le schéma 3.32. Cependant celles-ci n'offrent pas d'avantage particulier par rapport au système le plus simple **3.64**¹⁸⁵.

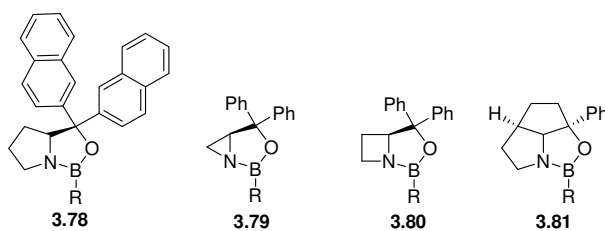


Schéma 3.32

Le mécanisme proposé pour la réduction par des oxazaborolidines est décrit ci dessous.

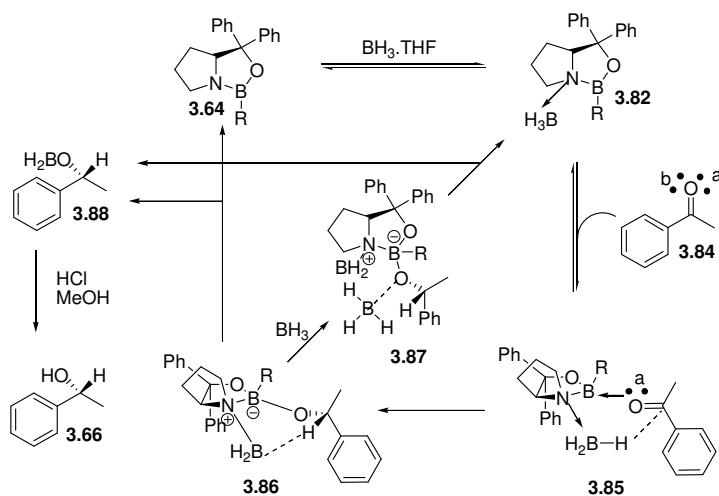


Schéma 3.33

¹⁸⁵ Belan, A. ; Bolte, J. ; Fauve, A. ; Gourcy, J.G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 256.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

La première étape consiste en la coordination rapide et réversible du BH_3 à l'atome d'azote sur la face α de l'oxazaborolidine **3.65**, formant ainsi le complexe oxazaborolidine/ BH_3 **3.82**. Cette coordination sert à activer le BH_3 en tant que donneur d'hydrure et aussi à augmenter l'acidité de Lewis de l'atome de bore endocyclique.

Ce complexe est acide de Lewis et il va coordonner à son tour la cétone au niveau de la paire électronique la moins encombrée (a), en *cis* par rapport au groupement vicinal BH_3 . Cette coordination minimise les interactions stériques défavorables entre l'oxazaborolidine et la cétone. De plus, elle aligne l'atome de carbone du carbonyle, électroniquement déficient, avec le BH_3 afin de pouvoir transférer l'hydrure de façon sélective via un état de transition à 6 chaînons.

La dissociation du produit de réduction de **3.86**, afin de régénérer le catalyseur **3.65**, peut se faire par deux chemins : soit par cyclo-élimination pour former le borinate **3.88** et le catalyseur **3.65** soit par addition de BH_3 sur **3.86**, pour former une nouvelle espèce **3.87**, qui se décompose ensuite borinate **3.88** et en complexe **3.82**.

L'hydrolyse du borinate **3.88** en milieu acide fournit le produit de réduction.

b) Le BINAL-H

Noyori a élaboré un réducteur chiral (*R*) **3.89** et son énantiomère (*S*) **3.90** en modifiant le LiAlH_4 avec des quantités équimolaires de (*R*) ou de (*S*)-BINOL **3.89** et d'un alcool simple¹⁸⁶.

¹⁸⁶ a) Noyori, R. ; Tomino, I ; Tanimoto, Y. ; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709.

b) Noyori, R. ; Tomino, I ; Tanimoto, Y. ; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

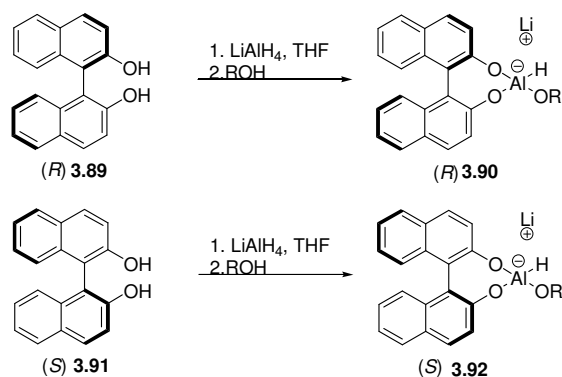


Schéma 3.34

Cet agent réducteur montre une capacité exceptionnelle à réduire de façon hautement énantiosélective toute une gamme de composés carbonylés insaturés telles que les cétones aromatiques, les cétones acétyléniques, les énones ou encore les aldéhydes oléfiniques.

Le sens et la qualité de l'induction asymétrique dépendent de la nature de l'alcool utilisé. Les alcools simples comme le méthanol ou l'éthanol donnent les meilleurs résultats.

Afin d'obtenir une bonne sélectivité des températures basses (-100°C à -78°C) sont requises. Le BINAL-H **3.90** ($\text{R}=\text{Me}$, Et) est utilisé dans la synthèse d'alcools allyliques optiquement actifs.

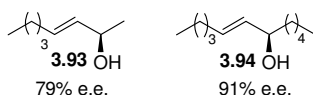


Schéma 3.35

Le BINAL-H a été, par exemple, employé lors de la synthèse de sous-unités ou d'intermédiaires avancés de prostaglandines¹⁸⁷.

¹⁸⁷ Suzuki, M. ; Morita, Y. ; Kayano, H. Koga, M. ; Noyori, R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4809.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

Ainsi, les trois sous-unités **3.95**, **3.97** et **3.98** d'un procédé de couplage à trois composantes ont été préparé par réduction au BINAL-H à partir des énonés correspondantes avec d'excellents excès énantiomériques de 94%, 98% et 91% respectivement.

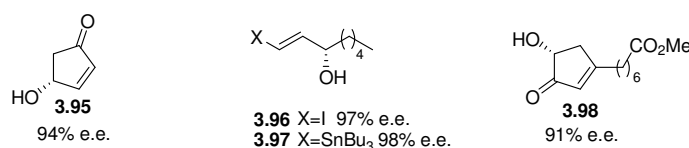


Schéma 3.36

La réduction asymétrique des précurseurs de prostaglandines **3.99** et **3.100** a été effectuée avec une sélectivité totale en utilisant (S) **3.92** (R=Et)¹⁸⁸.

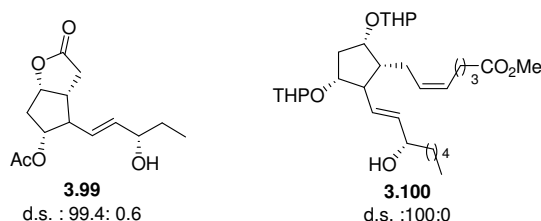


Schéma 3.37

La sélectivité observée lors de ces réductions peut s'expliquer si l'on considère un état de transition à 6 chaînons **3.101**. Le groupement insaturé (In) équatorial et le groupement saturé (R) axial se différencie en fonction de leur nature électronique (Schéma 3.38).

On peut constater sur le schéma que l'état de transition **3.102** est défavorable suite aux interactions entre la paire électronique d'un oxygène du binol et le groupement insaturé. Les répulsions électroniques décroissent suivant l'ordre suivant : Ph, alcène, alcyne > alkyle > méthyle > longues chaînes alkyles.

¹⁸⁸ Midland, M. M. ; McLoughlin, J. I. ; Gabriel J J. *Org Chem.* **1989**, 54, 159.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

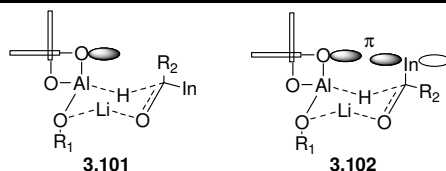


Schéma 3.38

Ce modèle explique pourquoi les composés carbonylés prochiraux hybridés sp ou sp^2 sont réduits avec un haut degré de sélectivité.

c) Autres agents réducteurs

Il existe d'autres agents réducteurs plus ou moins efficaces opérant dans la classe de composés qui nous intéresse ici. Citons par exemple l' Ipc_2BCl **3.103**, le borolane **3.104** et le complexe **3.105** qui sont très utilisés.

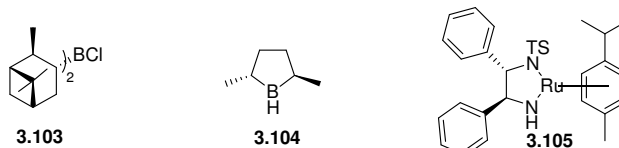


Schéma 3.39

Le groupe de Brown a étudié une série de dialkylboranes dont le chlorodiisopinocampheylborane s'est avéré le plus efficace de tous¹⁸⁹. C'est un excellent agent réducteur pour les cétones aromatiques ou aliphatiques portant un carbone tertiaire en α . Le greffage d'un atome de chlore sur le bore augmente son acidité de lewis et le rend donc plus réactif vis à vis des composés carbonylés.

¹⁸⁹ Brown, H. C. ; Chandrasekharan, J. ; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

Les deux isomères peuvent être facilement obtenus à partir du (+) ou (-) α -pinène. L'addition du complexe borane-diméthylsulfure à 2 équivalents de (+)- α -pinène (92% e.e.) à 0°C, donne le (-) diisopinocamphéylborane (Ipc_2BH) avec un excès énantiomérique supérieur à 99% après recristallisation. Un traitement avec de l'HCl fournit le (-)-chlorodiisopinocamphéylborane **3.103**¹⁹⁰. Celui-ci est sensible à l'air et à l'humidité. L'isomère (+) est obtenu à partir du (-)- α -pinène.

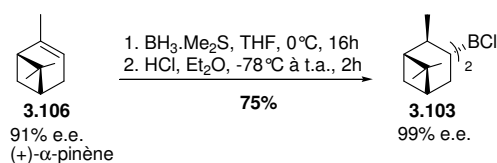


Schéma 3.40

Une série de cétones aromatiques et tert-alkyles sont réduites avec d'excellents excès énantiomériques en utilisant (-)- Ipc_2BCl **3.103**.

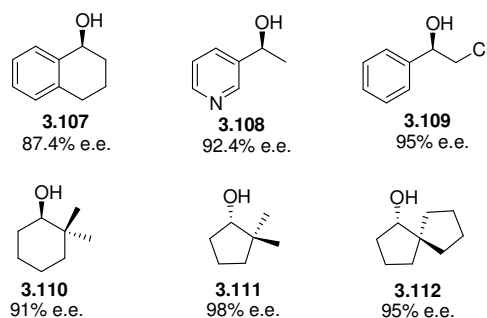


Schéma 3.41

Ce réactif n'est toutefois pas adapté pour la réduction des cétones simples comme la 2-butanone ou les énones.

¹⁹⁰ Singaram, B. ; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 945.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

Le mécanisme de réduction proposé suggère un état de transition à 6 chaînons de type bateau dans lequel le substituant le plus large se place en position équatoriale. Dans tous les cas, le (-)-Ipc₂BCl donne l'isomère (*S*) et le (+)-Ipc₂BCl donne l'isomère (*R*), sauf s'il y a un changement dans les règles de priorité comme c'est le cas pour les α-haloacétophénones.

La réduction énantiosélective de cétones aliphatiques, telles que la 2-butanone ou la 4-méthyl-2-pentanone, qui possèdent des groupements de taille similaire de part et d'autre de la fonction carbonyle, n'est pas évidente. Le (*R,R*)- ou (*S,S*)-2,5-diméthylborolane **3.113** développé par Masamune est très efficace pour la réduction de ce type de cétones¹⁹¹.

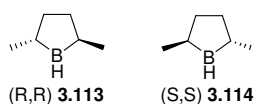


Schéma 3.42

Le composé (*R,R*) ou son énantiomère, sont générés in situ par une réaction de l'acide méthanesulfonique avec le borohydrure **3.115** correspondant.

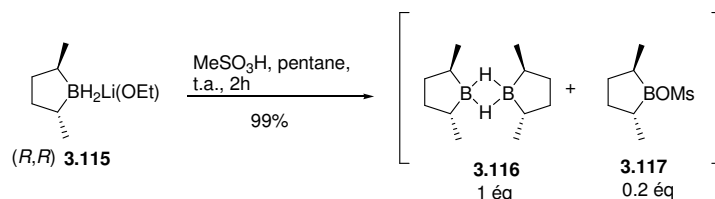


Schéma 3.43

¹⁹¹ a) Imai, T. ; Tamura, T. ; Yamamuro, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7402.
b) Masamune, S. ; Kennedy, R. M. ; Petersen, J. S. ; Houk, K. N. ; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7404.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

Différentes cétones aliphatiques ont été réduites par ce complexe avec des rendements de l'ordre de 75-85% et des excès énantiomériques allant de 80% à 100%. En général, le ligand (*R,R*) donne l'alcool (*R*) et le ligand (*S,S*) l'alcool (*S*).

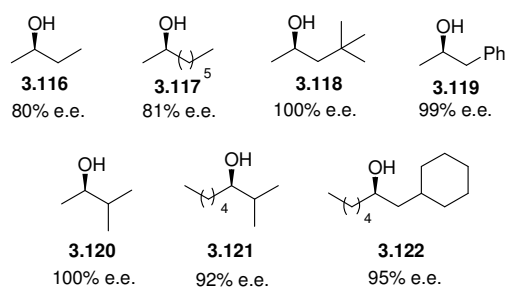


Schéma 3.44

Le 2,5-diméthylborolane **3.113** existe sous la forme du dimère **3.116**, en équilibre avec sa forme monomère. Le mécanisme de réduction a été étudié par Masamune. Le borolane **3.113**, sous sa forme pure, réduit la 2-butanone avec un excès énantiomérique de 4%, comme n'importe quel type de dialkylborane. Par contre, une sélectivité élevée est observée (81% e.e.) lorsque l'on utilise un mélange composé de 0.2 équivalent de **3.117** et 1.0 équivalent de (*R,R*)-**3.116**.

Il a été proposé que l'atome de bore de **3.117** se coordonne à la fonction carbonyle, en *syn*, par rapport au plus petit groupement. Le borolane **3.113** s'approche ensuite de la cétone activée comme montré dans le Schéma 3.45.

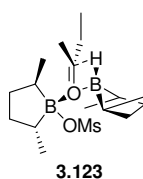


Schéma 3.45

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

L'hydrogénation de cétones prochirales est catalysée par des complexes de métaux de transition modifiés par des ligands chiraux. De nombreuses revues, détaillant la réduction asymétrique de cétones par ces métaux de transition, ont été publiées¹⁹².

L'hydrogénation asymétrique de cétones α,β -insaturées est rare car la plupart du temps les catalyseurs d'hydrogénation préfèrent réduire la liaison C-C que la liaison C=O. Noyori *et al.* ont étudié l'application de complexes de Ru dans l'hydrogénation énantiosélective de composés carbonylés et en particulier celle de cétones α,β -insaturées¹⁹³.

Ils se sont rendu compte que l'addition d'une diamine et d'une base inorganique, dans le milieu réactionnel diminuait la vitesse d'hydrogénation des liaisons C-C du système oléfinique mais accroissait considérablement celle du groupement carbonyle.

Par exemple la β -ionone est réduite quantitativement en β -ionol en présence du système BINAP-Ru(II)-(R,R)DCyEN-KOH sous 8 atm. d'hydrogène, avec une sélectivité de 92%.

¹⁹² a) Noyori, R. *asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* **1994**, Wiley, New York, chapter 2 p. 16.

b) Takaya, H. ; Ohta, T. ; Noyori, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis* 1993, Ojima, I. ed., VCH, New York, P. 1.

¹⁹³ a) Matsumura, K. ; Hashiguchi, S. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738.

b) Ohkuma, T. ; Ooka, H. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417.

c) Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

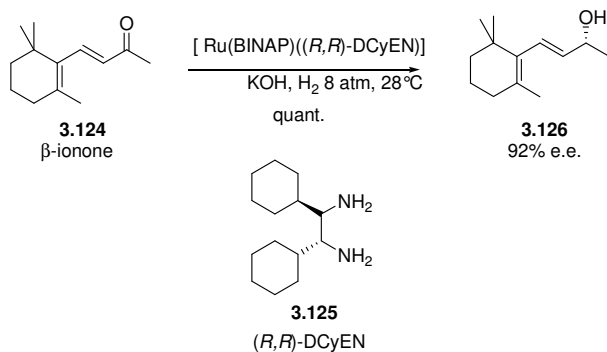


Schéma 3.46

Plus récemment, Woodward et Ford se sont inspirés du BINAL-H de Noyori pour créer un complexe chiral Gallium/catecholborane **3.127**¹⁹⁴.

Ils ont utilisé les principes de « dureté » et de « molesse » des acides et bases de Lewis, introduits par Pearson, pour créer une version catalytique du BINAL-H.

Le monothiobinaphtol (MTB) et le LiGaH₄ ont été choisis comme ligands « mous » tandis que le catecholborane devient une source d'hydrures « durs ».

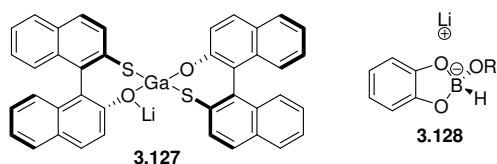


Schéma 3.47

Parmi les différents types de cétones réduites, les meilleures sélectivités sont obtenues avec les cétones aromatiques (87-93%).

¹⁹⁴ Woodward, S. ; Ford, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 38, 335.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

3.2.4.2 Résultats

Nous avons tenté de reproduire une séquence d'oxydation/réduction asymétrique déjà utilisée auparavant par L. Van Innis lors de ses travaux de thèse. Après avoir essayé différentes conditions réactionnelles pour l'étape d'oxydation, elle s'est aperçue que le réactif de Dess-Martin donnait de loin les meilleurs rendements. La réduction au BINAL-H ($R = iPrO$) de l'énone ainsi obtenue donnait les meilleurs excès énantiomériques (95%).

Nous avons débuté initialement par la synthèse de l'alcool allylique **3.130**, en effectuant une réaction éne sur le crotonaldéhyde **3.129**.

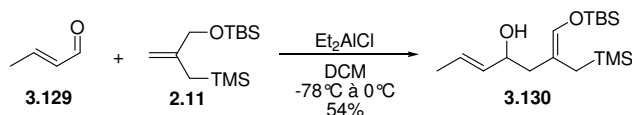


Schéma 3.48

Ayant obtenu l'alcool allylique désiré, nous avons tenté de réaliser son oxydation en utilisant le réactif de Dess-Martin.

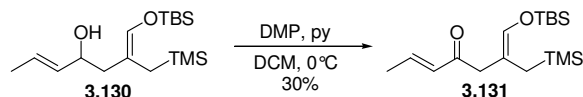


Schéma 3.49

Malheureusement, nous avons obtenu un rendement médiocre pour cette réaction, dû à une dégradation partielle du produit de départ et ainsi qu'à des problèmes de purification.

Malgré cela, nous avons tout de même tenté la réduction au BINAL-H ($R = iPrO$) et avons obtenu un rendement de 64% et un excès énantiomérique de 95%.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

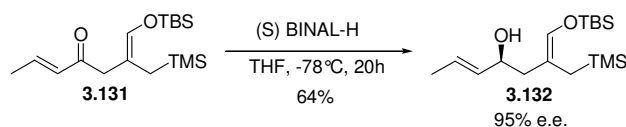


Schéma 3.50

Hélas, cela a été la première et unique fois que nous avons pu obtenir de tels résultats. En effet, toutes nos tentatives ultérieures d'oxydation de l'alcool allylique **3.130** se sont soldées par des échecs. Nous n'avons plus jamais réussi à obtenir l'énone **3.131** de manière pure à cause d'une quantité trop importante de produits secondaires ayant un rapport frontal similaire à cette dernière.

Une explication plausible pourrait être la dégradation du réactif de Dess-Martin, et donc une présence trop importante d'acide acétique qui pourrait entraîner la dégradation de l'énone produite lors de la réaction d'oxydation.

Nous avons donc essayé à plusieurs reprises d'effectuer la synthèse de ce réactif mais sans succès. La deuxième étape du procédé nous a donné à chaque fois des cristaux impurs. Plusieurs tentatives de recristallisation ont été effectuées mais à cause de la faible solubilité du solide brut dans la plupart des solvants, nous n'avons pu obtenir de résultats satisfaisants.

3.3 Conclusions

Ce chapitre clos les essais de synthèses énantiosélectives de l'alcool homoallylique **2.55**.

Nous avons tout d'abord testé une stratégie de synthèse impliquant une homoallylation asymétrique du butyraldéhyde à l'aide d'un organoborane, suivie d'une métathèse croisée.

Chapitre 3 : Vers la synthèse d'éthers polycycliques optiquement actifs

Dans un premier temps, nous avons tenté de réaliser une version racémique de cette synthèse afin de pouvoir mesurer les excès énantiomériques et vérifier l'efficacité de notre stratégie. Même si l'étape d'addition n'a posé aucun problème, l'étape de métathèse croisée s'est avérée impossible à mettre en œuvre.

Nous nous sommes donc tournés vers une réaction de Wittig, en remplacement de la métathèse, hélas sans plus de succès. Nous n'avons jamais pu oxyder la double liaison homoallylique.

Suite à ces échecs, nous avons pensé à effectuer une résolution enzymatique de l'adduit racémique à l'aide de la Lipase B Amano. Nous avons cependant abandonné cette voie, en constatant le faible rendement obtenu après un temps de réaction très long.

En dernier recours, nous avons tenté une séquence d'oxydation/réduction asymétrique de l'alcool homoallylique **3.130**. Malheureusement, ici aussi, nous avons été confronté à un problème de reproductibilité de l'étape d'oxydation, que nous ne sommes jamais parvenus à reproduire, probablement à cause d'une dégradation du réactif de Dess-Martin.

Chapitre 4 : Conclusions générales et perspectives

4.1 Conclusions

Au cours de cette thèse de doctorat, nous avons tenté de réaliser la synthèse de fragments de type éthers polycycliques, en valorisant l'utilisation de la réaction I.M.S.C. précédemment développée dans notre laboratoire.

La première cyclisation I.M.S.C. a eu lieu entre le tétraméthoxypropane et l'adduit ène **2.55**, fournissant ainsi notre premier cycle tétrahydropyrannique avec 58% de rendement, sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

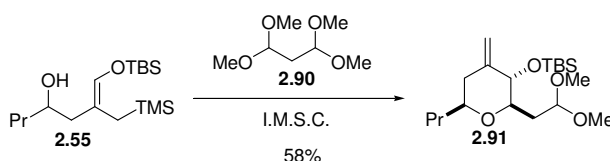


Schéma 4.1

L'engagement de ce dernier dans une seconde réaction I.M.S.C., nous a ouvert la voie vers les bispyrannes, en générant le mélange équimolaire des deux diastéréoisomères **2.101** et **2.102** inséparables avec un rendement de 56%.

Chapitre 4 : Conclusions générales et perspectives

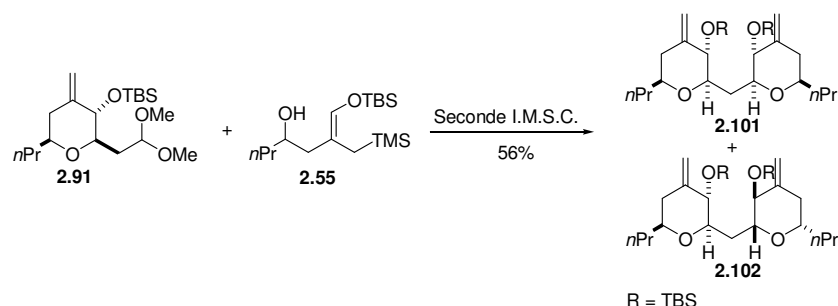


Schéma 4.2

A ce stade, nous avons modifié la séquence de notre synthèse afin de pouvoir introduire une fonction acétate allylique sur l'un des tétrahydropyranes. Nous espérons ainsi induire la fermeture du cycle central par réaction de Tsuji-Trost intramoléculaire. Cette séquence nous a fourni le composé bispyrannique **2.253**, encore une fois sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères inséparables, avec un rendement de 16% pour les 3 étapes

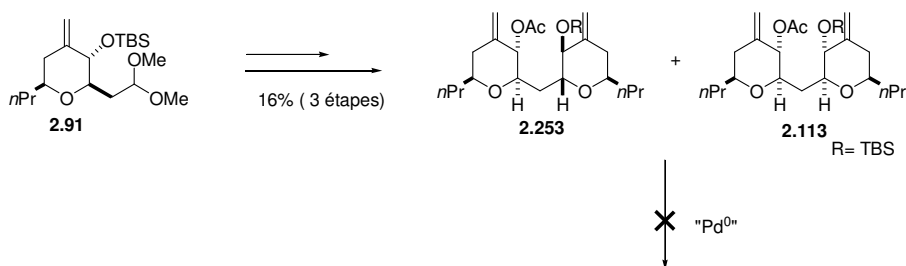


Schéma 4.3

Les différents essais de fermeture de ce dernier se sont malheureusement soldés par des échecs. Nous n'avons pas pu trouver des conditions de réactions qui auraient permis de déclencher la cyclisation finale, que ce soit sur la molécule cible ou sur d'autres modèles simplifiés. Nous pensons que la raison de cet échec tient à une approche difficile du catalyseur dû à l'orientation équatoriale du groupement acétate, sans pour autant avoir pu vérifier cette hypothèse.

Chapitre 4 : Conclusions générales et perspectives

Au vu de l'échec qu'a représenté l'approche précédente, nous avons opté pour une fermeture du dernier cycle par formation d'un hémicétal qui serait ensuite réduit pour donner le tricycle attendu. Dans ce but, nous avons donc réalisé une nouvelle séquence synthétique qui a abouti à l'obtention de notre éther tricyclique sous la forme des 2 diastéréoisomères majoritaires.

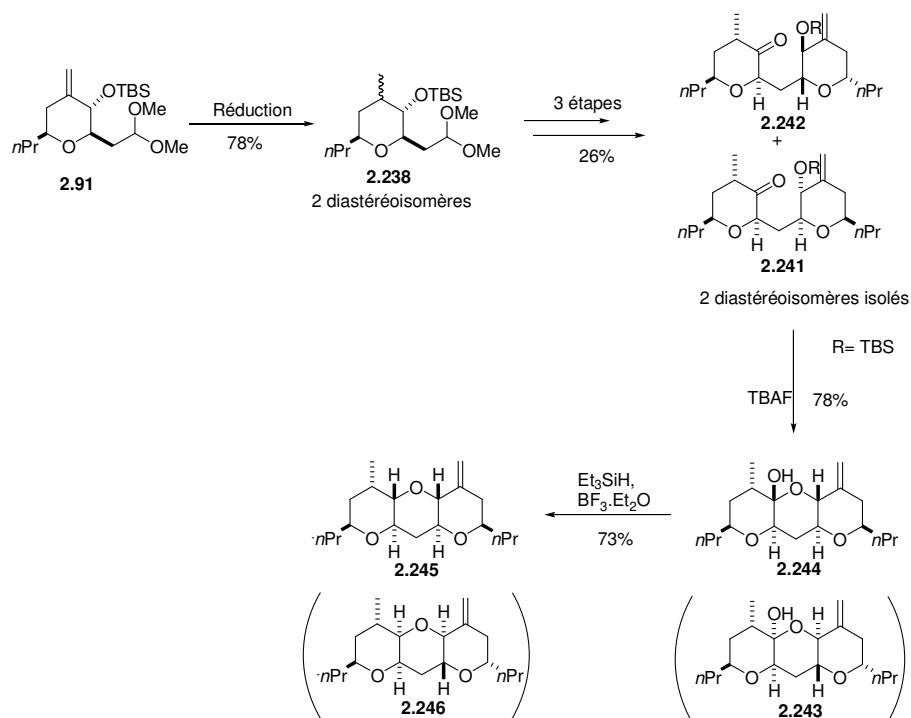


Schéma 4.4

Nous n'avons cependant pas pu attribuer de manière non ambiguë la stéréochimie relative de chacun des deux diastéréoisomères par interprétation des données RMN. Les deux premiers diastéréoisomères sont générés lors de l'étape de réduction de la double liaison exocyclique. Cette réduction est nécessaire pour éviter une réaction parasite d'hétéro Diels-Alder lors de l'étape d'oxydation de l'alcool secondaire. Les deux autres diastéréoisomères

Chapitre 4 : Conclusions générales et perspectives

sont, quant à eux, générés lors de la seconde cyclisation I.M.S.C. avec l'utilisation d'un alcool homoallylique racémique. Seuls les deux composés majoritaires ont été séparés et isolés à ce stade.

Afin de palier ce problème d'attribution structural et en même temps augmenter le rendement en diminuant le nombre de diastéréoisomères, nous avons envisagé de réitérer cette séquence de manière énantiosélective.

Pour ce faire, nous avons opté pour une approche impliquant l'addition asymétrique d'un allylborane sur le butyraldéhyde.

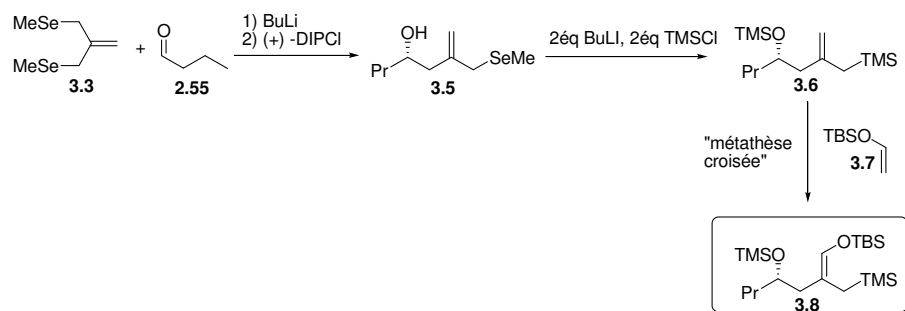


Schéma 4.5

Dans un premier temps, nous avons effectué cette synthèse de manière racémique en remplaçant le (+)DIPCl par de l'isopropoxyde de titane. Malheureusement, l'étape de métathèse croisée entre **3.6** et **3.7** n'a pas donné les résultats escomptés et nous avons dû nous tourner vers une insertion de **3.7** via une réaction de Wittig. Hélas, nous ne sommes jamais parvenus à effectuer l'oxydation de la double liaison de l'alcool homoallylique **3.6**. Cette séquence n'a donc pas abouti.

A ce stade, nous avons voulu tester une résolution cinétique enzymatique sur l'alcool homoallylique racémique **2.48** dans l'espoir d'obtenir celui-ci avec une haute énantiosélectivité. Nous avons

Chapitre 4 : Conclusions générales et perspectives

constaté cependant, que le rendement obtenu après un long temps de réaction était trop médiocre que pour poursuivre dans cette voie.

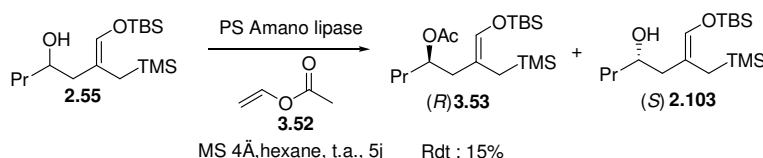


Schéma 4.6

Comme dernière tentative, nous avons décidé d'effectuer une séquence d'oxydation/réduction asymétrique du substrat racémique **3.130**.

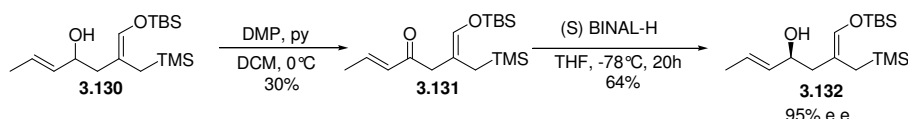


Schéma 4.7

Nous sommes parvenus à obtenir le composé désiré avec un excellent excès énantiomérique. Cependant, dû à des problèmes de pureté du réactif de Dess-Martin, nous ne sommes jamais parvenus à reproduire cet excellent résultat. Toutes les tentatives d'oxydations ultérieures se sont révélées fortuites, aboutissant à la destruction partielle du produit de départ.

Nos tentatives de synthèse du réactif de Dess-Martin n'ont pas eu plus de succès et nous n'avons pas pu réaliser à ce stade la synthèse de l'éther polycyclique désiré en employant l'adduit **3.132** optiquement actif.

Chapitre 4 : Conclusions générales et perspectives

4.2 Perspectives

A l'issue de ce travail, il nous paraît indispensable de pouvoir compléter la synthèse du polycycle **4.1** de manière énantiosélective au départ de l'adduit **2.104**, afin de pouvoir leur attribuer sans ambiguïté leur stéréochimie relative.

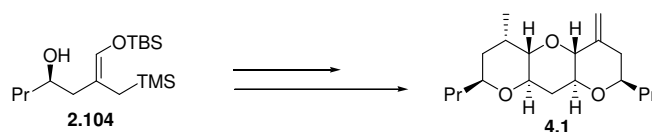


Schéma 4.8

Une fois cette étape accomplie, nous pourrions nous atteler à une fonctionnalisation plus importante de cet éther polycyclique. Et ainsi réaliser la synthèse de composés de plus en plus complexes.

Premièrement, nous pouvons constater que dans la plupart des cas de tels composés ne possèdent aucune fonction particulière ou simplement des fonctions alcools à la place de notre double liaison exocyclique. Par exemple, il nous suffirait, pour obtenir l'alcool d'effectuer une oxydation de la double liaison exocyclique, suivie d'une réduction asymétrique de la cétone obtenue.

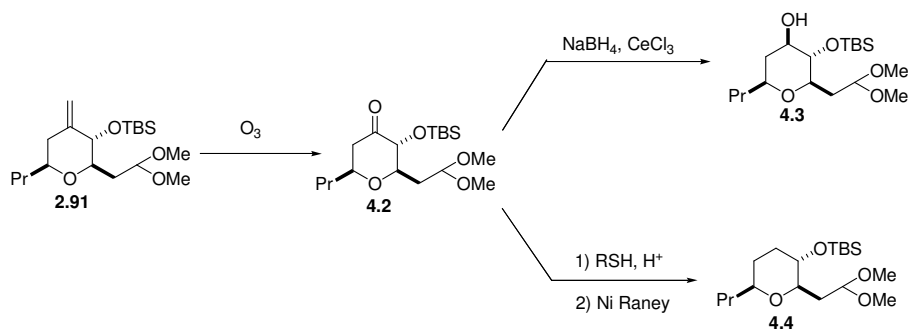


Schéma 4.9

Chapitre 4 : Conclusions générales et perspectives

Si nous voulons par contre éliminer la double liaison, nous pourrions simplement faire réagir la cétone avec un thiol et ensuite réduire avec du Nickel de Raney le thioacétal résultant (Schéma 4.9).

Nous pouvons aussi constater que la famille des éthers polycycliques possède en jonction de cycle plusieurs groupements méthyle. Nous pourrions imaginer les insérer de manière stéréosélective à partir d'un monocycle précurseur **4.5**.

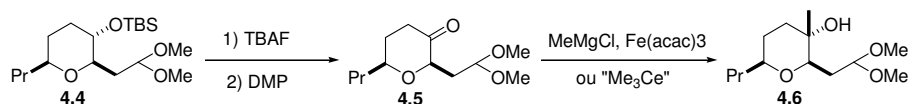


Schéma 4.10

Dans la même optique, nous pourrions envisager de faire varier la taille du cycle central et obtenir des cycles à 7 ou 8 chaînons en effectuant les réactions I.M.S.C. sur le composé **2.48** et **2.83** respectivement.

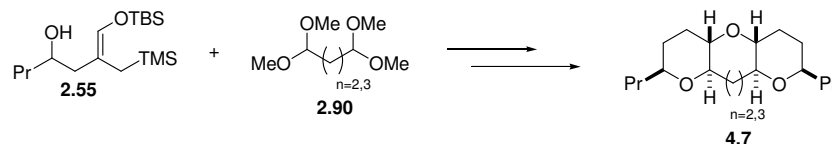


Schéma 4.11

L'emploi d'allylsilanes plus substitués, tels que **4.8**, devrait nous permettre d'accéder à des tétrahydropyrannes fonctionnalisés aux deux positions allyliques

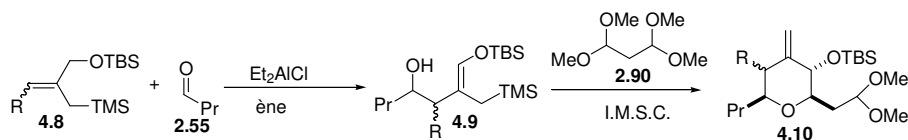


Schéma 4.12

Chapitre 4 : Conclusions générales et perspectives

La combinaison de ces différents facteurs devrait nous permettre, à terme, de pouvoir générer des éthers polycycliques de plus en plus complexes pour arriver à la synthèse de fragments existant dans des composés polyéthers naturels, tels que la maitotoxine ou la ciguatoxine.

En outre, notre méthodologie de synthèse pourrait également s'appliquer à la synthèse du fragment sud de l'Exigolide¹⁹⁵, une nouvelle molécule isolée récemment par le groupe de Ohta et Ikegami.

La structure de cette molécule est en effet bien adaptée à la mise en œuvre de notre méthodologie. Nous pouvons imaginer le schéma rétrosynthétique décrit dans le Schéma 4.13.

La préparation de l'alcool homoallylique **4.12** pourrait être effectuée par l'addition asymétrique d'un allylborane, dérivé du composé disélénié **3.3**, sur l'aldéhyde **4.14**. La sulfone **4.13**, quant à elle, proviendrait de l'addition de l'acétylène monosilylé **4.15** sur l'époxyde chiral **4.16**. Les réactions I.M.S.C. des deux composés **4.12** et **4.13** obtenus sur le tétraméthoxypropane nous donnerait une voie d'accès rapide au composé bispyrannique **4.11**, correspondant au fragment sud de l'Exiguolide.

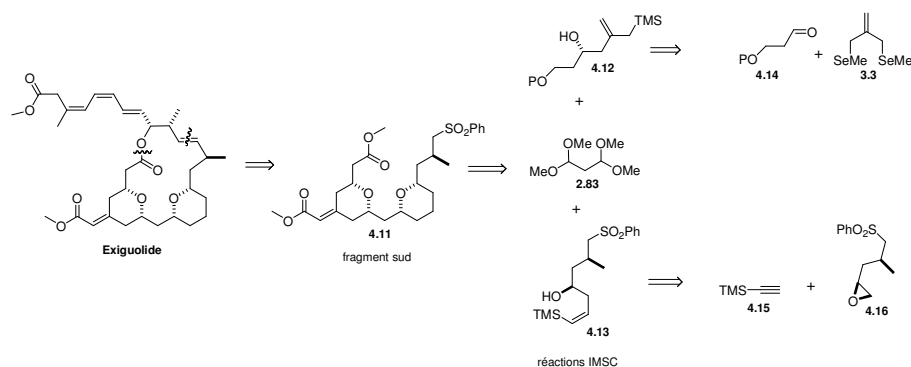


Schéma 4.13

¹⁹⁵ Ohta, S. ; Uy, M. ; Yanai, M. ; Ohta, E ; Hirata, T.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett*, **2006**, 47, 1957.

Chapitre 5 : Partie expérimentale

5.1 Matériels et techniques

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été réalisés sur des appareils Varian Gemini 200 (^1H 250 MHz et ^{13}C 50 MHz), Bruker (^1H , 250 MHz et ^{13}C 50 MHz), Varian Gemini 300 et Bruker ultrashield (^1H 300 MHz et ^{13}C 75 MHz) et sur appareil Bruker AM 500 (^1H 500 MHz et ^{13}C 125 MHz). Les spectres ont été effectués dans le CDCl_3 et les déplacements chimiques sont exprimés en parts par million, sur l'échelle delta (δ). Le signal du chloroforme deutéré est la référence pour les spectres protons ($\delta = 7.24$ ppm) et pour les spectres carbones ($\delta = 77.00$ ppm).

Les abréviations utilisées pour caractériser la multiplicité sont : S (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (mutiplet), dt (doublet de triplet), etc.... Les constantes de couplages (J) sont exprimées en (Hz).

Les spectres de masse (MS) ont été effectués dans le service du Pr. De Hoffman et du Pr. Habib (UCL) sur un spectromètre Finnigan-Matt TSQ-70 en impact électronique (IE ,70 ev) et sur un spectromètre varian Matt 44S en ionisation chimique (CI).

Les spectres infra-rouge (IR) ont été effectués sur un appareil BIO-RAD FTS 135 à transformée de fourier et Shimadzu FTIR8400s calibrés sur le polystyrène (1601 cm^{-1}). Les échantillons ont été analysés sous forme de film pur.

Les analyses élémentaires ont été effectuées dans les laboratoires de microanalyse du Pr Jäger (Institut für Organische

Chapitre 5 : Partie expérimentale

Chemie, Universität Stuttgart, Allemagne) et du Pr. Z. Riedl (Hongrie).

Les chromatographies éclaircies ont été réalisées sur silica gel 60 ROCC (40-63 μm). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques Silica gel 60 F254 Merck. Les révélations de celle-ci ont été faites par ultra-violet (UV) ou par réaction avec une solution de KMnO_4 (1g de KMnO_4 , 2 g Na_2CO_3 , 100 ml d'eau) ou de vanilline (1.5 g vanilline, 1 ml H_2SO_4 cc, 100 ml EtOH).

Les chromatographies en phase gazeuse (GC) ont été réalisées sur appareil Carlo Erba Instrument GC 8000 Top. La détection est de type F.I.D. L'injecteur et le détecteur sont portés à 280°C. Les pressions de gaz sont : Hélium (gaz vecteur) 75 KPa, Air (comburant) 95 KPa, Hydrogène (carburant) 55 KPa. La colonne achirale est du modèle Optima 5 (30 m x 0.25 mm x 0.25 μm). La colonne chirale est du modèle Chirasil-Dex CB (25 m x 0.25 mm x 0.25 μm) de Chrompack (β -cyclodextrine liée de façon covalente à une silice modifiée).

Les purifications par MPLC sont réalisées sur de la silice Merck 60 (0.020 à 0.040 mm). La colonne (diamètre : 80mm, capacité : 1000g de silice) et le vérin sont de la marque Prochrom. Le détecteur UV est du type Dynamax UV-1 monobande.

Toutes les manipulations, sauf contre-indications, ont été réalisées sous atmosphère d'argon et sont agitées par un barreau magnétique.

Lors de l'utilisation des composés sélénisés, toute la verrerie est lavée, après réaction, à l'eau de Javel. De même, l'évaporateur sous vide doit être muni de deux bulleurs à eau de javel afin d'éviter les odeurs pestilentielles.

Chapitre 5 : partie expérimentale

5.2 Purification des solvants et des réactifs

Dichlorométhane (DCM)

Le DCM p.a. est traité avec de l'acide sulfurique concentré, jusqu'à ce que la solution acide soit incolore puis lavé successivement par de l'eau déminéralisée, par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (5%) et à nouveau lavée à l'eau déminéralisée. Un pré-séchage est effectué sur CaCl_2 . Après filtration, le dichlorométhane est chauffé à reflux sur CaH_2 puis distillé sous atmosphère d'argon.

THF, éther éthylique

Reflux puis distillation sur sodium et benzophénone, sous une atmosphère d'argon.

Acétonitrile, TMSCl , pyridine, triméthylamine

Reflux puis distillation sur CaH_2 , sous atmosphère d'argon.

TMSOTf

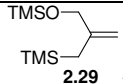
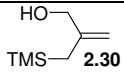
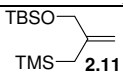
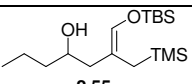
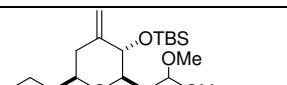
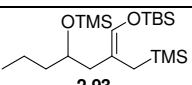
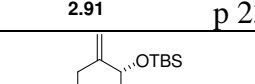
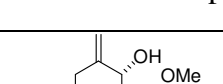
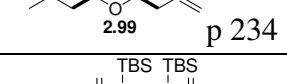
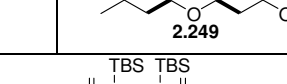
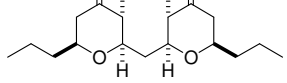
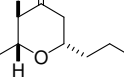
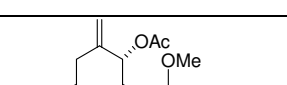
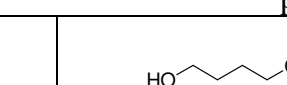
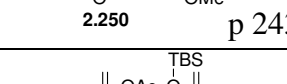
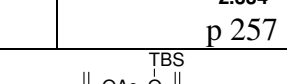
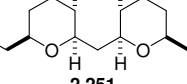
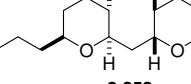
De l'allyltriméthylsilane (15% en volume) est ajouté au TMSOTf à purifier. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 1h. Les composés volatils (propène et allyltriméthylsilane) sont évaporés sous vide (20mBar). Le TMSOTf est distillé sous vide ($41\text{-}42^\circ\text{C}$ sous 20 mbar).

CDCl_3

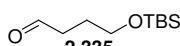
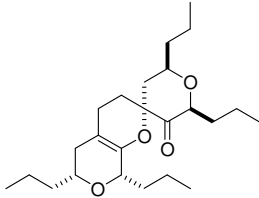
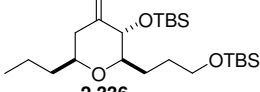
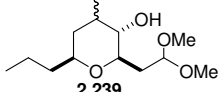
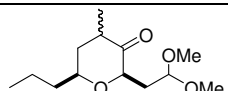
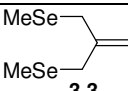
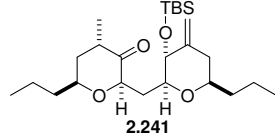
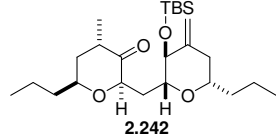
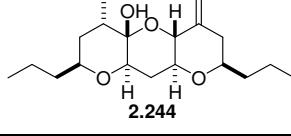
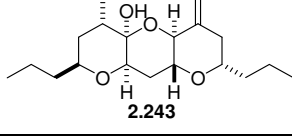
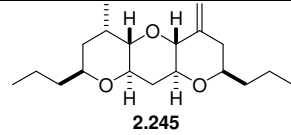
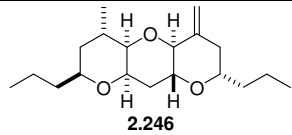
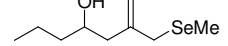
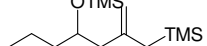
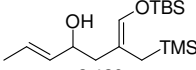
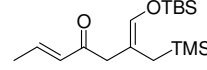
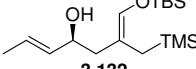
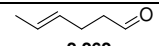
Le CDCl_3 commercial est placé dans un ballon hermétique contenant du carbonate de calcium afin de neutraliser les résidus acides.

Chapitre 5 : Partie expérimentale

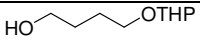
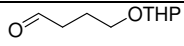
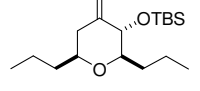
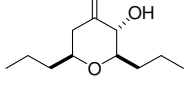
5.3 Synoptiques des composés synthétisés

 2.29 p 223	 2.30 p 225
 2.11 p 226	 2.55 p 228
 2.91 p 230	 2.93 p 233
 2.99 p 234	 2.249 p241
 2.101	 2.102 p 237
 2.250 p 243	 2.334 p 257
 2.251	 2.252 p 246
 2.213	 2.253 p 250
 4-(R) 2.238	 4-(S) 2.238 p 255

Chapitre 5 : partie expérimentale

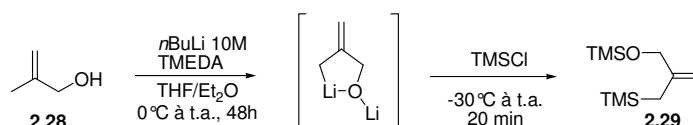
 2.335 p 259	 2.319 p 260
 2.336 p 263	 2.239 p 264
 2.240 p 268	 3.3 p 287
 2.241	 2.242 p 271
 2.244	 2.243 p 277
 2.245	 2.246 p 282
 3.30 p 288	 3.31 p 290
 3.130 p 293	 3.131 p 295
 3.132 p 297	 2.261 p301
 2.262 p 302	 p 303

Chapitre 5 : Partie expérimentale

 2.301 p 304	 2.302 p 305
 2.89 p 306	 2.85 p 308

5.4 Procédures expérimentales

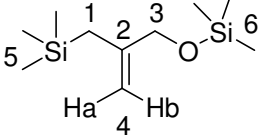
2-triméthylsilanylméthyl-3-triméthylsilanyloxy-propène (2.29)



Dans un tricol de 2 l muni d'un septum, d'un réfrigérant relié à un bulleur et d'un agitateur mécanique sont additionnés le TMEDA (140 ml, 0.927 mol, 2.6 éq), le diéthyléther (440 ml). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et une solution de *n*BuLi 10 M dans l'hexane (100 ml, 1 mol, 2.8 éq) est additionné via une canule de large diamètre. Le septum est remplacé par une ampoule à addition de 500 ml, par laquelle l'alcool allylique **2.28** (30 ml, 0.356 mol, 1 éq) est additionné goutte à goutte à la solution à 0°C. 300 ml de THF sont ensuite additionnés et la solution orange résultante est portée à température ambiante en 4 h, après quoi le mélange réactionnel est agité 24 h. À ce stade, le dianion se présente sous forme d'une gomme rouge foncé. La solution est refroidie à -30 °C et le TMSCl (204 ml, 1.604 mol, 4.5 éq) est additionné via l'ampoule à addition. Le bain réfrigérant est enlevé et la solution blanche est agitée 15 min à température ambiante pour donner une suspension brune. Celle-ci est divisée en quatre parties qui sont chacune diluées au diéthyléther (300 ml) et neutralisées par une solution aqueuse saturée en CuSO₄ (400 ml) et de l'eau (400 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite, L'huile résiduelle est distillée sous pression réduite (90 °C-120 °C, trompe à eau).

Rendement : 47%

Chapitre 5 : Partie expérimentale

	Aspect physique : liquide incolore Formule brute : C ₁₀ H ₂₄ OSi ₂ Masse molaire : 216.47 g/mol R.N. : [733378-96-5]

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
4a	4.90	s		1
4b	4.62	s		1
3	3.92	s		2
1	1.47	s		2
5 ou 6	0.12	s		9
5 ou 6	0.02	s		9

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)
2	145.92
4	106.62
3	66.49
1	22.77
5 ou 6	-0.74
5 ou 6	-1.37

M.S. (EI) m/z :

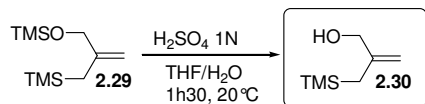
216.0 (M^{•+}, 2), 147.0 (100), 133.0 (9), 113.0 (19), 73.0 (Me₃Si⁺, 74)

I.R. (cm⁻¹) :

2957 (F, C-H), 1647 (f, C=C), 1636 (f), 1251 (F), 1085 (F).

Chapitre 5 : partie expérimentale

2-triméthylsilanylméthyl-prop-2-èn-1-ol (2.30)



Dans un tricol de 1 l l'allylsilane **2.29** (36.51 g, 0.169 mol, 1 eq) est dissous dans le THF (280 ml). Une solution aqueuse d'acide sulfurique 1N (70 ml, 0.034 mol, 0.2 éq) est additionnée et le mélange est agité 1h30 à température ambiante puis neutralisé par addition de K₂CO₃ solide jusqu'à pH 7. La solution est diluée à l'eau (100 ml), puis extraite au diéthyloéther (3 x 100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite pour fournir un résidu huileux.

Rendement : 90%

	Aspect physique : liquide incolore Formule brute : C ₇ H ₁₆ OSi Masse molaire : 144.28 g/mol R.N. : [81302-80-9]

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
4a	4.98	s		1
4b	4.62	s		1
3	3.92	s		2
OH	1.70	s		1
1	1.51	s		2
5	0.02	s		9

Chapitre 5 : Partie expérimentale

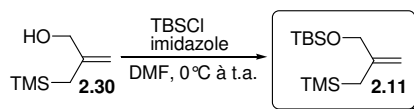
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
2	146.95
4	106.71
3	67.02
1	23.34
5	-1.40

I.R. (cm^{-1}) :

3600-3100 (large, OH), 2950 (F, H-C), 1647 (C=C), 1050 (F), 1085 (F).

3-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-2-triméthylsilanylméthylpropène (2.11)



Dans un ballon de 500 ml, le TBSCl (57.3 g, 0.38 mol, 2.2 éq) est dissous dans le DMF (200 ml). A 0 °C, l'imidazole (51.6g, 0.759 mol, 4.5 éq) et le 2-triméthylsilanylméthyl-prop-2-èn-1-ol sont successivement additionnés à la solution. Le mélange réactionnel est agité 48 h à température ambiante. La solution est diluée à l'hexane (200ml) et lavée à l'eau (2 x 200 ml). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est distillée sous pression réduite (100-112 °C, trompe à eau).

Rendement : 90%

Chapitre 5 : partie expérimentale

	Aspect physique : liquide incolore Formule brute : C ₁₃ H ₃₀ OSi ₂ Masse molaire : 258.55 g/mol R.N. : [237749-52-9]

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
4a	4.90	s		1
4b	4.60	s		1
3	3.95	s		2
1	1.45	s		2
8	0.88	s		9
6	0.10	s		6
5	0.00	s		9

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)
2	147.90
4	108.86
3	68.85
8	27.96
1	24.73
7	20.20
5	0.66
6	-5.28

M.S. (EI) m/z :

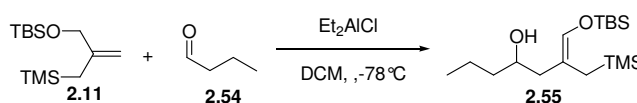
258.0 (M^{•+}, 10), 201.0 (20), 133.0 (9), 147.0 (100), 133.0 (22), 73.0 (Me₃Si⁺, 92)

Chapitre 5 : Partie expérimentale

I.R. (cm^{-1}) :

3096 (f), 3079 (f), 2956 (f, C-H), 2930 (m), 2896 (m), 2858 (m, C-H), 1646 (f, C=C), 1472 (f), 1250 (F), 1124 (m), 1086 (m), 838 (F), 776 (m).

1-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-2-triméthylsilanylméthyl-hept-1-ène-4-ol (2.55)



Dans un bicol de 50 ml, l'allylsilane **2.11** (500 mg, 1.938 mmol, 1 éq.) et le butyraldéhyde (140 mg, 1.938 mmol, 1 éq) sont dissous dans le dichlorométhane (10 ml). A -78°C , une solution de chlorure de diéthylaluminium 1 M dans l'hexane (1.940 ml, 1.938 mmol, 1 éq) est additionnée goutte à goutte au mélange réactionnel qui est agité 30 min à -78°C . La solution est diluée au dichlorométhane (20 ml) et traitée par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (30 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite au dichlorométhane (2 x 30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 30 : AE 1).

Rendement : 54%

	Aspect physique : liquide incolore Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}_2$ Masse molaire : 330.66 g/mol R.N. : [330444-58-1]

Chapitre 5 : partie expérimentale

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
7	6.09	s		1
4	3.57 à 3.65	m		1
5a	2.04	ddd	13.7, 3.1, 1.3	1
13	1.81	s		1
5b	1.76	dd	13.7, 9.6	1
8a	1.76	d	13.4	1
2 et 3	1.32 à 1.55	m		4
8b	1.19	d	13.4	1
1	0.93	t	7.2	3
12	0.91	s		9
10	0.10	s		6
9	0.01	s		9

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
7	134.18
6	115.11
4	67.70
3	41.78
5	39.02
12	25.66
2	18.93
11	18.07
8	17.18
1	14.00
9	-0.74
10a	-5.26
10b	-5.39

Chapitre 5 : Partie expérimentale

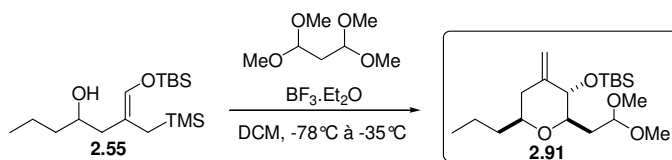
M.S. (EI) m/z :

330.1 ($M^{\bullet+}$, 7), 257.1 ($M^{\bullet+}$ -PrCHOH $^{\bullet}$, 7), 199.1 ($M^{\bullet+}$ -*t*Bu $^{\bullet}$, 26), 147.1 (21), 115.1 (TBS $^+$, 11), 75.1 (100), 73.1 (Me $_3$ Si $^+$, 47).

I.R. (cm $^{-1}$) :

3452 (F, OH), 2958 (F), 2886 (F), 2860 (F, C-H), 1645 (F, C=C), 1255 (F), 1050 (F), 835 (m).

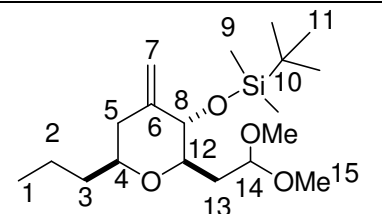
((2R,3S,6S)-tétrahydro-2-(2,2-diméthoxyéthyl)-4-méthylène-6-propyl-2H-pyran-3-yloxy)(*tert*-butyl)diméthylsilane (2.91)



Dans un bicol de 25 ml, l'adduit ène **2.55** (0.1 g, 0.303 mmol, 1 éq) et le tétraméthoxypropane (0.149 g, 0.909 mmol, 3 éq) sont dissous dans 15 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C et le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (42 μl , 0.333 mmol, 1.1 éq) est additionné goutte à goutte à la solution via une seringue. Le milieu réactionnel est ainsi laissé sous agitation pendant une heure à cette température, pour être directement placé dans un cryostat à une température de -35°C . La solution est laissée sous agitation pendant 18 h puis neutralisée avec une solution de NaHCO_3 (5 ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 50 : AE 1)

Rendement : 57%

Chapitre 5 : partie expérimentale

	Aspect physique : huile jaunâtre Formule brute : C₁₉H₃₈O₄Si Masse molaire : 358.59 g/mol

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult	Couplage (Hz)	Int.
7a	4.68	d	1.5	1
7b	4.76	d	1.8	1
14	4.62	dd	2.7, 9	1
8	3.66	d	9	1
4	3.37 à 3.20	m		1
15 a	3.31	s		3
15 b	3.27	s		3
12	3.12	ddd	1.8, 9.0, 10.8	1
5 éq	2.32	dd	2.4, 13.2	1
13a	2.19	ddd	1.8, 9.0, 13.8	1
5ax	1.98	bt	12.0	1
2,3 et 13b	1.56 à 1.22	m		5
1	0.93 à 0.85	m		3
11	0.91	s		9
9a	0.05	s		3
9b	0.00	s		3

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
6	147.32
7	106.11
14	102.00
12	79.74
4	78.39
8	74.67
15a	52.97
15b	52.17
5	41.70
3	37.90
13	36.03
11	25.86
2	18.92
10	18.11
1	13.87
9a	-4.43
9b	-4.78

M.S. (EI) m/z :

358.2 ($\text{M}^{\bullet+}$, 2), 327.0 ($\text{M}^{\bullet+}-\text{MeO}^{\bullet}$, 4), 268.4 (95), 74.9 ($(\text{MeO})_2\text{CH}^+$, 34), 73.0 (Me_3Si^+ , 77).

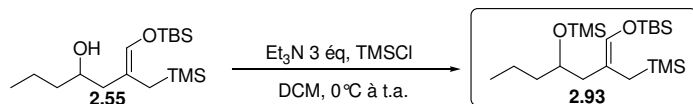
I.R. (cm^{-1}) :

2958 (F), 2931 (F), 2858 (F), 1656 (f), 1473 (m), 1390, 1254 (m), 1119 (F), 837 (m), 776 (m), 676 (f).

A.E. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ calculé : C = 63.64 % ; H= 10.68 % ; trouvé : C = 63.86 % ; H= 10.53 %

Chapitre 5 : partie expérimentale

Synthèse de l'éther d'énol silylé 2.93



Dans un bicol de 10 ml, l'adduit ène **2.55** (1g, 3.024 mmol, 1 éq) et la triéthylamine (1.28 ml, 9.072 mmol, 3 éq) sont dissous dans 6 ml de dichlorométhane. La solution est refroidie à 0°C et le TMSCl (0.58 ml, 4.636 mmol, 1.5 éq) sont additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est remonté progressivement à température ambiante et agité durant 2 h. La solution est refroidie à 0°C avant d'être neutralisée par une solution saturée en NaHCO_3 (3 ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 5 ml). Les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement à l'eau (5 ml) et avec une solution saturée en NaCl (5 ml). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 50 : AE 1).

Rendement : 90%

Structure of the enol ether 2.93 with atom numbering: 1-13.	Aspect physique : huile jaunâtre Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{Si}_3$ Masse molaire : 402.83 g/mol

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
7	5.99	s		1
4	3.70 à 3.60	m		1
5a, 11a	1.82 à 1.96	m		2
2, 3, 5b et 11b	1.50 à 1.20	m		6
1	0.85	t	7.1	3
10	0.90	s		9
13 et 8	0.07	s		15
12	-0.01	s		9

M.S. (EI) m/z :

402.3 ($\text{M}^{\bullet+}$, 25), 258.7 (7), 257.3 ($\text{M}^{\bullet+}$ -PrCHOSiMe $_3^{\bullet}$, 27), 147.1 (16), 145.2 (PrCHOSiMe $_3^+$, 77), 74.5 (8), 72.9 (Me $_3$ Si $^+$, 40).

I.R. (cm^{-1}) :

2957 (F), 2931 (F), 2859 (F), 1664 (f), 1472 (m), 1362(m), 1249 (F), 1205 (m), 1166 (F), 1096 (m), 838 (F), 778 (F).

H.R.M.S. (ES $^+$) pour $\text{C}_{20}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{NaSi}_3$ calculé : 425.2703 ; trouvé : 425.2722.

((2R,3S,6S)-2-allyl-tétrahydro-4-méthylène-6-propyl-2H-pyran-3-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (2.99)

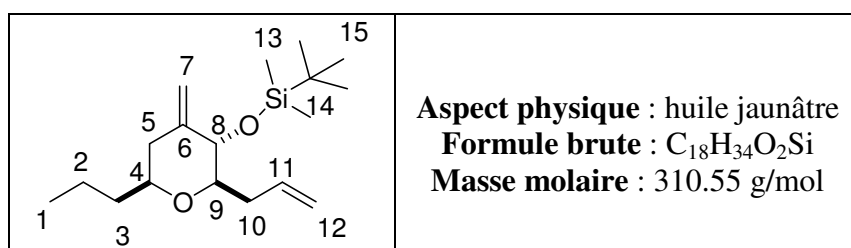


Dans un bicol de 250 ml, l'adduit ène **2.55** (3.3 g, 0.010 mol, 1 éq) et le 4,4-diéthoxybut-1-ène (1.44 g, 0.010 mol, 1 éq) sont dissous dans 100 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C et le $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1.4 ml, 0.011 mol, 1.1 éq) est additionné goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure, puis remonté à 0°C progressivement. La solution y est agitée pendant

Chapitre 5 : partie expérimentale

1 h puis neutralisée avec une solution saturée en NaHCO_3 (30 ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 50 ml). Les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 50 : AE 1)

Rendement 86%



RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
12	5.80 à 5.98	m		2
11	5.02 à 5.10	m		1
7b	4.97	d	1.5	1
7a	4.77	d	2.1	1
8	3.69	d	9.0	1
4	3.18 à 3.28	m		1
9	3.05	dd	2.4, 9.9	1
10b	2.58	m		1
5 éq	2.33	dd	1.8, 12.9	1
10a	2.10	m		1
5ax	2.00	bt	12.0	1
2 et 3	1.57 à 1.22	m		4
1	0.94 à 0.86	m		3
15	0.93	s		9
13a	0.07	s		3
13b	0.03	s		3

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
6	147.41
11	135.62
12	115.96
7	106.07
9	83.08
4	78.54
8	74.70
5	41.72
3	37.93
10	37.01
15	25.86
2	18.90
14	18.11
1	13.96
13a	-4.43
13b	-4.78

M.S. (CI) m/z :

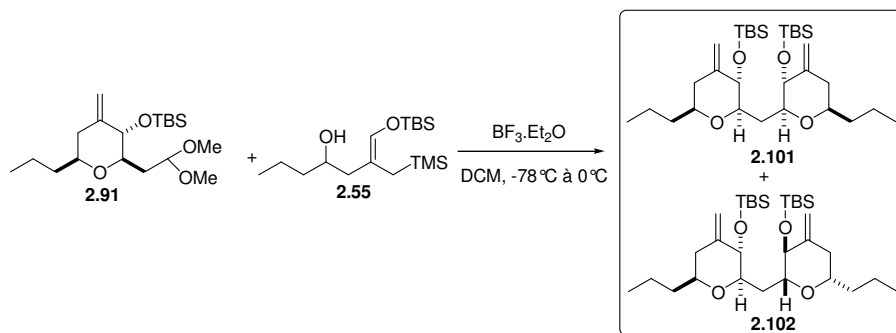
311.3 ($[\text{MH}]^+$, 35), 295.4 (30), 269.3 (28), 253.2 ($[\text{MH}]^+ - t\text{Bu}$, 15), 241.2 (30), 180.4 (20), 179.1 ($[\text{MH}]^+ - \text{TBSOH}$, 100), 133.0 (10).

I.R. (cm^{-1}) :

2958 (F), 2931 (F), 2897 (m), 1656 (f), 1642 (f), 1473 (m), 1390, 1253 (m), 1118 (F), 898 (m), 837 (m), 776 (m), 673 (f).

Chapitre 5 : partie expérimentale

Synthèse des bispyrannes **2.101** et **2.102**

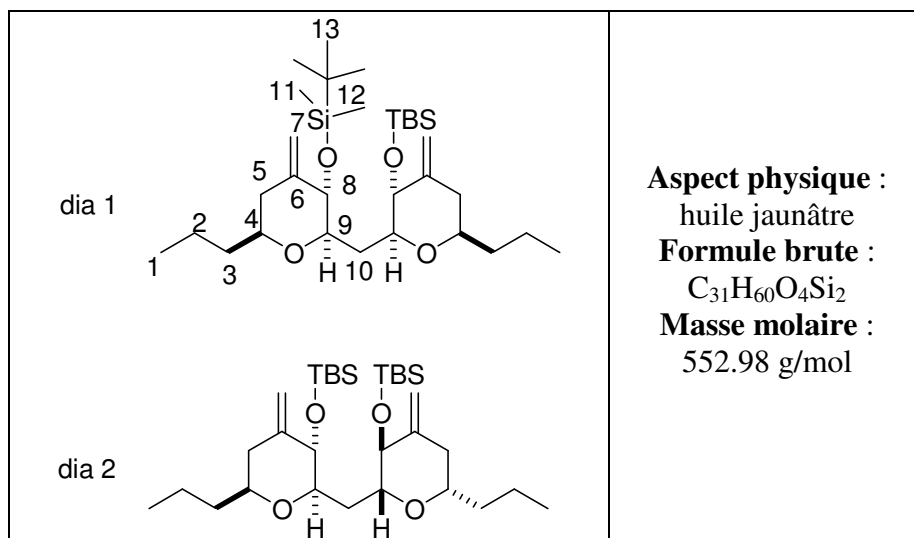


Dans un bicol de 10 ml, le tétrahydropyranne **2.91** (0.1 g, 0.279 mmol, 1 éq) et l'adduite ène **2.55** (0.112 g, 0.279 mmol, 1 éq) sont dissous dans 3 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C et le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (33 μl , 0.279 mmol, 1 éq) est additionné goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure puis remonté à 0°C progressivement. La solution est laissée sous agitation pendant 1h puis diluée avec 5 ml de dichlorométhane et neutralisée avec une solution saturée en NaHCO_3 (3 ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 5ml). Les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 10 : DCM 1).

Rendement : 56%

Excès diastéréoisomérique : 0% (diastéréoisomères non séparables)

Chapitre 5 : Partie expérimentale



La molécule étant symétrique les protons homologues seront notés n' (partie non numérotée). Le deuxième diastéréoisomère suit la même numérotation.

Chapitre 5 : partie expérimentale

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)

Dia 1

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
7b et 7b'	4.95	d	1.5	2
7a et 7a'	4.74	d	2.1	2
8 et 8'	3.69 ou 3.84*	d	9.0	2
9 et 9'	3.39 à 3.28	m		2
4et 4'	3.28 à 3.13	m		2
5 éq et 5 éq'	2.30	dd	1.8, 12.9	2
10b	2.17	ddd	5.4, 5.4, 13.8	1
5 ax et 5 ax'	1.98 ou 2.00*	bt	12.0	2
10a	1.68	ddd	6.6, 6.6, 13.8	1
2,3 et 2',3'	1.53 à 1.12	m		8
13 et 13'	0.92 ou 0.93*	s		18
1 et 1'	0.93 à 0.81	m		6
11a et 11a'	0.08 ou 0.10*	s		6
11b et 11b'	0.01 ou 0.02*	s		6

Dia 2

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
7b et 7b'	4.95	d	1.5	2
7a et 7a'	4.74	d	2.1	2
8 et 8'	3.69 ou 3.84*	d	9.0	2
9 et 9'	3.39 à 3.28	m		2
4et 4'	3.28 à 3.13	m		2
5 éq et 5 éq'	2.30	dd	1.8, 12.9	2
5 ax et 5 ax'	1.98 ou 2.00*	bt	12.0	2
10	1.68	dd	5.7, 8.1	2
2,3 et 2',3'	1.53-1.12	m		8
13 et 13'	0.92 ou 0.93*	s		18
1 et 1'	0.93 à 0.81	m		6
11a et 11a'	0.08 ou 0.10*	s		6
11b et 11b'	0.01 ou 0.02*	s		6

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

Dia 1 et 2

N°	δ (ppm)
6 et 6'	148.35 ou 148.42
7 et 7'	105.67 ou 105.73
9 et 9'	79.24 ou 80.32*
4 et 4'	78.41 ou 78.53*
8 et 8'	75.38 ou 75.71*
5 et 5'	41.88 ou 42.15*
3 et 3'	38.03 ou 38.06*
10	35.29 ou 35.61*
13 et 13'	26.03 ou 26.21*
2 et 2'	18.95 ou 19.07*
12 et 12'	18.24
1 et 1'	13.99
11a et 11a'	-4.22 ou -3.96*
11b et 11b'	-4.44 ou -4.35*

*Comme nous avons ici un mélange de diastéréoisomères inséparables, il nous est impossible de déterminer avec précision l'attribution de ces pics RMN, suivant qu'ils appartiennent à un diastéréoisomère ou à l'autre.

M.S. (CI) m/z :

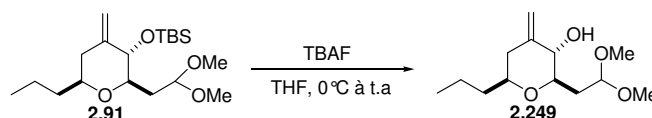
552.9 ($[\text{MH}]^+$, 23), 421.5 ($[\text{MH}]^+ \text{-TBSOH}$, 5), 323.3 (33), 311.1 (30), 295.1 (35), 285.1 (66), 269.3 ($\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}^+$, 14), 181.0 (60), 153.9 (100), 135.1 (45)

I.R. (cm^{-1}) :

2957 (F), 2930 (F), 2858 (m), 1656 (f), 1642 (f), 1473 (m), 1389 (m), 1257 (F), 1122 (F), 1091 (F), 837 (m), 776 (m), 674 (m).

Chapitre 5 : partie expérimentale

(2R, 3S, 6S)-tétrahydro-2-(2,2-diméthoxyéthyl)-4-méthylène-6-propyl-2H-pyran-3-ol (2.249)



Dans un bicol de 10 ml, le tétrahydropyranne **2.84** (0.10 g, 2.788 mmol, 1 éq) est dissous dans 3 ml de dichlorométhane. La solution est refroidie à 0 °C et le TBAF (0.28 ml, 2.788 mmol, 1 éq) est additionné goutte à goutte à la solution. Après addition le milieu réactionnel est remonté lentement à température ambiante et agité pendant 2 h. La solution est diluée avec de l'éther (5 ml) et lavée successivement avec de l'eau (5 ml) et une solution saturée en NaCl (5 ml). Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites avec de l'éther (3 x 10 ml). Toutes les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 5 : AE 1).

Rendement : 72%

	Aspect physique : huile jaunâtre Formule brute : C₁₃H₂₄O₄ Masse molaire : 244.33 g/mol

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
7a	5.01	d	1.5	1
7b	4.81	d	1.8	1
11	4.62	dd	3.9, 7.5	1
8	3.73	d	9.6	1
12a	3.33	s		3
12b	3.32	s		3
4	3.32 à 3.20	m		1
9	3.10	ddd	3.9, 7.8, 9.6	1
-OH	2.54	bs		1
5 éq	2.33	dd	1.8, 13.5	1
10a	2.19	ddd	3.9, 7.8, 14.4	1
5 ax	2.01	bt	12,3	1
10b	1.81	ddd	3.9, 7.5, 14.4	1
2 et 3	1.56 à 1.18	m		4
1	0.88	t	6.6	3

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
6	147.04
7	105.47
11	102.07
9	80.32
4	78.80
8	73.26
12a	55.76
12b	54.95
5	41.04
3	37.77
10	36.56
2	18.83
1	13.92

Chapitre 5 : partie expérimentale

M.S. (EI) m/z :

244.2 ($M^{\bullet+}$, 1), 213.5 ($M^{\bullet+}-MeO^{\bullet}$, 3), 268.4 (95), 154.1 (12), 75.2 ($(MeO)_2CH^+$, 95), 69.6 (44), 89.2 (87), 56.8 (100), 55.1 (55), 45.2 (37), 43.4 (71).

I.R. (cm^{-1}) :

3436 (F, large, OH), 2958 (F), 2933 (F), 2873 (F), 2836 (F), 1655 (f), 1473 (m), 1392 (m), 1194 (m), 1127 (F), 1089 (F), 897 (m), 733 (m).

H.R.M.S.(ES+) pour $C_{13}H_{24}O_4Na$ calculé : 267.1572 ; trouvé : 267.1576

(2R,3S,6S)-tétrahydro-2-(2,2-diméthoxyéthyl)-4-méthylène-6-propyl-2H-pyran-3-ol (2.250)



Dans un bicol de 10 ml, le tétrahydropyranne **2.250** (0.1499 g, 6.135 mmol, 1 éq), la triéthylamine (0.25 ml, 18,4 mmol, 3 éq) et le DMAP (0.022 g, 1.84 mmol, 0.3 éq) sont dissous dans 6 ml de dichlorométhane. Le chlorure d'acétyl (0.09 ml, 12.27 mmol, 2 éq) est additionné goutte à goutte à la solution à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 h. La solution est neutralisée à l'aide d'une solution saturée en NaHCO₃ (3 ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 5 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 15 : AE 1).

Rendement : 60%

Chapitre 5 : Partie expérimentale

	Aspect physique : huile jaunâtre Formule brute : C ₁₅ H ₂₆ O ₅ Masse molaire : 286.36 g/mol

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
8	4.94	d	9.7	1
7a	4.78	d	1.4	1
7b	4.67	d	1.5	1
11	4.58	dd	3.2, 8.4	1
4, 9, 12a et 12b	3.41-3.21	m		8
5 éq	2.35	dd	2.2, 13.6	1
14	2.11	s		3
5 ax	2.09	bt	11.4	1
10a	1.87	ddd	2.6, 8.5, 14.1	1
10b	1.67	ddd	3.4, 10.8, 13.4	1
2, 3	1.49-1.22	m		4
1	0.89	t	6.7	3

Chapitre 5 : partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
13	169.76
6	142.56
7	105.85
11	101.94
9 ou 4	78.10
9 ou 4	76.62
8	74.01
12a, 12b	53.33
5	41.03
3	37.62
10	35.89
14	20.69
2	18.83
1	13.86

M.S. (CI) m/z :

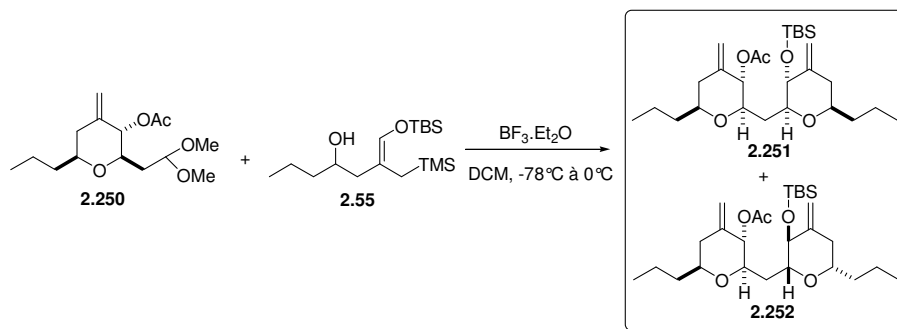
255.5 ($[\text{MH}]^+ \cdot \text{MeOH}$, 100), 227.4 ($[\text{MH}]^+ \cdot \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, 6), 213.4 (18), 211.5 ($[\text{MH}]^+ \cdot (\text{MeO})_2\text{CH}_2$, 7), 196.8 (45), 195.4 (65), 181.4 (25), 75.1 ($(\text{MeO})_2\text{CH}^+$, 95), 61.0 (15), 89.2 (87), 59.0 (CH_3CO_2^+ , 11),

I.R. (cm^{-1}) :

2957 (F), 2933 (F), 2873 (F), 2833 (F), 1747 (F, C=O), 1657 (f), 1458 (m), 1373 (F), 1230 (F), 1124 (F), 1056 (F), 952 (m), 898 (m). 800 (f)

Chapitre 5 : Partie expérimentale

Synthèse des bispyrannes 2.251 et 2.252

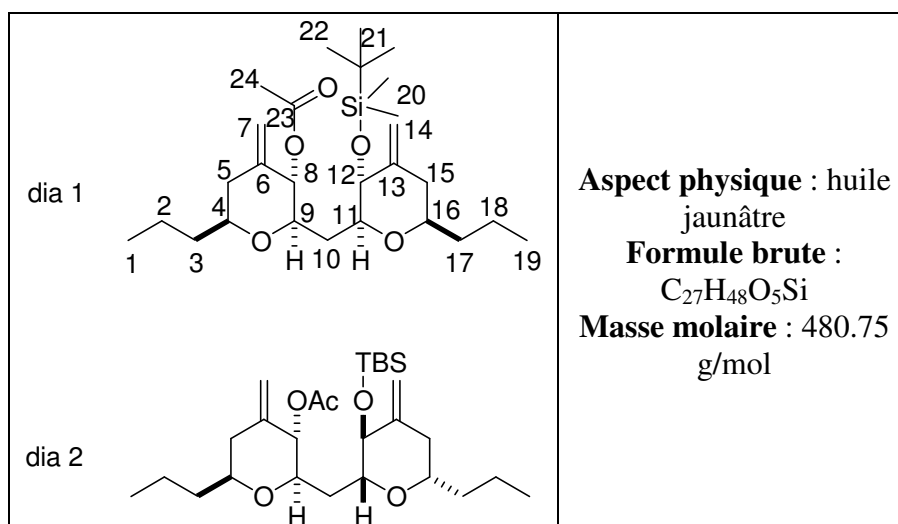


Dans un bicol de 10 ml, le tétrahydropyrane **2.250** (83 mg, 0.288 mmol, 1 éq) et l'adduit ène **2.55** (95 mg, 0.288 mmol, 1 éq) sont dissous dans 3 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C et le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (37 μl , 0.288 mmol, 1 éq) est additionné goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h, puis remonté à 0°C progressivement. La solution est encore agitée pendant 1 h puis diluée avec 5 ml de dichlorométhane et neutralisée avec une solution saturée en NaHCO_3 (3 ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 5 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 50 : AE 1)

Rendement : 38%

Excès diastéréoisomérique : 0% (diastéréoisomères non séparables)

Chapitre 5 : partie expérimentale



Le deuxième diastéréoisomère suit la même numérotation.

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

Dia 1 et 2

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
8	4.97 ou 4.99*	d	6.6	1
14a	4.98	s		1
14b	4.76	s		1
7a	4.70 ou 4.76*	d	1.5	1
7b	4.61	d	1.5	1
12	3.73 ou 3.66*	d	9.3	1
9	3.51 à 3.41	m		1
4, 16, 11	3.22 à 3.15	m		3
5 éq, 15 éq'	2.35 à 2.29	m		2
24	2.12 ou 2.1*	s		3
5 ax ,15 ax	2.14 à 1.97	m		2
10b	1.90	ddd	2.1, 10.8, 13.2	1
2 et 3 et 17 et 18 et 10a	1.67 à 1.20	m		9
22	0.91	s		9
1 et 19	0.92 à 0.82	m		6
20a	0.07 ou 0.05*	s		3
20b	0.00 ou 0.02*	s		3

Chapitre 5 : partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

Dia 1 et 2

N°	δ (ppm)
23	169.89 ou 169.62*
13	147.77 ou 147.52*
6	143.33 ou 143.29 *
7 et 14	105.36 ou 105.32*
8	81.17
12, 4, 16	78.81 ou 78.67 ou 78.46 ou 78.33 ou 78.21 ou 78.15*
9,11	75.71 ou 75.27 ou 74.92 ou 74.76*
5,15	41.88 ou 42.45 ou 41.37 ou 41.07*
3,17	37.90 ou 37.81 ou 37.73 (intensité x 2)*
10	35.98 ou 35.72*
22	26.00 ou 25.87*
24	20.85 ou 20.75*
2, 17	19,10 ou 18.99 ou 18.85*
21	18.09 ou 18.21
1 et 19	13.94 ou 14.02*
20a	-4.55 ou -3.44*
20b	-4.89 ou -4.63*

*Comme l'interprétation se fait sur un mélange de deux diastéréoisomères, il nous est impossible de déterminer avec précision l'attribution de ces pics RMN, suivant qu'ils appartiennent à un diastéréoisomère ou à l'autre.

M.S. (APCI) m/z :

481.27 ($[\text{MH}]^+$, 15), 421.31 ($[\text{MH}]^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, 85), 349.59 ($[\text{MH}]^+ - \text{TBSOH}$, 95), 325.14 (33), 289.20 (97), 197.02 ($[\text{MH}]^+ - \text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{SiH}$, 55), 136.98 (65), 108.99 (31).

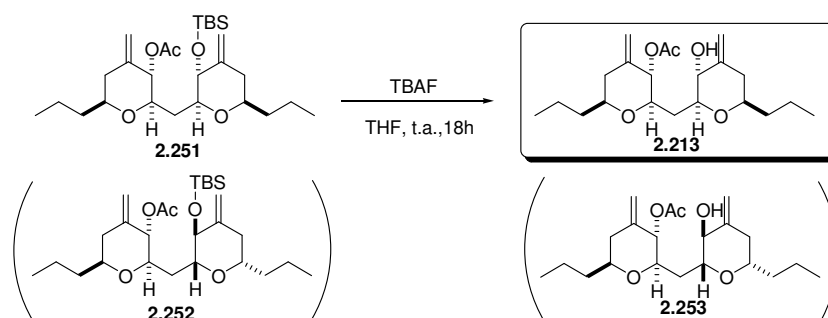
I.R. (cm^{-1}) :

2956 (F), 2929 (F), 2908 (m), 2894 (m), 2894 (F), 1749 (C=O, F), 1654 (m), 1463 (m), 1371 (m), 1230 (F), 1114 (F), 1081 (F), 1056 (F), 894 (F), 837 (F), 775 (F).

Chapitre 5 : Partie expérimentale

H.R.M.S. (ES+) pour $C_{27}H_{48}O_5NaSi$ calculé : 503.3169 ; trouvé : 503.3178.

Synthèse des bispyrannes 2.213 et 2.253

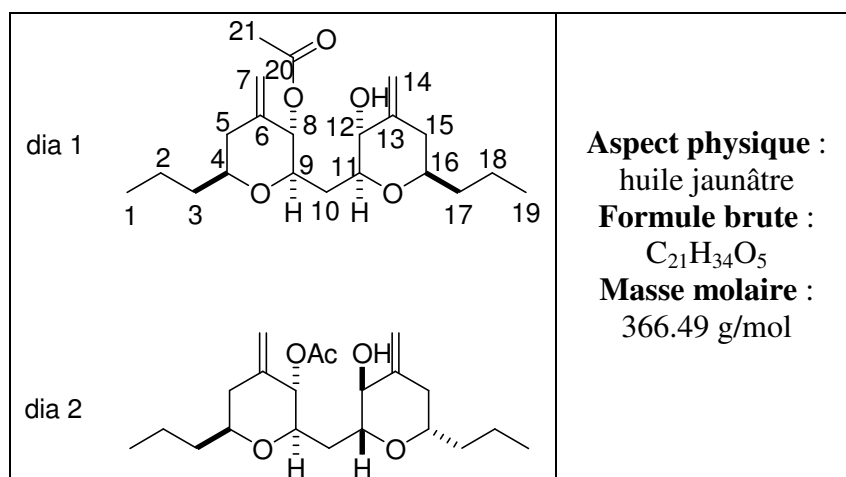


Dans un bicol de 10 ml, le mélange des diastéréoisomères **2.251** et **2.252** (52 mg, 0.108 mmol, 1 éq) est dissous dans 1 ml de THF. La solution est refroidie à 0°C et le TBAF (0.118 ml, 0.119 mmol, 1.1 éq) est additionné goutte à goutte à la solution. Après addition, le milieu réactionnel est laissé agiter pendant 18h à température ambiante. La solution est diluée avec de l'éther (5 ml) et lavée successivement avec de l'eau (5 ml) et une solution saturée de NaCl (5 ml). Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites avec de l'éther (3 x 10 ml). Toutes les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 10 : AE 1).

Rendement : 32% (diastéréoisomères séparables)

Excès diastéréoisomérique : 0%

Chapitre 5 : partie expérimentale



Le deuxième diastéréoisomère suit la même numérotation.

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

Dia 1 ou 2

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
14b	5.06	d	1.5	1
8	5.03	d	9.3	1
14a	4.81	d	1.8	1
7b	4.80	d	1.8	1
7a	4.71	s		1
12	3.85	d	10.2	1
9	3.61	ddd	5.4, 10.2	1
4	3.35 à 3.44	m		1
16	3.22 à 3.34	m		1
11	3.19	ddd	4.2, 4.2, 9.0	1
-OH	3.11	bs		1
5 éq ou 15 éq'	2.39	dd	2.4, 13.5	1
5 éq ou 15 éq'	2.32	dd	2.4, 13.2	1
21	2.13	s		3
5 ax	2.13	bt	11.1	1
15 ax	2.00	bt	10.8	1
10b	1.95	bt	4.5	1
2, 3, 17, 18, 10a	1.58 à 1.23	m		9
1 ou 19	0.90	t	7.2	3
1 ou 19	0.89	t	7.2	3

Chapitre 5 : partie expérimentale

Dia 2 ou 1

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
14b	5.06	d	2.1	1
8	4.98	d	10.2	1
14a	4.82	d	2.1	1
7b	4.80	s		1
7a	4.69	s		1
12	3.73	d	9.6	1
9	3.50	dt	2.4, 9.9	1
4, 16 et 11	3.39 à 3.16	m		3
5 éq ou 15 éq'	2.38	dd	2.1, 10.8	1
5 éq ou 15 éq'	2.34	dd	1.8, 10.5	1
21	2.14	s		3
5 ax	2.14	bt	7.5	1
15 ax	2.02	bt	15.9	1
10b	1.97	ddd	4.8, 10.2, 15	1
10a	1.84	ddd	2.4, 7.2, 9.6	1
2, 3, 17, 18	1.58 à 1.19	m		8
1 ou 19	0.89	t	5.7	3
1 ou 19	0.85	t	6.6	3

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

Dia 1 ou 2

N°	δ (ppm)
20	168.80
13	146.51
6	142.27
7 ou 14	106.38
7 ou 14	105.23
12 ou 4 ou 8 ou 16	79.60
12 ou 4 ou 8 ou 16	78.61
12 ou 4 ou 8 ou 16	78.49
12 ou 4 ou 8 ou 16	76.88
9 ou 11	73.15
9 ou 11	72.52
5 ou 15	41.21
5 ou 15	40.58
3 ou 17	37.85
3 ou 17	37.66
10	35.21
21	20.78
2 ou 18	18.85
2 ou 18	18.70
1 et 19	14.05

M.S. (APCI) m/z :

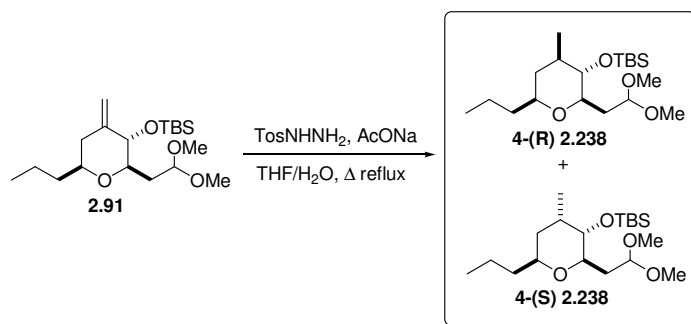
367.0 ($[\text{MH}]^+$, 5), 361.1 (20), 350.0 (16), 349.0 ($[\text{MH}]^+ - \text{H}_2\text{O}$, 15), 323.0 (13).

I.R. (cm^{-1}) :

3423 (F, -OH), 2956 (F), 2929 (F), 2871 (F), 2848 (F), 1747 (C=O, F), 1654 (m), 1458 (m), 1431 (m), 1373 (F), 1232 (F), 1124 (F), 1083 (F), 1056 (F), 896 (F), 842 (f), 802 (f).

Chapitre 5 : partie expérimentale

((2R,3S,6S)-tétrahydro-2-(2,2-diméthoxyéthyl)-4-méthyl-6-propyl-2H-pyran-3-yloxy)(tert-butyl)diméthylsilane (2.238)



Dans un tricol de 50 ml muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, le tétrahydropyranne **2.91** (0.1 g, 0.278 mmol, 1 éq) et la tosylhydrazine (0.623 g, 3.34 mmol, 12 éq) sont dissous dans un mélange THF (3ml)/H₂O (3ml). Le milieu réactionnel est porté à reflux et une solution d'acétate de sodium (0.274 g, 3.34 mmol, 12 éq) dans l'eau (1.5 ml) est additionnée goutte à goutte via l'ampoule à addition. La solution est chauffée au reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le milieu est dilué au dichlorométhane (20 ml) et traité par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est séparée et extraite au dichlorométhane (2 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées et lavées par une solution de NaOH 2 N (20 ml). La phase organique est séparée, séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 20 : AE 1) pour fournir un mélange 20 : 80 des tétrahydropyrannes **4-(R)2.238** et **4-(S)2.238**.

Rendement 86%

Excès diastéréoisomérique : 60% (diastéréoisomères non séparables)

Chapitre 5 : Partie expérimentale

	Aspect physique : huile jaunâtre Formule brute, C₁₉H₄₀O₄Si Masse molaire : 360.60 g/mol

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)

Dia 1

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
14	4.64	dd	2.8, 9.5	1
4	3.55 à 3.45	m		1
8	3.42	dd	2.0, 5.6	1
15 b	3.40	s		3
15 a	3.31	s		3
12	3.27 à 3.35	m		1
5 ax, 5 éq	2.23 à 1.90	m		2
13a	1.71 à 1.82	m		1
2, 3, 6, 13b	1.59 à 1.2	m		6
7	1.04	d	7.1	3
1	0.98 à 0.87	m		3
11	0.88	s		9
9b	0.04	s		3
9a	0.01	s		3

Chapitre 5 : partie expérimentale

Dia 2

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
14	4.64	dd	2.8, 9.5	1
4	3.55 à 3.45	m		1
8	3.42	dd	2.0, 5.6	1
15 b	3.40	s		3
15a	3.31	s		3
12	3.31	m		1
5ax et 5 éq	2.23 à 1.9	m		2
13a	1.75	m		1
2, 3, 6 et 13b	1.59-1.2	m		6
7	0.95	d	7.5	3
1	0.98-0.87	m		3
11	0.91	s		9
9b	0.10	s		3
9a	0.06	s		3

M.S. (CI) m/z :

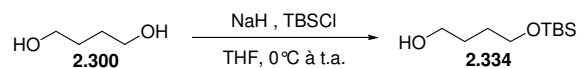
361.1 ($[\text{MH}]^+$, 15), 329.1 ($[\text{MH}]^+ - \text{MeOH}$, 55), 297.1 (40), 283.1 (20), 271.0 (100), 197.0 (25), 165.0 (16), 72.9 (14)

I.R. (cm^{-1}) :

2958 (F), 2931 (F), 2858 (F), 1463(m), 1254 (F), 1095 (F), 837 (m), 773 (m)

A.E. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ calculé : C = 63.29 % ; H= 11.18 % ; trouvé : C = 63.21 % ; H= 10.87 %

4-(tert-butyl)diméthylsilanyloxy-butan-1-ol (2.334)

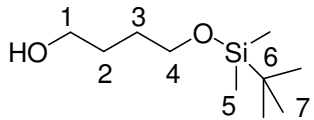


Dans un bicol de 250 ml, le butanediol (10 g, 0.110 mol, 1 éq) est dissous dans 122 ml de THF. La solution est ensuite refroidie à 0

Chapitre 5 : Partie expérimentale

°C et le NaH (4.43 g, 0.11 mol, 1 éq) est ajouté en plusieurs portions à la solution. Le milieu réactionnel est remonté lentement à température ambiante et agité pendant 45 min. Le TBSCl (16.55 g, 0.11 mol, 1 éq) dissous dans du THF (50 ml) est ensuite additionné à la solution goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h. La solution est neutralisée par l'ajout de 50 ml d'eau. La phase aqueuse est séparée et extraite par de l'éther (3x 100 ml). Toutes les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement avec une solution saturée de NaHCO₃ (100 ml) et une solution saturée de NaCl (100 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit ne nécessite aucune purification.

Rendement : quantitatif

	Aspect physique : huile incolore Formule brute : C ₁₀ H ₂₄ O ₂ Si Masse molaire : 204.38 g/mol

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
1 ou 4	3.65	t	6.66	2
1 ou 4	3.62	t	5.95	2
-OH	2.58	bs		1
2 et 3	1.59 à 1.66	m		4
7	0.89	s		9
5	-0.18	s		6

Chapitre 5 : partie expérimentale

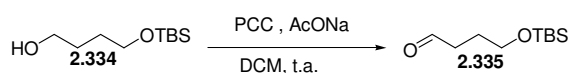
M.S. (EI) m/z :

187.1 ($M^{\bullet+}-OH^{\bullet}$, 10), 147.0 ($M^{\bullet+}-tBu^{\bullet}$, 30), 104.9 (65), 147.0 (100), 75.0 (100), 73.0 ($M^{\bullet+}-TBSO^{\bullet}$, 30)

I.R. (cm^{-1}) :

3338 (m), 2950 (F, C-H), 2927 (F), 2856 (F), 2885 (F, C-H), 1463 (m), 1386 (m), 1255 (F), 1066 (F), 775 (f).

4-(tert-butyl)diméthylsilanyloxy-butan-1-al (2.335)



Dans un bicol de 250 ml, le PCC (31.64 g, 0.146 mol, 6 éq) et l'acétate de sodium (12.04 g, 0.146 mol, 6 éq) sont dissous dans 150 ml de dichlorométhane. L'alcool **2.334** (5 g, 0.024 mol, 1 éq) est ajouté goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est laissé agiter pendant 18h à température ambiante. La solution est ensuite filtrée sur silice et le filtre est rincé avec de l'éther (3 x 50 ml). Le solvant est évaporé sous pression réduite et l'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 40 : AE 1).

Rendement : 32%

	Aspect physique : huile incolore Formule brute : C₁₀H₂₂O₂Si Masse molaire : 202.37 g/mol

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
1	9.76	s		1
4	3.62	t	5.95	2
2	2.58	bt	5.95	1
3	1.83	tt	6.7, 13.0	4
7	0.86	s		9
5	0.01	s		6

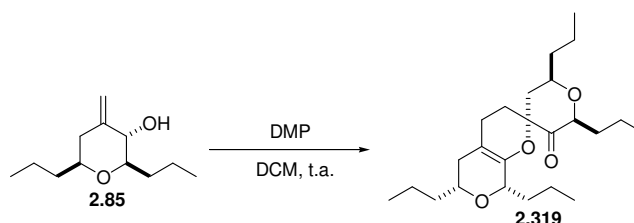
M.S. (EI) m/z :

202.9 ($\text{M}^{\bullet+}$, 4), 145.0 ($\text{M}^{\bullet+}$ - $t\text{Bu}^{\bullet}$, 84), 146.3 (15), 75.0 (100), 73.0 ($\text{M}^{\bullet+}$ -TBSO $^{\bullet}$, 15), 58.8 (15).

I.R. (cm^{-1}) :

2954 (F, C-H), 2929 (F), 2858 (F), 2885 (F, C-H), 1720 (F, C=O), 1471 (m), 1388 (m), 1255 (F), 1101 (F), 777 (F), 746 (F), 705 (F).

Synthèse du tricycle 2.319

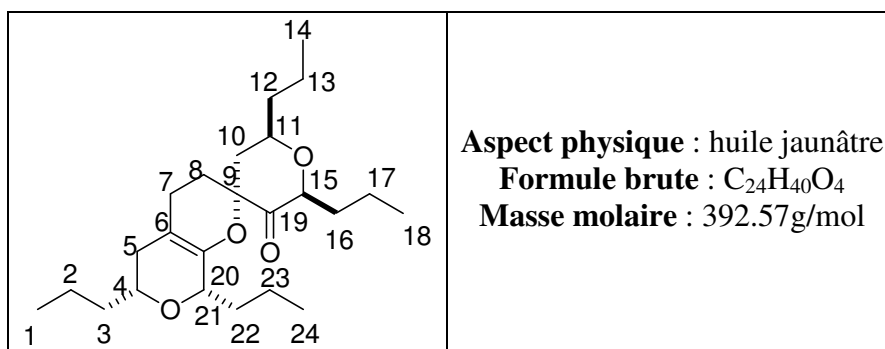


Dans un bicol de 25 ml, le tétrahydropyranne **2.85** (67.1 mg, 0.337 mmol, 1 éq) est dissous dans 10 ml de dichlorométhane. Le réactif de Dess-Martin (0.157 g, 0.37 mmol, 1.1 éq) est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h à température ambiante. La solution est alors neutralisée par une solution saturée de NaHCO_3 (5 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression

Chapitre 5 : partie expérimentale

réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 40 : AE 1).

Rendement : 27%



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
11	4.11	dd	5.05, 7.95	1
15	3.96 à 4.06	m		1
21	3.90 à 3.96	m		1
4	3.36 à 3.40	m		1
5 ou 10 éq	2.16	dd	2.0, 14.0	1
5 ou 10 éq	2.13	dd	3.0, 7.0	1
5 ou 10 ax	2.06	bt	9.0	1
5 ou 10 ax	1.92	bt	11.5	1
7 et 8	1.84 à 1.64	m		4
2, 3, 12, 13, 16, 17, 22, 23	1.60 à 1.28	m		16
1, 14, 18, 24	0.90	m		12

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
19	206.07
20	144.88
6	103.74
15	77.71
9	77.49
4 ou 21 ou 11	74.22
4 ou 21 ou 11	73.19
4 ou 21 ou 11	72.57
10	47.01
3 ou 12 ou 22	37.74
3 ou 12 ou 22	37.29
3 ou 12 ou 22	34.69
5	34.51
16	30.85
8	27.53
7	22.19
2 ou 13 ou 17 ou 23	19.08
2 ou 13 ou 17 ou 23	18.88
2 ou 13 ou 17 ou 23	18.63
2 ou 13 ou 17 ou 23	18.30
1 ou 14 ou 18 ou 24	14.19
1 ou 14 ou 18 ou 24	14.09
1 ou 14 ou 18 ou 24	13.99
1 ou 14 ou 18 ou 24	13.96

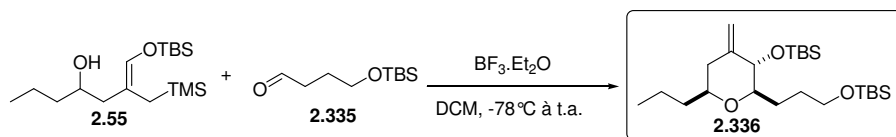
M.S. (EI) m/z :

392.2 ($\text{M}^{\bullet+}$, 100), 390.3 (25), 349.3 (15), 247.9 (75), 231.0 (26), 198.0 (22), 167.1 (23), 97.0 (31), 70.7 (50), 55.0 (35).

I.R. (cm^{-1}) :

3053 (F), 2960 (F), 2933 (F), 2873 (F, C-H), 1731 (F, C=O), 1434 (m), 1255 (F), 896 (m), 744 (F), 723 (F), 703 (F).

Synthèse du tétrahydropyranne 2.336



Dans un bicol de 50 ml, l'adduit ène **2.55** (0.815 g, 2.47 mmol, 1 éq) et l'aldéhyde **2.335** (0.5 g, 2.47 mmol, 1 éq) sont dissous dans 24 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C et le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.34 ml, 2.71 mmol, 1.1 éq) est additionné goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à cette température, pour être ensuite remonté lentement à température ambiante. La solution est agitée pendant 2 h puis neutralisée avec une solution de NaHCO_3 (10 ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 30 : AE 1)

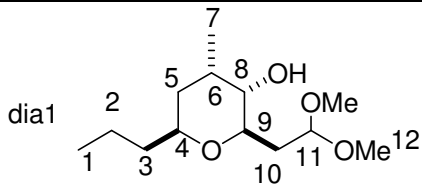
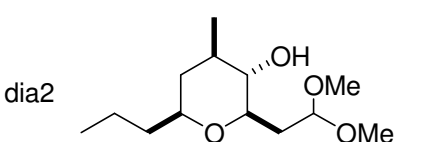
Rendement : 36%

	Aspect physique : huile jaunâtre Formule brute : $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2$ Masse molaire : 442.82g/mol

Chapitre 5 : partie expérimentale

8 ml de THF. La solution est refroidie à 0°C et le TBAF (0.91 ml, 0.915 mmol, 1.1 éq) est additionné goutte à goutte à la solution. Après addition, le milieu réactionnel est remonté lentement à température ambiante et agité pendant 2h. La solution est diluée avec de l'éther (5 ml) et lavée successivement avec de l'eau (5 ml) et une solution saturée de NaCl (5 ml). Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites avec de l'éther (3 x 10 ml). Toutes les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 1 : AE 1).

Rendement : 90% (diastéréoisomères non séparables)

dia1  dia2 	Aspect physique : huile jaunâtre Formule brute : C₁₃H₂₆O₄ Masse molaire : 246.34 g/mol

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)

Dia 1

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
11	4.63	dd	3.9, 7.5	1
8 et 9	3.55 à 3.40	m		2
12b	3.35	s		3
12a	3.34	s		3
4	3.25 à 3.32	m		1
5 éq et 5ax	2.23 à 2.45	m		2
6	2.15 à 2.30	m		1
10a	2.08	ddd	3.2, 7.5, 14.7	1
2, 3, et 10b	1.59 à 1.20	m		5
7	1.05	d	7.1	3
1	0.89	t	6.3	3

Dia 2

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
11	4.63	dd	3.9, 7.5	1
8 et 9	3.55 à 3.40	m		2
12b	3.35	s		3
12a	3.34	s		3
4	3.25 à 3.32	m		1
5 éq et 5 ax	2.23 à 2.45	m		2
6	2.15 à 2.30	m		1
10a	2.08	ddd	3.2, 7.5, 14.7	1
2, 3, et 10b	1.59 à 1.20	m		5
7	1.04	d	6.4	3
1	0.89	t	6.3	3

Chapitre 5 : partie expérimentale

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)

Dial et 2

N°	δ (ppm)
11	102.09
8	72.7
9	71.76
4	71.04
12b	53.096
12a	52.94
5	38.21
3	37.98
10	36.58
6	32.0
2	19.03
7	14.0
1	11.61

M.S. (CI) m/z :

246.9 ($[\text{MH}]^+$, 2), 229.2 ($[\text{MH}]^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2), 215.2 ($[\text{MH}]^+ - \text{MeOH}$, 95), 183.2 (60), 171.2 ($[\text{MH}]^+ - (\text{MeO})_2\text{CH}_2$, 13), 157.2 ($[\text{MH}]^+ - (\text{MeO})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 100), 75.0 ($(\text{MeO})_2\text{CH}^+$, 10).

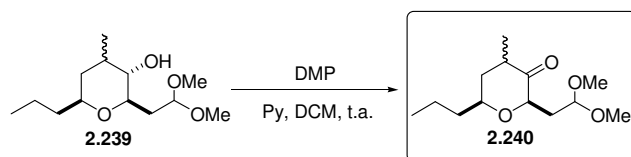
I.R. (cm^{-1}) :

3450 (F, -OH), 2956 (F), 29251 (F), 2873 (F), 2850 (F), 1463 (m), 1380 (f), 1119 (f), 1124 (F), 1103 (F), 1056 (F), 914 (m).

H.R.M.S. (ES+) pour $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ calculé : 269.1729 ; trouvé : 269.1732.

Chapitre 5 : Partie expérimentale

(2R,6S)-dihydro-2-(2,2-diméthoxyéthyl)-4-méthyl-6-propyl-2H-pyran-3(4H)-one (2.240)



Dans un bicol de 25 ml, le tétrahydropyranne **2.239** (69.2 mg, 0.28 mmol, 1 éq) est dissous dans 3 ml de dichlorométhane. Le réactif de Dess-Martin (0.131 g, 0.31 mmol, 1.1 éq) est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h à température ambiante. La solution est diluée avec 7ml de dichlorométhane et ensuite neutralisée par une solution saturée de NaHCO_3 (5 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 15 : AE 1).

Rendement : 72 % (diastéréoisomères non séparables)

	Aspect physique : huile jaunâtre Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4$ Masse molaire : 244.33 g/mol

Chapitre 5 : partie expérimentale

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

Dia 1

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
11	4.57	dd	3.9, 7.8	1
9	3.89	dd	3.5, 8.7	1
4	3.70 à 3.85	m		1
12b	3.31	s		3
12a	3.29	s		3
6	2.52	qt	6.3, 12.7	1
5 éq, 5ax et 10a	2.22 à 1.9	m		3
2,3, et 10b	1.60 à 1.30	m		5
7	1.05	d	6.4	3
1	0.91	t	6.9	3

Dia 2

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
11	4.63	t	5.2	1
9	3.89	dd	3.5, 8.7	1
4	3.79	m		1
12b	3.30	s		3
12a	3.25	s		3
6	2.75	m		1
5 éq et 5ax et 10a	2.22 à 1.90	m		3
2,3 et 10b	1.60 à 1.30	m		5
7	1.06	d	6.4	3
1	0.91	t	6.9	3

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)

Dia1

N°	δ (ppm)
8	208.77
11	102.2
9	79.07
4	77.06
12b	53.71
12a	52.06
6	42.95
5	42.92
3	37.77
10	32.9
2	19.47
7	14.78
1	14.36

Dia 2

N°	δ (ppm)
8	215.32
11	101.47
9	79.1
4	73.55
12b	53.25
12a	52.88
5	39.05
6	38.244
3	37.34
10	34.51
2	19.20
7	14.87
1	14.36

Chapitre 5 : partie expérimentale

M.S. (CI) m/z :

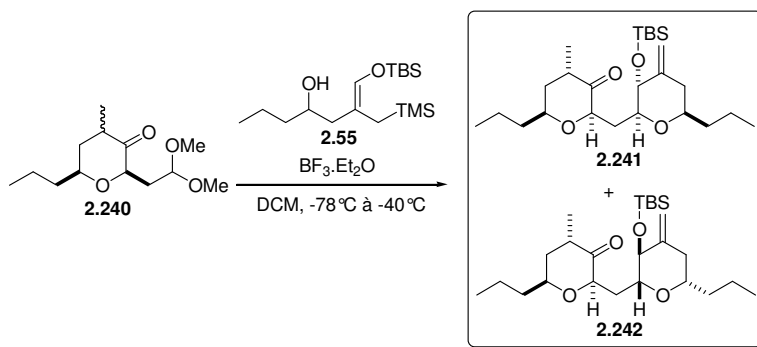
245.2 ($[MH]^+$, 14), 213.2 ($[MH]^+ - MeOH$, 48), 143.2 (100), 125.2 (20), 103.1 (25), 97.2 (26), 89.0 ($(MeO)_2CH_2CH_2^+$, 5), 75.0 ($(MeO)_2CH^+$, 20).

I.R. (cm^{-1}) :

2958 (F), 2931 (F), 2871 (F), 2833 (F), 1724 (F, C=O), 1458 (m), 1375 (f), 1191 (f), 1124 (F), 1099 (F), 1054 (F), 966 (m), 800 (m), 736 (m).

H.R.M.S.(ES+) pour $C_{13}H_{24}O_4Na$ calculé : 267.1572 ; trouvé : 267.1579.

Synthèse des bispyrannes **2.241** et **2.242**



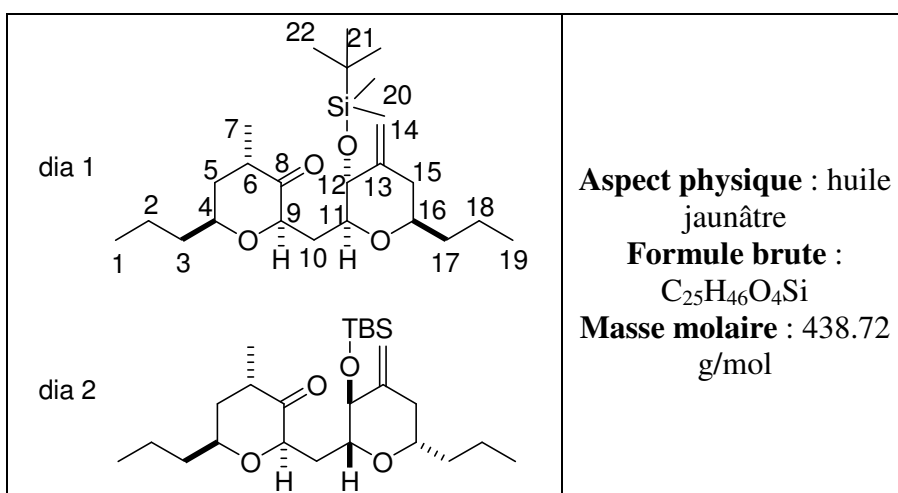
Dans un bicol de 25 ml, le tétrahydropyranne **2.240** (45 mg, 0.184 mmol, 1 éq) et l'adduit éne **2.55** (60 mg, 0.184 mmol, 1 éq) sont dissous dans 2 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est refroidi à $-78^\circ C$ et le $BF_3 \cdot Et_2O$ (26 μl , 0.202 mmol, 1,1 éq) est additionné goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant une heure à cette température, puis remonté à $-40^\circ C$ progressivement dans un cryostat. La solution est laissée sous agitation pendant 2 h à cette température puis diluée avec 5 ml de dichlorométhane et neutralisée avec une solution de $NaHCO_3$ (3 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite au dichlorométhane (3 x 5ml). Les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées sur

Chapitre 5 : Partie expérimentale

MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 50 : AE 1).

Rendement : 40%

Excès diastéréoisomérique : 0% (2 diastéréoisomères séparables)



Chapitre 5 : partie expérimentale

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

Dia 1 ou 2

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
14a	5.01	d	1.5	1
14b	4.79	d	2.0	1
9	4.06	t	6.0	1
4	3.75 à 3.85	m		1
12	3.77	d	9.0	1
11 et 16	3.26 à 3.20	m		2
6	2.54	sextuplet	6.5	1
10b	2.49	ddd	1.5, 7.0, 14	1
15 éq	2.34	dd	2.0, 13.0	1
5 éq	2.17	ddd	1.8, 6.5, 13.5	1
15 ax	2.03	bt	12.0	1
2, 3, 5 ax, 10a, 17, 18	1.67 à 1.20	m		10
7	1.10	d	6.5	3
22	0.97	s		9
1 et 19	0.97 à 0.9	m		6
20a	0.09	s		3
20b	0.03	s		3

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

Dia 2 ou 1

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
14a	5.01	d	1.4	1
14b	4.78	d	1.8	1
9	4.07	dd	1.9, 11	1
4	3.72 .3.80	m		1
12	3.72	d	8.9	1
11 et 16	3.31 à 3.20	m		2
6	2.54	sextuplet	6.4	1
15 éq	2.35	dd	2.2, 13.2	1
5éq	2.13	ddd	2.1, 6.3, 13.1	1
15ax et 10b	2.02	m		2
2, 3, 17, 18, 10a et 5ax	1.67 à 1.20	m		10
7	1.07	d	6.5	3
22	0.93	s		9
1 et 19	0.94 à 0.89	m		6
20a	0.06	s		3
20b	0.00	s		3

Chapitre 5 : partie expérimentale

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)

Dia 1 ou 2

N°	δ (ppm)
8	209.07
13	147.50
14	106.08
11	80.34
9	79.54
16	78.45
4	77.00
12	75.19
5	42.72
6	42.70
15	41.51
3 ou 17	37.85
3 ou 17	37.52
10	32.51
22	25.87
2 ou 18	19.11
2 ou 18	18.93
21	18.18
7	14.42
1 ou 19	14.07
1 ou 19	14.00
20a	-4.37
20b	-4.61

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

Dia 2 ou 1

N°	δ (ppm)
8	209.72
13	147.64
14	106.03
11	78.41
9	78.37
16	77.87
4	76.73
12	75.29
5	42.92
6	42.65
15	41.82
3 ou 17	37.9
3 ou 17	37.4
10	32.4
2 ou 18	19.11
22	25.9
2 ou 18	19.17
21	18.23
7	14.37
1 et 19	13.97
20a	-4.49
20b	-4.67

M.S. (APCI) m/z :

439.0 ($[\text{MH}]^+$, 15), 379.2 (13), 308.2 (32), 307.3 (100), 289.2 (12).

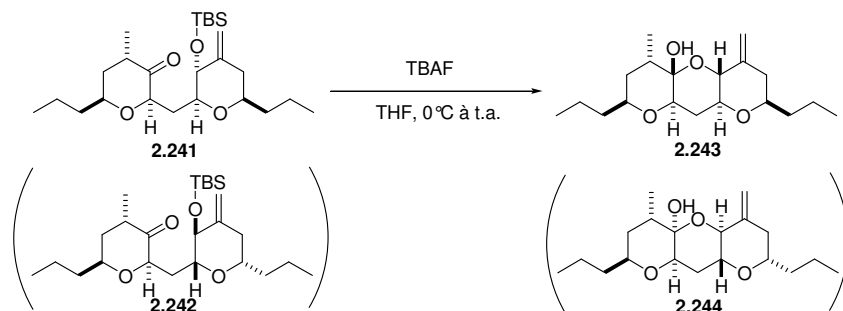
I.R. (cm^{-1}) :

2956 (F), 2927 (F), 2856 (m), 1726 (C=O, F), 1656 (f), 1463 (m), 1361 (m), 1251 (F), 1122 (F), 1091 (F), 896 (F), 837 (F), 777 (F), 675 (f).

H.R.M.S. (ES+) pour $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{NaSi}$ calculé : 461.3063 ; trouvé : 461.3065

Chapitre 5 : partie expérimentale

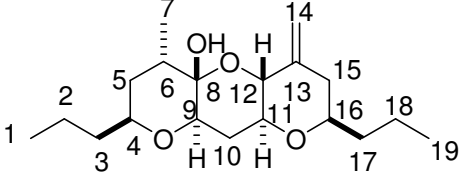
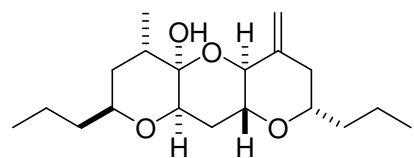
Synthèse des tricycles 2.243 et 2.244



Dans un bicol de 25 ml, le diastéréoisomère **2.241** (ou **2.242**) (0.625 g, 1.445 mmol, 1 éq) est dissous dans 15 ml de THF. La solution est refroidie à 0 °C et le TBAF (2.16 ml, 2.168 mmol, 1.5 éq) est additionné goutte à goutte à la solution. Après addition, le milieu réactionnel agité pendant 18 h à t.a.. La solution est ensuite diluée avec de l'éther (20 ml) et lavée successivement avec de l'eau (10 ml) et une solution saturée de NaCl (10 ml). Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites avec de l'éther (3 x 20 ml). Toutes les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 15 : AE 1).

Rendement : 78%

Chapitre 5 : Partie expérimentale

dia1  dia2 	Aspect physique : huile jaunâtre Formule brute : C₁₉H₃₂O₄ Masse molaire : 324.45 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

Dia 1 ou 2

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
14a	4.96	d	1.7	1
14b	4.75	d	2.1	1
12	4.10	d	9.5	1
16	3.40 à 3.50	m		1
4	3.29 à 3.39	m		1
9	3.20	dd	4.4, 11.9	1
11	3.03	ddd	4.2, .6, 13.7	1
15 éq	2.32	dd	2.4, 12	1
6 et 15 ax	2.00 à 2.10	m		2
5 éq et 10b	1.78 à 1.90	m		2
2, 3, 5 ax, 17, 18, 10a	1.20 à 1.65	m		10
7	0.98	d	6.6	3
1 ou 19	0.88	t	7.0	3
1 ou 19	0.89	t	7.0	3

Chapitre 5 : partie expérimentale

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)

Dia 2 ou 1

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
14a	4.98	d	1.6	1
14b	4.76	s		1
12	4.06	d	9.9	1
9	3.54	t	2.7	1
4, 11 et 16	3.33 à 3.48	m		3
6 et 15 éq	2.35 à 2.40	m		2
10b et 15 ax	1.95 à 2.20	m		2
5 éq	1.67 à 1.90	m		1
2, 3, 5 ax, 10a, 17, 18	1.65 à 1.20	m		10
7	1.03	d	6.4	3
1 et 19	0.90	t	7.1	6

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)

Dia 1 ou 2

N°	δ (ppm)
13	143.71
14	104.69
8	94.29
11	78.86
9	78.42
16	77.69
4	77.49
12	72.44
5	65.84
15	40.88
6	38.51
3 ou 17	37.81
3 ou 17	37.77
10	31.04
2 ou 18	29.68
2 ou 18	18.85
7	15.26
1 ou 19	14.04
1 ou 19	12.61

Chapitre 5 : partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

Dia 2 ou 1

N°	δ (ppm)
13	144.54
14	104.21
8	93.65
11	78.62
9	76.6
16	75.81
4	74.17
12	72.72
5	41.24
6	39.98
15	38.1
3 ou 17	37.8
3 ou 17	36.61
10	31.82
2 ou 18	18.89
2 ou 18	18.71
7	13.62
1 ou 19	14.08
1 ou 19	12.68

M.S. (APCI) m/z :

307.1 ($[\text{MH}]^+ - \text{H}_2\text{O}$, 97), 289.2 (30), 237.1 (20).

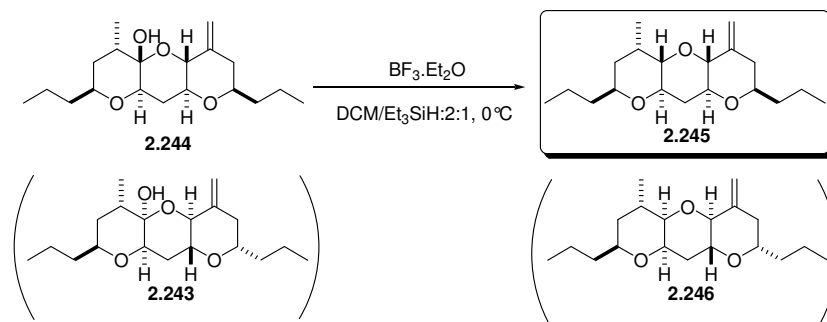
I.R. (cm^{-1}) :

3454 (F, -OH), 2956 (F), 2933(F), 2871 (m), 1658 (f, C=C), 1458 (m), 1379 (m), 1118 (F), 1080 (F), 1022 (m), 962 (m), 896 (m), 844 (f).

H.R.M.S. (ES+) pour $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ calculé : 347.2198 ; **trouvé :** 347.2186

Chapitre 5 : Partie expérimentale

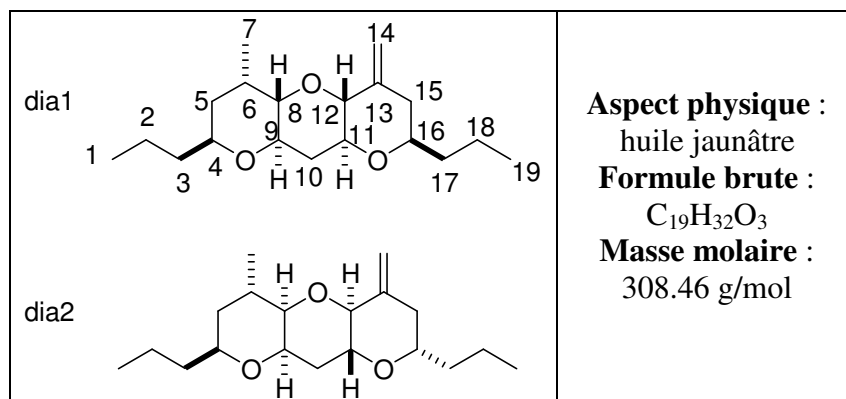
Synthèse des tricycles 2.245 et 2.246



Dans un bicol de 5 ml, le diastéréoisomère **2.244** (ou **2.243**) (25.8 mg, 0.0795 mmol, 1 éq) est dissous dans un mélange de dichlorométhane (0.8 ml) et de triéthylsilane (0.4 ml). La solution est refroidie à 0°C et le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.05 ml, 0.39 mmol, 5 éq) est additionné goutte à goutte à la solution. Après addition, le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 3 h. La solution est ensuite diluée avec du dichlorométhane (5 ml) et neutralisée avec une solution saturée de NaHCO_3 (2 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 ml). Toutes les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 50 : AE 1).

Rendement : 73%

Chapitre 5 : partie expérimentale



RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$)

Dia 1 ou 2

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
14a	4.99	d	1.6	1
14b	4.77	d	1.7	1
12	3.44	d	9.2	1
4 et 16	3.25 à 3.40	m		2
9 et 11	2.93 à 3.13	m		2
8	2.71	t	9.3	1
15 éq	2.33	dd	2.2, 13.7	1
10b	2.28	dt	4.1, 11.3	1
15 ax	2.05	bt	12	1
6	1.60 à 1.75	m		1
10a	1.52 à 1.59	m		1
2, 3, 17, 18	1.20 à 1.45	m		8
5	0.95 à 1.15	m		2
7	1.02	d	6.2	3
1 ou 19	0.88	t	7.0	3
1 ou 19	0.89	t	7.0	3

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

Dia 2 ou 1

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
14a	5.01	d	1.9	1
14b	4.74	d	1.9	1
9	3.53	t	3.0	1
4, 8, 11, 12, 16	3.47 à 3.26	m		5
15 éq	2.32	dd	2.4, 13.6	1
10b	2.18	ddd	3.0, 4.2, 12.9	1
15 ax	2.04	bt	11.5	1
6	1.60 à 1.75	m		1
10a	1.45 à 1.55	m		1
2, 3, 17, 18	1.20 à 1.5	m		8
5	1.02 à 1.06	m		2
7	1.03	d	6.8	3
1 et 19	0.88	m		6

Chapitre 5 : partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

Dia 1 ou 2

N°	δ (ppm)
13	143.79
14	105.16
8 ou 12	83.89
8 ou 12	80.16
16 ou 9	78.74
16 ou 9	77.71
4	77.42
11	76.11
15	40.72
3 ou 17	39.8
3 ou 17	37.86
5	37.85
10	36.42
6	34.99
2 ou 18	18.93
2 ou 18	18.84
7	17.90
1 ou 19	14.11
1 ou 19	14.06

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

Dia 2 ou 1

N°	δ (ppm)
13	144.32
14	104.94
12,8	79.86
12,8	78.46
16,9	77.37
16,9	75.69
4	74.60
11	74.38
15	41.04
3,17	38.27
3,17	38.07
5	36.16
6	34.23
10	34.05
2,18	18.92
2,18	18.66
7	17.83
1,19	14.11
1,19	14.06

M.S. (APCI) m/z :

309.1 ($[\text{MH}]^+$, 100), 291.3 (35), 242.4 (23), 237.3 (21), 153.1 (10).

I.R. (cm^{-1}) :

2956 (F), 2925 (F) 2871 (m), 2852 (F), 1733 (f), 1658 (f, C=C), 1458 (m), 1375 (m), 1259 (F), 1103 (F), 1081 (F), 1062 (F), 1016 (F), 900 (f), 800 (m).

H.R.M.S. (ES+) pour $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ calculé : 331.2249 ; trouvé : 331.2246

Chapitre 5 : partie expérimentale

3-(méthylsélényl)-2-((méthylsélényl)méthyl)propène (3.3)



Dans un monocol de 500 ml, muni d'un bulleur, sont introduits 250 ml de DMF et le NaH (8.04 g, 0.167 mol, 2.1 éq à 50%). La solution est refroidie à 0 °C et le (MeSe)₂ (7,55 ml, 0.079 mol, 1 éq) est alors additionné goutte à goutte. Un dégagement gazeux est observé. Lorsque celui-ci est terminé, la solution est réchauffée à température ambiante. Après environ 3 heures, la solution rouge foncée est refroidie à 0°C et le composé dichloré **3.29** (9,23 ml, 0.079 mol, 1 éq) est additionné goutte à goutte. A la fin de l'addition, la solution est remontée à t.a. et l'agitation est maintenue pendant 2 heures supplémentaires. La solution est alors diluée avec 1 l d'éther diéthylique, puis est lavée par 3 portions de 190 ml de saumure et 2 portions de 150 ml d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Une distillation horizontale à une température de 65°C et à une pression de 0,25 mbar fournit 17,18 g d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 89%

	Aspect physique : huile jaunâtre Formule brute : C ₆ H ₁₂ Se ₂ Masse molaire : 242.08 g/mol R.N. : [188245-07-0]

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
1	4.88	s		2
3	3.34	s		4
4	1.91	s		6

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
2	141.60
1	114.10
3	29.0
4	4.70

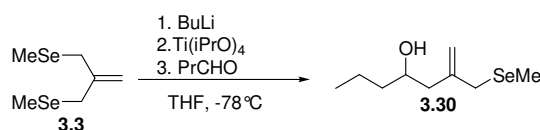
M.S. (EI) m/z :

226.0 ($\text{M}^{\bullet+}-\text{CH}_3^{\bullet}$, 15), 211.0 (46), 148.0 ($\text{M}^{\bullet+}-\text{MeSe}^{\bullet}$).

I.R. (cm^{-1}) :

3074 (C=C-H), 2920 (F, C-H), 1628 (f, C=C).

2-(méthylsélénylméthyl)hept-1-èn-4-ol (3.30)

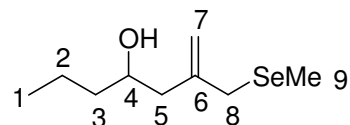


Le séléniure **3.3** (0.5 g, 2.066 mmol, 1 éq) est dissous dans 60 ml de THF et la solution est refroidie à -78°C . Le *n*-buthyllithium (1.29 ml, 2.07 mmol, 1 éq) est additionné goutte à goutte et la solution devient jaune foncée. Le complexe de titane (0.64 ml, 2.016 mmol, 1.05 éq) est alors injecté d'une traite (pour éviter de boucher la seringue) et le mélange vire à l'orange immédiatement. Après 5 minutes, l'aldéhyde (0.149 g, 2.066 mmol, 1 éq) est additionné goutte à goutte (pas sur les parois car il se solidifie) et la solution évolue rapidement vers le jaune pâle. Le mélange réactionnel est alors autorisé à remonter à température ambiante et est maintenu sous agitation pendant 1 heure. La solution est alors diluée avec 300 ml de diéthyléther, lavée avec 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis neutralisée avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 . La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile jaunâtre obtenue est purifiée par colonne de chromatographie flash sur gel de silice (EP

Chapitre 5 : partie expérimentale

100 : Et₂O 2 (100 ml) puis EP 15 :AE 1). 0.261g d'huile incolore sont isolés.

Rendement : 57%

	Aspect physique : huile incolore Formule brute, C ₉ H ₁₈ OSe Masse molaire : 221.2 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
7b	4.93	s		1
7a	4.92	s		1
4	3.75	m		1
8	3.16	s		2
5a	2.48	dd	2.9, 14.2	1
5b	2.13	dd	9.5, 14.2	1
9	1.90	s		3
-OH	1.83	bs		1
2 et 3	1.54 à 1.31	m		4
1	0.93	t	7.0	3

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
7	115.10
6	142.80
5	42.00
4	69.40
3	39.60
2	19.10
1	14.30
8	30.90
9	4.40

M.S. (APCI) m/z :

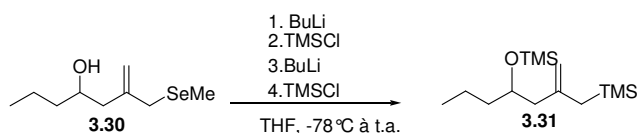
205.1 ($^{80}\text{Se}[\text{MH}]^+ - \text{H}_2\text{O}$, 77), 203.1 ($^{78}\text{Se}[\text{MH}]^+ - \text{H}_2\text{O}$, 27), 201.1 ($^{76}\text{Se}[\text{MH}]^+ - \text{H}_2\text{O}$, 4), 189.10 (55), 187.2 (27), 185.1 (12), 135.1 ($\text{C}_4\text{H}_7^{80}\text{Se}^+$, 100), 133.1 ($\text{C}_4\text{H}_7^{78}\text{Se}^+$, 80), 131.1 ($\text{C}_4\text{H}_7^{76}\text{Se}^+$, 31), 109.2 ($\text{C}_2\text{H}_5^{80}\text{Se}^+$, 82), 107.1 ($\text{C}_2\text{H}_5^{78}\text{Se}^+$, 54), 105.1 ($\text{C}_2\text{H}_5^{76}\text{Se}^+$, 23), 81.05 (36), 79.1 (35), 77.0 (7).

I.R. (cm^{-1}) :

3381 (OH), 3074 (f, C=C-H), 2956 (F, C-H), 2925.8 (F), 2869 (F), 1633 (f, C=C), 1456 (m), 1425 (F), 1122 (m), 1070 (F), 1018 (F), 894 (F), 846 (f), 730 (f).

H.R.M.S. (EI) pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}^{80}\text{Se}$ calculé : 222,052286 ; **trouvé :** 222,052144

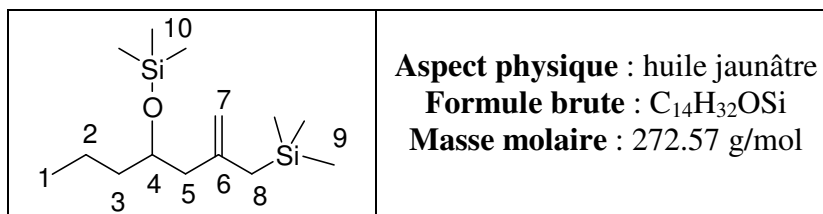
Synthèse de l'allylsilane 3.31



Chapitre 5 : partie expérimentale

Dans un bicol de 250 ml, l'alcool **3.30** (2.083 gr, 9.4 mmol, 1 éq) est dissous dans le THF (100 ml). La solution est refroidie à -78°C et le $n\text{BuLi}$ (5.87 ml, 9.401 mmol, 1 éq) est additionné goutte à goutte à la solution. Après addition le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 10 min et le TMSCl (1.2 ml, 9.401 mmol, 1 éq) est additionné à son tour goutte à goutte. Après addition la température du milieu est remontée à t.a et la solution est agitée pendant 1h. Le milieu réactionnel est alors à nouveau refroidi à -78°C et du $n\text{BuLi}$ (5.87 ml, 9.4 mmol, 1 éq) est additionné goutte à goutte. Après addition le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 10 min et le TMSCl (1.2 ml, 9.401 mmol, 1 éq) est additionné goutte à goutte. Après addition la température du milieu est remontée à t.a et laissé pendant 1 h sous agitation. La solution est neutralisée avec une solution saturée en NaHCO_3 (30 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec de l'éther (3 x 50 ml). Toutes les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 15 : AE 1) pour obtenir 2.223 g du produit final.

Rendement : 87%



Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
7a	4.58	s		1
7b	4.54	s		1
4	3.73	m		1
5a	2.13	dd	6.5, 8.5	1
8a	2.07	d	11.0	1
8a	2.05	d	10.5	1
2, 3 et 5b	1.45 à 1.20	m		5
1	0.87	t	12.0	3
10	0.08	s		9
9	0.00	s		9

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

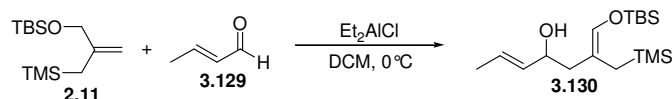
N°	δ (ppm)
6	112.70
7	109.71
4	71.50
5	46.73
3	38.80
8	27.80
2	19.11
1	14.20
10	0.52
9	-1.40

I.R. (cm^{-1}) :

3075 (C=C-H), 2955 (F, C-H), 2922 (F), 1633 (f, C=C), 1456 (m), 1425 (F), 1122 (m), 1070 (F), 1018 (F), 894 (F), 846 (f).

Chapitre 5 : partie expérimentale

Synthèse l'alcool allylique 3.130



Dans un bicol de 1l, l'allylsilane **2.11** (12.27 g, 47.4 mmol, 1 éq) et le crotonaldéhyde (3.32 g, 47.4 mmol, 1 éq) sont dissous dans 570 ml de dichlorométhane. La solution est refroidie à 0°C et le chlorure de diéthylaluminium 1M dans l'hexane (57 ml, 56.9 mmol, 1.2 éq) est additionné goutte à goutte. La solution est agité 1h à cette température pour ensuite être neutralisée par une solution saturée de NaHCO_3 (200 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du dichlorométhane (3 x 250 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 10 : AE 1) pour donner 8.4 g de produit final.

Rendement : 54%

The structure shows the allylic alcohol 3.130 with atoms numbered 1 through 12. The allyl chain is numbered 1-3, the alcohol carbon is 4, the ether oxygen is 7, and the TMS group is numbered 8-12.	Aspect physique : huile incolore Formule brute, $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}_2$ Masse molaire : 328.64 g/mol

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
7	6.09	s		1
2	5.73	dqd	0.9, 6.3, 15.3	1
3	5.66	qdd	1.6, 6.5, 15.3	1
4	4.02 à 4.12	m		1
5b	2.06	ddd	1.3, 4.3, 13.7	1
5a	1.90	dd	9.1, 13.8	1
8b	1.72	d	14.6	1
1	1.70	d	6.4	3
8a	1.26	d	14.6	1
12	0.91	s		9
10	0.10	s		6
9	0.01	s		9

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
7	134.59
3	133.38
2	126.49
6	114.43
4	69.11
5	41.96
12	25.63
11	18.07
1	17.71
8	17.01
9	-0.75
10	-5.36

M.S. (EI) m/z :

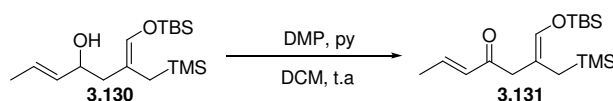
327.2 ($\text{M}^{\bullet+}$, 3), 311.2 (10), 271.3 ($\text{M}^{\bullet+}$ - $t\text{Bu}^{\bullet}$, 20), 217.2 (30), 197.1 ($\text{M}^{\bullet+}$ -TBSO $^{\bullet}$, 50), 115.1 (TBS $^+$, 100), 73.1 (TMS $^+$, 40)

Chapitre 5 : partie expérimentale

I.R. (cm^{-1}) :

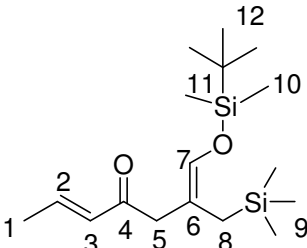
3471 (f, O-H), 2953 (F), 2930(F), 2897 (F), 2858 (f, C-H) , 1472 (f), 1248 (F), 1107 (F), 840 (F), 778 (F)

(1Z,5E)-1-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-2-(triméthylsilyl)méthylhepta-1,5-diène-4-one (3.131)



Dans un bicol de 250 ml, l'adduit ène **3.130** (2.55 g, 7.7 mmol, 1 éq) et la pyridine (2.8 ml, 34.9 mmol, 4.5 éq) sont dissous dans 77 ml de dichlorométhane. Le réactif de Dess-Martin (4.93 g, 11.5 mmol, 1.5 éq) est alors ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est laissé agiter pendant 2h à température ambiante. La solution est neutralisée par une solution saturée en NaHCO_3 (30 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du dichlorométhane (3 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 20 : AE 1).

Rendement : 30%

	Aspect physique : huile incolore Formule brute, $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}_2$ Masse molaire : 326.62 g/mol

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
2	6.89	qd	8.2, 15.3	1
3	6.20	qd	1.3, 15.3	1
7	6.11	s		1
5	2.95	s		2
1	1.86	dd	1.5, 8.6	3
8	1.46	s		2
12	0.91	s		9
10	0.11	s		6
9	0.08	s		9

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
4	198.92
2	142.21
7	135.53
3	130.27
6	112.88
5	56.10
11	25.61
8	18.10
9	18.05
1	17.80
12	-0.70
10	-5.58

M.S. (EI) m/z :

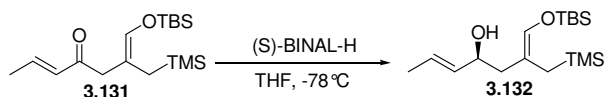
210.0 ($\text{M}^{\bullet+}$ -TBSO $^{\bullet}$, 10), 196.0 (15), 195.0 (80).

I.R. (cm^{-1}) :

2954 (F), 2929 (F), 2858 (f, C-H), 1695 (f), 1668 (m), 1629 (m), 1472 (f), 1247 (F), 1164 (F), 1101 (F), 837 (F), 781 (F).

Chapitre 5 : partie expérimentale

Réduction asymétrique au BINAL-H



Du (S)-BINAL-H, préparé en mélangeant du LiAlH_4 (1M dans le THF, 1.07 ml, 1.07 mmol, 3 éq), de l'*i*PrOH (2 M dans le THF, 0.082 ml, 1.07 mmol, 3 éq) et du (S)-BINOL (0.306 g, 1.07 mmol, 3 éq) dans le THF (1 ml), est additionné goutte à goutte à une solution d'énone (0.117 g, 0.358 mmol, 1 éq) refroidie à -78°C . Le mélange est agité pendant 20 h au bout desquelles du MeOH est additionné (1 ml). Le mélange réactionnel est remonté à température ambiante et est dilué avec de l'éther. La solution est agitée pendant 1 h puis filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP 20 : AE 1) 76 mg d'une huile incolore sont obtenus.

Rendement : 64%

Ee % : 95% (déterminé par ^1H RMN, après dérivatisation au Naproxen®)

	Aspect physique : huile incolore Formule brute, $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}_2$ Masse molaire : 328.65 g/mol

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
7	6.09	s		1
2	5.73	dqd	0.9, 6.3, 15.3	1
3	5.66	qdd	1.6, 6.5, 15.3	1
4	4.02 à 4.12	m		1
5b	2.06	ddd	1.3, 4.3, 13.7	1
5a	1.90	dd	9.1, 13.8	1
8b	1.72	d	14.6	1
1	1.70	d	6.4	3
8a	1.26	d	14.6	1
12	0.91	s		9
10	0.10	s		6
9	0.01	s		9

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
7	134.59
3	133.38
2	126.49
6	114.43
4	69.11
5	41.96
12	25.63
11	18.07
1	17.71
8	17.01
9	-0.75
10	-5.36

M.S. (EI) m/z :

327.2 ($[\text{M}-1]^+$, 3), 311.2 (10), 271.3 ($\text{M}^{\bullet+}-t\text{Bu}^{\bullet}$, 20), 217.2 (30), 197.1 ($\text{M}^{\bullet+}-\text{TBSO}^{\bullet}$, 50), 115.1 (TBS^+ , 100), 73.1 (TMS^+ , 40)

Chapitre 5 : partie expérimentale

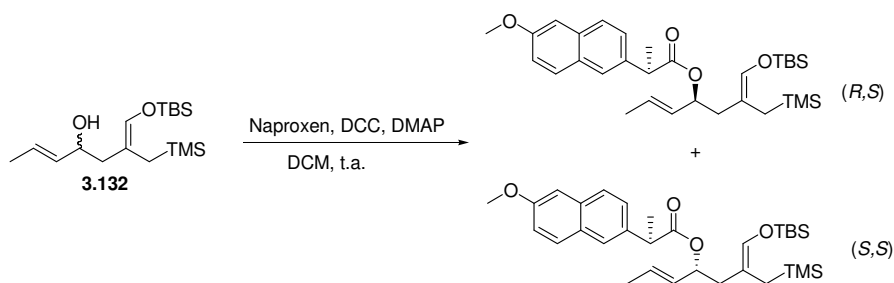
I.R. (cm^{-1}) :

3471 (f, O-H), 2953 (F), 2930 (F), 2897 (F), 2858 (f, C-H), 1472 (f), 1248 (F), 1107 (F), 840 (F), 778 (F)

H.R.M.S. (ES+): pour $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{NaSi}_2$, calculé : 351.2137 ; trouvé : 351.2152

$[\alpha]_{20}^D$: +11 (C=0.1, CHCl_3)

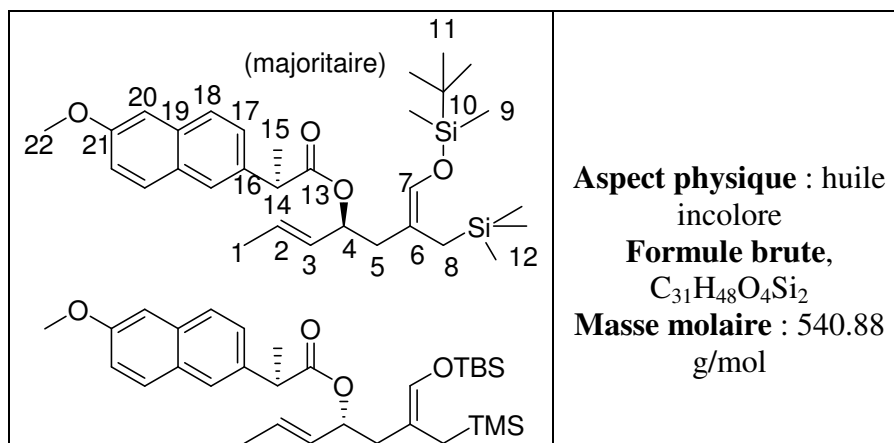
Dérivatisation au Naproxen®



Dans un bicol de 5ml, l'alcool **3.132** (0.020 g, 0.060 mmol, 1 éq) est dissous dans le dichlorométhane (1.5 ml). Le DCC (0.013 g, 0.066 mmol, 1.1 éq), le Naproxen (0.015 g, 0.066 mmol, 1.1 éq) et la DMAP (quantité catalytique) sont additionnés à la solution à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 h à température ambiante. Le solvant est alors évaporé puis l'huile résiduelle est diluée dans l'éther. Le précipité qui se forme est filtré et le solvant est évaporé. L'analyse du brut par ^1H RMN permet de calculer l'excès énantiomérique (proton H7)

Rendement : quantitatif

Chapitre 5 : Partie expérimentale

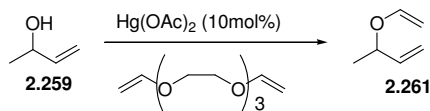


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
17 et 18	7.69	m		3
20	7.43	m		2
7mino	6.12	s		-
7majo	6.01	s		-
2	5.47	m		1
3	5.30	m		1
4	5.11	m		1
22	3.91	s		3
14	3.82	q	7.2	1
5a	2.06	dd	8.2, 14.0	1
5b	2.00	dd	8.2, 14.0	1
1	1.62	d	6.4	3
15	1.52	d	7.2	3
8	1.22	m		2
11	0.92	s		9
9	0.08	s		6
12	0.01	s		9

Chapitre 5 : partie expérimentale

3-(vinylloxy)but-1-ene (2.261)



L'alcool allylique (1.000 g, 13.86 mmol, 1 éq), l'éther vinylique (5.609 g, 27.73 mmol, 2 éq) ainsi que l'acétate de mercure (0.441 g, 1.386 mmol, 0.1 éq) sont placés dans un ballon allongé de 50 ml. Le milieu est fermé hermétiquement avec un bouchon et est ensuite chauffé à 60°C sous agitation pendant 24 h. L'huile résiduelle est alors récupérée et purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (DCM 3 : EP 1). Le produit, extrêmement volatile, est laissé dans l'éluant de colonne en attendant la manipulation suivante.

Rendement :

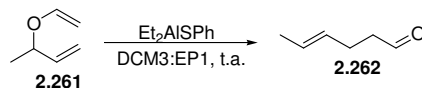
	Aspect physique : huile incolore Formule brute : C₆H₁₀O Masse molaire : 98.14 g/mol R.N. : [3917-16-60]

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
2	6.34	dd	13.8, 6.7	1
5	5.89	ddd	15.3, 6.9, 6.7	1
6a	5.23	dd	15.3, 1.2	1
6b	5.18	dd	6.9, 1.3	1
3	4.30	m		
1a	4.21	dd	13.8, 1.5	
1b	4.05	dd	6.7, 1.3	
4	1.38	d	6.3	

Chapitre 5 : Partie expérimentale

(E)-hex-4-enal (2.262)



Le PhSH (1.696 g, 15.30 mmol, 1.104 éq) est placé dans un monocol de 25 ml et le triéthylaluminium (15.31 ml, 15.31 mmol, 1.105 éq) est additionné goutte à goutte au milieu à température ambiante. La solution est agitée à cette température pendant 30 minutes. Cette solution est elle-même additionnée dans un monocol de 1L contenant le 3-(vinylthio)but-1-ene en solution dans un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole en proportion de 3 pour 1. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures toujours à température ambiante avant d'être neutralisé par une solution de NaHCO_3 (200 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du dichlorométhane (3 x 300ml). Les phases organiques sont récoltées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé à froid (0°C) sous pression réduite. 308 mg d'aldéhyde **2.255** sont ainsi obtenus sans qu'une purification soit nécessaire.

Rendement : 23%

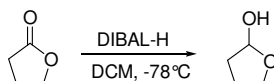
<chem>C=CC=CC=O</chem> 6 4 2 5 3 1	Aspect physique : huile incolore Formule brute : $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ Masse molaire : 98.14 g/mol R.N. : [125166-87-4]

Chapitre 5 : partie expérimentale

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
1	9.92	t	1.8	1
4 et 5	5.50 à 5.70	m		2
2	2.65	m		2
3	2.51	m		2
6	1.80	m		3

Tetrahydrofuran-2-ol



Dans un bicol de 500 ml, la γ -butyrolactone (3.84 ml, 44.59 mmol, 1 éq) est dissoute dans 300 ml de dichlorométhane. Le milieu est alors refroidi à -78°C et le DIBAL-H (36.60 ml, 49.04 mmol, 1.1 éq) est ajouté via un pousse seringue à la solution pendant 90 minutes à cette température. Le milieu réactionnel est agité pendant 4h toujours à -78°C . La solution est ensuite neutralisée par 4ml de méthanol, de la célite et 10gr de glace pour être ensuite filtrée et lavée par 2.5 l de DCM. La phase organique est séparée et séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner 3.79 g de tetrahydrofuran-2-ol ne nécessitant aucune purification.

Rendement : 86%

Chemical structure of tetrahydrofuran-2-ol with carbon atoms numbered 1 to 4. The oxygen atom is at position 1, and the hydroxyl group is at position 2.	Aspect physique : huile incolore Formule brute : $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ Masse molaire : 88.11 g/mol R.N. : [5371-52-8]

Chapitre 5 : Partie expérimentale

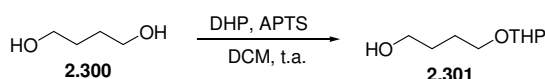
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
1	5.48	bs		1
-OH	4.95	bs		1
2	3.3 à 4.3	m		2
3 et 4	1.5 à 1.2	m		4

I.R. (cm^{-1}) :

3415 (OH, F), 2930 (F, C-H), 1440 (m), 1340 (m), 1190 (F), 975 (m), 865 (f), 840 (m),

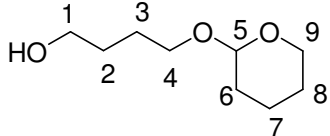
4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butan-1-ol (2.301)



Dans un bicol de 250 ml, le butanediol (3.0 g, 33.2 mmol, 1 éq), le dihydropyranne (2.8 g, 33.2 mmol, 1 éq) et l'acide paratoluènesulfonique (0.633 g, 3.32 mmol, 0.1 éq) sont dissous dans 45 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h pour être ensuite neutralisé par de l'eau (20 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec de l'éther (3 x 30ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est alors purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 1 :AE 1) pour donner 1.687 g de produit final.

Rendement : 30%

Chapitre 5 : partie expérimentale

	Aspect physique : huile incolore Formule brute : C₉H₁₈O₃ Masse molaire : 174.24 g/mol R.N. : [51326-51-3]

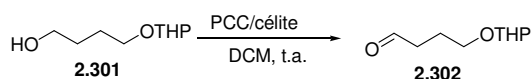
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
5	4.74	s		1
9, 4, 1 et OH	3.76	m		7
2, 3, 6, 7, 8	1.7	m		10

I.R. (cm⁻¹) :

3380 (OH, F), 2960 (F, C-H), 2850 (F), 1442 (m), 1030 (m).

4-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butanal (2.302)



Dans un bicol de 50 ml, le PCC (4.174 g, 19.30 mmol, 2 éq) et 7.8 g de célite sont dissous dans 32 ml de dichlorométhane. L'alcool **2.301** (1.687 g, 9.68 mmol, 1 éq) préalablement dissous dans 8 ml de dichlorométhane est additionné goutte à goutte à la solution qui est ensuite laissée agiter pendant 3 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors dilué avec 80 ml d'éther, filtré sur célite et le filtre lavé à l'éther. La solution est alors concentrée en évaporant une partie du solvant sous pression réduite et ensuite à nouveau filtrée sur silice pour obtenir 1.582 g d'aldéhyde, aucune purification étant nécessaire.

Rendement : 95%

Chapitre 5 : Partie expérimentale

	Aspect physique : huile incolore Formule brute : C₉H₆O₃ Masse molaire : 172.22 g/mol R.N. : [54911-85-2]

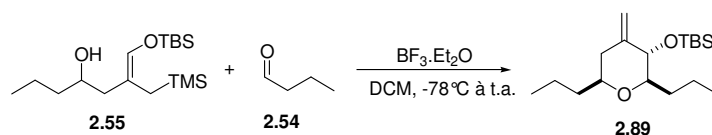
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
1	9.73	t	1.5	1
5	4.53	bs		1
4, 9	3.2 à 4.1	m		4
2	2.5	t	7.5	2
3, 6, 7, 8	1.3 à 2.27	m		8

I.R. (cm⁻¹) :

2800 (f), 2720 (f), 1730 (F, C=O), 1035 (m), 1020 (m).

((2R,3S,6S)-tetrahydro-4-méthylène-2,6-dipropyl-2H-pyran-3-yloxy)(tert-butyl)diméthylsilane (2.89)

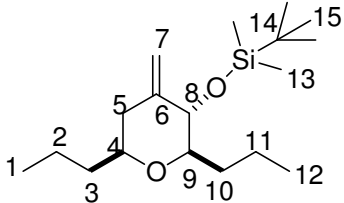


Dans un bicol de 100 ml, l'adduit ène **2.55** (0.900 g, 5.75 mmol, 1 éq) et le butyraldéhyde (0.415 g, 5.75 mmol, 1 éq) sont dissous dans 60 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à -78°C et le BF₃.Et₂O (0.72 ml, 5.75 mmol, 1 éq) est additionné goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant une heure, puis remonté à température ambiante. La solution y est encore laissée sous agitation pendant 1h

Chapitre 5 : partie expérimentale

puis neutralisée avec une solution de NaHCO_3 (20 ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 30 ml). Les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 60 : AE 1) pour donner 0.880 g de produit final.

Rendement : 49%

	Aspect physique : huile jaunâtre Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$ Masse molaire : 312.56 g/mol

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
7a	4.93	s		1
7b	4.73	s		1
8	3.85	d	8.9	1
4	3.10 à 3.23	m		1
9	2.81	td	2.2, 9.0	1
5 éq	2.26	dd	1.9, 12.8	1
5 ax	1.91	t	12.8	1
10, 11, 2, 3	1.30 à 1.66	m		8
15	0.92	s		9
1 et 12	0.88 à 0.92	m		6
13a	0.05	s		3
13b	0.00	s		3

Chapitre 5 : Partie expérimentale

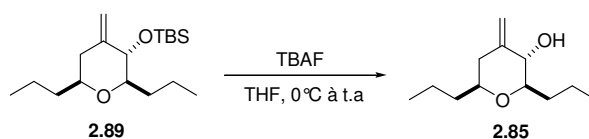
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
6	148.94
7	105.77
4 ou 9 ou 8	87.26
4 ou 9 ou 8	78.47
4 ou 9 ou 8	71.25
5	41.85
10 ou 3	37.97
10 ou 3	37.5
15	26.02
2 ou 11	18.9
2 ou 11	18.76
14	18.26
1 ou 12	14.04
1 ou 12	13.96
13a	-4.07
13b	-4.90

I.R. (cm^{-1}) :

2925 (F), 2860 (F), 1640 (C=C, f), 1460 (m), 1250 (F), 1120 (F), 835 (m).

(2R,3S,6S)-tetrahydro-2-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylene-6-propyl-2H-pyran-3-ol(2.85)

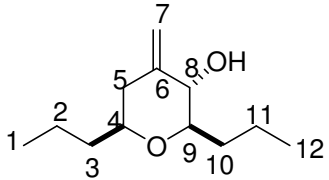


Dans un bicol de 50 ml, le tétrahydropyranne **2.89** (0.880 g, 2.81 mmol, 1 éq) est dissous dans 30 ml de dichlorométhane. La solution est ensuite refroidie à 0°C et le TBAF (3.1 ml, 3.097 mmol, 1.1 éq) est additionné goutte à goutte à cette solution. Après addition

Chapitre 5 : partie expérimentale

le milieu réactionnel est remonté lentement jusqu'à température ambiante et agité pendant 2h. La solution est ensuite diluée avec de l'éther (50 ml) et lavée successivement avec de l'eau (50 ml) et une solution saturée en NaCl (50 ml). Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites avec de l'éther (3 x 100 ml). Toutes les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP 40 : AE 1) pour donner 0.548 g de produit final.

Rendement : 98%

	Aspect physique : huile jaunâtre Formule brute, $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ Masse molaire : 198.3 g/mol R.N. : [153433-68-2]

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplage (Hz)	Int.
7a	4.99	q	2.1	1
7b	4.84	q	1.9	1
8	3.74	d	9.0	1
4	3.21 à 3.31	m		1
9	2.98	td	2.2, 9.0	1
5éq	2.38	dd	2.3, 10.9	1
5ax	1.99 à 2.11	m		1
10, 11, 2, 3	1.30 à 1.66	m		8
1 et 12	0.89 à 0.97	m		6

Chapitre 5 : Partie expérimentale

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

N°	δ (ppm)
6	147.86
7	105.08
4 ou 9 ou 8	82.37
4 ou 9 ou 8	78.1
4 ou 9 ou 8	73.78
5	41.32
10 ou 3	37.89
10 ou 3	34.72
2 ou 11	18.95
2 ou 11	18.79
1 ou 12	14.03
1 ou 12	13.96

M.S. (EI) m/z :

198 ($\text{M}^{\bullet+}$, 26), 181 ($\text{M}^{\bullet+}-\text{OH}^{\bullet}$, 78), 137 (4), 126(69), 109 (33), 97 (96), 71 (100), 55 (84), 43 (89).

I.R. (cm^{-1}) :

3425(OH, F), 2960 (F), 2870 (F), 1660 (C=C, m), 1465 (m), 1090 (F), 895 (m).