



HAL
open science

Synthèse d'analogues de l'acide nonactique Formation d'un macrotétrolide original

Ludovic F. Coutable

► **To cite this version:**

Ludovic F. Coutable. Synthèse d'analogues de l'acide nonactique Formation d'un macrotétrolide original. Autre. Université du Maine, 2007. Français. NNT: . tel-00260647v2

HAL Id: tel-00260647

<https://theses.hal.science/tel-00260647v2>

Submitted on 5 Mar 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université du Maine – U.F.R. de Sciences Exactes et Naturelles

THÈSE

en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DU MAINE

Discipline : Chimie Fine – Chimie Organique

Présentée et soutenue publiquement par

Ludovic COUTABLE

le 12 décembre 2007

Synthèse d'analogues de l'acide nonactique Formation d'un macrotétrolide original

DIRECTEUR DE THÈSE
Professeur C. SALUZZO

JURY

Mme C. GRECK	Professeur, Université de Versailles St-Quentin	<i>Rapporteur</i>
M. P. BELMONT	Chargé de recherche CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1	<i>Rapporteur</i>
M. F. HUET	Professeur, Université du Maine	<i>Président</i>
Mme C. SALUZZO	Professeur, Université du Maine	

Remerciements

Ce travail a été réalisé dans l'Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire (UCO2M, UMR CNRS 6011) de l'Université du Maine sous la direction du Professeur Christine Saluzzo. Je la remercie pour m'avoir accueilli au sein de son équipe, pour sa grande disponibilité et également pour la liberté scientifique dont j'ai pu profiter durant ce travail de recherche.

J'adresse mes sincères remerciements à Mme Christine Greck, Professeur à l'Université de Versailles St Quentin et à M. Philippe Belmont, Chargé de recherche CNRS à l'Université Claude Bernard de Lyon, pour avoir accepté d'examiner ce travail en tant que rapporteurs.

Je tiens également à remercier M. François Huet, Professeur à l'Université du Maine, pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury.

J'exprime toute ma gratitude au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour leur soutien financier.

Je remercie Amélie et ma famille qui m'ont personnellement soutenu et qui se sont intéressés à ce projet de recherche.

Enfin, je tiens à exprimer toute ma sympathie à tous les membres du laboratoire de synthèse organique ainsi qu'au personnel du service RMN.

Abréviations

Composés ou groupes chimiques

AcOEt : acétate d'éthyle
AcOH : acide acétique
Ac : acétate
AIBN : 2,2'-azobisisobutyronitrile
9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn : benzyle
Bu : butyle
Boc : *t*-butoxycarbone
DBNE : *N,N*-dibutylnoréphédrine
DCB : 2,6-dichlorobenzyle
DCC : dicyclohexylcarbodiimide
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone
DEAD : diéthyl azodicarboxylate
DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium
DIC : diisopropylcarbodiimide
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
HMPA : hexaméthylphosphorotriamide
IBX : acide *o*-iodoxybenzoïque
KHMDS : hexaméthylidisilylamidure de potassium
LDA : diisopropylamidure de lithium
m-CPBA : acide *meta*-chloroperbenzoïque
MOM : méthoxyméthyle
MTPA : acide α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétique
Ms : mésyle
NADH : forme réduite du dinucléotide adénine nicotinamide
NMO : oxyde de *N*-méthylmorpholine
PPTS : *para*-toluènesulfonate de pyridinium
i-Pr : isopropyle
Red-Al : hydrure de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium et de sodium
TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TBAHS : hydrogénosulfate de tétra-*n*-butylammonium
TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TCBCl : chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl
TFA : acide trifluoroacétique
Tf : trifluorométhanesulfonyle
THF : tétrahydrofurane
TMEDA : tétraméthyléthylènediamine
TMS : triméthylsilyle
TPAP : perruthénate de tétra-*n*-propylammonium
Ts : tosyle
TsOH : acide *para*-toluènesulfonique

Autres abréviations

°C : degré Celsius
arom. : aromatique
asym. : asymétrique
ax. : axial
cat. : catalytique
CCM : chromatographie sur couche mince
CPG : chromatographie en phase gazeuse
conv. : conversion
d : doublet
DEPT : "distortionless enhancement by polarization transfer"
Eb : température d'ébullition
ee : excès énantiomérique
ed : excès diastéréoisomérique
éq. : équivalent, équation ou équatorial
h : heure
HPLC : chromatographie liquide haute performance
Hz : hertz
IR : infrarouge
J : constante de couplage
M : masse molaire
m : multiplet
min : minute
mol,mmol : mole, millimole
n.d. : non-déterminé
NOE : effet overhauser nucléaire
Nu : nucléophile
P : groupe protecteur
p. : page
ppm : partie par millions
q : quadruplet
rac. : racémique
rdt : rendement
R_f : rapport frontal
RMN : résonance magnétique nucléaire
RX : rayons X
s : singulet
S / C : rapport molaire substrat sur catalyseur
SMHR : spectrométrie de masse haute résolution
T : température
T_f : température de fusion
t : triplet
tps : temps
t.a. : température ambiante
UV : ultraviolet

Sommaire

Introduction générale	1
------------------------------------	---

PARTIE THÉORIQUE

Chapitre 1 : Les macrotétrolides de la famille des nactines	5
--	---

1. Nonactine et analogues naturels.....	5
1.1. Structure.....	5
1.2. Applications des macrotétrolides.....	7
a) Activités biologiques.....	7
b) Les senseurs.....	7
2. Synthèses des acides nonactiques et dérivés.....	8
2.1. Hydrogénation d'un furane 2,5-disubstitué.....	10
2.2. Hydrogénation d'un intermédiaire type Bartlett.....	14
2.3. Cyclisation d'un dérivé de diol 1,4.....	21
2.4. Cyclisation électrophile.....	23
2.5. Cyclisation radicalaire.....	27
2.6. Addition conjuguée intramoléculaire.....	28
2.7. Intermédiaires bi- ou tricycliques.....	30
2.8. Réarrangement Ireland-Claisen.....	33
2.9. Dédoublément de l'acide nonactique racémique.....	35
3. Synthèse de la nonactine et d'un analogue.....	37
3.1. Cyclisation unimoléculaire d'un tétramère linéaire.....	38
3.2. Cyclodimérisation d'un dimère.....	39

Chapitre 2 : Synthèse des analogues de l'acide nonactique	41
--	----

1. Schéma rétrosynthétique détaillé.....	41
2. Accès aux précurseurs β -benzyloxyesters.....	43
2.1. Synthèse des β -cétoesters.....	43
2.2. Synthèse des β -hydroxyesters.....	43
a) Version racémique.....	44
b) Version énantiosélective.....	44
c) Détermination de la configuration absolue du β -hydroxyester 130a	45
2.3. Synthèse des β -benzyloxyesters.....	48
3. Alkylation / réduction d'esters.....	50
3.1. Rappels bibliographiques.....	50
a) Cas général.....	50
b) Cas du magnésien vinylique.....	51
c) Cas d'esters α - et β -oxygénés.....	54

3.2. Alkylation / réduction des esters β -oxygénés	56
a) Préparation du borohydrure de zinc.....	57
b) Réaction d'alkylation / réduction.....	57
c) Détermination de la stéréochimie.....	60
3.3. Conclusion.....	62
4. Réduction diastéréosélective de cétones γ,δ -insaturées.....	63
4.1. Rappels sur la réduction de β -alkoxycétones chirales.....	64
a) Modèles.....	64
b) Etudes RMN.....	65
c) Exemples de réductions de β -alkoxycétones.....	66
4.2. Synthèse de la cétone γ,δ -insaturée 156a	70
a) Synthèse de l'amide de Weinreb.....	70
b) Préparation du dérivé halogéné.....	71
c) Synthèse de la cétone γ,δ -insaturée 156a	72
4.3. Réduction de la β -benzyloxycétone 156a	73
a) Effet de la température.....	74
b) Effet de l'acide de Lewis et du réducteur.....	75
c) <i>Via</i> un intermédiaire de type oxocarbénium.....	77
4.4. Bilan.....	79
5. Alkylation diastéréosélective de β -benzyloxyaldéhydes.....	80
5.1. Rappels bibliographiques.....	80
5.2. Alkylation du β -benzyloxyaldéhyde 200a	82
a) Synthèse de l'aldéhyde 200a	82
b) Préparation du dipenténylzinc.....	83
c) Alkylation diastéréosélective de 200a avec le dipenténylzinc.....	83
d) Changement d'acide de Lewis.....	90
e) Changement de dialkylzinc.....	90
f) Alkylation énantiosélective.....	91
g) Allylation diastéréosélective	95
5.3. Bilan sur l'alkylation diastéréosélective.....	98
6. Synthèse diastéréosélective de tétrahydrofuranes <i>cis</i> -2,5-disubstitués.....	99
6.1. Rappels bibliographiques.....	99
6.2. Halocyclisation des éthers γ,δ -insaturés 219a et 220a	102
a) En présence d'iode.....	102
b) En présence d'iode et d'un sel métallique.....	102
c) Avec des réactifs plus électrophiles.....	103
7. Accès aux analogues de l'acide nonactique.....	106
7.1. Substitution nucléophile.....	106
a) Rappels bibliographiques.....	106
b) Application aux tétrahydrofuranes 225a et 226a	110
7.2. Réduction radicalaire.....	114
a) Rappels bibliographiques.....	114
b) Application au tétrahydrofurane 228a	116
c) Analyse cristallographique.....	117

8. Synthèse du macrotétrolide.....	118
8.1. Aménagements fonctionnels.....	118
8.2. Couplages et macrolactonisation.....	120
9. Phase solide.....	122
9.1. Greffage du β -hydroxyester.....	122
9.2. Synthèse de l'aldéhyde supporté.....	123
Conclusion générale et perspectives.....	125
1. Conclusion générale.....	125
2. Perspectives.....	127

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. Généralités.....	129
2. Accès aux précurseurs β -benzyloxyesters.....	130
2.1. Synthèse des β -cétoesters.....	130
a) Procédure générale pour l'acylation de l'acide de Meldrum.....	130
b) Procédure générale pour l'éthanololyse des composés issus de l'acylation de l'acide de Meldrum.....	131
2.2. Synthèse des β -hydroxyesters.....	133
a) En version racémique : procédure générale.....	133
b) En version énantiosélective.....	133
2.3. Synthèse des β -benzyloxyesters.....	136
a) Préparation du <i>O</i> -benzyl-2,2,2-trichloroacétimidate 137	136
b) Procédure générale pour la réaction de benzylation.....	136
3. Voie 1 : réaction d'alkylation / réduction d'esters.....	139
3.1. Préparation du borohydrure de zinc.....	139
3.2. Procédure générale pour la réaction d'alkylation / réduction d'esters.....	139
a) Avec les β -benzyloxyesters 135a,b	139
b) Avec les β -hydroxyesters 130a,b	144
3.3. Procédure générale pour la formation des acétonides.....	149
a) A partir des diols monobenzylés [147+148]a,b.....	149
b) A partir des diols 150a,b et 151b	150
4. Voie 2 : réduction d'une β -benzyloxykétone.....	153
4.1. Synthèse de la β -benzyloxykétone.....	153
a) Formation de l'amide de Weinreb.....	153
b) Préparation du 1-bromo-pent-3-ène.....	154
c) Synthèse de la kétone γ,δ -insaturée.....	155
4.2. Procédure générale pour la réduction de la β -benzyloxykétone.....	156

5. Voie 3 : alkylation d'un β -benzyloxyaldéhyde.....	158
5.1. Synthèse du β -benzyloxyaldéhyde.....	158
5.2. Préparation du dipenténylzinc.....	159
5.3. Procédure générale pour l'alkylation du β -benzyloxyaldéhyde.....	159
a) Avec le dipenténylzinc.....	159
b) Allylation diastéréosélective.....	161
5.4. Protection de l'alcool allylique.....	163
5.5. Hydroboration.....	164
5.6. Procédure générale pour les réactions d'oxydation et de Wittig.....	166
6. Procédure générale pour les réactions de cyclisation électrophile.....	169
7. Substitution nucléophile	175
7.1. Réaction avec $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$	175
8. Réduction radicalaire.....	176
9. Aménagements fonctionnels.....	178
9.1. Hydrolyse de l'ester d'éthyle.....	178
9.2. Synthèse de l'ester silylé.....	179
9.3. Réaction d'hydrogénolyse.....	180
10. Synthèse du macrotétrolide.....	182
10.1. Estérification dans les conditions de Steglich.....	182
10.2. Déprotection de l'ester silylé.....	183
10.3. Réaction d'hydrogénolyse.....	185
10.4. Estérification dans les conditions de Yamaguchi.....	186
10.5. Déprotection de l'ester silylé.....	187
10.6. Réaction d'hydrogénolyse.....	189
10.7. Réaction de macrolactonisation.....	190
11. Analyse cristallographique.....	192
11.1. Synthèse de l'ester dinitrobenzoïque.....	192
12. Phase solide.....	195
12.1. Greffage des β -hydroxyesters 130a,b	195
12.2. Procédure générale pour le dégreffage.....	195
12.3. Procédure pour la synthèse de l'aldéhyde supporté.....	196
a) Réduction du β -hydroxyester supporté 136a	196
b) Oxydation ménagée.....	196
c) Dosage de groupes aldéhydiques sur une résine.....	197

ANNEXES

Résumé.....	198
Abstract.....	199
Bibliographie.....	200

Introduction générale

Les polycétides forment une importante famille de produits naturels. Ils sont isolés de bactéries, de champignons, de végétaux ou encore d'animaux. Du fait de leur grande diversité structurale, ils présentent de nombreuses activités biologiques. Certains sont commercialisés en tant qu'antibiotiques, antifongiques, insecticides, antitumoraux...

Ils sont classés en trois catégories¹. La première regroupe les lactones cycliques, d'une taille allant de 14 à 40 atomes. La seconde rassemble les polycétides aromatiques, et la troisième est constituée des peptides non-ribosomaux et des polycétides hybrides. Quelques exemples sont présentés dans le schéma 1.

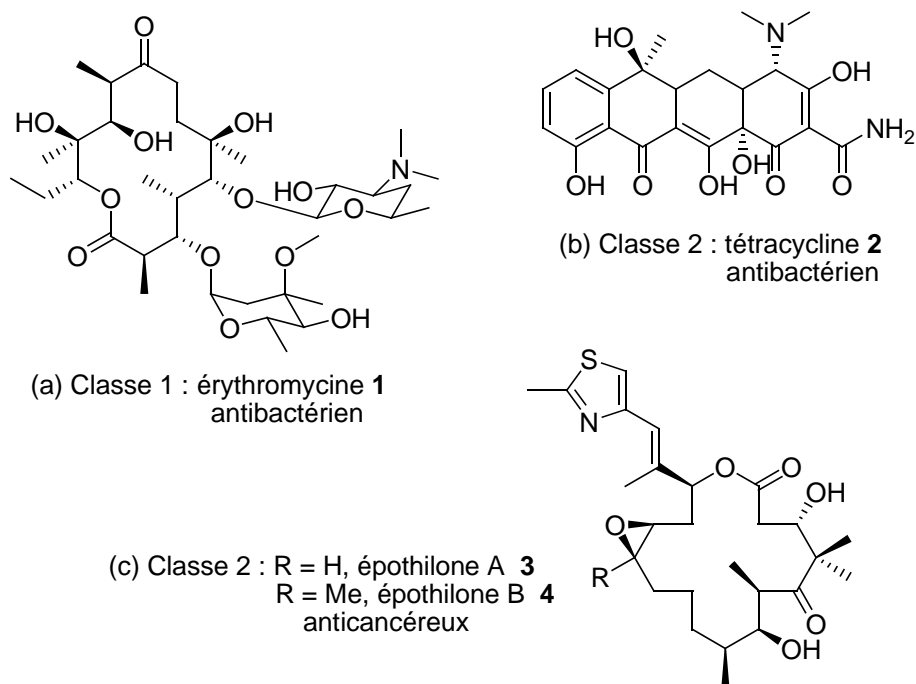


Schéma 1

Parmi la classe 1, se trouvent des molécules de structures voisines, constituées d'une même unité "acide nonactique" **5** (schéma 2). C'est le cas des pamamycines, dont le principal chef de file est la pamamycine-607 **6**, du feigrisolide C **7**, ou encore des nactines, dont le plus simple représentant est la nonactine **8**. Elles sont toutes les trois isolées de variétés de *Streptomyces*. Les

¹ Fahy, E.; Subramaniam, S.; Brown, H. A.; Glass, C. K.; Merrill, A. H.; Murphy, R. C.; Raetz, C. R. H.; Russell, D. W.; Seyama, Y.; Shaw, W.; Shimizu, T.; Spener, F.; van Meer, G.; VanNieuwenhze, M. S.; White, S. H.; Witztum, J. L.; Dennis, E. A. *Journal of Lipid Research* **2005**, *46*, 839.

pamamycines et les nactines possèdent notamment une activité antibactérienne², issue de leur capacité à transporter des ions à travers les membranes biologiques. Le feigrisolide C 7, dont la structure a été révisée³ récemment, présente des activités anti-inflammatoires et anti-prolifératives.

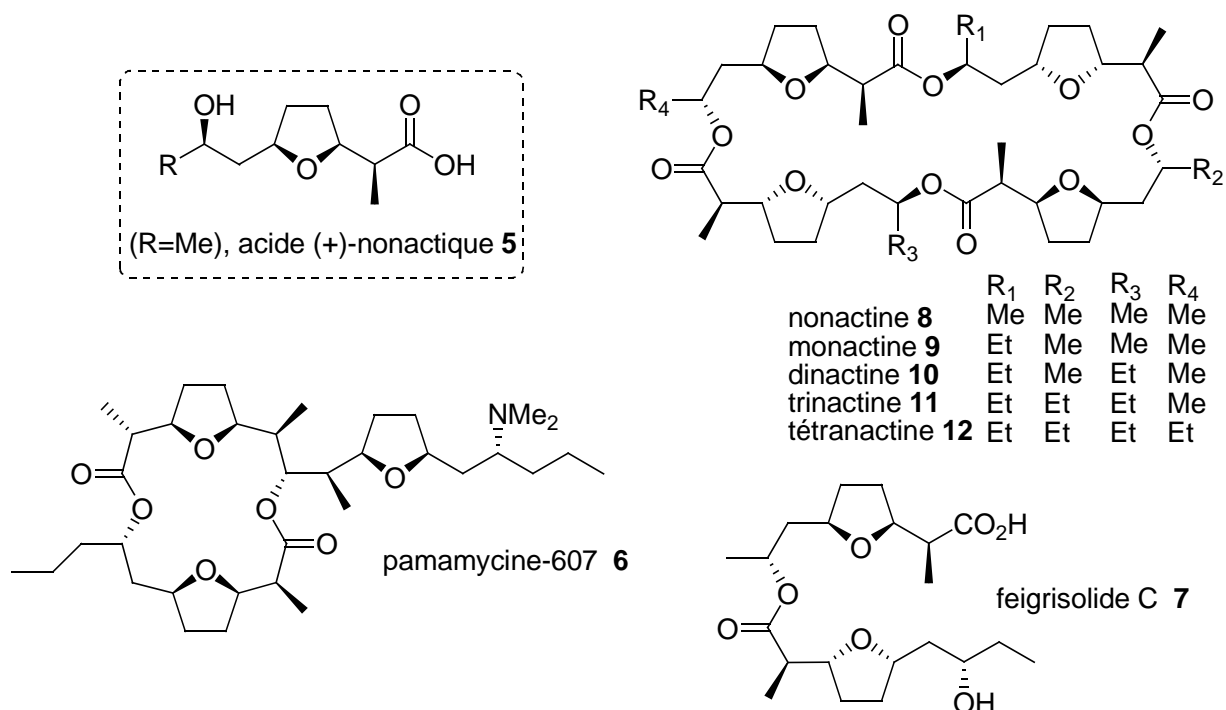


Schéma 2

Concernant la famille des nactines (composés 8 à 12, schéma 2), il a été observé une augmentation de l'activité antibactérienne, notamment vis-à-vis de *Staphylococcus aureus*, entre la nonactine 8 et la tétranactine 12^{2b,4} (tableau 1).

Composé	Concentration minimale inhibitrice vis-à-vis de <i>Staphylococcus aureus</i> (nM)
nonactine 8	1300
monactine 9	110
dinactine 10	65
trinactine 11	51
tétranactine 12	< 0.13

Tableau 1

2 (a) Pogell, B. M. *Cell. Mol. Biol.* **1998**, 44, 461. (b) Žižka, Z. *Folia Microbiol.* **1998**, 43, 7.

3 Kim, W. H.; Jung, J. H.; Lee, E. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8190.

4 Meyers, E.; Pansy, F. E.; Perlman, D.; Smith, D. A.; Weisenbo. *J. Antibiot.* **1965**, 18, 128.

Ces résultats intéressants nous ont conduit à envisager la synthèse d'analogues de la nonactine, en jouant sur la nature des groupes **R** et **R'** (schéma 3).

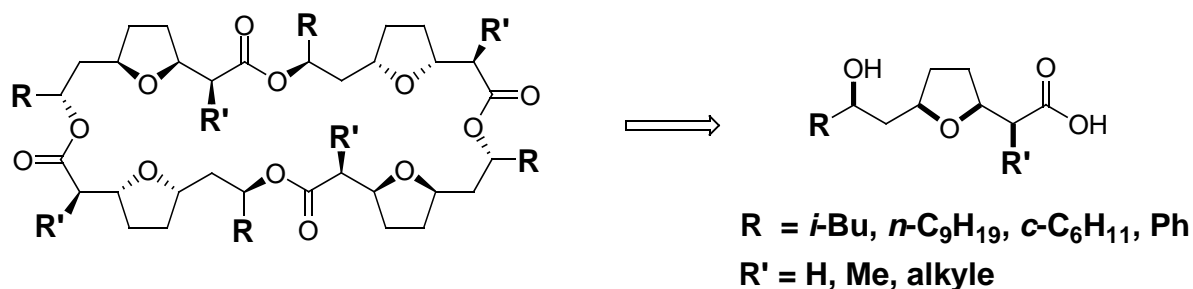


Schéma 3

Des substituants **R** variés ont été choisis, le but étant d'engendrer des modifications spécifiques et d'en observer l'influence sur les activités biologiques :

- groupes encombrants (R = isobutyle et cyclohexyle) → modifications des affinités ioniques
- chaîne lipidique (R = nonyle) → meilleure pénétration dans les membranes
- groupe aromatique (R = phényle) → interactions électroniques éventuelles

Une seconde modulation de ces effets pourrait être induite par la nature du substituant **R'**.

Plusieurs synthèses de la nonactine ont été effectuées. Par contre, il n'existe à notre connaissance qu'un seul analogue synthétique de la nonactine. Le premier chapitre de cette thèse sera consacré à l'état de l'art dans ce domaine.

Dans le second nous présenterons une stratégie de synthèse originale qui réside en son caractère général et sa transposition possible sur support solide (schéma 4). Ce dernier aspect permettrait, à terme, un gain de temps, principalement au niveau des étapes de purification.

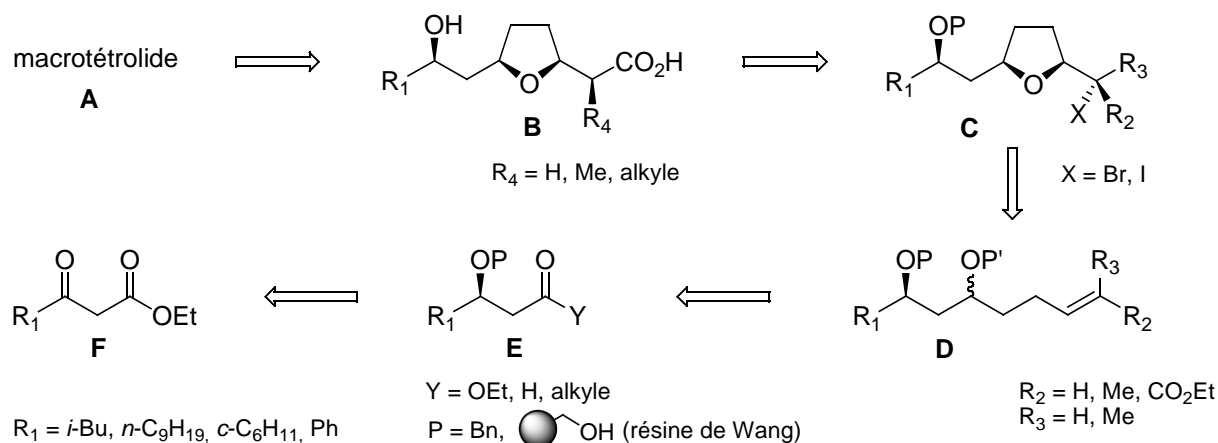


Schéma 4

Les différentes étapes de cette voie de synthèse qui seront développées mettent en jeu les méthodologies suivantes :

- la catalyse énantiosélective (**F** → **E**)
- la chimie organométallique : alkylation / réduction diastéréosélectives d'esters (**E** → **D**)
- l'hétérocyclisation *cis*-sélective (**D** → **C**)
- S_N2 / déshalogénéation radicalaire (**C** → **B**)
- aménagements fonctionnels, estérification et macrolactonisation (**B** → **A**)

PARTIE THÉORIQUE

Chapitre 1 : Les macrotétrolides de la famille des nactines

1. Nonactine et analogues naturels

1.1. Structure

La nonactine **8** appartient à une famille d'antibiotiques ionophores, les macrotétrolides (schéma 5). Elle a été isolée pour la première fois en 1955 de cultures de *Streptomyces* par Prelog et coll.⁵. Sa structure est un macrocycle lactonique à 32 chaînons constitué de quatre unités "acide nonactique" **5**, avec alternance des énantiomères (+) et (-). Il s'agit d'un composé *meso* donc optiquement inactif, d'où son nom : nonactine découle de "no optical activity".

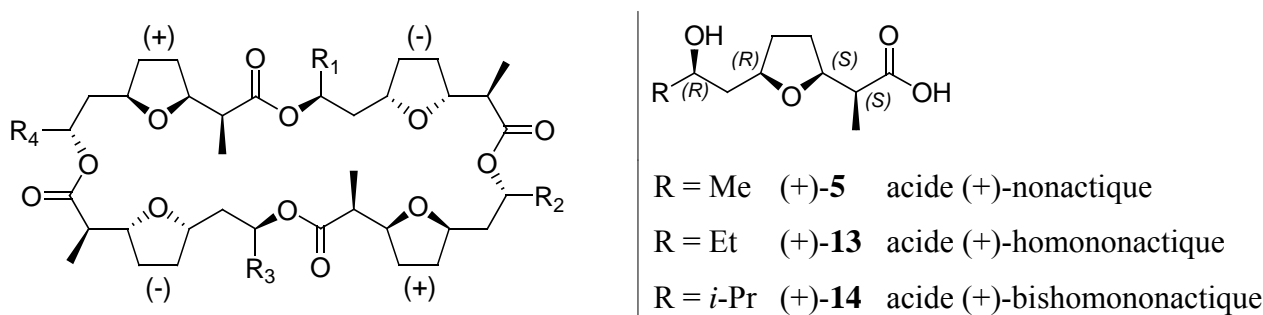


Schéma 5

Nom		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
nonactine	8	Me	Me	Me	Me
monactine	9	Me	Me	Me	Et
dinactine	10	Me	Et	Me	Et
trinactine	11	Me	Et	Et	Et
tétranactine	12	Et	Et	Et	Et
macrotétrolide B	15	Et	<i>i</i> -Pr	Et	<i>i</i> -Pr
macrotétrolide C	16	Et	Me	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr
macrotétrolide D	17	Et	Me	Et	<i>i</i> -Pr
macrotétrolide G	18	Et	Me	<i>i</i> -Pr	Me

Tableau 2

⁵ Corbaz, R.; Ettliger, L.; Gaumann, E.; Keller-Schierlein, W.; Kradolfer, F.; Neipp, L.; Prelog, V.; Zahner, H. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1445.

Les substitutions successives de l'acide nonactique **5** par l'acide homononactique **13** mènent aux analogues naturels de la nonactine tels que la monactine **9**, la dinactine **10**, la trinactine **11** et la tétranactine **12** (tableau 2, schéma 5). Plus récemment, des composés comportant l'unité acide bismononactique **14** ont été identifiés. L'ensemble de ces composés est connu sous le nom de nactines.

Un grand nombre d'études portant sur les propriétés physiques et chimiques des macrotétrolides libres et de leurs complexes avec des cations ont été réalisées. Les premières études ayant recours à la dégradation chimique et aux techniques spectroscopiques ont permis d'élucider leurs structures de base⁶. La nonactine a été cristallisée sous sa forme libre⁷ et complexée avec divers sels⁸, comme par exemple avec KSCN (tableau 3).

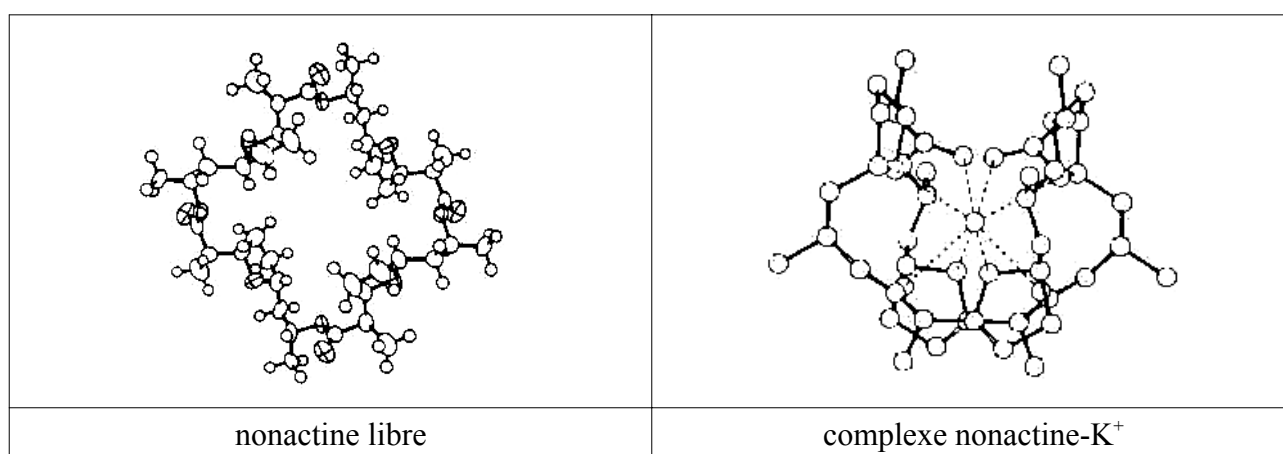


Tableau 3

La nonactine libre a une conformation plutôt ouverte avec une symétrie S_4 . La complexation d'un cation entraîne des changements conformationnels résultant de la rotation des atomes d'oxygène des groupes carbonyles vers l'intérieur de la molécule. L'indice de coordination est égal à huit. Les sites de complexation sont les quatre atomes d'oxygène des esters et les quatre atomes d'oxygène des tétrahydrofuranes. Cette structure explique comment cet ionophore est capable de transporter des ions à travers les membranes biologiques : à l'intérieur il se forme une enveloppe hydrophile pour le cation tandis que sa périphérie lipophile rend le complexe soluble dans les membranes (schéma 6).

6 Keller-Schierlein, W.; Gerlach, H. *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe* **1968**, 26, 161.

7 Dobler, M. *Helvetica Chimica Acta* **1972**, 55, 1371.

8 Dobler, M.; Dunitz, J. D.; Kilbourn, B. T. *Helvetica Chimica Acta* **1969**, 52, 2573. Kilbourn, B. T.; Dunitz, J. D.; Pioda, L. A. R.; Simon, W. *Journal of Molecular Biology* **1967**, 30, 559.

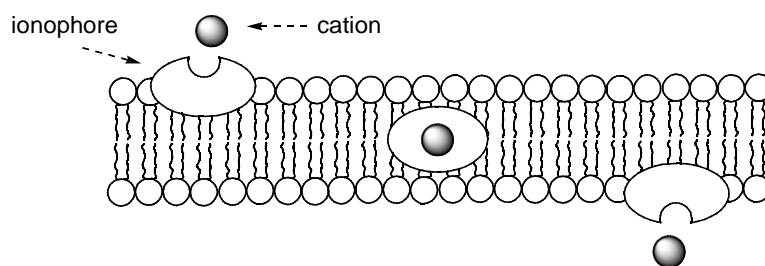


Schéma 6

La sélectivité de complexation avec les ions alcalins est la suivante⁹ : $K^+ > Rb^+ > Cs^+ \sim Na^+ \gg Li^+$. Le cation ammonium est également fortement complexé.

1.2. Applications des macrotétrolides

a) Activités biologiques

Les macrotétrolides présentent un large spectre d'activité^{2b} : antibiotique, antifongique, insecticide... L'activité antibactérienne est due à leur propriété ionophore. En effet, la modification des concentrations de cations intra- et extracellulaires entraîne souvent la mort de la bactérie.

Le mélange de nonactine (80%) et de monactine, isolé à partir de *Streptomyces Griseus*, est commercialisé. Il a été employé dans l'agriculture sous le nom de Polynactin¹⁰. Toutefois, depuis 2004 ce pesticide n'est plus utilisé, vraisemblablement en raison des résidus apparus dans la nourriture¹¹.

b) Les senseurs

Très récemment, du fait de leur propriété à complexer sélectivement les ions, les macrotétrolides, et plus particulièrement la nonactine, ont trouvé une application dans le domaine des ISEs (électrodes sélectives d'ions). Ces ionophores confèrent une sélectivité aux membranes semipermeables et permettent de détecter sélectivement les cations par potentiométrie¹². Cette application est en pleine expansion.

9 Zust, C. U.; Fruh, P. U.; Simon, W. *Helvetica Chimica Acta* **1973**, 56, 495.

10 <http://fermentek.co.il/nonactin.htm>

11 World Trade Organization, Committee on Sanitary and Phytosanitary Measures, *G/SPS/N/JPN/123*, (04-3117), 20 July 2004.

12 Garcia, C. A. B.; Júnior, L. R.; Neto, G. O. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2003**, 31, 11.

2. Synthèses des acides nonactiques et dérivés

L'acide nonactique **5** possède quatre centres asymétriques (C₂, C₃, C₆ et C₈); l'énantiomère (+) présente les configurations absolues (2*S*, 3*S*, 6*R*, 8*R*) (tableau 4). Le défi pour les chimistes a été le contrôle relatif de tous ces centres stéréogéniques et principalement de ceux ayant une relation 1,2- et 1,3-acyclique, soit C₂-C₃ et C₆-C₈, respectivement.

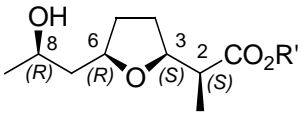
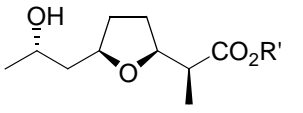
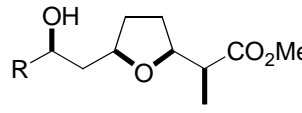
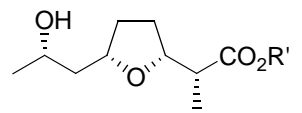
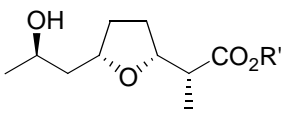
Acide / ester nonactique	Epimères	Analogues
 <p>R' = H, acide (+)-nonactique (+)-5</p> <p>R' = Me, (+)-nonactate de méthyle (+)-19</p>	 <p>R' = H, acide (+)-8-épi-nonactique (+)-8-épi-5</p> <p>R' = Me (+)-8-épi-nonactate de méthyle (+)-8-épi-19</p>	 <p>R = Et, homononactate de méthyle 20</p> <p>R = <i>n</i>-Pr, 21</p> <p>R = <i>i</i>-Pr, bishomononactate de méthyle 22</p> <p>R = <i>t</i>-Bu, trishomononactate de méthyle 23</p>
 <p>R' = H, acide (-)-nonactique (-)-5</p> <p>R' = Me, (-)-nonactate de méthyle (-)-19</p>	 <p>R' = H, acide (-)-8-épi-nonactique (-)-8-épi-5</p> <p>R' = Me, (-)-8-épi-nonactate de méthyle (-)-8-épi-19</p>	

Tableau 4

De nombreux groupes ont entrepris la synthèse de l'acide nonactique¹³, dans le but d'appliquer leur propre méthode de stéréocontrôle et d'en démontrer l'efficacité. A ce jour, une trentaine de synthèses de l'acide nonactique et de ses dérivés (esters, épimères, analogues) a été effectuée, en version racémique et asymétrique, avec des succès variables en terme de diastéréosélectivité.

13 Fleming, I.; Gosh, S. K. *Studies in Natural Products Chemistry* **1996**, *18*, 229.

Il est possible de classer ces différentes synthèses en huit catégories (schéma 7), en fonction de la méthode utilisée pour la construction du cycle tétrahydrofurane *cis*-2,5-disubstitué¹⁴ :

1. Hydrogénation d'un furane 2,5-disubstitué
2. Hydrogénation d'un intermédiaire de type Bartlett
3. Cyclisation d'un dérivé de diol 1,4
4. Cyclisation électrophile
5. Cyclisation radicalaire
6. Addition conjuguée intramoléculaire
7. *Via* un intermédiaire bi- ou tricyclique
8. *Via* un réarrangement Ireland-Claisen

Les deux premières approches sont basées sur la *syn*-stéréospécificité de la réaction d'hydrogénation catalytique pour le contrôle de la stéréochimie au niveau du cycle tétrahydrofuranique. La voie 3 est ambitieuse puisqu'elle nécessite une méthode de contrôle de la relation 1,4-acyclique des atomes C₃ et C₆. L'enjeu des approches 4, 5, 6 réside dans le contrôle de la géométrie *cis* du cycle tétrahydrofurane (entre C₃ et C₆) tandis que les relations C₂-C₃ et C₆-C₈ sont plus aisées à fixer, à l'inverse de l'approche 7. Enfin, la dernière stratégie permet un bon contrôle des positions C₂, C₃ et C₆ par la stéréospécificité du réarrangement Ireland-Claisen tandis qu'un manque de contrôle de la stéréochimie du centre C₈ est observé.

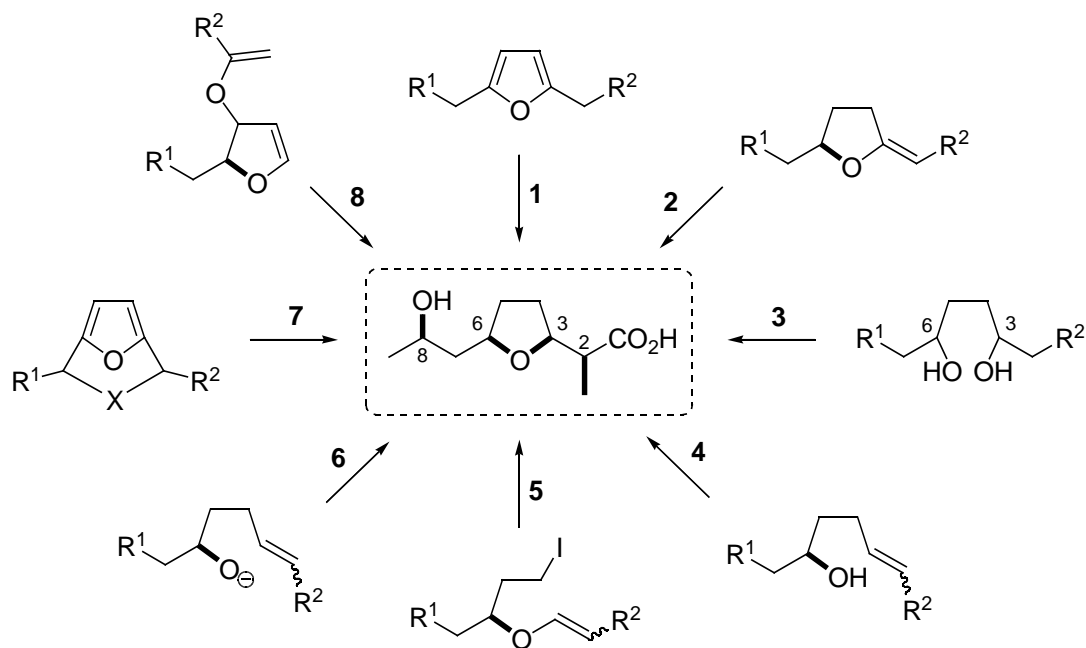
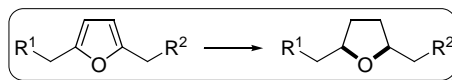


Schéma 7

14 Harmange, J.-C.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711.

Les tableaux 5 à 12 rassemblent les diverses synthèses de l'acide nonactique et de ses dérivés, en suivant l'ordre des huit catégories définies précédemment. A l'issue de chacun d'eux, seules les voies de synthèses dont les noms des auteurs sont soulignés seront détaillées.

2.1. Hydrogénation d'un furane 2,5-disubstitué



Auteurs	Année	Version	Produit de départ	Produits (ratio des diastéréoisomères, rdt global, nb d'étapes)
<u>Beck / Henseleit</u> ¹⁵	1971	rac.		 1:1:1:1, 12%, 6
<u>Gerlach / Wetter</u> ¹⁶	1974	rac.		 (±) + (±)-8-épi 7:10, 8%, 7
Schmidt ¹⁷	1975	asym.		 (-) 4%, 7 (+) 4%, 7
White ¹⁸	1976	rac.		 (±) 16%, 10

Tableau 5

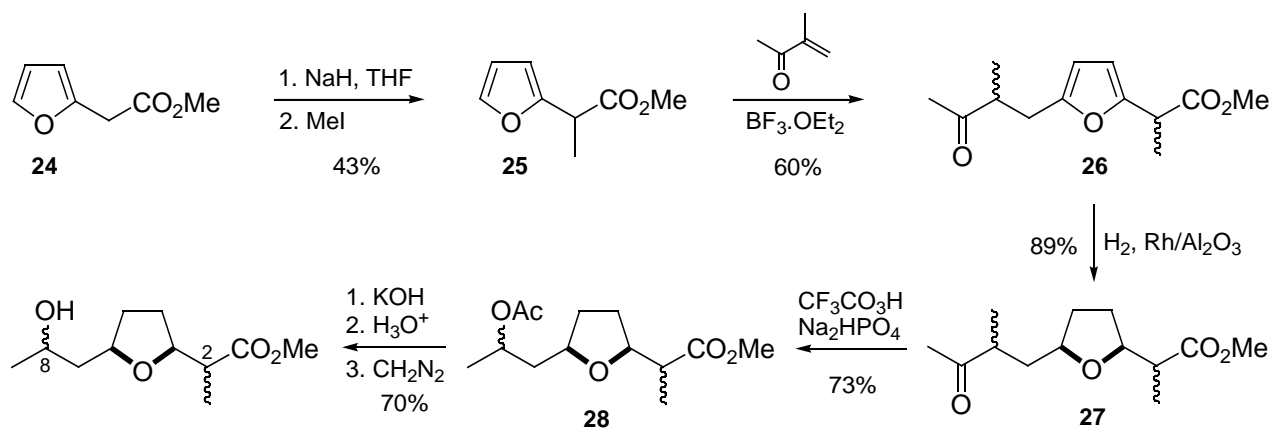
15 Beck, G.; Henseleit, E. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 21.

16 Gerlach, H.; Wetter, H. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2306.

17 (a) Schmidt, U.; Gombos, J.; Haslinger, E.; Zak, H. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2628. (b) Zak, H.; Schmidt, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 432.

18 Arco, J. M.; Trammel, M. H.; White, J. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2075.

Le premier exemple de synthèse de l'acide nonactique a été décrit par Beck et Henseleit¹⁵ en 1971, à partir du 2-(2-furyl)acétate de méthyle **24** (schéma 8). L'hydrogénation de l'intermédiaire furanique **26**, catalysée par du rhodium sur alumine, donne quatre couples de diastéréoisomères dans des proportions identiques, les centres C₂ et C₈ n'étant pas contrôlés.



(±)-**19**:(±)-2-épi-**19**:(±)-8-épi-**19**:(±)-2,8-bis-épi-**19** = 1:1:1:1

Schéma 8

Trois ans plus tard, Gerlach et Wetter¹⁶ ont développé une autre approche, plus sélective, inspirée de celle de leurs prédécesseurs (schéma 9).

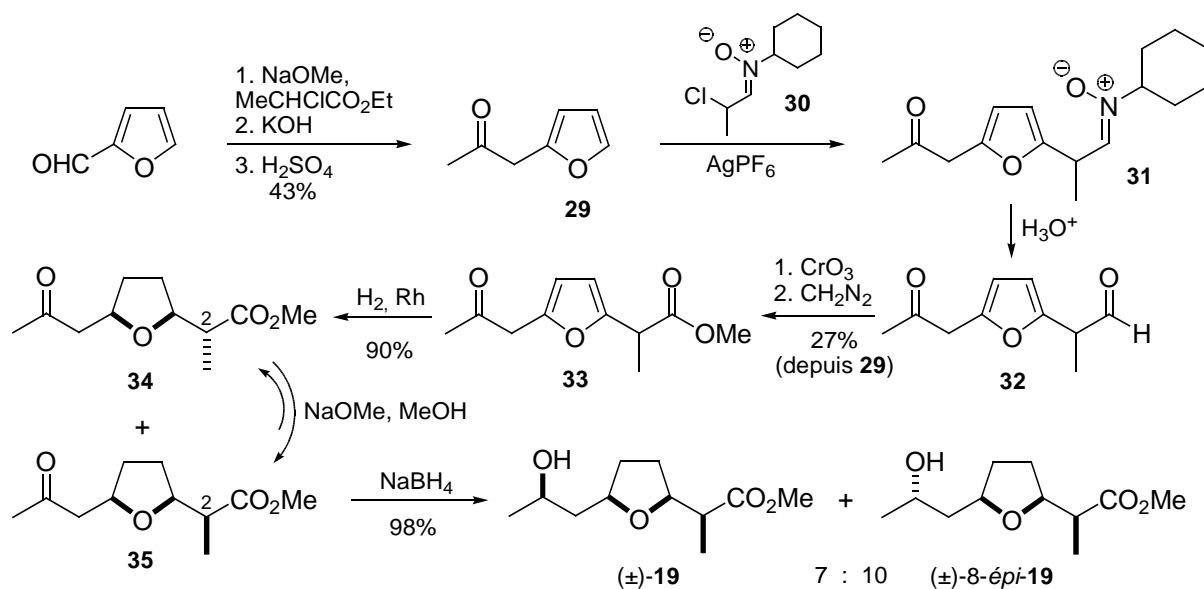


Schéma 9

La 2-furylacétone **29** est préparée par réaction de Darzens entre le furfural et le 2-chloropropionate d'éthyle, puis alkylée en position C₅ avec la nitrone **30** en présence de tétrafluoroborate d'argent. Après hydrolyse, oxydation et estérification, le dérivé furanique **33** est hydrogéné en présence de rhodium et conduit à un mélange équimolaire de deux épimères en C₂ (**34** et **35**), qui sont séparés par chromatographie. Une épimérisation du centre asymétrique C₂ du composé **34** est réalisée avec du méthanolate de sodium, et permet ainsi un enrichissement en faveur du diastéréoisomère **35** désiré. La réduction finale par NaBH₄ n'est pas diastéréosélective, le nonactate de méthyle (±)-**19** et le 8-épi-nonactate de méthyle (±)-8-épi-**19**, obtenus dans un rapport de 7:10, sont séparés par chromatographie.

En 1976, le groupe de White¹⁸ a décrit une synthèse à partir du 1-(2-furyl)-2-propanol **36**, préparé par action du 2-lithiofurane sur l'oxyde de propylène (schéma 10).

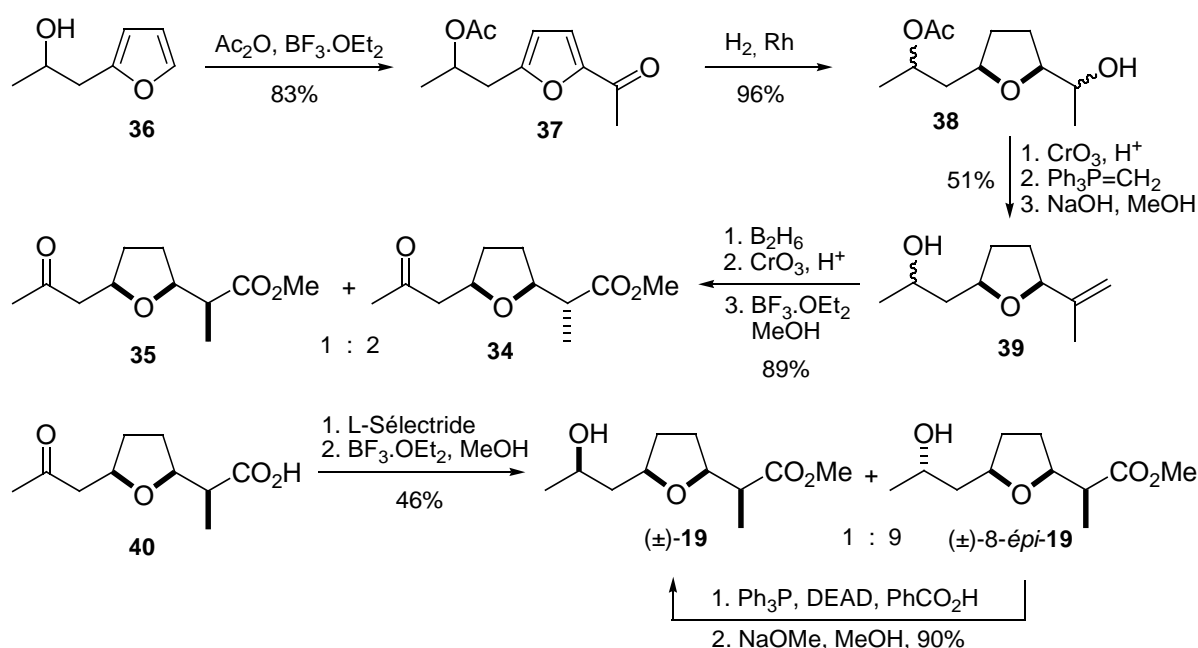
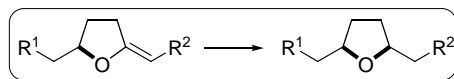


Schéma 10

Une acylation de Friedel-Crafts permet de former le furane 2,5-disubstitué **37** qui est réduit par hydrogénation catalytique, en présence de rhodium, pour conduire au tétrahydrofuran *cis*-**38**. La cétone, résultant de l'oxydation de la fonction alcool secondaire, est engagée dans une réaction d'oléfination de Wittig avec le méthylènetriphénylphosphorane. Une séquence d'hydroboration, d'oxydation puis d'estérification donne les deux cétoesters **34** et **35**, dans un ratio de 2:1, qui sont séparés par chromatographie. Le cétoacide **40** est réduit diastéréosélectivement par le L-Sélectride

puis estérifié, pour conduire majoritairement au 8-*épi*-nonactate de méthyle (\pm)-8-*épi*-**19** (ratio de 9:1, déterminé après estérification). Ce composé est finalement transformé en nonactate de méthyle (\pm)-**19** par épimérisation, par une réaction de Mitsunobu.

2.2. Hydrogénation d'un intermédiaire type Bartlett



Auteurs	Année	Version	Produit de départ	Produits (ratio des diastéréoisomères, rdt global, nb d'étapes)
Bartlett / Jernstedt ¹⁹	1980	rac.		 85:15, 31%, 12
Barrett / Sheth ²⁰	1982	rac.		 85:15, 31%, 7
<u>Bartlett</u> ²¹	1984	asym.		 25%, 13 20%, 13
Batmangherlich / Davidson ²²	1985	asym.		 1:4, 8%, 8
				 1:4, 8%, 7
<u>Lygo</u> ²³	1988	rac.		 1:1, 46%, 5
				 R = Me
				24:1, 29%, 7
				1:4.5, 26%, 7
				 R = Et
				4:1, 29%, 7
				1:10, 27%, 7

19 Bartlett, P. A.; Jernstedt, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1607.

20 Barrett, A. G. M.; Sheth, H. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 170.

21 Bartlett, P. A.; Meadows, J. D.; Ottow, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5304.

22 Batmangherlich, S.; Davidson, A. H. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1399.

23 (a) Lygo, B.; O'Connor, N.; Wilson, P. R. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 6881. (b) Lygo, B.; *Tetrahedron*, **1988**, 44, 6889.

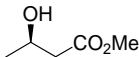
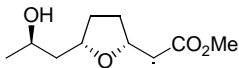
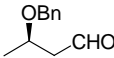
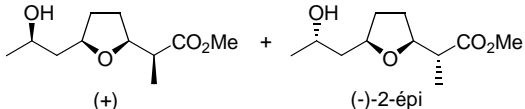
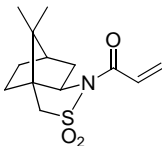
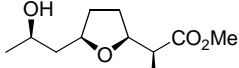
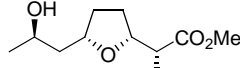
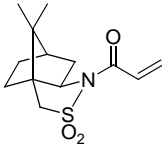
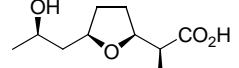
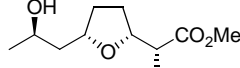
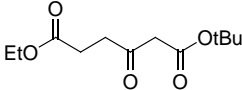
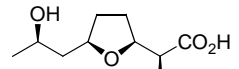
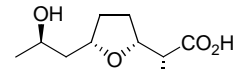
Auteurs	Année	Version	Produit de départ	Produits (ratio des diastéréoisomères, rdt global, nb d'étapes)	
Deschenaux / Jacot- Guillarmod ²⁴	1990	asym.		 (-)-8-épi 12%, 10	
Honda ²⁵	1992	asym.		 (+) + (-)-2-épi 1:1, 25%, 13	
Kim / Lee ²⁶	1992	asym.		 (+) 9%, 17	 (-)-8-épi 9%, 17
	1995	asym.		 (+) 29%, 11	 (-)-8-épi 23%, 9
Solladié / Dominguez ²⁷	1994	asym.		 (+) 8%, 8	 (-)-8-épi 13%, 8

Tableau 6

24 Deschenaux, P.-F.; Jacot-Guillarmod, A. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1861.

25 Honda, T.; Ishige, H.; Araki, J.; Akimoto, S.; Hirayama, K.; Tsubuki, M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 79.

26 (a) Kim, B. H.; Lee, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2557. (b) Lee, J. Y.; Kim, B. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3361.

27 Solladié, G.; Dominguez, C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3898.

En 1984, Bartlett et coll.²¹ ont présenté une synthèse énantiodivergente de l'acide nonactique où les deux énantiomères sont formés *via* le même intermédiaire commun **48** (schéma 11).

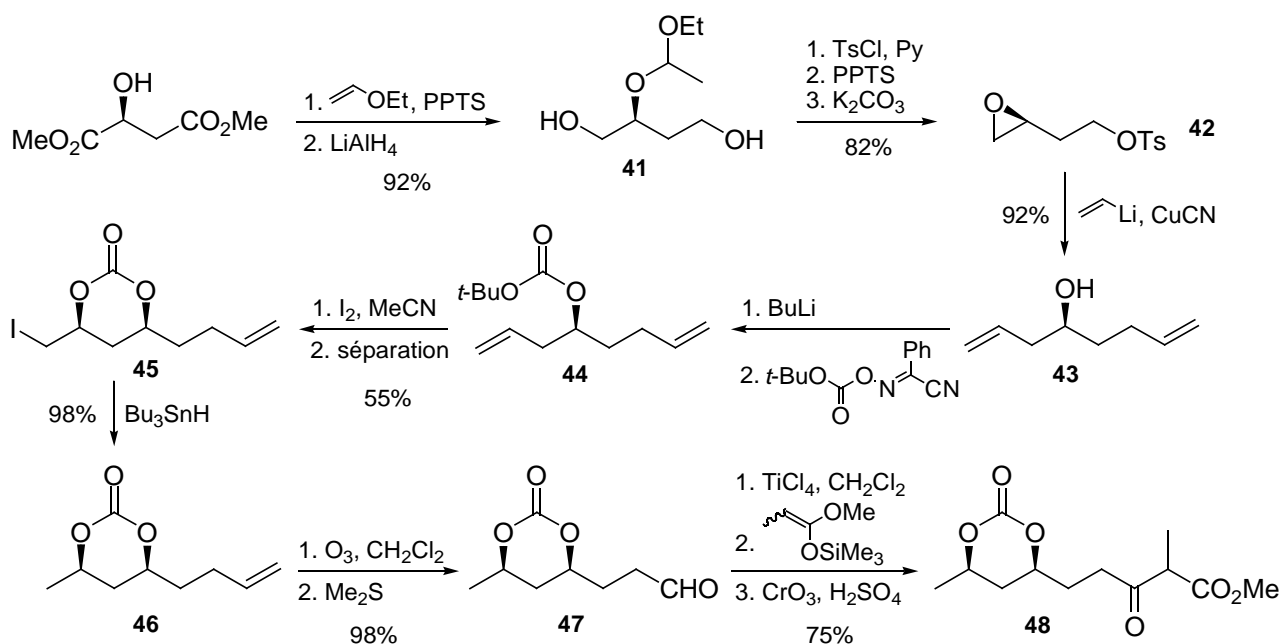


Schéma 11

La source de chiralité est le (*S*)-malate de diméthyle, composé issu du pool chiral. Il est converti successivement en diol **41**, en époxyde **42** puis en diénone **43**. L'iodocyclisation du carbonate de *tert*-butyle **44** conduit au carbonate cyclique *cis*-**45** avec une bonne diastéréosélectivité (*cis:trans* = 6.5:1), carbonate qui est ensuite déshalogéné par l'hydrure de tributylétain. L'ozonolyse de l'oléfine **46** donne l'aldéhyde **47**, qui est ensuite engagé dans une réaction de condensation aldolique avec l'éther d'énol silylé du propanoate de méthyle, en présence de tétrachlorure de titane. Une oxydation de Jones du produit d'aldolisation conduit au β-cétoester **48**, intermédiaire commun aux deux énantiomères de l'acide nonactique.

La méthanolyse du groupe protecteur carbonate suivie d'une déshydratation, catalysée par l'acide oxalique, donne l'énantiomère **49**, appelé intermédiaire de type Bartlett¹⁹ (schéma 12). L'hydrogénation de ce dernier conduit à la formation majoritaire du (-)-8-épi-nonactate de méthyle (-)-8-épi-**19**. Pour la synthèse du (+)-nonactate de méthyle (+)-**19** à partir de l'intermédiaire commun **48**, il est nécessaire d'inverser la configuration du centre C₆. Ceci est réalisé par cyclisation intramoléculaire, entre l'énolate du β-cétoester **48** et la fonction carbonate qui agit comme groupe partant. Le déshydranonactate **50** ainsi obtenu est converti majoritairement en (+)-nonactate de méthyle (+)-**19** par hydrogénation.

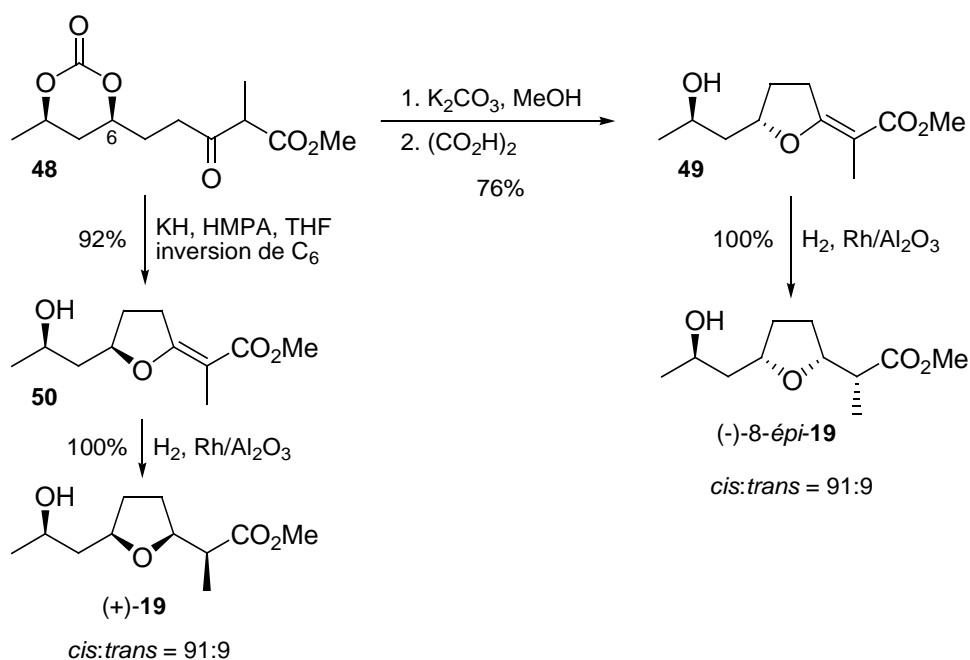


Schéma 12

En 1988, Lygo et coll.^{23a} ont développé une autre voie d'accès à l'intermédiaire de type Bartlett¹⁹ (schéma 13). Celle-ci est basée sur la réaction entre le β-benzyloxyépoxyde **52** et le dianion **53** qui donne directement, après déshydratation, l'intermédiaire recherché **55**. Cependant, aucune diastéréosélection n'est observée lors de cette cyclisation intramoléculaire. Ceci donne, après hydrogénolyse du groupe protecteur benzyle et hydrogénation de la double liaison, un mélange équimolaire du (±)-nonactate de méthyle (±)-**19** et du (±)-8-épi-nonactate de méthyle (±)-8-épi-**19**. Ces derniers sont finalement séparés par chromatographie sur gel de silice.

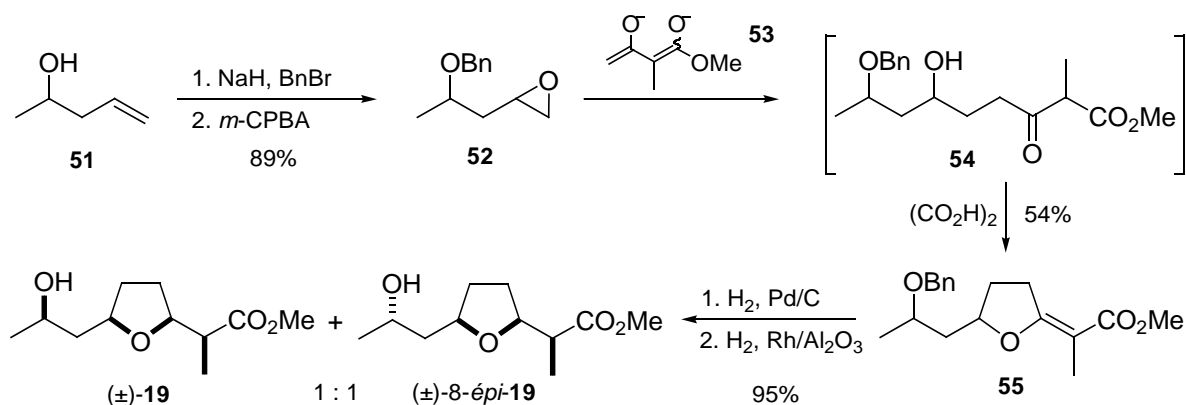


Schéma 13

Lygo^{23b} a également présenté une stratégie pour la synthèse d'analogues de l'acide nonactique en utilisant la même séquence réactionnelle, mais à partir du butén-3-ol **56** (schéma 14).

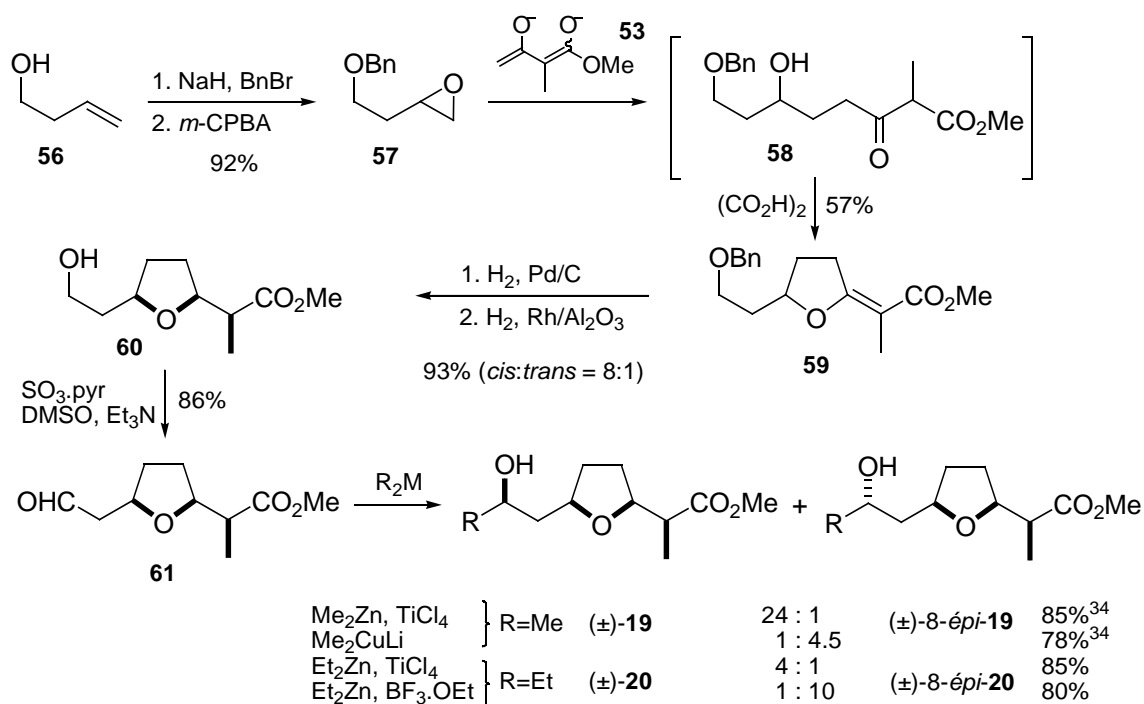


Schéma 14

Après hydrogénolyse et hydrogénation stéréosélective de l'intermédiaire de type Bartlett **59**, l'alcool primaire **60** obtenu est oxydé en aldéhyde **61** avec le complexe pyridine-trioxyde de soufre dans un mélange de diméthylsulfoxyde et de triéthylamine. Cet aldéhyde avait déjà été converti en nonactate de méthyle (\pm)-**19** et 8-épi-nonactate de méthyle (\pm)-**8-épi-19** par alkylation diastéréosélective avec le diméthylzinc et le diméthylcuprate de lithium³⁴. Lygo a trouvé que

l'addition du diéthylzinc donne sélectivement soit le (\pm)-homononactate de méthyle (\pm)-**20**, soit le (\pm)-8-*épi*-nonactate de méthyle (\pm)-8-*épi*-**20**, en fonction de l'acide de Lewis utilisé.

Kim et Lee ont développé des synthèses de l'acide (+)-nonactique et du (-)-8-*épi*-nonactate de méthyle à partir des deux énantiomères d'une isoxazoline optiquement active **62**²⁶ (schéma 15).

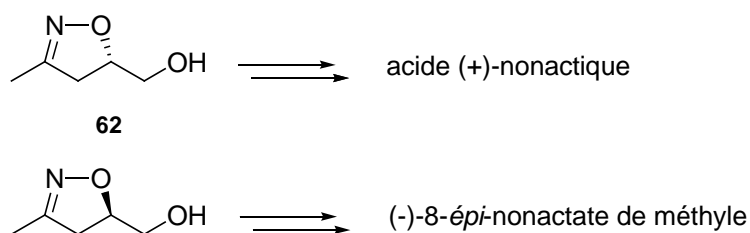


Schéma 15

La voie de synthèse décrite en 1995^{26b} permet d'accéder efficacement au (-)-8-*épi*-nonactate de méthyle (-)-8-*épi*-**19** en neuf étapes avec un rendement global de 23% (schéma 16).

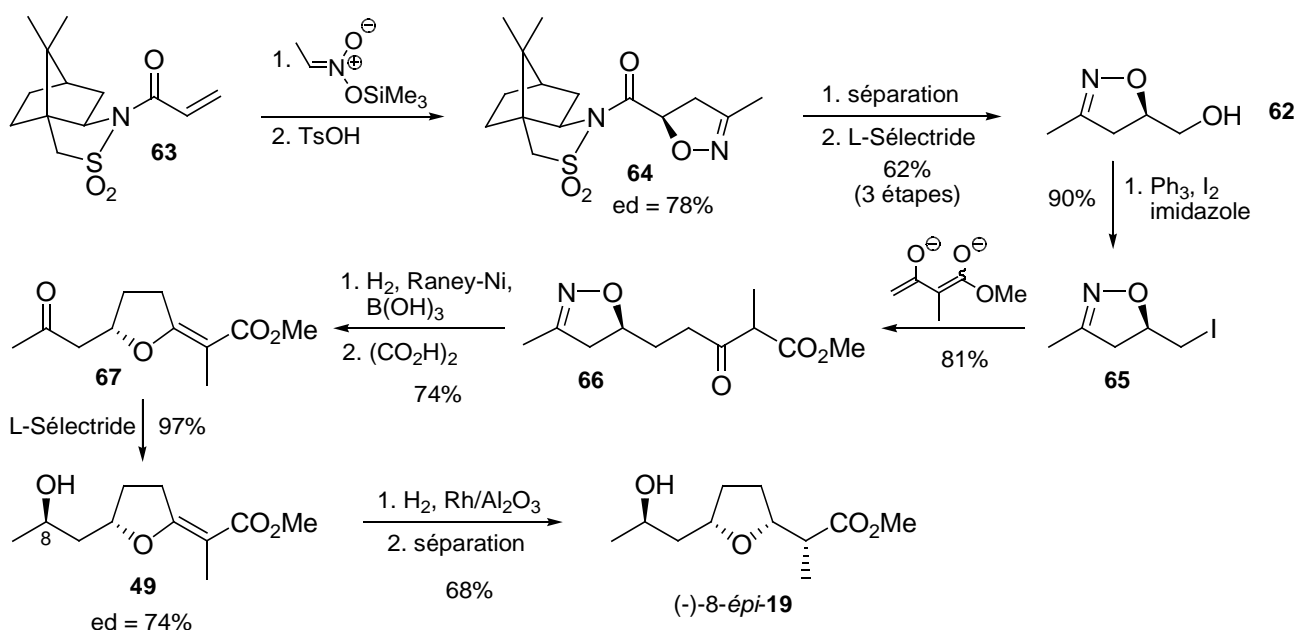
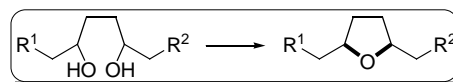


Schéma 16

L'isoxazoline optiquement active **62** est obtenue par cycloaddition dipolaire entre un nitronate silylé et l'acryloyle **63**, suivie d'une réduction de l'intermédiaire **64**. Elle est convertie en dérivé iodé **65** qui est ensuite traité avec le dianion du 2-méthylacétate de méthyle. L'isoxazoline **66**

est ouverte dans des conditions réductrices et la cyclisation en milieu acide donne la cétone **67** correspondant à l'intermédiaire de type Bartlett. La réduction avec le L-Sélectride conduit à un mélange inséparable de deux diastéréoisomères (**49:8-épi-49** = 87:13). Finalement, l'hydrogénation de la double liaison suivie d'une séparation des diastéréoisomères par chromatographie sur gel de silice donne le (-)-8-épi-nonactate de méthyle (-)-8-épi-**19**.

2.3. Cyclisation d'un dérivé de diol 1,4



Auteurs	Année	Version	Produit de départ	Produits (ratio des diastéréoisomères, rdt global, nb d'étapes)			
Takatori ²⁸	1993	asym.			(-) 6%, 13		
Fleming / Gosh ²⁹	1994	asym.			(+) 3%, 18		
					(+) 14%, 23		(-) 10%, 25
<u>Wu / Sun</u> ³⁰	2006	asym.			(+) 19%, 11		(-) 19%, 11

Tableau 7

28 Takatori, K.; Tanaka, N.; Tanaka, K.; Kajiwara, M. *Heterocycles*, 1993, 36, 1489.

29 (a) Ahmar, M.; Duyck, C.; Fleming, I. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2049. (b) Fleming, I.; Ghosh, S. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1775. (c) Fleming, I.; Ghosh, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2733.

30 Wu, Y.; Sun, Y.-P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2831.

Très récemment, Wu et Sun³⁰ ont proposé une synthèse énantiosélective de l'acide (+)- et (-)-nonactique basée sur la cyclisation d'un dérivé de diol 1,4 (schéma 17). Le premier centre chiral provient du 1,2-époxypropane, dont les deux énantiomères sont disponibles commercialement.

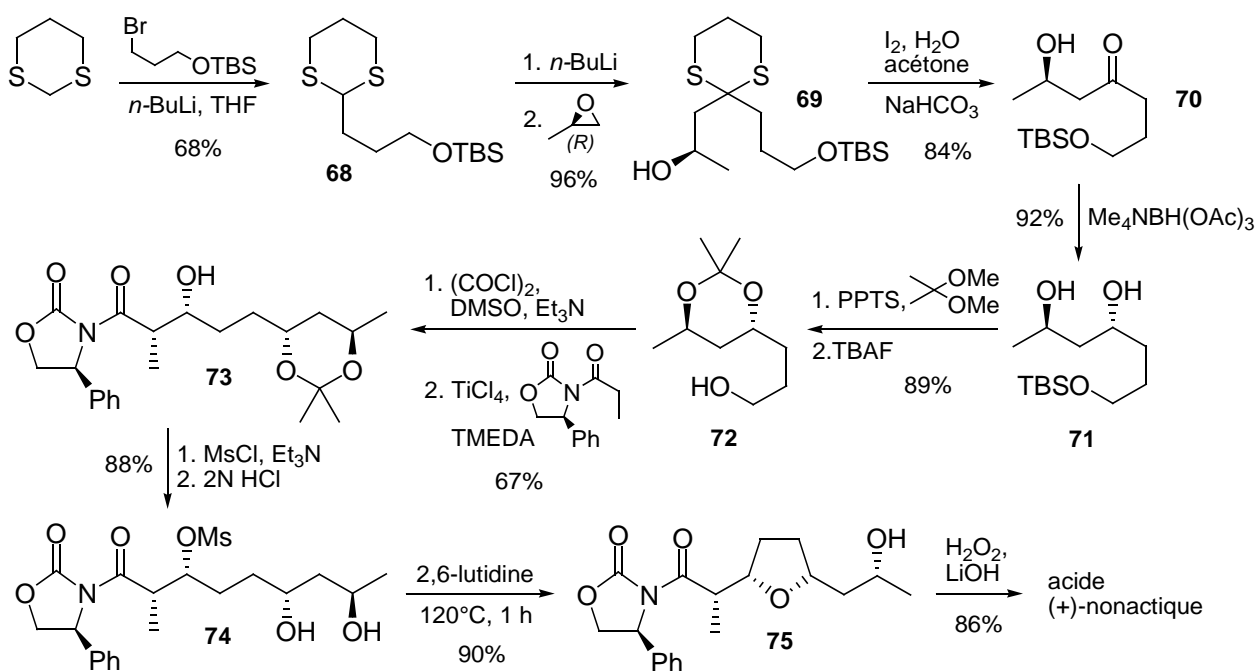


Schéma 17

Le dithiane **68** est déprotoné avec du butyllithium puis il réagit avec le (*R*)-époxypropane pour donner l'alcool **69**. La fonction cétone est générée par action d'iode et d'hydrogénocarbonate de sodium sur le groupe protecteur dithioacétal, puis réduite avec $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ ³¹ pour conduire au diol 1,3-*anti*-**71** avec une bonne diastéréosélectivité (17:1). L'étape clé de la synthèse est une réaction d'aldolisation d'Evans *syn*-éantiosélective modifiée par Crimmins³². L'aldol **73** obtenu est ensuite engagé, après aménagements fonctionnels, dans une réaction de cyclisation dont les conditions ont préalablement été mises au point sur un modèle. Enfin, l'élimination de la copule chirale donne l'acide (+)-nonactique avec un rendement global de 19% (11 étapes). L'acide (-)-nonactique a été préparé de façon similaire en partant de l'époxypropane (*S*).

31 Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578

32 Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883.

2.4. Cyclisation électrophile



Auteurs	Année	Version	Produit de départ	Produits (ratio des diastéréoisomères, rdt global, nb d'étapes)	
Ley ³³	1985	rac.		 (±) 14%, 5	
Baldwin / McIver ³⁴	1987	rac.		 (±) + (±)-8-épi	
				24:1, 7%, 12 1:4.5, 6%, 12	
Walkup / Park ³⁵	1990	rac.		 (±) + (±)-2-épi	
				R = Me	1:1, 38%, 5
				R = Et	1:1, 31%, 5
				R = <i>i</i> -Pr	1:1, 39%, 5
R = <i>t</i> -Bu	1:1, 37%, 5				
Iqbal ^{36,36}	1991	rac.		 (±) + (±)-8-épi 1:4, 9%, 7	
Perlmutter ³⁷	1996	asym.		 (-)-3,6-bis-épi 13%, 10	 (+)-2,6-bis-épi 22%, 10

33 Ley, S. V. *Chem. Ind. (London)* **1985**, 101.

34 Baldwin, S. W.; McIver, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 320.

35 Walkup, R. D.; Park, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1597.

36 Iqbal, J.; Pandey, A.; Chauhan, B. P. S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 4143.

37 Bratt, K.; Garavelas, A.; Perlmutter, P.; Westman, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2109.

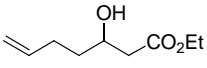
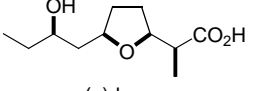
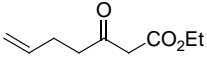
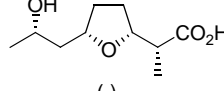
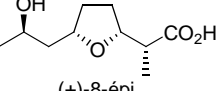
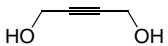
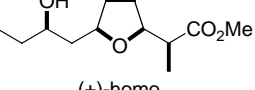
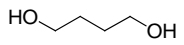
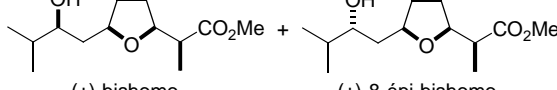
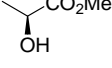
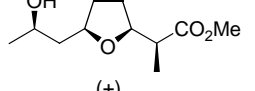
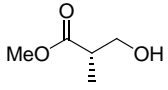
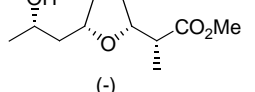
Auteurs	Année	Version	Produit de départ	Produits (ratio des diastéréoisomères, rdt global, nb d'étapes)	
Kiyota ³⁸	1996	rac.		 (±)-homo 6%, 15	
Kajiwara ³⁹	1997	asym.		 (-) 7%, 11	 (+)-8-épi 5%, 11
Kiyota ⁴⁰	1997	asym.		 (+)-homo 2%, 22	
	2000	rac.		 (±)-bishomo + (±)-8-épi-bishomo 1:1, 32%, 10	
Perlmutter ⁴¹	2002	asym.		 (+) 11%, 12	
Jeong / No ⁴²	2003	asym.		 (-) 9%, 17	

Tableau 8

38 Abe, M.; Kiyota, H.; Adachi, M.; Oritani, T. *Synlett* **1996**, 777.

39 Takatori, K.; Tanaka, K.; Matsuoka, K.; Morishita, K.; Kawajira, M. *Synlett* **1997**, 159.

40 (a) Kiyota, H.; Abe, M.; Ono, Y.; Oritani, T. *Synlett* **1997**, 1093. (b) Hanadate, T.; Kiyota, H.; Oritani, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 1671.

41 Fraser, B.; Perlmutter, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2896.

42 Jeong, J.W.; Woo, B.Y.; Ha, D. C.; No, Z. *Synlett* **2003**, 393.

Cette méthodologie de formation des tétrahydrofuranes *cis*-2,5-disubstitués a été largement utilisée pour la préparation de l'acide nonactique et de ses dérivés.

En 1997, le groupe de Kajiwara³⁹ a décrit une élégante voie de synthèse diastéréodivergente (schéma 18).

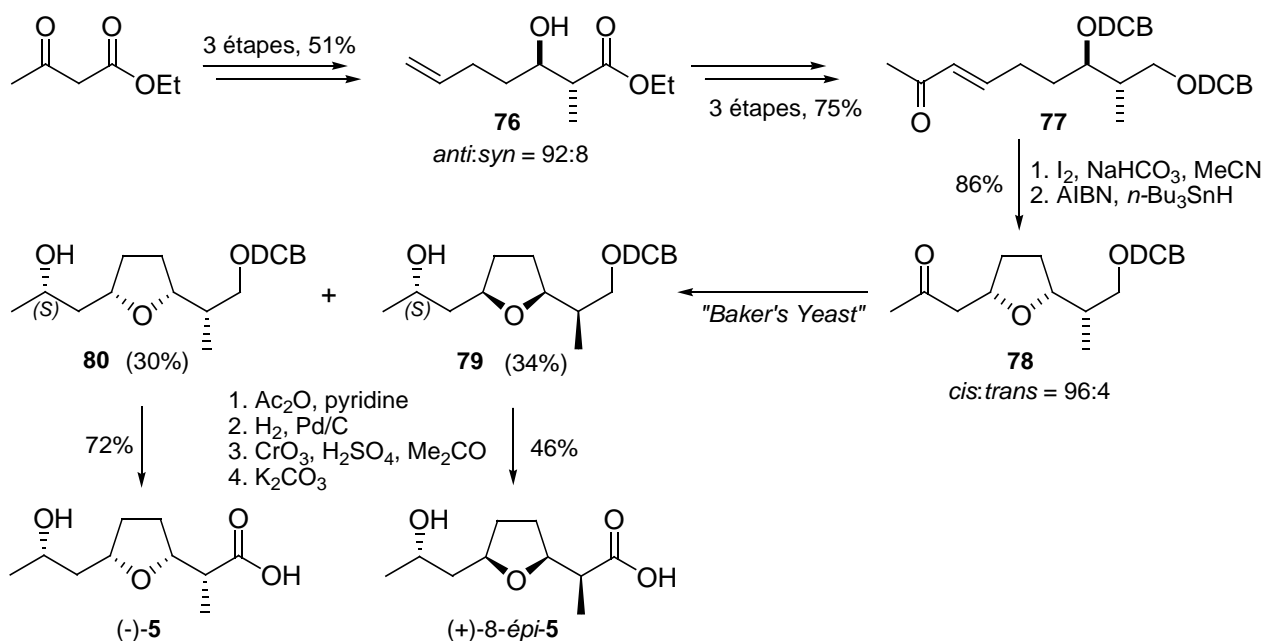


Schéma 18

La cétone racémique **78** est préparée en huit étapes et 33% de rendement à partir de l'acétoacétate d'éthyle. La cyclisation de **77** en tétrahydrofurane est réalisée dans les conditions d'iodoéthérisation de Bartlett⁴³, où l'effet stérique du groupe 2,6-dichlorobenzyle induit la stéréosélectivité *cis*. Après déshalogénéation radicalaire, la cétone **78** est réduite énantiosélectivement avec de la levure de boulanger (*Baker's Yeast*) pour donner les alcools diastéréomères **79** et **80**, séparés par chromatographie sur gel se silice. Après aménagements fonctionnels, les acides (-)-nonactique (-)-5 et (+)-8-épi-nonactique (+)-8-épi-5 sont isolés en fin de synthèse, avec des énantiosélectivités supérieures à 97%.

43 Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963.

D'autres électrophiles que l'iode peuvent être employés pour réaliser la cyclisation en tétrahydrofurane. Le groupe de Perlmutter⁴¹ a étudié la diastéréosélectivité de cette réaction avec un sel de mercure. La voie de synthèse du (+)-nonactate de méthyle décrite en 2002, repose sur une séquence clé de *trans*-aldolisation suivie de l'oxymercuration intramoléculaire d'un γ -hydroxyalcène (schéma 19).

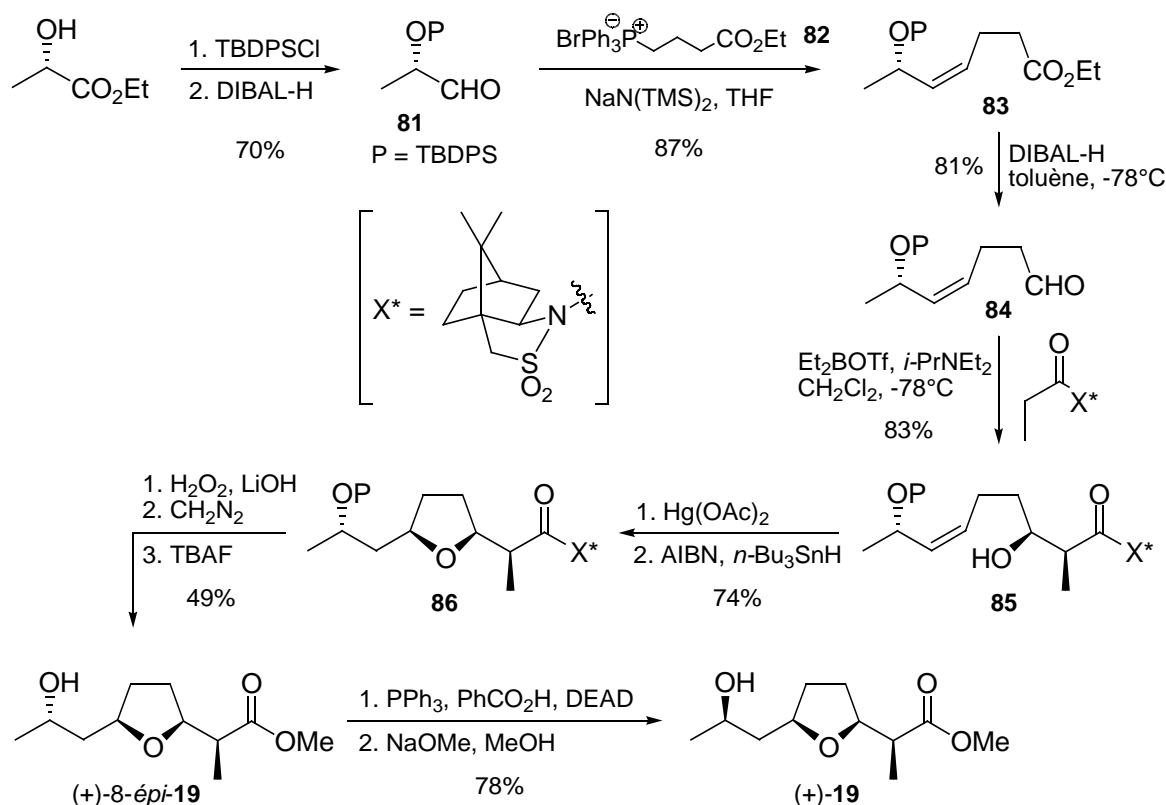
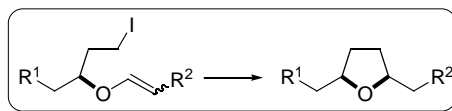


Schéma 19

Le (*S*)-lactate d'éthyle est protégé sous forme d'éther silylé puis réduit en aldéhyde **81** avec l'hydrure de diisobutylaluminium. Une réaction d'oléfination avec le sel de phosphonium **82** conduit à l'alcène **83** de configuration (*Z*) avec une bonne sélectivité (*Z*:*E* = 94:6). Une nouvelle réduction par l'hydrure de diisobutylaluminium permet de former l'aldéhyde **84**, qui est ensuite engagé dans une réaction d'aldolisation. L'isomère 1,2-*anti*-**85** est obtenu exclusivement avec un rendement de 83%. La cyclisation électrophile de cet l'alcool γ,δ -insaturé **85** est réalisée en présence d'acétate de mercure et donne le composé tétrahydrofuranique *cis*-**86**, après démercuration radicalaire. La diastéréosélectivité de cette réaction de cyclisation est de 10:1. La copule chirale est ensuite éliminée dans des conditions classiques puis la fonction alcool secondaire régénérée par désilylation avec le fluorure de tétrabutylammonium. Enfin, une séquence d'inversion du centre C₈ par réaction de Mitsunobu permet d'obtenir le (+)-nonactate de méthyle (+)-**19**.

2.5. Cyclisation radicalaire



Auteurs	Année	Version	Produit de départ	Produits (ratio des diastéréoisomères, rdt global, nb d'étapes)
Lee / Choi ⁴⁴	1999	asym.		 (+) 29%, 8

Tableau 9

En 1999, Lee et Choi⁴⁴ ont présenté une synthèse du (+)-nonactate de méthyle dans laquelle le cycle tétrahydrofuranique *cis*-2,5-disubstitué est obtenu par cyclisation radicalaire (schéma 20).

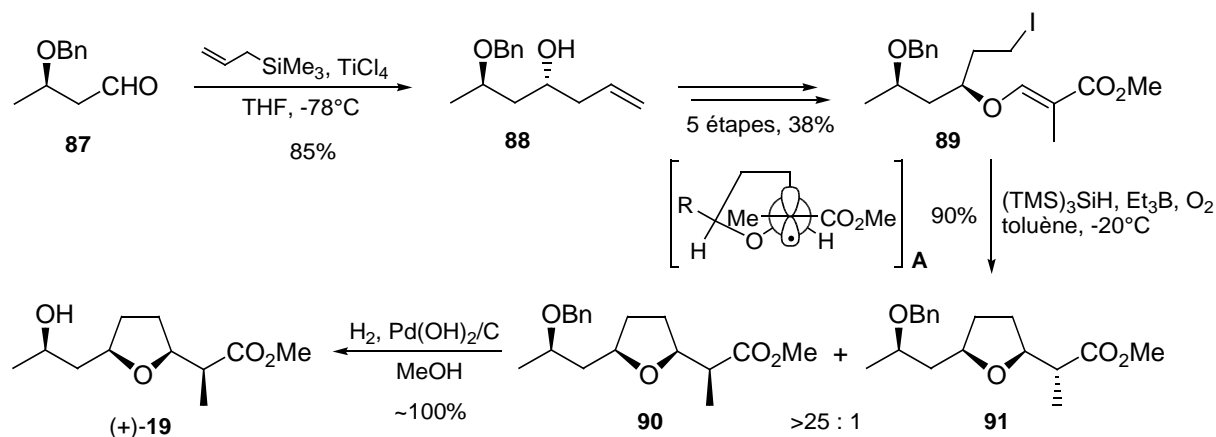


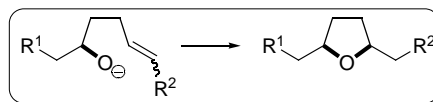
Schéma 20

L'addition de l'allyltriméthylsilane sur le (*R*)-3-benzyloxybutanal **87** en présence de TiCl_4 , selon la procédure de Reetz⁴⁵, donne l'alcool **88** de configuration 1,3-*anti*. La cyclisation radicalaire de **89**, optimisée avec $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ et Et_3B , permet la formation du tétrahydrofurane **90** avec une diastéréosélection *cis:trans* supérieure à 25:1. Cette sélectivité peut être rationalisée par la conformation privilégiée du radical **A**. Enfin, l'hydrogénolyse du groupe benzyle conduit au (+)-nonactate de méthyle (+)-**19**.

44 Lee, E.; Choi, S. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1127.

45 Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 729.

2.6. Addition conjuguée intramoléculaire



Auteurs	Année	Version	Produit de départ	Produits (ratio des diastéréoisomères, rdt global, nb d'étapes)
Gerlach / Wetter ¹⁶	1974	rac.		 100:68:56:71, 13%, 10
Sun / Fraser-Reid ⁴⁶	1980	asym.		<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> (+) 25%, 17 </div> <div style="text-align: center;"> (-) 28%, 13 </div> </div>

Tableau 10

Sun et Fraser-Reid⁴⁶ ont utilisé un dérivé du D-ribose pour synthétiser les deux énantiomères du nonactate de méthyle (schéma 21).

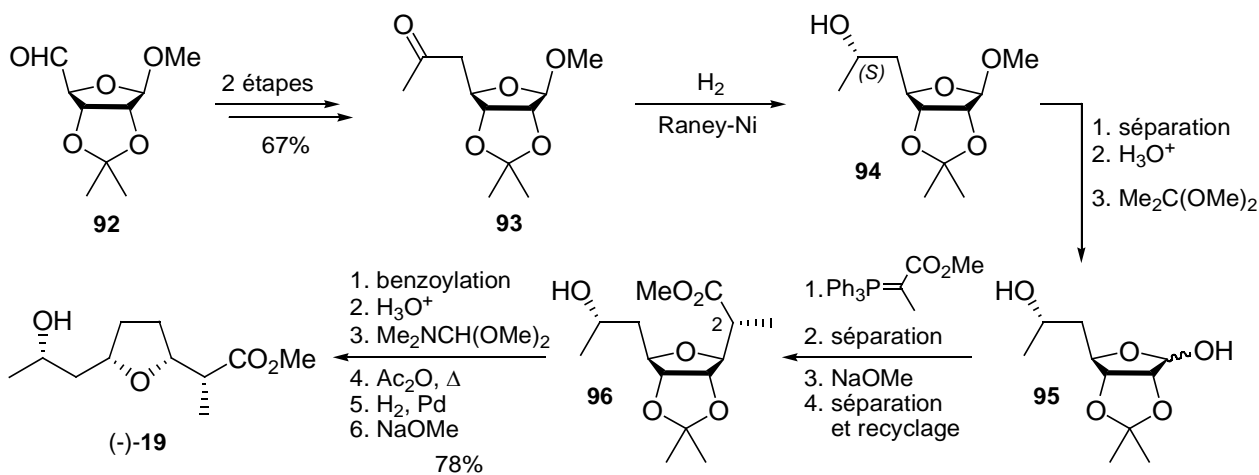


Schéma 21

L'aldéhyde **92**, dérivé du D-ribose, est converti en cétone **93**. Cette dernière est réduite par hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney pour donner l'alcool (*S*)-**94** avec une bonne stéréosélectivité (9:1). L'aldose **95**, obtenu après hydrolyse du composé **94** et reprotection

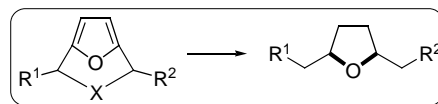
⁴⁶ Sun, K. M.; Fraser-Reid, B. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2732.

sous forme d'acétonide, est traité avec un ylure stabilisé. La réaction de Wittig est suivie par une addition conjuguée intramoléculaire qui intervient sous contrôle cinétique⁴⁷ pour donner un mélange d'épimères en C₂ avec un ratio de 1:3, le produit minoritaire **96** étant celui désiré. La proportion de ce dernier est augmentée par traitement avec du méthanolate de sodium. Après trois cycles d'épimérisation / séparation, 90% du mélange initial a été converti en composé **96**. La fonction alcool est protégée sous forme d'ester benzoïque, le groupe acétonide est éliminé puis le diol soumis à une réaction de désoxygénation d'Eastwood⁴⁸ pour donner un dihydrofurane. L'hydrogénation finale en présence de palladium conduit au (-)-nonactate de méthyle (-)-**19**.

47 Ohruï, H.; Jones, G. H.; Moffatt, J. G.; Maddox, M. L.; Christensen, A. T.; Byram, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4602.

48 Eastwood, F. W.; Harrington, K. J.; Josan, J. S.; Pura, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5223.

2.7. Intermédiaires bi- ou tricycliques



Auteurs	Année	Version	Produit de départ	Produits (ratio des diastéréoisomères, rdt global, nb d'étapes)
White ¹⁸	1976	rac.		 (±) + (±)-8-épi 1:1, 4%, 8
<u>Warm / Vogel</u> ⁴⁹	1986	asym.		 (+) 15%, 7
Bloch ⁵⁰	1997	asym.	 ee>98%	 (+) 6%, 11
<u>Metz</u> ⁵¹	1998	rac.		 (±) + (±)-6-épi 24:1, 10%, 6
	2000	asym.		 (-)-bishomo + (-)-6-épi-bishomo 18:1, 11%, 6

Tableau 11

49 (a) Warm, A.; Vogel, P. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 5615. (b) Warm, A.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 690.

50 Mandville, G.; Girard, C.; Bloch, R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 17079.

51 (a) Meiners, U.; Cramer, E.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B.; Metz, P. *European Journal of Organic Chemistry* **1998**, 2073. (b) Bernsmann, H.; Hungerhoff, B.; Fechner, R.; Fröhlich, R.; Metz, P. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 1721.

En 1986, Warm et Vogel⁴⁹ ont développé une voie de synthèse énantiosélective du (+)- et du (-)-nonactate de méthyle à partir respectivement de la (+)- et (-)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptan-2-one **97** (schéma 22).

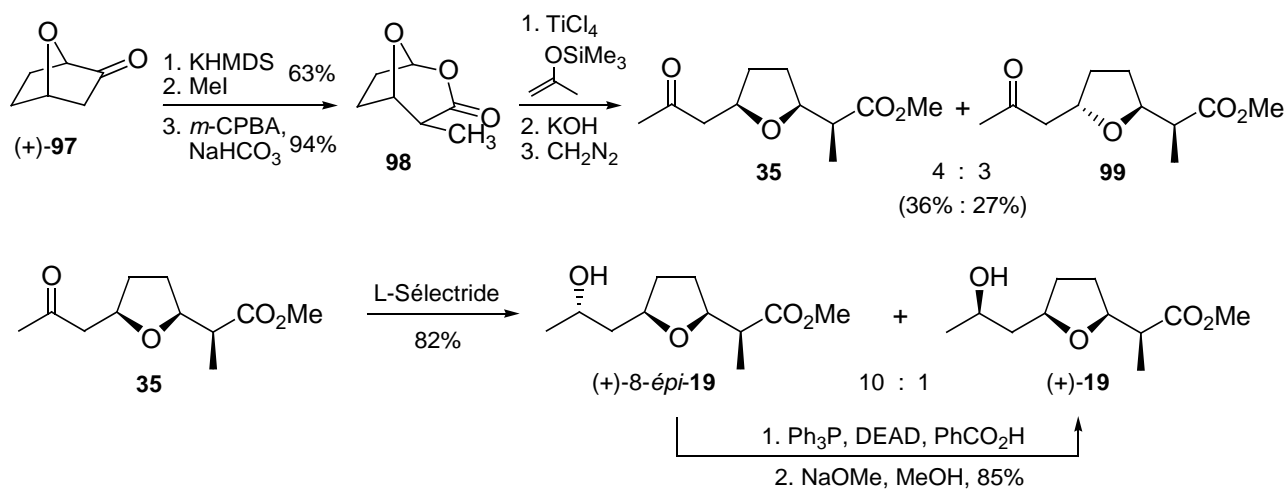


Schéma 22

La cétone bicyclique (+)-**97** est méthyloxydé stéréosélectivement puis oxydée dans les conditions de Bayer-Villiger. L'addition de 2-(triméthylsiloxy)propène en présence de TiCl_4 suivie d'un traitement basique et d'une estérification donne un mélange de deux isomères, le *cis*-**35** et le *trans*-**99** (non souhaité) dans un rapport de 4:3. Après séparation de ces isomères par chromatographie sur gel de silice, le composé *trans*-**99** peut être recyclé par isomérisation (traitement par KOH puis par CH_2N_2 pour reformer l'ester). La réduction finale de la cétone **35** par le L-Sélectride donne majoritairement le (+)-8-épi-nonactate de méthyle (+)-8-épi-**19**, qui est converti en (+)-nonactate de méthyle (+)-**19** par une réaction de Mitsunobu.

En 1998, le groupe de Metz^{51a} a décrit une synthèse du nonactate de méthyle émergeant de ses travaux sur les réactions de Diels-Alder intramoléculaires de vinylsulfones (schéma 23).

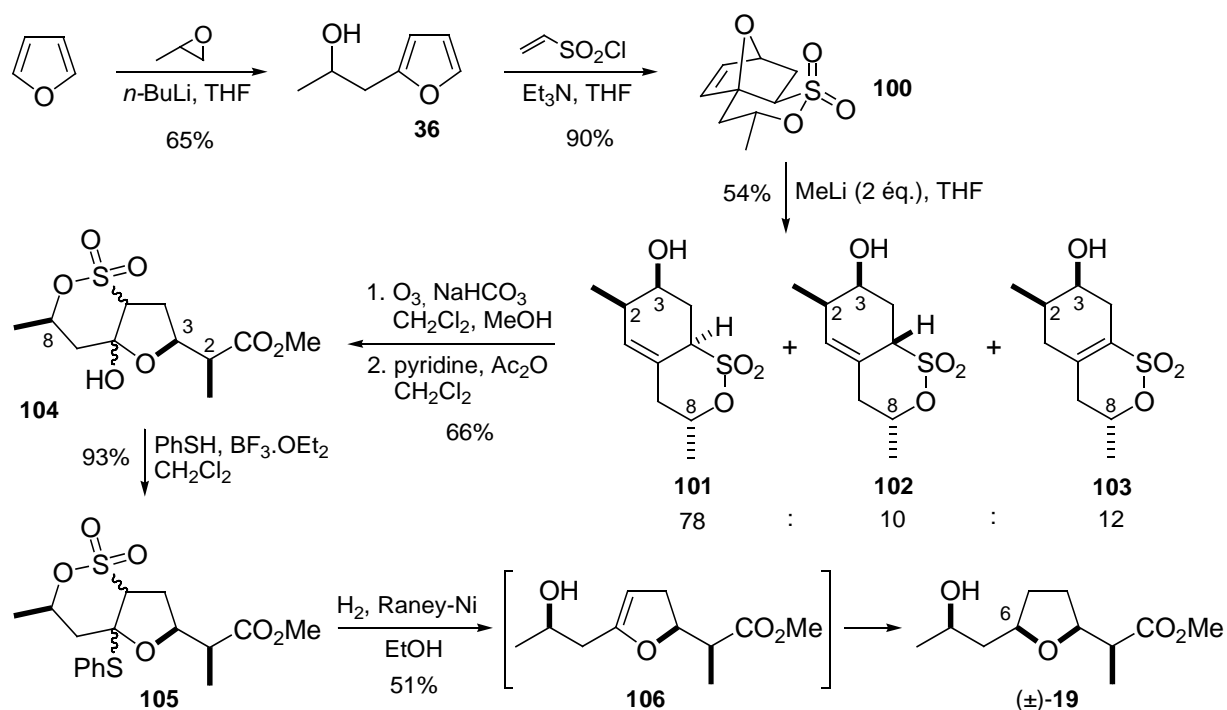
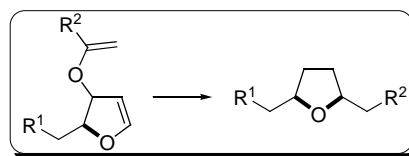


Schéma 23

Le 2-lithiofurane réagit avec l'époxypropane pour donner l'alcool **36**, qui est ensuite engagé dans une réaction tandem d'estérification / cycloaddition avec le chlorure d'éthylène sulfonyle. Cette transformation est hautement stéréosélective car parmi les quatre diastéréoisomères possibles, seul l'adduit *exo*-**100** est formé. Le traitement de ce dernier avec deux équivalents de MeLi induit une réaction tandem d'addition / élimination pour conduire au mélange des sultones **101-103**. La sélectivité de l'addition est probablement due à l'assistance de l'atome d'oxygène de l'éther cyclique. L'ozonolyse est réalisée sur le mélange de ces trois isomères puisqu'ils possèdent tous les bonnes configurations relatives entre les centres C₂, C₃ et C₈. De plus, seules les oléfines trisubstituées **101** et **102** vont réagir, permettant ainsi d'isoler la sultone vinylique **103** du mélange réactionnel. La substitution de la fonction alcool par un groupe phénylthio suivie d'une réaction tandem d'élimination réductrice / hydrogénation avec du nickel de Raney *via* l'intermédiaire dihydrofuranique **106**, conduit stéréosélectivement au (±)-nonactate de méthyle (±)-**19** [(±)-**19**:(±)-6-épi-**19** = 96:4].

2.8. Réarrangement Ireland-Claisen



Auteurs	Année	Version	Produit de départ	Produits (ratio des diastéréoisomères, rdt global, nb d'étapes)
Ireland / Vevet ⁵²	1980	asym.		 (-) (-)-8-épi 47:53 (après isolement), 13%, 16
				 (+) (+)-8-épi 57:43 (après isolement), 5%, 16

Tableau 12

Ireland et Vevet⁵² ont réalisé la synthèse du (+)-nonactate de méthyle à partir de la D-gulonolactone **107** (schéma 24).

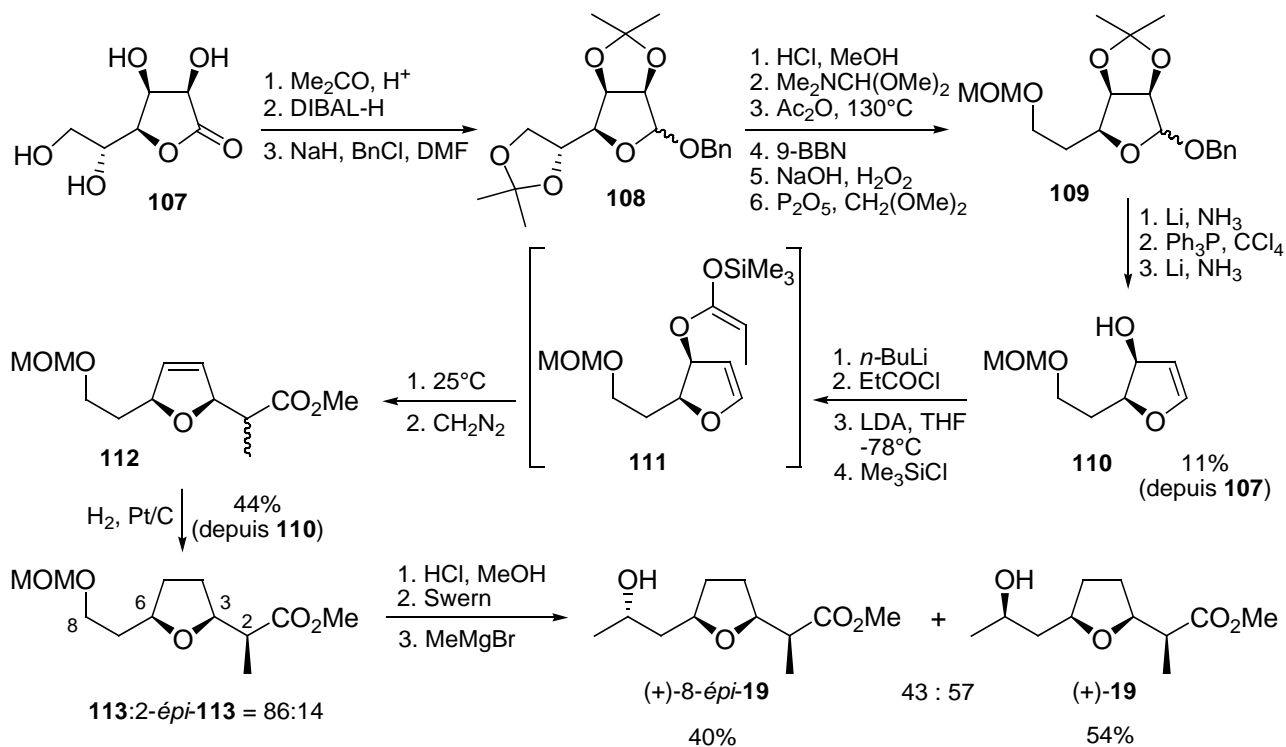


Schéma 24

52 (a) Ireland, R. E.; Vevet, J.-P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4259. (b) Ireland, R. E.; Vevet, J.-P. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 572.

Le glycal **110** est préparé en dix étapes à partir de la D-gulono- γ -lactone **107** avec un rendement global de 11%, *via* des aménagements fonctionnels. Il est ensuite converti en ester propionique, et traité par du LDA dans le THF à -78°C pour former l'éther d'énol silylé **111**. Ce dernier se réarrange⁵³ pour conduire majoritairement, après hydrogénation, à l'isomère désiré **113** (**113:2-épi-113** = 86:14). Enfin, le (+)-nonactate de méthyle (+)-**19** est obtenu après déprotection et oxydation de la fonction alcool primaire, puis alkylation de l'aldéhyde résultant avec un organomagnésien. Cette dernière étape d'alkylation n'est cependant pas très sélective puisque le (+)-8-*épi*-nonactate de méthyle (+)-8-*épi*-**19** est également formé en quantité importante.

53 Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.

2.9. Dédoublément de l'acide nonactique racémique

Parmi toutes les synthèses de l'acide nonactique, certaines mènent à des mélanges racémiques. Des moyens pour isoler les deux énantiomères du nonactate de méthyle ont été mis au point.

Le premier exemple est celui de Davidson et Batmangherlich⁵⁴. Ils ont dédoublé le mélange racémique du nonactate de méthyle par l'acide (*S*)-*O*-acétylmandélique (schéma 25). Les diastéréoisomères **114** et **115**, formés après estérification sont séparés par chromatographie en phase liquide. Ce procédé a été amélioré en 2000 par Metz⁵⁵.

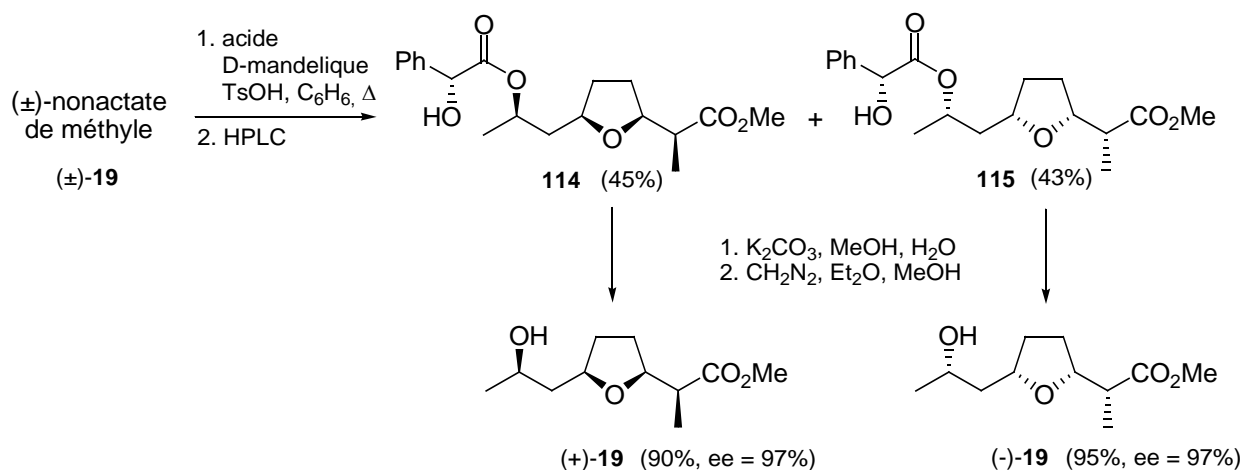


Schéma 25

La seconde possibilité est la réduction enzymatique d'une cétone racémique. Un exemple a été énoncé plus tôt (schéma 18, p. 25). Metz et coll. ont également testé cette méthode⁵⁵, et montré sa limitation. En effet, l'un des deux énantiomères de la cétone n'est réduit que partiellement par la levure de boulanger. Le (-)-nonactate de méthyle est alors obtenu avec un faible rendement de 20%.

⁵⁴ Batmangherlich, S.; Davidson, A. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1399.

⁵⁵ Wang, Y.; Metz, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 3995.

Très récemment, Priesley et coll.⁵⁶ ont proposé un dédoublement avec 98% d'excès énantiomérique et plus de 90% de rendement (schéma 26). Ce dernier procédé utilise la catalyse enzymatique.

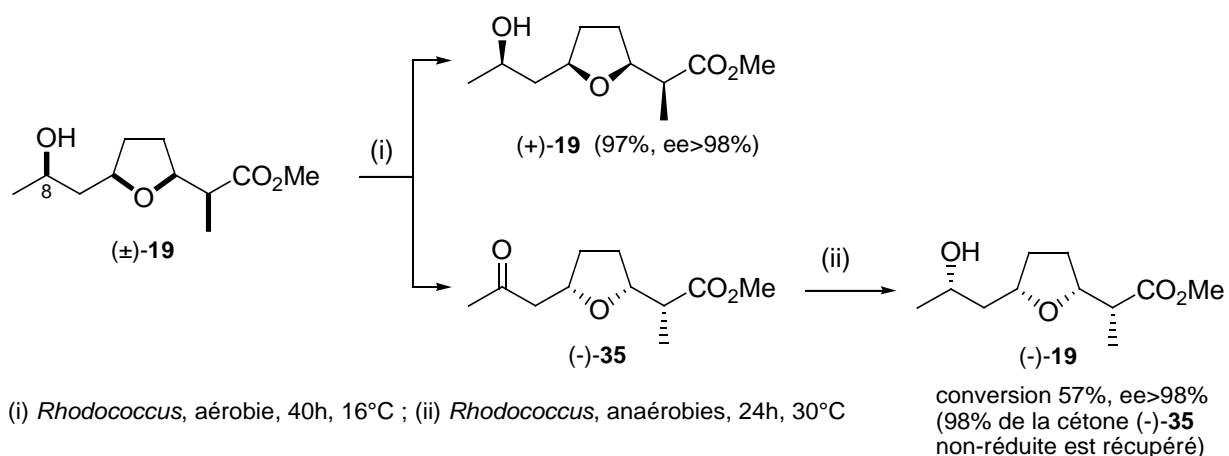


Schéma 26

Le traitement du mélange racémique de nonactate de méthyle, par *Rhodococcus erythropolis* dans des conditions aérobies, permet d'oxyder sélectivement l'énantiomère (-)-19 en (-)-35. Après séparation par chromatographie sur gel de silice, le (+)-19 est isolé avec 98% d'excès énantiomérique et 97% de rendement. La cétone (-)-35 est ensuite réduite avec *Rhodococcus erythropolis* dans des conditions anaérobies (NADH est l'agent de réduction biologique) pour conduire à (-)-19 avec un excès énantiomérique de 98% et une conversion de 57%.

56 Nikodinovic, J.; Dinges, J. M.; Bergmeier, S. C.; McMills, M. C.; Wright, D. L.; Priestley, N. D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 443.

3. Synthèse de la nonactine et d'un analogue

Parmi les différents groupes qui ont travaillé sur la synthèse de l'acide nonactique, seuls six d'entre eux ont synthétisé la nonactine (schéma 27). Il s'agit dans l'ordre chronologique des groupes de Gerlach en 1975⁵⁷, Schmidt en 1976^{17a}, Bartlett en 1984²¹, Fleming en 1994^{29c,58}, Kim en 1996⁵⁹ et Wu en 2006³⁰. En ce qui concerne la synthèse d'analogue de la nonactine, il n'existe à notre connaissance qu'un seul exemple, décrit en 2001 par Kiyota⁶⁰. Cet analogue est appelé macrotétrolide α (schéma 27).

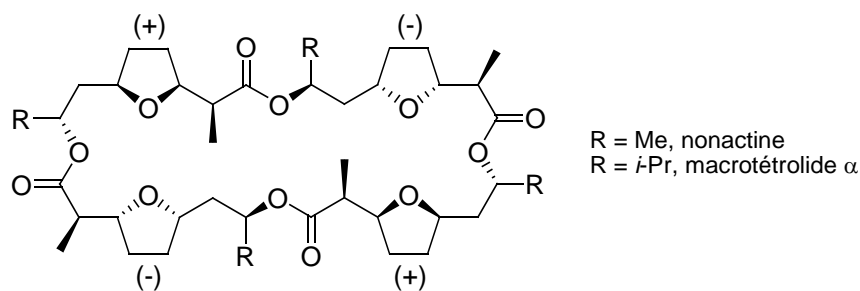


Schéma 27

La synthèse des macrotétrolides nécessite la construction de la séquence alternée des unités d'acide (+)- et (-)-nonactique, suivie de sa cyclisation pour donner le macrocycle. Pour ce faire, il existe deux stratégies : (i) la cyclisation unimoléculaire d'un tétramère linéaire et (ii) la cyclodimérisation d'un dimère. De plus, différentes méthodes de couplage des unités "acide nonactique" ont été mises en œuvre : soit par estérification dans des conditions standard, soit par substitution nucléophile (tableau 13).

57 H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, S. Servi, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 2036.

58 I. Fleming, S. K. Ghosh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2287.

59 Y. Y. Lee, B. H. Kim, *Tetrahedron* **1996**, 52, 571.

60 Hanadate, T.; Kiyota, H.; Oritani, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, 65, 2118.

Auteurs	Année	Stratégie	Couplage des unités "acide nonactique"	Macrolactonisation
Gerlach ⁵⁷	1975	i	estérification, 70% et ~70%	10%
Schmidt ^{17a}	1976	i	S _N 2, 70% et 74%	20%
		ii	S _N 2, 70%	20%
Bartlett ²¹	1984	ii	S _N 2, 86%	16%
Fleming / Gosh ^{29c,58}	1994	i	estérification, 93% et 95%	69%
		ii	estérification, 93%	52%
Kim ⁵⁹	1996	i	S _N 2, 43% estérification 87%	54%
		ii	S _N 2, 78%	14%
Kiyota ⁶⁰	2001	i	estérification, 86 et 90%	81%
Wu ³⁰	2006	i	estérification, 80 et 81%	80%

Tableau 13

3.1. Cyclisation unimoléculaire d'un tétramère linéaire

Cette stratégie est celle qui a été la plus utilisée. Elle est longue mais permet de former efficacement le macrotétrolide. Le schéma 28 présente la synthèse de la nonactine décrite par Fleming et Gosh^{29c,58}.

L'acide (+)-nonactique *O*-silylé **116** est couplé avec le (-)-nonactate de benzyle **117**, dans les conditions d'estérification de Steglich⁶¹ (DCC / DMAP), pour donner le dimère **118**. Une première fraction de ce dimère est hydrogénolysée pour conduire à l'acide **119**, tandis que l'autre est déprotégée pour donner l'alcool **120**. L'acide **119** et l'alcool **120** sont couplés par la méthode de Yamaguchi⁶². Le tétramère linéaire **121** ainsi obtenu est ensuite totalement déprotégé et cyclisé avec un bon rendement (73%), toujours selon la méthode de Yamaguchi⁶². L'ajout d'un sel de potassium (KBF₄), lors de l'étape de macrolactonisation a été testé. Cela n'a eu aucune influence sur le rendement.

61 Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, *17*, 522.

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

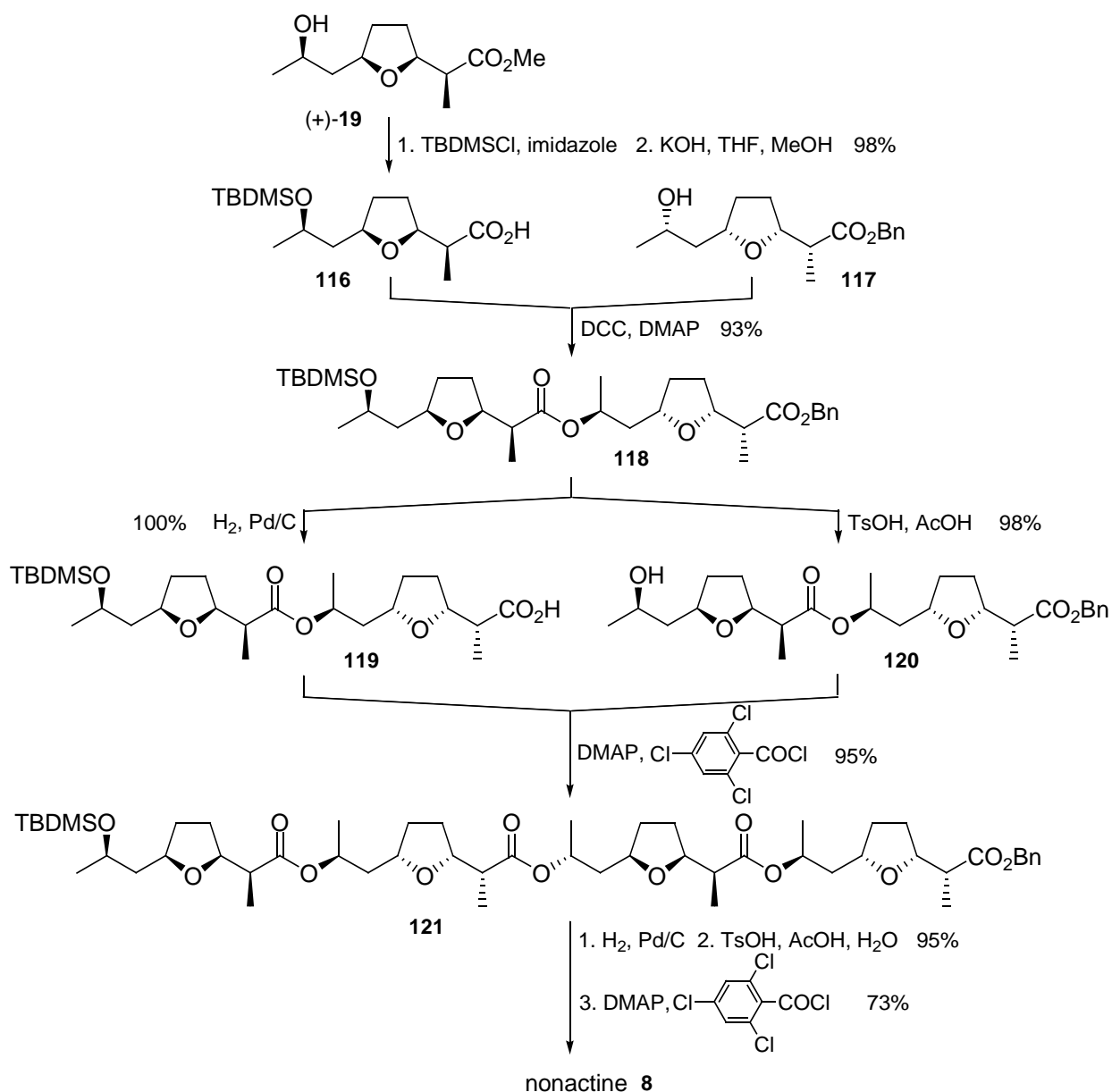


Schéma 28

3.2. Cyclodimérisation d'un dimère

Le groupe de Bartlett²¹ a préparé la nonactine selon cette deuxième approche (schéma 29). Le sel de potassium de l'acide (+)-nonactique **122** réagit avec le mésylate du 8-épi-nonactate de méthyle **123** pour conduire au dimère **124**, avec inversion de configuration du centre C₈. L'ester méthylique est déprotégé sélectivement avec le *n*-propylmercaptate de lithium. La cyclodimérisation de **125**, selon la méthode de Masamune⁶³, donne la nonactine **8** avec un

63 Kaiho, T.; Masamune, S.; Toyoda, T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1612.

rendement de 16%, accompagnée du dimère cyclique et d'oligomères.

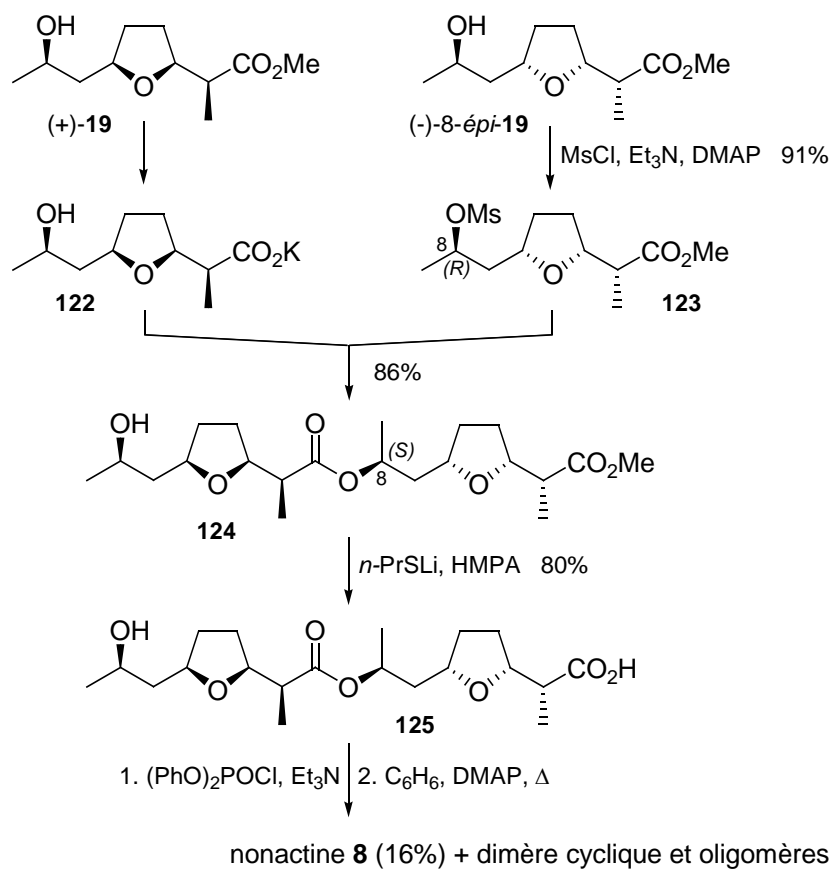


Schéma 29

Fleming et Gosh^{29c,58} ont également synthétisé la nonactine par cyclodimérisation de l'acide dérivé de l'ester benzylique **120**, dans les conditions de Yamaguchi (schéma 30). Le rendement en macrotétrolide **8** est inférieur à celui obtenu avec la méthode de cyclisation du tétramère linéaire, mais reste cependant très correct.

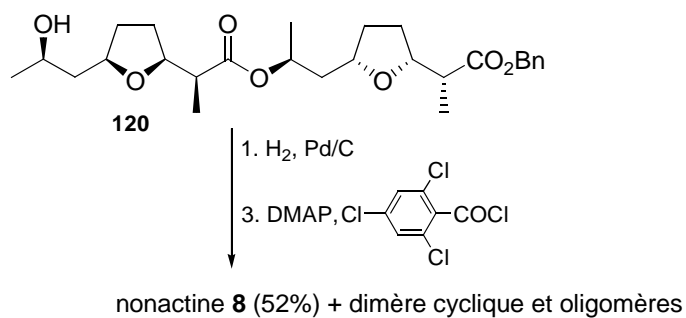


Schéma 30

Chapitre 2 : Synthèse des analogues de l'acide nonactique

1. Schéma rétrosynthétique détaillé

La stratégie de synthèse est détaillée ci-après (schéma 31). Les différentes étapes seront présentées successivement dans ce chapitre, au fil des paragraphes 2 à 9.

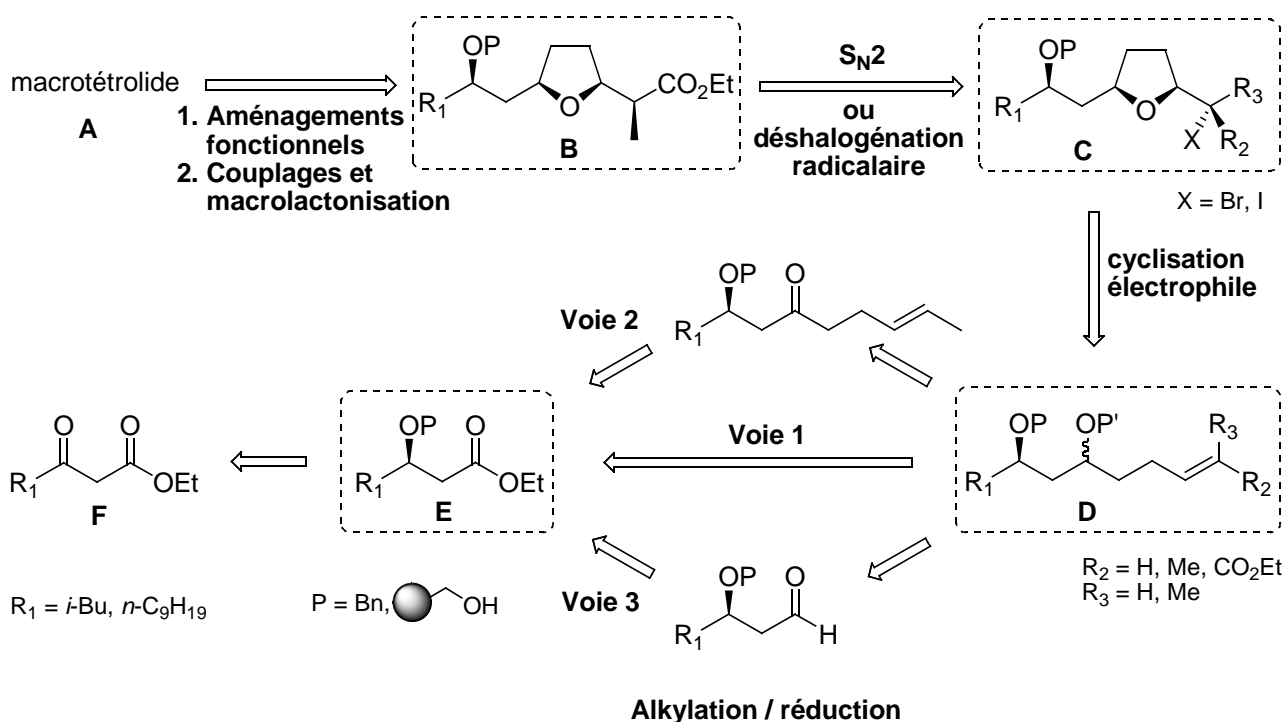


Schéma 31

Le macrocétrérolide **A** sera préparé à partir des deux énantiomères de type **B**, en suivant la stratégie de cyclisation unimoléculaire décrite par Fleming et Gosh^{29c,58}. Les analogues de l'acide nonactique **B** pourraient être obtenus par une réaction de substitution nucléophile ou de déshalogénéation radicalaire des tétrahydrofuranes **C**. Ces derniers seraient formés par cyclisation électrophile des éthers γ,δ -insaturés de type **D**. Ces intermédiaires pourraient être obtenus selon trois approches :

- par une réaction "one pot" d'alkylation / réduction d'ester (**Voie 1**)
- par une alkylation d'ester en cétone suivie d'une réduction diastéréosélective (**Voie 2**)
- par une réduction d'ester en aldéhyde puis une alkylation diastéréosélective (**Voie 3**)

Les précurseurs de type β -benzyloxyesters **E** seraient formés à partir des β -cétoesters **F** correspondants.

Dans un premier temps, cette voie de synthèse sera réalisée en phase homogène. De plus, parmi les quatre groupes R_1 envisagés à l'origine du projet, seuls deux seront retenus : il s'agit des substituants isobutyle et nonyle. Une numérotation spécifique pour les molécules propres à ce projet a été définie :

- lorsque $R_1 = i\text{-Bu}$, les composés auront un numéro du type **Xa**
- lorsque $R_1 = n\text{-C}_9\text{H}_{19}$, les composés auront un numéro du type **Xb**

2. Accès aux précurseurs β -benzyloxyesters

2.1. Synthèse des β -cétoesters

Les produits de départ de la synthèse sont des β -cétoesters. Plusieurs méthodes de préparation sont envisageables⁶⁴. Celle qui a été choisie consiste en l'acylation de la 2,2-diméthyl-1,3-dioxan-4,6-dione **127**⁶⁵, appelée communément acide de Meldrum. Ce dernier est commercial, mais peut également être préparé aisément à partir d'acide malonique et d'acétone⁶⁶. Cette voie d'accès aux β -cétoesters est généralement efficace, simple à mettre en oeuvre et peu coûteuse (schéma 32).

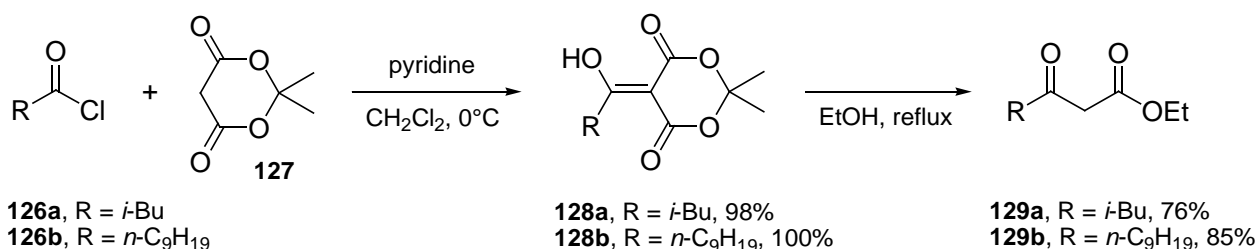


Schéma 32

Dans un premier temps, l'acylation de l'acide de Meldrum **127** avec les chlorures d'acides **126a** et **126b** conduit aux énols **128a** et **128b**. Dans un second temps, les β -cétoesters **129a** et **129b** sont formés avec des rendements respectifs de 76% et 85%, après éthanolyse des intermédiaires acylés.

2.2. Synthèse des β -hydroxyesters

Les β -cétoesters **129a** et **129b** sont réduits en β -hydroxyesters, tout d'abord en version racémique puis de façon énantiosélective par hydrogénation catalytique.

64 Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risi, C.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1065.

65 Oikawa, Y.; Sugano, O.; Yonemitsu, J. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2087. Houghton, R. P.; Lapham, D. J. *Synthesis* **1982**, 451.

66 Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc.* **1908**, 93, 598.

a) Version racémique

Le réactif de choix pour la réduction sélective de la fonction cétone est le borohydrure de sodium⁶⁷. La réaction se déroule dans des conditions douces, à basse température afin d'éviter la double réduction en diol 1,3⁶⁸ (schéma 33).

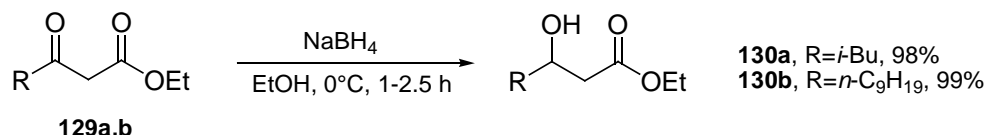


Schéma 33

Les β-hydroxyesters **130a** et **130b**, obtenus quantitativement, sont suffisamment purs pour être utilisés tels quels.

b) Version énantiosélective

En 1987, Noyori et coll. ont démontré l'efficacité du système catalytique ruthénium/BINAP pour la réduction énantiosélective de β-cétoesters⁶⁹ (schéma 34, tableau 14).

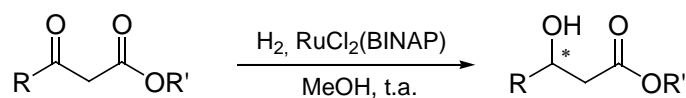


Schéma 34

Entrée	Substrat			Conditions			Produit		
	R	R'	BINAP	S/C	H ₂ (atm)	tps (h)	Rdt (%)	ee (%)	Config.
1	CH ₃	CH ₃	<i>R</i>	2000	100	36	99	>99	<i>R</i>
2	CH ₃	C ₂ H ₅	<i>R</i>	1000	58	58	99	>99	<i>R</i>
3	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	<i>S</i>	850	94	58	99	98	<i>S</i>
4	<i>i</i> -Pr	CH ₃	<i>R</i>	1100	100	61	99	>99	<i>S</i>

Tableau 14

67 Padhi, S. K.; Chadha, A. *Synlett* **2003**, 639.

68 Soai, K.; Oyamada, H. *Synthesis* **1984**, 605.

69 (a) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856. (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 40.

La réaction d'hydrogénation asymétrique de différents β -cétoesters est efficace tant sur le plan du rendement que de l'énantiosélectivité, avec de faibles quantités de catalyseur (ratio molaire substrat / catalyseur > 850).

Cette méthodologie a donc été appliquée à la réduction du β -cétoester **129a** (schéma 35). Le catalyseur est fraîchement préparé à partir du dimère $[\text{RuCl}_2(\text{benzène})]_2$ et du (*R*)- ou (*S*)-BINAP, par chauffage dans du diméthylformamide puis concentration sous vide. L'hydrogénation est ensuite effectuée dans un autoclave, en milieu concentré (6-7 mmol de substrat / mL de MeOH) et sous une pression d'hydrogène de 50 bar.

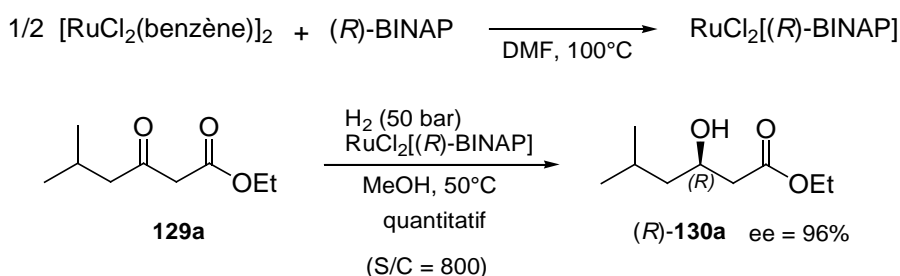


Schéma 35

L'utilisation du ligand (*R*)-BINAP conduit au β -hydroxyester (*R*)-**130a** avec un excès énantiomérique de 96% (déterminé par CPG chirale). La configuration (*R*) a dû être confirmée car des données contradictoires sont présentes dans la bibliographie⁷⁰.

c) Détermination de la configuration absolue du β -hydroxyester **130a**

Données de la bibliographie :

Hoveyda et coll.⁷¹ ont hydrogéné énantiosélectivement le β -cétoester **129a** en utilisant comme catalyseur le $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-BINAP}]$ (schéma 36). Dans ces conditions, l'alcool de configuration (*S*) a été obtenu.

70 (a) Duthaler, R. O.; Herold, P.; Lottenbach, W.; Oertle, K.; Riediker, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 495.

(b) Wang, Z.; Zhao, C.; Pierce, M. E.; Fortunak, J. M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, 10, 225. (c) Baraldi, P. T.; Zarbin, P. H. G.; Vieira, P. C.; Corrêa, A. G. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, 13, 621.

71 Jernelius, J. A.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7345.

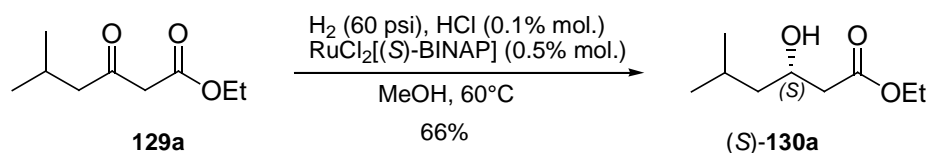


Schéma 36

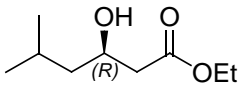
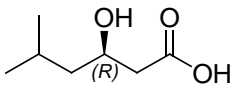
D'autre part, les groupes de Duthaler^{70a}, Wang^{70b} et Corrêa^{70c} ont synthétisé de façon énantiosélective des β -hydroxyacides et/ou β -hydroxyesters, respectivement par réaction d'aldolisation, réduction chimique et réduction enzymatique. Les pouvoirs rotatoires des composés intéressants sont regroupés dans le tableau 15.

Entrée	Composé	Pouvoir rotatoire	ee (%)	Référence
1	(S)-131a	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 14.8$ (c 1.0, CHCl_3)	94	70a
2	(S)-132a	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 14.2$ (c 1.2, CHCl_3)	> 99	70a
3	(R)-132a	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 15.8$ (c 1.03, CHCl_3)	> 98	70b
4	(R)-130a	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 10.3$ (c 8.0, CHCl_3)	99	70c
5	(S)-130a	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = - 9.95$ (c 12.72, CHCl_3)	99	70c

Tableau 15

Données de notre travail :

Le β -hydroxyester **(R)-130a**, que nous avons obtenu par hydrogénation en présence de $\text{RuCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ a été converti en β -hydroxycide **(R)-132a**, dans les conditions décrites par le groupe de Duthaler^{70a}. Les valeurs des pouvoirs rotatoires mesurés sont présentées dans le tableau 16.

Entrée	Composé	Pouvoir rotatoire	ee (%) ^a
1	 (R)- 130a	$[\alpha]_D^{20} = -12.9$ (c 8.0, CHCl ₃)	96
2	 (R)- 132a	$[\alpha]_D^{20} = -13.9$ (c 1.05, CHCl ₃)	n.d.

^a Déterminé par CPG chirale (colonne = Rt-βDEX cstTM).

Tableau 16

Ces données sont en accord avec celles des trois premiers exemples du tableau 15 (entrées 1, 2, 3), par contre elles ne le sont pas avec celles des deux derniers exemples (entrées 4 et 5). Les pouvoirs rotatoires présentent des signes opposés.

La configuration absolue a donc été confirmée par la méthode de Mosher⁷². Les deux esters **133a** et **134a** ont été préparés séparément et analysés par RMN ¹H (schéma 37).

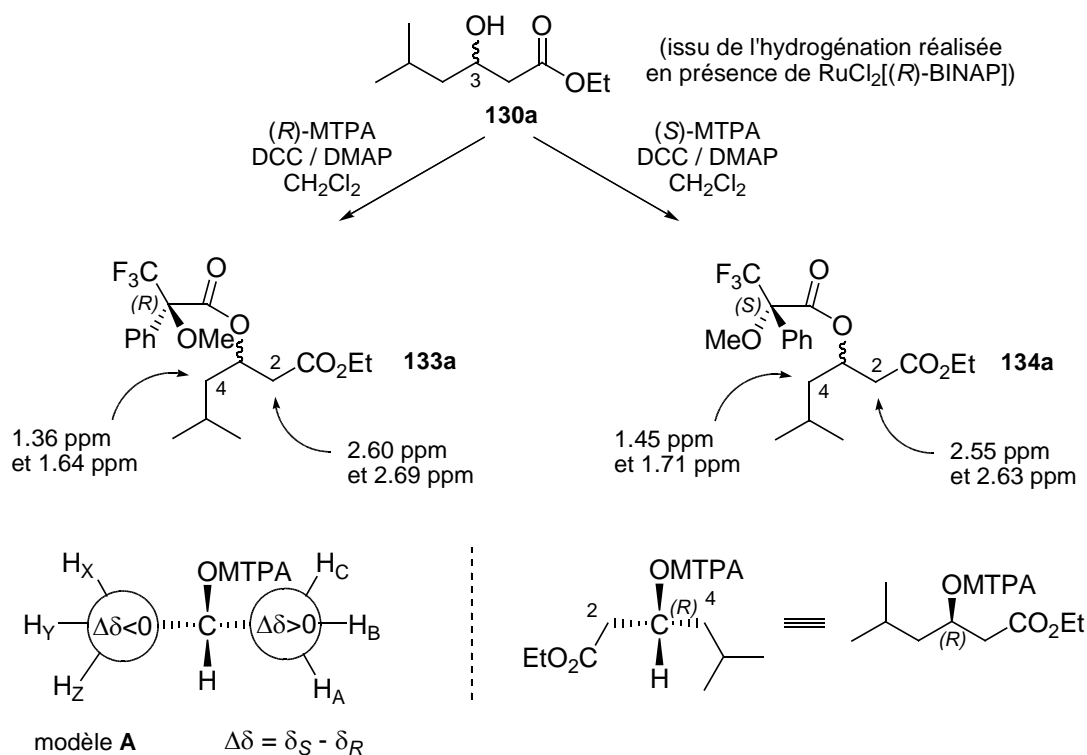


Schéma 37

72 Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.

Les signaux qui nous intéressent sont ceux des protons portés par les atomes de carbone C₂ et C₄. Après avoir calculé les valeurs des $\Delta\delta$ et appliqué le modèle **A**, il en ressort que le centre stéréogène C₃ est bien de configuration (*R*).

2.3 Synthèse des β -benzyloxyesters

La fonction alcool des β -hydroxyesters est protégée par un groupe benzyle. Celui-ci à l'avantage d'être stable dans de nombreuses conditions réactionnelles et d'être facilement éliminé par hydrogénolyse. De plus, ce choix est justifié par l'objectif de transposer la synthèse sur support solide, avec par exemple une résine de type Wang⁷³ sur laquelle serait greffé le β -hydroxyester (schéma 38).

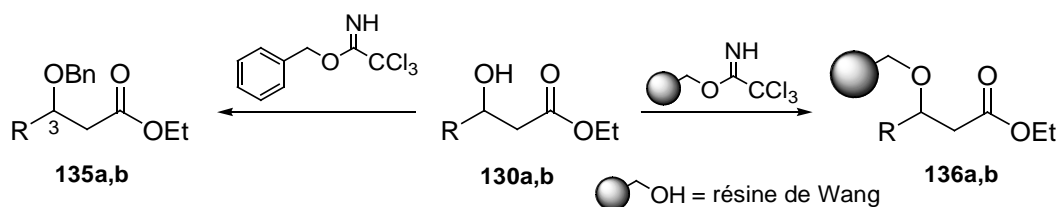


Schéma 38

La méthode de benzylation mise en oeuvre est celle de Widmer⁷⁴ qui permet de protéger efficacement les alcools primaires et secondaires des β -hydroxyesters (Schéma 38).

Le réactif de benzylation, le 2,2,2-trichloroacétimidate de benzyle **137**, est préparé à partir d'alcool benzylique et de trichloroacétonitrile, en présence d'hydroxyde de potassium et d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBAHS)⁷⁵ (Schéma 39).

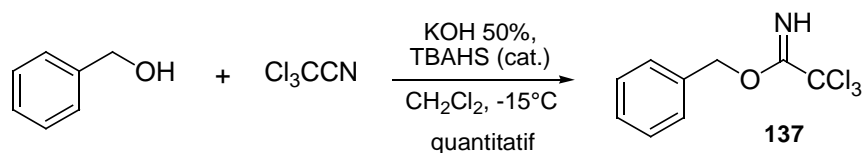


Schéma 39

73 Hanessian, S.; Fang, X. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 733.

74 Widmer, U. *Synthesis* **1987**, 568.

75 Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1481.

Le 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle est obtenu quantitativement et peut être utilisé tel quel.

La protection des β -hydroxyesters **130a,b** avec le 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle est réalisée en présence d'une quantité catalytique d'acide de Brønsted ou de Lewis (schéma 40, tableau 17).

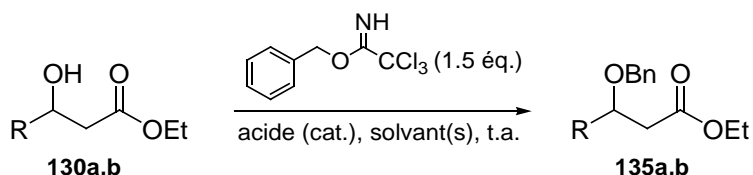


Schéma 40

Entrée	R	Acide	Solvant(s)	Rdt (%)
1	<i>i</i> -Bu	BF ₃ .OEt ₂	cyclohexane:CH ₂ Cl ₂ (2:1)	57
2	<i>i</i> -Bu	TfOH	Et ₂ O	85
3	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	TfOH	Et ₂ O	79

Tableau 17

La réaction a tout d'abord été effectuée sur le substrat **130a**, dans un mélange cyclohexane:dichlorométhane (2:1) et en présence de BF₃.OEt₂. Le produit protégé a été obtenu avec un rendement moyen de 57% (tableau 17, entrée 1). D'autres conditions réactionnelles⁷⁶ ont alors été testées, et ont conduit aux éthers benzyles **135a,b** avec des rendements satisfaisants de 85 et 79% (tableau 17, entrées 2 et 3).

⁷⁶ Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139.

3. Alkylation / réduction d'esters

3.1. Rappels bibliographiques

a) Cas général

La réaction tandem d'alkylation / réduction d'esters a été décrite pour la première fois par Comins et Herrick⁷⁷ en 1984. Ils ont réalisé la transformation directe du 3-phénylpropionate d'éthyle en 1-phénylheptan-3-ol par action d'un mélange de borohydrure de lithium et de chlorure de *n*-butylmagnésium (schéma 41).

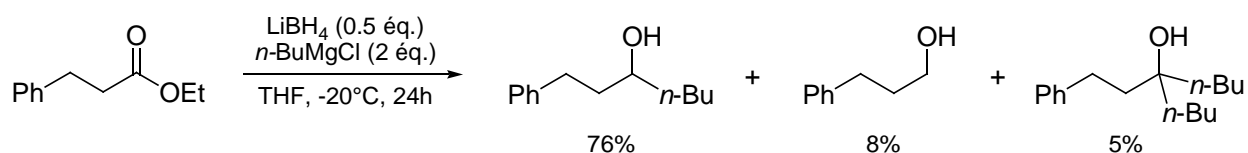


Schéma 41

Cet alcool secondaire, obtenu très majoritairement, résulte de l'addition du magnésien sur l'ester conduisant à une cétone intermédiaire, laquelle est ensuite réduite par l'hydruure. En effet, ils ont montré que la 1-phénylpentan-3-one conduit majoritairement à l'alcool secondaire correspondant, dans les conditions de la réaction d'alkylation / réduction (schéma 42).

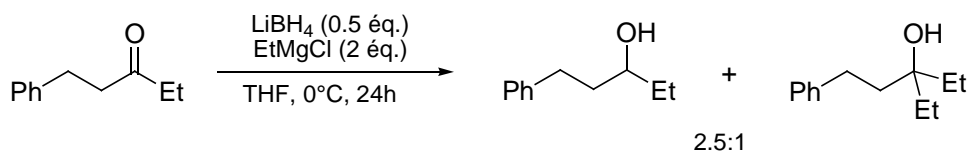


Schéma 42

⁷⁷ Comins, D. L.; Herrick, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1321.

Une étude méthodologique approfondie de cette réaction d'alkylation / réduction a été menée par le groupe d'Amouroux⁷⁸.

Dans un premier temps, le décanoate de méthyle a été traité par un mélange de LiBH₄ (0.5 éq.) et de bromure d'éthylmagnésium (2 éq.), dans le tétrahydrofurane, à température ambiante (schéma 43). Le dodécan-3-ol est obtenu avec un rendement de 55%, accompagné d'une quantité importante d'alcool primaire (41%) et de traces d'alcool tertiaire (4%).

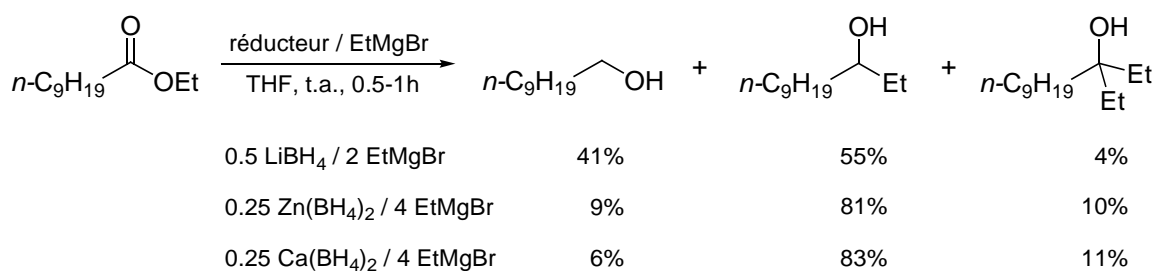


Schéma 43

Afin de minimiser la formation d'alcool primaire, il a été envisagé d'utiliser Zn(BH₄)₂ et Ca(BH₄)₂, connus pour être moins réactifs vis-à-vis des esters que LiBH₄. Avec ces deux borohydrures, la proportion d'alcool secondaire atteint les 80%, en utilisant 4 équivalents d'organomagnésien et 0.5 équivalent d'ion borohydrure. Ces conditions optimales ont été conservées pour la suite de leur étude.

b) Cas du magnésien vinylique

La réactivité d'un magnésien vinylique, associé aux borohydrures de calcium et de zinc, a aussi été explorée par le groupe d'Amouroux. Elle s'est avérée particulièrement intéressante, car elle conduit à la formation d'alcools γ,δ -insaturés. (schéma 44).

⁷⁸ Hallouis, S.; Saluzzo, C.; Amouroux, R. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 313.

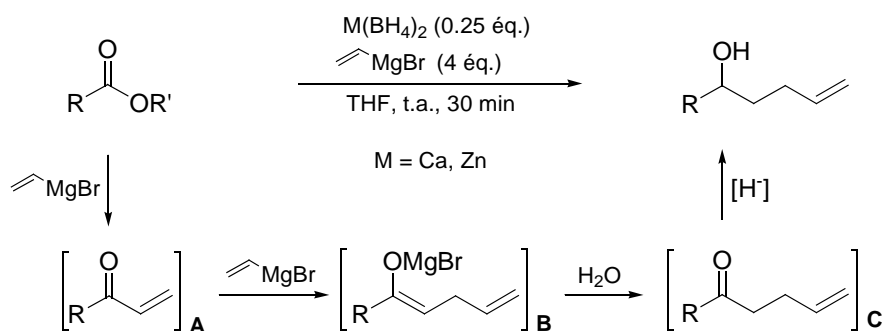


Schéma 44

L'addition nucléophile du réactif de Grignard sur l'ester, suivie d'une addition conjuguée sur la cétone α,β -insaturée **A** intermédiaire, donne un énolate de magnésium **B**. L'alcool γ,δ -insaturé serait vraisemblablement formé lors de l'étape d'hydrolyse. Cela suppose que l'hydrolyse de l'énolate soit plus rapide que celle de l'espèce réductrice. Cette hypothèse a été vérifiée avec la undécane-2-one, qui en présence de $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ ou de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ et dans les conditions d'hydrolyse, est bien réduite en alcool (schéma 45).

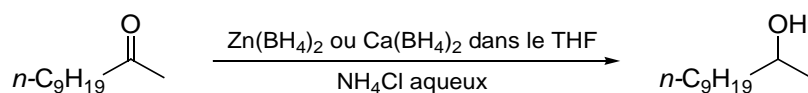


Schéma 45

Quelques résultats d'alkylation / réduction d'esters avec le bromure de vinylmagnésium sont regroupés dans le tableau 18.

Entrée	Ester	Borohydruure	Produit	Rdt (%)
1		$\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$		78
2	$n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{COOMe}$	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$		80
3		$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$		82

Conditions : ester (1 éq.), $\text{M}(\text{BH}_4)_2$ (0.25 éq.), $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ (4 éq.), THF, t.a., 30 min.

Tableau 18

Les alcools γ,δ -insaturés sont obtenus avec de bons rendements. De plus, il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre les borohydruures de calcium et de zinc (tableau 18, entrées 1 et 2).

Dans ce contexte de réaction entre un ester et un réactif de Grignard vinylique, Lubell et coll.⁷⁹ ont présenté en 2003 la synthèse "one-pot" de cétones γ,δ -insaturées. Certes, il n'y a pas de réduction mais cet exemple illustre également la double addition de l'organomagnésien.

L'ester méthylique de la *N*-(Boc)-sérine **138**, traité avec un excès de bromure de vinylmagnésium à -45°C dans le THF, donne la cétone homoallylique **139** et l'alcool tertiaire **140** dans un ratio de 1:1. L'ajout d'un sel de cuivre a permis d'améliorer très nettement la proportion de de cétone γ,δ -insaturée **139** (schéma 46).

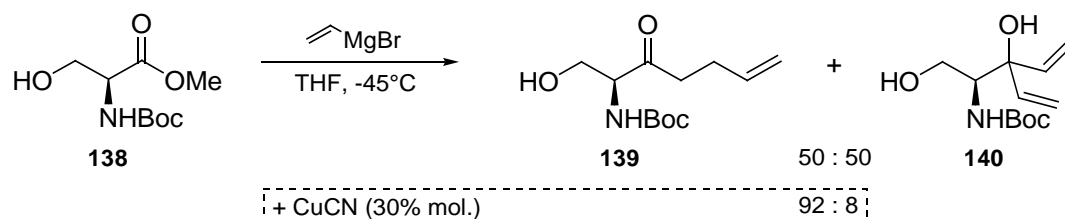


Schéma 46

Concernant le mécanisme, les auteurs admettent également la formation d'une vinylcétone intermédiaire qui subit une addition conjuguée pour conduire à la cétone homoallylique.

Une grande variété d'esters a été engagée dans cette réaction, quelques exemples sont regroupés dans le tableau 19.

Entrée	Ester	Produit	Rdt (%)
2			77 ^a
3			59
4			29

Conditions : ester (1 éq.), $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ (3-5 éq.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.3-0.5 éq.) dans le THF à -45°C . ^a Réaction réalisée en présence de CuCN (0.3-0.4 éq.).

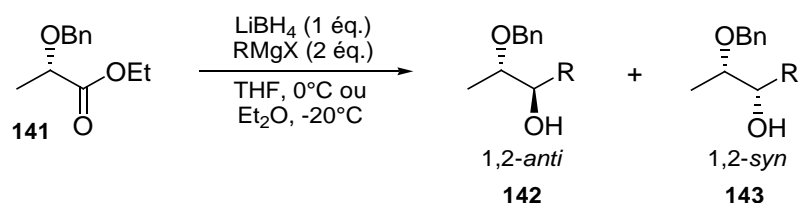
Tableau 19

Les cétones homoallyliques sont obtenues avec des rendements compris entre 29 à 77%.

⁷⁹ Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4887.

c) Cas d'esters α - et β -oxygénés

La diastéréosélectivité de la réaction d'alkylation / réduction d'un ester α -oxygéné par le mélange de LiBH_4 et d'un organomagnésien a été étudiée par le groupe de Burke⁸⁰ en 1987. Ils ont utilisé comme substrat le (*S*)-lactate d'éthyle *O*-benzylé **141** (schéma 47, tableau 20).



Entrée	Solvant T (°C)	R	Produit majoritaire	Rdt (%)	Ratio ^a <i>anti:syn</i>
1	Et ₂ O -20	Me		87	6:1
2	Et ₂ O -20	<i>i</i> -Pr		71	5.1:1
3	THF 0	Ph		59	11:1
4	THF 0	propèn-2-yle		51	20:1

^a Déterminé par RMN ¹H

Tableau 20

Les réactions réalisées dans l'éther diéthylique conduisent majoritairement aux produits 1,2-*anti* dans des rapports de 5.1:1 à 6:1 (tableau 20, entrées 1 et 2). Des diastéréosélections plus importantes sont observées lorsque le THF est utilisé comme solvant, le produit 1,2-*anti* restant le composé majoritaire (tableau 20, entrées 3 et 4).

Dans ces réactions, l'effet du solvant (éther ou THF) sur le rendement et sur la diastéréosélectivité est difficile à apprécier puisque les magnésiens utilisés sont différents.

Le contrôle stéréochimique de la réaction, lors de l'étape de réduction, est expliquée par

⁸⁰ Burke, S. D.; Deaton, D. N.; Olsen, R. J.; Armistead, D. M.; Blough, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3905.

l'intermédiaire cyclique **A** de type "Cram chélaté"⁸¹ (Schéma 48).

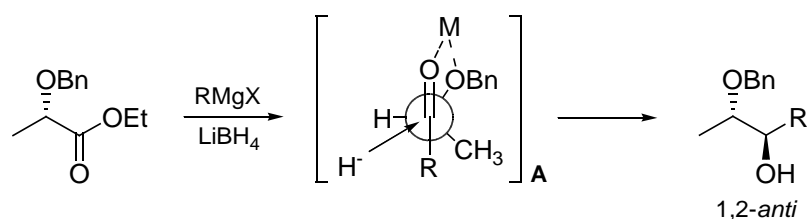


Schéma 48

Le groupe d'Amouroux⁷⁸ s'est également intéressé à la diastéréosélectivité de la réaction d'alkylation / réduction d'esters α - et β -oxygénés. Quelques exemples sont présentés dans le tableau 21.

Entrée ^a	Ester	Borohydrure	Magnésien	Produit majoritaire	Rdt (%)	Ratio <i>syn:anti</i>
1		Ca(BH ₄) ₂	<i>n</i> -BuMgBr		78	80:20 ^b
2		Zn(BH ₄) ₂			75	82:18 ^b
3	144	Zn(BH ₄) ₂	MgBr		70	~1:1 ^b
4		Ca(BH ₄) ₂	<i>n</i> -BuMgBr		60	67:33 ^c
5		Zn(BH ₄) ₂			58	65:35 ^c

^a Conditions : ester (1 équ.), M(BH₄)₂ (0.25 équ.), RMgBr (4 équ.), THF, t.a., 30 min. ^b Déterminé par CPG. ^c Déterminé par RMN.

Tableau 21

Dans le cas de l'ester α -oxygé **144**, des diastéréosélectivités de l'ordre de 80:20 sont observées avec les borohydrures de calcium et de zinc, associés au bromure de *n*-butylmagnésium (tableau 21, entrées 1 et 2). La stéréosélectivité de la réduction de la cétone intermédiaire en faveur de l'isomère 1,2-*syn* est expliquée par le modèle **B** de type Felkin-Anh⁸² (schéma 49). Aucune sélectivité n'est obtenue avec le magnésien vinylique (tableau 21, entrée 3).

81 Leitereg, T. J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4019.

82 Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199. Anh, N. T. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61. Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 1.

Les diastéréosélections sont modestes avec l'ester β -oxygéné **145** (tableau 21, entrées 4 et 5). L'isomère majoritaire est de configuration 1,3-*syn*, ce qui peut s'expliquer par l'intermédiaire cyclique **C**, selon le modèle de type "Cram chélaté"⁸¹ (schéma 49).

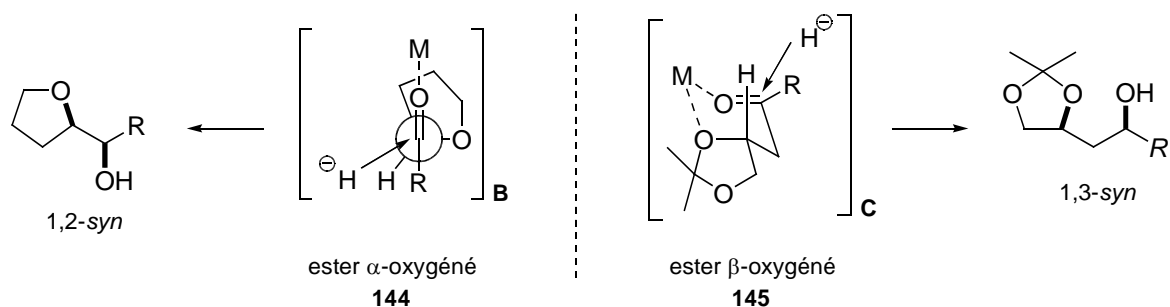


Schéma 49

3.2. Alkylation / réduction des esters β -oxygénés

Le détail de la première stratégie de synthèse envisagée, utilisant la méthodologie d'alkylation / réduction, est présenté schéma 50.

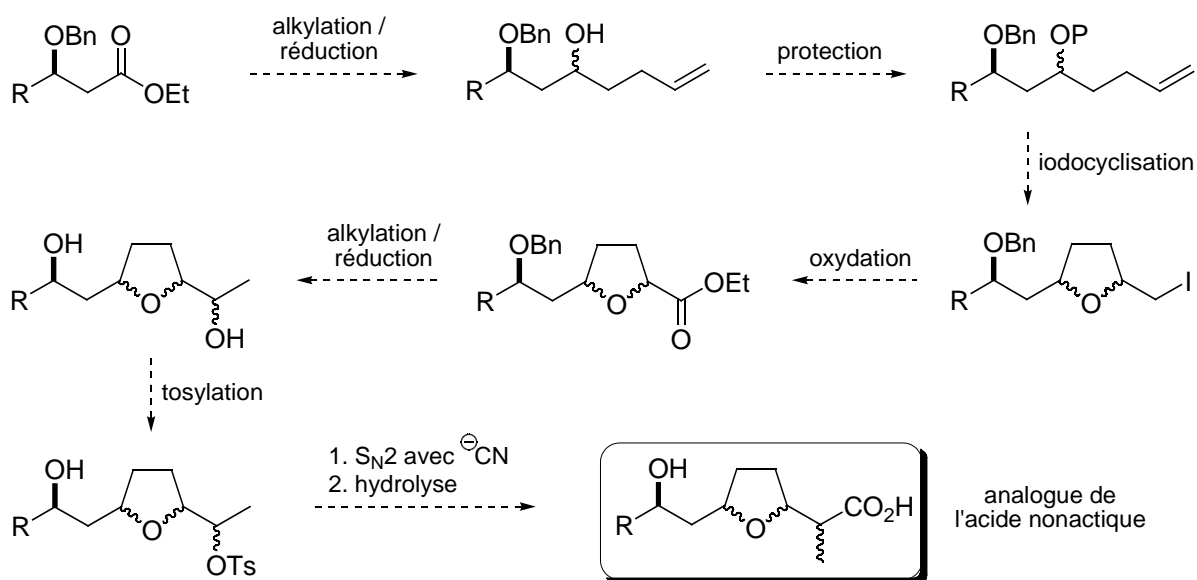
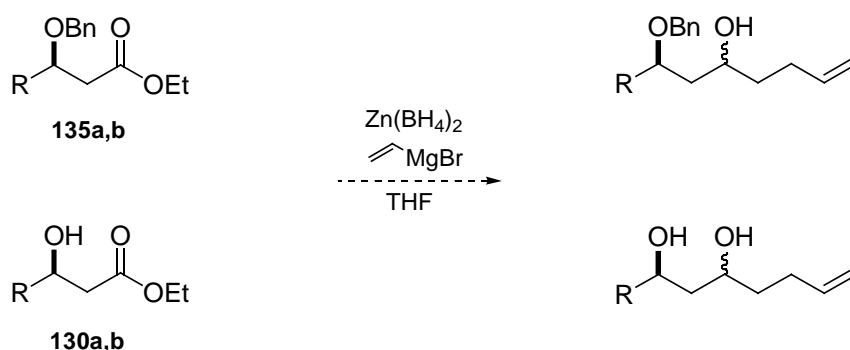


Schéma 50

La réaction d'alkylation / réduction avec le bromure de vinylmagnésium en présence de borohydrure de zinc a été appliquée aux β -benzyloxyesters **135a,b**, ainsi qu'à leurs analogues non-protégés **130a,b** afin d'observer l'influence de la nature de la fonction oxygénée en β (schéma 51).



a) Préparation du borohydrure de zinc

Ce réducteur non commercial est aisément préparé par une réaction de transmétallation entre le borohydrure de sodium et le chlorure de zinc, selon la méthode décrite par Gensler et coll.⁸³ (schéma 52).

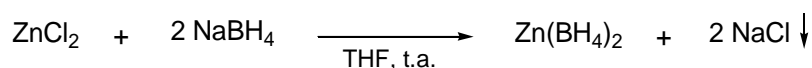


Schéma 52

La solution de $\text{Zn(BH}_4)_2$ peut être conservée à basse température dans un récipient hermétiquement fermé pendant plusieurs mois.

b) Réaction d'alkylation / réduction

Elle est réalisée dans les conditions mises au point par le groupe d'Amouroux⁷⁸. Une solution commerciale de bromure de vinylmagnésium dans du THF (préalablement titrée⁸⁴) est ajoutée à une solution de borohydrure de zinc dans du THF. L'ester est ensuite additionné à ce mélange, à température ambiante et la réaction est suivie par CCM et CPG. (schéma 53). Les résultats obtenus

⁸³ Gensler, W. J.; Johnson, F. A.; Sloan, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6074.

⁸⁴ Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755.

avec les différents substrats sont regroupés dans le tableau 22.

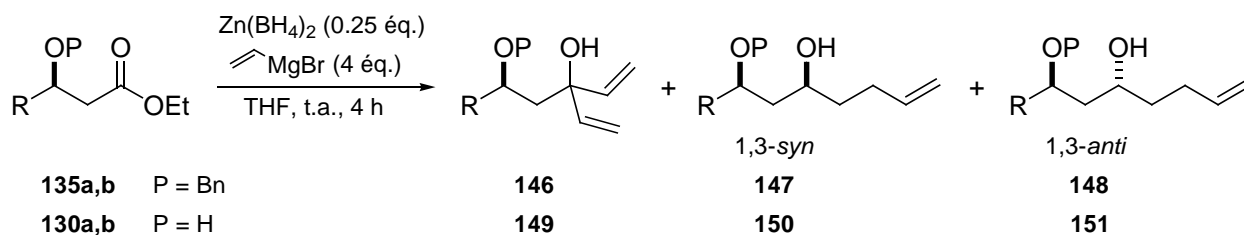


Schéma 53

Entrée	Ester	Rdt (%) ^a	
		Alcool tertiaire	Alcools secondaires (<i>syn:anti</i>) ^b
1		4	47 (57:43)
2		3	26 (76:24)
3		17	49 (78:22)
4		13	32 (88:12)

^a Rendement après purification. ^bDéterminé par analyse CPG du brut réactionnel.

Tableau 22

Dans tous les cas, les rendements en alcools γ,δ -insaturés sont relativement faibles (de 26 à 49%).

La proportion d'alcool tertiaire est plus importante lors de l'alkylation / réduction des β -hydroxyesters **130a,b** (tableau 22, entrées 3 et 4). Il est possible d'avancer comme hypothèse la variation des quantités relatives de borohydrure et d'organomagnésien, due à la déprotonation *in situ* de la fonction hydroxyle.

La diastéréosélectivité de cette réaction est toujours en faveur de l'isomère 1,3-*syn*. Ceci peut s'expliquer en envisageant pour l'étape de réduction soit l'intermédiaire cyclique **A** de type "Cram chélaté"⁸¹, soit l'intermédiaire acyclique **B** proposé par Evans⁸⁵ (schéma 54).

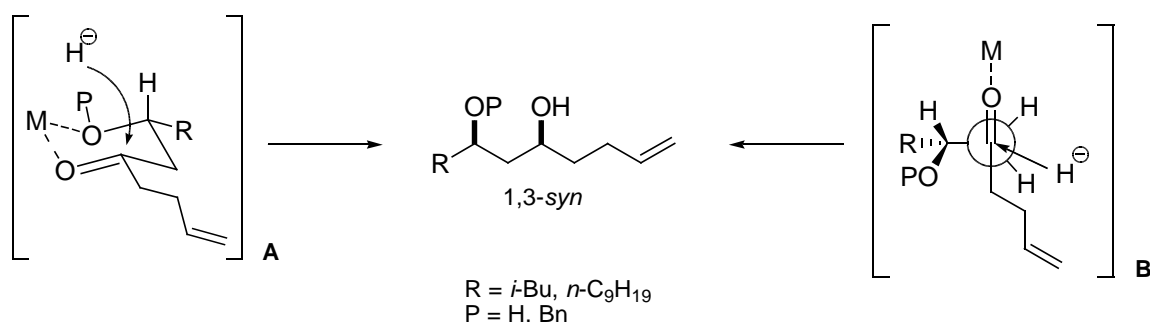


Schéma 54

Il est difficile de se prononcer en faveur de l'un ou l'autre de ces deux modèles. Cependant, dans le cas des β -hydroxyesters, la déprotonation *in situ* de la fonction hydroxyle crée une liaison oxygène-métal (O-Mg ou O-Zn), favorisant plutôt la formation de l'intermédiaire **C** de type "Cram chélaté" par rapport à celui acyclique **D** (schéma 55).

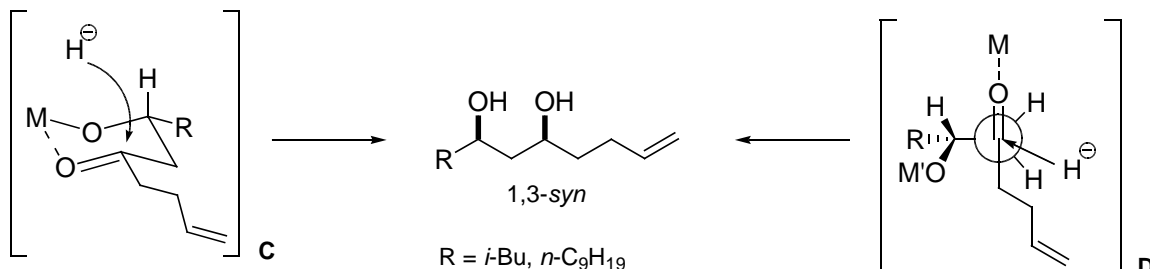


Schéma 55

Le passage par cet intermédiaire cyclique **C**, relativement rigide, pourrait expliquer le fait que de meilleures diastéréosélections sont obtenues avec les β -hydroxyesters **130a,b** (tableau 22 entrées 3 et 4) qu'avec leurs analogues *O*-benzylés **135a,b** (tableau 22, entrées 1 et 2).

85 Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8541.

c) Détermination de la configuration

La détermination de la configuration des produits de cette réaction d'alkylation / réduction a été réalisée par la méthode de Rychnovsky et coll.⁸⁶ qui consiste à analyser les spectres RMN ¹³C des acétonides correspondants.

Rappel de la méthode :

Les acétonides issus de diols 1,3-*syn* adoptent une conformation bien définie de type chaise. Il en résulte que l'un des groupes méthyle est en position axiale et l'autre est équatorial. Sur le spectre RMN ¹³C cela se traduit par un signal vers 19 ppm (Me_{ax}) et un signal vers 30 ppm (Me_{eq}). Les acétonides dérivés de diols 1,3-*anti* adoptent préférentiellement une conformation croisée. Le spectre RMN ¹³C présente donc deux signaux vers 25 ppm correspondants aux deux méthyles de l'acétonide 1,3-*anti*.

Application :

Les diols monoprotégés [147 + 148]a et [147 + 148]b (mélange des deux diastéréoisomères) sont convertis en acétonides en deux étapes : tout d'abord, hydrogénolyse du groupe benzyle, conditions qui entraînent également la réduction de la double liaison terminale, puis réaction avec le 2,2-diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique de *para*-toluènesulfonate de pyridinium⁸⁷ (schéma 56).

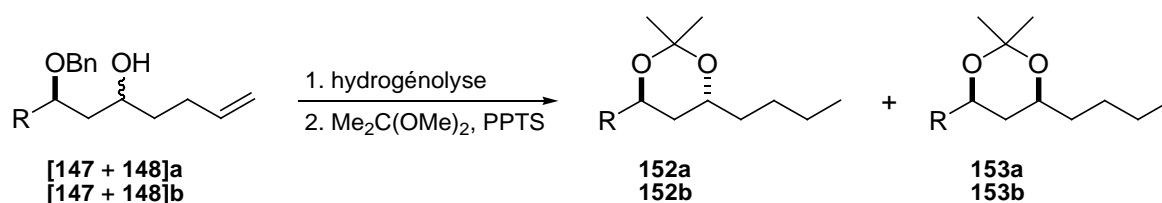


Schéma 56

Les spectres RMN ¹³C présentent des signaux pour le composé majoritaire à 19.8 ppm et 30.3 ppm, correspondants aux groupes méthyles d'un acétonide 1,3-*syn* (153a ou 153b). Pour le composé minoritaire, un signal à 24.7 ppm est observé, correspondant aux méthyles d'un acétonide 1,3-*anti* (152a ou 152b). Un exemple est présenté ci-dessous (schéma 57).

86 (a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945. (b) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3511. (c) Rychnovsky, S. D.; Yang, G.; Powers, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5251.

87 Aiguade, J.; Hao, J.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 979.

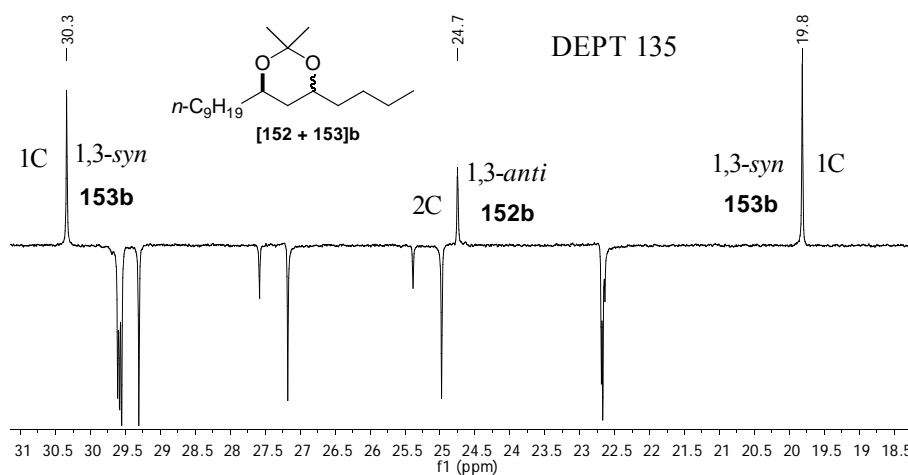


Schéma 57

Les diols libres, diastéréoisomériquement purs après purification par chromatographie sur gel de silice, sont directement convertis en acétonides dans les conditions présentées précédemment (schéma 58).

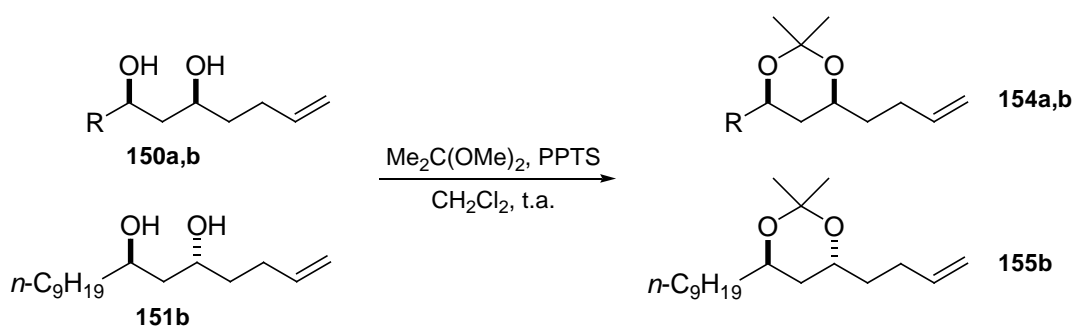


Schéma 58

Les spectres RMN ^{13}C des acétonides issus des diols majoritaires, présentent des signaux à 19.7 et 30.3 ppm, correspondant aux groupes méthyles d'un acétonide 1,3-*syn* (**154a** et **154b**).

Concernant les diols minoritaires 1,3-*anti*, seul le composé **151b** a été converti en acétonide **155b**. Son spectre RMN ^{13}C présente des signaux à 24.7 et 24.8 ppm, correspondants aux groupes méthyles d'un acétonide 1,3-*anti*.

3.3. Conclusion

La réaction d'alkylation / réduction des esters **130a,b** et **135a,b**, avec le magnésien vinylique et le borohydrure de zinc, n'a pas permis de former efficacement les alcools γ,δ -insaturés désirés. Les faibles diastéréosélections observées, dans le cas des β -benzyloxyesters **135a,b**, sont comparables avec les résultats de la bibliographie sur l'ester β -oxygéné **145** (tableau 21, p. 55). Avec les β -hydroxyesters **130a,b**, les stéréosélections sont toutefois meilleures.

Il a donc été envisagé de réaliser la formation d'alcools γ,δ -insaturés à partir d'esters en deux étapes, *via* la réduction diastéréosélective d'une cétone γ,δ -insaturée.

4. Réduction diastéréosélective de cétones γ,δ -insaturées

La cétone γ,δ -insaturée envisagée (**156**) ne possède pas de double liaison terminale, comme les produits issus de l'alkylation / réduction *in situ*, mais une double liaison 1,2-disubstituée (schéma 59).

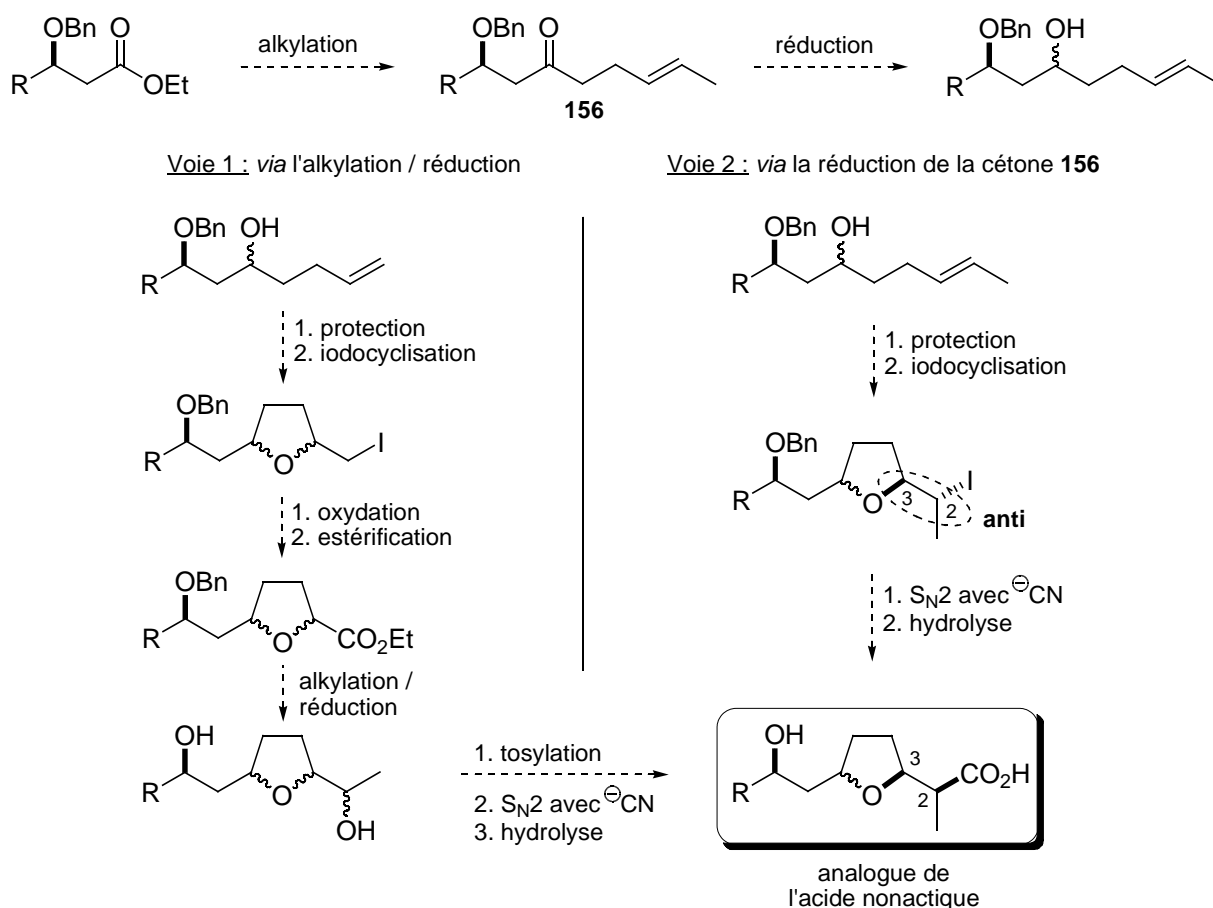


Schéma 59

Cette légère modification permettrait de contrôler simultanément les centres C_2 et C_3 lors de l'étape d'iodocyclisation, en tirant profit de l'attaque *anti* de la fonction oxygénée vis-à-vis de l'ion iodonium intermédiaire. Ceci simplifie considérablement la fin de la synthèse puisqu'une étape de substitution nucléophile suivie d'une hydrolyse conduirait aux analogues de l'acide nonactique.

4.1. Rappels sur la réduction de β -alkoxycétone chirales

a) Modèles

De nombreux modèles ont été développés pour prédire ou rationaliser la stéréochimie des produits issus de l'addition d'un nucléophile sur la fonction carbonyle d'un composé acyclique chiral.

Dans le cas de la réduction d'une cétone β -oxygénée de type **157**, il est admis que l'intermédiaire de la réaction peut être soit acyclique, soit cyclique, selon les modèles respectifs **A** (proposé par Evans⁸⁵) et **B** de type "Cram chélaté"⁸¹ (schéma 60). Ils prédisent un même produit de réduction **158**, de stéréochimie 1,3-*syn*.

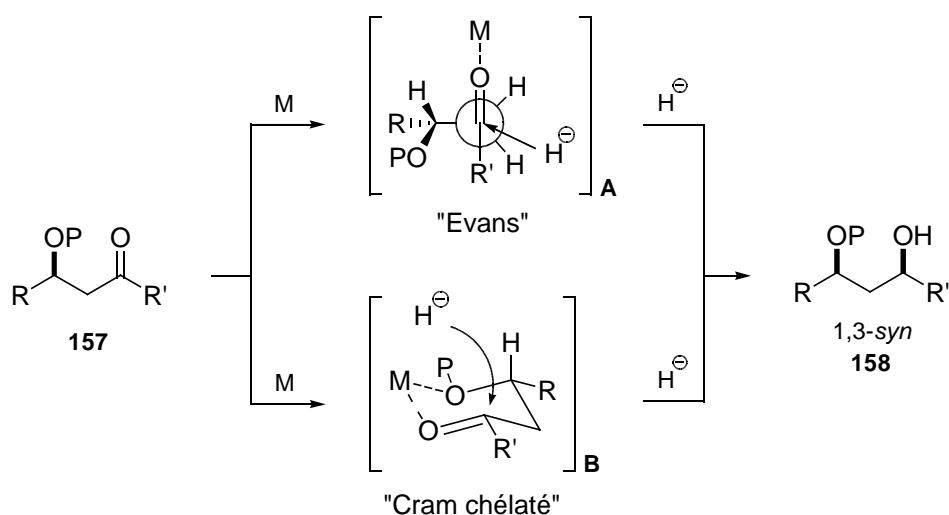


Schéma 60

La stéréochimie des produits de cette réaction ne permet pas d'identifier formellement la nature de l'état de transition. Cependant, les conditions opératoires mises en oeuvre peuvent fournir des indications sur le mode d'activation du substrat. Les facteurs déterminants sont :

- le type d'acide de Lewis (mono- ou bidentate, typiquement $BF_3 \cdot OEt_2$ ou $TiCl_4$)
- la nature du groupe protecteur (P) de la fonction hydroxyle en β
- le solvant réactionnel (oxygéné ou non)

Avant toute chose, il est nécessaire d'observer l'influence de ces différents paramètres à travers quelques exemples choisis, pour ensuite définir des conditions opératoires adaptées pour la réduction diastéréosélective de la cétone **156** choisie (schéma 59).

b) Etudes RMN

Keck et coll.⁸⁸ ont étudié par RMN ¹H les structures résultant de la complexation de TiCl₄, SnCl₄ et MgBr₂.OEt₂ avec des β-alkoxyaldéhydes.

Les résultats montrent clairement que les acides de Lewis TiCl₄ et MgBr₂.OEt₂ forment avec les β-alkoxyaldéhydes **159-161** des complexes bidentates bien définis dans lesquels le groupe alkyle R occupe une position axiale (schéma 61). L'attaque d'un nucléophile se trouverait alors fortement dirigée vers la face opposée au groupe R. Avec SnCl₄, la situation est différente. L'observation des spectres RMN ¹H suggère qu'un mélange d'espèces complexées et non-complexées est présent.

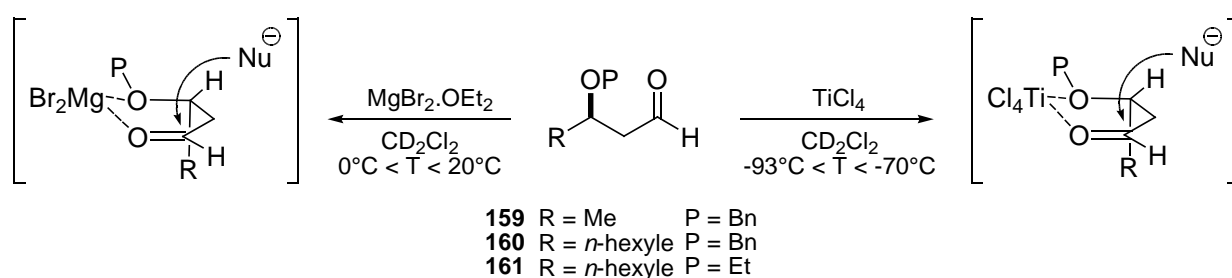


Schéma 61

Le simple changement du groupe protecteur éthyle ou benzyle en méthyle entraîne une modification importante de la conformation du complexe formé entre l'aldéhyde **162** et TiCl₄ (ou MgBr₂.OEt₂) : le groupe *n*-hexyle occupe alors une position équatoriale, rendant l'attaque du nucléophile possible sur les deux faces de l'intermédiaire chélaté (schéma 62).

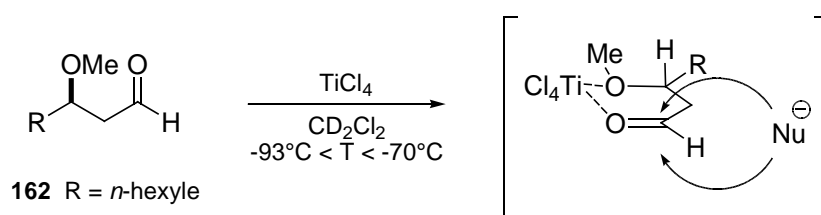


Schéma 62

⁸⁸ Keck, G. E.; Castellino, S.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5480.

c) Exemples de réductions de β -alkoxycétones

Des exemples de réductions stéréosélectives de β -alkoxycétones ont été décrits⁸⁹. Seuls quelques-uns seront présentés afin d'illustrer les différents modes de réactivité ainsi que les diastéréosélectivités obtenues.

Pour commencer, on peut citer les travaux de Kibayashi et coll.^{89c}. Parmi les différents substrats étudiés, se trouve la cétone β -oxygénée **163** (schéma 63). Elle a été réduite par trois borohydrures : $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, LiBH_4 et $\text{LiBH}(\textit{s}\text{-Bu})_3$ (tableau 23).

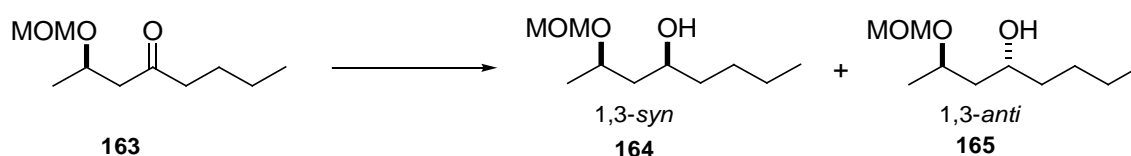


Schéma 63

Entrée	Conditions	Rdt (%)	Ratio <i>syn:anti</i>
1	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, Et_2O , -20 à 0°C , 1h	89	71:29
2	LiBH_4 , THF, -20°C , 1h	76	66:34
3	$\text{LiBH}(\textit{s}\text{-Bu})_3$, THF, -78°C , 1h	94	69:31

Tableau 23

Les diastéréosélectivités observées sont comprises entre 66:34 et 71:29, en faveur de l'isomère 1,3-*syn*. Ces résultats sont en accord avec les modèles acyclique et cyclique présentés précédemment (schéma 60, p. 64).

89 (a) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 435. (b) Mori, Y.; Kuhara, M.; Takeuchi, A.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5419. (c) Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1396. (d) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8541. (e) Yoshimatsu, M.; Naito, M.; Shimizu, H.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Kataoka, T. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8200. (f) Keck, G. E.; Wager, C. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2307. (g) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10840. (h) Tosaki, S. -Y.; Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 495. (i) Cullen, A. J.; Sammakia, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3143.

Evans et coll. ont publié de nombreux travaux dans le domaine du stéréocontrôle par induction asymétrique, et notamment sur la réduction de β -alkoxycétones^{89d,g}.

En 1994, une étude méthodologique des réactions d'additions d'hydrures sur des cétones β -substituées a été réalisée^{89d}. L'influence du groupe alkyle R lié au carbonyle a été mise en évidence avec les substrats **166**, **169** et **170** (schéma 64, tableau 24).

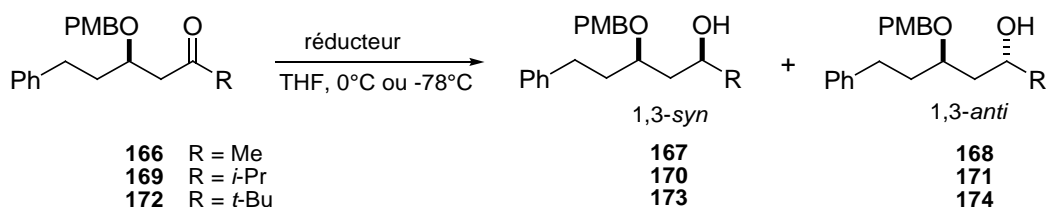


Schéma 64

Entrée	T (°C)	Réducteur	R = Me	R = <i>i</i> -Pr	R = <i>t</i> -Bu
			167:168	170:171	173:174
1	-78	DIBAL-H	54:46	59:41	76:24
2	-78	LiBH(<i>s</i> -Bu) ₃	51:49	79:21	73:27
3	0	LiAlH(<i>t</i> -BuO) ₃	56:44	69:31	75:25
4	0	9-BBN	51:49	55:45	86:14

Tableau 24

Les résultats montrent qu'une augmentation de la diastéréosélectivité en faveur de l'isomère 1,3-*syn* est observée lorsque la taille du groupe R augmente. Dans le cas où R est un méthyle, il n'y a pas de discrimination importante entre les intermédiaires **C** et **D** (schéma 65). Par contre, quand le groupe R est un isobutyle ou *tert*-butyle, une interaction stérique entre R et (CH₂)₂Ph défavorise l'intermédiaire **D**.

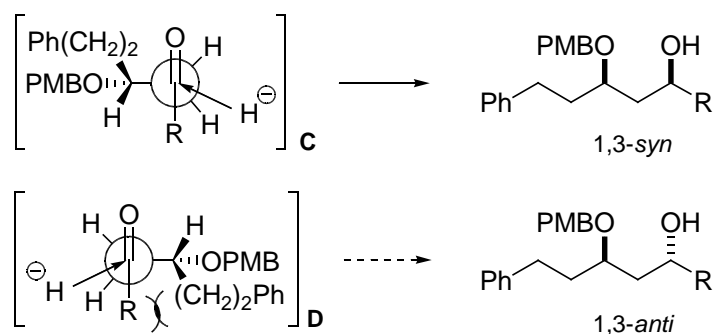
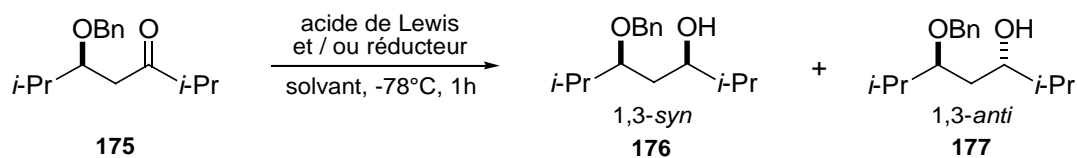


Schéma 65

Plus récemment, le groupe d'Evans a utilisé la capacité de chélation du chlorure de diméthylaluminium et du dichlorure de méthylaluminium pour réduire diastéréosélectivement la β -benzyloxycétone **175** avec l'hydruire de tri(*n*-butyl)étain^{89g} (schéma 66, tableau 25). Afin de comparer l'efficacité de ce système, d'autres conditions réductrices ont également été testées.



Entrée	Solvant	Acide de Lewis ^a	Réducteur	Rdt (%)	Ratio
					<i>syn:anti</i>
1	CH ₂ Cl ₂	Me ₂ AlCl	<i>n</i> -Bu ₃ SnH	75	92:8
2	CH ₂ Cl ₂	MeAlCl ₂	<i>n</i> -Bu ₃ SnH	77	92:8
3	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ .OEt ₂	<i>n</i> -Bu ₃ SnH	75	70:30
4	CH ₂ Cl ₂	-	DIBAL-H	78	55:45
5	THF	-	Zn(BH ₄) ₂	72	50:50
6	THF	-	LiBH(<i>s</i> -Bu) ₃	76	84:16

^a Réactions réalisées avec 1.0 éq. de BF₃.OEt₂ et 2.5 éq. de Me₂AlCl et MeAlCl₂. L'utilisation de 2.5 éq. de BF₃.OEt₂ n'a pas d'effet sur la diastéréosélectivité.

Tableau 25

Les meilleures diastéréosélections sont observées lorsque la réaction est réalisée en présence de Me₂AlCl ou MeAlCl₂ (tableau 25, entrées 1 et 2). Le mode d'activation est vraisemblablement de type bidentate.

L'utilisation de BF₃.OEt₂ dans les mêmes conditions expérimentales conduit à une stéréosélectivité nettement inférieure, qui peut s'expliquer par le passage par un intermédiaire purement acyclique (tableau 25, entrée 3).

Concernant les autres conditions réductrices sans acide de Lewis, seul le L-Sélectride se montre sélectif (tableau 25, entrées 4 à 6).

L'hypothèse d'un mode d'activation bidentate, dans le cas des acides de Lewis à base d'aluminium, a été confortée par une étude théorique. A titre d'exemple, la complexation de l'aldéhyde **178** avec deux équivalents de Me_2AlCl donne un intermédiaire chélaté, qui adopterait favorablement, d'après des calculs théoriques, la conformation **E** (schéma 67).

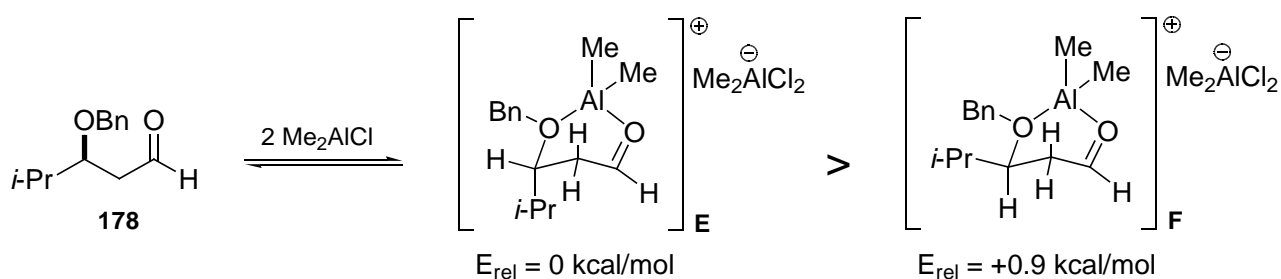


Schéma 67

Le groupe isopropyle serait en position pseudo-axiale et dirigerait l'attaque du nucléophile sur la face supérieure du complexe **E**. Cette conformation explique la stéréochimie 1,3-*syn* des produits dans le cas de la réduction de la β -benzyloxycétone **175** (tableau 25, entrées 1 et 2).

Pour finir, voici deux autres exemples de réductions de cétones β -oxygénées^{89a,b}. Les auteurs évoquent un intermédiaire réactionnel chélaté (schéma 68).

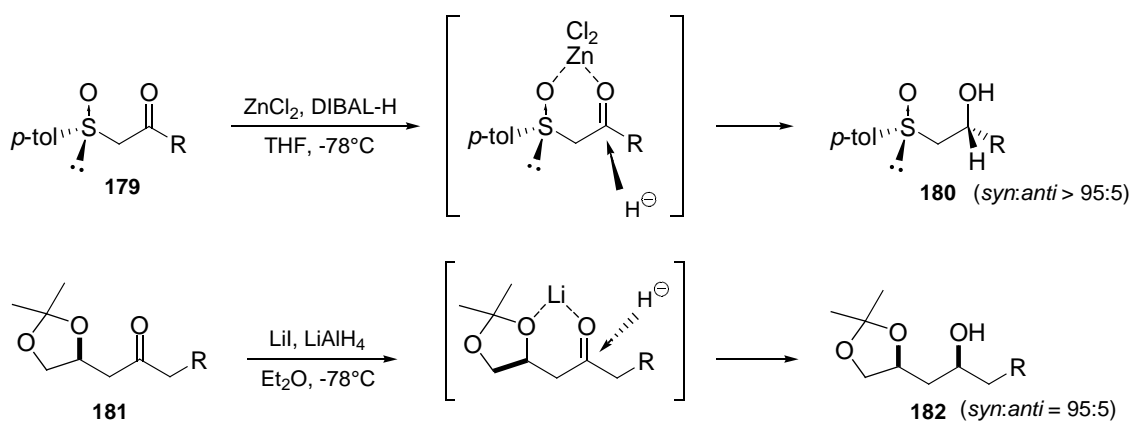


Schéma 68

Dans ces conditions, d'excellentes diastéréosélections sont observées, de l'ordre de 95:5 en faveur des isomères 1,3-*syn*.

Ces quelques exemples de réduction diastéréosélectives de β -alkoxycétones ainsi que l'étude RMN réalisée par Keck et coll.⁸⁸ sur la complexation de substrats par des acides de Lewis, permettent de tirer quelques conclusions :

- les réactions se déroulant *via* un intermédiaire chélaté sont généralement les plus stéréosélectives.

- le groupe protecteur benzyle de la fonction hydroxyle en β semble être compatible avec un mode d'activation bidentate.

4.2. Synthèse de la cétone γ,δ -insaturée 156

La méthode que nous avons retenue pour la synthèse de la cétone **156** désirée (schéma 59, p. 63) est celle développée par Weinreb et Nahm⁹⁰. Il s'agit de l'alkylation par un réactif organométallique d'un *N*-méthoxy-*N*-méthylamide **183**, formé à partir d'un acide carboxylique ou d'un dérivé (schéma 69).

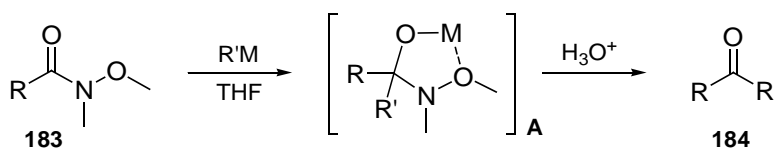


Schéma 69

Lors de la réaction, il y a formation d'un intermédiaire chélaté (**A**) stable qui empêche la formation de l'alcool tertiaire.

a) Synthèse de l'amide de Weinreb

Cette méthodologie a donc été appliquée à l'ester **135a**, qui est converti en *N*-méthoxy-*N*-méthylamide par réaction avec le chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine, en présence de chlorure d'isopropylmagnésium⁹¹ (schéma 70).

90 Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

91 Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5461.

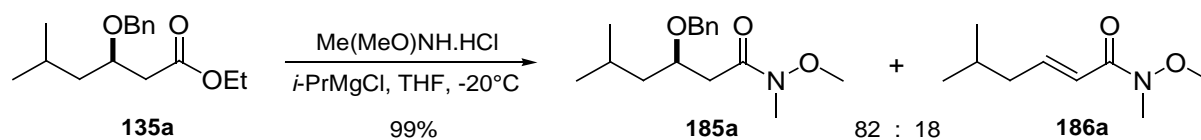


Schéma 70

L'amide désiré **185a** est obtenu avec un rendement de 81% (déterminé par CPG), contaminé par le sous-produit **186a** issu d'une β -élimination du groupe benzyloxy. Pedrosa et coll.⁹² ont également observé cette réaction secondaire d'élimination en traitant un β -hydroxyamide par du chlorure d'isopropylmagnésium.

Les deux amides **185a** et **186a** sont difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice. Le mélange est donc directement engagé dans la réaction d'alkylation, avec comme réactif un halogénure de pent-3-énylmagnésium.

b) Préparation du dérivé halogéné

Le dérivé halogéné, précurseur du réactif de Grignard, n'est pas disponible commercialement. Il est préparé en deux étapes à partir de la cyclopropylméthylcétone⁹³ (schéma 71).

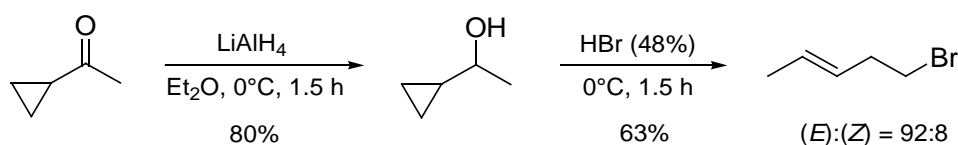


Schéma 71

Tout d'abord, la cyclopropylméthylcétone est réduite par l'hydrure d'aluminium et de lithium, dans l'éther anhydre à 0°C. Le cyclopropylméthylcarbinol ainsi obtenu est traité par une solution aqueuse d'acide bromhydrique pour donner, après distillation, le 1-bromo-pent-3-ène avec un rendement global de 50% et un ratio (E):(Z) de 92:8.

⁹² Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1217.

⁹³ Coates, R. M.; Senter, P. D.; Baker, W. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3597.

c) Synthèse de la cétone γ,δ -insaturée **156a**

Afin d'optimiser la réaction d'alkylation de l'amide **185a** avec le bromure de pent-3-énylmagnésium, plusieurs essais ont été réalisés (schéma 72, tableau 26).

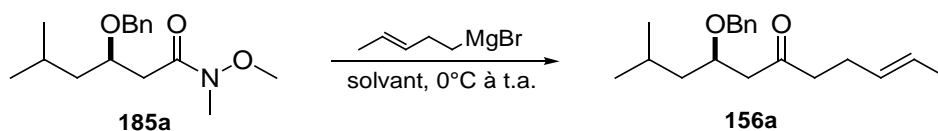


Schéma 72

Entrée	RMgBr (éq.)	Solvant	Rdt (%)
1	1.5	THF	40
2	3	THF	66
3	6	THF	62
4	3	toluène	95

Tableau 26

Cette transformation est classiquement réalisée dans le THF, avec une quantité d'organométallique variant généralement de 1.1 à 3 équivalents^{90,91}. En appliquant ces conditions, la cétone **156a** désirée n'est obtenue qu'avec un rendement modeste de 40% (tableau 26, entrée 1).

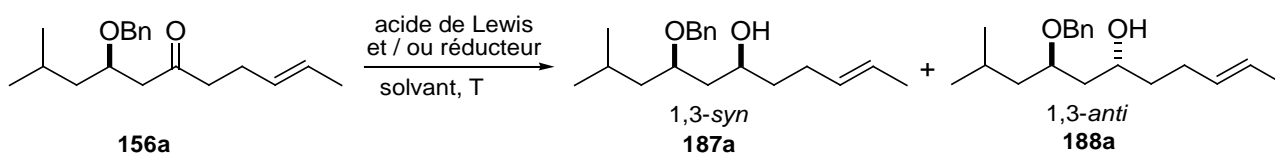
L'augmentation de la quantité d'organomagnésien a donné une légère amélioration du rendement, avec cependant un plafonnement autour de 60-65% (tableau 26, entrées 2 et 3).

Le remplacement du THF par le toluène a permis d'améliorer très nettement l'efficacité de cette réaction. Cette modification s'inspire de l'étude de Canonne et coll.⁹⁴ sur la réaction entre une cétone encombrée et un organomagnésien. Ils ont observé que l'utilisation d'un solvant hydrocarboné, par rapport à un solvant étheré, favorise le produit d'addition plutôt que celui de réduction de la cétone. Une des hypothèses avancées par Canonne et coll. pour expliquer ce résultat, est que, dans ces conditions, l'oxygène du carbonyle se coordine plus facilement au magnésium, exaltant ainsi l'électrophilie du carbone du carbonyle.

94 Canonne, P.; Foscolos, G. B.; Lemay, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4383.

4.3. Réduction de la β -benzyloxycétone **156a**

Des conditions expérimentales directement inspirées de la bibliographie ont été testées pour la réduction de la β -benzyloxycétone **156a** (schéma 73, tableau 27).



Entrée	Solvant	Acide de Lewis	Réducteur	T (°C)	tps (h)	Conversion ^a (%)	Ratio ^a <i>syn:anti</i>
1	THF	-	LiBH(<i>s</i> -Bu) ₃ (1.2)	-78	1	93	73:27
2	THF	ZnCl ₂ (1)	DIBAL-H (1.2)	-78	1.5	78	50:50
3	Et ₂ O	LiI (10)	LiAlH ₄ (10)	-78	0.25	>99	38:62

^a Déterminé(e) par CPG

Tableau 27

La réduction par le L-Sélectride seul dans le THF, conduit à une diastéréosélection moyenne de 73:27 en faveur de l'isomère 1,3-*syn* attendu (tableau 27, entrée 1). Ce rapport est inférieur voire du même ordre que ceux décrits dans la bibliographie, avec ce réducteur (tableau 23, entrée 3, p. 66; tableau 24, entrée 2, p. 67; tableau 25, entrée 6, p. 68).

Aucune diastéréosélectivité n'est observée lors de la réduction par le DIBAL-H en présence de chlorure de zinc, un acide de Lewis potentiellement capable de conduire à des complexes bidentates (tableau 27, entrée 2).

Enfin, la réduction par l'hydruure de lithium et d'aluminium, en présence d'iodure de lithium, donne majoritairement le composé 1,3-*anti* (tableau 27, entrée 3). Il est difficile de proposer une hypothèse tangible pour justifier ce résultat assez surprenant.

Suite à ces résultats peu sélectifs, de très nombreuses conditions expérimentales ont été mises en oeuvre pour la réduction de la cétone **156a**, à partir des réactifs suivants :

- *Acides de Lewis* : MgBr₂.OEt₂, SnCl₄, TiCl₄, Ti(Oi-Pr)₄, BF₃.OEt₂, Me₂AlCl.

- *Réducteurs* : LiAlH₄, DIBAL-H, LiBHET₃, LiBH(*s*-Bu)₃, *n*-Bu₃SnH, BH₃.THF, NaBH₄, Red-Al.

Le mode opératoire général consiste en une première étape de complexation entre le substrat et l'acide de Lewis, suivie de l'addition d'une solution de réducteur. Pour les réactions réalisées sans acide de Lewis, la solution de réducteur est directement ajoutée au substrat en solution. L'utilisation d'un carrousel a permis d'effectuer plusieurs réactions en parallèles (maximum de 12). Après traitement, chaque brut réactionnel a été analysé par CPG afin de déterminer le taux de conversion et la diastéréosélectivité.

Les tableaux 28 et 29 rassemblent les principaux résultats issus de l'étude de l'influence de quelques paramètres : température, nature de l'acide de Lewis et du réducteur.

a) Effet de la température

Entrée ^a	Acide de Lewis (<i>éq.</i>)	Réducteur (<i>éq.</i>)	Temp. (°C)	tps (h)	Conversion ^b (%)	Ratio ^b <i>syn:anti</i>
1	MgBr ₂ .OEt ₂ (3)	LiBHET ₃ (2)	0	1	94	70:30
2	MgBr ₂ .OEt ₂ (2)	LiBHET ₃ (2)	-70	2	95	81:19
3	Ti(Oi-Pr) ₄ (2)	LiBHET ₃ (2)	-20	1	66	63:37
4	Ti(Oi-Pr) ₄ (2)	LiBHET ₃ (2)	-78	2	94	73:27

^a Réactions réalisées dans le dichlorométhane. ^b Déterminé(e) par CPG

Tableau 28

Les résultats montrent qu'un abaissement de la température conduit à une augmentation significative de la diastéréosélectivité. Cette condition sera donc conservée dans les expériences ultérieures.

b) Effet de l'acide de Lewis et du réducteur

Entrée ^a	Acide de Lewis (éq.)	Réducteur (éq.)	T (°C)	tps (h)	Conversion ^b (%)	Ratio ^b <i>syn:anti</i>
1	MgBr ₂ .OEt ₂ (2)	LiBH(<i>s</i> -Bu) ₃ (2)	-70	2	88	73:27
2	TiCl ₄ (1)	LiBH(<i>s</i> -Bu) ₃ (1)	-78	1.25	73	73:27
3	-	DIBAL-H (2)	-78	2	95	43:57
4	Me ₂ AlCl (2.5)	DIBAL-H (1)	-78	1	93	63:37
5	SnCl ₄ (2)	DIBAL-H (2)	-78	2	87	63:37
6	MgBr ₂ .OEt ₂ (2)	DIBAL-H (2)	-70	2	95	65:35
7	TiCl₄ (1.2)	DIBAL-H (3)	-78	3	90	85:15
8	Me ₂ AlCl (2.5)	LiBHEt ₃ (1)	-78	1	96	60:40
9	TiCl ₄ (2)	LiBHEt ₃ (2)	-78	2	96	71:29
10	SnCl ₄ (2)	LiBHEt ₃ (2)	-78	2	46	72:28
11	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ (2)	LiBHEt ₃ (2)	-78	2	94	73:27
12	MgBr₂.OEt₂ (2)	LiBHEt₃ (2)	-70	2	95	81:19

^a Réactions réalisées dans le dichlorométhane. ^b Déterminé(e) par CPG

Tableau 29

Avec le L-Sélectride, il n'y a pas de différence notable en terme de diastéréosélectivité entre l'utilisation de MgBr₂.OEt₂ et de TiCl₄ (tableau 29, entrées 1 et 2).

L'utilisation du DIBAL-H seul conduit majoritairement à l'isomère 1,3-*anti* (tableau 29, entrée 3). Lorsqu'il est associé à des acides de Lewis bidentates, une inversion de la stéréosélectivité, en faveur de l'isomère 1,3-*syn*, est observé. Cet effet, assez faible avec Me₂AlCl, SnCl₄ et MgBr₂.OEt₂ (tableau 29, entrées 4, 5, 6), devient intéressant avec TiCl₄ (tableau 29, entrée 7). Ce dernier conduit au meilleur résultat : une diastéréosélection de 85:15. Dans le cas présent, l'état de transition de la réaction est vraisemblablement de type chélaté (**B**) (schéma 74).

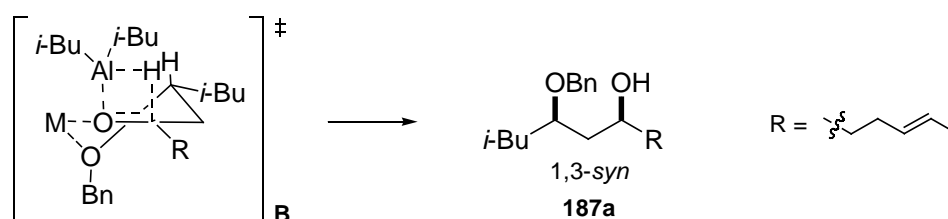


Schéma 74

La réduction réalisée avec le borohydure LiBHET_3 , en présence de Me_2AlCl , donne une faible diastéréosélection de 60:40, en faveur du composé 1,3-*syn* (tableau 29, entrée 8). Celle-ci atteint des valeurs de l'ordre de 70:30 avec TiCl_4 , SnCl_4 et $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (tableau 29, entrées 9, 10, 11). Le meilleur résultat, avec ce réducteur, est obtenu avec $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$: une diastéréosélectivité de 81:19 (tableau 29, entrée 12).

La diminution importante de la diastéréosélectivité observée avec TiCl_4 (entre son association avec le DIBAL-H ou LiBHET_3) peut être due à la présence de solvant étheré, puisque le borohydure utilisé est en solution dans du THF. Il y aurait donc compétition entre la chélation de l'acide de Lewis par le substrat et par le solvant. Par conséquent, la formation de l'intermédiaire acyclique de type **C** serait prépondérante (schéma 75).

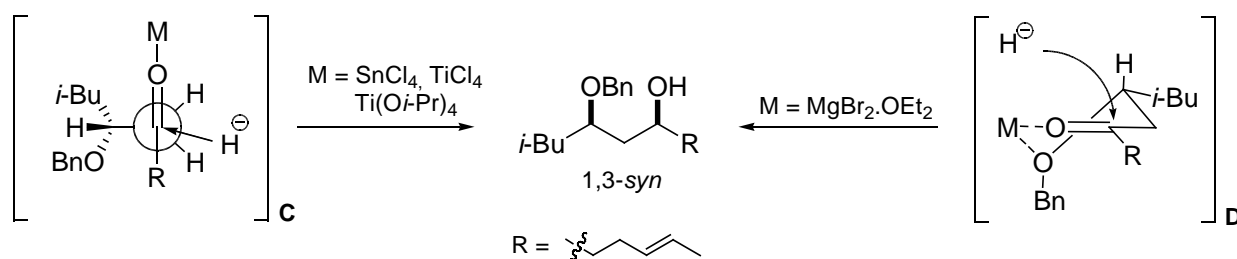


Schéma 75

Par contre, l'acide de Lewis $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$, moins oxophile que TiCl_4 , serait moins sensible à la présence de solvant étheré et formerait préférentiellement un complexe bidentate (**D**) avec le substrat, en accord avec les études RMN de Keck et coll.⁸⁸.

c) Via un intermédiaire de type oxocarbénium

Une dernière solution a été envisagée afin d'améliorer la diastéréosélectivité de cette réduction. Elle s'inspire d'un travail de Sammakia et Cullen⁸⁹ⁱ sur la réduction hautement sélective de β -alkoxycétone **189**, conduisant aux diols protégés 1,3-*syn*-**190** (schéma 76).

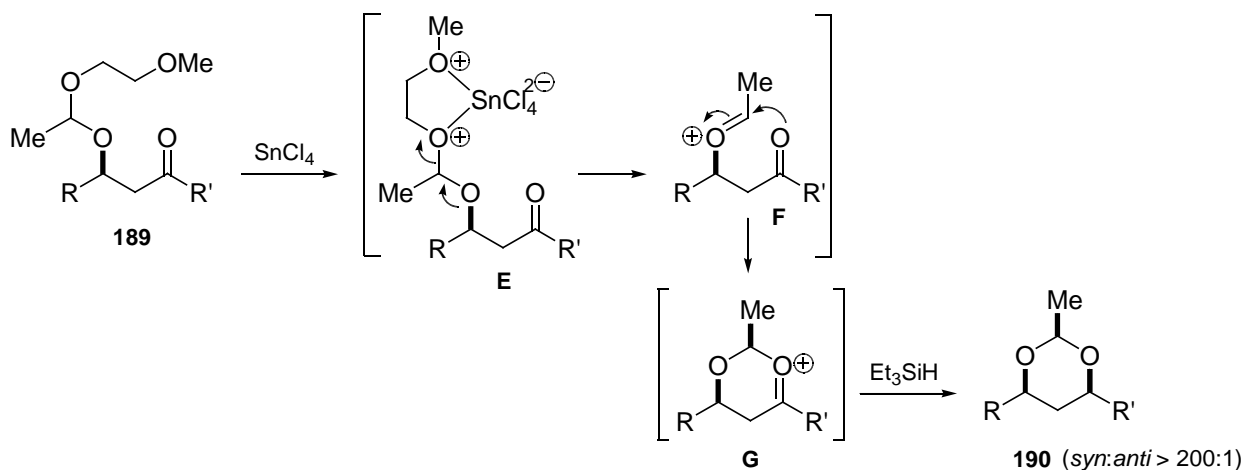
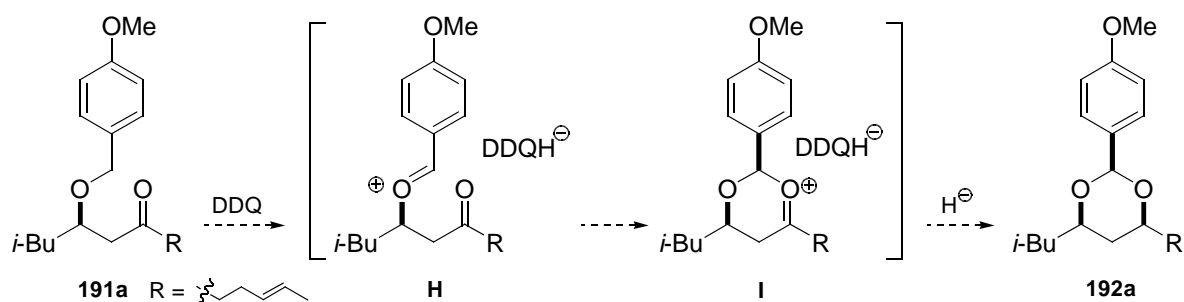


Schéma 76

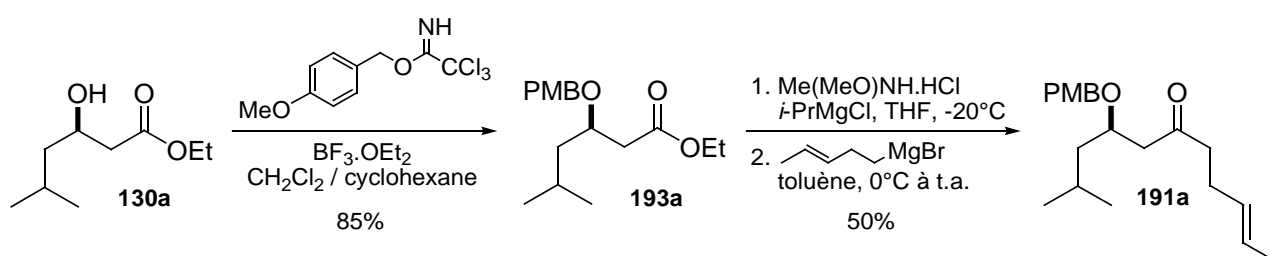
Le mécanisme proposé met en jeu une étape ionisation de l'acétal **189**, en présence de SnCl_4 , pour donner l'ion **E**, qui évolue ensuite en un ion oxocarbénium acyclique **F**. Ce dernier subit une attaque intramoléculaire de l'atome d'oxygène de la fonction cétone pour conduire à l'ion oxocarbénium cyclique **G**. Enfin, la réduction *via* une attaque axiale de l'hydrure génère l'acétal d'éthylidène 1,3-*syn*-**190** avec une stéréosélectivité supérieure à 200:1.

Ce type de réactivité pourrait être obtenu avec le substrat qui nous intéresse, en remplaçant le groupe protecteur benzyle de la β -benzyloxycétone **156a** par un groupe *para*-méthoxybenzyle (schéma 77). En effet, ce groupe protecteur benzylique riche en électrons est facilement oxydé par le DDQ, générant un complexe de transfert de charge dans lequel la charge positive est localisée sur l'atome d'oxygène⁹⁵. Il y aurait alors formation d'un ion oxocarbénium **H** qui pourrait être attaqué, comme précédemment, par l'atome d'oxygène du carbonyle adjacent. Après réduction, le *para*-méthoxybenzylidène acétal 1,3-*syn*-**192a** pourrait être obtenu.

95 Ying, B. -P.; Trogden, B. G.; Kohlman, D. T.; Liang, S. X.; Xu, Y. -C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1523.

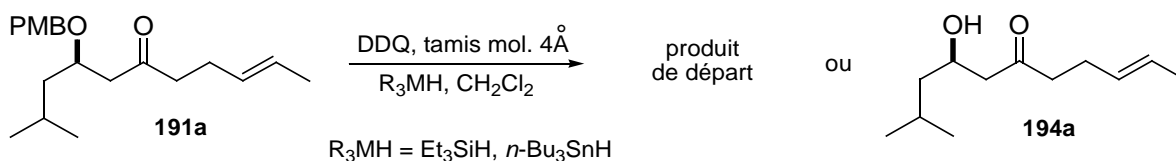


La *para*-méthoxybenzylcétone **191a** est préparée selon la même séquence réactionnelle que celle utilisée pour son analogue *O*-benzylé (schéma 78).



La protection du β -hydroxyester **130a**, avec le trichloroacétimidate de *para*-méthoxybenzyle, est réalisée dans un mélange de solvant et en présence d'une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La formation de l'amide de Weinreb suivie de son alkylation par le bromure de penténylmagnésium conduit à la cétone désirée **191a** avec un rendement de 50%.

L'étape de formation de l'intermédiaire oxocarbenium **H** (schéma 77) doit être effectuée dans des conditions anhydres afin d'éviter la déprotection de la fonction hydroxyle. Celle-ci est réalisée dans le dichlorométhane à température ambiante, par action du DDQ sur l'éther de *para*-méthoxybenzyle **191a** en présence de tamis moléculaire (schéma 79). Un hydrure d'étain ou de silicium est ensuite ajouté au mélange.



Plusieurs essais ont été effectués, en faisant varier la nature de l'hydrure, la température ou encore l'ordre d'addition des réactifs. Tous se sont soldés par un échec avec obtention soit du produit de départ, soit du produit déprotégé **194a** accompagné de *para*-méthoxybenzaldéhyde.

Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le complexe **H** est stabilisé par conjugaison et ainsi n'évolue pas vers l'intermédiaire cyclique **I** (schéma 80). Le remplacement du groupe alkyle R par un noyau aromatique permettrait de vérifier cette hypothèse *via* la formation de l'intermédiaire cyclique stabilisé **I** qui conduirait, après réduction, à un produit analogue au composé **192a** (avec R = Ar) (schéma 77).

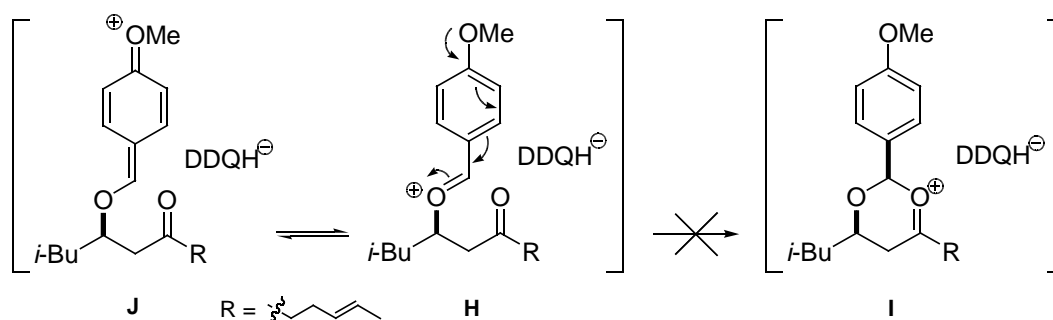


Schéma 80

4.4. Bilan

Cette seconde voie d'accès aux alcools γ,δ -insaturés, par une séquence d'alkylation d'ester en cétone suivie de sa réduction, s'est montrée assez sélective (*syn:anti* = 85:15). Dans la continuité, il a été envisagé de réaliser la séquence inverse, à savoir la réduction de l'ester en aldéhyde puis l'alkylation de ce dernier.

5. Alkylation diastéréosélective de β-benzyloxyaldéhydes

5.1. Rappels bibliographiques

Les réactions d'alkylation d'alkoxyaldéhydes par induction asymétrique ont été étudiées principalement par Reetz et coll.^{45,96}. Ils ont montré que l'organotitane MeTiCl₃ s'additionne sur les β-benzyloxyaldéhydes **159** et **197**, via l'intermédiaire chélaté **A**^{96e}, de façon hautement diastéréosélective (schéma 81).

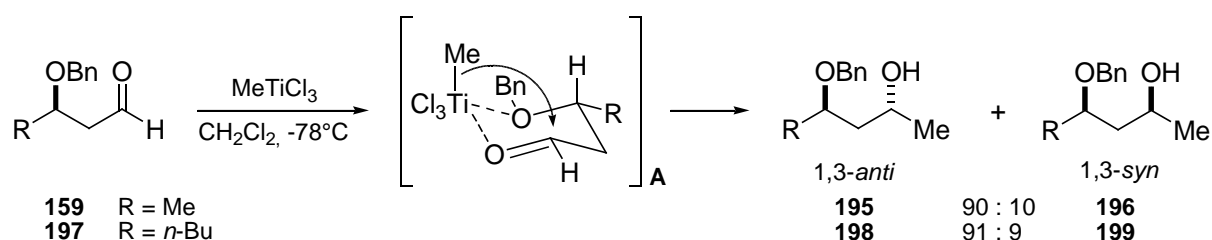


Schéma 81

Ces réactions doivent être réalisées dans un milieu non-étheré (typiquement CH₂Cl₂) car les solvants oxygénés entrent en concurrence avec le substrat pour la complexation du titane et de ce fait défavorisent la formation de l'intermédiaire chélaté.

Par la suite, cette méthodologie a été étendue à divers nucléophiles carbonés, tels que les allylsilanes, les éthers d'énol silylés ou les dialkylzincs. Quelques exemples sont présentés dans le tableau 30.

Entrée	Aldéhyde	Conditions ^a	Produit majoritaire	Ratio <i>anti:syn</i>
1	159	TiCl ₄ / CH ₂ =CHCH ₂ SiMe ₃		95:5
2		TiCl ₄ / (<i>n</i> -Bu) ₂ Zn		90:10
3	197	TiCl ₄ / CH ₂ =CHCH ₂ SiMe ₃		95:5

^a Réactions réalisées dans le dichlorométhane à -78°C

Tableau 30

96 (a) Reetz, M. T.; Jung, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4833. (b) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556. (c) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Marth, C. F.; Hügel, H. M.; Bach, T.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5731. (d) Jonas, V.; Frenking, G.; Reetz, M. T. *Organometallics* **1993**, *12*, 2111. (e) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Seitz, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8561.

La procédure standard consiste en une première étape de chélation entre un acide de Lewis tel que TiCl_4 et le substrat, suivie de l'ajout du nucléophile. Dans tous les cas, les conversions sont supérieures à 90% et d'excellentes diastéréosélections sont obtenues, en faveur de l'isomère 1,3-*anti*.

Avec le dibutylzinc, deux intermédiaires réactionnels sont envisagés. Soit le dérivé organométallique s'additionne directement sur l'aldéhyde activé *via* **B** (schéma 82), soit un échange rapide Zn-Ti intervient pour générer un composé du type RTiCl_3 qui réagit *via* l'intermédiaire **C**.

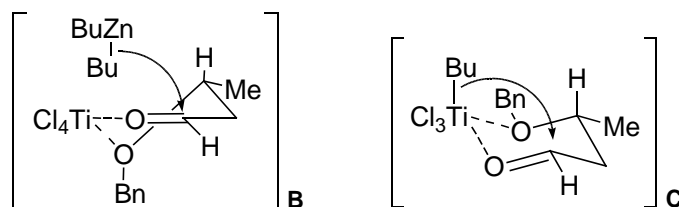


Schéma 82

Concernant le réactif silylé, il a été mis en évidence par RMN^{96c,97} que l'échange Si-Ti ne se produit pas. Le mécanisme de la réaction est donc de type intermoléculaire *via* l'intermédiaire **D** (schéma 83).

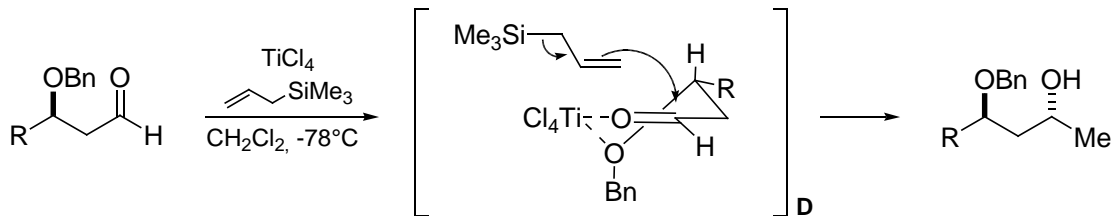


Schéma 83

97 Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5565.

5.2. Alkylation du β -benzyloxyaldéhyde **200a**

Afin de former diastéréosélectivement l'alcool γ,δ -insaturé **188a**, nous avons appliqué cette méthodologie d'alkylation au β -benzyloxyaldéhyde **200a** (schéma 84).

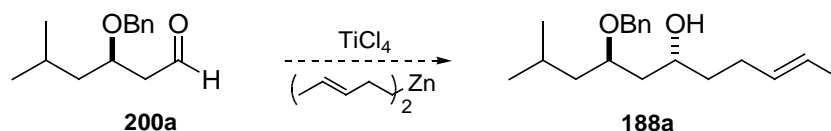


Schéma 84

Le choix de l'acide de Lewis se porte évidemment sur le tétrachlorure de titane. Il reste à définir la nature du nucléophile carboné. L'introduction de la chaîne analogue à celle de la cétone **156a** pourrait être réalisée en utilisant le dipenténylzinc (schéma 84).

a) Synthèse de l'aldéhyde **200a**

La conversion de l'ester **135a** en aldéhyde est effectuée en une étape par action de l'hydrure de diisobutylaluminium, dans l'éther diéthylique à basse température (schéma 85).

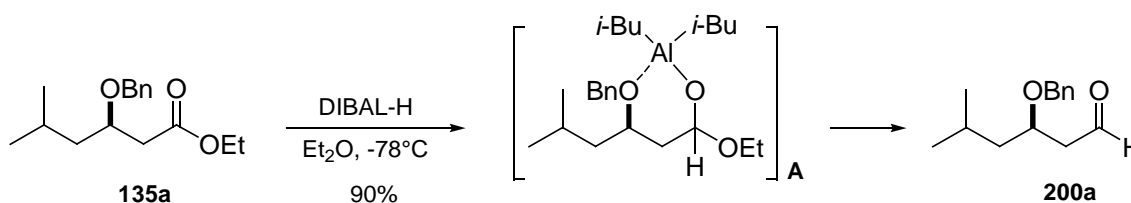


Schéma 85

Le rendement de cette réaction est de 90%. Cette efficacité est vraisemblablement due à l'assistance du groupe benzyloxy qui doit stabiliser l'intermédiaire **A** et ainsi limiter la formation d'alcool primaire.

b) Préparation du dipenténylzinc

Une des méthodes possibles pour la préparation de dialkylzincs est d'effectuer une transmétallation entre un réactif de Grignard et le bromure de zinc, suivie par une distillation du mélange réactionnel⁹⁸.

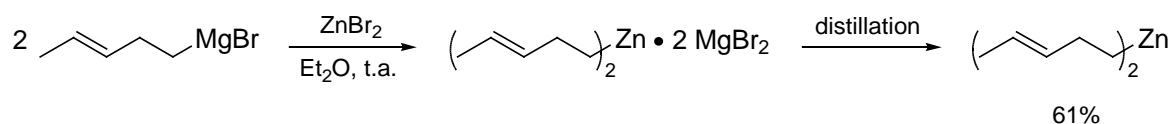


Schéma 86

En l'appliquant au bromure de pent-3-énylmagnésium (schéma 86), le diorganozincique correspondant est obtenu sous forme de liquide incolore avec un rendement de 61%, puis dilué avec du toluène pour former une solution de concentration comprise entre 1.0-1.5 mol/L.

c) Alkylation diastéréosélective de **200a** avec le dipenténylzinc

La réaction a été réalisée en respectant la procédure décrite par Reetz et coll.^{96c}. Le tétrachlorure de titane est additionné à une solution d'aldéhyde **200a**, à -78°C , puis le dipenténylzinc est ajouté (schéma 87).

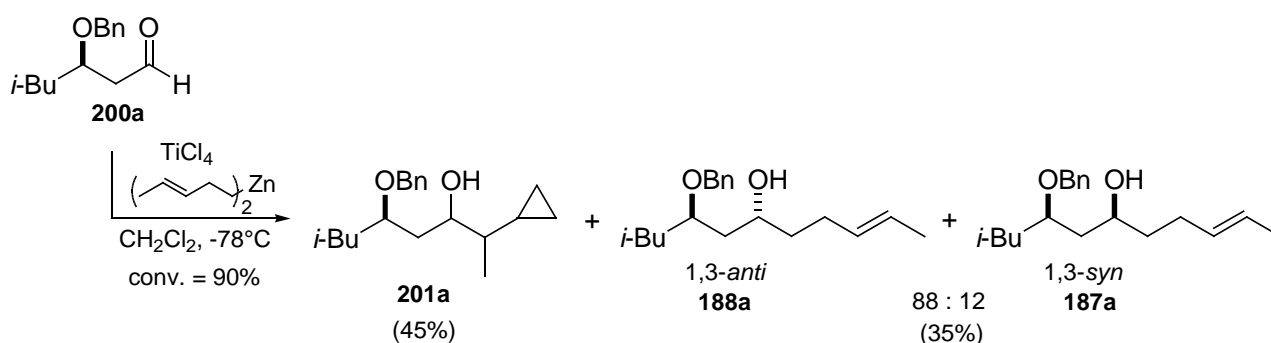


Schéma 87

Le mélange réactionnel a été analysé par CPG. Les alcool γ,δ -insaturés attendus sont obtenus avec un rendement de 35% et dans un ratio de 88:12, en faveur de l'isomère 1,3-*anti*-**188a**.

⁹⁸ Nützel, K. *Methoden der organischen chemie; metallorganische verbindungen Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Zn, Cd*; Thieme : Stuttgart, **1973**, Vol. 13/2a, 552-858.

Cependant, ils constituent les produits minoritaires de la réaction. Celui obtenu de façon majoritaire a été isolé par chromatographie sur gel de silice et analysé par RMN. Il s'agirait du dérivé **201a**, de structure cyclopropanique.

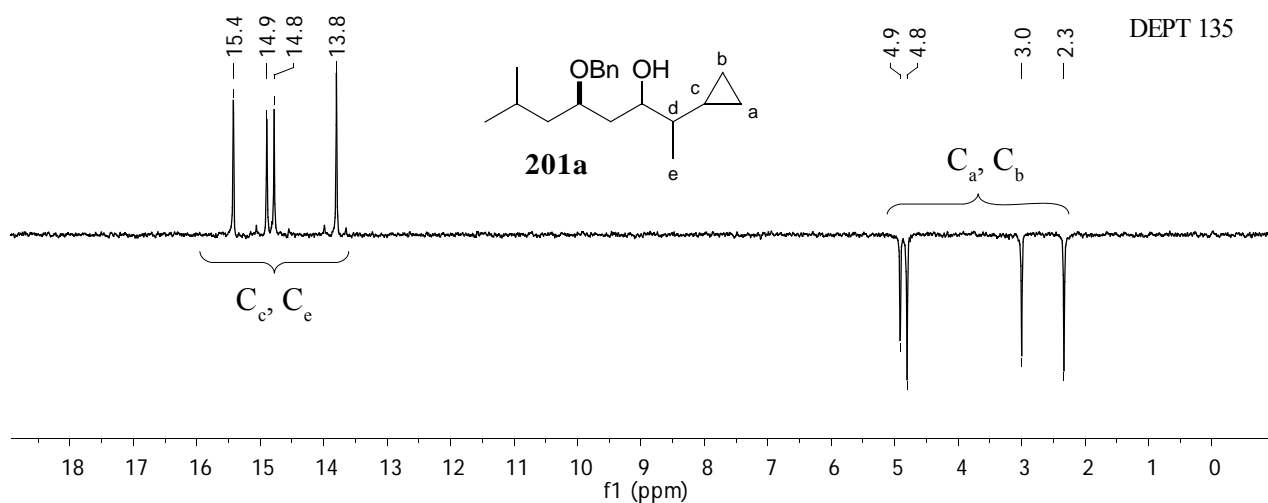


Schéma 88

En RMN ^{13}C , sur la zone de 0 à 18 ppm, on peut observer les signaux caractéristiques du motif cyclopropanique ainsi que celui du groupe méthyle en α (schéma 88). Chaque signal est dédoublé, ce qui laisse à penser qu'au moins deux diastéréoisomères sont présents.

Ce composé serait formé par une réactivité particulière du diorganozincique insaturé. Ce type de réactivité a déjà été observée par Yoshida et Sugawara⁹⁹ avec des homoallylstannanes.

99 Sugawara, M.; Yoshida, J.-I. *Chem. Commun.* **1999**, 505. Sugawara, M.; Yoshida, J.-I. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4683.

Afin de rendre compte de la formation du dérivé cyclopropanique **201a**, trois mécanismes réactionnels peuvent être proposés (schéma 89).

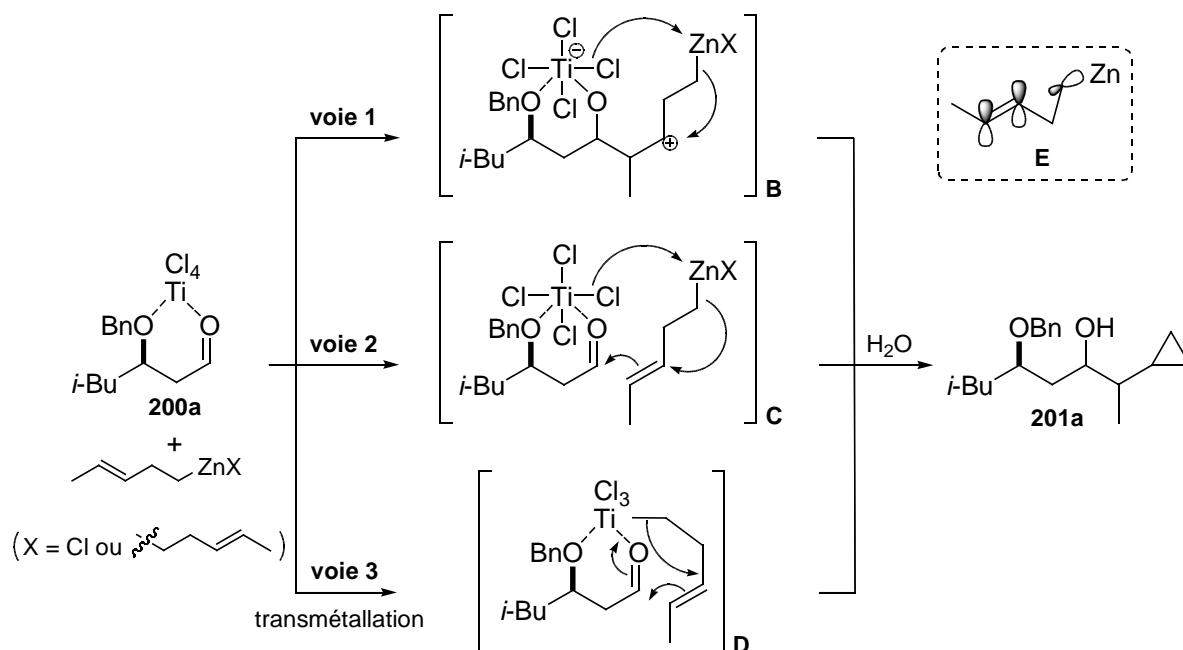


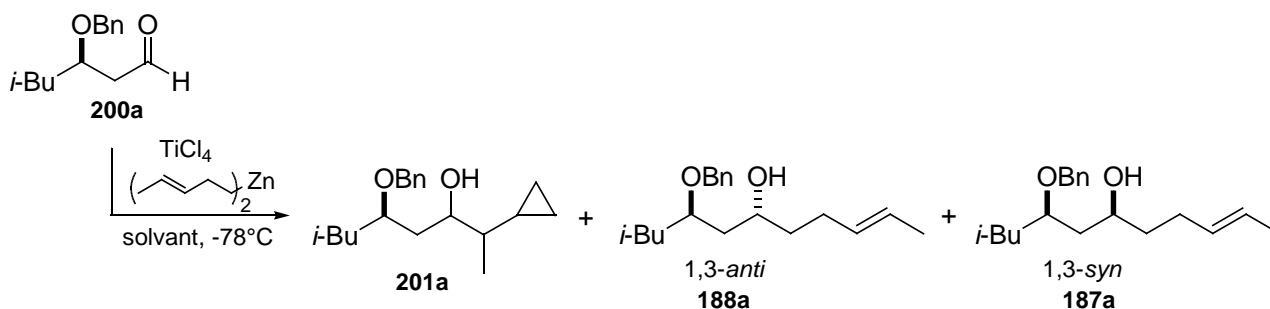
Schéma 89

Les voies 1 et 2 sont de type intermoléculaires. La première met en jeu l'intermédiaire **B** proposé par Yoshida et Sugawara⁹⁹ dans le cas des homoallylstannanes. La double liaison nucléophile peut s'additionner sur le carbonyle de l'aldéhyde dont l'électrophilie est exaltée par la complexation avec le titane. Il y aurait ainsi formation d'un carbocation en γ de l'atome de zinc suivie d'une γ -élimination pour conduire au composé cyclopropanique.

Dans le second cas, on peut penser qu'il existe une interaction entre l'orbitale de la liaison σ C-Zn et l'orbitale de la double liaison π C=C (**E**). Ce recouvrement partiel favoriserait la formation du composé **201a** via la voie 2 (schéma 89).

Quant à la voie 3, après une première étape de transmétallation, l'espèce **D** évoluerait via un mécanisme à six centres pour donner **201a**.

D'autres conditions expérimentales ont également été testées afin d'optimiser la réaction d'alkylation. Les premières modifications ont porté sur la nature du solvant et la vitesse d'addition du nucléophile (schéma 90, tableau 31).



Entrée ^a	Solvant	Addition de R ₂ Zn	tps ^d (min)	Proportions ^e (%)		
				200a	201a	[188a + 187a] (<i>anti:syn</i>) ^e
1	CH ₂ Cl ₂	lente ^b	15	79	10	10 (84:16)
2			120	4	41	46 (85:15)
3		rapide ^c	15	24	17	57 (84:16)
4			65	7	21	62 (87:13)
5	toluène	rapide ^c	15	20	11	60 (85:15)
6			95	7	11	72 (84:16)

^a Conditions générales : TiCl₄ (1 éq.) et R₂Zn (1 éq.). ^b Addition lente = 200 μL d'une solution à 1.5M en 1 h.

^c Addition rapide = 200 μL d'une solution à 1.5M en 15 s. ^d Prélèvements CPG. ^e Déterminées par CPG.

Tableau 31

Dans tous les cas, la diastéréosélection de la réaction est de l'ordre de 85:15 en faveur de l'isomère 1,3-*anti*-**188a** et la conversion est supérieure à 90%.

La vitesse d'addition du dialcylzinc est un paramètre essentiel. Lorsque celle-ci est lente, le produit cyclopropanique **201a** et les alcools γ,δ-insaturés [**188a** + **187a**] sont obtenus dans des proportions équivalentes, que ce soit après 15 min ou 120 min (tableau 31, entrées 1 et 2). Par contre, une vitesse d'addition rapide conduit majoritairement aux alcools γ,δ-insaturés (tableau 31, entrées 3 et 4). Dans ce cas, les produits de la réaction sont formés dès les premières minutes puis leurs proportions n'évoluent que très légèrement.

L'utilisation du toluène, en conservant une vitesse d'addition rapide du dialcylzinc, a permis

d'améliorer la proportion en alcools γ,δ -insaturés (tableau 31, entrées 5 et 6). Cet effet pourrait s'expliquer par le fait que le dichlorométhane, solvant plus polaire que le toluène ($\epsilon_{\text{dichlorométhane}} = 8.93$, $\epsilon_{\text{toluène}} = 2.38$), engendre une polarisation plus élevée de la liaison C-Zn, induisant ainsi une compétition un peu plus importante entre la formation du dérivé cyclopropanique **201a** et celle des alcools γ,δ -insaturés [**188a** + **187a**].

Pour compléter cette étude, l'influence de l'ordre d'addition des réactifs ainsi que de leurs proportions relatives ont été explorées. Les résultats sont regroupés dans le tableau 32.

Entrée ^a	TiCl ₄ (éq.) / R ₂ Zn (éq.)	Addition de R ₂ Zn	Proportions ^d (%)		
			200a	201a	[188a + 187a] (<i>anti:syn</i>) ^d
1	1 / 1	rapide ^c	20	11	60 (85:15)
2	1 / 1	inverse ^b	22	13	57 (64:36)
3	1.2 / 1	rapide ^c	17	15	52 (81:19)
4	1 / 1.5		14	7	70 (79:21)

^a Conditions générales : toluène, -78°C, prélèvement après 15 min. ^b Addition inverse = addition de TiCl₄ (27 μ L en 5 s) à une solution d'aldéhyde et de R₂Zn. ^c Addition rapide = 200 μ L d'une solution à 1.5 M en 15 s. ^d Déterminées par CPG.

Tableau 32

La modification de l'ordre d'addition des réactifs n'a pas d'influence notable sur les proportions des produits formés, mais fait diminuer fortement la diastéréosélectivité (tableau 32, entrées 1 et 2). Ceci peut s'expliquer par le fait que l'aldéhyde n'est pas pré-complexé avec le TiCl₄ et donc que l'alkylation *via* l'état de transition acyclique **F** serait prépondérante (schéma 91). Ce type de complexe monodentate (**F**) engendre généralement une moins bonne sélectivité que les complexes bidentates de type **G**.

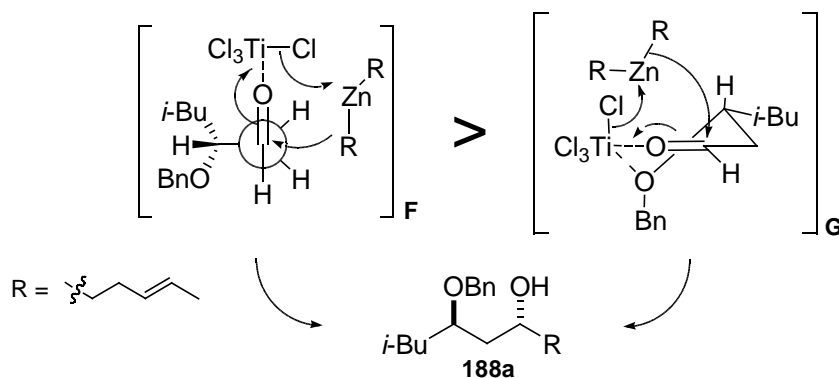
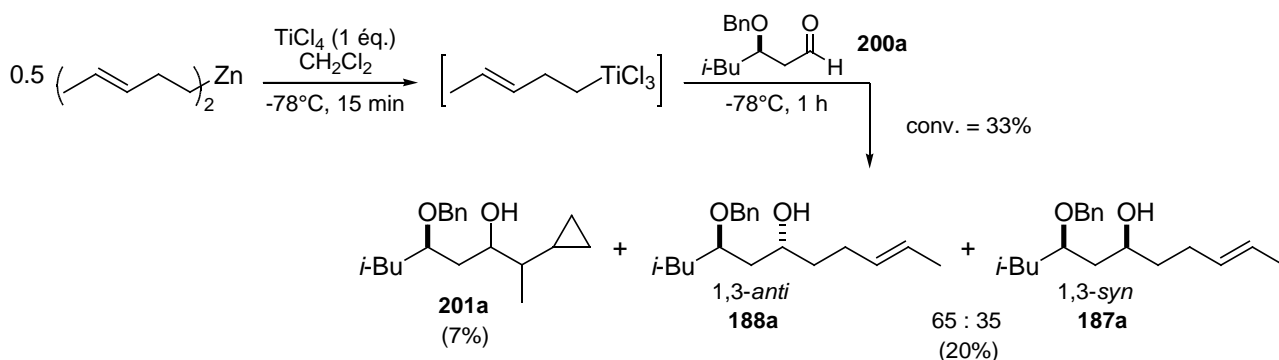


Schéma 91

L'augmentation de la quantité de TiCl_4 ne donne pas un résultat satisfaisant (tableau 32, entrée 3), tandis qu'un excès de R_2Zn favorise la formation des produits désirés, cependant au détriment de la diastéréosélectivité (tableau 32, entrée 4).

Afin d'avoir une idée plus précise du mécanisme de cette réaction, le trichloropentényltitane a été préparé *in situ*¹⁰⁰ par addition du dipenténylzinc à une solution de TiCl_4 . Le β -benzyloxyaldéhyde **200a** a ensuite été ajouté à ce mélange (schéma 92).



Après une heure de réaction, le mélange est analysé par CPG. La conversion est seulement de 33%. Les produits désirés [**188a** + **187a**] sont obtenus majoritairement, avec cependant une diastéréosélectivité plus faible que celles obtenues dans les conditions réactionnelles précédentes.

L'ensemble des résultats de cette réaction d'alkylation de l'aldéhyde **200a** par le dipenténylzinc permet d'avancer quelques hypothèses concernant les mécanismes mis en jeu.

Compte tenu de la faible réactivité de l'organotitane RTiCl_3 (schéma 92), les réactions *via* un mécanisme intramoléculaire nous paraissent moins prépondérantes (schéma 93, intermédiaires **D** et **H**).

La formation des alcools γ,δ -insaturés [**188a** + **187a**] résulterait principalement de la réaction entre l'aldéhyde **200a** et le dialkylzinc (schéma 93, voie 1, seul l'accès à l'isomère 1,3-*anti*-**188a** est représentée). Cette hypothèse repose sur le fait que lorsque ce réactif est additionné rapidement (tableau 31, entrées 4 et 6), ou présent en excès (tableau 32, entrée 4), les composés [**188a** + **187a**] sont obtenus majoritairement.

100 Reetz, M. T. *Organometallics in Synthesis : A Manual*, Wiley 2002, chapitre VII, p. 824.

Par contre, l'addition lente du dialkylzinc (tableau 31, entrée 2) permettrait à l'organozincique $RZnCl$, formé lors de l'alkylation de l'aldéhyde par R_2Zn , de réagir à son tour selon la voie 2 pour conduire au dérivé cyclopropanique **201a**, la liaison C-Zn étant plus polaire dans ce cas (schéma 93). La présence d'un léger excès de $TiCl_4$, favorisant la formation *in situ* de $RZnCl$ par transmétallation, entraîne également une faible augmentation de la proportion du composé **201a** (tableau 32, entrée 3).

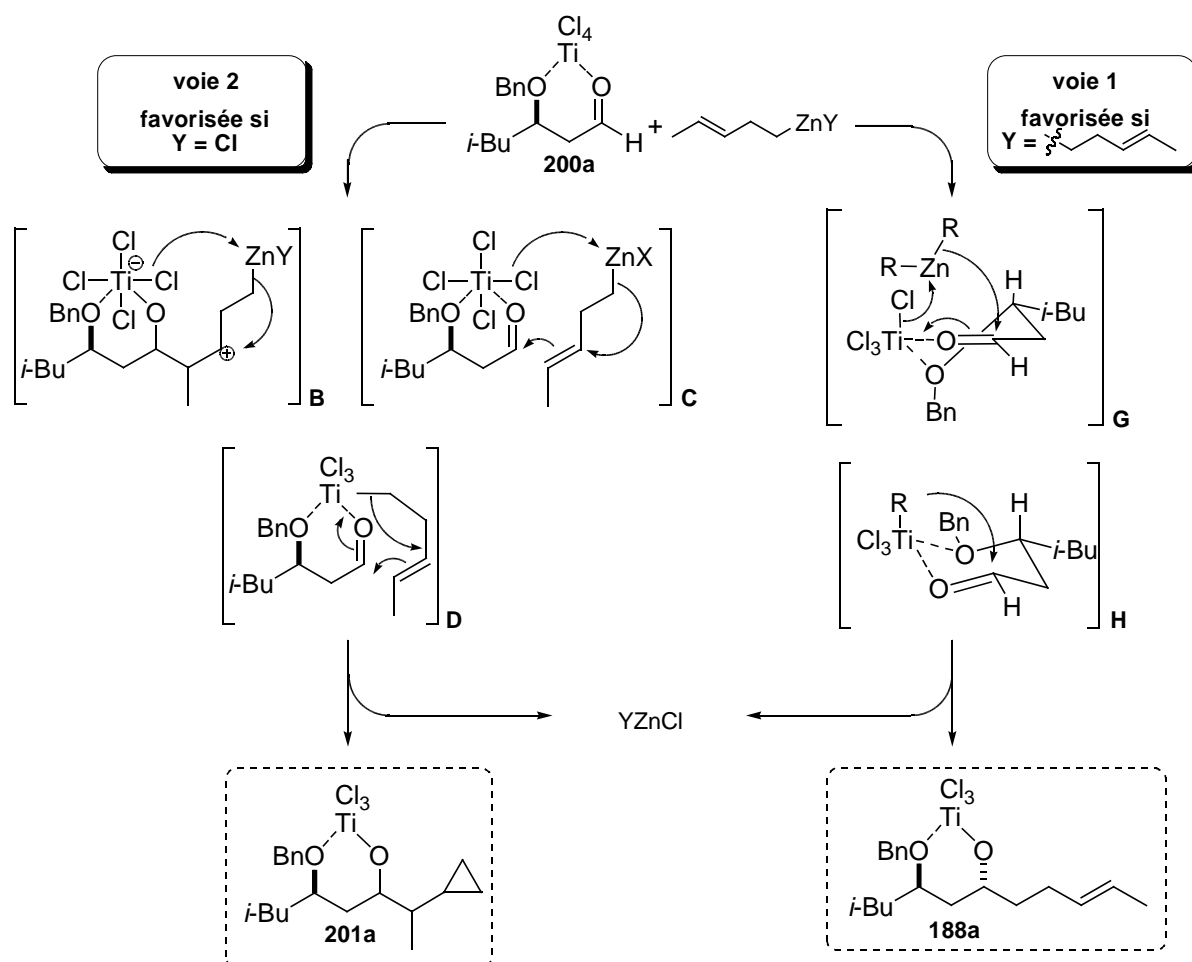


Schéma 93

Si ces hypothèses s'avèrent correctes, l'addition de $RZnCl$ et non plus de R_2Zn devrait conduire au dérivé cyclopropanique **201a** de façon majoritaire.

Toujours dans un souci d'optimisation de cette réaction d'alkylation du β -benzyloxyaldéhyde **200a**, quelques solutions alternatives ont été envisagées.

d) Changement d'acide de Lewis

Le remplacement de TiCl_4 par SnCl_4 conduit à une absence totale de réactivité entre le dipenténylzinc et le β -benzyloxyaldéhyde **200a** (schéma 94).

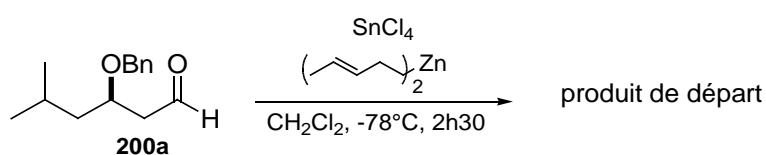


Schéma 94

Cet acide de Lewis, moins oxophile que TiCl_4 , n'activerait pas suffisamment la fonction carbonyle de l'aldéhyde.

e) Changement de dialkylzinc

La préparation du composé **202** a été envisagée, en espérant que la diminution de la densité électronique de la double liaison limite la formation du dérivé cyclopropanique **201a**. De plus, cela permettrait l'introduction de la fonction carboxyle, présente dans la molécule cible (schéma 95).

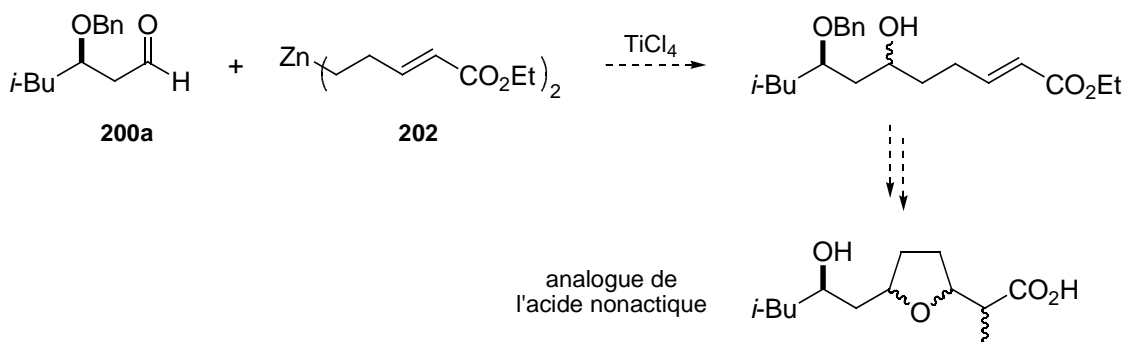
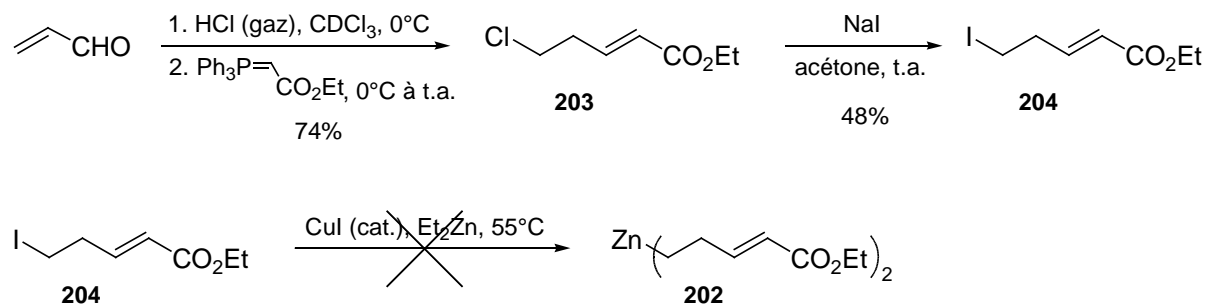


Schéma 95

Le dérivé iodé **204** a été préparé en deux étapes à partir de l'acroléine¹⁰¹, avec un rendement global non-optimisé de 36% (schéma 96).

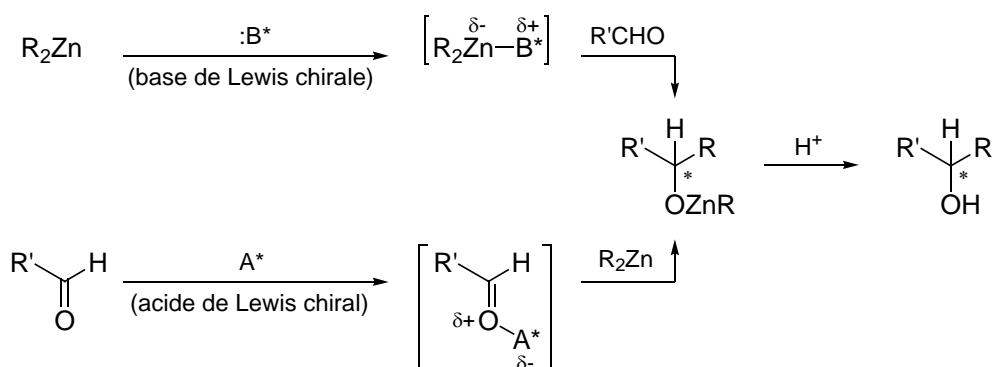


La synthèse du dialkylzinc fonctionnalisé **202** ne peut pas se faire selon la procédure utilisée précédemment (schéma 86, p. 83). Parmi les voies alternatives, la réaction d'échange iode-zinc, catalysée par un sel de cuivre¹⁰², est une possibilité intéressante. Malgré plusieurs tentatives, le dérivé **202** n'a jamais été obtenu.

f) Alkylation énantiosélective

Rappels bibliographiques :

La réaction d'addition énantiosélective des diorganozinciques sur les aldéhydes est catalysée par une base de Lewis ou un acide de Lewis chiral¹⁰³ (schéma 97).



101 Moureu, C.; Chaux, R. *Organic Syntheses* **1941**, Coll. Vol. 1, 166.

102 Rozema, M. J.; Eisenberg, C.; Lütjens, H.; Ostwald, R.; Belyk, K.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3115.

103 Soai, K.; Shibata, T. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **2000**, vol. II, chapitre 26.1, p. 911.

Les dialkylzincs seuls ne s'additionnent généralement pas sur les aldéhydes du fait de leur faible nucléophilie. Cependant, les bases de Lewis activent ces dialkylzincs par formation de zincates qui sont capables de réagir avec les aldéhydes.

Les acides de Lewis chiraux (à base de titane) exaltent l'électrophilie des aldéhydes par coordination avec l'atome d'oxygène du carbonyle, permettant ainsi l'attaque de l'organozincique.

Quelques exemples de bases et acides de Lewis chiraux sont présentés dans le schéma 98.

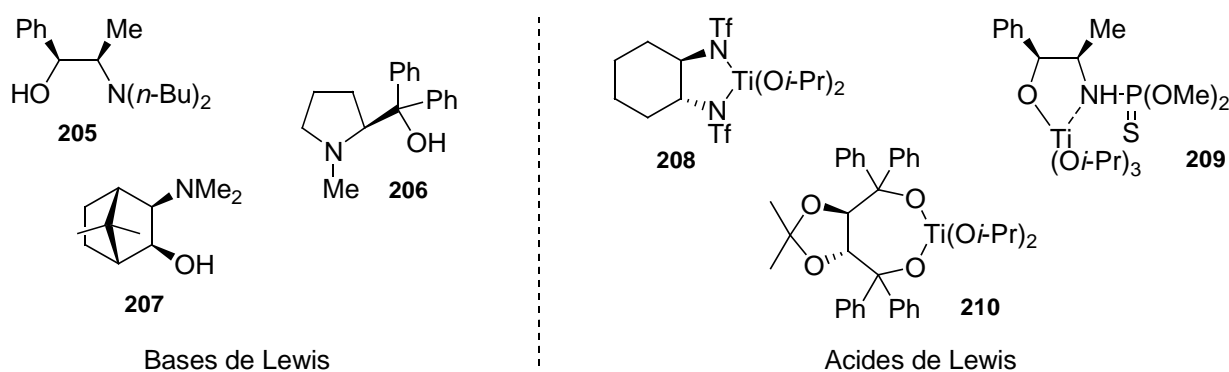


Schéma 98

Parmi les nombreux exemples d'additions stéréosélectives de diorganozinciques sur des aldéhydes présents dans la bibliographie¹⁰⁴, deux traitent spécifiquement du cas des β -benzyloxyaldéhydes.

En 1992, Soai et coll.¹⁰⁵ ont décrit un travail sur l'alkylation diastéréosélective du (*R*)-3-(benzyloxy)-butanal **159** par le diéthylzinc, catalysée par un aminoalcool chiral (schéma 99).

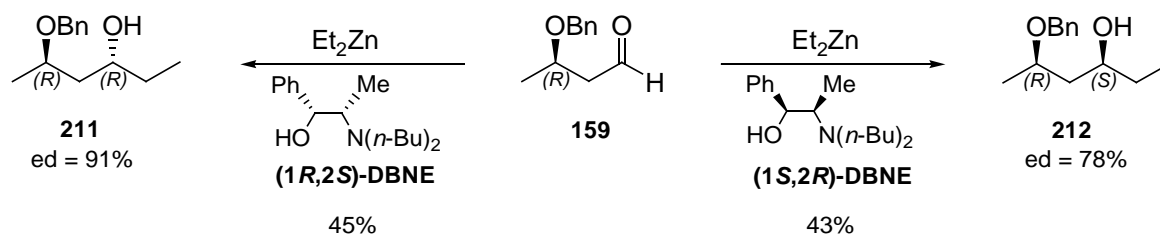


Schéma 99

104 Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.

105 Soai, K.; Hatanaka, T.; Yamashita, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 927.

Les deux énantiomères de la *N,N*-dibutylnoréphédrine **205** (DBNE) ont été testés séparément. La diastéréodivergence des composés obtenus **211** et **212** révèle que l'origine de la stéréochimie est due à la chiralité du catalyseur et non à celle du substrat.

En 1993, Knochel et coll.¹⁰⁶ se sont intéressés à l'addition stéréocontrôlée d'un dialkylzinc fonctionnalisé sur l'aldéhyde **213**, catalysée par un acide de Lewis chiral (schéma 100).

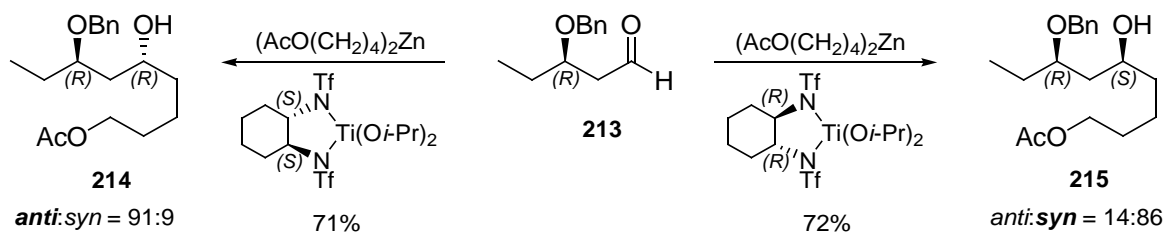


Schéma 100

Les deux énantiomères du disulfonamide-Ti(O*i*-Pr)₂ **208** ont été testés. La conclusion concernant l'origine de la chiralité est identique à celle de l'exemple précédent. Les diastéréosélectivités observées sont du même ordre que celles obtenues par catalyse avec le β-aminoalcool **205** et les rendements sont un peu plus élevés.

106 Knochel, P.; Brieden, W.; Rozema, M. J.; Eisenberg, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5881.

Application à l'aldéhyde **200a** :

Cette méthodologie d'addition stéréosélective a été appliquée à la réaction entre le (*R*)-3-(benzyloxy)-5-méthylhexanal **200a** et le dipenténylzinc (schéma 101). Le choix du catalyseur s'est orienté vers la *N,N*-dibutylnoréphédrine **205**, du fait de son accessibilité plus aisée que celle du ligand disulfonamide. L'objectif est de former majoritairement le composé 1,3-*anti*, ce qui entraîne l'utilisation de la (1*R*,2*S*)-DBNE **205**, par analogie avec les travaux de Soai et coll.¹⁰⁵.

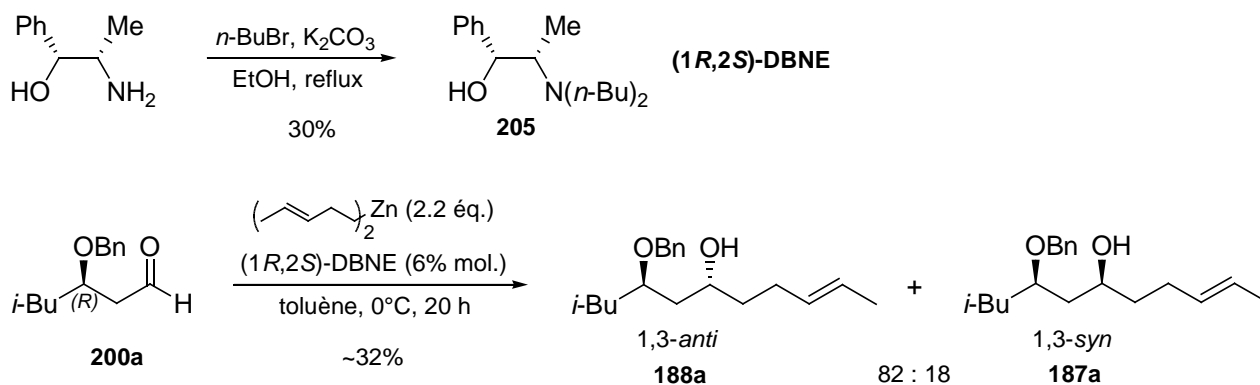


Schéma 101

La (1*R*,2*S*)-DBNE **205** est préparée par dialkylation de la noréphédrine correspondante¹⁰⁷ et obtenue avec un rendement non-optimisé de 30%. La réaction d'addition diastéréosélective est réalisée selon les conditions mises au point par Soai et coll.¹⁰⁵, avec 6% molaire de ligand. Le résultat n'est pas à la hauteur de nos espérances; le rendement est seulement de 32%, malgré une conversion totale, et la diastéréosélection de 82:18, en faveur du produit désiré **188a**. Le brut réactionnel contient des produits secondaires, mais nous n'avons pas détecté le dérivé cyclopropanique **201a**.

107 Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264.

g) Allylation diastéréosélective

La dernière solution envisagée pour former spécifiquement un composé 1,3-*anti* a été la réaction d'allylation diastéréosélective. En effet, cette méthode est connue pour donner de très bons résultats (tableau 30, entrées 1 et 3, p. 80). La seule condition pour valider cette stratégie était de trouver un moyen de convertir l'alcool homoallylique **G** en éther bishomoallylique **J**. La solution proposée est présentée dans le schéma 102.

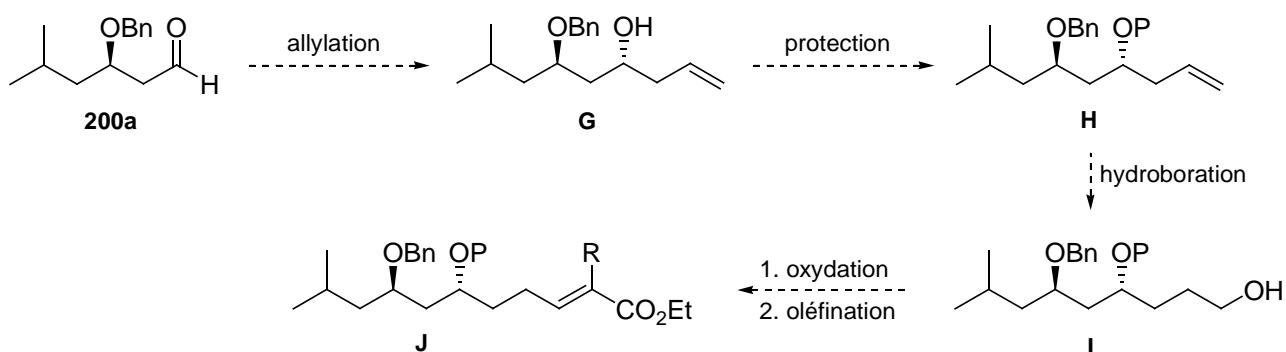


Schéma 102

L'alcool primaire **I** pourrait être obtenu par protection puis hydroboration régiosélective de l'alcool homoallylique **G**. Après oxydation du composé **I** en aldéhyde, une réaction d'oléfination (*E*)-sélective avec un ylure stabilisé permettrait de former l'éther bishomoallylique **J**.

La réaction d'allylation diastéréosélective est réalisée dans les conditions décrites par Reetz et coll.^{96c}. Le tétrachlorure de titane est additionné à une solution de β -benzyloxyaldéhyde **200a** dans du dichlorométhane, à -78°C , l'allylétain ou l'allylsilane est ensuite ajouté (schéma 103).

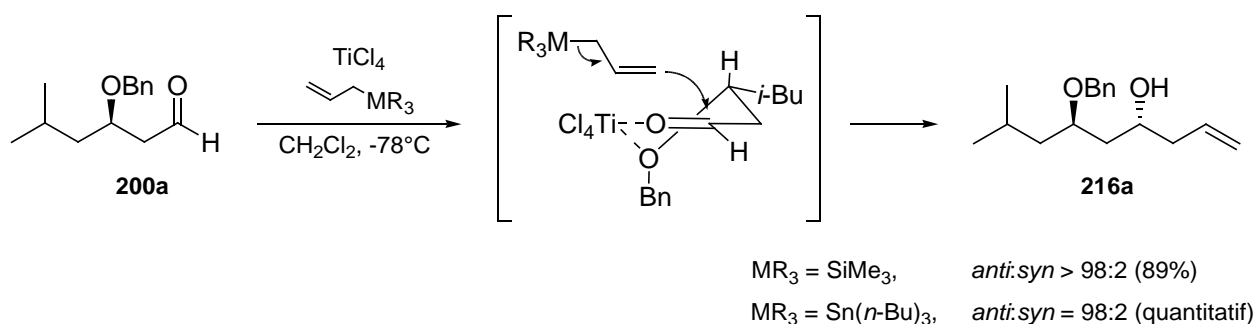


Schéma 103

La diastéréosélectivité observée est excellente avec ces deux réactifs d'allylation. Malgré un rendement légèrement inférieur, l'utilisation de l'allyltriméthylsilane permet de s'affranchir des sels d'étain toxiques dont il reste souvent des traces dans le produit purifié.

L'alcool homoallylique **216a** est ensuite protégé sous forme d'un éther de 2,6-dichlorobenzyle **217a** (schéma 104). Ce choix s'explique par le fait qu'un tel groupe protecteur permet d'atteindre une haute diastéréosélectivité lors de l'étape de cyclisation électrophile intramoléculaire, effet démontré pour la première fois par Rychnovsky et Bartlett⁴³.

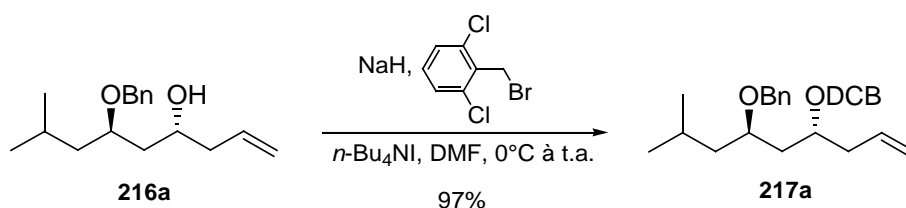


Schéma 104

La benzylation est effectuée dans des conditions classiques¹⁰⁸, par substitution nucléophile entre l'iodure de 2,6-dichlorobenzyle, généré *in-situ*, et un alcoolate de sodium. Le produit protégé **217a** est obtenu avec un rendement de 97%.

L'hydroboration du composé **217a** est réalisée avec le 9-BBN¹⁰⁹, un dialkylborane réputé pour son addition hautement régiosélective¹¹⁰ (schéma 105). L'atome de bore se place sur la position la moins encombrée de la double liaison donnant ainsi, après oxydation, l'alcool primaire **218a** avec un rendement de 90%.

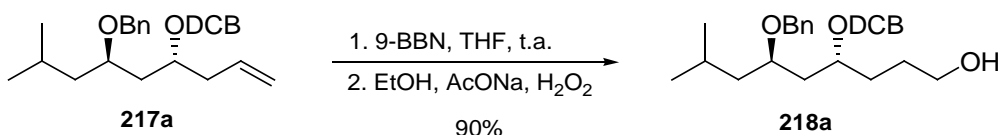


Schéma 105

108 White, J. D.; Wang, G.; Quaranta, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4109.

109 Suenaga, K.; Araki, K.; Sengoku, T.; Uemura, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 527.

110 Brown, H. C.; Chen, J. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3978.

Enfin, la conversion de l'alcool primaire **218a** en éther bishomoallylique est envisagée selon une procédure "one pot" d'oxydation / oléfination¹¹¹ (schéma 106, tableau 33). L'aldéhyde intermédiaire n'est pas isolé et l'ylure est ajouté directement au mélange réactionnel.

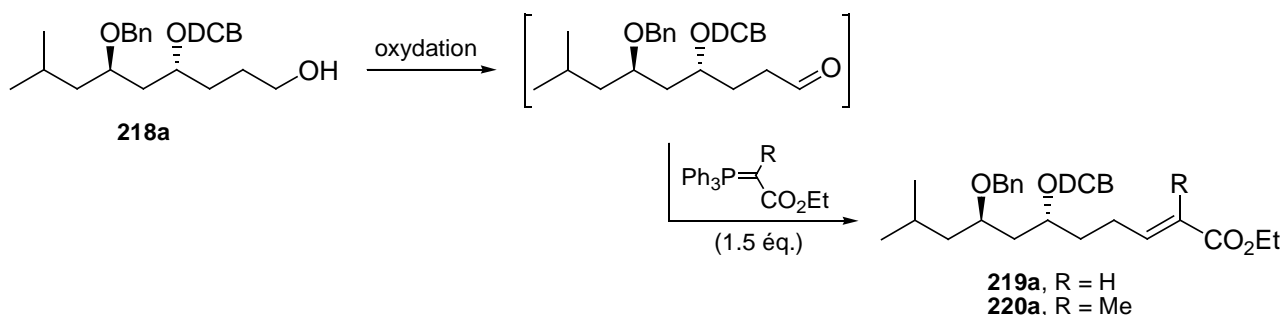


Schéma 106

Entrée	Conditions d'oxydation	Ylure	Ratio ^a (E):(Z)	Rdt ^b (%)
1	(COCl) ₂ (2 \u00e9q.), DMSO (4 \u00e9q.), Et ₃ N (6 \u00e9q.), CH ₂ Cl ₂			60
2	IBX (1.5 \u00e9q.), CH ₂ Cl ₂		93:7	60
3 ¹¹²	(COCl) ₂ (2.2 \u00e9q.), DMSO (2.8 \u00e9q.), Et ₃ N (4.9 \u00e9q.), CH ₂ Cl ₂	221		69
4	Dess-Martin périodine (1.5 \u00e9q.), CH ₂ Cl ₂			60
5	TPAP (0.05 \u00e9q.) / NMO (1.5 \u00e9q.), tamis mol. 4 \u00c5, CH ₂ Cl ₂		97:3	55
6 ¹¹²	(COCl) ₂ (2.2 \u00e9q.), DMSO (2.8 \u00e9q.), Et ₃ N (4.9 \u00e9q.), CH ₂ Cl ₂	222		69

^a Déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel. ^b Rendement isolé en isomère (E).

Tableau 33

Pour le premier essai, des conditions d'oxydation de Swern ont été mises en oeuvre (tableau 33, entrée 1). Après ajout de l'ylure **221** puis purification par chromatographie sur gel de silice, l'éther bishomoallylique (E)-**219a** est obtenu avec un rendement de 60%.

D'autres conditions d'oxydation ont été testées afin d'optimiser cette transformation. L'utilisation de l'acide *o*-iodoxybenzoïque (IBX), du réactif de Dess-Martin ou encore du système perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) / oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO) n'a pas permis d'améliorer le premier résultat (tableau 33, entrées 2, 4, 5). Par contre, la modification des proportions des réactifs de l'oxydation de Swern a conduit à une légère augmentation du rendement, quel que soit l'ylure utilisé (tableau 33, entrées 3 et 6).

111 Guindon, Y.; Soucy, F.; Yoakim, C.; Ogilvie, W. W.; Plamondon, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8992

112 Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; Bouzbouz, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1982.

5.3. Bilan sur l'alkylation diastéréosélective

L'alkylation du β -benzyloxyaldéhyde **220a** par le dipenténylzinc, en présence de TiCl_4 , a conduit aux alcools γ,δ -insaturés **187a** et **188a** avec un rendement de 65% et une diastéréosélection de 84:16 en faveur de l'isomère 1,3-*anti*-**188a**.

La réaction d'allylation, suivie d'une séquence d'homologation a permis de former efficacement et de façon hautement sélective ($\text{ed} \geq 96\%$) les éthers γ,δ -insaturés **219a** et **220b**, précurseurs des hétérocycles tétrahydrofuraniques.

6. Synthèse diastéréosélective de tétrahydrofuranes *cis*-2,5-disubstitués

La seconde étape clé de la stratégie de synthèse est la formation du motif tétrahydrofuranique *cis*-2,5-disubstitué. Celle-ci a été envisagée par halocyclisation des éthers γ,δ -insaturés **219a** et **220a** (schéma 107).

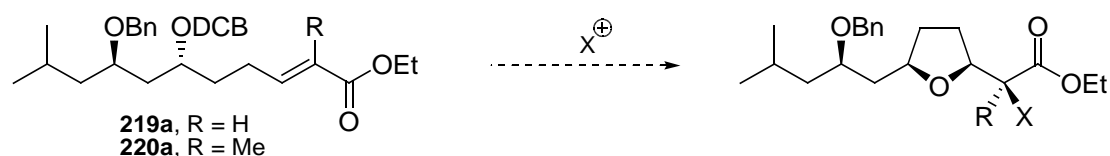


Schéma 107

6.1. Rappels bibliographiques

Cette approche a été développée par Bartlett et Rychnovsky⁴³ au début des années 1980. Ils ont montré que des alcools γ,δ -insaturés, traités par de l'iode dans l'acétonitrile, se cyclisent pour donner majoritairement des tétrahydrofuranes *trans*-2,5-disubstitués (schéma 108 et tableau 34, entrée 1). Par contre, les éthers correspondants conduisent préférentiellement aux isomères *cis* (tableau 34, entrées 2, 3, 5).

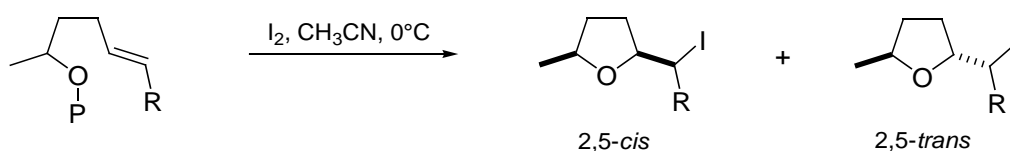


Schéma 108

Entrée	P	R	Ratio ^a <i>cis:trans</i>	Rdt (%)
1	H	H	1:2	66
2	Bn	H	2:1	60
3	DCB	H	21:1	63
4	<i>t</i> -Bu	H	28:1	91
5	DBC	CO ₂ Me	50:1	60

^a Déterminé par RMN ¹H ou ¹³C

Tableau 34

Plus récemment, Marek et Normant¹¹³ ont enrichi ces résultats en montrant que la cyclisation d'un éther *tert*-butylique γ,δ -insaturé, dans les mêmes conditions que Bartlett, donne l'isomère *cis* avec une excellente diastéréosélectivité de 28:1 (tableau 34, entrée 4).

Le mécanisme évoqué pour rationaliser la sélectivité observée est présenté dans le schéma 109. Dans le cas où l'alcool γ,δ -insaturé est protégé par un groupe P encombrant, les états de transitions **A** et **B** sont défavorisés à cause des interactions stériques entre P et R ou P et CH₂E, alors que dans l'état de transition **C**, conduisant à l'isomère 2,5-*cis*, aucune interaction défavorable n'est observée.

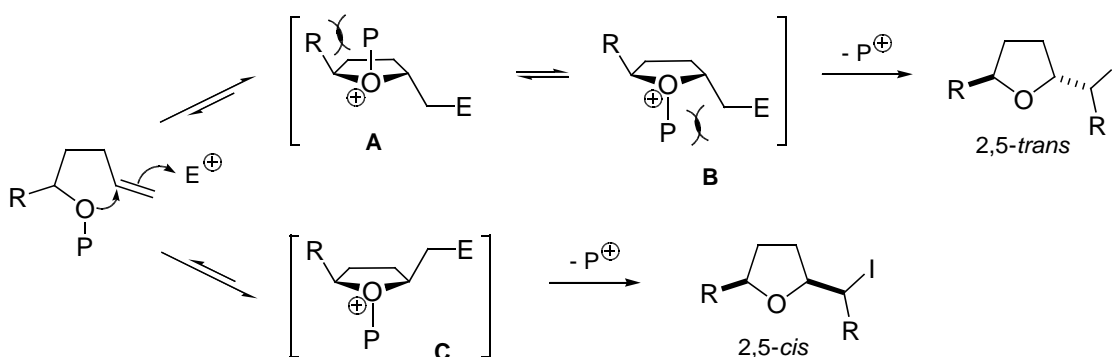


Schéma 109

Cette méthodologie a été utilisée avec succès par de nombreux groupes pour la synthèse de composés tétrahydrofuraniques *cis*-2,5-disubstitués, par cyclisation d'éthers de *tert*-butyle ou de 2,6-dichlorobenzyle γ,δ -insaturés en présence d'iode^{38,39,40,114}.

Un exemple a déjà été présenté dans le chapitre 1, lors de l'exposé des différentes stratégies de synthèse de l'acide nonactique (schéma 18, p. 25).

113 Marek, I.; Lefrançois, J.-M.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1747.

114 White, J. D.; Wang, G.; Quaranta, L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4109.

Une limitation a cependant été observée par le groupe de Kiyota¹¹⁵, lors de la cyclisation du substrat **223** possédant une double liaison conjuguée trisubstituée (schéma 110, tableau 35).

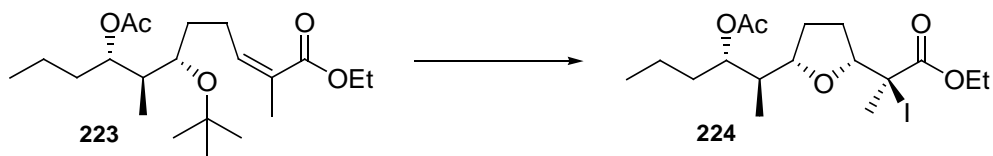


Schéma 110

Entrée	Conditions	Conversion (%)	Ratio <i>cis:trans</i>
1	I ₂ , CH ₃ CN, 30°C	0	-
2	ICl, NaHCO ₃ , CH ₃ CN, 20°C	53	100:0

Tableau 35

Dans les conditions de Bartlett, aucune cyclisation n'intervient (tableau 35, entrée 1). Après avoir testé d'autres donneurs d'ion iodonium (IBr, ICl, NIS, perchlorate de dicollidine iodonium), il s'est avéré que le chlorure d'iode était le réactif de choix (tableau 35, entrée 2). La cyclisation donne alors exclusivement le tétrahydrofur *cis*-2,5-disubstitué **224**, avec une conversion de 53%.

115 Miura, A.; Kiyota, H.; Kuwahara, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1061.

6.2. Halocyclisation des éthers γ,δ -insaturés **219a** et **220a**

a) En présence d'iode

Nous avons réalisé la réaction d'iodocyclisation des substrats **219a** et **220a** selon les conditions décrites par Bartlett et coll.⁴³ (schéma 111).

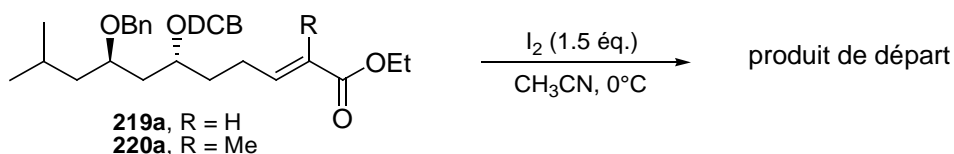


Schéma 111

Comme dans l'exemple décrit précédemment, aucune cyclisation n'a été observée, même après 3 jours d'agitation à température ambiante.

b) En présence d'iode et d'un sel métallique

En général, le mécanisme invoqué lors des réactions d'additions électrophiles sur les alcènes en présence d'iode, consiste en une première étape de formation d'un ion iodonium qui est ensuite attaqué par un électrophile.

L'absence de réactivité des substrats **219a** et **220a** pourrait provenir de la difficulté à former l'ion iodonium. En s'inspirant du travail décrit par de Mattos et coll.¹¹⁶, l'ajout d'un sel métallique favoriserait l'obtention de cet ion ponté par décomposition du complexe π formé entre l'oléfine et l'iode (schéma 112).

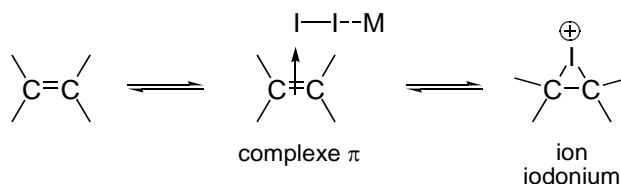


Schéma 112

116 Sanseverino, A. M.; da Silva, F. M.; Jones Jr, J.; de Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 381.

Le composé **219a** a donc été traité par de l'iode, en présence d'acétate de cuivre, dans l'acétonitrile (schéma 113). Comme précédemment, le produit de départ est récupéré dans son intégralité.

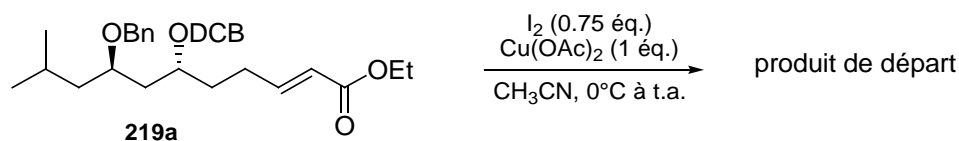


Schéma 113

c) Avec des réactifs plus électrophiles

Les dérivés halogénés plus réactifs que l'iode que nous avons choisis sont : le bromure d'iode et le dibrome. La cyclisation des éthers γ,δ -insaturés **219a** et **220a** a été réalisée dans le dichlorométhane, à basse température (schéma 114, tableau 36).

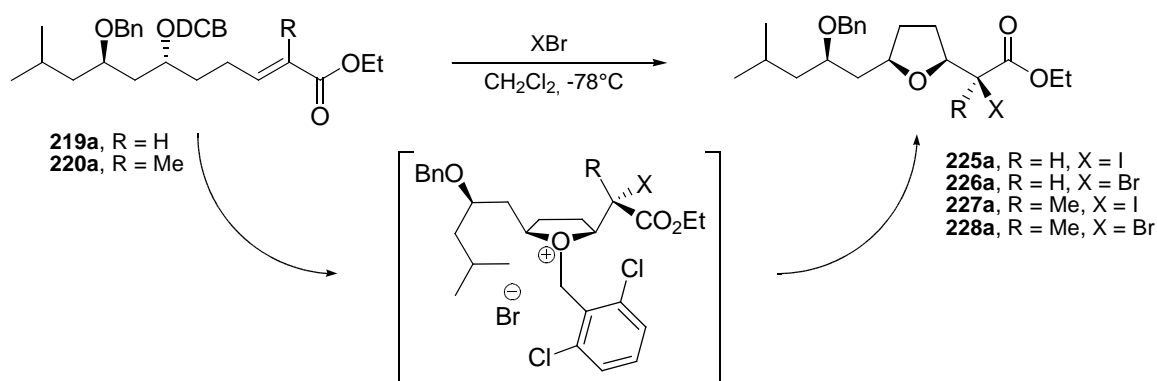


Schéma 114

Entrée	R	XBr	Rdt (%)	Ratio ^a <i>cis:trans</i>
1	H	IBr	95	>98:2
2	H	Br ₂	87	>98:2
3	Me	IBr	49	~7:3 ^b
4	Me	Br ₂	96	>98:2

^a Déterminé par RMN ¹H. ^b Estimation car le spectre RMN ¹H brut réactionnel est difficilement exploitable.

Tableau 36

Le substrat **219a** est converti efficacement et sélectivement en tétrahydrofurane *cis*-2,5-disubstitué avec les deux réactifs électrophiles (tableau 36, entrées 1 et 2). Avec le composé **220a**, seule la cyclisation en présence de dibrome donne un résultat similaire (tableau 36, entrée 4).

Par contre, le brut réactionnel obtenu lors de la réaction entre **220a** et IBr contient plusieurs produits. Par conséquent, la détermination de la pureté diastéréoisomérique est délicate et le ratio *cis:trans* de 7:3 est donné sous toute réserve (tableau 36, entrée 3).

Dans tous les autres cas, les spectres RMN ¹H des bruts réactionnels sont clairs : chaque signal est identifiable et son intégration cohérente avec la structure du produit attendu. Ces observations laissent raisonnablement penser qu'un seul isomère est formé (dans la limite de détection de la RMN). De plus, par analogie avec les exemples décrits dans la bibliographie, cet isomère est vraisemblablement de géométrie *cis*.

Afin de justifier la structure des produits obtenus, nous avons effectué la cyclisation de l'alcool non-protégé **233a**, dans l'acétonitrile et en présence d'iode (schéma 115).

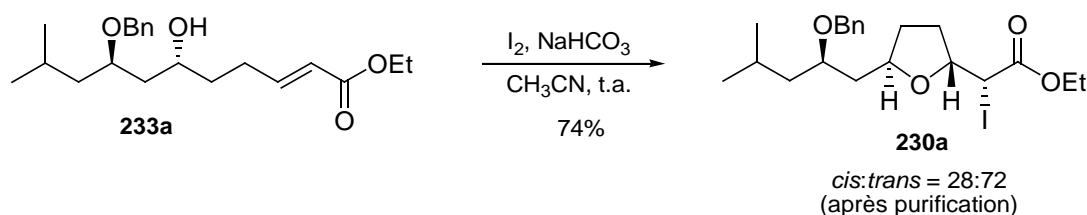


Schéma 115

Cette fois-ci la réaction a bien lieu et doit conduire majoritairement au tétrahydrofurane *trans*-2,5-disubstitué, comme le décrit Bartlett⁴³.

En effet, sur le spectre RMN ¹H il est possible d'identifier deux produits. Le composé majoritaire est caractérisé par des signaux qui n'étaient pas présents sur le spectre RMN ¹H du produit de cyclisation de l'éther γ,δ -insaturé **219a**. Les différences les plus significatives proviennent des signaux des protons H₃ et un des H₄ (tableau 37). On détermine ainsi un rapport *cis:trans* de 28:72.

Entrée	Composé	H ₃	1H ₄
1	<p style="text-align: right;">225a</p>	4.27 ppm	2.22 ppm
2	<p style="text-align: right;">230a</p>	4.40 ppm	2.3-2.4 ppm

Tableau 37

Le résultat de cette expérience confirme le fait que le tétrahydrofurane *cis*-2,5-disubstitué serait obtenu lors de la cyclisation de l'éther γ,δ -insaturé **219a** et permet de justifier la valeur de stéréosélection donnée (tableau 36, entrée 1).

Par analogie, les mêmes conclusions sont appliquées au tétrahydrofurane α -bromé **226a** (tableau 36, entrée 2).

Enfin, concernant le dérivé bromé tertiaire **228a** (tableau 36, entrée 4), sa structure sera confirmée ultérieurement par analyse RX (schéma 131, p. 117).

Remarque :

Des expériences RMN NOE ont été envisagées pour justifier la stéréochimie *cis* des THF issus de la cyclisation des éthers γ,δ -insaturés **219a** et **220a**. Malheureusement, dans l'état actuel des choses, cette séquence RMN n'est pas réalisable au laboratoire.

7. Accès aux analogues de l'acide nonactique

La dernière étape délicate de la stratégie de synthèse que nous avons mise en oeuvre, consiste à convertir les tétrahydrofuranes α -halogénés obtenus précédemment, en analogues de l'acide nonactique. Pour ce faire, deux solutions alternatives sont envisagées, en fonction de la nature du substrat (schéma 116) :

- Les halogénures secondaires **225a** et **226a** pourraient être transformés en analogues de l'acide nonactique de type **A** par substitution nucléophile, avec un réactif organométallique.

- Le dérivé halogéné tertiaire **228a** pourrait être réduit stéréosélectivement par voie radicalaire, solution s'appuyant sur des travaux de Guindon et coll.¹¹⁷

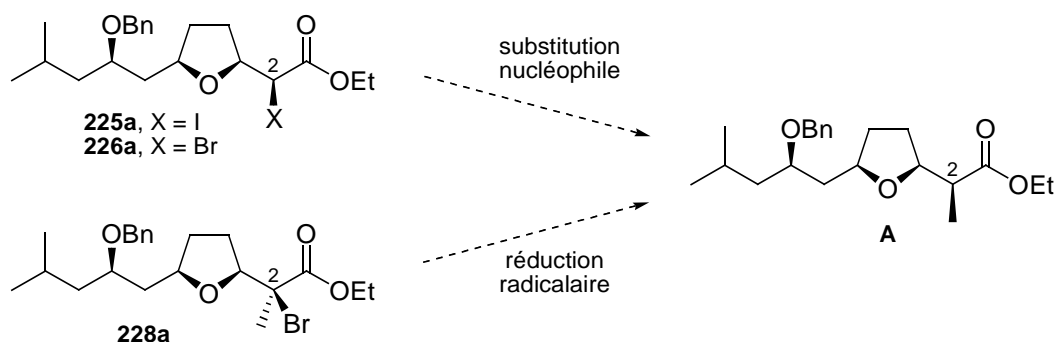


Schéma 116

7.1. Substitution nucléophile

a) Rappels bibliographiques

Les réactifs de choix pour l'introduction d'un groupe alkyle par réaction de substitution nucléophile sont les diorganocuprates de lithium, ainsi que leurs analogues dit "d'ordre supérieur". Ils ont pour formules respectives R_2CuLi ¹¹⁸ et $R_2Cu(CN)Li_2$ ¹¹⁹, et sont préparés par réaction entre un organolithien et un sel de cuivre (schéma 117).

117 (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2845. (b) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 27. (c) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Llinas-Brunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701. (d) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie, W. W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallée, J.-F.; Slassi, A.; Jung, G.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1166.

118 Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630.

119 Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672.

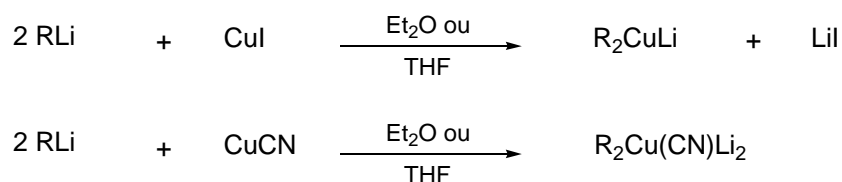


Schéma 117

La réaction de substitution nucléophile entre un organocuprate et un dérivé électrophile a fait l'objet de nombreuses études¹²⁰. Elles ont mis en évidence le potentiel synthétique de ces organométalliques ainsi que les aspects stéréochimiques de cette transformation.

A titre d'exemple, la réactivité d'halogénures secondaires chiraux avec des organocuprates^{120d} est présentée ci-après (schéma 118, tableau 38).

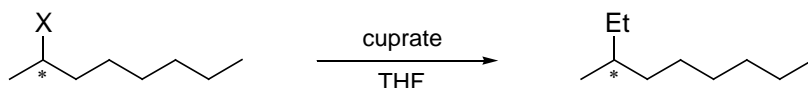


Schéma 118

Entrée	X	Cuprate	Conditions	Rdt (%)	Observation
1	I	Et ₂ Cu(CN)Li ₂	-78°C, 2h	92	racémisation
2	I	Et ₂ CuLi	-50°C, 3h	82	racémisation
3	Br	Et(Me)Cu(CN)Li ₂	0°C à t.a., 2h	72	inversion totale
4	Br	Et(Me)CuLi	0°C, 10h	59	inversion totale

Tableau 38

Les résultats montrent que ces deux types de cuprates réagissent efficacement avec le 2-iodooctane à basse température (tableau 38, entrées 1, 2), tandis qu'avec l'analogue bromé il est nécessaire de se placer à plus haute température (tableau 38, entrées 3, 4). Une autre différence majeure concerne l'aspect stéréochimique. Une inversion complète de configuration du centre stéréogénique n'est observée qu'avec le dérivé bromé.

Les tosylates secondaires sont également des partenaires électrophiles intéressants. Ils

120 (a) Whitesides, G. M.; Fischer, W. F.; San Filippo, J.; Bashe, R. W.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871. (b) Johnson, C. R.; Dutra, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7783. (c) Ashby, E. C.; Lin, J. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2805. (d) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A.; Parker, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928. (e) Hanessian, S.; Thavonekham, B.; DeHoff, B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5831. (f) Bertz, S. H.; Dabbagh, G.; Muijsce, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 631.

réagissent avec les diorganocuprates, avec inversion de configuration^{120b,e} (tableau 39).

Entrée	Substrat	Cuprate ^a	Produit ^b	Rdt (%)
1		Me ₂ Cu(CN)Li ₂		54
2		Me ₂ CuLi		65
3		Me ₂ Cu(CN)Li ₂		47
4		Me ₂ CuLi		90

^a Réaction réalisée dans l'éther avec 10 équivalents d'organocuprate, à -20°C pendant 15 heures. ^b La stéréochimie des produits résulte d'une inversion totale de configuration.

Tableau 39

Dans tous ces cas, une inversion totale de configuration du centre chiral est rapportée. De plus, on remarque une meilleure réactivité du diorganocuprate de lithium de formule Me₂CuLi (tableau 39, entrées 2, 4), par rapport au cyanocuprate Me₂Cu(CN)Li₂ (tableau 39, entrées 1, 3).

Le bilan de ces quelques exemples de réactions de substitution entre les diorganocuprates et des électrophiles (halogénures d'alkyles et tosylates) est le suivant :

- des rendements satisfaisants sont observés
- les bromures et tosylates secondaires chiraux réagissent avec inversion de configuration alors qu'avec leurs analogues iodés, on observe une racémisation totale

Pour expliquer cette différence majeure, il est nécessaire de s'intéresser aux aspects mécanistiques de cette transformation.

Bertz et coll.^{120f} ont mis en évidence un mécanisme avec transfert monoélectronique et formation d'un radical alkyle intermédiaire, lors de la réaction entre Bu₂CuLi et divers iodoalcanes (schéma 119).

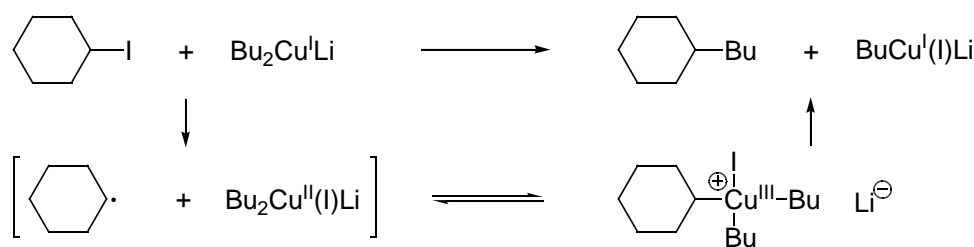


Schéma 119

Lorsque la réaction a lieu avec inversion de configuration au niveau du centre électrophile, deux mécanismes sont possibles (schéma 120). Il s'agit soit d'une simple substitution bimoléculaire avec comme nucléophile le groupe R (éq. 1), soit d'une addition oxydante du dérivé halogéné sur le cuprate, suivie d'une élimination réductrice (éq. 2).

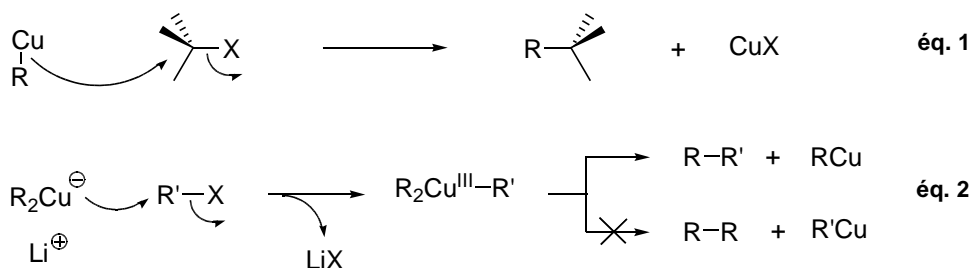


Schéma 120

Un mécanisme a été proposé par les groupes de Nakamura et Morokuma¹²¹, suite à une étude théorique de la réaction de substitution d'halogénures d'alkyle par les cuprates de lithium (schéma 121).

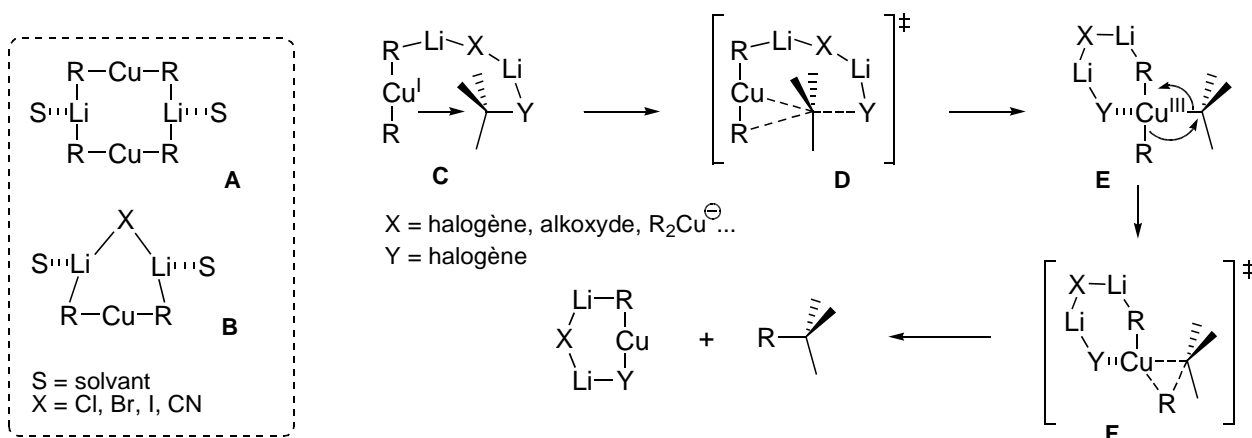


Schéma 121

Les agrégats **A** ou **B** (dans lesquels la liaison R-Li est de nature électrostatique) piègent le dérivé halogéné RY. L'intermédiaire résultant **C** conduit à l'état de transition **D** avec rétention de la géométrie linéaire de R_2Cu^\ominus , puis le complexe de cuivre(III) **E** est formé. La géométrie plane de ce dernier empêche l'homocouplage des deux groupes R. Enfin, l'élimination réductrice intervient *via* l'intermédiaire **F** avec rétention de configuration du centre chiral pour donner le produit de couplage.

121 Mori, S.; Nakamura, E.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7294.

Très récemment, le complexe intermédiaire de cuivre(III) **231**, formé lors de la réaction de substitution d'halogénures d'alkyle avec les organocuprates, a été détecté par RMN¹²² (schéma 122). Ce résultat renforce l'hypothèse mécanistique d'une séquence addition oxydante / élimination réductrice.

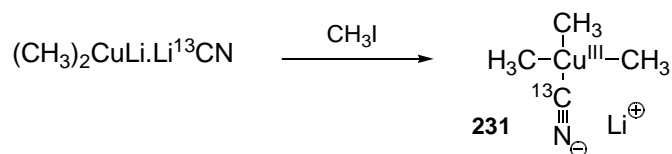


Schéma 122

b) Application aux tétrahydrofuranes **225a** et **226a**

La transformation des halogénures secondaires **225a** et **226a** en analogue de l'acide nonactique **A** nécessite une double inversion de la configuration du centre C₂, afin de positionner le groupe méthyle dans la bonne configuration (schéma 123).

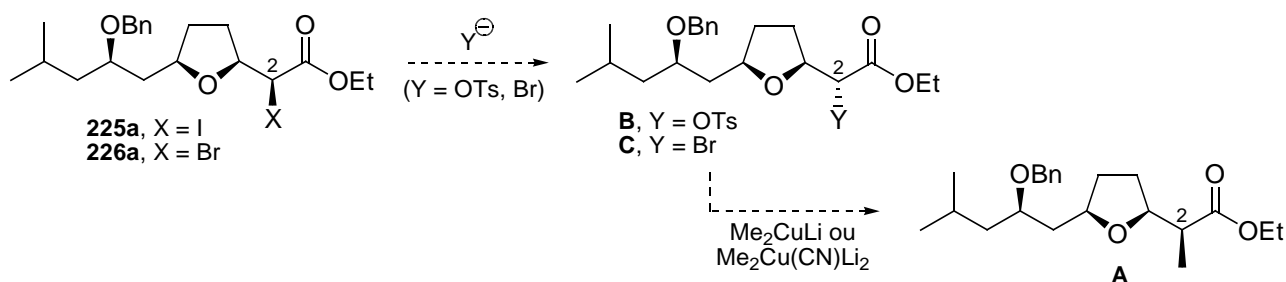


Schéma 123

La solution choisie consiste en une succession de deux S_N2 : formation d'un tosylate ou d'un bromure secondaire à partir de l'halogénure puis introduction du groupe méthyle par réaction avec un diméthylcuprate de lithium.

Les halogénures d'alkyles peuvent être directement convertis en tosylates par chauffage dans l'acétonitrile, en présence de *para*-toluènesulfonate d'argent¹²³. Ce dernier a été préparé par addition d'oxyde d'argent à une solution d'acide *para*-toluènesulfonique dans l'acétonitrile suivie d'une évaporation du solvant (schéma 124).

122 Gärtner, T.; Henze, W.; Gschwind, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11362.

123 Emmons, W. D.; Ferris, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2257. Wilson, R. M.; Sheehan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7378.

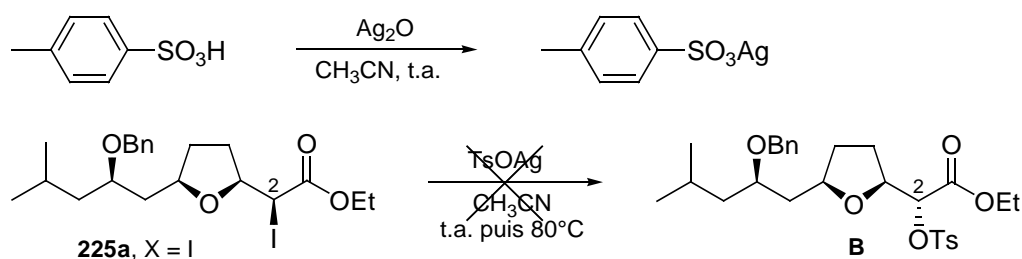


Schéma 124

La réaction entre le dérivé iodé **225a** et le *para*-toluènesulfonate d'argent n'a pas conduit au produit escompté **B**. A température ambiante, le substrat reste inchangé tandis qu'à 80°C seuls des produits de dégradation sont observés. L'encombrement stérique du centre C₂ et l'instabilité du dérivé iodé peuvent être à l'origine de ces résultats.

Suite à cet échec, il a été envisagée une réaction d'échange d'halogène pour former le dérivé bromé à partir de son analogue iodé **225a** (schéma 125, tableau 40).

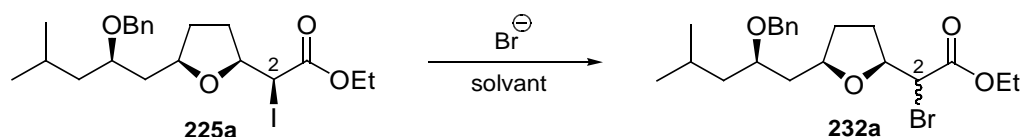


Schéma 125

Entrée	Bromure ^a	Solvant	T (°C)	Tps (h)	Résultat ^b
1	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	(CH ₃) ₂ CO	t. a.	72	225a (75%) + dégradation
2	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	CH ₃ CN	t.a. puis 50	9	225a (80%) + dégradation
3	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	DMF	t. a.	16	225a
4	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	DMF	55	16	232a (40%) + dégradation
5	KBr + 18-crown-6 (1:1)	DMF	t. a. puis 40	16	225a (50%) + 232a (10%) + dégradation

^a Conditions générales : bromure (3 équ.), solvant (7 mL/mmol). ^b Déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel

Tableau 40

Les trois premiers essais, réalisés avec le bromure de tétrabutylammonium dans des solvants aprotiques polaires favorisant la S_N2, n'ont pas donné de résultats concluants (tableau 40, entrées 1, 2, 3). Le substrat de départ reste majoritairement inchangé. Une légère augmentation de la

température, dans le DMF, conduit à la formation du produit bromé **232a** désiré (tableau 40, entrée 4). Malheureusement celui-ci est minoritaire et contaminé par des produits secondaires. Il est donc difficile de discuter des aspects stéréochimiques de cet échange d'halogène. Enfin, l'association du bromure de potassium avec un éther couronne spécifique, n'a pas permis d'améliorer le résultat précédent (tableau 40, entrée 5). Le dérivé bromé **232a** n'est présent qu'à hauteur de 10%.

Toutes les tentatives de substitution de l'atome d'iode se sont révélées infructueuses. En règle générale, les dérivés iodés étant plus réactifs que leurs analogues bromés, aucun essai de formation du tosylate **B** à partir du composé bromé **226a** n'a été réalisé.

En dernier lieu, la réaction entre les halogénures secondaires **225a** et **226a** et le diméthylcuprate de lithium a été effectuée afin de valider ou non le choix initial d'utilisation de ce type de réactif organométallique pour l'introduction sélective d'un groupe alkyle.

Les dérivés halogénés **225a** et **226a**, traités par le cuprate $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ dans les conditions standards de Lipshutz¹¹⁹, sont convertis en alcool γ,δ -insaturé **233a** de géométrie (*E*) uniquement (schéma 126).

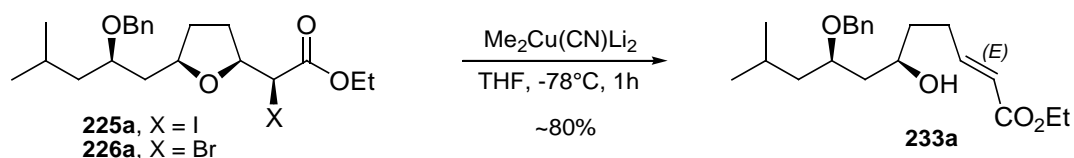
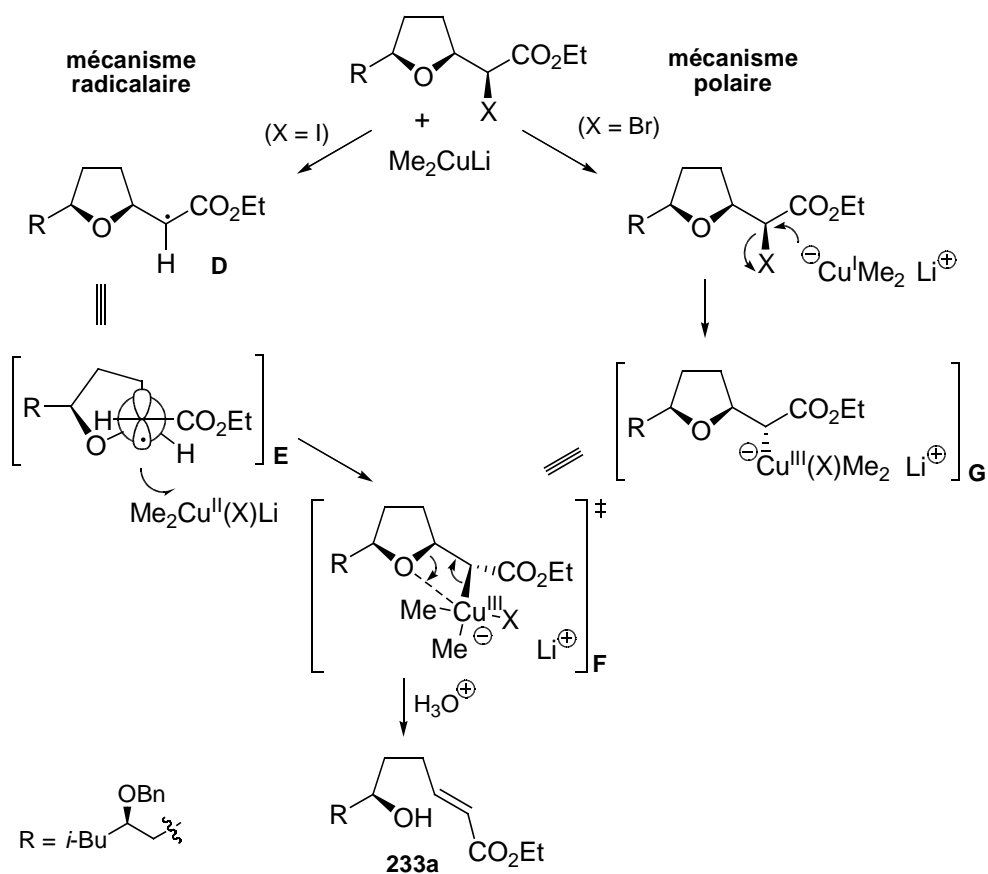


Schéma 126

L'ouverture du cycle THF avec le cuprate $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ peut s'expliquer en évoquant deux types de mécanismes (schéma 127) (dans un souci de simplification, la description est réalisée avec le cuprate Me_2CuLi).



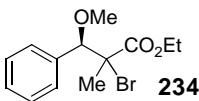
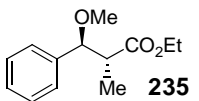
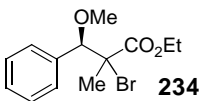
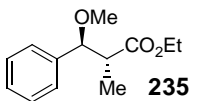
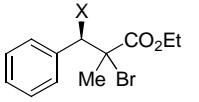
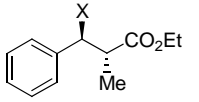
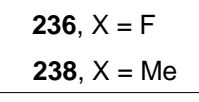
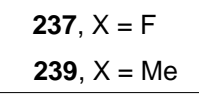
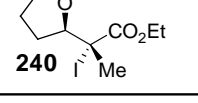
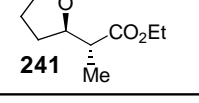
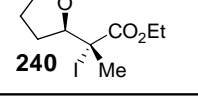
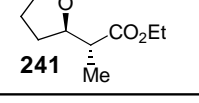
Le premier est de type radicalaire et serait vraisemblablement privilégié dans le cas du dérivé iodé^{120f}. Le radical **D**, formé par transfert monoélectronique, se combine avec le sel de cuivre(II) *via* l'intermédiaire **E** minimisant les interactions stériques et électrostatiques. L'intermédiaire de cuivre(III) **F** ainsi obtenu, adopterait une conformation dans laquelle l'atome de cuivre interagirait avec l'atome d'oxygène adjacent. L'évolution de cet intermédiaire conduirait à l'alcool γ,δ -insaturé **233a** possédant une double liaison de géométrie (*E*), en accord avec les résultats expérimentaux.

Le second mécanisme est de type polaire. L'intermédiaire de cuivre(III) **F** serait formé directement, par substitution nucléophile de l'halogène par le cuivre(I). Ce mode de réactivité serait privilégié dans le cas du dérivé bromé¹²¹.

7.2. Réduction radicalaire

a) Rappels bibliographiques

La réduction radicalaire d' α -haloesters a été intensivement étudiée par Guindon et coll¹¹⁷. Ils se sont particulièrement intéressés à la diastéréosélectivité de cette transformation avec des substrats possédant un centre chiral en β de la fonction ester^{117b,d} (tableau 41).

Entrée	Substrat	Produit majoritaire	Condition ^a	Ratio ^b <i>anti:syn</i>	Rdt (%) ^c
1			A (50°C)	7:1	78
2			B (-78°C)	32:1	90
3			B (-78°C)	20:1	88
4			B (-78°C)	2:1	85
5			A (50°C)	8:1	92
6			B (-78°C)	20:1	91

^a Toutes les réactions sont réalisées dans le toluène (concentration du milieu = 0.1M), en présence de 2 éq. de *n*-Bu₃SnH et d'une quantité catalytique d'AIBN. Conditions A : initiation thermique, 50°C, 1 h. Conditions B : initiation photochimique (lampe CGE 275W), -78°C, 30 min. ^b Ratio déterminé par analyse CPG ou RMN ¹H. ^c Rendement en produit isolé.

Tableau 41

L'initiateur de radicaux utilisé est l'azobisisobutyronitrile (AIBN), réactif pouvant être activé soit par chauffage, soit par voie photochimique.

L' α -bromoester **234** est réduit efficacement, quel que soit le mode d'initiation choisi (thermique ou photochimique) (tableau 41, entrées 1, 2). Cependant, la diastéréosélection est nettement meilleure lorsque la transformation se déroule à basse température.

La réduction à basse température de l'ester fluoré **236** conduit très majoritairement au produit 1,2-*anti*-**237** dans un rapport de 20:1 (tableau 41, entrée 3). Cependant, ce rapport chute à 2:1 avec l'ester **238** (tableau 41, entrée 4). La présence d'un atome électronégatif sur le carbone adjacent de celui de l'halogène est donc indispensable afin d'atteindre un bon niveau de stéréocontrôle.

Pour conclure cette série d'exemples, la réduction du tétrahydrofurane α -iodé **240** a été réalisée à 50°C et à -78°C (tableau 41, entrées 5 et 6). Dans les deux cas les rendements sont de l'ordre de 90%. Par contre, la diastéréosélectivité passe de 8:1 à 20:1, en faveur de l'isomère 1,2-*anti*-**241**, avec l'abaissement de la température.

Ces résultats démontrent l'importance des effets électroniques sur la conformation de l'état de transition de la réaction (schéma 128).

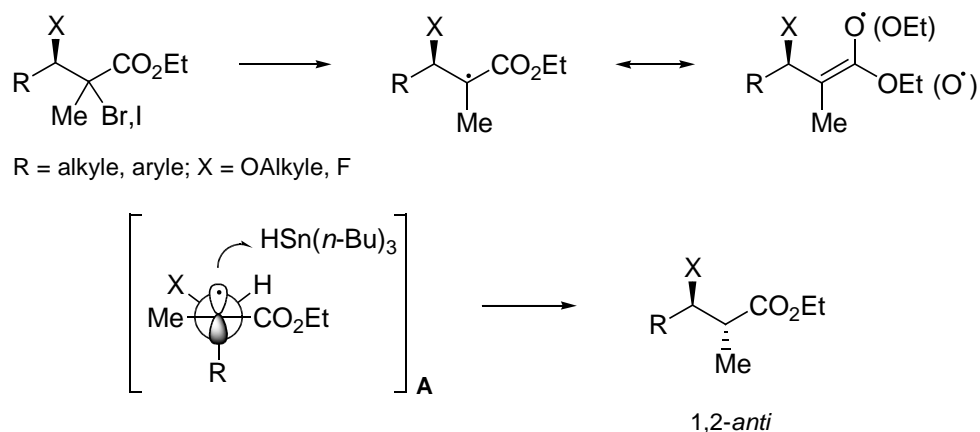


Schéma 128

Le radical formé est stabilisé par délocalisation. Le modèle **A**, minimisant les contraintes 1,3-allyliques et également les répulsions électrostatiques¹²⁴, explique la stéréochimie 1,2-*anti* observée.

124 Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Guidon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4912.

b) Application au tétrahydrofurane **228a**

Nous avons appliqué la réaction de réduction radicalaire décrite précédemment au tétrahydrofurane α -bromé **228a**, avec un mode d'initiation photochimique (schéma 129, tableau 42).

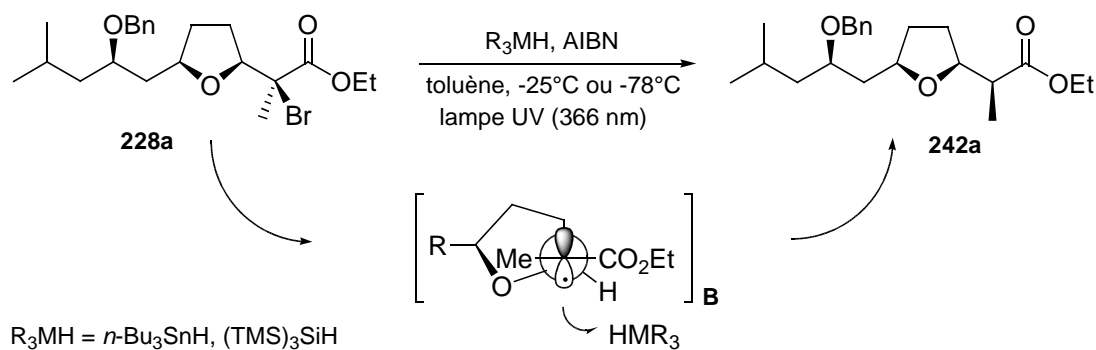


Schéma 129

Entrée	R_3MH (éq.)	Conditions ^a	Ratio ^b	
			<i>anti:syn</i>	Rdt (%)
1	$n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (2)	-78°C, 2h	92:8	97 ^c
2	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ (1.5)	-25°C, 1.5h	93:7	85 ^d
3	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ (1.5)	-78°C, 1h	93:7	n.d.

^a Toutes les réactions sont réalisées dans le toluène (concentration du milieu = 0.1M), en présence d'une quantité catalytique d'AIBN. ^b Ratios déterminés par analyses RMN ¹H. ^c Rendement en produits isolés (isomère majo. = 82%, isomère mino. = 7%, fraction mélange = 8%). ^d Isomère majo. uniquement.

Tableau 42

Dans les conditions standard décrites par Guindon^{117d}, avec l'hydruure de tributylétain, le rendement de la réaction est de 97% et la diastéréosélection de 92:8 en faveur de l'isomère 1,2-*anti*-**242** (tableau 42, entrée 1). Ces résultats sont comparables à ceux de la bibliographie, évoqués précédemment, avec le substrat **240** de structure proche (tableau 41, entrée 6, p. 114).

Afin d'optimiser cette réaction, un autre hydruure, le tris(triméthylsilyl)silane, a été utilisé. Ce choix s'inspire des travaux de Lee et Choi⁴⁴ qui ont augmenté la diastéréosélectivité d'une cyclisation radicalaire en employant ce silane à la place de l'hydruure de tributylétain. Avec le substrat **228a**, ces conditions n'ont pas permis d'améliorer le niveau de stéréocontrôle, même à basse température (tableau 42, entrées 2, 3).

Le produit (-)-**242a**, analogue protégé de l'acide nonactique, est finalement isolé par chromatographie sur gel de silice.

c) Analyse cristallographique

La structure de l'analogue protégé de l'acide nonactique **242a** a été confirmée par analyse cristallographique. Ce composé se présente sous forme d'une huile incolore. Afin d'obtenir un produit cristallin, nous avons remplacé le groupe protecteur benzyle par un ester dinitrobenzoïque. La séquence réactionnelle consiste en une première étape d'hydrogénolyse, suivie d'une estérification dans les conditions de Steglich⁶¹ (schéma 130). L'ester résultant **243a** est obtenu sous forme de cristaux incolores.

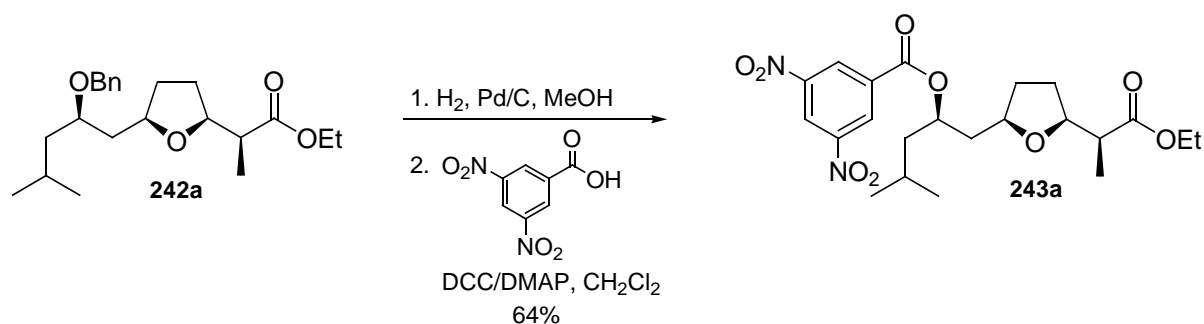


Schéma 130

La structure issue de l'analyse cristallographique (réalisée par le Dr Karim Adil) confirme les configurations relatives de tous les centres stéréogènes (schéma 131).

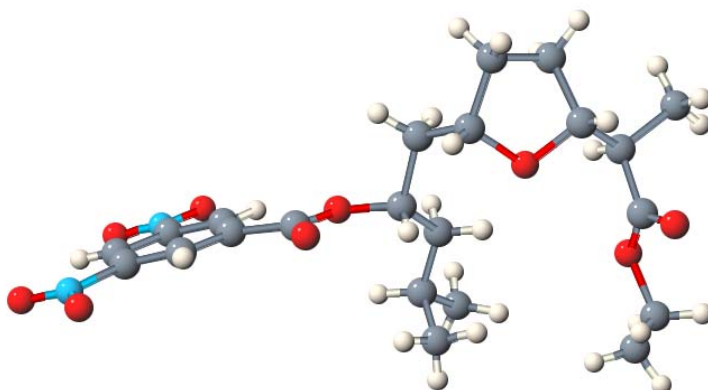


Schéma 131

8. Synthèse du macrotétrolide

La séquence réactionnelle débutant par l'hydrogénation asymétrique du β -cétoester **129a** et se terminant avec la réaction de déshalogénéation radicalaire, a été reconduite pour préparer l'autre énantiomère de l'analogue protégé de l'acide nonactique (+)-**242a**. L'unique modification concerne la nature du catalyseur utilisé lors de la première étape : le $\text{RuCl}_2[(S)\text{-BINAP}]$ au lieu du $\text{RuCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$. Le rendement global est de 39% (9 étapes).

8.1. Aménagements fonctionnels

La méthode choisie pour la formation du macrotétrolide est la cyclisation unimoléculaire d'un tétramère. Avant de débiter la séquence de couplage des unités "acide nonactique", il est nécessaire de réaliser quelques aménagements fonctionnels.

A l'issue de l'étape de réduction radicalaire, les énantiomères possèdent leurs fonctions hydroxyle et acide protégées, respectivement sous forme d'éther benzylique et d'ester d'éthyle (schéma 132). Avant de procéder au couplage, il convient, pour chaque énantiomère, de déprotéger sélectivement l'une ou l'autre des ces deux fonctions.

De plus, afin de poursuivre la séquence de couplage, il est indispensable de pouvoir déprotéger la fonction carboxyle terminale sans détruire le lien ester qui vient d'être créé. La solution envisagée serait la transformation de la fonction ester éthylique de l'énantiomère (-)-**242a** en ester de 2-(triméthylsilyl)éthyle¹²⁵. Cette option permet une régénération aisée de la fonction acide en présence de fluorure de tétrabutylammonium.

125 Sieber, P. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2711. Gerlach, H. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 3039.

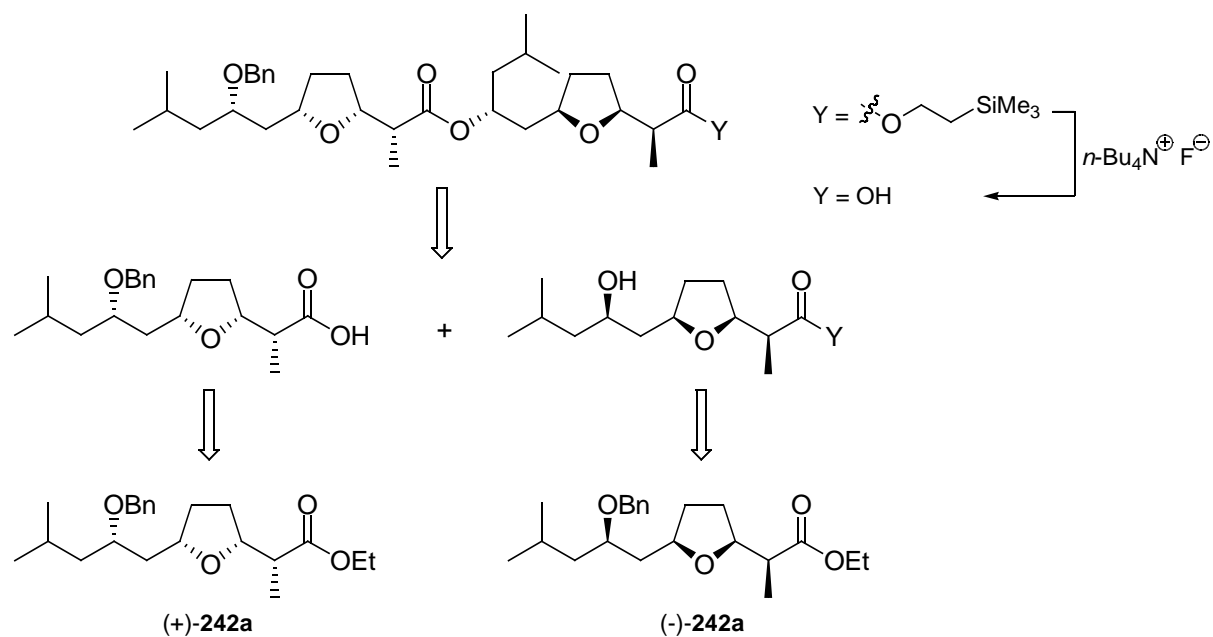


Schéma 132

La fonction ester d'éthyle des énantiomères (+)-242a et (-)-242a est hydrolysée en milieu basique pour donner les acides carboxyliques correspondants (+)-245a et (-)-245a, avec des rendements de l'ordre de 90% (schéma 133).

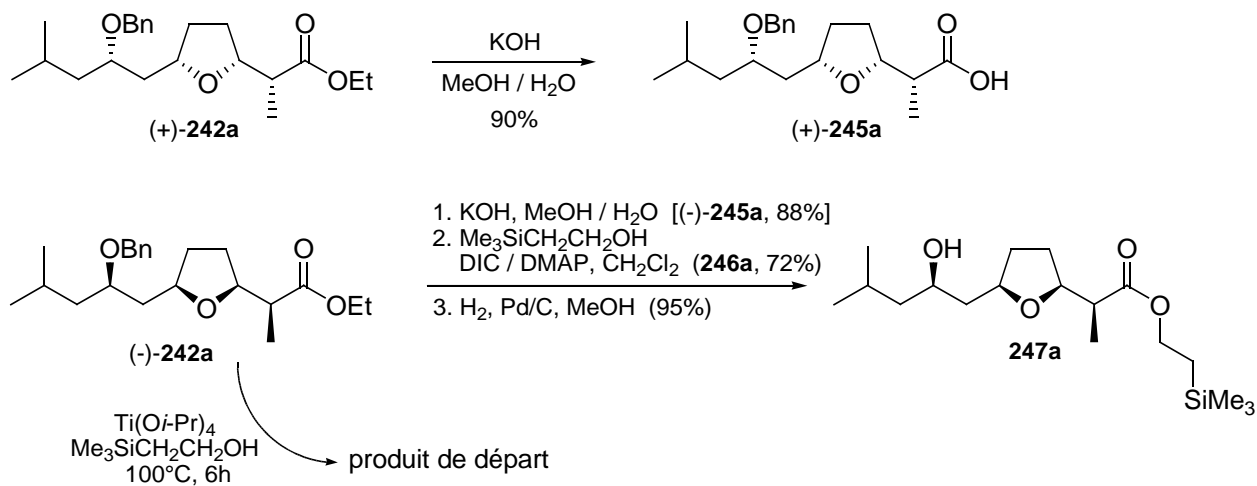


Schéma 133

L'acide (-)-245a est ensuite estérifié avec le 2-(triméthylsilyl)éthanol, en présence de diisopropylcarbodiimide et d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine¹²⁶, pour conduire à

126 Bourne, G. T.; Horwell, D. C.; Pritchard, M. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4763.

l'ester silylé **246a** avec un rendement de 72%. La transestérification directe¹²⁷ par chauffage d'un mélange de l'ester (-)-**242a** et de 2-(triméthylsilyl)éthanol, en présence de tétraisopropoxyde de titane (30% mol.), a échoué. Enfin, la fonction hydroxyle est déprotégée par hydrogénolyse pour donner l'alcool **247a**.

8.2. Couplages et macrolactonisation

La formation du dimère **248a** est réalisée par estérification de l'acide (+)-**245a** avec l'alcool **247a**, dans les conditions de Steglich⁶¹ (schéma 134).

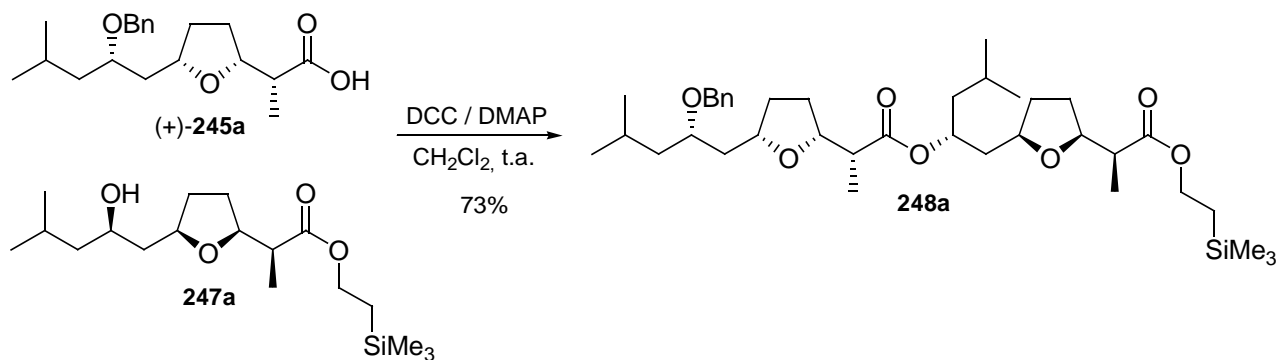


Schéma 134

Le dimère **248a** est obtenu avec un rendement de 73%. La totalité de ce dimère est séparée en deux fractions égales. La première est engagée dans une réaction de déprotection de la fonction carboxyle terminale, en présence de TBAF, pour conduire à l'acide **249a** avec rendement de 90% (schéma 135). Quant à la deuxième, une réaction d'hydrogénolyse permet de générer quantitativement l'alcool secondaire **250a** (schéma 135).

Le couplage des deux dimères monodéprotégés **249a** et **250a** est effectué par estérification dans les conditions de Yamaguchi⁶² (schéma 135). Dans un premier temps, l'anhydride mixte est formé entre l'acide **249a** et le chlorure de trichlorobenzoyl, puis dans un second temps cet anhydride réagit avec l'alcool **250a** en présence de DMAP. Le tétramère linéaire **251a** est obtenu avec un excellent rendement (90%).

127 Férézou, J.-P.; Julia, M.; Li, Y.; Liu, L. W.; Pancrazi, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 428-452.

Il convient maintenant de déprotéger les fonctions alcool et acide, dans les conditions précédemment décrites (schéma 135). Le *seco*-acide **253a** ainsi formé est finalement cyclisé dans les conditions de Yamaguchi-Yonemitsu¹²⁸ (schéma 135). Cette méthode est une variation de la procédure originale. L'anhydride mixte n'est pas pré-formé, et la DMAP est introduite dès le début de la réaction. Le macrotétrolide **254a** est isolé avec un rendement correct de 60%.

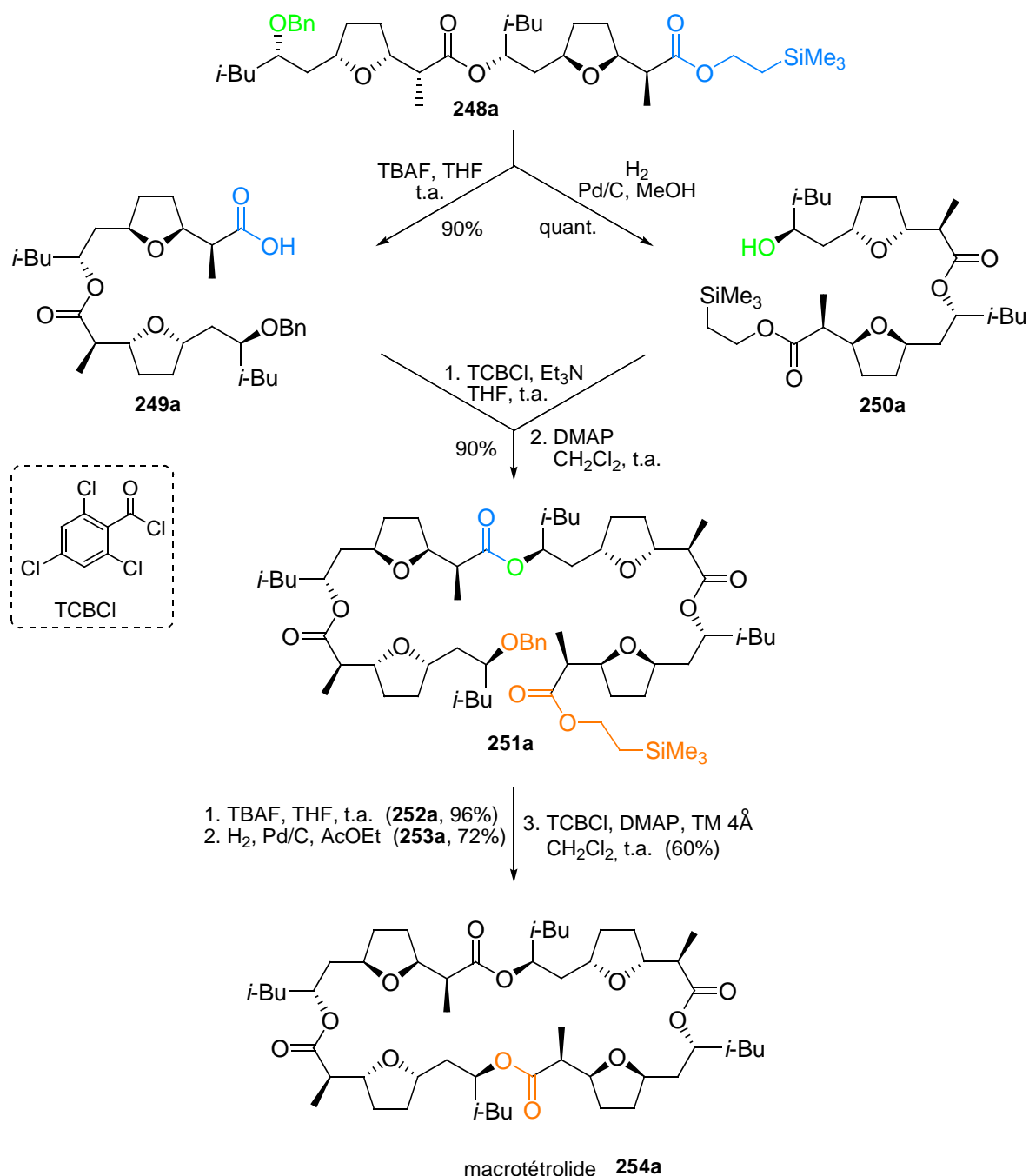


Schéma 135

9. Phase solide

L'un des objectifs du projet était de transposer la synthèse des analogues de l'acide nonactique sur support solide, voire de réaliser la synthèse du macrotétrolide (schéma 136). Les avantages de cette stratégie pourraient être les suivants :

- amélioration des rendements des réactions grâce à l'utilisation de réactifs en excès
- simplification au niveau de la purification des produits

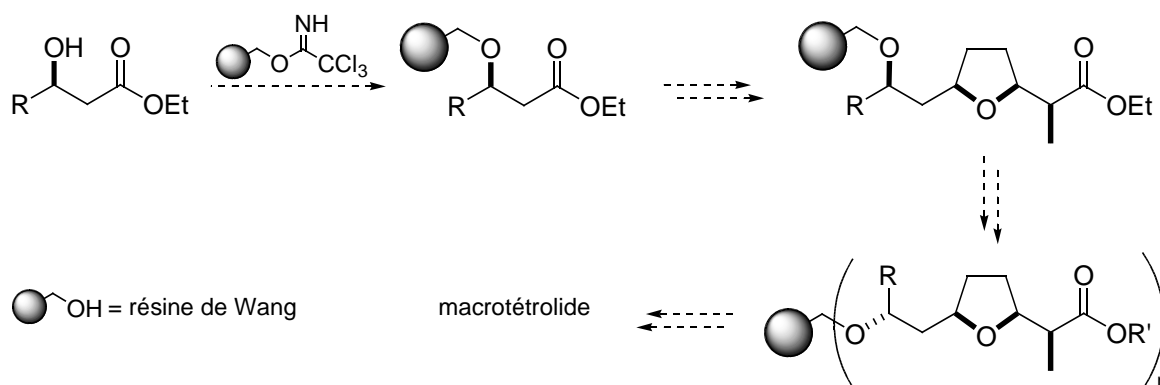


Schéma 136

9.1. Greffage du β -hydroxyester

Le choix du support s'est porté sur une résine de type Wang, fonctionnalisée sous forme de trichloroacétimidate. Elle permet, entre autre, l'immobilisation aisée d'alcools dans des conditions acides, généralement en présence d'une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ⁷³. Cette méthode a été appliquée aux β -hydroxyesters **130a,b** (schéma 137).

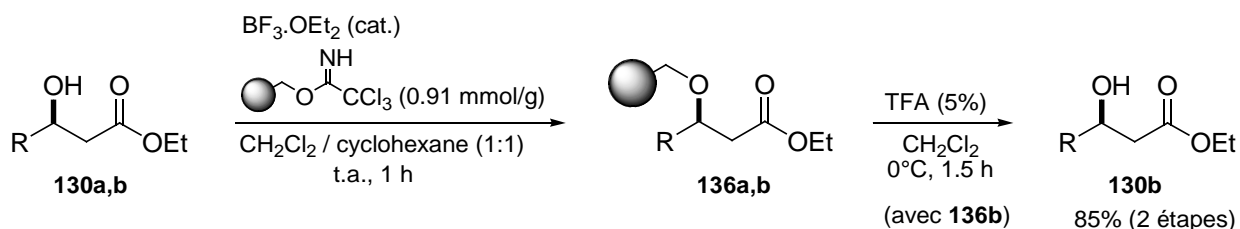


Schéma 137

L'avancement de la réaction est contrôlé par IR, en suivant la disparition des bandes d'absorptions à 1664 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=N}}$) et 3340 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}$). L'apparition de la bande d'élongation du

carbonyle à 1730 cm^{-1} est une preuve du greffage du substrat.

Un essai de dégreffage a été réalisé avec le substrat supporté **136b**, par traitement avec une solution d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane⁷³ (schéma 137). Le β -hydroxyester **130b** est récupéré avec un rendement de 85%.

9.2. Synthèse de l'aldéhyde supporté

La séquence de transformation d'un β -hydroxyester, immobilisé sur une résine de Wang, en aldéhyde a déjà été décrit par Waldmann et coll.¹²⁹. Leurs conditions ont été appliquées au β -hydroxyester **136a** supporté (schéma 138).

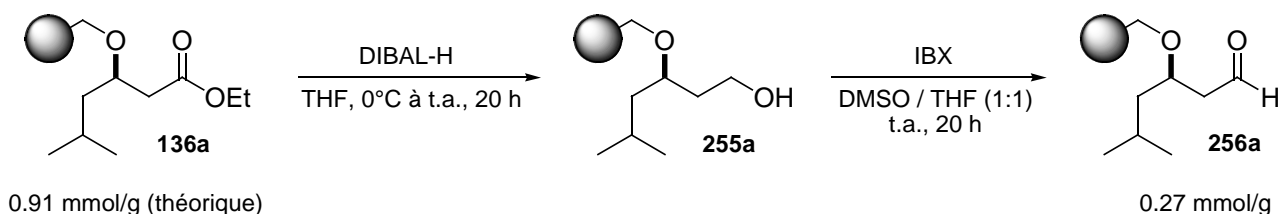


Schéma 138

La fonction ester est tout d'abord réduite en alcool primaire par traitement avec une solution de DIBAL-H dans du THF. Le spectre IR de la résine, après filtration et séchage, fait apparaître une large bande d'absorption à 3448 cm^{-1} pouvant correspondre à la vibration d'élongation $\nu_{\text{O-H}}$.

Ensuite, la réaction d'oxydation ménagée de l'alcool primaire en aldéhyde est effectuée au moyen d'IBX. Le dosage des fonctions aldéhydiques a été réalisé par une méthode spectrométrique UV¹³⁰. Le résultat obtenu est de 0.27 mmol/g . Les observations du spectre IR de la résine après oxydation sont les suivantes :

- bande à 3441 cm^{-1} , cependant plus faible que celle avant oxydation
- pics de faible intensité à 2729 cm^{-1} et 1721 cm^{-1} , correspondant respectivement à ($\nu_{\text{C-H}}$, aldéhyde) et ($\nu_{\text{C=O}}$, aldéhyde)
- pic de forte intensité à 1689 cm^{-1}

129 Garcia, A. B.; Leßmann, T.; Umarye, J. D.; Mamane, V.; Sommer, S.; Waldmann, H. *Chem. Commun.* **2006**, 3868.

130 Brohm, D.; Philippe, N.; Metzger, S.; Bhargava, A.; Müller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13171.

Cela confirme la faible quantité d'aldéhyde **256a** formé. La bande à 1689 cm⁻¹ correspond vraisemblablement à une fonction carbonyle, de type acide carboxylique insaturé et/ou aldéhyde insaturé. L'explication pourrait être la suivante : lors du traitement avec le DIBAL-H, une fraction du substrat serait dégreffée par β -élimination générant ainsi une fonction alcool benzylique supportée qui serait alors oxydée en acide et/ou aldéhyde en présence d'IBX¹³¹.

Par manque de temps, cette stratégie de synthèse sur support solide n'a pas pu être finalisée.

131 More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001

Conclusion générale et perspectives

1. Conclusion générale

Le but de ce travail était la synthèse d'analogues de l'acide nonactique et la formation des macrotétrolides correspondants. Après la mise au point des conditions réactionnelles en phase homogène, il était envisagé de transposer cette synthèse sur support solide. Cette contrainte a conditionné le choix de la stratégie adoptée, et plus particulièrement le choix d'un groupe protecteur benzyle afin de mimer une résine polystyrène de type Wang.

Trois approches successives ont été développées pour la préparation du premier intermédiaire clé de type diol 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*- γ,δ -insaturé mono ou diprotégé, à partir du β -benzyloxyester **135a** (schéma 139).

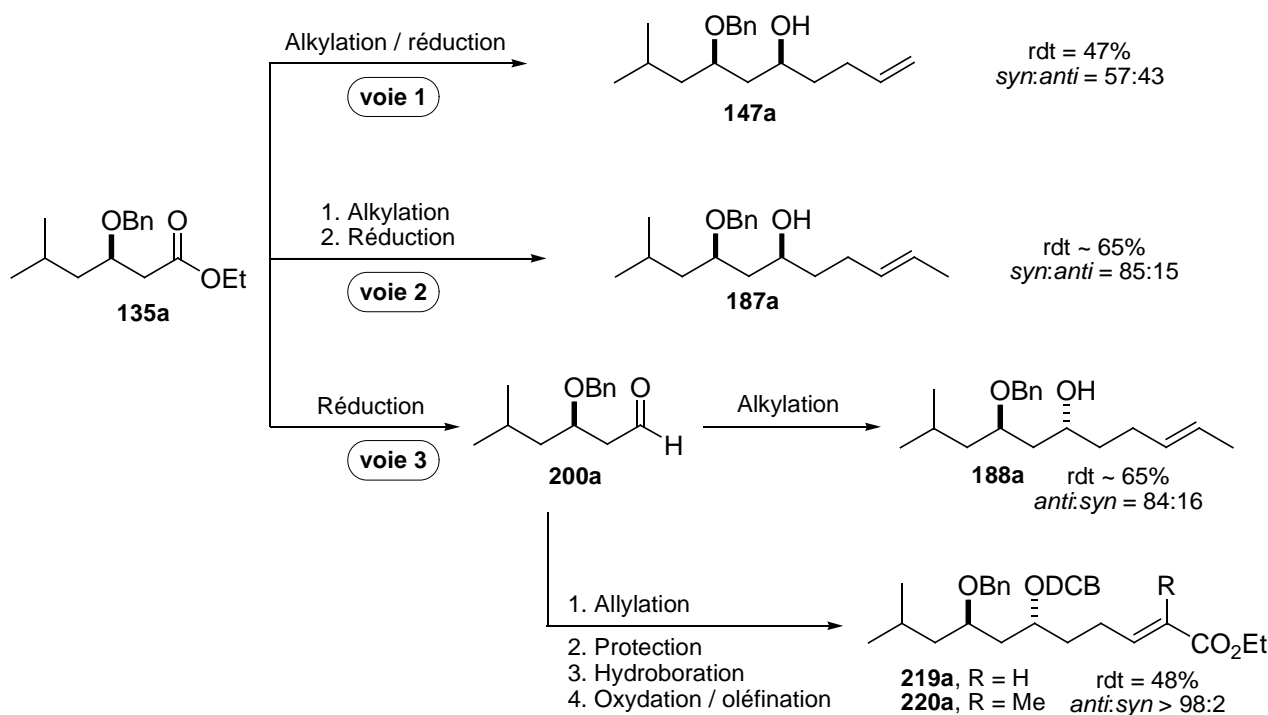


Schéma 139

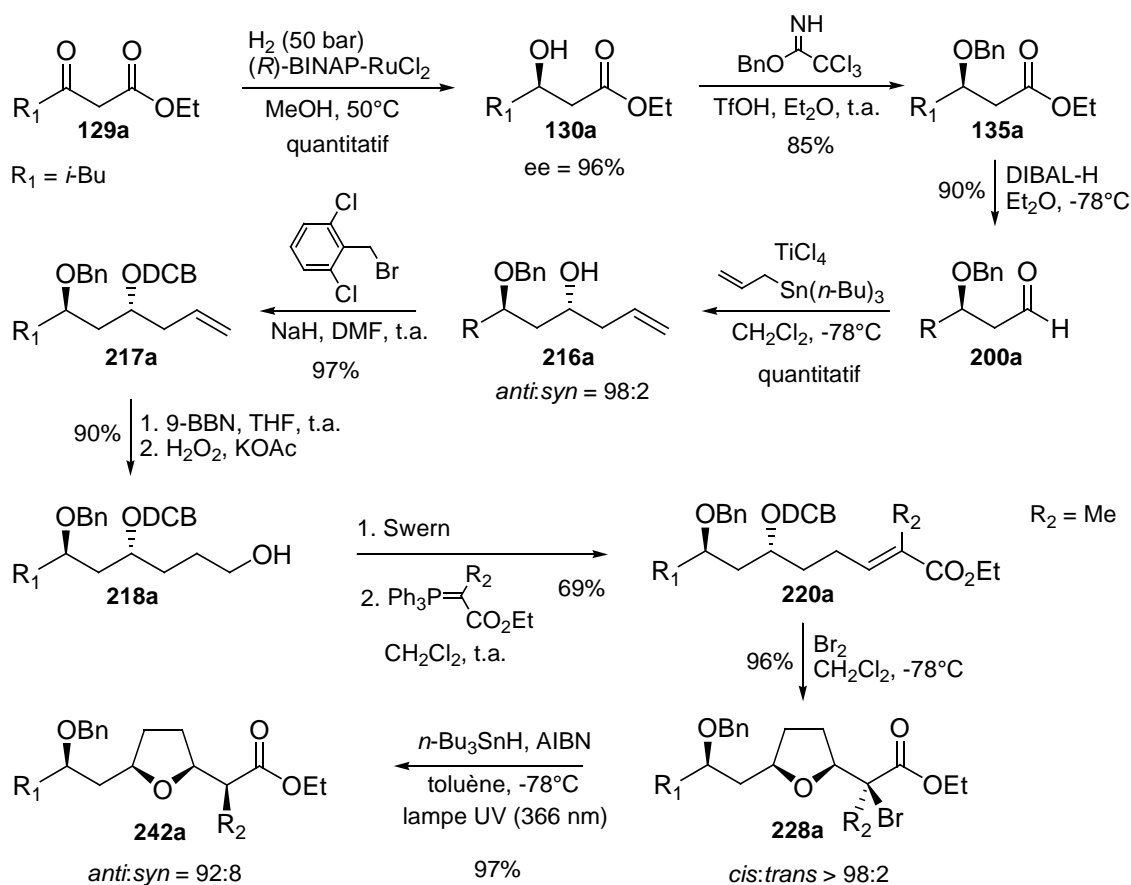
La première voie, la plus directe, s'est montrée peu sélective : les alcools γ,δ -insaturés attendus sont formés avec un rendement de 47% et une diastéréosélectivité de 53:47 en faveur de l'isomère 1,3-*syn*-**147a**. La seconde approche, *via* la réduction d'une cétone intermédiaire, a permis d'améliorer cette diastéréosélectivité : le composé 1,3-*syn*-**187a** est obtenu dans un rapport *syn:anti*

de 85:15. La séquence inverse, *via* l'alkylation du β -benzyloxyaldéhyde **200a**, a donné le produit 1,3-*anti*-**188a**, avec une diastéréosélectivité de 85:15 (sélectivité inverse à celle obtenue par la voie 2). Enfin, une réaction d'allylation de l'aldéhyde **200a**, suivie d'une séquence d'homologation de la double liaison à conduit de façon hautement diastéréosélective (*anti:syn* \geq 98:2) aux éthers γ,δ -insaturés **219a** et **220a**.

Ces intermédiaires clés **219a** et **220a** ont ensuite été cyclisé en dérivés tétrahydrofuranique *cis*-2,5-disubstitués, en présence de bromure d'iode ou de dibrome. Cette transformation est très efficace (rendements \sim 87-96%) et les diastéréosélections observées sont excellentes (*cis:trans* $>$ 98:2).

L'accès aux analogues de l'acide nonactique à partir des tétrahydrofuranes α -halogénés a été tenté selon deux approches : par substitution nucléophile des halogénures secondaires **225a** et **226a** avec un organocuprate de lithium, ou par réaction de déshalogénéation radicalaire de l'halogénure tertiaire **228a**. La première n'a pas conduit au produit désiré mais à un alcool γ,δ -insaturé issu de l'ouverture du cycle tétrahydrofuranique. La seconde approche a finalement permis d'obtenir efficacement et sélectivement l'analogue de l'acide nonactique **242a**.

La voie de synthèse optimisée des analogues de l'acide nonactique, en phase homogène, est constituée de neuf étapes, qui permettent la transformation de façon énantiosélective et hautement diastéréosélective d'un β -cétoester en produit désiré avec un rendement global de 39% (dans le cas où $R_1 = i\text{-Bu}$ et $R_2 = \text{Me}$) (schéma 140).



rendement global (**242a** = isomériquement pur) = 39% (9 étapes)

Schéma 140

La formation du macrotétrolide, à partir des deux énantiomères du composé **242a**, a été effectuée selon une stratégie classique de cyclisation d'un tétramère linéaire. Le rendement global de cette séquence, comprenant des aménagements fonctionnels, des réactions d'estérification et une étape de macrolactonisation, est de 15%.

2. Perspectives

La première serait de poursuivre la synthèse sur support solide des analogues de l'acide nonactique, en optimisant la formation de l'aldéhyde supporté **256a** puis en testant la réaction d'allylation diastéréosélective.

La seconde perspective pourrait être une amélioration de la stratégie d'accès aux analogues de l'acide nonactique. Dans le cas présent, la diversité au niveau du groupe R₁ est introduite dès le début de la voie de synthèse. De plus, cette dernière doit être reproduite par chaque énantiomère. Les solutions proposées sont les suivantes (schéma 141):

- utiliser le β-cétoester chloré **257** qui permettrait de fonctionnaliser en fin de synthèse les analogues de l'acide nonactique (voire même les macrotétrolides correspondants)
- réaliser la synthèse en version racémique, puis dédoubler dans une dernière étape les analogues (±)-**259**

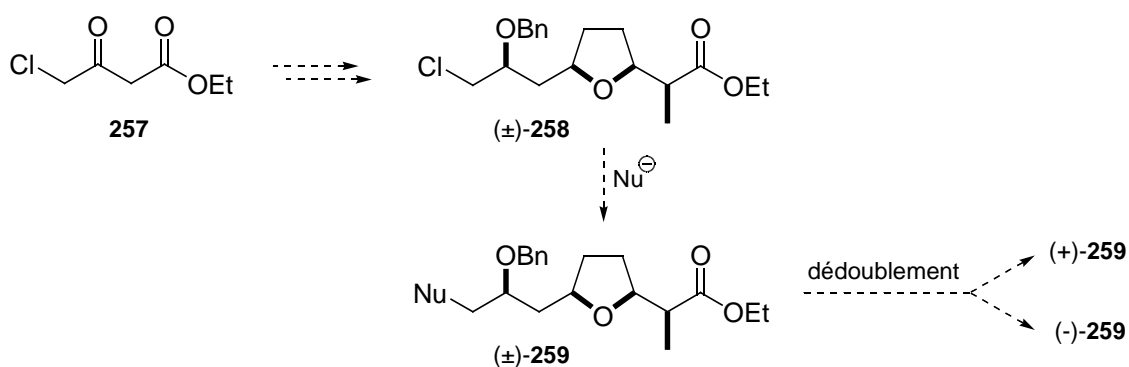


Schéma 141

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. Généralités

La verrerie utilisée dans les manipulations décrites sous atmosphère inerte est préalablement séchée à l'étuve et refroidie sous un courant d'argon.

Les solvants organiques anhydres utilisés ont été distillés sur hydrure de calcium pour le dichlorométhane, le toluène, le DMF, sur sodium/benzophénone pour le THF et l'éther.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques Merck 60F 254 et les révélateurs employés sont l'UV, la vanilline et le permanganate de potassium.

Les purifications par chromatographie sur colonne ont été effectuées sur gel de silice de type Kieselgel 60 (230-400 mesh – Merck).

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton ^1H (400 MHz) et du carbone ^{13}C (100 MHz) ont été enregistrés sur un appareil Bruker Avance 400, avec des échantillons en solution dans le chloroforme deutérié. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les caractéristiques spectrales sont données dans l'ordre suivant : déplacement en ppm, multiplicité des signaux, nombre de protons, constantes de couplage en Hz et attribution.

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre Nicolet (AVATAR 370 DTGS) à transformée de Fourier, en mode transmission. Les valeurs des bandes d'absorption les plus caractéristiques sont données en cm^{-1} .

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été effectuées sur deux appareils :

- HP 5890 : gaz vecteur = He, colonne capillaire = DB-WAX, 1 μm , 15 m, 0.53 mm ou DB-5, 1.5 μm , 30 m, 0.53 mm.
- HP 6890 : gaz vecteur = He, colonne chirale = Rt- β DEX cstTM, 0.25 μm , 30 m, 0.25 mm.

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés au moyen d'un polarimètre Perkin Elmer 343, en opérant à la raie D du sodium, et sont rapportés comme suit : $[\alpha]_D$ (g/100 mL, solvant).

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, CNRS) de Gif-sur-Yvette.

Les spectres de masse haute résolution (SMHR) ont été effectués au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Université du Maine, sur un spectromètre Waters Micromass® GCT PremierTM.

La source d'irradiation UV utilisée est un système à fibre optique ($\text{Ø} = 8 \text{ mm}$), de marque HAMAMATSU : lampe = Hg-Xe, 200 W, possédant un spectre d'émission composé de raies fines et peu nombreuses entre 270 et 440 nm (la plus intense est à 366 nm).

2. Accès aux précurseurs β -benzyloxyesters

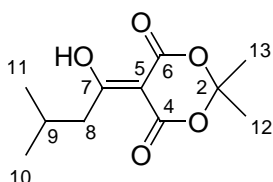
2.1. Synthèse des β -cétoesters

a) Procédure générale pour l'acylation de l'acide de Meldrum

A une solution d'acide de Meldrum (1.00 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (1 mL/mmol) est ajoutée, à 0°C sous argon, la pyridine (2.00 éq.). Après 15 min d'agitation, le chlorure d'acide (1.00 éq.) est additionné goutte à goutte. L'agitation du mélange est poursuivie 1.5 h à 0°C puis à température ambiante (suivi CCM, éluant : cyclohexane/AcOEt, 8/2).

Au terme de la réaction, une solution d'acide chlorhydrique 2M (1.5 mL/mmol) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Afin d'éliminer le chlorhydrate de pyridinium, le résidu est repris avec du cyclohexane, filtré et concentré.

5-(1-hydroxy-3-méthylbutylidène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione **128a**

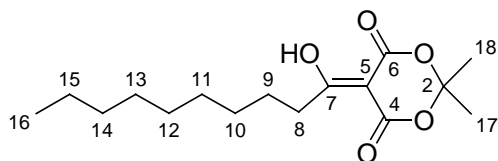


C₁₁H₁₆O₅
M = 228.2 g/mol
Huile jaune
R_f = 0.56 (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : acide de Meldrum (50.0 mmol, 7.21 g), pyridine (100 mmol, 8.09 mL), chlorure d'isovaléryle (50.0 mmol, 6.22 mL), CH₂Cl₂ (50 mL). Après 18 h d'agitation à température ambiante, le composé **128a** est obtenu avec un rendement brut de 98% (11.19 g).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.99 (d, 6H, ³J_{H10H9} = ³J_{H11H9} = 6.6, 3H₁₀, 3H₁₁); 1.71 (s, 6H, 3H₁₂, 3H₁₃); 2.1-2.3 (m, 1H, H₉); 2.96 (d, 2H, ³J_{H8H9} = 7.2, 2H₈); 15.3 (sl, 1H, OH).

5-(1-hydroxydécyliène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione **128b**



$C_{16}H_{26}O_5$
 $M = 298.4 \text{ g/mol}$
Huile jaune
 $R_f = 0.58$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : acide de Meldrum (50.0 mmol, 7.21 g), pyridine (100 mmol, 8.09 mL), chlorure de décanoyle (50.0 mmol, 10.6 mL), CH_2Cl_2 (50 mL). Après 18 h d'agitation à température ambiante, le composé **128b** est obtenu avec un rendement brut de 100% (14.99 g).

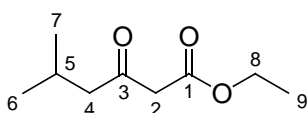
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.88 (t, 3H, $^3J_{H_{16}H_{15}} = 6.4$, 3H₁₆); 1.2-1.5 (m, 14H, 2H₉, 2H₁₀, 2H₁₁, 2H₁₂, 2H₁₃, 2H₁₄, 2H₁₅); 1.74 (s, 6H, 3H₁₇, 3H₁₈); 3.07 (t, 2H, $^3J_{H_8H_9} = 7.6$, 2H₈); 15.3 (sl, 1H, OH).

b) Procédure générale pour l'éthanolise des composés issus de l'acylation de l'acide de Meldrum

Une solution de composé acylé (1.00 éq.) dans l'éthanol (2 mL/mmol) est agitée à reflux pendant 3 à 4 heures (suivi CCM, éluant : cyclohexane/AcOEt, 9/1).

Au terme de la réaction, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (10 mL/mmol). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl (1x), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée.

5-méthyl-3-oxohexanoate d'éthyle **129a**



$C_9H_{16}O_3$
 $M = 172.2 \text{ g/mol}$
Huile incolore
 $R_f = 0.48$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : composé **128a** (48.9 mmol, 11.2 g), EtOH (100 mL). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 97/3), le β -cétoester **129a** est obtenu avec un rendement de 76% (6.40 g).

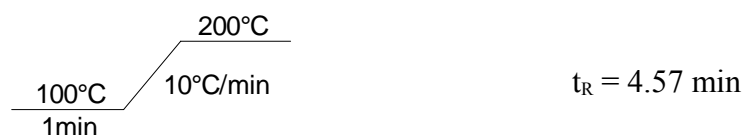
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.92 (d, 6H, ³J_{H6H5} = ³J_{H7H5} = 6.7, 3H₆, 3H₇); 1.27 (t, 3H, ³J_{H9H8} = 7.2, 3H₉); 2.0-2.2 (m, 1H, H₅); 2.41 (d, 2H, ³J_{H4H5} = 6.7, 2H₄); 3.40 (s, 2H, 2H₂); 4.18 (q, 2H, ³J_{H8H9} = 7.2, 2H₈).

Signaux spécifiques de l'énol (20%) : 1.28 (t, 3H, ³J_{H9H8} = 7.2, 3H₉) ; 4.18 (q, 2H, ³J_{H8H9} = 7.2, 2H₈); 4.94 (s, 1H, H₂); 12.1 (sl, 1H, OH).

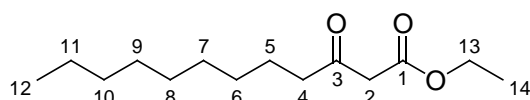
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14.0 (C₉); 22.3 (C₅); 24.2 (C₆); 26.1 (C₇); 49.6 (C₂); 51.8 (C₄); 61.1 (C₈); 167.0 (C₁); 202.3 (C₃).

IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 2960, 2874 (ν_{C-H}); 1743 (ν_{C=O}, ester); 1717 (ν_{C=O}, cétone); 1650 (ν_{C=C}, énol); 1468, 1414, 1368 (δ_{C-H}); 1316; 1238 (ν_{C-O}, ester); 1155; 1097; 1058; 1031; 932; 852; 799.

CPG (colonne capillaire, DB-WAX, 1 μm, 15 m, 0.53 mm) :



3-oxodécanoate d'éthyle **129b**



C₁₄H₂₆O₃
M = 242.4 g/mol
Huile incolore
R_f = 0.51 (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : composé **128b** (48.9 mmol, 14.85 g), EtOH (100 mL). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 97/3), le β-cétoester **129b** est obtenu avec un rendement de 85% (10.28 g).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, 3H, ³J_{H12H11} = 6.4, 3H₁₂); 1.2-1.3 (m, 12H, 2H₆, 2H₇, 2H₈, 2H₉, 2H₁₀, 2H₁₁); 1.28 (t, 3H, ³J_{H14H13} = 7.2, 3H₁₄); 1.5-1.7 (m, 2H, 2H₅); 2.53 (t, 2H, ³J_{H4H5} = 7.3, 2H₄); 3.43 (s, 2H, 2H₂); 4.19 (q, 2H, ³J_{H13H14} = 7.2, 2H₁₃).

Signaux spécifiques de l'énol (21%) : 4.18 (q, 2H, $^3J_{H13H14} = 7.2$, 2H₁₃) ; 4.97 (s, 1H, H₂); 12.1 (sl, 1H, OH).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 13.9 (2C, C₁₂, C₁₄); 22.5 (C₁₁); 23.3 (C₅); 28.9, 29.1, 29.2, 29.3 (4C, C₆, C₇, C₈, C₉); 31.7 (C₁₀); 42.9 (C₄); 49.1 (C₂); 61.1 (C₁₃); 167.1 (C₁); 202.8 (C₃).

IR (ν_{max} , film, cm⁻¹) : 2927, 2855 (ν_{C-H}); 1744 ($\nu_{C=O}$, ester); 1719 ($\nu_{C=O}$, cétone); 1648 ($\nu_{C=C}$, énol); 1466, 1412, 1368 (δ_{C-H}); 1314; 1234 (ν_{C-O} , ester); 1153; 1096; 1033; 939; 844; 801; 722.

2.2. Synthèse des β -hydroxyesters

a) En version racémique : procédure générale

A une solution de β -cétoster (1.00 éq.) dans l'éthanol (2 mL/mmol) est ajouté par petites portions, à 0°C et sous agitation, le borohydrure de sodium (0.53 éq.). L'agitation du mélange est poursuivie à 0°C pendant 1 à 2.5 heures (suivi CCM, éluant : cyclohexane/AcOEt, 8/2).

Au terme de la réaction, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau froide (2.5 mL/mmol). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3x). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (1x), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées.

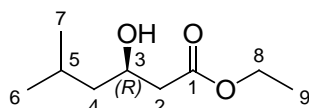
a) En version énantiosélective

Préparation du catalyseur : Une solution de (*R*)-BINAP (ou (*S*)-BINAP) (2.10 éq., 0.084 mmol, 53 mg) et de [RuCl₂(benzène)]₂ (1.00 éq., 0.04 mmol, 20 mg) dans 1.4 mL de DMF dégazé est chauffée à 100°C pendant 10 min. Le mélange est ensuite refroidi à 50°C puis concentré sous vide. Le catalyseur est obtenu sous forme d'un solide marron-orangé.

Hydrogénation asymétrique : Dans un "Réactivial" de 5 mL est introduit le β -cétoster **129a** (1.00 éq., 10.0 mmol, 1.72 g) et 1.5 mL de méthanol. Le mélange est dégazé puis le catalyseur fraîchement préparé (\approx 5 mg) est ajouté. Le "Réactivial" est placé dans un autoclave. Le dispositif est purgé avec de l'hydrogène puis la pression fixée à 50 bar et la température est réglée sur 50°C.

Après une nuit d'agitation, l'autoclave est refroidi à température ambiante et l'hydrogène est évacué lentement. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est repris avec de l'éther, filtré sur célite puis concentré. Le β -hydroxyester **130a** est obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement quantitatif (1.74 g).

3-hydroxy-5-méthylhexanoate d'éthyle **130a**



$C_9H_{18}O_3$
 $M = 174.2 \text{ g/mol}$
 Huile incolore
 $R_f = 0.36$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

La procédure générale est utilisée, en version racémique, avec les quantités de réactifs suivantes : β -cétoester **129a** (37.2 mmol, 6.40 g), $NaBH_4$ (19.5 mmol, 0.74 g), EtOH (70 mL). Après 2.5 h d'agitation à $0^\circ C$ et purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 97/3), le β -hydroxyester **130a** est obtenu avec un rendement brut de 98% (6.36 g).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.91 (d, 6H, $^3J_{H_6H_5} = ^3J_{H_7H_5} = 6.6$, 3H₆, 3H₇); 1.17 (ddd, 1H, $^2J_{H_4H_4'} = 13.4$, $^3J_{H_4H_5} = 8.6$, $^3J_{H_4H_3} = 4.6$, H₄); 1.27 (t, 3H, $^3J_{H_9H_8} = 7.2$, 3H₉); 1.48 (ddd, 1H, $^2J_{H_4'H_4} = 13.4$, $^3J_{H_4'H_5} = 8.8$, $^3J_{H_4'H_3} = 5.4$, H_{4'}); 1.8-1.9 (m, 1H, H₅); 2.36 (dd, 1H, $^2J_{H_2H_2'} = 16.4$, $^3J_{H_2H_3} = 8.4$, H₂); 2.48 (dd, 1H, $^2J_{H_2'H_2} = 16.4$, $^3J_{H_2'H_3} = 3.8$, H_{2'}); 2.90 (d, 1H, $^3J_{OH-H_3} = 3.6$, OH); 4.0-4.2 (m, 1H, H₃); 4.16 (q, 2H, $^3J_{H_8H_9} = 7.2$, 2H₈).

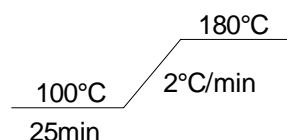
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14.0 (C₉); 21.8 (C₆); 23.1 (C₇); 24.3 (C₅); 41.8 (C₂); 45.5 (C₄); 60.5 (C₈); 66.0 (C₃); 172.9 (C₁).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3447 (ν_{O-H}); 2957, 2871 (ν_{C-H}); 1736 ($\nu_{C=O}$); 1468, 1370 (δ_{C-H}); 1348; 1304; 1268; 1177 ($\nu_{C-O, ester}$); 1115; 1077; 1025 ($\nu_{C-O, alcool}$); 992; 960; 889; 843.

CPG (colonne capillaire, DB-WAX, 1 μm , 15 m, 0.53 mm) :



CPG (colonne chirale, Rt- β DEX cstTM, 0.25 μ m, 30 m, 0.25 mm) :



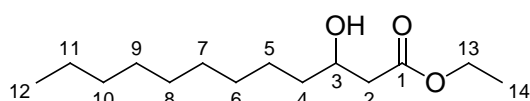
$t_R = 23.9$ min, énantiomère (S)

$t_R = 24.4$ min, énantiomère (R)

ee = 96%

(R)-**130a** : $[\alpha]_D^{20} = -12.9$ (c 8.0, CHCl₃)

3-hydroxydodécanoate d'éthyle **130b**



C₁₄H₂₈O₃

M = 244.4 g/mol

Huile incolore

$R_f = 0.35$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

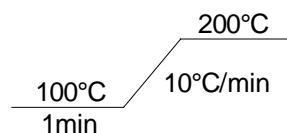
La procédure générale est utilisée, en version racémique, avec les quantités de réactifs suivantes : β -cétoester **129b** (42.4 mmol, 10.28 g), NaBH₄ (22.3 mmol, 0.84 g), EtOH (80 mL). Après 1 h d'agitation à 0°C et purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 97/3), le β -hydroxyester **130b** est obtenu avec un rendement brut de 99% (10.27 g).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, 3H, ³J_{H12H11} = 6.7, 3H₁₂); 1.2-1.6 (m, 16H, 2H₄, 2H₅, 2H₆, 2H₇, 2H₈, 2H₉, 2H₁₀, 2H₁₁); 1.28 (t, 3H, ³J_{H14H13} = 7.1, 3H₁₄); 2.38 (dd, 1H, ²J_{H2H2'} = 16.4, ³J_{H2H3} = 8.6, H₂); 2.52 (dd, 1H, ²J_{H2'H2} = 16.4, ³J_{H2'H3} = 3.6, H_{2'}); 2.95 (d, 1H, ³J_{OH-H3} = 2.6, OH); 3.9-4.1 (m, 1H, H₃); 4.17 (q, 2H, ³J_{H13H14} = 7.1, 2H₁₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14.0, 14.1 (2C, C₁₂, C₁₄); 22.6 (C₁₁); 25.4 (C₅); 29.2, 29.5 (4C, C₆, C₇, C₈, C₉); 31.8 (C₁₀); 36.5 (C₄); 41.3 (C₂); 60.5 (C₁₃); 67.9 (C₃); 173.0 (C₁).

IR (ν_{\max} , film, cm⁻¹) : 3450 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2925, 2855 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1736 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1466; 1406; 1374; 1301; 1182 ($\nu_{\text{C-O, ester}}$); 1117; 1094; 1032 ($\nu_{\text{C-O, alcool}}$); 943; 852; 722.

CPG (colonne capillaire, DB-5, 1.5 μ m, 30 m, 0.53 mm) :

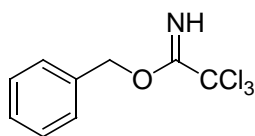


$t_R = 14.31$ min

2.3. Synthèse des β -benzyloxyesters

a) Préparation du *O*-benzyl-2,2,2-trichloroacétimide **137**

A une solution d'alcool benzylique (1.00 éq., 100 mmol, 10.8 g) dans 110 mL de dichlorométhane sont ajoutées, à -15°C , 110 mL d'une solution aqueuse de KOH à 50% et une quantité catalytique de bisulfate de tétra-*n*-butylammonium (≈ 20 mg). Après 5 min, le trichloroacétonitrile (1.20 éq., 120 mmol, 17.3 g) est additionné goutte à goutte et l'agitation est poursuivie 1 h à -15°C puis 1 h à température ambiante. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2x). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées jusqu'au 1/3 de leur volume puis filtrées sur celite. Après concentration, le *O*-benzyl-2,2,2-trichloroacétimide **137** est obtenu sous forme d'huile jaune avec un rendement brut de 100% (25.7 g). Ce produit est suffisamment pur et ne nécessite pas de purification ultérieure.



$\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}$
 $M = 252.5$ g/mol
Huile jaune
 $R_f = 0.59$ (cyclohexane/AcOEt, 9/1)

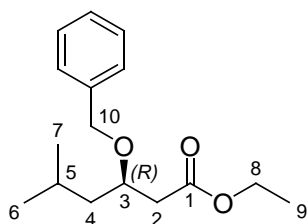
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.34 (s, 2H); 7.3-7.5 (m, 5H); 8.39 (sl, 1H).

b) Procédure générale pour la réaction de benzylation

A une solution de β -hydroxyester (1.00 éq.) et de *O*-benzyl-2,2,2-trichloroacétimide (1.50-2.00 éq.) dans l'éther anhydre (2 mL/mmol de β -hydroxyester) est ajouté, à température ambiante sous argon, l'acide trifluorométhanesulfonique (0.10 éq.). L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 12 h (suivi CCM, éluant : cyclohexane/AcOEt, 9/1).

Au terme de la réaction, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du cyclohexane puis le mélange est filtré sur fritté (porosité 4). Le solide blanc (trichloroacétamide) est rincé avec du cyclohexane. Le filtrat est lavé avec une solution saturée de NaCl (1x), séché sur MgSO_4 , filtré et concentré.

3-benzyloxy-5-méthylhexanoate d'éthyle 135a



$C_{16}H_{24}O_3$
M = 262.4 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.54$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

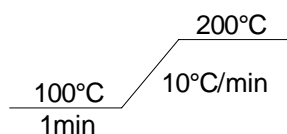
La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : β -hydroxyester **130a** (5.00 mmol, 0.87 g), *O*-benzyl-2,2,2-trichloroacétimide (10.0 mmol, 2.53 g), TfOH (0.50 mmol, 44 mL), Et₂O (10 mL). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 96/4), le β -benzyloxyester **135a** est obtenu avec un rendement de 85% (1.12 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.89 (d, 3H, ³J_{H₆H₅} = 6.6, 3H₆); 0.91 (d, 3H, ³J_{H₇H₅} = 6.6, 3H₇); 1.25 (t, 3H, ³J_{H₉H₈} = 7.2, 3H₉); 1.29 (ddd, 1H, ²J_{H₄H_{4'}} = 13.9, ³J_{H₄H₅} = 8.1, ³J_{H₄H₃} = 5.0, H₄); 1.60 (ddd, 1H, ²J_{H_{4'}H₄} = 13.9, ³J_{H_{4'}H₅} = 8.0, ³J_{H_{4'}H₃} = 5.8, H_{4'}); 1.7-1.9 (m, 1H, H₅); 2.46 (dd, 1H, ²J_{H₂H_{2'}} = 15.0, ³J_{H₂H₃} = 5.7, H₂); 2.62 (dd, 1H, ²J_{H_{2'}H₂} = 15.0, ³J_{H_{2'}H₃} = 6.8, H_{2'}); 3.9-4.0 (m, 1H, H₃); 4.14 (q, 1H, ³J_{H₈H₉} = 7.2, H₈); 4.15 (q, 1H, ³J_{H_{8'}H₉} = 7.2, H_{8'}); 4.51 (d, 1H, ²J_{H₁₀H_{10'}} = 11.3, H₁₀); 4.58 (d, 1H, ²J_{H_{10'}H₁₀} = 11.3, H_{10'}); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14.1 (C₉); 22.2 (C₆); 23.1 (C₇); 24.5 (C₅); 40.2 (C₂); 44.1 (C₄); 60.3 (C₈); 71.4 (C₁₀); 74.4 (C₃); 127.5 (C_{para}); 127.7 (2C, C_{ortho}); 128.2 (2C, C_{méta}); 138.4 (C_{ipso}); 171.7 (C₁).

IR (ν_{\max} , film, cm⁻¹) : 3089, 3065, 3031 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2956, 2870 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1950; 1877; 1736 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1603, 1496 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1466; 1454; 1368; 1307; 1240; 1179 ($\nu_{\text{C-O, ester}}$); 1096 ($\nu_{\text{C-O, éther}}$); 1069; 1029; 735, 697 ($\gamma_{\text{C-H, arom.}}$).

CPG (colonne capillaire) :



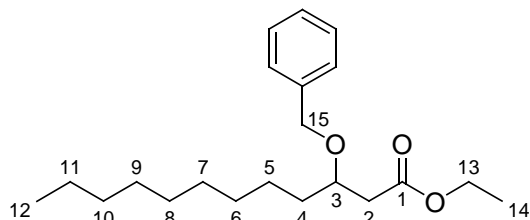
$t_R = 14.81$ min (DB-5, 1.5 μm , 30 m, 0.53 mm)

$t_R = 10.82$ min (DB-WAX, 1 μm , 15 m, 0.53 mm)

(*R*)-**135a** : $[\alpha]_D^{20} = + 10.0$ (c 1.0, CHCl₃)

(*S*)-**135a** : $[\alpha]_D^{20} = - 8.9$ (c 1.0, CHCl₃)

3-benzyloxydodécanoate d'éthyle **135b**



C₂₁H₃₄O₃

M = 334.5 g/mol

Huile incolore

R_f = 0.55 (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : β-hydroxyester **130b** (8.00 mmol, 1.96 g), *O*-benzyl-2,2,2-trichloroacétimide (12.0 mmol, 3.03 g), TfOH (0.80 mmol, 71 mL), Et₂O (15 mL). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 96/4), le β-benzyloxyester **135b** est obtenu avec un rendement de 79% (2.11 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, 3H, ³J_{H₁₂H₁₁} = 7.0, 3H₁₂); 1.2-1.4 (m, 14H, 2H₅, 2H₆, 2H₇, 2H₈, 2H₉, 2H₁₀, 2H₁₁); 1.25 (t, 3H, ³J_{H₁₄H₁₃} = 7.1, 3H₁₄); 1.4-1.7 (m, 2H, 2H₄); 2.46 (dd, 1H, ²J_{H₂H_{2'}} = 15.0, ³J_{H₂H₃} = 5.4, H₂); 2.60 (dd, 1H, ²J_{H₂H_{2'}} = 15.0, ³J_{H₂H₃} = 7.4, H_{2'}); 3.8-4.0 (m, 1H, H₃); 4.14 (q, 1H, ³J_{H₁₃H₁₄} = 7.1, H₁₃); 4.14 (q, 1H, ³J_{H₁₃H₁₄} = 7.1, H_{13'}); 4.52 (d, 1H, ²J_{H₁₅H_{15'}} = 11.4, H₁₅); 4.56 (d, 1H, ²J_{H₁₅H_{15'}} = 11.4, H_{15'}); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14.1, 14.2 (2C, C₁₂, C₁₄), 22.6 (C₁₁); 25.1 (C₅); 29.3, 29.5, 29.5, 29.6 (4C, C₆, C₇, C₈, C₉); 31.9 (C₁₀); 34.4 (C₄); 40.0 (C₂); 60.4 (C₁₃); 71.5 (C₁₅); 76.1 (C₃); 127.5 (C_{para}); 127.7 (2C, C_{ortho}); 128.2 (2C, C_{méta}); 138.5 (C_{ipso}); 171.8 (C₁).

IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3089, 3065, 3031 (ν_{C-H}); 2926, 2854 (ν_{C-H}), 1947; 1876; 1736 (ν_{C=O}); 1605, 1496 (ν_{C=C}); 1465; 1455; 1305; 1372; 1183 (ν_{C-O, ester}); 1096 (ν_{C-O, éther}); 1071; 1029; 735, 697 (γ_{C-H}).

3. Voie 1 : réaction d'alkylation / réduction d'esters

3.1. Préparation du borohydrure de zinc

A une solution de borohydrure de sodium (2.40 éq., 83.0 mmol, 3.20 g) dans 190 mL de THF anhydre est additionnée goutte à goutte une solution de chlorure de zinc (préalablement fondu à la flamme, 1.00 éq., 34.0 mmol, 4.70 g) dans 50 mL de THF anhydre. Après 20 h d'agitation à température ambiante, la solution est décantée. Le surnageant est prélevé avec une seringue et transféré dans un récipient hermétique. Cette solution de borohydrure de zinc peut être conservée au réfrigérateur plusieurs mois.

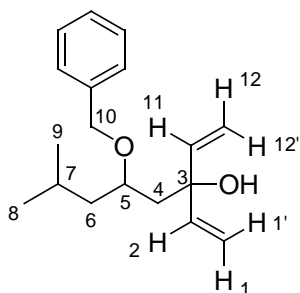
3.2. Procédure générale pour la réaction d'alkylation / réduction d'esters

A une solution de borohydrure de zinc dans du THF (0.14M, 0.25 éq., 0.75 mmol, 5.20 mL) est ajoutée lentement, à température ambiante sous argon, une solution de bromure de vinylmagnésium dans du THF (préalablement dosée, 0.94M, 4.00 éq., 12.0 mmol, 12.8 mL). Le mélange est agité 30 min à température ambiante puis l'ester (1.00 éq., 3.00 mmol) est additionné. L'agitation est poursuivie à température ambiante (suivi CCM, éluant : cyclohexane/AcOEt, 9/1).

Au terme de la réaction, une solution saturée de NH_4Cl (30 mL) est ajoutée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2x). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (1x), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées.

a) Avec les β -benzyloxyesters 135a,b

5-(benzyloxy)-7-méthyl-3-vinyloct-1-én-3-ol 146a



$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$
M = 274.4 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.44$ (cyclohexane/AcOEt, 9/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.90 (d, 3H, ³J_{H8H7} = 6.2, 3H₈); 0.95 (d, 3H, ³J_{H9H7} = 6.4, 3H₉); 1.42 (ddd, 1H, ²J_{H6H6'} = 13.1, ³J_{H6H5} ou ³J_{H6H7} = 8.5, ³J_{H6H7} ou ³J_{H6H5} = 4.8, H₆); 1.5-1.7 (m, 2H, H₆, H₇); 1.7-1.9 (m, 2H, 2H₄); 3.7-3.9 (m, 1H, H₅); 4.34 (d, 1H, ²J_{H10H10'} = 10.7, H₁₀); 4.51 (sl, 1H, OH); 4.59 (d, 1H, ²J_{H10'H10} = 10.7, H_{10'}); 5.02 (dd, 1H, ³J_{H1H2} = 10.6, ²J_{H1H1'} = 1.4, H₁); 5.17 (dd, 1H, ³J_{H12H11} = 10.5, ²J_{H12H12'} = 1.7, H₁₂); 5.26 (dd, 1H, ³J_{H1'H2} = 17.2, ²J_{H1'H1} = 1.4, H_{1'}); 5.36 (dd, 1H, ³J_{H12'H11} = 17.1, ²J_{H12'H12} = 1.7, H_{12'}); 5.86 (dd, 1H, ³J_{H2H1'} = 17.2, ³J_{H2H1} = 10.6, H₂); 5.88 (dd, 1H, ³J_{H11H12'} = 17.1, ³J_{H11H12} = 10.5, H₁₁); 7.3-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 22.3 (C₈); 23.7 (C₉); 24.8 (C₇); 42.8 (C₆); 43.8 (C₄); 70.4 (C₁₀); 75.9 (C₃); 76.6 (C₅); 112.0 (C₁); 113.3 (C₁₂); 127.9 (C_{para}); 128.1 (2C, C_{ortho}); 128.5 (2C, C_{méta}); 137.6 (C_{ipso}); 142.3 (C₂); 143.2 (C₁₁).

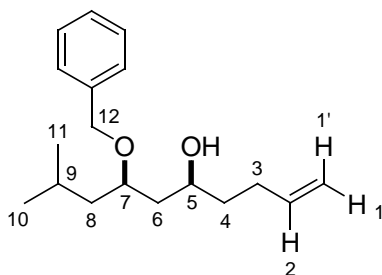
IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3431 (ν_{O-H}); 3062, 3030 (ν_{C-H}); 2957, 2870 (ν_{C-H}); 1641 (ν_{C=C}, alcène); 1603, 1494 (ν_{C=C}, arom.); 1452; 1414; 1368; 1316; 1271; 1176; 1113; 1070; 995, 923 (γ_{C-H}, alcène); 738, 697 (γ_{C-H}, arom.).

CPG (colonne capillaire, DB-5, 1.5 μm, 30 m, 0.53 mm) :



Analyse Elém. (%) : Calculée pour [C₁₈H₂₆O₂, 0.01 H₂O] : C, 78.74; H, 9.55. Trouvée: C, 78.46; H, 9.56.

Syn-7-(benzyloxy)-9-méthyldéc-1-én-5-ol 147a



C₁₈H₂₈O₂
M = 276.4 g/mol
Huile incolore
R_f = 0.36 (cyclohexane/AcOEt, 9/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.91 (d, 3H, ³J_{H10H9} = 6.5, 3H₁₀); 0.94 (d, 3H, ³J_{H11H9} = 6.5, 3H₁₁); 1.3-1.9 (m, 7H, 2H₄, 2H₆, 2H₈, H₉); 2.0-2.3 (m, 2H, 2H₃); 3.50 (sl, 1H, OH); 3.6-3.9 (m, 2H, H₅, H₇); 4.45 (d, 1H, ³J_{H12H12'} = 11.2, H₁₂); 4.64 (d, 1H, ³J_{H12'H12} = 11.2, H_{12'}); 4.96 (ddt, 1H, ³J_{H1H2} = 10.4, ²J_{H1H1'} = 2.0, ⁴J_{H1H3} = 1.2, H₁); 5.04 (ddt, 1H, ³J_{H1'H2} = 17.2, ²J_{H1'H1} = 2.0, ⁴J_{H1'H3} = 1.6, H_{1'}); 5.83 (ddt, 1H, ³J_{H2H1'} = 17.2, ³J_{H2H1} = 10.4, ³J_{H2H3} = 6.4, H₂); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 22.6 (C₁₀); 23.3 (C₁₁); 24.7 (C₉); 29.7 (C₃); 36.8 (C₄); 41.3 (C₆); 43.1 (C₈); 70.4 (C₁₂); 70.8 (C₅); 78.5 (C₇); 114.5 (C₁); 127.7 (C_{para}); 127.9 (2C, C_{ortho}); 128.4 (2C, C_{méta}); 137.9 (C_{ipso}); 138.6 (C₂).

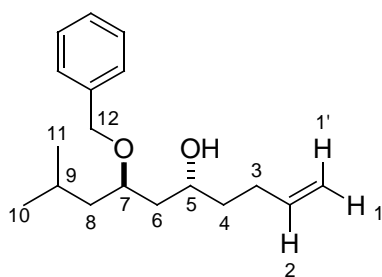
IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3423 (ν_{O-H}); 3067, 3033 (ν_{C-H}); 2955, 2869 (ν_{C-H}); 1641 (ν_{C=C}, alcène); 1603, 1496 (ν_{C=C}, arom.); 1467; 1452; 1367; 1315; 1275; 1207; 1175; 1112; 1097, 1070 (ν_{C-O}); 1027; 995, 912 (γ_{C-H}, alcène); 748, 698 (γ_{C-H}, arom.).

CPG (colonne capillaire, DB-5, 1.5 μm, 30 m, 0.53 mm) :



Analyse Elém. (%) : Calculée pour C₁₈H₂₈O₂ : C, 78.21; H, 10.21. Trouvée: C, 78.01; H, 10.12.

Anti-7-(benzyloxy)-9-méthyldéc-1-én-5-ol 148a



C₁₈H₂₈O₂
M = 276.4 g/mol
Huile incolore
R_f = 0.36 (cyclohexane/AcOEt, 9/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.90 (d, 3H, ³J_{H10H9} = 6.4, 3H₁₀); 0.91 (d, 3H, ³J_{H11H9} = 6.0, 3H₁₁); 1.4-1.8 (m, 6H, 2H₄, 1H₆, 2H₈, H₉); 1.78 (ddd, 1H, ²J_{H6'H6} = 14.7, ³J_{H6'H5} = 9.7, ³J_{H6'H7} = 3.5, H_{6'}); 2.0-2.3 (m, 2H, 2H₃); 2.94 (sl, 1H, OH); 3.7-3.8 (m, 1H, H₇); 3.9-4.0 (m, 1H, H₅); 4.55 (s, 2H,

2H₁₂); 4.96 (ddt, 1H, ³J_{H₁H₂} = 10.4, ²J_{H₁H₁'} = 2.0, ⁴J_{H₁H₃} = 1.2, H₁); 5.04 (ddt, 1H, ³J_{H₁'H₂} = 17.2, ²J_{H₁'H₁} = 2.0, ⁴J_{H₁'H₃} = 1.6, H₁'); 5.83 (ddt, 1H, ³J_{H₂H₁'} = 17.2, ³J_{H₂H₁} = 10.4, ³J_{H₂H₃} = 6.8, H₂); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 22.7 (C₁₀); 22.9 (C₁₁); 24.8 (C₉); 30.0 (C₃); 36.8 (C₄); 39.6 (C₆); 42.7 (C₈); 68.0 (C₅); 71.0 (C₁₂); 75.6 (C₇); 114.5 (C₁); 127.7 (C_{para}); 127.9 (2C, C_{ortho}); 128.4 (2C, C_{méta}); 138.2 (C_{ipso}); 138.6 (C₂).

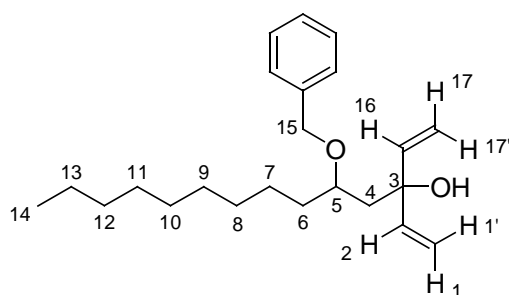
IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3444 (ν_{O-H}); 3065, 3030 (ν_{C-H}); 2954, 2868 (ν_{C-H}); 1641 (ν_{C=C}, alcène); 1603, 1496 (ν_{C=C}, arom.); 1467; 1454; 1366; 1096, 1069 (ν_{C-O}); 995, 910 (γ_{C-H}, alcène); 734, 697 (γ_{C-H}, arom.).

CPG (colonne capillaire, DB-5, 1.5 μm, 30 m, 0.53 mm) :



Analyse Elém. (%) : Calculée pour C₁₈H₂₈O₂ : C, 78.21; H, 10.21. Trouvée: C, 77.94; H, 9.99.

5-(benzyloxy)-3-vinyltétradéc-1-én-3-ol 146b



C₂₃H₃₆O₂
M = 344.5 g/mol
Huile incolore
R_f = 0.45 (cyclohexane/AcOEt, 9/1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, 3H, ³J_{H₁₄H₁₃} = 7.0, 3H₁₄); 1.2-1.4 (m, 14H, 2H₇, 2H₈, 2H₉, 2H₁₀, 2H₁₁, 2H₁₂, 2H₁₃); 1.5-1.7 (m, 2H, 2H₆); 1.73 (dd, 1H, ²J_{H₄H₄'} = 14.8, ³J_{H₄H₅} = 2.4, H₄); 1.85 (dd, 1H, ²J_{H₄'H₄} = 14.8, ³J_{H₄'H₅} = 10.6, H₄'); 3.7-3.9 (m, 1H, H₅); 4.33 (d, 1H, ²J_{H₁₅H₁₅'} = 10.8, H₁₅); 4.54 (sl, 1H, OH); 4.58 (d, 1H, ²J_{H₁₅'H₁₅} = 10.8, H₁₅'); 5.01 (dd, 1H, ³J_{H₁H₂} = 10.6, ²J_{H₁H₁'} = 1.5, H₁); 5.16 (dd, 1H, ³J_{H₁₇H₁₆} = 10.6, ²J_{H₁₇H₁₇'} = 1.7, H₁₇); 5.25 (dd, 1H, ³J_{H₁'H₂} = 17.2, ²J_{H₁'H₁} = 1.5, H₁'); 5.36 (dd, 1H, ³J_{H₁₇'H₁₆} = 17.1, ²J_{H₁₇'H₁₇} = 1.7, H₁₇'); 5.85 (dd, 1H, ³J_{H₂H₁'} = 17.2, ³J_{H₂H₁} = 10.6, H₂); 5.87 (dd, 1H, ³J_{H₁₆H₁₇'} = 17.1, ³J_{H₁₆H₁₇} = 10.6, H₁₆); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}).

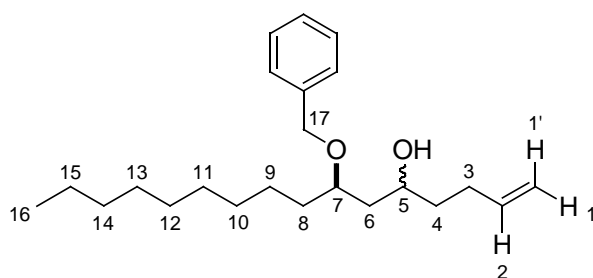
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14.1 (C_{14}); 22.7 (C_{13}); 24.5 (C_7); 29.3 (C_{11}); 29.5, 29.6 (C_9 , C_{10}); 29.8 (C_8); 31.9 (C_{12}); 33.2 (C_6); 43.4 (C_4); 70.5 (C_{15}); 75.9 (C_3); 77.7 (C_5); 111.9 (C_1); 113.3 (C_{17}); 127.9 (C_{para}); 128.1 (2C, C_{ortho}); 128.5 (2C, $\text{C}_{\text{méta}}$); 137.6 (C_{ipso}); 142.3 (C_2); 143.2 (C_{16}).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3471 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3085, 3065, 3031, 3008 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2925, 2854 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1638 ($\nu_{\text{C=C}}$, alcène); 1497, 1455 ($\nu_{\text{C=C}}$, arom.); 1377; 1084; 1066; 996, 922 ($\gamma_{\text{C-H}}$, alcène); 734, 697 ($\gamma_{\text{C-H}}$, arom.).

CPG (colonne capillaire, DB-5, 1.5 μm , 30 m, 0.53 mm) :



7-(benzyloxy)hexadéc-1-én-5-ol



$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_2$
 $M = 346.5 \text{ g/mol}$
 Huile incolore
 $R_f = 0.30$ (cyclohexane/AcOEt, 9/1)

Diastéréoisomère 1,3-syn-147b:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.89 (t, 3H, $^3J_{\text{H}_{16}\text{H}_{15}} = 7.0$, 3H_{16}); 1.2-1.4 (m, 14H, 2H_9 , 2H_{10} , 2H_{11} , 2H_{12} , 2H_{13} , 2H_{14} , 2H_{15}); 1.4-1.8 (m, 6H, 2H_4 , 2H_6 , 2H_8); 2.0-2.3 (m, 2H, 2H_3); 3.63 (s, 1H, OH); 3.6-3.8 (m, 1H, H_7); 3.7-3.9 (m, 1H, H_5); 4.44 (d, 1H, $^2J_{\text{H}_{17}\text{H}_{17'}} = 11.3$, H_{17}); 4.65 (d, 1H, $^2J_{\text{H}_{17}\text{H}_{17'}} = 11.3$, $\text{H}_{17'}$); 4.95 (ddt, 1H, $^3J_{\text{H}_{1\text{H}2}} = 10.2$, $^2J_{\text{H}_{1\text{H}1'}} = 2.0$, $^4J_{\text{H}_{1\text{H}3}} = 1.2$, H_1); 5.03 (ddt, 1H, $^3J_{\text{H}_{1'\text{H}2}} = 17.1$, $^2J_{\text{H}_{1'\text{H}1}} = 2.0$, $^4J_{\text{H}_{1'\text{H}3}} = 1.6$, $\text{H}_{1'}$); 5.83 (ddt, 1H, $^3J_{\text{H}_{2\text{H}1'}} = 17.1$, $^3J_{\text{H}_{2\text{H}1}} = 10.2$, $^3J_{\text{H}_{2\text{H}3}} = 6.6$, H_2); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14.1 (C_{16}); 22.6 (C_{15}); 24.6 (C_9); 29.3 (C_3); 29.5, 29.6, 29.7 (C_{11} , C_{12} , C_{13}); 29.8 (C_{10}); 31.8 (C_{14}); 33.3 (C_8); 36.8 (C_4); 40.9 (C_6); 70.5 (C_{17}); 71.1 (C_5); 80.1 (C_7); 114.4 (C_1); 127.7 (C_{para}); 127.8 (2C, C_{ortho}); 128.4 (2C, $\text{C}_{\text{méta}}$); 138.0 (C_{ipso}); 138.6 (C_2).

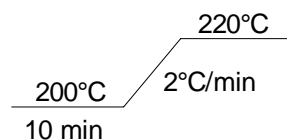
Diastéréoisomère 1,3-*anti*-148b:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.89 (t, 3H, ³J_{H16H15} = 7.0, 3H₁₆); 1.2-1.4 (m, 14H, 2H₉, 2H₁₀, 2H₁₁, 2H₁₂, 2H₁₃, 2H₁₄, 2H₁₅); 1.4-1.8 (m, 6H, 2H₄, 2H₆, 2H₈); 2.0-2.3 (m, 2H, 2H₃); 2.82 (d, 1H, ³J_{OH-H5} = 3.6, OH); 3.6-3.8 (m, 1H, H₇); 3.8-4.0 (m, 1H, H₅); 4.52 (d, 1H, ²J_{H17H17'} = 11.4, H₁₇); 4.58 (d, 1H, ²J_{H17'H17} = 11.4, H_{17'}); 4.95 (ddt, 1H, ³J_{H1H2} = 10.2, ²J_{H1H1'} = 2.0, ⁴J_{H1H3} = 1.2, H₁); 5.03 (ddt, 1H, ³J_{H1'H2} = 17.1, ²J_{H1'H1} = 2.0, ⁴J_{H1'H3} = 1.6, H_{1'}); 5.83 (ddt, 1H, ³J_{H2H1'} = 17.1, ³J_{H2H1} = 10.2, ³J_{H2H3} = 6.6, H₂); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14.1 (C₁₆); 22.6 (C₁₅); 25.5 (C₉); 26.8 (C₃); 29.7, 30.0, 30.1 (C₁₁, C₁₂, C₁₃); 29.8 (C₁₀); 31.8 (C₁₄); 33.3 (C₈); 36.7 (C₄); 39.6 (C₆); 68.0 (C₅); 71.1 (C₁₇); 77.1 (C₇); 114.5 (C₁); 127.6 (C_{para}); 127.8 (2C, C_{ortho}); 128.4 (2C, C_{méta}); 138.3 (C_{ipso}); 138.6 (C₂).

IR des 2 diastéréoisomères (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3438 (ν_{O-H}); 3065, 3031 (ν_{C-H}); 2926, 2854 (ν_{C-H}); 1641 (ν_{C=C}, alcène); 1496, 1454 (ν_{C=C}, arom.); 1377; 1313; 1275; 1207; 1085; 1069; 994, 910 (γ_{C-H}, alcène); 734, 697 (γ_{C-H}, arom.).

CPG (colonne capillaire, DB-5, 1.5 μm, 30 m, 0.53 mm) :

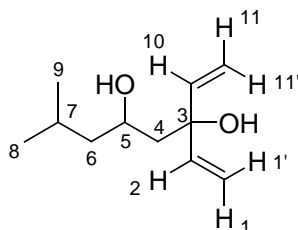


t_R = 35.64 min (isomère *anti*, 25%)

t_R = 36.42 min (isomère *syn*, 75%)

b) Avec les β-hydroxyesters 130a,b

7-méthyl-3-vinyloct-1-ène-3,5-diol 149a



C₁₁H₂₀O₂

M = 184.3 g/mol

Huile incolore

R_f = 0.36 (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.89 (d, 3H, ³J_{H8H7} = 6.6, 3H₈); 0.90 (d, 3H, ³J_{H9H7} = 6.6, 3H₉); 1.18 (ddd, 1H, ²J_{H6H6'} = 13.7, ³J_{H6H7} = 8.2, ³J_{H6H5} = 5.1, H₆); 1.43 (ddd, 1H, ²J_{H6'H6} = 13.7, ³J_{H6'H7} = 8.2, ³J_{H6'H5} = 6.1, H_{6'}); 1.6-1.7 (m, 2H, 2H₄); 1.7-1.8 (m, 1H, H₇); 2.80 (sl, 1H, OH); 3.43 (sl, 1H, OH); 3.9-4.1 (m, 1H, H₅); 5.07 (dd, 1H, ³J_{H11H2} = 10.6, ²J_{H11H1'} = 1.1, H₁); 5.22 (dd, 1H, ³J_{H11H10} = 10.6, ²J_{H11H11'} = 1.3, H₁₁); 5.26 (dd, 1H, ³J_{H1'H2} = 17.2, ²J_{H1'H1} = 1.1, H_{1'}); 5.39 (dd, 1H, ³J_{H11'H10} = 17.3, ²J_{H11'H11} = 1.3, H_{11'}); 5.90 (dd, 1H, ³J_{H2H1'} = 17.2, ³J_{H2H1} = 10.6, H₂); 5.92 (dd, 1H, ³J_{H10H11'} = 17.3, ³J_{H10H11} = 10.6, H₁₀).

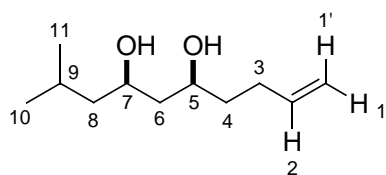
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 22.3 (C₈); 23.1 (C₉); 24.3 (C₇); 45.6 (C₆); 47.1 (C₄); 67.5 (C₅); 76.7 (C₃); 112.4 (C₁); 113.6 (C₁₁); 141.4 (C₂); 143.4 (C₁₀).

IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3353 (ν_{O-H}); 3090, 3011 (ν_{C-H}); 2955, 2869 (ν_{C-H}); 1638 (ν_{C=C}); 1512; 1467; 1410; 1385; 1368; 1318; 1235; 1172, 1144 (ν_{C-O}); 994, 924 (γ_{C-H}); 867; 840; 826; 734; 706.

CPG (colonne capillaire, DB-5, 1.5 μm, 30 m, 0.53 mm) :



Syn-2-méthyldéc-9-ène-4,6-diol 150a



C₁₁H₂₂O₂
M = 186.3 g/mol
Huile incolore
R_f = 0.29 (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.92 (d, 3H, ³J_{H10H9} = 6.6, 3H₁₀); 0.92 (d, 3H, ³J_{H11H9} = 6.6, 3H₁₁); 1.21 (ddd, 1H, ²J_{H8H8'} = 13.7, ³J_{H8H7} ou H8H9 = 8.5, ³J_{H8H9} ou H8H7 = 4.7, H₈); 1.44 (ddd, 1H, ²J_{H8'H8} = 13.7, ³J_{H8'H7} ou H8'H9 = 8.3, ³J_{H8'H9} ou H8'H7 = 5.7, H_{8'}); 1.4-1.7 (m, 4H, 2H₄, 2H₆); 1.7-1.9 (m, 1H, H₉); 2.0-2.3 (m, 2H, 2H₃); 2.78 (sl, 1H, OH); 3.00 (sl, 1H, OH); 3.8-4.1 (m, 2H, H₅, H₇); 4.98 (ddt, 1H, ³J_{H11H2} = 10.2, ²J_{H11H1'} = 1.8, ⁴J_{H11H3} = 1.2, H₁); 5.05 (ddt, 1H, ³J_{H1'H2} = 17.1, ²J_{H1'H1} = 1.8, ⁴J_{H1'H3} = 1.6, H_{1'}); 5.84 (ddt, 1H, ³J_{H2H1'} = 17.1, ³J_{H2H1} = 10.2, ³J_{H2H3} = 6.7, H₂).

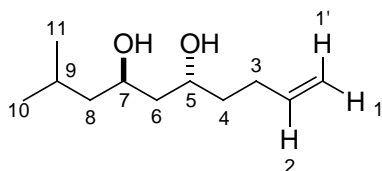
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 22.1 (C₁₀); 23.2 (C₁₁); 24.2 (C₉); 29.7 (C₃); 37.1 (C₄); 43.3 (C₆); 47.4 (C₈); 71.0 (C₇); 72.5 (C₅); 114.8 (C₁); 138.3 (C₂).

IR (v_{\max} , film, cm^{-1}) : 3377 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3077 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2954, 2869 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1641 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1467; 1408; 1368; 1321; 1165; 1143, 1089 ($\nu_{\text{C-O}}$); 994, 910 ($\gamma_{\text{C-H}}$).

CPG (colonne capillaire, DB-5, 1.5 μm , 30 m, 0.53 mm) :



Anti-2-méthyldéc-9-ène-4,6-diol 151a



$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$
 $M = 186.3$ g/mol
Cristaux blancs
 $R_f = 0.23$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.92 (d, 3H, $^3J_{\text{H}_{10}\text{H}_9} = 6.6$, 3H₁₀); 0.93 (d, 3H, $^3J_{\text{H}_{11}\text{H}_9} = 6.7$, 3H₁₁); 1.24 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H}_8\text{H}_8'} = 13.7$, $^3J_{\text{H}_8\text{H}_7}$ ou $\text{H}_8\text{H}_9 = 8.4$, $^3J_{\text{H}_8\text{H}_9}$ ou $\text{H}_8\text{H}_7 = 4.8$, H₈); 1.49 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H}_8'\text{H}_8} = 13.7$, $^3J_{\text{H}_8'\text{H}_7}$ ou $\text{H}_8'\text{H}_9 = 8.6$, $^3J_{\text{H}_8'\text{H}_9}$ ou $\text{H}_8'\text{H}_7 = 5.8$, H_{8'}); 1.5-1.9 (m, 5H, 2H₄, 2H₆, H₉); 2.0-2.3 (m, 3H, 2H₃, OH); 2.38 (sl, 1H, OH); 3.8-4.1 (m, 2H, H₅, H₇); 4.98 (ddt, 1H, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 10.2$, $^2J_{\text{H}_1\text{H}_1'} = 1.7$, $^4J_{\text{H}_1\text{H}_3} = 0.7$, H₁); 5.06 (ddt, 1H, $^3J_{\text{H}_1'\text{H}_2} = 17.2$, $^2J_{\text{H}_1'\text{H}_1} = 1.7$, $^4J_{\text{H}_1'\text{H}_3} = 1.6$, H_{1'}); 5.85 (ddt, 1H, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_1'} = 17.2$, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_1} = 10.2$, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 6.7$, H₂).

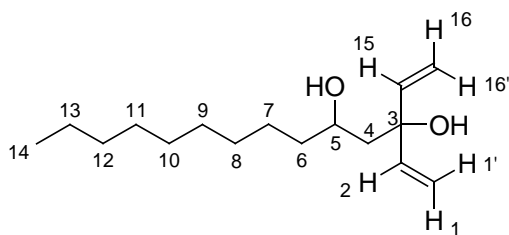
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 22.2 (C₁₀); 23.2 (C₁₁); 24.6 (C₉); 30.2 (C₃); 36.5 (C₄); 42.8 (C₆); 46.5 (C₈); 67.3 (C₇); 68.8 (C₅); 114.8 (C₁); 138.4 (C₂).

IR (v_{\max} , film, cm^{-1}) : 3238 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3080 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2924, 2870 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1643 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1467; 1368; 1146; 1128, 1070 ($\nu_{\text{C-O}}$); 991, 910 ($\gamma_{\text{C-H}}$).

CPG (colonne capillaire, DB-5, 1.5 μm , 30 m, 0.53 mm) :



3-vinyltétradéc-1-èn-3,5-diol 149b



$C_{16}H_{30}O_2$
M = 254.4 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.45$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

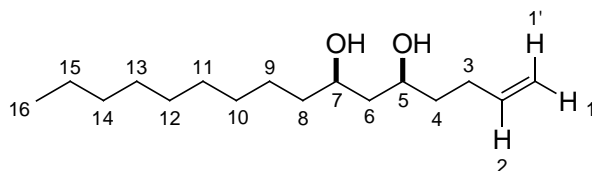
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.88 (t, 3H, $^3J_{H_{14}H_{13}} = 6.7$, 3H₁₄); 1.2-1.4 (m, 16H, 2H₆, 2H₇, 2H₈, 2H₉, 2H₁₀, 2H₁₁, 2H₁₂, 2H₁₃); 1.70 (m, 2H, 2H₄); 2.66 (sl, 1H, OH); 3.32 (sl, 1H, OH); 3.8-4.0 (m, 1H, H₅); 5.07 (dd, 1H, $^3J_{H_{11}H_2} = 10.6$, $^2J_{H_{11}H_1} = 1.1$, H₁); 5.22 (dd, 1H, $^3J_{H_{16}H_{15}} = 10.7$, $^2J_{H_{16}H_{16'}} = 1.4$, H₁₆); 5.27 (dd, 1H, $^3J_{H_{11'}H_2} = 17.3$, $^2J_{H_{11'}H_1} = 1.1$, H_{1'}); 5.39 (dd, 1H, $^3J_{H_{16'}H_{15}} = 17.2$, $^2J_{H_{16'}H_{16}} = 1.4$, H_{16'}); 5.90 (dd, 1H, $^3J_{H_{2}H_{1'}} = 17.3$, $^3J_{H_2H_1} = 10.6$, H₂); 5.92 (dd, 1H, $^3J_{H_{15}H_{16'}} = 17.2$, $^3J_{H_{15}H_{16}} = 10.7$, H₁₅).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14.1 (C₁₄); 22.7 (C₁₃); 25.3 (C₇); 29.3 (C₁₁); 29.5, 29.6, 29.6 (C₈, C₉, C₁₀); 31.9 (C₁₂); 38.1 (C₆); 45.3 (C₄); 69.5 (C₅); 76.6 (C₃); 112.4 (C₁); 113.6 (C₁₆); 141.5 (C₂); 143.4 (C₁₅).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3357 (ν_{O-H}); 3090, 3011 (ν_{C-H}); 2925, 2855 (ν_{C-H}); 1638 ($\nu_{C=C}$); 1465, 1377 (δ_{C-H}); 1298; 1137 (ν_{C-O}); 994, 923 (γ_{C-H}); 854; 707.

Analyse Elém. (%) : Calculée pour $[C_{16}H_{30}O_2, 0.03 H_2O]$: C, 75.38; H, 11.88. Trouvée: C, 75.11; H, 11.87.

Syn-hexadéc-1-èn-5,7-diol 150b



$C_{16}H_{32}O_2$
M = 256.4 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.32$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.88 (t, 3H, $^3J_{H_{16}H_{15}} = 6.7$, 3H₁₆); 1.2-1.4 (m, 14H, 2H₉, 2H₁₀, 2H₁₁, 2H₁₂, 2H₁₃, 2H₁₄, 2H₁₅); 1.4-1.7 (m, 6H, 2H₄, 2H₆, 2H₈); 2.1-2.3 (m, 2H, 2H₃); 2.83 (sl, 1H,

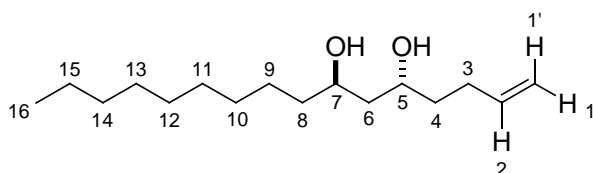
OH); 3.04 (sl, 1H, OH); 3.8-4.0 (m, 2H, H₅, H₇); 4.98 (ddt, 1H, ³J_{H₁H₂} = 10.2, ²J_{H₁H_{1'}} = 1.8, ⁴J_{H₁H₃} = 1.2, H₁); 5.05 (ddt, 1H, ³J_{H_{1'}H₂} = 17.1, ²J_{H_{1'}H₁} = 1.8, ⁴J_{H_{1'}H₃} = 1.7, H_{1'}); 5.84 (ddt, 1H, ³J_{H₂H_{1'}} = 17.1, ³J_{H₂H₁} = 10.2, ³J_{H₂H₃} = 6.7, H₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14.1 (C₁₆); 22.6 (C₁₅); 25.3 (C₉); 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7 (C₃, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃); 31.9 (C₁₄); 37.1, 38.2 (C₄, C₈); 42.8 (C₆); 72.5, 73.1 (C₅, C₇); 114.8 (C₁); 138.4 (C₂).

IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3447 (ν_{O-H}); 3078 (ν_{C-H}); 2925, 2854 (ν_{C-H}); 1641 (ν_{C=C}); 1456, 1377 (δ_{C-H}); 1327; 1133; 1093 (ν_{C-O}); 993, 910 (γ_{C-H}); 845; 722.

Analyse Elém. (%) : Calculée pour [C₁₆H₃₂O₂, 0.06 H₂O] : C, 74.63; H, 12.57. Trouvée : C, 74.33; H, 12.55.

Anti-hexadéc-1-èn-5,7-diol 151b



C₁₆H₃₂O₂
M = 256.4 g/mol
Cristaux blanc
R_f = 0.27 (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, 3H, ³J_{H₁₆H₁₅} = 6.7, 3H₁₆); 1.2-1.4 (m, 14H, 2H₉, 2H₁₀, 2H₁₁, 2H₁₂, 2H₁₃, 2H₁₄, 2H₁₅); 1.4-1.7 (m, 6H, 2H₄, 2H₆, 2H₈); 2.1-2.3 (m, 2H, 2H₃); 2.31 (sl, 1H, OH); 2.48 (sl, 1H, OH); 3.9-4.0 (m, 2H, H₅, H₇); 4.98 (dm, 1H, ³J_{H₁H₂} = 10.2, H₁); 5.05 (dm, 1H, ³J_{H_{1'}H₂} = 17.1, H_{1'}); 5.84 (ddt, 1H, ³J_{H₂H_{1'}} = 17.1, ³J_{H₂H₁} = 10.2, ³J_{H₂H₃} = 6.7, H₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14.1 (C₁₆); 22.6 (C₁₅); 25.8 (C₉); 29.3, 29.5, 29.6, 29.6 (C₃, C₁₁, C₁₂, C₁₃); 30.2 (C₁₀); 31.9 (C₁₄); 36.5, 37.5 (C₄, C₈); 42.3 (C₆); 68.8, 69.4 (C₅, C₇); 114.8 (C₁); 138.4 (C₂).

IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3331 (ν_{O-H}); 3077 (ν_{C-H}); 2925, 2853 (ν_{C-H}); 1641 (ν_{C=C}); 1467, 1377 (δ_{C-H}); 1326; 1130; 1083 (ν_{C-O}); 992, 910 (γ_{C-H}); 844; 721.

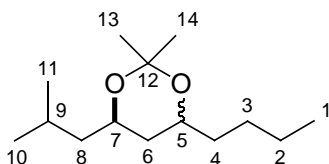
3.3. Procédure générale pour la formation des acétonides

a) A partir des diols monobenzylés [147+148]a,b

Une suspension de diols monobenzylés (1.00 éq.) et de palladium sur charbon à 10% (200 mg/mmol de substrat) dans du méthanol (10 mL/mmol) est agitée à température ambiante et sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) pendant une nuit. Le solide est éliminé par filtration et rincé avec de l'acétate d'éthyle. Après concentration du filtrat, le diol est obtenu sous forme d'huile incolore, avec un rendement quantitatif.

A une solution de diols (1.00 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (5 mL/mmol) sont ajoutés, à température ambiante sous argon, le 2,2-diméthoxypropane (4.00 éq.) et le *para*-toluènesulfonate de pyridinium (0.10 éq.). L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 12 h (suivi CCM, éluant : cyclohexane/AcOEt, 9/1). Au terme de la réaction, de la triéthylamine (0.10 éq.) est ajoutée puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5) pour conduire à l'acétonide sous forme d'une huile incolore.

4-butyl-6-isobutyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxane



$C_{14}H_{28}O_2$
M = 228.4 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.63$ (cyclohexane/AcOEt, 95/5)

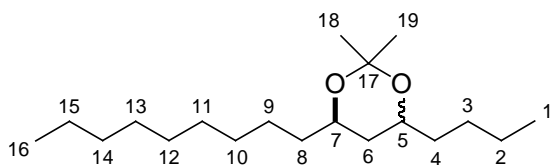
Diastéréoisomère 1,3-*syn*-153a:

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14.1 (C_1); 19.7 (C_{13}); 22.3 (C_{10}); 22.7 (C_{11}); 23.1 (C_9); 23.8 (C_2); 27.2 (C_3); 30.4 (C_{14}); 36.2 (C_4); 37.5 (C_6); 45.6 (C_8); 67.0 (C_7); 69.1 (C_5); 98.2 (C_{12}).

Diastéréoisomère 1,3-*anti*-152a:

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14.1 (C_1); 22.1 (C_{10}); 22.6 (C_{11}); 23.2 (C_9); 24.3 (C_2); 24.7 (C_{13}); 24.8 (C_{14}); 27.6 (C_3); 35.7 (C_4); 39.4 (C_6); 45.1 (C_8); 64.7 (C_7); 66.7 (C_5); 100.1 (C_{12}).

4-butyl-2,2-diméthyl-6-nonyl-1,3-dioxane



$C_{19}H_{38}O_2$

$M = 298.5 \text{ g/mol}$

Huile incolore

$R_f = 0.70$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

Diastéréoisomère 1,3-*syn*-153b:

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14.0, 14.1 (2C, C_1 , C_{16}); 19.8 (C_{18}); 22.7, 22.7 (2C, C_2 , C_{15}); 25.0 (C_9); 27.2 (C_3); 29.3, 29.6, 29.6, 29.6 (4C, C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13}); 30.3 (C_{19}); 31.9 (C_{14}); 36.2, 36.5, 37.0 (3C, C_4 , C_6 , C_8); 66.7 (C_5 ou C_7); 69.1 (C_7 ou C_5); 98.2 (C_{17}).

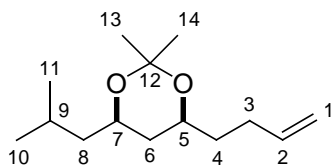
Diastéréoisomère 1,3-*anti*-152b:

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14.0, 14.1 (2C, C_1 , C_{16}); 22.6, 22.7 (2C, C_2 , C_{15}); 24.7 (2C, C_{18} , C_{19}); 25.4 (C_9); 27.6 (C_3); 29.3-29.7 (4C, C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13}); 31.9 (C_{14}); 35.7, 36.0, 39.0 (3C, C_4 , C_6 , C_8); 69.1 (2C, C_5 , C_7); 100.0 (C_{17}).

b) A partir des diols 150a,b et 151b

A une solution de diol (1.00 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (5 mL/mmol) sont ajoutés, à température ambiante sous argon, le 2,2-diméthoxypropane (4.00 éq.) et le *para*-toluènesulfonate de pyridinium (0.10 éq.). L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 12 h (suivi CCM, éluant : cyclohexane/AcOEt, 9/1). Au terme de la réaction, de la triéthylamine (0.10 éq.) est ajoutée puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5) pour conduire à l'acétonide sous forme d'une huile incolore.

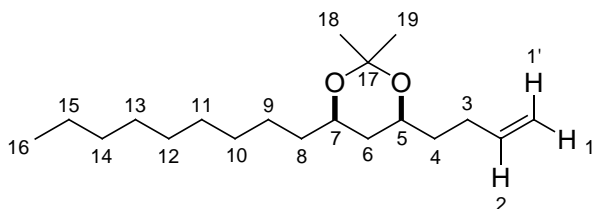
Syn-4-(but-3-ényl)-6-isobutyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxane 154a



$C_{14}H_{26}O_2$
M = 226.4 g/mol
Huile jaune
 $R_f = 0.63$ (cyclohexane/AcOEt, 9/1)

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 19.7 (C_{13}); 22.3 (C_{10}); 23.1 (C_{11}); 23.8 (C_9); 29.2 (C_3); 30.3 (C_{14}); 35.4 (C_4); 37.4 (C_6); 45.5 (C_8); 67.0 (C_7); 68.3 (C_5); 98.3 (C_{12}); 114.6 (C_1); 138.4 (C_2).

Syn-4-(but-3-ényl)-2,2-diméthyl-6-nonyl-1,3-dioxane 154b



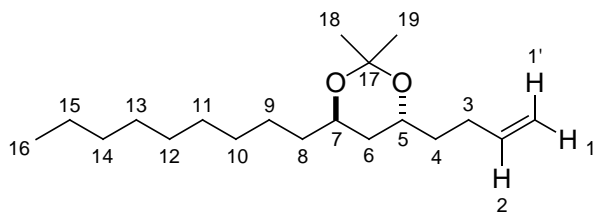
$C_{19}H_{36}O_2$
M = 296.5 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.68$ (cyclohexane/AcOEt, 9/1)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.88 (t, 3H, $^3J_{H_{16}H_{15}} = 6.7$, 3H $_{16}$); 1.2-1.4 (m, 14H, 2H $_9$, 2H $_{10}$, 2H $_{11}$, 2H $_{12}$, 2H $_{13}$, 2H $_{14}$, 2H $_{15}$); 1.38 (s, 3H, 3H $_{18}$); 1.41 (s, 3H, 3H $_{19}$); 1.3-1.7 (m, 6H, 2H $_4$, 2H $_6$, 2H $_8$); 2.0-2.2 (m, 2H, 2H $_3$); 3.7-3.9 (m, 2H, H $_5$, H $_7$); 4.95 (ddt, 1H, $^3J_{H_1H_2} = 10.2$, $^2J_{H_1H_1'} = 1.9$, $^4J_{H_1H_3} = 1.2$, H $_1$); 5.01 (ddt, 1H, $^3J_{H_1'H_2} = 17.1$, $^2J_{H_1'H_1} = ^4J_{H_1'H_3} = 1.6$, H $_1'$); 5.80 (ddt, 1H, $^3J_{H_2H_1'} = 17.1$, $^3J_{H_2H_1} = 10.2$, $^3J_{H_2H_3} = 6.7$, H $_2$).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14.1 (C_{16}); 19.7 (C_{18}); 22.7 (C_{15}); 25.0 (C_9); 29.3 (C_{13}); 29.5-29.7 (4C, C_3 , C_{10} , C_{11} , C_{12}); 30.3 (C_{19}); 31.9 (C_{14}); 35.5 (C_8); 36.5 (C_4); 37.0 (C_6); 68.2 (C_7); 69.1 (C_5); 98.3 (C_{17}); 114.6 (C_1); 138.4 (C_2).

IR (v_{max} , film, cm^{-1}) : 3077 (ν_{C-H}); 2992, 2926, 2855 (ν_{C-H}); 1641 ($\nu_{C=C}$); 1466, 1379 (δ_{C-H}); 1263; 1200, 1173 (ν_{C-O}); 1117; 993, 910 (γ_{C-H} , alcène); 873; 735.

Anti-4-(but-3-ényl)-2,2-diméthyl-6-nonyl-1,3-dioxane 155b



$C_{19}H_{36}O_2$
 $M = 296.5 \text{ g/mol}$
Huile incolore
 $R_f = 0.65$ (cyclohexane/AcOEt, 9/1)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.88 (t, 3H, $^3J_{H_{16}H_{15}} = 6.8$, 3H₁₆); 1.2-1.4 (m, 14H, 2H₉, 2H₁₀, 2H₁₁, 2H₁₂, 2H₁₃, 2H₁₄, 2H₁₅); 1.33 (s, 3H, 3H₁₈); 1.34 (s, 3H, 3H₁₉); 1.4-1.7 (m, 6H, 2H₄, 2H₆, 2H₈); 2.0-2.2 (m, 2H, 2H₃); 3.7-3.9 (m, 2H, H₅, H₇); 4.95 (dm, 1H, $^3J_{H_1H_2} = 10.2$, H₁); 5.01 (dm, 1H, $^3J_{H_1'H_2} = 17.1$, H_{1'}); 5.80 (ddt, 1H, $^3J_{H_2H_1'} = 17.1$, $^3J_{H_2H_1} = 10.2$, $^3J_{H_2H_3} = 6.6$, H₂).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14.1 (C₁₆); 22.7 (C₁₅); 24.7 (C₁₈); 24.8 (C₁₉); 25.4 (C₉); 29.3 (C₁₃); 29.5-29.7 (4C, C₃, C₁₀, C₁₁, C₁₂); 31.9 (C₁₄); 35.0 (C₈); 36.0 (C₄); 38.9 (C₆); 65.9 (C₇); 66.7 (C₅); 100.2 (C₁₇); 114.7 (C₁); 138.3 (C₂).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3078 (ν_{C-H}); 2987, 2924, 2854 (ν_{C-H}); 1642 ($\nu_{C=C}$); 1467, 1379 (δ_{C-H}); 1225; 1200, 1173 (ν_{C-O}); 1132; 992, 910 (γ_{C-H} , alcène); 735.

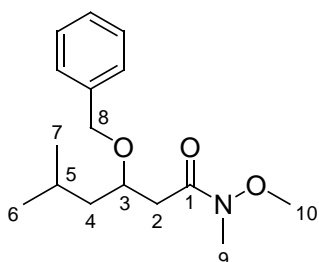
4. Voie 2 : réduction d'une β -benzyloxycétone

4.1. Synthèse de la β -benzyloxycétone

a) Formation de l'amide de Weinreb

3-(benzyloxy)-*N*-méthoxy-*N*,5-diméthylhexanamide **185a**

A une suspension de chlorhydrate de *N*-méthyl-*N*-méthoxyamine (1.5 éq., 1.50 mmol, 150 mg) et d'ester **135a** (1.00 éq., 1.00 mmol, 264 mg) dans 2 mL de THF anhydre est additionnée lentement, à -20°C sous argon, une solution de chlorure d'isopropylmagnésium (1.75M, 3.00 éq., 3.00 mmol, 1.70 mL). Le mélange est agité 20 min à -10°C puis une solution saturée de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée et la température remontée à température ambiante. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2x). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (1x), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. L'amide de Weinreb **185a** est obtenu avec un rendement brut de 99% (275 mg, pureté CPG = 82%).



$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$
M = 279.4 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.20$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.90 (d, 3H, $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{H}_5} = 6.9$, 3H₆); 0.92 (d, 3H, $^3\text{J}_{\text{H}_7\text{H}_5} = 6.9$, 3H₇); 1.32 (ddd, 1H, $^2\text{J}_{\text{H}_4\text{H}_4'} = 13.8$, $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{H}_5} = 8.3$, $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{H}_3} = 4.8$, H₄); 1.58 (ddd, 1H, $^2\text{J}_{\text{H}_4'\text{H}_4} = 13.8$, $^3\text{J}_{\text{H}_4'\text{H}_3} = 8.2$, $^3\text{J}_{\text{H}_4'\text{H}_5} = 5.7$, H_{4'}); 1.7-1.9 (m, 1H, H₅); 2.47 (dd, 1H, $^2\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_2'} = 15.2$, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_3} = 5.5$, H₂); 2.86 (dd, 1H, $^2\text{J}_{\text{H}_2'\text{H}_2} = 15.2$, $^3\text{J}_{\text{H}_2'\text{H}_3} = 6.4$, H_{2'}); 3.19 (s, 3H, 3H₉); 3.66 (s, 3H, 3H₁₀); 4.06 (m, 1H, H₃); 4.52 (d, 1H, $^2\text{J}_{\text{H}_8\text{H}_8'} = 11.3$, H₈); 4.59 (d, 1H, $^2\text{J}_{\text{H}_8'\text{H}_8} = 11.3$, H_{8'}); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 22.2 (C₆); 23.2 (C₇); 24.6 (C₅); 32.0 (C₉); 37.6 (C₂); 44.6 (C₄); 61.2 (C₁₀); 71.8 (C₈); 74.6 (C₃); 127.4 (C_{para}); 127.8 (2C, C_{ortho}); 128.2 (2C, C_{méta}); 138.7 (C_{ipso}); 172.6 (C₁).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3088, 3064, 3030 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2956, 2931, 2869 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1661 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1496 ($\nu_{\text{C=C}}$);

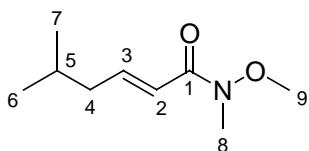
1465; 1454; 1417; 1385; 1178; 1143; 1094, 1071 (ν_{C-O}); 1028; 998; 737, 698 ($\gamma_{C-H, arom.}$).

CPG (colonne capillaire, DB-WAX, 1 μ m, 15 m, 0.53 mm) :



Analyse Élém. (%) : Calculée pour $C_{16}H_{25}NO_3$: C, 68.79; H, 9.02; N, 5.01. Trouvée : C, 68.33; H, 8.97; N, 4.82.

***N*-méthoxy-*N*,5-diméthylhex-2-ènamide 186a**



$C_9H_{17}NO_2$
 $M = 171.2 \text{ g/mol}$
Huile incolore
 $R_f = 0.20$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.93 (d, 6H, $^3J_{H_6H_5} = ^3J_{H_7H_5} = 6.6$, 3H₆, 3H₇); 1.7-1.9 (m, 1H, H₅); 2.13 (ddd, 2H, $^3J_{H_4H_3} = ^3J_{H_4H_5} = 7.4$, $^4J_{H_4H_2} = 1.4$, 2H₄); 3.24 (s, 3H, 3H₈); 3.70 (s, 3H, 3H₉); 6.39 (dt, 1H, $^3J_{H_2H_3} = 15.4$, $^4J_{H_2H_4} = 1.4$, H₂); 6.97 (dt, 1H, $^3J_{H_3H_2} = 15.4$, $^3J_{H_3H_4} = 7.4$, H₃).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 22.3 (2C, C₆, C₇); 27.9 (C₅); 32.3 (C₈); 41.8 (C₄); 61.6 (C₉); 119.6 (C₂); 146.7 (C₃); 166.9 (C₁).

CPG (colonne capillaire, DB-WAX, 1 μ m, 15 m, 0.53 mm) :

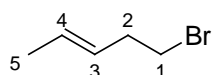


b) Préparation du 1-bromo-pent-3-ène

A une suspension de $LiAlH_4$ (0.75 éq., 75.0 mmol, 3.00 g) dans 30 mL d'éther anhydre est additionnée, à 0°C sous argon, la cyclopropylméthylcétone (1.00 éq., 100 mmol, 8.41 g). Après 2 h

d'agitation à cette même température, l'excès d'hydruure est détruit par ajouts successifs de 2.8 mL d'eau, 2.8 mL d'une solution de NaOH 1M et 8.5 mL d'eau. Le mélange est filtré sur un lit de célite. Le filtrat est séché sur MgSO₄, filtré puis concentré par distillation à pression atmosphérique. Le cyclopropylméthylcarbinol est obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 80% (6.92 g).

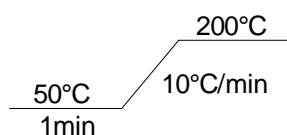
Une solution de cyclopropylméthylcarbinol (75.0 mmol, 6.49 g) dans 30 mL d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique à 48% est agitée, à 0°C pendant 1.5 h. Le mélange est ensuite extrait avec de l'éther (2x). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de Na₂CO₃ (1x) puis une solution saturée de NaCl (1x), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Après distillation à pression atmosphérique, le 1-bromo-pent-3-ène est obtenu sous forme de liquide incolore, avec un rendement de 81% (9.04 g) et une sélectivité (*E*):(*Z*) de 92:8.



C₅H₉Br
M = 149.0 g/mol
Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.68 (dd, 3H, ³J_{H₅H₄} = 6.0, ⁴J_{H₅H₃} = 1.2, 3H₅); 2.54 (m, 2H, 2H₂); 3.36 (t, 2H, ³J_{H₁H₂} = 7.1, 2H₁); 5.3-5.8 (m, 2H, H₃, H₄).

CPG (colonne capillaire, DB-WAX, 1 μm, 15 m, 0.53 mm) :



t_R = 3.01 min, isomère (*E*)

t_R = 3.20 min, isomère (*Z*)

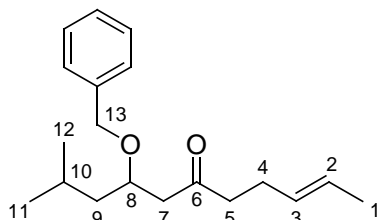
Eb₇₆₀ = 126-129°C (Eb₇₆₀ = 122-128°C⁹³)

c) Synthèse de la cétone γ,δ-insaturée

8-(benzyloxy)-10-méthylundéc-2-èn-6-one 156a

A une solution d'amide (pureté CPG = 82%, 1.00 éq., 1.05 mmol, 358 mg) dans 10 mL de toluène anhydre est ajoutée, à 0°C sous argon, une solution de bromure de penténylmagnésium dans l'éther (fraîchement préparée et titrée, 0.79M, 3.00 éq., 3.15 mmol, 4.00 mL). L'agitation est

poursuivie pendant 30 min à 0°C puis 4.5 h à température ambiante. Une solution saturée de NH₄Cl (15 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2x). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (1x), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: cyclohexane/AcOEt, 95/5 puis 9/1), la cétone **156a** est obtenue avec un rendement de 95% (288 mg).



C₁₉H₂₈O₂
M = 288.4 g/mol
Huile incolore
R_f = 0.58 (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.90 (d, 6H, ³J_{H₁₁H₁₀} = ³J_{H₁₂H₁₀} = 6.5, 3H₁₁, 3H₁₂); 1.1-1.4 (m, 1H, H₉); 1.5-1.9 (m, 5H, 3H₁, H₉, H₁₀); 2.1-2.3 (m, 2H, 2H₄); 2.47 (dd, 1H, ²J_{H₇H_{7'}} = 15.8, ³J_{H₇H₈} = 5.2, H₇); 2.48 (t, 2H, ³J_{H₅H₄} = 6.8, H₅); 2.73 (dd, 1H, ²J_{H₇H_{7'}} = 15.8, ³J_{H₇H₈} = 6.9, H_{7'}); 3.9-4.1 (m, 1H, H₈); 4.50 (s, 2H, 2H₁₃); 5.3-5.5 (m, 2H, H₂, H₃); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}).

IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3088, 3064, 3028 (ν_{C-H}); 2956, 2931, 2869 (ν_{C-H}); 1713 (ν_{C=O}); 1630 (ν_{C=C}, alcène); 1496 (ν_{C=C}); 1466; 1454; 1407; 1367; 1168; 1142; 1094, 1069 (ν_{C-O}); 1028; 967 (γ_{C-H}, alcène); 735, 698 (γ_{C-H}, arom.).

CPG (colonne capillaire, DB-WAX, 1 μm, 15 m, 0.53 mm) :



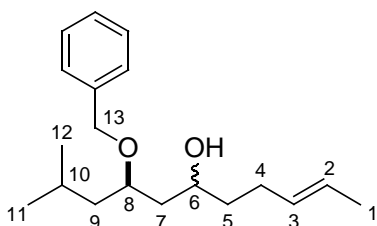
Analyse Elém. (%) : Calculée pour C₁₉H₂₈O₂ : C, 79.12; H, 9.78. Trouvée : C, 79.21; H, 9.81.

4.2. Procédure générale pour la réduction de la β-benzyloxycétone

A une solution de β-benzyloxycétone **156a** (1.00 éq.) dans un solvant anhydre (20 mL/mmol) est additionné, l'acide de Lewis (1.00-3.00 éq.), sous argon et à température ambiante pour MgBr₂.OEt₂, LiI, ZnCl₂ ou à -78°C pour TiCl₄, SnCl₄, Ti(Oi-Pr)₄, Me₂AlCl. Après 10

à 15 min d'agitation, la température est fixée à la valeur désirée puis l'hydrure (1.00-3.00 éq.) est ajouté goutte à goutte. La réaction est arrêtée au bout de 1 à 3 h par l'ajout d'une solution d'acide chlorhydrique à 0.1 M. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée. Le résidu est repris par de l'éther puis injecté en CPG.

8-(benzyloxy)-10-méthylundéc-2-èn-6-ol [187a+188a]

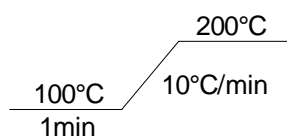


C₁₉H₃₀O₂
M = 290.4 g/mol
Huile incolore
R_f = 0.49 (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.90 (d, 3H, ³J_{H11H10} = 6.5, 3H₁₁); 0.94 (d, 3H, ³J_{H12H10} = 6.5, 3H₁₂); 1.3-1.8 (m, 10H, 3H₁, 2H₅, 2H₇, 2H₉, H₁₀); 2.0-2.2 (m, 2H, 2H₄); 2.87 (sl, 1H, OH de l'isomère *anti*-**188a**); 3.42 (sl, 1H, OH de l'isomère *syn*-**187a**); 3.6-3.8 (m, 2H, H₆, H₈); 4.45 (d, 1H, ³J_{H13H13'} = 11.2, H₁₃ de l'isomère *syn*-**187a**); 4.55 (s, 2H, 2H₁₃ de l'isomère *anti*-**188a**); 4.63 (d, 1H, ³J_{H13'H13} = 11.2, H_{13'} de l'isomère *syn*-**187a**); 5.3-5.5 (m, 2H, H₂, H₃); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}).

IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3439 (ν_{O-H}); 3089, 3065, 3029 (ν_{C-H}); 2955, 2922, 2869 (ν_{C-H}); 1631 (ν_{C=C}, alcène); 1496, 1454 (ν_{C=C}, arom.); 1366; 1348; 1217; 1169; 1088, 1069 (ν_{C-O}); 1028; 966 (γ_{C-H}, alcène); 921; 854; 735, 698 (γ_{C-H}, arom.).

CPG (colonne capillaire, DB-WAX, 1 μm, 15 m, 0.53 mm) :



t_R = 16.92 min, isomère *anti*-**188a**

t_R = 17.65 min, isomère *syn*-**187a**

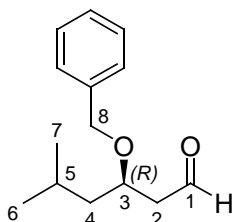
5. Voie 3 : alkylation d'un β -benzyloxyaldéhyde

5.1. Synthèse du β -benzyloxyaldéhyde

3-(benzyloxy)-5-méthylhexanal **200a**

A une solution de β -benzyloxyester **135a** (3.00 mmol, 793 mg) dans 6 mL d'éther anhydre est ajoutée goutte à goutte, sous argon à -78°C , une solution de DIBAL-H dans du toluène (1M, 1.40 éq., 4.20 mmol, 4.20 mL). L'agitation du mélange est poursuivie à -78°C pendant 1.25 h (suivi CCM, éluant: cyclohexane/AcOEt, 8/2).

Au terme de la réaction, une solution d'acide chlorhydrique 2N (12 mL) est ajoutée au mélange réactionnel à -78°C puis la température est remontée à température ambiante. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2x). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (1x), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 9/1), l'aldéhyde **200a** est obtenu avec un rendement de 90% (596 mg).



$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$
 $M = 220.3 \text{ g/mol}$
Huile incolore
 $R_f = 0.45$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.91 (d, 3H, $^3J_{\text{H}_6\text{H}_5} = 6.5$, 3H₆); 0.92 (d, 3H, $^3J_{\text{H}_7\text{H}_5} = 6.5$, 3H₇); 1.32 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H}_4\text{H}_4'} = 13.8$, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_3}$ ou $\text{H}_4\text{H}_5 = 7.6$, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_5}$ ou $\text{H}_4\text{H}_3 = 5.7$, H₄); 1.66 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H}_4'\text{H}_4} = 13.8$, $^3J_{\text{H}_4'\text{H}_3}$ ou $\text{H}_4'\text{H}_5 = 7.5$, $^3J_{\text{H}_4'\text{H}_5}$ ou $\text{H}_4'\text{H}_3 = 6.3$, H_{4'}); 1.7-1.8 (m, 1H, H₅); 2.59 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H}_2\text{H}_2'} = 16.2$, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 5.1$, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_1} = 2.0$, H₂); 2.67 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H}_2'\text{H}_2} = 16.2$, $^3J_{\text{H}_2'\text{H}_3} = 6.5$, $^3J_{\text{H}_2'\text{H}_9} = 2.6$, H_{2'}); 3.9-4.1 (m, 1H, H₃); 4.53 (d, 1H, $^2J_{\text{H}_8\text{H}_8'} = 11.3$, H₈); 4.54 (d, 1H, $^2J_{\text{H}_8'\text{H}_8} = 11.3$, H_{8'}); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}); 9.82 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 2.0$, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2'} = 2.6$, H₁).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 22.3 (C₆); 22.8 (C₇); 24.4 (C₅); 43.8 (C₄); 48.4 (C₂); 71.0 (C₈); 72.6 (C₃); 127.5 (C_{para}); 127.6 (2C, C_{ortho}); 128.2 (2C, C_{méta}); 138.0 (C_{ipso}); 201.4 (C₁).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3089, 3064, 3031 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2956, 2928, 2870 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2726 ($\nu_{\text{C-H}}$, aldéhyde); 1951;

1875; 1724 ($\nu_{C=O}$); 1604, 1497 ($\nu_{C=C}$); 1467; 1454; 1386; 1367; 1354; 1308; 1244; 1207; 1171; 1142; 1096 (ν_{C-O}); 1069; 1028; 737, 698 ($\gamma_{C-H, arom.}$).

CPG (colonne semi-capillaire, DB-WAX, 1 μ m, 15 m, 0.53 mm) :



(*R*)-**200a** : $[\alpha]_D^{20} = + 4.1$ (c 24.9, CHCl_3)

(*S*)-**200a** : $[\alpha]_D^{20} = - 1.8$ (c 10.0, CHCl_3)

Analyse Elém. (%) : Calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 76.33; H, 9.15. Trouvée : C, 76.38; H, 9.05.

5.2. Préparation du dipenténylzinc

A une suspension de ZnBr_2 (préalablement séché sous vide à 120°C pendant 2 h, 1.00 éq., 13.8 mmol, 3.10 g) dans 14 mL d'éther anhydre est additionnée, sous argon à 0°C, une solution de bromure de penténylmagnésium (fraîchement préparée et titrée, 1.06M, 2.00 éq., 27.6 mmol, 26.0 mL). L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 20 h. Le mélange est distillé à pression atmosphérique pour éliminer l'éther, puis sous vide (0.15 mm d'Hg) pour obtenir le dipenténylzinc sous forme de liquide incolore, avec un rendement de 61% (1.71 g). $\text{Eb}_{760} = 85\text{-}90^\circ\text{C}$. Une solution de concentration 1M est préparée par ajout de 8.40 mL de toluène.

5.3. Procédure générale pour l'alkylation du β -benzyloxyaldéhyde

a) Avec le dipenténylzinc

Version diastéréosélective : Dans un Schlenk préalablement séché est introduit sous argon le β -benzyloxyaldéhyde **200a** (1.00 éq.) et le solvant anhydre (10 mL/mmol). La solution est dégazée 3 fois puis refroidie à -78°C . Le tétrachlorure de titane (fraîchement distillé, 1.00-1.20 éq.) est ajouté lentement. La solution jaune est agitée 5 min à -78°C puis une solution de dipenténylzinc

dans du toluène (1-1.5M, 1.00-1.50 éq.) est additionnée goutte à goutte. L'agitation du mélange est poursuivie à -78°C (suivi CPG).

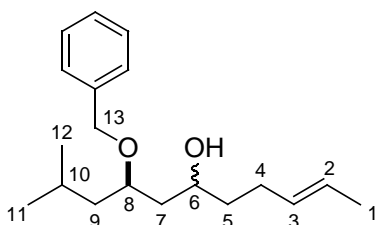
Au terme de la réaction, une solution saturée de NH₄Cl est ajoutée au mélange réactionnel à -78°C puis la température est remontée à température ambiante. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée. Le résidu est repris par de l'éther puis injecté en CPG.

Version asymétrique : A une solution de (1*R*,2*S*)-noréphédrine (1.00 éq., 5.00 mmol, 756 mg) dans 5 mL d'éthanol sont additionnés, sous argon à température ambiante, le K₂CO₃ (5.00 éq., 25.0 mmol, 3.46 g) et le bromobutane (2.00 éq., 10.0 mmol, 1.07 mL). La suspension est chauffée à reflux et agitée pendant 20 h. Après refroidissement, de l'eau est ajoutée au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2x). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (1x), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt/Et₃N, 50/100/1), la (1*R*,2*S*)-*N,N*-dibutylnoréphédrine **205** est obtenue avec un rendement de 30% (373 mg).

$[\alpha]^{20}_D = +24.0$ (c 2.1, hexane). ($[\alpha]^{25}_D = +24.4$ (c 2.1, hexane))¹⁰⁷.

Dans un Schlenk préalablement séché est introduit sous argon le β-benzyloxyaldéhyde **200a** (1.00 éq., 0.75 mmol, 165 mg), la (1*R*,2*S*)-*N,N*-dibutylnoréphédrine **205** (0.06 éq., 0.05 mmol, 12 mg) et 2 mL de toluène anhydre. Le mélange est agité à température ambiante pendant 15 min, refroidi à 0°C puis une solution de dipenténylzinc dans du toluène (1M, 2.20 éq., 1.65 mmol, 1.65 mL) est additionnée goutte à goutte. L'agitation du mélange est poursuivie à 0°C pendant 20 h puis une solution saturée de NH₄Cl est ajoutée. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée. Le résidu est repris par de l'éther puis injecté en CPG.

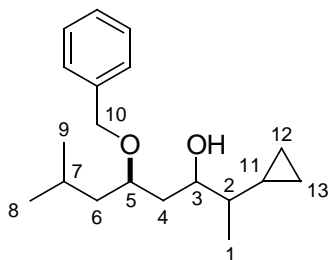
8-(benzyloxy)-10-méthylundéc-2-èn-6-ol [187a+188a]



C₁₉H₃₀O₂
M = 290.4 g/mol
Huile incolore
R_f = 0.49 (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

Analyses : cf p. 157

5-(benzyloxy)-2-cyclopropyl-7-méthyl-octan-3-ol 201a



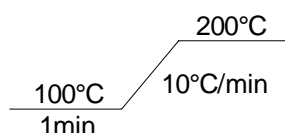
$C_{19}H_{30}O_2$
M = 290.4 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.49$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

Mélange de 2 isomères (201a) :

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.0-0.3 (m, 2H, H_{12} , H_{13}); 0.3-0.9 (m, 3H, H_{11} , H_{12} , H_{13}); 0.91 (d, 6H, $^3J_{H_8H_7} = ^3J_{H_9H_7} = 6.2$, 3H₈, 3H₉), 0.9-1.1 (m, 3H, 3H₁); 1.3-1.4 (m, 1H, H_2); 1.5-1.9 (m, 5H, 2H₄, 2H₆, H_7); 2.7-2.9 (m, 1H, OH); 3.7-4.0 (m, 2H, H_3 , H_5); 4.5-4.6 (m, 2H, 2H₁₀); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom.}).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.3, 3.0, 4.8, 4.9 (C_{12} , $C_{12'}$, C_{13} , $C_{13'}$); 13.8, 14.8 (C_{11} , $C_{11'}$); 14.9, 15.4 (C_1 , $C_{1'}$); 22.8-23.0 (4C, C_8 , $C_{8'}$, C_9 , $C_{9'}$); 24.8 (2C, C_7 , $C_{7'}$); 36.6, 37.6 (C_4 , $C_{4'}$); 43.0, 43.1 (C_6 , $C_{6'}$); 44.4, 44.6 (C_2 , $C_{2'}$); 71.2, 71.3 (C_{10} , $C_{10'}$); 72.5, 72.7 (C_3 , $C_{3'}$); 75.7, 75.8 (C_5 , $C_{5'}$); 127.6 (C_{para} , $C_{para'}$); 127.8, 127.9 (2x2C, C_{ortho} , $C_{ortho'}$); 128.4 (2x2C, C_{meta} , $C_{meta'}$); 138.4, 138.5 (C_{ipso} , $C_{ipso'}$).

CPG (colonne capillaire, DB-WAX, 1 μ m, 15 m, 0.53 mm) :



$t_R = 15.65$ min (les deux isomères **201a**)

b) Alkylation diastéréosélective

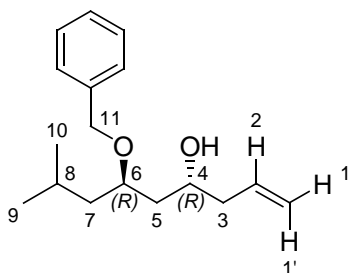
6-(benzyloxy)-8-méthyl-non-1-èn-4-ol 216a

Avec l'allytributylétain : Dans un Schlenk préalablement séché est introduit sous argon le β -benzyloxyaldéhyde **200a** (1.00 équ., 4.45 mmol, 980 mg) et 40 mL de dichlorométhane anhydre. La solution est dégazée 3 fois puis refroidie à $-78^\circ C$. Le tétrachlorure de titane (fraîchement distillé,

1.00 éq., 4.45 mmol, 488 mL) est ajouté lentement. La solution jaune est agitée 2 min à -78°C puis l'allyltributylétain (1.20 éq., 5.34 mmol, 1.65 mL) est additionné goutte à goutte. L'agitation du mélange est poursuivie à -78°C (suivi CPG).

Au terme de la réaction, une solution saturée de NH₄Cl est ajoutée au mélange réactionnel à -78°C puis la température est remontée à température ambiante. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2x). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (1x), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5 puis 9/1), le composé **216a** est obtenu avec un rendement quantitatif (1.17 g).

Avec l'allyltriméthylsilane : On utilise la même procédure avec les quantités de réactifs suivantes : β-benzyloxyaldéhyde **200a** (1.00 éq., 16.5 mmol, 3.64 g), tétrachlorure de titane (1.00 éq., 16.5 mmol, 1.81 mL), allyltriméthylsilane (1.20 éq., 19.8 mmol, 3.15 mL), dichlorométhane (165 mL). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5 puis 9/1), le composé **216a** est obtenu avec un rendement de 89% (3.87 g).



C₁₇H₂₆O₂
 M = 262.4 g/mol
 Huile incolore
 R_f = 0.40 (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

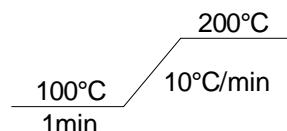
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.90 (d, 6H, ³J_{H₉H₈} = ³J_{H₁₀H₈} = 6.3, 3H₉, 3H₁₀); 1.2-1.4 (m, 1H, H₇); 1.58 (ddd, 1H, ²J_{H₅H_{5'}} = 14.7, ³J_{H₅H₆} = 6.5, ³J_{H₅H₄} = 2.4, H₅); 1.6-1.8 (m, 2H, H₇, H₈); 1.76 (ddd, 1H, ²J_{H_{5'}H₅} = 14.7, ³J_{H_{5'}H₄} = 9.6, ³J_{H_{5'}H₆} = 3.5, H_{5'}); 2.2-2.3 (m, 2H, 2H₃); 2.88 (d, ³J_{OH-H₄} = 3.0, OH); 3.78 (dddd, 1H, ³J_{H₆H₅} ≈ ³J_{H₆H₇} ≈ ³J_{H₆H_{7'}} ≈ 6.5, ³J_{H₆H_{5'}} = 3.5, H₆); 3.9-4.1 (m, 1H, H₄); 4.56 (s, 2H, 2H₁₁); 5.09 (dm, 1H, ³J_{H₁H₂} = 10.5, H₁); 5.10 (dm, 1H, ³J_{H_{1'}H₂} = 16.8, H_{1'}); 5.83 (ddt, 1H, ³J_{H₂H_{1'}} = 16.8, ³J_{H₂H₁} = 10.5, ³J_{H₂H₃} = 7.1, H₂); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 22.8 (C₉); 22.9 (C₁₀); 24.7 (C₈); 39.4 (C₅); 42.2 (C₃); 42.9 (C₇); 67.7 (C₄); 71.1 (C₁₁); 75.5 (C₆); 117.4 (C₁); 127.7 (C_{para}); 127.9 (2C, C_{ortho}); 128.4 (2C, C_{méta}); 134.9 (C₂); 138.3 (C_{ipso}).

IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3443 (ν_{O-H}); 3067, 3031 (ν_{C-H}); 2955, 2928, 2869 (ν_{C-H}); 1948; 1826; 1641

($\nu_{C=C}$, alcène); 1605, 1497 ($\nu_{C=C}$, arom.); 1467; 1454; 1433; 1385; 1366; 1308; 1246; 1207; 1170; 1147; 1090, 1068 (ν_{C-O}); 1028; 997, 914 (γ_{C-H} , alcène); 868; 845; 816; 735, 697 (γ_{C-H} , arom.).

CPG (colonne capillaire, DB-WAX, 1 μ m, 15 m, 0.53 mm) :



$t_R = 13.01$ min, isomère *anti* (98%)

$t_R = 13.36$ min, isomère *syn* (2%)

(4*R*, 6*R*)-**216a** : $[\alpha]_D^{20} = -25.6$ (c 2.0, CHCl₃)

(4*S*, 6*S*)-**216a** : $[\alpha]_D^{20} = +24.0$ (c 2.0, CHCl₃)

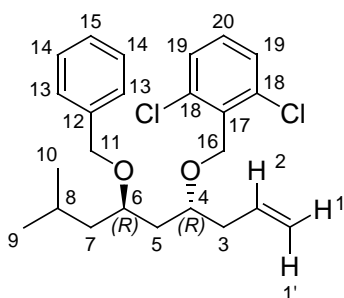
Analyse Elém. (%): Calculée pour C₁₇H₂₆O₂: C, 77.82; H, 9.99. Trouvée: C, 77.77; H, 9.94.

5.4. Protection de l'alcool allylique

4-(2,6-dichlorobenzoyloxy)-6-(benzoyloxy)-8-méthylnon-1-ène **217a**

A une suspension de NaH (60% mass. dans l'huile, 2.00 éq., 1.60 mmol, 64 mg) dans 6.5 mL de DMF anhydre est ajoutée, sous argon à 0°C, une solution d'alcool allylique **216a** (1.00 éq., 0.80 mmol, 210 mg) dans 0.7 mL de DMF anhydre. Le mélange est agité à 0°C pendant 20 min puis une solution de bromure de 2,6-dichlorobenzyle (2.00 éq., 1.60 mmol, 395 mg) dans 1.3 mL de DMF anhydre est additionnée lentement, suivie par l'iodure de tétrabutylammonium (0.20 éq., 0.16 mmol, 59 mg). Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 16 h (suivi CCM, éluant : cyclohexane/AcOEt, 8/2).

Au terme de la réaction, une solution saturée de NH₄Cl et de l'éther sont ajoutés au mélange réactionnel. Après décantation, la phase organique est lavée avec de l'eau (1x), avec une solution saturée de NaCl (1x), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5), le composé **217a** est obtenu avec un rendement de 97% (328 mg).



$C_{24}H_{30}Cl_2O_2$
 $M = 421.4 \text{ g/mol}$
 Huile incolore
 $R_f = 0.60$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.88 (d, 3H, $^3J_{H_9H_8} = 6.5$, 3H₉); 0.89 (d, 3H, $^3J_{H_{10}H_8} = 6.5$, 3H₁₀); 1.26 (ddd, 1H, $^2J_{H_7H_7'} = 13.6$, $^3J_{H_7H_6} \approx ^3J_{H_7H_8} \approx 6.8$, H₇); 1.53 (ddd, 1H, $^2J_{H_7'H_7} = 13.6$, $^3J_{H_7'H_6} \approx ^3J_{H_7'H_8} \approx 6.7$, H_{7'}); 1.6-1.7 (m, 2H, 2H₅); 1.6-1.8 (m, 1H, H₈); 2.4-2.5 (m, 2H, 2H₃); 3.69 (dddd, 1H, $^3J_{H_4H_3} \approx ^3J_{H_4H_3'} \approx ^3J_{H_4H_5} \approx ^3J_{H_4H_5'} \approx 6.2$, H₄); 3.7-3.8 (m, 1H, H₆); 4.23 (d, 1H, $^2J_{H_{11}H_{11'}} = 11.3$, H₁₁); 4.46 (d, 1H, $^2J_{H_{11}'H_{11}} = 11.3$, H_{11'}); 4.73 (d, 1H, $^2J_{H_{16}H_{16'}} = 10.5$, H₁₆); 4.84 (d, 1H, $^2J_{H_{16}'H_{16}} = 10.5$, H_{16'}); 5.08 (dm, 1H, $^3J_{H_{11}H_2} = 10.1$, H₁); 5.11 (dm, 1H, $^3J_{H_{11}'H_2} = 17.1$, H_{1'}); 5.88 (ddt, 1H, $^3J_{H_2H_1'} = 17.1$, $^3J_{H_2H_1} = 10.1$, $^3J_{H_2H_3} = 7.1$, H₂); 7.12 (dd, 1H, $^3J_{H_{20}H_{19}} = 8.5$, $^3J_{H_{20}H_{19}} = 7.6$, H₂₀); 7.2-7.4 (m, 7H, 2H₁₃, 2H₁₄, H₁₅, 2H₁₉).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 22.9 (C₉); 23.1 (C₁₀); 24.6 (C₈); 38.3 (C₃); 40.5 (C₅); 43.9 (C₇); 65.1 (C₁₆); 70.8 (C₁₁); 74.7 (C₄); 75.1 (C₆); 117.3 (C₁); 127.3 (C₁₅); 127.5 (2C, 2C₁₃); 128.2, 128.3 (4C, 2C₁₄, 2C₁₉); 129.8 (C₂₀); 133.8 (C₁₇); 134.4 (C₂); 136.8 (2C, 2C₁₈); 139.1 (C₁₂).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3067, 3030 (ν_{C-H}); 2954, 2868 (ν_{C-H}); 1945; 1864; 1722; 1640 ($\nu_{C=C}$, alcène); 1582, 1564, 1496 ($\nu_{C=C}$, arom.); 1467; 1454; 1437; 1385; 1365; 1306; 1247; 1198; 1147; 1094, 1065 (ν_{C-O}); 1028; 994, 914 (γ_{C-H} , alcène); 853; 826; 778, 767, 733, 697 (γ_{C-H} , arom.).

(4*R*, 6*R*)-**217a** : $[\alpha]_D^{20} = -54.4$ (c 0.8, $CHCl_3$)

SMHR (CI⁺) : Calculée pour $C_{24}H_{31}Cl_2O_2$ $[M + H]^+$: 421.1701. Trouvée : 421.1696.

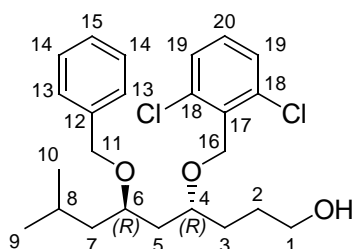
5.5. Hydroboration

4-(2,6-dichlorobenzoyloxy)-6-(benzyloxy)-8-méthylnonan-1-ol **218a**

A une solution d'éther allylique **217a** (1.00 éq., 4.45 mmol, 1.86 g) dans 20 mL de THF

anhydre est additionnée goutte à goutte, sous argon à 0°C, une solution de 9-BBN dans du THF (0.5M, 3.00 éq., 13.4 mmol, 26.7 mL). Le mélange est agité 1 h à 0°C puis 20 h à température ambiante (suivi CCM, éluant : cyclohexane/AcOEt, 8/2).

Après refroidissement du mélange réactionnel à 0°C, de l'éthanol (3.90 mL), une solution saturée d'acétate de sodium (13.4 mL) et une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 30% (4.30 mL) sont ajoutés dans cet ordre. Le mélange est agité 1 h à 0°C, 5 h à température ambiante puis il est dilué avec de l'éther (150 mL), lavé avec de l'eau (2x), avec une solution saturée de NaHCO₃ (1x), avec une solution saturée de NH₄Cl (1x), puis séché sur MgSO₄, filtré et concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 8/2), le composé **218a** est obtenu avec un rendement de 90% (1.76 g).



C₂₄H₃₂Cl₂O₃
M = 439.4 g/mol
Huile incolore
*R*_f = 0.22 (cyclohexane/AcOEt, 7/3)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.90 (d, 6H, ³J_{H₉H₈} = ³J_{H₁₀H₈} = 6.6, 3H₉, 3H₁₀); 1.27 (ddd, 1H, ²J_{H₇H_{7'}} = 13.7, ³J_{H₇H₆} ≈ ³J_{H₇H₈} ≈ 6.7, H₇); 1.5-1.8 (m, 9H, 2H₂, 2H₃, 2H₅, H₇, H₈, OH); 3.6-3.7 (m, 3H, 2H₁, H₄); 3.7-3.8 (m, 1H, H₆); 4.26 (d, 1H, ²J_{H₁₁H_{11'}} = 11.3, H₁₁); 4.49 (d, 1H, ²J_{H_{11'}H₁₁} = 11.3, H_{11'}); 4.73 (d, 1H, ²J_{H₁₆H_{16'}} = 10.4, H₁₆); 4.79 (d, 1H, ²J_{H_{16'}H₁₆} = 10.4, H_{16'}); 7.14 (dd, 1H, ³J_{H₂₀H₁₉} = 8.5, ³J_{H₂₀H₁₉} = 7.6, H₂₀); 7.2-7.4 (m, 7H, 2H₁₃, 2H₁₄, H₁₅, 2H₁₉).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 22.9 (C₉); 23.1 (C₁₀); 24.6 (C₈); 27.9 (C₂); 30.2 (C₃); 40.3 (C₅); 43.8 (C₇); 63.0 (C₁); 65.1 (C₁₆); 70.8 (C₁₁); 74.9 (C₄); 75.6 (C₆); 127.3 (C₁₅); 127.6 (2C, 2C₁₃); 128.2, 128.4 (4C, 2C₁₄, 2C₁₉); 129.8 (C₂₀); 133.7 (C₁₇); 136.8 (2C, 2C₁₈); 138.9 (C₁₂).

IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3404 (ν_{O-H}); 3088, 3064, 3030 (ν_{C-H}); 2951, 2924, 2868 (ν_{C-H}); 1946; 1865; 1806; 1582, 1564, 1496 (ν_{C=C}); 1468; 1454; 1436; 1385; 1365; 1247; 1197; 1171; 1146; 1094, 1059 (ν_{C-O}); 993; 854; 826; 778, 767, 733, 697 (γ_{C-H}).

(4*R*, 6*R*)-**218a** : [α]_D²⁰ = - 47.2 (c 1.0, CHCl₃)

(4*S*, 6*S*)-**218a** : [α]_D²⁰ = + 40.0 (c 1.0, CHCl₃)

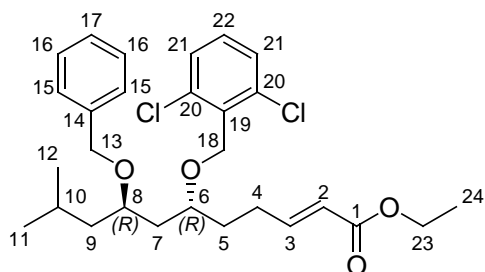
Analyse Elém. (%) : Calculée pour C₂₄H₃₂Cl₂O₃: C, 65.60; H, 7.34. Trouvée : C, 65.54; H, 7.31.

5.6. Procédure générale pour les réactions d'oxydation et de Wittig

A une solution de chlorure d'oxalyle (fraîchement distillé, 2.20 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (15 mL/mmol) est ajouté, sous argon à -78°C, du DMSO (2.80 éq.). Après 30 min d'agitation à -78°C, une solution d'alcool **218a** (1.00 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (4 mL/mmol) est additionnée lentement. Le mélange est agité 10 min à -78°C puis est ajoutée de la triéthylamine (4.90 éq.). Après 15 min à -78°C, la température est remontée à 0°C et l'agitation poursuivie pendant 1 h. L'ylure (1.50 éq.) est ensuite ajouté et le mélange agité à température ambiante (lente remontée de la température) pendant 16 h.

Le milieu réactionnel est dilué avec de l'éther (10 mL/mmol), lavé avec de l'eau (2x), avec une solution saturée de NaCl (1x), séché sur MgSO₄, filtré et concentré. Le résidu est repris avec du cyclohexane, filtré et concentré.

6-(2,6-dichlorobenzoyloxy)-8-(benzyloxy)-10-méthylundéc-2-énoate d'éthyle **219a**



C₂₈H₃₆Cl₂O₄
M = 507.5 g/mol
Huile incolore
R_f = 0.47 (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes : chlorure d'oxalyle (21.4 mmol, 1.83 mL), DMSO (27.2 mmol, 1.93 mL), alcool **218a** (9.70 mmol, 4.27 g), Et₃N (47.2 mmol, 6.54 mL), CH₂Cl₂ (180 mL), (carbéthoxyméthylène)triphénylphosphorane (14.6 mmol, 5.08 g). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5), l'isomère (*E*) majoritaire est isolé avec un rendement de 69% (3.42 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.90 (d, 3H, ³J_{H11H10} = 6.6, 3H₁₁); 0.91 (d, 3H, ³J_{H12H10} = 6.6, 3H₁₂); 1.2-1.4 (m, 1H, H₉); 1.29 (t, 3H, ³J_{H24H23} = 7.1, 3H₂₄); 1.5-1.7 (m, 2H, H₉, H₇); 1.6-1.8 (m, 4H, 2H₅, H₇, H₁₀); 2.2-2.4 (m, 2H, 2H₄); 3.6-3.8 (m, 2H, H₆, H₈); 4.19 (q, 2H, ³J_{H23H24} = 7.1, 2H₂₃); 4.29

(d, 1H, $^2J_{H_{13}H_{13'}} = 11.3$, H₁₃); 4.50 (d, 1H, $^2J_{H_{13'}H_{13}} = 11.3$, H_{13'}); 4.70 (d, 1H, $^2J_{H_{18}H_{18'}} = 10.3$, H₁₈); 4.75 (d, 1H, $^2J_{H_{18'}H_{18}} = 10.3$, H_{18'}); 5.84 (dm, 1H, $^3J_{H_2H_3} = 15.6$, H₂); 6.98 (dt, 1H, $^3J_{H_3H_2} = 15.6$, $^3J_{H_3H_4} = 6.9$, H₃); 7.14 (dd, 1H, $^3J_{H_{22}H_{21}} = 8.5$, $^3J_{H_{22}H_{21}} = 7.5$, H₂₂); 7.2-7.4 (m, 7H, 2H₁₅, 2H₁₆, H₁₇, 2H₂₁).

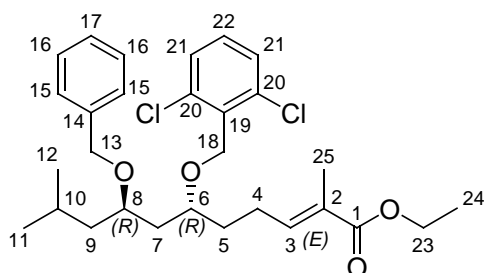
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14.3 (C₂₄); 22.9 (C₁₁); 23.1 (C₁₂); 24.6 (C₁₀); 27.4 (C₄); 32.2 (C₅); 40.4 (C₇); 43.9 (C₉); 60.1 (C₂₃); 65.1 (C₁₈); 70.8 (C₁₃); 74.8 (C₆); 75.1 (C₈); 121.4 (C₂); 127.4 (C₁₇); 127.6 (2C, 2C₁₅); 128.3, 128.4 (4C, 2C₁₆, 2C₂₁); 129.9 (C₂₂); 133.6 (C₁₉); 136.8 (2C, 2C₂₀); 138.9 (C₁₄); 148.9 (C₃); 166.6 (C₁).

IR (ν_{max} , film, cm⁻¹) : 3063, 3030 (ν_{C-H}); 2952, 2928, 2871 (ν_{C-H}); 1949; 1870; 1718 ($\nu_{C=O}$); 1654; 1572, 1442; 1363; 1311; 1268; 1201; 1167; 1095, 1064 (ν_{C-O}); 986; 854; 774, 736, 700 ($\gamma_{C-H, arom.}$).

(6*R*, 8*R*)-**219a** : $[\alpha]_D^{20} = -27.0$ (c 1.0, CHCl₃)

Analyse Elém. (%) : Calculée pour C₂₈H₃₆Cl₂O₄ : C, 66.27; H, 7.15. Trouvée : C, 66.37; H, 7.16.

8-(benzyloxy)-6-(2,6-dichlorobenzyloxy)-2,10-diméthylundéc-2-énoate d'éthyle 220a



C₂₉H₃₈Cl₂O₄
M = 521.5 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.47$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

La procédure générale est utilisée avec les quantités de réactifs suivantes: alcool **218a** (8.00 mmol, 3.52 g), chlorure d'oxalyle (17.6 mmol, 1.51 mL), DMSO (22.4 mmol, 1.59 mL), Et₃N (38.9 mmol, 5.40 mL), CH₂Cl₂ (150 mL), (carbéthoxyéthylidène)triphénylphosphorane (12.0 mmol, 4.35 g). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5), l'isomère (*E*) majoritaire est isolé avec un rendement de 69% (2.86 g).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.90 (d, 3H, $^3J_{H_{11}H_{10}} = 6.6$, 3H₁₁); 0.91 (d, 3H, $^3J_{H_{12}H_{10}} = 6.6$,

$3H_{12}$); 1.2-1.4 (m, 1H, H_9); 1.30 (t, 3H, $^3J_{H_{24}H_{23}} = 7.1$, $3H_{24}$); 1.5-1.7 (m, 2H, H_9 , H_7); 1.6-1.8 (m, 4H, $2H_5$, H_7 , H_{10}); 1.84 (s, 3H, $3H_{25}$); 2.2-2.4 (m, 2H, $2H_4$); 3.6-3.8 (m, 2H, H_6 , H_8); 4.19 (q, 2H, $^3J_{H_{23}H_{24}} = 7.1$, $2H_{23}$); 4.27 (d, 1H, $^2J_{H_{13}H_{13'}} = 11.3$, H_{13}); 4.49 (d, 1H, $^2J_{H_{13'}H_{13}} = 11.3$, $H_{13'}$); 4.72 (d, 1H, $^2J_{H_{18}H_{18'}} = 10.4$, H_{18}); 4.78 (d, 1H, $^2J_{H_{18'}H_{18}} = 10.4$, $H_{18'}$); 6.77 (tm, 1H, $^3J_{H_{3H4}} = 7.4$, H_3); 7.14 (dd, 1H, $^3J_{H_{22}H_{21}} = 8.5$, $^3J_{H_{22}H_{21}} = 7.5$, H_{22}); 7.2-7.4 (m, 7H, $2H_{15}$, $2H_{16}$, H_{17} , $2H_{21}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 12.3 (C_{25}); 14.3 (C_{24}); 22.9 (C_{11}); 23.1 (C_{12}); 24.0 (C_4); 24.6 (C_{10}); 32.7 (C_5); 40.4 (C_7); 43.9 (C_9); 60.3 (C_{23}); 65.1 (C_{18}); 70.8 (C_{13}); 74.8 (C_6); 75.3 (C_8); 121.4 (C_2); 127.3 (C_{17}); 127.6 (2C, $2C_{15}$); 128.2, 128.4 (4C, $2C_{16}$, $2C_{21}$); 129.8 (C_{22}); 133.7 (C_{19}); 136.8 (2C, $2C_{20}$); 138.9 (C_{14}); 141.8 (C_3); 168.1 (C_1).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3088; 3064, 3030 (ν_{C-H}); 2954, 2928, 2869 (ν_{C-H}); 1947; 1865; 1712 ($\nu_{C=O}$); 1650; 1582; 1564, 1496; 1466; 1454; 1437; 1386; 1366; 1273; 1261; 1196; 1135; 1094, 1075 (ν_{C-O}); 1029; 993; 918; 855; 826; 779; 767; 736, 697 ($\gamma_{C-H, arom.}$).

(6*R*, 8*R*)-**220a** : $[\alpha]_D^{20} = -28.9$ (c 1.1, $CHCl_3$)

(6*S*, 8*S*)-**220a** : $[\alpha]_D^{20} = +31.0$ (c 1.1, $CHCl_3$)

Analyse Elém. (%) : Calculée pour $C_{29}H_{38}Cl_2O_4$: C, 66.79; H, 7.34. Trouvée : C, 66.77; H, 7.25.

6. Procédure générale pour les réactions de cyclisation électrophile

Méthode A : A une solution d'ester α,β -insaturé (1.00 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (50 mL/mmol) est additionnée lentement, sous argon à -78°C , une solution d'IBr à 0.5M dans du dichlorométhane (préparée fraîchement en mélangeant des quantités équimolaires de I_2 et de Br_2 dans du dichlorométhane anhydre, 1.40-1.50 éq.). L'agitation est poursuivie à -78°C (suivi CCM, éluant : cyclohexane/AcOEt, 8/2).

Au terme de la réaction, une solution saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ est ajoutée au mélange réactionnel à -78°C puis la température est remontée à température ambiante. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2x). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées.

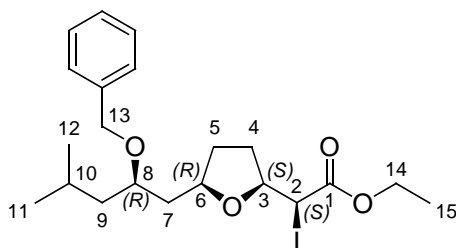
Méthode B : A une solution d'ester α,β -insaturé (1.00 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (50 mL/mmol) est additionnée lentement, sous argon à -78°C , une solution de Br_2 à 0.5M dans du dichlorométhane anhydre (1.20-1.50 éq.). L'agitation est poursuivie à -78°C (suivi CCM, éluant : cyclohexane/AcOEt, 8/2).

Au terme de la réaction, une solution saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ est ajoutée au mélange réactionnel à -78°C puis la température est remontée à température ambiante. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2x). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées.

Méthode C : A une solution d'ester α,β -insaturé (1.00 éq.) dans de l'acétonitrile anhydre (25 mL/mmol) sont additionnés successivement, sous argon à température ambiante, le NaHCO_3 (2.00 éq.) et l'iode (2.00 éq.). L'agitation est poursuivie à température ambiante (suivi CCM, éluant : cyclohexane/AcOEt, 8/2).

Au terme de la réaction, une solution saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ est ajoutée au mélange réactionnel à température ambiante. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2x). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées.

2-{5-[2-(benzyloxy)-4-méthylpentyl]tétrahydrofuran-2-yl}-2-iodoacétate d'éthyle **225a**



$C_{21}H_{31}IO_4$
 $M = 474.4 \text{ g/mol}$
Huile incolore
 $R_f = 0.50$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

On utilise la méthode **A** avec les quantités de réactifs suivantes : ester α,β -insaturé **219a** (0.27 mmol, 135 mg), solution d'IBr (1.40 éq., 0.37 mmol, 740 mL), CH_2Cl_2 (14 mL). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5), le composé **225a** est obtenu avec un rendement de 95% (120 mg).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (d, 3H, $^3J_{H_{11}H_{10}} = 6.6$, 3H₁₁); 0.89 (d, 3H, $^3J_{H_{12}H_{10}} = 6.6$, 3H₁₂); 1.2-1.4 (m, 1H, H₉); 1.28 (t, 3H, $^3J_{H_{15}H_{14}} = 7.1$, 3H₁₅); 1.53 (ddd, 1H, $^2J_{H_9H_9} = 13.6$, $^3J_{H_9H_8} \approx ^3J_{H_9H_{10}} \approx 6.8$, H₉); 1.59 (dddd, 1H, $^2J_{H_5H_5'} = 12.4$, $^3J_{H_5H_4} \approx ^3J_{H_5H_4'} \approx ^3J_{H_5H_6} \approx 8.2$, H₅); 1.6-1.8 (m, 3H, 2H₇, H₁₀); 1.94 (dddd, 1H, $^2J_{H_4H_4'} = 12.9$, $^3J_{H_4H_5} \approx 7.8$, $^3J_{H_4H_3} \approx ^3J_{H_4H_5'} \approx 5.1$, H₄); 1.9-2.1 (m, 1H, H_{5'}); 2.22 (dddd, 1H, $^2J_{H_4'H_4} = 12.9$, $^3J_{H_4'H_3} \approx ^3J_{H_4'H_5} \approx ^3J_{H_4'H_5'} \approx 7.6$, H₄); 3.5-3.7 (m, 1H, H₈); 4.15 (d, 1H, $^3J_{H_2H_3} = 9.2$, H₂); 4.21 (q, 2H, $^3J_{H_{14}H_{15}} = 7.1$, 2H₁₄); 4.1-4.3 (m, 1H, H₆); 4.27 (ddd, 1H, $^3J_{H_3H_2} = 9.2$, $^3J_{H_3H_4'} = 7.3$, $^3J_{H_3H_4} = 5.1$, H₃); 4.51 (s, 2H, 2H₁₃); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom.}).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 13.8 (C₁₅); 22.8 (C₁₁); 23.0 (C₁₂); 24.6 (C₁₀); 26.1 (C₂); 31.1 (C₄); 31.4 (C₅); 42.2 (C₇); 44.3 (C₉); 61.7 (C₁₄); 71.5 (C₁₃); 75.2 (C₈); 78.6 (C₆); 79.7 (C₃); 127.4 (C_{para}); 127.8 (2C, C_{ortho}); 128.3 (2C, C_{méta}); 138.9 (C_{ipso}); 170.0 (C₁).

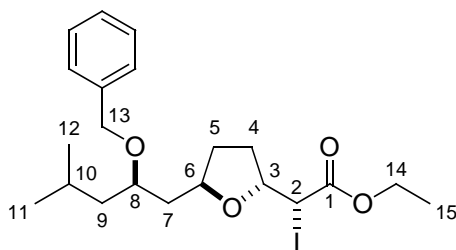
IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3062, 3030 (ν_{C-H}); 2953, 2870 (ν_{C-H}); 1952; 1877; 1736 ($\nu_{C=O}$); 1606; 1459; 1366; 1300; 1260; 1195; 1129; 1088; 1065; 1035; 929; 894; 857; 804; 740, 698 (γ_{C-H}).

(2*S*, 3*S*, 6*R*, 8*R*)-**225a** : $[\alpha]_D^{20} = -69.0$ (c 1.0, $CHCl_3$)

Analyse Elém. (%) : Calculée pour $C_{21}H_{31}IO_4$: C, 53.17; H, 6.59. Trouvée : C, 53.11; H, 6.61.

SMHR (CI+) : Calculée pour $C_{21}H_{32}IO_4$ $[M + H]^+$: 475.1345. Trouvée : 475.1352.

**2-{5-[2-(benzyloxy)-4-méthylpentyl]tétrahydrofuran-2-yl}-2-iodoacétate d'éthyle
230a**

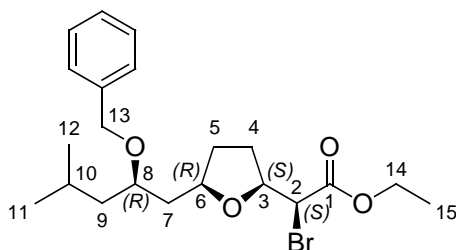


$C_{21}H_{31}IO_4$
 $M = 474.4 \text{ g/mol}$
Huile incolore
 $R_f = 0.50$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

On utilise la méthode **C** avec les quantités de réactifs suivantes : ester α,β -insaturé **229a** (0.18 mmol, 65 mg), $NaHCO_3$ (0.36 mmol, 30 mg), I_2 (0.36 mmol, 91 mg), CH_3CN (4.5 mL). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5), le composé **230a** est obtenu avec un rendement de 74% (63 mg).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.87 (d, 3H, $^3J_{H_{11}H_{10}} = 5.4$, 3H₁₁); 0.88 (d, 3H, $^3J_{H_{12}H_{10}} = 5.4$, 3H₁₂); 1.2-1.3 (m, 1H, H₉); 1.26 (t, 3H, $^3J_{H_{15}H_{14}} = 7.1$, 3H₁₅); 1.4-1.9 (m, 6H, 1H₄, 1H₅, 2H₇, H₉, H₁₀); 1.9-2.1 (m, 1H, H_{5'}); 2.2-2.4 (m, 1H, H_{4'}); 3.5-3.7 (m, 1H, H₈); 4.1-4.3 (m, 4H, H₂, H₆, 2H₁₄); 4.40 (ddd, 1H, $^3J_{H_3H_2} = 9.1$, $^3J_{H_3H_4'} = ^3J_{H_3H_4} = 6.9$, H₃); 4.51 (s, 2H, 2H₁₃); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom.}).

2-{5-[2-(benzyloxy)-4-méthylpentyl]tétrahydrofuran-2-yl}-2-bromoacétate d'éthyle **226a**



$C_{21}H_{31}BrO_4$
 $M = 427.4 \text{ g/mol}$
Huile incolore
 $R_f = 0.50$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

On utilise la méthode **B** avec les quantités de réactifs suivantes : ester α,β -insaturé **219a** (0.10 mmol, 50 mg), solution de Br_2 (1.50 éq., 0.15 mmol, 300 mL), CH_2Cl_2 (5 mL). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5), le composé **226a** est obtenu avec un rendement de 87% (36 mg).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.89 (d, 6H, $^3J_{H_{11}H_{10}} = ^3J_{H_{12}H_{10}} = 6.6$, 3H₁₁, 3H₁₂); 1.26 (ddd, 1H, $^2J_{H_9H_9'} = 13.6$, $^3J_{H_9H_8}$ ou $H_9H_{10} = 7.1$, $^3J_{H_9H_{10}}$ ou $H_9H_8 = 6.3$, H₉); 1.29 (t, 3H, $^3J_{H_{15}H_{14}} = 7.1$, 3H₁₅); 1.53 (ddd, 1H, $^2J_{H_9H_9'} = 13.6$, $^3J_{H_9H_8} \approx ^3J_{H_9H_{10}} \approx 6.7$, H₉); 1.5-1.7 (m, 1H, H₅); 1.6-1.8 (m, 3H, 2H₇, H₁₀); 1.9-2.1 (m, 2H, H₄, H_{5'}); 2.1-2.2 (m, 1H, H_{4'}); 3.5-3.7 (m, 1H, H₈); 4.00 (d, 1H, $^3J_{H_2H_3} = 8.8$, H₂); 4.1-4.3 (m, 1H, H₆); 4.23 (q, 1H, $^3J_{H_{14}H_{15}} = 7.1$, H₁₄); 4.24 (q, 1H, $^3J_{H_{14'}H_{15}} = 7.1$, H_{14'}); 4.37 (ddd, 1H, $^3J_{H_3H_2} = 8.8$, $^3J_{H_3H_4} = 7.3$, $^3J_{H_3H_4'} = 4.6$, H₃); 4.50 (d, 1H, $^2J_{H_{13}H_{13'}} = 11.4$, H₁₃); 4.51 (d, 1H, $^2J_{H_{13'}H_{13}} = 11.4$, H_{13'}); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom.}).

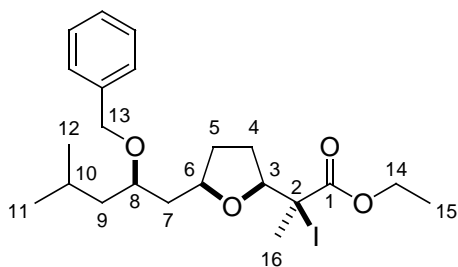
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 13.9 (C₁₅); 22.8 (C₁₁); 22.9 (C₁₂); 24.5 (C₁₀); 29.4 (C₄); 31.3 (C₅); 42.0 (C₇); 44.3 (C₉); 47.9 (C₂); 61.8 (C₁₄); 71.4 (C₁₃); 75.2 (C₈); 78.2 (C₆); 79.0 (C₃); 127.4 (C_{para}); 127.8 (2C, C_{ortho}); 128.2 (2C, C_{méta}); 138.8 (C_{ipso}); 168.5 (C₁).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3088, 3064, 3030 (ν_{C-H}); 2954, 2867 (ν_{C-H}); 1950; 1877; 1747 ($\nu_{C=O}$); 1604; 1586; 1497; 1465; 1454; 1385; 1368; 1305; 1266; 1197; 1145; 1067; 1028; 939; 893; 853; 806; 736, 698 (γ_{C-H}).

(2*S*, 3*S*, 6*R*, 8*R*)-**226a** : $[\alpha]_D^{20} = -49.7$ (c 1.0, $CHCl_3$)

Analyse Elém. (%) : Calculée pour $C_{21}H_{31}BrO_4$: C, 59.02; H, 7.31. Trouvée : C, 59.01; H, 7.23.

2-{5-[2-(benzyloxy)-4-méthylpentyl]tétrahydrofuran-2-yl}-2-iodopropanoate d'éthyle **227a**



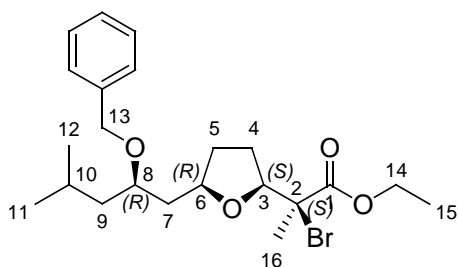
$C_{22}H_{33}IO_4$
M = 488.4 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.50$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

On utilise la méthode **A** avec les quantités de réactifs suivantes : ester α,β -insaturé **220a** (0.50 mmol, 261 mg), solution d'I₂ (1.50 équ., 0.75 mmol, 1.50 mL), CH₂Cl₂ (25 mL). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5), le composé **227a** est obtenu avec un rendement de 49% (120 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (d, 6H, ³J_{H11H10} = ³J_{H12H10} = 6.6, 3H₁₁, 3H₁₂); 1.2-1.3 (m, 1H, H₉); 1.29 (t, 3H, ³J_{H15H14} = 7.1, 3H₁₅); 1.4-1.6 (m, 2H, H₅, H₉); 1.6-1.8 (m, 3H, 2H₇, H₁₀); 1.84 (s, 3H, 3H₁₆); 1.9-2.3 (m, 3H, 2H₄, H₅); 3.5-3.7 (m, 1H, H₈); 4.0-4.2 (m, 1H, H₆); 4.24 (q, 2H, ³J_{H14H15} = 7.1, 2H₁₄); 4.42 (dd, 1H, ³J_{H3H4} = 8.0, ³J_{H3H4'} = 5.7, H₃); 4.51 (s, 2H, 2H₁₃); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom.}).

IR (ν_{max} , film, cm⁻¹) : 3088, 3064, 3030 (ν_{C-H}); 2955, 2869 (ν_{C-H}); 1949; 1873; 1732 ($\nu_{C=O}$); 1604; 1585; 1564; 1497; 1467; 1454; 1385; 1366; 1298; 1259; 1212; 1173; 1088; 1067; 1029; 910; 862; 806; 736, 698 (γ_{C-H}).

2-{5-[2-(benzyloxy)-4-méthylpentyl]tétrahydrofuran-2-yl}-2-bromopropanoate d'éthyle **228a**



$C_{22}H_{33}BrO_4$
M = 441.4 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.50$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

On utilise la méthode **B** avec les quantités de réactifs suivantes : ester α,β -insaturé **220a** (0.09 mmol, 47 mg), solution de Br₂ (1.20 équ., 0.11 mmol, 220 mL), CH₂Cl₂ (4.5 mL). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5), le composé **228a** est obtenu avec un rendement de 96% (38 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (d, 6H, ³J_{H11H10} = ³J_{H12H10} = 6.6, 3H₁₁, 3H₁₂); 1.26 (ddd, 1H, ²J_{H9H9'} = 13.6, ³J_{H9H8} ou ³J_{H9H10} = 7.3, ³J_{H9H10} ou ³J_{H9H8} = 6.2, H₉); 1.29 (t, 3H, ³J_{H15H14} = 7.1, 3H₁₅); 1.4-1.6 (m, 1H, H₅); 1.53 (ddd, 1H, ²J_{H9'H9} = 13.6, ³J_{H9'H8} ou ³J_{H9'H10} = 7.0, ³J_{H9'H10} ou ³J_{H9'H8} = 6.7, H_{9'}); 1.6-1.8 (m, 3H, 2H₇, H₁₀); 1.84 (s, 3H, 3H₁₆); 1.9-2.1 (m, 2H, H₄, H₅); 2.0-2.2 (m, 1H, H₄); 3.5-3.7 (m, 1H, H₈); 4.0-4.2 (m, 1H, H₆); 4.24 (q, 2H, ³J_{H14H15} = 7.1, 2H₁₄); 4.42 (dd, 1H, ³J_{H3H4} = 8.0, ³J_{H3H4'} = 5.6, H₃); 4.51 (s, 2H, 2H₁₃); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom.}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 13.8 (C₁₅); 22.6 (C₁₆); 22.7 (C₁₁); 22.8 (C₁₂); 24.5 (C₁₀); 28.3 (C₄); 31.9 (C₅); 41.0 (C₇); 44.2 (C₉); 61.8 (C₁₄); 61.9 (C₂); 71.3 (C₁₃); 75.1 (C₈); 78.0 (C₆); 81.9 (C₃); 127.3 (C_{para}); 127.7 (2C, C_{ortho}); 128.1 (2C, C_{méta}); 138.8 (C_{ipso}); 170.3 (C₁).

IR (ν_{\max} , film, cm⁻¹) : 3088, 3064, 3030 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2955, 2869 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1949; 1875; 1739 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1604; 1460; 1366; 1263; 1213; 1173; 1070 ($\nu_{\text{C-O}}$); 963; 910; 862; 806; 735, 698 ($\gamma_{\text{C-H, arom.}}$).

(2*S*, 3*S*, 6*R*, 8*R*)-**228a** : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.4$ (c 1.0, CHCl₃)

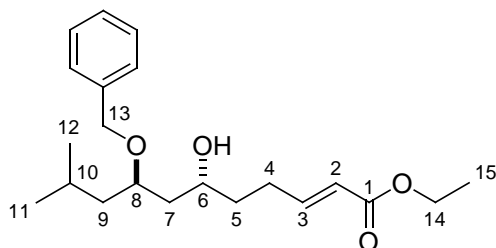
(2*R*, 3*R*, 6*S*, 8*S*)-**228a** : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.3$ (c 1.0, CHCl₃)

Analyse Elém. (%) : Calculée pour C₂₂H₃₃BrO₄ : C, 59.86; H, 7.54. Trouvée : C, 59.88; H, 7.52.

7. Substitution nucléophile

7.1. Réaction avec $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$

Dans un Schlenk préalablement séché est introduit sous argon le CuCN (2.00 éq., 0.46 mmol, 41 mg) et 2 mL de THF anhydre. La suspension est refroidie à -78°C puis une solution de MeLi (fraîchement titrée, 1.60M, 4.00 éq., 0.92 mmol, 575 mL) est additionnée goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 2 min à 0°C puis refroidi une nouvelle fois à -78°C . Une solution de tétrahydrofurane α -iodé **225a** (1.00 éq., 0.23 mmol, 110 mg) dans 1 mL de THF est ajoutée. L'agitation du mélange est poursuivie à -78°C pendant 1 h puis une solution tampon (NH_4OH concentrée/ NH_4Cl saturée, 1/9) est ajoutée au mélange réactionnel à -78°C puis la température est remontée à température ambiante. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2x). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (1x), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. L'alcool γ,δ -insaturé **233a** est obtenu avec un rendement brut de 97% (78 mg).



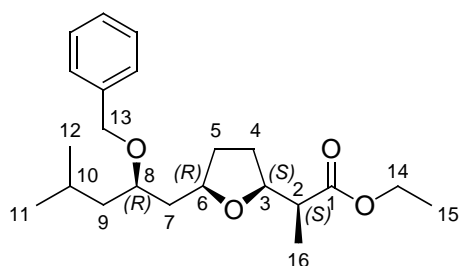
$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$
M = 348.5 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.29$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.90 (d, 6H, $^3J_{\text{H}_{11}\text{H}_{10}} = ^3J_{\text{H}_{12}\text{H}_{10}} = 6.1$, 3H₁₁, 3H₁₂); 1.2-1.4 (m, 1H, H₉); 1.29 (t, 3H, $^3J_{\text{H}_{15}\text{H}_{14}} = 7.1$, 3H₁₅); 1.5-1.9 (m, 6H, 2H₅, 2H₇, H₉, H₁₀); 2.1-2.5 (m, 2H, 2H₄); 3.03 (sl, 1H, OH); 3.7-4.0 (m, 2H, H₆, H₈); 4.19 (q, 2H, $^3J_{\text{H}_{14}\text{H}_{15}} = 7.1$, 2H₁₄); 4.54 (s, 2H, 2H₁₃); 5.83 (dm, 1H, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 15.6$, H₂); 6.98 (dt, 1H, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 15.6$, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4} = 6.9$, H₃); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom.}).

8. Réduction radicalaire

Anti-2-{5-[2-(benzyloxy)-4-méthylpentyl]tétrahydrofuran-2-yl}propanoate d'éthyle **242a**

A une solution dégazée de tétrahydrofurane α -bromé **228a** (1.00 éq., 1.52 mmol, 673 mg) et d'AIBN (0.02 éq., 0.03 mmol, 5 mg) dans 15 mL de toluène anhydre est additionné, sous argon à -78°C , l'hydrure de tributylétain (2.00 éq., 3.04 mmol, 819 mL). L'agitation du mélange est poursuivie à -78°C sous irradiation UV pendant 1 h. La solution est ensuite concentrée, le résidu est repris avec du cyclohexane (15 mL) puis une solution de TBAF dans du THF (1M, 2.50 éq., 3.80 mmol, 3.80 mL) est ajoutée à température ambiante. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 min puis filtré sur celite et concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5), le diastéréoisomère majoritaire *anti*-**242a** est isolé avec un rendement de 82% (450 mg).



$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$

$M = 362.5 \text{ g/mol}$

Huile incolore

$R_f = 0.46$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2) (*anti*-**242a**)

$R_f = 0.50$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2) (*syn*-**242a**)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.88 (d, 3H, $^3J_{\text{H}_{11}\text{H}_{10}} = 6.5$, 3H₁₁); 0.90 (d, 3H, $^3J_{\text{H}_{12}\text{H}_{10}} = 6.5$, 3H₁₂); 1.11 (d, 3H, $^3J_{\text{H}_{16}\text{H}_2} = 7.0$, 3H₁₆); 1.26 (t, 3H, $^3J_{\text{H}_{15}\text{H}_{14}} = 7.1$, 3H₁₅); 1.27 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H}_9\text{H}_9'} = 13.6$, $^3J_{\text{H}_9\text{H}_8}$ ou $\text{H}_9\text{H}_{10} = 7.5$, $^3J_{\text{H}_9\text{H}_{10}}$ ou $\text{H}_9\text{H}_8 = 5.9$, H₉); 1.4-1.8 (m, 6H, H₄, H₅, 2H₇, H_{9'}, H₁₀); 1.9-2.1 (m, 2H, H_{4'}, H_{5'}); 2.50 (dq, 1H, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 8.2$, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_{16}} = 7.0$, H₂); 3.5-3.7 (m, 1H, H₈); 4.0-4.1 (m, 2H, H₃, H₆); 4.15 (q, 1H, $^3J_{\text{H}_{14}\text{H}_{15}} = 7.1$, H₁₄); 4.15 (q, 1H, $^3J_{\text{H}_{14}\text{H}_{15}} = 7.1$, H_{14'}); 4.51 (d, 1H, $^2J_{\text{H}_{13}\text{H}_{13'}} = 11.3$, H₁₃); 4.53 (d, 1H, $^2J_{\text{H}_{13}\text{H}_{13'}} = 11.3$, H_{13'}); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom.}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 13.3 (C₁₆); 14.2 (C₁₅); 22.7 (C₁₁); 23.0 (C₁₂); 24.6 (C₁₀); 28.6 (C₄); 31.5 (C₅); 41.8 (C₇); 44.5 (C₉); 45.6 (C₂); 60.2 (C₁₄); 71.6 (C₁₃); 75.4 (C₈); 76.5 (C₆); 80.3 (C₃); 127.3 (C_{para}); 127.8 (2C, C_{ortho}); 128.2 (2C, C_{méta}); 139.0 (C_{ipso}); 174.9 (C₁).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3088, 3064, 3030 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2954, 2870 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1948; 1876; 1732 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1604;

1497; 1455; 1368; 1332; 1300; 1259; 1188; 1157; 1067 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1029; 952; 905; 862; 806; 736, 698
($\gamma_{\text{C-H, arom.}}$).

(2*S*, 3*S*, 6*R*, 8*R*)-**242a** : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.30$ (c 1.0, CHCl₃)

(2*R*, 3*R*, 6*S*, 8*S*)-**242a** : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.5$ (c 1.0, CHCl₃)

Analyse Elém. (%) : Calculée pour C₂₂H₃₄O₄ : C, 72.89; H, 9.45. Trouvée : C, 72.68; H, 9.43.

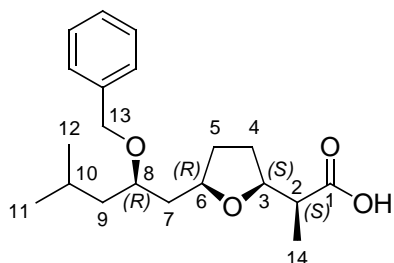
9. Aménagements fonctionnels

9.1. Hydrolyse de l'ester d'éthyle

Acide 2-{5-[2-(benzyloxy)-4-méthylpentyl]tétrahydrofuran-2-yl} propanoïque **245a**

A une solution d'ester d'éthyle **242a** (1.00 éq., 0.80 mmol, 290 mg) dans 24 mL de méthanol est additionnée, à 0°C, une solution aqueuse de KOH (1M, 30.0 éq., 24.0 mmol, 24.0 mL). L'agitation du mélange est poursuivie pendant 16 h (lente remontée de la température).

Après refroidissement du mélange réactionnel à 0°C, de l'éther (25 mL) et une solution saturée de NaCl (10 mL) sont ajoutés puis le mélange est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique (2M, ≈ 30 mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2x). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 8/2 + AcOH, 1%), l'acide **245a** est isolé avec un rendement de 90% (240 mg).



C₂₀H₃₀O₄
M = 334.4 g/mol
Huile incolore
R_f = 0.19 (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (d, 3H, ³J_{H₁₁H₁₀} = 6.6, 3H₁₁); 0.89 (d, 3H, ³J_{H₁₂H₁₀} = 6.6, 3H₁₂); 1.16 (d, 3H, ³J_{H₁₄H₂} = 7.1, 3H₁₄); 1.28 (ddd, 1H, ²J_{H₉H_{9'}} = 13.6, ³J_{H₉H₈ ou H₉H₁₀} = 7.3, ³J_{H₉H₁₀ ou H₉H₈} = 6.6, H₉); 1.5-1.8 (m, 5H, H₄, H₅, 2H₇, H₁₀); 1.55 (ddd, 1H, ²J_{H₉H_{9'}} = 13.6, ³J_{H₉H₈} ≈ ³J_{H₉H₁₀} ≈ 6.8, H_{9'}); 1.9-2.1 (m, 2H, H₄, H₅); 2.52 (dq, 1H, ³J_{H₂H₃} = 8.1, ³J_{H₂H₁₄} = 7.1, H₂); 3.5-3.7 (m, 1H, H₈); 3.9-4.1 (m, 1H, H₃); 4.0-4.2 (m, 1H, H₆); 4.51 (d, 1H, ²J_{H₁₃H_{13'}} = 11.4, H₁₃); 4.54 (d, 1H, ²J_{H₁₃'H₁₃} = 11.4, H_{13'}); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom.}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 13.1 (C₁₄); 22.8 (C₁₁); 22.9 (C₁₂); 24.5 (C₁₀); 28.8 (C₄); 31.4 (C₅); 41.6 (C₇); 44.2 (C₉); 45.2 (C₂); 71.3 (C₁₃); 75.2 (C₈); 76.9 (C₆); 79.9 (C₃); 127.4 (C_{para}); 127.9 (2C, C_{ortho}); 128.2 (2C, C_{méta}); 138.8 (C_{ipso}); 179.7 (C₁).

IR (ν_{\max} , film, cm^{-1}) : 3700-2200 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3088, 3064, 3030 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2957 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1949; 1866; 1806; 1716 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1605; 1587; 1497; 1464; 1420; 1384; 1366; 1328; 1290; 1227; 1170; 1144; 1070 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1028; 951; 898; 849; 736, 698 ($\gamma_{\text{C-H, arom.}}$).

(2*S*, 3*S*, 6*R*, 8*R*)-**245a** : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.1$ (c 1.0, CHCl_3)

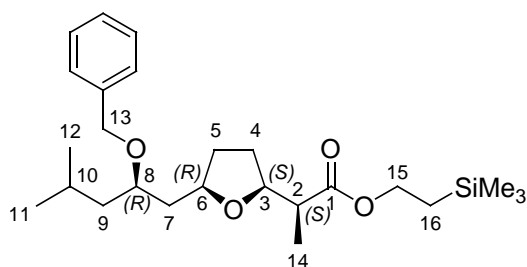
(2*R*, 3*R*, 6*S*, 8*S*)-**245a** : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.0$ (c 1.0, CHCl_3)

Analyse Elém. (%) : Calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$: C, 71.82; H, 9.04. Trouvée : C, 71.71; H, 9.01.

9.2. Synthèse de l'ester silylé

2-{5-[2-(benzyloxy)-4-méthylpentyl]tétrahydrofuran-2-yl}propanoate de 2-(triméthylsilyl)éthyle **246a**

A une solution d'acide **245a** (0.77 mmol, 257 mg), de DMAP (0.10 éq., 0.08 mmol, 9 mg) et de 2-(triméthylsilyl)éthanol (1.10 éq., 0.85 mmol, 122 mL) dans 4 mL de dichlorométhane anhydre est ajoutée lentement, à 0°C sous argon, la diisopropylcarbodiimide (1.10 éq., 0.85 mmol, 132 mL). Le mélange est agité pendant 16 h (lente remontée de la température) puis concentré. Le résidu est repris avec de l'éther, filtré et concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5), le composé **246a** est obtenu avec un rendement de 72% (241 mg).



$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$
 $M = 434.7$ g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.49$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.0-0.1 (m, 9H, Me_3Si); 0.88 (d, 3H, $^3J_{\text{H}1\text{H}10} = 6.5$, 3H₁₁); 0.90 (d, 3H, $^3J_{\text{H}12\text{H}10} = 6.5$, 3H₁₂); 0.9-1.1 (m, 2H, 2H₁₆); 1.11 (d, 3H, $^3J_{\text{H}14\text{H}2} = 7.0$, 3H₁₄); 1.27 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H}9\text{H}9'} = 13.6$, $^3J_{\text{H}9\text{H}8}$ ou $\text{H}9\text{H}10 = 7.5$, $^3J_{\text{H}9\text{H}10}$ ou $\text{H}9\text{H}8 = 5.8$, H₉); 1.4-1.8 (m, 5H, H₄, H₅, 2H₇, H₁₀); 1.53 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H}9'\text{H}9} = 13.6$, $^3J_{\text{H}9'\text{H}8} \approx ^3J_{\text{H}9'\text{H}10} \approx 6.8$, H_{9'}); 1.9-2.1 (m, 2H, H_{4'}, H_{5'}); 2.50 (dq, 1H,

$^3J_{H_2H_3} = 8.2$, $^3J_{H_2H_{14}} = 7.0$, H_2); 3.6-3.7 (m, 1H, H_8); 3.9-4.1 (m, 2H, H_3 , H_6); 4.1-4.2 (m, 2H, $2H_{15}$); 4.50 (d, 1H, $^2J_{H_{13}H_{13'}} = 11.2$, H_{13}); 4.54 (d, 1H, $^2J_{H_{13'}H_{13}} = 11.2$, $H_{13'}$); 7.2-7.4 (m, 5H, $5H_{\text{arom.}}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : -1.6 (3C, Me_3Si); 13.3 (C_{14}); 17.3 (C_{16}); 22.8 (C_{11}); 23.1 (C_{12}); 24.6 (C_{10}); 28.5 (C_4); 31.5 (C_5); 41.8 (C_7); 44.5 (C_9); 45.7 (C_2); 62.4 (C_{15}); 71.6 (C_{13}); 75.4 (C_8); 76.5 (C_6); 80.2 (C_3); 127.3 (C_{para}); 127.8 (2C, C_{ortho}); 128.2 (2C, $C_{\text{méta}}$); 139.0 (C_{ipso}); 175.0 (C_1).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3089, 3064, 3030 (ν_{C-H}); 2954, 2869 (ν_{C-H}); 1945; 1865; 1735 ($\nu_{C=O}$); 1606; 1497; 1455; 1384; 1365; 1332; 1250; 1163; 1068 (ν_{C-O}); 1029; 938; 859; 838; 735, 697 ($\gamma_{C-H, \text{arom.}}$).

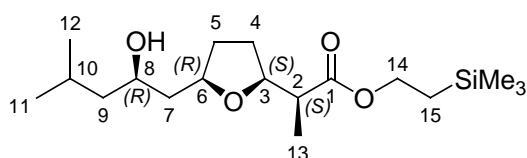
(2*S*, 3*S*, 6*R*, 8*R*)-**246a** : $[\alpha]_D^{20} = -6.0$ (c 1.0, $CHCl_3$)

Analyse Elém. (%) : Calculée pour $C_{25}H_{42}O_4Si$: C, 69.08; H, 9.74. Trouvée : C, 68.81; H, 9.53.

9.3. Réaction d'hydrogénolyse

2-[5-(2-hydroxy-4-méthylpentyl)tétrahydrofuran-2-yl]propanoate de 2-(triméthylsilyl)éthyle **247a**

A une solution d'éther benzylique **246a** (0.52 mmol, 228 mg) dans 6 mL de méthanol est additionné, à température ambiante sous argon, le palladium sur charbon à 10% (110 mg). Le mélange est agité à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène pendant 16 h puis filtré sur celite et concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 8/2), le composé **247a** est obtenu avec un rendement de 95% (171 mg).



$C_{18}H_{36}O_4Si$
 $M = 344.6$ g/mol
 Huile incolore
 $R_f = 0.21$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.0-0.1 (m, 9H, Me_3Si); 0.89 (d, 3H, $^3J_{H_{11}H_{10}} = 6.6$, $3H_{11}$); 0.89 (d, 3H, $^3J_{H_{12}H_{10}} = 6.6$, $3H_{12}$); 0.9-1.1 (m, 2H, $2H_{15}$); 1.10 (d, 3H, $^3J_{H_{13}H_2} = 7.0$, $3H_{13}$); 1.18 (ddd, 1H, $^2J_{H_9H_9'} = 13.6$, $^3J_{H_9H_8}$ ou $H_9H_{10} = 8.3$, $^3J_{H_9H_{10}}$ ou $H_9H_8 = 4.7$, H_9); 1.45 (ddd, 1H, $^2J_{H_9'H_9} = 13.6$,

$^3J_{H^9H^8}$ ou H^9H^{10} = 8.7, $^3J_{H^9H^{10}}$ ou H^9H^8 = 5.8, H_9); 1.5-1.8 (m, 5H, H_4 , H_5 , $2H_7$, H_{10}); 1.9-2.1 (m, 2H, H_4 , H_5); 2.49 (dq, 1H, $^3J_{H_2H_3}$ = 8.2, $^3J_{H_2H_{13}}$ = 7.0, H_2); 2.74 (sl, 1H, OH); 3.8-4.0 (m, 1H, H_8); 3.9-4.1 (m, 1H, H_3); 4.1-4.2 (m, 3H, H_6 , $2H_{14}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : -1.6 (3C, Me_3Si); 13.3 (C_{13}); 17.2 (C_{15}); 22.2 (C_{11}); 23.2 (C_{12}); 24.5 (C_{10}); 28.6 (C_4); 30.7 (C_5); 41.7 (C_7); 45.3 (C_2); 46.3 (C_9); 62.6 (C_{14}); 66.9 (C_8); 77.1 (C_6); 80.9 (C_3); 174.8 (C_1).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3443 (ν_{O-H}); 2957, 2870 (ν_{C-H}); 1732 ($\nu_{C=O}$); 1464; 1413; 1384; 1367; 1334; 1251; 1216; 1164; 1116; 1066 (ν_{C-O}); 938; 858; 838; 762; 694.

(2*S*, 3*S*, 6*R*, 8*R*)-**247a** : $[\alpha]_D^{20} = +20.0$ (c 1.0, $CHCl_3$)

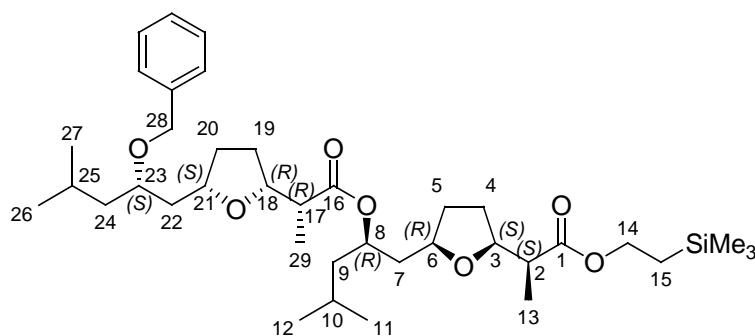
Analyse Elém. (%) : Calculée pour $C_{18}H_{36}O_4Si$: C, 62.74; H, 10.53. Trouvée : C, 62.44; H, 10.44.

10. Synthèse du macrotétrolide

10.1. Estérification dans les conditions de Steglich

Dimère 248a

A une solution d'acide **245a** (1.00 éq., 0.42 mmol, 139 mg), de DMAP (0.25 éq., 0.10 mmol, 13 mg) et d'alcool **247a** (1.00 éq., 0.42 mmol, 143 mg) dans 2 mL de dichlorométhane anhydre est additionnée lentement, à -10°C sous argon, une solution de DCC (1.05 éq., 0.44 mmol, 90 mg) dans 0.4 mL de dichlorométhane anhydre. Le mélange est agité pendant 16 h (lente remontée de la température) puis concentré. Le résidu est repris avec de l'éther, filtré et concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5), le composé **248a** est obtenu avec un rendement de 72% (196 mg).



$$M = 661.0 \text{ g/mol}$$

Huile incolore

$$R_f = 0.48 \text{ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)}$$

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.0-0.1 (m, 9H, Me₃Si); 0.87, 0.89, 0.90 (3d, respectivement 3H, 6H, 3H, ³J = 6.6, 3H₁₁, 3H₁₂, 3H₂₆, 3H₂₇); 0.9-1.1 (m, 2H, 2H₁₅); 1.07, 1.09 (2d, 6H, ³J_{H₁₃H₂} = ³J_{H₂₉H₁₇} = 7.1, 3H₁₃, 3H₂₉); 1.27 (ddd, 1H, ²J = 13.5, ³J = 7.4, ³J = 5.9, H₉ ou H₂₄); 1.37 (ddd, 1H, ²J = 13.5, ³J = 8.3, ³J = 4.6, H₂₄ ou H₉); 1.4-1.9 (m, 12H, H₄, H₅, 2H₇, H₉, H₁₀, H₁₉, H₂₀, 2H₂₂, H₂₄, H₂₅); 1.8-2.1 (m, 4H, H₄, H₅, H₁₉, H₂₀); 2.47 (dq, 1H, ³J_{H₂H₃} ou ³J_{H₁₇H₁₈} = 7.9, ³J_{H₂H₁₃} ou ³J_{H₁₇H₂₉} = 7.1, H₂ ou H₁₇); 2.50 (dq, 1H, ³J_{H₁₇H₁₈} ou ³J_{H₂H₃} = 7.8, ³J_{H₁₇H₂₉} ou ³J_{H₂H₁₃} = 7.1, H₁₇ ou H₂); 3.5-3.7 (m, 1H, H₂₃); 3.8-3.9 (m, 1H, H₆); 3.9-4.1 (m, 3H, H₃, H₁₈, H₂₁); 4.1-4.2 (m, 2H, 2H₁₄); 4.51 (s, 2H, 2H₂₈); 4.9-5.1 (m, 1H, H₈); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom.}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : -1.5 (3C, Me_3Si); 13.1 (2C, C_{13} , C_{29}); 17.3 (C_{15}); 22.2, 22.8, 23.1 (respectivement 1C, 1C, 2C, C_{11} , C_{12} , C_{26} , C_{27}); 24.5, 24.6 (C_{10} , C_{25}); 28.3 (2C, C_4 , C_{19}); 31.4, 31.6 (C_5 , C_{20}); 41.3, 41.7 (C_7 , C_{22}); 43.8, 44.4 (C_9 , C_{24}); 45.3, 45.6 (C_2 , C_{17}); 62.5 (C_{14}); 71.1 (C_8); 71.5 (C_{28}); 75.4 (C_{23}); 76.4, 76.7 (C_6 , C_{21}); 80.0, 80.1 (C_3 , C_{18}); 127.3 (C_{para}); 127.8 (2C, C_{ortho}); 128.2 (2C, $\text{C}_{\text{méta}}$); 139.0 (C_{ipso}); 174.3, 174.9 (C_1 , C_{16}).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3087, 3063, 3030 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2956, 2872 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1946; 1866; 1737 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1606; 1496; 1462; 1382; 1366; 1333; 1252; 1188; 1165; 1065 ($\nu_{\text{C-O}}$); 943; 901; 859; 838; 738, 697 ($\gamma_{\text{C-H}}$).

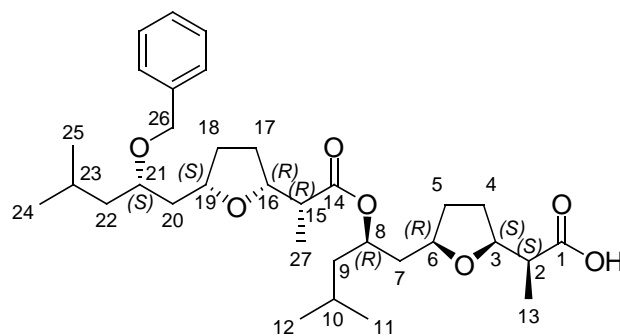
248a : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.3$ (c 0.8, CHCl_3)

Analyse Elém. (%) : Calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{O}_7\text{Si}$: C, 69.05; H, 9.76. Trouvée : C, 69.36; H, 9.99.

10.2. Déprotection de l'ester silylé

Dimère 249a

A une solution de dimère **248a** (1.00 éq., 0.21 mmol, 139 mg) dans 1 mL de THF anhydre est ajoutée, à 0°C sous argon, une solution de TBAF dans du THF (1M, 3.00 éq., 0.63 mmol, 630 mL). Le mélange est agité à 0°C pendant 2 h, à température ambiante pendant 16 h puis dilué avec de l'éther (5 mL) et une solution saturée de NaCl (5 mL). Après décantation, la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 8/2 + AcOH, 1%), le composé **249a** est obtenu avec un rendement de 90% (106 mg).



M = 560.8 g/mol

Huile incolore

$R_f = 0.17$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.88, 0.89, 0.90, 0.90 (4d, 12H, $^3\text{J} = 6.6$, 3H₁₁, 3H₁₂, 3H₂₄, 3H₂₅); 1.10, 1.12 (2d, 6H, $^3\text{J} = 7.1$, 3H₁₃, 3H₂₇); 1.26 (ddd, 1H, $^2\text{J} = 13.6$, $^3\text{J} = 7.5$, $^3\text{J} = 5.9$, H₉ ou H₂₂); 1.35 (ddd, 1H, $^2\text{J} = 13.8$, $^3\text{J} = 8.3$, $^3\text{J} = 4.8$, H₂₂ ou H₉); 1.4-1.9 (m, 12H, H₄, H₅, 2H₇, H₉, H₁₀, H₁₇, H₁₈, 2H₂₀, H₂₂, H₂₃); 1.9-2.1 (m, 4H, H₄, H₅, H₁₇, H₁₈); 2.47 (dq, 1H, $^3\text{J} = 8.3$, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_{13}}$ ou $\text{H}_{15}\text{H}_{27} = 7.1$, H₂ ou H₁₅); 2.51 (dq, 1H, $^3\text{J} = 8.2$, $^3\text{J}_{\text{H}_{15}\text{H}_{27}}$ ou $\text{H}_2\text{H}_{13} = 7.1$, H₁₅ ou H₂); 3.5-3.7 (m, 1H, H₂₁); 3.9-4.1 (m, 4H, H₃, H₆, H₁₆, H₁₉); 4.51 (s, 2H, 2H₂₆); 5.0-5.1 (m, 1H, H₈); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom.}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 13.0, 13.2 (C₁₃, C₂₇); 22.1, 22.8, 23.0, 23.0 (C₁₁, C₁₂, C₂₄, C₂₅); 24.5, 24.5 (C₁₀, C₂₃); 28.3, 28.6 (C₄, C₁₇); 31.2, 31.5 (C₅, C₁₈); 41.2, 41.6 (C₇, C₂₀); 43.6, 44.3 (C₉, C₂₂); 44.9, 45.6 (C₂, C₁₅); 70.8 (C₈); 71.4 (C₂₆); 75.4 (C₂₁); 76.5, 76.9 (C₆, C₁₉); 79.9, 80.0 (C₃, C₁₆); 127.3 (C_{para}); 127.7 (2C, C_{ortho}); 128.2 (2C, C_{méta}); 138.8 (C_{ipso}); 174.4 (C₁₄); 179.1 (C₁).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3700-2200 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3089, 3064, 3030 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2953, 2870 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1949; 1873; 1732 ($\nu_{\text{C=O}}$, ester); 1714 ($\nu_{\text{C=O}}$, acide); 1497; 1463; 1456; 1418; 1384; 1367; 1260; 1192; 1169; 1142; 1068 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1029; 950; 902; 849; 736, 698 ($\gamma_{\text{C-H}}$).

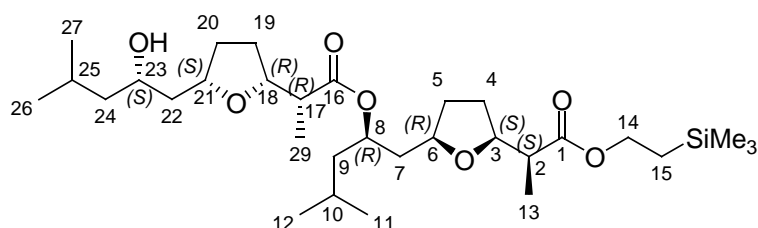
249a : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.6$ (c 1.0, CHCl_3)

Analyse Elém. (%) : Calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_7$: C, 70.68; H, 9.35. Trouvée : C, 70.66; H, 9.32.

10.3. Réaction d'hydrogénolyse

Dimère 250a

A une solution de dimère **248a** (0.19 mmol, 123 mg) dans 2 mL de méthanol est additionné, à température ambiante sous argon, le palladium sur charbon à 10% (40 mg). Le mélange est agité à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène pendant 4 h puis filtré sur celite et concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 7/3), le composé **250a** est obtenu avec un rendement quantitatif (108 mg).



$$M = 570.9 \text{ g/mol}$$

Huile incolore

$$R_f = 0.20 \text{ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)}$$

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.0-0.1 (m, 9H, Me₃Si); 0.86, 0.88, 0.89 (3d, respectivement 3H, 3H, 6H, ³J = 6.6, 3H₁₁, 3H₁₂, 3H₂₆, 3H₂₇); 0.9-1.1 (m, 2H, 2H₁₅); 1.07, 1.08 (2d, 6H, ³J_{H₁₃H₂} = ³J_{H₂₉H₁₇} = 7.0, 3H₁₃, 3H₂₉); 1.17 (ddd, 1H, ²J = 13.2, ³J = 8.2, ³J = 4.9, H₉ ou H₂₄); 1.34 (ddd, 1H, ²J = 13.4, ³J = 8.3, ³J = 4.5, H₂₄ ou H₉); 1.4-1.8 (m, 12H, H₄, H₅, 2H₇, H₉, H₁₀, H₁₉, H₂₀, 2H₂₂, H₂₄, H₂₅); 1.8-2.0 (m, 4H, H₄, H₅, H₁₉, H₂₀); 2.47 (dq, 1H, ³J_{H₂H₃} ou H₁₇H₁₈ = 8.0, ³J_{H₂H₁₃} ou H₁₇H₂₉ = 7.0, H₂ ou H₁₇); 2.49 (dq, 1H, ³J_{H₁₇H₁₈} ou H₂H₃ = 8.0, ³J_{H₁₇H₂₉} ou H₂H₁₃ = 7.0, H₁₇ ou H₂); 2.72 (sl, 1H, OH); 3.8-3.9 (m, 2H, H₆, H₂₃); 3.9-4.1 (m, 2H, H₃, H₁₈); 4.0-4.2 (m, 3H, 2H₁₄, H₂₁); 4.9-5.1 (m, 1H, H₈).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : -1.5 (3C, Me₃Si); 13.1, 13.2 (C₁₃, C₂₉); 17.2 (C₁₅); 22.1, 22.3, 23.1, 23.2 (C₁₁, C₁₂, C₂₆, C₂₇); 24.5, 24.5 (C₁₀, C₂₅); 28.2, 28.5 (C₄, C₁₉); 30.7, 31.4 (C₅, C₂₀); 41.3, 41.6 (C₇, C₂₂); 43.8 (C₉); 45.3, 45.4 (C₂, C₁₇); 46.4 (C₂₄); 62.4 (C₁₄); 66.9 (C₂₃); 71.3 (C₈); 76.5, 77.0 (C₆, C₂₁); 80.1, 80.7 (C₃, C₁₈); 174.2, 174.9 (C₁, C₁₆).

IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3520 (ν_{O-H}); 2956, 2870 (ν_{C-H}); 1732 (ν_{C=O}); 1464; 1384; 1368; 1336; 1251; 1189; 1167; 1062 (ν_{C-O}); 946; 901; 860; 838; 762; 694.

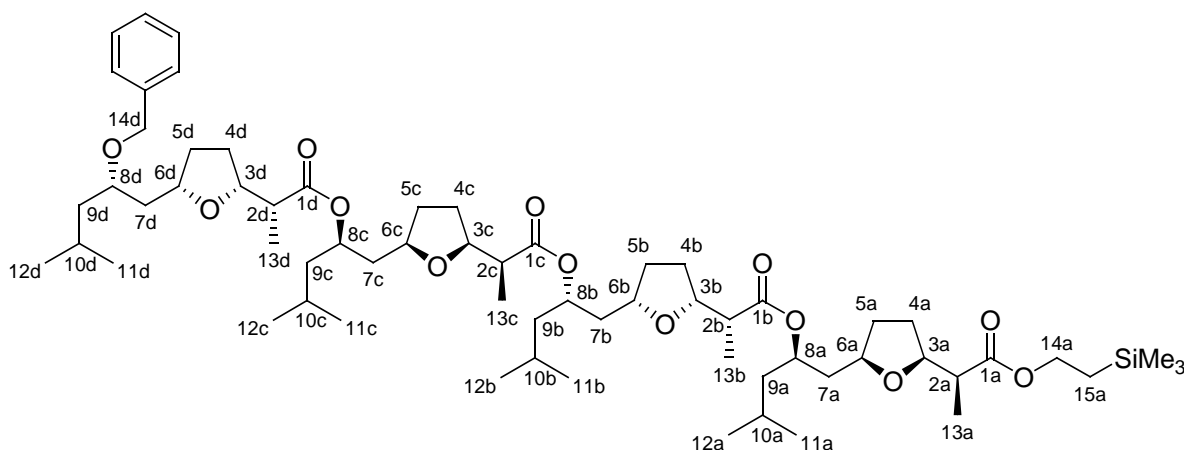
250a : $[\alpha]_D^{20} \approx +0.4$ (c 1.0, CHCl_3); idem avec c = 2.0

Analyse Elém. (%) : Calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{58}\text{O}_7\text{Si}$: C, 65.22; H, 10.24. Trouvée : C, 65.41; H, 10.41.

10.4. Estérification dans les conditions de Yamaguchi

Tétramère **251a**

A une solution d'acide **249a** (1.00 éq., 0.20 mmol, 116 mg) et de triéthylamine (2.30 éq., 0.46 mmol, 64 mL) dans 2.4 mL de THF anhydre est additionné, à température ambiante sous argon, le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle (1.70 éq., 0.34 mmol, 53 mL). Le mélange est agité 2 h à température ambiante puis filtré sur fritté sous argon. Le filtrat est concentré sous pression réduite, le résidu est repris avec 7 mL de dichlorométhane anhydre et la DMAP est ajoutée (3.00 éq., 0.60 mmol, 73 mg), à température ambiante sous argon. Une solution d'alcool **250a** (0.80 éq., 0.16 mmol, 92 mg) dans 2 mL de dichlorométhane anhydre est additionnée lentement et le mélange est agité à température ambiante pendant 16 h. Le milieu réactionnel est dilué avec une solution saturée de NH_4Cl . Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2x). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9/1 puis $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98/2), le composé **251a** est obtenu avec un rendement de 90% (161 mg).



$\text{C}_{64}\text{H}_{108}\text{O}_{13}\text{Si}$
M = 1113.6 g/mol
Huile incolore
 $R_f = 0.41$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.0-0.1 (m, 9H, Me₃Si); 0.87, 0.89, 0.90 (3d, 24H, respectivement 9H, 9H, 6H, ³J_{H11H10} = ³J_{H12H10} = 6.6, [3H₁₁, 3H₁₂]_{a,b,c,d}); 0.9-1.1 (m, 2H, 2H_{15a}); 1.05, 1.06, 1.08, 1.09 (4d, 12H, ³J_{H13H2} = 7.1, [3H₁₃]_{a,b,c,d}); 1.1-1.4 (m, 4H, [H₉]_{a,b,c,d}); 1.4-2.0 (m, 32H, [2H₄, 2H₅, 2H₇, H₉, H₁₀]_{a,b,c,d}); 2.4-2.6 (m, 4H, [H₂]_{a,b,c,d}); 3.5-3.7 (m, 1H, H_{8d}); 3.7-3.9 (m, 3H, [H₆]_{a,b,c}); 3.9-4.1 (m, 5H, [H₃]_{a,b,c,d}, H_{6d}); 4.1-4.2 (m, 2H, 2H_{14a}); 4.50 (s, 2H, 2H_{14d}); 4.9-5.1 (m, 3H, [H₈]_{a,b,c}); 7.2-7.4 (m, 5H, 5H_{arom.}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : -1.6 (3C, Me₃Si); 12.7, 12.8, 13.0 (4C, respectivement 1C, 1C, 2C, [C₁₃]_{a,b,c,d}); 17.1 (C_{15a}); 22.1, 22.2, 22.2, 22.8, 23.0, 23.0, 23.0, 23.0 ([C₁₁, C₁₂]_{a,b,c,d}); 24.4, 24.5 (4C, respectivement 3C, 1C, [C₁₀]_{a,b,c,d}); 27.9, 28.0, 28.2 (4C, respectivement 1C, 1C, 2C, [C₄]_{a,b,c,d}); 31.3, 31.4, 31.5 (4C, respectivement 1C, 2C, 1C, [C₅]_{a,b,c,d}); 41.1, 41.1, 41.2, 41.6 ([C₇]_{a,b,c,d}); 43.7, 44.3 (4C, respectivement 3C, 1C, [C₉]_{a,b,c,d}); 45.1, 45.1, 45.3, 45.6 ([C₂]_{a,b,c,d}); 62.3 (C_{14a}); 70.8, 70.9, 71.0 ([C₈]_{a,b,c}); 71.4 (C_{14d}); 75.3 (C_{8d}); 76.3, 76.5, 76.5, 76.6 ([C₆]_{a,b,c,d}); 79.6, 79.7, 79.8, 80.0 ([C₃]_{a,b,c,d}); 127.2 (C_{para}); 127.6 (2C, C_{ortho}); 128.1 (2C, C_{méta}); 138.8 (C_{ipso}); 174.0, 174.1, 174.1, 174.8 ([C₁]_{a,b,c,d}).

IR (ν_{max}, film, cm⁻¹) : 3088, 3064, 3030 (ν_{C-H}); 2955, 2871 (ν_{C-H}); 1946; 1864; 1732 (ν_{C=O}); 1497; 1463; 1378; 1368; 1337; 1251; 1189; 1167; 1062 (ν_{C-O}); 945; 903; 859; 838; 736, 697 (γ_{C-H}).

251a : [α]_D²⁰ = + 7.8 (c 1.0, CHCl₃)

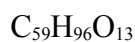
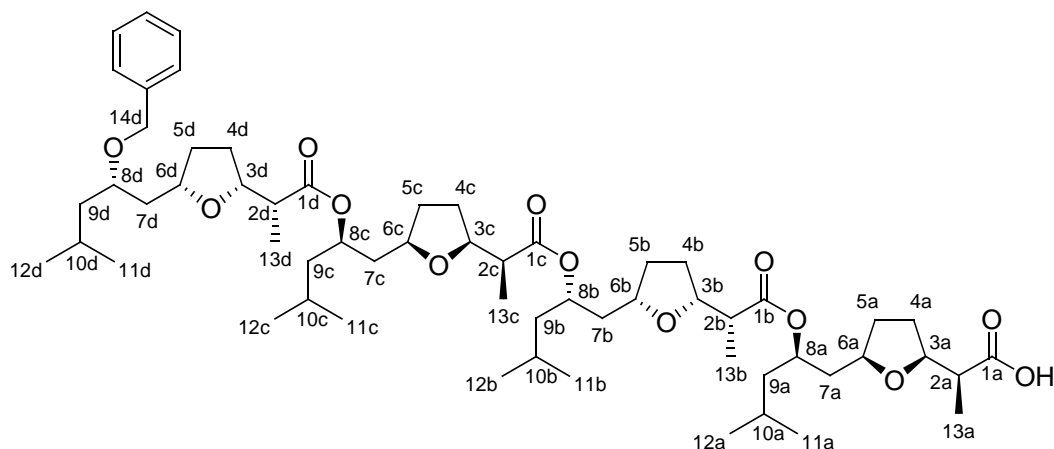
Analyse Elém. (%) : Calculée pour C₆₄H₁₀₈O₁₃Si : C, 69.03; H, 9.78. Trouvée : C, 68.93; H, 9.73.

10.5. Déprotection de l'ester silylé

Tétramère 252a

A une solution d'ester **251a** (1.00 éq., 0.14 mmol, 155 mg) dans 1.5 mL de THF anhydre est ajoutée, à 0°C sous argon, une solution de TBAF dans du THF (1M, 3.00 éq., 0.42 mmol, 418 mL). Le mélange est agité à 0°C pendant 2 h, à température ambiante pendant 16 h puis dilué avec de l'éther (5 mL) et une solution saturée de NaCl (5 mL). Après décantation, la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice

(éluant : cyclohexane/AcOEt, 8/2 + AcOH, 1%), le composé **252a** est obtenu avec un rendement de 96% (135 mg).



$$M = 1013.4 \text{ g/mol}$$

Huile incolore

$$R_f = 0.35 \text{ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)}$$

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.87, 0.88, 0.89, 0.89 (4d, 24H, respectivement 9H, 3H, 9H, 3H, $^3J_{H_{11}H_{10}} = ^3J_{H_{12}H_{10}} = 6.7$, $[3H_{11}, 3H_{12}]_{a,b,c,d}$); 1.05, 1.07, 1.09 (3d, 9H, $^3J_{H_{13}H_2} = 7.1$, $[3H_{13}]_{b,c,d}$); 1.14 (d, 3H, $^3J_{H_{13a}H_{2a}} = 7.1$, $3H_{13a}$); 1.1-1.4 (m, 4H, $[H_9]_{a,b,c,d}$); 1.4-2.1 (m, 32H, $[2H_4, 2H_5, 2H_7, H_9, H_{10}]_{a,b,c,d}$); 2.4-2.6 (m, 4H, $[H_2]_{a,b,c,d}$); 3.5-3.7 (m, 1H, H_{8d}); 3.7-3.9 (m, 2H, $[H_6]_{b,c}$); 3.9-4.1 (m, 6H, $[H_3]_{a,b,c,d}, [H_6]_{a,d}$); 4.50 (s, 2H, $2H_{14d}$); 4.9-5.1 (m, 3H, $[H_8]_{a,b,c}$); 7.2-7.4 (m, 5H, $5H_{arom.}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 12.7, 13.0, 13.0 (4C, respectivement 1C, 1C, 2C, $[C_{13}]_{a,b,c,d}$); 22.0, 22.2, 22.8, 23.0, 23.0, 23.0, 23.0 (8C, respectivement 1C, 2C, 1C, 1C, 1C, 1C, 1C, $[C_{11}, C_{12}]_{a,b,c,d}$); 24.4, 24.5 (4C, respectivement 3C, 1C, $[C_{10}]_{a,b,c,d}$); 27.9, 28.1, 28.2, 28.7 ($[C_4]_{a,b,c,d}$); 31.2, 31.3, 31.4, 31.5 ($[C_5]_{a,b,c,d}$); 41.1, 41.1, 41.6 (4C, respectivement 1C, 2C, 1C, $[C_7]_{a,b,c,d}$); 43.6, 43.7, 44.3 (4C, respectivement 1C, 2C, 1C, $[C_9]_{a,b,c,d}$); 44.8, 45.1, 45.2, 45.6 ($[C_2]_{a,b,c,d}$); 70.7, 70.9, 70.9 ($[C_8]_{a,b,c}$); 71.4 (C_{14d}); 75.4 (C_{8d}); 76.4, 76.5, 76.5, 76.9 ($[C_6]_{a,b,c,d}$); 79.6, 79.8, 79.9 (4C, respectivement 1C, 1C, 2C, $[C_3]_{a,b,c,d}$); 127.3 (C_{para}); 127.7 (2C, C_{ortho}); 128.2 (2C, $C_{méta}$); 138.8 (C_{ipso}); 174.1, 174.2, 174.3 ($[C_1]_{b,c,d}$); 178.3 (C_{1a}).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3700-2200 (ν_{O-H}); 3089, 3064, 3030 (ν_{C-H}); 2955, 2871 (ν_{C-H}); 1732 ($\nu_{C=O}$, ester et acide); 1463; 1368; 1261; 1191; 1168; 1142; 1063 (ν_{C-O}); 1029; 946; 904; 736, 698 (γ_{C-H}).

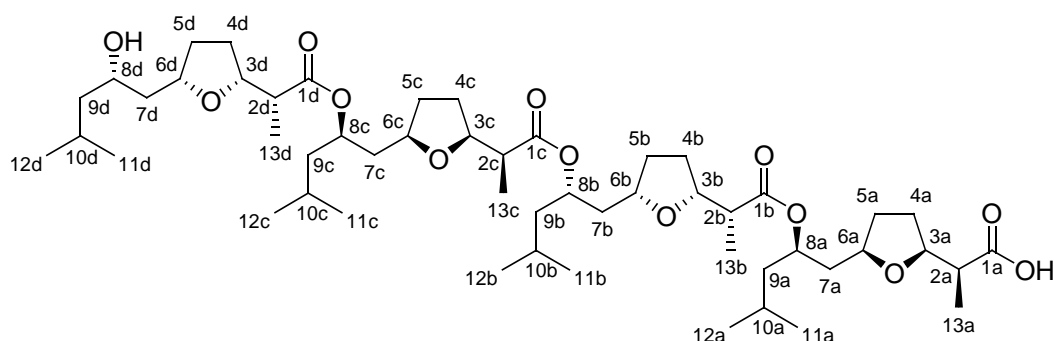
252a : $[\alpha]_D^{20} = +8.2$ (c 0.5, CHCl_3)

Analyse Elém. (%) : Calculée pour $\text{C}_{59}\text{H}_{96}\text{O}_{13}$: C, 69.93; H, 9.55. Trouvée : C, 69.72; H, 9.29.

10.6. Réaction d'hydrogénolyse

Tétramère 253a

A une solution d'éther benzylique **252a** (0.12 mmol, 125 mg) dans 1.5 mL de méthanol est additionné, à température ambiante sous argon, le palladium sur charbon à 10% (30 mg). Le mélange est agité à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène pendant 4 h puis filtré sur Celite et concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 1/1 puis cyclohexane/AcOEt, 1/2 + AcOH, 1%), le composé **253a** est obtenu avec un rendement de 72% (82 mg).



$$M = 923.3 \text{ g/mol}$$

Huile incolore

$$R_f = 0.32 \text{ (cyclohexane/AcOEt, 1/1)}$$

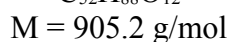
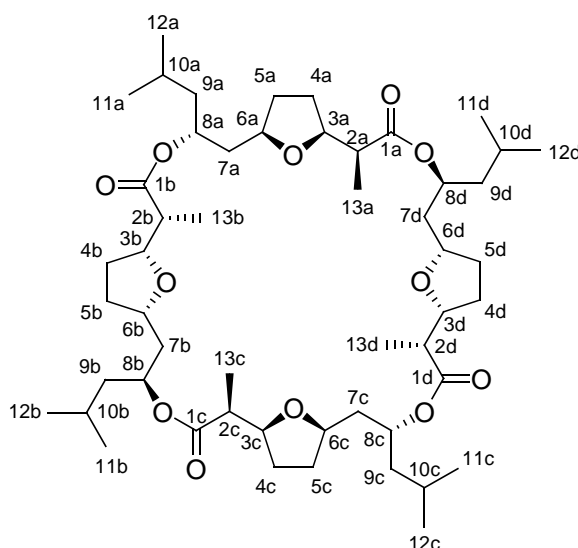
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.86, 0.88, 0.88, 0.89 (4d, 24H, respectivement 9H, 6H, 3H, 6H, $^3J_{\text{H}_{11}\text{H}_{10}} = ^3J_{\text{H}_{12}\text{H}_{10}} = 6.7$, $[3\text{H}_{11}, 3\text{H}_{12}]_{\text{a,b,c,d}}$); 1.05, 1.06, 1.08 (3d, 9H, $^3J_{\text{H}_{13}\text{H}_2} = 7.1$, $[3\text{H}_{13}]_{\text{b,c,d}}$); 1.13 (d, 3H, $^3J_{\text{H}_{13\text{a}}\text{H}_{2\text{a}}} = 7.1$, $3\text{H}_{13\text{a}}$); 1.18 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H}_{9\text{d}}\text{H}_{9\text{d}'}} = 13.6$, $^3J_{\text{H}_{9\text{d}}\text{H}_{8\text{d}}}$ ou $\text{H}_{9\text{d}}\text{H}_{10\text{d}} = 8.6$, $^3J_{\text{H}_{9\text{d}}\text{H}_{10\text{d}}}$ ou $\text{H}_{9\text{d}}\text{H}_{8\text{d}} = 3.2$, $\text{H}_{9\text{d}}$); 1.2-1.4 (m, 3H, $[\text{H}_9]_{\text{a,b,c}}$); 1.4-2.1 (m, 32H, $[2\text{H}_4, 2\text{H}_5, 2\text{H}_7, \text{H}_9, \text{H}_{10}]_{\text{a,b,c,d}}$); 2.4-2.6 (m, 4H, $[\text{H}_2]_{\text{a,b,c,d}}$); 3.7-4.1 (m, 8H, $[\text{H}_3]_{\text{a,b,c,d}}$, $[\text{H}_6]_{\text{a,b,c}}$, $\text{H}_{8\text{d}}$); 4.1-4.2 (m, 1H, $[\text{H}_6]_{\text{d}}$); 4.9-5.1 (m, 3H, $[\text{H}_8]_{\text{a,b,c}}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 12.7, 13.0, 13.0, 13.2 ($[\text{C}_{13}]_{\text{a,b,c,d}}$); 22.0, 22.1, 22.2, 22.3, 23.0, 23.0, 23.2 (8C, respectivement 1C, 1C, 1C, 1C, 2C, 1C, 1C, $[\text{C}_{11}, \text{C}_{12}]_{\text{a,b,c,d}}$); 24.5 (4C, $[\text{C}_{10}]_{\text{a,b,c,d}}$); 27.9, 28.1, 28.4, 28.6 ($[\text{C}_4]_{\text{a,b,c,d}}$); 30.7, 31.2, 31.3, 31.4 ($[\text{C}_5]_{\text{a,b,c,d}}$); 41.1, 41.1, 41.6 (4C, respectivement 1C, 2C, 1C, $[\text{C}_7]_{\text{a,b,c,d}}$); 43.7, 43.7, 43.7 ($[\text{C}_9]_{\text{a,b,c}}$); 44.9, 45.1, 45.2, 45.4 ($[\text{C}_2]_{\text{a,b,c,d}}$); 46.3 ($\text{C}_{9\text{d}}$); 66.9 ($\text{C}_{8\text{d}}$); 70.8, 70.9, 71.0 ($[\text{C}_8]_{\text{a,b,c}}$); 76.4, 76.5, 76.8, 76.9 ($[\text{C}_6]_{\text{a,b,c,d}}$); 79.7, 79.9, 79.9, 80.7 ($[\text{C}_3]_{\text{a,b,c,d}}$); 174.2, 174.2, 174.4 ($[\text{C}_1]_{\text{b,c,d}}$); 178.3 ($\text{C}_{1\text{a}}$).

10.7. Réaction de macrolactonisation

Macrotétrolide 254a

A une solution de *seco*-acide **253a** (1.00 éq., 0.08 mmol, 77 mg), de DMAP (6.80 éq., 0.57 mmol, 69 mg) et de tamis moléculaire 4 Å en poudre (2.12 g) dans 40 mL de dichlorométhane anhydre est additionné lentement, à température ambiante sous argon, le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle (1.68 éq., 0.14 mmol, 22 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 h puis filtré. La phase organique est lavée avec une solution diluée d'acide chlorhydrique (1x), une solution saturée de NaHCO_3 (1x), une solution saturée de NaCl (1x), séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/ AcOEt , 7:3), le composé **254a** est obtenu avec un rendement de 60% (45 mg).



Huile incolore

$R_f = 0.40$ (cyclohexane/ AcOEt , 7/3)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.88, 0.90 (2d, 24H, respectivement 12H, 12H, $^3\text{J}_{\text{H}11\text{H}10} = ^3\text{J}_{\text{H}12\text{H}10} = 6.6$, [3H_{11} , 3H_{12}] $_{\text{a,b,c,d}}$); 1.07 (d, 12H, $^3\text{J}_{\text{H}13\text{H}2} = 7.0$, [3H_{13}] $_{\text{a,b,c,d}}$); 1.31 (ddd, 4H, $^2\text{J}_{\text{H}9\text{H}9'} = 13.6$, $^3\text{J}_{\text{H}9\text{H}8}$ ou $\text{H}9\text{H}10 = 8.2$, $^3\text{J}_{\text{H}9\text{H}10}$ ou $\text{H}9\text{H}8 = 4.9$, [H_9] $_{\text{a,b,c,d}}$); 1.4-1.7 (m, 16H, [H_4 , H_5 , H_9 , H_{10}] $_{\text{a,b,c,d}}$); 1.69 (ddd, 4H, $^2\text{J}_{\text{H}7\text{H}7'} = 13.7$, $^3\text{J}_{\text{H}7\text{H}6} \approx ^3\text{J}_{\text{H}7\text{H}8} \approx 6.8$, [H_7] $_{\text{a,b,c,d}}$); 1.77 (ddd, 4H, $^2\text{J}_{\text{H}7\text{H}7'} = 13.7$, $^3\text{J}_{\text{H}7\text{H}6}$ ou $\text{H}7\text{H}8 = 6.5$, $^3\text{J}_{\text{H}7\text{H}8}$ ou $\text{H}7\text{H}6 = 5.8$, [H_7] $_{\text{a,b,c,d}}$); 1.8-2.0 (m, 4H, [$\text{H}_{4'}$] $_{\text{a,b,c,d}}$); 1.9-2.1 (m, 4H, [$\text{H}_{5'}$] $_{\text{a,b,c,d}}$); 2.56 (dq, 4H, $^3\text{J}_{\text{H}2\text{H}3} = 7.2$, $^3\text{J}_{\text{H}2\text{H}13} = 7.0$, [H_2] $_{\text{a,b,c,d}}$); 3.82 (dddd, 4H, $^3\text{J}_{\text{H}6\text{H}5} \approx ^3\text{J}_{\text{H}6\text{H}5'} \approx ^3\text{J}_{\text{H}6\text{H}7} \approx ^3\text{J}_{\text{H}6\text{H}7'} \approx 6.7$, [H_6] $_{\text{a,b,c,d}}$); 4.04 (ddd, 4H, $^3\text{J}_{\text{H}3\text{H}2} \approx ^3\text{J}_{\text{H}3\text{H}4} \approx ^3\text{J}_{\text{H}3\text{H}4'} \approx 7.2$, [H_3] $_{\text{a,b,c,d}}$); 4.98 (m, 4H, [H_8] $_{\text{a,b,c,d}}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 12.5 ([C_{13}] $_{\text{a,b,c,d}}$); 22.3 ([C_{11}] $_{\text{a,b,c,d}}$); 23.0 ([C_{12}] $_{\text{a,b,c,d}}$); 24.6 ([C_{10}] $_{\text{a,b,c,d}}$); 27.8 ([C_4] $_{\text{a,b,c,d}}$); 31.3 ([C_5] $_{\text{a,b,c,d}}$); 40.8 ([C_7] $_{\text{a,b,c,d}}$); 43.6 ([C_9] $_{\text{a,b,c,d}}$); 44.6 ([C_2] $_{\text{a,b,c,d}}$); 70.6 ([C_8] $_{\text{a,b,c,d}}$); 76.1 ([C_6] $_{\text{a,b,c,d}}$); 79.6 ([C_3] $_{\text{a,b,c,d}}$); 174.4 ([C_1] $_{\text{a,b,c,d}}$).

IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 2956, 2871 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1732 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1463; 1369; 1337; 1264; 1191; 1166; 1141; 1059 ($\nu_{\text{C-O}}$).

SMHR (FD+) : Calculée pour $\text{C}_{52}\text{H}_{88}\text{O}_{12}$ [M] $^+$: 904.6276. Trouvée : 904.6335.

254a : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0.0$ (c 1.0, CHCl_3)

11. Analyse cristallographique

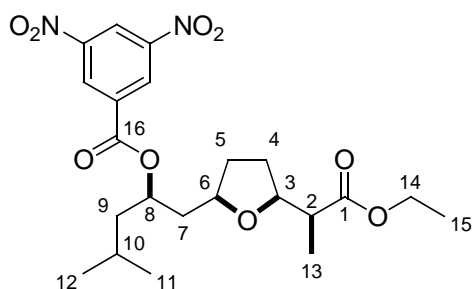
11.1. Synthèse de l'ester dinitrobenzoïque

2-(5-{2-[3,5-dinitrobenzyloxy]-4-méthylpentyl}tétrahydrofuran-2-yl)propanoate d'éthyle **243a**

A une solution d'éther benzylique **242a** (0.30 mmol, 110 mg) dans 3 mL de méthanol est additionné, à température ambiante sous argon, le palladium sur charbon à 10% (64 mg). Le mélange est agité à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène pendant 4 h puis filtré sur Celite et concentré.

A une solution d'alcool (1.00 éq., 0.10 mmol, 27 mg), d'acide 3,5-dinitrobenzoïque (1.20 éq., 0.12 mmol, 25 mg), de DMAP (2.00 éq., 0.20 mmol, 24 mg) dans 1 mL de dichlorométhane anhydre est additionnée lentement, à 0°C sous argon, une solution de DCC (1.10 éq., 0.11 mmol, 23 mg) dans 0.5 mL de dichlorométhane anhydre. Le mélange est agité pendant 16 h (lente remontée de la température) puis concentré. Le résidu est repris avec de l'éther, filtré et concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt, 95/5), le composé **243a** est obtenu sous forme de solide blanc, avec un rendement de 64% (30 mg).

Des cristaux sont formés après évaporation lente d'une solution d'ester dinitrobenzoïque dans de l'éther de pétrole.



$C_{22}H_{30}N_2O_9$
M = 466.5 g/mol
Cristaux incolore
 $T_f = 48-50^\circ C$
 $R_f = 0.36$ (cyclohexane/AcOEt, 8/2)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.96 (d, 6H, $^3J_{H_{11}H_{10}} = ^3J_{H_{12}H_{10}} = 6.5$, 3H₁₁, 3H₁₂); 1.08 (d, 3H, $^3J_{H_{13}H_2} = 7.0$, 3H₁₃); 1.26 (t, 3H, $^3J_{H_{15}H_{14}} = 7.1$, 3H₁₅); 1.4-1.7 (m, 4H, H₄, H₅, H₉, H₁₀); 1.75 (ddd, 1H, $^2J_{H_9H_9} = 13.7$, $^3J_{H_9H_8}$ ou $H_9H_{10} = 8.2$, $^3J_{H_9H_{10}}$ ou $H_9H_8 = 5.8$, H₉); 1.8-2.1 (m, 4H, H₄, H₅, 2H₇); 2.45 (dq, 1H, $^3J_{H_2H_3} = 8.2$, $^3J_{H_2H_{13}} = 7.0$, H₂); 3.9-4.1 (m, 2H, H₃, H₆); 4.13 (q, 2H, $^3J_{H_{14}H_{15}} = 7.1$, 2H₁₄); 5.4-5.5 (m, 1H, H₈); 9.1-9.3 (m, 3H, 3H_{arom.}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 13.3 (C_{13}); 14.2 (C_{15}); 22.3 (C_{11}); 22.9 (C_{12}); 24.8 (C_{10}); 28.4 (C_4); 31.4 (C_5); 41.0 (C_7); 43.8 (C_9); 45.5 (C_2); 60.3 (C_{14}); 74.3 (C_8); 75.8 (C_6); 80.7 (C_3); 122.1 (C_{para}); 129.4 (2C, C_{ortho}); 134.5 (C_{ipso}); 148.6 (2C, $\text{C}_{\text{méta}}$); 162.0 (C_{16}); 174.7 (C_1).

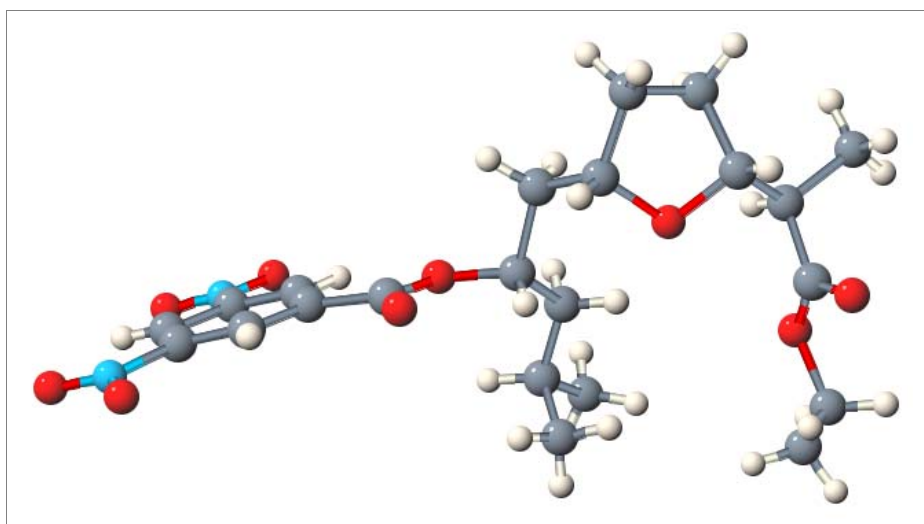
IR (ν_{max} , film, cm^{-1}) : 3105 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2959, 2873 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1731 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1629; 1598; 1548; 1462; 1345; 1277; 1172; 1075 ($\nu_{\text{C-O}}$); 921; 825; 773; 730, 722 ($\gamma_{\text{C-H, arom.}}$).

SMHR (FI+) : Calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}]^+$: 466.1951. Trouvée : 466.1949.

Analyse cristallographique : Un monocristal sélectionné à l'aide d'un microscope optique, est monté sur une fibre de verre. Les paramètres de maille sont obtenus par une recherche aléatoire des raies de diffraction. Les données de diffraction des rayons X ont été collectées à l'aide d'un diffractomètre à quatre cercles Siemens AED2 équipé d'un monochromateur graphite $\text{MoK}\alpha_1$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Les intensités des raies de diffraction, sont corrigées des effets de Lorentz et des effets de polarisation, mais aucune correction d'absorption n'a été appliquée. Les facteurs de diffusion sont tirés de "*International Table for X-ray Crystallography*". Le groupe spatial est déduit des extinctions systématiques. La structure a été résolue à l'aide des méthodes directes (SHELXS-97) puis par affinements successifs à l'aide du programme SHELXL-97. Le positionnement des atomes d'hydrogène a été réalisé en appliquant des contraintes géométriques (option AFIX et DFIX de SHELXL-97).

Identification code	LC441	
Empirical formula	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9$	
Formula weight	466.48	
Temperature	293(2)	
Wavelength	0.71069	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 21	
Unit cell dimensions	a = 44.210(7)	$\alpha = 90$
	b = 5.599(1)	$\beta = 93.07(2)$
	c = 9.822(8)	$\gamma = 90$
Volume	2490.23	
Z	4	

Density (calculated)	1.236
Theta range for data collection	3-55°
Index ranges	-49<h<49 ; -7<k<7 ; -12<l<12
Reflections collected	5996
Independent reflections	5464
Max. and min. transmission	0.967 0.996
Data / restraints / parameters	5996 / 5464 / 3008
Goodness-on-fit on F ²	1.508
Final R indices [I>2sigma(I)]	0.119
R indices (all data)	0.321



Structure 3D de l'ester dinitrobenzoïque **243a**

12. Phase solide

12.1. Greffage des β -hydroxyesters **130a,b**

La résine de Wang trichloroacétimide (0.91 mmol/g, 1.00 éq., 1.82 mmol, 2.00 g) est rincée avec du THF anhydre (2x) et séchée sous vide. Cette résine est mise en suspension dans 10 mL de cyclohexane puis une solution de β -hydroxyester (2.00 éq., 3.64 mmol, 635 mg pour **130a** et 890 mg pour **130b**) dans 10 mL de dichlorométhane est ajoutée. Après 5 min d'agitation à température ambiante, une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 gouttes, \approx 10 mL) est additionnée. La réaction est contrôlée par IR, en suivant la disparition des bandes d'absorption à 1660 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$) et 3340 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}$). la résine est finalement filtrée, lavée avec du dichlorométhane (5x) et séchée sous vide.

IR de la résine de Wang trichloroacétimide (ν_{max} , pastille KBr, cm^{-1}) : 3340 ($\nu_{\text{N-H}}$); 3081; 3058; 3024; 2912; 2848; 1942; 1874; 1803; 1741; 1660 ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$); 1601; 1584; 1511; 1492; 1450; 1373; 1290; 1220; 1173; 1064; 973; 819; 792; 746; 692.

IR du β -hydroxyester supporté **136a** (ν_{max} , pastille KBr, cm^{-1}) : 3058, 3025 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2920, 2853 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1946; 1876; 1805; 1730 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1606; 1504; 1449; 1376; 1303; 1229; 1174; 1066; 1023 ($\nu_{\text{C-O}}$); 907; 818 ($\gamma_{\text{C-H, arom. para-disub.}}$); 754, 697 ($\gamma_{\text{C-H, arom. monosub.}}$).

IR du β -hydroxyester supporté **136b** (ν_{max} , pastille KBr, cm^{-1}) : 3058, 3025 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2911, 2850 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1945; 1876; 1804; 1730 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1606; 1505; 1447; 1371; 1302; 1227; 1173; 1069; 1018 ($\nu_{\text{C-O}}$); 906; 818 ($\gamma_{\text{C-H, arom. para-disub.}}$); 754, 695 ($\gamma_{\text{C-H, arom. monosub.}}$).

12.2. Procédure générale pour le dégreffage

A une suspension de résine (100 mg) dans 1 mL de dichlorométhane est additionnée, sous argon à 0°C , une solution à 5% d'acide trifluoroacétique (0.05 mL) dans du dichlorométhane (0.95 mL). Après 1.5 h d'agitation à cette même température, est ajouté un excès de NaHCO_3 . Le mélange est filtré, la résine lavée avec du dichlorométhane (5x). Le filtrat est concentré pour conduire au produit dégreffé.

12.3. Procédure pour la synthèse de l'aldéhyde supporté

a) Réduction du β -hydroxyester supporté 136a

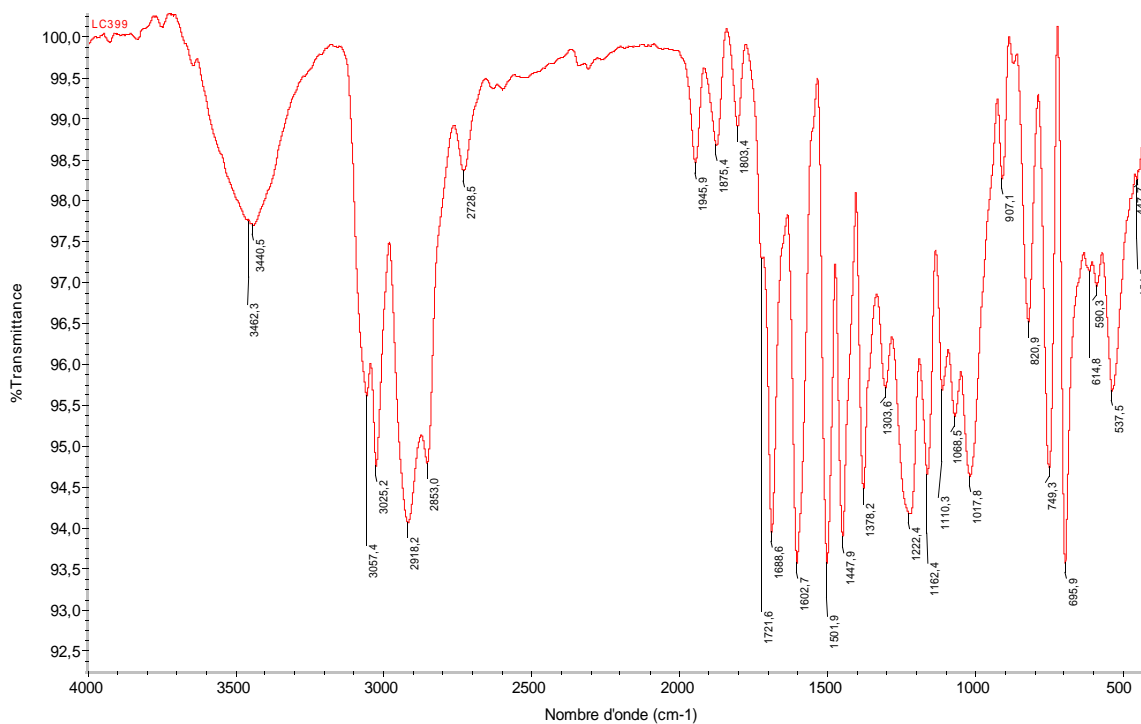
A une suspension de β -hydroxyester supporté **136a** (0.91 mmol/g théorique, 1.00 éq., 0.91 mmol, 1.00 g) dans 10 mL de THF anhydre est additionnée, sous argon à 0°C, une solution de DIBAL-H dans du toluène (1M, 6 éq., 5.46 mmol, 5.46 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 h puis filtré. La résine est lavée successivement avec du THF anhydre (2x), un mélange THF/méthanol/ACOH = 47/47/6 (3x), du THF (2x) et du dichlorométhane (3x), puis séchée sous vide.

IR (ν_{\max} , pastille KBr, cm^{-1}) : 3448 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3058, 3025 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2922, 2852 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1945; 1875; 1804; 1605; 1577; 1508; 1450; 1382; 1304; 1221; 1173; 1067; 1019; 906; 818 ($\gamma_{\text{C-H, arom. para-disub.}}$); 754, 696 ($\gamma_{\text{C-H, arom. Monosub.}}$).

b) Oxydation ménagée

A une suspension de β -hydroxyalcool supporté **255a** (0.91 mmol/g théorique, 1.00 éq., 0.27 mmol, 300 mg) dans 3 mL de THF anhydre est additionnée, sous argon à température ambiante, une solution d'IBX (5.00 éq., 1.35 mmol, 378 mg) dans 3 mL de DMSO anhydre. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 h puis filtré. La résine est lavée successivement avec du DMSO (3x), du THF (3x), du dichlorométhane (3x), puis séchée sous vide.

IR (ν_{\max} , pastille KBr, cm^{-1}) : 3441; 3057, 3025 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2918, 2853 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2729 ($\nu_{\text{C-H, aldéhyde}}$); 1946; 1875; 1803; 1722 ($\nu_{\text{C=O, aldéhyde}}$); 1689; 1603; 1502; 1448; 1378; 1304; 1222; 1162; 1110; 1069; 1018; 907; 821 ($\gamma_{\text{C-H, arom. para-disub.}}$); 749, 696 ($\gamma_{\text{C-H, arom. monosub.}}$).



c) Dosage de groupes aldéhydiques sur une résine

Une solution standard de 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH, 100 mg) dans 100 mL de THF est préparée. Après dilution par 10, l'échantillon est placé dans une cuve en quartz de 1 cm et l'absorption UV A_0 est mesurée à 350 nm. Ensuite, une suspension de résine (20 mg) et de TFA (5 gouttes) dans 10 mL de solution standard est agitée pendant 2 h. Le surnageant est dilué par 10 puis son absorption UV A_1 est mesurée dans les mêmes conditions que précédemment. La quantité de groupes aldéhydiques présents sur la résine est calculé en appliquant la formule suivante :

$$c = 2.524 (1 - A_1 / A_0) \text{ [mmol/g]}$$

Dans le cas présent : $A_0 = 2.511$; $A_1 = 2.244$

d'où : $c = 0.27 \text{ mmol/g}$

ANNEXES

Résumé

L'acide nonactique est un motif présent dans de nombreux composés naturels, tels que les macrotétrolides, qui présentent des activités biologiques remarquables et variées (antibiotiques, antitumorales, insecticides...). Le composé de base de cette famille est la nonactine, molécule qui a déjà fait l'objet de plusieurs synthèses. En revanche, il n'existe à notre connaissance qu'un seul exemple de préparation d'analogue de ce macrotétrolide.

Cette thèse a pour objectif la préparation d'une série d'acides nonactiques modifiés et leur cyclisation en macrotétrolide. Cette synthèse sera réalisée en phase homogène avant d'être transposée sur support solide.

La stratégie développée repose sur trois étapes clés diastéréosélectives : une séquence d'alkylation / réduction d'ester, suivie par la formation d'un motif tétrahydrofurannique par cyclisation électrophile et enfin une réaction de déshalogénéation radicalaire. Les substrats de départ, des β -cétoesters, sont réduits en β -hydroxyesters de façon racémique mais également en version énantiosélective, puis protégés sous forme d'éthers de benzyle. Ces derniers ont tout d'abord été engagés dans une réaction tandem d'alkylation / réduction. Cependant, l'efficacité et la sélectivité de cette séquence ne s'est pas montrée satisfaisante. Nous avons alors envisagé de dissocier ces deux étapes. L'alkylation de l'ester en cétone puis réduction de celle-ci, ou la réduction de l'ester en aldéhyde qui est ensuite alkylé, ont conduit à une amélioration de l'efficacité et de la sélectivité de cette première étape. Finalement, une réaction d'allylation de l'aldéhyde suivie d'une séquence d'homologation de la double liaison a permis l'obtention de façon hautement stéréosélective des intermédiaires de type 1,3-diols bishomoallyliques. Leur cyclisation en tétrahydrofuranes a été réalisée en présence de dibrome ou de bromure d'iode. Cette réaction présente une excellente diastéréosélectivité en faveur des motifs THF *cis*-2,5-disubstitués. Enfin, une réaction de déshalogénéation radicalaire a conduit, avec un de ces dérivés tétrahydrofuraniques, à un analogue de l'acide nonactique. La voie de synthèse optimisée, en phase homogène, est constituée de neuf étapes, qui permettent la transformation de façon énantiosélective et hautement diastéréosélective d'un β -cétoester en produit désiré avec un rendement global de 39%.

La formation du macrotétrolide a été effectuée selon une stratégie classique de cyclisation d'un tétramère linéaire. Le rendement global de cette séquence est de 15%.

Mots-clés :

Acide nonactique

Synthèse totale

Cyclisation électrophile

Analogues

Diastéréosélectivité

Déshalogénéation radicalaire

Macrotétrolide

Allylation

Macrolactonisation

Abstract

Several natural products contain the subunit nonactic acid, such as pamamycines, fegrisolide C and nactines. The latest are a family of macrotetrolides which display antibacterial, insecticidal, antitumor activities. Nonactin is the lowest homologue of the nactines and has received considerable attention from synthetic chemists. However, to the best of our knowledge, only one synthesis of non-natural nonactin analogue has been reported.

This work is dedicated to the preparation of nonactic acid analogues and their cyclisation to form the corresponding macrotetrolides.

The strategy is based on three diastereoselective steps : an alkylation / reduction of ester, construction of a tetrahydrofuran unit by electrophilic cyclisation and finally reduction of halogenated compound under radical conditions.

β -ketoesters were reduced into racemic and enantioselective way to β -hydroxyesters, then benzylated. The alkylation / reduction key step was then performed under various conditions. Firstly, a one pot reaction led to γ,δ -unsaturated alcohols with moderate yield (47%) and selectivity (\sim 6:4). Then, we realized this transformation in two steps : alkylation of ester followed by reduction of ketone intermediate or reduction of ester to aldehyde followed by alkylation. In these two cases, γ,δ -unsaturated alcohols were obtained with higher efficiency (65%) and good diastereoselectivity (85:15). Finally, we tried an allylation of the aldehyde to give the homoallylic alcohol with a diastereoselectivity up to 98:2. Homologation of the double bond and protection of the hydroxy group resulted in γ,δ -unsaturated ethers which were cyclized stereoselectively into *cis*-2,5-disubstituted tetrahydrofurans, in the presence of bromine or iodine monobromide. The last key step of reduction under radical conditions lead to the formation of the expected nonactic acid analogue with both good yield and selectivity. To conclude, we have developed a versatile and highly efficient route for the synthesis of nonactic acid analogues, with 39% overall yield in 9 steps only.

The corresponding macrotetrolide have been synthesized in a classical way, with an overall yield of 15%.

Keywords :

Nonactic acid
Analogues
Macrotetrolide

Total synthesis
Diastereoselectivity
Allylation

Electrophilic cyclization
Radical-mediated reduction
Macrolactonization

Bibliographie

- 1 Fahy, E.; Subramaniam, S.; Brown, H. A.; Glass, C. K.; Merrill, A. H.; Murphy, R. C.; Raetz, C. R. H.; Russell, D. W.; Seyama, Y.; Shaw, W.; Shimizu, T.; Spener, F.; van Meer, G.; VanNieuwenhze, M. S.; White, S. H.; Witztum, J. L.; Dennis, E. A. *Journal of Lipid Research* **2005**, *46*, 839.
- 2 (a) Pogell, B. M. *Cell. Mol. Biol.* **1998**, *44*, 461. (b) Žižka, Z. *Folia Microbiol.* **1998**, *43*, 7.
- 3 Kim, W. H.; Jung, J. H.; Lee, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8190.
- 4 Meyers, E.; Pansy, F. E.; Perlman, D.; Smith, D. A.; Weisenbo. *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 128.
- 5 Corbaz, R.; Ettliger, L.; Gaumann, E.; Keller-Schierlein, W.; Kradolfer, F.; Neipp, L.; Prelog, V.; Zahner, H. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1445.
- 6 Keller-Schierlein, W.; Gerlach, H. *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe* **1968**, *26*, 161.
- 7 Dobler, M. *Helvetica Chimica Acta* **1972**, *55*, 1371.
- 8 Dobler, M.; Dunitz, J. D.; Kilbourn, B. T. *Helvetica Chimica Acta* **1969**, *52*, 2573. Kilbourn, B. T.; Dunitz, J. D.; Pioda, L. A. R.; Simon, W. *Journal of Molecular Biology* **1967**, *30*, 559.
- 9 Zust, C. U.; Fruh, P. U.; Simon, W. *Helvetica Chimica Acta* **1973**, *56*, 495.
- 10 <http://fermentek.co.il/nonactin.htm>
- 11 World Trade Organization, Committee on Sanitary and Phytosanitary Measures, *G/SPS/N/JPN/123, (04-3117)*, 20 July 2004.
- 12 Garcia, C. A. B.; Júnior, L. R.; Neto, G. O. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2003**, *31*, 11.
- 13 Fleming, I.; Gosh, S. K. *Studies in Natural Products Chemistry* **1996**, *18*, 229.
- 14 Harmange, J.-C.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711.
- 15 Beck, G.; Henseleit, E. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 21.
- 16 Gerlach, H.; Wetter, H. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2306.
- 17 (a) Schmidt, U.; Gombos, J.; Haslinger, E.; Zak, H. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2628. (b) Zak, H.; Schmidt, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 432.
- 18 Arco, J. M.; Trammel, M. H.; White, J. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2075.
- 19 Bartlett, P. A.; Jernstedt, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1607.
- 20 Barrett, A. G. M.; Sheth, H. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 170.
- 21 Bartlett, P. A.; Meadows, J. D.; Ottow, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5304.
- 22 Batmangherlich, S.; Davidson, A. H. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1399.
- 23 (a) Lygo, B.; O'Connor, N.; Wilson, P. R. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6881. (b) Lygo, B.; *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6889.
- 24 Deschenaux, P.-F.; Jacot-Guillarmod, A. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1861.
- 25 Honda, T.; Ishige, H.; Araki, J.; Akimoto, S.; Hirayama, K.; Tsubuki, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 79.
- 26 (a) Kim, B. H.; Lee, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2557. (b) Lee, J. Y.; Kim, B. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3361.
- 27 Solladié, G.; Dominguez, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3898.
- 28 Takatori, K.; Tanaka, N.; Tanaka, K.; Kajiwara, M. *Heterocycles*, 1993, *36*, 1489.
- 29 (a) Ahmar, M.; Duyck, C.; Fleming, I. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2049. (b) Fleming, I.; Ghosh, S. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1775. (c) Fleming, I.; Ghosh, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2733.
- 30 Wu, Y.; Sun, Y.-P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2831.
- 31 Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578
- 32 Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883.
- 33 Ley, S. V. *Chem. Ind. (London)* **1985**, 101.
- 34 Baldwin, S. W.; McIver, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 320.
- 35 Walkup, R. D.; Park, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1597.
- 36 Iqbal, J.; Pandey, A.; Chauhan, B. P. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4143.
- 37 Bratt, K.; Garavelas, A.; Perlmutter, P.; Westman, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2109.
- 38 Abe, M.; Kiyota, H.; Adachi, M.; Oritani, T. *Synlett* **1996**, 777.
- 39 Takatori, K.; Tanaka, K.; Matsuoka, K.; Morishita, K.; Kawajira, M. *Synlett* **1997**, 159.
- 40 (a) Kiyota, H.; Abe, M.; Ono, Y.; Oritani, T. *Synlett* **1997**, 1093. (b) Hanadate, T.; Kiyota, H.; Oritani, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 1671.
- 41 Fraser, B.; Perlmutter, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2896.
- 42 Jeong, J.W.; Woo, B.Y.; Ha, D. C.; No, Z. *Synlett* **2003**, 393.
- 43 Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963.
- 44 Lee, E.; Choi, S. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1127.
- 45 Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 729.
- 46 Sun, K. M.; Fraser-Reid, B. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2732.

- 47 Ohruai, H.; Jones, G. H.; Moffatt, J. G.; Maddox, M. L.; Christensen, A. T.; Byram, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4602.
- 48 Eastwood, F. W.; Harrington, K. J.; Josan, J. S.; Pura, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5223.
- 49 (a) Warm, A.; Vogel, P. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 5615. (b) Warm, A.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 690.
- 50 Mandville, G.; Girard, C.; Bloch, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17079.
- 51 (a) Meiners, U.; Cramer, E.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B.; Metz, P. *European Journal of Organic Chemistry* **1998**, 2073. (b) Bernsmann, H.; Hungerhoff, B.; Fechner, R.; Fröhlich, R.; Metz, P. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 1721.
- 52 (a) Ireland, R. E.; Vevert, J.-P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4259. (b) Ireland, R. E.; Vevert, J.-P. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 572.
- 53 Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.
- 54 Batmangherlich, S.; Davidson, A. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1399.
- 55 Wang, Y.; Metz, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 3995.
- 56 Nikodinovic, J.; Dinges, J. M.; Bergmeier, S. C.; McMills, M. C.; Wright, D. L.; Priestley, N. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 443.
- 57 H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, S. Servi, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 2036.
- 58 I. Fleming, S. K. Ghosh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2287.
- 59 Y. Y. Lee, B. H. Kim, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 571.
- 60 Hanadate, T.; Kiyota, H.; Oritani, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 2118.
- 61 Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, *17*, 522.
- 62 Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- 63 Kaiho, T.; Masamune, S.; Toyoda, T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1612.
- 64 Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risi, C.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1065.
- 65 Oikawa, Y.; Sugano, O.; Yonemitsu, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087. Houghton, R. P.; Lapham, D. J. *Synthesis* **1982**, 451.
- 66 Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc.* **1908**, *93*, 598.
- 67 Padhi, S. K.; Chadha, A. *Synlett* **2003**, 639.
- 68 Soai, K.; Oyamada, H. *Synthesis* **1984**, 605.
- 69 (a) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856. (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 40.
- 70 (a) Duthaler, R. O.; Herold, P.; Lottenbach, W.; Oertle, K.; Riediker, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 495. (b) Wang, Z.; Zhao, C.; Pierce, M. E.; Fortunak, J. M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 225. (c) Baraldi, P. T.; Zarkin, P. H. G.; Vieira, P. C.; Corrêa, A. G. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, *13*, 621.
- 71 Jernelius, J. A.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7345.
- 72 Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
- 73 Hanessian, S.; Fang, X. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 733.
- 74 Widmer, U. *Synthesis* **1987**, 568.
- 75 Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1481.
- 76 Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139.
- 77 Comins, D. L.; Herrick, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1321.
- 78 Hallouis, S.; Saluzzo, C.; Amouroux, R. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 313.
- 79 Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4887.
- 80 Burke, S. D.; Deaton, D. N.; Olsen, R. J.; Armistead, D. M.; Blough, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3905.
- 81 Leitereg, T. J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4019.
- 82 Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199. Anh, N. T. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61. Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 1.
- 83 Gensler, W. J.; Johnson, F. A.; Sloan, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6074.
- 84 Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755.
- 85 Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8541.
- 86 (a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945. (b) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511. (c) Rychnovsky, S. D.; Yang, G.; Powers, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5251.
- 87 Aiguade, J.; Hao, J.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 979.
- 88 Keck, G. E.; Castellino, S.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5480.
- 89 (a) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435. (b) Mori, Y.; Kuhara, M.; Takeuchi, A.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5419. (c) Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1396. (d) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8541. (e) Yoshimatsu, M.; Naito, M.; Shimizu, H.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Kataoka, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8200. (f) Keck, G. E.; Wager, C. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2307. (g) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840. (h) Tosaki, S. -Y.; Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 495. (i) Cullen, A. J.; Sammakia, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3143.

- 90 Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.
- 91 Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5461.
- 92 Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1217.
- 93 Coates, R. M.; Senter, P. D.; Baker, W. R. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3597.
- 94 Canonne, P.; Foscolos, G. B.; Lemay, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4383.
- 95 Ying, B. -P.; Trogden, B. G.; Kohlman, D. T.; Liang, S. X.; Xu, Y. -C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1523.
- 96 (a) Reetz, M. T.; Jung, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4833. (b) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556. (c) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Marth, C. F.; Hügel, H. M.; Bach, T.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5731. (d) Jonas, V.; Frenking, G.; Reetz, M. T. *Organometallics* **1993**, 12, 2111. (e) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Seitz, T. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8561.
- 97 Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5565.
- 98 Nützel, K. *Methoden der organischen chemie; metallorganische verbindungen Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Zn, Cd*; Thieme : Stuttgart, **1973**, Vol. 13/2a, 552-858.
- 99 Sugawara, M.; Yoshida, J.-I. *Chem. Commun.* **1999**, 505. Sugawara, M.; Yoshida, J.-I. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4683.
- 100 Reetz, M. T. *Organometallics in Synthesis : A Manual*, Wiley **2002**, chapitre VII, p. 824.
- 101 Moureu, C.; Chaux, R. *Organic Syntheses* **1941**, Coll. Vol. 1, 166.
- 102 Rozema, M. J.; Eisenberg, C.; Lütjens, H.; Ostwald, R.; Belyk, K.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3115.
- 103 Soai, K.; Shibata, T. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **2000**, vol. II, chapitre 26.1, p. 911.
- 104 Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757.
- 105 Soai, K.; Hatanaka, T.; Yamashita, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 927.
- 106 Knochel, P.; Brieden, W.; Rozema, M. J.; Eisenberg, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5881.
- 107 Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4264.
- 108 White, J. D.; Wang, G.; Quaranta, L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4109.
- 109 Suenaga, K.; Araki, K.; Sengoku, T.; Uemura, D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 527.
- 110 Brown, H. C.; Chen, J. C. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3978.
- 111 Guindon, Y.; Soucy, F.; Yoakim, C.; Ogilvie, W. W.; Plamondon, L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8992.
- 112 Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; Bouzbouz, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1982.
- 113 Marek, I.; Lefrançois, J.-M.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1747.
- 114 White, J. D.; Wang, G.; Quaranta, L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4109.
- 115 Miura, A.; Kiyota, H.; Kuwahara, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1061.
- 116 Sanseverino, A. M.; da Silva, F. M.; Jones Jr, J.; de Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, 11, 381.
- 117 (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2845. (b) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 27. (c) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Llinas-Brunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9701. (d) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie, W. W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallée, J.-F.; Slassi, A.; Jung, G.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1166.
- 118 Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1630.
- 119 Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7672.
- 120 (a) Whitesides, G. M.; Fischer, W. F.; San Filippo, J.; Bashe, R. W.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4871. (b) Johnson, C. R.; Dutra, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7783. (c) Ashby, E. C.; Lin, J. J. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2805. (d) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A.; Parker, D. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3928. (e) Hanessian, S.; Thavonekham, B.; DeHoff, B. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5831. (f) Bertz, S. H.; Dabbagh, G.; Majsce, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 631.
- 121 Mori, S.; Nakamura, E.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7294.
- 122 Gärtner, T.; Henze, W.; Gschwind, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11362.
- 123 Emmons, W. D.; Ferris, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2257. Wilson, R. M.; Sheehan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7378.
- 124 Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4912.
- 125 Sieber, P. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 2711. Gerlach, H. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 3039.
- 126 Bourne, G. T.; Horwell, D. C.; Pritchard, M. C. *Tetrahedron* **1991**, 47, 4763.
- 127 Férézou, J.-P.; Julia, M.; Li, Y.; Liu, L. W.; Pancrazi, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 428-452.
- 128 Hikota, M.; Sakurai, Y.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6367.
- 129 Garcia, A. B.; Leßmann, T.; Umarye, J. D.; Mamane, V.; Sommer, S.; Waldmann, H. *Chem. Commun.* **2006**, 3868.
- 130 Brohm, D.; Philippe, N.; Metzger, S.; Bhargava, A.; Müller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13171.
- 131 More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3001