



HAL
open science

Application des réactions de métathèse en synthèse totale : approche synthétique vers les aurisides

Emmanuel Bourcet

► **To cite this version:**

Emmanuel Bourcet. Application des réactions de métathèse en synthèse totale : approche synthétique vers les aurisides. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009. Français. NNT : 2009LYO10073 . tel-00694389

HAL Id: tel-00694389

<https://theses.hal.science/tel-00694389>

Submitted on 4 May 2012

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.

THESE

présentée devant

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Ecole Doctorale de Chimie

pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT
Spécialité Chimie

(arrêté du 7 août 2006)

présentée et soutenue publiquement le 25 Mai 2009

par

Emmanuel BOURCET

APPLICATION DES REACTIONS DE METATHESE EN SYNTHESE TOTALE

APPROCHE SYNTHETIQUE VERS LES AURISIDES

JURY : Dr. Joëlle PRUNET - Ecole Polytechnique - Rapporteur
Dr. Jean-François POISSON - Université Joseph Fourier - Rapporteur
Prof. Olivier BAUDOIN - Université Lyon 1 - Président du jury
Prof. Olivier PIVA - Université Lyon 1 - Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement le Prof. Olivier Piva de m'avoir accueilli au sein du laboratoire CheOPS (Laboratoire de Chimie Organique, Photochimie et Synthèse) et de m'avoir proposé de travailler sur un sujet aussi passionnant et formateur que la synthèse totale, pendant les trois années de mon doctorat, mais aussi d'avoir accepté de prolonger « mon bail » par une année d'ATER, ce qui m'a permis d'aborder sereinement la dure période de rédaction. Je le remercie également pour toute son implication, et les discussions scientifiques que nous avons pu échanger, qui ont débouché, après moult rebondissements, à la réalisation de mon projet de thèse. Je lui suis également très reconnaissant de m'avoir encouragé et aidé dans la recherche de mon post-doc, et je voudrais le remercier encore une fois pour le petit discours de fin de soutenance qui m'a particulièrement touché...(et promis, j'avais faire de la photochimie pendant les mois à venir).

Je remercie M^{me} le Dr. Joëlle Prunet et le Dr. Jean-François Poisson de m'avoir fait l'honneur de juger ce rapport et de l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Je voudrais aussi remercier le Prof. Olivier Baudoin pour avoir accepté de prendre part et de présider mon jury de thèse, mais également pour son accueil dans son laboratoire lors de ma dernière année de thèse, grâce auquel j'ai pu finir dans de bonnes conditions les nombreuses expériences qu'il me restait à réaliser.

Je tiens à remercier le personnel des centres communs d'analyse de RMN (Dr. Bernard Fenet, et Christophe pour ses dépannages quand l'ALS plante) et de spectrométrie de masse (Dr. Dennis Bouchu, Nathali et Christian avec qui j'ai aussi partagé de nombreux bons moments sur les terrains de foot de la fac) pour leur aide précieuse et leur disponibilité quant à l'analyse approfondie de certains de mes composés.

J'aimerais adresser un très très grand merci à tous « les gens » de l'équipe CheOPS : le Dr. Fabienne Fache qui a co-encadré une partie de ces travaux, et qui par sa bonne humeur et ses conseils m'ont permis de traverser des périodes pas toujours faciles, et également pour m'avoir associé à ses travaux sur l'oxydation aérobie, débouchant sur une première publi, plus que salubre, qui m'a aidé à décrocher le poste d'ATER ; le Dr. Béatrice Pelotier, avec qui j'ai pu, au cours des quatre années, travailler et encadrer de nombreux TP à l'université, qui m'a fait confiance pour m'occuper, ce dernier semestre, de l'UE COF, et enfin pour son aide précieuse dans la détermination de l'allure de certains signaux RMN, là où tout seul, je serais encore probablement en train de me tirer les cheveux pour essayer de les déchiffrer ; à tous mes labmates, et oui ! au CheOPS, we are (almost) fluent... Marie-Aude avec qui j'ai débuté ce doctorat, qui est partie sous d'autres contrées en novembre dernier ; Hani ma petite syrienne, qui a également commencé en même temps que moi et qui lui aussi a prolongé le plaisir par une année supplémentaire. Au long de ces quatre années nous avons appris à nous connaître et j'ai essayé de lui faire découvrir quelques unes de nos coutumes et de partager avec lui des activités que je pratique, comme l'escalade, la rando. Je le remercie pour son enthousiasme et sa volonté à découvrir toutes ces nouvelles choses et également pour sa constante bonne humeur. Tu es maintenant dans la dernière ligne droite, avec ta soutenance en septembre, où je serais ravi de te venir te supporter. Je languis, à mon tour, de venir visiter et connaître ton pays, la Syrie, où je ne pourrais avoir meilleur guide. Fred, mon Jean-Fred (et surtout pas Frédéric !) que je ne connaissais pas avant son

arrivée en DEA au CheOPS malgré notre passé commun de cepéen, et qui est devenu un ami, sur lequel on peut compter à n'importe quel moment. Je ne suis pas sûr que le mot merci suffise à exprimer ma gratitude pour tous ces moments inoubliables que nous avons passé ensemble, que ce soit au labo où l'on ne compte plus le nombre de « cadrans » que nous avons fait (surtout toi d'ailleurs !), où tu as toujours su mettre l'ambiance et où nous sommes devenus incollables sur les vieux tubes de Nostalgie, pour les discussions scientifiques enrichissantes que nous avons eu (et oui, on a été sérieux quelques fois) et pour m'avoir remonté le moral quand je pensais que je n'arriverai pas à finir cette thèse. Mais également pour les moments qu'on a partagé en dehors du labo, comme ces nombreuses soirées (là, par contre y a des détails que j'ai oublié...surtout aux soirées CPE), nos trips à Montpellier ou encore à München pour l'Oktober Fest. Enfin, je voudrais te souhaiter toute la réussite possible pour la fin de thèse car étant donné ton abnégation au boulot, tu le mérites plus que tout (et que tous) et don't forget, you're the best !!! Fanny, que j'ai connu alors qu'elle était encore en M1, n'est ce pas, p'tite jeunette ; puisque j'encadrerais les TP d'orga. J'ai dès le début découvert ton caractère bien trempé de Perpignanaise (bravo à l'USAP cette année) mais surtout ta grande sympathie. Ensuite tu es venue au CheOPS, pour ton M2, et puis après un bref crochet, revenue faire ta thèse avec nous. Nous avons alors pu mieux nous connaître et même si je n'ai pas eu l'assiduité de certains pour te suivre dans tes nombreuses sorties quiz et pubs anglophones (vous voulez sortir dans le vieux-Lyon, y a qu'à demander à Fanny), j'ai adoré tous nos moments passés ensemble. Un grand merci pour tes nombreuses relectures de ce manuscrit où tu as traqué le moindre espace en trop ou manquant, et corrigé mes innombrables fautes d'orthographe. Courage, pour ta dernière année de thèse, en passant, « Suggestions du chef » me semble parfait comme titre... et encore merci, pour avoir géré le labo, même si quelques règles, comme les tiroirs fermés ou l'ordre des épouvettes étaient irréalisables pour moi. Pour finir, avec les gens du CheOPS, je remercie tous les Masters que j'ai pu côtoyer pendant ces quatre années, Brice, Damien, Ali, Youness, et le petit dernier, Ludo, que j'aurais apprécié plus connaître, et qui va à priori prendre la relève. Je vous remercie tous de la bonne ambiance qu'il y a toujours eu dans nos 10 m² (je suis généreux) de labo, où nous avons dû tout partager et composer avec le caractère de chacun, ce qui avec du recul était loin d'être facile, mais où chacun a joué le jeu.

Je voudrais également remercier le Dr Philippe Belmont, qui avait encadré mon stage de DEA, qui m'a transmis son goût et son enthousiasme pour la recherche, et qui m'a conseillé dans le choix de mon labo de thèse, et aussi tous les étudiants du LSMO, en particulier les anciens, Thomas et Johann qui ne sont plus là, avec qui j'ai partagé de très bons moments.

Je remercie toute l'équipe enseignante de la section 32, Chimie Organique, avec qui j'ai eu la chance de travailler pendant mon monitorat et mon année d'ATER, de m'avoir montré les ficelles du métier de maître de conf., et m'avoir transmis la fibre enseignante. Merci donc à David, Béa, Paul, Eric, Cathie, Didier, Nathalie, Caroline, Isa, Dennis... et aussi Didier, le préparateur de la salle de TP Grignard, pour tous les fous rires qu'on a partagé suite aux boulettes des étudiants.

Merci à tous les thésards et autres permanents que j'ai rencontré pendant ces quatre années, en particulier les cocos de l'ADCL, association doctorante que nous avons créée grâce à l'implication de notre présidente, Charlin des bois, et des autres membres : Cédric, Virginie, Choubix, Benoit, Oliv', Estelle, Stéphanie et aux petits jeunes qui ont pris la

succession. Cette association nous a en effet permis de créer des liens entre doctorants de différents labo, au travers de concours de pétanque, de nos soirées coinches et notre weekend aux Deux-Alpes. Que de bons moments, là encore...

Je remercie aussi tous mes potes, les anciens cepéens Alex, Abel, Oliv avec qui je partage ma vie lyonnaise depuis un moment déjà, et mes potes du Lycée de Valence, Benoit, Didi, Mat, Nico, Manon, Chris, Mathilde avec qui c'est toujours un plaisir de se rememorer nos vieux souvenirs, et qui m'ont permis de me changer les idées et de me sortir de mon quotidien de doctorant chimiste. Merci également à Aguichou, sa Schuss, J.B. pour nos sorties à la Morte, où grâce à nos randos et sessions d'escalade, nous avons partagé nos loisirs communs, et où j'ai pu respirer le bon air de la montagne.

Je voudrai adresser des remerciements tout particulier à mon petit cœur, ma Chachou, qui a dû supporter à la fois mes doutes, mes excitations (des fois ça marche la chimie) mais surtout mes absences du fait des longues heures passées au labo. Merci pour ton soutien constant, ton amour, pour tout ce que tu fais pour moi et ce qu'on partage tous les deux.

Enfin, j'aimerais remercier très fort toute ma famille, en particulier ma maman, qui m'a successivement supporté pendant mes « années rebelles » du lycée, encouragé et persuadé que je pouvais suivre des études poussées, financé mon Ecole d'ingé et mes longues années d'étudiant, et toujours entouré d'amour. Ma petite sœur, Flo, qui elle aussi m'a toujours soutenu, et qui a suivi en quelque sorte ma voie en devenant ingénieur chimiste et qui a eu la sagesse de trouver du boulot à Cambridge, alors que je ne sais pas encore ce que l'avenir me réserve. Je remercie également tous mes cousins : Vivien, Gael, Véro, Sandra, Alex, Auré, Adelin, Olivier et sa femme Sophie, connus ici sous le nom de la « BOURCET FAMILY », qui du fait de leurs nombreuses visites à Lyon et de nos vacances passées chez la grand-mère dans le sud, ont fait de nous une famille très soudée.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| ABREVIATIONS | 15 |
| INTRODUCTION | 21 |
| I PRESENTATION DES AURISIDES A ET B | 25 |
| I-1 Isolement, structure et composés apparentés | 25 |
| I-2 Synthèses totales | 30 |
| I-2.1 Synthèse totale des aurisides A et B par I. Paterson | 30 |
| I-2.1.a) Approche rétrosynthétique : | 30 |
| I-2.1.b) Synthèse du fragment C1-C7 : | 31 |
| I-2.1.c) Synthèse du fragment C8-C17 : | 32 |
| I-2.1.d) Synthèse des fluoro-sucre : | 32 |
| I-2.1.e) Synthèse totale des aurisides : | 33 |
| I-2.2 Synthèse totale des aurisides A et B par H. Kigoshi et K. Yamada | 35 |
| I-2.2.a) Approche rétrosynthétique de la partie aglycone : | 35 |
| I-2.2.b) Synthèse du fragment C1-C9 : | 36 |
| I-2.2.c) Synthèse du fragment C10-C14 : | 37 |
| I-2.2.d) Synthèse de la partie aglycone : | 37 |
| I-2.2.e) Approche rétrosynthétique pour la synthèse totale des aurisides : | 38 |
| I-2.2.f) Synthèse du fragment C1-C9 : | 39 |
| I-2.2.g) Synthèse du fragment C10-C17 : | 40 |
| I-2.2.h) Synthèse totale des aurisides A et B : | 41 |
| I-3 Autres approches synthétiques vers les aurisides | 42 |
| I-3.1 Synthèse des fragments C1-C9, C10-C17 et synthèse formelle de la partie aglycone des aurisides A et B par H. F. Olivio | 42 |
| I-3.1.a) Approche rétrosynthétique : | 42 |
| I-3.1.b) Synthèse du fragment C1-C9 : | 43 |
| I-3.1.c) Synthèse du fragment C10-C17 : | 44 |
| I-3.1.d) Etude pour la construction du macrocycle : | 44 |
| I-3.1.e) Synthèse formelle de la partie aglycone des aurisides : | 46 |
| I-3.2 Synthèse du fragment C1-C9, par H. M. R. Hoffmann | 48 |
| II REACTIONS DE METATHESE CYCLISANTE (RCM) UTILISANT UNE AGRAPHE (OU TETHER) SILICIUM TEMPORAIRE (TST) | 53 |
| II-1 Synthèse d'agraphe silicium | 55 |
| II-2 Applications méthodologiques | 58 |
| II-2.1 Utilisation d'agraphe « éthers silylés » | 58 |
| II-2.1.a) Fonctionnalisation par oxydation de Tamao | 59 |
| II-2.1.b) Fonctionnalisation par protodésilylation et ouverture par des organolithiens | 62 |
| II-2.1.c) Formation de précurseur pour des réactions de couplage croisé | 65 |
| II-2.1.d) Utilisation d'allylsiloxane cyclique dans des réactions de type Sakurai modifié | 68 |
| II-2.1.e) Réaction de métathèse cyclisante asymétrique | 73 |
| II-2.2 Utilisation d'agraphe « cétales silylés » | 75 |

| | |
|---|------------|
| II-2.3 Métathèse cyclisante de composés téthers silylés ène-yne et diène-yne | 83 |
| II-2.4 Métathèses cyclisantes de composés di-énysilane | 90 |
| II-3 Utilisation en synthèse totale | 92 |
| II-3.1 Utilisation d'agraphe « éther silylé » | 92 |
| III-3.1.a) Synthèse totale de la (-)-Halosaline et de la (-)-Indozilidine 167B par S. Blechert : | 92 |
| II-3.1.b) Synthèse totale du D,L-glucosylcéramide par A. G. M. Barrett : | 94 |
| II-3.1.c) Synthèse d'analogues de la 1 α -hydroxyvitamine D ₂ fonctionnalisée sur le C19 par A. G. M. Barrett : | 95 |
| II-3.1.d) Synthèse totale du (+)-Brasilényne par S. E. Denmark : | 96 |
| II-3.1.e) Synthèse totale énantiosélective de l'(-)-Acylfulvène et du (-)-Irofulvène par M. Movassaghi : | 96 |
| II-3.1.f) Synthèse totale énantiosélective de la (+)-Virgatusine par S. Marsden : | 98 |
| II-3.1.g) Synthèse totale stéréosélective de la (+)-Streptazoline par M. Miller : | 99 |
| II-3.1.h) Approche vers la synthèse des Cornexistines par R. E. Taylor : | 100 |
| II-3.1.i) Synthèse totale du 11,12-diacétoxydrimane par E. N. Jacobsen | 101 |
| II-3.1.j) Synthèse totale stéréocontrôlée de l'Amphidinolide X par F. Urpi | 102 |
| II-3.2 Utilisation d'agraphe « cétal silylé » | 104 |
| II-3.2.a) Synthèse totale de l'Atténol A par P. Van de Weghe et J. Eustache | 104 |
| II-3.2.b) Synthèse totale des Epothilones B et D par J. Mulzer | 105 |
| II-3.2.c) Synthèse totale du (2S, 7S)-dibutyroxynonane par J. A. Pickett | 106 |
| II-3.2.d) Synthèse totale stéréosélective de l'acide (-)-phaséolinique par J. Garcia | 108 |
| II-3.2.e) Synthèse totale énantiosélective de la (-)-Mucocine par P. A. Evans | 109 |
| II-3.2.f) Synthèse totale de la (+)-Gigantécine et de la (+)-14-Désoxy-9-oxygigantécine par T. R. Hoye | 110 |
| II-3.2.g) Synthèse totale de la cis-Sylvaticine par R. C. D. Brown | 112 |
| II-3.2.h) Synthèse totale stéréosélective de la Spirofugine par S. A. Kozmin | 113 |
| II-3.2.i) Synthèse du fragment C12-C24 du péluroside A par J. E. Harvey | 114 |
| III-4 Conclusions | 115 |
| III PREMIERE APPROCHE VERS LA SYNTHÈSE DES AURISIDES | 119 |
| III-1. Rétrosynthèse | 119 |
| III-2 Première stratégie : RCM d'une agraphe cétal silylé | 120 |
| III-2.1 Accès aux synthons précurseurs | 121 |
| III-2.2 Couplage <i>via</i> l'agraphe silicium | 122 |
| III-2.3 Tentative d'oxydation allylique sélective | 124 |
| III-2.4 Tentative avec un synthon ne présentant pas de motif β -hydroxyester | 125 |
| III-3 Seconde stratégie : Réaction de métathèse croisée | 127 |
| III-3.1 Métathèse croisée entre les synthons précédemment synthétisés | 127 |
| III-3.2 Synthèse d'analogues par le processus métathèse croisée-hydrogénation-cyclisation acido catalysée | 129 |
| III-3.2.a) Obtention des alcools homoallyliques : | 130 |
| III-3.2.b) Réaction de métathèse croisée : | 130 |
| III-3.2.c) Obtention des cétales cycliques à six chaînons : | 132 |
| III-3.3 Formation du macrocycle | 134 |
| III-3.3.a) Hydrolyse de l'ester de tert-butyle et déprotection de l'éther silylé : | 134 |

| | |
|---|------------|
| III-3.3.b) Synthèse des nouveaux synthons : | 136 |
| III-3.3.c) Métathèse croisée et fonctionnalisation du cétal cyclique : | 137 |
| III-3.3.d) Formation d'un analogue macrocyclique de la partie aglycone des aurisides : | 140 |
| III-3.4 Introduction de la fonction hydroxyle sur le carbone C5 : | 144 |
| III-3.4.a) Premiers résultats et étude sur un composé test : | 144 |
| III-3.4.b) Alkylation énantiosélective de l'aldéhyde (III-59) : | 150 |
| III-3.3.c) Obtention du fragment C1-C9 des aurisides : | 152 |
| III-3.4.d) Protection de l'alcool secondaire : | 153 |
| III-4. Conclusions | 156 |
| IV DEUXIEME APPROCHE VERS LA SYNTHESE DES AURISIDES | 159 |
| IV-1 Nouvelle rétrosynthèse | 159 |
| IV-2 Formation de macrolactones à 14 chaînons par RCM | 161 |
| IV-3. Synthèse d'analogues macrocycliques | 166 |
| IV-3.1 Rétrosynthèse | 166 |
| IV-3.2 Synthèse des analogues <i>nor</i> -hydroxylés | 166 |
| IV-3.2.a) Accès aux précurseurs de la RCM : | 166 |
| IV-3.2.b) RCM et obtention des cétals cycliques : | 168 |
| IV-3.2.c) Autres macrocycles : | 171 |
| IV-3.3 Introduction du groupement hydroxyle en C5 | 173 |
| IV-4 Application à la synthèse asymétrique d'un analogue macrocyclique de la partie aglycone des aurisides | 177 |
| IV-4.1 Synthèse des synthons | 177 |
| IV-4.1.a) Synthèse stéréocontrôlée de l'acide (IV-5) : | 177 |
| IV-4.1.b) Synthèse asymétrique de l'aldéhyde (IV-75) : | 178 |
| IV-4.2 Couplage des synthons | 179 |
| IV-4.2.a) Couplage et aménagement fonctionnel : | 179 |
| IV-4.2.b) Premières tentatives de RCM : | 180 |
| IV-4.2.c) Formation d'un nouveau précurseur de RCM : | 181 |
| IV-4.2.d) Obtention de la structure macrocyclique par RCM | 182 |
| IV-4.2.e) Introduction du groupement hydroxyle en C5 et obtention d'un analogue macrocyclique des aurisides : | 183 |
| IV-5 Conclusions | 189 |
| V SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE DU 6-HYDROXYDODECANOATE DE PENTADECYLE | 193 |
| V-1 Rappels Bibliographiques | 193 |
| V-1.1 Synthèse existante | 194 |
| V-1.2. Stratégie développée au laboratoire | 195 |
| V-2. Résultats | 196 |
| V-2.1. Rétrosynthèse | 196 |
| V-2.2 Réaction tandem de RCM / métathèse croisée | 196 |
| V-2.3 Nouvelle rétrosynthèse : | 197 |

| | |
|---|------------|
| V-3 Rappels bibliographiques sur le processus tandem métathèse / hydrogénation | 198 |
| V-3.1 Séquence Métathèse / Hydrogénation | 198 |
| V-3.2. Processus tandem | 199 |
| V-3.2.a) Métathèse / Hydrogénation catalysée par une espèce à base de ruthénium : | 199 |
| V-3.2.b) Métathèse / Hydrogénation réalisée avec deux catalyseurs différents : | 202 |
| V-4. Application d'un processus tandem - Résultats | 204 |
| V-4.1. Synthèse racémique utilisant le processus séquentiel | 204 |
| V-4.2. Synthèse énantiosélective utilisant le processus tandem | 205 |
| CONCLUSION ET PERSPECTIVES | 209 |
| PARTIE EXPERIMENTALE | 213 |
| INDICATIONS GENERALES | 213 |
| CHAPITRE III | 217 |
| CHAPITRE IV | 271 |
| CHAPITRE V | 327 |
| REFERENCES | 335 |

ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

| | |
|-----------------|--|
| % | pour cent |
| °C | degré celsius |
| 4Å MS | tamis moléculaire de taille 4Å |
| Ac | acétyle |
| Acac | acétylacétonate |
| ADMET | métathèse de diènes acycliques polymérisante |
| Ar. | groupement aromatique |
| ARCM | réaction de métathèse cyclisante asymétrique |
| APTS=TsOH | acide <i>p</i> -toluènesulfonique |
| arom. | Aromatique |
| atm. | atmosphère |
| ax | axial |
| Bn | benzyle |
| Bu | butyle |
| ^t Bu | <i>tert</i> -butyle |
| cata. | catalytique |
| CRM | réaction de métathèse croisée |
| CCM | chromatographie sur couche mince |
| cP | cyclopentyle |
| <i>m</i> CPBA | acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque |
| CSA | acide camphosulfonique |
| c-Hex | cyclohexyle |
| δ | déplacement chimique |
| Δ | différence |
| DAST | trifluore de diéthylaminosulfure |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène |
| DCC | <i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide |
| 1,2-DCE | 1,2-dichloroéthane |
| DDQ | 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone |
| DIBAL | hydrure de diisobutylaluminium |
| DMAP | <i>N</i> ,4-diméthylaminopyridine |

| | |
|------------------|---|
| DMF | diméthylformamide |
| DMP | périodinane de Dess Martin |
| DMSO | diméthylsulfoxyde |
| d.e. | excès diastéréomérique |
| e.e. | excès énantiomérique |
| eq | équatorial |
| eq. | équivalent |
| Et | éthyle |
| GP | groupement protecteur |
| h | heure |
| HF.pyr | complexe de fluorure d'hydrogène-pyridine |
| HPLC | chromatographie liquide haute pression |
| HRMS | spectrométrie de masse haute résolution |
| Hz | Hertz |
| IC ₅₀ | concentration nécessaire pour réduire la croissance des cellules traitées de 50% par rapport aux cellules non traitées de contrôles |
| ipc | <i>isopinocamphéyle</i> |
| IR | infra-rouge |
| <i>J</i> | constante de couplage |
| L | ligand neutre |
| LDA | di <i>isopropyl</i> amidure de lithium |
| LiHMDS | hexaméthylidisilylamidure de lithium |
| Me | méthyle |
| mol% | pourcentage molaire |
| Ms | mésyle |
| MS | spéctrométrie de masse |
| Mes | mésityle |
| n | nombre de CH ₂ |
| NaH | hydrure de sodium |
| NaHMDS | hexaméthylidisilylamidure de sodium |
| NBS | <i>N</i> -bromosuccinimide |
| NMO | Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine |
| NOESY | Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy |
| Nu | nucléophile |

| | |
|--------------|---|
| <i>p</i> | para |
| PCC | chlorochromate de pyridinium |
| Ph | phényle |
| PMB | <i>p</i> -méthoxybenzyle |
| PMBTCA | trichloroacétamdate de <i>p</i> -méthoxybenzyle |
| PMP | <i>p</i> -méthoxyphényle |
| <i>i</i> -Pr | <i>isopropyle</i> |
| Quant. | quantitatif |
| RCM | réaction de métathèse cyclisante |
| Rdt | rendement |
| réf. | référence |
| Rf | rapport frontal |
| RMN | résonance magnétique nucléaire |
| ROM | métathèse d'ouverture de cycle |
| ROMP | métathèse d'ouverture de cycle polymérisante |
| t.a. | température ambiante |
| TBAF | fluorure de tétrabutylammonium |
| TBDPS | <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle |
| TBS=TBDMS | <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle |
| TBHP | hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle |
| TES | triéthylsilyle |
| TEMPO | 2,2,6,6-tétrabutylpipéridin-1-oxyle |
| Tf | trifluorométhane sulfonate |
| TFA | acide trifluoroacétique |
| THF | tétrahydrofurane |
| THP | tétrahydropyranyle |
| TIPS | tri <i>isopropylsilyle</i> |
| TMS | triméthylsilyle |
| TPAP | perruthénate de tétrapropylammonium |
| TST | téther au silicium temporaire |

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les aurisides A et B sont des molécules naturelles d'origine marine extraites du lièvre des mers (mollusque) *Dolabella auricularia*. Ce mollusque marin est reconnu comme une source très riche en métabolites secondaires ayant des structures originales et possédant des activités biologiques intéressantes, tels que les dolastatines, les dolabelides, ou encore la dolabelline.

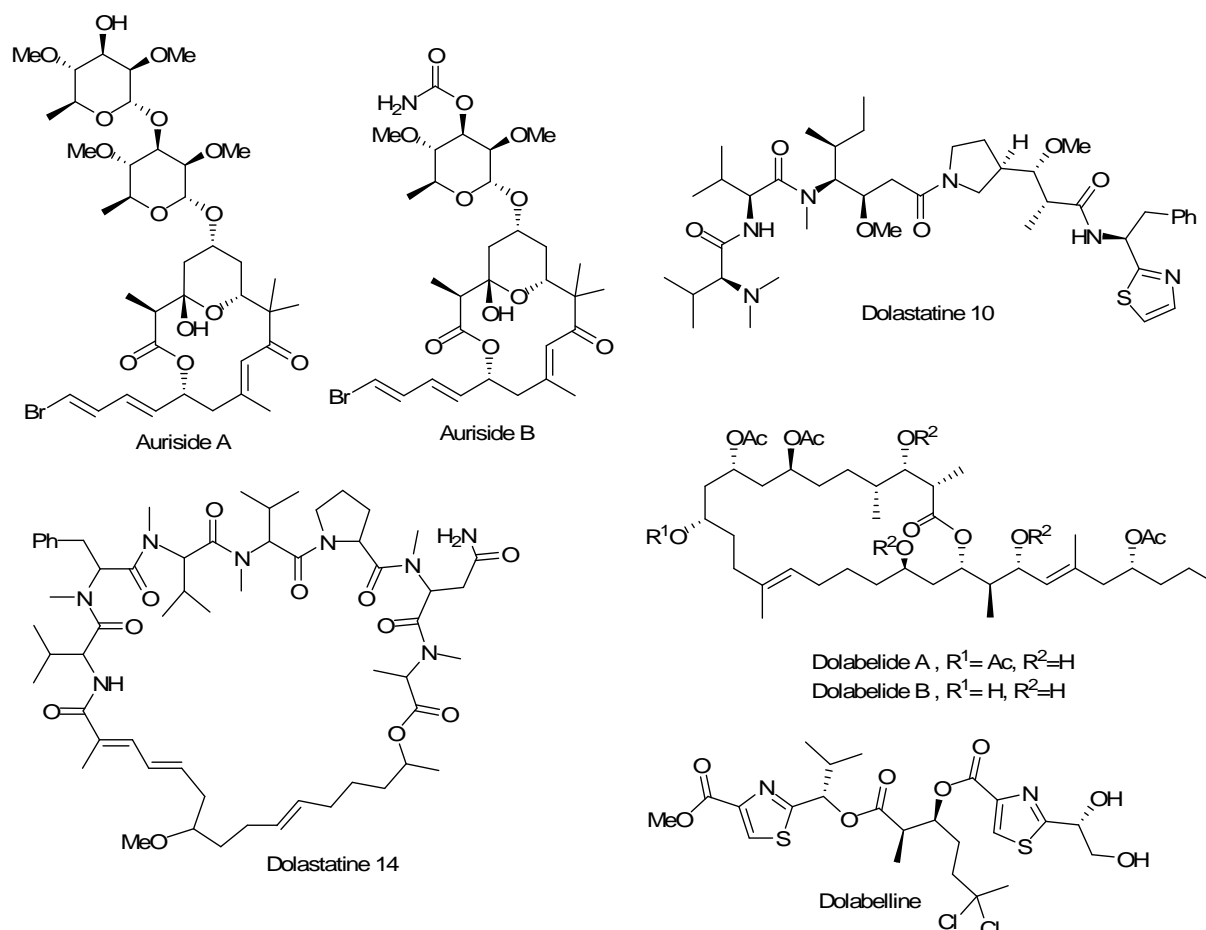


Figure 1

Les aurisides A et B ont été isolées en 1996. Leur structure originale, combinée à une activité biologique intéressante et une faible abondance naturelle en font des cibles synthétiques attractives.

L'objectif des travaux que nous avons entrepris est d'effectuer une synthèse originale de la partie aglycone des aurisides A et B. Les différentes approches mises au point mettent en jeu des réactions de métathèse des oléfines pour la construction de la sous-unité pyranique présente dans les molécules naturelles ainsi que pour la formation du macrocycle. Ces stratégies ont été testées en premier lieu sur des substrats moins fonctionnalisés permettant l'obtention d'analogues structuraux des aurisides.

Dans une première partie, les aurisides ainsi que des macrolides de structure similaire seront présentés succinctement, puis les efforts synthétiques décrits dans la littérature pour l'obtention des aurisides seront amplement détaillés. Une étude bibliographique concernant l'utilisation de liens (ou téthers) silylés temporaires couplés à la réaction de métathèse cyclisante (processus TST-RCM) sera également exposée et illustrée par différentes synthèses de produits naturels.

Les chapitres suivants présenteront les deux approches synthétiques réalisées pour l'obtention de la partie aglycone des aurisides : la première est basée sur la construction du fragment C1-C9 par utilisation du processus TST-RCM ou par réaction de métathèse croisée, tandis que la seconde, plus originale, est axée sur la formation de la macrolactone par réaction de métathèse cyclisante.

Enfin, le dernier chapitre sera consacré à la synthèse énantiosélective du 6-hydroxydodécanoate de pentadécyle, un hydroxy-ester à longue chaîne carbonée, isolé des feuilles d'*Artabotrys odoratissima* dont une décoction est donnée pour le traitement du choléra. L'étape clé de la synthèse est une réaction tandem de métathèse croisée / hydrogénation.

CHAPITRE I

PRESENTATION DES AURISIDES A ET B

I PRESENTATION DES AURISIDES A ET B

I-1 Isolement, structure et composés apparentés

Les aurisides A (**I-1**) et B (**I-2**) sont des molécules naturelles d'origine marine, isolées en 1996 par le groupe de Yamada à partir du lièvre des mers (mollusque) *Dolabella auricularia*.¹ Ce mollusque marin est reconnu pour être une source très riche en composés organiques ayant des structures originales et possédant des activités biologiques intéressantes, tels que les dolastatines,^{2a,b} les dolabelides,^{2c,d} ou encore les dollabellines.^{2e} L'abondance naturelle des aurisides est faible puisque seulement 0,8 mg de (**I-1**) et 0,7 mg de (**I-2**) sont obtenus à partir de 278 kg (frais) du mollusque. De plus, ces composés présentent une activité cytotoxique intéressante contre des lignées de cellules cancéreuses HeLaS₃ avec des valeurs d'IC₅₀ de 0,17 et 1,2 µg/mL respectivement (Figure I-2).

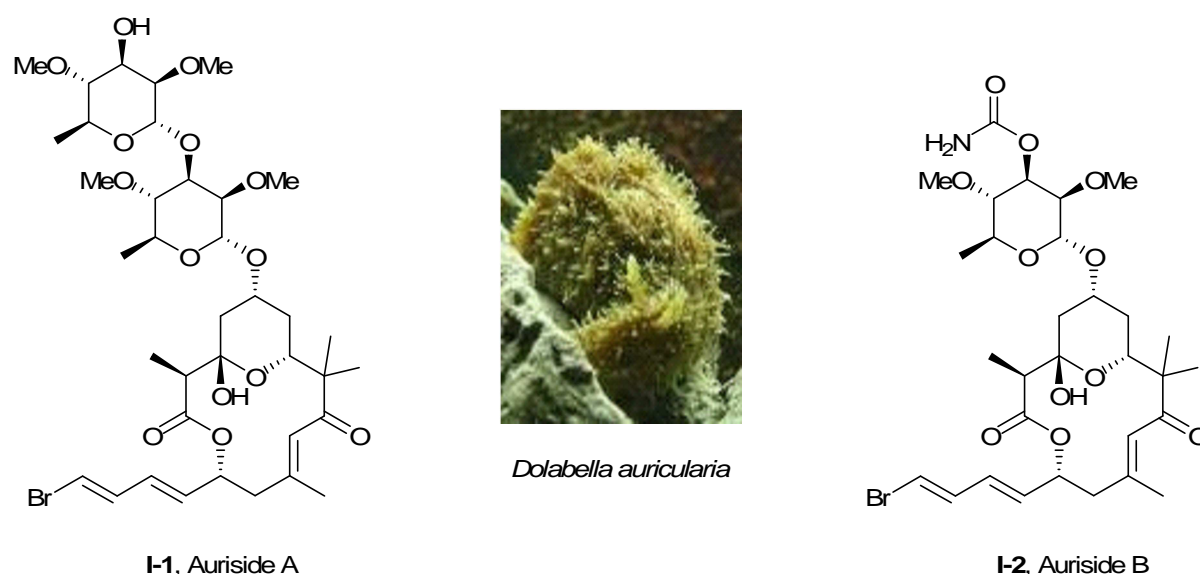


Figure I-2 : Structure des aurisides

Les structures des aurisides ont été établies par le groupe de Yamada en se basant sur des analyses spectroscopiques, incluant les techniques de RMN 2D, les analyses NOESY, ainsi que sur des expériences de dégradations de ces composés. Il en ressort que les aurisides A et B sont des macrolides de quatorze chaînons glycosylés comportant un hémicétal cyclique, une énone trisubstituée de configuration *E*, une chaîne latérale bromodiénique de configuration *E,E* et une sous-unité 2,4-di-*O*-méthyl-*L*-rhamnopyranose. La conformation de la partie macrolide, ainsi que la stéréochimie relative des cinq centres asymétriques ont été

¹ H. Sone, H. Kigoshi, K. Yamada *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8956.

² a) G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, Y. Fujii, H. Kizu, M. R. Boyd, F. E. Boettner, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, J. C. Chapuis, C. Michel *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9151 ; b) H. Sone, T. Shibata, T. Fujita, M. Ojika, K. Yamada *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1874 ; c) M. Ojika, T. Nagoya, K. Yamada *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7491 ; d) K. Suenaga, T. Nagoya, T. Shibata, H. Kigoshi, K. Yamada *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 155 ; e) H. Sone, T. Kondo, M. Kiryu, H. Ishiwata, M. Ojika, K. Yamada *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4774.

déterminées par analyse des constantes de couplage spin-spin vicinales et du spectre NOESY.¹ En effet, les valeurs des constantes de couplage proton-proton ($J_{4a,5} = J_{5,6a} = J_{6a,7} = 11,7$ Hz) indiquent que l'hémicétal cyclique à six chaînons adopte une conformation chaise et que les substituants portés par les carbones C5 et C7 (numérotation aurisides) sont équatoriaux. De plus, sur la base des corrélations du spectre NOESY (H-7/3-OH et H-18/3-OH), il a été déterminé que le groupement hydroxyle porté par l'atome de carbone C3 était axial, et proche spatialement du groupement méthyle C18 (Figure I-3).

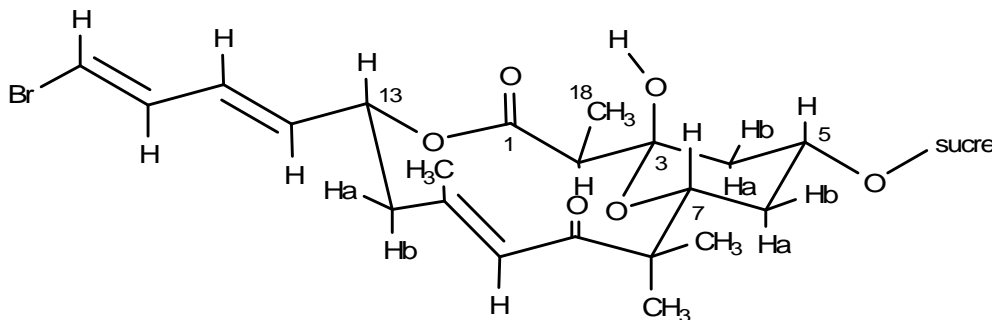


Figure I-3 : Conformation du macrocycle

Plusieurs produits naturels d'origine marine possèdent des similarités structurales avec les aurisides.

Les callipeltosides A (**I-3**), B (**I-4**) et C (**I-5**), qui ont été isolés de l'éponge marine *Callipelta* sp.,³ inhibent *in vitro* la prolifération des cellules KB et P388, et montrent également une activité dans les tests anti-HIV. Ce sont des macrolides à quatorze chaînons, qui présentent les mêmes particularités structurales que les aurisides (cycle hémicétal, une double liaison trisubstituée de configuration (*E*) et une chaîne latérale insaturée). C'est au niveau de cette chaîne latérale que le plus de différences apparaît, puisqu'à la place du système bromodiénique présent dans les aurisides, un système ène-yne 2-chlorocyclopropane est présent (Figure I-4). La synthèse de ces composés a été largement étudiée, puisque les groupes d'Evans,⁴ de Trost,⁵ de Paterson⁶ et de Panek⁷ ont publié respectivement la synthèse totale du callipeltoside A (**I-3**), tandis que récemment le groupe de MacMillan a achevé la synthèse totale du callipeltoside C (**I-5**) avec révision de la structure de la partie sucre.⁸ Par ailleurs, de nombreuses approches synthétiques vers les callipeltosides ont été réalisées.

³ a) A. Zampella, M. V. D'Auria, L. Minale, C. Debitus, C. Roussakis *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1085 ; b) A. Zampella, M. V. D'Auria, L. Minale, C. Debitus *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3243.

⁴ a) E. Hu, J. D. Burch, G. Jaeschke, D. A. Evans *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654 ; b) E. Hu, J. D. Burch, G. Jaeschke, D. A. Evans *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4671.

⁵ a) O. Dirat, J. L. Gunzner, B. M. Trost *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 841 ; b) J. L. Gunzner, O. Dirat, Y. H. Rhee, B. M. Trost *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.

⁶ a) R. D. M. Davies, A. C. Heimann, R. Marquez, A. Meyer, I. Paterson *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4477 ; b) A. D. Findlay, I. Paterson *Pure and Applied Chem.* **2008**, *80*, 1773.

⁷ H. Huang, J. S. Panek *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4383.

⁸ J. Carpenter, A. B. Northrup, D. Chung, J. J. M. Wiener, S.-G. Kim, D. W. C. MacMillan *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3568.

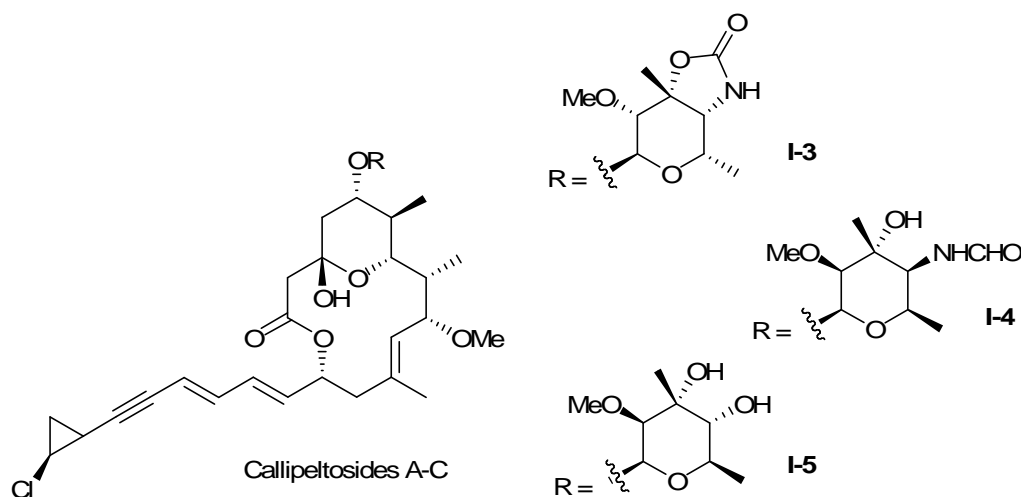


Figure I-4 : Callipeltosides A, B et C

Une autre famille de composés macrocycliques à quatorze chaînons, les phorbasides A-E (**I-6** à **I-10**), possédant également un système ène-yne 2-chlorocyclopropane sur la chaîne latérale, a récemment été isolée de l'éponge marine *Phorbasp* sp.⁹ Là encore, les composés de cette même famille diffèrent les uns des autres par leur partie sucre attachée sur l'atome de carbone C5 (Figure I-5). Des mesures préliminaires sur l'activité cytotoxique de chacun des ces composés ont montré que le phorbaside C (**I-8**) possédait la plus forte activité ($IC_{50} = 2 \mu M$ contre les cellules HCT-166), suggérant que cette activité biologique est étroitement liée à la nature des sucres attachés à la partie aglycone. Aucune synthèse ou approche synthétique de ces macrolides n'est à ce jour recensée.

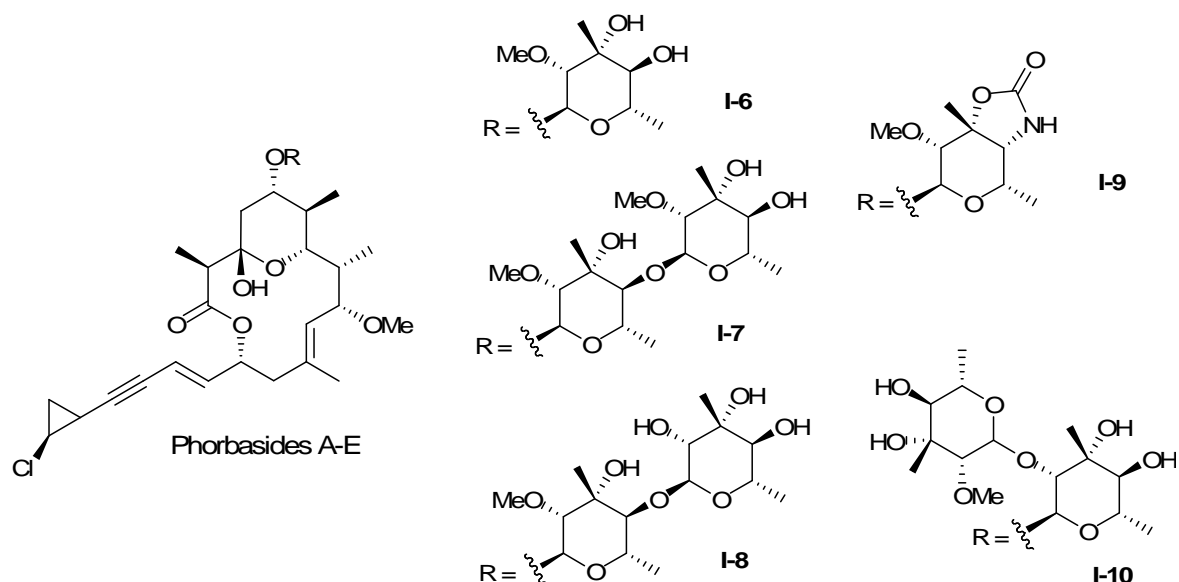


Figure I-5 : Structures des phorbasides A à E

⁹ a) C. K. Skepper, J. B. MacMillan, G. Xiong Zhou, M. N. Masuno, T. F. Molinski *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4150 ; b) J. B. MacMillan, G. Xiong Zhou, C. K. Skepper, T. F. Molinski *J. Org. Chem.* **2008**, *739*, 3699.

Le lyngbyaloside B (**I-11**), isolé de la cyanobactérie marine *Lyngbya* sp.,¹⁰ est également un macrolide glycosylé à quatorze chaîons, possédant une chaîne latérale insaturée et un hémicétal cyclique ; cependant il ne présente pas de double liaison trisubstituée. Aucune synthèse de ce composé n'a encore été réalisée. Cette molécule est à rapprocher du lyngbouilloside (**I-12**), isolé de la cyanobactérie marine *Lyngbya bouillonii*,¹¹ pour laquelle deux approches synthétiques ont été développées (Figure I-6).¹²

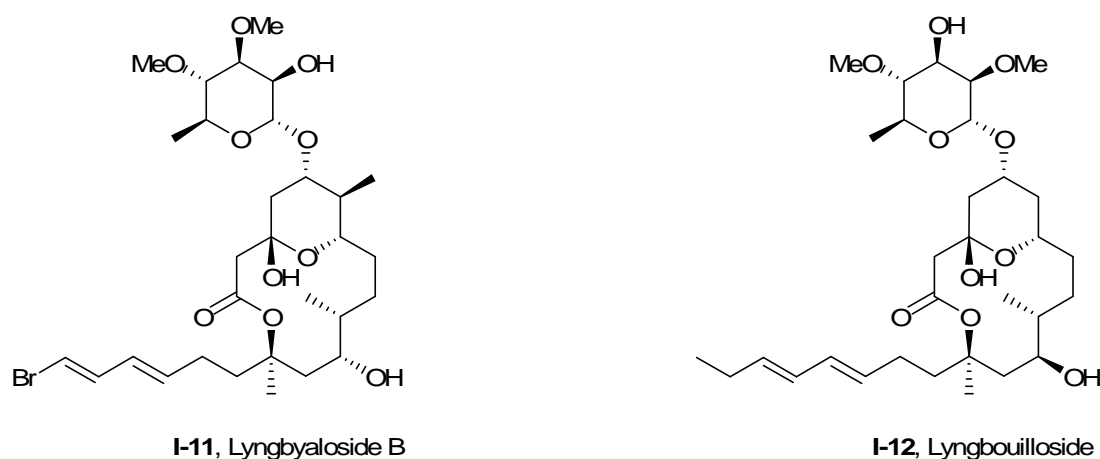


Figure I-6 : Structure du lyngbyaloside et du lyngbouilloside

Enfin, un dernier macrolide de taille identique est également à recenser. Il s'agit de la dolastatine 19 (**I-13**) (Figure I-7),¹³ isolée du mollusque marin *Dolabella auricularia*. De tous les macrolides précédemment cités, c'est celui qui possède le plus de similitudes avec les aurisides. On retrouve, en effet, la même chaîne latérale bromo-diénique, le macrocycle à quatorze chaîons et l'hémicétal cyclique. Cette molécule possède une activité inhibitrice de la croissance de cellules cancéreuses (valeurs de GI_{50} de 0,72 $\mu\text{g/mL}$ pour les lignées de cellules du poumon MCF-7 et 0,76 $\mu\text{g/mL}$ pour les lignées de cellules du colon KM20L2). Une synthèse totale de ce composé a été réalisée par le groupe de Paterson,^{14,6b} ce qui a permis de proposer une révision de l'attribution de la configuration des centres stéréogènes C5, C6 et C7 (Figure I-7).

¹⁰ H. Luesch, W. Y. Yoshida, G. G. Harrigan, J. P. Doom, R. E. Moore, V. J. Paul *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1945.

¹¹ L. Tong Tan, B. L. Márquez, W. H. Gerwick *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 925.

¹² a) H. F. Sneddon, M. J. Gaunt, S. V. Ley *Org. Lett.* **2003**, 5, 1147 ; b) J. Gebauer, S. Arseniyadis, J. Cossy *Synlett* **2008**, 712.

¹³ J.-P. Xu, D. L. Doubek, J.-C. Chapuis, J. M. Schmidt, G. R. Pettit *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1252.

¹⁴ a) A. D. Findlay, G. J. Florence, I. Paterson *Org. Lett.* **2006**, 8, 2131 ; b) A. D. Findlay, G. J. Florence, I. Paterson *Tetrahedron* **2007**, 63, 5806.

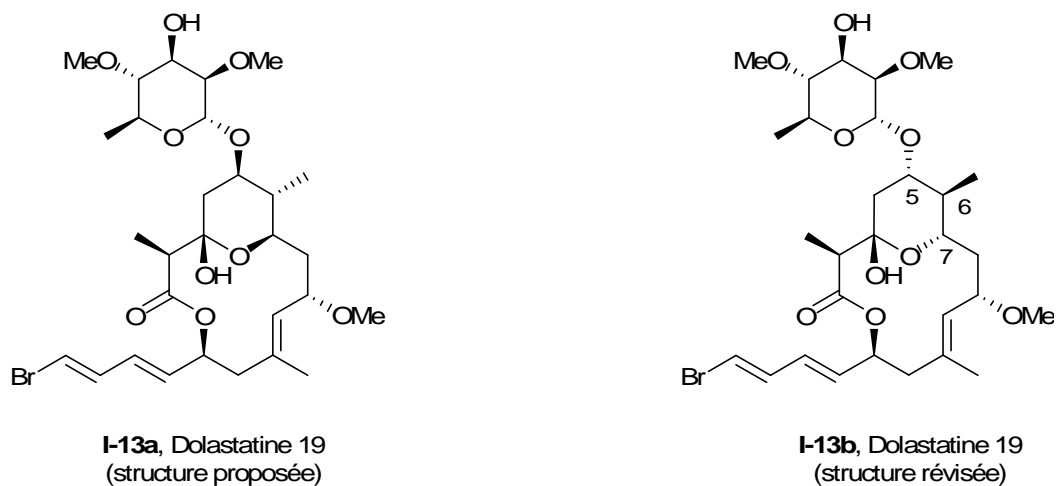


Figure I-7 : Structure initiale et révisée de la dolastatine 19

Bien d'autres composés macrocycliques, tels le lyngbyaloside (**I-14**), le péloruside A (**I-15**), le soraphène A (**I-16**), ou encore l'acutiphycine (**I-17**) ont également de nombreuses similarités structurales avec les aurisides, mais présentent toutefois des tailles de cycles supérieures (Figure I-8).

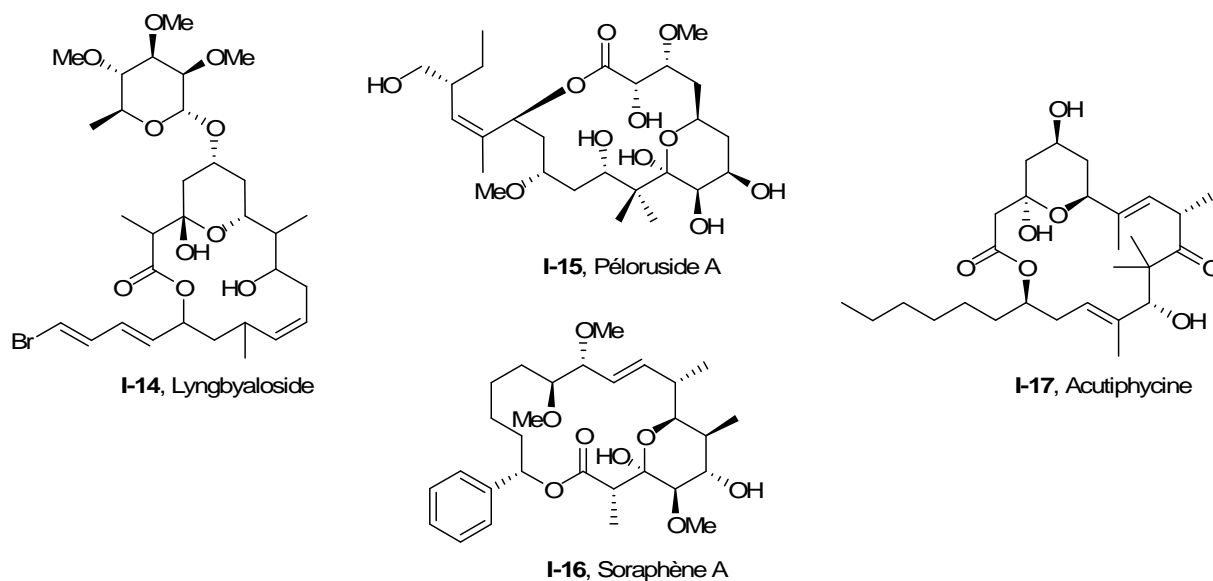


Figure I-8 : Macrocycles similaires

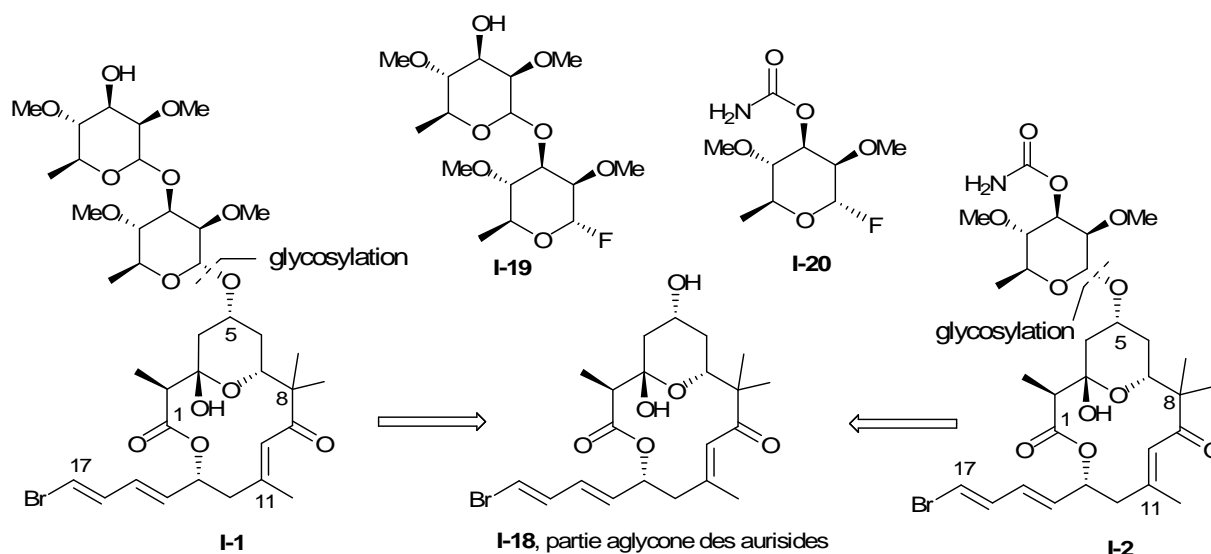
I-2 Synthèses totales

Deux synthèses totales énantiosélectives des aurisides A et B ont été publiées à ce jour. La première a été réalisée en 2005 par le groupe de Paterson,^{15,6b} et la seconde en 2006, par le groupe de Kigoshi.¹⁶ Il est à noter que ce groupe avait auparavant publié la synthèse de la partie aglycone des aurisides.¹⁷

I-2.1 Synthèse totale des aurisides A et B par I. Paterson

I-2.1.a) Approche rétrosynthétique :

L'approche de Paterson est convergente. Elle est en effet basée sur l'installation, en dernier lieu, des parties sucres par glycosylation de la fonction hydroxyle équatoriale portée par le carbone C5 de la partie aglycone (**I-18**) avec les fluoro-sucres (**I-19**) ou (**I-20**). Cette lactone (**I-18**) provient quant à elle du couplage entre l'aldéhyde (**I-21**) et l'éther d'énol silylé (**I-22**), par réaction d'aldolisation de Mukaiyama stéréocontrôlée (qui permet donc de former la liaison C7-C8 et de contrôler le centre stéréogène en C7) suivie d'une réaction de macrocyclisation de Yamaguchi (Schéma I-1).¹⁸



¹⁵ G. J. Florence, A. C. Heimann, A. C. Mackay, I. Paterson *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1130.

¹⁶ K. Suenaga, H. Hoshino, T. Yoshii, K. Mori, H. Sone, Y. Bessho, A. Sakakura, H. Hayakawa, K. Yamada, H. Kigoshi *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7687.

¹⁷ H. Sone, K. Suenaga, H. Hoshino, Y. Bessho, T. Kondo, H. Kigoshi, K. Yamada *Chem. Lett.* **1998**, 85.

¹⁸ a) J. Ianaga, K. Hirata, T. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989 ;
b) Pour une revue récente sur l'utilisation de la réaction de macrolactonisation en synthèse totale, voir : A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911.

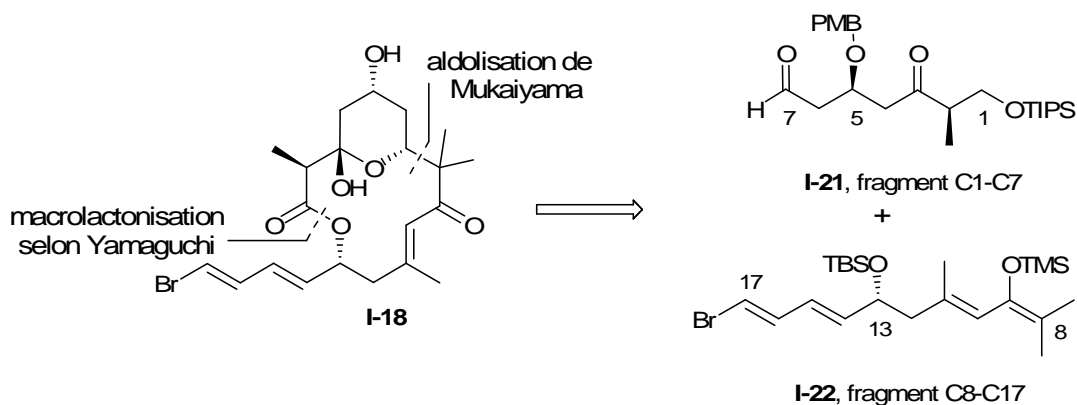
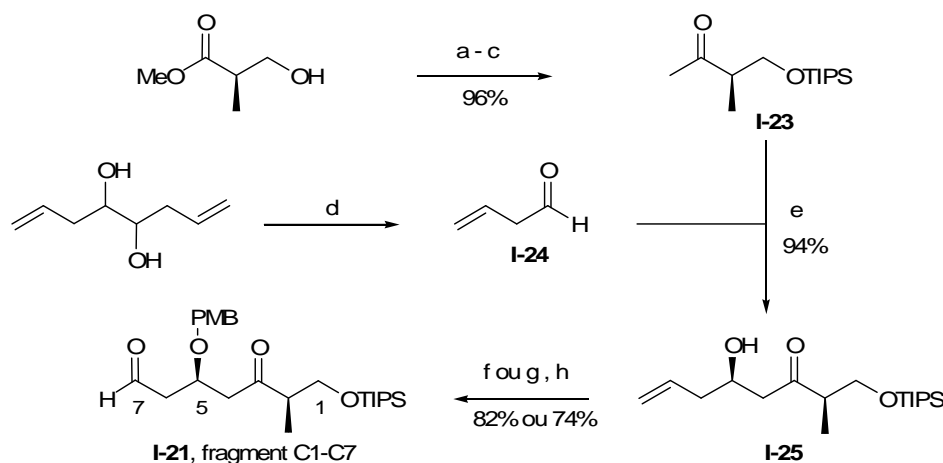


Schéma I-1 : Rétrosynthèse des aurisides selon Paterson

I-2.1.b) Synthèse du fragment C1-C7 :

La réaction clé pour la synthèse de ce fragment C1-C7 (**I-21**) est une réaction d'aldolisation hautement stéréosélective catalysée par le complexe du bore (+)-Ipc₂BCl,¹⁹ entre la méthyl cétone (**I-23**) et le but-3-éanal (**I-24**), pour le contrôle du centre en C5. La cétone (**I-23**) est obtenue facilement en trois étapes à partir du (*R*)-3-hydroxy-2-méthylpropionate de méthyle (ester dit de Roche), tandis que le but-3-éanal (**I-24**) résulte de la coupure oxydante d'un diol 1,2 insaturé. La fonction hydroxyle de l'adduit 1,4-*syn* (**I-25**) obtenu (avec un très bon rapport diastéréomérique supérieur à 97/3) est ensuite protégée sous forme d'éther de *p*-méthoxybenzyle par emploi du trichloroacétamide correspondant (PMBTCA) en présence catalytique de TfOH ou de triflate de scandium, l'utilisation de cet acide de Lewis donnant de meilleurs résultats pour des réactions sur grande échelle. Enfin, une ozonolyse de la double liaison terminale permet d'obtenir l'aldéhyde désiré (**I-21**) (Schéma I-2).



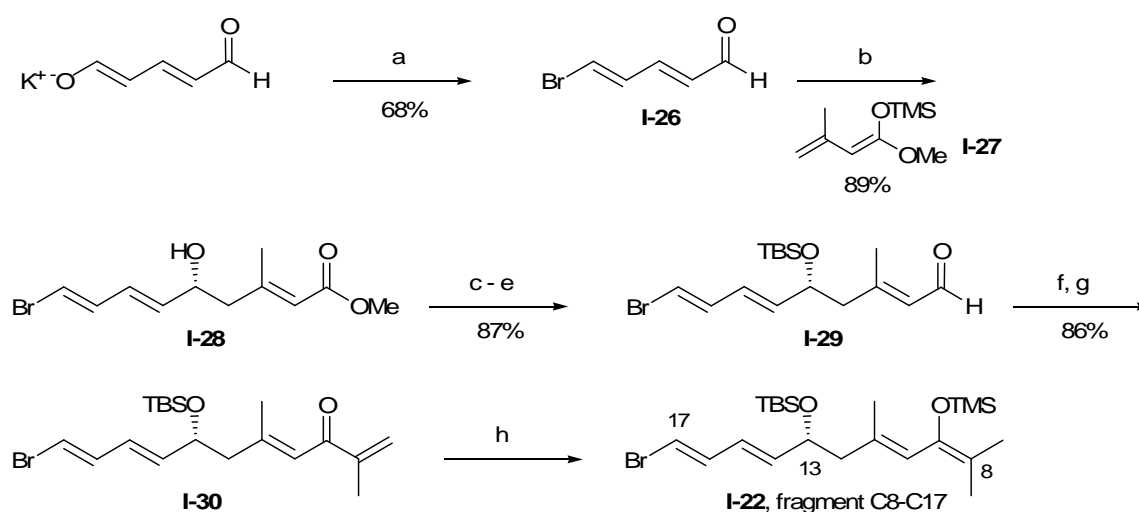
(a) TIPSCl, imidazole, CH₂Cl₂ ; (b) MeONHMe.HCl, *i*PrMgCl, THF, -20°C ; (c) MeMgBr, THF, 0°C ; (d) NaIO₄, CH₂Cl₂, pH 4 buffer, 0°C ; (e) 1. (+)-Ipc₂BCl, Et₃N, Et₂O, 0°C ; 2. **I-24**, CH₂Cl₂, -78°C à -30°C ; 3. H₂O₂ (30% aq.), pH 7 buffer, MeOH, 0°C ; (f) PMBTCA, TfOH (0,3 mol %), Et₂O ; (g) PMBTCA, Sc(OTf)₃ (1 mol %), PhMe, 0°C ; (h) O₃, NaHCO₃, CH₂Cl₂, -78°C ; puis PPh₃, -78°C à t.a.

Schéma I-2 : Synthèse du fragment C1-C7 des aurisides

¹⁹ a) J. M. Goodman, M. Isaka, I. Paterson *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7121 ; b) J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, I. Paterson *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663.

I-2. 1.c) Synthèse du fragment C8-C17 :

La synthèse du fragment C8-C17 est quant à elle basée sur une réaction asymétrique d'aldolisation vinylogue de Mukaiyama,²⁰ pour coupler le bromodiéнал (I-26) et le diénolate silylé (I-27) et ainsi contrôler la stéréochimie du carbone C13, ainsi que la géométrie (*E*) de la double liaison trisubstituée en C10. Le bromodiéнал (I-26) étant obtenu en une étape par bromation de l'aldéhyde glutaconate de potassium. Après protection de la fonction hydroxyle du produit d'aldolisation (I-28) (ee 94%), le groupement ester est réduit en alcool allylique par utilisation du DIBAL à basse température, puis l'alcool est oxydé en aldéhyde à l'aide du dioxyde de manganèse. Cet aldéhyde (I-29) est ensuite alkylé par le bromure d'isopropényle de magnésium, et la fonction hydroxyle allylique est réoxydée. La réduction 1,4 régiosélective de l'énone la moins encombrée a pu être réalisée grâce à l'emploi du L-sélectride, puis l'utilisation du chlorure de triméthylsilyle permet de piéger *in situ* l'énolate formé, pour donner le fragment C8-C17 (I-22) (Schéma I-3).



(a) Br₂, PPh₃, CH₂Cl₂, 0°C à t.a. ; (b) Ti(O*i*Pr)₄ (50 mol %), (*R*)-bind (50 mol %), CaH₂, THF, -78°C ; (c) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂ ; (d) DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C ; (e) MnO₂, Et₂O ; (f) CH₂=CH(Me)MgBr, THF, -78°C à 0°C ; (g) MnO₂, Et₂O ; (h) L-sélectride, CaH₂, THF, -78°C puis TMSCl.Et₃N, -78°C à -20°C.

Schéma I-3 : Synthèse du fragment C8-C17 des aurisides

I-2. 1.d) Synthèse des fluoro-sucres :

La synthèse des unités fluoro-sucres (I-19) et (I-20) débute à partir du même intermédiaire (I-31). Ce précurseur est obtenu selon une séquence de neuf étapes à partir du L-rhamnose, décrite par le groupe de Nicolaou pour la synthèse totale des elfamycines (aurodoxe et éfrotomyce).²¹ La substitution du groupement phénylsulfanyle par un atome de fluor, ainsi que la déprotection du groupement éther silylé sont réalisées, afin de coupler les deux unités

²⁰ Pour une revue récente sur les réactions d'aldolisation vinylogue, voir : J. R. Heemstra Jr., G. L. Beutner, S. E. Denmark *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682.

²¹ a) H. J. Mitchell, K. C. Nicolaou *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576 ; b) R. E. Dolle, K. C. Nicolaou *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1691.

par glycosylation selon Mukaiyama.²² Ainsi, après activation par utilisation du DAST/NBS, le disaccharide fluoré (**I-19**) est obtenu. Le traitement de (**I-33**) par l'isocyanate de trichloroacétyle, permet d'obtenir le carbamate (**I-34**), qui est transformé en fluorosucré (**I-20**) par activation au DAST/NBS (Schéma I-4).

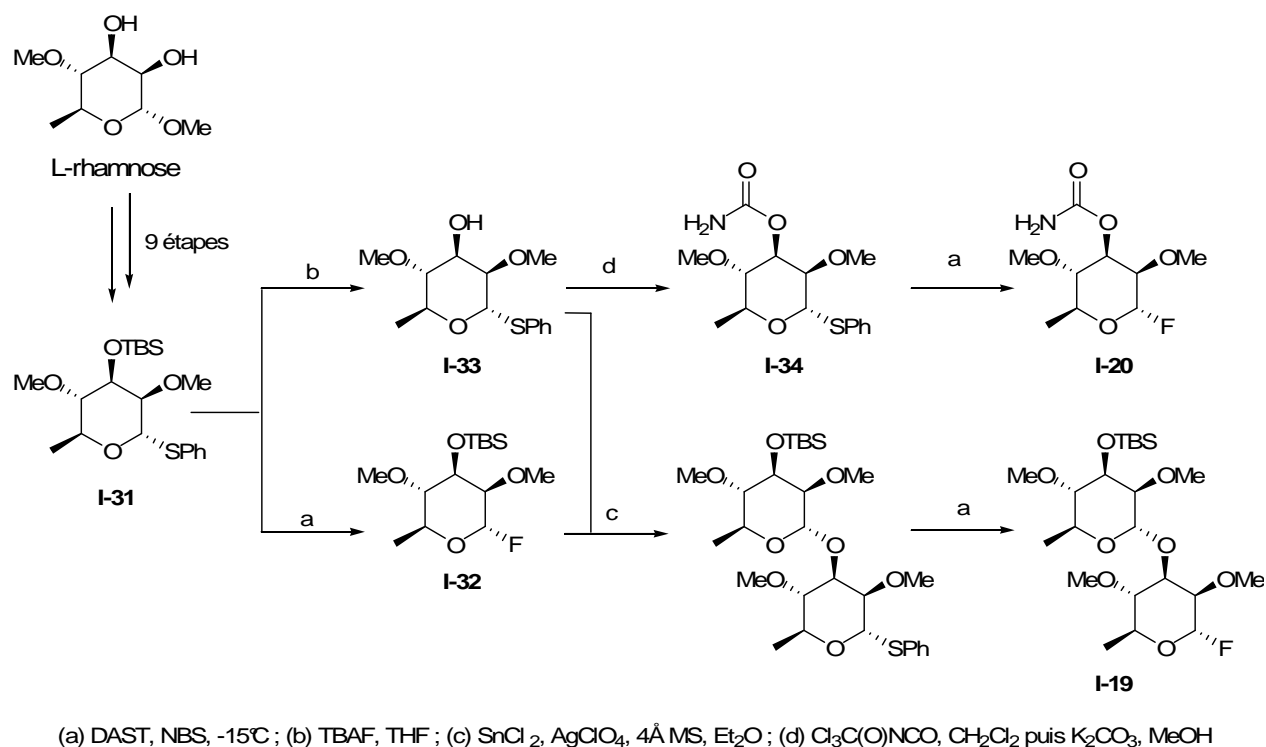


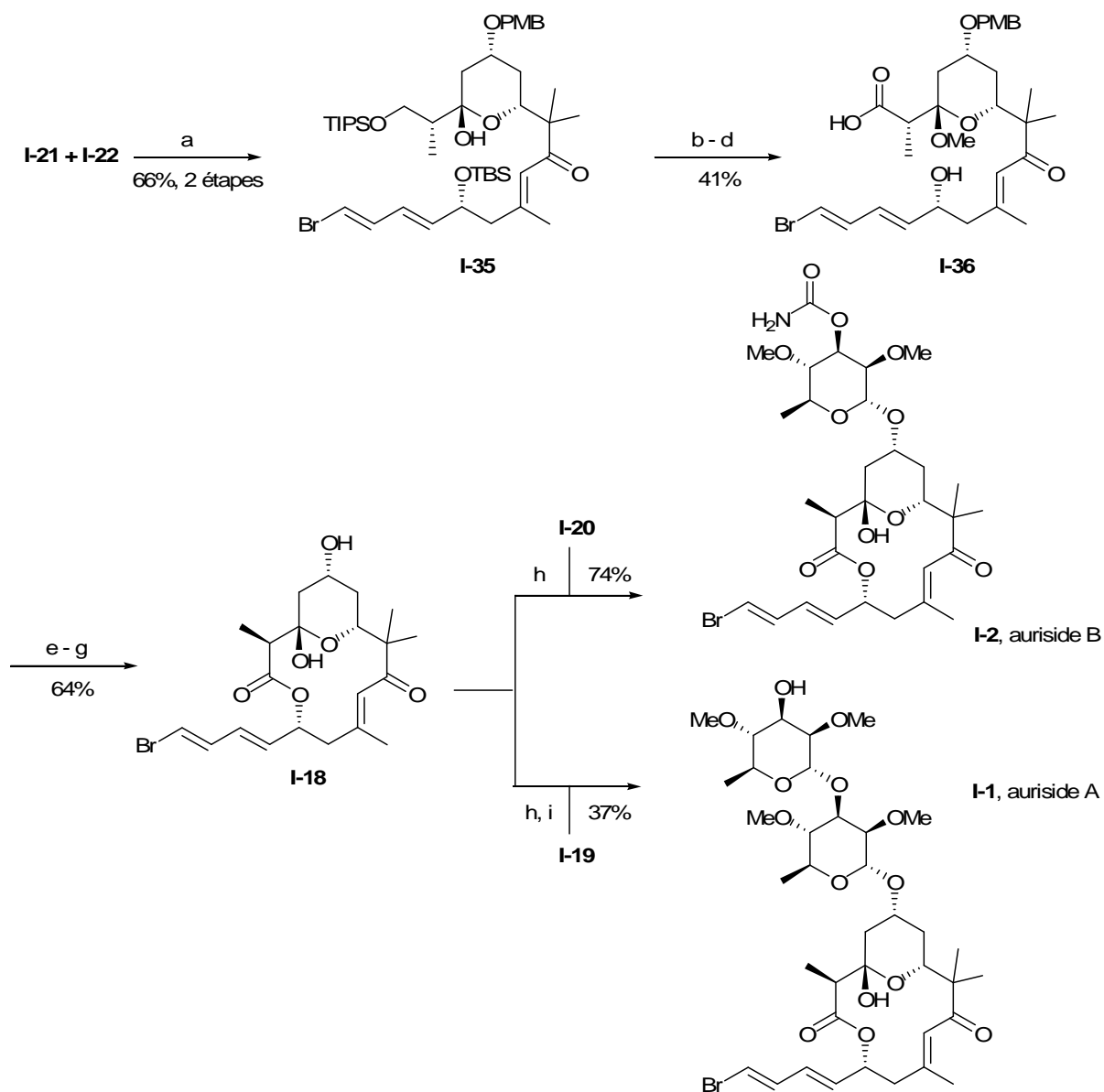
Schéma I-4 : Synthèse des fluoro-sucres

I-2.1.e) Synthèse totale des aurisides :

Le couplage des synthons (**I-21**) et (**I-22**) est réalisé par une réaction d'aldolisation de Mukaiyama. Le centre stéréogène en C7 est ainsi contrôlé par l'induction 1,3-*anti* du centre en C5, selon un état de transition ouvert, comme le décrit le modèle polaire d'Evans.²³ L'adduit (**I-35**) est directement obtenu sous la forme d'hémicétal cyclique, puis celui-ci est converti en acétal méthylique, par traitement acide dans le méthanol. La déprotection des deux éthers silylés, suivie de l'oxydation sélective de l'alcool primaire en acide, conduit au *seco* acide (**I-36**). Une réaction de macrolactonisation selon Yamaguchi, permet de former le macrocycle, qui est ensuite converti en la partie aglycone des aurisides (**I-18**) après déprotection de l'éther de *p*-méthoxybenzyle par la DDQ, et hydrolyse de l'acétal méthylique. Le couplage de cette partie aglycone avec les deux fluoro-sucres (**I-19**) et (**I-20**) adéquats, suivi de l'étape de déprotection du groupement silylé dans le cas de l'auriside A permet d'achever la synthèse totale des aurisides (Schéma I-5).

²² Y. Murai, S. Shoda, T. Mukaiyama *Chem. Lett.* **1981**, 431.

²³ M. G. Yang, J. L. Duffy, M. J. Dart, D. A. Evans *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.



(a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CaH_2 , CH_2Cl_2 , -95°C ; (b) PPTS (20 mol %), $\text{CH}(\text{OMe})_3$, MeOH; (c) TASf, H_2O , DMF, 0°C à t.a.; (d) 1. TEMPO, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, MeCN, pH 7 buffer; 2. NaClO_2 , NaH_2PO_4 , *t*BuOH, H_2O , 2-méthyl-2-butène; (e) 1. 2,4,6-chlorure de trichlorobenzoyl, Et_3N , PhMe; 2. DMAP, (f) DDQ, CH_2Cl_2 , pH 7 buffer; (g) *p*TsOH. H_2O , THF, H_2O ; (h) SnCl_2 , AgClO_4 , 4Å MS, Et_2O ; (i) HF.py, THF, 0°C .

Schéma I-5 : Synthèse totale des aurisides A et B

La synthèse totale des aurisides réalisée par Paterson est donc concise et efficace (dix-huit étapes avec un rendement global de 1,7% pour l'auriside A et dix-sept étapes avec un rendement global de 3,5% pour l'auriside B), avec un contrôle total de tous les centres stéréogènes.

I-2.2 Synthèse totale des aurisides A et B par H. Kigoshi et K. Yamada

La synthèse totale énantiosélective des aurisides A et B réalisée par le groupe de Kigoshi en 2006,¹⁶ s'appuie fortement sur leurs travaux réalisés au préalable pour la synthèse de la partie aglycone. Elle utilise la même stratégie convergente, avec des améliorations notables pour les dernières étapes de synthèse. Dans un premier temps, la synthèse de la partie aglycone des aurisides publiée en 1998 sera présentée.¹⁷

I-2.2.a) Approche rétrosynthétique de la partie aglycone :

Le schéma rétrosynthétique proposé par Yamada pour l'accès à la partie aglycone,¹⁷ prévoit d'obtenir le macrocycle par réaction de Yamaguchi sur le *seco* acide (**I-37**). La synthèse de la chaîne latérale bromodiénique est réalisée en dernier lieu grâce à une réaction de Wittig-Horner, une fois le macrocycle obtenu. Le précurseur de cette macrolactonisation est quant à lui obtenu par réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi,²⁴ entre l'aldéhyde (**I-38**) et l'iodure vinylique (**I-39**) (Schéma I-6).

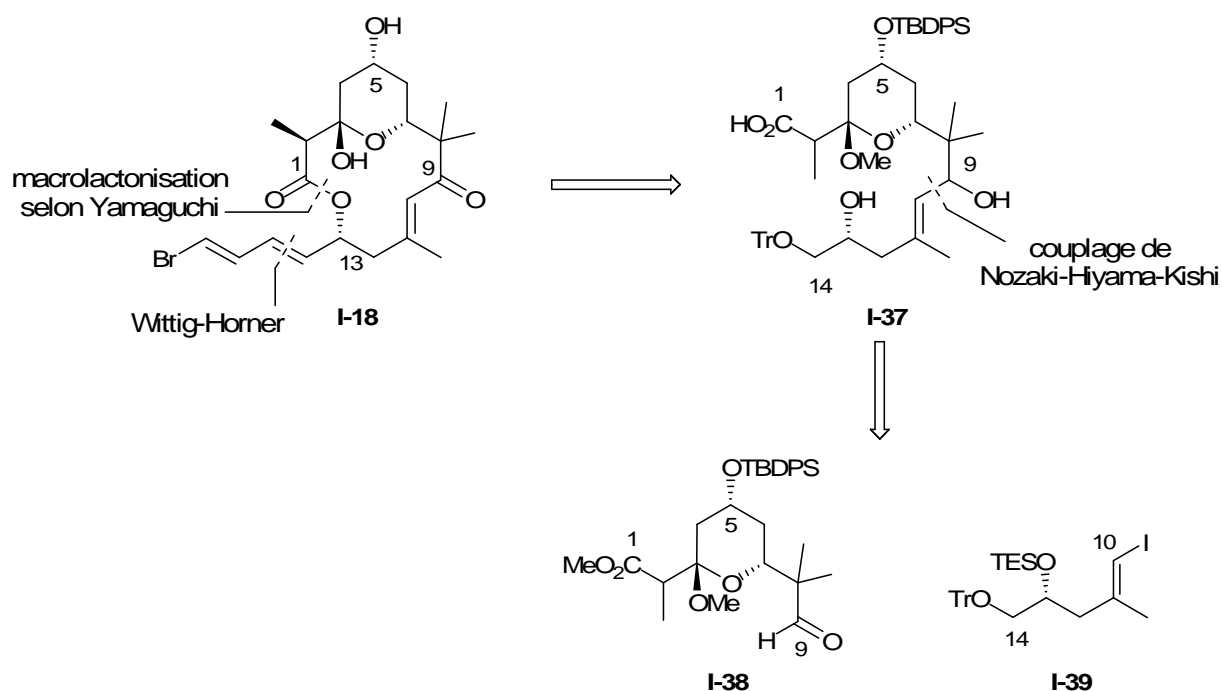


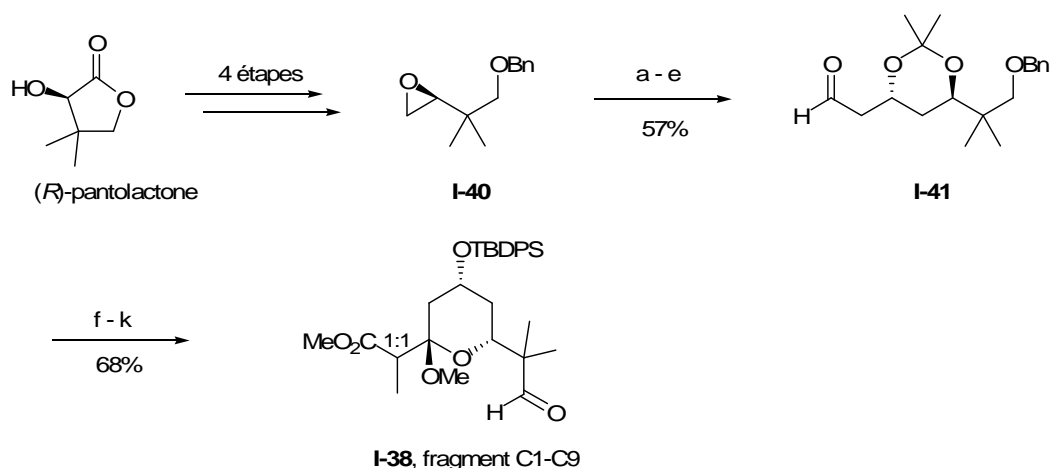
Schéma I-6 : Rétrosynthèse de la partie aglycone des aurisides selon Yamada

Cette approche rétrosynthétique est radicalement différente de celle proposée par Paterson, puisque les déconnexions choisies conduisent aux synthons suivants : un premier fragment C1-C9 (**I-38**) et un second fragment C10-C14 (**I-39**) puis par l'installation en fin de synthèse de la chaîne latérale.

²⁴ a) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281 ; b) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644 ; c) Pour une revue, voir : K. Takai, H. Nozaki *Proceedings of the Japan Academy, Series B : Physical and Biological Sciences* **2000**, *76B*, 123.

I-2.2.b) Synthèse du fragment C1-C9 :

La synthèse du fragment C1-C9 (**I-38**) débute à partir de la (*R*)-pantolactone commerciale. Cette hydroxy-lactone chirale est convertie en quatre étapes en époxyde (**I-40**), selon le protocole décrit par Lavallée.²⁵ Cet époxyde est alors ouvert par le carbanion généré du 2-allyldithiane. La β -hydroxycétone obtenue après déprotection du motif thioacétal est ensuite réduite de façon diastéréosélective par le réactif de Saksena-Evans.²⁶ La configuration du centre stéréogène en C5 est donc induite par celle du centre en C7. Le diol 1,3-*anti* obtenu est converti en acétonide, dont la stéréochimie *anti* a pu être confirmée par analyse du spectre RMN ¹³C. La coupure oxydante de la double liaison terminale permet alors d'obtenir l'aldéhyde (**I-41**). La réaction d'aldolisation entre cet aldéhyde et le propionate de méthyle conduit à un mélange de plusieurs diastéréoisomères, qui sont oxydés selon Swern,²⁷ pour obtenir un β -cétoester sous la forme d'un mélange 1 : 1 de deux diastéréoisomères. Le groupement acétonide est alors éliminé par traitement acide dans le méthanol, suivi de la cyclisation concomitante en acétal cyclique. La protection de la fonction hydroxyle sous forme d'éther silylé, puis la déprotection de l'éther benzylique, suivie de l'oxydation de l'alcool primaire correspondant permet d'obtenir le fragment C1-C9 (**I-38**) des aurisides (Schéma I-7).



(a) 2-Allyldithiane, *n*-BuLi, THF-hexane, -78°C à -20°C ; (b) (CF₃CO₂)₂IPh, MeOH, 0°C ; H₂O, AcOH, THF ; (c) Me₄NBH(OAc)₃, AcOH, MeCN, -40°C à -20°C ; (d) (MeO)₂CMe₂, CSA, acétone ; (e) 1. OsO₄, NMO, acetone-*t*BuOH ; 2. NaIO₄, H₂O ; (f) propionate de méthyle, LDA, THF-hexane, -78°C ; (g) 1. DMSO, (COCl)₂, CH₂Cl₂ -78°C ; 2. Et₃N, -78°C à 0°C ; (h) CH(OMe)₃, PPTS, MeOH, 50°C ; (i) TBDPSCI, imidazole, DMF, 0°C ; (j) H₂, 20% Pd(OH)₂-C, dioxane ; (k) DMSO, SO₃.py, Et₃N.

Schéma I-7 : Synthèse du fragment C1-C9 des aurisides

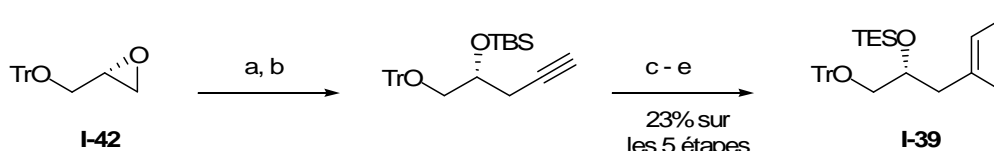
²⁵ R. Ruel, L. Grenier, M. Bissonnette, P. Lavallée *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 679.

²⁶ a) P. Mangiaraina, A. K. Saksena *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 273 ; b) K. T. Chapman, E. M. Carreira, D. A. Evans *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.

²⁷ S. L. Huang, D. Swern *J. Org. Chem.* **1978**, 48, 4155.

I-2.2.c) Synthèse du fragment C10-C14 :

Le fragment C10-C14 est obtenu en cinq étapes à partir de l'époxyde chirale (**I-42**) commerciale. Après ouverture de l'époxyde par l'acétylure de lithium et protection de la fonction hydroxyle correspondante, la triple liaison est convertie en iodure vinylique de configuration (*E*) selon la méthode décrite par Negishi.²⁸ Cette réaction s'accompagnant de la déprotection des deux groupements hydroxyles, il est nécessaire de les reprotéger séquentiellement pour obtenir le fragment C10-C14 (**I-39**) des aurisides (Schéma I-8). La stéréochimie du centre stéréogène en C13 est donc amenée par le pool chirale.



(a) Complexe d'acétylure de lithium éthylène-diamine, THF-DMSO ; (b) TBSCl, imidazole, DMF ; (c) 1. Cp₂ZrCl₂, Me₃Al, CH₂ClCH₂Cl-PhMe, 50°C ; 2. I₂, THF, 0°C ; (d) TrCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂ ; (e) TESCl, imidazole, DMF, 0°C.

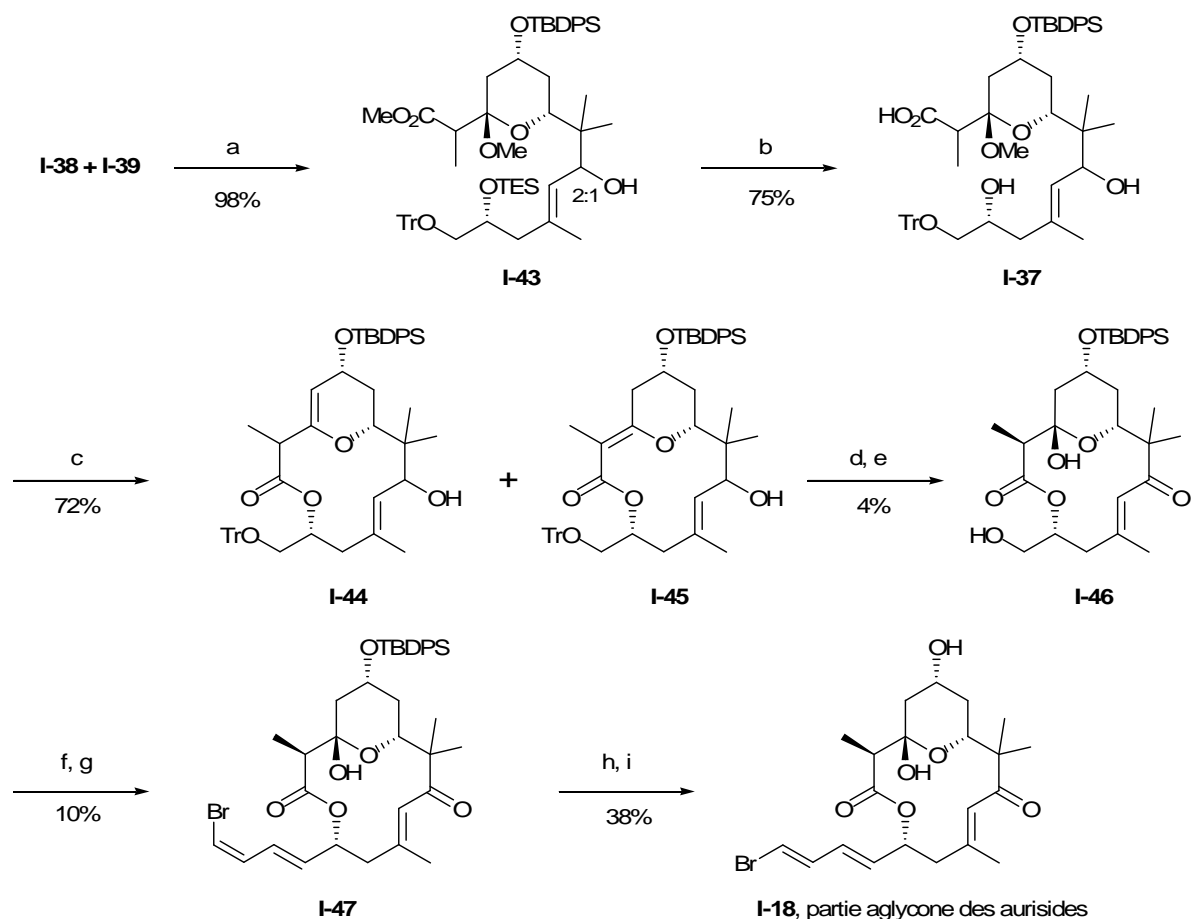
Schéma I-8 : Synthèse du fragment C10-C14 des aurisides

I-2.2.d) Synthèse de la partie aglycone :

Les deux fragments (**I-38**) et (**I-39**) sont couplés par réaction de Nozaki pour conduire à l'adduit (**I-43**) sous la forme d'un mélange 2 : 1 de diastéréoisomères. Les groupements ester et éther silylés sont alors hydrolysés en conditions basiques pour obtenir le *seco* acide (**I-37**), qui est ensuite cyclisé. Dans les conditions de macrolactonisation de Yamaguchi, l'élimination de méthanol est observée et les macrolactones conjuguée (**I-44**) et déconjuguée (**I-45**) sont formées. L'oxydation de l'alcool allylique par le réactif de Dess Martin,²⁹ suivie d'un traitement acide conduit à l'hémicétal (**I-46**) avec un rendement très faible. Il est à noter que l'hémicétal épimère en C2 est également formé avec un rendement similaire, et peut être épimérisé en (**I-46**) sous des conditions acides (AcOH-dioxane-H₂O, 110°C). Le groupement éther de trityle ayant été coupé lors du traitement acide, l'oxydation de Swern conduit à l'aldéhyde, qui après réaction de Wittig-Horner avec le phosphonate approprié, fournit le bromodiène (**I-47**) sous la forme d'un seul stéréoisomère. Le faible rendement, sur ces deux étapes, peut s'expliquer par un problème de conversion lors de la réaction de Wittig-Horner, puisque 56% de l'aldéhyde de départ sont récupérés. Le bromodiène (*Z,E*) est alors isomérisé par traitement au diiode (là encore 53% de produit de départ sont récupérés), puis le groupement éther silylé est coupé avec le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF), pour conduire à la partie aglycone (**I-18**) des aurisides (Schéma I-9).

²⁸ D. E. Van Horn, T. Yoshida, E. Negishi *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639.

²⁹ a) D. B. Dess, J. C. Martin *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155 ; b) Pour une revue, voir : H. Tohma, Y. Kita *Adv. Synth. & Catal.* **2004**, *346*, 111.



(a) $\text{CrCl}_2[\text{NiCl}_2 (1\%)]$ (20 eq.), DMSO ; (b) LiOH, H_2O , MeOH, THF, 50°C ; (c) 1. chlorure de 2,4,6-trichlorobenzyle, Et_3N , THF ; 2. DMAP, PhMe, reflux ; (d) Périodinate de Dess Martin, CH_2Cl_2 ; (e) HCO_2H , THF, MeOH, H_2O ; séparation HPLC ; (f) 1. DMSO, $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , -78°C ; 2. Et_3N , 0°C ; (g) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$, NaHMDS, THF, -78°C ; (h) I_2 , benzène ; (i) TBAF, AcOH, THF.

Schéma I-9 : Synthèse de la partie aglycone des aurisides

La synthèse de la partie aglycone a donc été effectuée en vingt neuf étapes avec un rendement global de 0,02%.

I-2.2.e) Approche rétrosynthétique pour la synthèse totale des aurisides :

L'approche rétrosynthétique proposé par Kigoshi, se base sur celle réalisée pour la synthèse de la partie aglycone (**I-18**), en tirant partie des problèmes rencontrés lors de la synthèse de (**I-18**) : la macrolactonisation du *seco* acide (**I-37**) nécessitait des conditions dures à cause de l'encombrement stérique du groupement éther de trityle et s'accompagnait de l'élimination de méthanol. De plus, l'installation de la chaîne latérale bromodiénique était réalisée avec des rendements très faibles (Schéma I-9).

La seconde stratégie utilise encore comme étape clé, une macrolactonisation de Yamaguchi du *seco*-acide (**I-48**), et une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi pour coupler les fragments C1-C9 (**I-38**) et C10-C17 (**I-49**). La macrolactonisation du *seco*-acide ne s'accompagne pas dans ce cas de l'élimination de méthanol et est favorisée du fait de la forte diminution de

l'encombrement stérique autour du groupement hydroxyle sur le carbone C13. De plus le motif ènyne conjugué, présent sur le synthon (**I-49**) est un précurseur de choix à l'obtention du bromodiène. Enfin, la glycosylation de la partie aglycone (**I-18**) avec les fluoro-sucres (**I-19**) et (**I-20**) permet d'obtenir les aurisides A (**I-1**) et B (**I-2**), selon le même protocole que celui utilisé par Paterson¹⁵ (Schéma I-10).

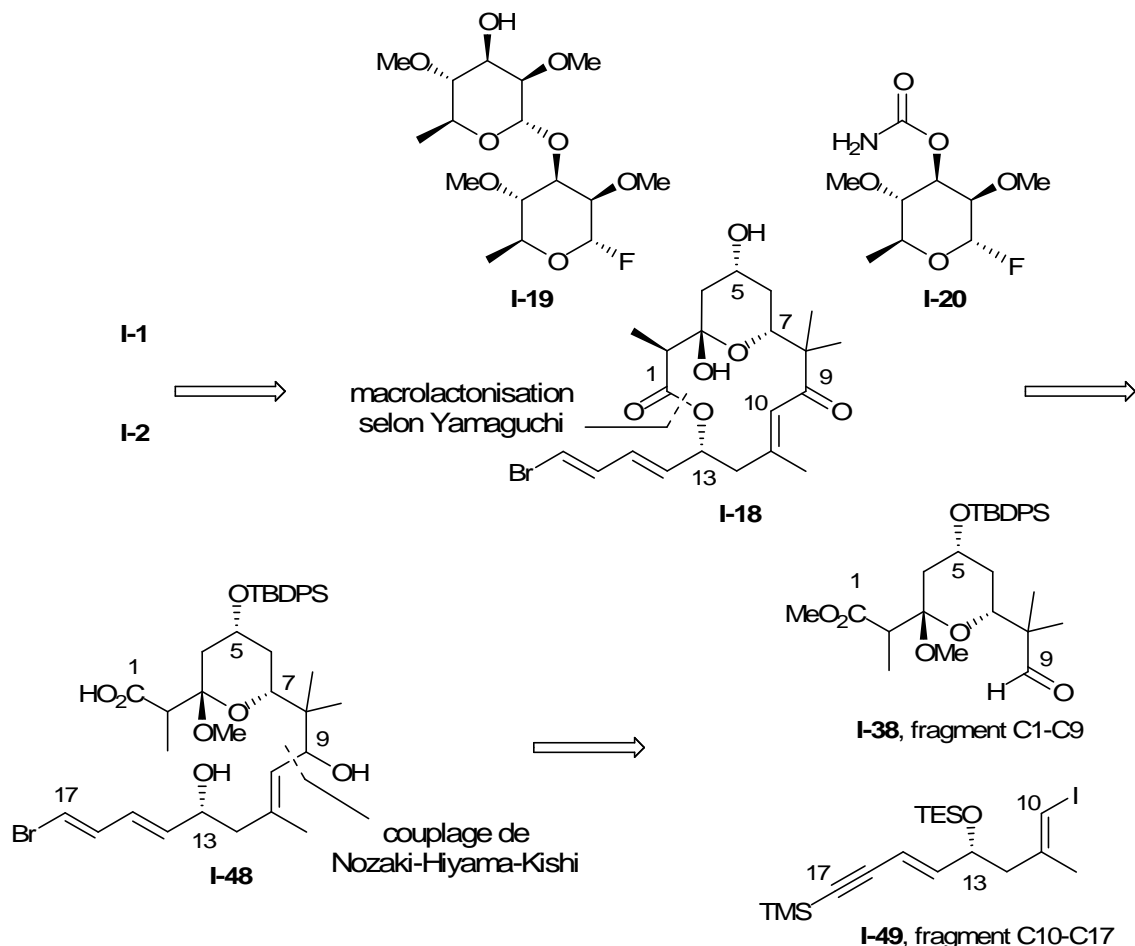


Schéma I-10 : Rétrosynthèse des aurisides selon Kigoshi

I-2.2.f) Synthèse du fragment C1-C9 :

Le fragment C1-C9 (**I-38**) a été synthétisé selon la même séquence réactionnelle que celle utilisée dans la publication de la partie aglycone.¹⁷ Cependant, l'aldolisation entre l'aldéhyde (**I-37**) et le propionate de méthyle (Schéma I-7) n'étant pas reproductible, les auteurs ont opté pour une réaction de type Reformatsky catalysée par le rhodium,³⁰ pour l'obtention de l'adduit (**I-50**) (Schéma I-11).

³⁰ a) K. Kanai, H. Wakabayashi, T. Honda *Org. Lett.* **2000**, 2, 2549 ; b) Pour une revue sur la réaction de Reformatsky, voir : R. Ocampo, W. R. Dolbier Jr. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9325.

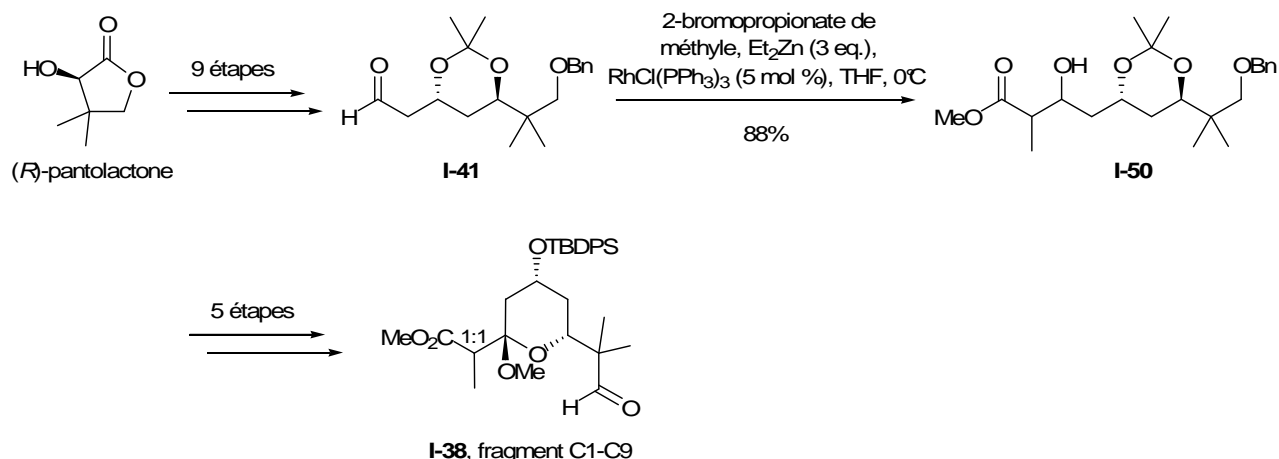
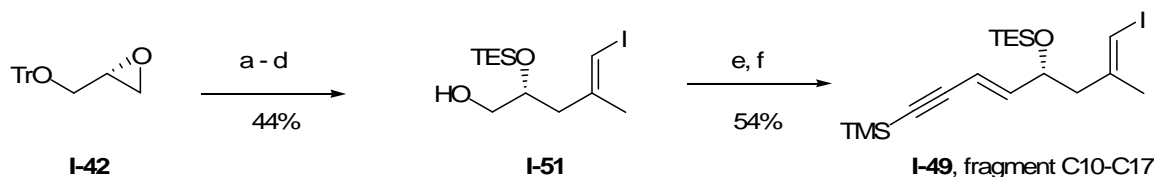


Schéma I-11 : Synthèse du fragment C1-C9 des aurisides

I-2.2.g) Synthèse du fragment C10-C17 :

Afin de pallier les problèmes rencontrés lors de la première synthèse, il a été choisi d'introduire dès la synthèse de ce synthon, un motif précurseur de la chaîne latérale bromodiénique finale. La synthèse du fragment C10-C17 (**I-49**) débute à partir du même époxyde chiral (**I-42**) commercial. L'alcool obtenu après ouverture de l'époxyde par l'acétylure de lithium est directement engagé dans l'étape de carboalumination-iodation de Negishi. Là encore, le clivage du groupement éther de trityle est observé. L'alcool primaire est alors protégé sélectivement sous forme d'ester encombré, puis le secondaire protégé sous forme d'éther silylé. Une réduction par le DIBAL, permet de récupérer par la suite l'alcool primaire (**51**). L'oxydation en aldéhyde, puis une oléfination de Wittig, conduisent ensuite au fragment C10-C17 (**I-49**) des aurisides (Schéma I-12).

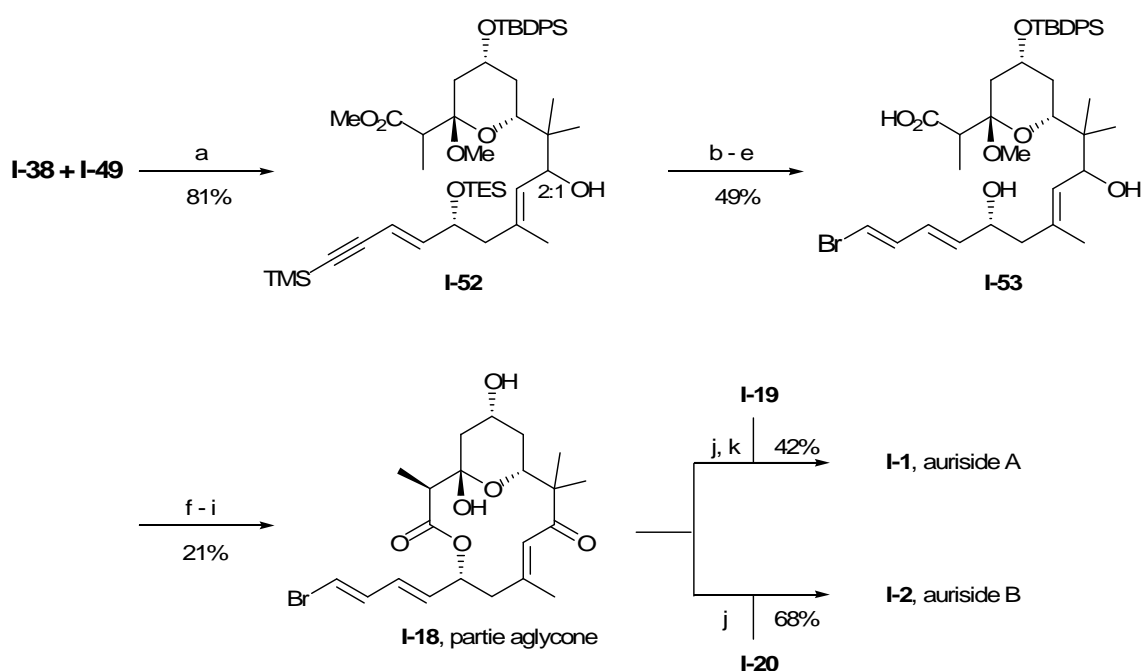


(a) Complexe d'acétylure de lithium éthylène-diamine, THF-DMSO ; (b) 1. Cp₂ZrCl₂, Me₃Al, CH₂Cl₂ ; 2. I₂, THF ; (c) 1. PivCl, pyridine, 0°C ; 2. TESCl ; (d) DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C ; (e) Périodinane de Dess Martin, CH₂Cl₂, pyridine ; (f) TMS-C≡CCH₂PPh₃Br, *n*-Buli, THF.

Schéma I-12 : Synthèse du fragment C10-C17 des aurisides

I-2.2.h) Synthèse totale des aurisides A et B :

Après le couplage des synthons (**I-38**) et (**I-49**) par réaction de Nozaki, les groupements triéthylsilyle et triméthylsilyle présents sur l'adduit (**I-52**) sont hydrolysés. L'hydrostannation de la triple liaison,³¹ suivie du traitement du vinylstannane par la *N*-bromosuccinimide (NBS) permet d'obtenir le motif bromodiénique avec la configuration (*E,E*) requise. L'hydrolyse basique du groupement ester conduit alors au *seco* acide (**I-53**) qui est cyclisé par macrolactonisation. L'hémicétal est ensuite obtenu par traitement acide du cétal mixte. L'alcool allylique est oxydé pour conduire à un mélange séparable d'étones, épimères en C2. La partie aglycone (**I-18**) est alors obtenue après déprotection de l'éther silylé par le TBAF. Il est à noter que dans les mêmes conditions de déprotection, l'épimère en C2 est converti en (**I-18**) avec la stéréochimie souhaitée en C2. Enfin, la glycosylation de la partie aglycone avec les fluoro-sucres (**I-19**) et (**I-20**) conduit respectivement aux aurisides A et B (Schéma I-13).



(a) $\text{CrCl}_2[\text{NiCl}_2$ (0,5 mol %)] (20 eq.), DMSO ; (b) TBAF, AcOH, THF, 0°C ; (c) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, THF, 70°C ; (d) NBS, THF, 0°C ; (e) NaOH, H_2O , MeOH, THF ; (f) 1. chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl, Et_3N , THF ; 2. DMAP, PhMe, reflux ; (g) H_2O , AcOH, acétone ; (h) Périodinate de Dess-Martin, CH_2Cl_2 , pyridine ; (i) TBAF, AcOH, THF ; (j) SnCl_2 , AgClO_4 , 4Å MS, Et_2O , 0°C à t.a. ; (k) HF.py, THF, 0°C à t.a.

Schéma I-13 : Synthèse totale des aurisides A et B

Les aurisides A (vingt six étapes avec un rendement global de 1,4%) et B (vingt cinq étapes avec un rendement global de 2,3%) ont donc été obtenues de façon énantioselective, et selon une procédure grandement améliorée par rapport à la première synthèse de la partie aglycone publiée en 1998.

³¹ M. S. Miftakhov, N. A. Danilova, Y. L. Velder, G. A. Tolstikov *Synthesis* **1986**, 496.

I-3 Autres approches synthétiques vers les aurisides

I-3.1 Synthèse des fragments C1-C9, C10-C17 et synthèse formelle de la partie aglycone des aurisides A et B par H. F. Olivio

Avant de publier tout récemment une synthèse formelle de la partie aglycone des aurisides,³² les fragments C1-C9,³³ et C10-C17³⁴ avaient été synthétisés par le groupe d'Olivio. Une étude sur le mode de construction de la macrolactone a de plus été réalisée.³⁵ Dans un premier temps la synthèse de ces deux fragments sera exposée, puis l'obtention du macrocycle sera étudiée, afin de terminer par la synthèse formelle de la partie aglycone.

I-3.1.a) Approche rétrosynthétique :

La rétrosynthèse réalisée par le groupe d'Olivio se base sur les mêmes déconnexions que celle de Kigoshi.¹⁶ Deux synthons communs sont retrouvés, les fragments C1-C9 et C10-C17, qui permettent une stratégie convergente vers la synthèse des aurisides. Un échange chimiosélectif halogène-métal de l'iode vinylique de (**I-55**) suivi de la condensation sur la fonction aldéhyde de (**I-54**) permettrait en effet de coupler les fragments C1-C9 et C10-C17, puis une macrolactonisation permettrait d'obtenir le macrocycle. Le synthon (**I-55**) provient quant à lui de la condensation de Meinwald entre l'énolate de lithium d'un ester propionique et une δ -lactone telle que (**I-56**).³⁶ Le synthon (**I-55**) est lui issu de l'aldéhyde (**I-26**) (Schéma I-14).

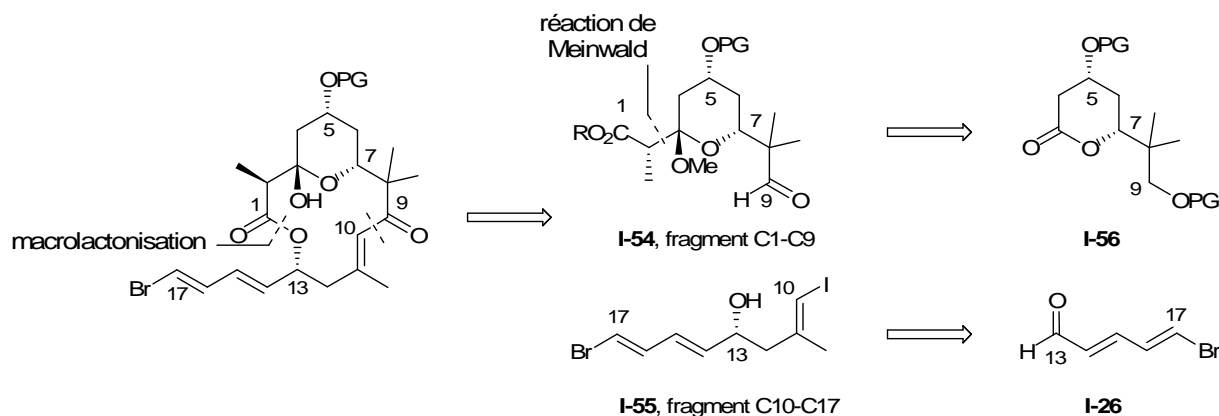


Schéma I-14 : Rétrosynthèse des aurisides selon Olivio

³² R. Tello-Aburto, H. F. Olivio *Org. Lett.* **2008**, 10, 2191.

³³ M. Y. Rios, F. Velázquez, H. F. Olivio *Tetrahedron* **2003**, 59, 6531.

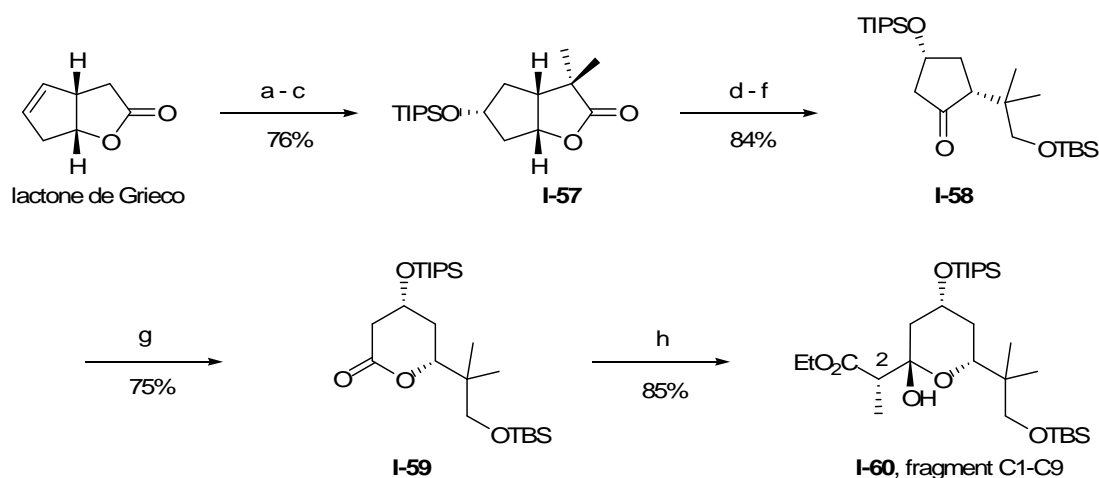
³⁴ M. Romero-Ortega, D. A. Colby, H. F. Olivio *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6439.

³⁵ R. Tello-Aburto, A. Ochoa-Teran, H. F. Olivio *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5915.

³⁶ A. J. Duggan, M. A. Adams, P. J. Brynes, J. Meinwald *Tetrahedron Lett.* **1978**, 45, 4323.

I-3.1.b) Synthèse du fragment C1-C9 :

La synthèse du fragment C1-C9 débute par la double méthylation en α de la fonction ester de la lactone de Grieco (obtenue en trois étapes à partir du cyclopentadiène).³⁷ Un groupement hydroxyle est ensuite introduit de façon stéréosélective *via* une réaction d'oxymercuration-démércuration, puis protégé sous forme d'éther silylé. La réduction de la lactone (**I-57**), suivie de la protection de l'alcool primaire sous forme d'éther silylé, puis de l'oxydation de l'alcool secondaire selon le protocole décrit par Ley,³⁸ conduit à la cyclopentanone (**I-58**). L'oxydation de Baeyer-Villiger de cette cyclopentanone mène à la δ -lactone (**I-59**), qui est transformée en hémicétal (**I-60**) par réaction de Meinwald avec l'énolate de lithium du propionate d'éthyle. Cette addition se fait préférentiellement sur la face α de la δ -lactone, et le rapport diastéroisomérique pour le centre en C2 est de 4,4 : 1. Cependant l'épimérisation de ce centre est observée lors de la purification sur gel de silice (Schéma I-15).



(a) LiHMDS, MeI, THF, -78°C; (b) 1. Hg(OAc)₂, THF : H₂O (2,5 : 1); 2. NaOH, NaBH₄, 0°C; (c) TIPSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂; (d) LiAlH₄, THF; (e) TBSCl, Et₃N, CH₂Cl₂; (f) TPAP, NMO, CH₂Cl₂; (g) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂; (h) propionate d'éthyle, LDA, THF, -78°C.

Schéma I-15 : Première synthèse du fragment C1-C9 des aurisides

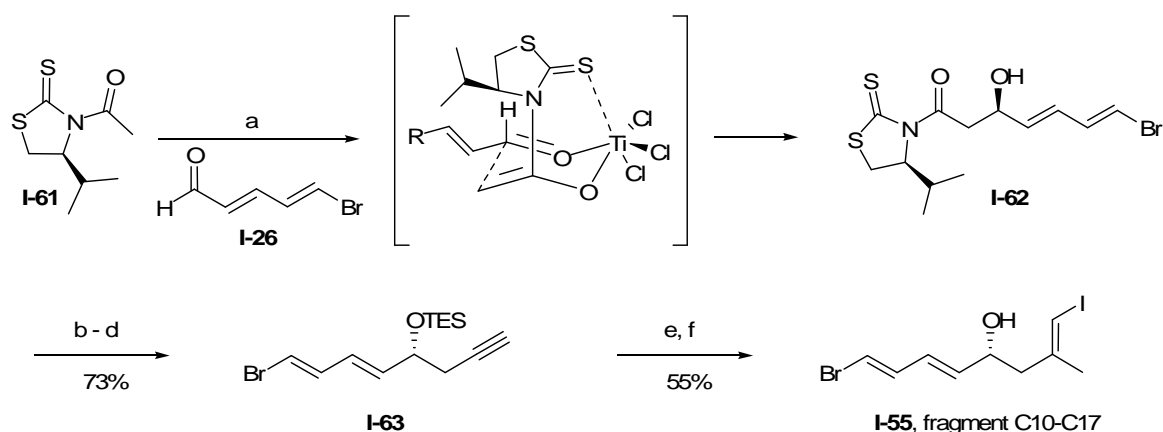
Le fragment C1-C9 (**I-60**) a donc été synthétisé en huit étapes à partir de la lactone énantiopure de Grieco, avec un rendement global de 41%.

³⁷ P. A. Grieco *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2363.

³⁸ a) W. P. Griffith, G. P. Withcombe, A. D. White, S. V. Ley *J. Chem. Soc., Comm. Chem.* **1987**, 1625; b) J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, S. V. Ley *Synthesis* **1994**, 639; c) B. C. Autsad, A. C. Hart, S. D. Burke *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6770.

I-3.1.c) Synthèse du fragment C10-C17 :

L'aldolisation diastéréosélective de l'aldéhyde (**I-26**) impliquant l'auxiliaire chiral de Nagao³⁹ (**I-61**) conduit à l'aldol « non-Evans » (**I-62**), comme le prédisent les travaux de Crimmins.⁴⁰ La fonction alcool est ensuite protégée, puis la copule est éliminée par action du DIBAL pour donner directement un aldéhyde qui est homologué en alcyne (**I-63**) par utilisation du réactif d'Ohira-Bestmann.⁴¹ La déprotection de l'éther silylé, suivie de la carboalumination-iodation de Negishi,²⁸ permet d'obtenir le fragment C10-17 (**I-55**) des aurisides (Schéma I-16).



(a) 1. TiCl_4 , PrNEt_2 , CH_2Cl_2 , -78°C ; 2. **I-26**, -78°C , 75%; (b) TESOTf , 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , -50°C ; (c) DIBAL, THF, -78°C ; (d) réactif d'Ohira-Bestmann, K_2CO_3 , MeOH, -30°C à t.a.; (e) TBAF, THF; (f) 1. Cp_2ZrCl_2 , AlMe_3 , CH_2Cl_2 ; 2. I_2 , THF, 0°C .

Schéma I-16 : Première synthèse du fragment C10-C17 des aurisides

Le fragment C10-C17 (**I-55**) a donc été obtenu en six étapes avec un rendement global de 37%.

I-3.1.d) Etude pour la construction du macrocycle :

Ayant obtenu les deux fragments C1-C9 (**I-60**) et C10-C17 (**I-55**), Olivio s'est intéressé à leur assemblage. Pour cela, il a envisagé deux stratégies basées sur des alkylations différentes d'un même aldéhyde (**I-65**), et sur le mode d'obtention du motif énone trisubstituée présente dans les aurisides.

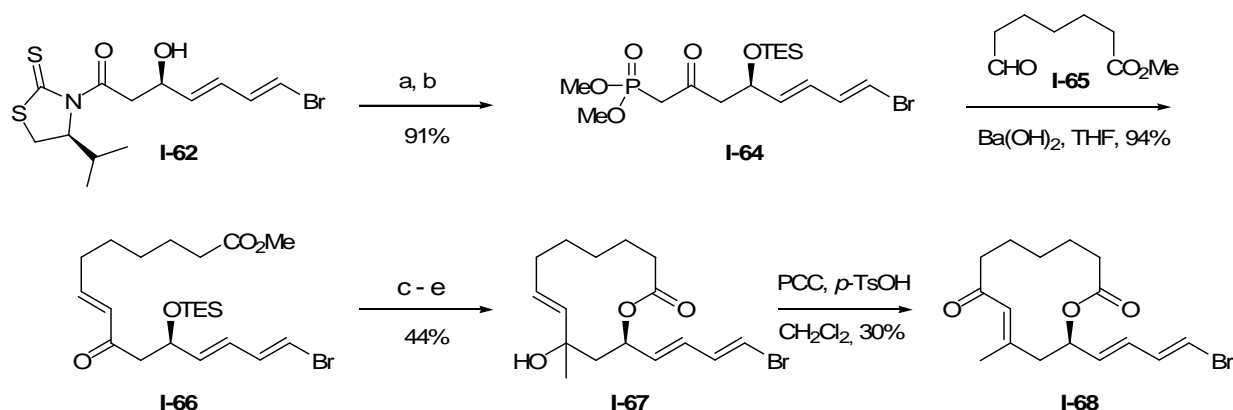
La première stratégie repose sur un réarrangement oxydant d'un alcool allylique tertiaire. Pour cela le précurseur est synthétisé à partir du composé connu (**I-62**), qui après protection de la fonction hydroxyle, est traité par le carbanion du (*bis*-méthoxy) phosphonate de méthyle. Le β -cétophosphonate (**I-64**) obtenu est ensuite couplé à l'aldéhyde (**I-65**) pour conduire à la cétone α,β -insaturée (**I-66**) de configuration (*E*).

³⁹ S. Yamada, M. Kumagai-Ochiai, E. Fujita, Y. Nagao *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 1418.

⁴⁰ a) B. W. King, E. A. Tabet, M. T. Crimmins *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7883; b) K. Chaudhary, M. T. Crimmins *Org. Lett.* **2000**, 2, 775.

⁴¹ a) S. Ohira *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561; b) S. Müller, B. Liepod, G. J. Roth, H. J. Bestmann *Synlett* **1996**, 521.

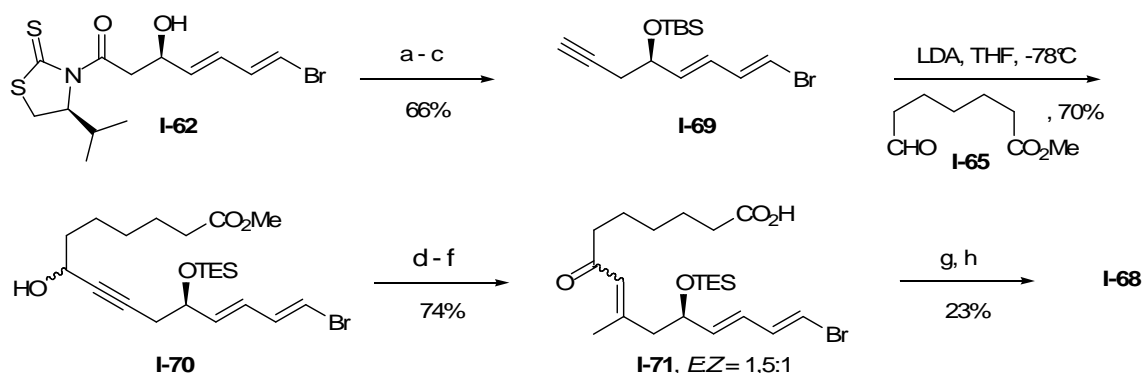
L'addition sélective 1,2 du réactif de Grignard est effectuée à basse température, puis la fonction ester est saponifiée avec coupure de l'éther silylé. Le *seco* acide est ensuite cyclisé selon Yamaguchi, pour fournir la macrolactone (**I-67**). La réaction clé de réarrangement oxydant de l'alcool allylique tertiaire est ensuite effectuée en présence de chlorochromate du pyridinium (PCC) et d'un excès de TsOH pour conduire au macrocyle (**I-68**) désiré avec un faible rendement (Schéma I-17).



(a) TESOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , -50°C ; (b) $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OMe})_3$, *n*-BuLi, THF, -78°C ; (c) MeMgBr, THF, -78°C ; (d) Li OH, THF/MeOH/ H_2O , t.a.; (e) 1. chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle, Et_3N , THF; 2. DMAP, PhMe.

Schéma I-17 : Première stratégie d'obtention du macrocyle

La seconde stratégie est basée sur l'addition 1,4 d'un organocuprate sur un système ynone. L'alcyne (**I-69**), obtenu selon la même séquence réactionnelle qui avait conduit au composé (**I-63**), est déprotonné par le LDA puis additionné sur l'aldéhyde (**I-65**) pour conduire à l'alcool propargylique (**I-70**) (sous la forme de plusieurs diastéréoisomères). Après saponification, l'alcool est oxydé, puis le réactif de Gilman est additionné à l'ynone correspondante pour conduire à l'énone désirée (**I-71**) sous la forme d'un mélange inséparable de deux isomères ($E:Z = 1,5:1$). La coupure du groupement silyle de l'isomère (*E*) étant de façon surprenante plus rapide que celle de l'isomère (*Z*), seul le *seco* acide de configuration (*E*) est obtenu. Enfin, une macrolactonisation selon Yamaguchi permet la formation du composé (**68**) souhaité (Schéma I-18).



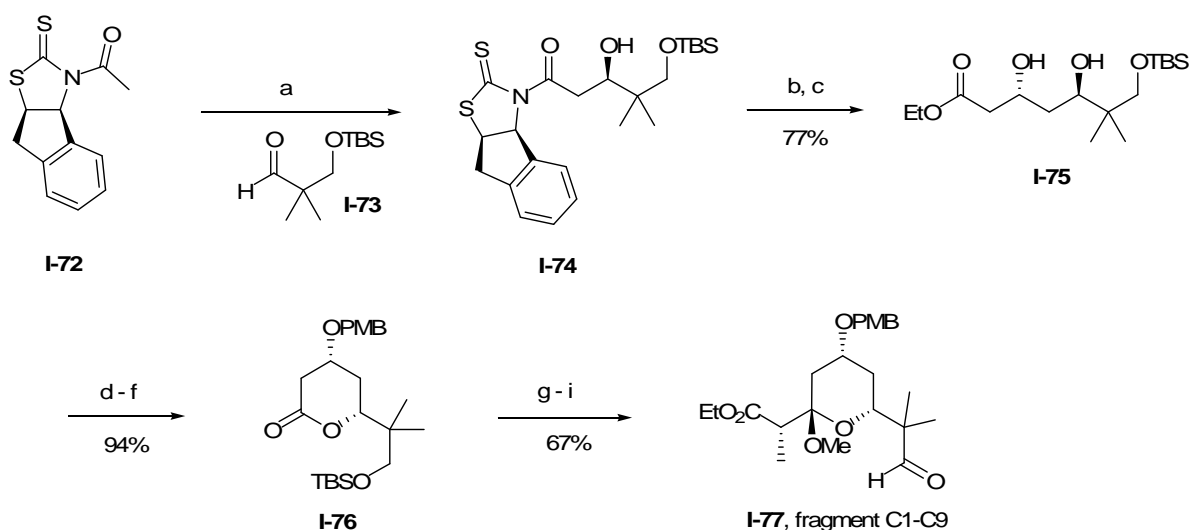
(a) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , -50°C ; (b) DIBAL, THF, -78°C ; (c) réactif d'Ohir α -Bestmann, K_2CO_3 , MeOH, -30°C à t.a.; (d) LiOH, THF/MeOH/ H_2O , t.a.; (e) Périodinate de Dess-Martin, CH_2Cl_2 , t.a.; (f) Me_2CuLi , Et_2O , -78°C ; (g) TAS-F, DMF/ H_2O , 0°C à t.a.; (h) 1. chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle, Et_3N , THF; 2. DMAP, PhMe.

Schéma I-18 : Seconde stratégie d'obtention du macrocyle

I-3.1.e) Synthèse formelle de la partie aglycone des aurisides :

La synthèse formelle de la partie aglycone des aurisides réalisée par le groupe d'Olivio s'appuie sur les travaux précédents. Le mode de couplage des deux synthons finalement choisi par les auteurs, est celui de l'addition d'un acétylure sur la fonction aldéhyde du fragment C1-C9. L'accès au substrat de type δ -lactone est quant à lui complètement différent de celui publié précédemment, qui utilisait la lactone bicyclique de Grieco comme produit de départ.

Cette seconde synthèse du fragment C1-C9, plus efficace, plus économique et réalisable à grande échelle, est basée sur une aldolisation diastéréosélective utilisant un auxiliaire chiral de type indène-*N*-acétyl thiazolidinethione (**I-72**),⁴² pour le contrôle du centre stéréogène en C7. Cette réaction d'aldolisation sur l'aldéhyde (**I-73**), conduit à l'aldol (**I-74**), qui est directement converti en β -cétoester. La réduction diastéréosélective²⁶ de la fonction cétone, mène au diol 1,3-*anti* (**I-75**) (avec un rapport diastéréomérique de 14 : 1), qui est converti en δ -lactone (**I-76**) en trois étapes (hydrolyse, cyclisation, protection). La réaction de Meinwald permet ensuite d'obtenir l'hémicétal sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (environ 2 : 1) séparables, dont le majoritaire possède la configuration escomptée pour le centre C2. Le diastéréoisomère minoritaire est quantitativement épimérisé en celui désiré par traitement prolongé sur silice. L'hémicétal est ensuite converti en cétal méthylique avec coupure concomitante de l'éther silylé. Enfin, l'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde par le système TPAP/NMO³⁸ permet d'achever la synthèse du fragment C1-C9 (**I-77**) des aurisides (Schéma I-19).

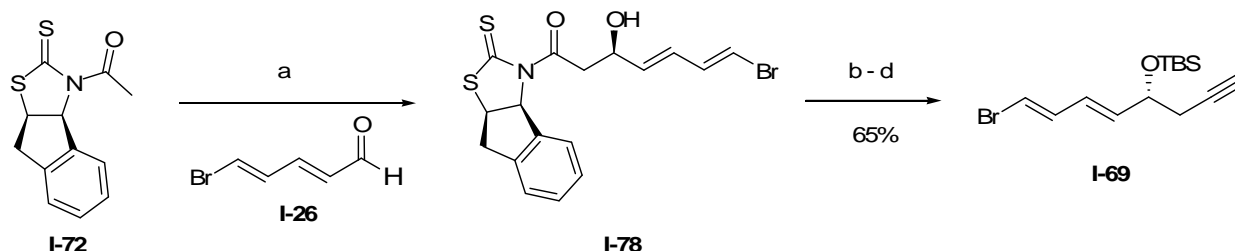


(a) 1. TiCl_4 , spartéine, CH_2Cl_2 , -78°C ; 2. **I-73**, -78°C , 86%; (b) malonate d'éthyle de potassium, MgCl_2 , imidazole, THF; (c) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, MeCN, 0°C ; (d) NaOH aq.; (e) PhMe, 4Å MS, 115°C ; (f) PMBTCA, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$; (g) propionate d'éthyle, LDA, THF, -78°C ; (h) CSA, CH_2Cl_2 , MeOH; (i) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 .

Schéma I-19 : Seconde synthèse du fragment C1-C9 des aurisides

⁴² A. Osorio-Lozada, H. F. Olivio *Org. Lett.* **2008**, *10*, 617.

Le même auxiliaire chiral (**I-72**) est utilisé pour l'aldolisation diastéréosélective de l'aldéhyde (**I-26**). L'alcool (**I-78**) obtenu est ensuite protégé sous forme d'éther silylé, puis la copule chirale est éliminée par action du DIBAL. L'homologation de l'aldéhyde correspondant en alcyne est cette fois-ci réalisée avec le TMS-diazométhane⁴³ (plus facile à utiliser sur grande échelle que le réactif d'Ohira-Bestmann) pour accéder au fragment C10-C17 (**I-69**) des aurisides (Schéma I-20).



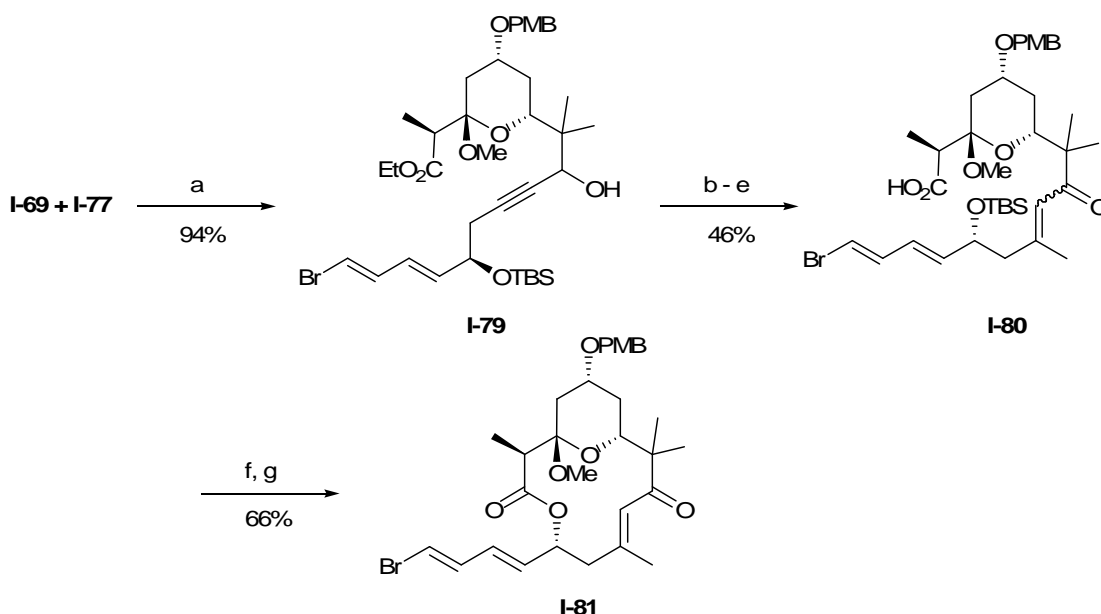
(a) 1. TiCl_4 , spartéine, CH_2Cl_2 , -78°C ; 2. **I-26**, -78°C , 74%; (b) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , -78°C ; (c) DIBAL, THF, -78°C ; (d) TMS-diazométhane, LDA, THF, -78°C à 0°C .

Schéma I-20 : Seconde synthèse du fragment C10-C17 des aurisides

Le couplage des deux fragments est réalisé par addition de l'acétylure de lithium de (**I-69**) (formé par action de LiHMDS comme base) sur l'aldéhyde (**I-77**). L'alcool propargylique correspondant (**I-79**) est isolé sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un très bon rendement. Les tentatives de saponification de l'ester n'étant pas concluantes, les auteurs ont choisi de le réduire complètement en alcool primaire, puis de l'oxyder à nouveau en aldéhyde, avec la formation concomitante de l'ynone, par le réactif de Dess-Martin. La fonction aldéhyde est ensuite convertie en acide carboxylique par oxydation de Lindgren-Kraus-Pinnick,⁴⁴ puis l'addition 1,4 d'un organocuprate sur l'ynone permet d'obtenir l'énone trisubstituée (**I-80**) sous la forme d'un mélange séparable d'isomères (*E*) et (*Z*) en proportion 1,6 : 1. Après déprotection de l'éther silylé, la macrolactonisation de Yamaguchi permet d'obtenir le macrocycle (**I-81**), dont les données spectrales correspondent en tout point à celles d'un intermédiaire de la synthèse de Paterson (Schéma I-21).

⁴³ a) K. Okai, T. Moritani, S. Ohira *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 721 ; b) T. Aoyama, T. Shioiri, K. Miwa *Synlett* **1994**, 108.

⁴⁴ a) T. Nilsson, B. O. Lindgren *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888 ; b) B. Roth, G. A. Kraus *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4825 ; c) B. S. Bal, W. E. Childers Jr., H. W. P. Pinnick *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091.



(a) LiHMDS, THF, -78°C ; (b) DIBAL, THF, -50°C à -10°C ; (c) pér iodinane de Dess-Martin, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 ; (d) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , $t\text{BuOH}$, H_2O , 2-méthyl-2-butène; (e) Me_2CuLi , Et_2O , -78°C ; (f) TASF, DMF, 0°C à t.a.; (g) 1. chlor ure de 2,4,6-trichlorobenzoyle, Et_3N , PhMe; 2. DMAP, PhMe, reflux.

Schéma I-21 : Synthèse formelle de la partie aglycone des aurisides

La synthèse de l'intermédiaire (**I-81**) a donc été réalisée en dix-sept étapes avec un rendement global de 8%.

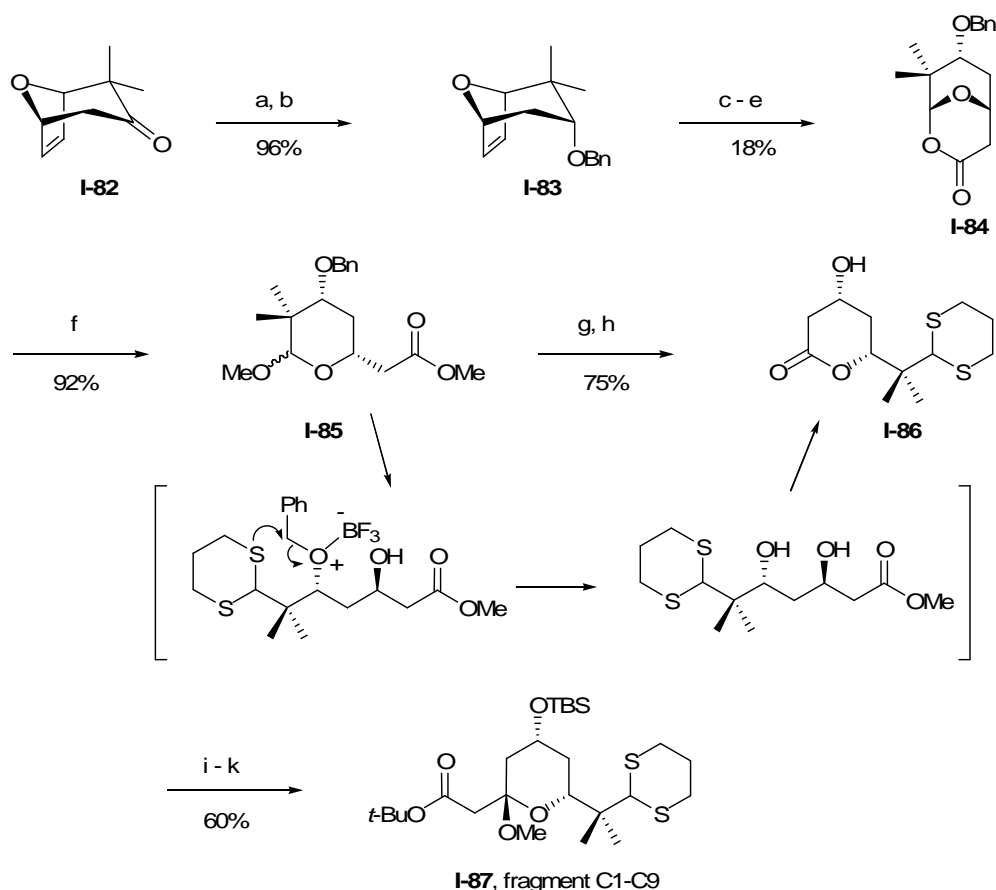
I-3.2 Synthèse du fragment C1-C9, par H. M. R. Hoffmann

A partir d'un intermédiaire commun, le 2,2-diméthyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-èn-3-one (**I-82**),⁴⁵ le groupe d'Hoffmann a synthétisé plusieurs segments « polykétides » de produits naturels dont le fragment C1-C9 des aurisides.⁴⁶ La réduction de la fonction cétone de ce composé oxabicyclique par le L-sélectride conduit à l'alcool *endo* qui est protégé sous forme d'éther benzyle. L'hydroboration asymétrique de la double liaison, suivie de l'oxydation au PCC de l'alcool correspondant conduisent à une cétone qui subit une réaction d'oxydation de Baeyer-Villiger pour donner la lactone-cétal (**I-84**). L'ouverture de ce composé en milieu acide dans le méthanol conduit à l'ester (**I-85**), qui subit un réarrangement en cascade provoqué par le dithiol avec déprotection du groupement benzyle et lactonisation pour donner le dithiocétal (**I-86**).⁴⁷ L'alcool secondaire est ensuite protégé sous forme d'éther silylé, puis une réaction de Meinwald avec l'énolate de lithium de l'acétate de *tert*-butyle sur la lactone conduit à un l'hémicétal cyclique qui est converti par traitement acide dans le méthanol en cétal (**I-87**) (dix étapes avec un rendement global de 8%) (Schéma I-22).

⁴⁵ a) R. Herter, B. Föhlich *Synthesis* **1982**, 976; b) K. E. Clemens, R. H. Smithers, H. M. R. Hoffmann *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3940; c) M. N. Iqbal, H. M. R. Hoffmann *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4481.

⁴⁶ A. Vakalopoulos, R. Smits, H. M. R. Hoffmann *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1538.

⁴⁷ A. Vakalopoulos, H. M. R. Hoffmann *Org. Lett.* **2001**, *3*, 177.



(a) 1. L-sélectride, THF, -78°C ; 2. NaOH, H_2O_2 , t.a.; (b) BnBr, NaH, THF, reflux; (c) 1. (+)-Ipc₂BH, Et₂O, -15°C ; 2. NaOH, H_2O_2 , t.a.; (d) PCC, CH_2Cl_2 ; (e) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH_2Cl_2 ; (f) cat. H⁺, MeOH, MgSO₄, reflux; (g) HS(CH₂)₃SH, BF₃·OEt₂, MeCN; (h) TFA, CH_2Cl_2 ; (i) TBSCl, imidazole, DMF; (j) $\text{CH}_3\text{CO}_2^t\text{Bu}$, LDA, THF, -78°C à 0°C ; (k) acide citrique, MeOH, reflux.

Schéma I-22 : Synthèse du fragment C1-C9 des aurisides selon Hoffmann

Au vu des travaux réalisés par les différents groupes pour la synthèse des aurisides ou pour la synthèse de fragments de ces composés, plusieurs tendances se dégagent : les unités sucres sont assemblées en fin de synthèse sur la partie aglycone par glycosylation ; de façon générale la formation du macrocycle est réalisée (ou envisagée) par une réaction de macrolactonisation de Yamaguchi ; et mis à part la synthèse effectuée par Paterson, l'autre déconnexion classique est faite au niveau de la liaison C9-C10 des aurisides délivrant deux fragments C1-C9 et C10-C17. Plusieurs mode de couplage de ces deux fragments ont été réalisés : le groupe de Kigoshi a opté pour une réaction de type Nozaki-Hiyama-Kishi, tandis que le groupe d'Olivio s'est tourné vers l'addition d'un acétylure de lithium sur une fonction aldéhyde. En ce sens, et bien qu'il s'agisse de la première synthèse totale des aurisides, la déconnexion au niveau de la liaison C7-C8 réalisée par Paterson est tout à fait originale, et très efficace puisque les aurisides A et B sont obtenues en seulement dix-sept et dix-huit étapes respectivement.

L'approche rétrosynthétique que nous préconisons pour la synthèse des aurisides est quelque peu différente étant donné que l'installation de la chaîne latérale en fin de synthèse et la formation du macrocycle par une réaction de métathèse cyclisante (RCM) sont envisagées. Ainsi, deux voies possibles ont été choisies pour la réalisation de la RCM : la voie A consisterait en une déconnexion au niveau de la liaison C11-C12, tandis que pour la voie B, la déconnexion se situerait au niveau de la liaison C4-C5 (Schéma I-23). Ces deux approches seront détaillées plus amplement dans la partie résultats et discussion de ce manuscrit.

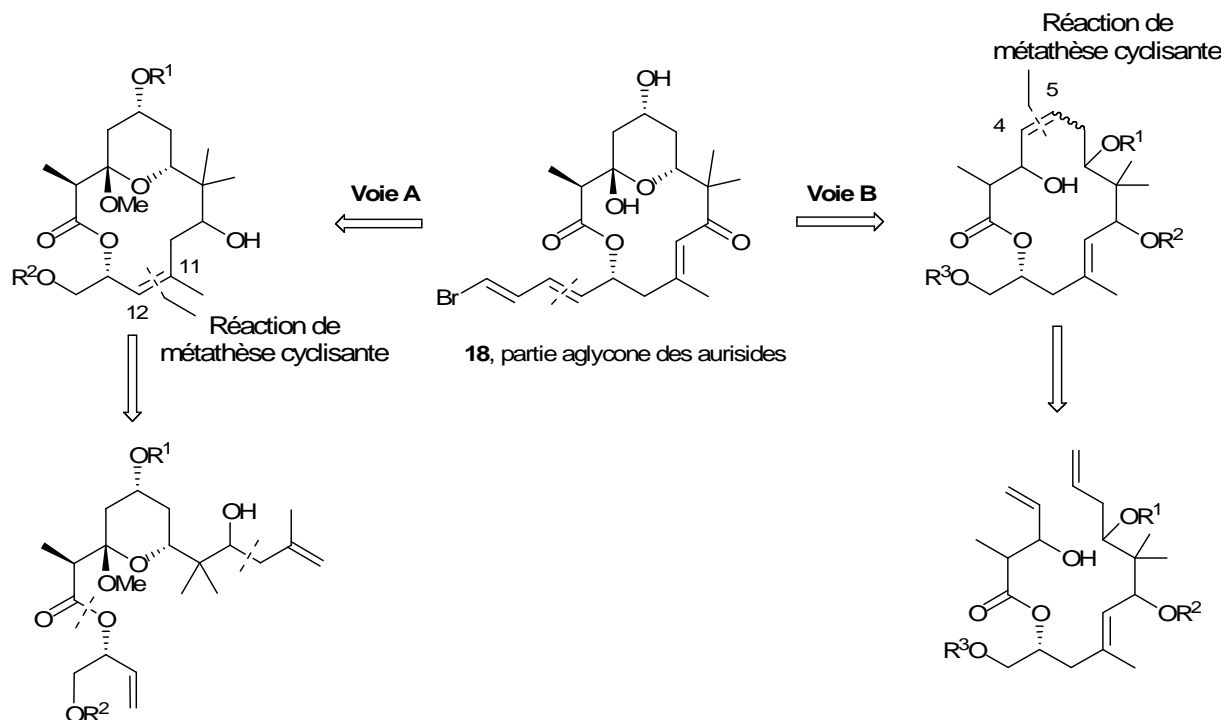


Schéma I-23 : Approches rétrosynthétiques envisagées pour la synthèse des aurisides

CHAPITRE II

REACTION DE METATHESE CYCLISANTE UTILISANT
UNE AGRAPHE (OU TETHER) SILICIUM TEMPORAIRE

II REACTIONS DE METATHESE CYCLISANTE (RCM) UTILISANT UNE AGRAPHE (OU TETHER) SILICIUM TEMPORAIRE (TST)

L'utilisation de liens temporaires silylés⁴⁸ (agraphe ou téthers*) en synthèse organique est devenue très populaire depuis une vingtaine d'années, car elle permet de bénéficier des avantages de réactions de type intramoléculaires en terme de sélectivités, en connectant de manière non irréversible deux entités au travers un lien silylé (Figure II-1).

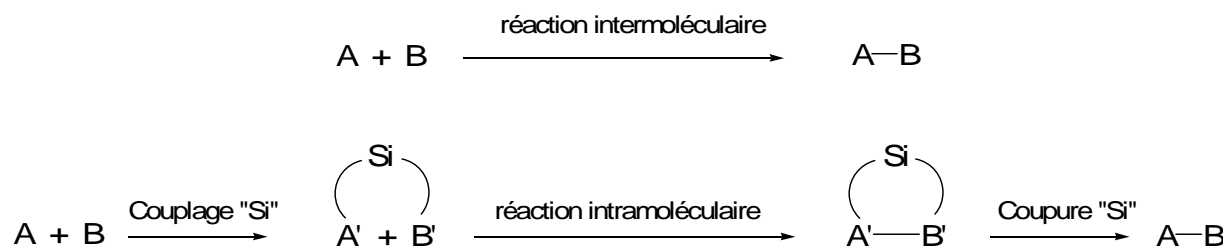


Figure II-1 : Principe du lien téther temporaire

Ces connections, *via* un pont téther, permettent dans la plupart des cas de réaliser des réactions plus sélectives, et dans des conditions plus douces entre les composés téthérisés que lors du processus intermoléculaire correspondant, car le facteur entropique est moins important dans la version intramoléculaire. De plus ces réactions de type intramoléculaire permettent souvent un haut contrôle de la régio- et stéréosélectivité, facteurs très importants dans l'optique de la synthèse de molécules complexes.

S'il existe également d'autres hétéroatomes (atome de bore ou de phosphore) ou des groupements fonctionnels (sulfones, esters, amides) pour réaliser ces ponts téthers, l'avantage de l'atome de silicium est qu'il est aisément introduit, inerte dans la plupart des réactions organiques et éliminé facilement de façon sélective. Pour ces raisons, l'approche agraphe silicium a été appliquée à de nombreuses réactions, telles que les cyclisations radicalaires,⁴⁸ les cycloadditions,⁴⁸ les additions nucléophiles,⁴⁸ et plus récemment les réactions de Pauson-Khand⁴⁹ et les réactions de métathèse des oléfines.⁵⁰

Par ailleurs, la réaction de métathèse cyclisante⁵¹ est devenue un outil très puissant en synthèse organique pour la formation de liaisons carbone-carbone, et a trouvé de

⁴⁸ a) M. Bols, T. Skrydstrup *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253 ; b) L. Fensterbank, M. Malacria, S. M. Sieburth *Synthesis* **1997**, 813 ; c) D. R. J. Gauthier, K. S. Zandi, K. J. Shea *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2289 ; d) *Templated Organic Synthesis* ; L. R. Cox, S. V. Ley, Ed.; Wiley-VCH : Weinheim **2000**, p. 275.

* Les termes agraphe, téther et l'abréviation TST seront utilisés tout au long de ce manuscrit.

⁴⁹ a) K. M. Brummond, P. C. Sill, B. Rickards, S. J. Gieb *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3755 ; b) S. Martinovic, I. J. Miller, A. P. Dobbs *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*.

⁵⁰ C. Pietraszuk, B. Marciniak *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 691.

⁵¹ a) G. C. Fu, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426 ; b) G. C. Fu, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324.

nombreuses applications dans la synthèse de molécules carbo- et hétérocycliques fonctionnalisées complexes,⁵² et dans la synthèse de produits naturels.⁵³

Cette réaction est formellement décrite comme un échange de fragments carbéniques entre les deux oléfines présentes sur la même molécule, et est initiée par un catalyseur de type métal carbénique. Chauvin et Hérisson ont proposé un mécanisme général pour cette réaction,⁵⁴ schématisé ci-dessous dans le cas précis de la RCM (Schéma II-1). La première étape du cycle catalytique est une réaction de cycloaddition [2+2] entre le complexe métal carbénique **A** et une des deux oléfines du diène acyclique pour former le métallacyclobutane **B**. Une cycloréversion libère alors une molécule d'éthylène et un nouveau carbène métallique **C**. Une nouvelle séquence de cycloaddition avec l'autre oléfine, puis une cycloréversion délivre alors le macrocycle et régénère le complexe métal carbénique **A**.

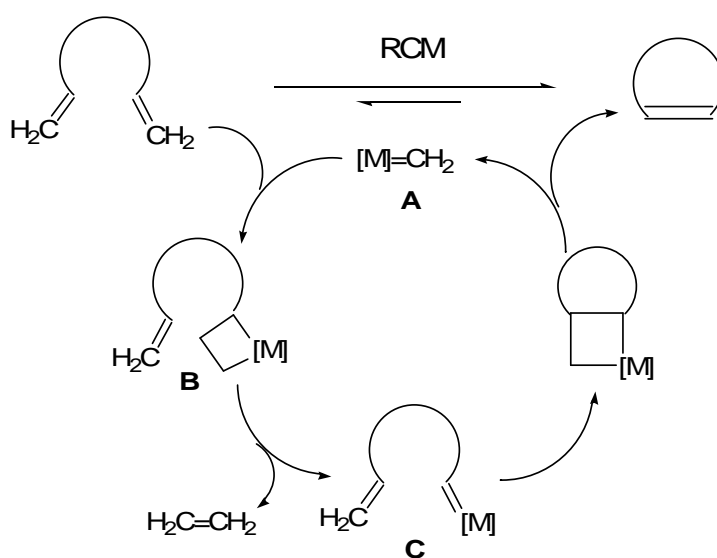


Schéma II-1 : Mécanisme de la RCM

De nombreux catalyseurs (généralement à base de ruthénium et de molybdène) ont été développés pour réaliser ces réactions de métathèse. Ceux-ci seront présentés brièvement dans ce manuscrit lorsqu'ils seront évoqués.

Du fait que l'atome de silicium soit plus volumineux qu'un atome de carbone et qu'il possède des orbitales *d* facilement polarisables, il crée des liaisons avec les atomes de carbone et d'oxygène plus longues comparativement à l'atome de carbone. En conséquence l'accès à des cycles tendus et rigide de taille moyenne (huit à onze chaînons) contenant un atome de silicium par réaction de métathèse cyclisante sera grandement facilité par rapport au cycle

⁵² a) S. Chang, R. H. Grubbs *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413 ; b) A. Fürstner *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012 ; c) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012 ; d) *Handbook of Metathesis*; R. H. Grubbs, Ed. ; Wiley-VCH : Weinheim, **2003** ; e) S. F. Martin, A. Dieters *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199 ; f) J. M. Dougherty, P. R. Hanson, M. D. McReynolds *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239.

⁵³ a) M. Schuster, S. Blechert *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036 ; b) F.-X. Felpin, J. Lebreton *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693 ; c) P. G. Bulger, D. Sarlah, K. C. Nicolaou *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490 ; d) A. Gradillas, J. Pérez-Castells *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086.

⁵⁴ J. L. Hérisson, Y. Chauvin *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.

carboné correspondant. De plus, lorsque le téther est formé, l'atome de silicium porte deux groupements alkyles (en général diméthyl, diphényl ou di-*iso*-propyl) qui auront pour conséquence de faciliter la réaction de cyclisation par métathèse grâce à un effet Thorpe-Ingold.⁵⁵ Enfin, un grand avantage de ce processus TST-RCM est qu'il permettra dans le cas de l'obtention de petits et moyens cycles de former majoritairement des oléfines de configuration (*Z*), stéréochimie qu'il est difficile d'atteindre avec la réaction intermoléculaire de métathèse croisée.

Ce type de réaction sera étudié en particulier, en ciblant dans un premier temps la manière d'introduire ces agraphe silicium, puis en détaillant les applications méthodologiques et synthétiques réalisées avec ce type d'approche.

II-1 Synthèse d'agraphe silicium

La présence de l'atome de silicium en synthèse organique est largement représentée dans son utilisation comme groupements protecteurs d'autres fonctionnalités,⁵⁶ en particulier pour la protection de groupements hydroxyles sous forme d'éthers silylés, qui sont obtenus facilement par réaction entre un alcool et un silane portant un groupe partant (en général un atome de chlore) (Schéma II-2).

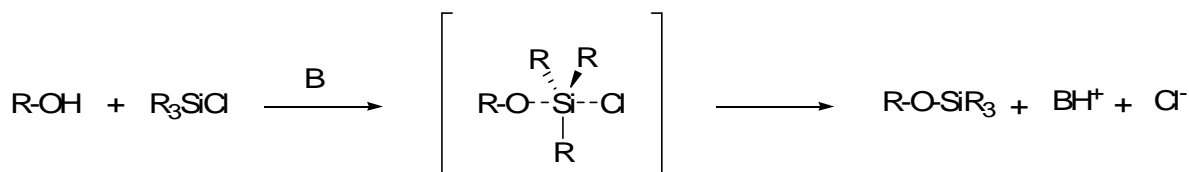


Schéma II-2 : Silylation d'un alcool

Ainsi des substrats diéniques peuvent être obtenus rapidement de la même manière si l'alcool et le silane contiennent une double liaison. Les alkoxy-silanes (appelés aussi dans ce manuscrit agraphe « éther silylé ») formés sont des précurseurs de la réaction de métathèse cyclisante (Schéma II-3). Le produit cyclisé obtenu après RCM, appelé siloxane cyclique, peut être aisément fonctionnalisé par la suite, ce qui rend cette stratégie de formation de liaison carbone-carbone intéressante d'un point de vue synthétique.

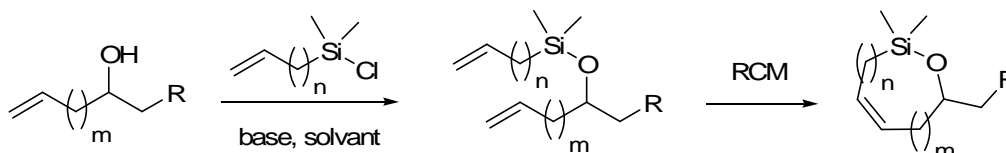


Schéma II-3 : Formation d'alkoxy-silanes et cyclisation par métathèse

⁵⁵ a) R. M. Beesely, C. K. Ingold, J. F. Thorpe *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1080 ; b) Pour une revue voir : G. Piizzi, M. E. Jung *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735.

⁵⁶ a) *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd ed. ; T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Eds. ; John Wiley & Sons : New York, **1999** ; b) *Protecting Groups*, P. J. Kocienski ; Thieme : Stuttgart, 1994 ; c) *J. Muzart Synthesis* **1993**, 11.

Bien souvent, les silanes portant une insaturation (chloro-vinyldialkylsilanes, chloro-allyldialkylsilanes) sont commerciaux, ou alors sont obtenus par substitution nucléophile d'un groupement partant (chlore, triflate), porté par l'atome de silicium, par un réactif organométallique insaturé.⁵⁷ D'autres silanes plus fonctionnalisés peuvent être également synthétisés facilement (Schéma II-4).

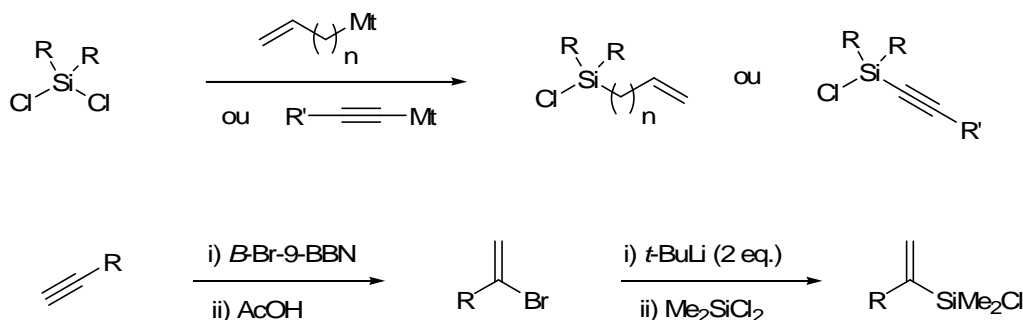


Schéma II-4 : Synthèse de silanes fonctionnalisés

Si la post-fonctionnalisation des siloxanes cycliques en font des intermédiaires synthétiques très intéressants, un autre type d'agraphe silylée est également accessible. Il s'agit de bis-alkoxysilanes, ou encore nommé agraphe « cétal silylé », qui sont formés à partir de deux alcools et d'un dichloro-dialkylsilane commercial (Schéma II-5). D'un point de vue synthétique, l'utilisation de tels précurseurs permet donc le couplage et la réaction de deux composés *via* le pont silylé. Lorsque les deux mêmes alcools sont couplés, le produit obtenu est dénommé bis-alkoxysilane symétrique (Eq.1). Ces composés sont obtenus assez facilement à partir de deux équivalents de l'alcool et d'un équivalent de dichloro-silane en présence d'une base (généralement azotée).

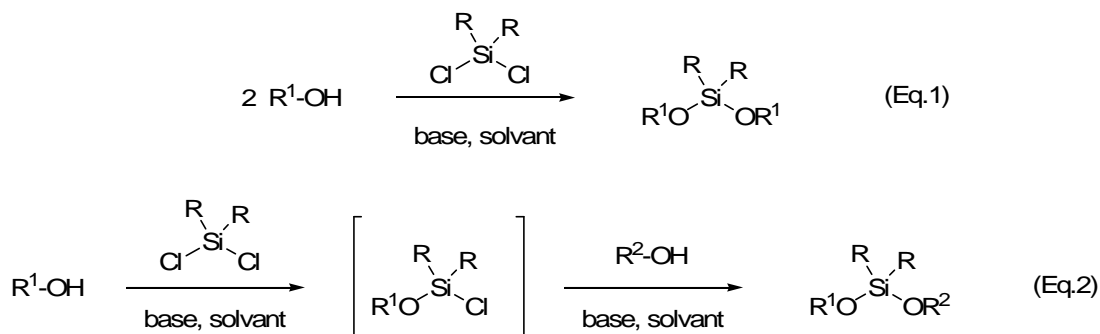


Schéma II-5: Obtention d'agraphe « cétal silylé »

La synthèse de bis-alkoxysilanes dissymétriques (Eq. 2) est plus compliquée car en compétition avec la formation non désirée de cétales silylés symétriques. Le protocole communément employé pour la formation de bis-alkoxydiméthylsilanes consiste en la silylation d'un des deux alcools avec un large excès de dichloro-diméthylsilane (Me_2SiCl_2), suivi de l'élimination de l'excès de silane par évaporation, et enfin addition du second alcool. Cependant, cette méthode souffre de plusieurs inconvénients : le coût des dichloro-dialkylsilanes ($i\text{-Pr}_2\text{SiCl}_2$, Ph_2SiCl_2) qui sont utilisés en excès, et surtout la séparation de

⁵⁷ P. F. Keitz, G. Stork *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6981.

l'intermédiaire mono-alkoxysilane qui est souvent difficile dans le cas les dichloro-dialkylsilanes plus lourds (point d'ébullition assez élevé).

Plusieurs solutions ont été proposées pour contourner ces problèmes : l'utilisation de *t*-Bu₂Si(OTf)Cl pour la préparation de cétales silylés di-*tert*-butylés, mais la seconde silylation peut être difficile à cause de l'encombrement stérique induit par les groupements *tert*-butyles ;⁵⁸ les éthers silylés-4-pentènyle (transposition des travaux de Fraser-Reid) qui sont activés par des ions iodures en présence du second alcool (Schéma II-6), mais leur application en synthèse reste épisodique.⁵⁹

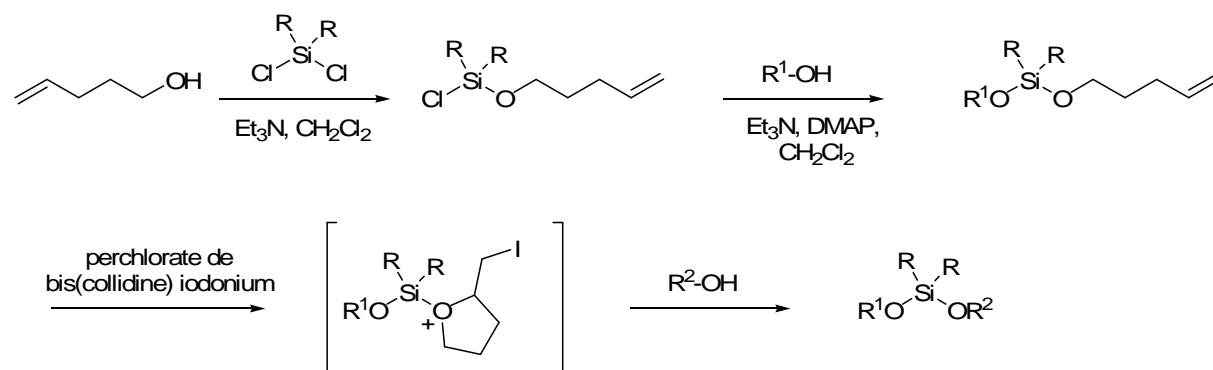


Schéma II-6 : Formation d'agraphe « cétales silylés » disymétriques à partir d'éther silylé-4-pentènyle

Une séquence réactionnelle en trois étapes, sans purification, ni isolement des intermédiaires, a également été proposée par le groupe de Malacria.⁶⁰ Cette méthode utilise un chloro-dialkylsilane, qui est premièrement traité par un alcool en présence d'une base, puis l'alkoxysilane formé est transformé en bromure correspondant par le *N*-bromo-succinimide (NBS), permettant la condensation du second alcool sur ce bromosilane (Schéma II-7). Les rendements élevés obtenus ainsi que l'utilisation en quantité stœchiométrique de chaque réactif rendent cette méthode attractive pour la préparation d'agraphe « cétales silylés » disymétriques.

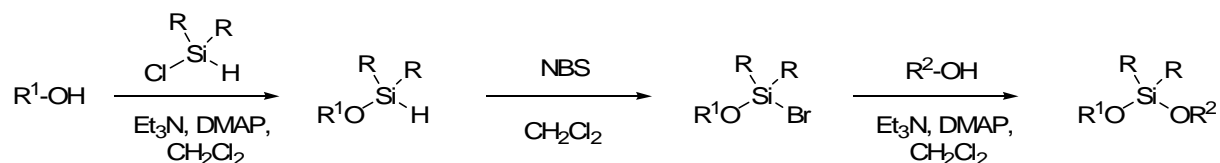


Schéma II-7 : Formation d'agraphe « cétales silylés » disymétriques par activation à la NBS

⁵⁸ a) J. W. Gillard, R. Fortin, H. E. Morton, C. Yoakim, C. A. Quesnelle, S. Daignault, Y. Guidon *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6202 ; b) R. Fortin, E. L. Grimm, M. Maillard, M. Tjepkema, M. A. Bernstein, R. Glaser, J. W. Gillard *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1145.

⁵⁹ C. Colombier, J.-M. Beau, T. Skrydstrup *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8167.

⁶⁰ M. Petit, G. Chouraqui, C. Aubert, M. Malacria *Org. Lett.* **2003**, 5, 2037.

Récemment, une méthode de synthèse d'agraphe « cétales silylés » disymétriques basée sur l'incorporation du téther sur un composé fluoré a été développée par le groupe de Nelson.⁶¹ Le principal avantage de cette méthode réside dans la purification des composés formés facilement réalisée par extraction en phase solide fluoré (F-SPE) (Schéma II-8).

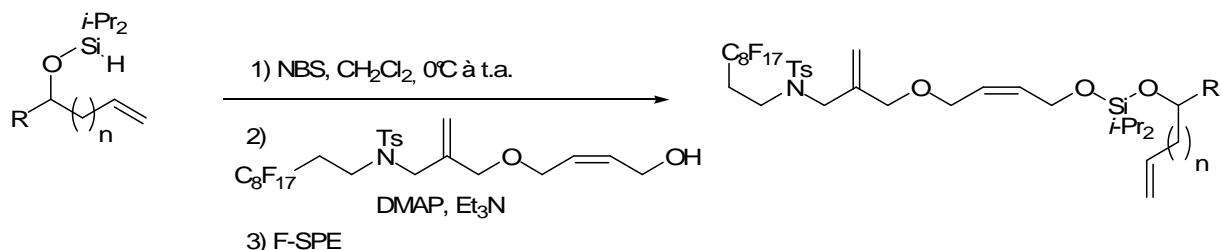


Schéma II-8 : Formation d'agraphe « cétales silylés » disymétriques par incorporation sur un composé fluoré

Par la suite, les agraphe « éthers silylés » seront distingués des agraphe « cétales silylés ».

II-2 Applications méthodologiques

II-2.1 Utilisation d'agraphe « éthers silylés »

D'un point de vue synthétique, l'utilisation d'agraphe éthers silylés combiné avec la réaction de métathèse cyclisante, permet la formation sélective d'un intermédiaire cyclique, qui peut être fonctionnalisé de diverses manières, ouvrant la voie à de nombreuses transformations chimiques.

Ainsi, une réaction d'oxydation de Tamao⁶² permettra d'obtenir des ènediols, composés hautement fonctionnalisés intéressants comme intermédiaires en synthèse totale. Une réaction de protodésilylation conduira à des oléfines dont la configuration de la double liaison sera parfaitement contrôlée. Le traitement d'un siloxane cyclique par un réactif organolithien permettra la formation d'espèces vinylsilanes, qui pourront être aisément convertis en halogénures vinyliques, composés largement utilisés dans des réactions de couplage croisé catalysé par un métal de transition ; ou encore en allylsilanes dont l'utilisation dans des réactions de condensation sur des espèces électrophiles est également bien représentée (Schéma II-9).

⁶¹ C. Cordier, D. Morton, S. Leach, T. Woodhall, C. O'Leary-Steele, S. Warriner, A. Nelson *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1734.

⁶² N. Ishida, M. Kumada, K. Tamao *Org. Synth.* **1990**, 69, 96.

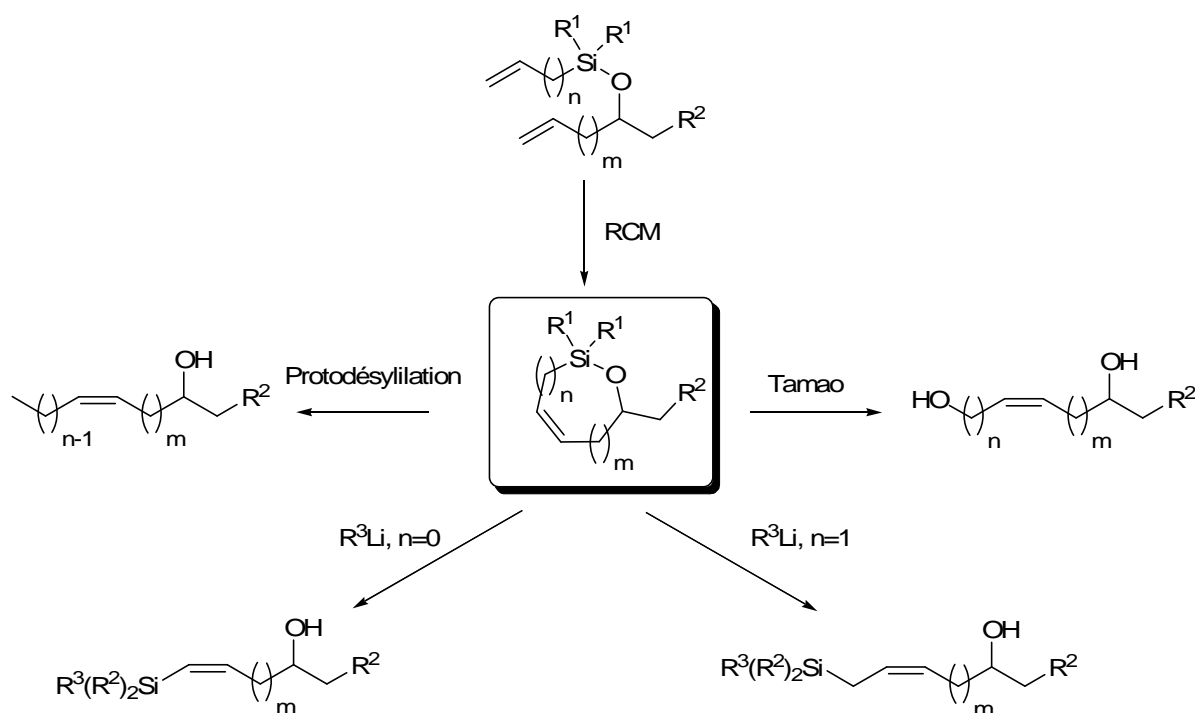


Schéma II-9 : Fonctionnalisation du siloxane cyclique

II-2.1.a) Fonctionnalisation par oxydation de Tamao

Grubbs a été le premier à décrire la métathèse cyclisante d'agraphe éthers silylés,⁶³ en vue de préparer des oléfines disubstituées de configuration (*Z*) polyhydroxylées. Pour cela, une série de diènes a été préparée à partir d'alcools allyliques, homoallyliques et bishomoallyliques et de chloro-alcényldiméthyle silanes. Après cyclisation, avec le catalyseur de Schrock⁶⁴ ou le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération,⁶⁵ les siloxanes cycliques sont coupés selon les conditions oxydantes décrites par Tamao (KF, KHCO₃, H₂O₂, MeOH, THF) pour conduire à des oléfines disubstituées de configuration (*Z*) polyhydroxylées (Schéma II-10).

⁶³ S. Chang, R. H. Grubbs *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4757.

⁶⁴ J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, R. R. Schrock *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.

⁶⁵ a) S. T. Nguyen, L. K. Jonson, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3974 ; b) P. E. Schwab, J. W. Ziller, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100.

CHAPITRE II- REACTION DE METATHÈSE CYCLISANTE UTILISANT UNE AGRAPHE (OU TETHER)
SILICIUM TEMPORAIRE

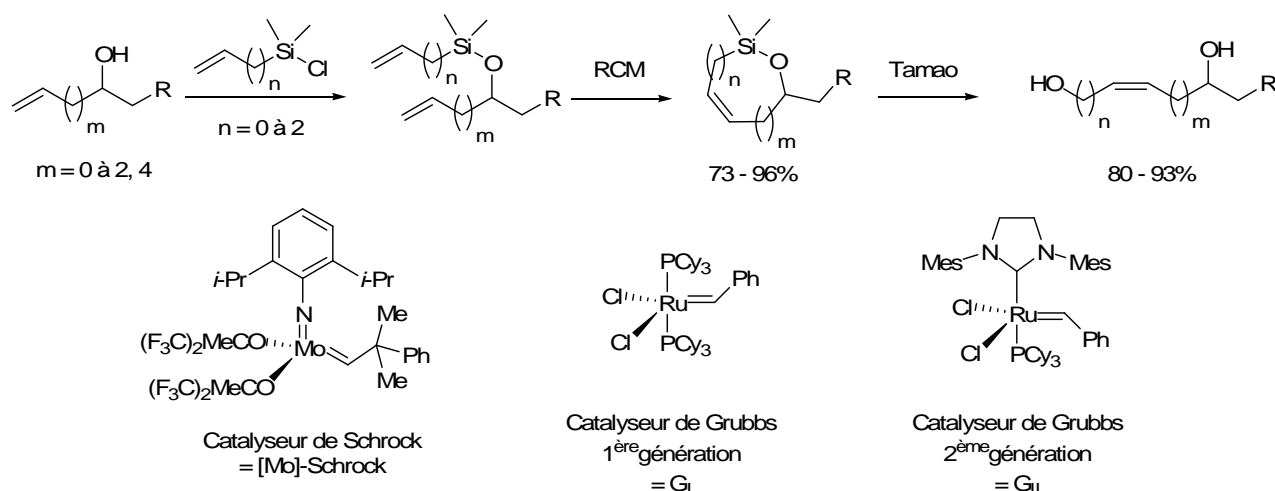


Schéma II-10 : Préparation d'oléfines disubstituées de configuration (Z)

Suivant la taille de cycle désirée et la nature du téther silylé, l'un ou l'autre des catalyseurs de métathèse est utilisé : la métathèse de diènes contenant un vinylsilane nécessite l'utilisation du catalyseur de Schrock dans le benzène, sans doute dû au fait que ce type d'oléfine est plus encombré stériquement au voisinage de la double liaison (par les groupements alkyles portés par le silicium) que les oléfines allylsilanes correspondantes, et donc nécessite l'utilisation d'un catalyseur plus actif et moins sensible à l'encombrement stérique.⁶⁶ Pour l'obtention de cycles de taille moyenne (six à huit chaînons), le catalyseur de Grubbs est très efficace puisque les produits cyclisés sont formés avec des rendements quasi quantitatifs, avec une faible charge en catalyseur (2 à 5 mol%) et à température ambiante dans le dichlorométhane. La formation du cycle à dix chaînons est réalisée de manière plus efficace avec le complexe au molybdène. La coupure en conditions oxydantes des siloxanes cycliques conduit ensuite aux oléfines *cis* dihydroxylées avec de très bons rendements.

Le groupe de Martin a réalisé la construction itérative de polyéthers oxépanes fusionnés de façon *trans*,⁶⁷ en combinant le processus TST-RCM à une réaction de cyclisation entre un allylstannane et un aldéhyde initialement développée par Yamamoto.⁶⁸ Le précurseur de cette cyclisation est obtenu à partir du siloxane cyclique qui hydrogéné, puis ouvert selon les conditions oxydantes de Tamao (Schéma II-11).

⁶⁶ T. A. Kirkland, R. H. Grubbs *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7310.

⁶⁷ I. Brouard, L. Hanxing, J. D. Martin *Synthesis* **2000**, 883.

⁶⁸ J.-I. Yamada, Y. Kodata, Y. Yamamoto *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7069.

CHAPITRE II- REACTION DE METATHÈSE CYCLISANTE UTILISANT UNE AGRAPHE (OU TETHER)
SILICIUM TEMPORAIRE

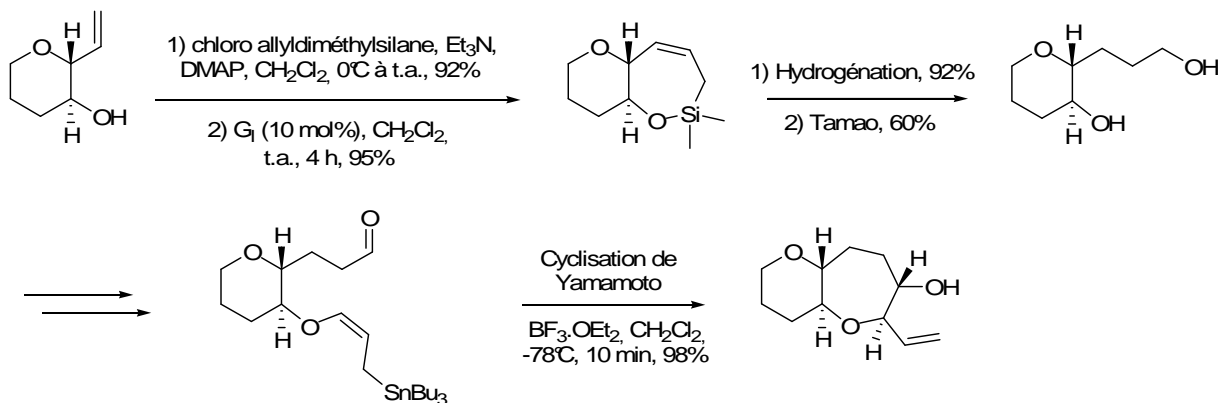


Schéma II-11 : Construction de polyéthers oxépanes

Pour la construction de ces polyéthers, le groupe a de plus comparé l'efficacité de la RCM (effectuée en présence du catalyseur du Grubbs 1^{ère} génération) de substrats de type téther éther silylé par rapport à des substrats de type ester α,β -insaturé.

Ainsi, il a été montré que les composés cycliques silylés à sept chaînons sont obtenus avec de meilleurs rendements, et avec des quantités plus faibles en catalyseur, que les lactones à six chaînons correspondantes. L'effet attracteur du groupement carbonyle désactivant la double liaison dans le cas des esters, et l'effet gem-diméthyle apporté par les substituants de l'atome de silicium permettent d'expliquer les différences de rendement observées dans l'obtention des composés cyclisés (Schéma II-12).

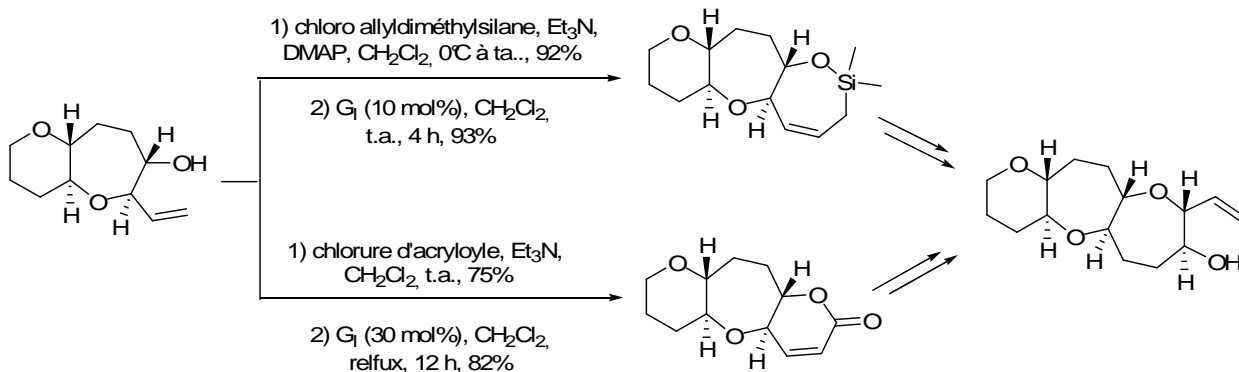


Schéma II-12

II-2.1.b) Fonctionnalisation par protodésilylation et ouverture par des organolithiens

Le groupe de Barrett a utilisé le processus TST-RCM pour la formation d'alcools homoallyliques énantiopurs avec contrôle total de la stéréochimie de la double liaison.⁶⁹ La préparation de ces composés est souvent réalisée par allylboration asymétrique d'aldéhydes. Si les stéréochimies absolue et relative des centres créés dans la réaction sont contrôlées par le choix des ligands sur l'atome de bore et par la géométrie (*E*) ou (*Z*) des boranes allyliques, le contrôle de la stéréochimie de la nouvelle double liaison (dans le cas où il existe un substituant R³ sur le carbone α du borane allylique) est beaucoup plus difficile. De tels composés pourraient être obtenus par une réaction de métathèse croisée, cependant là encore, le contrôle de la géométrie de la double liaison n'est pas garanti, puisque le ratio (*E*)/(*Z*) des produits formés dépend de la nature des substituants des oléfines terminales de départ (Schéma II-13).

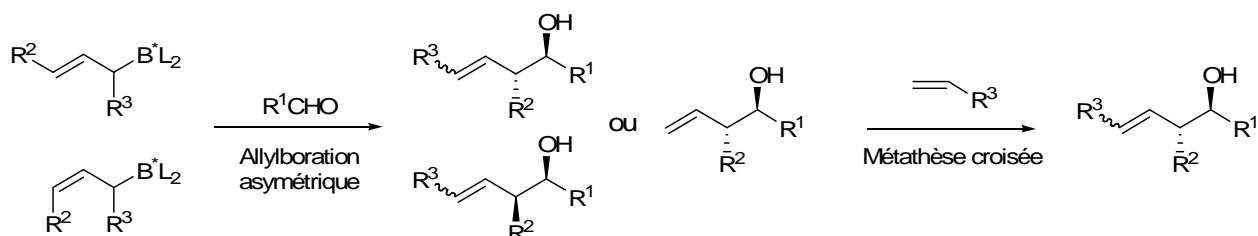


Schéma II-13 : Préparation d'alcools homoallyliques énantiopurs

Afin de s'affranchir du faible contrôle potentiel de la stéréochimie de la double liaison, Barrett a opté pour une réaction de métathèse cyclisante de diènes, conduisant à des produits cycliques à six chaînons, où la géométrie de l'oléfine est bien définie. Les alcools énantiopurs sont synthétisés dans un premier temps par allylboration, puis silylé avec le vinylsilane adéquat. Les diènes obtenus sont ensuite cyclisés en présence du catalyseur de Schrock (2 à 5 mol %) dans le dichlorométhane, les complexes au ruthénium de Grubbs n'étant pas efficaces pour ce type de substrat (vinylsilane).⁶³

Les siloxanes cycliques formés (de façon quasi quantitative) sont ensuite directement traités, soit par du TBAF (protodésilylation) pour obtenir des oléfines de configuration (*E*), soit par des organolithiens pour obtenir des vinylsilanes acycliques de configuration (*Z*). Dans les deux cas, le contrôle total de la configuration de l'oléfine est effectué pendant l'étape déterminante de RCM (Schéma II-14), et aucune isomérisation ultérieure n'est observée. Une application de cette méthode à la synthèse du D,L-glucosylcéramide, molécule naturelle appartenant à la famille des glycosphingolipides, sera illustrée un peu plus loin dans ce manuscrit.

⁶⁹ M. Ahmed, J. C. Beall, D. C. Braddock, K. Flack, V. C. Gibson, P. A. Procopiu, M. M. Slater, A. G. M. Barrett *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3219.

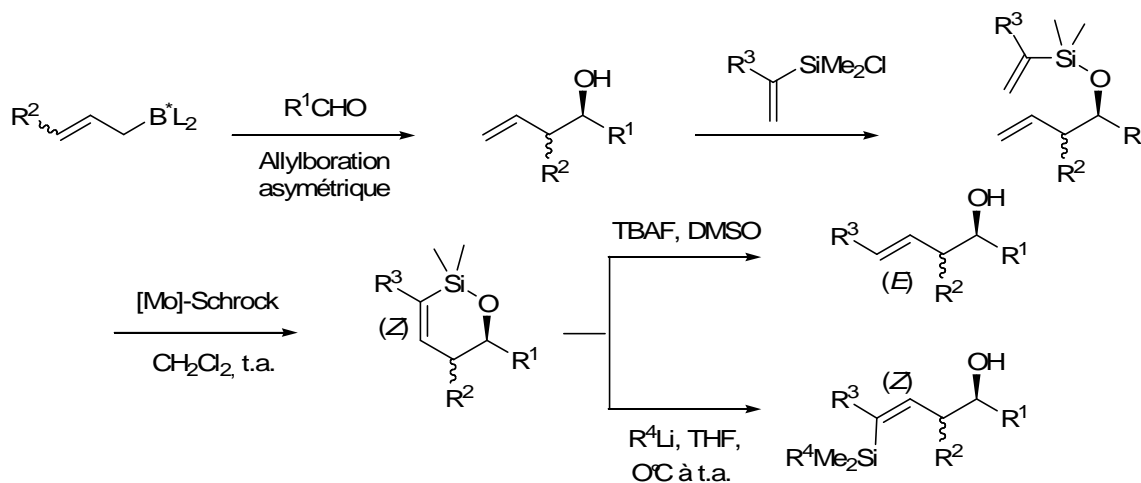


Schéma II-14 : Utilisation du processus TST-RCM

Le groupe de Taylor a également utilisé des siloxanes cycliques comme intermédiaires à la formation d'alcovols homoallyliques, qui après activation peuvent être convertis en divers cyclopropanes. Taylor a ainsi synthétisé de manière diastéréosélective des polycyclopropanes,^{70a} des cyclopropanes *cis*-,*trans*-1,2-disubstitués et 1,2,3-trisubstitués.^{70b,c}

Les siloxanes cycliques sont obtenus par silylation d'alcovols homoallyliques énantiomériquement enrichis, suivie d'une métathèse cyclisante (employant le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération). Les composés cycliques sont ensuite ouverts, soit par traitement avec un organolithien, soit par le complexe HF.pyridine en milieu aprotique (Schéma II-15).

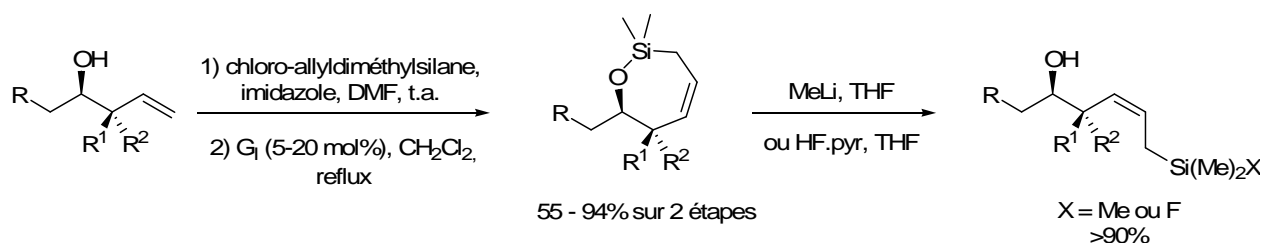


Schéma II-15 : Synthèse des précurseurs de divers cyclopropanes par TST-RCM

L'activation de l'alcool homoallylique est ensuite réalisée par l'anhydride triflique ou par le chlorure de thionyle (conditions plus douces), ce qui conduit à une cyclisation rapide pour donner un intermédiaire cationique cyclopropylcarbinyloxy, stabilisé par la présence de groupement silicium en β .⁷¹ De manière générale, une inversion de la stéréochimie de l'alcool homoallylique activé est observée. La diastéréosélectivité observée lors de la cyclisation peut s'expliquer par des états de transition où les substituants sont placés de

⁷⁰ a) C. Engelhardt, H. Yuan, R. E. Taylor *Org. Lett.* **1999**, 1, 1257 ; b) M. J. Schmitt, H. Yuan, R. E. Taylor *Org. Lett.* **2000**, 2, 601 ; c) C. Engelhardt, M. J. Schmitt, H. Yuan, R. E. Taylor *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2964.

⁷¹ a) X. Liu, J. B. Lambert *J. Organomet. Chem.* **1996**, 521, 203 ; b) Y. Zao, R. W. Emblidge, L. A. Salvador, X. Liu, J. H. So, E. Chelius, J. B. Lambert *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 183.

façon à minimiser les contraintes stériques lors de la formation de l'intermédiaire cationique cyclopropylcarbinyloxy.

Ainsi si $R^1, R^2 = H$, l'obtention exclusive du cyclopropane *trans* est observée (Eq.1). Dans le cas où l'un des deux groupements n'est pas un atome d'hydrogène, la diastéréosélection de la cyclisation sera dictée par la configuration absolue de l'atome portant ce groupement et conduira préférentiellement au cyclopropane *trans* (Eq.2) ou *cis* (Eq.3). L'obtention sélective de cyclopropanes *cis*-,*trans*-1,2-disubstitués est réalisée à partir des formes cycliques (Eq.4) ou ouvertes (Eq.5) obtenues par réduction au DIBAL des produits de RCM (Schéma II-16).

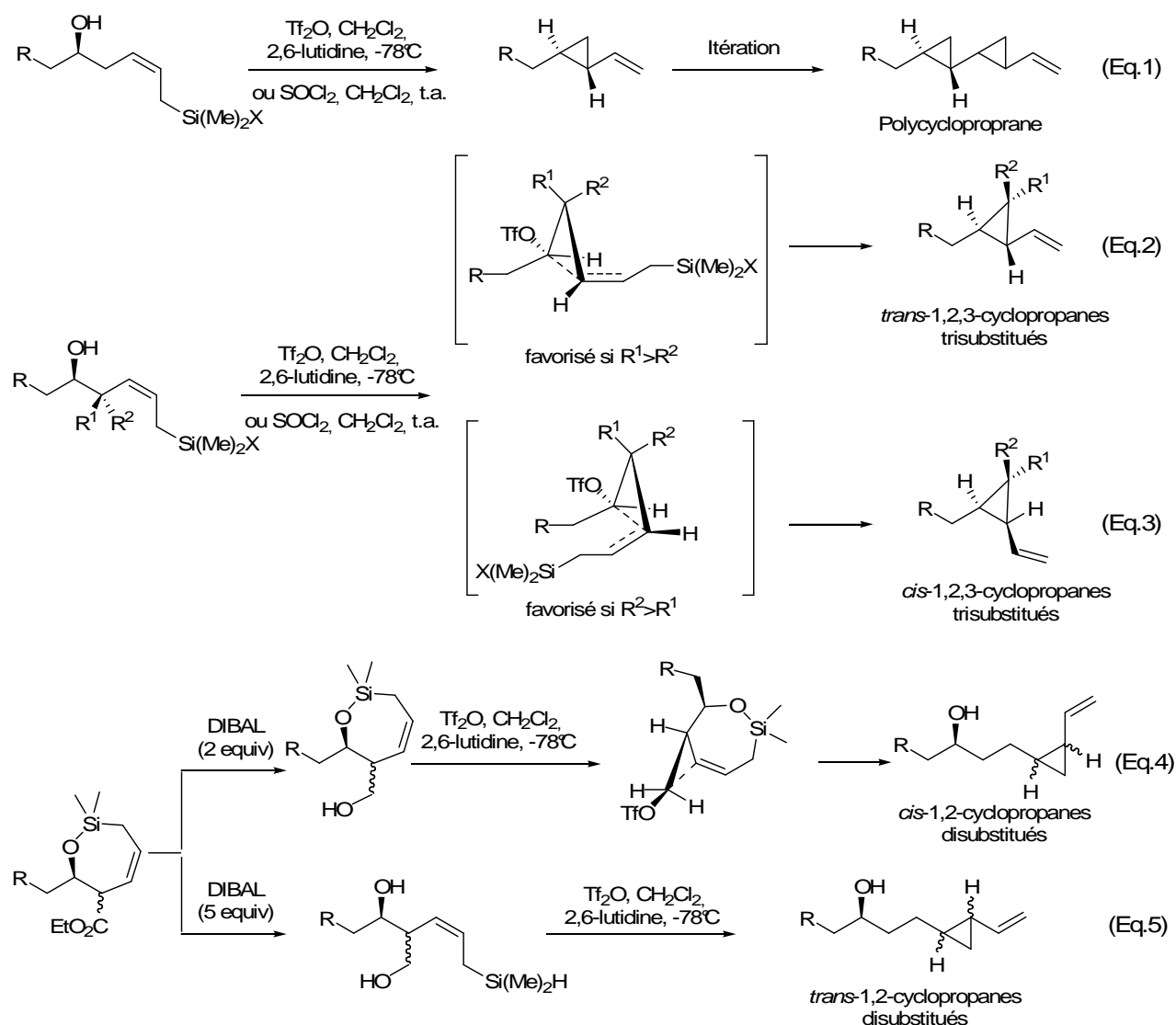


Schéma II-16 : Formation des cyclopropanes

II-2.1.c) Formation de précurseur pour des réactions de couplage croisé

L'utilisation d'organosilanes dans des réactions de couplage, catalysées au palladium, pour la formation de liaisons carbone-carbone est une alternative de choix aux autres espèces organométalliques (organoboranes, organostannanes, organozinciques) communément employées pour ce type de réaction.

Après s'être intéressé au couplage croisé d'éthers silylés cycliques, formés par hydrosilylation intramoléculaire d'alcynes, avec différents aryles,⁷² Denmark a envisagé la formation de ces mêmes éthers silylés cycliques par RCM. Cette méthodologie a été dans un premier temps développée dans une version intermoléculaire,^{73a,c} pour l'obtention d'alcools insaturés hautement fonctionnalisés, puis dans une version intramoléculaire,^{73b,c} pour la formation de cycles de taille moyenne contenant un motif 1,3-*cis-cis* diénique.

Les précurseurs de la RCM sont cyclisés avec le catalyseur de Schrock du fait de la présence du groupement vinylsilane. Les rendements obtenus pour les réactions de RCM sont globalement très bons quelle que soit la taille du siloxane cyclique formé (de cinq à sept chaînons) (Schéma II-17).

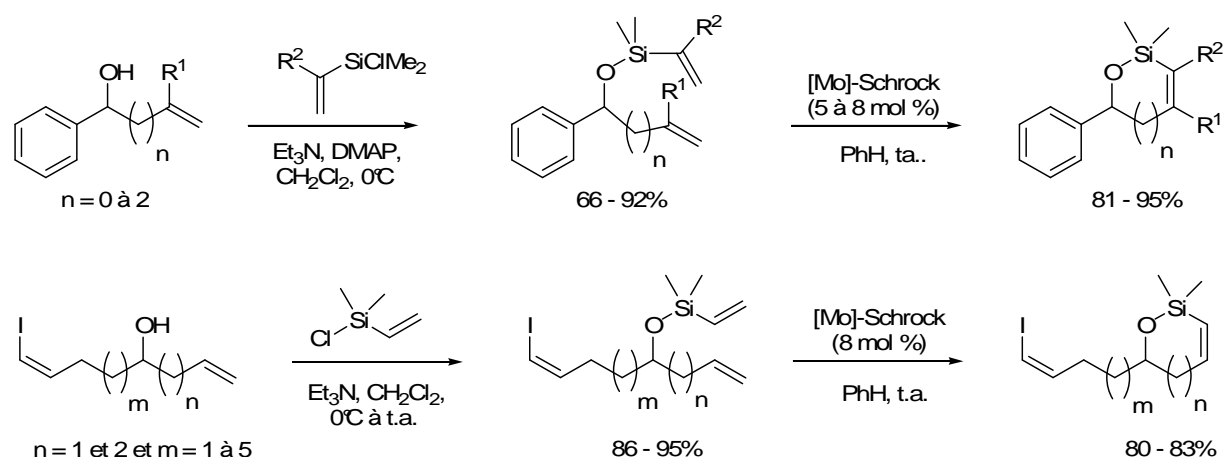


Schéma II-17 : Synthèse des précurseurs à la réaction de couplage croisée

Différentes sources de palladium sont utilisées pour la réaction de couplage croisée suivant que cette transformation est réalisée de façon intermoléculaire (Schéma II-18, Eq.1) ou intramoléculaire (Schéma II-18, Eq.2), en présence de TBAF qui joue le rôle d'activateur. La géométrie exclusive (*Z*) de la double liaison formée par RCM est de plus totalement conservée dans la réaction de couplage croisée.

Les rendements obtenus pour le couplage croisé intramoléculaire sont globalement plus faibles que dans la version intermoléculaire mais le processus séquentiel développé reste une méthode de choix pour la synthèse de cycles contenant un motif 1,3-*cis-cis* diénique.

⁷² W. Pan, S. E. Denmark *Org. Lett.* **2001**, 3, 61.

⁷³ a) S.-M. Yang, S. E. Denmark *Org. Lett.* **2001**, 3, 1749 ; b) S.-M. Yang, S. E. Denmark *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2102 ; c) S.-M. Yang, S. E. Denmark *Tetrahedron* **2004**, 60, 9695.

Une application élégante de cette méthodologie à la synthèse totale de (+)-Brasilényne sera détaillée plus loin dans ce manuscrit.

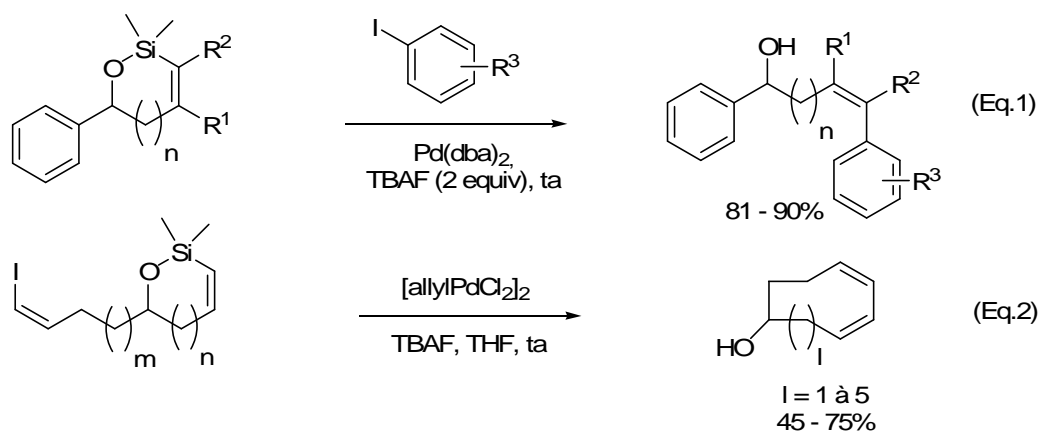


Schéma II-18 : Réaction de couplage croisé

Les vinylsilanes cycliques obtenus selon le processus TST-RCM peuvent être également convertis en (*Z*)-iodo-oléfines. Ces composés sont des intermédiaires importants, étant donné leurs nombreuses applications en synthèse organique (couplage croisé au palladium, réaction d'addition de Nozaki-Hiyama-Kishi).

En relation avec leur intérêt pour l'obtention d'un intermédiaire clé (**II-2**) de la synthèse du (+)-Discodermolide (**II-1**), le groupe de Parker s'est ainsi intéressé à l'obtention de (*Z*)-iodo oléfines à partir du siloxane cyclique (**II-3**) (Schéma II-19).⁷⁴

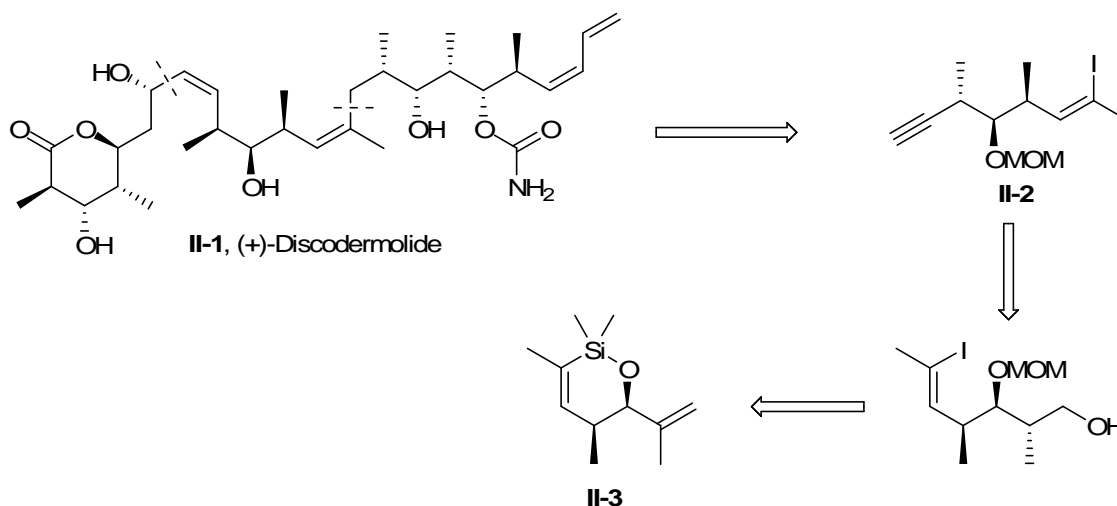


Schéma II-19 : Rétrosynthèse du (+)-Discodermolide selon Parker

Dans une première approche les auteurs pensaient former l'intermédiaire siloxane cyclique à partir du triène (**I-91**) en se basant sur le fait que la cyclisation conduirait préférentiellement au cycle à six chaînons par rapport au cycle à cinq chaînons. De toutes les conditions

⁷⁴ Q. Xie, R. W. Denton, K. A. Parker *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5345.

opératoires testées, aucune n'a permis cette cyclisation. Afin d'initier la réaction de métathèse et de favoriser la formation du siloxane cyclique, une stratégie de « substrat relais » initialement développée par Hoye⁷⁵ a été choisie. En effet, l'initiation se faisant sur l'oléfine terminale la moins encombrée du composé (**II-4**), la formation du cyclopentène est favorisée par l'effet « gem-diméthyle », garantissant le succès de la réaction en cascade et la formation du siloxane souhaité (**II-3**) avec un très bon rendement.

L'ouverture du cycle par le méthyllithium conduit ensuite à l'oléfine (**II-5**) de configuration (*Z*), puis après protection de la fonction hydroxyle et hydroboration de l'autre double liaison, la iododésilylation avec le *N*-iodosuccinimide (NIS) mène à l'iodo-oléfine désirée avec isomérisation partielle de la double liaison. Celle-ci peut être minimisée en effectuant (après protection de l'alcool primaire pour éviter toute réaction d'iodoétherification) la iododésilylation dans l'hexafluoroisopropanol (HFIP) (Schéma II-20).

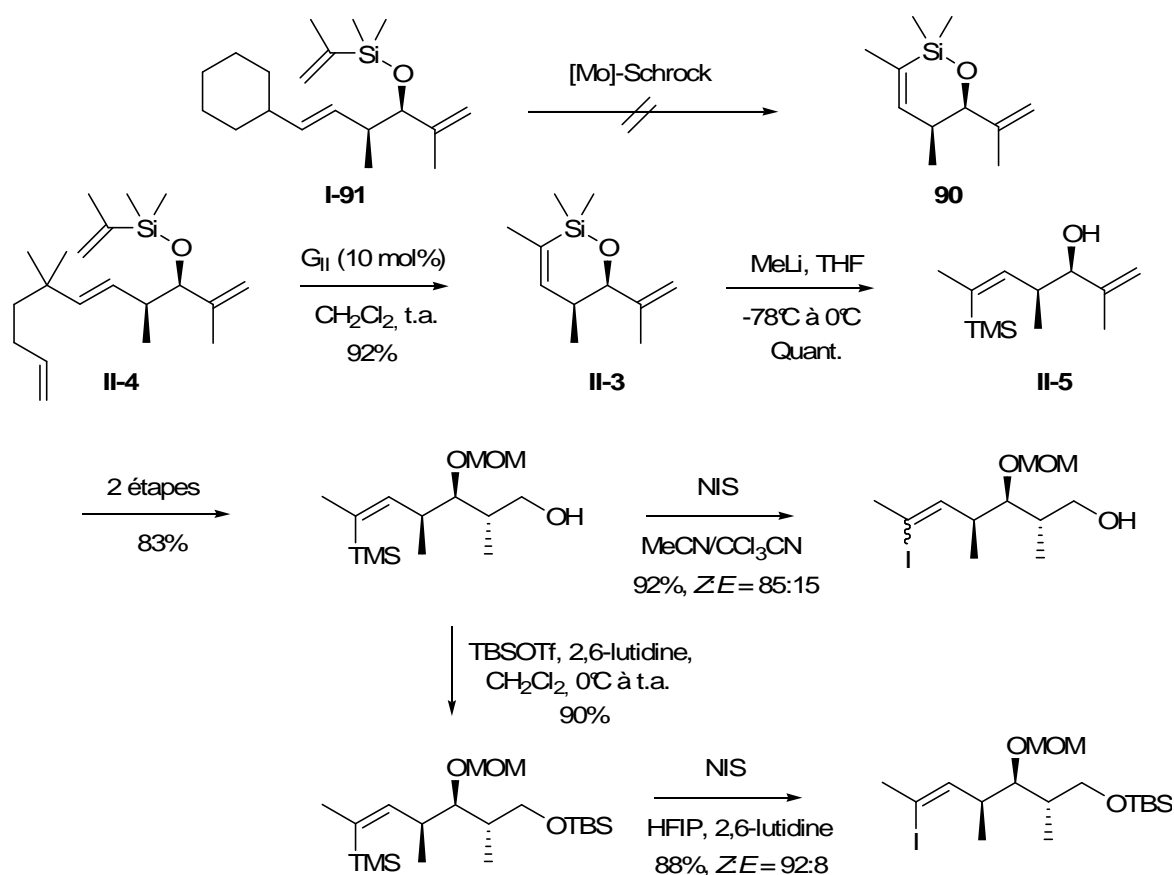


Schéma II-20

⁷⁵ a) C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, T. R. Hoye *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210 ; b) Pour une revue voir : D. J. Wallace *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1912 ; c) M. Michaut, J.-L. Parrain, M. Santelli *Chem. Commun.* **1998**, 2567.

II-2.1.d) Utilisation d'allylsiloxane cyclique dans des réactions de type Sakurai modifié

Une utilisation différente de ces siloxanes cycliques est illustrée par les travaux du groupe de Cossy.⁷⁶ Les allylsiloxanes cycliques obtenus par RCM sont condensés sur des composés carbonylés (aldéhydes, cétones, cétales) en présence d'un acide de Lewis, pour obtenir des tétrahydrofuranes et tétrahydropyranes substitués selon une réaction de Sakurai modifiée.⁷⁷ La diastéréosélectivité observée (d.r. jusqu'à 95/5) lors de la formation des tétrahydrofuranes et tétrahydropyranes peut être expliquée par la position préférentielle pseudo-équatoriale adoptée par tous les substituants dans l'état de transition de type chaise (Schéma II-21).^{77d,e}

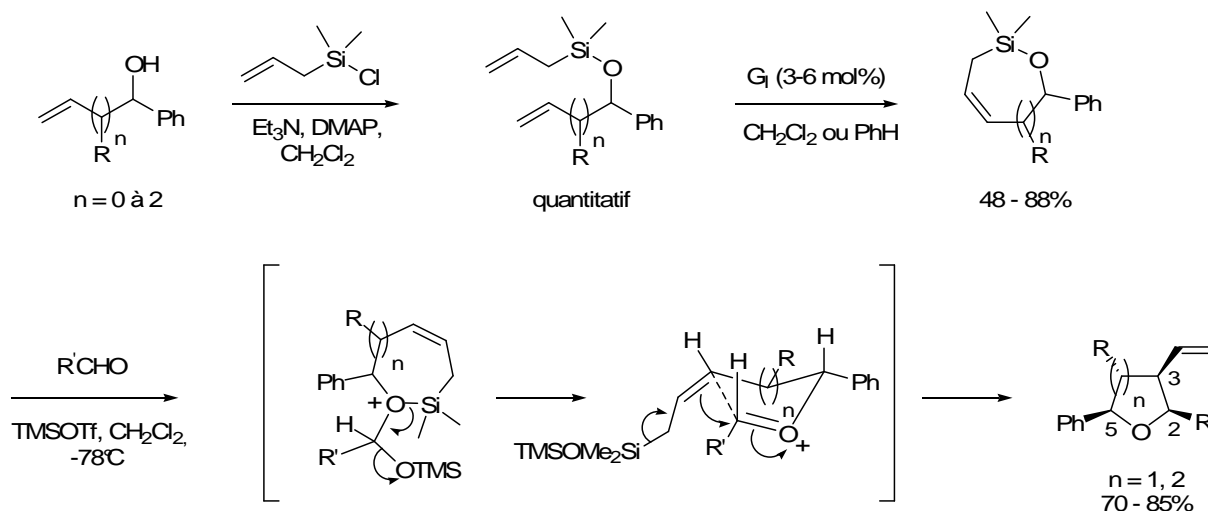


Schéma II-21 : Condensation entre un siloxane cyclique et un composé carbonyle

Une étude similaire pour la formation stéréosélective de tétrahydrofuranes trisubstitués en position 2,3,5 a été réalisée par le groupe de Marsden.⁷⁸ Elle repose sur la même stratégie de condensation d'allylsiloxanes cycliques, préparés par silylation de l'alcool correspondant suivi d'une RCM en présence du catalyseur G₁ (1 mol%), sur différents aldéhydes en présence d'acides de Lewis.

Marsden a montré que selon l'acide de Lewis utilisé, et la nature des groupements de l'aldéhyde, différents degrés de sélectivité étaient atteints pour la formation des tétrahydrofuranes. Les sélectivités les meilleures sont obtenues avec l'éthérate de bore trifluoré (BF₃.OEt₂) comme acide de Lewis, à basse température (-78°C), et lorsque l'aldéhyde porte des substituants alkyles primaires. La diastéréosélectivité observée (jusqu'à 98/2) pour la formation des tétrahydrofuranes 2,3,5 trisubstitués, où tous les substituants sont *cis* deux à deux, est la même que celle observée par le groupe de Cossy, impliquant donc un mécanisme de type Sakurai modifiée.

⁷⁶ C. Meyer, J. Cossy *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7861.

⁷⁷ a) A. Hosomi, H. Sakurai *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1295 ; b) A. Mekhalfia, I. E. Markó *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4779 ; c) A. Mekhalfia, I. E. Markó *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4783 ; d) A. Mekhalfia, D. J. Bayston, H. Adams, I. E. Markó *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2211 ; e) D. J. Bayston, I. E. Markó *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6595.

⁷⁸ J. H. Cassidy, G. Stemp, S. P. Marsden *Synlett* **1997**, 1411.

Parallèlement, le groupe de Marsden s'est également intéressé à la formation stéréosélective de tétrahydrofuranes trisubstitués en position 2,3,4.⁷⁹ Ce motif est présent dans la famille des molécules naturelles des furanolignans, où suivant les produits, une relation 2,3-*cis* ou 2,3-*trans* entre les substituants du cycle oxygéné existe (Figure II-2).

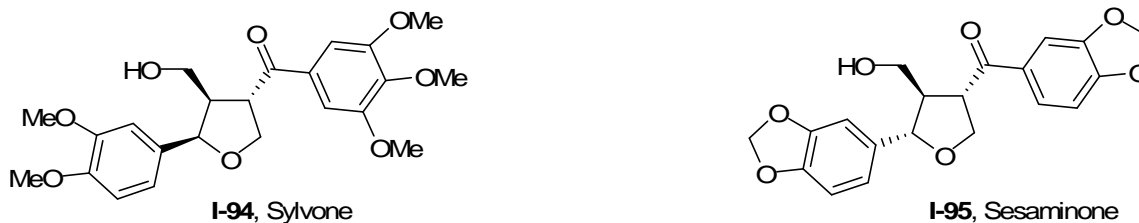


Figure II-2 : Représentants de la famille des furanolignans

Pour accéder à de telles structures, l'alcool homoallylique utilisé dans le processus TST-RCM doit porter un substituant en α de la fonction hydroxyle. Une conséquence directe est que la RCM est plus difficile (à cause de l'encombrement stérique) et nécessite donc l'emploi du catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération.⁸⁰

Comme pour la formation des tétrahydrofuranes 2,3,5-trisubstitués, les sélectivités observées lors de la condensation entre le siloxane cyclique et les différents aldéhydes, dépendent de la nature électronique des groupements de ceux-ci, et de la nature de l'acide de Lewis. La formation sélective de tétrahydrofuranes 2,3-*cis* ou 2,3-*trans* disubstitués est ainsi réalisable : lorsque $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ est utilisé avec des aldéhydes aliphatiques ou aryliques électroniquement neutres, la réaction conduit majoritairement aux isomères 2,3-*cis* disubstitués. Les isomères avec une relation 2,3-*trans* sont obtenus à partir d'aldéhydes aryliques électroniquement enrichis capables de stabiliser le carbocation intermédiaire, lors de l'isomérisation (catalysée par l'acide de Lewis) de l'isomère *cis* cinétiquement favorisé (Schéma II-22).⁸¹

Il est intéressant de noter que la relation entre les substituants en position 3 et 4 est toujours *trans* (du fait de l'état de transition de type chaise où les substituants adoptent une position pseudo-équatoriale), tandis que l'isomérisation *cis-trans* peut être évitée en utilisant le triflate de triméthylsilane (TMSOTf) comme acide de Lewis.

⁷⁹ S. M. Miles, R. J. Leatherbarrow, W. J. Coates, S. P. Marsden *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6874.

⁸⁰ M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs *Org. Lett.* **1999**, 1, 953.

⁸¹ Y. Jiang, J. T. Stivers *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 85.

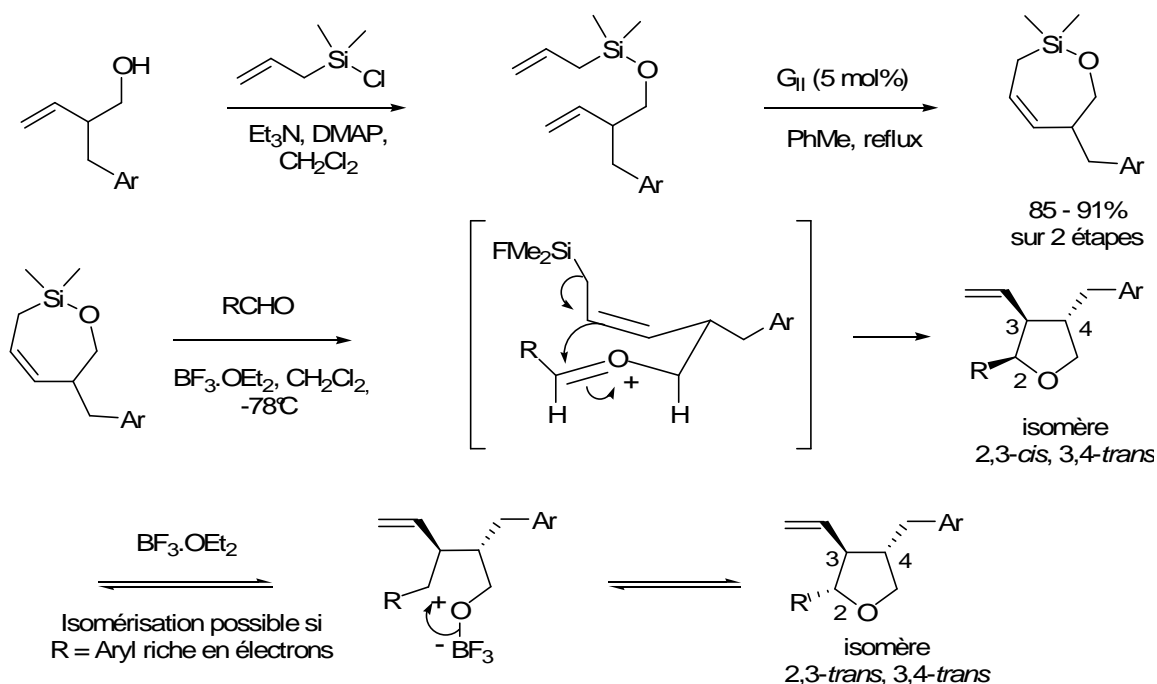


Schéma II-22 : Obtention de tétrahydrofuranes 2,3,4-trisubstitués

Le même intermédiaire siloxane cyclique a également été mis à profit par le groupe de Marsden pour la synthèse du squelette aryltétralyne présent dans la famille des podophyllotoxines.⁸² Ce squelette est le résultat d'un réarrangement du tétrahydrofurane initialement formé par la réaction de Sakurai modifiée avec un aldéhyde riche en électrons en présence d'un excès d'acide de Lewis. En effet la stabilisation du carbocation benzylique, favorise l'ouverture du tétrahydrofurane, permettant par la suite une alkylation de Friedel-Crafts intramoléculaire selon un état de transition de type chaise (Schéma II-23).

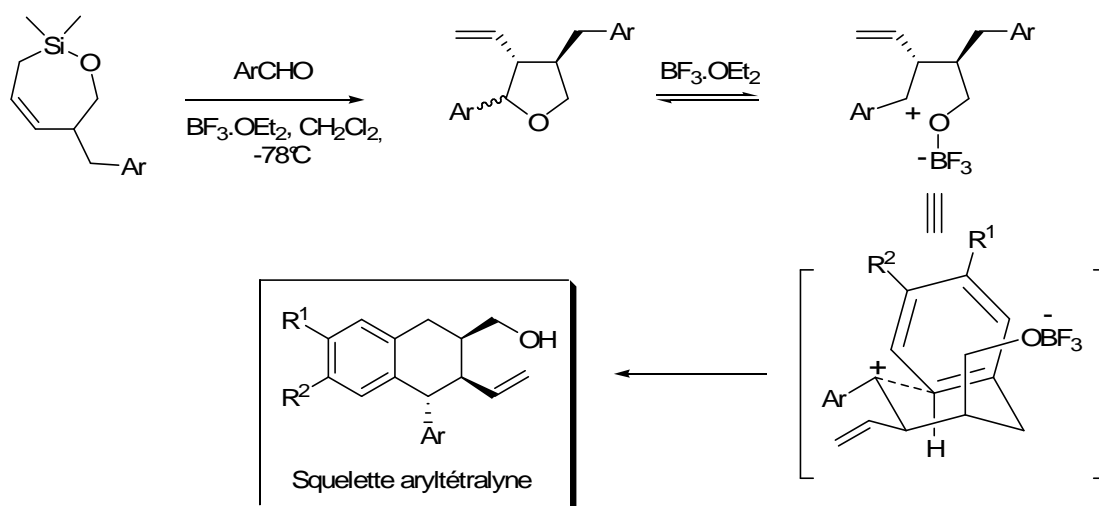
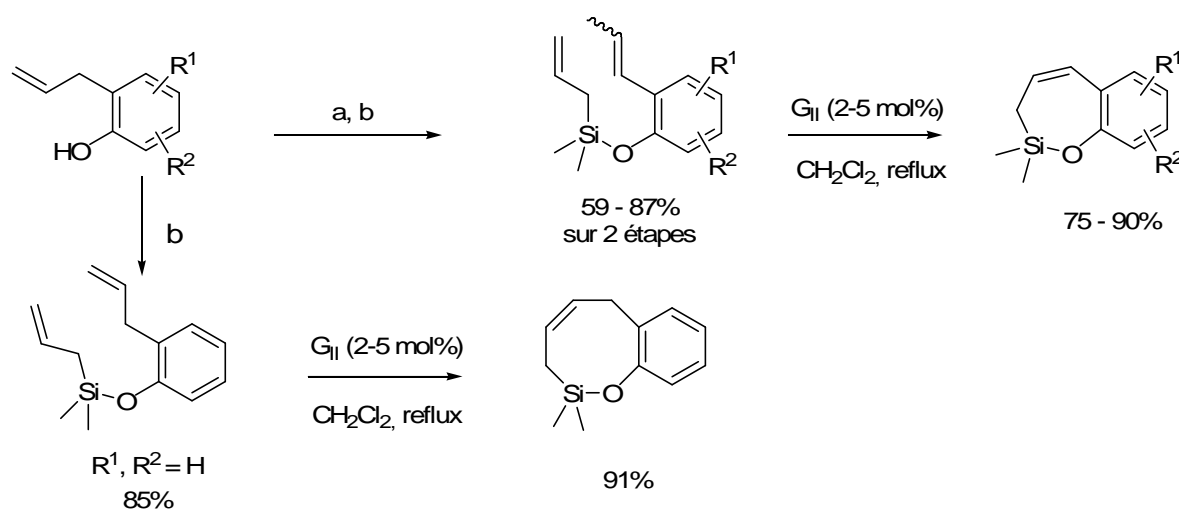


Schéma II-23 : Synthèse du squelette aryltétralyne

⁸² S. M. Miles, R. J. Leatherbarrow, W. J. Coates, S. P. Marsden *Chem. Comm.* **2004**, 2292.

Cette réaction de Sakurai modifiée entre un siloxane cyclique et un aldéhyde, a également été largement étudiée par le groupe de Rodríguez-Garcia pour la formation de 2,3-dihydrobenzofuranes⁸³ ou de 2,3-dihydrobenzopyranes,⁸⁴ structures retrouvées dans de nombreuses familles de produits naturels, tels que les ptérocarpanes, les néolignans ou encore les homoptérocarpanes (non naturels) (Schéma II-25).

Les siloxanes cycliques à sept chaînons sont obtenus, après isomérisation de la double liaison par traitement basique, suivie de la silylation des différents phénols, et enfin d'une métathèse cyclisante avec le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (le catalyseur Grubbs 1^{ère} génération donne des rendements beaucoup plus faibles). Les siloxanes cycliques à huit chaînons sont recueillis à partir des mêmes produits de départ (Schéma II-24).



(a) *t*-BuONa, DMSO ; (b) chloro-allyldiméthylsilane, Et₃N, CH₂Cl₂.

Schéma II-24 : Formation d'aryles siloxanes

La condensation de ces différents siloxanes cycliques sur les aldéhydes est effectuée en présence d'éthérate de bore trifluoré, dans le dichlorométhane (Schéma II-25). Les diastéréoselectivités pour la formation des 2,3-dihydrobenzofuranes sont variables et dépendent de la nature électronique des substituants de l'aldéhyde et de la polarité des solvants.^{85a} Un mécanisme permettant d'expliquer ces résultats expérimentaux a été proposé, tandis qu'une version énantiosélective de la synthèse des 2,3-dihydrobenzofuranes a été développée.^{85b}

⁸³ a) L. Jiménez-González, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-Garcia *Chem. Comm.* **2005**, 2689 ; b) S. García-Muñoz, L. Jiménez-González, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-Garcia *Synlett* **2005**, 3011.

⁸⁴ M. Álvarez-Corral, C. López-Sánchez, L. Jiménez-González, A. Rosales, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-Garcia *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 3, 5.

⁸⁵ a) L. Jiménez-González, S. García-Muñoz, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-Garcia *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 557 ; b) L. Jiménez-González, S. García-Muñoz, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-Garcia *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8762.

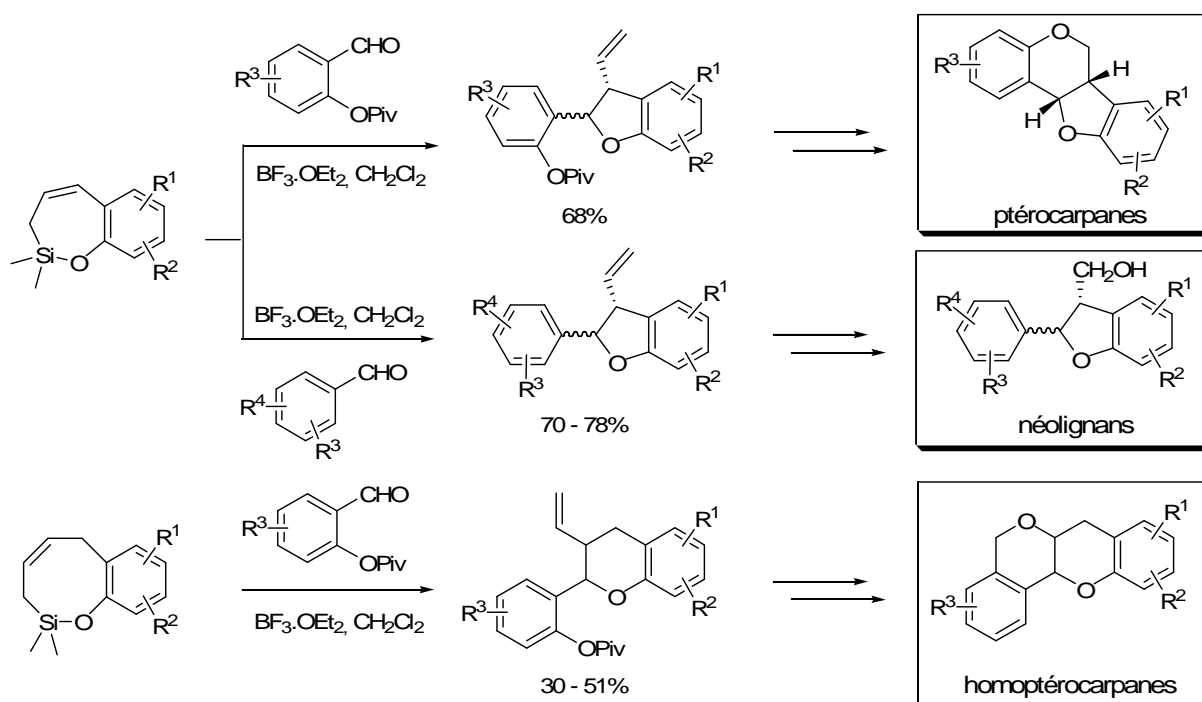


Schéma II-25 : Condensation sur différents aldéhydes

Le même type de substrats hétérocycliques (siloxanes fusionnés à un noyau benzénique) ont été synthétisés par le groupe de van Otterlo,⁸⁶ afin d'en évaluer les activités biologiques. D'un point de vue synthétique, les phénols ou catéchol sont silylés classiquement avec du chloro-allyldiméthylsilane, puis cyclisés en présence de catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (5 mol%) pour obtenir les hétérocycles souhaités de configuration (Z) (Schéma II-26).

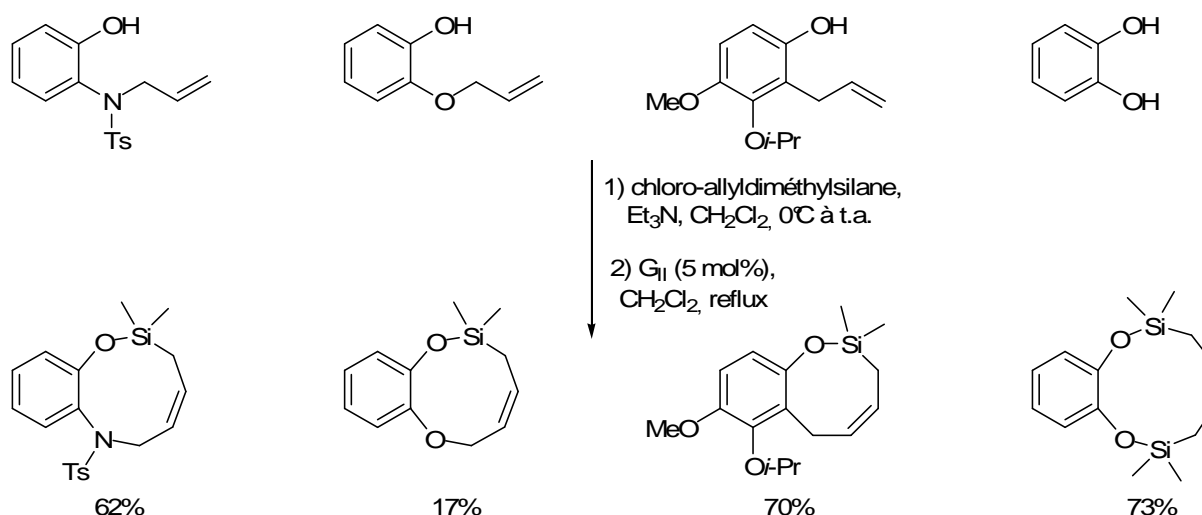


Schéma II-26 : Synthèse de siloxanes fusionnés à un noyau benzénique

⁸⁶ S. Scalzullo, R. Ul Islam, G. L. Morgans, J. P. Michael, W. A. L. van Otterlo *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7403.

En marge des catalyseurs « classiques » de métathèse, plusieurs exemples de cyclisation de téthers éthers silylés diéniques avec des complexes au ruthénium allénylidène⁸⁷ et indénylidène⁸⁸ sont apparus dans la littérature. Ainsi, un catalyseur cationique allénylidène de ruthénium dans des liquides ioniques⁸⁹ a montré une grande réactivité en RCM vis-à-vis de tels substrats.

Yao⁹⁰ et Grela⁹¹ ont également démontré qu'il était possible d'utiliser des catalyseurs supportés sur polymère (et donc facilement recyclables) pour la formation de siloxanes cycliques à huit et sept chaînons respectivement.

II-2.1.e) Réaction de métathèse cyclisante asymétrique

Ces dernières années, de nombreux catalyseurs à base de molybdène et de ruthénium (les plus couramment rencontrés sont donnés Figure II-3) ont été développés pour effectuer des réactions de métathèse cyclisantes asymétriques (ARCM).⁹² D'une manière générale, les catalyseurs à base de ruthénium sont plus tolérants envers une large gamme de groupements fonctionnels, et sont plus stables que leurs homologues au molybdène.

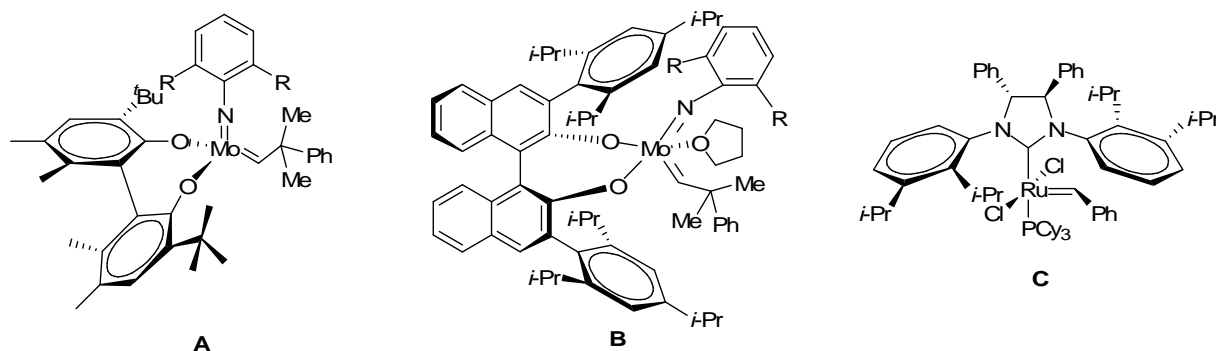


Figure II-3 : Catalyseurs d'ARCM

De nombreux exemples d'ARCM d'agraphe éthers silylés sont présents dans la littérature, en particulier pour le développement de nouveaux catalyseurs ou de catalyseurs supportés sur polymère. En effet, ces composés sont des substrats tests idéaux pour la réaction de métathèse cyclisante, puisqu'ils conduisent à des hétérocycles plus originaux que ceux

⁸⁷ a) A. F. Hill, M. Liebl, J. D. E. T. Wilton-Ely, A. Fürstner *Chem. Comm.* **1999**, 601 ; b) M. Liebl, C. W. Lehmann, M. Picquet, R. Kunz, C. Bruneau, D. Touchard, P. H. Dixneuf, A. Fürstner *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 601.

⁸⁸ O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, A. Fürstner *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811.

⁸⁹ D. Sémeril, H. Olivier-Bourbigou, C. Bruneau, P. H. Dixneuf *Chem. Comm.* **2002**, 146.

⁹⁰ Q. Yao *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3897.

⁹¹ M. Tryznowski, M. Bieniek, K. Grela *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9055.

⁹² Pour des revues récentes sur les ARCM, voir : a) A. H. Hoveyda In *Handbook of Metathesis*; R. H. Grubbs, Ed. ; Wiley-VCH ; Weinheim, Germany, **2003**; Vol. 2, Chapter 2.3 ; b) R. R. Schrock ; A. H. Hoveyda *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592 ; c) R. R. Schrock ; A. H. Hoveyda *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945.

rencontrés couramment (hétérocycle oxygéné ou azoté). Seuls les exemples les plus probants de ce type de réaction seront exposés.

Le dédoublement cinétique de diènes acycliques permettant la formation énantiosélective d'hétérocycles est un bel exemple d'application de l'ARCM. Les agraphes éthers silylés sont largement représentés et utilisés comme substrats tests pour ce type de transformation (Schéma II-27).⁹³

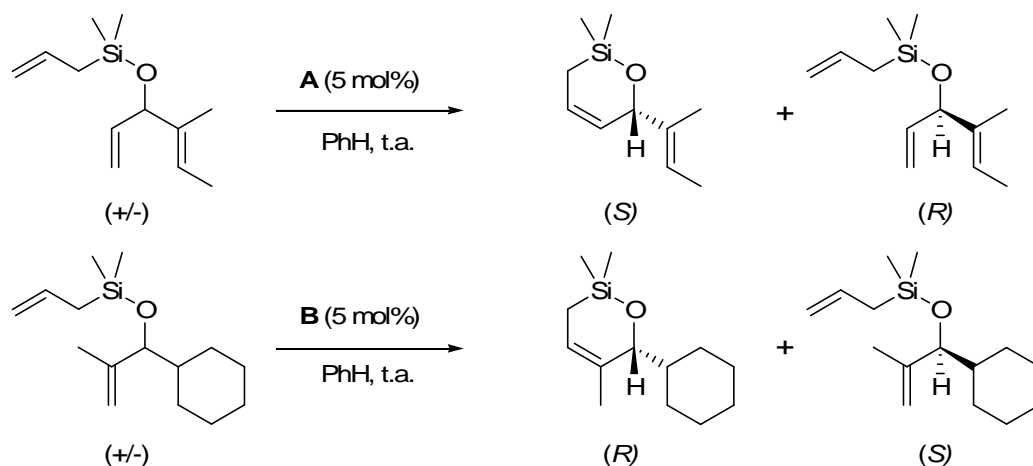


Schéma II-27 : Dédoublage cinétique de diène acycliques

Une des applications de l'ARCM la plus rencontrée est sans doute la désymétrisation de diènes et triènes^{93a,94} prochiraux. En fonction des catalyseurs utilisés la formation des siloxanes cycliques à six et sept chaînons peut être menée à bien avec de très bons rendements et avec des excès énantiomériques élevés (Schéma I-24).

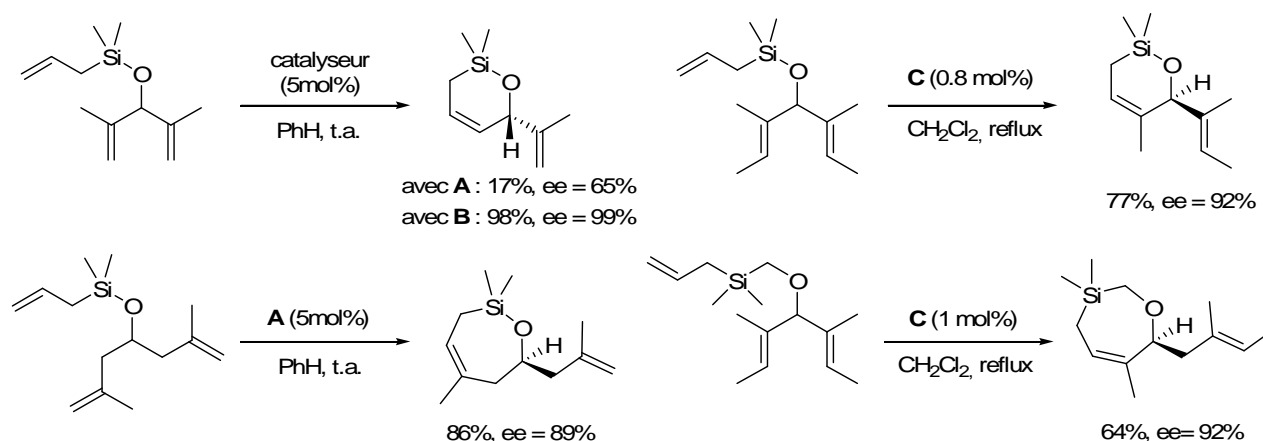


Schéma I-24 : Désymétrisation de diènes et triènes prochiraux

⁹³ a) S. S. Zhu, D. R. Cefalo, D. S. La, J. Y. Jamieson, W. M. Davis, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251 ; b) S. L. Aetils, D. R. Cefalo, P. J. Bonitatebus Jr., J. H. Houser, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1452.

⁹⁴ a) A. F. Kiely, J. A. Jernelius, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2868 ; b) T. W. Funk, J. M. Berlin, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840.

La post-fonctionnalisation des siloxanes cycliques formés est de plus très intéressante puisque les espèces obtenues sont en général formées avec de très bon excès énantiomérique. Ainsi, la désymétrisation de composés prochiraux effectuée sur des tétraènes⁹⁵ a permis, après déprotection sélective du téther non cyclisé, l'obtention d'éthers allyliques fonctionnalisés. Parallèlement, la désymétrisation de triènes^{94a} peut conduire après traitement adéquat, à des alcools tertiaires énantiomériquement enrichis (Schéma II-28).

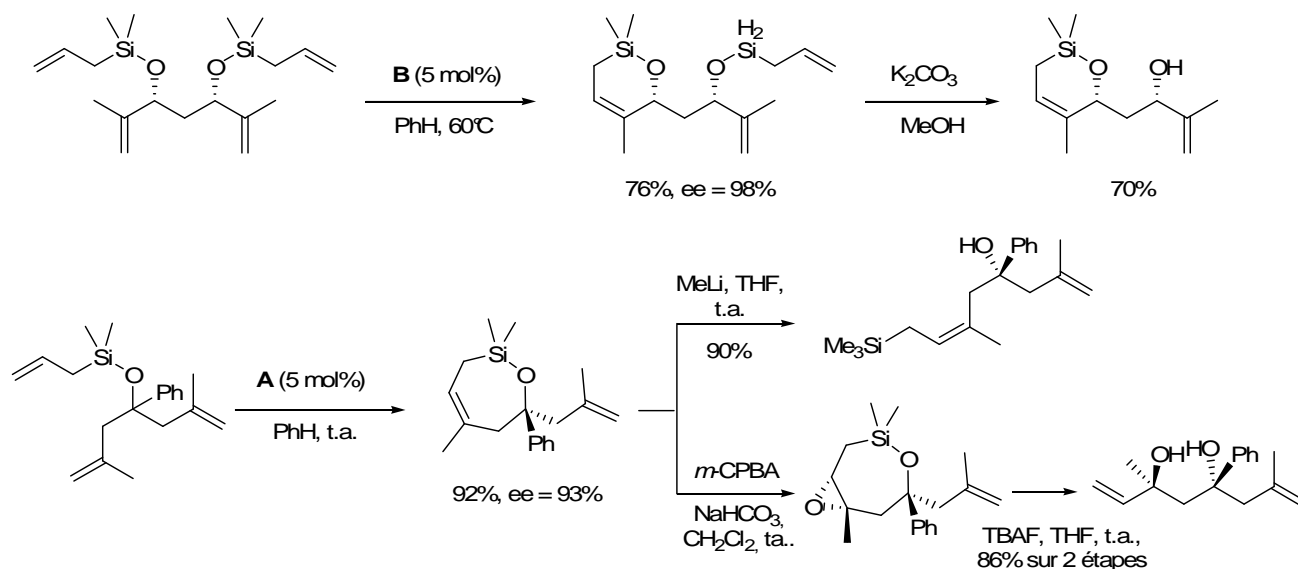


Schéma II-28 : Post-fonctionnalisation des siloxanes cycliques

II-2.2 Utilisation d'agraphe « cétales silylés »

Comme exposé précédemment les agraphe éthers silylés sont surtout utilisés dans le but de créer une nouvelle fonctionnalité sur la molécule de départ, permettant ensuite de réaliser toutes sortes des réactions chimiques. Pour cela, différents traitements du siloxane cyclique sont réalisés suivant la fonctionnalisation recherchée (oxydation de Tamao, protodésilylation, ouverture par action de composé organométallique).

L'utilisation d'agraphe cétales silylés est quelque peu différente. Selon de cette stratégie, le but recherché est avant tout d'assembler deux molécules distinctes de façon sélective (grâce au processus intramoléculaire). Ainsi, une fois le bis-siloxane formé, le pont téther est éliminé par action d'ions fluorures, afin de récupérer le ène-diol souhaité.

⁹⁵ G. S. Weatherhead, J. H. Houser, J. G. Ford, J. Y. Jamieson, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9553.

Le premier exemple de cyclisation d'une agraphe cétal silylé a été décrit par Grubbs, dans une étude portant sur l'application de la RCM à la synthèse d'hétérocycles insaturés oxygénés.⁹⁶ Cette métathèse cyclisante est effectuée avec le catalyseur de Schrock. L'intermédiaire cyclique à sept chaînons n'est pas isolé et est converti en un diol 1,4 insaturé de configuration exclusive (*Z*) via un traitement au TBAF (Schéma II-29).

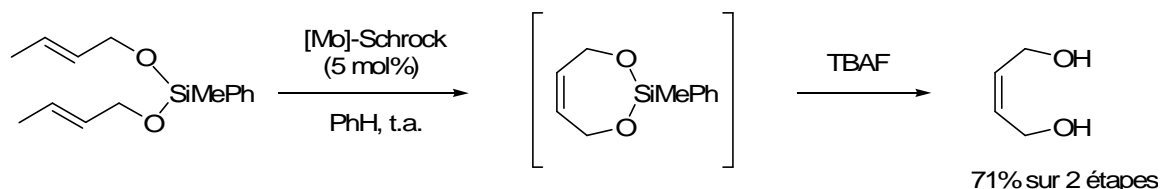


Schéma II-29 : Formation de diols 1,4

Ce résultat prometteur a conduit Evans à s'intéresser à la construction énantiosélective de diols 1,4 à symétrie C_2 ,⁹⁷ composés très importants comme précurseurs de catalyseurs asymétriques, d'auxiliaires chiraux ou encore comme intermédiaires pour des synthèses bidirectionnelles. Pour cela, des alcools allyliques énantiomériquement enrichis sont utilisés pour la formation de bis-alkoxysilanes symétriques, qui sont ensuite cyclisés efficacement par RCM avec le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération. Les diols 1,4 à symétrie C_2 sont obtenus par simple hydrogénation et désilylation (Schéma II-30).

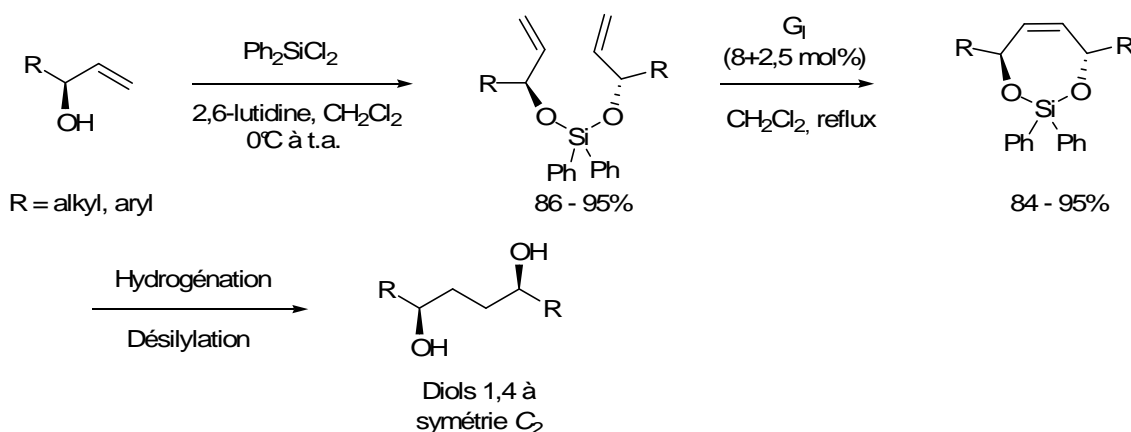


Schéma II-30 : Formation de diols 1,4 à symétrie C_2

Le groupe de Hoye a montré par la suite qu'il était également possible de construire des bis-siloxanes cycliques de taille supérieure (cycles à sept, neuf et onze chaînons).⁹⁸ Quelque soit la taille du cycle formé, la géométrie de la double liaison formée est très majoritairement de configuration (*Z*) et une meilleure sélectivité est observée quand les oléfines présentent un substituant alkyle en α de la double liaison (> 99/1). Enfin, dans cette étude apparaît le premier exemple de RCM de téthers cétaux silylés dissymétriques (Schéma II-31).

⁹⁶ G. C. Fu, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5426.

⁹⁷ V. S. Murthy, P. A. Evans *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6768.

⁹⁸ M. A. Promo, T. R. Hoye *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1429.

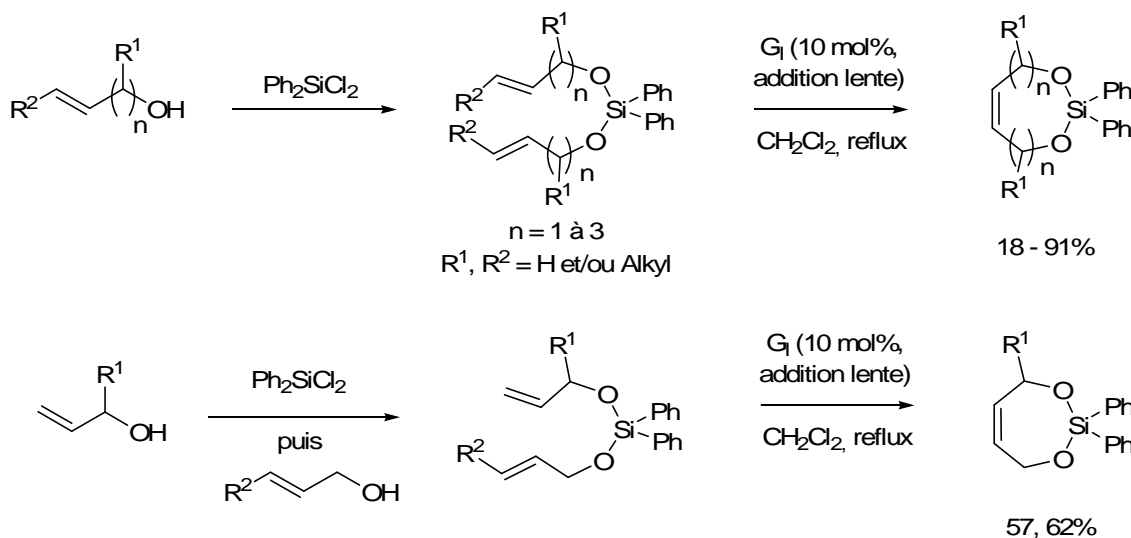


Schéma II-31 : Obtention de bis-siloxanes cycliques de taille supérieure

Une étude comparative de la réactivité de catalyseurs de métathèse réalisée par le groupe de Mioskowski,⁹⁹ montre que des bis-siloxanes cycliques à sept chaînons encombrés stériquement au niveau de la double liaison peuvent être formés avec le catalyseur à base de ruthénium* développé simultanément par les groupes de Grubbs^{100a} et de Nolan,^{100b} alors que de tels substrats ne pouvaient être obtenus (ou avec des rendements bien inférieurs) avec le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération (Schéma II-32).

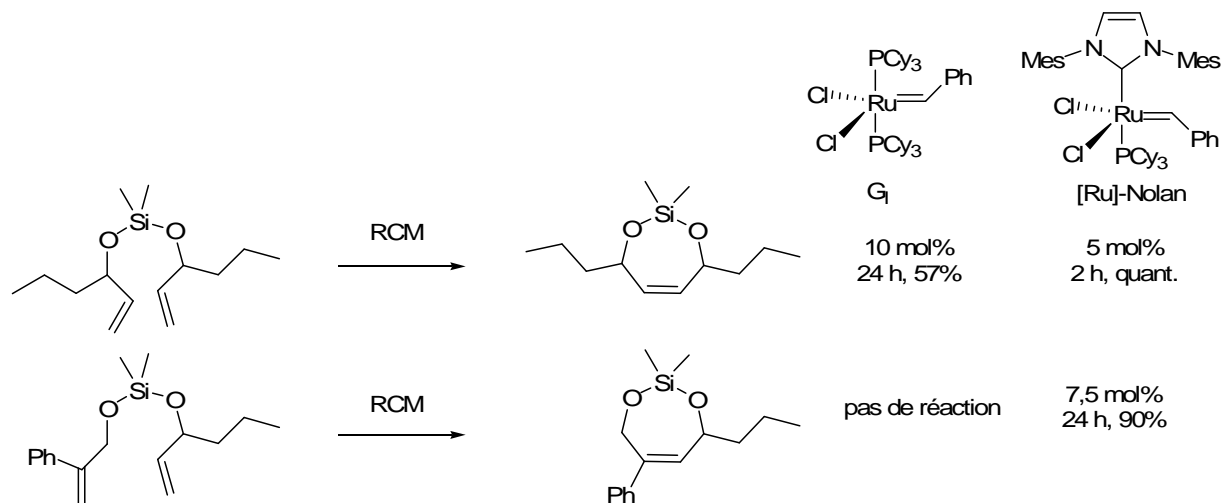


Schéma II-32 : Etude comparative de l'efficacité de deux catalyseurs de métathèse

⁹⁹ A. Briot, M. Bujard, V. Gouverneur, S. P. Nolan, C. Mioskowski *Org. Lett.* **2000**, 2, 1517.

¹⁰⁰ a) M. Sholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2247 ; b) J. K. Huang, E. D. Stevens, J. L. Petersen, S. P. Nolan *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2674.

* Nommé catalyseur de Nolan et noté [Ru] Nolan tout au long de ce manuscrit.

Dans le but de créer une librairie de ligands stéréodiversifiée, le groupe de Verdine s'est également intéressé à l'application de la métathèse cyclisante de diènes connectés par une agraphe silicium pour la synthèse d'énediols 1,4¹⁰¹ et d'énediols 1,5¹⁰² de configuration (*Z*).

Les agraphes cétales silylés disymétriques (obtenus de façon classique) sont cyclisés à l'aide de catalyseurs à base de ruthénium de seconde génération. La formation exclusive des bis-siloxanes cycliques de configuration (*Z*) est toujours observée, et l'agraphe silicium est éliminé par des ions fluorures (HF.pyr) (Schéma II-33). De plus, le groupe a également pu obtenir les isomères géométriques de configuration (*E*) par réaction de métathèse croisée.^{101b,102b}

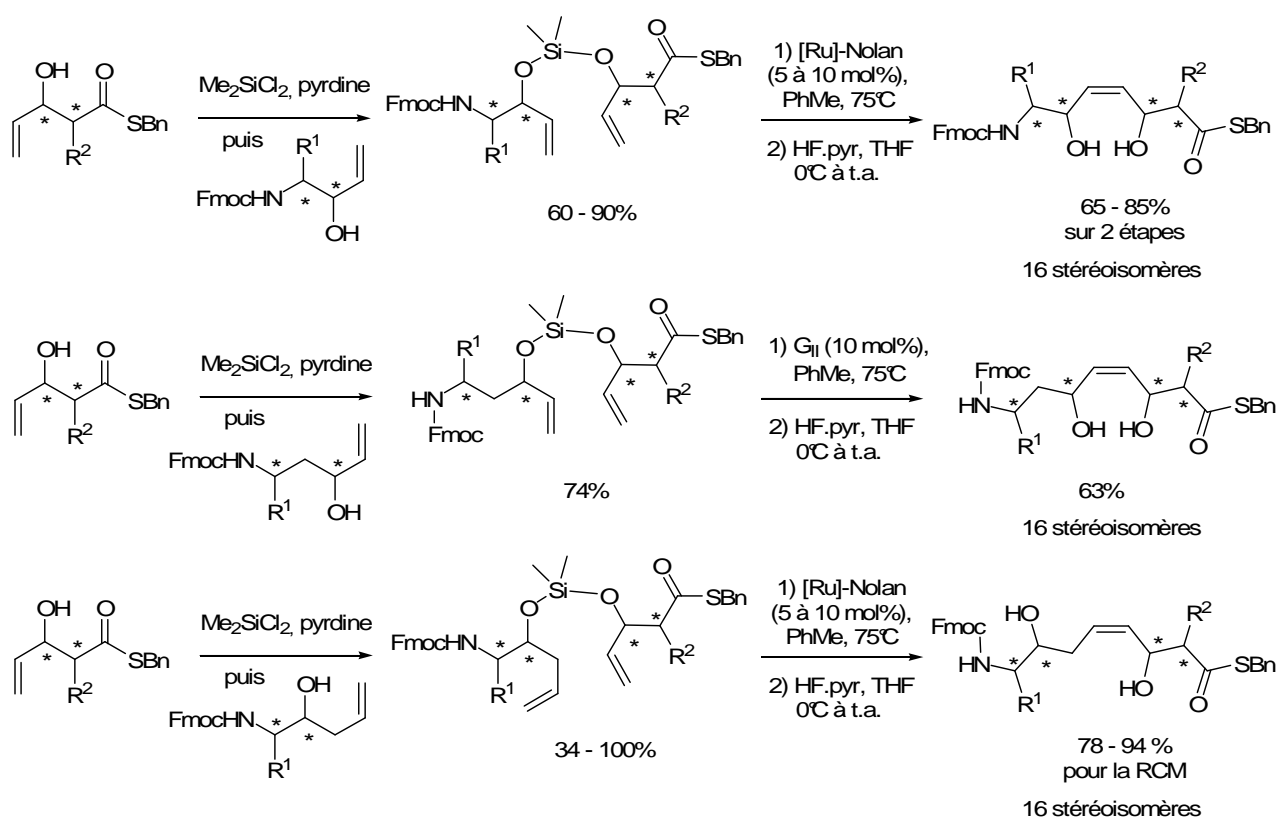


Schéma II-33 : Synthèse d'énediols 1,4 et d'énediols 1,5 de configuration (*Z*)

Evans a étudié la diastéréosélectivité de la réaction de métathèse cyclisante de diènes connectés par une agraphe silicium.¹⁰³ Pour cela les diènes sont formés à partir d'un alcool allylique racémique, d'un alcool prochiral et de différents silanes (groupements alkyles portés par le silicium = Me, *i*-Pr, Ph), puis sont mis en condition de métathèse cyclisante avec différents catalyseurs (catalyseurs de Grubbs 1^{ère}, 2^{ème} génération et catalyseur de Schrock).

¹⁰¹ a) T. M. Gierasch, M. Chytil, M. T. Didiuk, J. Y. Park, J. J. Urban, S. P. Nolan, G. L. Verdine *Org. Lett.* **2000**, 2, 3999 ; b) T. M. Gierasch, Z. Shi, G. L. Verdine *Org. Lett.* **2003**, 5, 621.

¹⁰² a) B. A. Harrison, G. L. Verdine *Org. Lett.* **2001**, 3, 2157 ; b) B. A. Harrison, T. M. Gierasch, C. Neilan, G. W. Pasternak, G. L. Verdine *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13352.

¹⁰³ J. Cui, G. P. Buffone, P. A. Evans *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1734.

La formation diastéréosélective du cycle à sept chaîons se fait de manière significative, selon un état de transition privilégié minimisant les contraintes stériques. Ainsi, la formation du composé *cis* est largement majoritaire par rapport à son diastéréoisomère *trans*, pour lequel la position pseudo-axiale du groupement propényle dans l'état de transition interagit fortement avec un groupe alkyle porté par le silicium (Schéma II-34). Les meilleures sélectivités (> 99/1) sont obtenues avec le (dichloro)diisopropylsilane (le plus volumineux) comme lien téther et avec le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération.

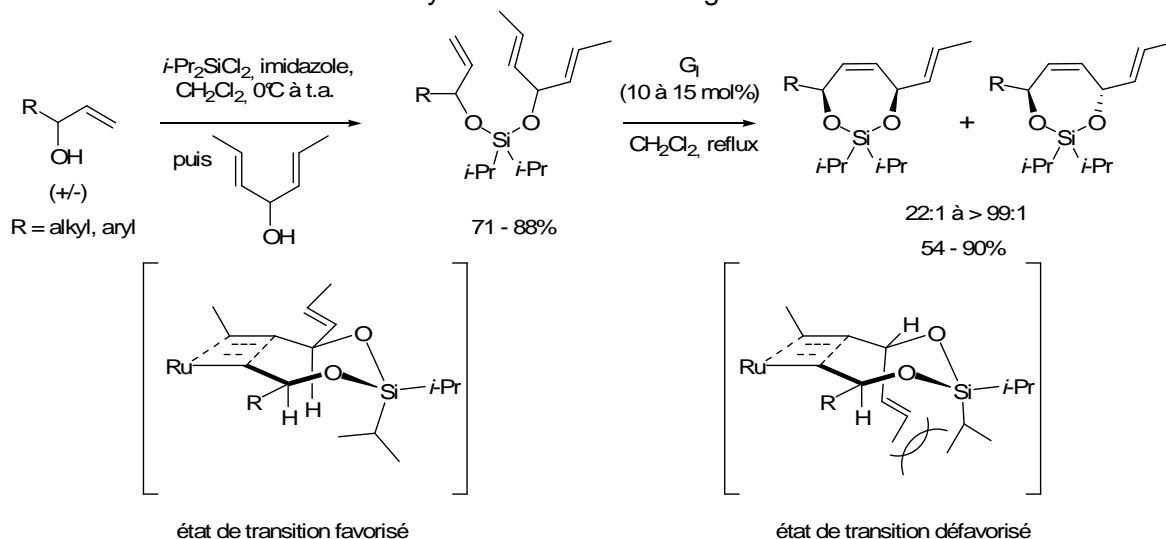


Schéma II-34 : Formation diastéréosélective de bis-siloxanes cycliques à sept chaîons

De plus, Evans a montré que lorsque la RCM était effectuée sur des diènes conduisant à des cycles de huit à onze chaîons, la diastéréosélectivité était inversée en faveur du composé cyclique *trans* (diastéréosélectivité mesurée sur les composés hydrogénés). En effet, pour des cycles de taille moyenne un état de transition similaire au précédent peut être proposé, pour lequel la minimisation des interactions stériques considérée plus haut, est observée pour le composé *trans* (Schéma II-35). Les sélectivités plus faibles obtenues sont dues à l'utilisation du catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération.

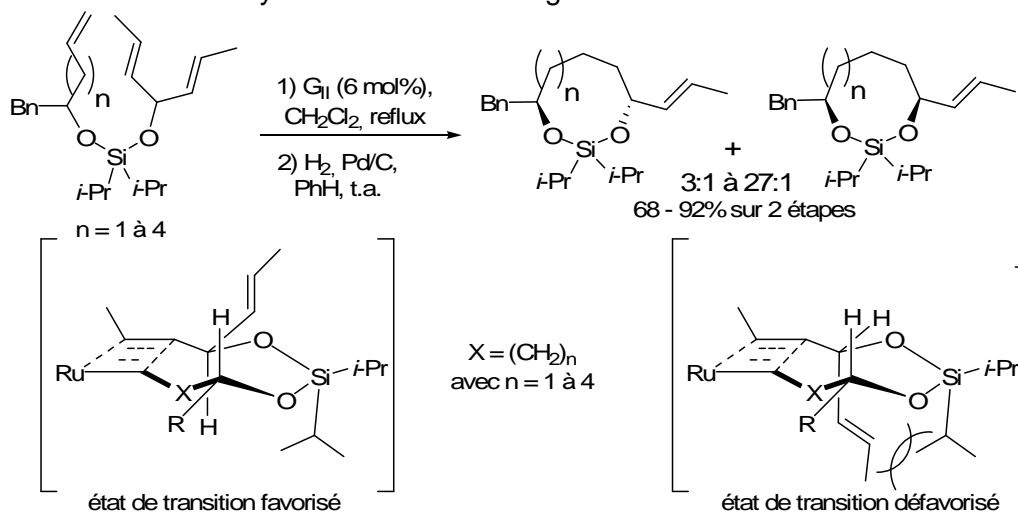


Schéma II-35 : Formation diastéréosélective de bis-siloxanes cycliques de huit à onze chaîons

Un autre exemple de diastéréosélectivité lors d'une étape de RCM d'une agraphe cétal silylé est donné par le groupe d'Eustache, dans sa stratégie de formation de spirocétals.¹⁰⁴ En effet, lorsque le diène est cyclisé en présence de G_I , un seul des deux diastéréoisomères se cyclise, l'autre étant récupéré sous sa forme initiale, il y a donc dédoublement cinétique puisqu'un des deux diastéréoisomères se cyclise plus rapidement que l'autre. Puisque l'alcool allylique est oxydé par la suite, Eustache a cherché à convertir les deux diastéréoisomères en bis-siloxane cyclique par RCM. Ceci a pu être réalisé avec le catalyseur G_{II} qui conduit au produit cyclisé sous la forme des deux diastéréoisomères en proportion égale. Le spirocétal désiré est ensuite rapidement obtenu après une courte séquence réactionnelle (Schéma II-36).

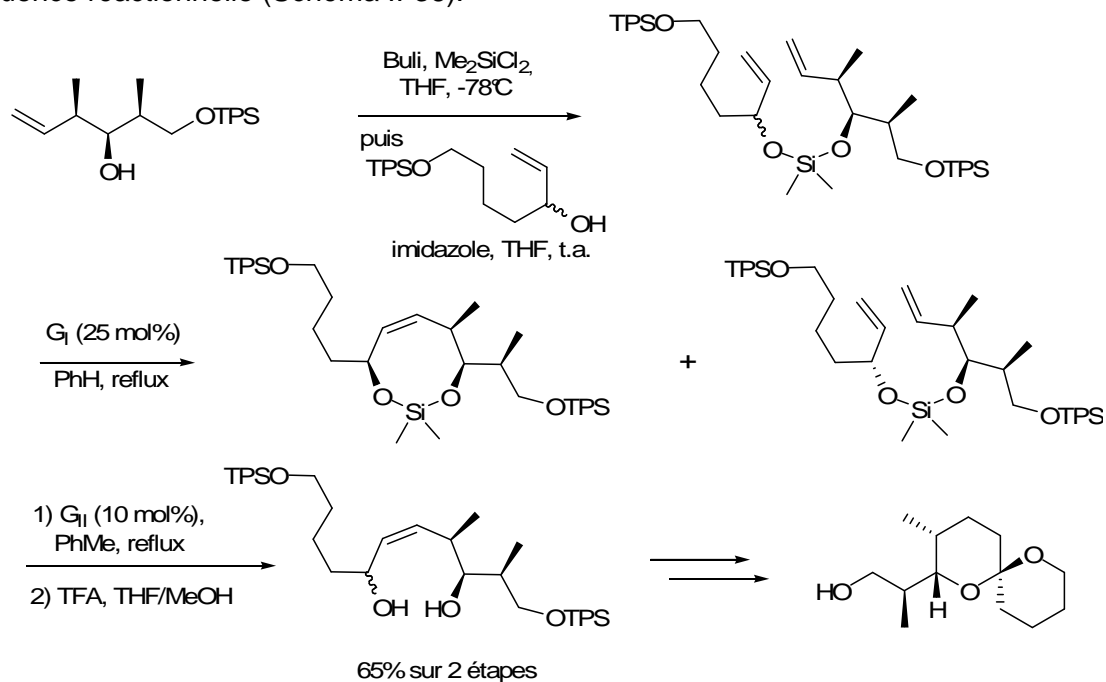


Schéma II-36 : Dédoublement cinétique lors de l'étape de RCM

Si le motif pent-2-ène-1,5-diol (obtenu après coupure du lien silicium d'un bis-siloxane cyclique à 8 chaînons) peut être un intermédiaire clé pour la synthèse de spirocétals, il offre également de nombreuses possibilités de transformations ultérieures.

Ainsi, une autre transformation envisagée par le groupe d'Eustache est de convertir de tels systèmes en tétrahydrofuranes selon une cyclisation de type 5-endo initiée par un électrophile.¹⁰⁵ Le système (Z)-2-ène-1,5-diol est obtenu classiquement en trois étapes (RCM réalisée avec G_I (20 mol%)). La sélénoétherification¹⁰⁶ de cet intermédiaire conduit ensuite de manière surprenante et inattendue à la formation exclusive d'un oxétane selon une cyclisation de type 4-exo¹⁰⁷ en lieu et place du tétrahydrofurane souhaité (Schéma II-37).

¹⁰⁴ J.-G. Boiteau, P. Van de Weghe, J. Eustache *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 239.

¹⁰⁵ S. Bourg, P. Van de Weghe, J. Eustache *Tetrahedron* **2003**, 59, 7365.

¹⁰⁶ Pour une revue sur les halogéno (séléno) étherifications voir : S. Robin, G. Rousseau *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3099.

¹⁰⁷ J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, J. E. Baldwin *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 736.

CHAPITRE II- REACTION DE METATHÈSE CYCLISANTE UTILISANT UNE AGRAPHE (OU TETHER) SILICIUM TEMPORAIRE

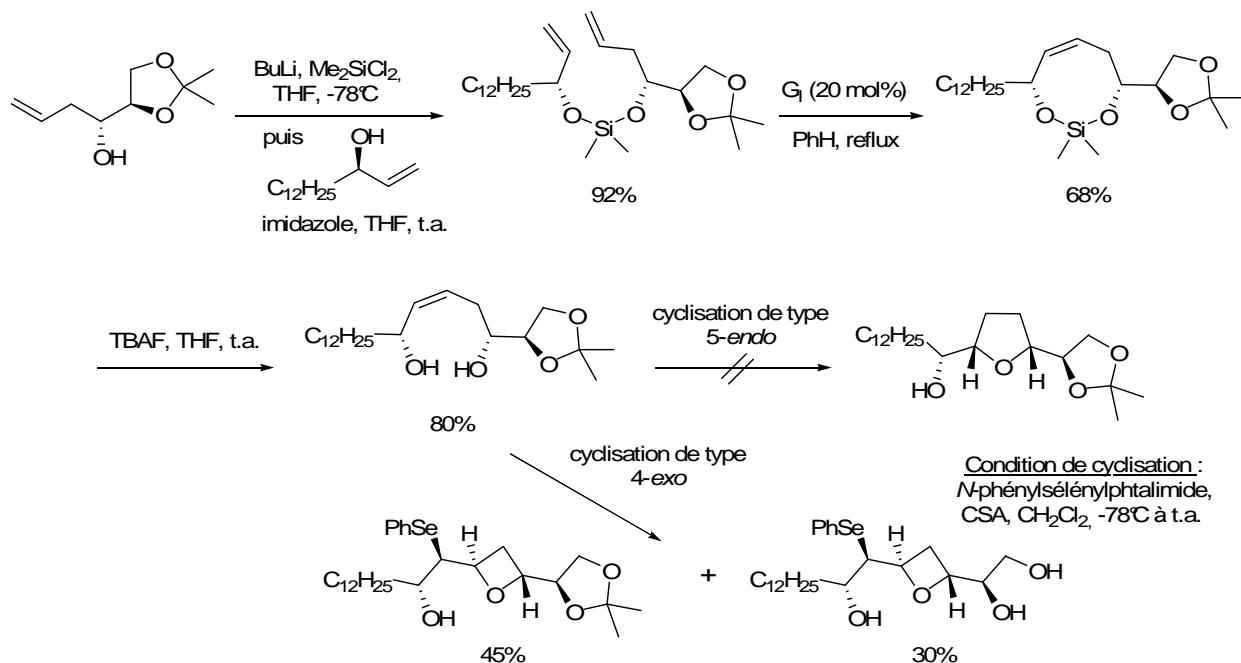


Schéma II-37 : Formation d'oxétane par sélénoétherification

Le motif pent-2-ène-1,5-diol a également été utilisé pour la construction de squelettes pyrrolo[3,2-*c*]quinoléine par le groupe de Hamada.¹⁰⁸ Celui-ci, après activation, peut être en effet converti en tétrahydroquinoléine par substitution allylique intramoléculaire. Dans une première approche, la réaction de métathèse croisée avait été tentée pour générer le système 2-ène-1,5-diol mais de faibles rendements étaient obtenus (Schéma II-38).

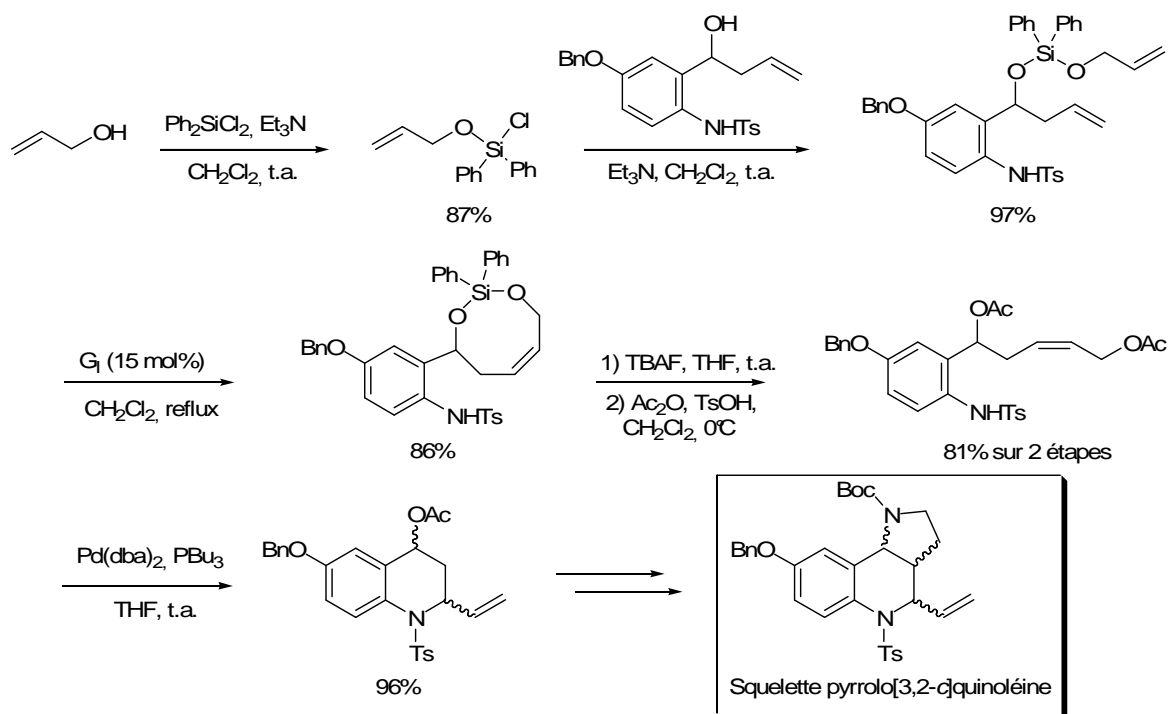


Schéma II-38 : Construction du squelette pyrrolo[3,2-*c*]quinoléine

¹⁰⁸ O. Hara, K. Sugimoto, Y. Hamada *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9381.

Le processus TST-RCM de bis-alkoxysilanes a également trouvé des applications dans la chimie des sucres pour le couplage C-C de deux unités monosaccharides présentant des oléfines terminales.¹⁰⁹ Le bis-alkoxysilane est obtenu par homo-couplage de l'alcool allylique (dérivé de l' α -D-glucopyranose) avec le dichloro-diphénylsilane, puis cyclisé en présence du catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération, pour donner un cycle à sept chaîons de configuration (*Z*) pour la double liaison (Schéma II-39).

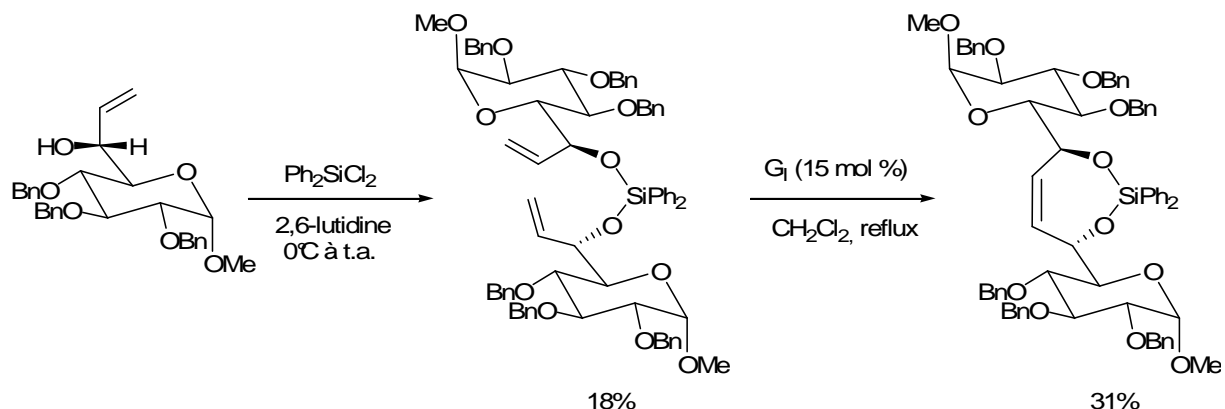


Schéma II-39 : Couplage C-C de deux unités monosaccharides

Le même type de couplage est également décrit par le groupe de Postema.¹¹⁰ Là encore, une réaction de métathèse croisée a d'abord été envisagée, mais la faible sélectivité qui en résultait a amené le groupe à se tourner vers une version intramoléculaire *via* une agraphe silicium.

En relation avec leur intérêt pour la synthèse du Péloruside A, le groupe de Hoberg s'est intéressé à l'origine de l'induction 1,5-*anti* dans les réactions d'aldolisation induites par des dérivés chiraux du bore.^{111,112,113} L'influence de la nature du substituant alkoxy en position β a été démontrée, et Hoberg a proposé un substrat modèle pour de plus amples investigations.¹¹⁴ Ce substrat est obtenu par métathèse cyclisante d'un bis-alkoxysilane, dont l'influence des groupements (aryles ou alkyles) portés par le silicium sur l'induction 1,5-*anti* est évaluée dans une réaction d'aldolisation avec un aldéhyde. Les bis-alkoxysilanes sont préparés classiquement, puis sont cyclisés avec le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (Schéma II-40).

¹⁰⁹ M. Lobbel, P. Köll *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 393.

¹¹⁰ J. L. Piper, M. H. D. Postema *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7095.

¹¹¹ a) P. J. Coleman, B. Cote, D. A. Evans *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788 ; b) D. M. Fitch, T. E. Smith, V. J. Cee, D. A. Evans *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033 ; c) B. W. Trotter, P. J. Coleman, B. Cote, L. C. Dias, H. A. Rajapaksee, D. A. Evans *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8671.

¹¹² a) K. R. Gibson, R. M. Oballa, I. Paterson *Tetrahedron Lett.* **1997**, *37*, 8585 ; b) L. A. Collett, I. Paterson *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1187 ; c) M. Emilia Di Francesco, T. Kuhn *Org. Lett.* **2003**, *5*, 509 ; d) R. M. Oballa, R. D. Norcross, I. Paterson *Tetrahedron Lett.* **1996**, *36*, 8581.

¹¹³ Pour une revue récente, voir : A. M. Aguilar, L. C. Diaz *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *73*, 451.

¹¹⁴ B. L. Stocker, P. Teesdale-Spittle, J. O. Hoberg *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 330.

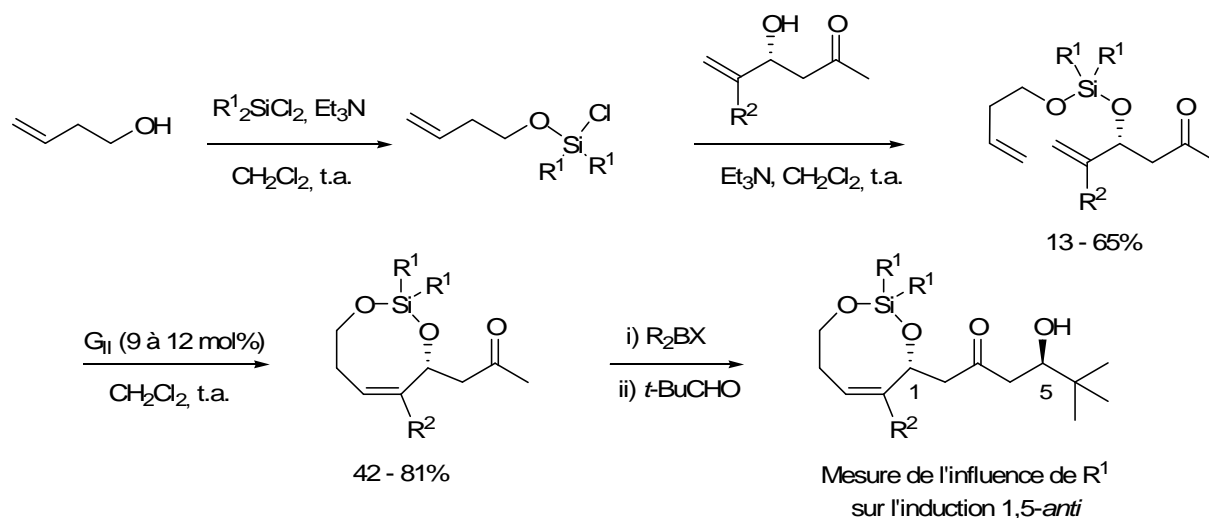


Schéma II-40 : Etude de l'influence des substituants du silicium sur l'induction 1,5-*anti*

II-2.3 Métathèse cyclisante de composés téthers silylés ène-yne et diène-yne

Le processus TST-RCM a également été exploité sur des substrats de type ène-yne et diène-yne pour synthétiser des diènes conjugués fonctionnalisés de façon régio- et stéréocontrôlée.

Ces composés sont généralement accessibles par réaction de métathèse d'énynes¹¹⁵ (à partir d'un alcène et d'un alcyne), mais cette méthode souffre de plusieurs inconvénients : faibles régio- et stéréosélectivités. En effet, la RCM d'énynes est limitée à la formation de petits cycles et la métathèse croisée d'énynes est en général seulement effectuée entre des alcynes terminaux et des alcènes, à cause de la faible régiosélectivité obtenue avec des alcynes disubstitués.

Afin de contourner ces limites, Yao s'est donc intéressé à la RCM d'énynes comportant une agraphe silicium.¹¹⁶ Les précurseurs sont obtenus à partir des alcools propargyliques ; la RCM des énynes conduit alors aux produits *exo* avec une très bonne régio et stéréosélectivité. Une oxydation de type Tamao permet ensuite de récupérer les diènes conjugués fonctionnalisés (Schéma II-41).

¹¹⁵ Pour des revues sur la métathèse d'énynes, voir : a) S. T. Diver, A. J. Giessert *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317 ; b) R. Madsen, C. S. Poulsen *Synthesis* **2003**, 1 ; c) M. Mori In *Handbook of Metathesis* ; R. H. Grubbs, Ed. ; Wiley-VCH ; Weinheim, Germany, **2003**; Vol. 2, pp 176.

¹¹⁶ Q. Yao *Org. Lett.* **2001**, 3, 2069.

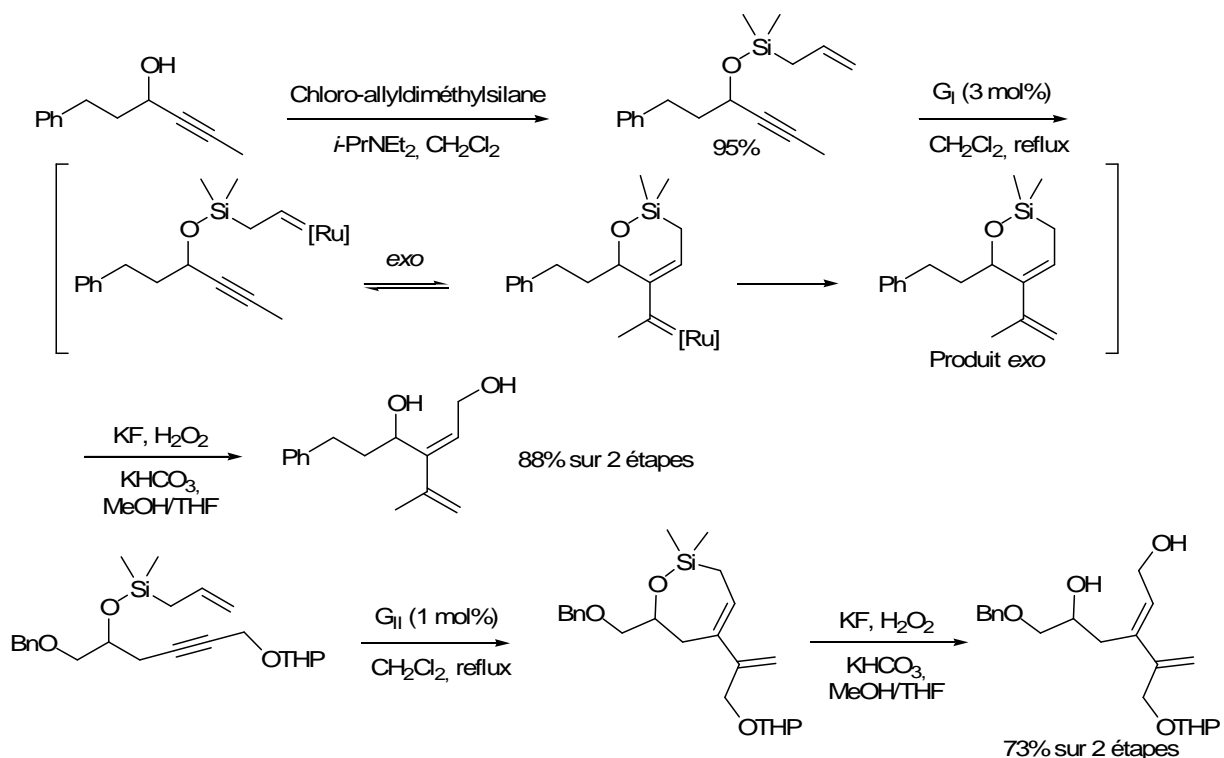


Schéma II-41 : RCM d'énynes comportant un téther silylé

Le groupe de Dixneuf a effectué le même type de réactions utilisant un système catalytique au ruthénium généré *in situ*.¹¹⁷ Les diènes obtenus par la réaction de métathèse sont ensuite engagés dans des réactions de Diels-Alder ou convertis en diols par oxydation de Tamao (Schéma II-42). Ce système catalytique appliqué à d'autres agraphe silicium ène-yne a également permis la synthèse de dérivés terpéniques.¹¹⁸

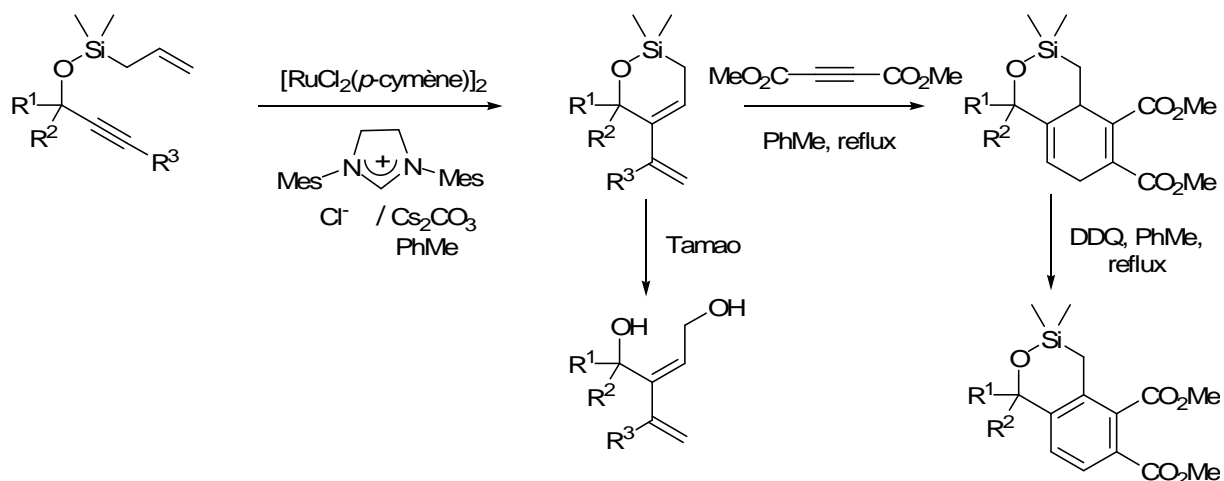


Schéma II-42 : Utilisation d'un système catalytique au ruthénium généré *in situ*

¹¹⁷ a) D. Sémeril, M. Cléran, C. Bruneau, P. H. Dixneuf *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 184 ; b) D. Sémeril, M. Cléran, A. Jimerez-Perez, C. Bruneau, P. H. Dixneuf *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2002**, 190, 9.

¹¹⁸ J. Le Nôtre, A. A. Martinez, P. H. Dixneuf, C. Bruneau *Tetrahedron* **2003**, 59, 9425.

Une contribution majeure dans le domaine de la métathèse d'énynes impliquant des agraphe silicium est à attribuer au groupe de Lee. A la différence des exemples donnés par Yao et Dixneuf, les précurseurs de la métathèse cyclisante possèdent le groupement alcyne directement porté par l'atome de silicium.

Deux méthodes de synthèse de ces précurseurs ont été développées par ce groupe. La première qui consiste en la condensation déshydrogénante entre un alcool et un silane catalysée par un métal de transition (le ruthénium),^{119a} permet la formation de téthers éthers silylés. La seconde méthode est plus générale puisqu'elle permet à la fois la formation des éthers silylés mais aussi celle de cétales silylés symétriques ou dissymétriques.^{119b} Elle est basée sur la silylation d'alcools avec des di- et tri-alcynylsilanes catalysée par une base (Schéma II-43).

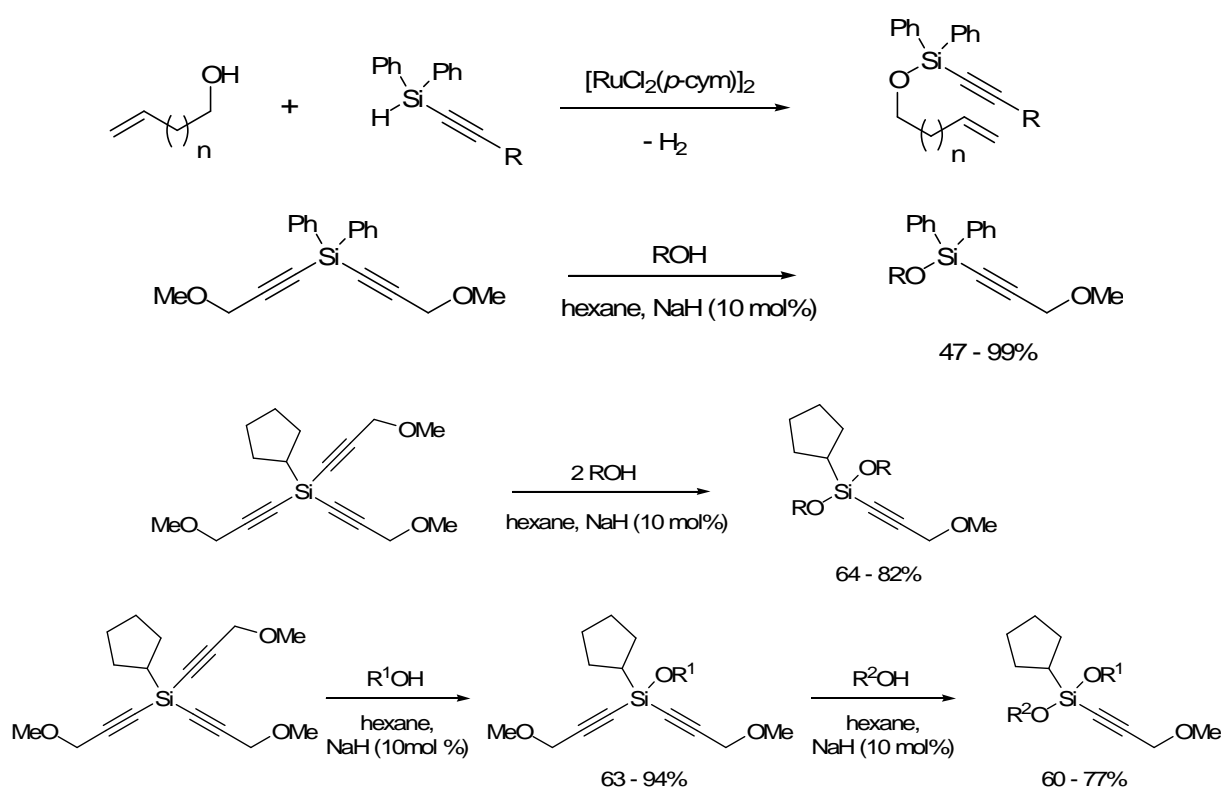


Schéma II-43 : Préparation des substrats de type ényne selon Lee

Lorsque les agraphe éthers silylés sont cyclisés par métathèse, les produits obtenus résultent d'un mode de cyclisation *exo*. L'initiation de la RCM se faisant sur la double liaison de l'alcène terminal, le mode de cyclisation *endo* est défavorisé à cause des contraintes stériques entre l'alkylidène métallique et les substituants portés par l'atome de silicium (Schéma II-44).

¹¹⁹ a) R. L. Miller, S. V. Maifeld, D. Lee *Org. Lett.* **2004**, 6, 2773 ; b) J. B. Grimm, D. Lee *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8967.

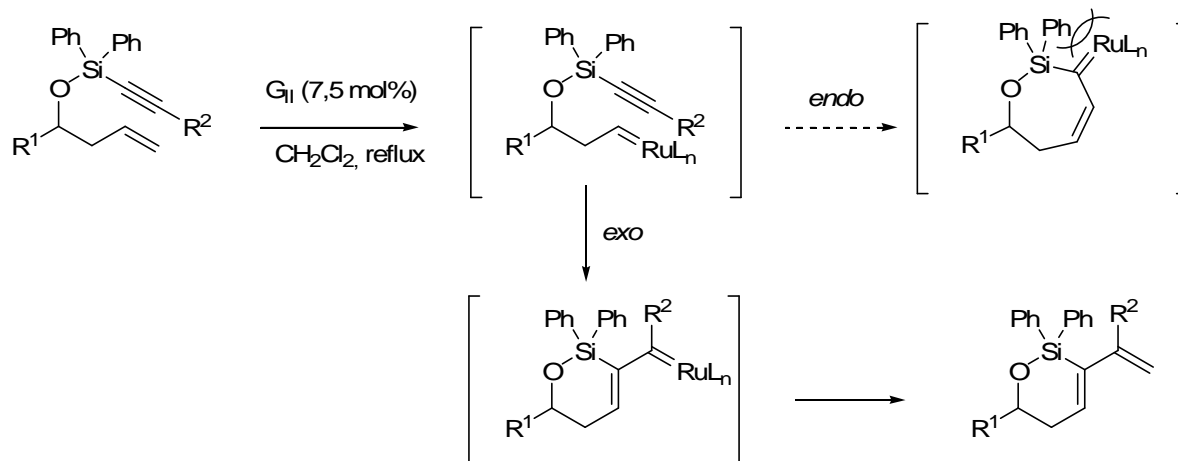


Schéma II-44 : Cyclisation selon le mode exo

Dans le cas où les agrappes éthers silylés possèdent deux alcènes, une sélectivité pour la cyclisation est observée en fonction de l'encombrement stérique des oléfines et de la longueur du téther entre le motif alcène et alcyne.¹²⁰ L'initiation de la RCM se fait en effet avec formation de l'alkylidène métallique sur l'oléfine la moins encombrée et la formation des cycles les plus petits est favorisée. De plus, la sélectivité pour la formation des cycles les plus petits est d'autant meilleure que la différence de longueur du téther est grande (Schéma II-45).

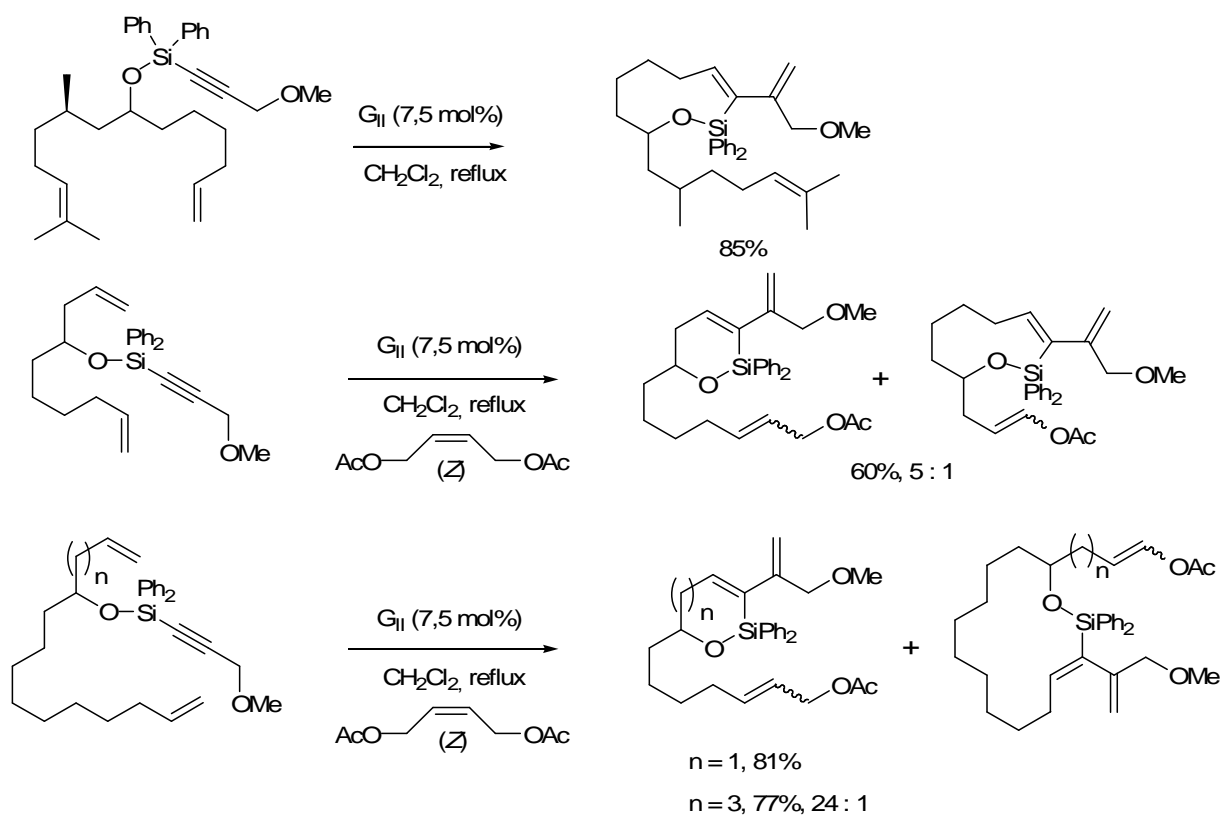


Schéma II-45 : « Orientation » de la RCM

¹²⁰ S. V. Maifeld, R. L. Miller, D. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12228.

Lorsque la formation initiale de l'alkylidène peut se faire de manière équiprobable sur les deux doubles liaisons terminales (caractères stériques et électroniques semblables) les deux alkylidènes sont en équilibre. La sélectivité en faveur de la formation des cycles petits s'explique alors du fait que ceux-ci sont formés beaucoup plus rapidement que les grands cycles, déplaçant l'équilibre général vers leur formation. Il est également intéressant de noter que dans le cas où les longueurs des téthers sont proches, une augmentation de la concentration du milieu réactionnel permet d'augmenter de façon significative les sélectivités vers la formation des petits cycles.

L'obtention de siloxanes bicycliques peut être réalisée par RCM tandem de cétales silylés di-énynes.¹²¹ Ces siloxanes bicycliques sont des intermédiaires synthétiques très intéressants puisque par protodésilylation, ils conduisent à des diènes conjugués (1*E*,3*Z*) disubstitués en position 1 et 4 avec le contrôle total de la stéréochimie des doubles liaisons. La première cyclisation s'effectue là encore selon un mode *exo* conduisant à un intermédiaire diénique qui subit la seconde RCM (Schéma II-46).

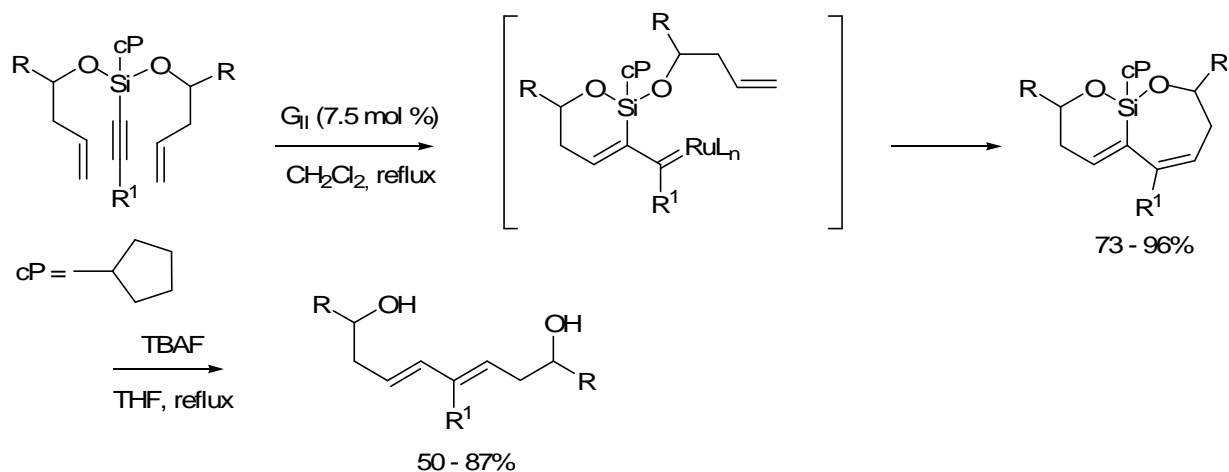


Schéma II-46 : RCM tandem de cétales silylés di-énynes

Dans le cas de cétales silylés di-énynes disymétriques, il y a compétition pour la première cyclisation entre l'une des deux oléfines avec la triple liaison. Comme exposé précédemment, des facteurs stériques sur une des oléfines ou encore la longueur du tétter peuvent orienter la première RCM. De plus, Lee s'est intéressé à l'effet Thorpe-Ingold⁵⁵ apporté par un groupement gem-diméthyle et gem-diphényle sur la première cyclisation.^{121b} Alors que le groupement gem-diméthyle montre l'effet attendu (Eq.1), l'absence totale d'effet Thorpe-Ingold pour le gem-diphényle est quelque peu surprenante (Eq.2). Une explication possible est que l'encombrement stérique dû aux deux groupements phényles au voisinage de l'oléfine empêche l'initiation par le carbène de cette double liaison (Schéma II-47).

¹²¹ a) J. B. Grimm, R. D. Otte, D. Lee *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5508 ; b) Y. J. Kim, J. B. Grimm, D. Lee *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7961.

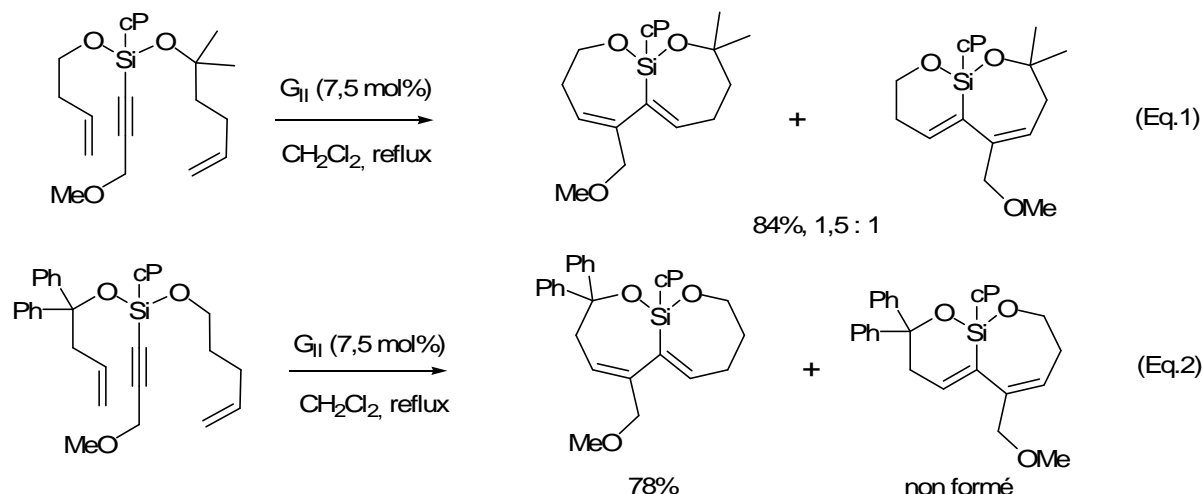


Schéma II-47 : Effet Thorpe-Ingold lors de la RCM

Ces méthodologies ont été élégamment appliquées comme étape clé à la synthèse du fragment C1-C20 du Tartrolon B (**II-6**).¹²² Ce produit naturel à symétrie C_2 possède un motif diénique (1*E*, 3*Z*), également présent dans de nombreux autres produits naturels, qui peut être formé par une réaction tandem de RCM sur un substrat di-ényne (Schéma II-48).

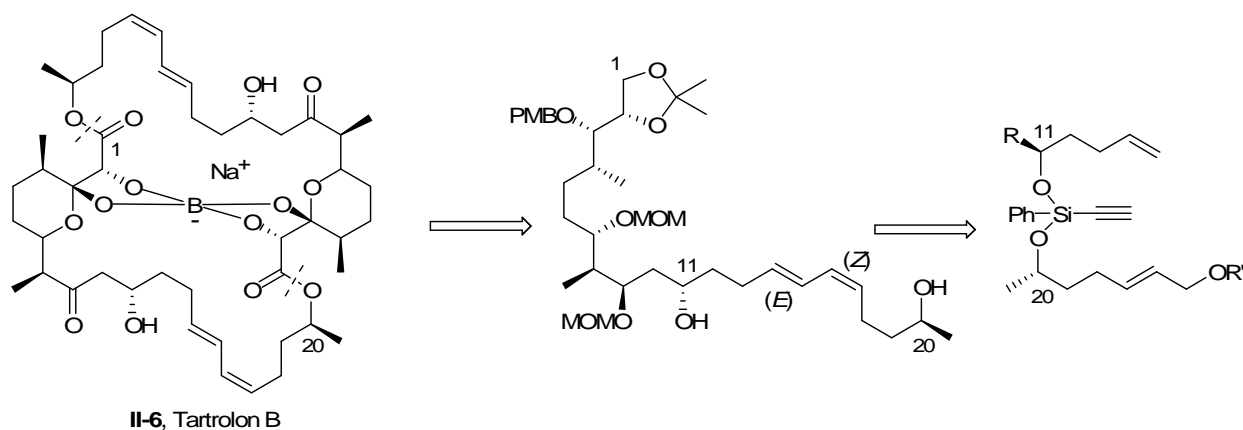


Schéma II-48 : Rétrosynthèse du tartrolon B selon Lee

Le précurseur de la RCM tandem est obtenu par silylation du composé (**I-97**) catalysée par l'hydruide de sodium. La formation de l'alkylidène métal se fait préférentiellement sur l'oléfine terminale,¹²³ conduisant au bicyclic [6.5.0] désiré avec un bon rendement; la protodésilylation permet enfin l'obtention du fragment C1-C20 du tartrolon B (Schéma II-49).

¹²² Y. Jin Kim, D. Lee *Org. Lett.* **2006**, 8, 5219.

¹²³ a) S. V. Maifeld, D. Lee *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6118 ; b) E. C. Hansen, D. Lee *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 509.

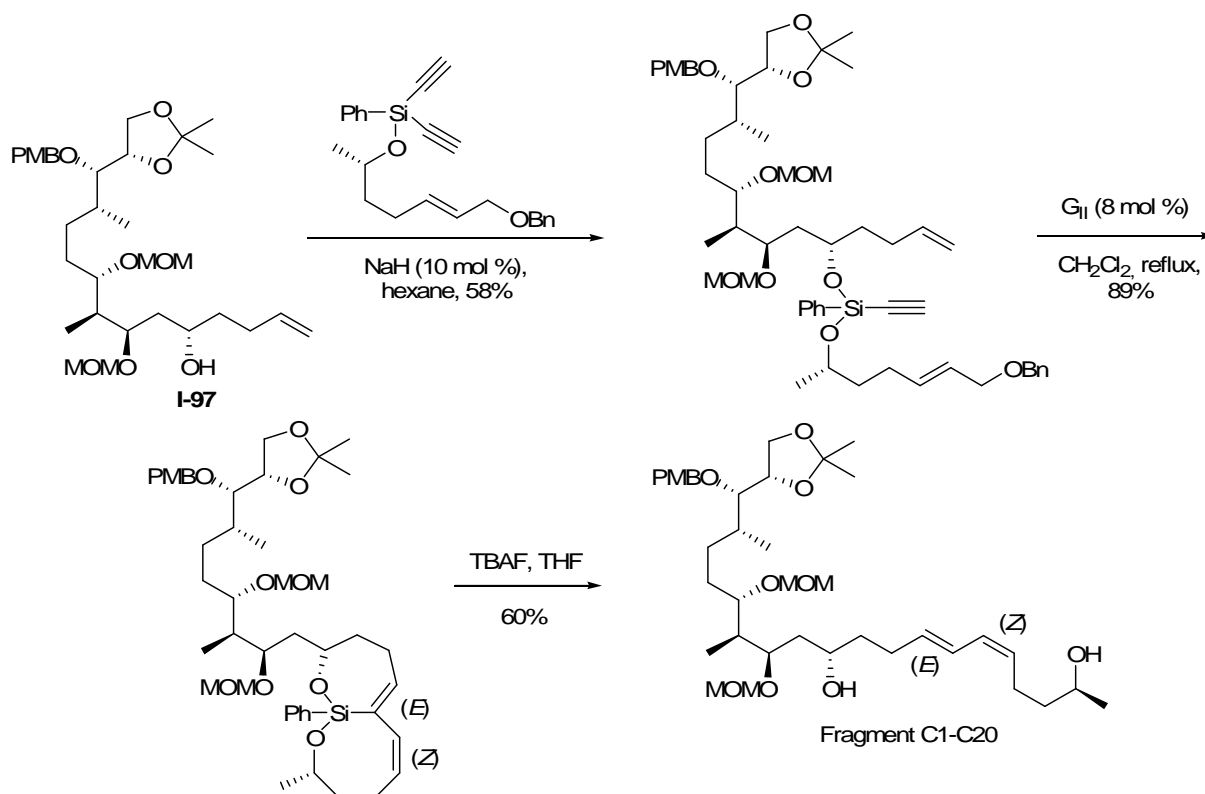


Schéma II-49 : Synthèse du fragment C1-C20 du tartrolon B

Enfin, le groupe de Lee s'est également intéressé au processus tandem de la réaction de métathèse croisée avec la RCM,¹²⁴ sur des substrats de type (II-7). En encombrant la double liaison du composé téther, la réaction de métathèse croisée est favorisée entre l'alcyne et un autre alcène présent dans le milieu. Le produit de métathèse croisée subit alors la RCM conduisant au siloxane cyclique de type (II-8), qui est formellement un produit résultant d'une métathèse dont la cyclisation se fait selon un mode *endo*, et qui est inaccessible par une RCM directe (Schéma II-50).

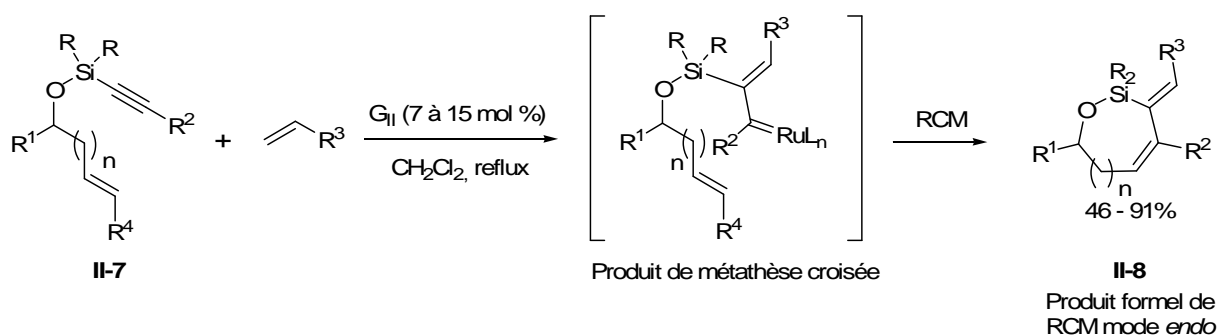


Schéma II-50 : Formation du produit formel de RCM selon un mode *endo*

¹²⁴ S. Park, M. Kim, D. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9410.

Le groupe de Schreiber s'est fortement inspiré des travaux réalisés par Lee pour synthétiser une bibliothèque de petites molécules,¹²⁵ par RCM de téthers éthers silylés. Les substrats de métathèse sont obtenus selon le protocole décrit par Malacria,⁶⁰ et les RCM sont réalisées avec le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération. Contrairement aux résultats publiés par Lee où les produits obtenus étaient exclusivement issus d'un mode de cyclisation *exo*, une faible proportion de produits *endo* est également formée. La séparation des produits *exo* et *endo* est possible par chromatographie, et ces composés sont ensuite protodésilylés, avant d'être engagés dans des cycloadditions de Diels-Alder avec différents diénophiles (Schéma II-51).

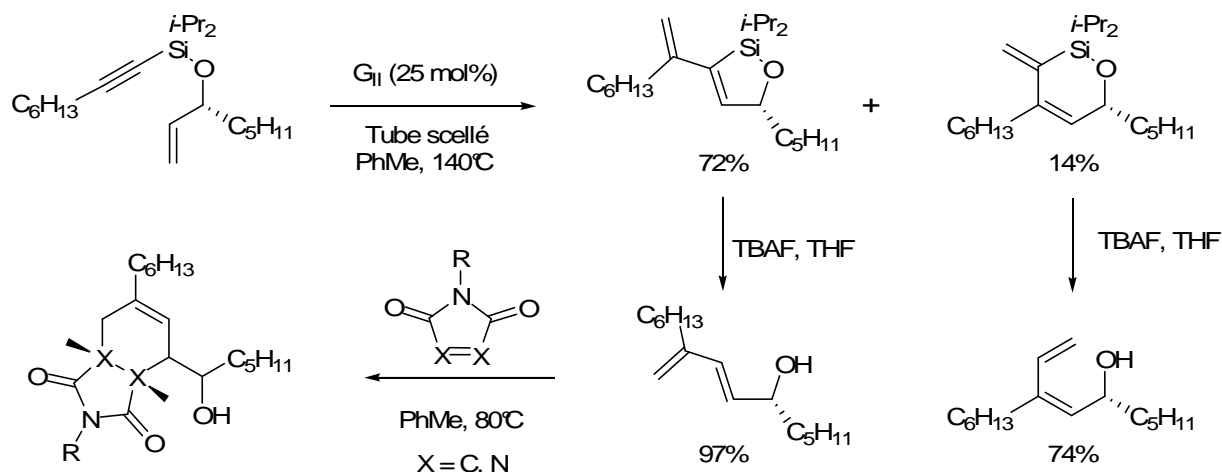


Schéma II-51 : Synthèse d'une bibliothèque de petites molécules

II-2.4 Métathèses cyclisantes de composés di-énylesilane

Il est également possible de former des silacycloalcènes (ou silacarbacycles) et des di-silacycloalcènes par RCM. Ces composés sont largement utilisés comme précurseurs en polymérisation, et peuvent être obtenus par cycloaddition, par extension de cycle, ou encore par fermeture de cycle avec création de liaison Si-C ou C-C.

Leur formation par métathèse cyclisante avait été démontrée en présence d'un catalyseur de tungstène,¹²⁶ et des silacarbacycles de cinq, six et sept chaîons ont été obtenus avec le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération.¹²⁷ Comme l'indiquent les différentes quantités de catalyseur requises et les températures de réaction, la formation des cycles à six chaîons est facilitée par rapport aux cycles à sept et cinq chaîons (Schéma II- 52).

¹²⁵ B. L. Gray, S. L. Schreiber *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 1028.

¹²⁶ M. Leconte, S. Pagano, A. Mutch, F. Lefebvre, J.-M. Basset *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 1069.

¹²⁷ I. Ahmad, M. L. Falck-Pedersen, K. Undheim *J. Organomet. Chem.* **2001**, 625, 160.

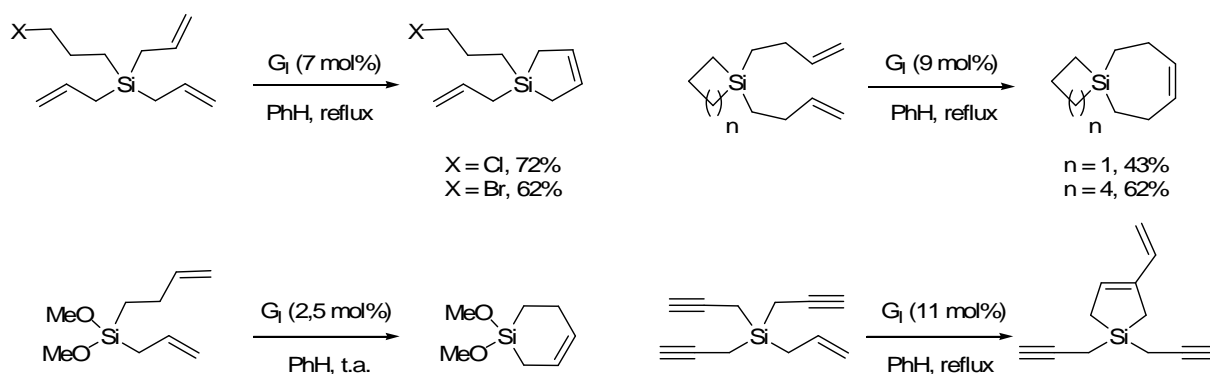


Schéma II- 52 : Formation de silacycloalcènes

De la même manière, le groupe de Landais a synthétisé des silacyclopentènes substitués.¹²⁸ Les β -hydroxysilanes conduisent aux silacyclopentènes avec de très bons rendements, ceux-ci pouvant être fonctionnalisés par la suite par hydroxylation (ou époxydation), l'approche du réactif se faisant sélectivement sur la face la moins encombrée du cyclopentène. Les γ -hydroxysilanes se cyclisent plus difficilement et il faut une plus grande quantité de catalyseur pour observer une conversion totale (la même réaction effectuée avec G_{II} donne de meilleurs résultats). De plus, la formation d'un cycle à six chaînons est favorisée par rapport au cycle à cinq chaînons (Schéma II-53).

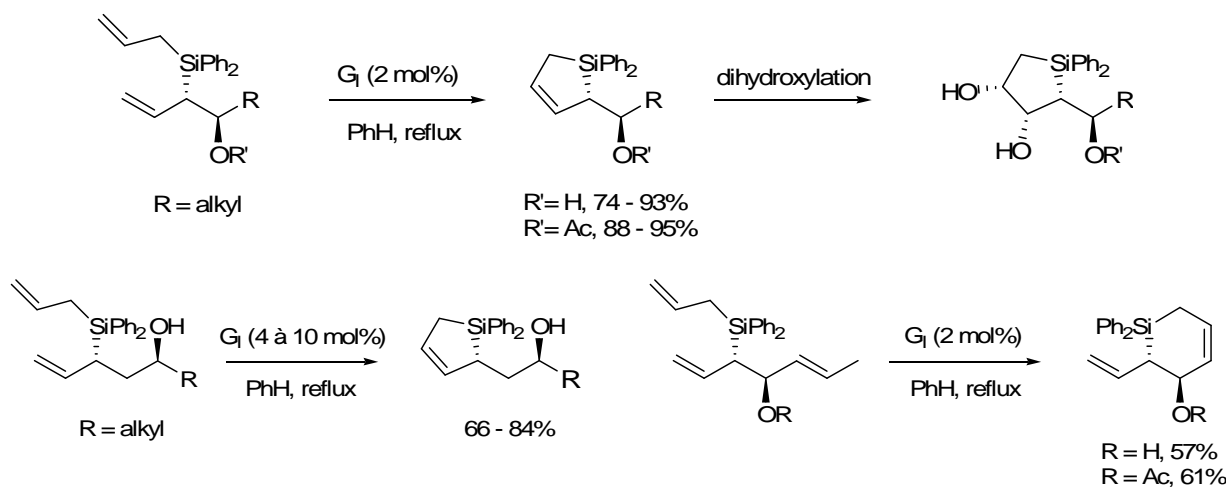


Schéma II-53 : Formation de silacycloalcènes fonctionnalisés

Récemment, le groupe de Murakami a également montré qu'il était possible de former des composés de type silacyclopentadiène par RCM.¹²⁹ Le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération est le plus efficace pour ces transformations. La RCM effectuée sur un substrat ényne conduit à un mélange en proportion égale de produits résultant d'une cyclisation de type *exo* et de type *endo* (Schéma II-54).

¹²⁸ a) S. S. Surange, Y. Landais *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 581 ; b) C. Mahieux, K. Schenk, S. S. Surange, Y. Landais *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2779.

¹²⁹ T. Matsuda, Y. Yamaguchi, M. Murakami *Synlett* **2008**, 561.

CHAPITRE II- REACTION DE METATHÈSE CYCLISANTE UTILISANT UNE AGRAPHE (OU TETHER) SILICIUM TEMPORAIRE

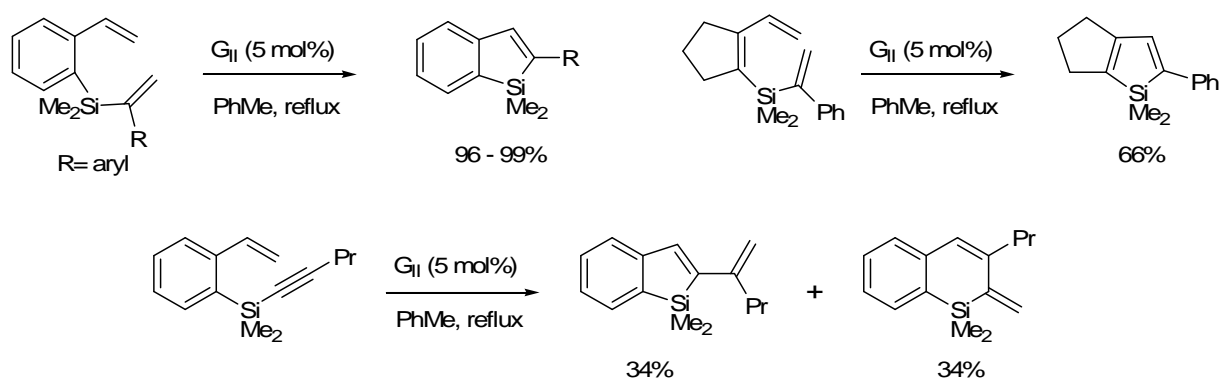


Schéma II-54 : Formation de composés de type silacyclopentadiènes

Enfin, des di-silacycloalcènes de sept et huit chaînons (Schéma II-55) ont pu être également obtenus soit avec le catalyseur de Schrock^{130a} (en l'absence de solvant) soit avec le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération.^{130b}

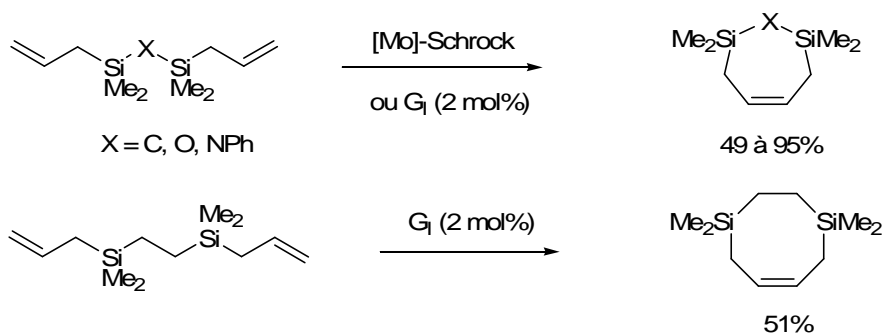


Schéma II-55 : Formation de di-silacycloalcènes

II-3 Utilisation en synthèse totale

II-3.1 Utilisation d'agraphe « éther silylé »

III-3.1.a) Synthèse totale de la (-)-Halosaline et de la (-)-Indozilidine 167B par S. Blechert :

Suite aux travaux réalisés par son groupe sur les réactions tandems de métathèse d'ouverture de cycle (ROM) avec la métathèse croisée (CRM), et à d'autres travaux combinant la métathèse d'ouverture de cycle (ROM) avec la métathèse cyclisante (RCM),

¹³⁰ a) J. T. Patton, T. L. Myers, H. D. Maynard, D. W. Smith Jr., G. R. Schulz, K. B. Wagener, M. D. E. Forbes *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10978 ; b) T. Hoshi, H. Yasuda, T. Sanji, H. Sakurai *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 821.

Blechert s'est intéressé à la synthèse d'un alcaloïde pipéridinique la (-)-halosaline (**II-11**),^{131a} et d'un alcaloïde indolizidine la (-)-indozilidine 167B (**II-14**).^{131b}

Ces deux synthèses sont basées sur une réaction de réarrangement de cycle catalysée par un complexe du ruthénium (Grubbs 1^{ère} génération), la première des deux constituant le premier exemple de l'utilisation de la stratégie agraphe éther silylé-RCM en synthèse totale. Une réaction domino d'ouverture du cycle cyclopenténique (**II-9**) suivie de deux réactions de métathèse cyclisante permet d'obtenir l'intermédiaire (**II-10**) qui est protodésilylé par action du TBAF. Une simple hydrogénation des doubles liaisons, suivie de la coupure du groupement tosyle, permet l'achèvement de la première synthèse totale de la (-)-halosaline (Schéma II-56).

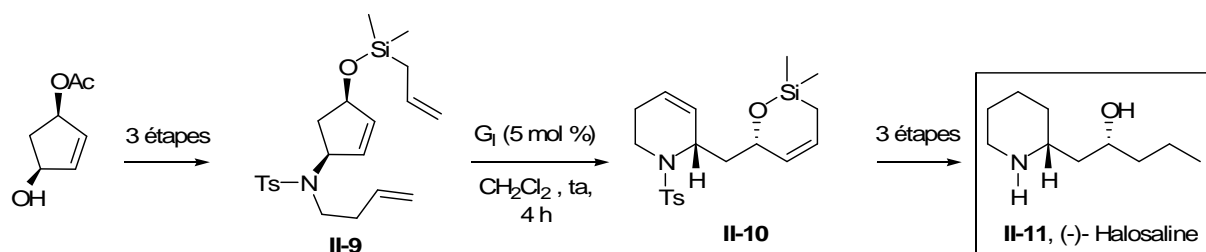
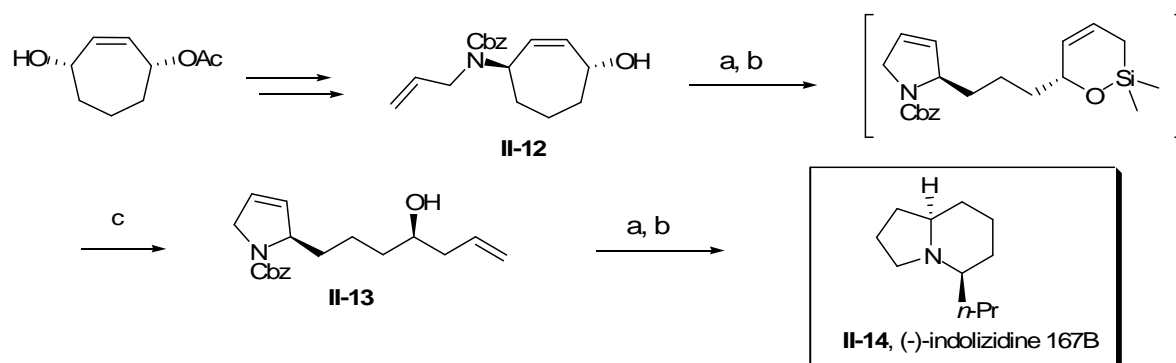


Schéma II-56 : Synthèse totale de la (-)-halosaline

La même stratégie appliquée au cycloheptène chiral (**II-12**) conduit à l'alcool homoallylique (**II-13**), qui est ensuite oxydé en cétone. L'hydrogénation de cet intermédiaire permet alors l'obtention du composé naturel.



(a) Chloro-allyldiméthyle silane, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, t.a., 90%; (b) G₁ (5 mol%), CH₂Cl₂, reflux, 4 h; (c) TBAF, THF, 0°C à t.a., 92% sur 2 étapes.; (d) Périodinate de Dess-Martin, CH₂Cl₂, 2 h, 73%; (e) H₂, Pd/C, MeOH, 79%

Schéma II-57 : Synthèse totale de la (-)-indolizidine 167B

¹³¹ a) R. Stragies, S. Blechert *Tetrahedron* **1999**, 55, 8179; b) J. Zaminer, C. Stapper, S. Blechert *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6739.

II-3.1.b) Synthèse totale du D,L-glucosylcéramide par A. G. M. Barrett :

Se basant sur les résultats de Crowe, qui avait réussi à coupler différents styrènes à un allyl-glycosyde par métathèse croisée,¹³² le groupe de Barrett a songé dans une première approche pour la synthèse totale du D,L-glucosylcéramide (**II-18**),¹³³ à réaliser le même type de réaction sur l'intermédiaire avancé (**II-15**). Cependant aucun produit de couplage n'a jamais été obtenu, et ce malgré des essais sur des composés moins encombrés autour de la double liaison terminale.

Barrett s'est donc tourné vers une réaction de métathèse cyclisante d'une agraphe éther silylé, stratégie qu'il avait déjà employée pour l'obtention d'alcools homoallyliques énantio-purs.⁶⁹ L'alcool homoallylique (**II-16**) a été ainsi silylé, puis cyclisé avec le catalyseur de Schrock, pour conduire au siloxane cyclique, qui traité avec le phényllithium a fourni le vinylsilane acyclique (**II-17**) de configuration (*E*) exclusive. Une réaction de Mitsunobu a permis d'inverser la configuration de la position homoallylique. Le D,L-glucosylcéramide est ensuite obtenu après totale déprotection des fonctions hydroxyles (Schéma II-58).

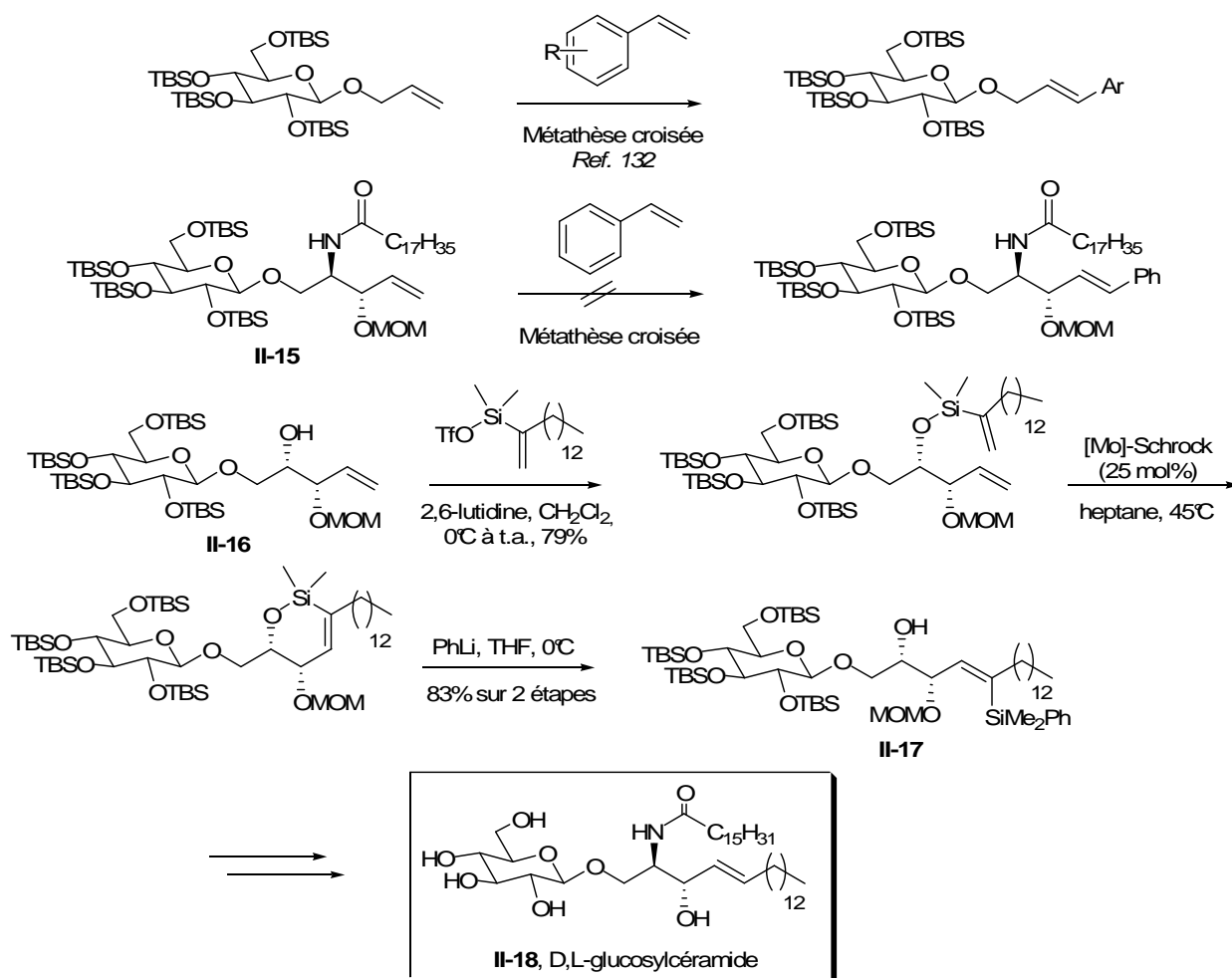


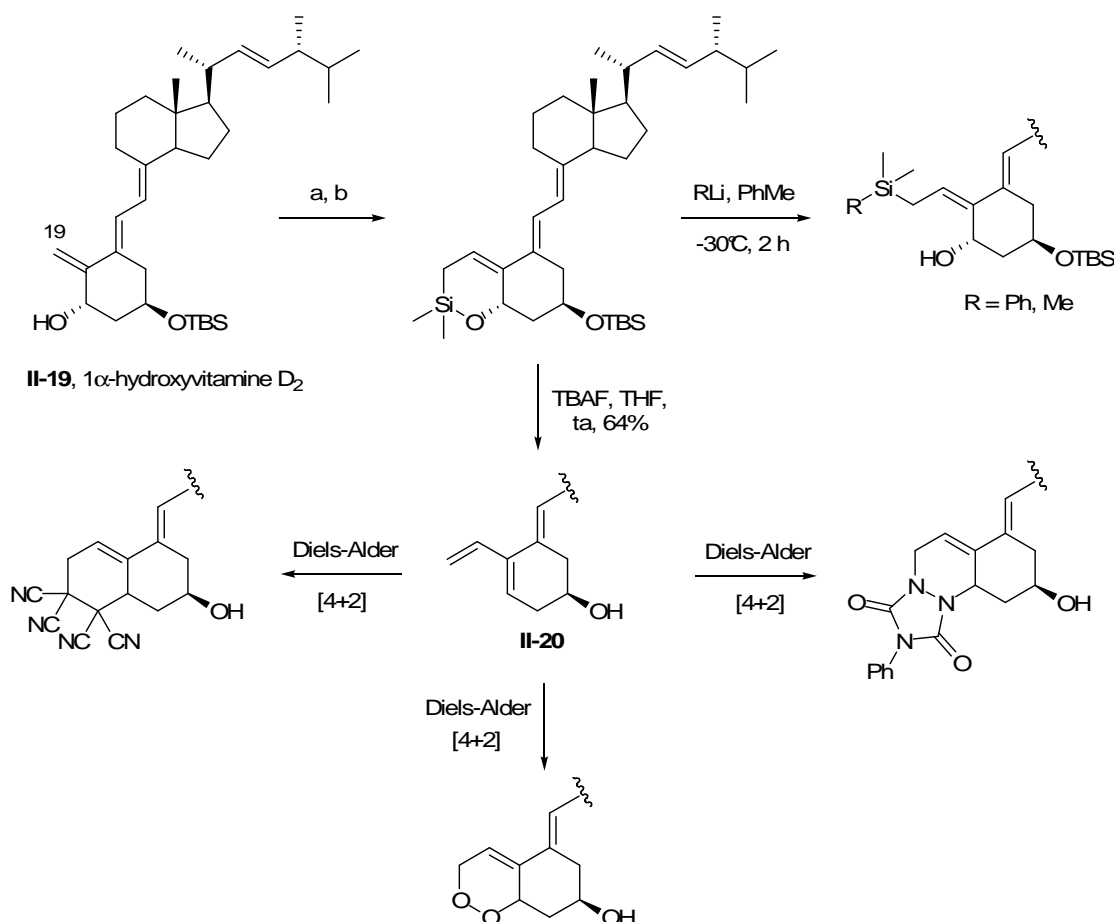
Schéma II-58 : Synthèse totale du D,L-glucosylcéramide

¹³² D. R. Goldberg, Z. J. Zhang, W. E. Crowe *Tetrahedron Lett.* **1999**, 55, 8179.

¹³³ J. C. Beall, D. C. Braddock, K. Flack, V. C. Gibson, M. M. Slater, A. G. M. Barrett *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6508.

II-3.1.c) Synthèse d'analogues de la 1 α -hydroxyvitamine D₂ fonctionnalisés sur le C19 par A. G. M. Barrett :

Barrett s'est également intéressé à la synthèse d'analogues de la 1 α -hydroxyvitamine D₂ (**II-19**),¹³⁴ par fonctionnalisation du carbone C19 grâce à une réaction de métathèse cyclisante d'une agraphe éther silylé. L'agraphe silicium est installée de manière classique, puis le diène est cyclisé par RCM en utilisant le catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération. Il est intéressant de noter que le système triénique n'est pas affecté par cette réaction de RCM et qu'aucune décomposition ou réarrangement n'est observé. La désilylation de l'agraphe conduisant exclusivement au tétraène (**II-20**), vraisemblablement selon une oléfination de Peterson vinylogue, les auteurs ont choisi d'engager ce tétraène dans des réactions de Diels-Alder avec différents diénophiles. De plus, la réaction du téther cyclisé avec des organolithiens (RLi, R = Ph, Me) conduit également à d'autres analogues (Schéma II-59).



a) Chloro-allyldiméthyle silane, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 76%; b) G₁₁ (20 mol%), CH₂Cl₂, reflux, 3 h, 82%.

Schéma II-59 : Fonctionnalisation du carbone C19 de l'1 α -hydroxyvitamine D₂

¹³⁴ M. Ahmed, C. E. Atkinson, K. Malagu, P. A. Procopiu, A. G. M. Barrett *Org. Lett.* **2003**, 5, 669.

II-3.1.d) Synthèse totale du (+)-Brasilényne par S. E. Denmark :

Le groupe de Denmark a appliqué la méthodologie efficace de construction de cycles carbonés et d'hétérocycles de taille moyenne possédant un motif diénique 1,3-*cis,cis*,⁷³ à la synthèse totale du (+)-brasilényne (**II-22**).¹³⁵ Ce motif est formé selon un processus séquentiel impliquant une RCM d'une agraphe éther silylé suivie d'un couplage croisé intramoléculaire catalysé par le palladium. La géométrie (*Z*) de l'iodure vinylique est atteinte au préalable par réduction *cis* sélective de la triple liaison correspondante avec le diimide, tandis que la RCM du téther éther silylé (**II-21**) permet de contrôler la géométrie (*Z*) de l'autre insaturation. La réaction de couplage croisé est ensuite catalysée par le palladium en présence de TBAF comme activateur. La chaîne latérale ényne est par la suite introduite par une séquence alkylation-élimination de Peterson, puis l'alcool secondaire est substitué par un atome de chlore avec inversion complète de configuration pour fournir le (+)-brasilényne (Schéma II-60).

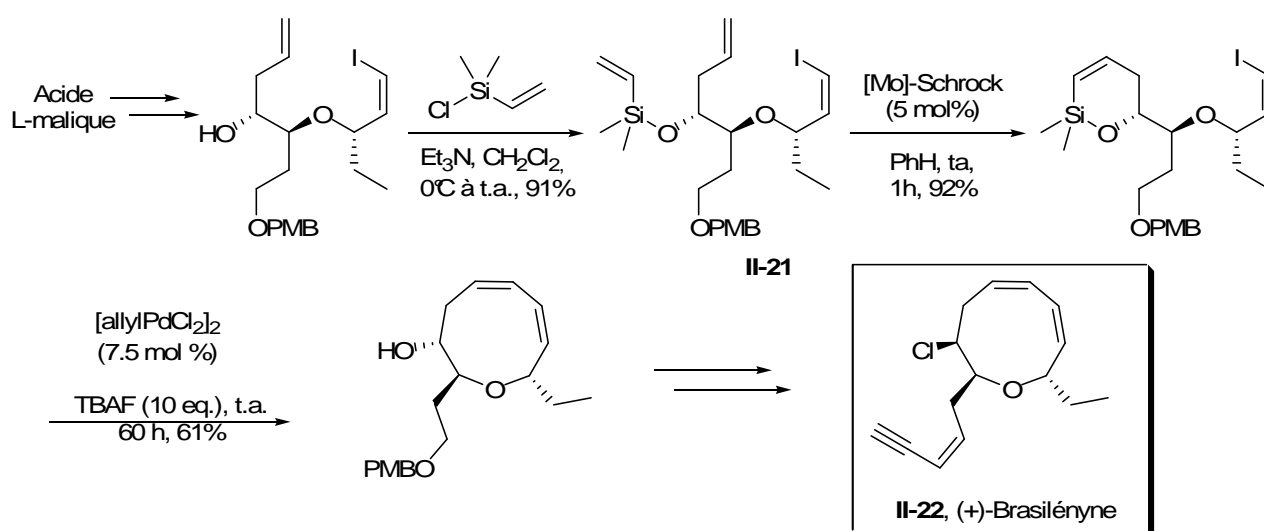


Schéma II-60 : Synthèse totale du (+)-brasilényne

II-3.1.e) Synthèse totale énantiosélective de l'(-)-Acylfulvène et du (-)-Irofulvène par M. Movassaghi :

L'approche réalisée par le groupe de Movassaghi,¹³⁶ pour la synthèse de l'(-)-acylfulvène (**II-28**) et du (-)-irofulvène (**II-29**), est basée sur une RCM tandem d'une agraphe éther silylé di-ényne. Afin de valider leur approche, les auteurs ont dans un premier temps utilisé des composés tests tels que (**I-24**) pour la RCM. Ces composés sont formés par silylation de l'alcool propargylique, obtenu par addition d'un acétylure de lithium sur l'intermédiaire clef (**II-23**). Le traitement de ces di-énynes par le catalyseur de Grubbs de 2ème génération conduit aux diènes tricycliques désirés (**II-25**) avec de bons rendements. Seuls les produits de cyclisation *exo* sont obtenus. La coupure du groupement silane s'est ensuite avérée

¹³⁵ a) S.-M. Yang, S. E. Denmark *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15196 ; b) S.-M. Yang, S. E. Denmark *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12432.

¹³⁶ G. Piizzi, D. S. Siegel, G. Piersanti, M. Movassaghi *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5859.

problématique puisque la décomposition des substrats est observée dans le cas d'une protodésilylation classique, et que les conditions oxydantes de Tamao conduisent au triol souhaité mais avec de faibles rendements (Schéma II-61).

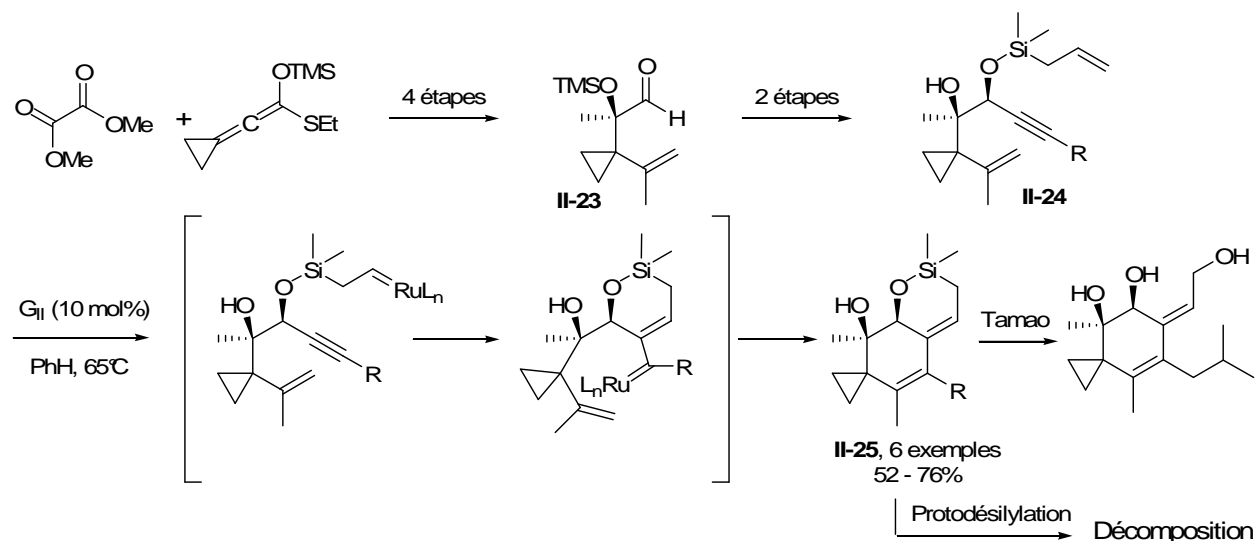


Schéma II-61 : Etude de la cyclisation sur des composés tests

Ces problèmes ont été résolus par l'emploi du chloro-allyloxydiéthylsilane pour la formation d'une agraphe cétal silylé. La séquence réactionnelle est la même que précédemment, et présente l'avantage de ne pas nécessiter de purification du produit de RCM, qui est directement converti en triol (II-26) par traitement au TBAF. La formation du cycle à 7 chaînons est difficile et nécessite des conditions plus drastiques. Après aménagement des groupements protecteurs, une transposition allylique réductrice permet de former un nouveau précurseur de métathèse (II-27) permettant l'obtention finale du cycle penténique présent dans les molécules naturelles. Le produit de RCM n'est pas isolé, puis subit successivement une méthanolyse et deux deshydrogénations pour conduire à l'(-)-acylfulvène, qui peut être converti en (-)-irofulvène (Schéma II-62).

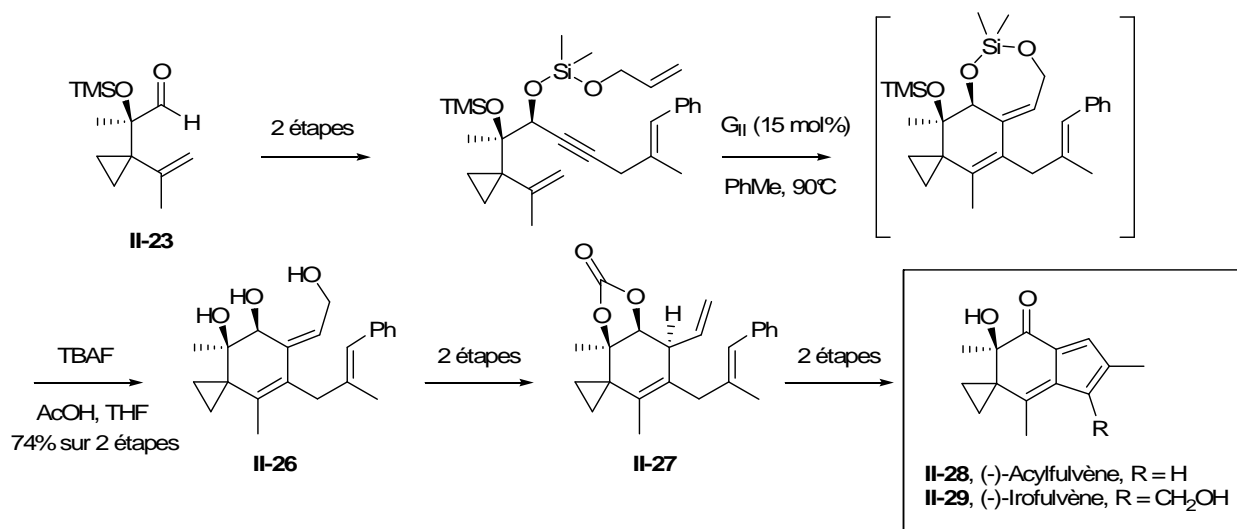


Schéma II-62 : Synthèse totale de l'(-)-acylfulvène et du (-)-irofulvène

II-3.1.f) Synthèse totale énantiosélective de la (+)-Virgatusine par S. Marsden :

Le groupe de Marsden a développé une voie d'accès stéréocontrôlée à des tétrahydrofuranes tétrasubstitués et l'a appliqué la synthèse totale de la (+)-virgatusine (**II-33**).¹³⁷ La réaction d'aldolisation à partir d'une *N*-acyloxazolidinone permet le contrôle de la stéréochimie relative et absolue des centres C2 et C3 du futur tétrahydrofurane. L'alcool (**II-30**) obtenu est alors silylé, puis le diène cyclisé en présence de G_1 (3 mol %). Le tétrahydrofurane tétrasubstitué (**II-32**) est ensuite obtenu par condensation entre le siloxane cyclique (**II-31**) et le pipéronal avec un rapport diastéréomérique de 9/1 en faveur de l'épimère désiré. La coupure oxydante de la double liaison, puis la réduction simultanée des deux groupements carbonyles, permet de recueillir le diol qui est converti aisément en (+)-virgatusine (Schéma II-63).

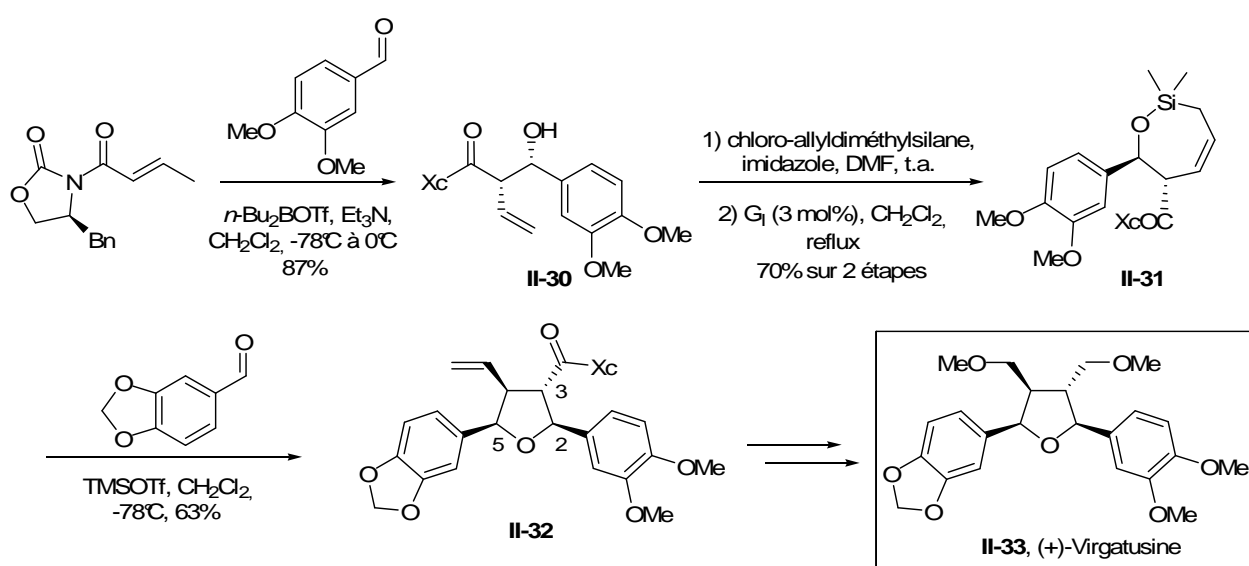
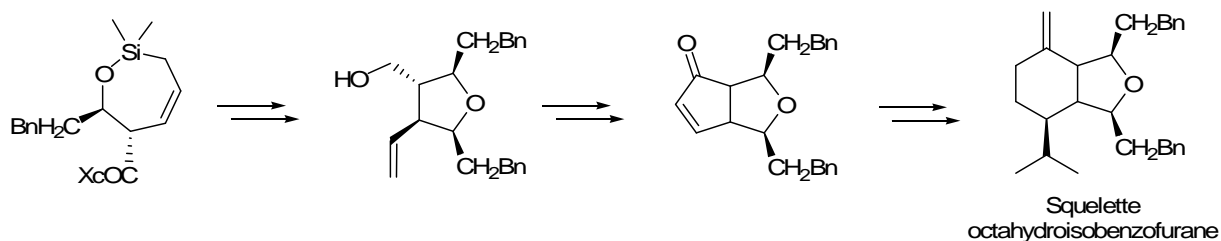


Schéma II-63 : Synthèse totale de la (+)-virgatusine

La même méthode a également été appliquée à la synthèse du squelette octahydroisobenzofurane des eunilicines.¹³⁸ Le tétrahydrofurane synthétisé de manière stéréocontrôlée, est le précurseur pour la formation du bicyclic fusionné (Schéma I-25).



¹³⁷ T. Akindede, J. G. Cumming, S. P. Marsden *Org. Lett.* **2005**, 7, 3885.

¹³⁸ T. Akindede, J. G. Cumming, S. P. Marsden *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7235.

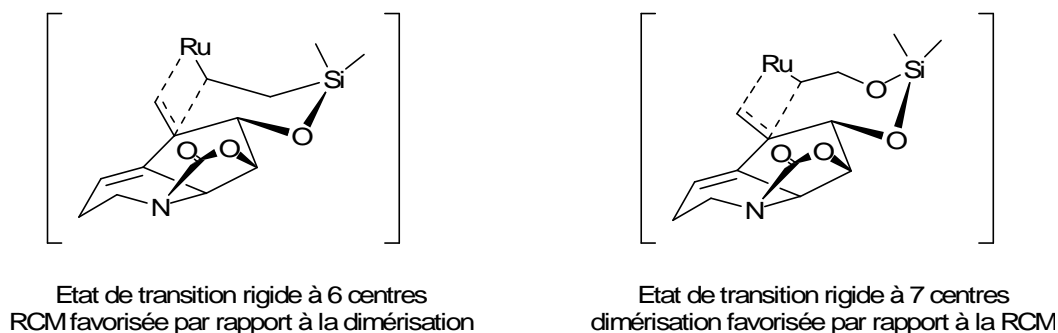


Schéma II-64

En effet, la conformation adoptée par l'intermédiaire polycyclique dans l'état de transition à sept centres requis pour la formation du produit cyclique correspondant est peu favorable. Inversement, un état de transition contraint à six centres permet la formation du siloxane cyclique (**I-35**). Ainsi, la dimérisation est favorisée par rapport à la cyclisation (Schéma II-64).

Suite à ces résultats, les auteurs sont revenus à leur stratégie initiale. La RCM (quantitative), puis la protodésilylation, sont réalisées avant la formation du motif uréthane. L'élimination de la fonction hydroxyle (lors de la protodésilylation) n'est pas observée, du fait d'une tension de cycle plus faible par rapport au cas où tous les cycles sont fusionnés. Après déprotection du groupement pivaloyle et cyclisation, la (+)-streptazoline est obtenue avec un contrôle totale de la stéréochimie (*Z*) du groupement éthylidène (Schéma II- 65).

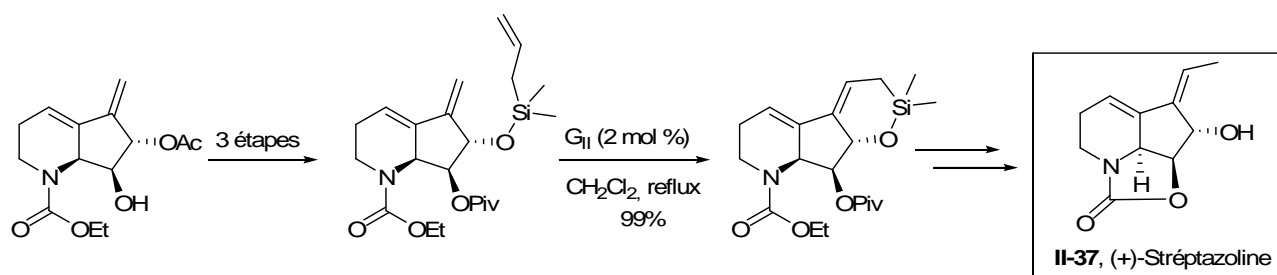


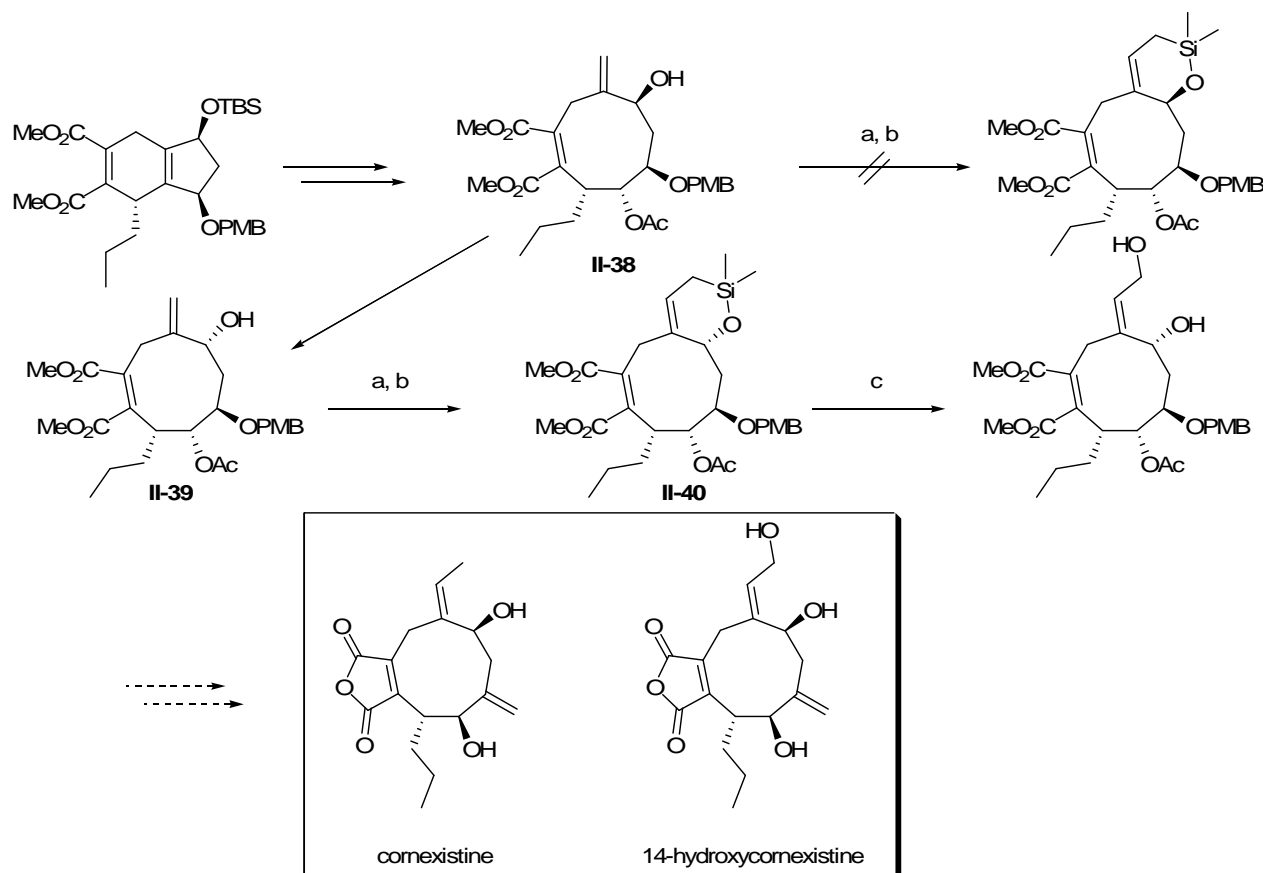
Schéma II- 65 : Synthèse totale de la (+)-streptazolidine

II-3.1.h) Approche vers la synthèse des Cornexistines par R. E. Taylor :

Selon une stratégie très proche de celle de Miller pour la synthèse totale de la (+)-streptazoline (**II-37**), Taylor introduit l'éthylidène exocyclique de configuration (*Z*) des cornexistines, *via* une RCM d'une agraphe éther silylé.¹⁴⁰ Une fois le squelette carboné cyclique synthétisé, le groupement téther est introduit par silylation de la fonction hydroxyle du composé (**II-38**). La réaction de métathèse cyclisante sur le produit correspondant ne fournit cependant que des dimères (quel que soit le catalyseur utilisé), sans doute dû à une conformation non favorable de la molécule lors de la RCM. L'épimère (**II-39**) de l'alcool est

¹⁴⁰ J. C. Tung, W. Chen, B. C. Noll, R. E. Taylor, S. C. Fields, W. H. Dent III, F. R. Green III *Synthesis* **2007**, 2388.

alors formé par une séquence oxydation-réduction, puis silylé. La RCM conduit dans ce cas quantitativement au siloxane cyclique avec une très haute sélectivité pour la double liaison formée (**I-39**). Les premiers essais de protodésilylation n'étant pas concluants, le groupe a choisi une oxydation de Tamao pour couper le pont silylé (Schéma II-66).



(a) Chloro-allyldiméthylsilane, Et₃N, CH₂Cl₂, 50%; (b) G₁, CH₂Cl₂, reflux, quant. ; (c) KF, H₂O₂, KHCO₃, THF, MeOH, quant.

Schéma II-66 : Approche vers la synthèse des Cornexistines

II-3.1.i) Synthèse totale du 11,12-diacétoxydrimane par E. N. Jacobsen

La synthèse totale du 11,12-diacétoxydrimane (**II-44**) réalisée par Jacobsen,¹⁴¹ repose sur une réaction de Diels-Alder asymétrique transannulaire¹⁴² (TADA) comme étape clé. Cette réaction est effectuée sur le triène macrocyclique à quinze chaînons (**II-41**), qui est lui-même obtenu par RCM (avec du G₁) d'une agraphe éther silylé, sans participation des autres insaturations, avec une géométrie *E* (3,6/1) majoritaire pour la double liaison formée. La réaction clé de TADA effectuée avec le catalyseur (**II-42**) permet l'obtention du composé tricyclique (**II-43**) avec une très forte diastéréosélectivité (>20/1), puis le clivage oxydant du lien silicium, suivi des aménagements fonctionnels requis concluent la synthèse totale du

¹⁴¹ E. P. Balskus, E. N. Jacobsen *Science* **2007**, 317, 1736.

¹⁴² a) P. Deslongchamps *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1831 ; b) E. Marsault, A. Toró, P. Nowak, P. Deslongchamps *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4243.

11,12-diacétoxydrimane (Schéma II-67). Cette stratégie est de plus applicable potentiellement à la synthèse d'autres sesquiterpènes.

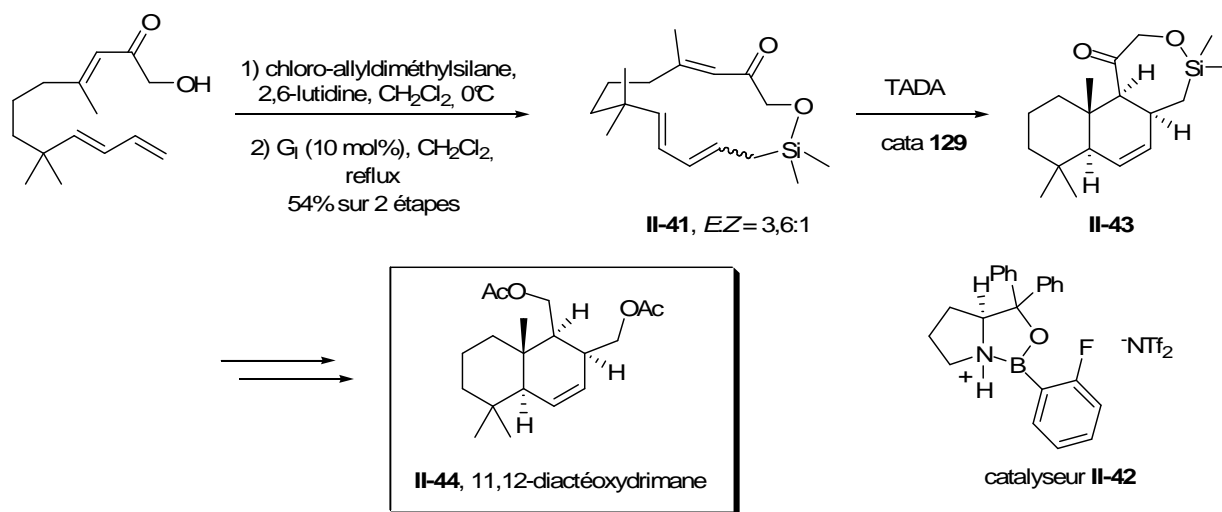


Schéma II-67 : Synthèse totale du 11,12-diacétoxydrimane

II-3.1.j) Synthèse totale stéréocontrôlée de l'Amphidinolide X par F. Urpi

Récemment, le groupe d'Urpi a publié la synthèse totale stéréocontrôlée de l'amphidinolide X (**II-48**), impliquant une réaction de métathèse cyclisante d'une agraphe éther silylé comme étape clé.¹⁴³ Leur premier plan de synthèse prévoyait, après couplage des trois synthons (**II-45**), (**II-46**), et (**II-47**), d'utiliser une réaction de métathèse cyclisante pour obtenir le macrocycle. Cependant, de très faibles rendements et des produits de cyclisation de configuration (*Z*) étaient majoritairement obtenus (Schéma II-68).

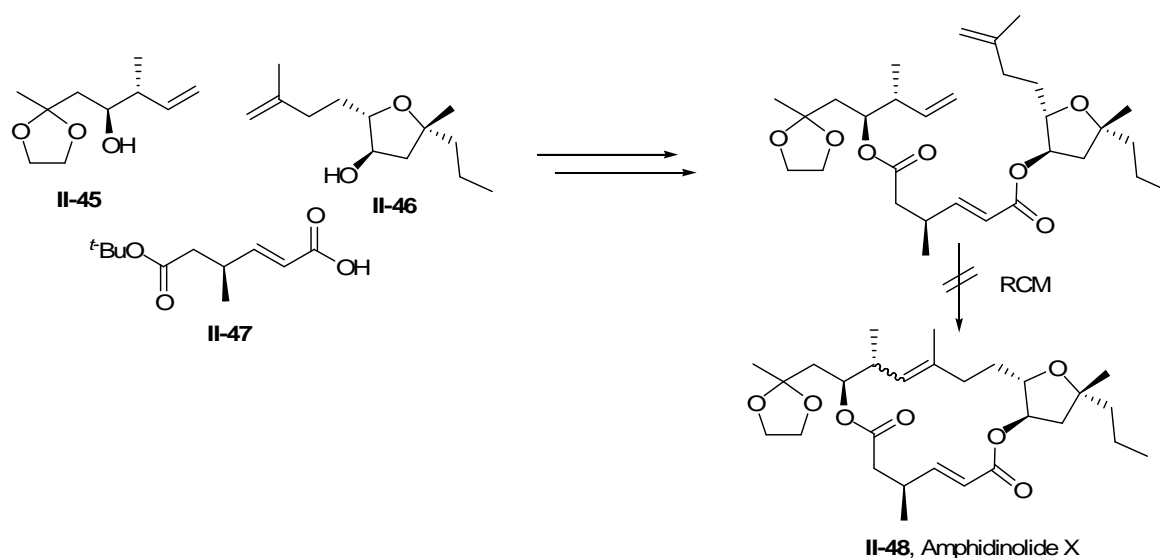
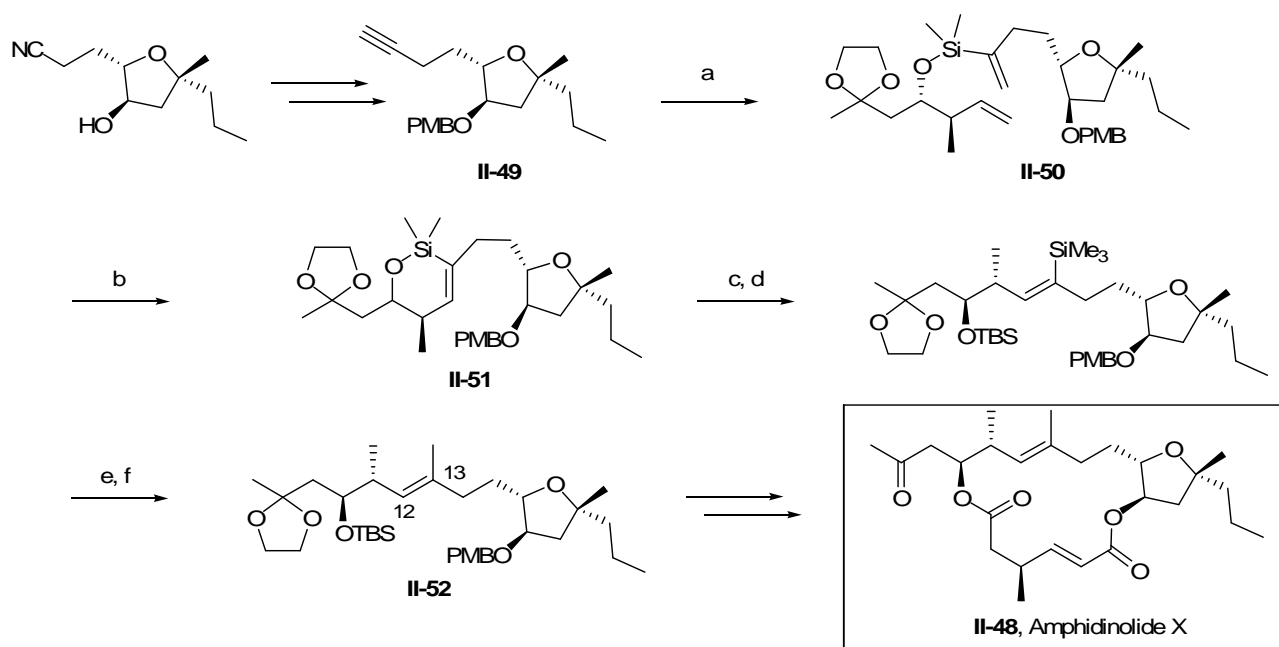


Schéma II-68 : Première stratégie pour la synthèse de l'amphidinolide X

¹⁴³ C. Rodriguez-Esrich, J. Vilarassa, F. Urpi *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5191.

Une modification dans l'ordre des couplages des différents synthons ainsi qu'un autre mode de macrocyclisation ont cependant permis à Urpi d'achever la synthèse totale de l'amphidinolide X.

Le couplage des synthons (**II-45**) et (**II-49**) est réalisé via une RCM d'une agraphe silicium. Le groupement téther est introduit par hydrosilylation de la triple liaison présente dans (**II-49**) en utilisant le catalyseur développé par Trost,¹⁴⁴ puis le chlorosilane obtenu est traité par l'alcool (**II-45**). Comme l'avaient démontré Grubbs⁶³ et Barrett,⁶⁹ la métathèse cyclisante utilisant des catalyseurs au ruthénium sur ce type de substrat (**II-50**) possédant un groupe vinylsilane est inefficace. Le siloxane cyclique (**II-51**) est par contre recueilli avec le catalyseur de Schrock. Le lien silicium est ensuite clivé par addition d'un organolithien puis le groupement TMS est converti en groupement méthyle. Par cette séquence, le contrôle total de la stéréochimie (*E*) de la double liaison C12-C13 du composé (**II-52**) est réalisé. Le dernier synthon est ensuite couplé, puis une macrolactonisation de Shiina¹⁴⁵ permet d'achever la synthèse de l'amphidinolide X (Schéma II-69).



(a) HSiMe_2Cl , $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (1 mol%), CH_2Cl_2 , 0°C , 45 min ; puis **II-45**, Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a., 76% ; (b) [Mo]-Schrock, benzène, ta, 78% ; (c) MeLi , THF, 0°C , 10 min, 97% ; (d) TBSOTf , 2,6 lutidine, CH_2Cl_2 , -78°C , 93% ; (e) NIS, $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$, 0°C , 3 min, 96% ; (f) Me_2Zn , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF, 0°C , 93%.

Schéma II-69 : Synthèse totale de l'amphidinolide X

¹⁴⁴ a) Z. T. Ball, B. M. Trost *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12726 ; b) Z. T. Ball, B. M. Trost *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17644.

¹⁴⁵ M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, I. Shiina *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1822.

II-3.2 Utilisation d'agraphe « cétal silylé »

II-3.2.a) Synthèse totale de l'Atténol A par P. Van de Weghe et J. Eustache

Le groupe d'Eustache a appliqué, à la synthèse totale de l'Atténol A (**II-58**),¹⁴⁶ sa méthodologie d'obtention de spirocétales [5,4], basée sur une réaction de métathèse cyclisante d'agraphe cétales silylés dissymétriques.¹⁰⁴

C'est la première illustration en synthèse totale du couplage de deux synthons alkoxy *via* un pont téther silylé avant RCM. La formation de l'agraphe cétal silylé (**II-55**) entre les synthons (**II-53**) et (**II-54**) est effectuée de façon classique, et la RCM, mise en oeuvre avec le catalyseur de Schrock, conduit à la formation de seulement deux des quatre stéréoisomères possibles de (**II-56**). A la différence de leurs précédents résultats,¹⁰⁴ une conversion totale de tous les stéréoisomères n'a pu être obtenue, quel que soit le catalyseur de métathèse employé. Une fois le pont téther éliminé (TFA, THF, MeOH), l'alcool allylique est oxydé sélectivement, et la double liaison hydrogénée. Enfin, la spirocétalesation intervient de façon concomitante avec la déprotection du groupement *p*-méthoxybenzyle, pour fournir un intermédiaire avancé (**II-57**) de l'Atténol A (Schéma II-70).

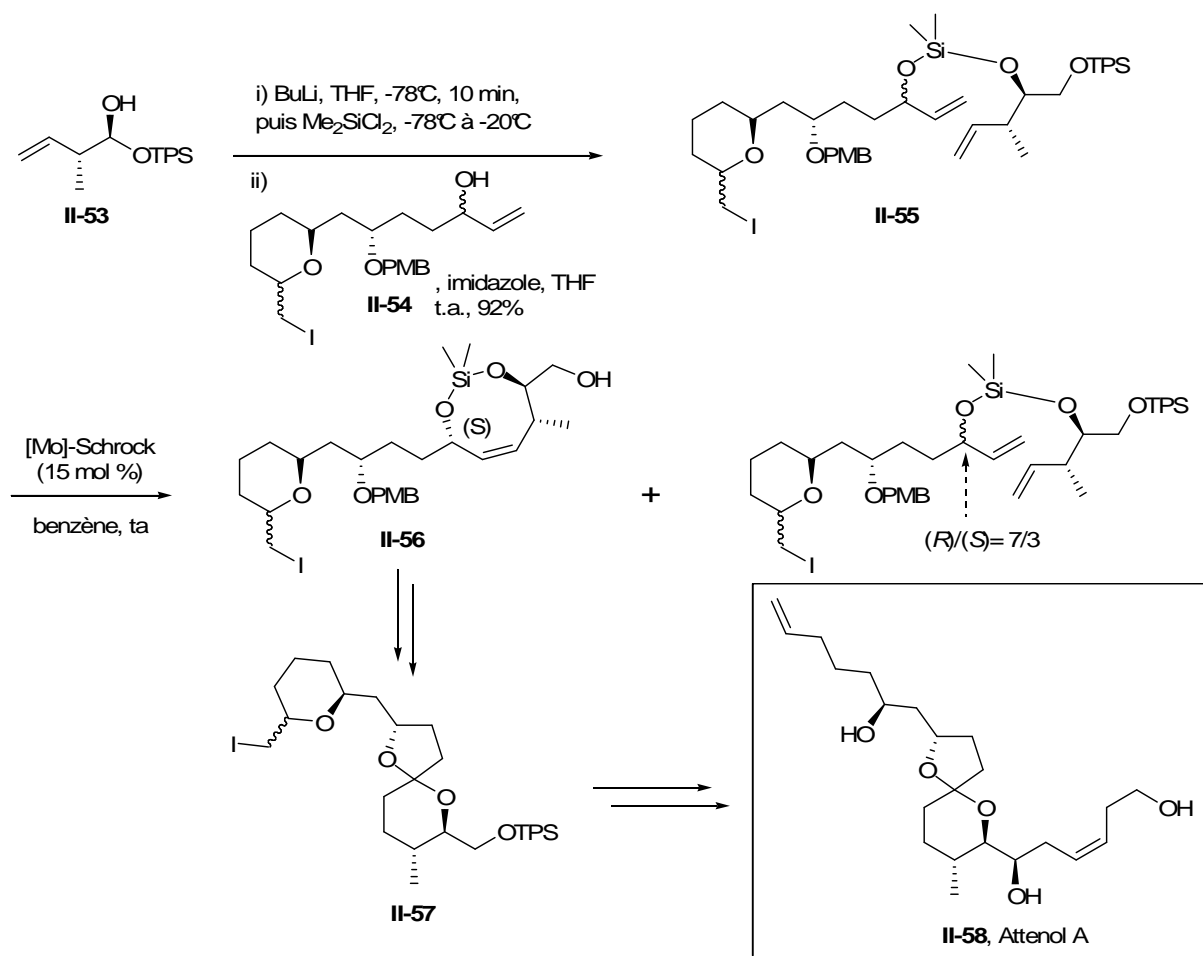


Schéma II-70 : Synthèse totale de l'atténol A

¹⁴⁶ P. Van de Weghe, D. Aoun, J.-G. Boiteau, J. Eustache *Org. Lett.* **2002**, 4, 4105.

II-3.2.b) Synthèse totale des Epothilones B et D par J. Mulzer

Du fait de leurs importantes activités biologiques, un grand nombre de groupes s'est intéressé à la synthèse des épothilones. Une déconnection classique que l'on retrouve dans de nombreuses approches, repose sur une réaction d'aldolisation afin de coupler les fragments nord (**II-61**) et sud (**II-62**) (Schéma II-71).¹⁴⁷ L'un des défis synthétiques du fragment nord de ces structures est le contrôle de la stéréochimie (*Z*) lors de la formation de la double liaison C12-C13. Là encore, de nombreuses stratégies ont été décrites dans la littérature, parmi lesquelles le couplage de type Miyaura-Suzuki, l'oléfination de carbonyle selon Wittig, ou selon Still-Gennari, des réactions d'addition d'organométalliques sur des systèmes α,β -insaturés, des réarrangements allyliques, etc.

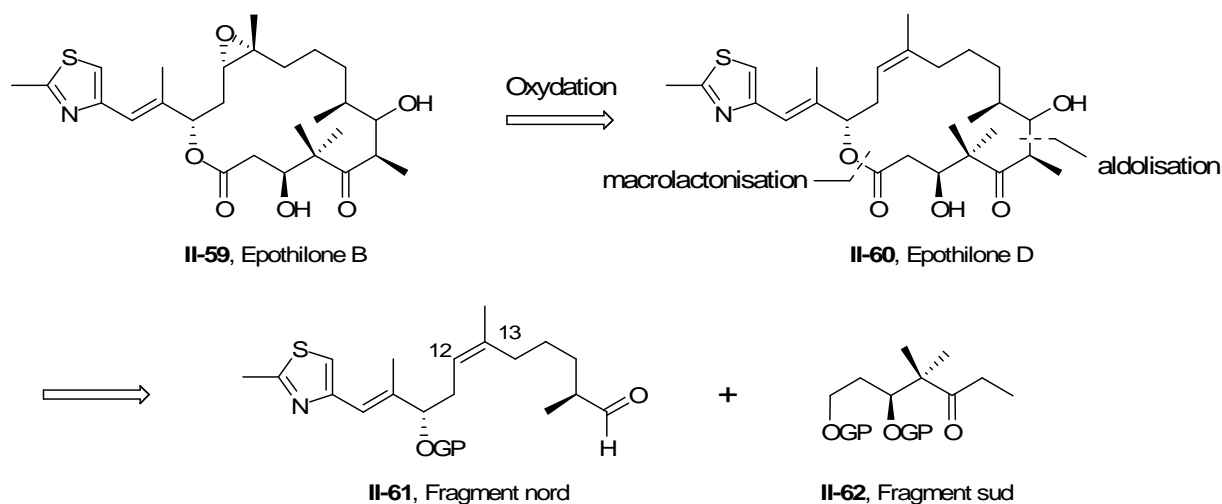


Schéma II-71 : Rétrosynthèse des épothilones B et D selon Mulzer

Pour le contrôle de la stéréochimie de cette double liaison C12-C13 du fragment nord, le groupe de Mulzer s'est orienté vers une approche où l'oléfine pourrait être atteinte par une réaction de métathèse cyclisante d'un petit cycle, afin d'obtenir une sélectivité maximale pour la géométrie de la double liaison.¹⁴⁸

Une première tentative de RCM sur un substrat (**II-64**) de type ester, a conduit exclusivement à la dimérisation du réactif, probablement due à un état de transition cyclique trop contraint. L'alternative choisie a alors été d'utiliser une agraphe cétal silylé comme substrat de RCM, la formation du cycle à huit chaînons étant a priori plus favorable dans ce cas, que dans celui de l'ester, du fait de la plus grande distorsion des liaisons entre les atomes reliés par le silicium. L'agraphe (**II-65**) est formée de façon classique à partir de l'alcool homoallylique (**II-63**) et du 3-méthyl-but-3-énol commercial. La métathèse cyclisante de ce téther conduit à l'obtention du bis-siloxane cyclique (**II-66**) avec des rendements *quasi* quantitatifs, qu'elle soit réalisée avec le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération ou avec le catalyseur de Grubbs-

¹⁴⁷ Pour une revue sur la synthèse des épothilones, voir : J.-J. Jung, R. Kache, K. K. Vines, Y.-S. Zheng, P. Bijoy, M. Valluri, M. A. Avery *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9269.

¹⁴⁸ a) T. Gaich, J. Mulzer *Org. Lett.* **2005**, 7, 1311 ; b) T. Gaich, G. Karig, H. J. Martin, J. Mulzer *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3372.

Hoveyda. Un ratio de 5/1 est obtenu en faveur de l'isomère (*Z*), qui peut être aisément séparé de l'isomère (*E*) après désilylation (Schéma II-72).

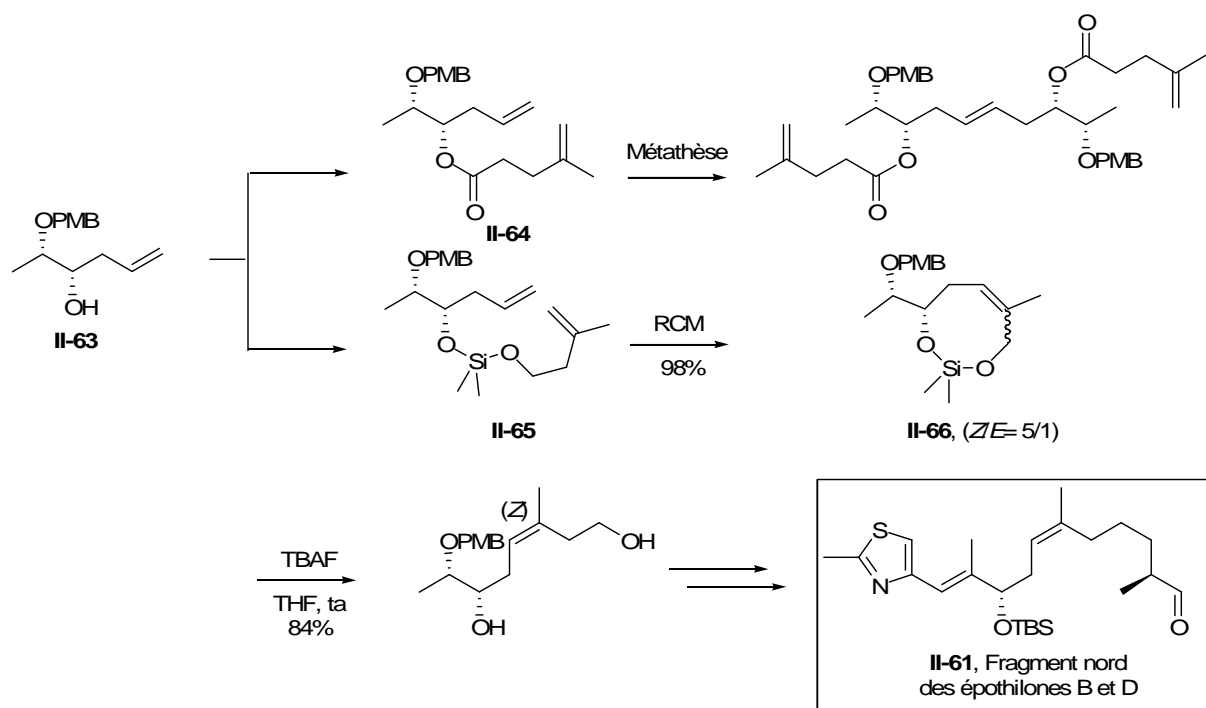


Schéma II-72 : Synthèse du fragment nord des épothilones B et D

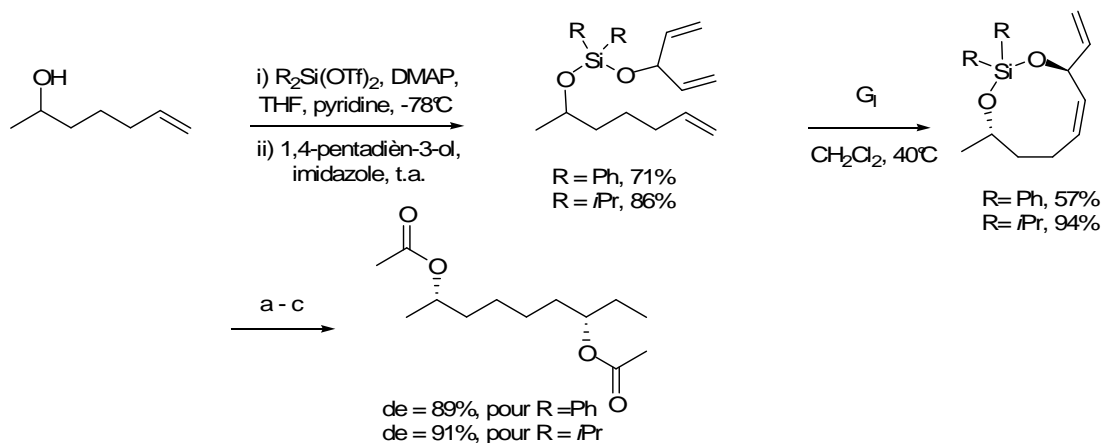
II-3.2.c) Synthèse totale du (2*S*, 7*S*)-dibutyroxynonane par J. A. Pickett

Comme l'a montré P. Evans, la RCM d'un composé racémique et d'un système prochiral connectés entre eux par une agraphe silicium est hautement diastéréosélective.¹⁰³ En s'appuyant sur ces résultats, le groupe de Pickett a alors étudié l'influence des groupements alkyles portés par l'atome de silicium sur l'induction asymétrique 1,6 lors de la RCM. Ainsi le 5-hexèn-2-ol racémique et le 1,4-pentadièn-3-ol sont couplés classiquement avec différents dichlorodialkylsilanes et sont cyclisés en présence de catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération (Schéma II-73). Les bis-siloxanes cycliques obtenus sont de configuration relative *trans*, impliquant un état de transition identique à celui proposé par Evans. Par ailleurs, la diastéréosélectivité (mesurée sur les composés acycliques acétylés) est d'autant meilleure que les substituants alkyles portés par le silicium sont volumineux.

Pickett s'est ensuite appuyé sur cette étude pour la synthèse du (2*S*, 7*S*)-dibutyroxynonane (II-68).¹⁴⁹

¹⁴⁹ A. M. Hooper, S. Dufour, S. Willaert, S. Pouvreau, J. A. Pickett *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5991.

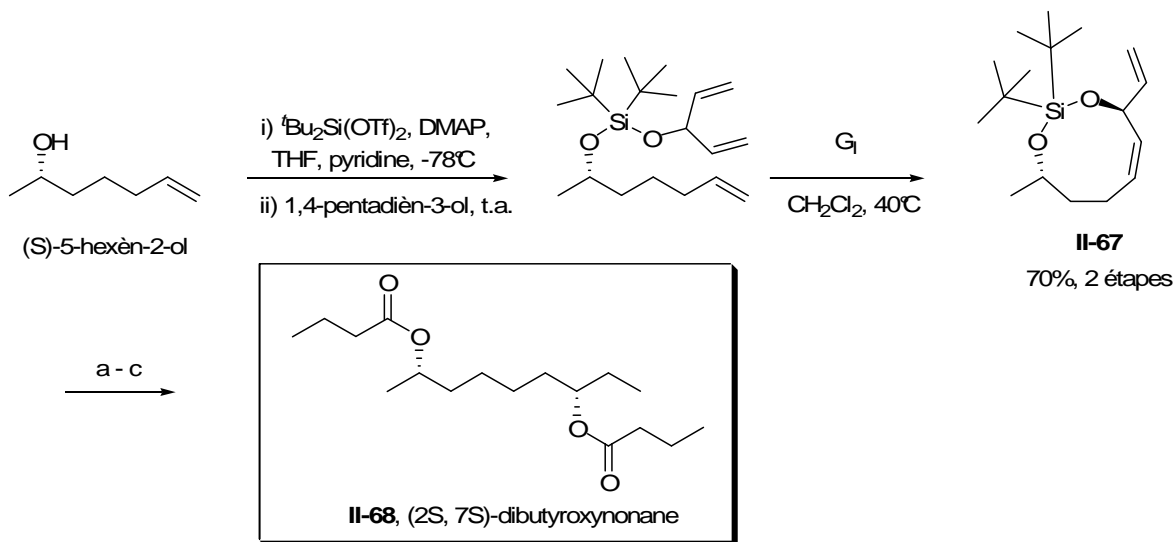
CHAPITRE II- REACTION DE METATHESE CYCLISANTE UTILISANT UNE AGRAPHE (OU TETHER) SILICIUM TEMPORAIRE



(a) H_2 , 10% Pd/C, MeOH; (b) TBAF (3 eq.), THF, t.a., $R = Ph$, 57% sur 2 étapes, $R = iPr$, 80% sur 2 étapes; (c) AcCl, pyridine, DMAP, quant.

Schéma II-73 : Etude de la diastéréosélectivité de la RCM

Pour la synthèse du produit naturel, un inhabituel bis(trifluorométhanesulfonate) di-*t*-butylsilane comme groupement téther a été choisi pour coupler le (*S*)-5-hexèn-2-ol énantio pur et l'entité prochiral. En plus d'une meilleure diastéréosélectivité (l'excès diastéréomérique mesuré pour la cible est de 94%), l'encombrement stérique induit par les deux groupements *t*-butyle, réduit la proportion de cétal silylé symétrique formé lors de la préparation des substrats de RCM. La désilylation du composé cyclisé (**I-67**) est cependant plus problématique et nécessite l'emploi d'un large excès de TBAF en présence de tamis moléculaire. Le (2*S*, 7*S*)-dibutyroxynonane (**I-68**) est ensuite obtenu aisément après hydrogénation et double estérification (Schéma II-74).



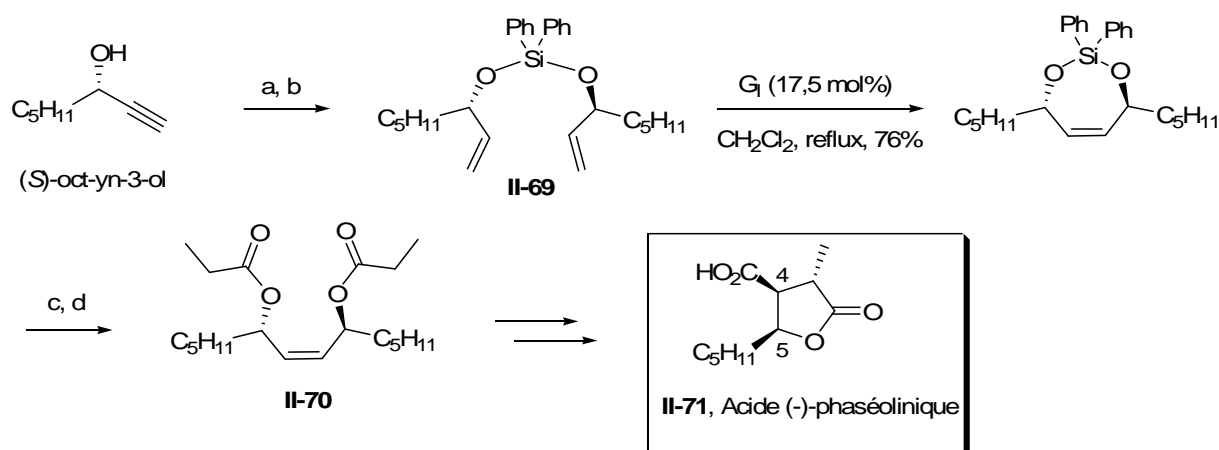
(a) TBAF (10 eq.), 4Å MS, THF, reflux, 78%; (b) H_2 , PtO_2 , MeOH, 83%; (c) anhydride butyrique, pyridine, DMAP, 85%.

Schéma II-74 : Synthèse totale du (2*S*, 7*S*)-dibutyroxynonane

II-3.2.d) Synthèse totale stéréosélective de l'acide (-)-phaséolinique par J. Garcia

Le groupe de Garcia s'est intéressé à la synthèse stéréosélective de l'acide (-)-phaséolinique (**II-71**),¹⁵⁰ qui appartient à la famille des acides paraconiques. Si beaucoup de méthodes sont décrites pour la synthèse énantiosélective des butyrolactones substituées de façon *trans* pour les positions C4 et C5 du cycle furanone, peu existent pour l'obtention des composés substitués de façon *cis*.

L'approche réalisée par Garcia repose sur la formation stéréocontrôlée d'un diol 1,4 allylique à symétrie C₂, qui peut être ensuite désymétrisé en γ -butyrolactone par un réarrangement de Claisen- Ireland.¹⁵¹ Le cétal silylé symétrique (**II-69**) est obtenu à partir de l'alcool énantiopur commercial et du dichlorodiphénylsilane, suivi d'une hydrogénation partielle des deux triples liaisons. Le diène est ensuite cyclisé avec le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération (pour observer une conversion totale, il est nécessaire de faire trois ajouts différés de catalyseur), puis le groupement téther éliminé par action du TBAF. Le diol allylique obtenu, exclusivement de configuration (*Z*), est ensuite diacétylé, pour donner le substrat (**II-70**) adéquat pour le réarrangement [3,3] sigmatropique. Une séquence lactonisation, coupure oxydante, et enfin oxydation de l'aldéhyde en acide, permet par la suite d'obtenir l'acide (-)-phaséolinique de manière efficace sans épimérisation d'aucun des centres (Schéma II-75).



(a) Ph₂SiCl₂, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 85%; (b) H₂, catalyseur de Lindlar, AcOEt, 91%; (c) TBAF, THF, 96%; (d) anhydride propionique, DMAP, CH₂Cl₂, quant.

Schéma II-75 : Synthèse totale de l'acide (-)-phaséolinique

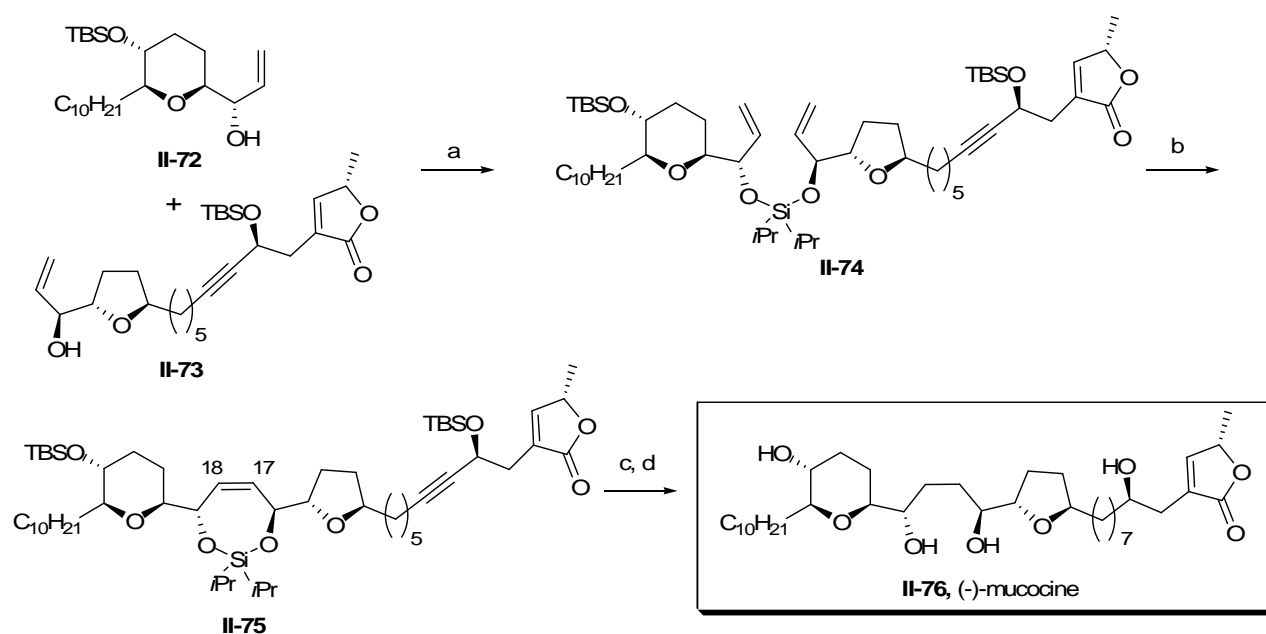
¹⁵⁰ M. Amador, X. Ariza, J. Ortiz, J. Garcia *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3372.

¹⁵¹ a) R. H. Mueller, A. K. Willard, R. E. Ireland *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868 ; b) Pour une revue, voir : S.-P. Hong, H. A. Lindsay, C. McFarland, M. C. McIntosh, Y. Chai *Tetrahedron* **2002**, 58, 2905.

II-3.2.e) Synthèse totale énantiosélective de la (-)-Mucocine par P. A. Evans

Evans a réalisé la synthèse totale de la (-)-mucocine (**II-76**)¹⁵² (molécule naturelle appartenant à la famille des acétogénines¹⁵³) en assemblant en fin de synthèse les deux fragments (**II-72**) et (**II-73**) déjà totalement fonctionnalisés.

Pour cela, la méthodologie développée par ce groupe pour la synthèse des diols 1,4 à symétrie C₂ a été appliquée.⁹⁷ Ici, ce n'est pas tant la géométrie de la double liaison créée par métathèse, mais plutôt la chimio- et la régiosélectivité apportées par le processus TST-RCM, qui l'ont amené à choisir cette stratégie plutôt que de réaliser une métathèse croisée entre les deux fragments. Une fois l'agraphe (**II-74**) formée, la réaction de métathèse cyclisante s'est avérée être difficile puisqu'elle a nécessité un très large excès de catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération. Néanmoins, le produit cyclisé (**II-75**) est isolé avec un bon rendement, sans aucune compétition et participation non désirée ni de l'alcyne, ni du buténolide. Tous les groupements silyles sont ensuite éliminés après traitement au fluorure d'hydrogène. Une réduction chimiosélective de la triple et de la double liaison C17-C18 à l'aide du diimide permet l'obtention du produit naturel (Schéma II-76).



(a) **II-72**, iPr_2SiCl_2 (excès), CH_2Cl_2 , imidazole, 0°C à t.a. ; puis **II-73**, imidazole, 0°C à t.a., 74% ; (b) G_1 (1,8 eq.), 1,2-DCE, reflux, 83% ; (c) HF, MeCN, CH_2Cl_2 , 91% ; (d) $TsNHNH_2$, NaOAc, 1,2-DME, H_2O , reflux, 95%.

Schéma II-76 : Synthèse totale de la (-)-mucocine

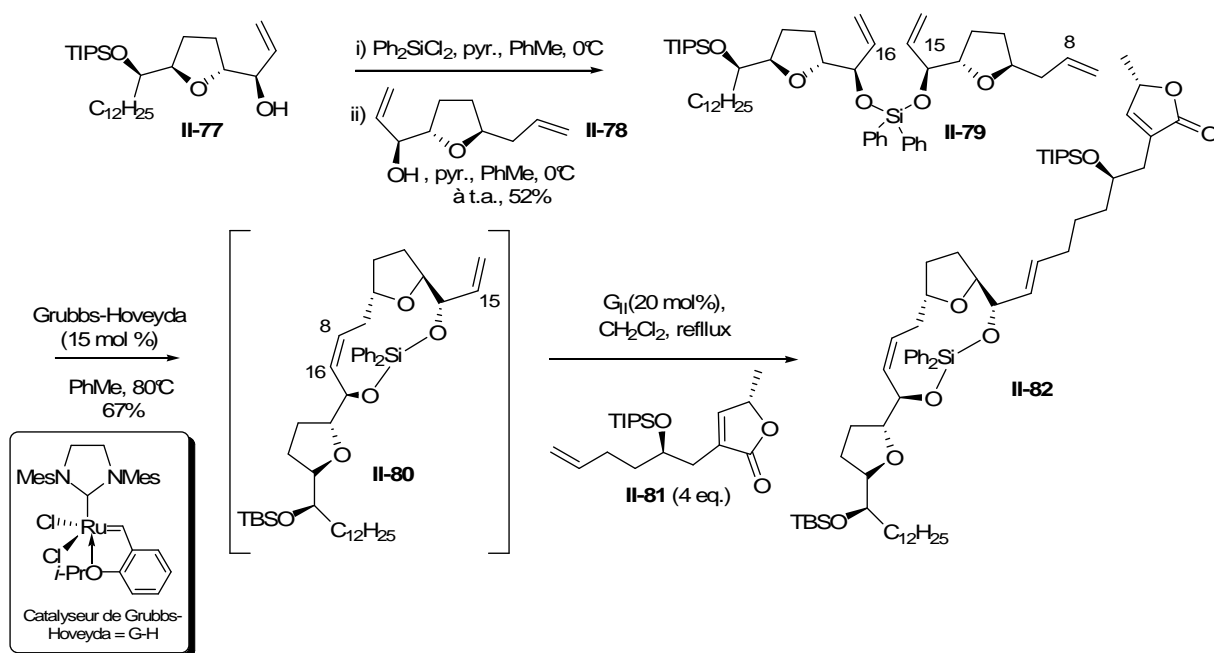
¹⁵² J. Cui, S. J. Gharpure, A. Polosukhin, H.-R. Zhang, P. A. Evans *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14702.

¹⁵³ Revues pour la chimie et la biochimie des *Annonaceae* acétogénines : a) A. Bermejo, B. Figadère, M. C. Zafra-Polo, I. Barrachina, E. Estornell, D. Cortes *Nat. Prod. Res.* **2005**, 22, 269 ; b) F. Q. Alali, X. X. Liu, J. L. McLaughlin *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 504.

II-3.2.f) Synthèse totale de la (+)-Gigantécine et de la (+)-14-Désoxy-9-oxygigantécine par T. R. Hoye

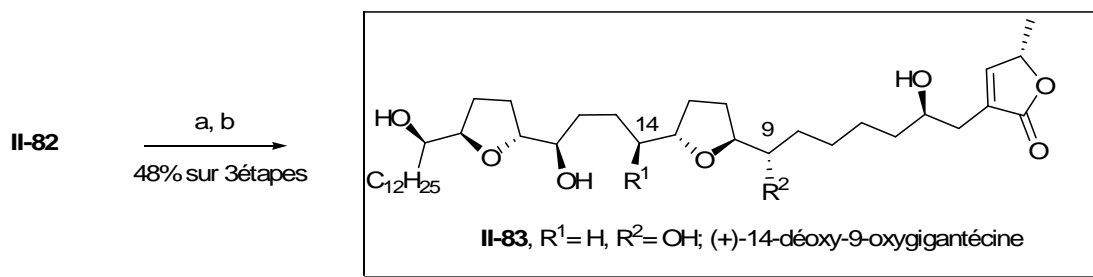
La synthèse de la (+)-14-désoxy-9-oxygigantécine (**II-83**) et de la (+)-gigantécine (**II-85**) réalisée par le groupe de Hoye¹⁵⁴ est basée sur la même stratégie (TST-RCM) pour la formation du motif bis-THF non adjacents discutée plus haut.

La différence majeure est qu'en plus de former un bis-siloxane cyclique par métathèse cyclisante, une seconde réaction de métathèse croisée permet de coupler la partie buténolide à la molécule. Le précurseur (**II-79**) à cette séquence tandem « RCM puis CM » est obtenu de manière classique par couplage des deux synthons (**II-77**) et (**II-78**) via l'agraphe silicium. La RCM est alors effectuée avec le catalyseur de Grubbs-Hoveyda, et un fois l'intermédiaire diénique cyclique formé, celui-ci est directement traité dans le même pot avec un excès d'oléfine (**II-81**) en présence de G_{II} pour initier la réaction de métathèse croisée. Après hydrogénation sélective des doubles liaisons avec le diimide (celle du buténolide n'est pas affectée) et désilylation complète de la molécule, les auteurs ont été surpris de constater que le produit formé n'était pas la (+)-gigantécine (**II-85**) attendue mais la (+)-14-désoxy-9-oxygigantécine (**II-83**). En effet, au lieu de former le cétal silylé cyclique à sept chaîons, l'étape de métathèse cyclisante fournit le cétal silylé cyclique à onze chaîons (**II-80**). Ceci peut s'expliquer aisément par le fait que l'initiation de la RCM se fait préférentiellement sur l'oléfine terminale la moins encombrée de type I¹⁵⁵ en C8, conduisant après cyclisation à la structure bicyclique [8.2.0] (Schéma II-77).



¹⁵⁴ B. M. Eklov, J. Jeon, M. Khoroosi, T. R. Hoye *Org. Lett.* **2006**, 8, 3383.

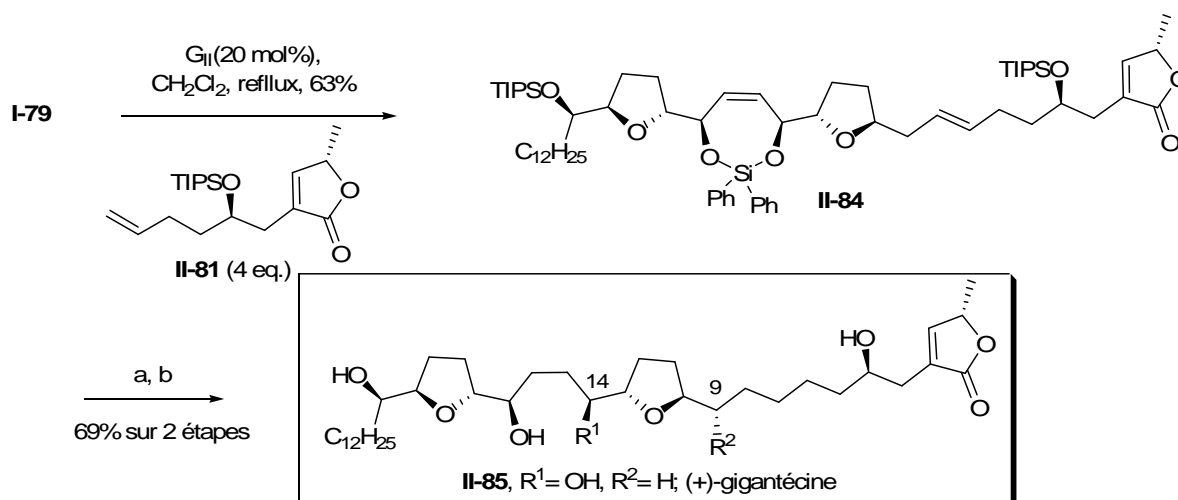
¹⁵⁵ A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360.



(a) TsNHNH₂, NaOAc, 1,2-DME, H₂O, reflux ;(b) HF, MeCN, CH₂Cl₂, t.a.

Schéma II-77 : Synthèse totale de la (+)-14-Déoxy-9-oxygigantécine

Pour obtenir la molécule naturelle, les auteurs ont donc inversé la séquence « RCM puis CM » en « CM puis RCM ». Ainsi, le triène (**II-79**) et l'oléfine (**II-81**) sont directement traités par le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération pour conduire au produit désiré (**II-84**) avec un rendement correct. Du dimère de l'oléfine (**II-81**), ainsi qu'un peu de produit (**II-82**) (10%) sont également formés au cours de la réaction. L'hydrogénation sélective des doubles liaisons formées au cours de la séquence « CM puis RCM », suivie de la désilylation complète de la molécule conduit à la (+)-gigantécine (Schéma II-78).



(a) TsNHNH₂, NaOAc, 1,2-DME, H₂O, reflux ;(b) HF, MeCN, CH₂Cl₂, t.a.

Schéma II-78 : Synthèse totale de la (+)-Gigantécine

II-3.2.g) Synthèse totale de la *cis*-Sylvaticine par R. C. D. Brown

Pour la synthèse totale de la *cis*-sylvaticine (**II-90**),¹⁵⁶ le groupe de Brown a également utilisé la stratégie TST-RCM afin de coupler les deux fragments tétrahydrofuranes de la molécule naturelle (acétogénine au motif bis-THF non adjacents).

Le fragment buténolide étant introduit en fin de synthèse par substitution nucléophile, le groupe a d'abord songé à utiliser une réaction de type métathèse croisée afin de coupler les deux synthons THF (**II-86**) et (**II-87**). Cependant, il avait été montré dans des synthèses précédentes de molécules naturelles appartenant à la même famille des acétogénines,¹⁵⁷ que cela nécessitait l'emploi en excès d'un des deux fragments (typiquement un ratio 1 : 3) pour que cette métathèse croisée soit effective.

Contrairement aux autres synthèses utilisant la stratégie TST-RCM, un seul équivalent de dichloroalkylsilane est impliqué ici pour la formation du téther (**II-88**), et la métathèse cyclisante s'effectue avec une faible charge en catalyseur (10 mol % en G_{II}, comparé aux 180 mol % de G_I utilisé par Evans pour la synthèse de la (-)-mucocine (**II-76**)). L'hydrogénation de la double liaison s'accompagne de la déprotection du groupement benzyle conduisant à l'alcool (**II-89**), qui après activation (sous forme de triflate) permet l'introduction du motif buténolide (Schéma II-79).

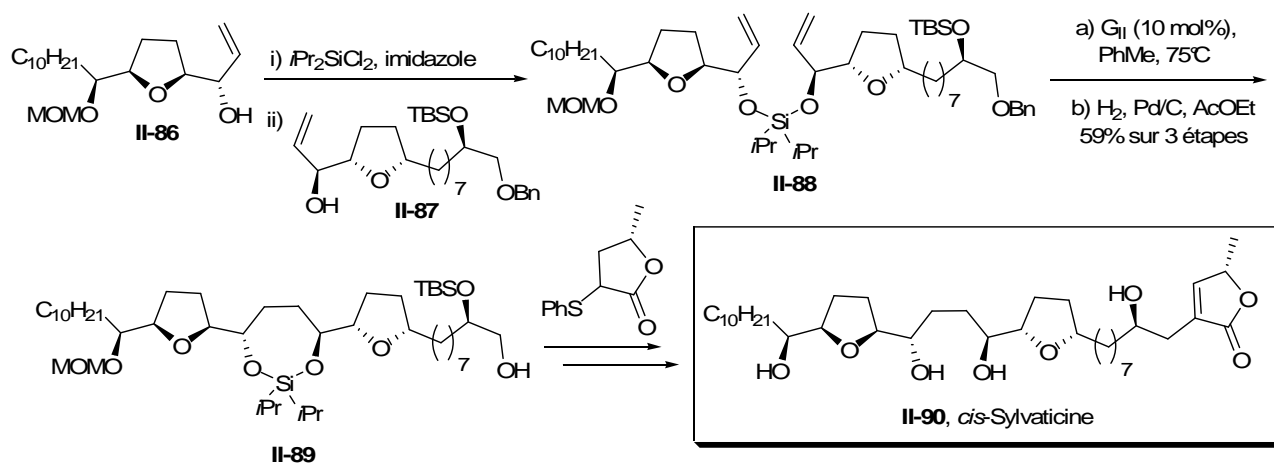


Schéma II-79 : Synthèse totale de la *cis*-Sylvaticine

Cette synthèse de la *cis*-sylvaticine illustre là encore l'efficacité du processus TST-RCM dans l'approche convergente d'une synthèse totale.

¹⁵⁶ L. J. Brown, I. B. Spurr, S. C. Kemp, N. P. Camp, K. R. Gibson, R. C. D. Brown *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2489.

¹⁵⁷ a) L. Zhu, D. R. Mootoo *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3475 ; b) L. Zhu, D. R. Mootoo *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3154 ; c) L. Zhu, D. R. Mootoo *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2750.

II-3.2.h) Synthèse totale stéréosélective de la Spirofugine par S. A. Kozmin

La synthèse de la spirofongine A (**II-95**) réalisée par le groupe de Kozmin est basée sur la spirocétalisation stéréocontrôlée de l'intermédiaire (**II-93**),¹⁵⁸ comme réaction clé.

L'agraphe cétaal silylé permet à la fois le stéréocontrôle de cette spirocétalisation en bloquant la configuration de la molécule, et également d'assembler les deux fragments (**II-91**) et (**II-92**) par métathèse cyclisante. Ainsi, en présence de catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération, seules les deux oléfines terminales interviennent dans la formation du macrocycle à quinze chaînons (**II-93**). L'hydrogénation des doubles liaisons, ainsi que l'hydrogénolyse concomitante des groupements benzyles conduit au spirocétal (**II-94**) sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Les chaînes insaturées sont par la suite assemblées (par une réaction de Stille et une oléfination de type HEW) au spirocétal pour l'achèvement de la synthèse totale de la spirofongine A (Schéma II-80).

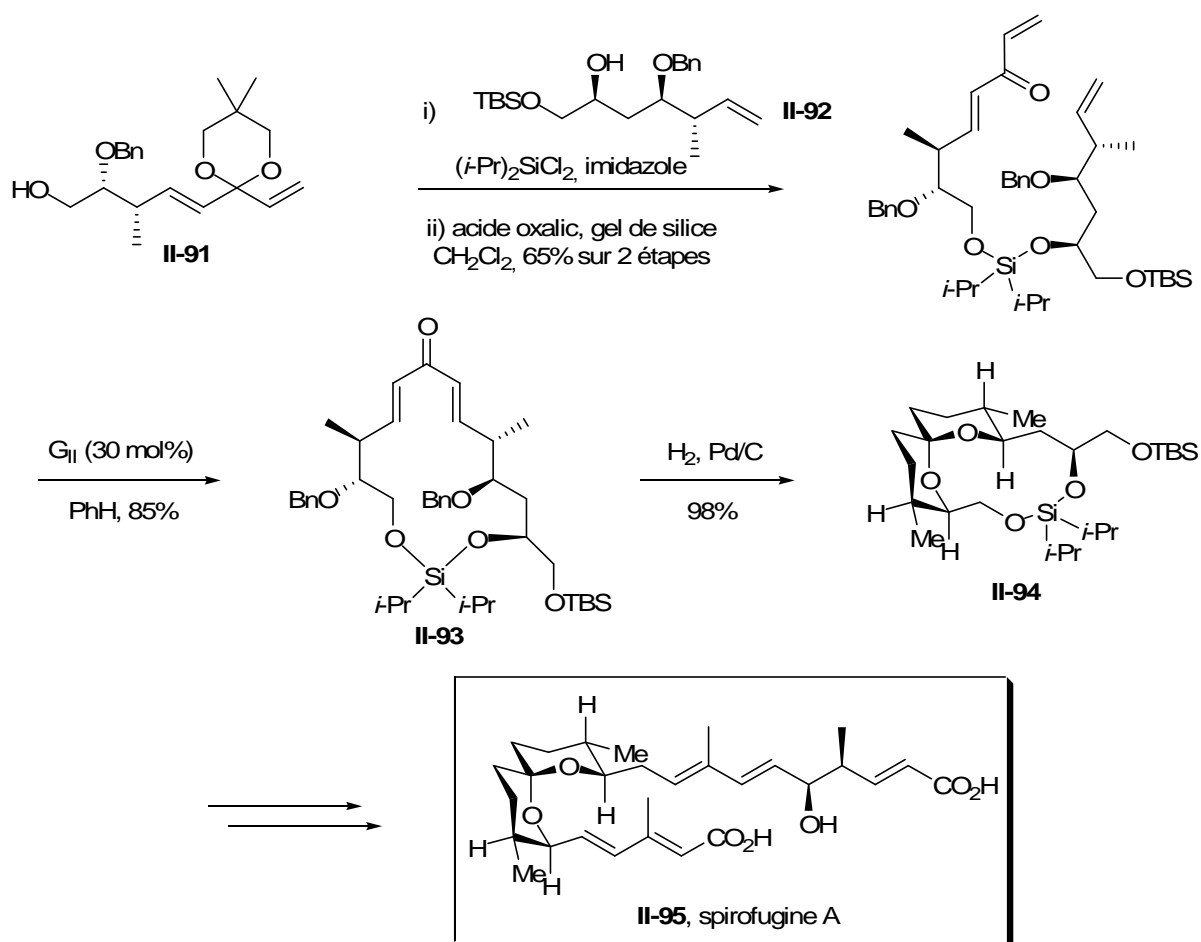


Schéma II-80 : Synthèse totale de la spirofugine

¹⁵⁸ J. Marjanovic, S. A. Kozmin *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8854.

II-3.2.i) Synthèse du fragment C12-C24 du péloroside A par J. E. Harvey

L'approche rétrosynthétique du péloroside A (**I-15**) réalisée par le groupe d'Harvey,¹⁵⁹ prévoit d'obtenir le macrocycle par une réaction de macrolactonisation et de coupler les fragments C1-C11 (**II-96**) et C12-C24 (**II-97**) par une réaction d'aldolisation (Schéma II-81).

Le fragment C12-C24 serait quant à lui obtenu par réaction de métathèse cyclisante diastéréosélective d'une agraphe cétal silylé. Selon cette stratégie, le produit cyclisé de type (**II-98**) pourrait directement être utilisé dans la réaction d'aldolisation couplant les deux fragments de la molécule naturelle. Les deux fonctions hydroxyles seraient en effet protégées sous forme de cétal silylé, et les groupements phényles présents sur le silicium pourraient délivrer l'induction 1,5-*anti*¹¹³ requise pour la réaction d'aldolisation comme l'a montré le groupe d'Hoberg sur des composés similaires.¹¹⁴

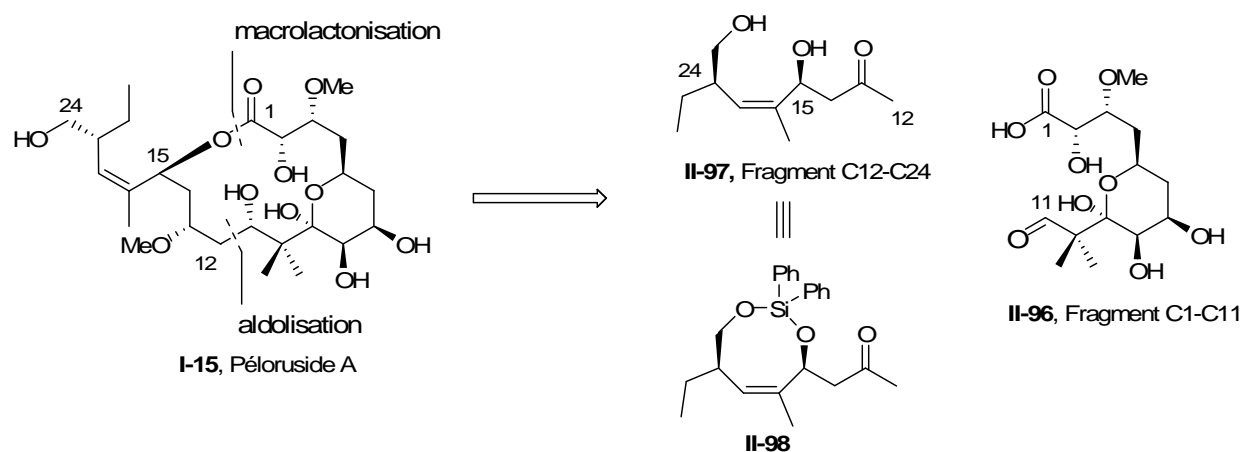


Schéma II-81 : Rétrosynthèse du péloroside A envisagée par Harvey

L'alcool homoallylique racémique (**II-99**) et la β-hydroxycétone énantiomériquement enrichie (**II-100**) sont couplés classiquement sous forme d'une agraphe cétal diphénylesilylé (**II-101**). La réaction de métathèse cyclisante, réalisée en présence de G_{II} , permet d'une part le contrôle de la stéréochimie (*Z*) souhaitée de la double liaison, et d'autre part s'avère discriminante vis-à-vis d'un des diastéréoisomères du produit de départ, puisque le seul produit cyclisé (**II-98**) est obtenu. Evans et Eustache avait déjà reporté des cas de RCM diastéréosélectives pour des téthers cétales silylés. L'état de transition proposé rend compte du dédoublement cinétique intervenant au cours du processus de cyclisation, puisque dans un cas les interactions stériques apportées par le groupement éthyle en position pseudo-axiale gêne la cyclisation, la rendant beaucoup plus lente que pour l'autre diastéréoisomère (Schéma II-82).

¹⁵⁹ E. M. Casey, P. Teesdale-Spittle, J. E. Harvey *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7021.

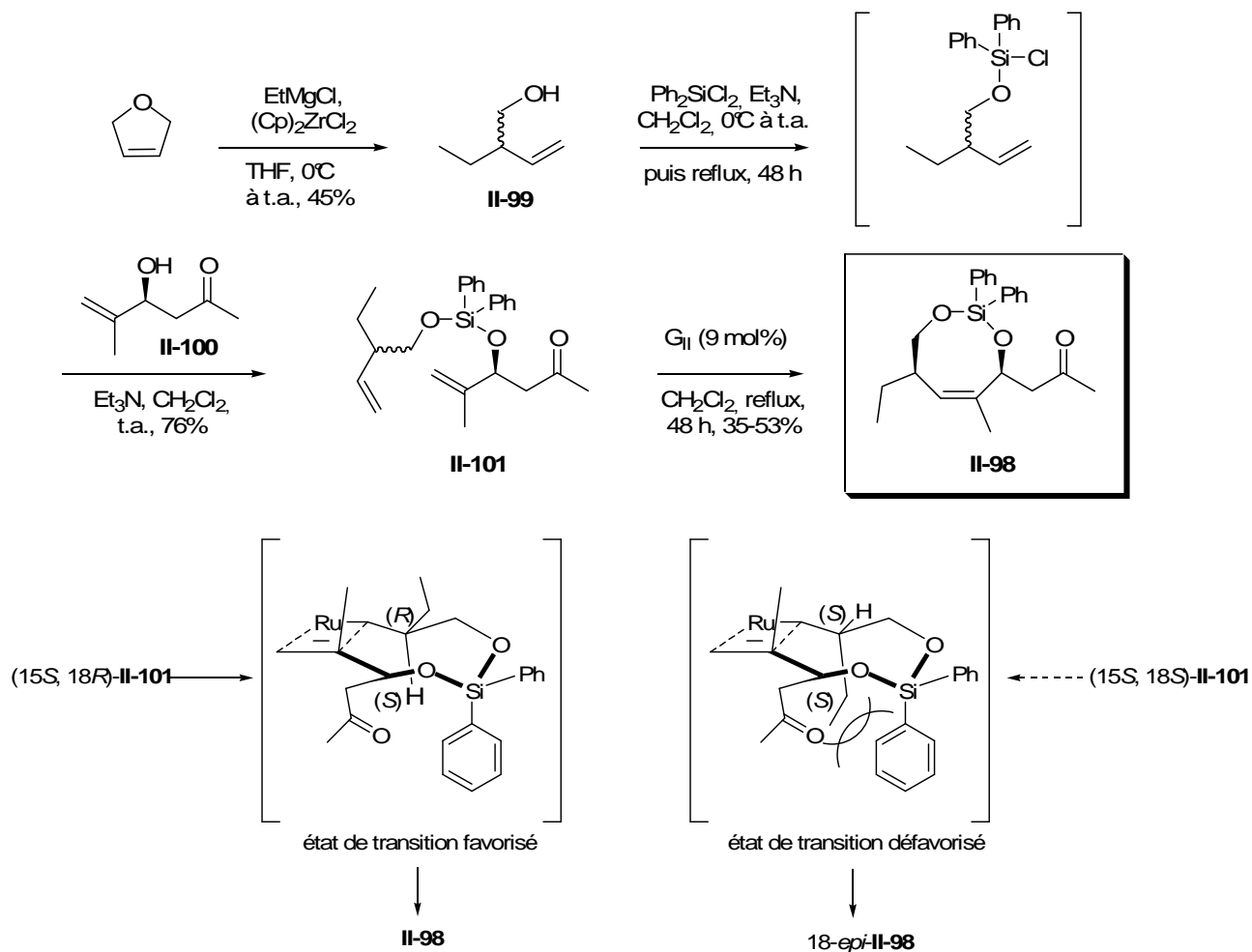


Schéma II-82

III-4 Conclusions

Si les agraphe silicium temporaire sont rencontrés lors du développement de nouveaux catalyseurs de métathèse, les différents aspects méthodologiques présentés dans ce chapitre, avec ce type substrat montrent également leur grande utilité en synthèse organique.

Ces composés permettent en effet de réaliser la formation de cycle de taille moyenne par RCM, qu'il est souvent difficile d'atteindre dans le cas de cyclisation en série carbonée correspondante. En outre, de très hautes sélectivités sont recueillies lors de la formation d'oléfines de configuration (*Z*), géométrie qu'il est souvent difficile d'obtenir de manière sélective par les voies de synthèse classiques. La diversité de transformations chimiques applicable aux composés cyclisés en font de plus des intermédiaires synthétiques très intéressants.

Enfin, l'utilisation du processus TST-RCM en particulier dans le cas des agraphe cétales silylés, offre la possibilité d'envisager la synthèse convergente de produits naturels.

CHAPITRE III
PREMIERE APPROCHE
VERS LA SYNTHESE DES AURISIDES

III PREMIERE APPROCHE VERS LA SYNTHÈSE DES AURISIDES

III-1. Rétrosynthèse

Comme exposé précédemment dans le cadre des deux synthèses totales des aurisides A et B, ainsi que pour les diverses approches synthétiques, l'introduction des unités osidiques est toujours réalisée ou envisagée comme dernière étape de la synthèse des molécules naturelles. Nos efforts ont donc naturellement été dirigés vers l'obtention de la partie aglycone des aurisides A et B.

D'un point de vue rétrosynthétique, la première déconnection envisagée est d'installer la chaîne latérale bromodiénique après l'obtention du macrocycle, selon une réaction de Wittig ou une réaction apparentée. Une stratégie similaire réalisée par Yamada,¹⁷ pour l'obtention de la partie aglycone des aurisides, avait montré quelques limitations et les rendements observés étaient plutôt modestes (Schéma I-9). Cependant, des résultats ultérieurs publiés par les groupes d'Evans⁴ et de Trost,⁵ pour l'introduction de la chaîne latérale (par une réaction de HEW ou alternativement par une réaction de métathèse croisée) lors de la synthèse totale du callipeltoside A, nous ont conforté dans notre approche.

L'originalité de celle-ci réside en premier lieu dans la formation du macrocycle. Contrairement aux synthèses précédentes qui utilisaient une réaction de macrolactonisation selon Yamaguchi, le-dit macrocycle de type (III-1) pourrait être obtenu par une réaction de métathèse cyclisante. Ainsi, une déconnection au niveau de la liaison C11- C12 conduit au diène de type (III-2) qui pourrait être atteint par allylation et trans-estérification du fragment bien connu C1-C9 (III-3) des aurisides. Ce fragment C1-C9 serait quant à lui également synthétisé *via* une réaction de métathèse comme étape clé, entre les synthons (III-5) et (III-6). Il existe donc deux possibilités pour le couplage de ces deux composés : une réaction de métathèse croisée qui délivrerait vraisemblablement un adduit de type (III-4) de configuration (*E*) majoritaire au niveau de la double liaison créée, ou une réaction de métathèse cyclisante d'un téther cétal silylé conduisant à une double liaison majoritairement de configuration (*Z*) (Schéma III-1).

Il a tout d'abord été choisi de travailler en série racémique afin de valider la stratégie. Dans une version stéréocontrôlée, la configuration absolue du centre stéréogène en C7 pourrait être atteinte par une allylation énantiosélective. Ce centre stéréogène induirait alors, du fait de la cyclisation en motif pyranique, la configuration du centre en C3. Concernant le centre stéréogène en C2, le contrôle de sa configuration n'a pas été envisagé dans cette approche, car du fait de la stratégie, celui-ci est fortement épimérisable. D'après les travaux de Yamada,¹⁷ ce centre stéréogène en C2 devrait de plus s'épimériser vers le bon épimère, une fois le macrocycle formé.

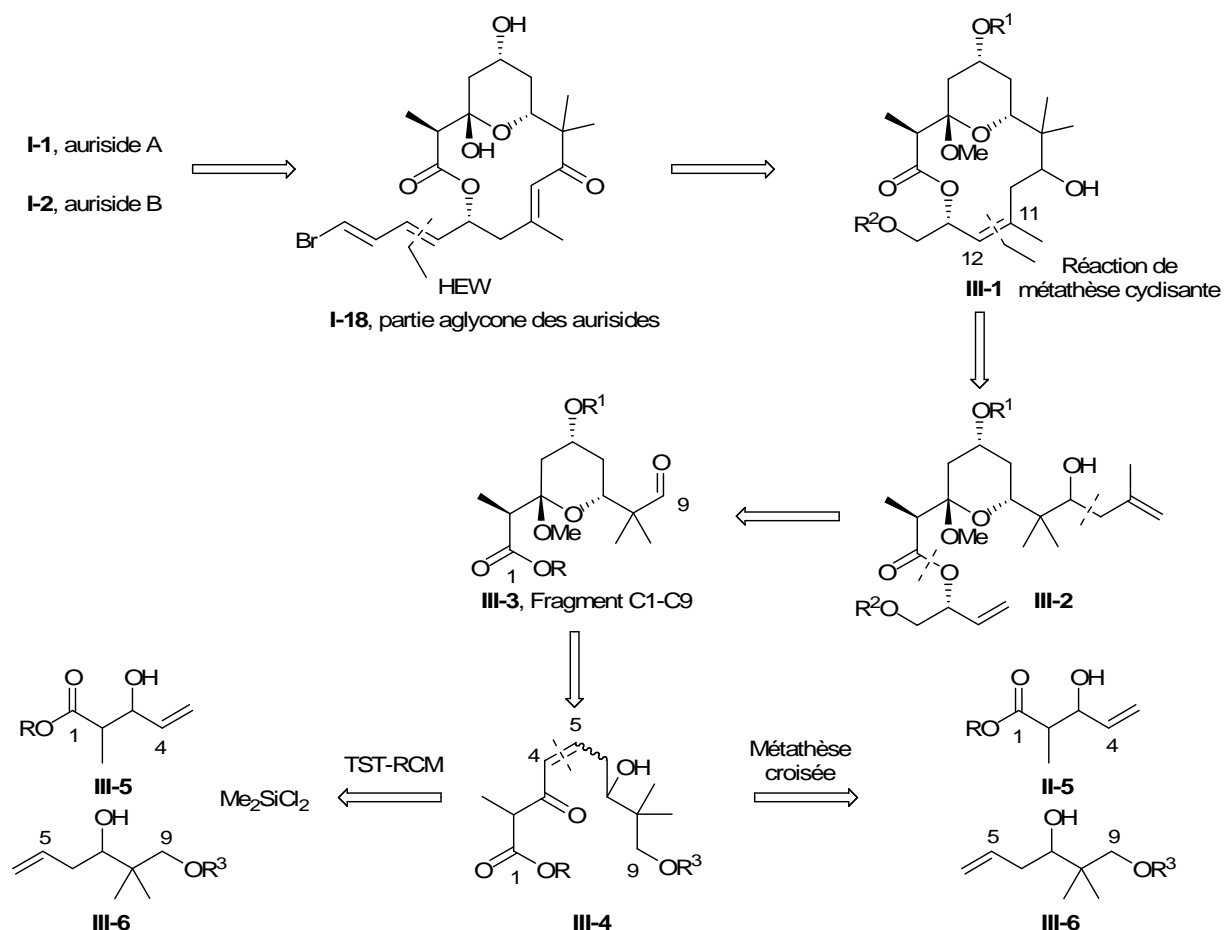


Schéma III-1 : Rétrosynthèse envisagée des aurisides

III-2 Première stratégie : RCM d'une agraphe cétal silylé

La première stratégie étudiée pour la formation du fragment C1-C9 des aurisides est d'utiliser le processus TST-RCM qui a fait l'objet d'une étude bibliographique dans le deuxième chapitre de ce manuscrit. Comme cela a été décrit, et en opposition avec la réaction de métathèse croisée, ce processus permet en général un très bon contrôle de la géométrie de la double liaison formée lors de l'étape de métathèse et présente de plus l'avantage d'utiliser les deux fragments téthérisés en quantité stœchiométrique l'un par rapport à l'autre.

Afin de valider cette approche, il a été choisi dans un premier temps de travailler sur des composés racémiques et d'utiliser le peu onéreux dichloro-diméthylsilane comme précurseur du groupement téther.

III-2.1 Accès aux synthons précurseurs

Les synthons de type (III-5) et (III-6) sont rapidement préparés en une et trois étapes respectivement.

En effet, la condensation de l'énolate de lithium du propionate de *tert*-butyle¹⁶⁰ (formé par action de l'amidure de di-*iso*-propyle de lithium (LDA)) sur l'acroléine fournit le synthon (III-7) avec un rendement de 87%. Cet aldol (III-7) est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères en proportions égales. La synthèse du synthon de type (III-6) débute par la mono-protection du 2,2-diméthylpropane diol commercial sous forme d'éther de *tert*-butyl diphenylsilyle¹⁶¹ (TBDPS) ou sous la forme d'éther de benzyle. L'alcool primaire est ensuite oxydé avec le chlorochromate de pyridinium (PCC), puis l'aldéhyde correspondant est alkylé avec le magnésien du bromure d'allyle sans purification intermédiaire (Schéma III-2).

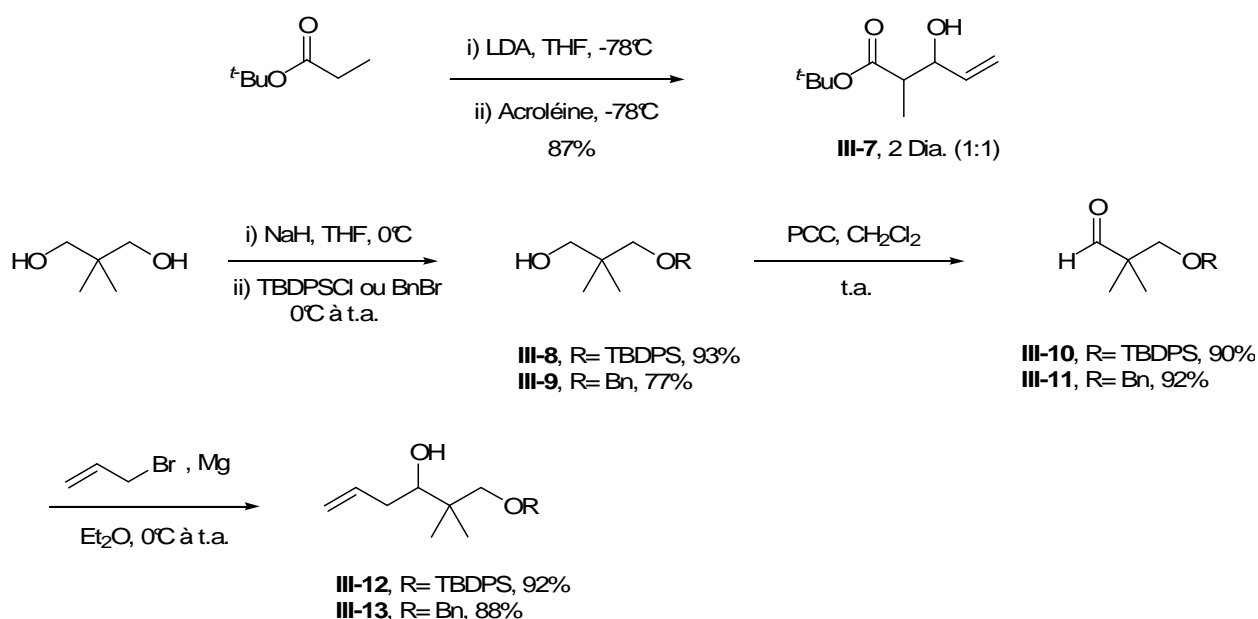


Schéma III-2 : Synthèse des synthons précurseurs

Avec ces deux synthons à disposition, leur couplage a ensuite été réalisé afin de former l'agraphe cétal silylé, précurseur à la réaction de métathèse cyclisante.

¹⁶⁰ a) R. Zibuck, J. Streiber *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4717 ; b) R. Zibuck, J. Streiber *Org. Synth.* **1993**, *71*, 236 ; c) P. Dewi-Wülfing, J. Gebauer, S. Blechert *Synlett* **2006**, 487.

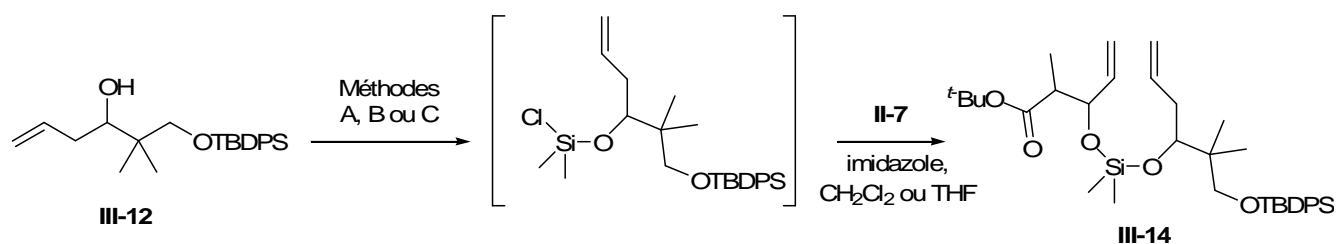
¹⁶¹ J. G. Rico, Y.-I. Oh, B. D. Condon, P. G. McDougal *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388.

III-2.2 Couplage *via* l'agraphe silicium

Plusieurs méthodes ont été testées pour l'obtention du cétaï silylé :

L'alcool homoallylique (1,0 eq.) est traité par un excès de dichloro-diméthylsilane (6,0 eq.), soit en présence de triéthylamine (3,0 eq.) au reflux de l'éther diéthylique (méthode A), soit en présence d'imidazole (3,0 eq.) dans le dichlorométhane (méthode B) à température ambiante. Une fois l'intermédiaire monosubstitué formé (disparition de l'alcool homoallylique constatée par CCM et formation de l'intermédiaire vérifiée par RMN), l'excès de silane est éliminé sous pression réduite, puis celui-ci est traité par l'alcool allylique (**III-7**) (1,2 eq.) en présence d'imidazole (3,0 eq.) dans le dichlorométhane à température ambiante (Tableau III-1).

Une alternative est de former dans un premier temps l'alcoolate de lithium avec le *n*-butyl lithium (*n*-BuLi) (1,1 eq.) dans le THF à -78°C, puis de le traiter par un excès de chloro-silane (6,0 eq.) toujours à -78°C (méthode C). Après élimination de l'excès de silane sous pression réduite, le cétaï silylé est ensuite obtenu par réaction entre l'intermédiaire mono-alkoxysilane et l'alcool allylique (**III-7**) (1,2 eq.) en présence d'imidazole (3,0 eq.) dans le THF à température ambiante (Tableau III-1).



| Méthode ^a | Me ₂ SiCl ₂ | Temps de réaction 1 ^{ère} étape | Temps de réaction 2 ^{ème} étape | Rdt |
|----------------------|-----------------------------------|---|---|-----|
| A | 6 eq. | 18 h | 24 h | 35% |
| B | 6 eq. | 18 h | 24 h | 48% |
| C | 6 eq. | 1 h | 14 h | 78% |

^a Pour chaque procédure A, B et C : voir description au début du paragraphe

Tableau III-1 : Obtention du téther cétaï silylé (**III-14**)

La méthode la plus efficace, tant en terme de durée de réaction que de rendement en téther cétaï silylé, est donc la méthode C. Selon ces mêmes conditions optimisées, la réaction a pu être réalisée à plus grande échelle et également avec l'alcool homoallylique (**III-13**).

La réaction de métathèse cyclisante a été ensuite mise en œuvre en présence de catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (2,5 mol%) au reflux du dichlorométhane. Les produits cyclisés (**III-16**) et (**III-17**) ont été obtenus avec des rendements de 75% et 67% respectivement. Cependant, la géométrie de la double liaison formée n'a pu être déterminée, du fait du trop grand nombre de diastéréoisomères présents (3 centres stéréogènes non contrôlés).

Le groupement téther est ensuite éliminé par action de l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le THF. Contrairement aux résultats du groupe d'Eustache,¹⁴⁶ où le diol correspondant était obtenu assez rapidement, cette réaction de déprotection, conduisant au diol (**III-18**), a nécessité deux jours d'agitation à température ambiante et l'emploi d'un large excès de TFA (10 eq.). Le composé (**III-17**) a été quant à lui déprotégé par l'emploi d'ions fluorures pour donner le diol (**III-19**) souhaité avec un très bon rendement (Schéma III-3). Les rendements globaux pour l'obtention des deux diols sont au final similaires. A ce niveau, la détermination de la géométrie de la double liaison n'a pas non plus pu être effectuée.

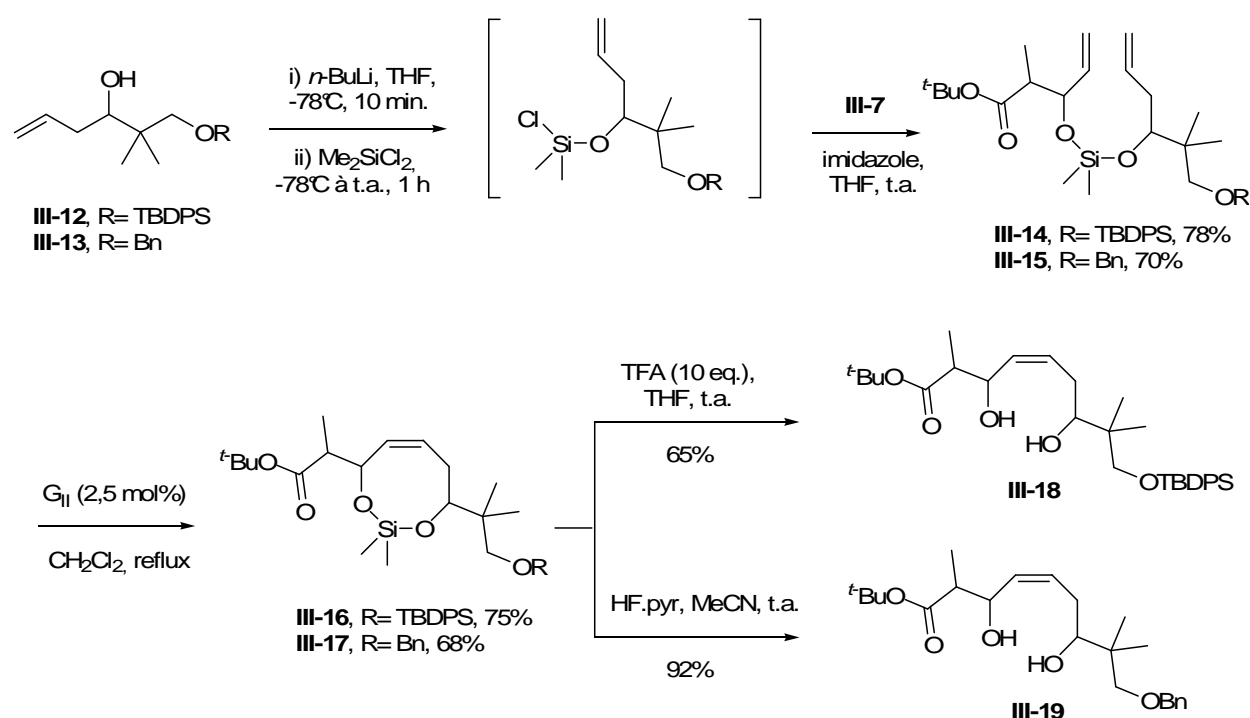


Schéma III-3 : Formation du téther et RCM

III-2.3 Tentative d'oxydation allylique sélective

Il a ensuite été tenté d'oxyder sélectivement l'alcool en position allylique. Parmi la pléthore de méthodes existantes, la plus couramment employée a dans un premier temps été choisie : l'utilisation du dioxyde de manganèse.¹⁶² Cependant, malgré différentes conditions expérimentales testées, le produit désiré n'a jamais été obtenu. Ensuite l'utilisation du complexe CrO₃.DMAP a été essayée,¹⁶³ mais n'a pas donné de meilleurs résultats. D'autres oxydants à base de chrome sélectifs des alcools allyliques existent, tel que le chlorochromate de 1-(benzoylamino)-3-méthylimidazolium,¹⁶⁴ cependant leurs préparations requièrent plusieurs étapes de synthèse, et suite au résultat négatif du complexe précédent, les efforts ont été dirigés préférentiellement vers d'autres méthodes d'oxydation.

Au sein du laboratoire, une méthode efficace d'oxydation aérobie des alcools allyliques catalysée par le palladium a été développée.¹⁶⁵ Cette méthode a de plus montré une grande chimiosélectivité pour l'oxydation des alcools allyliques, aussi bien en version intermoléculaire qu'en version intramoléculaire (Schéma III-4).

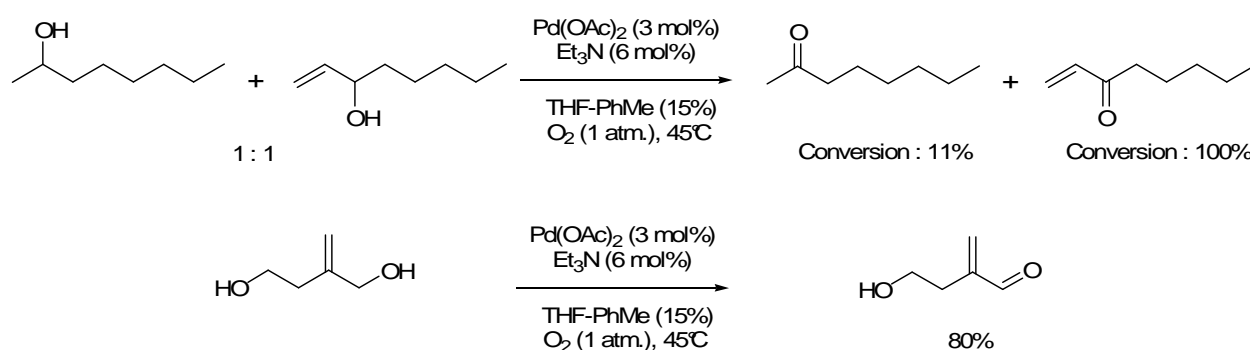


Schéma III-4 : Oxydation aérobie pallado-catalysée

Cependant, lorsque cette méthode a été appliquée aux diols (III-18) et (III-19), seuls les produits de départ ont été récupérés après traitement du milieu réactionnel. D'autres oxydants plus classiques, tels que l'IBX ou encore le réactif de Dess-Martin ont été testés, mais ceux-ci ont conduit à des mélanges complexes de composés non exploitables.

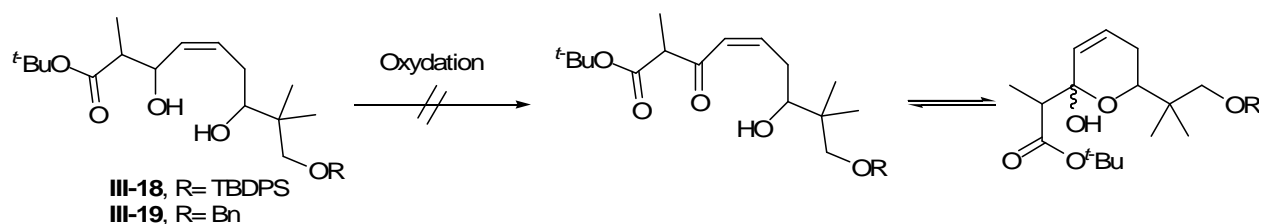
Les différentes conditions expérimentales testées pour l'oxydation des diols (III-18) et (III-19) sont récapitulées dans le Tableau III-2.

¹⁶² S. Ball, T. W. Goodwin, R. A. Morton *Biochem. J.* **1948**, *42*, 516.

¹⁶³ F. A. Luzzio, F. S. Guziec Jr. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1789.

¹⁶⁴ Y. Martinez, M. A. de las Heras, J. J. Vaquero, J. L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8513.

¹⁶⁵ F. Batt, E. Bourcet, Y. Kassab, F. Fache *Synlett* **2007**, 1869.



| Entrée | Oxydant | Solvant | Conversion ^a (%) |
|--------|---|--|-----------------------------|
| 1 | MnO ₂ (20 eq.) | CH ₂ Cl ₂ (reflux) | < 10 |
| 2 | MnO ₂ (20 eq.) | PhMe (reflux) | Dégradation |
| 3 | CrO ₃ .DMAP (20 eq.) | CH ₂ Cl ₂ (t.a.) | < 10 |
| 4 | O ₂ (1 atm.) / Pd(OAc) ₂ | THF-PhMe (15%) | < 10 |
| 5 | IBX. (2 eq.) | DMSO (t.a.) | Mélange complexe |
| 6 | D.M.P. (1,3 eq.) | CH ₂ Cl ₂ (t.a.) | Mélange complexe |

^a Estimée par analyse RMN ¹H du brut réactionnel après 20 h de réaction

Tableau III-2 : Oxydation des diols (**III-18**) et (**III-19**)

III-2.4 Tentative avec un synthon ne présentant pas de motif β-hydroxyester

Nous avons pensé que le motif β-hydroxyester pouvait être à l'origine de ces difficultés d'oxydation de l'alcool allylique. En effet, des difficultés pour oxyder ces composés avec notre méthode d'oxydation aérobie ont été rencontrées. De plus, Streiber avait montré, que le réactif de Jones permettait d'obtenir les β-cétoesters correspondants, mais avec des rendements modestes.^{160a} Cependant, l'utilisation de ce réactif n'est pas adapté ici, puisqu'il n'est pas sélectif des alcools allyliques.

Un autre synthon (**III-22**) a donc été synthétisé, afin de le coupler à l'alcool homoallylique *via* le processus TST-RCM. Ce composé est obtenu en trois étapes à partir du 2-méthylpropanediol commercial. La première étape consiste en la monoprotection du diol par le chlorure de pivaloyle, suivie de l'oxydation en aldéhyde (**III-21**) par le PCC de l'alcool (**III-20**) correspondant. Une réaction de Grignard avec le bromure de vinyle magnésium conduit ensuite à l'alcool allylique (**III-22**) souhaité. Il est à noter que cette réaction de Grignard doit être effectuée à basse température, pour limiter la formation d'un produit secondaire (**III-22'**) qui résulte de la migration du groupement pivaloyle. En effet, la réaction réalisée à température ambiante conduit à un mélange (en proportion 2 : 1, estimées par RMN ¹H) des deux composés inséparables (Schéma III-5).

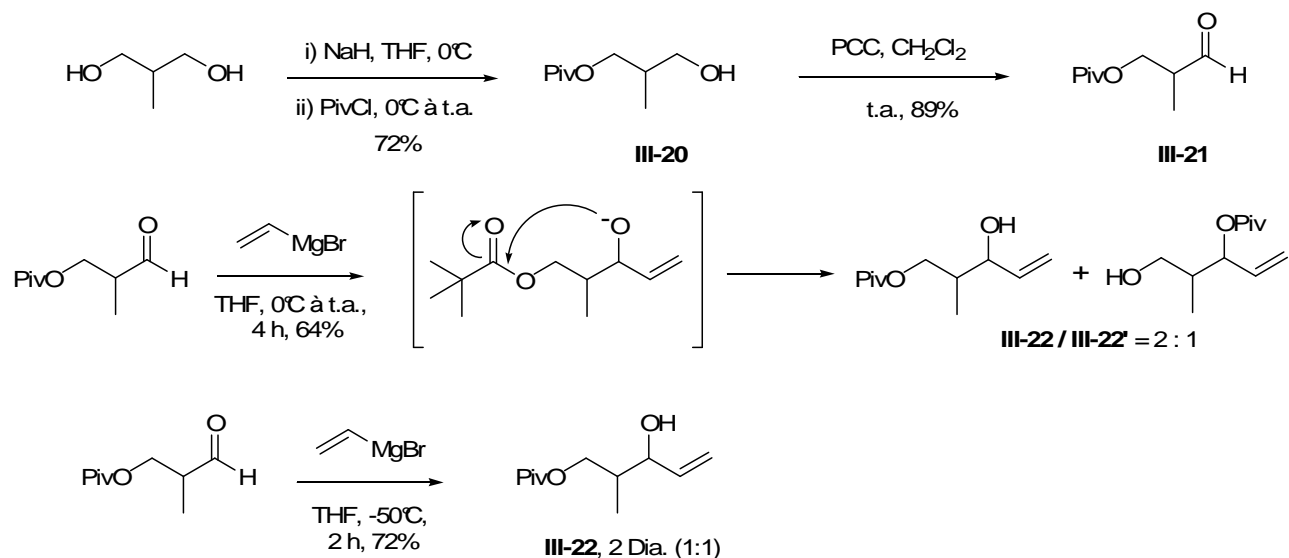


Schéma III-5 : Synthèse du synthon (III-22)

La formation du téther silylé, suivie de la réaction de métathèse cyclisante, et enfin la coupure du téther ont ensuite été réalisées comme précédemment pour conduire au diol (III-24) avec des rendements comparables. Malheureusement, les différentes tentatives d'oxydation sélective de la position allylique de ce composé n'ont pas permis d'obtenir l'énone correspondante (Schéma III-6).

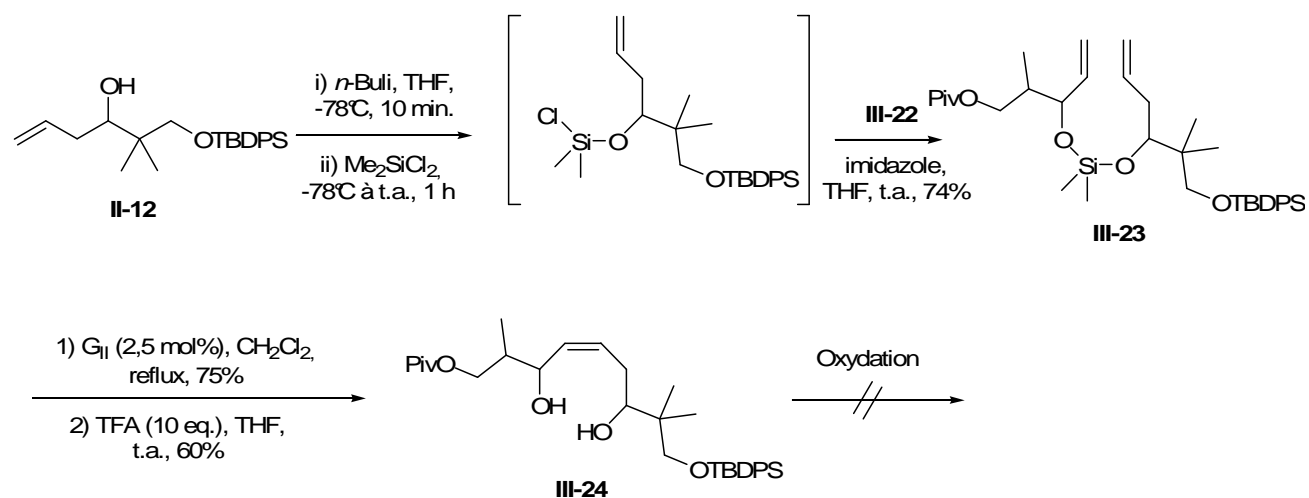


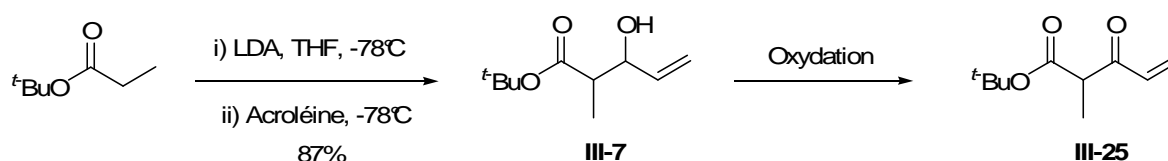
Schéma III-6

Suite à ces résultats décevants, une alternative possible aurait consisté en la déprotection de l'alcool primaire pour former un 1,3-diol. Celui-ci aurait alors pu être vraisemblablement converti en dioxolane, permettant l'oxydation de l'alcool allylique. Cependant, cette approche aurait considérablement alourdi la voie de synthèse du fragment C1-C9 des aurisides. La stratégie a donc été modifiée, en réalisant une réaction de métathèse croisée entre les synthons de type (III-5) et (III-6) (Schéma III-1).

III-3 Seconde stratégie : Réaction de métathèse croisée**III-3.1 Métathèse croisée entre les synthons précédemment synthétisés**

L'oxydation sélective de l'alcool en position allylique étant problématique, le composé (III-5) sera oxydé préalablement au couplage avec le composé (III-12) par métathèse croisée.¹⁶⁶

Comme précédemment montré, l'oxydation de tel composé n'est pas évidente et plusieurs méthodes d'oxydation ont été testées pour optimiser cette réaction (Tableau III-3).



| Entrée | Oxydant | Solvant | Conversion ^a (%) ^b |
|--------|---|--|--|
| 1 | MnO ₂ (20 eq.) | CH ₂ Cl ₂ (reflux) | < 10 |
| 2 | MnO ₂ (20 eq.) | PhMe (reflux) | Dégradation |
| 3 | CrO ₃ .DMAP (20 eq.) | CH ₂ Cl ₂ (t.a.) | < 10 |
| 4 | O ₂ (1 atm.) / Pd(OAc) ₂ | THF-PhMe (15%) | < 10 |
| 5 | D.M.P. (1,3 eq.) | CH ₂ Cl ₂ (t.a.) | 100 (92) |

^a Estimée par analyse RMN ¹H du brut réactionnel après 20 h de réaction ;

^b Rendement isolé

Tableau III-3 : Oxydation du composé (III-25)

Malgré un coût non négligeable, l'utilisation du réactif de Dess-Martin pour l'obtention du β-cétoester (III-25) a été retenue.

Ce composé est ensuite couplé à l'alcool homoallylique (III-12) par réaction de métathèse croisée avec le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération. Contrairement au modèle proposé par Grubbs,¹⁵⁵ qui préconise l'emploi d'un excès de l'oléfine la moins réactive (de type II) par rapport à celle qui se dimérise facilement (type I), l'utilisation d'un excès du composé (III-12) a été préférée, étant donné le coût de cette oléfine (III-25). Cette alternative s'est au final avérée judicieuse puisque le produit de couplage croisé (III-26) est obtenu avec un bon rendement, et avec une géométrie (*E*) exclusive.

¹⁶⁶ Pour des revues récentes sur la réaction de métathèse croisée, voir : a) R. H. Grubbs *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117 ; b) J. Connon, S. Blechert *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900.

De plus, le dimère (**III-27**) peut être isolé et surtout réutilisé dans la même réaction de métathèse croisée (Schéma III-7).

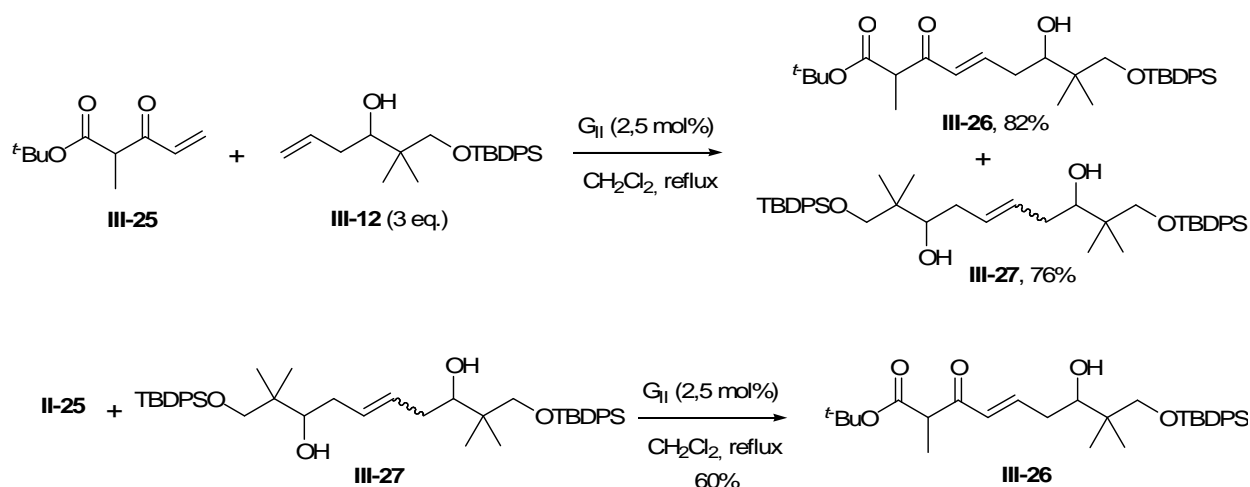


Schéma III-7 : Réaction de métathèse croisée

L'obtention d'un analogue *nor*-hydroxyle du fragment C1-C9 des aurisides a alors été étudié. Pour cela, la double liaison créée précédemment par métathèse croisée a été hydrogénée sous une atmosphère de dihydrogène en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon. Le produit correspondant n'est pas isolé, et après une simple filtration sur célite et évaporation du solvant, le brut réactionnel est traité par une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique (TsOH) dans le méthanol, pour conduire avec un très bon rendement au cétal cyclique à six chaînons (**III-28**) sous la forme de deux diastéréoisomères (ratio 1 : 1) non séparables (Schéma III-8).

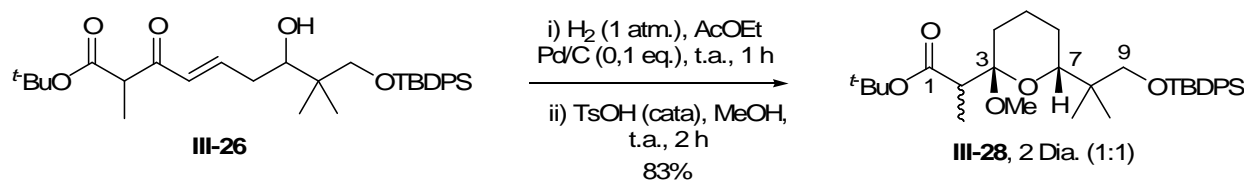


Schéma III-8 : Obtention d'un analogue *nor*-méthyle du fragment C1-C9 des aurisides

L'obtention de ces deux diastéréoisomères en proportion égale, laisse suggérer qu'une relation *syn* existe entre le groupement méthoxy et l'hydrogène porté par le carbone C7 (Schéma III-8). En effet, des expériences *nOe* et *NOESY* effectuées sur des composés macrocycliques possédant un cétal cyclique similaire ont montré qu'une telle sélectivité était observée lors de la formation du cycle pyranique. Ces expériences seront détaillées ultérieurement dans ce manuscrit. De plus, la position anomérique de ce groupement méthoxy suggère qu'il adopte une position axiale sur le cétal cyclique à six chaînons de conformation chaise. Les conditions acides employées impliquent en effet la formation d'un ion oxonium cyclique, pour lequel, d'une part le groupement volumineux substituant le carbone C7 se positionnerait préférentiellement en position pseudo-équatoriale pour minimiser les contraintes stériques, et d'autre part cet oxonium serait attaqué par une

molécule de méthanol (espèce nucléophile) sur sa face α (axial) dû à l'effet anomérique :¹⁶⁷ interaction favorable des doublets p de l'atome d'oxygène du cycle avec l'orbitale σ non liante vacante de la liaison –OMe axiale ; répulsion électronique entre doublets libres de l'atome d'oxygène du cycle et le groupement –OMe lorsque celui-ci est en position axiale ; moment dipolaire plus faible lorsque –OMe est en position axiale. (Schéma III-9).

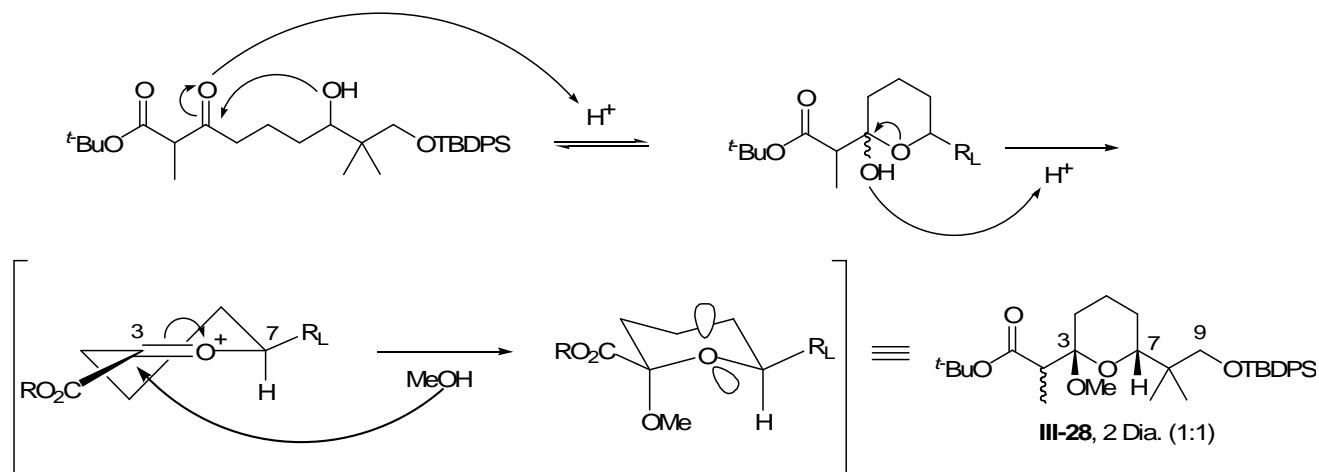


Schéma III-9 : Cyclisation *via* un ion oxonium

La détermination des constantes de couplage pour l'atome d'hydrogène présent sur l'atome de carbone C7 aurait pu confirmer la position axiale de ce proton. Cependant, le signal relatif à ce proton est confondu avec ceux des protons portés par le carbone C9, ce qui n'a pas permis de vérifier cette hypothèse.

Cette stratégie d'obtention du cétal cyclique à six chaînons (**III-28**), analogue du fragment C1-C9 des aurisides, est donc rapide et efficace. Par conséquent, il a été jugé intéressant d'étendre cette méthodologie à la synthèse d'autres analogues, et ainsi d'en déterminer les limites.

III-3.2 Synthèse d'analogues par le processus métathèse croisée-hydrogénation-cyclisation acido catalysée

Afin d'obtenir rapidement et efficacement plusieurs analogues, il a été décidé de conserver le β -cétoester (**III-28**) comme partenaire de métathèse croisée et de le coupler à différents alcools homoallyliques (Schéma III-10).

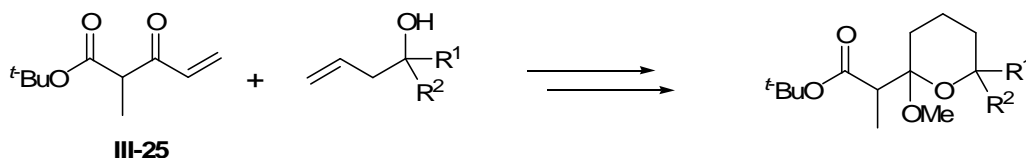
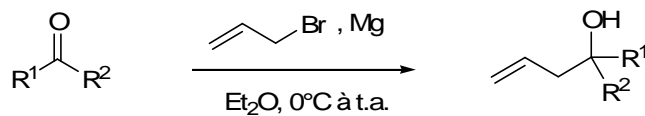


Schéma III-10 : Stratégie d'obtention des analogues

¹⁶⁷ Pour une revue, voir : G. Cuevas, E. Juaristi *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019.

III-3.2.a) Obtention des alcools homoallyliques :

Les alcools homoallyliques sont préparés par réaction de Grignard avec les aldéhydes ou les cétones correspondants (Tableau III-4).



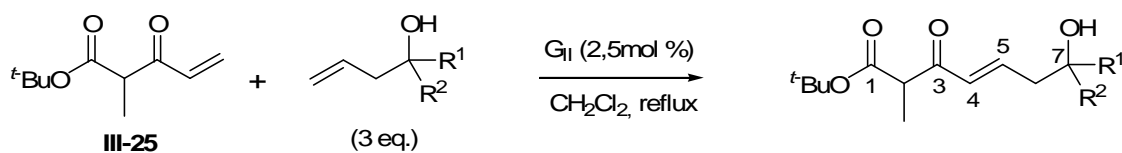
| Aldéhydes/ Cétones | Produit | N° | Rdt |
|--------------------|---------|--------|-----|
| | | III-29 | 94% |
| | | III-30 | 92% |
| | | III-31 | 96% |
| | | III-32 | 98% |
| | | III-33 | 69% |
| | | III-34 | 96% |
| | | III-35 | 92% |

Tableau III-4 : Formation des alcools homoallyliques

III-3.2.b) Réaction de métathèse croisée :

Ces alcools homoallyliques sont ensuite couplés au β -cétoester (III-28) par métathèse croisée, selon les mêmes conditions opératoires que celles décrites précédemment. La formation exclusive de l'isomère (*E*) est observée pour chacun des exemples (une constante de couplage de l'ordre de $J_{4,5} = 15.5$ Hz, a été déterminée pour chaque composé) et les

rendements en produit de couplage croisé sont sensiblement identiques. Il est intéressant de noter que dans le cas où l'alcool allylique est secondaire, un seul diastéréoisomère est détecté sur les spectres RMN ^1H des différents composés, malgré la présence de deux centres stéréogènes non contrôlés. Certains signaux en RMN ^{13}C sont cependant « dédoublés » (Tableau III-5).



| Alcools | Produit | N° | Rdt |
|---------------|---------|---------------|-----|
| | | III-36 | 61% |
| III-29 | | III-37 | 82% |
| III-30 | | III-38 | 81% |
| III-31 | | III-39 | 78% |
| III-32 | | III-40 | 80% |
| III-33 | | III-41 | 72% |
| III-34 | | III-42 | 75% |
| III-35 | | III-43 | 78% |

Tableau III-5 : Formation des produits de métathèse croisée

III-3.2.c) Obtention des cétales cycliques à six chaînons :

Les réactions séquentielles d'hydrogénation-cyclisation, ont ensuite été réalisées selon les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées pour l'obtention de l'analogue *nor*-hydroxyle du fragment C1-C9 des aurisides. Suivant la classe de l'alcool homoallylique présent sur les adduits de métathèse, différents résultats sont observés pour ces réactions séquentielles.

Le composé (III-36), pour lequel la fonction alcool homoallylique est primaire, conduit au cétal cyclique correspondant sous la forme de deux diastéréoisomères séparables en proportion égale, avec un très bon rendement (Schéma III-11).

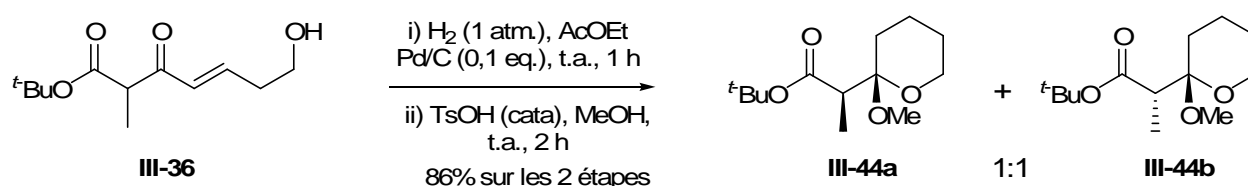
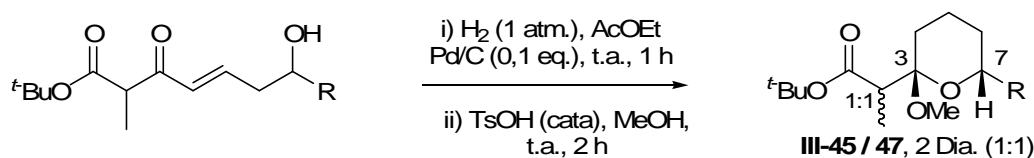


Schéma III-11

Dans le cas où les composés présentent une fonction alcool secondaire, les produits sont également obtenus sous la forme de deux diastéréoisomères en proportions égales (estimées par analyse RMN ^1H), qui ne sont pas séparables sur colonne de silice. La structure de ces pyranes cycliques est déduite des hypothèses avancées et expliquées lors de l'obtention de l'analogue *nor*-hydroxy (III-28) du fragment C1-C9 des aurisides.



| Entrée | R = | Produits | Rdt |
|--------|--------------------------------|---------------|-----|
| 1 | C ₇ H ₁₅ | III-45 | 61% |
| 2 | <i>i</i> -Pr | III-46 | 82% |
| 3 | c-Hex | III-47 | 78% |

Tableau III-6 : Hydrogénation/cyclisation des alcools secondaires

Pour les deux composés où R = *i*-Pr et R = c-Hex, la détermination des constantes de couplage pour l'atome d'hydrogène présent sur le carbone C7 a pu être réalisée. Dans les deux cas, une constante caractéristique ($J_{7ax,6ax} = 11,5$ Hz pour chaque diastéréoisomère) d'une position axiale a été mesurée. Ce résultat confirme donc les hypothèses avancées expliquées lors de l'obtention de l'analogue *nor*-hydroxy (III-28) du fragment C1-C9 des aurisides.

Contrairement aux composés précédents, lorsque R = Ph, un produit secondaire (**III-49**) est formé dès l'étape d'hydrogénation. Celui-ci résulte de l'hydrogénolyse de l'alcool benzylique. Ce composé est isolé du produit cyclisé (**III-48**) (obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères en proportion (60/40) non séparables) lors de la purification finale sur colonne de silice (Schéma III-12).

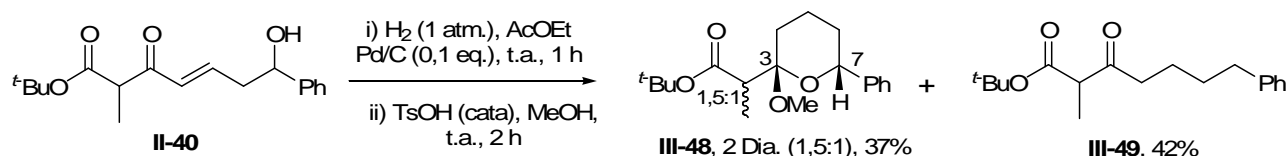


Schéma III-12

Là encore, une constante caractéristique ($J_{7_{ax},6_{ax}} = 11,7$ Hz pour le diastéréoisomère majoritaire et $J_{7_{ax},6_{ax}} = 11,5$ Hz pour le minoritaire) d'une position axiale pour l'atome d'hydrogène présent sur le carbone C7 a pu être déterminée.

Les résultats observés pour les composés qui présentent un alcool tertiaire sont plus décevants, puisque les produits cyclisés attendus ne sont pas obtenus ou alors dans de très faibles quantités (Schéma III-13).

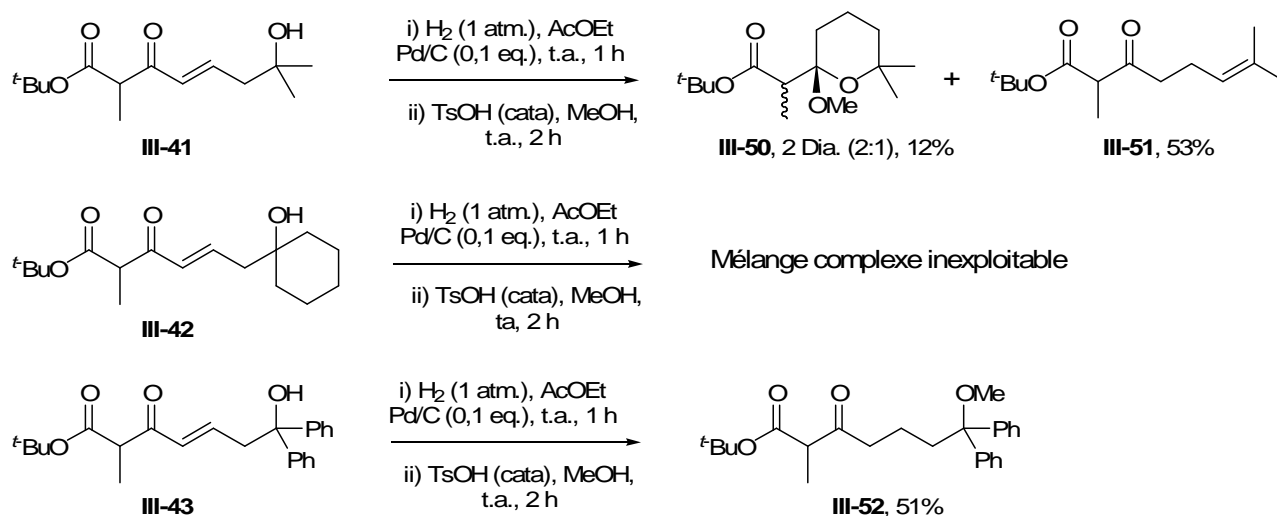


Schéma III-13 : Hydrogénation/cyclisation des alcools tertiaires

Lorsque la réaction séquentielle est effectuée sur le composé (**III-41**) le produit attendu est isolé avec un faible rendement de 12% tandis que le produit majoritaire (**III-51**), résulte de la déshydratation du composé intermédiaire hydrogéné. Une telle déshydratation a été observée dès l'étape d'hydrogénation dans le cas du composé (**III-40**) portant l'alcool benzylique, mais ici, il semble qu'un milieu acide protique soit nécessaire pour induire l'élimination de l'alcool tertiaire. Un phénomène similaire intervient dans le cas du composé (**III-42**), cependant aucun produit n'a pu être isolé du mélange, dont l'interprétation par analyse du spectre proton est trop complexe pour déterminer les proportions de chaque composé présent. Enfin, pour le composé (**III-43**), la formation de l'éther de méthyle (**III-52**) est observée. La forte stabilisation par les deux groupements phényle du carbocation formé

permet en effet d'expliquer l'addition nucléophile d'une molécule de méthanol conduisant à ce composé.

Suite à ces résultats, nous pouvons conclure que la formation de cétales cycliques à six chaînons par le processus séquentiel en trois étapes décrit (métathèse croisée, hydrogénation, cyclisation) est efficace dans le cas de composés possédant un alcool homoallylique primaire ou secondaire. Une limite apparaît dès que l'alcool homoallylique est sensible à des conditions acides (comme c'est le cas pour les alcools tertiaires), puisque celui-ci est alors éliminé par catalyse acide lors de la dernière étape du processus, voire dès l'étape d'hydrogénation.

III-3.3 Formation du macrocycle

Afin de valider l'approche rétrosynthétique qui prévoyait la formation du macrocycle des aurisides par une réaction de métathèse cyclisante, la formation de précurseurs diéniques de cette réaction a été envisagée (Schéma III-14).

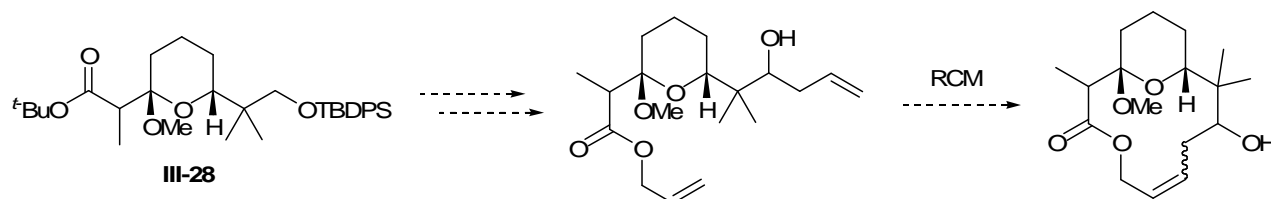


Schéma III-14 : Stratégie d'obtention de la structure macrocyclique

Pour cela différentes réactions ont été réalisées à partir du composé racémique (**III-28**) *nor*-hydroxyle du fragment C1-C9 des aurisides.

III-3.3.a) Hydrolyse de l'ester de *tert*-butyle et déprotection de l'éther silylé :

Puisque les esters de *tert*-butyle sont connus pour être stables dans la plupart des conditions basiques douces,⁵⁶ nous avons tenté d'hydrolyser classiquement la fonction ester du composé (**III-28**) en milieu acide par emploi de l'acide trifluoacétique dans le dichlorométhane.¹⁶⁸ Lorsque la réaction a été effectuée à 0°C, aucune conversion de l'ester de départ en acide n'a été observée, tandis que la même réaction réalisée à température ambiante entraîne une décomposition du composé (**III-28**), sans doute due à l'instabilité du motif cétales en condition acide. Une saponification de cet ester par de la soude au reflux du THF a donc été essayée, mais comme attendu seul le produit de départ a été récupéré.

¹⁶⁸ B. Eistert, F. Arndt, L. Loewe, A. Ayca *Ber.* **1951**, *84*, 156.

Pour la déprotection de l'éther silylé, l'utilisation du TBAF a dans un premier temps été testée. Cependant, et ce malgré l'emploi d'un large excès de réactif (jusqu'à 10 eq.), l'alcool primaire correspondant n'a pas été obtenu. En revanche, l'emploi du complexe HF.pyridine dans l'acétonitrile a conduit rapidement à la disparition de l'éther silylé, cependant le produit formé par la réaction n'est pas l'alcool attendu, mais le composé bicyclique (**III-53**).

Il a été jugé intéressant de poursuivre avec ce substrat afin de valider l'approche de formation de macrocycle par RCM. L'ester a donc été réduit par le LiAlH_4 dans l'éther, puis l'alcool primaire (**III-54**) correspondant converti en éther (**III-55**) (Schéma III-15). L'ouverture du composé bicyclique en milieu acide dans le méthanol, n'a cependant pas menée au substrat désiré, mais à un mélange complexe de produits qui n'ont pu être caractérisés.

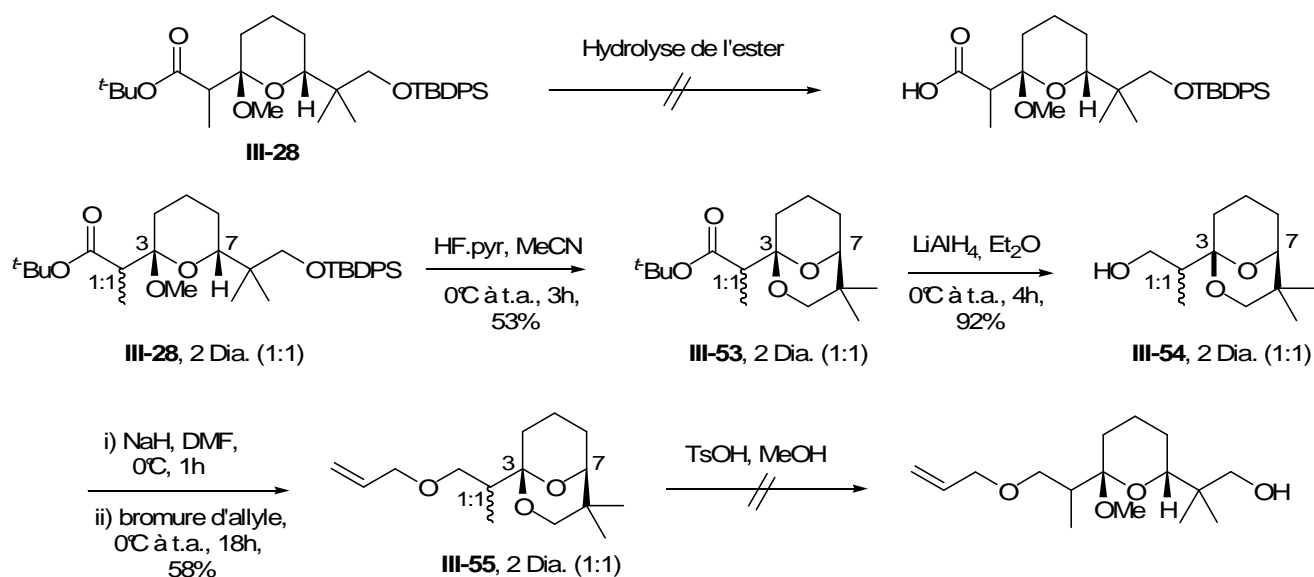


Schéma III-15

Il est intéressant de noter que les composés bicycliques (**III-53**), (**III-54**) et (**III-55**) sont également obtenus sous la forme de deux diastéréoisomères non séparables en proportion égale. La configuration relative entre les substituants des carbones C3 et C7 a été attribuée comme indiquée dans le Schéma III-15, car la formation du composé (**III-53**) implique le passage par un ion oxonium cyclique, du fait des conditions acides du milieu réactionnel. En effet, celui-ci est attaqué de façon intramoléculaire par la fonction alcool (libérée par la coupure de l'éther silylé) qui joue ici le rôle de nucléophile. Une constante de couplage caractéristique ($J_{7\text{eq},6\text{eq}} = J_{7\text{eq},6\text{ax}} = 4,1 \text{ Hz}$) d'une position équatoriale pour le proton H7 a été déterminée pour le composé (**III-55**), ce qui confirme donc cette hypothèse. Dans le cas du composé (**III-53**), le signal relatif à ce proton n'est pas assez bien résolu pour pouvoir déterminer avec certitude une constante de couplage (mais l'allure « resserrée » du signal implique de faibles constantes de couplage caractéristiques d'une position équatoriale), tandis que pour le composé (**III-54**) le signal est confondu avec celui des atomes d'hydrogène présents sur le carbone portant l'alcool primaire.

L'utilisation de l'ester de *tert*-butyle était intéressante du fait de sa stabilité (difficilement trans-estérifiable) et de la simplicité des signaux en RMN, lors de des investigations concernant l'obtention de cétal cyclique à six chaînons. Cependant suite aux résultats obtenus, il est apparu évident qu'un changement de groupement protecteur était nécessaire pour poursuivre la synthèse escomptée : celle d'un macrocycle analogue *nor*-hydroxy des aurisides.

III-3.3.b) Synthèse des nouveaux synthons :

A la place de l'ester de *tert*-butyle, il a été choisi d'utiliser un ester de méthyle, plus facilement hydrolysable, et le chloro-*tert*-butyl-diméthylsilyle (TBDMSCI ou TBSCI) comme groupement protecteur de la fonction alcool porté par l'atome carbone C9 (selon la numérotation « aurisides »).

La réaction d'aldolisation entre l'énolate de lithium du propionate de méthyle et l'acroléine, conduit à l'aldol (**III-56**) avec un rendement inférieur à celui obtenu précédemment avec le propionate de *tert*-butyle, du fait de la stabilité moins grande de l'énolate de lithium primaire.¹⁶⁹ De façon surprenante, le β -cétoester (**III-57**) provenant de l'oxydation de cet aldol avec le réactif de Dess-Martin est obtenu avec un très faible rendement. La volatilité de ce composé pourrait être une raison à la faible quantité de produit recueilli (Schéma III-16).

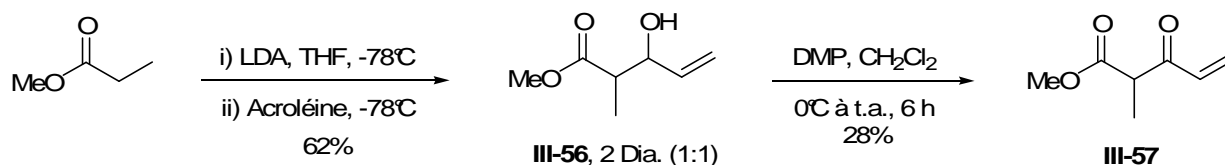


Schéma III-16

Pour palier ce problème de rendement, il a été décidé d'utiliser l'aldol (**III-56**) dans la réaction de métathèse croisée. Il a donc été nécessaire, pour éviter tout problème ultérieur d'oxydation sélective de l'alcool allylique, de protéger dans un premier temps l'alcool homoallylique du synthon partenaire pour la métathèse croisée.

L'alcool homoallylique (**III-60**) est obtenu en trois étapes à partir du diol commercial. L'allylation de l'aldéhyde (**III-59**) n'est non pas effectuée avec un réactif de Grignard, mais un organozincique en milieu aqueux.¹⁷⁰ Cette méthode est en effet beaucoup plus simple à mettre en oeuvre, que la préparation de l'organomagnésien, et donne des rendements comparables. La déprotection par le TBAF de l'éther silylé conduit alors au 1,3-diol (**III-61**), qui est ensuite protégé sous forme de dioxolane (**III-62**) avec le 2,2-diméthoxypropane en présence catalytique de CSA (Schéma III-17).

¹⁶⁹ R. Amstutz, T. Laube, W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, D. Seebach *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5403.

¹⁷⁰ a) C. Pétrier, J.-L. Luche *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910 ; b) D. Stivanello, G. Tagliavini, D. Marton *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2731.

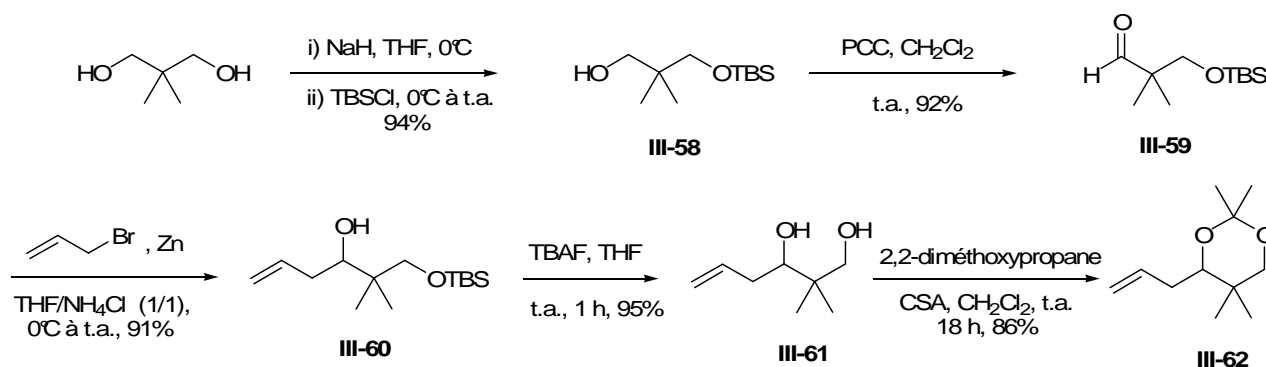


Schéma III-17 : Synthèse du composé III-62

III-3.3.c) Métathèse croisée et fonctionnalisation du cétal cyclique :

L'alcool allylique (III-56) étant obtenu en seulement une étape, il a été choisi cette-fois-ci de l'utiliser en excès pour la réaction de métathèse croisée avec le composé (III-62). Le produit de couplage (III-63) est isolé avec un rendement de 80%, sous la forme de quatre diastéréoisomères en quantité égale.

La détermination de la sélectivité de la réaction de métathèse croisée n'a pu être évaluée sur ce composé à cause du trop grand nombre de diastéréoisomères. L'oxydation de l'alcool allylique conduit alors au composé (III-64), pour lequel seule la configuration (*E*) de la double liaison est visible sur le spectre RMN du produit (la forme énol du composé (III-64) est également détectée en proportion 1:5). Ainsi, une haute sélectivité en faveur du produit thermodynamique (de configuration (*E*)) a été obtenue lors de la réaction de métathèse croisée. L'hydrogénation est ensuite effectuée sous une atmosphère de dihydrogène en présence d'oxyde de platine catalytique, tandis que des résultats non reproductibles sont recueillis avec le palladium supporté sur charbon (Schéma III-18).

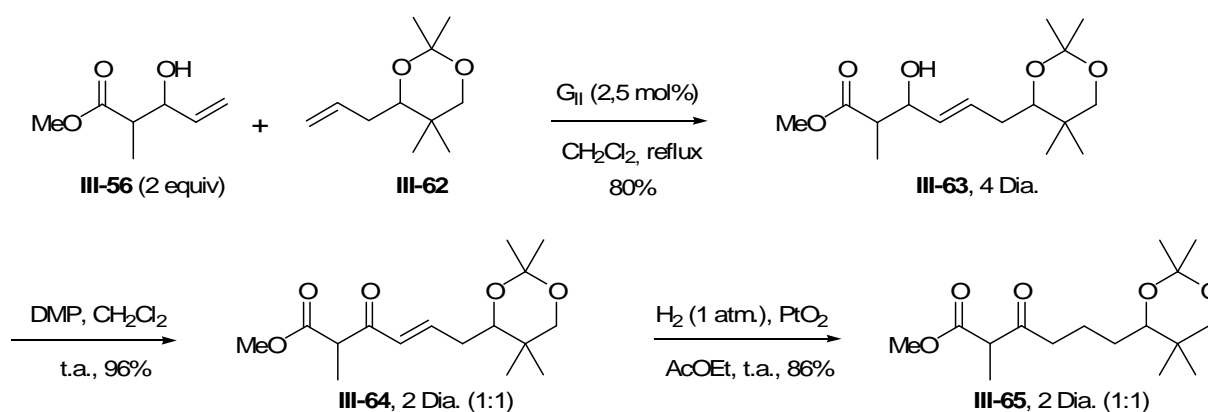
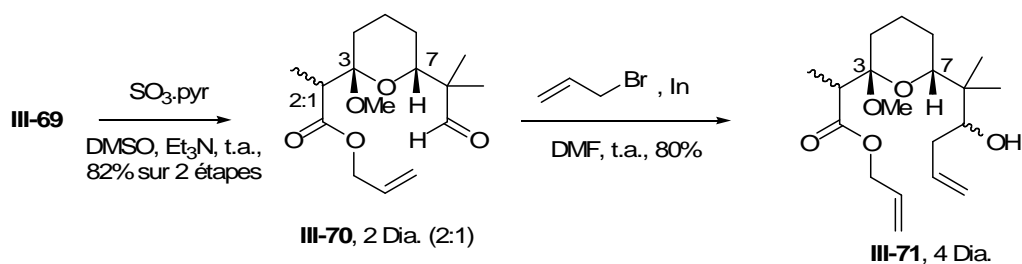
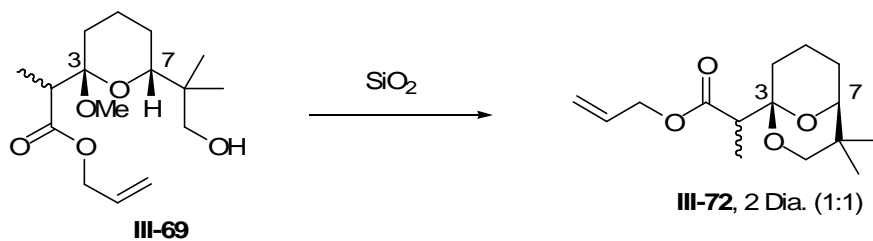


Schéma III-18 : Couplage des nouveaux synthons



Sch\u00e9ma III-19 : Synth\u00e8se du pr\u00e9curseur de la RCM

Il est int\u00e9ressant de noter que le c\u00e9tal cyclique (III-69) n'est pas stable et est converti en compos\u00e9 bicyclique (III-72) si l'oxydation n'est pas effectu\u00e9e rapidement apr\u00e8s son obtention. Il a de plus \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 que ce ph\u00e9nom\u00e8ne est accentu\u00e9 si le compos\u00e9 est purifi\u00e9 sur colonne de silice (Sch\u00e9ma III-20). La relation *cis* a \u00e9t\u00e9 attribu\u00e9e pour les raisons expliqu\u00e9es pr\u00e9c\u00e9demment lors de l'obtention des compos\u00e9s bicycliques (III-53), (III-54) et (III-55). L\u00e0 encore des constantes de couplage caract\u00e9ristiques ($J_{7\text{eq},6\text{eq}} = 2,9$ Hz et $J_{7\text{eq},6\text{ax}} = 3,3$ Hz) d'une position \u00e9quatoriale pour le proton H7 ont pu \u00eatre mesur\u00e9es.



Sch\u00e9ma III-20 : Formation du compos\u00e9 bicyclique III-72

Alternativement, le m\u00eame compos\u00e9 di\u00e9nique (III-71) a \u00e9t\u00e9 obtenu selon une s\u00e9quence o\u00f9 l'ordre des r\u00e9actions a \u00e9t\u00e9 modifi\u00e9, car l'\u00e9tape de saponification du β -c\u00e9toester (III-66) puis d'est\u00e9rification de l'acide correspondant s'accompagnaient de rendements modestes.

Ainsi, le groupement dioxolane du compos\u00e9 (III-66) a \u00e9t\u00e9 d\u00e9prot\u00e9g\u00e9 comme pr\u00e9c\u00e9demment avec formation du c\u00e9tal cyclique (III-73), qui a \u00e9t\u00e9 directement oxyd\u00e9 en ald\u00e9hyde (III-74). Cet ald\u00e9hyde a \u00e9t\u00e9 obtenu sous la forme d'un m\u00e9lange de deux diast\u00e9roisom\u00e8res non s\u00e9parables en proportion 2:1. Comme pour le compos\u00e9 (III-70), une \u00e9pim\u00e9risation au niveau du carbone C2 s'est donc produite lors de l'\u00e9tape d'oxydation. Celui-ci a alors subit une allylation pour conduire au compos\u00e9 (III-75) (m\u00e9lange de diast\u00e9roisom\u00e8res dont les proportions n'ont pu \u00eatre d\u00e9termin\u00e9es), qui a pu \u00eatre purifi\u00e9 sur colonne de silice sans formation de compos\u00e9 bicyclique. L'ester de m\u00e9thyle a \u00e9t\u00e9 ensuite saponifi\u00e9, et l'est\u00e9rification par activation \u00e0 la DCC a conduit au di\u00e8ne (III-71). Malheureusement, le rendement obtenu pour ces deux derni\u00e8res \u00e9tapes est sensiblement identique \u00e0 celui mesur\u00e9 auparavant (Sch\u00e9ma III-21).

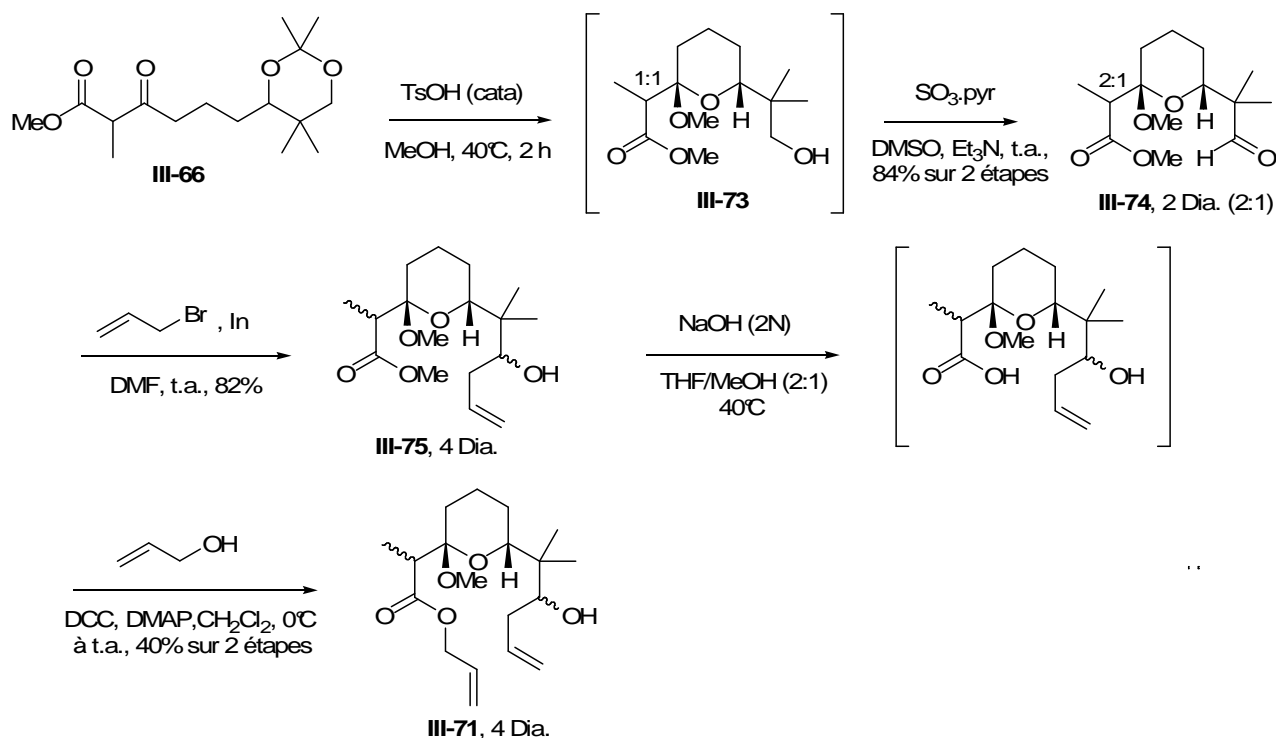


Schéma III-21 : Synthèse alternative du précurseur (III-71)

III-3.3.d) Formation d'un analogue macrocyclique de la partie aglycone des aurisides :

Ayant obtenu le précurseur doublement insaturé (III-71), nous avons ensuite tenté de réaliser la réaction-clé de notre stratégie de synthèse : la formation du macrocycle par réaction de métathèse cyclisante. Celle-ci a été mise en oeuvre sous grande dilution (0,005 M) au reflux du CH₂Cl₂ en présence de catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération. Une quantité de 2,5 mol% de celui-ci s'est avérée insuffisante puisqu'après huit heures de reflux, seul le produit de départ était visible par CCM. Deux ajouts supplémentaires de la même quantité de catalyseur ont été nécessaires pour constater l'entière conversion du diène. Plusieurs produits très polaires ont été formés au cours de la réaction mais aucun ne correspondait au macrocycle attendu. Cette haute polarité laisse à penser qu'une dimérisation du produit de départ a pu se produire. Cependant, l'interprétation des spectres RMN est complexe à cause du grand nombre de diastéréoisomères possibles (quatre centres stéréogènes, isomères (E)/(Z)) et probablement aussi en raison de la présence d'impuretés. Par conséquent la caractérisation de ces produits n'a pas été possible.

Afin de simplifier l'interprétation des spectres RMN, l'alcool homoallylique du diène (III-71) a été oxydé avec le réactif de Dess-Martin, sans reconjuguaison de la double liaison, pour conduire au composé (III-76). La réaction de métathèse a ensuite été effectuée dans les mêmes conditions de dilution que les essais précédents, et un ajout supplémentaire aux 5 mol% initiaux de catalyseur a été requis pour observer une conversion partielle du diène de départ. Cependant là encore le macrocycle attendu n'a pas été obtenu et les produits isolés n'ont pu être pleinement caractérisés (Schéma III-22).

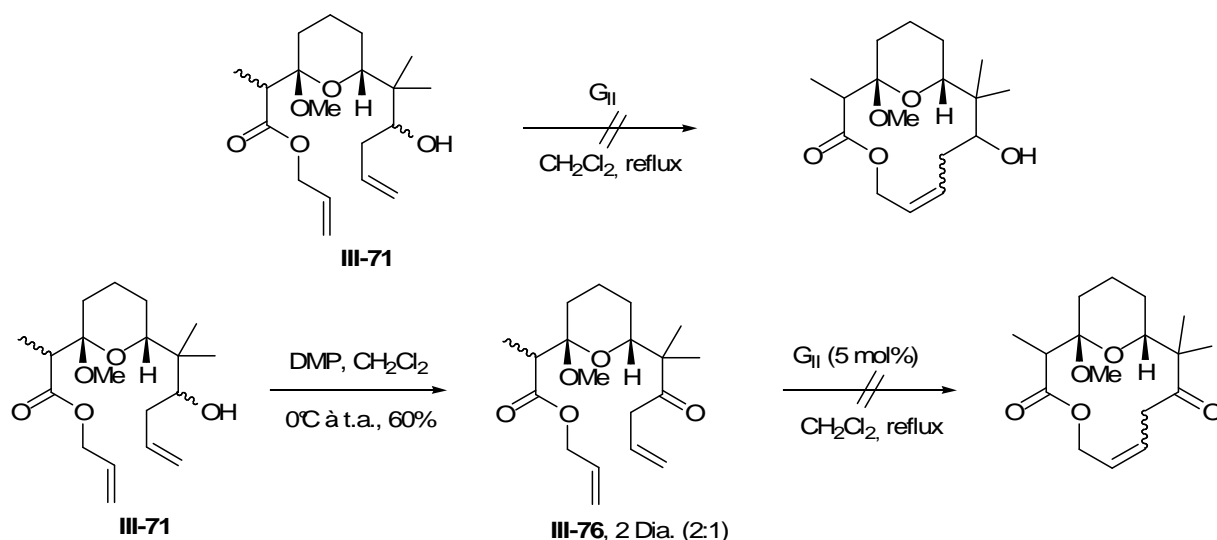


Schéma III-22 : Tentatives de RCM

Ainsi, la stratégie initiale de formation du macrocycle par création de la liaison C10-C11 *via* une réaction de métathèse cyclisante n'a pas donné les résultats escomptés. Le fragment *nor*-hydroxyle (**III-74**) étant obtenu rapidement, nous avons tout de même voulu atteindre un macrocycle analogue de la partie aglycone des aurisides. Nous nous sommes donc tournés vers une voie de synthèse moins originale, où le macrocycle pourrait résulter d'une réaction de macrolactonisation selon Yamaguchi.

Pour cela, l'iodure vinylique (**III-78**) a été préparé en deux étapes à partir du 3-butynol commercial ; une étape de carboalumination-iodation de Negishi²⁸ a permis de convertir l'alcyne terminal en iodure vinylique de configuration (*E*), puis l'alcool a été protégé quantitativement sous forme d'éther silylé (Schéma III-23).

Un échange halogène-métal a ensuite été effectué par utilisation du *t*-BuLi, dans l'éther à -95°C, pour permettre l'alkylation de l'aldéhyde (**III-74**). L'adduit (**III-79**) est obtenu avec un rendement correct de 72%, sous la forme d'un mélange de plusieurs diastéréoisomères inséparables. L'éther silylé est ensuite coupé par traitement au TBAF pour conduire au diol (**III-80**). Alors que le spectre RMN du produit silylé montrait la présence de plusieurs diastéréoisomères (dont le nombre aussi bien que leur proportion est très difficile à déterminer), le diol a été obtenu sous la forme de seulement deux diastéréoisomères en quantité égale non séparables. La perte d'un ou plusieurs diastéréoisomères lors de la purification sur colonne de silice pourrait être une hypothèse pour expliquer ceci. En effet, le cétal cyclique n'étant pas très stable, on peut supposer que l'acidité de la silice est suffisante pour le convertir en hémicétal correspondant, qui serait très polaire et n'aurait donc pas été élué de la silice. Cependant, cette manipulation n'ayant pas été répétée, il est difficile de donner une conclusion rationnelle à ces observations. De plus, comme nous l'avons déjà remarqué pour les aldéhydes (**III-70**) et (**III-74**), une épimérisation du centre stéréogène C2 a également pu se produire.

L'ester de méthyle est ensuite saponifié en présence de soude dans un mélange THF/méthanol (2/1) et le *seco* acide correspondant directement engagé, sans purification intermédiaire, dans la réaction de macrolactonisation de Yamaguchi. Le macrocycle (**III-81**)

est obtenu avec un faible rendement de 28% pour les deux étapes de saponification-macrolactonisation. A noter que ce macrocycle se présente sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères non séparables en proportion (2/1). Une épimérisation du centre C2 en α de l'ester a donc eu lieu au cours de la réaction de macrocyclisation. L'alcool allylique est enfin oxydé par le réactif de Dess-Martin pour conduire à l'énone (**III-82**), analogue *nor*-hydroxyle de la partie aglycone des aurisides (Schéma III-23).

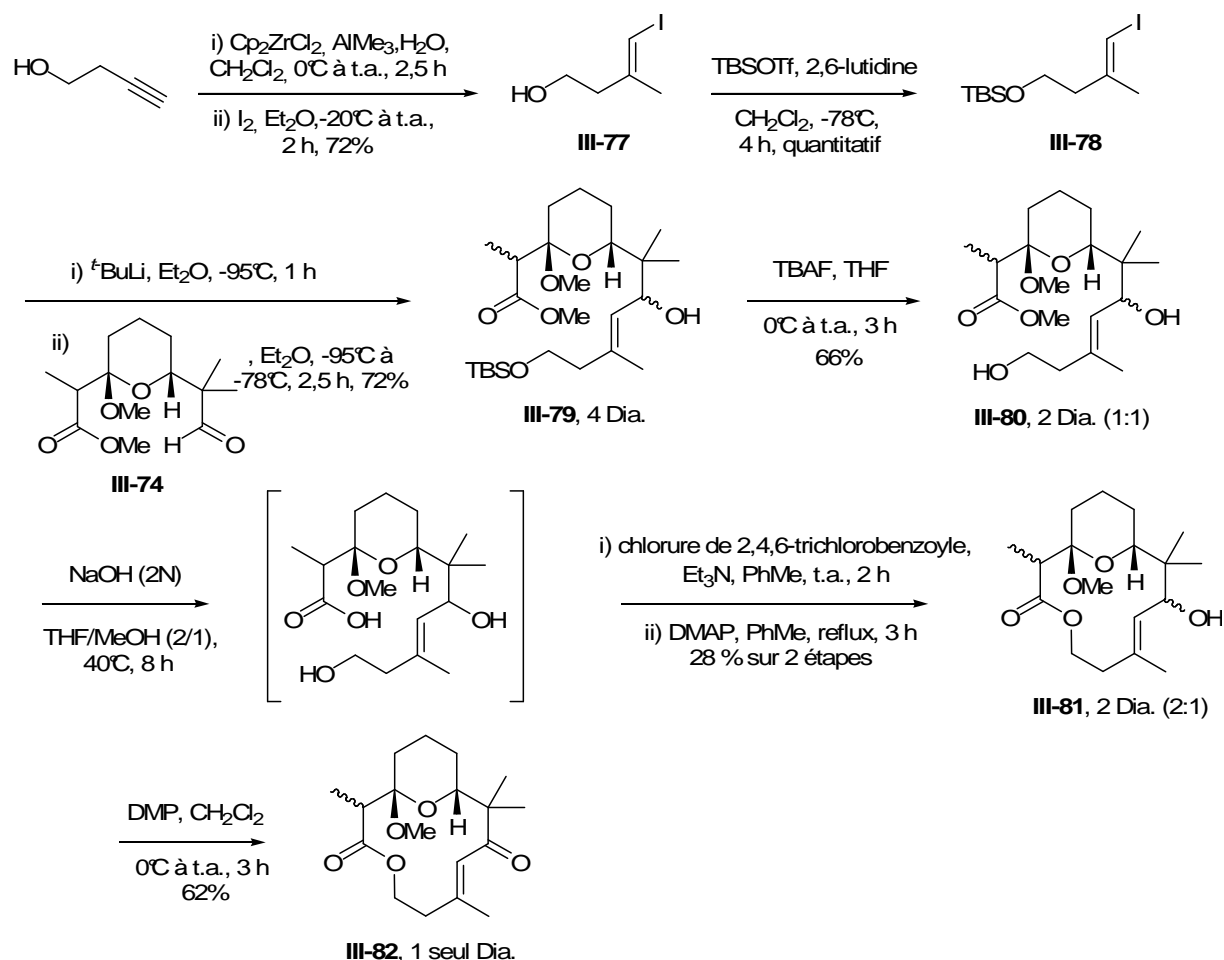


Schéma III-23 : Obtention d'un analogue macrocyclique des aurisides

A l'inverse des intermédiaires, le macrocycle (**III-82**) a été totalement caractérisé. Les RMN du proton et du carbone de ce composé confirment qu'il se présente sous la forme d'un seul diastéréoisomère et l'attribution de chaque proton a pu être réalisée sans aucune ambiguïté par analyse des spectres 2D (COSY, HSQC, HMBC). Une expérience NOESY a de plus permis de montrer qu'une relation *cis* existait entre le groupement méthoxy et le proton porté par le carbone C7 (Figure III-2). L'analyse des constantes de couplages, en particulier pour le proton porté par le carbone C7, permet alors d'affirmer que ce proton, et donc le groupement méthoxy, sont en position axiale sur le cycle pyrane. En effet une valeur proche de celle indiquée dans le cas des molécules naturelles,¹ a été déterminée et est tout à fait caractéristique d'une position axiale pour cet atome d'hydrogène ($J_{7\text{ax}, 6\text{ax}} = 11,7 \text{ Hz}$) (Figure III-1).

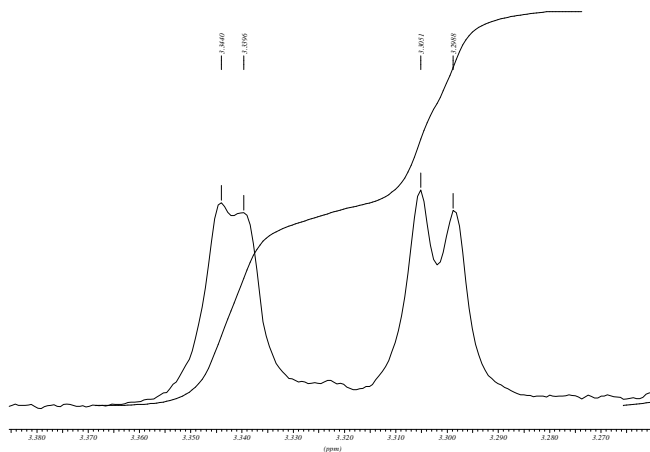


Figure III-1 : Signal ^1H RMN de l'atome d'hydrogène porté par le carbone C7

De plus, l'expérience NOESY a permis de mettre en évidence une forte corrélation entre le groupement méthoxy et le proton porté par le carbone C2, ainsi qu'une interaction, mais d'intensité beaucoup plus faible, avec le groupement méthyle porté par ce même carbone C2. Par analogie avec les expériences menées sur les molécules naturelles par le groupe de Yamada, ce résultat laisse à penser que le composé (**III-82**) aurait, au niveau du centre stéréogène C2, une configuration absolue opposée à celle des molécules naturelles et pourrait être représenté de la façon suivante :

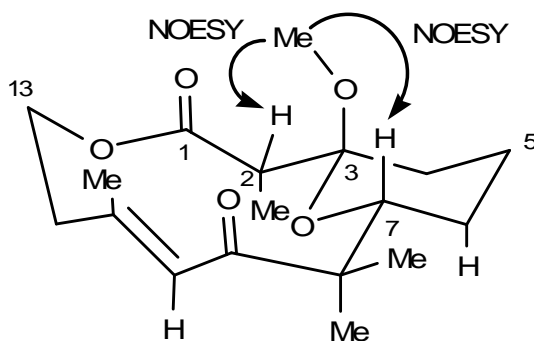


Figure III-2 : Corrélation déterminée par l'expérience NOESY

Cependant, du fait que ce composé ne possède pas de chaîne latérale au niveau du carbone C13, et de la faible corrélation entre le groupement méthoxy et le groupement méthyle perçu en NOESY, il est envisageable que le macrocycle adopte une conformation différente, où il y aurait une plus grande proximité spatiale entre le groupement méthoxy et l'atome d'hydrogène porté en C2, qu'entre ce même groupement méthoxy et le groupement méthyle. Ainsi, une représentation (avec la bonne configuration absolue au niveau de carbone C2) du macrocycle (**III-82**) pourrait être la suivante :

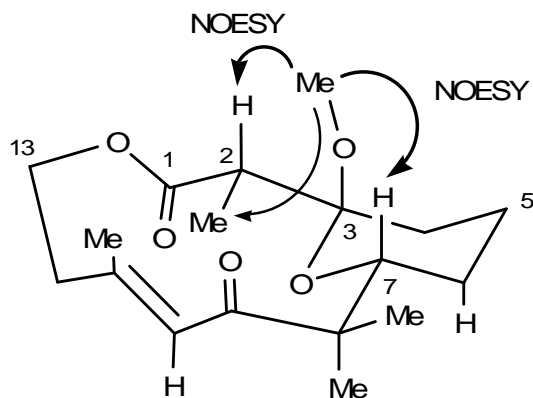


Figure III-3 : Conformation possible du macrocycle III-82

III-3.4 Introduction de la fonction hydroxyle sur le carbone C5 :

III-3.4.a) Premiers résultats et étude sur un composé test :

Ayant développé une méthode rapide et efficace pour la synthèse d'un analogue non-hydroxyle (III-28) du fragment C1-C9 des aurisides (cinq étapes à partir du 2,2-diméthylpropane diol commercial, rendement global de 52%), nous nous sommes intéressés à la possibilité d'introduire un groupement hydroxyle sur le carbone C5 comme dans le cas des molécules naturelles. Pour cela, les investigations ont été débutées à partir du composé (III-26) qui présente un motif carbonyle α,β -insaturé

Une addition de type 1,4 pourrait délivrer la fonction hydroxyle souhaitée. L'utilisation de la méthode de formation diastéréosélective des 1,3-diols protégés développée par Prunet et Evans,¹⁷⁵ a dans un premier temps été envisagée. Celle-ci est en effet basée sur l'addition-1,4 intramoléculaire de l'anion d'un hémicétal, formé *in situ* entre un alcool homoallylique et le benzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium. Cette stratégie, qui a été appliquée à des substrats esters, amides de Weinreb, et sulfones α,β -insaturés, conduit aux diols-1,3-*syn* protégés avec une très bonne diastéréosélectivité (Schéma III-24).

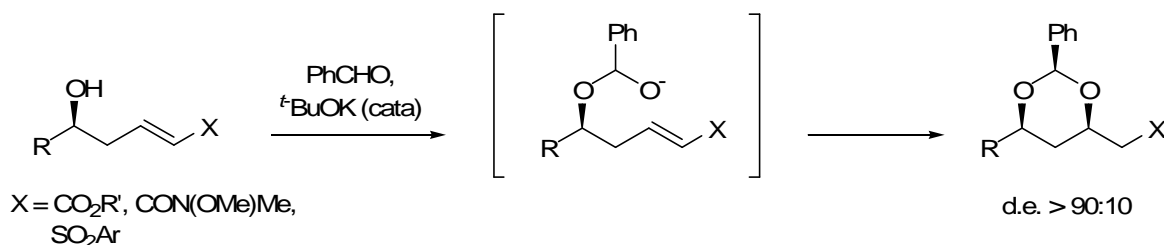


Schéma III-24 : Formation diastéréosélective de diols-1,3-*syn* protégés

¹⁷⁵ a) J. A. Gauchet-Prunet, D. A. Evans *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446 ; b) L. Grimaud, R. de Mesnay, J. Prunet *Org. Lett.* **2002**, *4*, 419 ; c) L. Grimaud, D. Rotulo, R. Ros-Perez, L. Guity-Azam, J. Prunet *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7477 ; d) D. Rotulo-Sims, J. Prunet *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4147.

Du fait de la présence du proton acide en position α du β -cétoester (**III-26**), une compétition entre la déprotonation de ce proton et la réaction désirée peut avoir lieu. Effectivement, lorsque la réaction a été tentée, aucune évolution notable du milieu réactionnel a été observée, suggérant que seule la déprotonation en α du β -cétoester avait eu lieu. Après hydrolyse, le β -cétoester est en effet récupéré totalement (Schéma III-25).

Alternativement, l'addition-1,4 d'ions hydroperoxydes formés in situ à partir du complexe H_2O_2 -urée et de la soude a été tentée, pour mener à une époxy-cétone, dont l'ouverture conduirait au produit souhaité. Cependant là encore, seul le produit de départ a été récupéré après traitement du milieu réactionnel, probablement dû à la présence du proton acide en α , qui une fois arraché, conduit à la forme énolate du β -cétoester, non réactive vis-à-vis des conditions opératoires mises en œuvre (Schéma III-25).

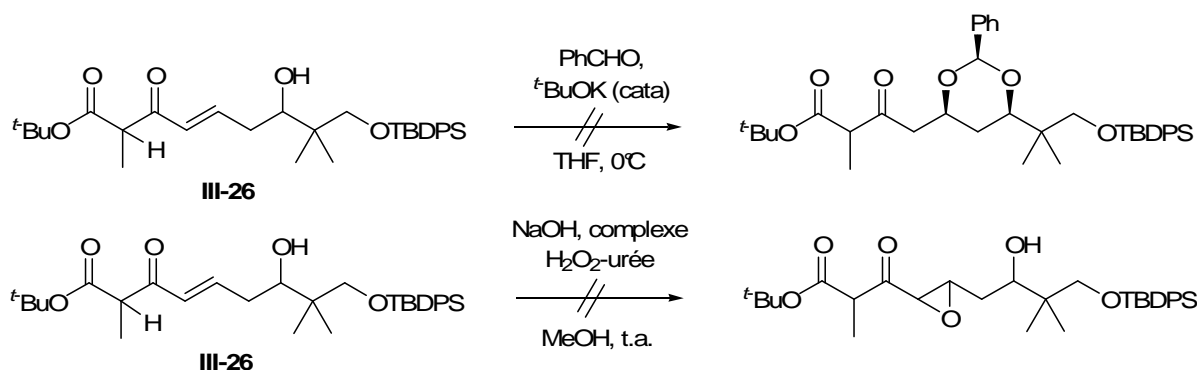


Schéma III-25 : Tentatives d'addition de type-1,4 sur le composé (**III-26**)

Pour contourner ces problèmes de compétition entre la réaction désirée et l'arrachement du proton acide en position α du β -cétoester, nous avons décidé de former un époxyde sur un composé de type β -hydroxyester, qui pourrait être par la suite converti en époxy-cétone. Parmi les nombreuses méthodes d'époxydation, celle utilisant le bis-acétylacétonate de vanadium ($\text{VO}(\text{acac})_2$) en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP)¹⁷⁶ a été choisie.

Cette époxydation, catalysée par un métal de transition, présente l'avantage d'être potentiellement orientée par un groupement hydroxyle, si celui-ci est au voisinage de la double liaison (position allylique, homoallylique).¹⁷⁷ De plus, la présence de cette fonction alcool augmente la réactivité de l'oléfine vis-à-vis de l'époxydation catalysée par le métal, alors qu'un phénomène inverse est observé pour l'époxydation utilisant des peracides (*m*-CPBA). Le choix du vanadium comme métal résulte du fait qu'il est en général plus efficace et donne de meilleures sélectivités que le complexe au molybdène ($\text{Mo}(\text{CO})_6$). En fonction de la position de la fonction alcool par rapport à l'oléfine, différents modèles sont proposés pour expliquer les sélectivités observées. Le cas des alcools allyliques sera en particulier traité.

¹⁷⁶ R. C. Michaelson, K. B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136.

¹⁷⁷ G. C. Fu, D. A. Evans, A. H. Hoveyda *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.

En se basant sur des résultats expérimentaux, Sharpless a proposé un cycle catalytique¹⁷⁸ comme mécanisme possible pour l'époxydation catalysée au vanadium (Schéma III-26) : en premier lieu, la réaction entre le pré-catalyseur $\text{VO}(\text{acac})_2$ et le TBHP oxyderait rapidement le métal d'un état d'oxydation +IV en +V, formant un complexe organique soluble V^{V} , dont la structure peut être représentée par $\text{VO}(\text{OR})_3$, et qui est l'espèce catalytique active. Celle-ci subirait alors un échange rapide de ligand avec l'alcool allylique pour donner l'espèce (A). Le peroxyde de *tert*-butyle serait activé par une coordination bidentate (espèce (B)) qui subirait l'attaque nucléophile de la double liaison pour conduire au complexe époxy-alcool (C) (Schéma III-26).

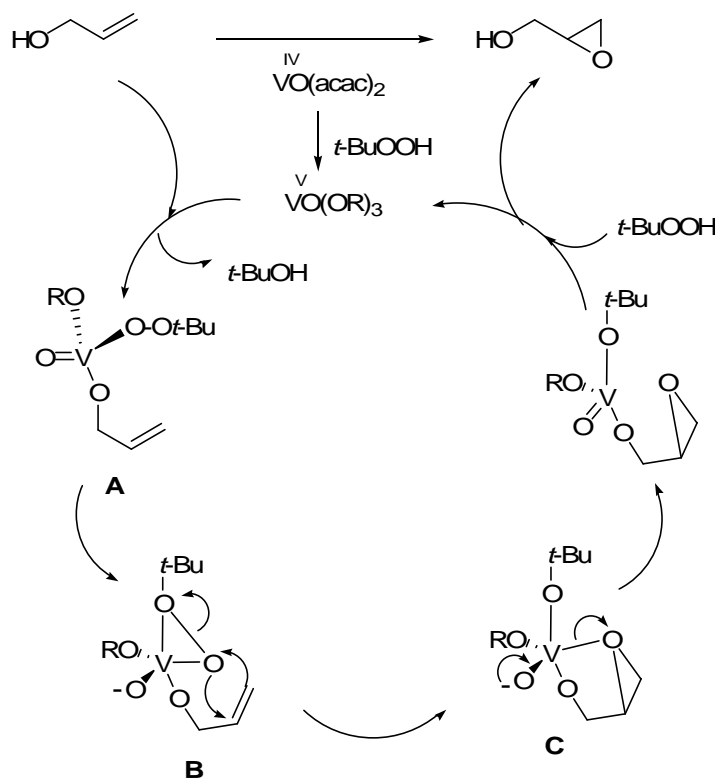
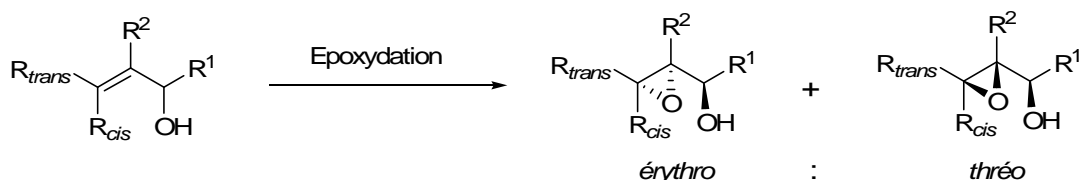


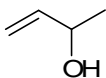
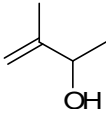
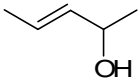
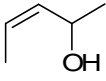
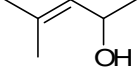
Schéma III-26 : Cycle catalytique de l'oxydation avec le système $\text{VO}(\text{acac})_2/t\text{-BuOOH}$

Sharpless a de plus étudié la diastéréosélectivité de la réaction d'époxydation d'alcools allyliques en fonction de la géométrie de l'oléfine et de ses substituants.¹⁷⁹ Des résultats représentatifs sont donnés dans le Tableau III-7 (à titre indicatif sont également donné les sélectivités obtenues pour l'époxydation avec le complexe $\text{Mo}(\text{CO})_6$ et le peracide *m*-CPBA).



¹⁷⁸ T. R. Verhoeven, K. B. Sharpless *Aldrichimica Acta* **1979**, 12, 63.

¹⁷⁹ a) S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K. B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5254 ; b) B. E. Rossiter, T. R. Verhoeven, K. B. Sharpless *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4733.

| Entrée | Substrats | VO(acac) ₂ ^a | Mo(CO) ₆ ^a | m-CPBA ^a |
|--------|---|------------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| 1 |  | 4 : 1 | 1 : 1 | 1 : 1,5 |
| 2 |  | 19 : 1 | 5 : 1 | 1 : 1 |
| 3 |  | 2,5 : 1 | 1 : 1,5 | 1 : 1,7 |
| 4 |  | 1 : 2,4 | 1 : 5 | 1 : 19 |
| 5 |  | 1 : 5 | 1 : 19 | 1 : 19 |

^a Ratio *érythro* : *thréo*

Tableau III-7 : Diastéréosélectivité de la réaction d'époxydation d'alcools allyliques

Ainsi lorsque l'oléfine est de géométrie (*E*) le composé *érythro* est formé de façon majoritaire, alors que quand la géométrie de l'oléfine est (*Z*) c'est le composé *thréo*. Pour expliquer ces résultats, un modèle de l'état de transition intervenant au cours de la réaction a été proposé.¹⁷⁸ Il rend compte des différentes interactions stériques intervenant en se basant sur la valeur de l'angle diédral (O-C-C=C) de l'alcool allylique qui est de plus ou moins 50°. Les interactions les plus importantes interviennent lorsque le groupement R² n'est pas un atome d'hydrogène, et les meilleures sélectivités en faveur du composé *érythro* sont ainsi obtenues. Un exemple particulièrement représentatif est donné dans le Schéma III-27; lorsque le groupement méthyle est remplacé par un groupement triméthylsilyle beaucoup plus volumineux, une nette augmentation de la diastéréosélectivité est observée. Ce groupement peut alors être utilisé temporairement pour conduire à une très bonne diastéréosélection (Schéma III-27).¹⁸⁰

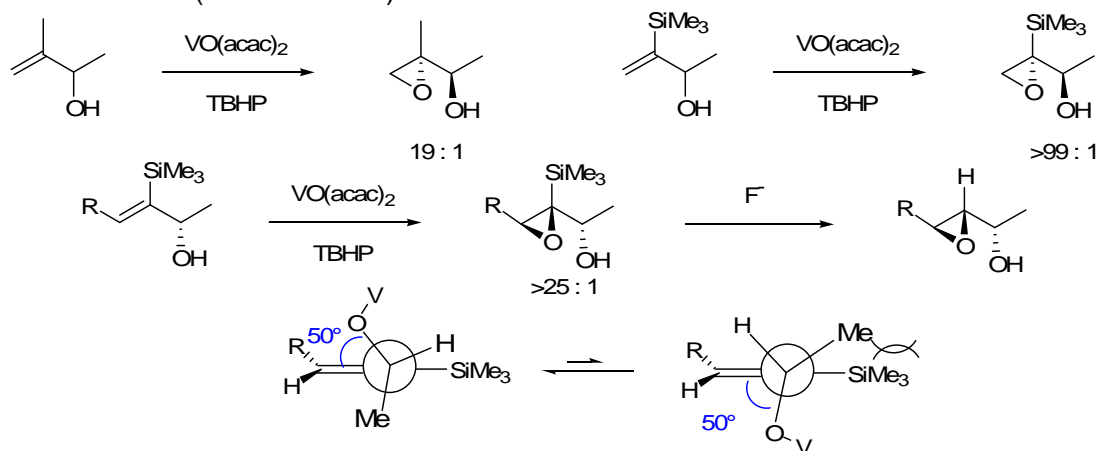


Schéma III-27

¹⁸⁰ F. Sato, Y. Kobayashi, O. Takahashi, Y. Takeda, M. Kusukabe *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1663.

Afin de valider ce choix, un composé « test » a été synthétisé à partir de l'acétate d'éthyle. Sa condensation en milieu basique sur l'acroléine conduit au β -hydroxyester (**III-83**) qui est ensuite fonctionnalisé par métathèse croisée avec l'hexène, pour donner l'adduit (**III-84**) de configuration (*E*) ($J_{4,5} = 15,3$ Hz). L'époxydation catalysée par le vanadium conduit ensuite à l'époxyde désiré (**III-85**) avec un rendement de 81%, tandis qu'une oxydation de la fonction alcool par le réactif de Dess-martin fournit l'époxycétone (**III-86**) (Schéma III-28).

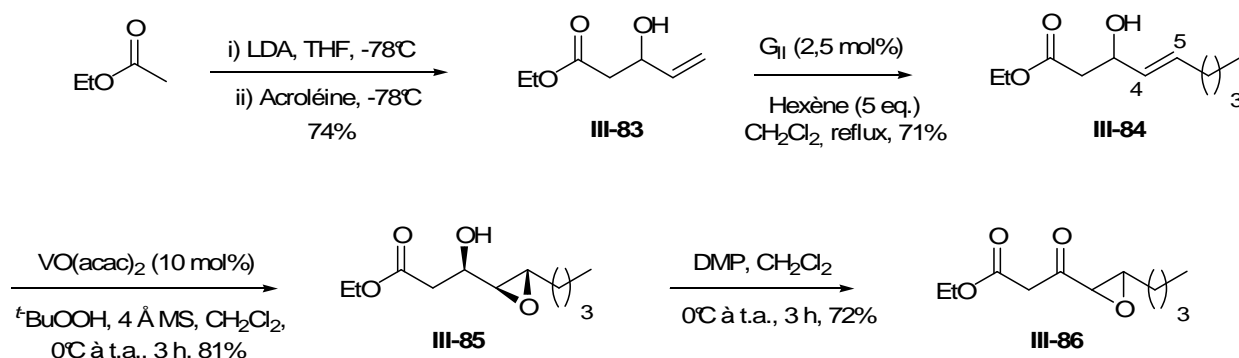


Schéma III-28 : Synthèse du substrat « test » **III-86**

L'ouverture régiosélective de l'époxyde pour convertir l' α,β -époxycétone en l' β -hydroxycétone désirée a alors été étudiée. Cette transformation sélective a été largement étudiée et de nombreuses méthodes existent pour la réaliser. On peut distinguer deux grandes classes de réactions : la première utilise divers agents réducteurs, et la seconde est basée sur une réduction photochimique impliquant un radical cétyle.

Nous avons tenté dans un premier temps d'effectuer cette ouverture régiosélective par voie photochimique selon les conditions réactionnelles décrites par le groupe de Cossy.¹⁸¹ Après deux heures d'irradiation sous 254 nm et en utilisant la triéthylamine comme réducteur, une très faible conversion du produit de départ a été observée. Lorsque la même réaction a été reconduite avec un temps prolongé, une dégradation du produit de départ a été observée. Une explication plausible serait que le radical cétyle évoluerait vers la forme énolate non réactive du β -cétoester, par abstraction du proton acide en α . (Schéma III-29).

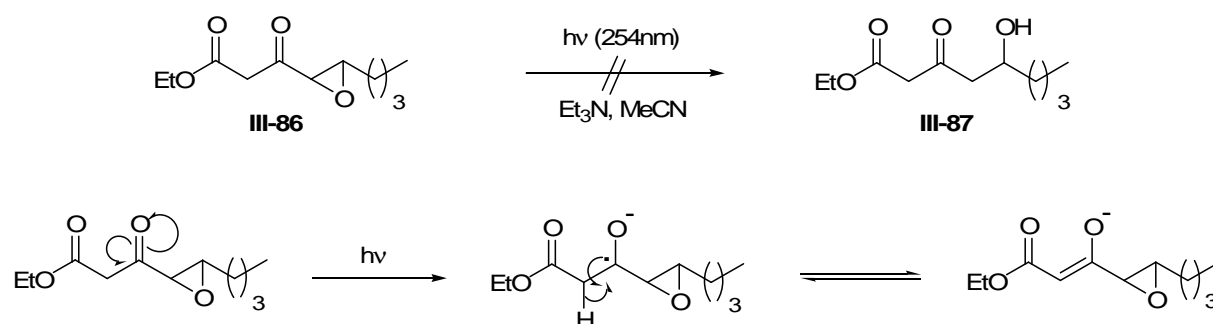
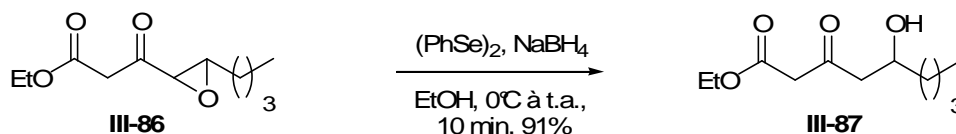


Schéma III-29 : Tentative d'ouverture régiosélective par voie photochimique

¹⁸¹ A. Bouzide, S. Ibhi, P. Acinou, J. Cossy *Tetrahedron* **1991**, 47, 7775 ; pour des revues, voir : b) D. Belloti, J. Cossy *Tetrahedron* **2006**, 62, 6459 ; c) N. Hoffmann *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1052.

Nous nous sommes donc tournés vers une méthode où l'ouverture d'un époxyde était réalisée sur des substrats similaires aux nôtres.¹⁸²

Cette méthode utilise comme réactif un phénylséléno(triéthoxy)borate de sodium, formé *in situ* à partir du diphenylsélénide et du borohydrure de sodium dans l'éthanol.¹⁸³ En se basant sur la stœchiométrie en réactifs utilisés, les auteurs ont proposé un mécanisme où l'espèce anionique réagit sur le carbone en α de la cétone pour conduire à une α -sélénocétone, qui est attaquée sur l'atome de sélénium par une autre molécule du réactif pour conduire à un énolate de bore. Celui-ci est finalement protoné par l'alcool pour conduire à l' β -hydroxycétone désirée (Schéma III-30).



Mécanisme:

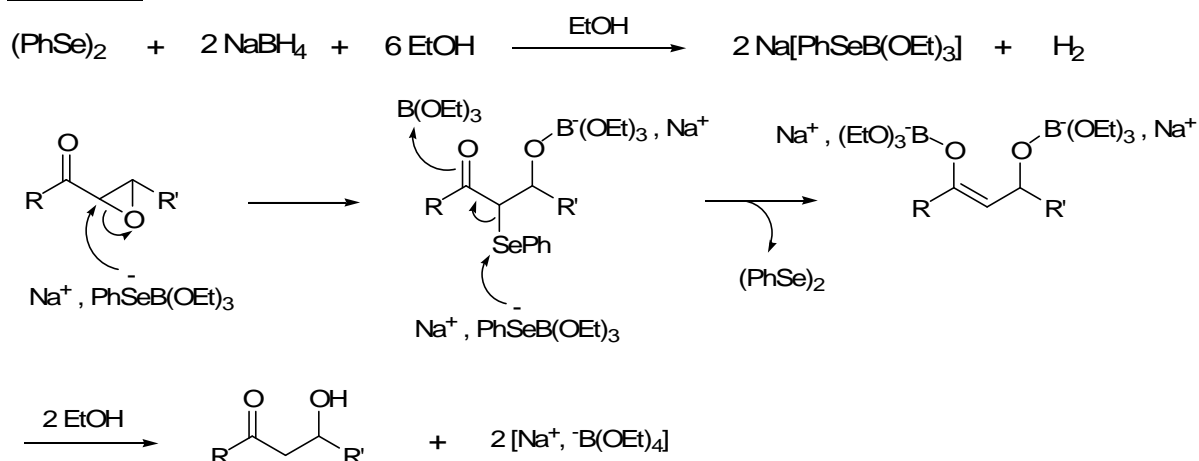


Schéma III-30 : Mécanisme de l'ouverture régiosélective de l'époxydène par le complexe phénylséléno(triéthoxy)borate de sodium

Nous avons alors eu la satisfaction de constater que cette même réaction appliquée à notre substrat donnait un excellent rendement de 91% en la β -hydroxycétone (**III-86**) (Schéma III-30).

Ayant déterminé les conditions adéquates pour introduire la fonction hydroxyle en position C5 de nos substrats, nous nous sommes tournés vers la version asymétrique de la synthèse du fragment C1-C9 des aurisides. Selon la stratégie envisagée pour accéder à ce fragment, il apparaît primordial de contrôler le centre stéréogène du carbone 7, puisqu'il induira par la suite la stéréochimie relative et absolue du cétal cyclique.

¹⁸² S. Tozaki, Y. Horiuchi, T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1527.

¹⁸³ a) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4293 ; b) M. Miyashita, M. Hoshino, T. Suzuki, A. Yoshikoshi *Chem. Lett.* **1988**, 507 ; c) M. Hoshino, T. Suzuki, M. Miyashita *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.

III-3.4.b) Allylation énantiosélective de l'aldéhyde (III-59) :

Le contrôle du centre stéréogène du carbone 7 a donc été envisagée selon une réaction d'allylation énantiosélective.

Une tentative d'allylation énantiosélective de l'aldéhyde (III-59) a tout d'abord été tentée. Cette méthode d'allylation utilisant un transfert d'allyle au camphre¹⁸⁴ en présence d'une quantité catalytique de CSA (Schéma III-31), n'a cependant pas conduit au produit désiré et seul l'aldéhyde a été récupéré après traitement du milieu réactionnel.

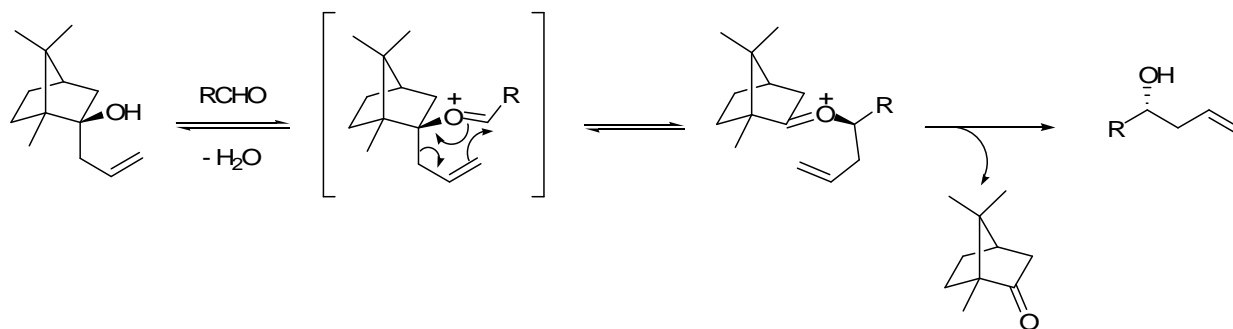
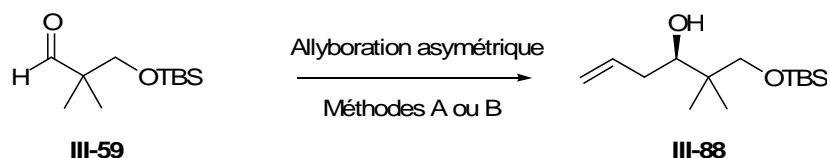


Schéma III-31 : Allylation énantiosélective organocatalysée

L'encombrement stérique induit par le groupement gem-diméthyle en α de l'aldéhyde peut être avancée pour expliquer ce résultat. Cette même réaction d'allylation énantiosélective a en effet été appliquée avec de bons résultats sur un aldéhyde linéaire non encombré, dans la synthèse totale énantiosélective du 6-hydroxydodécanoate de pentadécyle,¹⁸⁵ qui sera développée ultérieurement dans ce manuscrit.

L'allylation énantiosélective de l'aldéhyde (III-59) a donc ensuite été envisagée selon la méthode éprouvée de Brown avec le (-)-*B*-allyldiisocamphéylborane. Ce réactif a été préparé selon deux modes opératoires différents à partir du (+)-*B*-méthoxydiisocamphéylborane (méthode A),^{186a} ou à partir du (+)-*B*-chlorodiisocamphéylborane (méthode B)^{186b} et du bromure d'allylmagnésium (Tableau III-8).



¹⁸⁴ C. L. K. Lee, C. H. A. Lee, K. T. Tan, T. P. Loh *Org. Lett.* **2004**, 6, 1281.

¹⁸⁵ E. Bourcet, M.-A. Virolleaud, F. Fache, O. Piva *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6818.

¹⁸⁶ a) P. K. Yadhav, H. C. Brown *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2092 ; b) P. K. Yadhav, K. S. Bhat, P. T. Pumeral, H. C. Brown *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 432.

| Méthode | Conditions | Produit | Pouvoir rotatoire [α] _D ²² (c 1,03 ; CHCl ₃) | Rdt |
|---------|--|---------|--|-----|
| A | PhMe | III-88 | + 19,5 | 72% |
| B | Et ₂ O / sans sels de Mg | III-88 | + 19,6 | 78% |

Tableau III-8 : Allylboration asymétrique selon la méthode de Brown

Alors que dans certains cas, l'absence de sels de magnésium lors de la réaction d'allylation permet à la fois d'améliorer le rendement et la sélectivité de la réaction,^{187,135b} aucune différence significative n'a été observée.

Une tentative de dérivatisation avec l'acide 2-(S)-phénylpropionique¹⁸⁸ a été réalisée pour déterminer l'excès énantiomérique. Cependant, des problèmes de conversion pour l'obtention de l'ester n'ont pas permis de conclure quant à la valeur de cet excès. Une estimation a donc été réalisée à partir de la valeur du pouvoir rotatoire mesuré par rapport aux données bibliographiques.¹⁸⁹ Les conditions d'allylation utilisées, par le groupe de Schneider, pour l'obtention de l'énantiomère du composé (III-88) étaient les mêmes que celles de la méthode B. Un bien meilleur rendement était obtenu, mais le pouvoir rotatoire déterminé était proche en valeur absolue de celui de l'alcool homoallylique (III-88) (Schéma III-32).

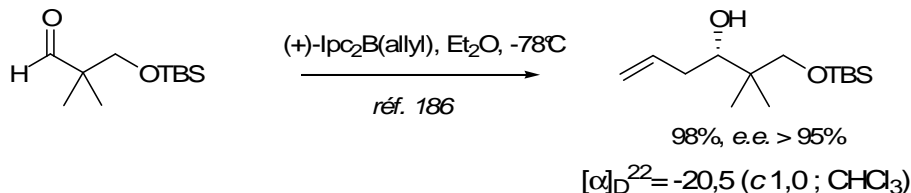


Schéma III-32 : Obtention de l'énantiomère du composé (III-88)

Ainsi, une estimation de l'excès énantiomérique pour le composé (III-88) proche de 90% semble raisonnable.

Cet alcool homoallylique (III-88) a ensuite été converti en acétonide selon deux étapes déjà décrites en série racémique (Schéma III-33).

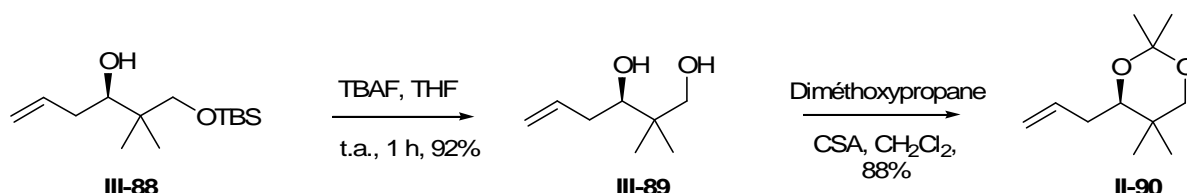


Schéma III-33

¹⁸⁷ U. S. Racherla, H. C. Brown *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6139.

¹⁸⁸ E. Tyrrell, M. W. H. Tsang, J. Fawcett *Tetrahedron* **1996**, 52, 9841.

¹⁸⁹ W. Zhan, Y. Jiang, J. Brodie, D. G. I. Kingston, D. C. Liotta, J. P. Snyder *Org. Lett.* **2008**, 10, 1565.

III-3.3.c) Obtention du fragment C1-C9 des aurisides :

La synthèse du fragment C1-C9 est basée sur les résultats précédents. Une réaction de métathèse croisée en présence du catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération permet d'obtenir l'adduit (**III-91**) sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères en proportion égale. Là encore, la détermination de la sélectivité de la réaction de métathèse croisée a été compliquée du fait de la présence d'un grand nombre de diastéréoisomères.

Le groupement hydroxyle de ce composé (**III-91**) a alors été oxydé par utilisation du réactif de Dess-Martin pour conduire à l'énone (**III-92**) avec un très bon rendement de 94%. Comme pour le composé (**III-64**) seule la configuration (*E*) de la double liaison est visible sur le spectre RMN du produit (la forme énol est également détectée en proportion 1 : 7). Ainsi, une haute sélectivité en faveur du produit thermodynamique (de configuration (*E*)) a été obtenue lors de la réaction de métathèse croisée.

L'époxydation catalysée au vanadium conduit ensuite au produit (**III-93**) qui est recueilli sous la forme de plusieurs diastéréoisomères non séparables. L'oxydation en époxycétone, suivie de l'ouverture régiosélective de l'époxyde permet d'isoler la β -hydroxycétone (**III-95**) sous la forme de quatre diastéréoisomères non séparables (Schéma III-34).

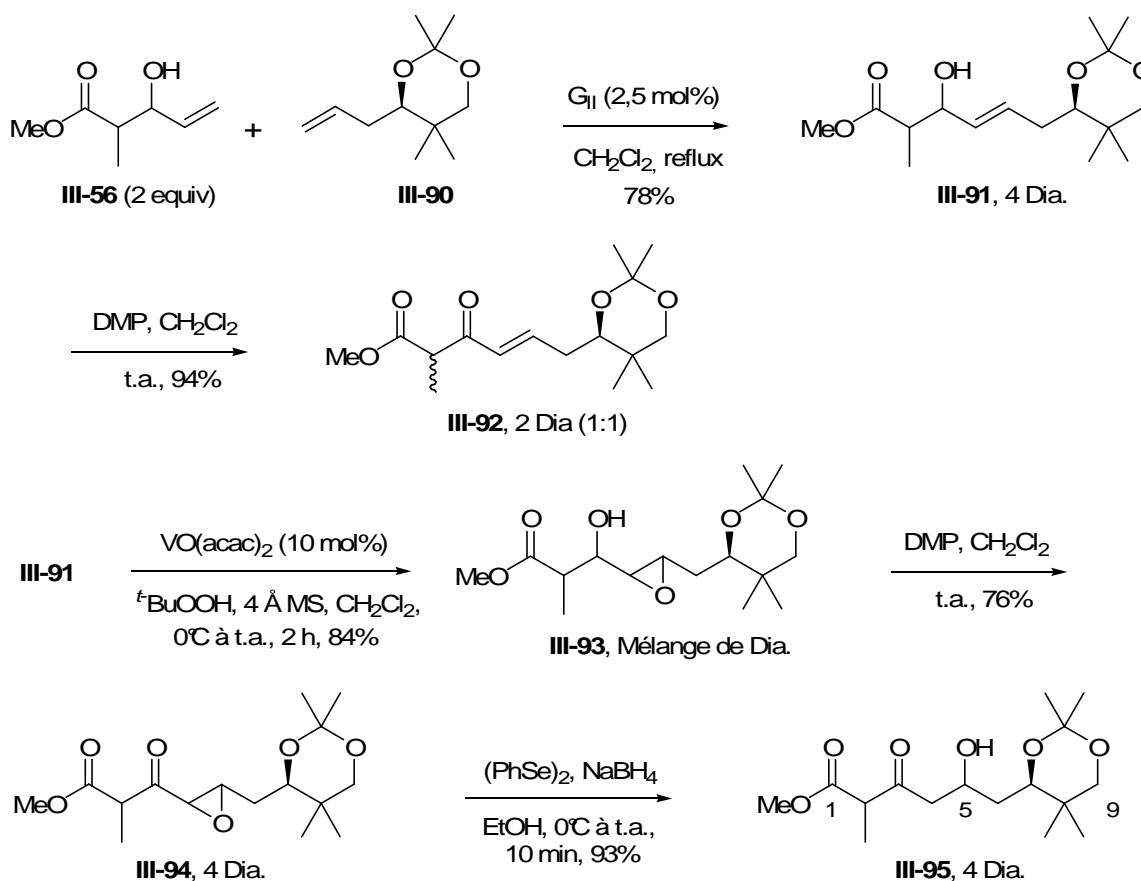


Schéma III-34 : Obtention du fragment C1-C9 sous forme acyclique

III-3.4.d) Protection de l'alcool secondaire :

Afin d'obtenir le fragment C1-C9 sous la forme du cétal cyclique, la protection de la fonction alcool en C5 a été tentée avant d'effectuer la réaction de cyclisation.

Ainsi, l'alcool (**III-95**) a été traité dans les conditions standard de protection avec des chlorures silylés (TBDPS-Cl et TBDMS-Cl) en présence d'imidazole, cependant même avec chauffage, aucune conversion n'a été observée (Schéma III-35).

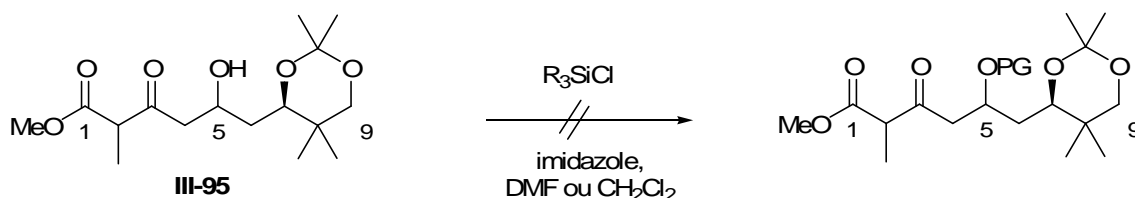


Schéma III-35 : Tentative de protection avec les chloro-trialkylsilanes

Le réactif TBDPSCI est sans doute trop volumineux pour réagir avec cet alcool encombré, et la plus faible réactivité des chlorures peut également être une raison à cet échec. L'utilisation du triflate silylé a en effet permis la formation de l'éther silylé (**III-96**) souhaité. Celui-ci n'est toutefois pas stable dans les conditions de déprotection du dioxolane, et est coupé avant même la déprotection du diol. En effet, une fois la conversion totale du produit de départ constatée, le milieu réactionnel a été traité, mais seul l'alcool (**III-95**) est isolé (Schéma III-36).

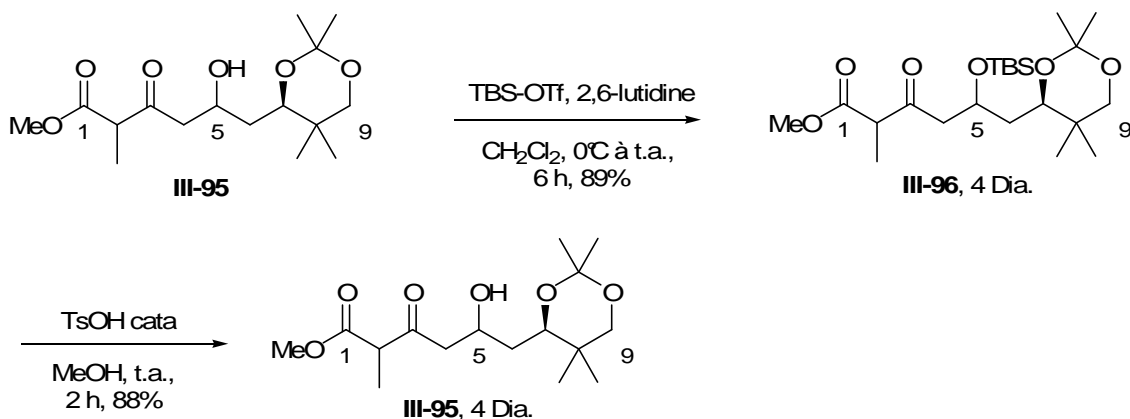


Schéma III-36

Des essais d'acylation de cet alcool, aussi bien avec l'anhydride acétique qu'avec le chlorure d'acétyle, n'ont pas permis non plus d'obtenir le composé protégé. Aucune conversion n'était en effet observée à température ambiante, et avec chauffage une dégradation du produit de départ était constatée.

Alternativement, l'utilisation d'un groupement éther de *p*-méthoxybenzyle, qui présente l'avantage de pouvoir être introduit dans des conditions acides douces,¹⁹⁰ a été tentée. Le trichloro-acétamidonate est préparé facilement à partir de l'alcool de *p*-méthoxybenzyle et du trichloroacétonitrile en présence catalytique d'hydrure de sodium (10 mol%), juste avant son utilisation. Différents acides de Brønsted (CSA, TfOH, TsOH)^{190b} ou encore acides de Lewis (BF₃.OEt₂) ont été testés pour effectuer la réaction mais en aucun cas le produit désiré a été obtenu (alors que le produit de départ était essentiellement récupéré). La même réaction effectuée avec le trichloro-acétamidonate de prényle, n'a pas non plus permis de réaliser la protection de l'alcool secondaire du composé (**III-95**) (Schéma III-37).

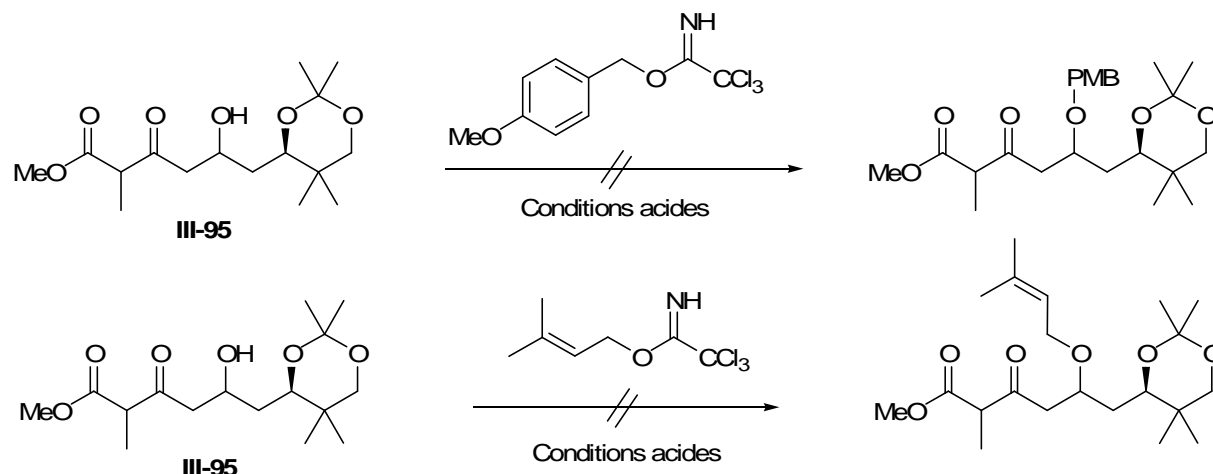


Schéma III-37 : Tentative de formation d'un éther sensible à des conditions oxydantes

La formation d'un éther de prényle,¹⁹¹ en milieu basique, a également été testée, mais seul le produit résultant de la C-alkylation (**III-97**) a été isolé, et ce malgré l'utilisation de deux équivalents de base (NaH) (Schéma III-38).

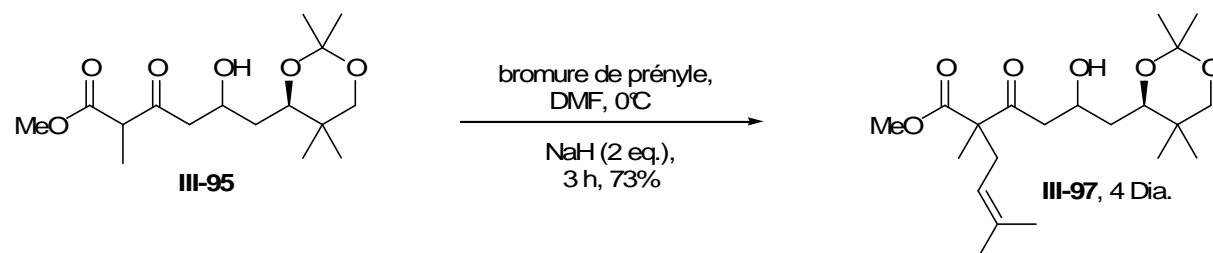


Schéma III-38

Suite à ces problèmes pour protéger la fonction alcool secondaire, la formation directe du cétal méthylique a été envisagée. L'alcool primaire généré pourrait alors être protégé ou oxydé sélectivement (Schéma III-39).

¹⁹⁰ a) H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247 ; b) N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139.

¹⁹¹ J.-M. Vatele *Tetrahedron* **2002**, 58, 5689.

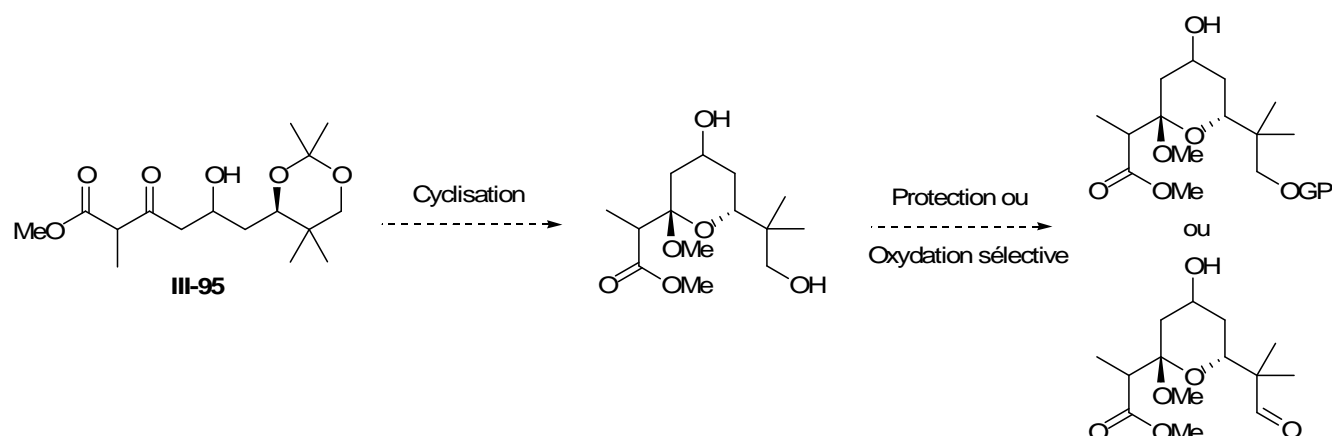


Schéma III-39 : Alternatives envisagées pour la formation du cétal cyclique

Les conditions réactionnelles déjà utilisées ont été testées. A 40°C, la disparition du produit de départ est constatée après deux heures de réaction, mais seul est isolé le produit (III-92) résultant de la déshydratation de l'alcool secondaire. Le faible rendement en énone (III-92) peut s'expliquer du fait que d'autres réactions secondaires sont envisageables à partir de ce composé. En effet la déprotection du groupement dioxolane pourrait conduire au diol, qui pourrait se cycliser par addition 1,4 de l'alcool primaire sur le système α,β -insaturé. Ce produit n'a toutefois pas été isolé. La même réaction effectuée à température ambiante est beaucoup plus lente, puisque huit heures de réaction sont nécessaires pour observer la disparition du produit de départ. Cependant, là encore le produit souhaité n'est pas formé et seul le triol (III-98) est isolé. Ce triol a ensuite été remis dans les conditions de cyclisation mais à température ambiante, aucune évolution notable du milieu réactionnelle n'était observée, tandis qu'à plus haute température un mélange complexe de produits est décelé (Schéma III-40).

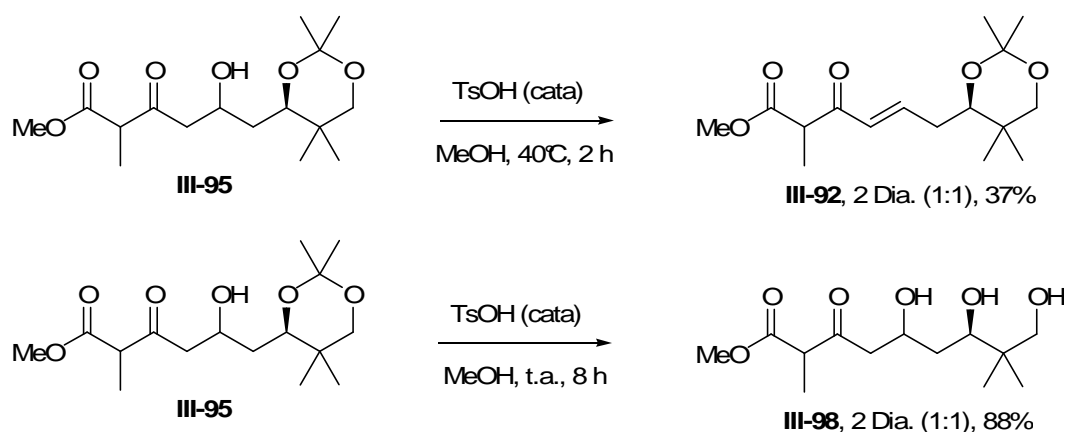


Schéma III-40 : Tentative de cyclisation

Il apparaît donc, à ce stade, indispensable de protéger la fonction alcool secondaire avant de réaliser la réaction de cyclisation en cétal méthylique. Une publication récente de Jennings et *al.* fait état de problèmes similaires pour protéger un alcool secondaire,¹⁹² dont l'environnement chimique est proche de celui de notre composé (III-95). Les différentes tentatives de silylation ont échoué aussi bien avec les chlorures qu'avec les triflates, et après

¹⁹² J. D. Carrick, M. P. Jennings *Org. Lett.* **2009**, *11*, 769.

une longue optimisation, ce groupe a été capable de protéger cet alcool sous forme d'éther de méthoxyméthyle. De plus ce groupement protecteur apparaît être stable aux conditions acides employées par la suite pour la formation d'une lactone (Schéma III-41).

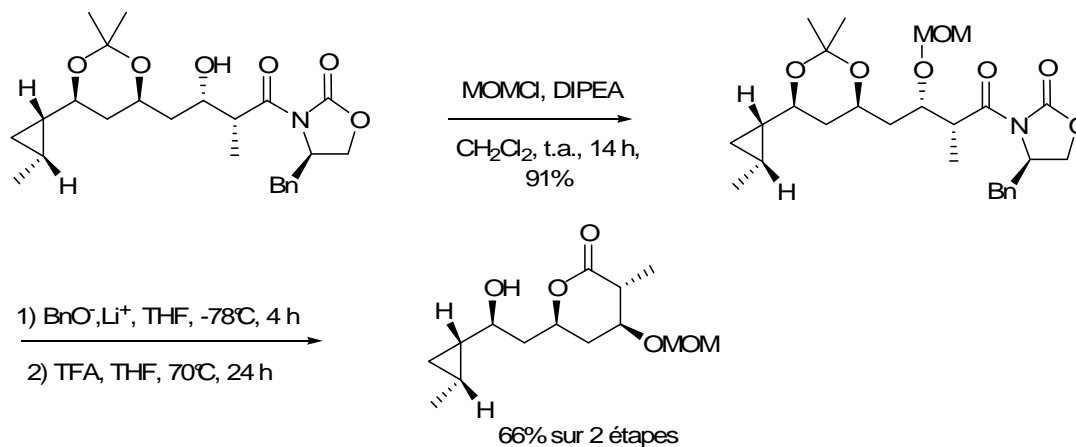


Schéma III-41

L'utilisation d'un tel groupement protecteur avait été envisagée, mais pensant qu'il ne serait pas stable dans les conditions acides de cyclisation, cette protection n'a pas été tentée. Suite aux résultats de Jennings, une nouvelle perspective s'ouvre afin de protéger le groupement hydroxyle présent sur le carbone C5 de notre substrat et de ce fait obtenir par la suite le fragment C1-C9 des aurisides sous forme de cétal cyclique.

III-4. Conclusions

Ce chapitre expose les travaux réalisés pour la formation du fragment C1-C9 des aurisides.

La stratégie initialement envisagée utilisant le processus TST-RCM n'a pas permis d'aboutir du fait de problèmes récurrents rencontrés pour l'oxydation sélective d'un alcool allylique. Cette voie a donc été abandonnée au profit d'une stratégie utilisant la réaction de métathèse croisée comme alternative. L'utilisation de cette réaction a permis de synthétiser différents analogues cycliques du fragment C1-C9 des aurisides, et également d'obtenir des substrats qui ont pu être utilisés dans différentes tentatives de formation de la structure macrocyclique présente des les molécules naturelles.

Ainsi la stratégie d'obtention du macrocycle par formation de la liaison C11-C12 selon une réaction de métathèse cyclisante n'a pas abouti. Un composé macrocyclique a tout de même été synthétisé selon le mode de macrocyclisation utilisé dans les synthèses existantes des aurisides. Cependant, les faibles rendements obtenus nous ont conduits à redéfinir une approche synthétique différente qui sera développée dans le chapitre suivant.

Enfin, le groupement hydroxyle présent sur l'atome de carbone C5 a pu être introduit *via* l'époxydation diastérosélective de l'oléfine formée par réaction de métathèse croisée ; et le contrôle de la configuration absolue du centre stéréogène C7 a été atteint grâce à l'utilisation de l'allylation énantiosélective de Brown.

CHAPITRE IV
DEUXIEME APPROCHE
VERS LA SYNTHESE DES AURISIDES

IV DEUXIEME APPROCHE VERS LA SYNTHÈSE DES AURISIDES

IV-1 Nouvelle rétrosynthèse

Suite aux résultats obtenus lors de la première approche synthétique, nous avons décidé de modifier la stratégie pour la synthèse de la partie aglycone des aurisides.

La nouvelle approche rétrosynthétique est basée sur la formation tardive du cétal cyclique selon un processus transannulaire.¹⁹³ Comme exposé précédemment, la stéréochimie relative entre le groupement méthoxy et l'atome d'hydrogène porté par le carbone C7, du cétal cyclique est déterminée par les conditions acides de cyclisation, et devrait être *cis*. Un précurseur de cette réaction de cyclisation pourrait donc être un macrocyle de type **(IV-1)**, dont le groupement hydroxyle sur le carbone C5 serait introduit, à partir du macrocycle **(IV-3)**, selon la séquence réactionnelle décrite précédemment. Le contrôle du centre stéréogène en C3, ainsi que la stéréochimie de l'oléfine permettrait alors d'induire la configuration du centre stéréogène en C5 grâce à une réaction d'époxydation diastéréosélective. La formation de la structure macrocyclique pourrait être alors envisagée selon une déconnection au niveau de la double liaison C4-C5 qui serait obtenue suivant une réaction de métathèse cyclisante d'un diène approprié **(IV-4)**.

En se basant sur les exemples de RCM, pour l'obtention de macrolactones à quatorze chaînons, présents dans la littérature (qui seront discutés plus tard dans ce chapitre) la géométrie de la double liaison formée devrait être majoritairement (*E*). Une conséquence directe est que l'époxyde obtenu diastéréosélectivement serait alors majoritairement un composé de type *érythro*, d'après les travaux de Sharpless.^{177,179} Du fait qu'il est difficile de prévoir si ces hypothèses seront vérifiées, nous avons choisi d'utiliser une copule chirale **(IV-7)**, provenant d'un acide aminé naturel, bien qu'au final que cela devrait nous fournir l'épimère en C5 des composés naturels. Si les résultats obtenus corrèlent les différents modèles et exemples de la littérature, une inversion de type Mitsunobu permettrait alors d'accéder au contrôle souhaité du centre stéréogène en C5.

Le précurseur de la RCM **(IV-4)** proviendrait alors du couplage des trois fragments **(IV-5)**, **(III-78)** et **(IV-6)**. Une alkylation de la fonction aldéhyde du synthon **(IV-104)**, après un échange halogène-métal de l'iodure vinylique, permettrait d'obtenir un adduit qui serait estérifié avec l'acide chirale **(IV-5)**. L'aldéhyde **(IV-6)** proviendrait de l'alcool homoallylique **(III-88)** énantiomériquement enrichi (obtenu par exemple par allylboration énantiosélective selon Brown), tandis que le β -hydroxyacide **(IV-5)** serait issu d'une aldolisation selon Evans entre une oxazolidinone de type **(IV-7)** et l'acroléine.

Tout comme pour la première stratégie envisagée, l'originalité de cette approche réside dans la formation de la structure macrocyclique à quatorze chaînons par RCM suivie potentiellement d'une cétylisation transannulaire (Schéma IV-1).

¹⁹³ a) J. Ipaktschi, B. Sang *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1029 ; b) S. G. Bott, A. P. Marchand, K. A. Kumar, *J. Chem. Crystall.* **1996**, 26, 429 ; c) P. C. Mohr, P. Rademacher *Synthetic* **2008**, 188 ; d) A. T. Reeder, J. Winn, P. A. Clarke *Synthesis* 2009, 691.

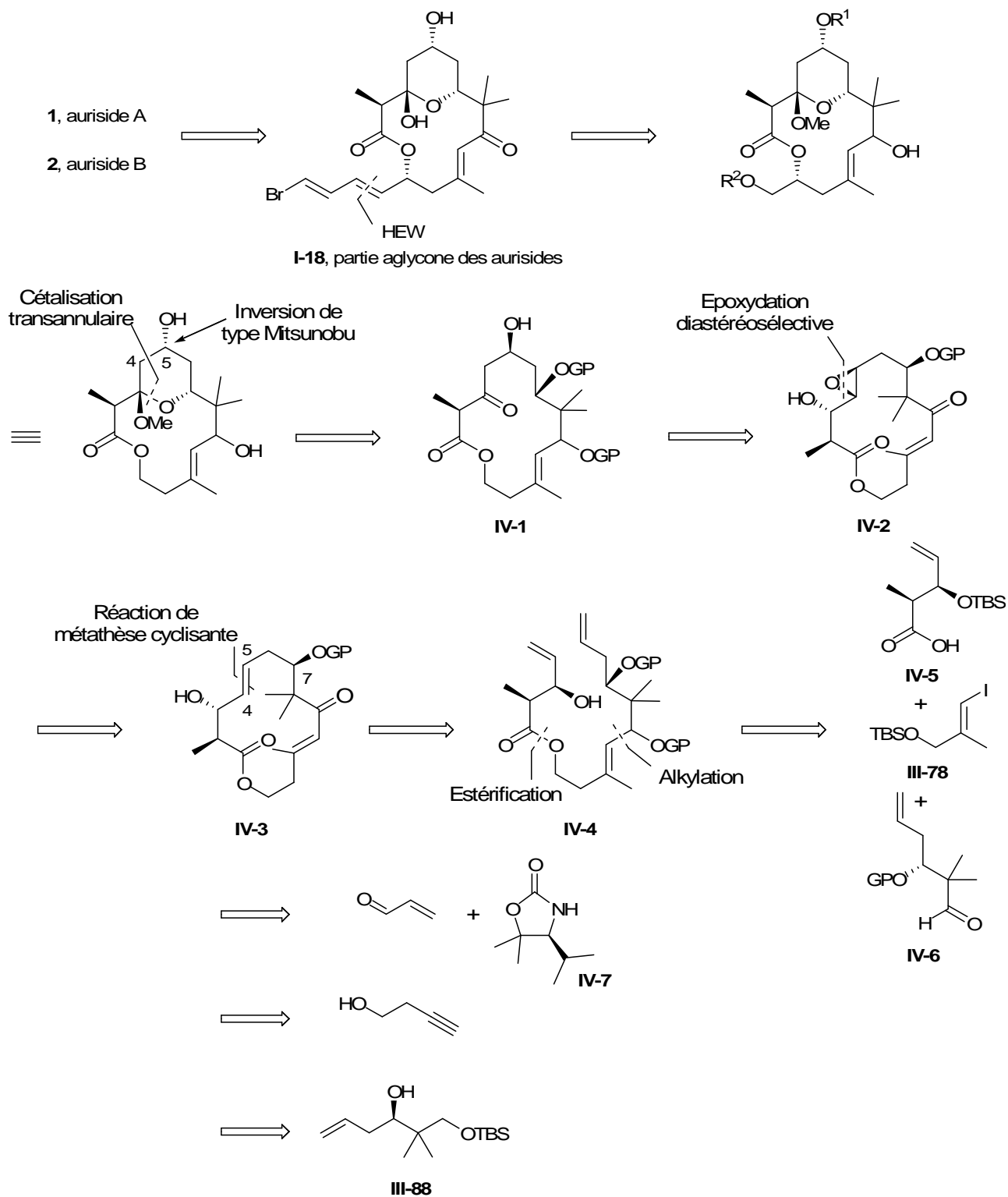


Schéma IV-1 : Nouvelle rétrosynthèse des aurisides

IV-2 Formation de macrolactones à 14 chaînons par RCM

Parmi les différentes méthodes de macrocyclisation, la réaction de métathèse cyclisante est devenue de plus en plus populaire ces dernières années pour la construction de cycles de grande taille. En effet, le développement de catalyseurs efficaces et tolérants de nombreux groupements fonctionnels a permis son application à la synthèse d'une large gamme de macrocycles naturels ou non.⁵²

Fürstner a montré que certains paramètres¹⁹⁴ gouvernent l'issue favorable de la réaction de métathèse cyclisante pour l'obtention de cycles de grande taille : ainsi, la présence d'un groupement fonctionnel, qui joue un rôle de relais en chélatant le métal, favorise l'assemblage des sites réactifs. En effet, les tentatives de cyclisation de diènes non fonctionnalisés conduisent uniquement à des oligomères, alors que dans les mêmes conditions de dilution et de charge en catalyseur des substrats contenant un groupement ester conduisent aux macrolactones désirées avec des rendements corrects (Schéma IV-2).

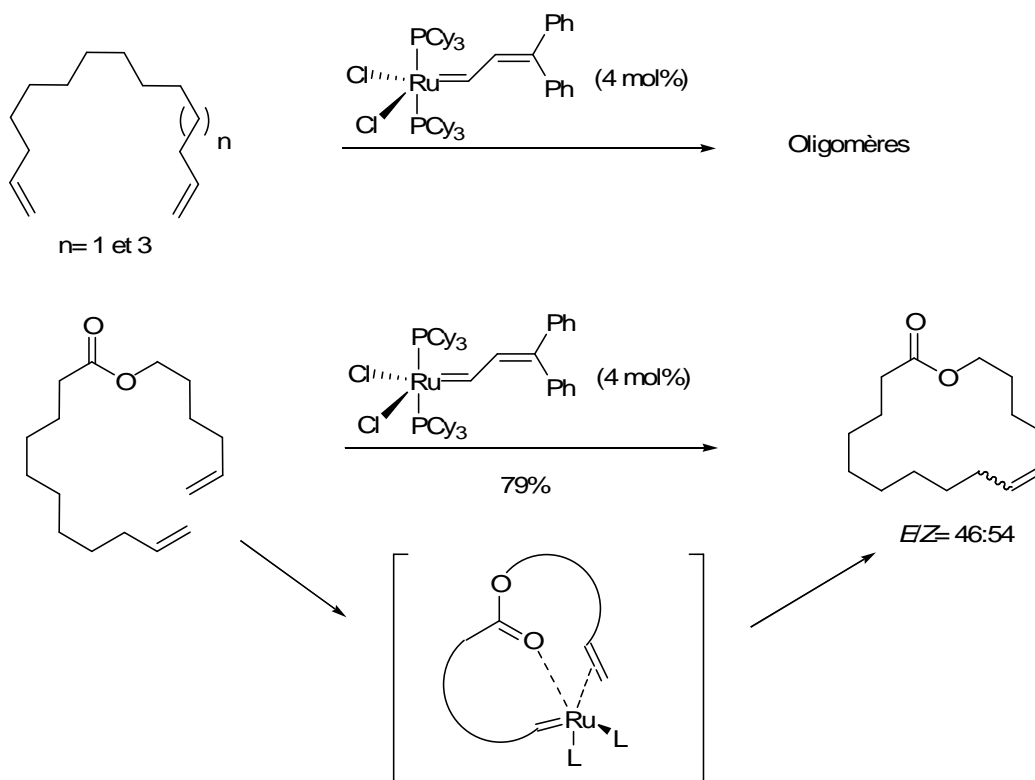


Schéma IV-2

Un autre paramètre important est la position de ce groupement fonctionnel par rapport aux oléfines : si l'une des deux doubles liaisons est trop proche de ce groupement, la structure chélate entre le métal et l'hétéroatome peut conduire à une telle stabilité qu'elle inhibe la RCM. Ainsi, pour le composé (**IV-8**), où une structure chélate à cinq chaînons est envisageable, aucune cyclisation n'est observée alors que son isomère (**IV-9**) se cyclise avec un rendement de 84% (Schéma IV-3).

¹⁹⁴ K. Langemann, A. Fürstner *Synthesis* **1997**, 792.

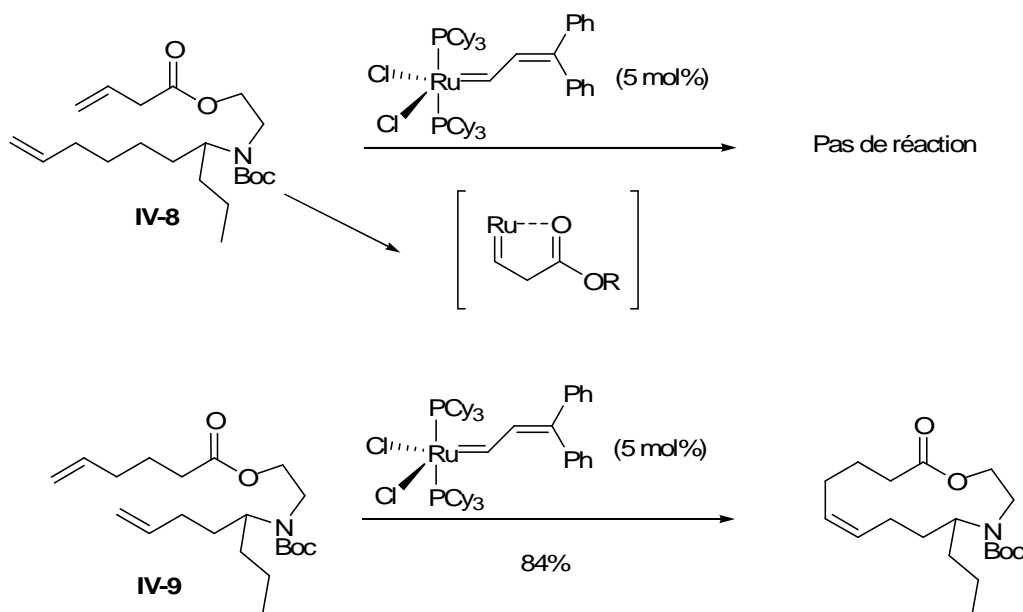
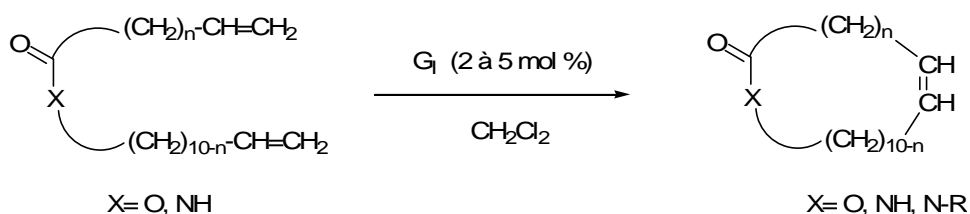


Schéma IV-3

Enfin, et comme c'est le cas pour tous les types de réaction de métathèse, de faibles contraintes stériques au voisinage des doubles liaisons favorisent les réactions de métathèse cyclisante. Ces paramètres ont encore plus d'importance dans l'issue favorable des RCM que la taille du cycle formé ou encore que les prédispositions conformationnelles des diènes acycliques précurseurs.

Une autre considération importante concerne la sélectivité de la double liaison formée. Il est en effet difficile de prédire et de contrôler la sélectivité *E/Z* du produit de RCM, car celle-ci est dépendante à la fois de la taille du cycle formé, mais aussi de la position des oléfines sur les substrats acycliques.

Une étude réalisée par Goldring relative à la formation de macrolactones et macrolactames à quatorze chaînons par RCM montre en effet qu'en fonction de la distance des doubles liaisons vis-à-vis du groupement fonctionnel, la sélectivité *E/Z* peut être totalement inversée (Tableau IV-1). La nature du groupe fonctionnel n'a de plus que peu d'influence sur les sélectivités observées.¹⁹⁵



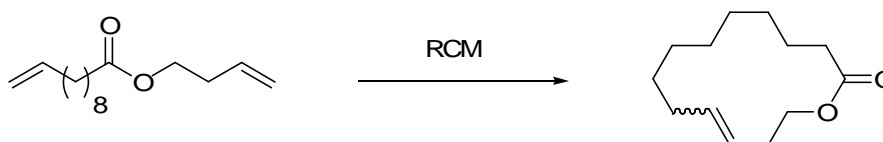
| Entrée | X = | n = | <i>E/Z</i> | Rdt (%) |
|--------|-----|-----|------------|---------|
|--------|-----|-----|------------|---------|

¹⁹⁵ A. S. Hodder, L. Weiler, W. P. D. Goldring *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4955.

| | | | | |
|---|----|---|-------|----|
| 1 | O | 2 | 82:18 | 45 |
| 2 | O | 3 | 23:77 | 47 |
| 3 | O | 5 | >99:1 | 62 |
| 4 | NH | 2 | 80:20 | 11 |
| 5 | NH | 3 | 11:89 | 39 |
| 6 | NH | 5 | >99:1 | 87 |
| 7 | NH | 7 | 16:84 | 47 |

Tableau IV-1 : Sélectivité de la RCM en fonction de la position du groupement fonctionnel

Grubbs a de plus montré que l'utilisation du catalyseur de seconde génération pour la formation de macrolactones à quatorze chaîsons,¹⁹⁶ était d'une part beaucoup plus efficace et permettait d'autre part, d'obtenir de biens meilleurs ratio en faveur de l'isomère (*E*).



| Entrée | Catalyseur (mol%) | Temps | <i>E/Z</i> | Rdt (%) |
|--------|-----------------------|--------|------------|---------|
| 1 | G _{II} (1,0) | 40 min | 11.5:1 | quant. |
| 2 | G _I (5,0) | 5 h | 4.5:1 | 97 |

Tableau IV-2

Cette différence de sélectivité entre les deux catalyseurs s'explique par l'isomérisation (*Z*)→(*E*) catalysée par le G_{II}, qui intervient progressivement au cours de la RCM, conduisant au produit thermodynamique, ce qui n'est pas le cas pour le catalyseur de 1^{ère} génération.

Bien qu'il soit difficile de généraliser, une tendance semble émerger quant à l'obtention par RCM de macrocycles de géométrie (*Z*) majoritaire : lorsqu'une des doubles liaisons est espacée de trois carbones du groupement fonctionnel, le ratio (*E*)/(*Z*) semble être en faveur du (*Z*). Les résultats obtenus par Goldring corroborent en effet cette hypothèse et une sélectivité semblable a été observée par Fürstner,¹⁹⁴ Schulz,¹⁹⁷ lors de leur synthèse de

¹⁹⁶ C. W. Lee, R. H. Grubbs *Org. Lett.* **2000**, 2, 2145.

¹⁹⁷ S. Yildizhan, K. Stritzke, C. Estreda, L. E. Gilbert, S. Schulz *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3434.

macrocycles olfactifs, par Hoveyda lors de la synthèse du Sch 38516 (fluvirucine B₁),¹⁹⁸ et par Zercher dans son étude sur la synthèse des patulolides A et B (Schéma IV-1).¹⁹⁹

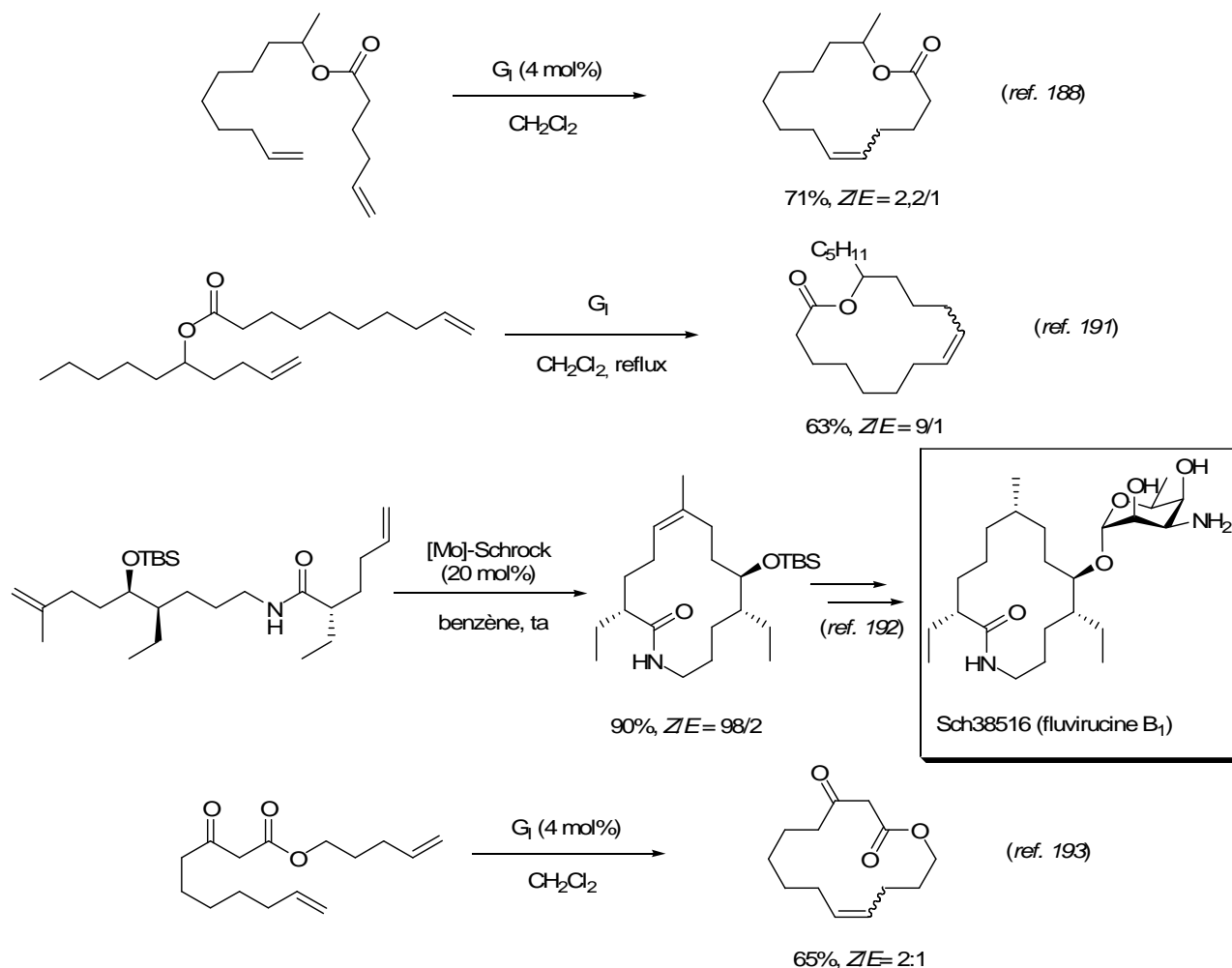


Schéma IV-4

Mis à part les exemples cités précédemment, le produit thermodynamique (*E*) est le plus souvent majoritairement obtenu. Fürstner a en effet obtenu de hautes sélectivités (dont le ratio dépend de la nature des groupements protecteurs) lors de l'étape de RCM impliquée à la synthèse de la (-)-gloeosporone,²⁰⁰ tout comme Hanessian lors de la synthèse totale de la (+)-longicine,²⁰¹ molécule appartenant à la famille des acétogénines, et Kang pour la synthèse du narbonolide (Schéma IV-5).²⁰²

¹⁹⁸ Z. Xu, C. W. Johannes, A. F. Houry, D. S. La, D. A. Cogan, G. E. Hofilena, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10302.

¹⁹⁹ M. D. Ronsheim, C. K. Zercher *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1878.

²⁰⁰ K. Langemann, A. Fürstner *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9130.

²⁰¹ S. Giroux, M. Buffat, S. Hanessian *Org. Lett.* **2005**, 7, 3989.

²⁰² R. Xuan, H.-S. Oh, Y. Lee, H.-Y. Khang *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1456.

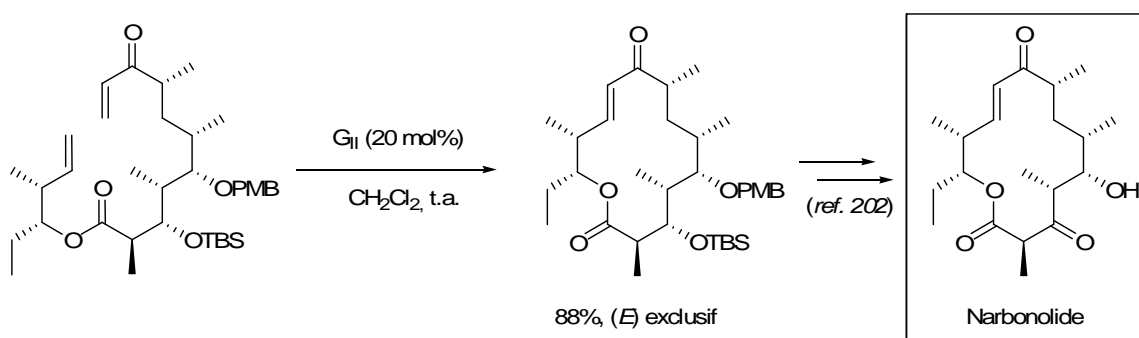
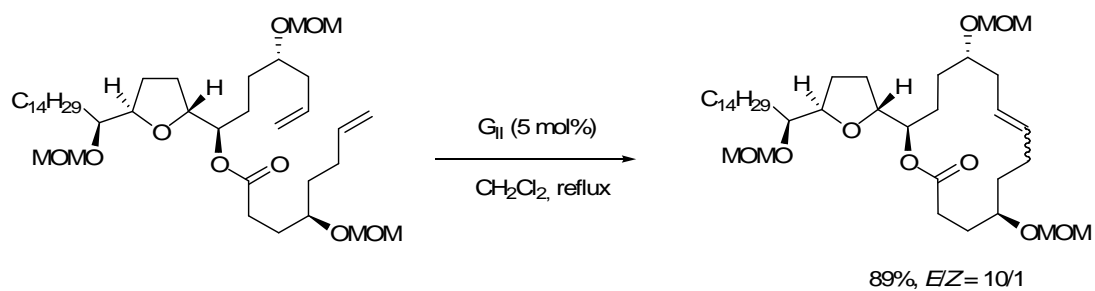
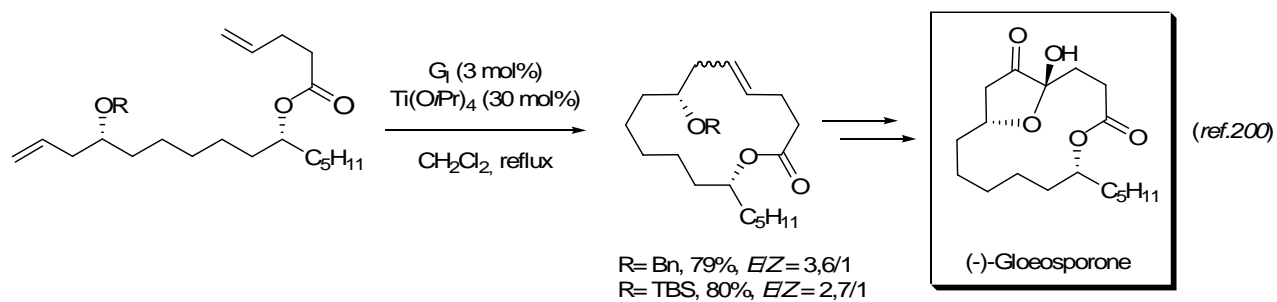


Schéma IV-5

IV-3. Synthèse d'analogues macrocycliques**IV-3.1 Rétrosynthèse**

Afin de valider l'approche exposée, nous nous sommes proposés de synthétiser dans un premier temps des analogues macrocycliques des aurisides. La construction de la structure macrocyclique a donc été envisagée par RCM d'un β -hydroxyester insaturé, suivie après quelques modifications fonctionnelles d'une cétilisation transannulaire.²⁰³ Les précurseurs de la RCM sont quant à eux, obtenus rapidement à partir de diols commerciaux (Schéma IV-6).

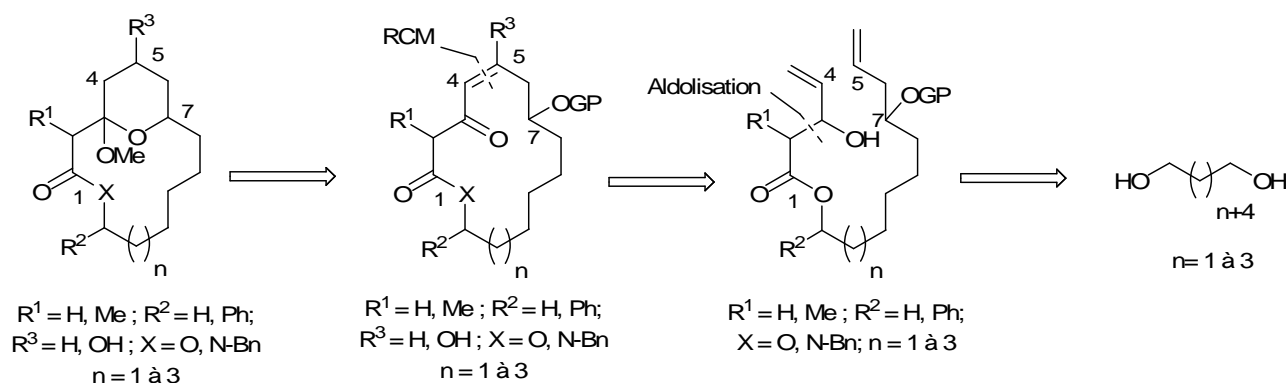


Schéma IV-6 : Rétrosynthèse pour l'obtention de macrolides

IV-3.2 Synthèse des analogues *nor*-hydroxylés*IV-3.2.a) Accès aux précurseurs de la RCM :*

La synthèse de ces analogues macrocycliques des aurisides débute à partir de l'heptane-1,7-diol, de l'octane-1,8-diol ou du nonane-1,9-diol. Ceux-ci sont estérifiés avec le chlorure d'acétyle ou de propionyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane. Les rendements plutôt modestes s'expliquent par la formation en quantités non négligeables des composés di-estérifiés (environ 30%). Les alcools sont ensuite oxydés par le PCC dans le dichlorométhane, et les aldéhydes correspondants allylés, sans purification intermédiaire, à l'aide d'un organozincique en milieu aqueux.¹⁷⁰ Les fonctions hydroxyles formées sont alors protégées sous forme d'éthers silylés (Schéma IV-7, Tableau IV-3).

²⁰³ E. Bourcet, F. Fache, O. Piva *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1787.

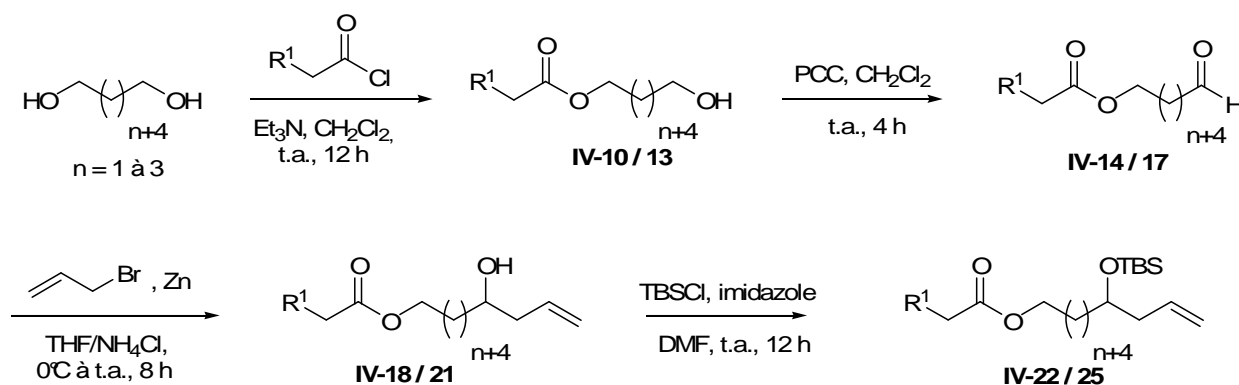


Schéma IV-7 : Accès au précurseur

| Entrée | R ¹ = | n = | Estérification ^a | Oxydation ^a | Alkylation ^a | Protection ^a |
|--------|------------------|-----|-----------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | H | 1 | IV-10 (46%) | IV-14 (91%) | IV-18 (90%) | IV-22 (88%) |
| 2 | Me | 1 | IV-11 (47%) | IV-15 (93%) | IV-19 (92%) | IV-23 (90%) |
| 3 | Me | 2 | IV-12 (50%) | IV-16 (94%) | IV-20 (89%) | IV-24 (85%) |
| 4 | Me | 3 | IV-13 (47%) | IV-17 (90%) | IV-21 (91%) | IV-25 (85%) |

^a Entre parenthèses : Rendement isolé

Tableau IV-3

La réaction d'aldolisation sur l'acroléine¹⁶⁰ est ensuite réalisée pour obtenir les β-hydroxyesters insaturés, précurseurs de la réaction de métathèse cyclisante. Dans le cas où R¹ = H, un meilleur rendement a été obtenu lorsque la déprotonation de l'ester était effectuée avec le LiHMDS comme base. Pour les autres composés, la déprotonation est réalisée par action du LDA (Schéma IV-8, Tableau IV-4).

De façon surprenante, les spectres RMN (¹H et ¹³C) de l'aldol (IV-26) ne permettent pas de distinguer les deux diastéréoisomères formés et attendus au cours de cette réaction. Etant donné l'éloignement des deux centres stéréogènes (non contrôlés) dans l'adduit (IV-26) formé, il se peut que ces deux centres n'aient pas d'influence l'un sur l'autre, d'où les spectres obtenus. Un résultat similaire est observé dans le cas où R¹ = Me. Deux nouveaux centres stéréogènes en C2 et C3 sont en effet créés dans les aldols obtenus ((IV-27), (IV-28), (IV-29)) ; et une relation *anti* est attendue entre ces deux centres étant donnée la géométrie (*E*) préférentielle de l'énolate d'ester formé. Les spectres RMN de ces produits ne permettent toutefois de distinguer que deux diastéréoisomères (au lieu des quatre attendus).

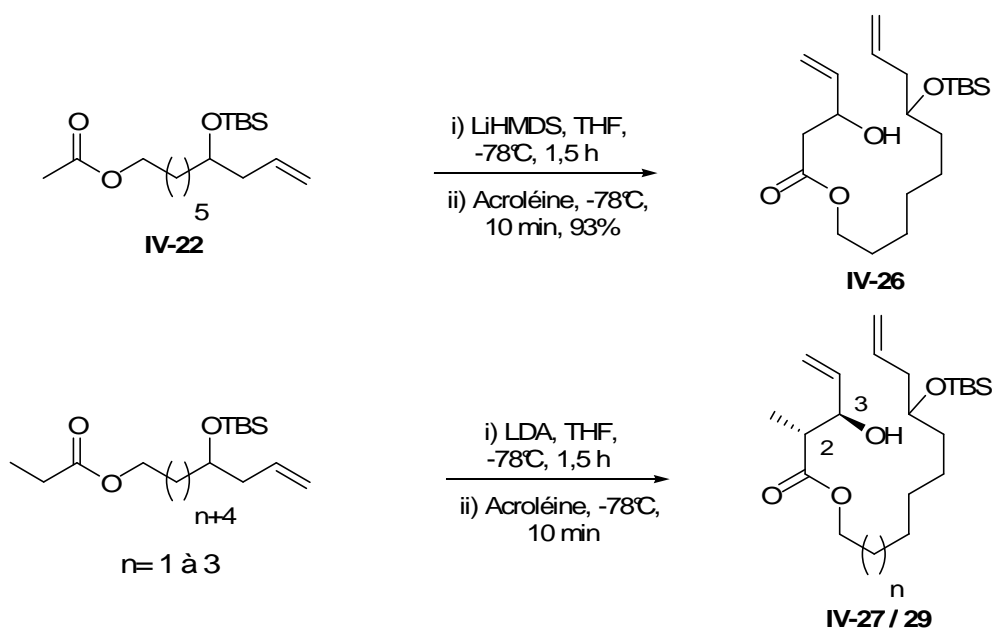


Schéma IV-8 : Réaction d'aldolisation

| Entrée | n = | Produit | Rdt isolé (%) |
|--------|-----|---------|---------------|
| 1 | 1 | IV-27 | 72 |
| 2 | 2 | IV-28 | 74 |
| 3 | 3 | IV-29 | 78 |

Tableau IV-4 : Aldolisation avec LDA comme base

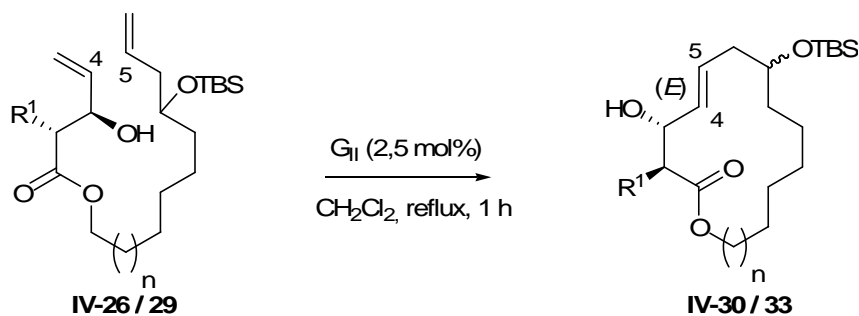
IV-3.2.b) RCM et obtention des cétons cycliques :

La réaction de métathèse cyclisante est ensuite effectuée en présence du catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (2,5 mol%) au reflux du dichlorométhane, sous haute dilution (0,005 M) pour favoriser le processus intramoléculaire. La cyclisation est assez rapide, puisqu'une heure de chauffage suffit pour observer la conversion totale du diène de départ. De bons rendements sont obtenus quelque soit la taille du macrocycle formé (Tableau IV-5).

Alors que les spectres RMN des diènes acycliques laissent présager la présence d'un seul diastéréoisomère ou de deux, pour $R^1 = H$ et $R^1 = Me$ respectivement, les spectres des macrolactones formées montrent bien la présence des deux ou quatre diastéréoisomères attendus. Ces résultats confirment l'hypothèse formulée précédemment, puisque la structure est plus contrainte pour les macrocycles, diminuant les degrés de liberté des molécules.

A ce niveau, la géométrie de l'oléfine formée a été difficile à déterminer (du fait de plusieurs diastéréoisomères présents) mais a pu être par la suite confirmée comme étant très majoritairement (*E*) après oxydation de l'alcool allylique par le réactif de Dess-Martin

(Schéma IV-9). Dans le cas de la macrolactone à 14 chaînons où $R^1 = \text{Me}$ (**IV-31**), un des quatre diastéréoisomères est séparable des autres par purification sur colonne de silice et isolé dans une proportion de 1 pour 3. Pour ce diastéréoisomère précis, la géométrie (*E*) de la double liaison est confirmée par analyse des constantes de couplage des protons éthyléniques ($J_{4-5} = J_{5-4} = 15,6 \text{ Hz}$). Pour les autres macrolactones, les composés sont obtenus sous la forme d'un mélange non séparable de diastéréoisomères (Tableau IV-5).



| Entrée | $R^1 =$ | $n =$ | Taille du macrocycle | Nbre de Dia. | Produit (Rdt) ^a |
|--------|---------|-------|----------------------|--------------|----------------------------|
| 1 | H | 1 | 14 | 2 | IV-30 (86%) |
| 2 | Me | 1 | 14 | 1 + 3 | IV-31 (83%) |
| 3 | Me | 2 | 15 | 4 | IV-32 (76%) |
| 4 | Me | 3 | 16 | 4 | IV-33 (82%) |

^a Entre parenthèses : Rendement isolé

Tableau IV-5 : Obtention des macrocycles par RCM

La fonction hydroxyle de chaque macrolactone est ensuite oxydée pour conduire aux β -cétoesters insaturés correspondants. Lorsque $R^1 = \text{Me}$, les produits sont obtenus sous la forme de deux diastéréoisomères non séparables en proportions égales et la géométrie (*E*) de tous les composés est confirmée par l'analyse des constantes de couplage des protons éthyléniques. Les doubles liaisons sont alors hydrogénées sous une atmosphère de dihydrogène en présence d'une quantité catalytique d'oxyde de platine. Après élimination du catalyseur par simple filtration sur silice, les groupements éthers silylés sont coupés dans des conditions légèrement acide, avec cyclisation concomitante en cétal méthylique (Schéma IV-9, Tableau IV-6).

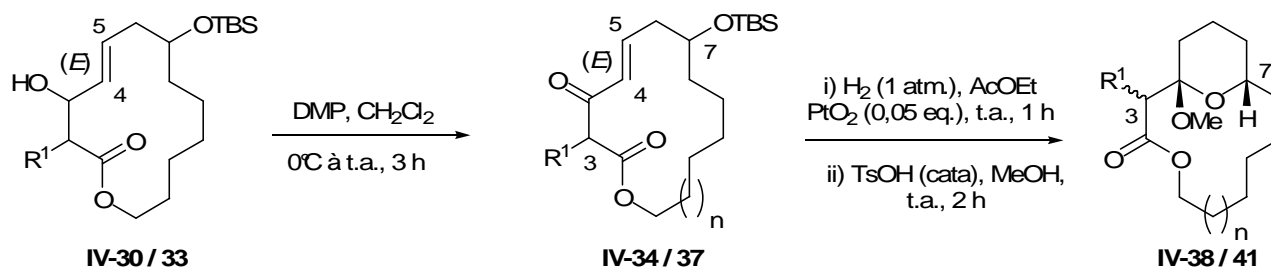


Schéma IV-9

| Entrée | R ¹ = | n = | Oxydation ^a | Hydrogénation / Cyclisation ^a | Nbre de Dia. |
|--------|------------------|-----|------------------------|--|--------------|
| 1 | H | 1 | IV-34 (85%) | IV-38 (79%) | 1 |
| 2 | Me | 1 | IV-35 (89%) | IV-39 (78%) | 2 |
| 3 | Me | 2 | IV-36 (86%) | IV-40 (79%) | 2 |
| 4 | Me | 3 | IV-37 (82%) | IV-41 (75%) | 2 |

^a Entre parenthèses : Rendement isolé

Tableau IV-6 : Obtention des cétales cycliques

Une expérience nOe menée sur le composé (IV-38) a permis de déterminer la configuration relative des centres stéréogènes C3 et C7. Lorsque le groupement méthoxy en position anomérique est irradié, un effet positif sur le proton porté par le carbone C7 est détecté, et permet d'affirmer que ce proton et le groupement méthoxy ont une relation *cis* l'un par rapport à l'autre. Un effet positif sur le proton équatorial du carbone C2 est également détecté par cette expérience (Figure IV-1). Sur la base de ces résultats, la même configuration relative entre les atomes de carbone C3 et C7 a été assignée pour les composés analogues portant un groupement méthyle sur le carbone C2, isolés sous la forme de deux diastéréoisomères non séparables en proportions égales (Schéma IV-9).

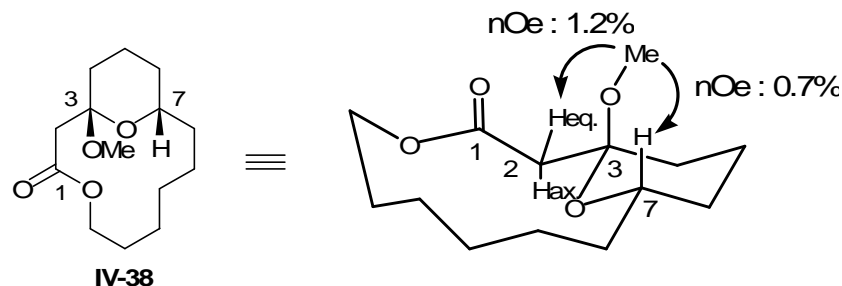


Figure IV-1 : Expérience nOe sur la macrolactone (IV-38)

IV-3.2.c) Autres macrocycles :

Deux autres macrocycles à quatorze chaînons ont également été synthétisés selon la même stratégie. Le premier est également une macrolactone, mais présente en plus un groupement phényle fixé sur le carbone C13. La synthèse du précurseur nécessite quatre étapes supplémentaires. L'heptanediol est tout d'abord protégé sous forme d'éther silylé (**IV-42**), puis la fonction alcool oxydée par action du PCC. L'aldéhyde (**IV-43**) correspondant subit une addition nucléophile par le phényl bromo magnésien pour conduire à l'alcool benzylique (**IV-44**), qui est estérifié avec le chlorure de propionyle. L'éther silylé est alors coupé par le TBAF pour donner l'alcool primaire (**IV-46**). Le diène (**IV-50**) désiré, est ensuite obtenu après les quatre étapes réactionnelles (oxydation, allylation, protection et aldolisation) décrites précédemment (Schéma IV-10).

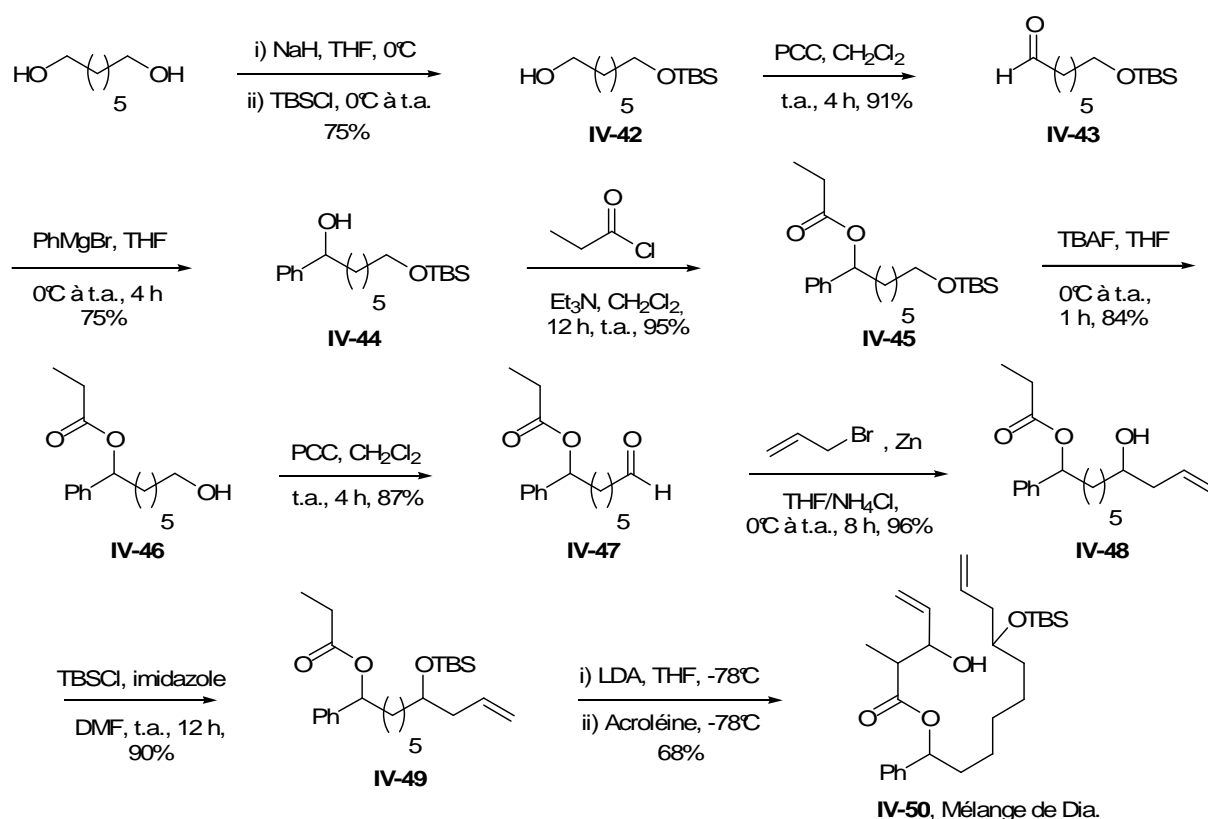


Schéma IV-10 : Synthèse du précurseur

Les rendements obtenus pour la fin de la synthèse sont globalement moins élevés que ceux obtenus pour la première série de macrocycles précédents. L'analyse RMN des structures isolées s'est avérée difficile du fait du grand nombre de centres stéréogènes (non contrôlés) et de l'impossibilité de séparer les différents diastéréoisomères formés (Schéma IV-11).

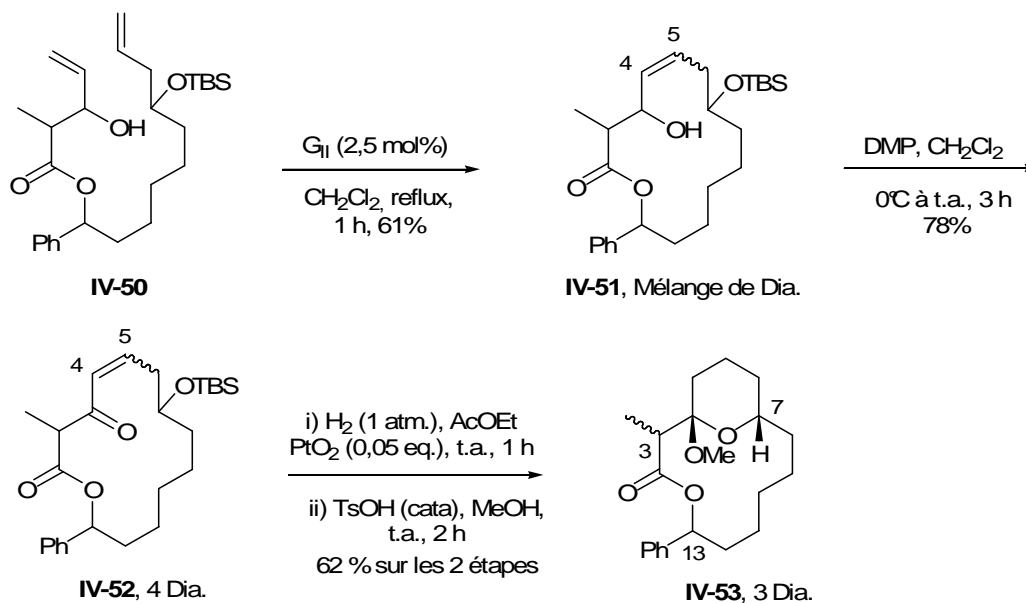
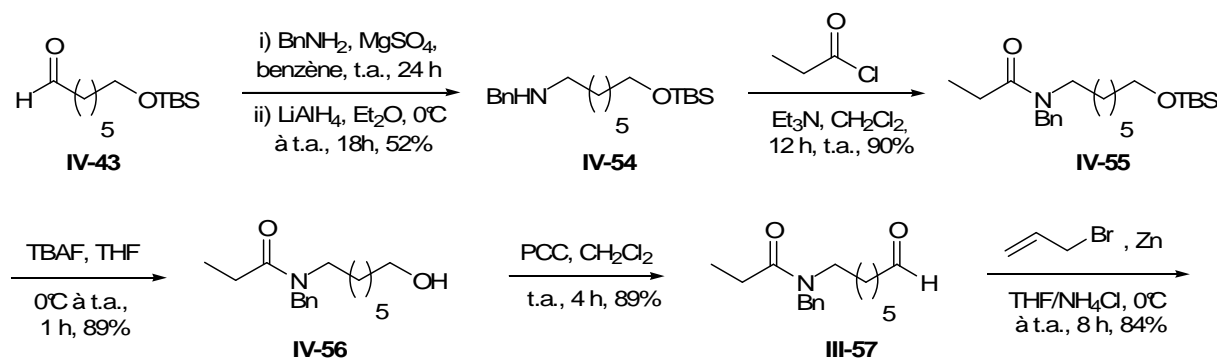


Schéma IV-11 : Obtention d'un analogue substitué sur le carbone C13

Le second analogue synthétisé est un macrolactame. L'aldéhyde (**IV-43**) est engagé dans une réaction d'amination réductrice avec la benzylamine. La procédure séquentielle²⁰⁴ utilisée a conduit à l'amine secondaire (**IV-54**) avec un rendement modeste de 52%. Une procédure « en un pot » utilisant le triacétoxy borohydrure de sodium²⁰⁵ aurait vraisemblablement permis d'obtenir un rendement plus élevé, mais une quantité suffisante de produit a été isolée pour réaliser la suite de la séquence réactionnelle. L'amide (**IV-55**) est ensuite obtenu par condensation du chlorure de propionyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane. Les analyses RMN montrent que ce composé existe sous la forme de deux rotamères (en proportion égale). Il est en de même pour tous les produits obtenus par la suite ((**IV-56**) à (**IV-60**)) selon une séquence réactionnelle identique aux précédentes (Schéma IV-12).



²⁰⁴ S. Hong, T. J. Marks *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7886.

²⁰⁵ K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, A. F. Abdel-Magid *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.

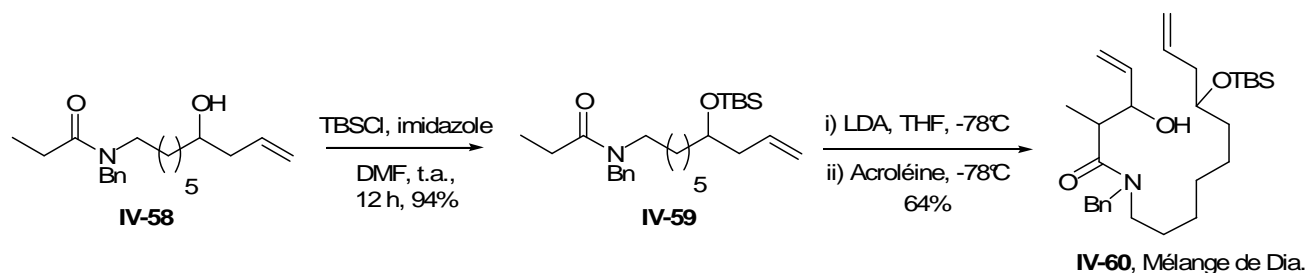


Schéma IV-12 : Synthèse du précurseur

A l'inverse des macrolactones qui étaient obtenues rapidement avec une faible charge en catalyseur, la cyclisation de l'amide doublement insaturé (**IV-60**) en macrolactame a été plus difficile. En effet, une conversion totale n'a pu être atteinte malgré l'ajout supplémentaire de catalyseur et un temps de réaction beaucoup plus long. Du fait de la complexité du spectre RMN du composé (**IV-61**), la géométrie de la double liaison formée par RCM n'a pu être déterminée que sur le composé oxydé (**IV-62**) et assignée comme étant très majoritairement (*E*). Le cétal cyclique (**IV-63**) a été recueilli *via* une séquence réactionnelle similaire à celle décrite précédemment (Schéma IV-13).

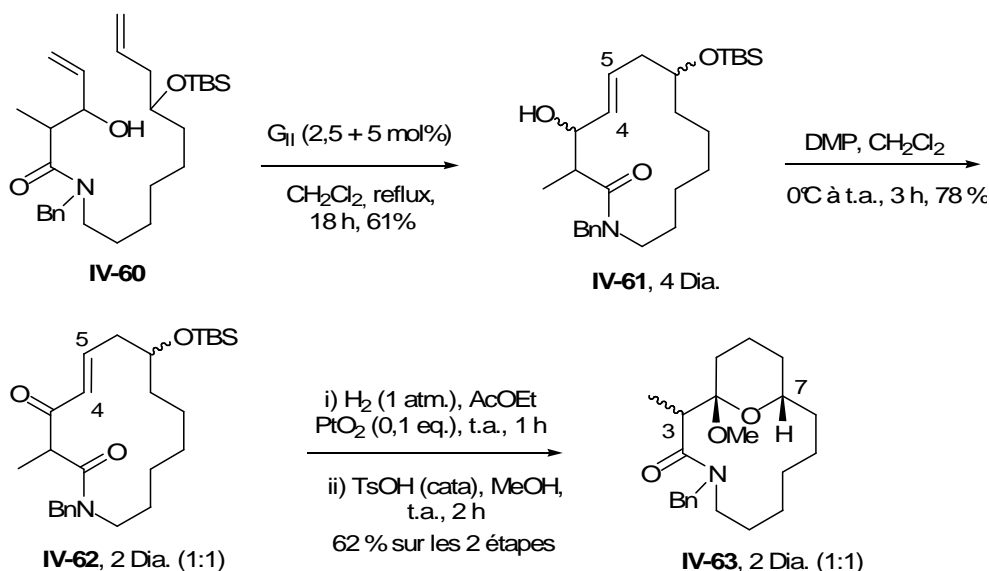


Schéma IV-13 : Obtention d'un analogue macrolactame

IV-3.3 Introduction du groupement hydroxyle en C5

Le groupement hydroxyle, présent sur l'atome de carbone C5 des molécules naturelles, a pu être installé sur un analogue macrocyclique à quatorze chaînons selon une séquence réactionnelle identique à celle mise au point pour l'introduction de la fonction alcool du fragment C1-C9 des aurisides (Chap. III-3.4.a).

La macrolactone (**IV-30**) est traitée par le bis-acétylacétonate de vanadium en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle¹⁷⁶ pour conduire à l'époxyde correspondant qui est directement oxydé en époxycétone par le réactif de Dess-Martin. L'oxydation doit être réalisée dans la foulée de la réaction d'époxydation car le produit intermédiaire (**IV-64**) n'est pas stable et se dégrade rapidement. L'époxycétone (**IV-65**) est recueillie avec un rendement de 61% sur les deux étapes sous la forme de deux diastéréoisomères non séparables en proportions égales. L'ouverture régiosélective de l'époxyde permet ensuite d'obtenir la β -hydroxycétone (**IV-66**), sous la forme de deux diastéréoisomères non séparables en proportions égales, qui après coupure de l'éther silylé par traitement avec une quantité catalytique de CSA dans le méthanol,²⁰⁶ est convertie en un mélange de deux cétales cycliques (**IV-67a**) et (**IV-67b**) (Schéma IV-14).

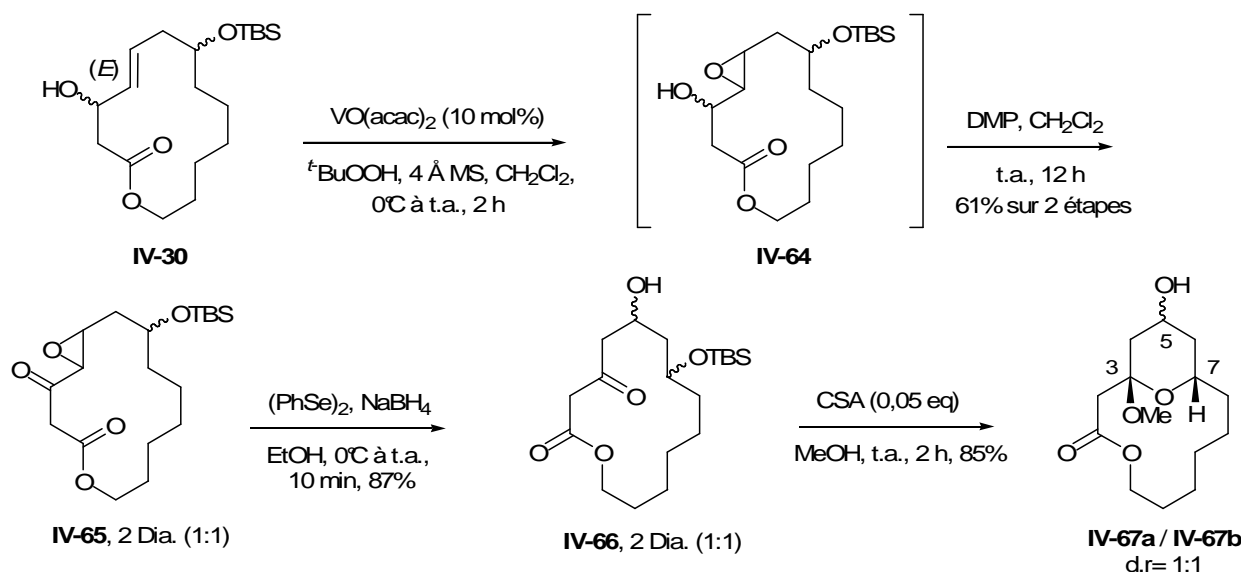


Schéma IV-14 : Introduction du groupement hydroxyle sur le carbone C5

Ces deux diastéréoisomères sont à ce niveau séparables sur colonne de silice en proportions égales. Une expérience NOESY sur chacun d'entre eux a permis de confirmer la relation *cis* entre le substituant méthyle du groupement méthoxy et le proton du carbone C7. La diastéréo-différentiation est par conséquent induite par la position relative du groupement hydroxyle porté par le carbone C5.

Cette hypothèse est confirmée par l'analyse du spectre NOESY du second diastéréoisomère (**IV-67b**), pour lequel une corrélation entre les protons portés par les carbones C5 et C7 est visible, alors que pour le premier diastéréoisomère (**IV-67a**), cette corrélation n'apparaît pas (Figure IV-2).

²⁰⁶ A. Venkateswarlu, E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.

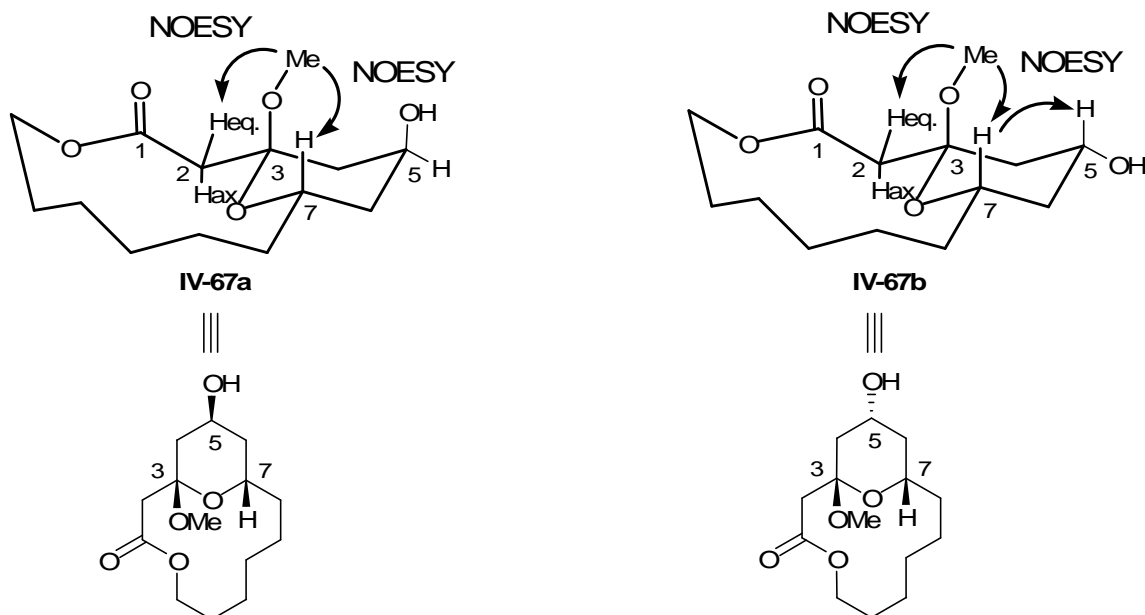


Figure IV-2 : Corrélation déterminée par analyse des spectres NOESY

En se basant sur la conformation du cétal cyclique (qui a une forme chaise) déterminée pour les aurisides, ces résultats suggèrent que le groupement hydroxyle adopte une position équatoriale dans le cas du second isomère (**IV-67b**). Le spectre proton de ce composé réalisé dans le CDCl_3 confirme cette hypothèse, puisqu'il a été déterminé que l'atome d'hydrogène présent sur le carbone C5 possédait une allure (signal élargi) et une constante de couplage caractéristique d'une position axiale ($J_{\text{ax-ax}} = 11,1 \text{ Hz}$) (Figure IV-3).²⁰⁷

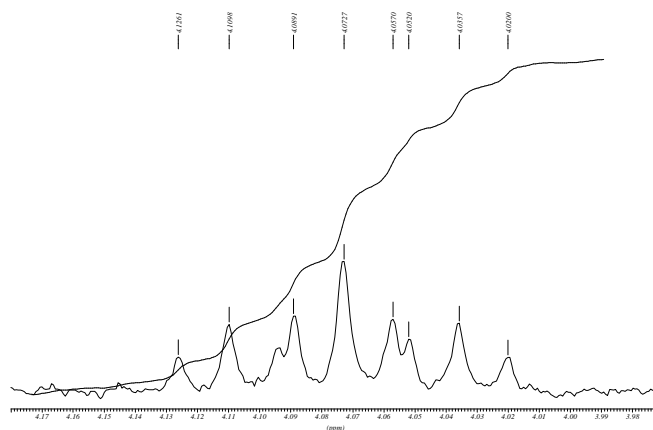


Figure IV-3 : Signal ^1H RMN de l'atome d'hydrogène porté par le carbone C5 du composé (**IV-67b**)

Ce composé étant sensible aux conditions acides, les expériences NOESY ont été réalisées dans le C_6D_6 , et de façon surprenante le signal relatif à cet atome d'hydrogène apparaît sous la forme d'un massif, et il n'est alors plus possible de déterminer les constantes de couplage.

²⁰⁷ M. A. Hiebel, B. Pelotier, O. Piva *Tetrahedron* **2007**, 63, 7874.

Afin de vérifier nos hypothèses, il a été décidé d'acétyler la fonction alcool de ce composé, et de réaliser une nouvelle fois les expériences RMN pour attribuer sans ambiguïté la stéréochimie relative de ce groupement porté par le carbone C5.

Le composé (**IV-67b**) a donc été estérifié avec le chlorure d'acétyle en présence de triéthylamine, dans le dichlorométhane. Les différentes expériences RMN (réalisées dans le C₆D₆) ont alors permis de confirmer la position axiale du proton porté par le carbone C5 : le signal relatif à cet atome d'hydrogène a en effet l'allure caractéristique (signal élargi) d'une position axiale ($J_{ax-ax} = 11,4$ Hz) (Figure IV-4).

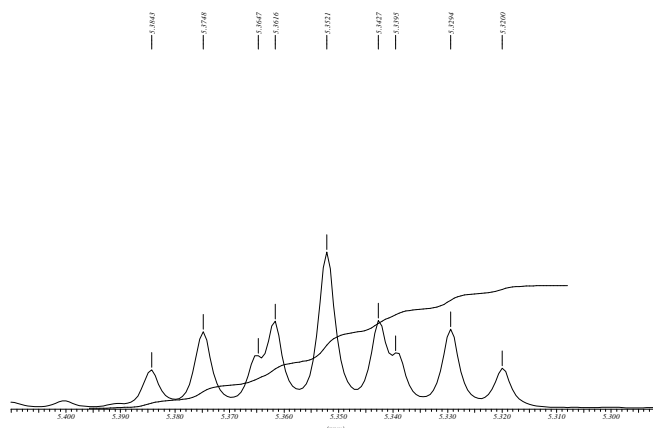


Figure IV-4 : Signal ¹H RMN de l'atome d'hydrogène porté par le carbone C5 du composé (**IV-68**)

De plus, les mêmes corrélations (que pour le composé (**IV-67b**)) entre les différents atomes d'hydrogène sont observées dans le spectre NOESY de la molécule. Aucune corrélation entre le groupement méthoxy et le méthyl du groupement acétoxy n'est de plus observée (Schéma IV-15).

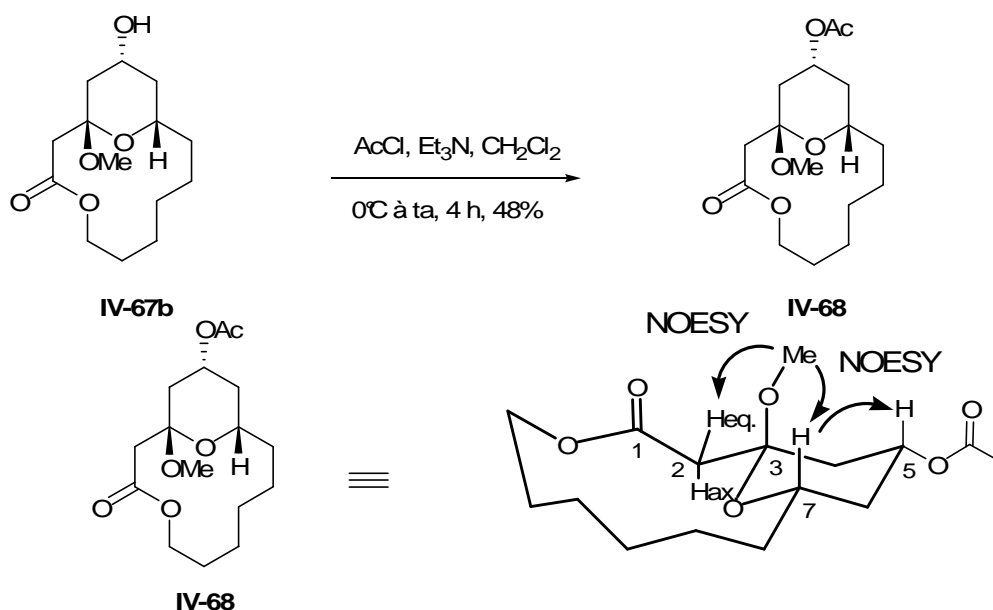


Schéma IV-15 : Corrélation déterminée par analyse des spectres NOESY

IV-4 Application à la synthèse asymétrique d'un analogue macrocyclique de la partie aglycone des aurisides

Suite aux résultats obtenus, les macrolactones de quatorze chaînons sont donc accessibles de manière efficace par réaction de métathèse cyclisante. Après quelques aménagements fonctionnels, une réaction de céatalisation transannulaire permet d'obtenir des macrocycles analogues des aurisides. Ces résultats nous ont confortés dans l'approche pour l'obtention de la partie aglycone des aurisides. Cette stratégie a donc été appliquée à la synthèse de notre cible. Etant donné qu'il était difficile de prévoir l'issue favorable de certaines étapes, en particulier celle de la RCM, puisqu'une autre double liaison est présente dans le substrat à cycliser, la synthèse stéréosélective d'un analogue de la partie aglycone dépourvu de chaîne latérale fixée sur l'atome de carbone C13 (voir rétrosynthèse, Schéma IV-1) a été considérée.

IV-4.1 Synthèse des synthons

Le synthon (**III-78**) avait déjà été utilisé pour l'obtention de l'analogue macrocyclique *nor*-hydroxyle. Seule la synthèse des deux autres fragments sera donc détaillée.

IV-4.1.a) Synthèse stéréocontrôlée de l'acide (IV-5) :

Le contrôle de la stéréochimie de l'acide (**IV-5**) a été atteint grâce à l'utilisation d'une oxazolidinone chirale (**IV-7**), le Superquat de Davies.²⁰⁸ Comme nous l'avons évoqué lors de la rétrosynthèse (Chap. IV-XX), il a été choisi de préparer (en quatre étapes) cette copule à partir de l'acide aminé naturel, la L-valine qui est beaucoup moins onéreuse que son énantiomère. La *N*-acyloxazolidinone (**IV-9**) est ensuite obtenu par condensation du chlorure de propionyle sur cette copule, puis la réaction d'aldolisation sur l'acroléine est effectuée en présence de trifluorométhanesulfonate de dibutylbore et de la base de Hünig pour conduire à l'aldol (**IV-70**) avec un bon rendement et une haute diastéréosélectivité (> 95/5, estimée par RMN). La fonction alcool est ensuite protégée sous forme d'éther silylé (**IV-71**). De façon surprenante, la coupure de la copule chirale n'a pu être réalisée selon la méthode classique utilisant l'espèce nucléophile LiOOH, générée *in situ* à partir de la lithine et de l'eau oxygénée. Ce problème a été résolu *via* l'utilisation du méthanolate de lithium, qui permet d'obtenir directement l'ester (**IV-72**) correspondant avec un rendement de 80%. La saponification de cet ester a ensuite été effectuée avec de la soude dans un mélange THF/méthanol, mais malheureusement une épimérisation partielle (mélange de deux diastéréoisomères en proportion 92:8) du centre en α de la fonction carbonyle est observée (Schéma IV-16).

²⁰⁸ a) J. E. Beddow, K. B. Ling, P. M. Roberts, A. J. Russel, A. D. Smith, J. E. Thomson, S. G. Davies *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2812 ; b) S. D. Bull, S. Jones, H. J. Sanganee, S. G. Davies *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 387.

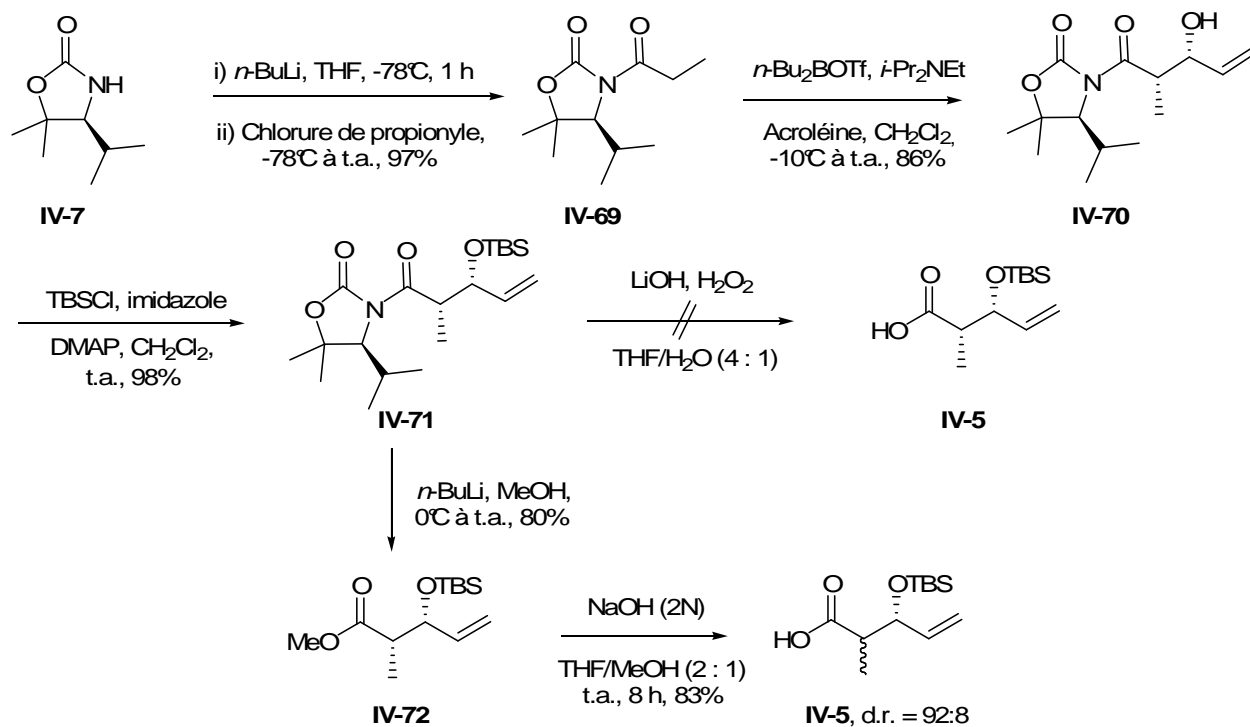


Schéma IV-16 : Synthèse de l'acide (IV-5)

IV-4.1.b) Synthèse asymétrique de l'aldéhyde (IV-75) :

La synthèse de l'aldéhyde (IV-75) est initiée à partir du 2,2-diméthylpropanediol. Celui-ci est converti en diol (III-89) énantiomériquement enrichi en quatre étapes (IV-3.3.b). Il est par la suite protégé sous forme de cétal avec le *p*-anisaldéhyde en milieu acide. L'ouverture régiosélective de ce cétal (IV-73) par action du DIBAL conduit à l'alcool primaire correspondant (IV-74),²⁰⁹ qui est oxydé en aldéhyde par le PCC avec un bon rendement (Schéma IV-17).

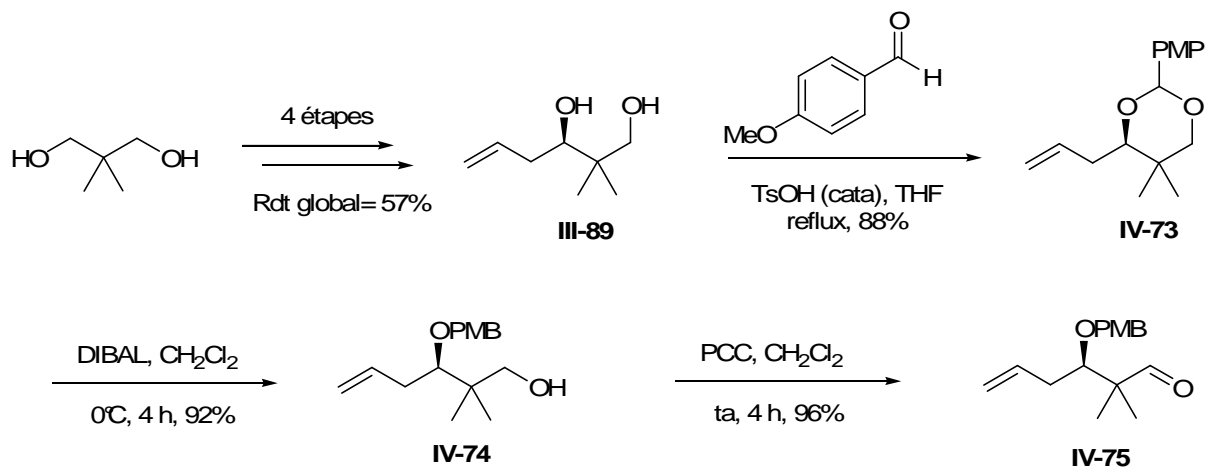


Schéma IV-17 : Synthèse de l'aldéhyde (IV-75)

²⁰⁹ S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara *Chem. Lett.* **1982**, 1593.

IV-4.2 Couplage des synthons

IV-4.2.a) Couplage et aménagement fonctionnel :

Ayant obtenu les trois synthons nécessaires à la construction du macrocyle, nous avons procédé ensuite à leur couplage. Un échange halogène-métal sur le composé (**III-78**) est réalisé avec le *t*-BuLi, dans l'éther à -95°C, pour permettre l'alkylation de l'aldéhyde (**IV-75**) à basse température. L'adduit (**IV-76**) est obtenu avec un rendement de 69% sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères inséparables et en proportions égales.

Nous avons ensuite envisagé la protection de l'alcool allylique formé avec un groupement protecteur orthogonal aux deux autres déjà présents sur la molécule. Une tentative de formation d'un éther de méthoxyméthyle, après génération de l'alcoolate de sodium par NaH, a été réalisée, mais une dégradation du produit de départ a été observée. L'introduction d'un éther silylé encombré (TBDPS-) a également été tentée, mais seul l'alcool allylique de départ a été récupéré. Finalement, l'utilisation de la DDQ en milieu anhydre²¹⁰ a permis de former l'acétal de *p*-méthoxyphényle (**IV-77**) avec un rendement correct de 74%. L'éther silylé a été ensuite coupé quasi quantitativement par l'emploi d'ions fluorures, pour conduire à l'alcool primaire (**IV-78**), qui a été estérifié avec l'acide carboxylique (**IV-5**), dans les conditions décrites par Steglich (Schéma IV-18).¹⁷³

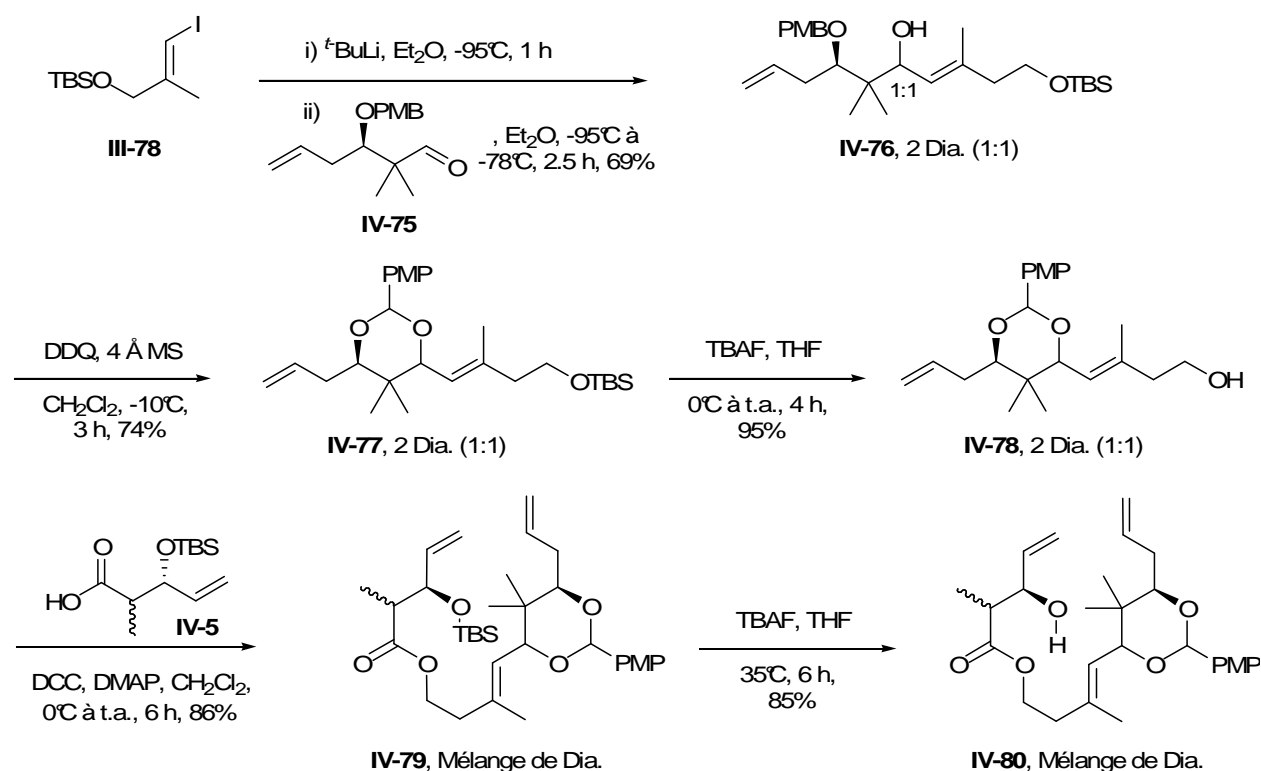


Schéma IV-18 : Couplage des synthons

²¹⁰ Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 889.

La déprotection du groupement éther silylé de l'ester (**IV-79**) a demandé une optimisation pour conduire à l'alcool allylique (**IV-80**) avec de bons rendements. Les premiers essais menés à température ambiante, ne permettaient en effet pas d'observer de conversion du produit de départ, malgré plusieurs équivalents de TBAF additionnés. Une élévation de la température à 50°C, a permis de former le composé d'ésiré en faibles quantités seulement, car le produit majoritaire obtenu était l'alcool primaire (**IV-78**), provenant de l'hydrolyse de la fonction ester. Une température de 35°C, et un léger excès d'ions fluorures (1,3 eq.) se sont avérées être les conditions optimales pour réaliser cette réaction, puisque l'alcool allylique (**IV-80**) souhaité a finalement été isolé avec rendement de 85%.

Cette déprotection de l'éther silylé a été effectuée avant les essais de RCM, car l'encombrement stérique amené par le groupement *t*-butyl-diméthylsilane au voisinage de l'oléfine semblait une limitation très importante à l'obtention de la macrolactone.

IV-4.2.b) Premières tentatives de RCM :

Dans un premier temps, les conditions opératoires utilisées pour la cyclisation des macrolactones analogues ont été appliquées au composé (**IV-80**). Après une heure de chauffage, aucune conversion du diène de départ n'a été constatée. Un ajout en catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (2,5 mol%) et six heures de chauffage supplémentaire ont alors permis d'observer la disparition du diène de départ. Cependant, le produit attendu n'a pas été obtenu. La très grande polarité du produit majoritairement isolé suggère qu'une dimérisation du composé (**IV-80**) a dû se produire. A cause de la grande complexité des spectres RMN de ce produit, il n'a pu être caractérisé. Une tentative de RCM menée avec le catalyseur de Grubbs-Hoveyda (5 mol%) a conduit à un résultat comparable (Schéma IV-19).

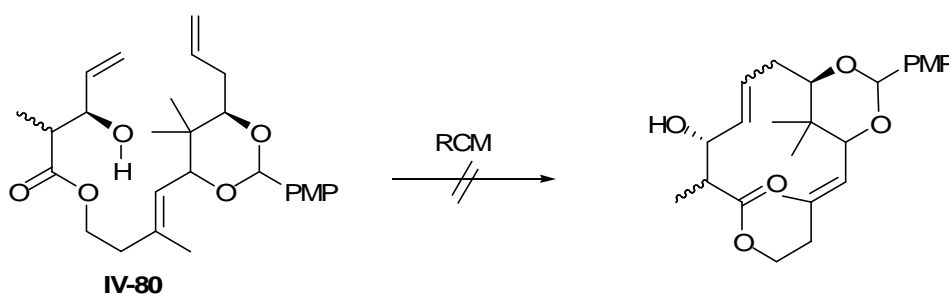


Schéma IV-19 : Tentatives de RCM

Bien qu'il soit difficile de déterminer quels paramètres ont empêché la formation de la macrolactone souhaitée, une conformation non favorable du composé diénique (**IV-80**) peut être avancée pour expliquer cet échec de macrocyclisation.

IV-4.2.c) Formation d'un nouveau précurseur de RCM :

Pour palier ces problèmes, il a été envisagé que l'oxydation de l'alcool allylique du composé (**IV-76**) permettrait d'une part de rigidifier la structure du précurseur de RCM favorisant la réaction de cyclisation, et d'autre part de désactiver par mésomérie la double liaison C10-C11, susceptible éventuellement de participer à des processus de métathèse compétitifs.

Pour cela, la fonction alcool allylique de l'adduit (**IV-76**) est oxydée avec le réactif de Dess-Martin. L'énone (**IV-81**) est isolée avec un bon rendement, puis l'éther silylé est coupé par action du TBAF. La condensation de l'alcool primaire (**IV-82**), avec l'acide (**IV-5**), permet alors de recueillir l'ester correspondant avec un rendement de 86% (**IV-83**). Ce composé est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères non séparables en proportion (7:3) signifiant qu'une épimérisation du centre stéréogène C2 a eu lieu au cours de la réaction (Schéma IV-20).

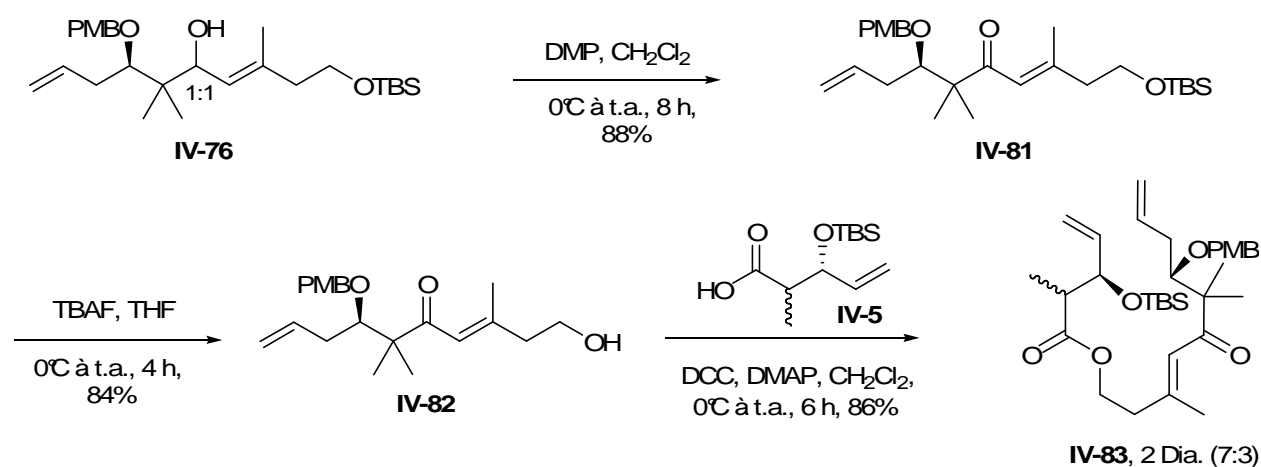


Schéma IV-20 : Obtention du nouveau précurseur

Avant de procéder à la cyclisation par métathèse, il est nécessaire de couper l'éther silylé du composé (**IV-83**). Là encore, cette déprotection a été quelque peu problématique. Les mêmes conditions opératoires que celles mises au point pour la déprotection du composé (**IV-79**) ont premièrement été tentées.

Malheureusement, le produit majoritaire obtenu est le triène (**IV-84**), résultant de la γ -élimination du groupement β -hydroxyester. L'utilisation du complexe fluorure d'hydrogène-pyridine dans l'acétonitrile a bien conduit à la déprotection de l'éther silylé, celle-ci s'accompagnant également de la déprotection de l'éther de *p*-méthoxybenzyle. En effet, seul le diol (**IV-85**) est récupéré après traitement et purification de la réaction. La déprotection sélective de l'éther silylé a finalement pu être accomplie par traitement du composé (**IV-83**) avec une quantité catalytique de CSA dans le méthanol. L'alcool (**IV-86**) correspondant est isolé avec un rendement de 92%, sous la forme de deux diastéréoisomères en proportion (3/2) (Schéma IV-21).

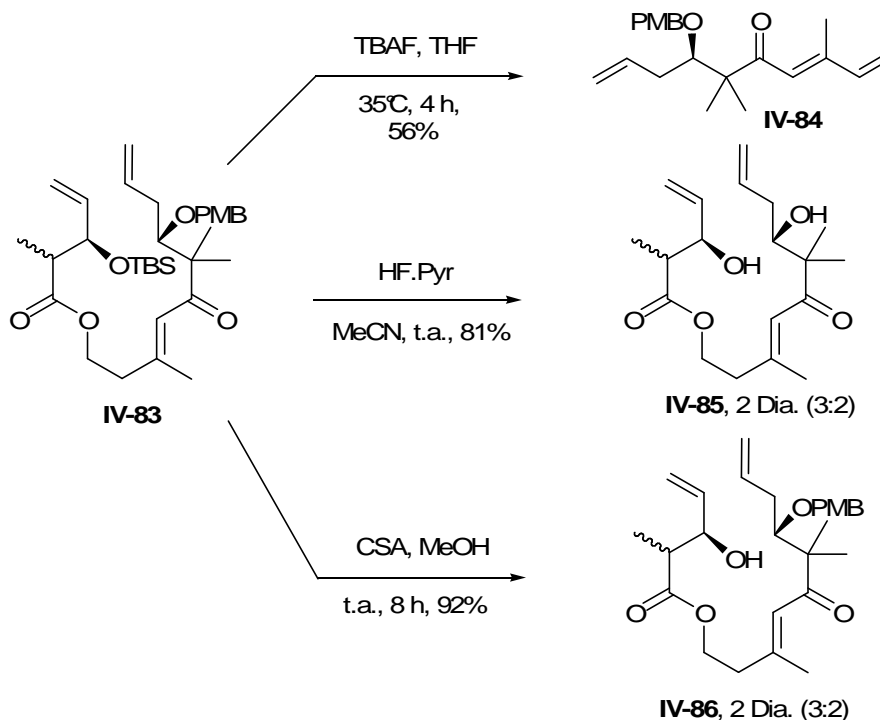
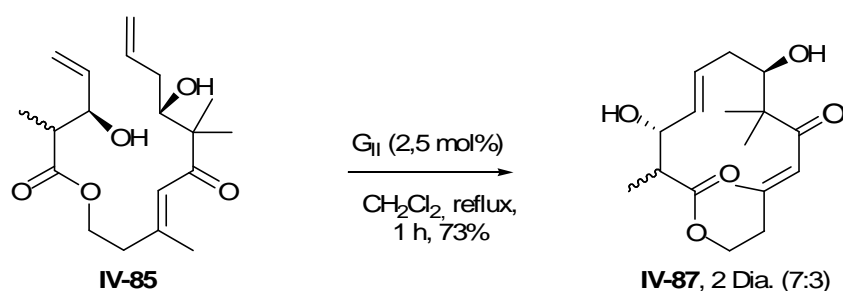


Schéma IV-21 : Déprotection de l'éther silylé

IV-4.2.d) Obtention de la structure macrocyclique par RCM

Une première RCM sur le diol (**IV-85**) a tout d'abord été tentée, dans les mêmes conditions opératoires que celles développées pour la série d'analogues macrocycliques. Après une heure de réaction, la conversion totale du diène est observée, et à notre grande satisfaction, le produit cyclisé (**IV-87**) souhaité a été isolé avec un rendement correct de 73% et une configuration (*E*) quant à la stéréochimie de la double liaison formée (Schéma IV-22).


 Schéma IV-22 : RCM réalisée sur le composé (**IV-85**)

La réaction de métathèse cyclisante a donc été ensuite mise en œuvre à partir du composé (**IV-86**), et le macrocycle (**IV-88**) a été obtenu avec un rendement légèrement plus faible que la macrolactone précédente sous la forme de deux diastérisomères non séparables en proportion 3:2. La cyclohexénone (**IV-89**) est également formée en quantité non négligeable au cours de la RCM. Cette réaction n'ayant été effectuée qu'une seule fois, les conditions opératoires pour limiter la formation de ce produit secondaire n'ont pas pu être optimisées.

La sélectivité de la RCM est satisfaisante puisque seul le diastéréoisomère (*E*) est décelé sur le spectre RMN proton du composé (**IV-88**). Cependant, les deux protons éthyléniques ayant des déplacements chimiques très proches, il a été nécessaire de confirmer la stéréochimie de cette double liaison. Pour cela, l'alcool allylique du composé (**IV-88**) a été oxydé par le réactif de Dess martin pour conduire à l'énone (**IV-90**), qui est obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères non séparables en proportion 7:3. L'analyse des constantes de couplage des protons éthyléniques de ce composé est alors facilitée du fait de l'éclatement des signaux relatifs à ces deux atomes d'hydrogènes, et une valeur caractéristique ($J_{4-5} = J_{5-4} = 16.0, \text{Hz}$ et $J_{4-5} = J_{5-4} = 15,5 \text{ Hz}$) d'une stéréochimie (*E*) de la double liaison a été déterminée (Schéma IV-23).

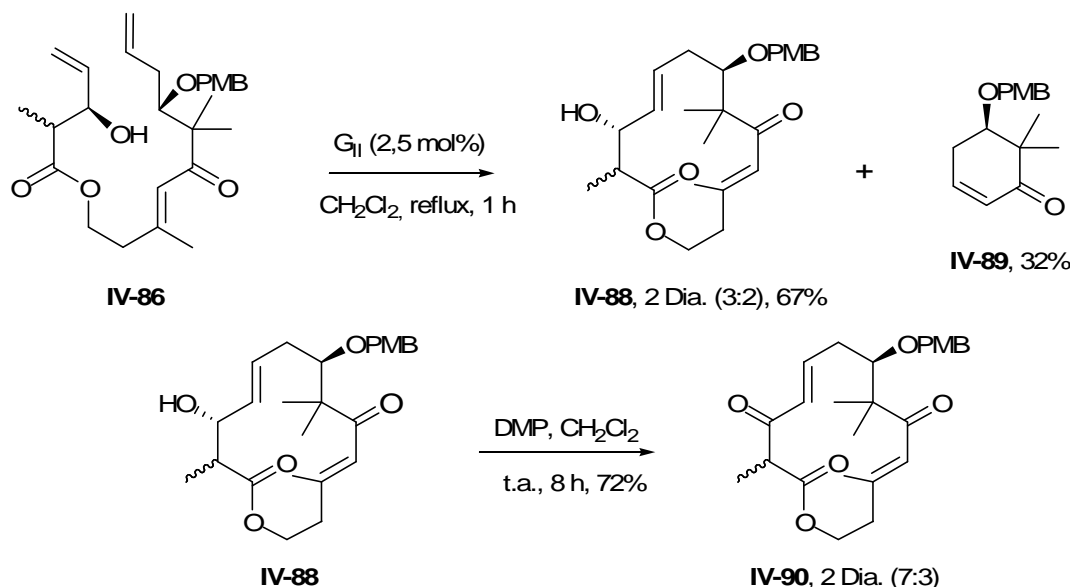


Schéma IV-23 : RCM sur le substrat (**IV-85**) protégé

IV-4.2.e) Introduction du groupement hydroxyle en C5 et obtention d'un analogue macrocyclique des aurisides :

L'époxydation de la double liaison conduit ensuite au composé (**IV-91**), qui est directement oxydé en β -cétoester (**IV-92**) par le réactif de Dess-Martin. Ce composé est obtenu sous la forme de diastéréoisomères non séparables en proportion 3:2. L'ouverture régiosélective de l'époxyde conduit à l'alcool (**IV-93**) qui est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères non séparables en proportion 55:45. Cette différence pour le ratio des deux diastéréoisomères peut s'expliquer du fait que le centre stéréogène C2 en α du β -céto ester est très facilement épimérisable (Schéma IV-24).

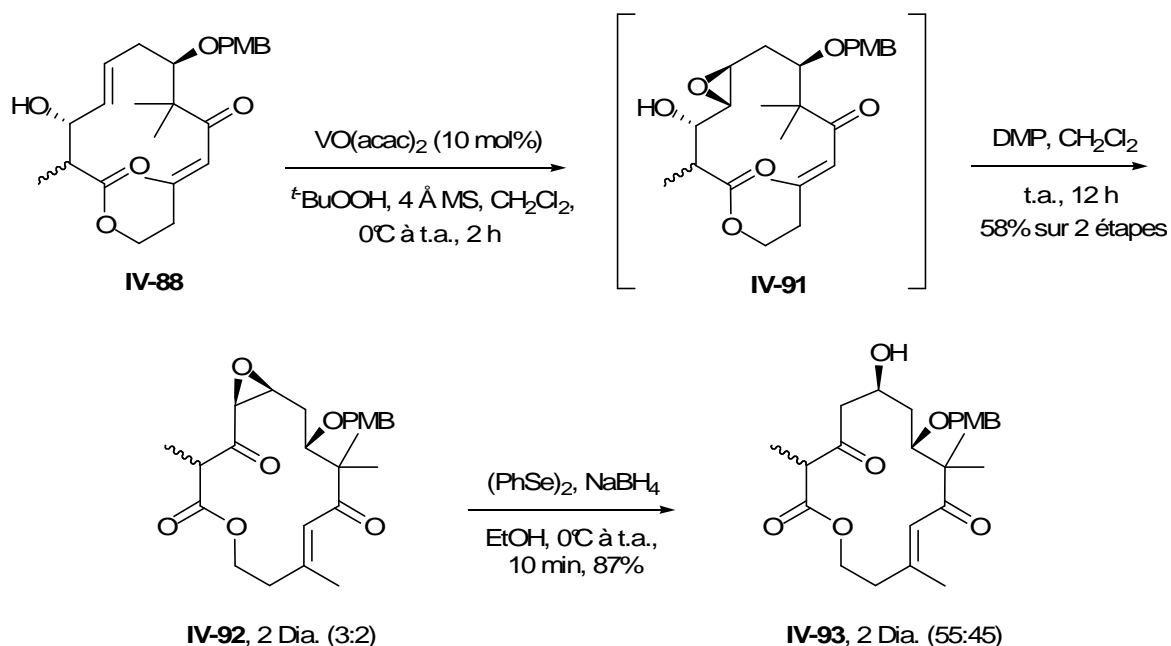


Schéma IV-24 : Introduction du groupement hydroxyle

La déprotection du groupement *p*-méthoxybenzyle a ensuite été tentée en condition oxydante, utilisant la DDQ comme réactif et en présence d'eau.²¹¹ Cependant, le diol attendu n'a pas été obtenu, et la formation d'un cétal de benzylidène a été constatée. Celui-ci est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères (IV-94a) et (IV-94b) séparables par purification sur colonne de silice en proportions 2:1. Un troisième composé est également formé au cours de la réaction. Il s'agit de l'ester (IV-95), qui résulte d'une sur-oxydation par la DDQ (Schéma IV-25).

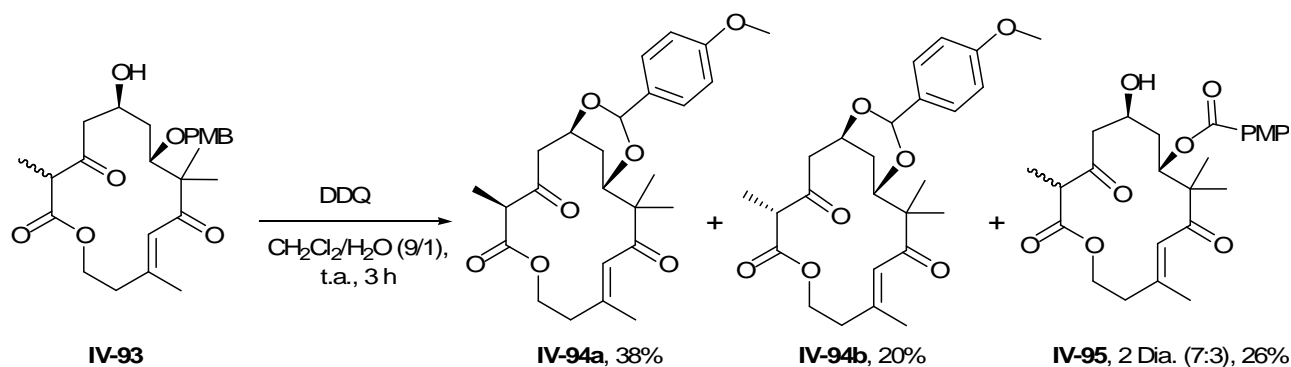


Schéma IV-25 : Tentative de déprotection du groupement PMB

La formation de ce cétal aurait pu être évitée si le groupement hydroxyle attaché au carbone C5 avait été protégé au préalable. Des expériences nOe significatives pour chacun des deux diastéréoisomères du composé (IV-94) ont toutefois pu être conduites, permettant de déterminer les relations existant entre les atomes d'hydrogène portés par les carbones C5 et C7.

²¹¹ Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885.

Ainsi, une forte corrélation entre les protons H5, H7 et le proton benzylique a pu être visualisée suite à l'irradiation de ce dernier. Du fait que le cétal cyclique à six chaînons présent dans les composés (**IV-94a**) et (**IV-94b**) adopte une conformation chaise et que le proton benzylique est en position axiale (pour minimiser les interactions 1,3-diaxiales), les résultats de l'expérience nOe permettent d'affirmer que les atomes d'hydrogène portés par les carbones C5 et C7 adoptent également une position axiale par rapport au cycle et ont une relation *syn* l'un par rapport à l'autre (Figure IV-5).

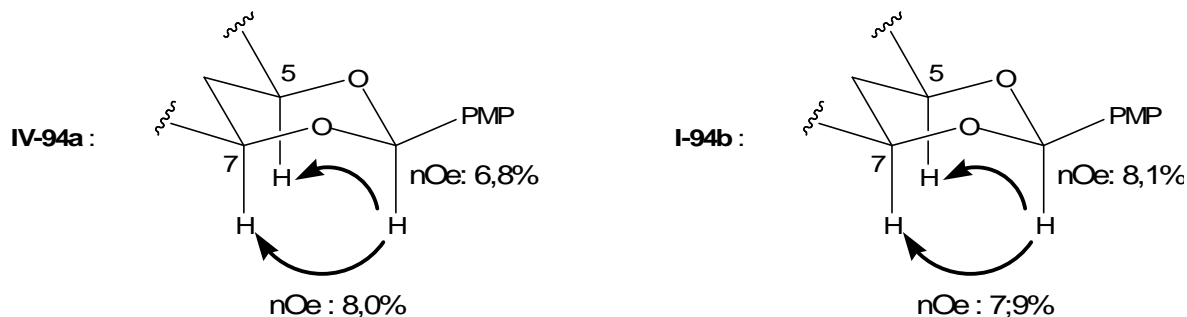
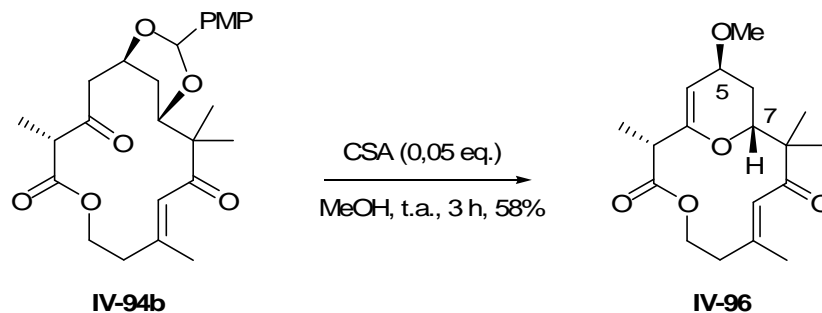


Figure IV-5 : Expérience nOE sur les cétales cycliques de benzylidène

De plus, le système cyclique étant rigide, ces résultats tendent à prouver que la configuration absolue du centre stéréogène en C5 a bien été contrôlée par l'époxydation réalisée auparavant et que la diastéréosélectivité de cette réaction était haute puisque pour chacun des deux composés la même relation est retrouvée. Ceci est en adéquation avec ce que prévoit les modèles décrits dans la littérature¹⁷⁷ (composé *érythro* majoritairement formé). Enfin, sur la base des résultats de l'expérience nOe et du fait que la configuration absolue (*R*) du centre stéréogène C7 ait été contrôlée lors de l'allylation énantiosélective, une configuration (*S*) pour le centre stéréogène C5 peut être attribuée.

Afin de former le cétal méthylique, il a été choisi de traiter ces deux composés en milieu acide pour couper le cétal de *p*-méthoxyphényle et former aussitôt intramoléculairement la sous-unité pyranique. La réaction a d'abord été tentée sur le composé (**IV-94b**) mais au lieu d'obtenir le composé désiré, la formation du pyrane insaturé (**IV-96**) a été observée. Un temps de réaction trop long ainsi qu'une quantité trop importante d'acide (utilisé en quantité catalytique sur une échelle d'environ 10 μ mol) peuvent expliquer l'obtention de ce composé.

D'un point de vue mécanistique, il résulte vraisemblablement de l'élimination du groupement hydroxyle du produit initialement souhaité, suivie de la formation de l'oxonium (**IV-97**) stabilisé par mésomérie, qui subirait alors l'addition d'une molécule de méthanol (Schéma IV-26).



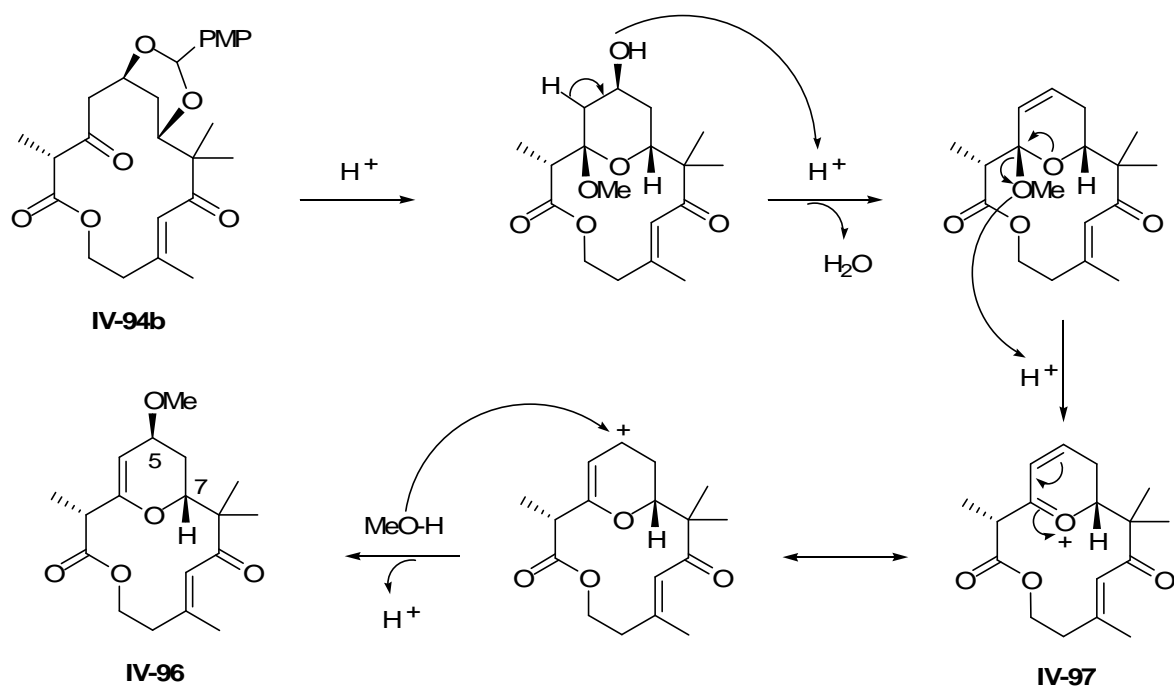
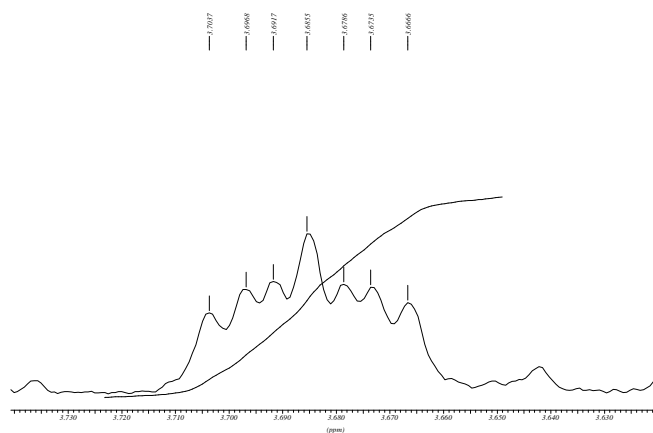


Schéma IV-26 : Tentative de formation de la sous-unité pyranique

Ce composé (**IV-96**) est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Afin de déterminer la position relative de ce groupement méthoxy (et donc la configuration de l'atome de carbone C5) par rapport à l'atome d'hydrogène porté par le carbone C7, une expérience nOe a été effectuée. Suite à l'irradiation du groupement méthoxy, une corrélation très faible est observée avec le proton H7, du fait que le cycle pyrane n'adopte pas une conformation chaise (présence de l'insaturation). L'allure resserée du signal de l'atome d'hydrogène porté par le carbone C5, ainsi que les constantes de couplages (de l'ordre de 3,6 et 2,1 Hz) relatives à ce proton, sont caractéristiques d'une position équatoriale sur un cycle adoptant lui-même une conformation chaise (Figure IV-6). Ainsi nous avons attribué une position pseudo-axiale au groupement méthoxy porté par le carbone C5 (Schéma IV-26).

Figure IV-6 : Signal ^1H RMN de l'atome d'hydrogène porté par le carbone C5 du composé (**IV-96**)

Lorsque la même réaction a été répétée avec de grandes précautions sur le diastéréoisomère (**IV-94a**), le cétal méthylique souhaité (**IV-98**) a pu être isolé avec un rendement de 64%, sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

Une expérience nOe a alors été effectuée et a révélé une corrélation entre le groupement méthoxy (pic irradié) et l'atome d'hydrogène porté par le carbone C7. De la même façon que l'avait montré l'analyse du spectre NOESY pour son analogue *nor*-hydroxy (**III-82**) un fort effet positif sur l'atome d'hydrogène porté par le carbone C2 est ici visible pour l'expérience nOE. De plus, un effet plus faible mais non négligeable est également visible sur le groupement méthyle porté par ce même carbone C2. Comme expliqué précédemment, cela semble indiquer que la conformation du macrocycle formé n'est pas la même que dans le cas des aurisides (du fait de l'absence de la chaîne latérale). Ainsi le proton H2 est vraisemblablement plus proche spatialement du groupement méthoxy que ne l'est le groupement méthyle (Schéma IV-27).

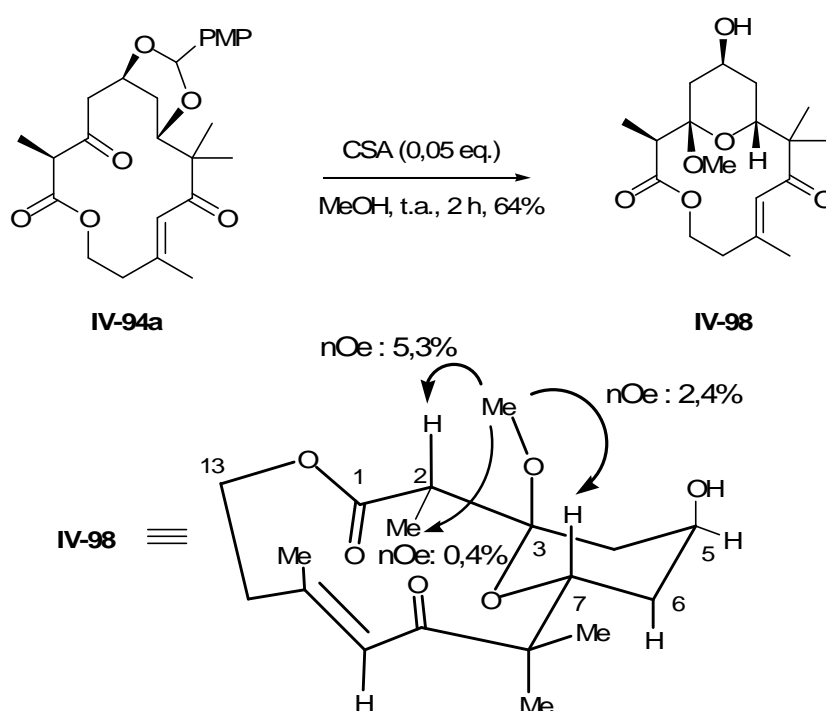


Schéma IV-27 : Formation de la sous-unité pyranique et expérience nOe menée sur le composé (**IV-98**) formé

Lors de la synthèse du fragment C1-C9 des aurisides, le groupe d'Olivio s'est basé sur le déplacement chimique (en RMN ^1H) des protons portés par le carbone C4 pour déterminer la configuration absolue du centre stéréogène C2.³³ En effet lors de la réaction d'aldolisation (Meinwald) de la lactone (**I-59**) par l'énolate du propionate d'éthyle un mélange (en proportion 4,4:1) des hémicétals séparables (**I-60a**) et (**I-60b**) a été obtenu. Il a ainsi été remarqué que le proton H4 équatorial était plus déblindé ($\delta\text{H}_{4\text{eq}} = 2,33$ ppm) pour le composé majoritaire (**I-60a**) que pour son épimère (**I-60b**) ($\delta\text{H}_{4\text{eq}} = 1,88$ ppm). De plus une plus grande différence de déplacement chimique entre les deux protons H4 ($\Delta\delta = 1,0$ ppm pour (**I-60a**) contre $\Delta\delta = 0,5$ ppm pour (**I-60b**)) est observée pour l'épimère majoritaire. Ainsi par analogie avec les spectres des molécules naturelles (H $_{4\text{eq}}$ déblindé et $\Delta\delta = 1,0$ ppm), la configuration (S) pour le centre stéréogène C2 a été assignée (Schéma IV-28).

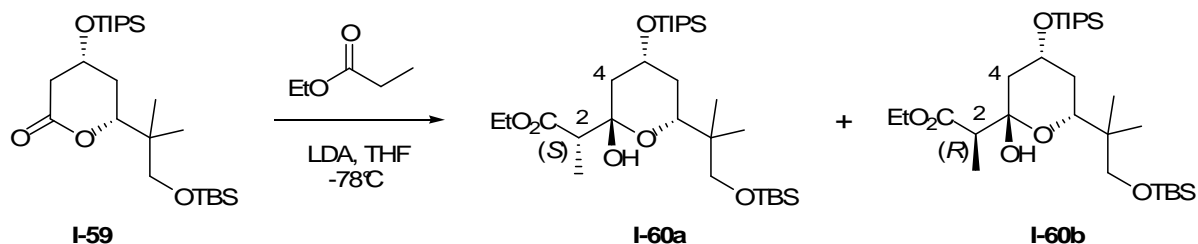


Schéma IV-28 : Obtention du fragment C1-C9 par réaction de Meinwald

Pour le composé (**IV-98**), des déplacements chimiques de l'ordre de 1,81 et 2,13 ppm ont été déterminés pour les protons H4. Cependant l'environnement chimique de ces protons est quelque peu différent de celui des composés examinés par le groupe d'Olivio (cétal cyclique à la place de l'hémicétal, configuration du centre C5 inversée). Il n'est donc pas possible de déterminer avec certitude la configuration absolue du carbone C2. sur la base de ces seuls résultats expérimentaux.

En revanche, aucune corrélation n'est visible entre le groupement méthoxy et l'atome d'hydrogène porté par le carbone C5, ce qui indique que ce proton a une position équatoriale sur le cétal cyclique à six chaînons (Schéma IV-27). L'allure resserée du signal correspondant à ce proton corrobore de plus ce résultat (Figure IV-7). Enfin, la position axiale du groupement méthoxy est déduite de l'expérience nOe et de la valeur caractéristique de la constante de couplage du proton H7 ($J_{7,6a} = 12,2$ Hz) déterminée par analyse du spectre ^1H du composé (**IV-98**).

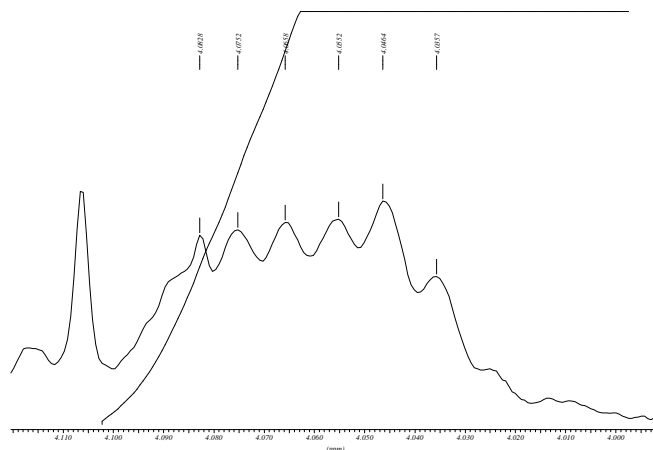


Figure IV-7 : Signal ^1H RMN de l'atome d'hydrogène porté par le carbone C5 du composé (**IV-98**)

Il aurait été alors intéressant de réaliser une réaction de type Mitsunobu afin d'inverser la configuration du centre stéréogène en C5. Cette réaction a déjà été appliquée de façon efficace lors de la synthèse de la Diospogine A,²⁰⁷ au laboratoire. Cependant du fait la faible stabilité du produit (dégradation dans le tube RMN constatée) et de la très faible quantité à notre disposition, cette manipulation n'a pu être réalisée.

IV-5 Conclusions

Dans ce chapitre, la seconde approche synthétique vers la synthèse de la partie aglycone des aurisides a été développée.

Celle-ci basée sur l'obtention de la structure macrocyclique par formation de la liaison C4-C5 par réaction de métathèse cyclisante, puis de la formation tardive de la sous-unité pyranique par céatalisation transannulaire, a dans un premier temps été conduite sur des composés simples comportant peu de fonctionnalités. La stratégie envisagée a ainsi permis la formation d'analogues macrocycliques des molécules naturelles.

En se basant sur les résultats obtenus lors de la première approche synthétique exposée dans le chapitre précédent, cette stratégie a ensuite été appliquée à la synthèse convergente d'un analogue de la partie aglycone des aurisides dépourvu de sa chaîne latérale. Trois synthons ont ainsi été synthétisés puis couplés afin d'obtenir le précurseur à la RCM. La haute sélectivité (*E*) obtenue lors de la formation de la double liaison, conjuguée à l'époxydation diastéréosélective orientée par l'alcool allylique de celle-ci, a permis le contrôle du centre stéréogène en C5. Parce qu'il était difficile de prévoir l'issue favorable de ces réactions de RCM et d'époxydation, l'utilisation d'une copule chirale provenant de l'acide aminé naturel, la L-valine, a été initialement choisi, conduisant à l'obtention de l'épimère en C5 des aurisides. Le contrôle du centre stéréogène C7 a quant à lui été atteint par allylation énantiosélective, induisant par la suite lors de la céatalisation, le contrôle du centre stéréogène C3. L'analogue macrocyclique des aurisides été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère, mais les différentes analyses effectuées n'ont pas permis de déterminer avec certitude la configuration du centre stéréogène C2. Du fait de la stratégie employée ce centre est fortement épimérisable et n'est donc pas contrôlable. Cependant, à la vue des résultats obtenus lors des précédentes synthèses des aurisides, il semble qu'une épimérisation de ce centre vers la configuration absolue correcte se produise une fois la partie aglycone formée.

L'analogue macrocyclique a donc été obtenu en dix-huit étapes (selon la plus longue séquence linéaire) et un rendement global de 2,3%. Le rendement de certaines étapes (RCM, formation de l'époxycétone, céatalisation) pourrait probablement être amélioré étant donné que ces réactions n'ont été réalisées qu'une seule fois. Il aurait été intéressant de convertir le diastéréoisomère minoritaire (**IV-94b**) par épimérisation du centre C2. Cependant du fait de la formation du produit secondaire (**IV-95**) lors de l'étape de céatalisation, ceci n'a pas pu être tenté.

CHAPITRE V

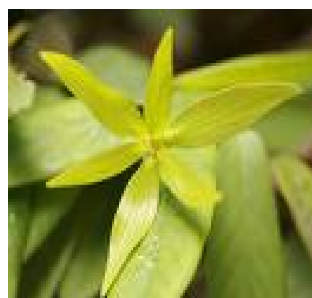
SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE DU
6-HYDROXYDOCECANOATE DE PENTADECYLE

V SYNTHÈSE ENANTIOSELECTIVE DU 6-HYDROXYDODECANOATE DE PENTADECYLE

Parallèlement aux travaux concernant l'approche synthétique vers les aurisides, la synthèse énantiosélective du 6-hydroxydodécanoate de pentadécyle (**V-1**),¹⁸⁵ un hydroxy-ester à longue chaîne carbonée, a été envisagée. De nombreux composés (acide ou ester) possédant une structure analogue sont présents dans la nature et montrent d'importantes activités biologiques ou ont trouvé des applications dans l'industrie des cosmétiques et des parfums.²¹²

V-1 Rappels Bibliographiques

Le 6-hydroxydodécanoate de pentadécyle a été isolé des feuilles d'*Artabotrys odoratissima* (Figure V-1), dont il est le principal composant chimique, et caractérisé par le groupe de Mehta.²¹³ Des extraits de cet arbuste sont couramment employés en médecine traditionnelle et une décoction de ses feuilles est donnée pour le traitement du choléra. De plus, l'huile essentielle extraite des mêmes feuilles est utilisée en parfumerie.²¹²



Artabotrys odoratissimus

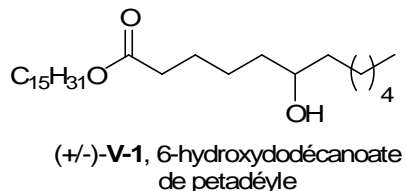


Figure V-1 : Molécule naturelle

²¹² a) B. Hasdemir, A. Yusufoglu *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, 15, 65 ; b) S. P. Chavan, C. Praveen, G. Ramakrishna, U. R. Kalkote *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6027 ; c) D. E. Williams, C. M. Strugeon, M. Roberge, R. J. Andersen *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5822.

²¹³ J. Preeti, N. Singh, B. K. Mehta *Indian J. Chem., Sect. B* **1998**, 37, 618.

V-1.2. Stratégie développée au laboratoire

Au laboratoire, une stratégie efficace d'obtention de δ -pyrones β,γ -insaturées substituées, à partir du butanoate de 3-O-1,4-pentadiényle (**V-6**) a été développée, et est basée sur une réaction tandem RCM / métathèse croisée.²¹⁷

L'optimisation des conditions réactionnelles pour cette transformation a permis de montrer que les meilleurs rendements étaient obtenus avec un large excès de l'oléfine partenaire (5 eq.) et avec une charge de 5 mol% en catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération. Quelque soit la nature du groupement R, une configuration (*E*) exclusive de la double liaison exocyclique a été observée. Il est à noter que la même transformation réalisée de façon séquentielle est beaucoup moins efficace et que le produit majoritaire isolé est la lactone formée par RCM avec le groupement vinyle terminal. Enfin, un traitement basique dans le THF permet de reconjuguer la double liaison interne pour obtenir une α -pyrone, motif que l'on retrouve dans de nombreux produits naturels (Schéma V-2).^{217a}

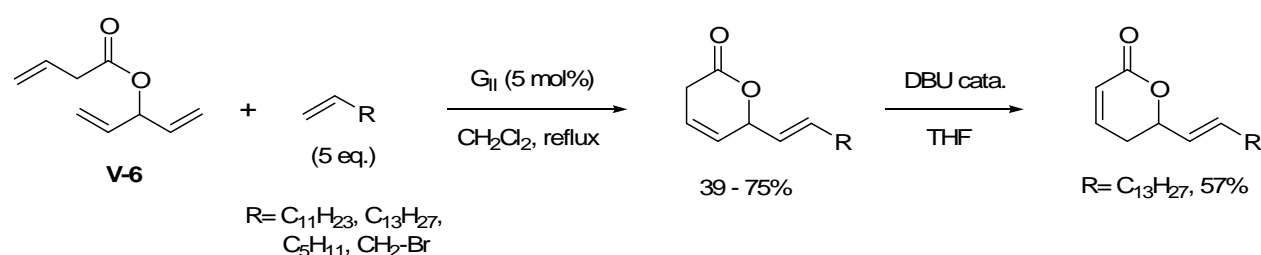


Schéma V-2 : Méthodologie pour la formation d' α -pyrones

Afin d'améliorer l'efficacité du processus en terme d'économie d'atomes, une nouvelle procédure, pour l'obtention des mêmes composés a été développée. Elle correspond à un processus de métathèse avec réarrangement.²¹⁸ En effet, le substrat de départ (**V-7**), un ester déconjugué γ -insaturé, possède déjà la chaîne fonctionnalisée sur la partie acide de la molécule. Ainsi, la réaction de métathèse cyclisante permet à la fois d'obtenir le motif pyrone, mais également de générer un nouvel alkylidène qui peut interagir avec le groupement vinyle terminal par le biais d'une métathèse croisée. Il y a donc un transfert du groupement alcène présent initialement sur la chaîne acide à la chaîne latérale. Les conditions optimisées pour réaliser cette transformation sont précisées dans le Schéma V-3.

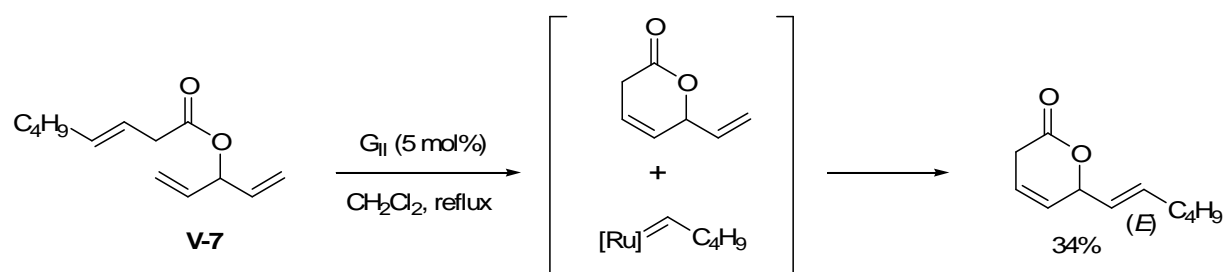


Schéma V-3 : Nouvelle procédure pour la formation δ -pyrones- β,γ -insaturées

²¹⁷ a) M.-A. Virolleaud, C. Bressy, O. Piva *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8081 ; b) M.-A. Virolleaud, O. Piva *Synlett* **2004**, 2087 ; c) M.-A. Virolleaud, O. Piva *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1417.

²¹⁸ Pour une revue, voir : N. Holub, S. Blechert *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1064.

Bien que les rendements soient plus faibles que pour le processus utilisant un excès d'oléfine partenaire, cette méthodologie constitue le premier exemple d'un transfert d'un groupe alcène lors d'un processus de RCM de diènes, et évite de plus l'utilisation d'esters acryliques toxiques.

V-2. Résultats

V-2.1. Rétrosynthèse

Il a donc été envisagé d'utiliser l'une de ces méthodes développées au laboratoire pour la synthèse du 6-hydroxydodécanoate de pentadécyle.

L'homologue supérieur (**V-8**) du butanoate de 3-O-(1,4-pentadiényl) (**V-6**), pourrait délivrer la caprolactone insaturée (**V-9**) par RCM. Son groupement vinyle pourrait être fonctionnalisé ensuite avec l'hexène par métathèse croisée. L'hydrogénation des doubles liaisons, suivie de l'ouverture de la lactone correspondante par le pentadécanol permettrait alors l'obtention du produit naturel (Schéma V-4).

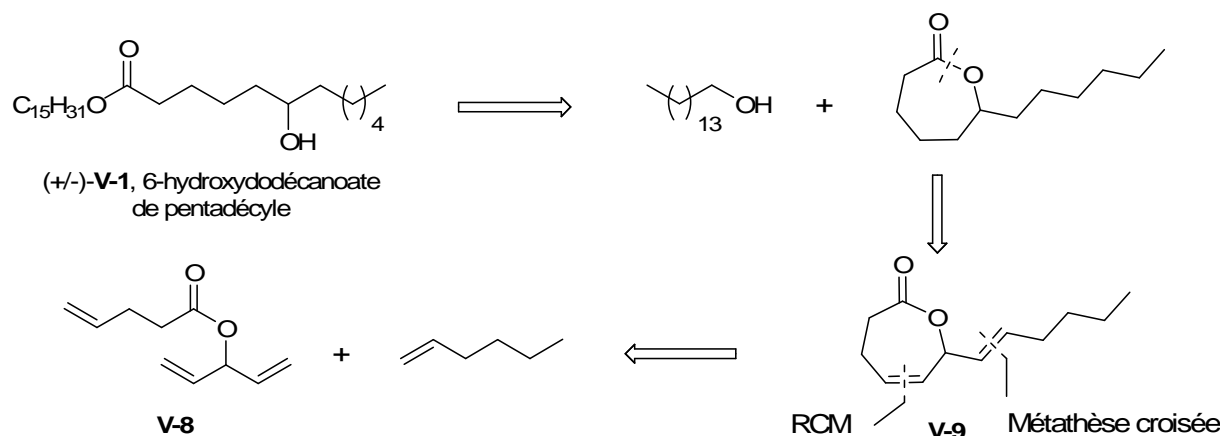


Schéma V-4 : Rétrosynthèse du 6-hydroxydodécanoate de pentadécyle

V-2.2 Réaction tandem de RCM / métathèse croisée

L'ester insaturé (**V-8**) est préparé facilement à partir du 1,4-pentadiène-3-ol et de l'acide pent-4-énoïque, selon le protocole décrit par Steglich.¹⁷³ La réaction tandem RCM / métathèse croisée, en présence d'hexène (5 eq.) a ensuite été tentée au reflux du dichlorométhane en présence du catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération. Cependant la formation d'un mélange complexe de produits non séparables par purification sur colonne de silice a été observée. Afin de vérifier la faisabilité de la réaction, celle-ci a été réalisée selon un processus séquentiel, où la RCM est effectuée dans un premier temps, suivie après

addition de l'alcène de la métathèse croisée avec l'hexène. Cependant, au lieu d'obtenir l'hepténolide (**V-9**) attendu, la formation des deux macrodiolides (**V-10a**) et (**V-10b**) en proportion égale a été observée. Ces composés symétriques qui résultent d'une réaction d'homocouplage de l'espèce (**V-8**) par métathèse suivie d'une réaction de métathèse cyclisante, diffèrent par la configuration relative de l'un des deux centres stéréogènes (Schéma V-5), tandis que l'analyse du spectre proton de chacun des composés a permis d'attribuer une configuration (*E*) des deux doubles liaisons internes ($J = 15,1$ et $15,5$ Hz).

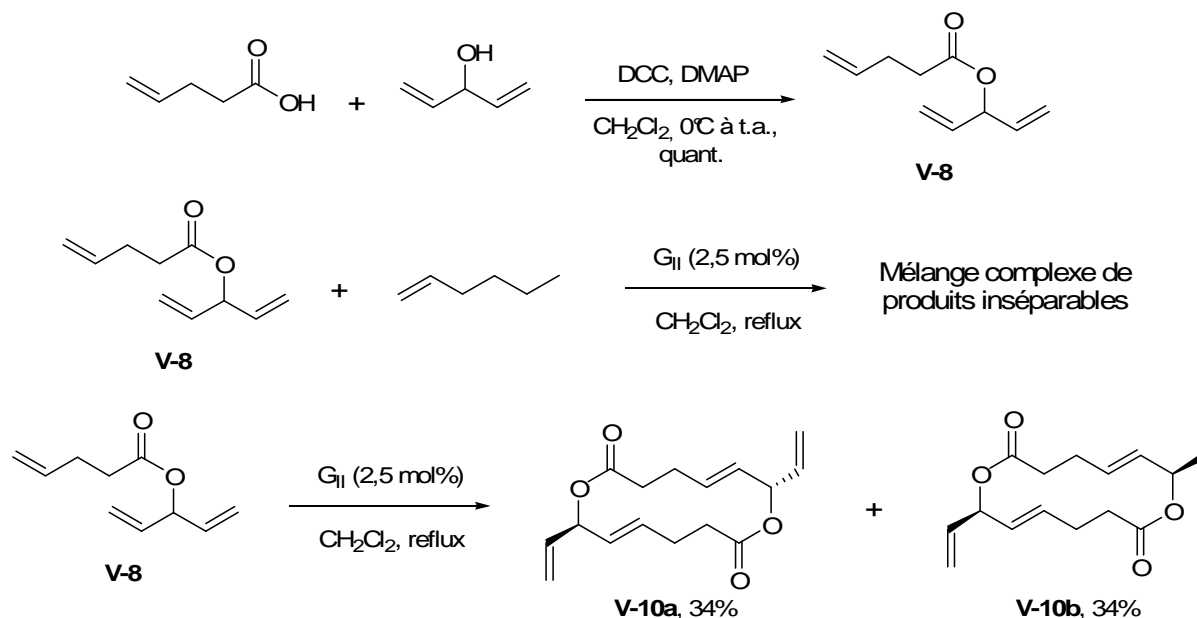


Schéma V-5 : Application du processus tandem RCM / métathèse croisée

De toute évidence, le processus tandem RCM / métathèse croisée n'est pas efficace dans ce cas pour réaliser la transformation souhaitée. La formation peu favorable du cycle à sept chaînons par RCM est une probable raison à ces résultats.

V-2.3 Nouvelle rétrosynthèse :

Une nouvelle stratégie a donc été envisagée, basée sur une réaction tandem de métathèse croisée / hydrogénation qui conduirait à la structure attendue en une seule étape à partir du but-2-énoate de pentadécanyle (**V-11**) et de l'alcool homoallylique (**V-12**), eux-mêmes préparés rapidement à partir de produits commerciaux (Schéma V-6).

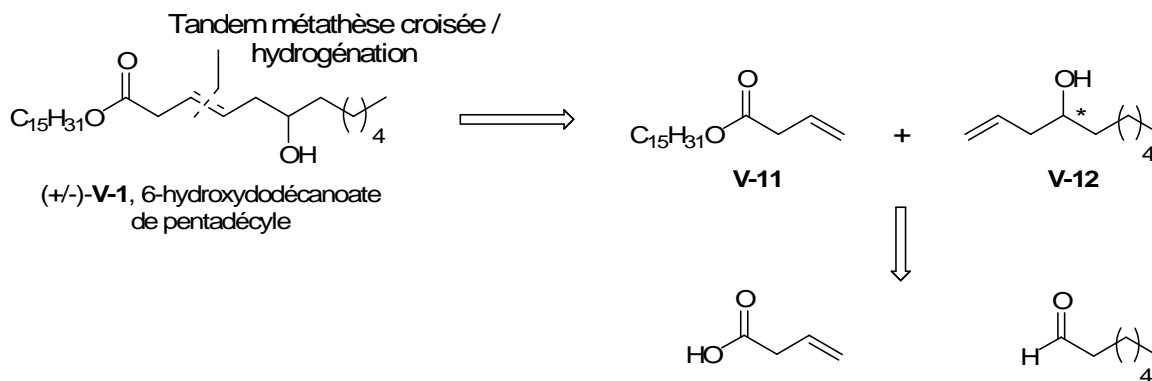


Schéma V-6 : Seconde rétrosynthèse du 6-hydroxydodécanoate de pentadécyle

V-3 Rappels bibliographiques sur le processus tandem métathèse / hydrogénation

Au vue des nombreuses applications en synthèse organique des réactions de métathèse, il est apparu intéressant de combiner cette réaction de création de liaisons C=C avec d'autres transformations synthétiques, telles que l'hydrogénation, l'oxydation (dihydroxylation), l'isomérisation, la cyclopropanation, etc... Dès lors, la combinaison de ces réactions peut-être réalisée soit selon un processus en deux temps, où le produit de la première transformation est isolé puis traité pour effectuer la seconde réaction, soit selon un processus tandem, où les deux transformations envisagées sont effectuées dans le « même pot ». D'une manière générale, les processus tandem sont reconnus pour être plus efficaces que les ceux réalisées de façon séquentielle, puisqu'ils raccourcissent la voie de synthèse.²¹⁹ Ce chapitre s'intéressera particulièrement au processus combinant la réaction de métathèse à la réaction d'hydrogénation de la nouvelle double liaison formée.²²⁰

V-3.1 Séquence Métathèse / Hydrogénation

Avant l'émergence de processus tandem pour réaliser la transformation métathèse / hydrogénation, celle-ci était traditionnellement réalisée en deux temps ; une fois la double liaison formée par réaction de métathèse, le produit était isolé puis l'oléfine hydrogénée selon les méthodes classiques utilisant un catalyseur à base de rhodium²²¹ ou de palladium.²²² Cette stratégie a été appliquée à la synthèse de produits naturels, tel que que la lasiodiplodine (V-13)^{222a} ou encore à un alcaloïde indolizidinique (V-14) (Schéma V-7).^{222b}

²¹⁹ a) L. F. Tietze, U. Beifuss *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32, 131 ; b) N. Hall *Science* **1994**, 266, 32.

²²⁰ a) D. E. Fogg, D. Amoroso, S. D. Drouin, J. Snelgrove, J. Conrad, F. Zamanian *J. Mol. Chem. A : Chem.* **2002**, 190, 177 ; b) V. Dragutan, I. Dragutan *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5129.

²²¹ A. N. Whelan, J. Elaridi, M. Harte, S. V. Smith, W. R. Jackson, A. J. Robinson *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9545.

²²² a) O. R. Thiel, N. Kindler, B. Bartkowska, A. Fürstner *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7990 ; b) S. Randl, S. Blechert *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8879.

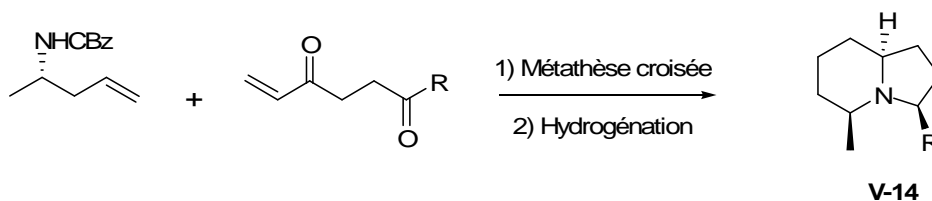
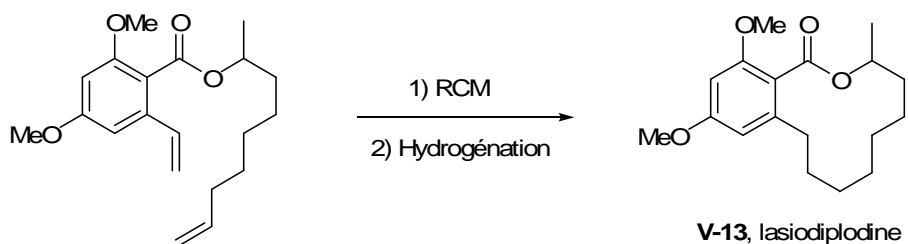


Schéma V-7 : Processus séquentiel métathèse / hydrogénation

Par ailleurs il s'agit de la stratégie également adoptée pour la synthèse du fragment *nor*-hydroxy C1-C9 (**III-28**) des aurisides, ainsi que de ses analogues.

V-3.2. Processus tandem

Pour le processus tandem, deux alternatives sont possibles : soit le catalyseur d'hydrogénation est généré *in situ* directement à partir du catalyseur de la réaction de métathèse, soit deux catalyseurs différents mais compatibles sont directement introduits dans le milieu réactionnel.

V-3.2.a) Métathèse / Hydrogénation catalysée par une espèce à base de ruthénium :

Il a été montré que des catalyseurs à base de ruthénium pouvaient d'une part réaliser une réaction de métathèse mais aussi être efficace pour l'hydrogénation de la double liaison formée lors de la première étape. Le premier exemple d'une telle association a été donné par le groupe de McLain pour la synthèse par ROMP d'un copolymère éthylène-acrylate de méthyle, suivie d'une hydrogénation sous haute pression.²²³ Par la suite, Grubbs a montré que l'espèce catalytique réactive pour la réaction d'hydrogénation était le complexe hydrure de ruthénium $[Ru(H_2)HCl(PCy_3)_2]$ formé *in situ* à des températures élevées par hydrogénéolyse du catalyseur carbénique métallique.²²⁴

Ainsi, si les premières applications du processus tandem métathèse / hydrogénation se trouvent dans le domaine de la synthèse de polymères (ROMP, ADMET),²²⁵ Grubbs a ensuite montré que ce procédé était également transposable à des réactions de RCM

²²³ S. J. McLain, E. F. McCord, S. D. Arthur, A. E. Hauptman, J. Feldman, W. A. Nugent, L. K. Johnson, S. Mecking, M. Brookhart *Proc. Am. Chem. Soc.; Div. Polym. Mater. Sci. Eng.* **1997**, 76, 246.

²²⁴ C. W. Bielawski, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12872.

²²⁵ a) S. D. Drouin, F. Zamanian, D. E. Fogg *Organometallics* **2001**, 20, 5495 ; b) M. D. Watson, K. B. Wagener *Macromolecules* **2000**, 33, 319.

(Schéma V-8, Eq.1) et de métathèse croisée (Schéma V-8, Eq.2).²²⁶ La réaction de métathèse est d'abord effectuée sous atmosphère inerte, puis une fois complète, l'appareillage est placé sous pression d'hydrogène (de une atmosphère à 1000 psi selon les substrats).

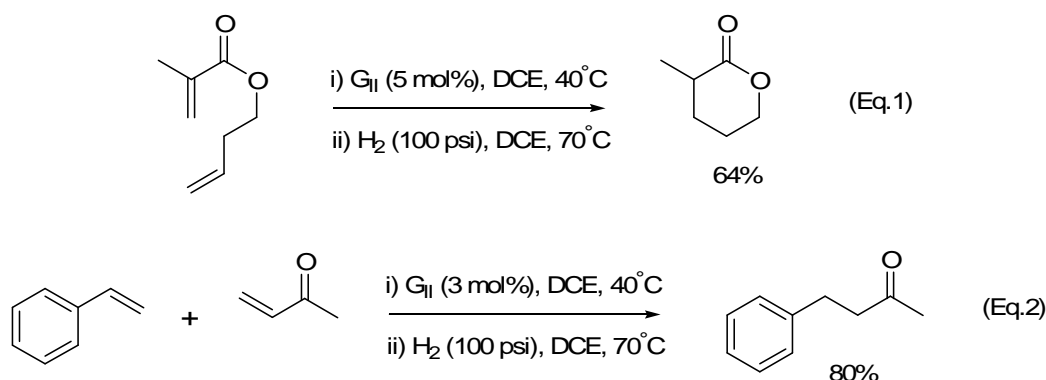


Schéma V-8 : Processus tandem métathèse / hydrogénation

Cette méthodologie a de plus trouvé des applications dans la synthèse de produits naturels, comme illustré par Fürstner pour la synthèse de la (*R*)-muscopyridine (**V-15**),^{227a} et par Nielsen pour la synthèse du dinucléotide cyclique (**V-16**) (Schéma V-9).^{227b}

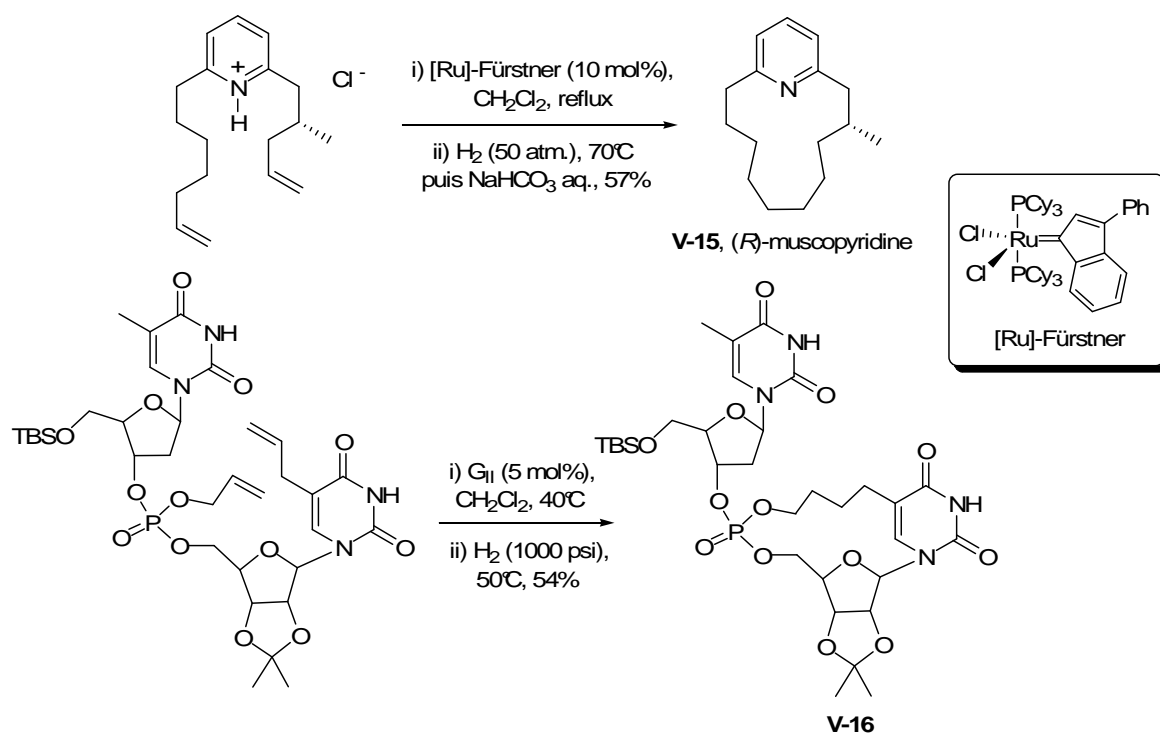


Schéma V-9 : Application à la synthèse de produits naturels

²²⁶ J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11312.

²²⁷ a) A. Leitner, A. Fürstner *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 308 ; b) P. Børsting, P. Nielsen *Chem. Commun.* **2002**, 2140.

Un des inconvénients de ces procédures tandem est qu'il faut généralement travailler sous (très) haute pression d'hydrogène et surtout à des températures élevées afin de générer le complexe de ruthénium actif pour la réaction d'hydrogénation.

Une alternative développée par le groupe de Schmidt,²²⁸ utilise des hydrures inorganiques (l'hydrure de sodium est le plus efficace) comme additif, afin d'activer le complexe carbénique de ruthénium, et ainsi catalyser l'hydrogénation de cyclopenténols à température ambiante et sous une atmosphère d'hydrogène (Schéma V-10, Eq.1). De plus, lorsque le substrat possède plusieurs sources protiques, l'hydrogénation de la double liaison peut être réalisée en l'absence de source externe d'hydrogène. En effet, celui-ci est directement généré *in situ* par réaction d'un excès d'hydrure de sodium avec les fonctions protiques du substrat ou d'eau ajoutée (Schéma V-10, Eq.2).

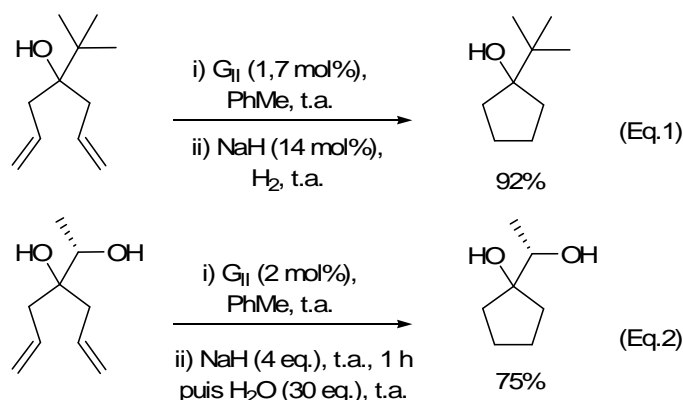
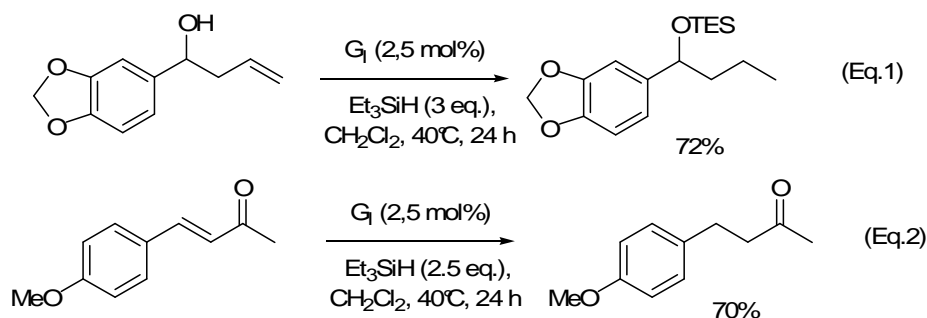


Schéma V-10 : Processus tandem avec ajout d'hydrures inorganiques

Plus récemment, le groupe de Cossy a montré qu'en présence de trialkylsilanes, les complexes carbéniques au ruthénium étaient capables de réduire des oléfines. De plus, si la réaction de métathèse est cinétiquement favorisée par rapport à l'hydrogénation, une séquence tandem RCM / hydrogénation était réalisable.²²⁹

Après optimisation, son groupe a montré que le triéthylsilane était le meilleur additif et que le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération (avec le catalyseur de Grubbs- Hoveyda, un tiers de produit d'hydrosilylation est formé) était le plus sélectif pour réaliser ces transformations. Ce système est capable de réduire aussi bien des oléfines terminales que des doubles liaisons conjuguées (Schéma V-11, Eq.1 et Eq.2). Enfin le processus tandem donne un rendement comparable à la même réaction réalisée de façon séquentielle (Schéma V-11, Eq.3 et Eq.4).



²²⁸ M. Pohler, B. Schmidt *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2512.

²²⁹ C. Menozzi, P. I. Dalko, J. Cossy *Synlett* **2005**, 2449 ; b)

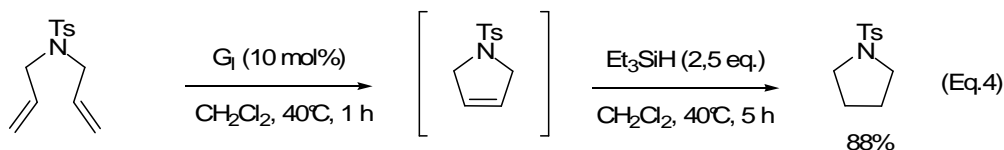
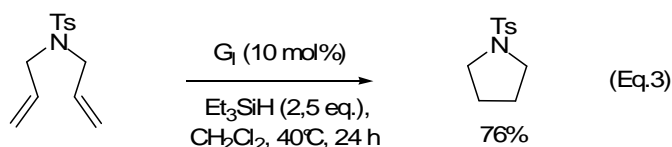


Schéma V-11 : Processus tandem avec ajout de trialkylsilanes

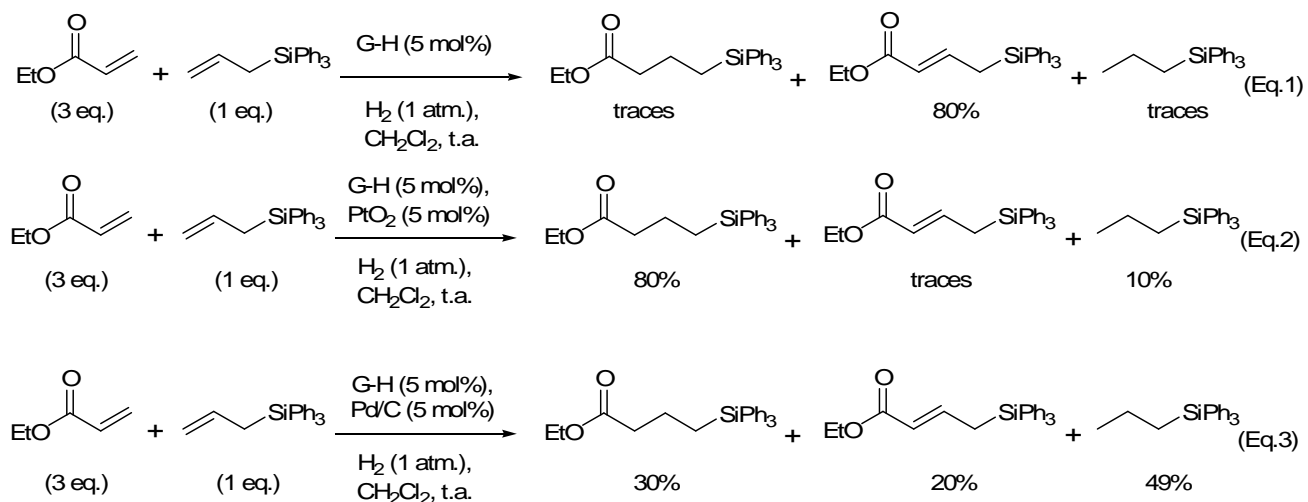
V-3.2.b) Métathèse / Hydrogénation réalisée avec deux catalyseurs différents :

Comme évoqué précédemment, il est possible d'utiliser deux catalyseurs distincts et compatibles, chacun initiant une des deux réactions. Pour une meilleure efficacité, les cinétiques des deux processus associés doivent être très différentes.

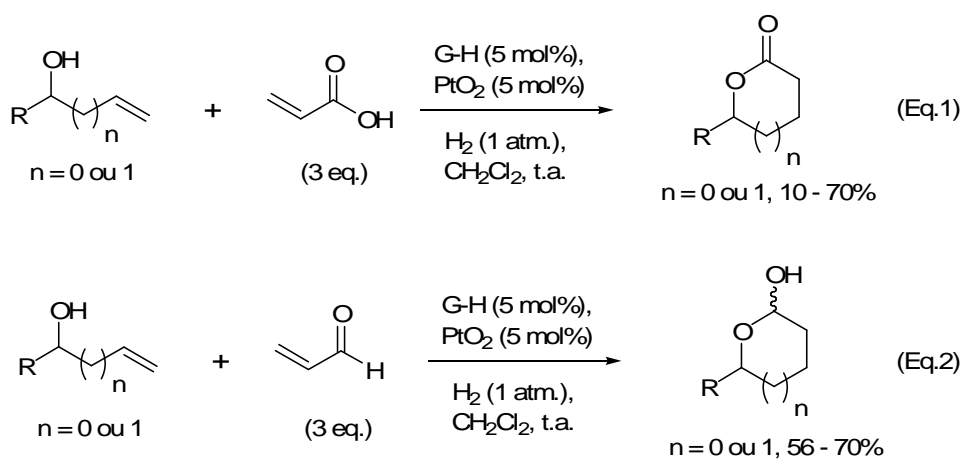
Le groupe de Cossy a ainsi montré que le catalyseur Grubbs- Hoveyda et l'oxyde de platine étaient compatibles pour réaliser une séquence tandem métathèse croisée / hydrogénation,²³⁰ la première pouvant être plus rapide que la seconde.

En effet, lorsque la réaction de métathèse entre l'acrylate d'éthyle et le triphényl-allylsilane, est effectuée sous une atmosphère d'hydrogène, à température ambiante, et seulement en présence du catalyseur au ruthénium, seul le produit du couplage croisé est isolé (Schéma V-12, Eq.1). Ce résultat signifie que dans ces conditions de température et de pression le complexe carbénique n'est pas converti en complexe [Ru]-hydrure susceptible de catalyser la réduction de l'oléfine. Il a ensuite été constaté que la même réaction effectuée en présence d'oxyde de platine initialement présent dans le milieu réactionnel, permettait d'obtenir le produit saturé issu du couplage croisé avec un bon rendement (Schéma V-12, Eq.2), suggérant que dans ces conditions, la réaction de métathèse croisée était plus rapide que celle d'hydrogénation. Un résultat différent a de plus été obtenu lorsque du palladium sur charbon est utilisé comme catalyseur d'hydrogénation, puisque le produit majoritaire obtenu est alors le produit hydrogéné avant couplage croisé (Schéma V-12, Eq.3).

²³⁰ a) F. C. Bargiggia, S. BouzBouz, J. Cossy *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6715 ; b) F. C. Bargiggia, S. BouzBouz, J. Cossy *Org. Lett.* **2003**, 5, 459.


Schéma V-12 : Processus tandem CM / hydrogénation : influence des catalyseurs

Cette méthodologie a également été étendue et appliquée à la synthèse de lactones et de lactols, le tout réalisé dans le « même pot ». ^{230b} Pour cela, des alcools allyliques ou homoallyliques sont couplés, soit avec l'acide acrylique (Schéma V-13, Eq.1), soit avec l'acroléine (Schéma V-13, Eq.2) selon les mêmes conditions expérimentales précédemment établies.


Schéma V-13 : Application à la synthèse de lactones et lactols

V-4. Application d'un processus tandem - Résultats

Avant de réaliser le processus tandem de métathèse croisée / hydrogénation en version énantiosélective, la transformation souhaitée a été réalisée selon un processus séquentiel à partir de l'alcool homoallylique racémique.

V-4.1. Synthèse racémique utilisant le processus séquentiel

Les deux synthons partenaires pour la réaction de métathèse sont préparés chacun en une étape à partir respectivement de l'acide vinylacétique et de l'heptanal. Une réaction d'estérification entre l'acide commercial et le pentadécanol conduit quantitativement à l'ester (**V-11**), tandis qu'une allylation à l'aide d'un organozincique en milieu aqueux permet d'obtenir l'alcool homoallylique (**V-12**) racémique.

La réaction de métathèse croisée entre ces deux composés est ensuite effectuée en présence du catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (2,5 mol %) au reflux du dichlorométhane. Les meilleurs rendements en produit de couplage croisé (**V-17**) ont été obtenus en utilisant un excès d'ester (2 eq.) par rapport à l'alcool homoallylique. Ce composé (**V-17**) est obtenu sous la forme d'un seul isomère géométrique, pour lequel la configuration (*E*) a été attribuée par analogie avec des travaux précédemment réalisés au laboratoire.²³¹ Cette oléfine (**V-17**) a ensuite été hydrogénée sous une atmosphère d'hydrogène en présence catalytique d'oxyde de platine pour conduire à la molécule cible (**V-1**) racémique avec un excellent rendement (Schéma V-14).

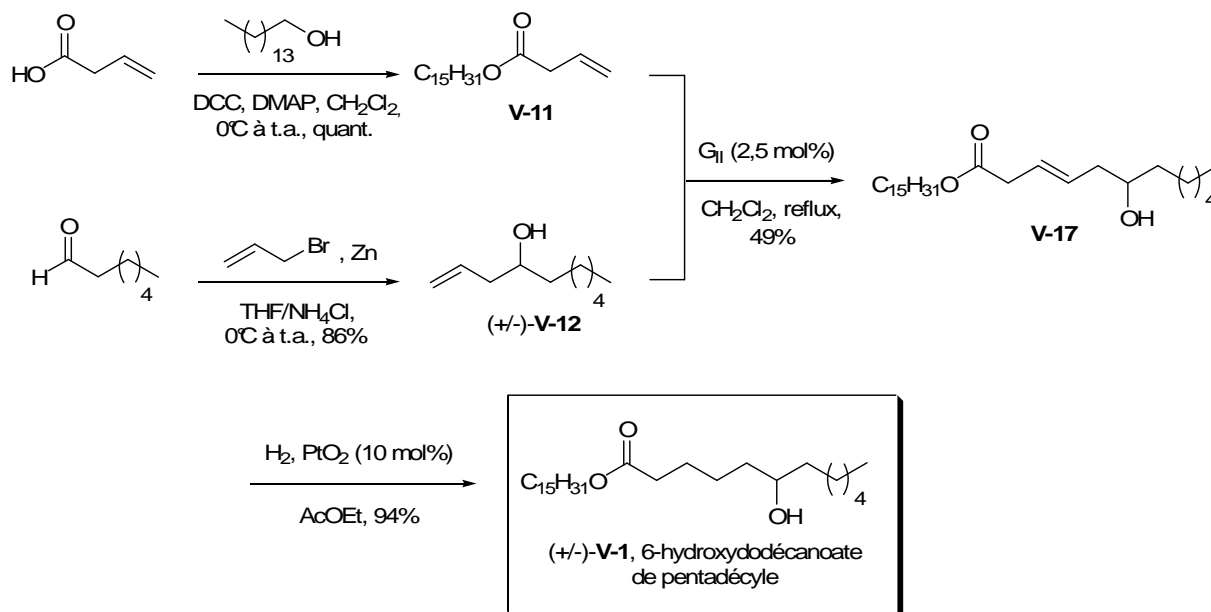


Schéma V-14 : Synthèse totale racémique du pentadécyl 6-hydroxydodécanoate

Cette synthèse racémique de la molécule naturelle a donc été effectuée en trois étapes à partir de produits commerciaux, avec un rendement global de 39,6%.

²³¹ M.-A. Virolleaud, C. Menant, B. Fenet, O. Piva *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5127.

V-4.2. Synthèse énantiosélective utilisant le processus tandem

La synthèse énantiosélective du 6-hydroxydodécanoate de pentadécyle débute par l'allylation asymétrique organocatalysée de l'heptanal. Cette allylation effectuée par un transfert d'allyle énantiosélectif au camphre,¹⁸⁴ a permis de recueillir l'alcool homoallylique avec un excès énantiomérique de 88%. Cette valeur a été déterminée après dérivatisation avec l'acide 2-(S)-phénylpropionique.¹⁸⁸ De plus, l'estérification de l'alcool homoallylique racémique a également été réalisée avec le même acide chiral, conduisant à un mélange en proportion égale de deux diastéréoisomères (**V-18**). Ce résultat permet de vérifier qu'aucun dédoublement cinétique n'est intervenu lors de la réaction d'estérification avec l'alcool chiral (Schéma V-15).

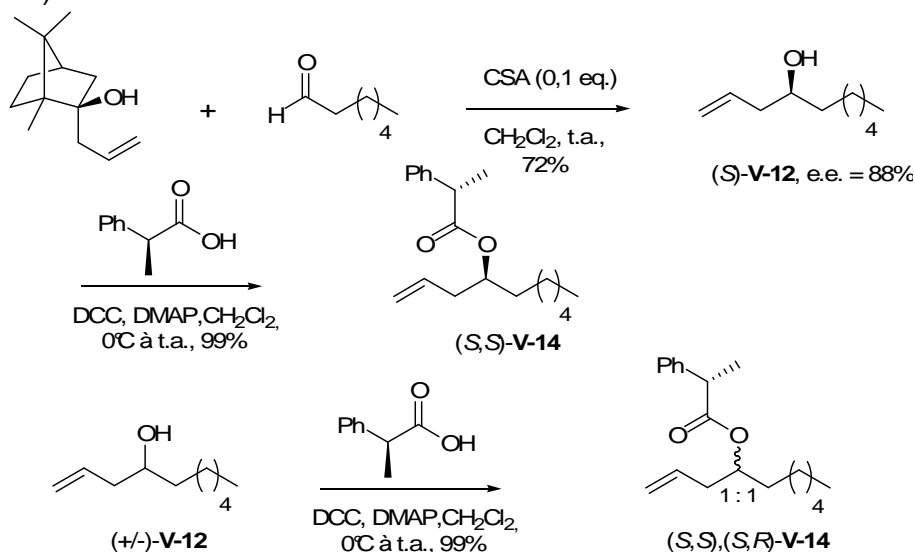


Schéma V-15 : Allylation énantiosélective organocatalysée et dérivatisation

La réaction tandem a ensuite été effectuée selon les conditions décrites par le groupe de Cossy.²³⁰ Un excès (2 eq.) d'ester (**V-11**) et l'alcool homoallylique ((**S**)-**V-12**) énantiomériquement enrichi sont placés sous une atmosphère d'hydrogène et en présence d'une quantité catalytique du catalyseur de Hoveyda-Grubbs (5 mol%) et d'oxyde de platine (5 mol%) dans le dichlorométhane. Le (6S)-6-hydroxydodécanoate de pentadécyle a ainsi pu directement isolé avec un rendement de 56% (Schéma V-16).

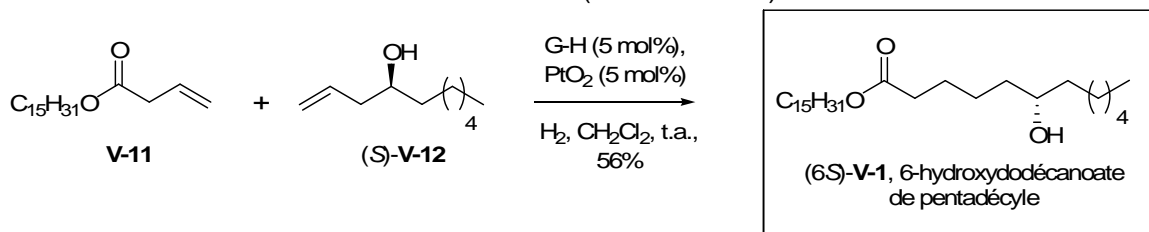


Schéma V-16 : Synthèse totale énantiosélective du pentadécyl 6-hydroxydodécanoate

Cette synthèse totale énantiosélective a donc été effectuée en seulement deux étapes à partir de produits commerciaux, avec un rendement global de 40,3%, et constitue donc une amélioration notable de la précédente synthèse qui nécessitait cinq étapes et était réalisée de façon racémique (rendement global de 29,3%).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'objectif principal de ces travaux était de réaliser la synthèse stéréocontrôlée de la partie aglycone des aurisides. Dans cette optique, deux approches synthétiques ont été envisagées et mises en œuvre.

La première approche prévoyait la formation de la structure macrocyclique par formation de la liaison C11-12 par RCM. Ainsi le précurseur à cette cyclisation aurait pu être obtenu rapidement à partir du fragment C1-C9 cyclisé. Dans un premier temps, nos efforts se sont donc concentrés autour de la formation en série racémique de ce fragment. Pour cela, l'utilisation du processus TST-RCM a tout d'abord été envisagée, mais n'a pas conduit aux résultats souhaités. Comme alternative, une stratégie employant la réaction de métathèse croisée suivi d'une séquence hydrogénation / céatalisation acido-catalysée a permis la synthèse de plusieurs analogues nor-hydroxylés du fragment C1-C9. La synthèse de ces analogues a ainsi démontré la sélectivité intervenant lors de la cyclisation en cétal cyclique. En effet, les conditions acides utilisées, suggèrent la formation d'un ion oxonium cyclique qui subit l'attaque d'une molécule de méthanol sur sa face α . Ainsi une relation *syn* entre le groupement méthoxy anomérique et l'atome d'hydrogène porté par le carbone C7 a pu être déterminée. Cette stratégie a ensuite été mise à profit pour la synthèse de précurseurs diéniques pour l'étape clé de notre approche. Cependant, malgré différentes conditions réactionnelles, testées la structure macrocyclique n'a pu être obtenue par RCM. Un analogue macrocyclique a toutefois été formé selon une macrolactonisation de Yamaguchi, étape de cyclisation utilisée dans les précédentes synthèses des aurisides. L'installation du groupement hydroxyle porté par le carbone C5 a également été mise au point. Elle repose sur une réaction d'époxydation diastéréosélective de la double liaison formée initialement par métathèse croisée. Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse du fragment C1-C9, qui a été obtenu sous forme acyclique en neuf étapes avec un rendement global de 25%. Cependant celui-ci n'a pu être converti en cétal cyclique. Nos efforts pour protéger la fonction alcool porté par le carbone C5 n'ont pas abouti, tandis que la cyclisation sans protection au préalable de cette fonction alcool s'est révélée être problématique.

Récemment, le groupe de Jennings a rencontré des difficultés similaires pour la protection d'une fonction alcool similaire, lors de la synthèse du clavosolide A. Ayant finalement trouvé les conditions adéquates pour réaliser cette protection il serait intéressant de transposer les résultats de Jennings à notre substrat, afin d'obtenir par la suite le fragment C1-C9 sous forme cyclique. Il serait également intéressant de synthétiser le β -hydroxyester, participant dans la réaction de métathèse croisée, de façon stéréocontrôlée, afin de déterminer la diastéréosélectivité de la réaction d'époxydation.

La seconde approche envisagée repose sur l'obtention de la structure macrocyclique par formation de la liaison C4-C5 selon une réaction de métathèse cyclisante, puis de la formation tardive de la sous-unité pyranique par céatalisation transannulaire. Celle-ci a dans un premier temps été développée sur des composés simples comportant peu de fonctionnalités, ce qui a permis la formation d'analogues macrocycliques des molécules naturelles.

Cette stratégie a ensuite été appliquée à la synthèse convergente stéréocontrôlée d'un analogue macrocyclique des aurisides dépourvu de chaîne latérale. Pour cela, trois synthons ont été préparés : l'acide chiral (**IV-5**) obtenu en cinq étapes avec un rendement global de 54% en utilisant une aldolisation diastéréosélective de type Evans pour le contrôle des centres stéréogènes ; l'iodure vinylique (**III-78**) obtenu en deux étapes à partir du butynol avec un rendement de 72% ; et l'aldéhyde (**IV-75**) obtenu en sept étapes avec un rendement global de 44% en utilisant une allylation énantiosélective de Brown pour le contrôle du centre stéréogène de l'alcool homoallylique. Ces trois synthons ont ensuite été couplés pour conduire au précurseur de la RCM, qui a fourni le macrocyle désiré avec une haute sélectivité quant à la double liaison formée. La méthodologie développée pour l'introduction de la fonction hydroxyle a ensuite été appliquée, puis la cétylation transannulaire a permis l'obtention de l'analogue épimère en C5 de la partie aglycone des aurisides.

L'originalité de cette approche réside dans le mode de formation du macrocyle par RCM. Il serait très intéressant de répéter la stratégie développée à la synthèse stéréocontrôlée de la partie aglycone des aurisides. L'utilisation de l'énantiomère de l'acide aminé naturel pour la formation de la copule chirale permettrait l'obtention de la configuration absolue correcte du centre en C5, tandis qu'un composé issu du « pool chiral », tel que le (*R*)-(+)-glycidol, apporterait la configuration du centre stéréogène en C13, ainsi que la possibilité d'installer la chaîne latérale bromodiénique.

Parallèlement à ces travaux concernant l'approche synthétique vers les aurisides, la réaction de métathèse croisée a été utilisée dans un processus tandem avec une réaction d'hydrogénation, pour la synthèse énantiosélective du 6-hydroxydodécanoate de pentadécyle, un hydroxy-ester à longue chaîne carbonée. Le centre stéréogène a été contrôlé par le biais d'une allylation énantiosélective à partir du camphre et la cible a été atteinte en seulement deux étapes à partir de produits commerciaux, et un rendement global de 40,3%.

Ces travaux axés autour des réactions de métathèse des oléfines illustrent le potentiel de telles réactions dans la synthèse de produits naturels.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

SOLVANTS USUELS :

Les expériences sensibles à l'air et / ou à l'humidité ont été réalisées sous atmosphère inerte d'azote avec des solvants anhydres, fraîchement distillés.

- Tétrahydrofurane : distillé sous atmosphère d'azote en présence de sodium et de benzophénone
- Ether diéthylique : distillé sous atmosphère d'azote en présence de sodium et de benzophénone
- Dichlorométhane : distillé sous atmosphère d'azote en présence d'hydrure de calcium
- Toluène : distillé sous atmosphère d'azote en présence de sodium
- Pentane : distillé sous atmosphère d'azote en présence d'hydrure de calcium

CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE (CCM) :

Les plaques CCM sont de marque SDS avec un gel de silice 60/15 μm sur un support en aluminium. Plusieurs révélateurs par immersion (suivi d'un chauffage au pistolet chauffant) sont employés : une solution d'acide phosphomolybdique ou une solution de *p*-anisaldéhyde. Les révélations sont également et préalablement effectuées à l'aide d'un rayonnement ultraviolet (UV) à 254 nm.

CHROMATOGRAPHIE SUR GEL DE SILICE :

Les purifications sur gel de silice sont effectuées sous pression d'air comprimé avec une silice SDS Á 60 40-63 μm .

SPECTROMETRIE DE MASSE (MS) ET HAUTE RESOLUTION (HRMS) :

Les données relatives à la spectrométrie de masse sont recueillies sur un appareil Finigan-MAT instrument 95 XL. Les résultats sont obtenus soit par ionisation chimique (CI) soit ionisation par électro-spray (ESI).

SPECTROMETRIE INFRA ROUGE (IR) :

Les spectres infrarouges sont obtenus sur le spectromètre Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR. Les mesures sont effectuées après dépôt du produit entre deux pastilles de chlorure de sodium. Le nombre d'ondes des bandes est exprimé en cm^{-1} .

POUVOIR ROTATOIRE :

Le pouvoir rotatoire des produits énantiomériquement enrichis est mesuré sur un polarimètre Perkin-Elmer 343 avec la raie D du sodium comme source lumineuse monochromatique. Les valeurs sont mesurées à 22°C et sont suivies de la concentration de l'échantillon dans le solvant. Les pouvoirs rotatoires sont calculés selon la loi de Biot.

SPECTROMETRIE DE RAISONNANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE (RMN) :

Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été mesurés sur des spectres à des ondes pulsées Bruker AC 300, AM 300 ou AM 500. Toutes les analyses de RMN ^{13}C sont effectuées découplées avec le ^1H . Toutes les données sont exprimées en ppm avec comme référence interne le pic résiduel du solvant deutéré utilisé.

- Pour le chloroforme deutérié (CDCl_3) : 7,26 ppm en RMN ^1H et 77,16 pour la RMN ^{13}C
- Pour le benzène deutérié (C_6D_6) : 7,16 ppm en RMN ^1H et 128,06 pour la RMN ^{13}C
- Pour l'actéone deutérié ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) : 2,05 ppm en RMN ^1H et 29,84 ou 206,26 pour la RMN ^{13}C

Les spectres ont tous été réalisés à 300 MHz ou 500 MHz pour les ^1H et 75 MHz pour les ^{13}C .

Le déplacement chimique est suivi entre parenthèse de l'intégration, de la multiplicité du spin, des constantes de couplage (exprimées en Hz), et, si possible de l'attribution à un atome numéroté.

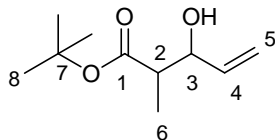
Les abréviations employées correspondent à : s (singulet), bs (singulet élargi), d (doublet), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet), dq (doublet de quadruplet), ddd (doublet de doublet dédoublé), ddt (doublet de doublet de triplet), t (triplet), td (triplet dédoublé), tt (triplet de triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), sex (sextuplet), m (multiplet), ap. (apparent).

DOSAGE DU N-BUTYLLITHIUM :

Le N-benzylamide (virage bleu) est employé pour doser le *n*-butyllithium dans le tétrahydrofurane anhydre à 0°C.

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE III

CHAPITRE III**Composé III-7**C₁₀H₁₈O₃

MM 186,25 g/mol

Rendement : 87% (26,10 mmol ; 4,86 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,38 (EP/AcOEt : 90/10)

La di-*iso*-propylamine fraîchement distillée (33,00 mmol ; 4,64 mL) est mise en solution dans du THF (150 mL) anhydre, et la solution est refroidie à -78°C et est placée sous atmosphère d'azote. Le *n*-BuLi (1,5 M dans l'hexane ; 33,00 mmol ; 22,0 mL) est alors ajouté, puis le mélange réactionnel est agité à -78°C pendant 1 heure. Le propionate de *tert*-butyle (30,00 mmol ; 4,51 mL) est ensuite ajouté lentement à -78°C. Le mélange réactionnel est alors agité 1 heure et 30 minutes à cette température, puis l'acroléine (45,00 mmol, 3,00 mL) est additionnée rapidement à -78°C. Le mélange réactionnel est alors agité 10 minutes à -78°C, puis la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH₄Cl (50 mL), ensuite de l'Et₂O (50 mL) est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **III-7** (26,10 mmol ; 4,86 g) est isolé avec un rendement de 87% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

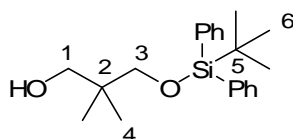
Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.13 (1.5 H, d, *J* = 7.2 Hz, H₆) ; 1.16 (1.5 H, d, *J* = 7.3 Hz, H₆) ; 1.45 (4.5 H, s, H₈) ; 1.46 (4.5 H, s, H₈) ; 2.46 (0.5 H, quint ap., *J* = 7.3 Hz, H₂) ; 2.52 (0.5 H, dq, *J* = 4.0, 7.2 Hz, H₂) ; 2.83 (1 H, bs, -OH) ; 4.14 (0.5 H, m, H₃) ; 4.35 (0.5 H, m, H₃) ; 5.19 (0.5 H, dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, H₅) ; 5.20 (0.5 H, dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, H₅) ; 5.30 (0.5 H, dt, *J* = 17.1, 1.5 Hz, H₅) ; 5.32 (0.5 H, dt, *J* = 17.1, 1.5 Hz, H₅) ; 5.77-5.90 (1 H, ddt, *J* = 17.1, 10.5, 6.2 Hz, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 11.5, 13.9 (CH₃, C₆) ; 28.1 (3 CH₃, C₈) ; 45.4, 45.9 (CH, C₂) ; 73.2, 74.7 (CH, C₃) ; 81.0 (C, C₇) ; 115.9, 116.4 (CH₂, C₅) ; 137.7, 138.3 (CH, C₄) ; 174.7, 174.9 (C, C₁).

IR : 3452, 3043, 2980, 2936, 1724, 1470, 1369, 1158.

MS : (ESI) *m/z* = 209,3 (M+Na⁺, 100).

Composé III-8C₂₁H₃₀O₂Si

MM 342,55 g/mol

Rendement : 93% (37,20 mmol ; 12,74 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,82 (EP/AcOEt : 90/10)

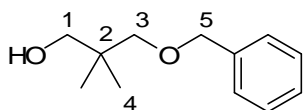
Le 2,2-diméthyl-1,3-propandiol (40,00 mmol ; 4,16 g) est mis en solution dans le THF (200 mL) anhydre, puis le mélange est refroidi à 0°C et est placé sous atmosphère d'azote. L'hydrure de sodium (60% dans l'huile ; 40,00 mmol ; 1,60 g) est alors ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite agité à 0°C pendant 45 minutes. Le TBDPSCI (40,0 mmol ; 11,0 g) est ensuite ajouté à 0°C, et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'eau (50 mL), puis de l'Et₂O (50 mL) est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **III-8** (18,6 mmol ; 6,37 g) est isolé avec un rendement de 87% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.90 (6 H, s, H₄) ; 1.07 (9 H, s, H₆) ; 3.48 (2 H, s, H₁) ; 3.51 (2 H, s, H₃) ; 7.40-7.45 (6H, m, Harom.) ; 7.65-7.68 (4H, m, Harom.).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 19.4 (C, C₅) ; 21.6 (2 CH₃, C₄) ; 27.0 (3 CH₃, C₆) ; 37.2 (C, C₂) ; 71.4 (CH₂, C₁) ; 72.2 (CH₂, C₃) ; 127.9 (4 CHarom.) ; 129.9 (2 CHarom.) ; 133.2 (2 Carom.) ; 135.8 (4 CHarom.).

IR : 3435, 3071, 3043, 2967, 2857, 1472, 1427, 1101.

Composé III-9



C₁₂H₁₈O₂

MM 194,27 g/mol

Rendement : 77% (15,40 mmol ; 2,99 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,74 (EP/AcOEt : 90/10)

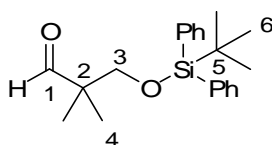
Même procédure de monoprotection (quantités divisées par deux) du 2,2-diméthyl-1,3-propanediol, en utilisant le bromure de benzyle à la place de TBDPSCI.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.93 (6 H, s, H₄) ; 2.18 (1 H, bs, -OH) ; 3.33 (2 H, s, H₃) ; 3.46 (2 H, s, H₁) ; 4.52 (2 H, s, H₅) ; 7.29-7.38 (5 H, m, Harom.).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 21.8 (2 CH₃, C₄) ; 36.3 (C, C₂) ; 71.1 (CH₂, C₁) ; 73.4 (CH₂, C₅) ; 78.9 (CH₂, C₃) ; 127.4 (2 CHarom.) ; 127.6 (CHarom.) ; 128.4 (2 CHarom.) ; 138.2 (Carom.).

IR : 3400, 3031, 2961, 2874, 1496, 1453, 1363, 1097.

Composé III-10



C₂₁H₂₈O₂Si

MM 340,54 g/mol

Rendement : 90% (33,37 mmol ; 11,36 g)

Aspect : huile jaune

Rf : 0,88 (EP/AcOEt : 90/10)

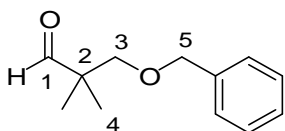
L'alcool **III-8** (37,07 mmol ; 12,70 g) est mis en solution dans du CH_2Cl_2 (185 mL). Le PCC (55,6 mmol ; 11,99 g) est alors ajouté, et le mélange réactionnel agité à température pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide, puis le résidu est traité avec de l' Et_2O pour faire précipiter les sels de chrome. Ce mélange est ensuite filtré sur un gâteau de célite. Le filtrat est évaporé sous vide pour donner une huile jaune, qui est utilisée dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.04 (9 H, s, H_6) ; 1.07 (6 H, s, H_4) ; 3.64 (2 H, s, H_3) ; 7.36-7.44 (6 H, m, Harom.) ; 7.62-7.64 (4 H, m, Harom.) ; 9.60 (1 H, s, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 18.7 (2 CH_3 , C_4) ; 19.4 (C, C_5) ; 26.9 (3 CH_3 , C_6) ; 48.5 (C, C_2) ; 69.0 (CH_2 , C_3) ; 127.9 (4 CHarom.) ; 129.9 (2 CHarom.) ; 133.2 (2 Carom.) ; 135.7 (4 CHarom.) ; 205.8 (CH, C_1).

IR : 3071, 2961, 2931, 2858, 1732, 1472, 1428, 1112.

Composé III-11



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$

MM 192,26 g/mol

Rendement : 92% (13,73 mmol ; 2,64 g)

Aspect : huile jaune

Rf : 0,84 (EP/AcOEt : 90/10)

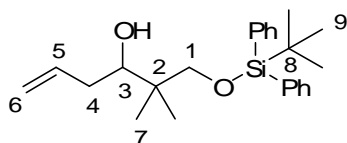
Même procédure d'oxydation au PCC que pour le composé **III-10**, appliquée à l'alcool **III-9** (14,93 mmol ; 2,90 g).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.11 (6 H, s, H_4) ; 3.48 (2 H, s, H_3) ; 4.53 (2 H, s, H_5) 7.28-7.36 (5 H, m, Harom.) ; 9.59 (1 H, s, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 19.0 (2 CH_3 , C_4) ; 47.1 (C, C_2) ; 73.3 (CH_2 , C_3) ; 75.0 (CH_2 , C_5) 127.4 (2 CHarom.) ; 127.6 (CHarom.) ; 128.4 (2 CHarom.) ; 138.1 (Carom.) ; 205.2 (CH, C_1).

Procédure générale de préparation du magnésien du bromure d'allyle :

Des copeaux de magnésimum (1,5 eq.), préalablement séchés à l'étuve, sont placés sous atmosphère d'azote en présence d'un cristal de diiode. Quelques gouttes d'une solution étherée (1 M) de bromure d'allyle (1 eq.) sont alors ajoutées et le milieu réactionnel est chauffé jusqu'à sa décoloration. La solution étherée est ensuite ajoutée lentement de manière à entretenir un léger reflux. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est agité au reflux de l' Et_2O pendant 30 minutes, puis est refroidi à température ambiante. La solution du magnésien du bromure d'allyle peut alors être prélevée et additionnée sur le composé carbonyle à alkyler.

Composé III-12C₂₄H₃₄O₂Si

MM 382,61 g/mol

Rendement : 92% (30,26 mmol ; 11,58 g)

Aspect : huile incolore

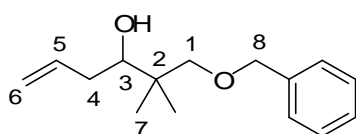
Rf : 0,64 (EP/AcOEt : 90/10)

L'aldéhyde **III-10** (32,89 mmol ; 11,20 g) est mis en solution dans de l'Et₂O anhydre (160 mL), puis la solution est refroidie à 0°C et est placée sous atmosphère d'azote. La solution étherée du magnésien du bromure d'allyle (1 M dans l'Et₂O ; 49,33 mmol ; 49,3 mL), et ensuite ajoutée au goutte à goutte, à 0°C, puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH₄Cl (50 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **III-12** (30,26 mmol ; 11,58 g) est isolé avec un rendement de 92% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.84 (3 H, s, H₇) ; 0.93 (3 H, s, H₇) ; 1.06 (9 H, s, H₉) ; 2.05-2.16 (1 H, m, H₄) ; 2.26-2.32 (1 H, m, H₄) ; 3.16 (1 H, bs, -OH) ; 3.48 (1 H, d, J= 9.7 Hz, H₁) ; 3.52 (1 H, d, J= 9.7 Hz, H₁) ; 3.64 (1 H, dd, J= 10.2, 2.1 Hz, H₃) ; 5.09-5.16 (2 H, m, H₆) ; 5.91 (1 H, ddt, J= 16.8, 10.6, 6.8 Hz, H₅) ; 7.37-7.47 (6 H, m, Harom.) ; 7.65-7.68 (4 H, m, Harom.).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 19.2 (CH₃, C₇) ; 19.3 (C, C₈) ; 22.1 (CH₃, C₇) ; 27.0 (3 CH₃, C₉) ; 36.7 (CH₂, C₄) ; 39.1 (C, C₂) ; 73.2 (CH₂, C₁) ; 77.5 (CH, C₃) ; 116.9 (CH₂, C₆) ; 127.8 (4 CHarom.) ; 129.9 (2 CHarom.) ; 133.0 (2 Carom.) ; 135.8 (4 CHarom.) ; 136.9 (CH, C₅).

IR : 3501, 3072, 2959, 2923, 2862, 1472, 1427, 1392, 1112.

Composé III-13C₁₅H₂₂O₂

MM 234,33 g/mol

Rendement : 88% (11,90 mmol ; 2,79 g)

Aspect : huile incolore

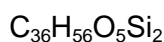
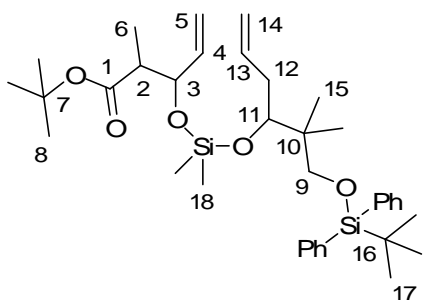
Rf : 0,60 (EP/AcOEt : 90/10)

Même procédure d'allylation de Grignard que pour le composé **III-10**, appliquée à l'aldéhyde **III-11** (13,52 mmol ; 2,60 g).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.93 (3 H, s, H₇) ; 0.95 (3 H, s, H₇) ; 2.02-2.13 (1 H, m, H₄) ; 2.25-2.33 (1 H, m, H₄) ; 2.94 (1 H, bs, -OH) ; 3.30 (1 H, d, J= 8.8 Hz, H₁) ; 3.39 (1 H, d, J= 8.8 Hz, H₁) ; 3.54 (1 H, dd, J= 10.4, 2.5 Hz, H₃) ; 4.52 (2 H, s, H₈) ; 5.08-5.15 (2 H, m, H₆) ; 5.94 (1 H, ddt, J= 16.7, 11.1, 6.4 Hz, H₅) ; 7.29-7.38 (5 H, m, Harom.).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 19.7 (CH₃, C₇) ; 22.7 (CH₃, C₇) ; 36.7 (CH₂, C₄) ; 38.5 (C, C₂) ; 73.7 (CH₂, C₁) ; 77.5 (CH, C₃) ; 79.7 (CH₂, C₈) ; 116.7 (CH₂, C₆) ; 127.6 (2 CHarom.) ; 127.8 (CHarom.) ; 128.5 (2 CHarom.) ; 136.9 (CH, C₅) ; 138.1 (Carom.).

IR : 3436, 3071, 2961, 2868, 1454, 1259, 1076, 1023.

Composé III-14

MM 625,00 g/mol

Rendement : 78% (2,04 mmol ; 1,27 g)

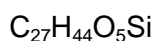
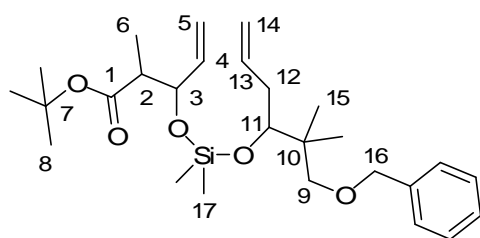
Aspect : huile incolore

Rf : 0,88 (EP/AcOEt : 90/10)

L'alcool homoallylique **III-12** (2,61 mmol ; 1,00 g) est mis en solution dans du THF (25 mL) anhydre, puis la solution est refroidie à -78°C et est placée sous atmosphère d'azote. Le *n*-BuLi (1,5 M dans l'héxane ; 2,87 mmol ; 1,91 mL) est ensuite ajouté à -78°C, sous N₂, et le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 20 minutes. Le dichlorodiméthylsilane (15,66 mmol ; 1,91 g) est ensuite ajouté à -78°C, et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure (contrôlé par CCM et RMN). Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide pour éliminer l'excès de silane, puis le résidu est mis sous un vide plus poussé (à la rampe) pendant 30 minutes. Le résidu est ensuite mis en solution dans du THF (25 mL) anhydre et est placé sous atmosphère d'azote, puis une solution de l'alcool allylique **III-7** (3,13 mmol ; 583 mg) et d'imidazole (7,83 mmol ; 533 mg) dans le THF anhydre est ajoutée, à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 14 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'eau (10 mL), puis de l'Et₂O (10 mL) est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **III-14** (2,04 mmol ; 1,27 g) est isolé avec un rendement de 78% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5).

Mélange de diastéréoisomères

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.04-0.05 (6 H, m, H₁₈) ; 0.85-0.88 (6 H, m, H₁₅) ; 0.94-0.98 (3 H, m, H₆) ; 1.04-1.06 (9 H, m, H₁₇) ; 1.42-1.43 (9 H, m, H₈) ; 2.05-2.18 (1 H, m, H₁₂) ; 2.26-2.50 (2 H, m, H₂ et H₁₂) ; 3.36 (1 H, d, *J* = 9.6 Hz, H₉) ; 3.46 (1 H, d, *J* = 9.5 Hz, H₉) ; 3.78-3.81 (1 H, m, H₁₁) ; 4.27-4.41 (1 H, m, H₃) ; 4.97-5.19 (4 H, m, H₅ et H₁₄) ; 5.64-5.93 (2 H, m, H₄ et H₁₃) ; 7.35-7.42 (6 H, m, Harom.) ; 7.64-7.66 (4 H, m, Harom.).

Composé III-15

MM 476,72 g/mol

Rendement : 70% (1,83 mmol ; 871 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,86 (EP/AcOEt : 90/10)

Même procédure de formation du téther silylé que pour le composé **III-14**, appliquée à l'alcool homoallylique **III-13** (2,61 mmol ; 612 mg) et à l'alcool allylique **III-7** (3,13 mmol ; 583 mg).

Mélange de diastéréoisomères

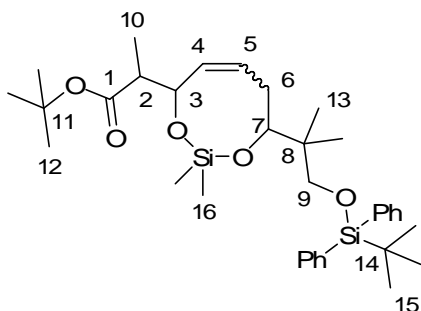
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.07-0.08 (6 H, m, H_{17}) ; 0.89 (6 H, s, H_{15}) ; 0.98-1.15 (3 H, m, H_6) ; 1.41-1.44 (9 H, m, H_8) ; 2.09-2.17 (1 H, m, H_{12}) ; 2.23-2.28 (1 H, m, H_{12}) ; 2.37-2.52 (1 H, m, H_2) ; 3.13 (1 H, d, J = 8.5 Hz, H_9) ; 3.27-3.37 (1 H, m, H_9) ; 3.73-3.81 (1 H, m, H_{11}) ; 4.34-4.54 (3 H, m, H_3 et H_{16}) ; 4.98-5.21 (4 H, m, H_5 et H_{14}) ; 5.66-5.92 (2 H, m, H_4 et H_{13}) ; 7.24-7.32 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -1.5, -1.4, -1.3, -1.2, -1.1 (2 CH_3 , C_{17}) ; 12.3, 12.4, 13.1, 13.2 (CH_3 , C_6) ; 20.6, 20.7, 20.8, 20.9 (2 CH_3 , C_{15}) ; 28.3, 28.4 (3 CH_3 , C_8) ; 37.2, 37.3 (CH_2 , C_{12}) ; 39.9, 40.0 (C, C_{10}) ; 47.3, 47.6, 47.7 (CH, C_2) ; 73.0, 73.1 (CH_2 , C_9) ; 75.4, 75.5, 75.6, 75.7 (CH, C_3) ; 76.8, 76.9, 77.0, 77.1 (CH, C_{11}) ; 77.3, 77.4 (CH_2 , C_{16}) ; 80.1, 80.2 (C, C_7) ; 115.7, 116.2, 116.3, 116.5, 116.6 (2 CH_2 , C_5 et C_{14}) ; 127.3, 127.4, 127.5, 128.3 (5 CHarom.) ; 137.6, 137.7, 138.1 (CH, C_{15}) ; 139.0, 139.1 (Carom.) ; 139.1, 139.3 (CH, C_4) ; 173.7, 173.8, 173.9 (C, C_1).

IR : 3076, 2976, 1731, 1455, 1367, 1256, 1157, 1077, 1031.

MS : (ESI) m/z = 499,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100) ; 443,2 ($[\text{M}-\text{Si}(\text{CH}_3)_2]+\text{Na}^+$, 41).

Composé III-16



$\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}_2$

MM 596,94 g/mol

Rendement : 75% (0,75 mmol ; 448 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,58 (EP/AcOEt : 90/10)

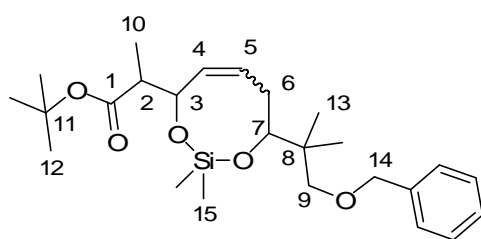
Le diène **III-14** (1,00 mmol ; 625 mg) est mis en solution dans du CH_2Cl_2 (0,01 M ; 100 mL) anhydre puis la solution est dégazée par bullage d'azote pendant 10 minutes. Le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (25,0 μmol ; 21,2 mg) est alors ajouté et la solution dégazée à nouveau pendant 5 minutes, puis le mélange réactionnel est chauffé et agité au reflux du CH_2Cl_2 pendant 14 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite. Le produit **III-16** (0,75 mmol ; 448 mg) est isolé avec un rendement de 75% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5).

Mélange de diastéréoisomères

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.03-0.08 (6 H, m, H_{16}) ; 0.88-0.89 (6 H, m, H_{13}) ; 1.04-1.06 (12 H, m, H_{10} et H_{15}) ; 1.44-1.45 (9 H, m, H_{12}) ; 2.17-2.32 (2 H, m, H_2 et H_6) ; 2.43-2.48 (1 H, m, H_6) ; 3.33-3.36 (1 H, m, H_9) ; 3.50-3.53 (1 H, m, H_9) ; 3.56-3.64 (1 H, m, H_7) ; 4.43-4.62 (1 H, m, H_3) ; 5.59-5.80 (2 H, m, H_4 et H_5) ; 7.35-7.42 (6 H, m, Harom.) ; 7.63-7.66 (4 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -1.2, -1.1, -0.6, -0.3 (2 CH_3 , C_{16}) ; 12.3, 13.3, 13.6, 13.7 (CH_3 , C_{10}) ; 19.5, 19.6 (C, C_{14}) ; 19.9, 20.3, 21.7, 21.8 (2 CH_3 , C_{13}) ; 27.0, 27.1 (3 CH_3 , C_{15}) ; 28.2, 28.3 (3 CH_3 , C_{12}) ; 30.2, 30.9 (CH_2 , C_6) ; 40.7, 40.8, 40.9 (C, C_8) ; 46.9, 47.2, 47.3, 48.5 (CH, C_2) ; 68.9, 69.0, 72.3, 72.9 (CH, C_3) ; 70.2, 70.3 (CH_2 , C_9) ; 77.2, 77.6, 78.0 (CH, C_7) ; 80.1, 80.2 (C, C_{11}) ; 127.7, 127.8 (4 CHarom.) ; 129.6, 129.7 (2 CHarom.) ; 129.8, 129.9 (2 Carom.) ; 130.1, 131.6 (CH, C_5) ; 133.8, 133.9, 134.0 (CH, C_4) ; 135.8, 135.9 (4 CHarom.) ; 174.0, 174.1, 174.3 (C, C_1).

IR : 3071, 3049, 2962, 2928, 2857, 1731, 1590, 1472, 1428, 1366, 1255, 1112.

Composé III-17 $C_{25}H_{40}O_5Si$

MM 448,67 g/mol

Rendement : 68% (0,68 mmol ; 305 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,54 (EP/AcOEt : 90/10)

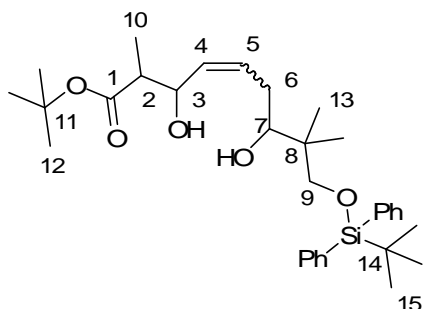
Même procédure de RCM que pour le composé III-16, appliquée au diène III-15 (1,00 mmol ; 477 mg).

Mélange de diastéréoisomères

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.01-0.06 (6 H, m, H_{15}) ; 0.87-0.96 (6 H, m, H_{13}) ; 0.98-1.06 (1 H, m, H_{10}) ; 1.16-1.21 (2 H, m, H_{10}) ; 1.40-1.45 (9 H, m, H_{12}) ; 2.17-2.31 (1 H, m, H_6) ; 2.41-2.67 (2 H, m, H_2 et H_6) ; 3.12-3.16 (1 H, m, H_9) ; 3.32-3.36 (1 H, m, H_9) ; 3.52-3.57 (0.5 H, m, H_7) ; 3.83-3.92 (1 H, m, H_7) ; 4.41-4.61 (3 H, m, H_3 et H_{14}) ; 5.57-5.71 (2 H, m, H_4 et H_5) ; 7.28-7.39 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = -2.7, -2.6, -1.2, -1.1, -0.6, -0.4 (2 CH_3 , C_{15}) ; 12.3, 12.4, 13.5, 13.7 (CH_3 , C_{10}) ; 20.0, 20.4, 21.8, 21.9 (2 CH_3 , C_{13}) ; 28.1, 28.2 (3 CH_3 , C_{12}) ; 30.0, 30.1, 30.2, 30.3 (CH_2 , C_6) ; 39.7, 39.9, 40.0 (C, C_8) ; 46.9, 47.2, 47.3, 48.5 (CH, C_2) ; 68.9, 69.4, 72.1, 72.7 (CH, C_3) ; 73.3, 73.4 (CH_2 , C_9) ; 77.3 (CH_2 , C_{14}) ; 77.4, 77.9, 78.4 (CH, C_7) ; 80.1, 80.2 (C, C_{11}) ; 127.3, 127.4, 127.5, 128.4 (5 CHarom.) ; 130.7, 131.6, 131.8, 132.7, 133.1, 133.5, 133.7, 134.0 (2 CH, C_4 et C_5) ; 139.0, 139.2 (Carom.) ; 173.8, 174.0, 174.7 (C, C_1).

IR : 3037, 2973, 1728, 1455, 1367, 1256, 1158, 1096.

Composé III-18 $C_{32}H_{48}O_5Si$

MM 540,81 g/mol

Rendement : 65% (0,48 mmol ; 259 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,34 (EP/AcOEt : 80/20)

Le composé III-16 (0,74 mmol ; 440 mg) est mis en solution dans le THF (8 mL), puis une solution de TFA (7,40 mmol ; 0,57 mL) dans le THF (7,4 mL) est ajoutée au mélange réactionnel, qui est ensuite agité pendant 2 jours à température ambiante. La réaction est stoppée par ajout de triéthylamine, puis le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide. Le produit III-18 (0,48 mmol ; 259 mg) est isolé avec un rendement de 65% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

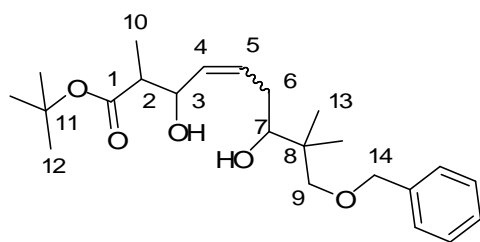
Mélange de diastéréoisomères

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.80-0.82 (3 H, m, H_{13}) ; 0.92-0.96 (3 H, m, H_{13}) ; 1.05-1.06 (9 H, m, H_{15}) ; 1.10-1.24 (3 H, m, H_{10}) ; 1.44-1.47 (9 H, m, H_{12}) ; 1.98-2.17 (1 H, m, H_6) ; 2.25-2.58 (2 H, m, H_2 et H_6) ; 3.49-3.65 (2 H, m, H_9) ; 3.92-3.98 (1 H, m, H_7) ; 4.45-4.62 (1 H, m, H_3) ; 5.48-5.84 (2 H, m, H_4 et H_5) ; 7.38-7.45 (6 H, m, Harom.) ; 7.64-7.67 (4 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 12.2, 13.2, 13.6, 14.1 (CH_3 , C_{10}) ; 18.9, 19.0, 19.1 (C , C_{14}) ; 19.1, 19.2, 19.3, 22.2, 22.3 (2 CH_3 , C_{13}) ; 27.0 (3 CH_3 , C_{15}) ; 28.1, 28.2 (3 CH_3 , C_{12}) ; 30.4, 30.6 (CH_2 , C_6) ; 39.0, 39.1, 39.2 (C , C_8) ; 46.0, 46.2, 46.3, 46.6 (CH , C_2) ; 67.8, 68.2, 69.0, 69.8 (CH , C_3) ; 73.4, 73.6, 73.7, 73.8 (CH_2 , C_9) ; 77.2, 77.3, 78.0, 78.2 (CH , C_7) ; 80.6, 80.7, 81.0, 81.1 (C , C_{11}) ; 127.9, 128.0 (4 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 129.8, 129.9, 130.0 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 131.0, 131.1, 131.2 (CH , C_5) ; 131.3, 131.6, 131.8 (2 Carom.) ; 132.6, 132.7, 132.8, 132.9 (CH , C_4) ; 135.7, 135.8 (4 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 175.1, 1745.4, 175.5 (C , C_1).

IR : 3444, 3071, 3049, 2962, 2928, 2857, 1728, 1589, 1471, 1428, 1367, 1112.

Composé III-19



$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5$

MM 392,53 g/mol

Rendement : 92% (0,62 mmol ; 242 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 80/20)

Le composé III-17 (0,67 mmol ; 300 mg) est mis en solution dans le MeCN (7 mL), puis le complexe de HF.Pyr (70% en masse ; 1,47 mmol ; 0,19 mL) est ajouté au mélange réactionnel, qui est ensuite agité pendant 2 heures à température ambiante. La réaction est stoppée par ajout de triéthylamine (3 mL), puis le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide. Le produit III-19 (0,62 mmol ; 242 mg) est isolé avec un rendement de 92% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

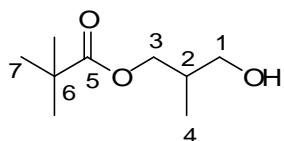
Mélange de diastéréoisomères

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.88-0.98 (6 H, m, H_{13}) ; 1.06-1.22 (3 H, m, H_{10}) ; 1.43-1.47 (9 H, m, H_{12}) ; 2.04-2.51 (5 H, m, H_2 , H_6 et 2 -OH) ; 3.29-3.39 (2 H, m, H_9) ; 3.44-3.56 (1 H, m, H_7) ; 4.42-4.60 (3 H, m, H_3 et H_{14}) ; 5.46-5.78 (2 H, m, H_4 et H_5) ; 7.28-7.37 (m, 5 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 12.1, 13.2, 13.6, 14.0 (CH_3 , C_{10}) ; 19.1, 19.2, 19.7, 19.8, 22.7, 22.8 (2 CH_3 , C_{13}) ; 28.1, 28.2 (3 CH_3 , C_{12}) ; 30.1, 30.2, 30.3, 30.4 (CH_2 , C_6) ; 38.4, 38.5, 38.6 (C , C_8) ; 46.0, 46.2, 46.3, 46.6 (CH , C_2) ; 67.7, 68.2, 69.0, 69.7 (CH , C_3) ; 73.6, 73.7, 73.8 (CH_2 , C_9) ; 77.1, 77.2, 77.9, 78.2 (CH , C_7) ; 79.9, 80.0, 80.2, 80.4 (CH_2 , C_{14}) ; 80.5, 80.6, 80.9, 81.0 (C , C_{11}) ; 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.5, 128.6 (5 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 130.9, 131.0, 131.2, 131.5, 131.6, 132.6, 133.0 (2 CH , C_4 et C_5) ; 137.7, 138.0 (Carom.) ; 174.5, 175.0, 175.4 (C , C_1).

MS : (ESI) m/z = 415,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

Composé III-20



$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$

MM 174,24 g/mol

Rendement : 72% (14,40 mmol ; 2,51 g)

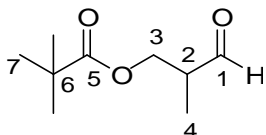
Aspect : huile incolore

Rf : 0,68 (EP/AcOEt : 90/10)

Même procédure que la monosilylation du composé **III-8**, appliquée au 2-méthyl-1,3-propandiol (20,00 mmol ; 1,80 g) en utilisant le chlorure de pivaloyle à la place de TBDPSCI.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.96 (3 H, d, J = 7.0 Hz, H_4) ; 1.22 (9 H, s, H_7) ; 1.94-2.04 (1 H, m, H_2) ; 3.46 (1 H, dd, J = 11.1, 6.6 Hz, H_1) ; 3.53 (1 H, dd, J = 11.1, 5.3 Hz, H_1) ; 4.01 (1 H, dd, J = 11.1, 6.4 Hz, H_3) ; 4.16 (1 H, dd, J = 11.1, 4.9 Hz, H_3).

Composé **III-21**



$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$

MM 172,22 g/mol

Rendement : 89% (12,77 mmol ; 2,20 g)

Aspect : huile jaune

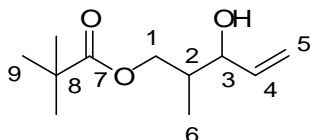
Rf : 0,78 (EP/AcOEt : 9/1)

Même procédure d'oxydation au PCC que pour le composé **III-10**, appliquée à l'alcool **III-20** (14,35 mmol ; 2,50 g).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.16 (3 H, d, J = 7.1 Hz, H_4) ; 1.18 (9 H, s, H_7) ; 2.71 (1 H, qt, J = 7.1, 5.7 Hz, H_2) ; 4.28 (2 H, d, J = 5.7 Hz, H_3) ; 9.70 (1 H, d, J = 1.3 Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 10.4 (CH_3 , C_4) ; 27.0 (3 CH_3 , C_7) ; 38.8 (C, C_6) ; 45.9 (CH, C_2) ; 63.5 (CH_2 , C_3) ; 178.2 (C, C_5) ; 202.1 (C, C_1).

Composé **III-22**



$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$

MM 200,27 g/mol

Rendement : 72% (8,78 mmol ; 1,76 g)

Aspect : huile jaune pâle

Rf : 0,54 (EP/AcOEt : 90/10)

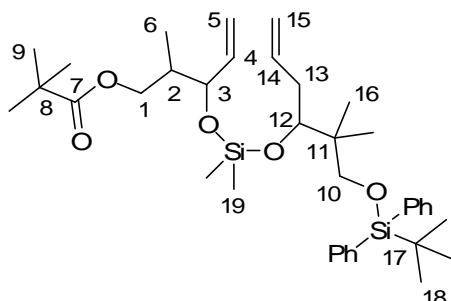
L'aldéhyde **III-21** (12,19 mmol ; 2,10 g) est mis en solution dans du THF (60 mL) anhydre, puis la solution est refroidie à -50°C et est placée sous atmosphère d'azote. Une solution du magnésien du bromure de vinyle (1 M dans le THF ; 18,29 mmol ; 18,3 mL) est ensuite ajoutée lentement à -50°C , puis le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 2 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH_4Cl (20 mL), puis de l' Et_2O (20 mL) est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3x20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl , séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **III-22** (8,78 mmol ; 1,76 g) est isolé avec un rendement de 72% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.94 (1.5 H, d, J = 7.0 Hz, H_6) ; 0.95 (1.5 H, d, J = 7.2 Hz, H_6) ; 1.21 (9 H, s, H_9) ; 1.87 (1 H, bs, -OH) ; 1.90-1.97 (1 H, m, H_2) ; 3.93-4.21 (3 H, m, H_1 et H_3) ; 5.19 (0.5 H, d, J = 10.5 Hz, H_5) ; 5.20 (0.5 H, d, J = 10.5 Hz, H_5) ; 5.26 (0.5 H, dt, J = 17.2, 1.4 Hz, H_5) ; 5.26 (0.5 H, dt, J = 17.2, 1.4 Hz, H_5) ; 5.87 (1 H, ddd, J = 17.2, 10.5, 6.6 Hz, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 11.3, 13.2$ (CH_3, C_6) ; 27.3 (3 CH_3, C_9) ; $38.3, 38.7$ (CH, C_2) ; $38.9, 39.0$ (C, C_8) ; $66.2, 66.4$ (CH_2, C_1) ; $73.4, 74.8$ (CH, C_3) ; $115.6, 116.5$ (CH_2, C_5) ; $138.8, 139.0$ (CH, C_4) ; $178.8, 178.9$ (C, C_7).

Composé III-23



$\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}_2$

MM 639,02 g/mol

Rendement : 74% (1,93 mmol ; 1,23 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,84 (EP/AcOEt : 90/10)

Même procédure de formation du téther silylé que pour le composé **III-14**, appliquée à l'alcool homoallylique **III-12** (2,61 mmol ; 612 mg) et à l'alcool allylique **III-23** (3,13 mmol ; 627 mg).

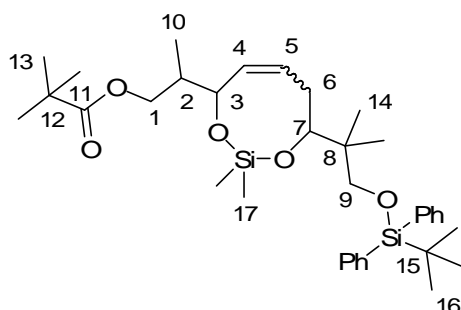
Mélange de diastéréoisomères

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.04-0.05$ (6 H, m, H_{19}) ; $0.80-0.97$ (9 H, m, H_6 et H_{16}) ; $1.05-1.07$ (9 H, m, H_{18}) ; $1.19-1.21$ (9 H, m, H_9) ; $1.83-1.97$ (1 H, m, H_2) ; $2.09-2.19$ (1 H, m, H_{13}) ; $2.27-2.33$ (1 H, m, H_{13}) ; 3.37 (1 H, d, $J = 9.8$ Hz, H_{10}) ; 3.47 (1 H, d, $J = 9.8$ Hz, H_{10}) ; 3.81 (1 H, m, H_{12}) ; $3.90-4.07$ (2 H, m, H_1) ; $4.12-4.24$ (1 H, m, H_3) ; $4.98-5.18$ (4 H, m, H_5 et H_{15}) ; $5.67-5.94$ (2 H, m, H_4 et H_{14}) ; $7.35-7.45$ (6 H, m, Harom.) ; $7.64-7.67$ (4 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = -1.4, -1.3, -1.1$ (2 $\text{CH}_3, \text{C}_{19}$) ; $11.6, 11.7, 12.6$ (CH_3, C_6) ; $19.5, 19.6$ (C, C_{17}) ; $20.4, 20.5, 21.7, 21.8, 21.9$ (2 $\text{CH}_3, \text{C}_{16}$) ; 27.1 (3 $\text{CH}_3, \text{C}_{18}$) ; 27.4 (3 CH_3, C_9) ; 37.3 ($\text{CH}_2, \text{C}_{13}$) ; $38.9, 39.0$ (C, C_{11}) ; 39.1 (C, C_8) ; 41.0 (CH, C_2) ; $66.1, 66.2$ (CH_2, C_1) ; 70.5 ($\text{CH}_2, \text{C}_{10}$) ; $74.2, 74.3, 75.1$ (CH, C_3) ; $77.5, 77.6, 77.7, 77.8$ (CH, C_{12}) ; $115.3, 116.0, 116.2, 116.3$ (CH_2, C_5 et C_{15}) ; $127.7, 127.9$ (4 CHarom.) ; $129.5, 129.6$ (2 CHarom.) ; $129.7, 129.8$ (2 Carom.) ; $130.1, 133.9$ (CH, C_5) ; $135.8, 135.9$ (4 CHarom.) ; $137.6, 137.7, 138.6, 139.4$ (CH, C_4) ; $178.5, 178.6$ (C, C_7).

IR : 3074, 2962, 2857, 1731, 1472, 1428, 1362, 1257, 1155, 1084.

Composé III-23'



$\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_2$

MM 610,97 g/mol

Rendement : 75% (0,75 mmol ; 458 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,58 (EP/AcOEt : 90/10)

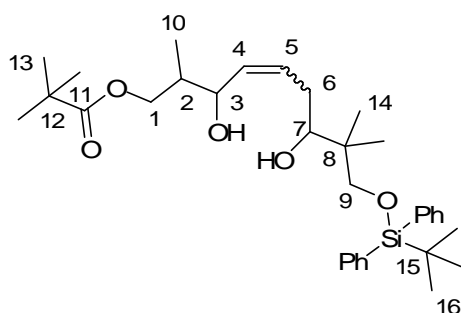
Même procédure de RCM que pour le composé **III-16**, appliquée au diène **III-23** (1,00 mmol ; 639 mg).

Mélange de diastéréoisomères

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = -0.03-0.04$ (6 H, m, H_{17}) ; $0.82-0.89$ (9 H, m, H_{10} et H_{14}) ; $1.04-1.06$ (9 H, m, H_{16}) ; $1.18-1.20$ (9 H, m, H_{13}) ; $1.89-1.97$ (1 H, m, H_2) ; $2.17-2.29$ (2 H, m, H_6) ; 3.34 (1 H, d, $J = 9.6$ Hz, H_9) ; 3.51 (1 H, d, $J = 9.6$ Hz, H_9) ; $3.56-3.63$ (1 H, m, H_7) ; $3.87-4.12$ (2 H, m, H_1) ; $4.26-4.40$ (1 H, m, H_3) ; $5.66-5.82$ (2 H, m, H_4 et H_5) ; $7.35-7.43$ (6 H, m, Harom.) ; $7.64-7.66$ (4 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = -1.3, -1.2, -1.0$ (2 CH_3 , C_{16}) ; $12.5, 13.4, 13.5$ (CH_3 , C_{10}) ; $19.3, 19.5$ (C, C_{15}) ; $19.7, 20.3, 21.1, 21.2$ (2 CH_3 , C_{14}) ; $27.1, 27.3$ (3 CH_3 , C_{16}) ; 27.4 (3 CH_3 , C_{13}) ; 30.2 (CH_2 , C_6) ; $38.3, 38.6$ (C, C_{11}) ; $38.9, 39.0$ (CH, C_2) ; 40.7 (C, C_8) ; $66.3, 66.4$ (CH_2 , C_1) ; $68.0, 68.1$ (CH, C_3) ; 71.3 (CH_2 , C_9) ; $77.1, 77.8$ (CH, C_7) ; $127.6, 127.7$ (4 CHarom.) ; $129.6, 129.7$ (2 CHarom.) ; 129.8 (2 Carom.) ; $131.9, 132.1$ (CH, C_5) ; $133.8, 133.9, 134.0, 134.7$ (CH, C_4) ; $135.7, 135.8$ (4 CHarom.) ; $178.5, 178.6$ (C, C_{11}).

Composé III-24



$\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}$

MM 554,83 g/mol

Rendement : 60% (0,44 mmol ; 245 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,33 (EP/AcOEt : 90/10)

Même procédure de désilylation que pour le composé III-18, appliquée au composé III-23⁷ (0,74 mmol ; 450 mg).

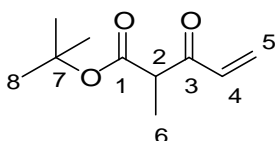
Mélange de diastéréoisomères

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.71-0.73$ (3 H, m, H_{14}) ; $0.85-0.90$ (6 H, m, H_{10} et H_{14}) ; $0.96-0.98$ (9 H, m, H_{16}) ; $1.12-1.14$ (9 H, m, H_{13}) ; $1.73-2.05$ (3 H, m, H_2 et H_6) ; $3.37-3.52$ (2 H, m, H_9) ; $3.84-3.91$ (1 H, m, H_7) ; $4.01-4.14$ (2 H, m, H_1) ; $4.17-4.23$ (1 H, m, H_3) ; $5.51-5.71$ (2 H, m, H_4 et H_5) ; $7.30-7.38$ (6 H, m, Harom.) ; $7.62-7.66$ (4 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 12.5, 13.2$ (CH_3 , C_{10}) ; $18.6, 19.0$ (C, C_{15}) ; $19.2, 19.3, 22.1, 22.2, 24.0$ (2 CH_3 , C_{14}) ; $26.9, 27.0$ (3 CH_3 , C_{16}) ; $27.1, 27.4$ (3 CH_3 , C_{13}) ; $29.3, 30.1, 30.3, 30.4$ (CH_2 , C_6) ; $38.3, 38.8$ (C, C_{11}) ; $38.9, 39.0, 39.1$ (CH, C_2) ; 39.3 (C, C_8) ; $66.3, 66.5$ (CH_2 , C_1) ; $67.1, 67.9, 69.4$ (CH, C_3) ; $73.1, 73.7, 74.0$ (CH_2 , C_9) ; $77.4, 78.1$ (CH, C_7) ; $127.9, 128.0$ (4 CHarom.) ; $130.0, 130.1$ (2 CHarom.) ; $130.7, 130.8$ (2 Carom.) ; $132.1, 132.4, 132.6, 132.7, 133.8$ (2 CH, C_4 et C_5) ; $135.7, 135.8$ (4 CHarom.) ; $178.7, 178.9, 179.0$ (C, C_{11}).

IR : 3419, 3071, 2962, 2929, 2857, 1728, 1472, 1428, 1285, 1166, 1112.

Composé III-25



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$

MM 184,24 g/mol

Rendement : 92% (2,47 mmol ; 455 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,54 (EP/AcOEt : 90/10)

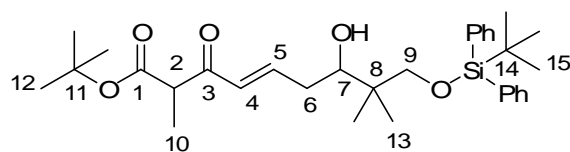
Le composé **III-7** (2,68 mmol ; 500 mg) est mis en solution dans le CH_2Cl_2 (25 mL) anhydre, puis celle-ci est placée sous atmosphère d'azote. Le périodinate de Dess-Martin (15% en masse ; 3,48 mmol ; 7,93 mL) est alors ajouté, et la réaction agitée pendant 8 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'un mélange 1:1 de solution saturée en NaHCO_3 et $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl , séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **III-25** (2,47 mmol ; 455 mg) est isolé avec un rendement de 92% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.30 (3 H, d, J = 7.0 Hz, H_6) ; 1.41 (9 H, s, H_8) ; 3.67 (1 H, q, J = 7.0 Hz, H_2) ; 5.82 (1 H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz, H_5) ; 6.30 (1 H, dd, J = 17.4, 1.2 Hz, H_5) ; 6.46 (1 H, dd, J = 17.4, 10.4 Hz, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 12.8 (CH_3 , C_6) ; 28.0 (3 CH_3 , C_8) ; 51.6 (CH , C_2) ; 81.9 (C , C_7) ; 129.3 (CH_2 , C_5) ; 134.7 (CH , C_4) ; 169.8 (C , C_3) ; 195.8 (C , C_1).

IR : 3045, 2981, 2939, 1735, 1701, 1624, 1576, 1458, 1369, 1251, 1153.

Composé **III-26**



$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$

MM 538,79 g/mol

Rendement : 82% (0,82 mmol ; 442 mg)

Aspect : huile marron claire

Rf : 0,24 (EP/AcOEt : 90/10)

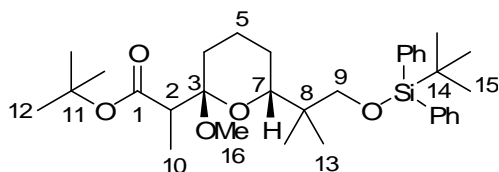
L'énone **III-25** (1,00 mmol ; 184 mg) et l'alcool homoallylique **III-12** (3,00 mmol ; 1,15 g) sont mis en solution dans du CH_2Cl_2 (0,2 M ; 5 mL) anhydre puis la solution est dégazée par bullage d'azote pendant 10 minutes. Le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (25,0 μmol ; 21,2 mg) est alors ajouté et la solution dégazée à nouveau pendant 5 minutes, puis le mélange réactionnel est chauffé et agité au reflux du CH_2Cl_2 pendant 14 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite. Le produit **III-26** (0,82 mmol ; 442 mg) est isolé avec un rendement de 82% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.85 (3 H, s, H_{13}) ; 0.94 (3 H, s, H_{13}) ; 1.09 (9 H, s, H_{15}) ; 1.34 (3 H, d, J = 7.0 Hz, H_{10}) ; 1.45 (9 H, s, H_{12}) ; 2.26-2.40 (2 H, m, H_6) ; 3.52 (2 H, s, H_9) ; 3.70-3.76 (2 H, m, H_2 et H_7) ; 6.27 (0.5 H, dd, J = 15.8, 1.4 Hz, H_4) ; 6.29 (0.5 H, dd, J = 15.8, 1.4 Hz, H_4) ; 7.07 (0.5 H, dt, J = 15.8, 7.0 Hz, H_5) ; 7.08 (0.5 H, dt, J = 15.8, 7.0 Hz, H_5) ; 7.42-7.46 (6 H, m, Harom.) ; 7.66-7.68 (4 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 12.9, 13.0 (CH_3 , C_{10}) ; 19.0 (C , C_{14}) ; 19.2, 22.2 (2 CH_3 , C_{13}) ; 26.9 (3 CH_3 , C_{15}) ; 28.0 (3 CH_3 , C_{12}) ; 35.5 (CH_2 , C_6) ; 39.0 (C , C_8) ; 51.5, 51.6 (CH , C_2) ; 73.3, 73.4 (CH_2 , C_9) ; 77.4, 77.5 (CH , C_7) ; 81.5, 86.6 (C , C_{11}) ; 127.8, 127.9 (4 CHarom.) ; 129.9 (2 CHarom.) ; 130.0, 130.1 (CH , C_4) ; 132.5, 132.6 (2 Carom.) ; 135.7, 135.8 (4 CHarom.) ; 147.0, 147.1 (CH , C_5) ; 170.0, 170.1 (C , C_1) ; 195.4, 195.5 (C , C_3).

MS : (ESI) m/z = 561,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100) ; 1099,1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$, 37).

Composé III-28 $C_{33}H_{50}O_5Si$

MM 554,83 g/mol

Rendement : 83% (0,62 mmol ; 342 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,76 (EP/AcOEt : 90/10)

Le composé **III-25** (0,74 mmol ; 400 mg) est mis en solution dans l'AcOEt (7 mL), et la solution est dégazée sous vide, puis placée sous atmosphère d'azote. Le Pd/C (10% en masse ; 0,074 mmol ; 78 mg) est alors ajouté, et le mélange réactionnel est à nouveau dégazé sous vide puis purgé et placé sous une atmosphère d'hydrogène. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 1 heure (contrôle CCM), puis filtré sur un gateau de célite. Le résidu est rincé par de l'AcOEt, et le solvant est ensuite éliminé sous vide pour donner une huile jaune. Celle-ci est ensuite mise en solution dans du MeOH (7 mL), puis le TsOH (0,074 mmol ; 14 mg) est ajouté au mélange. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en $NaHCO_3$ (5 mL), et de l' Et_2O (5 mL) est également ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide. Le produit **III-28** (0,62 mmol ; 342 mg) est isolé avec un rendement de 83% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.80 (3 H, s, H_{13}) ; 0.96 (1.5 H, s, H_{13}) ; 0.97 (1.5 H, s, H_{13}) ; 1.04-1.07 (12 H, m, H_{10} et H_{15}) ; 1.41 (4.5 H, s, H_{12}) ; 1.44 (4.5 H, s, H_{12}) ; 1.50-1.92 (6 H, m, H_4 à H_6) ; 2.78 (0.5 H, d, J = 7.4 Hz, H_2) ; 2.83 (0.5 H, d, J = 7.4 Hz, H_2) ; 3.10 (1.5 H, s, H_{16}) ; 3.22 (1.5 H, s, H_{16}) ; 3.39-3.58 (3 H, m, H_7 et H_9) ; 7.36-7.42 (6 H, m, Harom.) ; 7.63-7.70 (4 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 12.9, 13.0 (CH_3 , C_{10}) ; 18.9, 19.0 (CH_2 , C_5 ou C_6) ; 19.5, 19.6 (C, C_{14}) ; 20.3, 20.6, 20.9 (2 CH_3 , C_{13}) ; 24.4 (CH_2 , C_5 ou C_6) ; 26.9, 27.1 (3 CH_3 , C_{15}) ; 27.8, 27.9 (CH_2 , C_4) ; 28.1, 28.3 (3 CH_3 , C_{12}) ; 39.6, 39.7 (C, C_8) ; 45.1, 45.9 (CH, C_2) ; 47.2, 47.5 (CH_3 , C_{16}) ; 69.9, 70.2 (CH_2 , C_9) ; 74.0, 74.1 (CH, C_7) ; 79.9, 80.0 (C, C_{11}) ; 100.2, 100.4 (C, C_3) ; 127.7, 127.8 (4 CHarom.) ; 129.6, 129.7 (2 CHarom.) ; 133.9, 134.0 (2 Carom.) ; 135.6, 135.8 (4 CHarom.) ; 172.7, 173.3 (C, C_1).

IR : 2960, 2858, 1728, 1471, 1428, 1366, 1103.

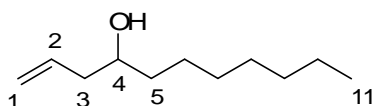
Procédure générale de la réaction de Grignard effectuée sur les mêmes quantités pour chaque composé carbonylé :

Le composé carbonylé (5,00 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans de l' Et_2O anhydre (25 mL), puis la solution est refroidie à 0°C et est placée sous atmosphère d'azote. La solution étherée (préparée au préalable) du magnésien du bromure d'allyle (1 M dans l' Et_2O ; 7,50 mmol ; 7,50 mL), est ensuite ajoutée au goutte à goutte, à 0°C, puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH_4Cl (10 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est

extraite avec de l'Et₂O (3x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide.

Les produits **III-29** à **III-35** sont ensuite isolés après purification sur gel de silice.

Composé III-29



C₁₁H₂₂O

MM 170,29 g/mol

Rendement : 94% (4,70 mmol ; 800 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,44 (EP/AcOEt : 90/10)

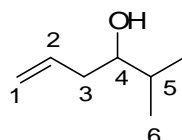
Procédure d'allylation de Grignard appliquée à l'octanal (5,00 mmol ; 641 mg)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.88 (3 H, t, J= 6.8 Hz, H₁₁) ; 1.28-1.46 (10 H, m, H₆ à H₁₀) ; 1.54-1.56 (2 H, m, H₅) ; 2.08-2.18 (1 H, m, H₃) ; 2.26-2.35 (1 H, m, H₃) ; 3.60-3.68 (1 H, m, H₄) ; 5.11-5.17 (2 H, m, H₁) ; 5.82 (1 H, ddt, J= 17.0, 10.4, 7.1 Hz, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 14.1 (CH₃, C₁₁) ; 22.7, 25.7, 29.4, 29.7, 31.9 (5 CH₂, C₆ à C₁₀) ; 36.9 (CH₂, C₅) ; 42.0 (CH₂, C₃) ; 70.8 (CH, C₄) ; 117.9 (CH₂, C₁) ; 135.1 (CH, C₂).

IR : 3369, 3076, 2928, 2855, 1427, 1455.

Composé III-30



C₇H₁₄O

MM 114,19 g/mol

Rendement : 92% (4,60 mmol ; 525 mg)

Aspect : huile incolore

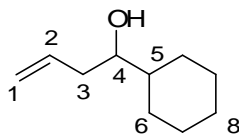
Rf : 0,54 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'allylation de Grignard appliquée à l'iso-butyraldéhyde (5,00 mmol ; 361 mg)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.86 (3 H, d, J= 6.8 Hz, H₆) ; 0.88 (3 H, d, J= 6.8 Hz, H₆) ; 1.60-1.64 (2 H, m, H₅ et -OH) ; 1.98-2.10 (1 H, m, H₃) ; 2.21-2.28 (1 H, m, H₃) ; 3.34 (1 H, ddd, J= 8.9, 5.5, 3.4 Hz, H₄) ; 5.05-5.11 (2 H, m, H₁) ; 5.78 (1 H, ddt, J= 17.0, 9.9, 7.3 Hz, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 17.6, 18.8 (2 CH₃, C₆) ; 33.2 (CH, C₅) ; 38.9 (CH₂, C₃) ; 75.6 (CH, C₄) ; 117.8 (CH₂, C₁) ; 135.6 (CH, C₂).

IR : 3399, 3077, 2961, 2869, 1467, 991.

Composé III-31C₁₀H₁₈O

MM 154,25 g/mol

Rendement : 96% (4,80 mmol ; 740 mg)

Aspect : huile incolore

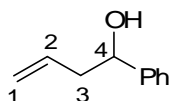
Rf : 0,56 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'allylation de Grignard appliquée au cyclohexanecarboxaldéhyde (5,00 mmol ; 561 mg)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.95-1.43 (6 H, m, H₇ et H₈) ; 1.59-1.87 (6 H, m, H₅, H₆ et -OH) ; 2.04-2.17 (1 H, m, H₃) ; 2.30-2.37 (1 H, m, H₃) ; 3.39 (1 H, ddd, J= 9.0, 5.6, 3.4 Hz, H₄) ; 5.11-5.17 (2 H, m, H₁) ; 5.84 (1 H, ddt, J= 16.7, 10.7, 7.2 Hz, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 26.2, 26.4, 26.6, 28.2, 29.2 (5 CH₂, C₆ à C₈) ; 38.9 (CH₂, C₃) ; 43.1 (CH, C₅) ; 74.8 (CH, C₄) ; 117.9 (CH₂, C₁) ; 135.6 (CH, C₂).

IR : 3370, 3076, 2925, 2852, 1450, 986.

Composé III-32C₁₀H₁₂O

MM 148,20 g/mol

Rendement : 98% (4,90 mmol ; 726 mg)

Aspect : huile incolore

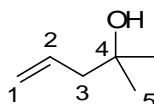
Rf : (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'allylation de Grignard appliquée au benzaldéhyde (5,00 mmol ; 531 mg)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.92 (1 H, bs, -OH) ; 2.44-2.59 (2 H, m, H₃) ; 4.74 (1 H, dd, J= 5.5, 7.4 Hz, H₄) ; 5.13-5.21 (2 H, m, H₁) ; 5.82 (1 H, ddt, J= 17.7, 10.2, 7.4 Hz, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44.7 (CH₂, C₃) ; 73.4 (CH, C₄) ; 118.2 (CH₂, C₁) ; 125.9 (2 CHarom.) ; 127.5 (CHarom.) ; 128.4 (2 CHarom.) ; 134.6 (CH, C₂) ; 144.0 (2 Carom.).

IR : 3392, 3076, 3028, 2930, 1640, 1495, 1454, 1259, 1031, 914.

Composé III-33C₆H₁₂O

MM 100,16 g/mol

Rendement : 69% (3,45 mmol ; 346 mg)

Aspect : huile incolore

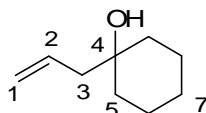
Rf : 0,38 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'allylation de Grignard appliquée à la 2-propanone (5,00 mmol ; 290 mg)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.23 (6 H, s, H_5) ; 2.23 (2 H, d, J = 7.4 Hz, H_3) ; 5.08-5.17 (2 H, m, H_1) ; 5.88 (1 H, ddt, J = 17.6, 10.2, 7.4 Hz, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 29.1 (2 CH_3 , C_5) ; 48.7 (CH_2 , C_3) ; 70.4 (C, C_4) ; 118.6 (CH_2 , C_1) ; 134.4 (CH, C_2).

Composé III-34



$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$

MM 140,22 g/mol

Rendement : 96% (4,80 mmol ; 673 mg)

Aspect : huile incolore

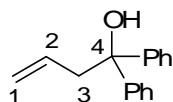
Rf : 0,43 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'allylation de Grignard appliquée à la cyclohexanone (5,00 mmol ; 491 mg)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.33-1.59 (10 H, m, H_5 à H_7) ; 2.14 (2 H, d, J = 7.5 Hz, H_3) ; 5.01-5.10 (2 H, m, H_1) ; 5.75-5.89 (1 H, ddt, J = 17.7, 10.2, 7.5 Hz, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 22.2, 25.8, 37.4 (5 CH_2 , C_5 à C_7) ; 46.8 (CH_2 , C_3) ; 71.0 (C, C_4) ; 118.5 (CH_2 , C_1) ; 133.8 (CH, C_2).

Composé I-35



$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$

MM 224,30 g/mol

Rendement : 92%(4,60 mmol ; 1,03 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,44 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'allylation de Grignard appliquée à la benzophénone (5,00 mmol ; 911 mg)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3.08 (2 H, d, J = 7.1 Hz, H_3) ; 5.16-5.28 (2 H, m, H_1) ; 5.68 (1 H, ddt, J = 17.1, 10.2, 7.1 Hz, H_2) ; 7.20-7.46 (10 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 46.7 (CH_2 , C_3) ; 77.0 (C, C_4) ; 120.6 (CH_2 , C_1) ; 126.1 (4 CHarom.) ; 127.0 (2 CHarom.) ; 128.2 (4 CHarom.) ; 133.5 (CH, C_2) ; 146.6 (2 Carom.).

IR : 3467, 3060, 3027, 2929, 2857, 1638, 1598, 1493, 1447, 1346, 1167, 1053.

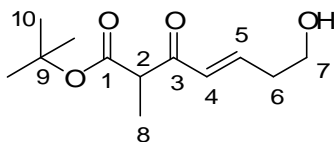
Procédure générale de la réaction de métathèse croisée effectuée sur les mêmes quantités d'énone III-25 et de chaque alcool homoallylique :

L'énone III-25 (1,00 mmol ; 184 mg ; 1 eq.) et l'alcool homoallylique (3,00 mmol ; 3 eq.) sont mis en solution dans du CH_2Cl_2 (0,2 M ; 5 mL) anhydre, puis la solution est dégazée par bullage d'azote pendant 10 minutes. Le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (25,0 μmol ; 21,2 mg) est alors ajouté et la solution dégazée à nouveau pendant 5 minutes, puis le

mélange réactionnel est chauffé et agité au reflux du CH_2Cl_2 pendant 14 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite.

Les produits **III-36** à **III-43** sont ensuite isolés après purification sur gel de silice.

Composé III-36



$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$

MM 228,28 g/mol

Rendement : 61% (0,61 mmol ; 139 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,22 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure de métathèse croisée appliquée au but-3-énol (3,00 mmol ; 216 mg)

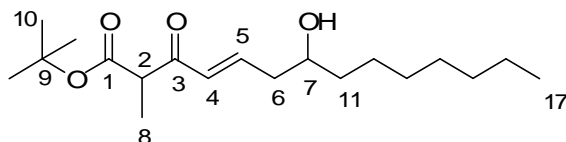
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.31 (3 H, d, J = 7.0 Hz, H_8) ; 1.43 (9 H, s, H_{10}) ; 2.47-2.53 (2 H, dq, J = 1.3, 6.3 Hz, H_6) ; 3.62 (1 H, q, J = 7.0 Hz, H_2) ; 3.76-3.79 (2 H, m, H_7) ; 6.32 (1 H, dt, J = 15.6, 1.3 Hz, H_4) ; 6.93 (1 H, dt, J = 15.6, 7.1 Hz, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 12.9 (CH_3 , C_8) ; 27.9 (3 CH_3 , C_{10}) ; 35.8 (CH_2 , C_6) ; 51.9 (CH , C_2) ; 60.9 (CH_2 , C_7) ; 81.8 (C, C_9) ; 130.1 (CH , C_4) ; 145.1 (CH , C_5) ; 170.1 (C, C_1) ; 195.5 (C, C_3).

IR : 3449, 2980, 2934, 2879, 1732, 1690, 1624, 1456, 1369, 1251, 1155, 1047.

MS : (ESI) m/z = 250,9 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 91) ; 478,9 ($2\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

Composé III-37



$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_4$

MM 326,47 g/mol

Rendement : 82% (0,82 mmol ; 268 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,54 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure de métathèse croisée appliquée à l'alcool homoallylique **III-29** (3,00 mmol ; 511 mg)

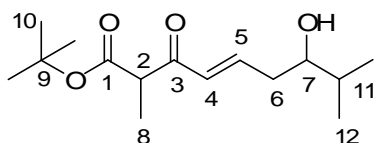
Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.88 (3 H, t, J = 7.0 Hz, H_{17}) ; 1.25-1.29 (8 H, m, H_{13} à H_{16}) ; 1.30 (3 H, d, J = 7.1 Hz, H_8) ; 1.43-1.51 (11 H, m, H_{10} et H_{12}) ; 1.56-1.58 (3 H, m, H_{11} et -OH) ; 2.27-2.48 (2 H, m, H_3) ; 3.63 (1 H, d, J = 7.1 Hz, H_2) ; 3.73-3.81 (1 H, m, H_7) ; 6.29 (1 H d, J = 15.1 Hz, H_4) ; 6.96 (1 H, dt, J = 15.1, 7.4 Hz, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 13.0 (CH_3 , C_8) ; 14.2 (CH_3 , C_{17}) ; 22.7, 22.8, 25.7, 25.9 (2 CH_2 , CH_2 de la chaîne alkyle) ; 28.0 (3 CH_3 , C_{10}) ; 29.3, 29.4, 29.6, 29.8, 31.9, 32.0 (3 CH_2 , CH_2 de la chaîne alkyle) ; 37.4, 37.6 (CH_2 , C_{11}) ; 40.6 (CH_2 , C_6) ; 52.1 (CH , C_2) ; 70.7, 71.5 (CH , C_7) ; 81.8 (C, C_9) ; 129.1, 130.6 (CH , C_4) ; 144.9 (CH , C_5) ; 170.0 (C, C_1) ; 195.3 (C, C_3).

IR : 3445, 2929, 2857, 1732, 1693, 1628, 1456, 1369, 1252, 1154.

MS : (ESI) m/z = 349,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 88) ; 675,1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

Composé III-38C₁₅H₂₆O₄

MM 270,36 g/mol

Rendement : 81% (0,81 mmol ; 219 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,46 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure de métathèse croisée appliquée à l'alcool homoallylique **III-30** (3,00 mmol ; 343 mg)

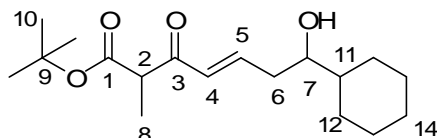
Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.94 (3 H, d, *J* = 7.0 Hz, H₁₂) ; 0.95 (3 H, d, *J* = 6.8 Hz, H₁₂) ; 1.32 (3 H, d, *J* = 7.1 Hz, H₈) ; 1.43 (9H, s, H₁₀) ; 1.64-1.78 (2 H, m, H₁₁ et -OH) ; 2.24-2.98 (2 H, m, H₆) ; 3.53 (1 H, dt, *J* = 8.5, 4.3 Hz, H₇) ; 3.63 (1 H, q, *J* = 7.1 Hz, H₂) ; 6.29 (0.5 H dd, *J* = 15.7, 1.3 Hz, H₄) ; 6.30 (0.5 H dd, *J* = 15.7, 1.5 Hz, H₄) ; 6.98 (1 H, dt, *J* = 15.7, 7.3 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12.9, 13.0 (CH₃, C₈) ; 17.4, 17.8, 18.7, 18.8 (2 CH₃, C₁₂) ; 28.0 (3 CH₃, C₁₀) ; 33.5, 33.8 (CH, C₁₁) ; 37.6 (CH₂, C₆) ; 51.8 (CH, C₂) ; 75.3, 76.1 (CH, C₇) ; 81.7 (C, C₉) ; 129.4, 130.2 (CH, C₄) ; 145.9 (CH, C₅) ; 170.1 (C, C₁) ; 195.4, 195.5 (C, C₃).

IR : 3435, 2965, 2934, 1732, 1621, 1456, 1366, 1154.

MS : (ESI) *m/z* = 293,0 (M+Na⁺, 100) ; 563,0 (2M+Na⁺, 67).

Composé III-39C₁₈H₃₀O₄

MM 310,43 g/mol

Rendement : 78% (0,78 mmol ; 242 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,52 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure de métathèse croisée appliquée à l'alcool homoallylique **III-31** (3,00 mmol ; 463 mg)

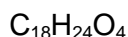
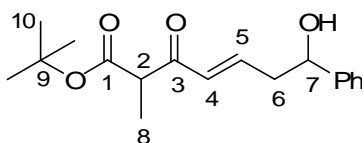
Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.00-1.28 (4 H, m, H₁₃) ; 1.34 (3 H, d, *J* = 7.0 Hz, H₈) ; 1.45 (9 H, s, H₁₀) ; 1.64-1.70 (6 H, m, H₁₂ et H₁₄) ; 1.77-1.85 (1 H, m, H₁₁) ; 2.26-2.41 (1 H, m, H₆) ; 2.44-2.52 (1 H, m, H₆) ; 3.54 (1 H, dt, *J* = 8.7, 4.6 Hz, H₇) ; 3.66 (1 H, q, *J* = 7.0 Hz, H₂) ; 6.31 (1 H d, *J* = 15.6 Hz, H₄) ; 7.00 (1 H, dt, *J* = 15.6, 7.5 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12.9 (CH₃, C₈) ; 26.1, 26.2, 26.5 (3 CH₂, C cyclohexyl) ; 27.9, 28.0 (3 CH₃, C₁₀) ; 28.4, 29.2 (2 CH₂, C cyclohexyl) ; 37.6 (CH₂, C₆) ; 43.7 (CH, C₁₁) ; 52.2 (CH, C₂) ; 75.1 (CH, C₇) ; 81.7 (C, C₉) ; 129.5, 130.3 (CH, C₄) ; 145.9 (CH, C₅) ; 170.1 (C, C₁) ; 195.3, 195.4 (C, C₃).

IR : 3419, 2978, 2926, 2852, 1732, 1634, 1451.

MS : (ESI) *m/z* = 333,1 (M+Na⁺, 91) ; 643,1 (2M+Na⁺, 100).

Composé III-40

MM 304,38 g/mol

Rendement : 80% (0,80 mmol ; 244 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,32 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure de métathèse croisée appliquée à l'alcool homoallylique **III-32** (3,00 mmol ; 445 mg)

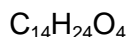
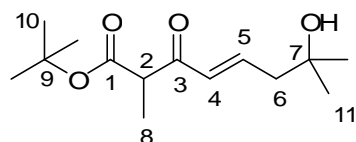
Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.29 (3 H, d, *J* = 7.0 Hz, H₈) ; 1.42 (9 H, s, H₁₀) ; 2.63-2.71 (2 H, m, H₆) ; 3.60 (1 H, q, *J* = 7.0 Hz, H₂) ; 4.85 (0.5 H, t, *J* = 7.1 Hz, H₇) ; 4.85 (0.5 H, dd, *J* = 4.0, 7.3 Hz, H₇) ; 6.27 (0.5 H dt, *J* = 15.5, 1.5 Hz, H₄) ; 6.28 (0.5 H dt, *J* = 15.5, 1.5 Hz, H₄) ; 6.92 (1 H, dt, *J* = 15.5, 7.4 Hz, H₅) ; 7.29-7.35 (5 H, m, Harom.).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12.9 (CH₃, C₈) ; 28.0 (3 CH₃, C₁₀) ; 42.3 (CH₂, C₆) ; 52.0 (CH, C₂) ; 73.2 (CH, C₇) ; 81.8 (C, C₉) ; 125.8 (2 CHarom.) ; 128.1 (CHarom.) ; 128.8 (2 CHarom.) ; 130.7 (CH, C₄) ; 144.1 (CH, C₅) ; 146.6 (Carom.) ; 171.3 (C, C₁) ; 195.4 (C, C₃).

IR : 3445, 3027, 2980, 2929, 1732, 1692, 1624, 1455, 1366, 1252, 1153, 1044.

MS : (ESI) *m/z* = 327,0 (M+Na⁺, 100) ; 630,9 (2M+Na⁺, 96).

Composé III-41

MM 256,34 g/mol

Rendement : 72% (0,72 mmol ; 185 mg)

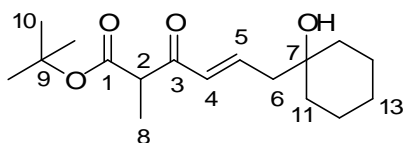
Aspect : huile marron claire

Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure de métathèse croisée appliquée à l'alcool homoallylique **III-33** (3,00 mmol ; 300 mg)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.26 (6 H, s, H₁₁) ; 1.32 (3 H, d, *J* = 7.0 Hz, H₈) ; 1.43 (9 H, s, H₁₀) ; 2.40 (2 H, d, *J* = 7.5 Hz, H₆) ; 3.64 (1 H, q, *J* = 7.0 Hz, H₂) ; 6.27 (1 H, d, *J* = 15.6 Hz, H₄) ; 6.95 (1 H, dt, *J* = 15.6, 7.5 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12.9 (CH₃, C₈) ; 28.0 (3 CH₃, C₁₀) ; 29.5 (2 CH₃, C₁₁) ; 46.8 (CH₂, C₆) ; 51.9 (CH, C₂) ; 70.8 (C, C₇) ; 81.8 (C, C₉) ; 131.1 (CH, C₄) ; 144.5 (CH, C₅) ; 170.0 (C, C₁) ; 195.3 (C, C₃).

Composé III-42C₁₇H₂₈O₄

MM 296,40 g/mol

Rendement : 75% (0,75 mmol ; 222 mg)

Aspect : huile incolore

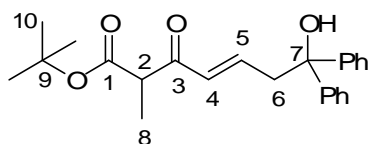
Rf : 0,28 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure de métathèse croisée appliquée à l'alcool homoallylique **III-34** (3,00 mmol ; 421 mg)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.31 (3 H, d, J= 7.0 Hz, H₈) ; 1.43 (9 H, s, H₁₀) ; 1.48-1.59 (10 H, m, H₁₁ à H₁₃) ; 2.37 (2 H, dd, J= 7.6, 1.1 Hz, H₆) ; 3.65 (1 H, q, J= 7.0 Hz, H₂) ; 6.24 (1 H, d, J= 15.6 Hz, H₄) ; 7.02 (1 H, dt, J= 15.6, 7.6 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13.0 (CH₃, C₈) ; 22.1 (2 CH₂, C₁₂) ; 25.6 (CH₂, C₁₃) ; 28.0 (3 CH₃, C₁₀) ; 37.7 (2 CH₂, C₁₁) ; 45.6 (CH₂, C₆) ; 51.8 (CH, C₂) ; 71.7 (C, C₇) ; 81.7 (C, C₉) ; 131.2 (CH, C₄) ; 144.4 (CH, C₅) ; 170.1 (C, C₁) ; 195.3 (C, C₃).

IR : 3460, 2978, 2934, 2852, 1732, 1695, 1627, 1455, 1369, 1252, 1153, 1071.

Composé III-43C₂₄H₂₈O₄

MM 380,48 g/mol

Rendement : 78% (0,78 mmol ; 297 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,38 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure de métathèse croisée appliquée à l'alcool homoallylique **III-35** (3,00 mmol ; 673 mg)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.23 (3 H, d, J= 7.2 Hz, H₈) ; 1.39 (9 H, s, H₁₀) ; 3.22 (2 H, d, J= 7.2 Hz, H₆) ; 3.53 (1 H, q, J= 7.2 Hz, H₂) ; 6.26 (1 H, d, J= 15.8 Hz, H₄) ; 6.84 (1 H, dt, J= 15.8, 7.2 Hz, H₅) 7.20-7.46 (10 H, m, Harom.).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12.9 (CH₃, C₈) ; 27.9 (3 CH₃, C₁₀) ; 45.5 (CH₂, C₆) ; 51.6 (CH, C₂) ; 77.7 (C, C₇) ; 81.6 (C, C₉) ; 126.0 (4 CHarom.) ; 127.1 (2 CHarom.) ; 128.2 (4 CHarom.) 131.8 (CH, C₄) ; 143.6 (CH, C₅) ; 146.6 (2 Carom.) ; 169.9 (C, C₁) ; 195.3 (C, C₃).

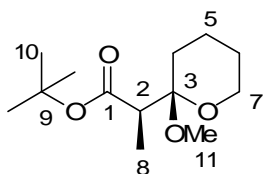
IR : 3500, 3065, 2979, 2928, 1733, 1692, 1627, 1448, 1152.

MS : (ESI) m/z= 403,1 (M+Na⁺, 100) ; 783,1 (2M+Na⁺, 53).

Procédure générale de la séquence hydrogénation / cyclisation acido catalysée effectuée sur chaque produit de couplage croisé :

Le produit de couplage croisé (1 eq.) est mis en solution dans l'AcOEt (1 M), et la solution est dégazée sous vide, puis purgée à l'azote. Le Pd/C (10% en masse, 0,1 eq.) est alors ajouté, et le mélange réactionnel est à nouveau dégazé sous vide puis purgé et placé sous une atmosphère d'hydrogène. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 1 heure (contrôle CCM), puis filtré sur un gâteau de célite. Le résidu est rincé par de l'AcOEt, et le solvant est ensuite éliminé sous vide pour donner une huile jaune. Celle-ci est ensuite mise en solution dans du MeOH (1 M), puis le TsOH (0,1 eq.) est ajouté au mélange. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NaHCO₃ (5 mL), et de l'Et₂O (5 mL) est également ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide

Les produits **III-44** à **III-52** sont ensuite isolés après purification sur gel de silice.

Composé **III-44a** : Dia n°1

C₁₃H₂₄O₄

MM 244,33 g/mol

Rendement : 43% (0,24 mmol ; 60 mg)

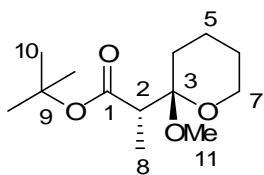
Aspect : huile incolore

Rf : 0,72 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée au produit de couplage croisée **III-36** (0,57 mmol ; 130 mg)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.13 (3 H, d, J= 7.1 Hz, H₈) ; 1.42-1.44 (11 H, m, H₁₀ + 2 H du cycle) ; 1.50-1.78 (4 H, m, H du cycle) ; 2.84 (1 H, q, J= 7.1 Hz, H₂) ; 3.27 (3 H, s, H₁₁) ; 3.54-3.60 (2 H, m, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13.2 (CH₃, C₈) ; 18.5, 25.1 (2 CH₂, C₅ et C₆) ; 28.1 (3 CH₃, C₁₀) ; 28.2 (CH₂, C₄) ; 45.7 (CH, C₂) ; 47.4 (CH₃, C₁₁) ; 61.7 (CH₂, C₇) ; 80.3 (C, C₉) ; 99.8 (C, C₃) ; 172.6 (C, C₁).

Composé **III-44b** : Dia n°2

C₁₃H₂₄O₄

MM 244,33

Rendement : 43% (0,24 mmol ; 60 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,68 (EP/AcOEt : 90/10)

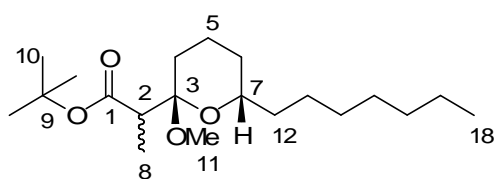
RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 1.04$ (3 H, d, $J = 7.1$ Hz, H_8) ; 1.45-1.48 (11 H, m, $\text{H}_{10} + 2$ H du cycle) ; 1.57 (2 H, bd, $J = 10.9$ Hz, H du cycle) ; 1.66-1.75 (1 H, m, H du cycle) ; 1.94 (1 H, dt, $J = 12.7, 4.1$ Hz, H_4) ; 2.78 (1 H, q, $J = 7.1$ Hz, H_2) ; 3.17 (3 H, s, H_{11}) ; 3.54-3.65 (2 H, m, H_7).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 11.8$ (CH_3 , C_8) ; 18.7, 25.2 (2 CH_2 , C_5 et C_6) ; 28.0 (CH_2 , C_4) ; 28.2 (3 CH_3 , C_{10}) ; 45.2 (CH , C_2) ; 47.1 (CH_3 , C_{11}) ; 61.0 (CH_2 , C_7) ; 80.2 (C , C_9) ; 99.8 (C , C_3) ; 173.3 (C , C_1).

MS : (ESI) $m/z = 267.0$ ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100) ; 511.0 ($2\text{M} + \text{Na}^+$, 63).

HRMS : (ESI) 267,1575 ($\text{M} + \text{Na}^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ théorique 267,1572).

Composé III-45



$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_4$

MM 342,51 g/mol

Rendement : 74% (0,57 mmol ; 194 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,80 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée au produit de couplage croisé **III-36** (0,77 mmol ; 250 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.88$ (3 H, t, $J = 6.6$ Hz, H_{11}) ; 1.04 (1.5 H, d, $J = 7.4$ Hz, H_8) ; 1.14 (1.5 H, d, $J = 7.0$ Hz, H_8) ; 1.23-1.36 (12 H, m, H_5 to H_{10}) ; 1.43-1.46 (11 H, m, $\text{H}_{10} + 2\text{H}$ du cycle) ; 1.58-1.91 (4 H, m, H du cycle) ; 2.81 (0.5 H, q, $J = 7.4$ Hz, H_2) ; 2.86 (0.5 H, q, $J = 7.0$ Hz, H_2) ; 3.16 (1.5 H, s, H_{11}) ; 3.26 (1.5 H, s, H_{11}) ; 3.42-3.50 (1 H, m, H_7).

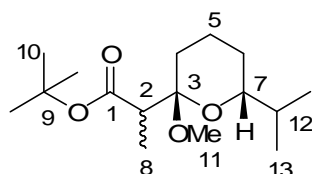
RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 11.6, 13.3$ (CH_3 , C_8) ; 14.2 (CH_3 , C_{18}) ; 18.6, 18.9 (CH_2 , CH_2 du cycle) ; 22.8, 25.5, 27.6, 28.0 (2 CH_2 , CH_2 du cycle et/ou de la chaîne alkyle) ; 28.1, 28.2 (3 CH_3 , C_{10}) ; 29.4, 29.5, 29.7, 29.8, 29.9, 30.7, 31.0 (5 CH_2 , CH_2 du cycle et/ou de la chaîne alkyle) ; 36.4, 36.5 (CH_2 , C_{12}) ; 44.7, 45.9 (CH , C_2) ; 47.0, 47.3 (CH_3 , C_{11}) ; 70.6, 70.7 (CH , C_7) ; 79.8, 80.1 (C , C_9) ; 100.1, 100.2 (C , C_3) ; 172.8, 173.5 (C , C_1).

IR : 2930, 2859, 1730, 1459, 1367, 1157, 1036.

MS : (ESI) $m/z = 365.1$ ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 365,2667 ($\text{M} + \text{Na}^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ théorique 365,2668).

Composé III-46



$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4$

MM 286,41 g/mol

Rendement : 71% (0,55 mmol ; 158 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,74 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée au produit de couplage croisé **III-37** (0,78 mmol ; 210 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

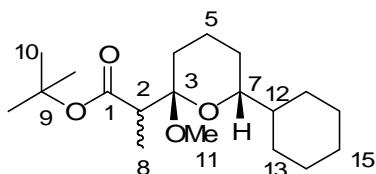
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.84 (3 H, d, *J*= 6.6 Hz, H₁₃) ; 0.86 (3 H, d, *J*= 6.6 Hz, H₁₃) ; 1.17 (3 H, d, *J*= 7.1 Hz, H₈) ; 1.42-1.44 (4 H, m, H du cycle) ; 1.46 (9 H, s, H₁₀) ; 1.50-1.84 (3 H, m, H₁₂ et H du cycle) ; 2.46 (1 H, q, *J*= 7.1 Hz, H₂) ; 3.49 (3 H, s, H₁₁) ; 3.58 (1 H, ddd, *J*= 11.7, 6.6, 2.0 Hz, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 11.8, 13.2 (CH₃, C₈) ; 18.1, 18.4, 18.6, 18.7 (CH₃, C₁₃) ; 18.8, 18.9, 27.1, 27.5, 27.7, 28.0 (3 CH₂, C₄ à C₆) ; 28.1, 28.2 (3 CH₃, C₁₀) ; 33.1, 33.4 (CH, C₁₂) ; 44.8, 44.9 (CH, C₂) ; 47.0, 47.3 (CH₃, C₁₁) ; 75.1, 75.7 (CH, C₇) ; 79.9, 80.1 (C, C₉) ; 100.1, 100.2 (C, C₃) ; 172.8, 173.5 (C, C₁).

IR : 2930, 2859, 1730, 1459, 1367, 1157, 1036.

MS : (ESI) *m/z*= 309,1 (M+Na⁺, 30) ; 295,1 ([M-MeOH+H₂O]+Na⁺, 100) ; 254,9 ([M-MeOH]⁺, 84).

Composé **III-47**



C₁₉H₃₄O₄

MM 326,47 g/mol

Rendement : 73% (0,54 mmol ; 177 mg)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,78 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée au produit de couplage croisé **III-38** (0,74 mmol ; 230 mg)

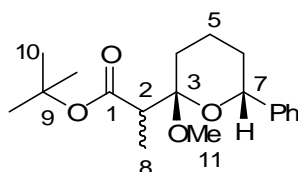
Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.90-1.04 (2 H, m, H cyclohexyl) ; 1.16 (3 H, d, *J*= 7.4 Hz, H₈) ; 1.42-1.44 (4 H, m, H du cycle pyrane) ; 1.46 (9 H, s, H₁₀) ; 1.52-1.87 (9 H, m, H₁₂, 2 H du cycle pyrane et 6 H du cyclohexyl) ; 2.46 (1 H, q, *J*= 7.4 Hz, H₂) ; 3.49 (3 H, s, H₁₁) ; 3.62 (1 H, ddd, *J*= 11.7, 6.8, 2.1 Hz, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 11.7, 13.3 (CH₃, C₈) ; 18.1, 18.4, 18.6, 18.7 (CH₃, C₁₃) ; 18.9, 26.2, 26.3, 26.4, 26.5, 26.8, 27.3, 27.7, 27.8, 28.0 (5 CH₂) ; 28.1, 28.2 (3 CH₃, C₁₀) ; 28.6, 28.7, 28.9, 29.0, 32.0 (3 CH₂) ; 43.1, 43.3 (CH, C₁₂) ; 45.9, 44.8 (CH, C₂) ; 47.0, 47.3 (CH₃, C₁₁) ; 74.6, 74.8 (CH, C₇) ; 79.9, 80.2 (C, C₉) ; 100.1, 100.2 (C, C₃) ; 172.9, 173.6 (C, C₁).

IR : 2930, 2859, 1730, 1459, 1367, 1157, 1036.

MS : (ESI) *m/z*= 349,1 (M+Na⁺, 15) ; 335,1 ([M-MeOH+H₂O]+Na⁺, 100) ; 295,0 ([M-MeOH]⁺, 71) ; 646,9 (2[M-MeOH+H₂O]+Na⁺, 29).

Composé III-48 $C_{19}H_{28}O_4$

MM 340,42 g/mol

Rendement : 37% (0,28 mmol ; 95 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,74 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée au produit de couplage croisé **III-40** (0,76 mmol ; 230 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 60:40

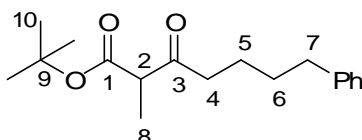
RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 1.11 (1.2 H, d, J = 7.1 Hz, H_8) ; 1.26 (1.8 H, d, J = 7.1 Hz, H_8) ; 1.46 (3.6 H, s, H_{10}) ; 1.48 (5.4 H, s, H_{10}) ; 1.64-2.07 (6 H, m, H du cycle) ; 2.92 (0.4 H, q, J = 7.1 Hz, H_2) ; 2.98 (0.6 H, q, J = 7.1 Hz, H_2) ; 3.20 (1.2 H, s, H_{11}) ; 3.32 (1.8 H, s, H_{11}) ; 4.57 (0.6 H, dd, J = 11.7, 2.3 Hz, H_7) ; 4.57 (0.4 H, dd, J = 11.5, 2.3 Hz, H_7) ; 7.29-7.41 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 12.0, 13.3 (CH_3 , C_8) ; 19.1, 19.3, 27.4, 27.8 (2 CH_2 , C_5 et C_6) ; 28.1, 28.2 (3 CH_3 , C_{10}) ; 33.4, 33.5 (CH_2 , C_4) ; 45.0, 45.2 (CH , C_2) ; 47.2, 47.6 (CH_3 , C_{11}) ; 72.8, 73.0 (CH , C_7) ; 80.3 (C , C_9) ; 100.8 (C , C_3) ; 125.7, 126.0 (2 $CH_{arom.}$) ; 127.2, 127.5 ($CH_{arom.}$) ; 128.1, 128.4 (2 $CH_{arom.}$) ; 143.3 ($Carom.$) ; 172.6, 173.4 (C , C_1).

IR : 3063, 3024, 2975, 2942, 1727, 1453, 1367, 1219, 1154, 1031.

MS : (ESI) m/z = 343,0 ($M+Na^+$, 100).

HRMS : (ESI) 343,1886 ($M+Na^+$, $C_{19}H_{28}O_4Na$ théorique 343,1885).

Composé III-49 $C_{18}H_{26}O_3$

MM 290,40 g/mol

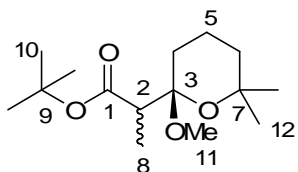
Rendement : 42% (0,32 mmol ; 93 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,68 (EP/AcOEt : 90/10)

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 1.27 (3 H, d, J = 7.1 Hz, H_8) ; 1.44 (9 H, s, H_{10}) ; 1.62-1.64 (4 H, m, H_5 and H_6) ; 2.46-2.64 (4 H, m, H_4 and H_7) ; 3.37 (1 H, q, J = 7.1 Hz, H_2) ; 7.15-7.32 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 12.8 (CH_3 , C_8) ; 23.3 (CH_2 , C_5 or C_6) ; 28.0 (3 CH_3 , C_{10}) ; 31.0 (CH_2 , C_5 or C_6) ; 35.8 (CH_2 , C_4) ; 41.2 (CH_2 , C_7) ; 53.9 (CH , C_2) ; 81.7 (C , C_9) ; 125.8 ($CH_{arom.}$) ; 128.4 (4 $CH_{arom.}$) ; 142.2 ($Carom.$) ; 169.8 (C , C_1) ; 206.2 (C , C_3).

Composé III-50 $C_{15}H_{28}O_4$

MM 272,38 g/mol

Rendement : 12% (0,08 mmol ; 23 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,78 (EP/AcOEt : 90/10)

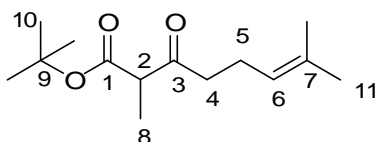
Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée au produit de couplage croisé **III-41** (0,70 mmol ; 180 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 2:1

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 1.01 (2 H, d, J = 7.4 Hz, H_8) ; 1.10 (1 H, d, J = 7.0 Hz, H_8) ; 1.15 (2 H, s, H_{12}) ; 1.17 (1 H, s, H_{12}) ; 1.43-1.45 (11 H, s, H_{10} + 2 H du cycle) ; 1.47-1.63 (2 H, m, H du cycle) ; 1.82-2.05 (2 H, m, H du cycle) ; 2.79 (0.66 H, q, J = 7.4 Hz, H_2) ; 2.84 (0.33 H, q, J = 7.0 Hz, H_2) ; 3.17(2 H, s, H_{11}) ; 3.30(1 H, s, H_{11}).

IR : 2977, 2936, 1732, 1454, 1368, 1158.

MS : (ESI) m/z = 295,1 ($M+Na^+$, 21) ; 281,1 ($[M-MeOH+H_2O]+Na^+$, 100) ; 240,8 ($[M-MeOH]^+$, 52).

Composé III-51 $C_{14}H_{24}O_3$

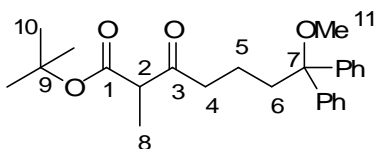
MM 240,34 g/mol

Rendement : 53% (0,37 mmol ; 89 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,80 (EP/AcOEt : 90/10)

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 1.19 (3 H, s, H_{11}) ; 1.20 (3 H, s, H_{11}) ; 1.21 (3 H, d, J = 7.1 Hz, H_8) ; 1.43 (9 H, s, H_{10}) ; 1.53 (2 H, t, J = 6.5 Hz, H_4) ; 2.00 (2 H, dt, J = 3.8, 6.5 Hz, H_5) ; 2.94 (1 H, q, J = 7.1 Hz, H_2) ; 4.55 (1 H, t, J = 3.8 Hz, H_6).

Composé III-52 $C_{25}H_{32}O_4$

MM 396,52 g/mol

Rendement : 51% (0,39 mmol ; 154 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,76 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée au produit de couplage croisé **III-43** (0,76 mmol ; 290 mg)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.23 (3 H, d, J = 7.2 Hz, H_8) ; 1.38-1.52 (11 H, m, $\text{H}_5 + \text{H}_{10}$) ; 2.24-2.30 (2 H, m, H_4) ; 2.37-2.58 (2 H, m, H_6) ; 3.06 (3 H, s, H_{11}) ; 3.34 (1 H, q, J = 7.2 Hz, H_2) ; 7.17-7.34 (10 H, m, Harom.).

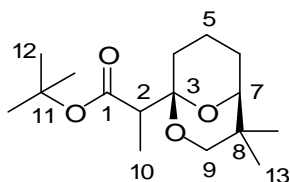
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 12.8 (CH_3 , C_8) ; 17.3 (CH_2 , C_5) ; 28.0 (3 CH_3 , C_{10}) ; 34.4 (CH_2 , C_4) ; 41.3 (CH_2 , C_6) ; 50.2 (CH , C_2) ; 53.9 (CH_3 , C_{11}) ; 81.8 (C, C_9) ; 82.3 (C, C_7) ; 126.7 (2 CHarom.) ; 127.0 (4 CHarom.) ; 128.0 (4 CHarom.) ; 169.9 (C, C_1) ; 206.2 (C, C_3).

IR : 3060, 3021, 2978, 2938, 2846, 1736, 1714, 1493, 1448, 1368, 1155, 1076, 700.

MS : (ESI) m/z = 419,0 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 419,2200 ($\text{M} + \text{Na}^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ théorique 419,2198).

Composé III-53



$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4$

MM 284,39 g/mol

Rendement : 53% (0,29 mmol ; 81 mg)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,66 (EP/AcOEt : 90/10)

Le composé **III-28** (0,54 mmol ; 300 mg) est mis en solution dans le MeCN (5 mL), puis la solution est refroidie à 0°C. Le complexe HF.Pyr (7 0% en masse ; 0,65 mmol ; 84 μL) est alors ajouté au mélange réactionnel, qui est ensuite agité pendant 3 heures à température ambiante. La réaction est stoppée par ajout de triéthylamine (1 mL), puis le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide. Le produit **III-53** (0,29 mmol ; 81 mg) est isolé avec un rendement de 53% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

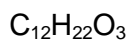
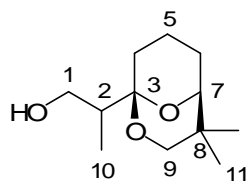
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.82 (1.5 H, s, H_{13}) ; 0.83 (1.5 H, s, H_{13}) ; 1.17 (3 H, d, J = 7.1 Hz, H_{10}) ; 1.20 (1.5 H, s, H_{13}) ; 1.23 (1.5 H, s, H_{13}) ; 1.45 (9 H, m, H_{12}) ; 1.61-2.03 (6 H, m, H_4 à H_6) ; 2.53 (0.5 H, d, J = 7.1 Hz, H_2) ; 2.55 (0.5 H, d, J = 7.1 Hz, H_2) ; 3.43 (0.5 H, d, J = 11.4 Hz, H_9) ; 3.45 (0.5 H, d, J = 11.4 Hz, H_9) ; 3.62-3.65 (1 H, m, H_7) ; 3.99 (0.5 H, d, J = 15.9 Hz, H_9) ; 4.03 (0.5 H, d, J = 15.9 Hz, H_9).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 11.6, 12.1 (CH_3 , C_{10}) ; 18.5, 18.7 (CH_2 , C_5 ou C_6) ; 22.5, 22.6 (CH_3 , C_{13}) ; 24.1, 24.2 (CH_2 , C_5 ou C_6) ; 27.5, 27.6 (CH_3 , C_{13}) ; 28.2 (3 CH_3 , C_{12}) ; 29.7, 30.0 (CH_2 , C_4) ; 33.4, 33.6 (C, C_8) ; 50.9, 51.0 (CH , C_2) ; 71.5, 71.7 (CH_2 , C_9) ; 76.2, 76.4 (CH , C_7) ; 80.0, 80.1 (C, C_{11}) ; 96.3, 96.7 (C, C_3) ; 172.7, 172.8 (C, C_1).

IR : 2953, 2881, 1731, 1459, 1367, 1159, 1107.

MS : (ESI) m/z = 307,0 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 307,1888 ($\text{M} + \text{Na}^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ théorique 307,1885).

Composé III-54

MM 214,30 g/mol

Rendement : 92% (0,24 mmol ; 52 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,42 (EP/AcOEt : 70/30)

Le $LiAlH_4$ en poudre (0,53 mmol ; 20 mg) est mis en solution dans l' Et_2O (5 mL) anhydre, et la solution est refroidie à $0^\circ C$ et est placée sous atmosphère d'azote. Une solution du composé **III-53** (0,26 mmol ; 75 mg) dans l' Et_2O (1 mL) est alors ajoutée au mélange réactionnel, qui est ensuite agité pendant 4 heures à température ambiante. La réaction est stoppée par ajout d'eau (0,02 mL), puis une solution de NaOH (2,5M ; 0,02 mL) et de l'eau (0,04 mL) sont ajoutés successivement. Le milieu réactionnel est alors agité vigoureusement à température ambiante pendant 20 minutes, puis le solide formé est filtré et rincé abondamment à l' Et_2O . Le filtrat est ensuite concentré sous vide. Le produit **III-54** (0,24 mmol ; 52 mg) est isolé avec un rendement de 92% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

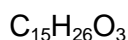
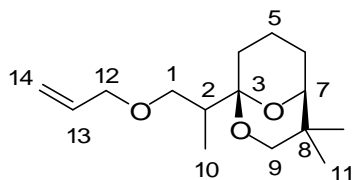
RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.82 (3 H, s, H_{11}) ; 0.91 (1.5 H, d, J = 7.1 Hz, H_{10}) ; 0.94 (1.5 H, d, J = 7.2 Hz, H_{10}) ; 1.27 (1.5 H, s, H_{11}) ; 1.28 (1.5 H, s, H_{11}) ; 1.64-2.01 (7 H, m, H_2 et H_4 à H_6) ; 3.44 (1 H, d, J = 11.2 Hz, H_9) ; 3.58-3.80 (3 H, m, H_1 et H_7) ; 4.10 (0.5 H, d, J = 11.5 Hz, H_9) ; 4.13 (0.5 H, d, J = 11.5 Hz, H_9).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 11.2, 11.5 (CH_3 , C_{10}) ; 18.5, 18.7 (CH_2 , C_5 ou C_6) ; 22.3, 22.4 (CH_3 , C_{11}) ; 24.0, 24.2 (CH_2 , C_5 ou C_6) ; 27.3, 27.5 (CH_3 , C_{11}) ; 29.4, 30.5 (CH_2 , C_4) ; 32.2, 33.4 (C, C_8) ; 44.5, 45.0 (CH, C_2) ; 64.7, 64.8 (CH_2 , C_1) ; 71.3, 71.8 (CH_2 , C_9) ; 75.8, 76.0 (CH, C_7) ; 99.1, 99.2 (C, C_3).

IR : 3436, 2955, 2879, 1456, 1366, 1220, 1108, 1084, 1029.

MS : (ESI) m/z = 237,0 ($M+Na^+$, 100) ; 215,0 ($M+H^+$, 98).

HRMS : (CI) 215,1648 ($M+H^+$, $C_{12}H_{22}O_3+H^+$ théorique 215,1647).

Composé III-55

MM 254,37 g/mol

Rendement : 58% (0,12 mmol ; 31 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,64 (EP/AcOEt : 90/10)

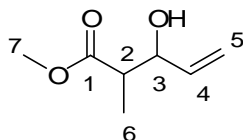
L'alcool **III-54** (0,21 mmol ; 45 mg) est mis en solution dans le THF (5 mL) anhydre puis le mélange est refroidi à $0^\circ C$ et est placé sous atmosphère d'azote. L'hydrure de sodium (60% dans l'huile ; 0,23 mmol ; 9,3 mg) est alors ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite agité à $0^\circ C$ pendant 1 heure. Le bromure d'allyle (0,31 mmol ; 27 μL) est ensuite ajouté à $0^\circ C$, puis

le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'eau (3 mL), puis de l'Et₂O (3 mL) est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x3 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **III-55** (0,12 mmol ; 31 mg) est isolé avec un rendement de 58% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1: 1

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.81 (3 H, s, H₁₁) ; 1.03 (1.5 H, d, J= 6.4 Hz, H₁₀) ; 1.05 (1.5 H, d, J= 6.6 Hz, H₁₀) ; 1.22 (3 H, s, H₁₁) ; 1.61-2.01 (7 H, m, H₂ et H₄ à H₆) ; 3.23 (0.5 H, dd, J= 5.7, 8.9 Hz, H₁) ; 3.26 (0.5 H, dd, J= 5.7, 8.9 Hz, H₁) ; 3.37 (0.5 H, d, J= 11.4 Hz, H₉) ; 3.39 (0.5 H, d, J= 11.4 Hz, H₉) ; 3.59 (1 H, d, J= 4.1 Hz, H₇) ; 3.70 (0.5 H, dd, J= 3.8, 9.0 Hz, H₁) ; 3.80 (0.5 H, dd, J= 3.8, 9.0 Hz, H₁) ; 3.94 (1 H, t, J= 5.8 Hz, H₁₂) ; 3.95 (1 H, t, J= 5.8 Hz, H₁₂) ; 4.05 (1 H, d, J= 11.4 Hz, H₉) ; 5.14 (1 H, dt, J= 10.4, 1.6 Hz, H₁₄) ; 5.26 (0.5 H, d, J= 17.1 Hz, H₁₄) ; 5.27 (0.5 H, d, J= 17.3 Hz, H₁₄) ; 5.91 (0.5 H, ddt, J= 17.1, 10.4, 5.8 Hz, H₁₃) ; 5.92 (0.5 H, ddt, J= 17.3, 10.4, 5.8 Hz, H₁₃).

Composé III-56



C₇H₁₂O₃

MM 144,17 g/mol

Rendement : 62% (18,60 mmol ; 2,68 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,38 (EP/AcOEt : 90/10)

Même procédure d'aldolisation que pour le propionate de *tert*-butyle, appliquée au propionate de méthyle (30,00 mmol ; 2,89 mL).

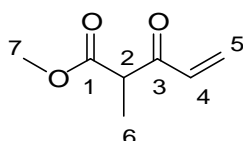
Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1: 1

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.17 (1.5 H, d, J= 7.1 Hz, H₆) ; 1.18 (1.5 H, d, J= 7.1 Hz, H₆) ; 2.53-2.69 (2 H, m, H₂ et -OH) ; 3.70 (3 H, s, H₇) ; 4.17-4.22 (0.5 H, m, H₃) ; 4.39-4.43 (0.5 H, m H₃) ; 5.20 (0.5 H, d, J= 10.4 Hz, H₅) ; 5.21 (0.5 H, d, J= 10.4 Hz, H₅) ; 5.30 (0.5 H, dt, J= 17.1, 1.5 Hz, H₅) ; 5.32 (0.5 H, dt, J= 17.1, 1.5 Hz, H₅) ; 5.83 (1 H, ddd, J= 17.1, 10.4, 6.6 Hz, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 11.3, 13.7 (CH₃, C₆) ; 44.8, 45.3 (CH, C₂) ; 51.7 (CH₃, C₇) ; 73.1, 74.7 (CH, C₃) ; 116.1, 116.8 (CH₂, C₅) ; 137.7, 138.0 (CH, C₄) ; 175.7, 175.9 (C, C₁).

IR : 3460, 3077, 2983, 2945, 1737, 1457, 1436, 1259, 1201.

Composé III-57



C₇H₁₀O₃

MM 142,15 g/mol

Rendement : 28% (0,28 mmol ; 40 mg)

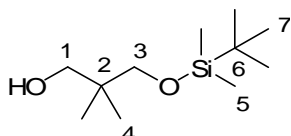
Aspect : huile incolore

Rf : 0,54 (EP/AcOEt : 90/10)

Même procédure d'oxydation au périodine de Dess-Martin que pour le composé **III-7**, appliquée au composé **III-56** (1,00 mmol ; 144 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.38 (3 H, d, J = 7.0 Hz, H_6) ; 3.72 (3 H, s, H_7) ; 3.81 (1 H, q, J = 7.0 Hz, H_2) ; 5.88 (1 H, dd, J = 10.3, 1.3 Hz, H_5) ; 6.33 (1 H, dd, J = 17.3, 1.3 Hz, H_5) ; 6.48 (1 H, dd, J = 17.3, 10.3 Hz, H_4).

Composé III-58



$\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$

MM 218,41 g/mol

Rendement : 94% (37,60 mmol ; 8,21 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,69 (EP/AcOEt : 90/10)

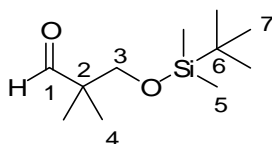
Même procédure de mono-silylation du 2,2-diméthyl-1,3-propanediol (40,00 mmol ; 4,16 g), en utilisant le TBSCI à la place de TBDPSCI

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.06 (6 H, s, H_5) ; 0.88 (6 H, s, H_4) ; 0.90 (9 H, s, H_7) ; 3.46 (4 H, s, H_1 et H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -5.6 (2 CH_3 , C_5) ; 18.2 (C, C_6) ; 21.5 (2 CH_3 , C_4) ; 26.0 (3 CH_3 , C_7) ; 36.5 (C, C_2) ; 71.8 (CH_2 , C_1) ; 72.4 (CH_2 , C_3).

IR : 3391, 2956, 2928, 2859, 1472, 1257, 1097, 836.

Composé III-59



$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$

MM 216,39 g/mol

Rendement : 92% (34,54 mmol ; 7,47 g)

Aspect : huile jaune

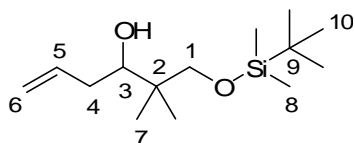
Rf : 0,78 (EP/AcOEt : 90/10)

Même procédure d'oxydation au PCC que pour le composé **III-10**, appliquée à l'alcool **III-58** (37,54 mmol ; 8,20 g).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.03 (6 H, s, H_5) ; 0.84 (9 H, s, H_7) ; 1.01 (6 H, s, H_4) ; 3.56 (2 H, s, H_3) ; 9.54 (1 H, s, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -3.5 (2 CH_3 , C_5) ; 18.3 (C, C_6) ; 18.6 (2 CH_3 , C_4) ; 25.8 (3 CH_3 , C_7) ; 48.2 (C, C_2) ; 68.4 (CH_2 , C_3) ; 206.3 (CH, C_1).

IR : 2957, 2931, 2858, 1733, 1473, 1258, 1104, 838.

Composé III-60C₁₄H₃₀O₂Si

MM 258,47 g/mol

Rendement : 91% (31,33 mmol ; 8,10 g)

Aspect : huile incolore

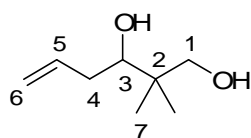
Rf : 0,65 (EP/AcOEt : 90/10)

L'aldéhyde **III-58** (34,43 mmol ; 7,45 g) est mis en solution dans un mélange 1:1 de THF et d'une solution saturée en NH₄Cl (175 mL), puis le mélange est refroidi à 0°C. Le zinc en poudre (51,65 mmol ; 3,38 g) et le bromure d'allyle (51,65 mmol ; 4,49 mL) sont ensuite ajoutés successivement à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 6 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'eau (50 mL), puis de l'Et₂O (50 mL) est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **III-60** (31,33 mmol ; 8,10 g) est isolé avec un rendement de 91% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.03 (6 H, s, H₈) ; 0.84 (3 H, s, H₇) ; 0.90 (9 H, s, H₁₀) ; 0.91 (3 H, s, H₇) ; 2.04-2.14 (1 H, m, H₄) ; 2.23-2.31 (1 H, m, H₄) ; 3.48 (2 H, s, H₁) ; 3.54 (1 H, dd, J= 2.6, 10.4 Hz, H₃) ; 5.06-5.14 (2 H, m, H₆) ; 5.94 (1 H, ddt, J= 16.6, 9.8, 7.4 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -5.6 (2 CH₃, C₈) ; 18.2 (CH₃, C₇) ; 18.9 (C, C₉) ; 22.2 (CH₃, C₇) ; 25.9 (3 CH₃, C₁₀) ; 36.7 (CH₂, C₄) ; 38.4 (C, C₂) ; 73.2 (CH₂, C₁) ; 78.2 (CH, C₃) ; 116.4 (CH₂, C₆) ; 136.9 (CH, C₅).

IR : 3497, 3072, 2957, 2931, 2859, 1473, 1256, 1093, 837.

Composé III-61C₈H₁₆O₂

MM 144,21 g/mol

Rendement : 95% (14,70 mmol ; 2,12 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,38 (EP/AcOEt : 70/30)

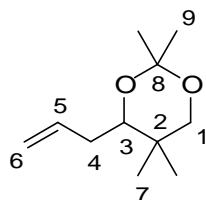
L'alcool homoallylique **III-60** (15.48 mmol ; 4,00 g) est mis en solution dans du THF (75 mL) puis le mélange est refroidi à 0°C. Le TBAF (1 M dans le THF ; 17,02 mmol ; 17,02 mL) est ensuite ajouté, et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le solvant est ensuite éliminé sous vide pour donner une huile jaune. Le produit **III-61** (14,70 mmol ; 2,12 g) est isolé avec un rendement de 95% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 65/35).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.91 (3 H, s, H₇) ; 0.92 (3 H, s, H₇) ; 2.02-2.13 (1 H, m, H₄) ; 2.34-2.41 (3 H, m, H₄ et 2 -OH) ; 3.48 (1 H, d, J= 10.7 Hz, H₁) ; 3.53 (1 H, dd, J= 2.1, 10.6Hz, H₃) ; 3.55 (1 H, d, J= 10.7 Hz, H₁) ; 5.15-5.20 (2 H, m, H₆) ; 5.44 (1 H, ddt, J= 17.3, 9.2, 7.1 Hz, H₅).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 18.8$ (CH_3 , C_7) ; 22.9 (CH_3 , C_7) ; 36.8 (CH_2 , C_4) ; 38.3 (C , C_2) ; 72.3 (CH_2 , C_1) ; 78.0 (CH , C_3) ; 118.2 (CH_2 , C_6) ; 136.0 (CH , C_5).

IR : 3367, 3077, 2962, 2874, 1641, 1473, 1429, 1065, 1040, 912.

Composé III-62



$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$

MM 184,28 g/mol

Rendement : 86% (12,52 mmol ; 2,31 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,80 (EP/AcOEt : 90/10)

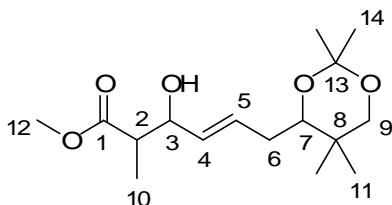
Le diol **III-61** (14,56 mmol ; 2,10 g) est mis en solution dans du CH_2Cl_2 (70 mL) anhydre, et est placé sous atmosphère d'azote. Le diméthoxypropane (72,81 mmol ; 9,03 mL) et le CSA (0,73 mmol ; 169 mg) sont ensuite ajoutés successivement. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 18 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NaHCO_3 (30 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3x30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl , séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **III-62** (12,52 mmol ; 2,31 g) est isolé avec un rendement de 86% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5).

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.74$ (3 H, s, H_7) ; 1.03 (3 H, s, H_7) ; 1.41 (6 H, s, H_9) ; 2.02 - 2.22 (2 H, m, H_4) ; 3.27 (1 H, d, $J = 11.4$ Hz, H_1) ; 3.58 (1 H, dd, $J = 3.0, 9.2$ Hz, H_3) ; 3.61 (1 H, d, $J = 11.4$ Hz, H_1) ; 4.99 - 5.11 (2 H, m, H_6) ; 5.44 (1 H, ddt, $J = 17.3, 10.0, 7.4$ Hz, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 18.2$ (CH_3 , C_9) ; 18.9 (CH_3 , C_7) ; 21.9 (CH_3 , C_7) ; 29.7 (CH_3 , C_7) ; 32.9 (C , C_2) ; 34.0 (CH_2 , C_4) ; 72.1 (CH_2 , C_1) ; 77.3 (CH , C_3) ; 98.7 (C , C_8) ; 115.8 (CH_2 , C_6) ; 136.3 (CH , C_5).

IR : 3077, 2989, 2959, 2859, 1642, 1466, 1378, 1264, 1197, 1105, 907.

Composé III-63



$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5$

MM 300,39 g/mol

Rendement : 80% (5,60 mmol ; 1,68 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,32 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure de métathèse croisée appliquée à l'alcool allylique **III-56** (14,00 mmol ; 2,02 g) et au dioxolane **III-62** (7,00 mmol ; 1,29 g).

Mélange de quatre diastéréoisomères en proportions égales

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.74 (3 H, s, H_{11}) ; 1.02 (3 H, s, H_{11}) ; 1.11-1.17 (3 H, m, H_{10}) ; 1.38 (3 H, s, H_{14}) ; 1.39 (3 H, s, H_{14}) ; 2.00-2.20 (2 H, m, H_6) ; 2.47-2.66 (1 H, m, H_2) ; 3.27 (1 H, d, J = 11.5 Hz, H_9) ; 3.53-3.57 (1 H, m, H_7) ; 3.60 (1 H, d, J = 11.5 Hz, H_9) ; 3.71 (1.5 H, s, H_{12}) ; 3.72 (1.5 H, s, H_{12}) ; 4.13-4.20 (0.5 H, m, H_3) ; 4.31-4.38 (0.5 H, m, H_3) ; 5.42-5.46 (1 H, m, H_4 ou H_5) ; 5.67-5.83 (1 H, m, H_4 ou H_5).

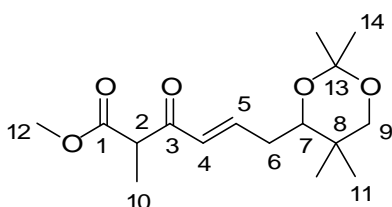
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 11.4, 11.6, 14.1, 14.2 (CH_3 , C_{10}) ; 18.2 (CH_3 , C_{14}) ; 18.9, 19.0 (CH_3 , C_{11}) ; 21.9 (CH_3 , C_{11}) ; 29.7 (CH_3 , C_{14}) ; 32.3, 32.4, 32.5 (CH_2 , C_6) ; 32.9, 33.0 (C, C_8) ; 44.9, 45.0, 45.6 (CH, C_2) ; 51.9 (CH_3 , C_{12}) ; 72.1 (CH_2 , C_9) ; 73.0, 73.4, 74.7, 75.1 (CH, C_3) ; 76.9, 77.1, 77.2, 77.4 (CH, C_7) ; 98.7, 98.8 (C, C_{13}) ; 130.4, 130.6, 130.7, 130.8, 131.3, 131.5, 131.6, 131.7 (2 CH, C_4 et C_5) ; 175.7, 175.8, 176.1, 176.2 (C, C_1).

IR : 3445, 2995, 2953, 2868, 1733, 1462, 1374, 1102.

MS : (ESI) m/z = 323,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

HRMS : (CI) 301,2007 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_5$ théorique 301,2005).

Composé III-64



$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5$

MM 298,37 g/mol

Rendement : 96% (5,27 mmol ; 1,57 g)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,56 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure d'oxydation au périodine de Dess-Martin, appliquée au composé **III-63** (5,49 mmol ; 1,65 g).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

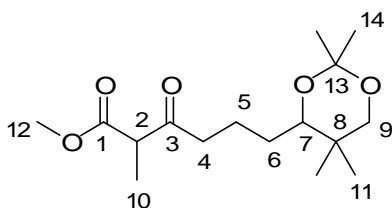
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.75 (3 H, s, H_{11}) ; 1.04 (3 H, s, H_{11}) ; 1.37 (1.5 H, d, J = 7.2 Hz, H_{10}) ; 1.39-1.41 (7.5 H, m, H_{10} et H_{14}) ; 2.20-2.37 (2 H, m, H_6) ; 3.29 (1 H, d, J = 11.5 Hz, H_9) ; 3.60-3.68 (2 H, m, H_2 et H_9) ; 3.71 (3H, s, H_{12}) ; 3.73-3.76 (1 H, m, H_7) ; 6.24 (0.5 H, dt, J = 15.7, 1.5 Hz, H_4) ; 6.25 (0.5 H, dt, J = 15.7, 1.4 Hz, H_4) ; 6.96 (1 H, dt, J = 15.7, 6.9 Hz, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 13.1, 13.2 (CH_3 , C_{10}) ; 18.2 (CH_3 , C_{14}) ; 18.9 (CH_3 , C_{11}) ; 21.8 (CH_3 , C_{11}) ; 29.6 (CH_3 , C_{14}) ; 32.7, 32.8 (CH_2 , C_6) ; 32.9 (C, C_8) ; 50.6, 50.7 (CH, C_2) ; 52.4 (CH_3 , C_{12}) ; 71.9 (CH_2 , C_9) ; 76.2, 76.3 (CH, C_7) ; 98.9 (C, C_{13}) ; 129.2, 129.3 (CH, C_4) ; 146.8, 146.9 (CH, C_5) ; 171.2 (C, C_1) ; 194.8, 194.9 (C, C_3).

IR : 2989, 2956, 2852, 1747, 1703, 1627, 1457, 1377, 1253, 1196, 1100.

MS : (CI) m/z = 299,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS : (CI) 299,1861 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_5$ théorique 299,1858).

Composé III-65 $C_{16}H_{28}O_5$

MM 300,39 g/mol

Rendement : 86% (2,31 mmol ; 693 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,58 (EP/AcOEt : 80/20)

Le composé **III-64** (2,68 mmol ; 800 mg) est mis en solution dans l'AcOEt (25 mL), et la solution est dégazée sous vide, puis placée sous atmosphère d'azote. L'oxyde de platine (85% en masse ; 0,13 mmol ; 36 mg) est alors ajouté, et le mélange réactionnel est à nouveau dégazé sous vide puis purgé et placé sous une atmosphère d'hydrogène. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 1 heure puis filtré sur un gateau de célite. Le résidu est rincé l'AcOEt, et le solvant est ensuite éliminé sous vide pour donner une huile jaune. Le produit **III-65** (2,31 mmol ; 693 mg) est isolé avec un rendement de 86% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportion 1:1

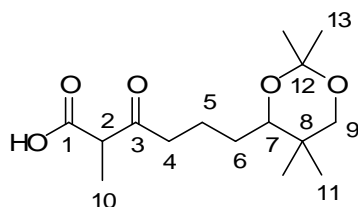
RMN 1H (CDCl₃) : δ = 0.70 (3 H, s, H₁₁) ; 0.98 (3 H, s, H₁₁) ; 1.34 (3 H, d, J = 7.2 Hz, H₁₀) ; 1.39 (3 H, s, H₁₄) ; 1.40 (3 H, s, H₁₄) ; 1.51-1.84 (4 H, m, H₅ et H₆) ; 2.45-2.67 (2 H, m, H₄) ; 3.26 (1 H, d, J = 11.4 Hz, H₉) ; 3.46 (1 H, dd, J = 1.7, 10.0 Hz, H₇) ; 3.53 (1 H, q, J = 7.2 Hz, H₂) ; 3.59 (1 H, d, J = 11.4 Hz, H₉) ; 3.72 (1.5 H, s, H₁₂) ; 3.73 (1.5 H, s, H₁₂).

RMN ^{13}C (CDCl₃) : δ = 12.9 (CH₃, C₁₀) ; 18.2 (CH₃, C₁₄) ; 19.0 (CH₃, C₁₁) ; 20.7 (CH₂, C₅) ; 21.9 (CH₃, C₁₁) ; 28.4, 28.5 (CH₂, C₆) ; 29.8 (CH₃, C₁₄) ; 32.9 (C, C₈) ; 41.2, 41.3 (CH₂, C₄) ; 52.5 (CH₃, C₁₂) ; 52.7, 52.8 (CH, C₂) ; 72.2 (CH₂, C₉) ; 77.3, 77.4 (CH, C₇) ; 98.7 (C, C₁₃) ; 171.2 (C, C₁) ; 205.9 (C, C₃).

IR : 2989, 2954, 2868, 1747, 1716, 1454, 1378, 1262, 1200, 1111.

MS : (CI) m/z = 301 (MH⁺, 58) ; 243 ([M-C₃H₆O]+H⁺, 100) ; 283 ([M-H₂O]+H⁺, 44).

HRMS : (CI) 301,2007 (M+H⁺, C₁₆H₂₈O₅ théorique 301,2015).

Composé III-66 $C_{15}H_{26}O_5$

MM 286,36 g/mol

Rendement : 61% (1,38 mmol ; 395 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,22 (EP/AcOEt : 60/40)

Le β cétoester **III-65** (2,26 mmol ; 680 mg) est mis en solution dans un mélange 2:1 de THF et de méthanol (24 mL), et la solution est refroidie à 0°C. Une solution de soude (2 M ; 4,52 mmol ; 2,26 mL) est alors ajoutée, puis le milieu réactionnel est agité à 10°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est ensuite acidifié jusqu'à pH 4 avec une solution d'HCl 1N, puis de l'AcOEt est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (5x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis

avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **III-66** (1,38 mmol ; 395 mg) est isolé avec un rendement de 61% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 50/50).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.71 (3 H, s, H₁₁) ; 0.98 (3 H, s, H₁₁) ; 1.38-1.40 (9 H, m, H₁₀ et H₁₃) ; 1.51-1.87 (4 H, m, H₅ et H₆) ; 2.35-2.46 (1 H, m, H₄) ; 2.51-2.73 (1 H, m, H₄) ; 3.27 (1 H, d, J= 11.5 Hz, H₉) ; 3.47 (1 H, dd, J= 1.8, 10.2 Hz, H₇) ; 3.56-3.61 (2 H, m, H₂ et H₉).

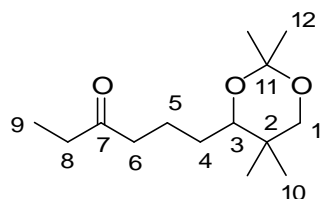
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12.9, 13.0 (CH₃, C₁₀) ; 18.2 (CH₃, C₁₃) ; 19.0 (CH₃, C₁₁) ; 20.6 (CH₂, C₅) ; 21.8 (CH₃, C₁₁) ; 28.3, 28.4 (CH₂, C₆) ; 29.7 (CH₃, C₁₃) ; 32.9 (C, C₈) ; 41.4, 41.5 (CH₂, C₄) ; 52.4, 52.5 (CH, C₂) ; 72.1 (CH₂, C₉) ; 77.3, 77.4 (CH, C₇) ; 98.8 (C, C₁₂) ; 171.4 (C, C₁) ; 205.9, 206.0 (C, C₃).

IR : 3434, 2984, 2943, 2863, 1714, 1459, 1377, 1199.

MS : (ESI) m/z= 309,0 (M+Na⁺, 100).

HRMS : (CI) 287,1858 (M+H⁺, C₁₅H₂₇O₅ théorique 287,1858).

Composé **III-67**



C₁₄H₂₆O₃

MM 242,35 g/mol

Rendement : 23% (0,52 mmol ; 126 mg)

Aspect : huile incolore

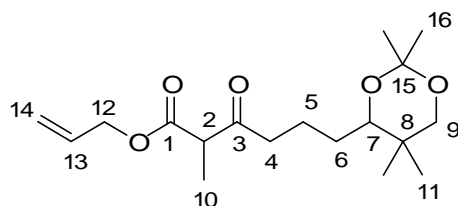
Rf : 0,68 (EP / AcOEt : 80/20)

Composé isolé lors de la purification sur gel de silice de l'acide **III-66**.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.71 (3 H, s, H₁₀) ; 0.98 (3 H, s, H₁₀) ; 1.05 (3 H, t, J= 7.4 Hz, H₉) ; 1.39 (3 H, m, H₁₂) ; 1.40 (3 H, m, H₁₂) ; 1.49-1.83 (4 H, m, H₄ et H₅) ; 2.38-2.45 (4 H, m, H₆ et H₈) ; 3.26 (1 H, d, J= 11.5 Hz, H₁) ; 3.47 (1 H, dd, J= 1.9, 10.0 Hz, H₃) ; 3.59 (1 H, d, J= 11.5 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 7.9 (CH₃, C₉) ; 18.2 (CH₃, C₁₂) ; 18.9 (CH₃, C₁₀) ; 21.0 (CH₂, C₅) ; 21.8 (CH₃, C₁₀) ; 28.7 (CH₂, C₄) ; 29.8 (CH₃, C₁₂) ; 32.9 (C, C₂) ; 35.9 (CH₂, C₂) ; 42.3 (CH₂, C₆) ; 72.1 (CH₂, C₁) ; 77.3 (CH, C₃) ; 98.6 (C, C₁₁) ; 211.8 (C, C₃).

Composé **III-68**



C₁₈H₃₀O₅

MM 326,43 g/mol

Rendement : 67% (0,89 mmol ; 290 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,56 (EP / AcOEt : 80/20)

L'acide **III-66** (1,33 mmol ; 380 mg) et l'alcool allylique (1,99 mmol ; 0,14 mL) sont mis en solution dans du CH_2Cl_2 (13 mL) anhydre, puis la solution est refroidie à 0°C et est placée sous atmosphère d'azote. La DMAP (0,40 mmol ; 49 mg) et le DCC (1,59 mmol ; 329 mg) sont ensuite ajoutés successivement à 0°C . Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 14 heures. Le CH_2Cl_2 est éliminé sous vide, puis le résidu est mis en solution dans l' Et_2O . La solution est agitée pendant 10 minutes à température ambiante, puis les inorganiques sont filtrés et rincés abondamment avec de l' Et_2O . L' Et_2O est ensuite éliminé sous vide. Le produit **III-68** (0,89 mmol ; 290 mg) est isolé avec un rendement de 67% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.70 (3 H, s, H_{11}) ; 0.98 (3 H, s, H_{11}) ; 1.35 (3 H, d, J = 7.1 Hz, H_{10}) ; 1.39 (3 H, s, H_{16}) ; 1.40 (3 H, s, H_{16}) ; 1.51-1.84 (4 H, m, H_5 et H_6) ; 2.47-2.65 (2 H, m, H_4) ; 3.26 (1 H, d, J = 11.4 Hz, H_9) ; 3.47 (1 H, dd, J = 1.9, 10.2 Hz, H_7) ; 3.55 (1 H, q, J = 7.1 Hz, H_2) ; 3.59 (1 H, d, J = 11.4 Hz, H_9) ; 4.62 (2 H, dt, J = 5.8, 1.3 Hz, H_{12}) ; 5.26 (0.5 H, dt, J = 10.4, 1.3 Hz, H_{14}) ; 5.27 (0.5 H, dt, J = 10.4, 1.3 Hz, H_{14}) ; 5.32 (0.5 H, dt, J = 15.8, 1.3 Hz, H_{14}) ; 5.33 (0.5 H, dt, J = 15.8, 1.3 Hz, H_{14}) ; 5.90 (1 H, ddt, J = 15.8, 10.4, 5.8 Hz, H_{13}).

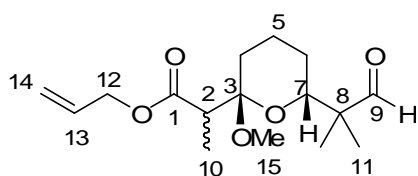
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 12.9 (CH_3 , C_{10}) ; 18.2 (CH_3 , C_{16}) ; 18.9 (CH_3 , C_{11}) ; 20.6 (CH_2 , C_5) ; 21.8 (CH_3 , C_{11}) ; 28.4, 28.5 (CH_2 , C_6) ; 29.7 (CH_3 , C_{16}) ; 32.9 (C, C_8) ; 41.3, 41.4 (CH_2 , C_4) ; 52.8 (CH, C_2) ; 65.9 (CH_2 , C_{12}) ; 72.1 (CH_2 , C_9) ; 77.3 (CH, C_7) ; 98.6 (C, C_{15}) ; 118.8, 118.9 (CH_2 , C_{14}) ; 131.7 (CH_2 , C_{13}) ; 170.3 (C, C_1) ; 205.8 (C, C_3).

IR : 2989, 2954, 2868, 1747, 1716, 1454, 1378, 1262, 1200, 1111.

MS : (ESI) m/z = 349,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100)

HRMS : (CI) 327,2179 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_5$ théorique 327,2171).

Composé III-70



$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5$

MM 298,37 g/mol

Rendement : 82% (0,70 mmol ; 210 mg) sur les deux étapes

Aspect : huile incolore

Rf : 0,44 (EP/AcOEt : 90/10)

Le composé **III-68** (0,86 mmol ; 280 mg) est mis en solution dans du MeOH (9 mL), puis le TsOH (0,09 mmol ; 16 mg) est ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé et agité à 40°C pendant 2 heures. Le milieu est ensuite refroidi à température ambiante et la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NaHCO_3 (5 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (4x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide.

Le résidu **III-69** est alors mis en solution (sans purification intermédiaire) dans du DMSO anhydre (9 mL), et la solution est placée sous atmosphère d'azote. La Et_3N (8,57 mmol ; 1,21 mL) et le complexe $\text{SO}_3\cdot\text{pyr}$ (2,57 mmol ; 410 mg) sont alors ajoutés successivement,

puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NaHCO_3 (10 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3x10mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **III-70** (0,70 mmol ; 210 mg) est isolé avec un rendement de 82% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 2:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.96-1.07 (8 H, m, H_{10} et H_{11}) ; 1.08 (1 H, d, J = 7.3 Hz, H_{10}) ; 1.48-1.90 (1 H, m, H_6) ; 1.48-1.90 (5 H, m, H_4 , H_5 et H_6) ; 2.61 (0.33 H, q, J = 7.3 Hz, H_2) ; 2.98 (0.66 H, q, J = 7.4 Hz, H_2) ; 3.17 (1 H, s, H_{15}) ; 3.49 (2 H, s, H_{15}) ; 3.68 (0.33 H, dd, J = 11.9, 2.3 Hz, H_7) ; 3.69 (0.66 H, dd, J = 11.9, 2.6 Hz, H_7) ; 4.52 (0.33 H, td, J = 1.4, 5.6 Hz, H_{12}) ; 4.59-4.63 (1.7 H, m, H_{12}) ; 5.19-5.37 (2 H, m, H_{14}) ; 5.94 (1 H, m, H_{13}) ; 9.59 (0.66 H, s, H_9) ; 9.62 (0.33 H, s, H_9).

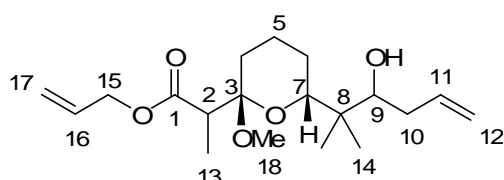
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 11.7, 13.2 (CH_3 , C_{10}) ; 16.8, 17.0 (CH_3 , C_{11}) ; 18.3, 18.4 (CH_2 , C_5 ou C_6) ; 19.0, 19.2 (CH_3 , C_{11}) ; 24.3, 24.4 (CH_2 , C_5 ou C_6) ; 27.6, 28.2 (CH_2 , C_4) ; 43.7, 44.9 (CH_3 , C_{15}) ; 47.4, 47.8 (CH , C_2) ; 49.2, 49.5 (C , C_8) ; 65.2, 65.4 (CH_2 , C_{12}) ; 74.7, 75.1 (CH , C_7) ; 100.3, 100.4 (C , C_3) ; 118.1, 118.6 (CH_2 , C_{14}) ; 132.2, 132.3 (CH_2 , C_{13}) ; 172.7, 173.6 (C , C_1) ; 206.0, 206.3 (C , C_9).

IR : 3088, 2948, 2868, 1732, 1624, 1457, 1375, 1207, 1038.

MS : (ESI) m/z = 321,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 82) ; 266,9 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]+\text{H}^+$, 100) ; 289,0 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]+\text{Na}^+$, 62).

HRMS : (ESI) 321,1676 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ théorique 321,1678).

Composé **III-71**



$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_5$

MM 340,45 g/mol

Rendement : 80% (0,54 mmol ; 183 mg)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,34 (EP/AcOEt : 90/10)

L'aldéhyde **III-70** (0,67 mmol ; 200 mg) et le bromure d'allyle (1,01 mmol ; 87,5 μL) sont mis en solution dans du DMF (7 mL), puis l'indium en copeaux (1,01 mmol ; 115 mg) est ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 18 heures. Le milieu est filtré sur célite et une solution saturée en NH_4Cl (5 mL) est ajoutée au filtrat. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **III-71** (0,54 mmol ; 183 mg) est isolé avec un rendement de 80% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

Mélange de quatre diastéréoisomères

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.76\text{-}1.23$ (9 H, m, H_{13} et H_{14}) ; $1.50\text{-}1.95$ (6 H, m, H_4 à H_6) ; $2.07\text{-}2.32$ (2 H, m, H_{10}) ; 2.92 (0.33 H, q, $J = 7.1$ Hz, H_2) ; 3.00 (0.22 H, q, $J = 7.2$ Hz, H_2) ; 3.01 (0.44 H, q, $J = 7.2$ Hz, H_2) ; 3.05 (1.4 H, s, H_{18}) ; 3.24 (0.6 H, s, H_{18}) ; 3.48 (1 H, s, H_{18}) ; $3.51\text{-}3.62$ (2 H, m, H_7 et H_9) ; $4.45\text{-}4.70$ (2 H, m, H_{15}) ; $4.97\text{-}5.35$ (4 H, m, H_{12} et H_{17}) ; $5.85\text{-}6.04$ (2 H, m, H_{11} et H_{16}).

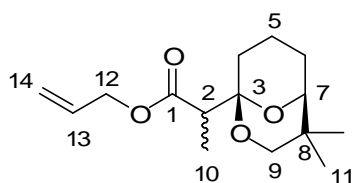
RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 11.8, 11.9, 12.2$ (CH_3 , C_{13}) ; $15.8, 16.1$ (CH_3 , C_{14}) ; $18.7, 18.8, 18.9, 19.2$ (CH_2 , C_5 ou C_6) ; $21.5, 21.9, 22.0, 22.5$ (CH_3 , C_{14}) ; $23.5, 24.5, 24.7$ (CH_2 , C_5 ou C_6) ; $28.0, 28.2, 29.8$ (CH_2 , C_4) ; $35.6, 36.9$ (CH_2 , C_{10}) ; $40.5, 40.8$ (C, C_8) ; $44.2, 44.5, 45.4$ (CH, C_2) ; $47.8, 48.1, 48.2, 51.1$ (CH_3 , C_{18}) ; $65.3, 65.5, 65.9, 66.1$ (CH_2 , C_{15}) ; $76.0, 77.4, 77.7, 77.8$ (CH, C_9) ; $78.1, 78.9, 79.9$ (CH, C_7) ; $100.3, 100.5$ (C, C_3) ; $116.0, 116.4, 116.9, 117.4, 118.3, 118.4, 118.9, 119.1$ (2 CH_2 , C_{12} et C_{17}) ; $136.6, 132.8, 137.0, 137.3, 135.5$ (2 CH, C_{11} et C_{16}) ; $173.4, 173.9, 174.1$ (C, C_1).

IR : 3518, 3071, 2946, 2873, 1736, 1641, 1457, 1370, 1193, 1068.

MS : (ESI) $m/z = 363,2$ ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100) ; $308,8$ ($[\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}] + \text{H}^+$, 79) ; $331,1$ ($[\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}] + \text{Na}^+$, 43)

HRMS : (ESI) 363,2153 ($\text{M} + \text{Na}^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$ théorique 363,2147).

Composé III-72



$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$

MM 268,35 g/mol

Aspect : huile incolore

Rf : 0,52 (EP/AcOEt : 90/10)

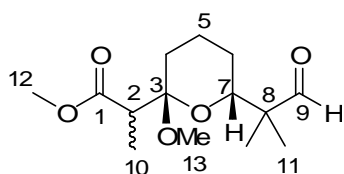
Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.84$ (3 H, s, H_{11}) ; 1.19 (1.5 H, s, H_{11}) ; 1.21 (1.5 H, d, $J = 7.3$ Hz, H_{10}) ; 1.22 (1.5 H, s, H_{11}) ; 1.23 (1.5 H, d, $J = 7.1$ Hz, H_{10}) ; $1.62\text{-}1.83$ (6 H, m, H_4 à H_6) ; 2.71 (0.5 H, q, $J = 7.1$ Hz, H_2) ; 2.73 (0.5 H, q, $J = 7.3$ Hz, H_2) ; 3.43 (0.5 H, d, $J = 11.5$ Hz, H_9) ; 3.46 (0.5 H, d, $J = 11.5$ Hz, H_9) ; $3.64\text{-}3.66$ (1 H, m, H_7) ; 4.02 (0.5 H, d, $J = 11.5$ Hz, H_9) ; 4.04 (0.5 H, d, $J = 11.5$ Hz, H_9) ; $4.60\text{-}4.63$ (2 H, m, H_{12}) ; 5.21 (0.5 H, d, $J = 10.5$ Hz, H_{14}) ; 5.22 (0.5 H, d, $J = 10.4$ Hz, H_{14}) ; 5.33 (0.5 H, dt, $J = 16.2, 1.3$ Hz, H_{14}) ; 5.34 (0.5 H, dt, $J = 16.0, 1.3$ Hz, H_{14}) ; 5.90 (0.5 H, ddt, $J = 16.2, 10.5, 5.5$ Hz, H_{13}) ; 5.90 (0.5 H, ddt, $J = 16.0, 10.4, 5.7$ Hz, H_{13}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 11.7, 12.1$ (CH_3 , C_{10}) ; $18.6, 18.7$ (CH_3 , C_{11}) ; $22.5, 22.6$ (CH_2 , C_5 ou C_6) ; 24.1 (CH_3 , C_{11}) ; 27.6 (CH_2 , C_5 ou C_6) ; $29.6, 29.7$ (CH_2 , C_4) ; $33.5, 33,6$ (C, C_8) ; $50.1, 50.2$ (CH, C_2) ; $65,0, 65.1$ (CH_2 , C_{12}) ; $71.7, 71.8$ (CH_2 , C_9) ; $76.3, 73.5$ (CH, C_7) ; $96.3, 96.6$ (C, C_3) ; $117.9, 118.0$ (CH_2 , C_{14}) ; $132.4, 132.5$ (CH, C_{13}) ; 173.1 (C, C_1).

IR : 3082, 2949, 2879, 1738, 1650, 1456, 1368, 1183, 1108.

Composé III-74



$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5$

MM 272,34 g/mol

Rendement : 84% (1,90 mmol ; 519 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,42 (EP/AcOEt : 90/10)

Même procédure de déprotection-cyclisation / oxydation que pour le composé **III-70**, appliquée au composé **III-65** (2,26 mmol ; 680 mg).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 2:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.01-1.08 (9 H, m, H_{10} et H_{11}) ; 1.49-1.87 (6 H, m, H_4 à H_6) ; 2.94 (0.66 H, q, J = 7.4 Hz, H_2) ; 2.99 (0.33 H, q, J = 7.2 Hz, H_2) ; 3.17 (2 H, s, H_{13}) ; 3.25 (1 H, s, H_{13}) ; 3.65 (2 H, s, H_{12}) ; 3.68 (1 H, s, H_{12}) ; 3.69-3.71 (1 H, m, H_7) ; 9.59 (0.66 H, s, H_9) ; 9.62 (0.33 H, s, H_9).

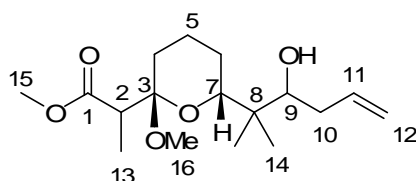
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 11.5, 13.1 (CH_3 , C_{10}) ; 16.7, 16.8 (CH_3 , C_{11}) ; 18.2, 18.3 (CH_2 , C_5 ou C_6) ; 18.9, 19.0 (CH_3 , C_{14}) ; 24.2 (CH_2 , C_5 ou C_6) ; 27.5, 28.2 (CH_2 , C_4) ; 43.4, 44.7 (CH , C_2) ; 47.3, 47.6 (CH_3 , C_{13}) ; 49.2, 49.5 (C, C_8) ; 51.5, 51.7 (CH_3 , C_{12}) ; 74.6, 75.0 (CH , C_7) ; 100.2, 100.3 (C, C_3) ; 173.3, 174.4 (C, C_1) ; 205.8, 206.2 (C, C_9).

IR : 2953, 2874, 1738, 1627, 1463, 1351, 1212, 1037.

MS : (ESI) m/z = 295,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 44) ; 240,9 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]+\text{H}^+$, 100) ; 263,1 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]+\text{Na}^+$, 45).

HRMS : (ESI) 295,1520 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$ théorique 295.1521).

Composé III-75



$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_5$

MM 314,42 g/mol

Rendement : 82% (0,66 mmol ; 142 mg)

Aspect : huile incolore

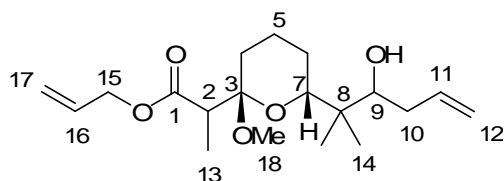
Rf : 0,32 (EP/AcOEt : 90/10)

Même procédure d'allylation à l'indium que pour le composé **III-71**, appliquée à l'aldéhyde **III-74** (0,81 mmol ; 220 mg).

Mélange de plusieurs diastéréoisomères

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.80-0.96 (6 H, m, H_{14}) ; 1.07-1.12 (3H, m, H_{13}) ; 1.56-1.78 (6 H, m, H_4 à H_6) ; 2.07-2.36 (2 H, m, H_{10}) ; 2.95-3.03 (1 H, m, H_2) ; 3.23-3.24 (2 H, m, H_{16}) ; 3.48 (1 H, s, H_{16}) ; 3.54-3.62 (1 H, m, H_7) ; 3.68-3.69 (4 H, m, H_9 et H_{15}) ; 5.04-5.14 (2 H, m, H_{12}) ; 5.82-6.05 (1 H, m, H_{11}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 11.4, 11.6, 13.1 (CH_3 , C_{10}) ; 15.1 (CH_3 , C_{14}) ; 18.5, 18.6 (CH_2 , C_5 ou C_6) ; 20.5, 21.4, 21.9 (CH_3 , C_{14}) ; 24.3, 24.4 (C_5 ou C_6) ; 27.6, 27.9 (CH_2 , C_4) ; 36.5, 36.6 (CH_2 , C_{10}) ; 40.2, 40.6 (C, C_8) ; 43.7, 44.0 (CH , C_2) ; 47.5, 47.8 (CH_3 , C_{16}) ; 51.8, 52.0 (CH_3 , C_{15}) ; 76.1, 78.2 (CH , C_9) ; 79.0, 80.1 (CH , C_7) ; 100.8, 100.9 (C, C_3) ; 116.0, 116.5 (CH_2 , C_{12}) ; 137.0, 137.2 (CH , C_{11}) ; 174.1, 174.3 (C, C_1).

Composé III-71 $C_{19}H_{32}O_5$

MM 340,45 g/mol

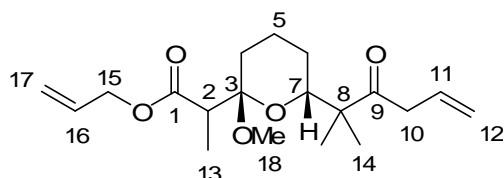
Rendement : 40% (0,17 mmol ; 56 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,34 (EP/AcOEt : 90/10)

Séquence saponification (effectuée à 40°C) / estérification réalisée sur le composé **III-75** (0,41 mmol ; 130 mg), selon des procédures identiques à celles utilisées pour les composés **III-66** et **III-68**.

Composé décrit précédemment.

Composé III-76 $C_{19}H_{30}O_5$

MM 338,44 g/mol

Rendement : 60% (88,1 μ mol ; 30 mg)

Aspect : huile incolore

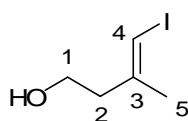
Rf : 0,56 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'oxydation au périodine de Dess-Martin, appliquée au composé **III-71** (0,15 mmol ; 50 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportion 2:1

RMN 1H (CDCl₃) : δ = 1.01-1.25 (9 H, m, H₁₃ et H₁₄) ; 1.57-1.92 (6 H, m, H₄ à H₆) ; 2.90-3.00 (1 H, m, H₂) ; 3.05 (2 H, s, H₁₈) ; 3.20 (1 H, s, H₁₈) ; 3.27 (0.66 H, d, J = 6.6 Hz, H₁₀) ; 3.32 (0.33 H, d, J = 6.6 Hz, H₁₀) ; 3.42 (0.66 H, d, J = 7.2 Hz, H₁₀) ; 3.49 (0.33 H, d, J = 7.2 Hz, H₁₀) ; 3.69 (0.66 H, dd, J = 11.8, 2.2 Hz, H₇) ; 3.73 (0.33 H, dd, J = 11.9, 2.3 Hz, H₇) ; 4.48-4.68 (2 H, m, H₁₅) ; 5.04-5.38 (4 H, m, H₁₂ et H₁₇) ; 5.84-6.03 (2 H, m, H₁₁ et H₁₆).

RMN ^{13}C (CDCl₃) : δ = 12.0, 13.5 (CH₃, C₁₃) ; 18.6, 18.7 (CH₂, C₅ ou C₆) ; 19.4, 20.1, 21.7, 21.9 (2 CH₃, C₁₄) ; 24.3, 24.6 (CH₂, C₅ ou C₆) ; 27.9, 28.4 (CH₂, C₄) ; 44.1 (CH, C₂) ; 44.9, 45.0 (CH₂, C₁₀) ; 47.7, 48.0 (CH₃, C₁₈) ; 49.2, 49.6 (C, C₈) ; 65.8 (CH₂, C₁₅) ; 77.3, 77.4 (CH, C₇) ; 100.8, 100.9 (C, C₃) ; 118.1, 118.2, 119.1 (2 CH₂, C₁₂ et C₁₇) ; 132.2, 132.5, 139.0, 139.5 (2 CH, C₁₁ et C₁₆) ; 175.1, 175.3 (C, C₁) ; 202.3, 202.5 (C, C₉).

Composé III-77 C_5H_9I

MM 212,03 g/mol

Rendement : 72% (14,40 mmol ; 3,05 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,38 (EP/AcOEt : 80/20)

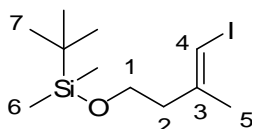
Cp_2ZrCl_2 (5,00 mmol ; 1,46 g) est mis en CH_2Cl_2 (100 mL) anhydre puis la solution est refroidie à -20°C et placée sous atmosphère d'azote. AlMe_3 (2 M dans le toluène ; 62,00 mmol ; 31 mL) est alors ajouté puis le milieu réactionnel agité à -20°C pendant 10 minutes. De l'eau (3,20 mmol ; 0,58 mL) est ensuite ajoutée. Après 10 minutes d'agitation une solution de but-3-ynol (20,00 mmol ; 1,51 mL) dans le CH_2Cl_2 (20 mL), préalablement traitée par AlMe_3 (2 M dans le toluène ; 6,00 mmol ; 3 mL) est additionnée lentement. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 2 heures et 30 minutes, puis est refroidi à -20°C . Une solution de I_2 (24,00 mmol ; 6,14 g) dans de l' Et_2O (60 mL) anhydre est ensuite ajoutée rapidement et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'eau (10 mL), et la solution biphasique résultante filtrée sur célite. Les phases sont séparées, et la phase organique lavée avec une solution saturée en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ puis avec une solution saturée en NaCl , séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Le produit **III-77** (14,40 mmol ; 3,05 g) est isolé avec un rendement de 72% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 1.87$ (3 H, d, $J = 0.9$ Hz, H_5) ; 2.48 (2 H, td, $J = 6.3, 0.9$ Hz, H_2) ; 3.72 (2 H, t, $J = 6.3$ Hz, H_1) ; 6.02 (1 H, d, $J = 0.9$ Hz, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 23.9$ (CH_3 , C_5) ; 42.4 (CH_2 , C_2) ; 60.1 (CH_2 , C_1) ; 76.9 (CH , C_4) ; 144.6 (C , C_3).

IR : 3350, 3055, 2933, 2879, 1432, 1375, 1273, 1047.

Composé III-78



$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{IOSi}$

MM 326,29 g/mol

Rendement : Quant. (14,34 mmol ; 4,68 g)

Aspect : huile incolore

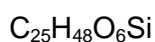
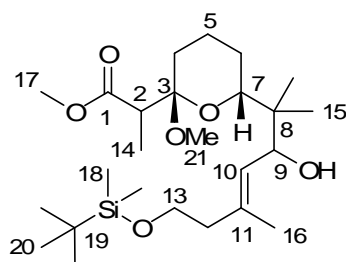
Rf : 0,82 (EP/AcOEt : 90/10)

L'alcool **III-77** (14,34 mmol ; 3,04 g) est mis en solution dans du CH_2Cl_2 (70 mL) anhydre, puis la solution est refroidie à -78°C et placée sous atmosphère d'azote. La 2,6-lutidine (17,20 mmol ; 2,00 mL) et le TBSOTf (15,78 mmol ; 3,62 mL) sont alors ajoutés successivement à -78°C . Le mélange réactionnel est ensuite agité à cette température pendant 4 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH_4Cl (15 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3x15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl , séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **III-78** (14,34 mmol ; 4,68 g) est isolé quantitativement après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5).

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.04$ (6 H, s, H_6) ; 0.88 (9 H, s, H_7) ; 1.85 (3 H, d, $J = 1.1$ Hz, H_5) ; 2.41 (2 H, td, $J = 6.6, 1.1$ Hz, H_2) ; 3.68 (2 H, t, $J = 6.6$ Hz, H_1) ; 5.93 (1 H, q, $J = 1.1$ Hz, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = -5.2$ (2 CH_3 , C_6) ; 24.4 (CH_3 , C_5) ; 26.0 (CH_3 , C_7) ; 42.7 (CH_2 , C_2) ; 61.5 (CH_2 , C_1) ; 76.5 (CH , C_4) ; 145.3 (C , C_3).

IR : 3058, 2958, 2857, 1472, 1256, 1104, 835, 775.

Composé III-79

MM 472,73 g/mol

Rendement : 72% (0,74 mmol ; 349 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,48 (EP/AcOEt : 90/10)

Le composé iodé **III-78** (1,03 mmol ; 335 mg) est mis en solution dans de l'Et₂O (10 mL) anhydre. La solution est refroidie à -95°C et placée sous atmosphère d'azote. Le *t*-BuLi (1,5 M dans l'héxane ; 2,06 mmol ; 1,37 mL) est alors ajouté, puis le mélange réactionnel est agité à -95°C pendant 1 heure. Une solution de l'al déhyde **III-74** (1,03 mmol ; 280 mg) dans l'Et₂O (2 mL) est ensuite ajoutée lentement à -95°C. Le mélange réactionnel est alors agité 2,5 heures à -78°C. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH₄Cl (10 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **III-79** (0,74 mmol ; 349 mg) est isolé avec un rendement de 72% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

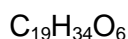
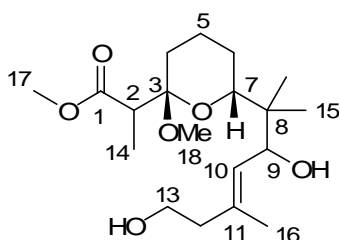
Mélange de quatre diastéréoisomères

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.03-0.05 (6 H, m, H₁₈) ; 0.68-0.72 (3 H, m, H₁₅) ; 0.87-0.89 (9 H, m, H₂₀) ; 1.09-1.28 (6 H, m, H₁₄ et H₁₅) ; 1.50-1.99 (9 H, m, H₄ à H₆ et H₁₆) ; 2.17-2.35 (2 H, m, H₁₂) ; 2.64-2.73 (0.66 H, m, H₂) ; 2.98-3.06 (0.33 H, m, H₂) ; 3.28 (0.5 H, s, H₂₁) ; 3.46-3.49 (2.5 H, m, H₂₁) ; 3.64-3.72 (5.66 H, m, H₇, H₁₃ et H₁₇) ; 3.94 (0.33 H, dd, *J* = 11.7, 2.0 Hz, H₇) ; 4.22-4.39 (1 H, m, H₉) ; 4.91 (0.17 H, d, *J* = 8.3 Hz, H₁₀) ; 4.93 (0.33 H, d, *J* = 8.3 Hz, H₁₀) ; 5.10 (0.17 H, d, *J* = 9.4 Hz, H₁₀) ; 5.16 (0.33 H, d, *J* = 9.4 Hz, H₁₀).

IR : 2952, 2857, 1739, 1455, 1358, 1207, 1099.

MS : (ESI) *m/z* = 495,2 (M+Na⁺, 75) ; 481,2 ([M-CH₃OH+H₂O]+Na⁺, 100) ; 463,2 ([M-CH₃OH]+Na⁺, 84).

HRMS : (ESI) 495,3114 (M+Na⁺, C₂₅H₄₈O₆SiNa théorique 495,3118).

Composé III-80

MM 358,47 g/mol

Rendement : 66% (0,46 mmol ; 165 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,33 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure de déprotection de l'éther silylé par action du TBAF appliquée au composé **III-79** (0,70 mmol ; 330 mg).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportion 1:1

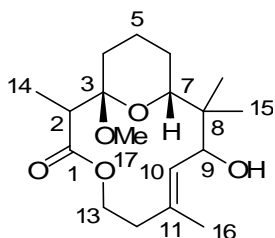
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.68 (1.5 H, s, H_{15}) ; 0.78 (1.5 H, s, H_{15}) ; 0.87 (1.5 H, s, H_{15}) ; 0.96 (1.5 H, s, H_{15}) ; 1.09 (1.5 H, q, J = 7.3 Hz, H_{14}) ; 1.11 (1.5 H, q, J = 7.2 Hz, H_{14}) ; 1.56-1.74 (9 H, m, H_4 à H_6 et H_{16}) ; 2.31 (2 H, t, J = 6.4 Hz, H_{12}) ; 3.00 (0.5 H, q, J = 7.3 Hz, H_2) ; 3.01 (0.5 H, q, J = 7.2 Hz, H_2) ; 3.25 (1.5 H, s, H_{18}) ; 3.29 (1.5 H, s, H_{18}) ; 3.57-3.73 (6 H, m, H_7 , H_{13} et H_{17}) ; 4.34 (0.5 H, d, J = 9.2 Hz, H_9) ; 4.40 (0.5 H, d, J = 9.2 Hz, H_9) ; 5.36 (0.5 H, d, J = 10.4 Hz, H_{10}) ; 5.40 (0.5 H, d, J = 10.5 Hz, H_9).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 11.3, 11.5 (CH_3 , C_{14}) ; 13.0, 14.5 (CH_3 , C_{16}) ; 16.8 (CH_3 , C_{15}) ; 18.3, 18.5 (CH_2 , CH_2 cycle) ; 20.1, 21.4, 21.8 (CH_3 , C_{14}) ; 24.3, 24.4 (CH_2 , CH_2 cycle) ; 27.6, 27.9 (CH_2 , CH_2 cycle) ; 40.6, 40.7 (C, C_8) ; 43.0, 43.1 (CH_2 , C_{12}) ; 43.6, 43.9 (CH, C_2) ; 47.4, 47.8 (CH_3 , C_{18}) ; 51.8, 51.9 (CH_3 , C_{15}) ; 60.3 (CH_2 , C_{13}) ; 75.4, 75.7 (CH, C_9) ; 78.4, 80.8 (CH, C_7) ; 100.8, 100.9 (C, C_3) ; 126.6, 126.9 (CH, C_{10}) ; 135.5, 135.6 (C, C_{11}) ; 174.1, 174.2 (C, C_1).

IR : 3391, 2978, 2862, 1732, 1435, 1068, 873.

HRMS : (ESI) 381,2252 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ théorique 381,2253).

Composé III-81



$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_5$

MM 326,43 g/mol

Rendement : 28% (0,059 mmol ; 19 mg)

Aspect : huile incolore

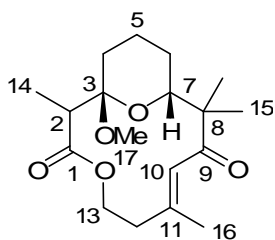
Rf : 0,28 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure de saponification à la soude dans le mélange THF/MeOH (2/1) appliquée à l'ester **III-80** (0,21 mmol ; 75 mg). L'acide obtenu est utilisé sans purification intermédiaire dans la réaction de macrolactonisation de Yamaguchi.

L'acide obtenu précédemment (0,21 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans du toluène (0,5 mL) fraîchement distillé et le mélange réactionnel est placé sous atmosphère d'azote. La Et_3N (1,05 mmol ; 0,15 mL) et le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl (0,25 mmol ; 39 μL) sont ajoutés successivement et le mélange réactionnel agité 2 heures à température ambiante. Ce mélange est ensuite dilué dans du toluène (20 mL) et transféré dans une ampoule de coulée, adaptée à un tricol contenant la DMAP (1,26 mmol ; 153 mg) en solution dans le toluène (3 mL). Celle-ci est chauffée au reflux du toluène, puis la solution de l'anhydride (formé *in situ*) est additionnée sur une période de 2 heures. Après 2 heures supplémentaires d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante puis lavé avec une solution saturée en NaCl (10 mL). La phase aqueuse récupérée est ensuite extraite à l'AcOEt (2x5 mL), puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **III-81** (0,059 mmol ; 19 mg) est isolé avec un rendement de 28% après purification sur gel de silice (EP / AcOEt : 85/25).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportion 2:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.97-1.25 (9 H, s, H_{14} et H_{15}) ; 1.50-1.87 (9 H, m, H_4 à H_6 et H_{16}) ; 1.97-2.23 (1 H, m, H_{12}) ; 2.45-2.67 (1 H, m, H_{12}) ; 2.88 (0.66 H, q, J = 7.4 Hz, H_2) ; 2.91 (0.33 H, q, J = 7.4 Hz, H_2) ; 3.14 (2 H, s, H_{17}) ; 3.16 (1 H, s, H_{17}) ; 3.23-3.28 (1 H, m, H_7) ; 3.77-3.88 (1 H, m, H_{13}) ; 4.14 (0.66 H, d, J = 9.8 Hz, H_9) ; 4.23 (0.33 H, d, J = 9.8 Hz, H_9) ; 4.67 (0.66 H, ddd, J = 11.3, 7.3, 3.8 Hz, H_{13}) ; 4.67 (0.33 H, dt, J = 12.8, 2.8 Hz, H_{13}) ; 5.33 (0.66 H, d, J = 9.8 Hz, H_{10}) ; 5.48 (0.33 H, d, J = 9.8 Hz, H_{10}).

Composé III-82C₁₈H₂₈O₅

MM 324,41 g/mol

Rendement : 62% (0,028 mmol ; 9,2 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,42 (EP/AcOEt : 90/10)

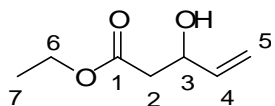
Procédure d'oxydation au périodinate de Dess-Martin appliquée à l'alcool allylique **III-82** (0,046 mmol ; 15 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.01 (3 H, s, H₁₅) ; 1.08 (3 H, d, J= 7.1 Hz, H₁₄) ; 1.45 (3 H, s, H₁₅) ; 1.52-1.65 (5 H, m, H₄, H₅, H₆) ; 1.78-1.88 (1 H, m, H₄) ; 2.04 (3 H, d, J= 1.1 Hz, H₁₆) ; 2.21 (1 H, dt, J= 13.1, 2.4 Hz, H₁₂) ; 2.60 (1 H, dt, J= 4.3, 13.1 Hz, H₁₂) ; 2.99 (1 H, q, J= 7.1 Hz, H₂) ; 3.23 (3 H, s, H₁₇) ; 3.32 (1 H, dd, J= 11.7, 1.9 Hz, H₇) ; 3.80 (1 H, ddd, J= 11.1, 4.3, 3.2 Hz, H₁₃) ; 4.86 (1 H, ddd, J= 12.5, 11.1, 2.4 Hz, H₁₃) ; 6.48 (1 H, s, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12.4 (CH₃, C₁₄) ; 19.0 (CH₃, C₁₆) ; 21.9, 24.2 (2 CH₃, C₁₅) ; 25.6, 27.5, 30.1 (3 CH₂, C₄ à C₆) ; 40.7 (CH₂, C₁₂) ; 44.3 (CH, C₂) ; 47.6 (CH₃, C₁₇) ; 50.7 (C, C₈) ; 60.5 (CH₂, C₁₃) ; 78.8 (CH, C₇) ; 100.9 (C, C₃) ; 127.7 (CH, C₁₀) ; 148.1 (C, C₁₁) ; 174.3 (C, C₁) ; 204.4 (C, C₉).

MS : (ESI) m/z= 347,2 (M+Na⁺, 100) ; 292,9 ([M-MeOH] H⁺, 76).

HRMS : (ESI) 347,1834 (M+Na⁺, C₁₈H₂₈O₅Na théorique 347,1834).

Composé III-83C₇H₁₂O₃

MM 144,17 g/mol

Rendement : 74% (3,70 mmol ; 533 mg)

Aspect : huile incolore

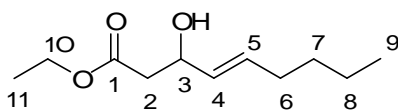
Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 90/10)

Même procédure d'aldolisation que pour le propionate de *tert*-butyle, appliquée à l'acétate d'éthyle (5,00 mmol ; 0,49 mL).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.27 (3 H, t, J= 7.2 Hz, H₇) ; 2.47-2.63 (1 H, m, H₂) ; 4.18 (2 H, q, J= 7.2 Hz, H₆) ; 4.51-4.57 (1 H, m, H₃) ; 5.16 (1 H, d, J= 10.6 Hz, H₅) ; 5.30 (1 H, d, J= 17.2 Hz, H₅) ; 5.88 (1 H, ddt, J= 17.2, 10.6, 5.5 Hz, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 14.1 (CH₃, C₇) ; 41.4 (CH₂, C₂) ; 60.7 (CH₂, C₆) ; 68.9 (CH, C₃) ; 115.2 (CH₂, C₅) ; 139.0 (CH, C₄) ; 172.1 (C, C₁).

IR : 3446, 3082, 2985, 2907, 1733, 1423, 1372, 1273, 1178, 1026.

Composé III-84C₁₁H₂₀O₃

MM 200,27 g/mol

Rendement : 71% (2,46 mmol ; 493 mg)

Aspect : huile incolore

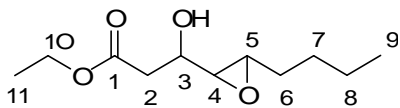
Rf : 0,36 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure de métathèse croisée appliquée à l'alcool allylique **III-83** (3,47 mmol ; 500 mg) et à l'héxène (17,34 mmol ; 2,15 mL).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.88 (3 H, t, J= 6.6 Hz, H₉) ; 1.27 (3 H, t, J= 7.1 Hz, H₁₁) ; 1.30-1.35 (4 H, m, H₇ et H₈) ; 2.03 (2 H, q, J= 6.5 Hz, H₆) ; 2.52 (2 H, d, J= 6.3 Hz, H₂) ; 4.17 (2 H, q, J= 7.1 Hz, H₁₀) ; 4.48 (1 H, q, J= 6.3 Hz, H₃) ; 5.48 (1 H, dd, J= 15.3, 6.3 Hz, H₄) ; 5.72 (1 H, dt, J= 15.3, 6.5 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13.9 (CH₃, C₉) ; 14.2 (CH₃, C₁₁) ; 22.2 (CH₂, C₈) ; 31.2 (CH₂, C₇) ; 31.9 (CH₂, C₆) ; 41.8 (CH₂, C₂) ; 60.7 (CH₂, C₁₀) ; 69.0 (CH, C₃) ; 130.7 (CH, C₄) ; 132.7 (CH, C₅) ; 172.4 (C, C₁).

IR : 3446, 2959, 2930, 2873, 1728, 12372, 1166, 1028.

Composé III-85C₁₁H₂₀O₄

MM 216,27 g/mol

Rendement : 81% (1,94 mmol ; 420 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,28 (EP/AcOEt : 90/10)

L'oléfine **III-84** (2,40 mmol ; 480 mg) est mise en solution dans du CH₂Cl₂ (12 mL) anhydre, puis du tamis moléculaire 4 Å est ajouté et la solution refroidie à 0°C et palcée sous atmosphère d'azote. Le VO(acac)₂ (0,24 mmol ; 64 mg) est alors ajouté et le mélange agité à 0°C pendant 15 minutes. Le *t*-BuOOH (5,5 M dans le décane, 3,60 mmol ; 0,65 mL) est ensuite ajouté lentement à 0°C. Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 3 heures, puis filtré sur célite. Une solution saturée en NaHCO₃ (15 mL) est ensuite ajoutée au filtrat et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3x15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **III-85** (1,94 mmol ; 420 mg) est isolé avec un rendement de 81% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 85/15).

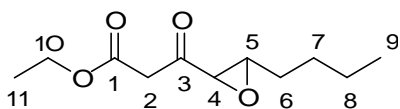
Mélange de deux diastéréoisomères

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.91 (3 H, t, J= 7.2 Hz, H₉) ; 1.28 (3 H, t, J= 7.1 Hz, H₁₁) ; 1.34-1.61 (6 H, m, H₆ à H₈) ; 2.50-2.66 (2 H, m, H₂) ; 2.80-2.83 (2 H, m, H₅) ; 2.85 (1 H, d, J= 3.8 Hz, -OH) ; 2.94-3.00 (1 H, m, H₄) ; 3.98-4.06 (1 H, m, H₃) ; 4.17 (1 H, q, J= 7.0 Hz, H₁₀) ; 4.18 (1 H, q, J= 7.2 Hz, H₁₀).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 14.0 (CH_3 , C_9) ; 14.2 (CH_3 , C_{11}) ; 22.5 (CH_2 , C_8) ; 28.1 (CH_2 , C_7) ; 31.3 (CH_2 , C_6) ; 38.3, 39.0 (CH_2 , C_2) ; 56.5, 56.6 (CH , C_5) ; 59.8, 60.7 (CH , C_4) ; 60.9 (CH_2 , C_{10}) ; 67.1, 67.7 (CH , C_3) ; 171.5, 171.9 (C , C_1).

IR : 3449, 2962, 2933, 2874, 1735, 1178.

Composé III-86



$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$

MM 214,26 g/mol

Rendement : 72% (1,33 mmol ; 285 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,52 (EP/AcOEt : 90/10)

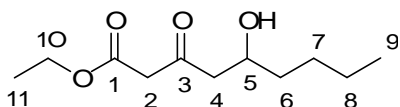
Procédure d'oxydation au périodine de Dess-Martin, appliquée au composé **III-85** (1,85 mmol ; 400 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.91 (3 H, t, J = 7.2 Hz, H_9) ; 1.28 (3 H, t, J = 7.2 Hz, H_{11}) ; 1.30-1.47 (4 H, m, H_7 et H_8) ; 1.60-1.69 (2 H, m, H_6) ; 3.11-3.16 (1 H, m, H_5) ; 3.30 (1 H, d, J = 1.9 Hz, H_4) ; 3.38 (2 H, s, H_2) ; 4.20 (2 H, q, J = 7.2 Hz, H_{10}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 13.9 (CH_3 , C_9) ; 14.2 (CH_3 , C_{11}) ; 22.4 (CH_2 , C_8) ; 27.9 (CH_2 , C_7) ; 31.5 (CH_2 , C_6) ; 43.8 (CH_2 , C_2) ; 58.4 (CH , C_5) ; 59.7 (CH , C_4) ; 61.6 (CH_2 , C_{10}) ; 166.8 (C , C_1) ; 200.4 (C , C_3).

IR : 2960, 2929, 2863, 1745, 1717, 1657, 1227, 1032.

Composé III-87



$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$

MM 216,27 g/mol

Rendement : 91% (0,64 mmol ; 138 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,22 (EP/AcOEt : 90/10)

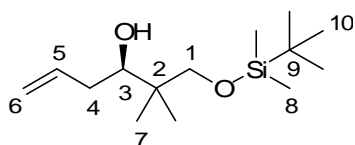
Le $(\text{PhSe})_2$ (1,05 mmol ; 328 mg) est mis en solution dans l'EtOH (6 mL) et la solution est refroidie à 0°C et placée sous atmosphère d'azote. Le NaBH_4 (2,10 mmol ; 80 mg) est ensuite ajouté en une portion, puis le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 10 minutes. Une solution d'époxycétone **III-86** (0,70 mmol ; 150 mg) dans l'EtOH (1 mL) est alors ajoutée lentement à 0°C, puis le mélange agité à température ambiante pendant 10 minutes. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH_4Cl (5 mL) et de l'AcOEt (5 mL) est également additionné. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (5x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl , séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **III-87** (0,64 mmol ; 138 mg) est isolé avec un rendement de 91% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 85/15).

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.90$ (3 H, t, $J = 7.1$ Hz, H_9) ; 1.28 (3 H, t, $J = 7.2$ Hz, H_{11}) ; 1.33 - 1.57 (6 H, m, H_6 à H_8) ; 2.63 (1 H, dd, $J = 17.5, 8.6$ Hz, H_4) ; 2.74 (1 H, dd, $J = 17.5, 3.2$ Hz, H_4) ; 3.47 (2 H, s, H_2) ; 4.04 - 4.13 (1 H, m, H_5) ; 4.20 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz, H_{10}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 14.0$ (CH_3 , C_9) ; 14.1 (CH_3 , C_{11}) ; 22.6 (CH_2 , C_8) ; 27.6 (CH_2 , C_7) ; 36.3 (CH_2 , C_6) ; 49.7 (CH_2 , C_2) ; 50.0 (CH_2 , C_4) ; 61.5 (CH_2 , C_{10}) ; 67.6 (CH , C_5) ; 167.1 (C, C_1) ; 203.8 (C, C_3).

IR : 3455, 2933, 2873, 1740, 1709, 1651, 1410, 1369, 1318, 1153, 1030.

Composé III-88



$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$

MM 258,47 g/mol

Rendement : 72% (13,31 mmol ; 3,44 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,65 (EP/AcOEt : 90/10)

Deux méthodes d'allylation énantiosélective ont été effectuées pour l'obtention de l'alcool homoallylique **III-88**.

Méthode A :

Le (+)-*B*-méthoxydiisocamphéylborane (27,73 mmol ; 8,77 g) est mis en solution dans du toluène (90 mL) anhydre, puis la solution est refroidie à -78°C et placée sous atmosphère d'azote. Une solution du magnésien du bromure d'allyle (1 M dans l' Et_2O ; 27,73 mmol ; 27,73 mL), préparée au préalable selon le protocole décrit précédemment, est alors additionnée lentement et le milieu réactionnel agité pendant 15 minutes à -78°C , puis pendant 3 heures à température ambiante. L'agitation est stoppée pour faire précipiter les sels de magnésium, puis le surnageant est additionné lentement *via* une cannule à une solution de l'aldéhyde **III-59** (18,49 mmol ; 4,00 g) dans le toluène (20 mL) à -78°C . Le mélange réactionnel est ensuite agité à -78°C pendant 1 heure, puis 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C , et la réaction est stoppée par l'ajout successif d'une solution de soude (2 M, 30 mL) et de H_2O_2 (35% dans l'eau, 55 mL). Après 18 heures d'agitation à température ambiante, de l' Et_2O (50 mL) et de l'eau (30 mL) sont ajoutés, puis les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3x50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **III-88** (13,31 mmol ; 3,44 g) est isolé avec un rendement de 72% après purification sur gel de silice (EP / AcOEt : 90/10).

Méthode B :

Le (+)-*B*-chlorodiisocamphéylborane (14,79 mmol ; 4,74 g) est mis en solution dans de l' Et_2O (20 mL) anhydre, puis la solution est refroidie à -0°C et placée sous atmosphère d'azote. Une solution du magnésien du bromure d'allyle (1 M dans l' Et_2O ; 13,86 mmol ; 13,86 mL), préparée au préalable selon le protocole décrit précédemment, est alors additionnée lentement et le milieu réactionnel agité pendant 1 heure à température ambiante, puis le

solvant est éliminé sous vide. Le résidu est ensuite dissous dans du pentane (25 mL) anhydre, sous atmosphère d'azote. L'agitation est stoppée pour faire précipiter les sels de magnésium, puis le surnageant est transféré dans un autre ballon *via* une cannule. Cette solution de (-)-*B*-allyldiisocamphéylborane (0,6 M dans l'Et₂O ; 13,86 mmol ; 13,86 mL) est ensuite additionnée lentement à -95°C, à une solution de l'aldéhyde **III-59** (9,24 mmol ; 2,00 g) dans l'Et₂O (60 mL). Le mélange réactionnel est ensuite agité 1 heure à température ambiante, puis refroidi à -95°C. Du MeOH (10 mL) est ensuite ajouté à -95°C, puis le milieu réactionnel réchauffé à température ambiante. Une partie de l'Et₂O est éliminé sous vide, puis la solution est traitée par une solution saturée en NaHCO₃ (25 mL) et de H₂O₂ (35% dans l'eau, 15 mL) à 0°C. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en NH₄Cl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **III-88** (7,30mmol ; 1,89 g) est isolé avec un rendement de 78% après purification sur gel de silice (EP / AcOEt : 90/10).

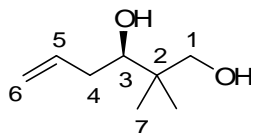
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.07 (6 H, s, H₈) ; 0.84 (3 H, s, H₇) ; 0.90 (9 H, s, H₁₀) ; 0.91 (3 H, s, H₇) ; 2.04-2.15 (1 H, m, H₄) ; 2.23-2.31 (1 H, dd, *J* = 5.8, 13.6 Hz, H₄) ; 3.48 (2 H, s, H₁) ; 3.52-3.55 (1 H, m, H₃) ; 5.06-5.09 (1 H, m, H₆) ; 5.11 (1 H, ddd, *J* = 17.1, 3.2, 1.7 Hz, H₅) ; 5.94 (1 H, ddt, *J* = 17.0, 10.5, 6.9 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -5.6 (2 CH₃, C₈) ; 18.2 (CH₃, C₇) ; 18.9 (C, C₉) ; 22.2 (CH₃, C₇) ; 25.9 (3 CH₃, C₁₀) ; 36.7 (CH₂, C₄) ; 38.4 (C, C₂) ; 73.2 (CH₂, C₁) ; 78.2 (CH, C₃) ; 116.4 (CH₂, C₆) ; 136.9 (CH, C₅).

IR : 3497, 3072, 2957, 2931, 2859, 1473, 1256, 1093, 837.

[α]_D²² = +19,5 (*c* = 1.00 ; CHCl₃).

Composé III-89



C₈H₁₆O₂

MM 144,21 g/mol

Rendement : 92% (7,12 mmol ; 1,03 g)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,38 (EP/AcOEt : 70/30)

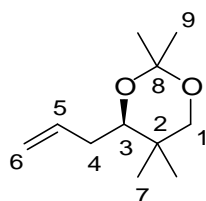
Procédure de désilylation au TBAF appliquée au composé **III-88** (7,74 mmol ; 2,00 g).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.90 (3 H, s, H₇) ; 0.92 (3 H, s, H₇) ; 2.02-2.13 (1 H, m, H₄) ; 2.33-2.42 (1 H, m, H₄) ; 3.48 (1 H, d, *J* = 10.9 Hz, H₁) ; 3.53 (1 H, dd, *J* = 2.3, 10.7 Hz, H₃) ; 3.55 (1 H, d, *J* = 10.9 Hz, H₁) ; 5.15-5.20 (2 H, m, H₆) ; 5.44 (1 H, dddd, *J* = 17.9, 12.4, 8.6, 5.5 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 18.7 (CH₃, C₇) ; 22.7 (CH₃, C₇) ; 36.7 (CH₂, C₄) ; 38.3 (C, C₂) ; 72.1 (CH₂, C₁) ; 77.9 (CH, C₃) ; 117.7 (CH₂, C₆) ; 136.1 (CH, C₅).

IR : 3350, 3073, 2958, 2872, 1638, 1469, 1431, 1065, 912.

[α]_D²² = -4,8 (*c* = 0,51 ; CHCl₃).

Composé III-90 $C_{11}H_{20}O_2$

MM 184,28 g/mol

Rendement : 88% (6,10 mmol ; 1,12 g)

Aspect : huile incolore

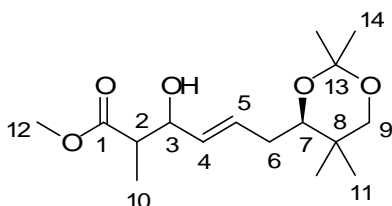
Rf : 0,80 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure de formation du dioxolane appliquée au diol **III-89** (6,93 mmol ; 1,00 g).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.74 (3 H, s, H_7) ; 1.03 (3 H, s, H_7) ; 1.41 (6 H, s, H_9) ; 2.03-2.21 (2 H, m, H_4) ; 3.28 (1 H, d, J = 11.3 Hz, H_1) ; 3.58 (1 H, dd, J = 9.4, 2.8 Hz, H_3) ; 3.61 (1 H, d, J = 11.3 Hz, H_1) ; 5.01 (1 H, dd, J = 10.4, 0.8 Hz, H_6) ; 5.07 (1 H, dd, J = 17.3, 1.5 Hz, H_6) ; 5.44 (1 H, ddt, J = 17.3, 10.4, 7.1 Hz, H_5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 18.2 (CH_3 , C_9) ; 18.9 (CH_3 , C_7) ; 21.9 (CH_3 , C_7) ; 29.7 (CH_3 , C_7) ; 32.9 (C, C_2) ; 34.0 (CH_2 , C_4) ; 72.1 (CH_2 , C_1) ; 77.3 (CH, C_3) ; 98.6 (C, C_8) ; 115.8 (CH_2 , C_6) ; 136.3 (CH, C_5).

IR : 3068, 2960, 2858, 1640, 1466, 1378, 1195, 1105, 906.

Composé III-91 $C_{16}H_{28}O_5$

MM 300,39 g/mol

Rendement : 78% (3,17 mmol ; 953 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,32 (EP/AcOEt : 80/20)

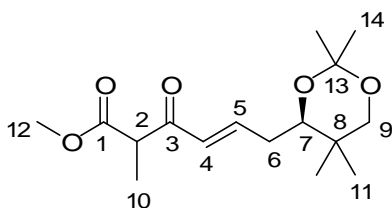
Procédure de métathèse croisée appliquée à l'alcool allylique **III-56** (8,14 mmol ; 1,16 g) et au dioxolane **III-90** (4,07 mmol ; 750 mg).

Mélange de quatre diastéréoisomères en proportions égales

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.74 (3 H, s, H_{11}) ; 1.02 (3 H, s, H_{11}) ; 1.11-1.17 (3 H, m, H_{10}) ; 1.38 (3 H, s, H_{14}) ; 1.39 (3 H, s, H_{14}) ; 2.05-2.20 (2 H, m, H_6) ; 2.50-2.67 (1 H, m, H_2) ; 3.27 (1 H, d, J = 11.5 Hz, H_9) ; 3.53-3.52 (2 H, m, H_7 et H_9) ; 3.71 (1.5 H, s, H_{12}) ; 3.72 (1.5 H, s, H_{12}) ; 4.13-4.20 (0.5 H, m, H_3) ; 4.30-4.38 (0.5 H, m, H_3) ; 5.42-5.56 (1 H, m, H_4 ou H_5) ; 5.67-5.83 (1 H, m, H_4 ou H_5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 11.5, 11.8, 13.6, 13.7 (CH_3 , C_{10}) ; 17.9 (CH_3 , C_{14}) ; 18.6, 18.7 (CH_3 , C_{11}) ; 21.6 (CH_3 , C_{11}) ; 29.4 (CH_3 , C_{14}) ; 32.0, 32.1, 32.2 (CH_2 , C_6) ; 32.6, 32.7 (C, C_8) ; 44.9, 45.1, 45.5 (CH, C_2) ; 51.5 (CH_3 , C_{12}) ; 71.7 (CH_2 , C_9) ; 72.8, 73.0, 74.3, 74.7 (CH, C_3) ; 76.7, 76.9, 77.0, 77.3 (CH, C_7) ; 98.5 (C, C_{13}) ; 129.9, 130.1, 130.9, 131.0, 131.1, 131.2, 131.6 (2 CH, C_4 et C_5) ; 175.3, 175.4, 175.7, 175.9 (C, C_1).

IR : 3460, 2952, 2868, 1732, 1456, 1374, 1047.

Composé III-92 $C_{16}H_{26}O_5$

MM 298,37 g/mol

Rendement : 93% (0,15 mmol ; 46 mg)

Aspect : huile incolore

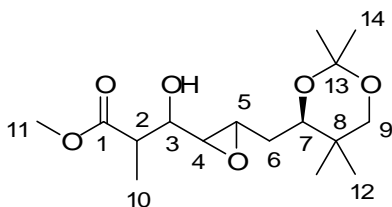
Rf : 0,56 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure d'oxydation au périodinate de Dess-Martin, appliquée au composé **III-91** (0,17 mmol ; 50 mg).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN 1H (CDCl₃) : δ = 0.75 (3 H, s, H₁₁) ; 1.04 (1.5 H, s, H₁₁) ; 1.36 (3 H, d, J = 7.2 Hz, H₁₀) ; 1.10 (3 H, s, H₁₄) ; 1.41 (3 H, s, H₁₄) ; 2.20-2.37 (2 H, m, H₆) ; 3.29 (1 H, d, J = 11.5 Hz, H₉) ; 3.60-3.68 (2 H, m, H₂ et H₉) ; 3.71 (3 H, s, H₁₂) ; 3.72-3.78 (1 H, m, H₇) ; 6.26 (0.5 H, d, J = 15.8 Hz, H₄) ; 6.27 (0.5 H, d, J = 15.8 Hz, H₄) ; 6.96 (1 H, dd, J = 15.8, 6.8 Hz, H₅).

RMN ^{13}C (CDCl₃) : δ = 13.1, 13.2 (CH₃, C₁₀) ; 18.1 (CH₃, C₁₄) ; 18.8 (CH₃, C₁₁) ; 21.7 (CH₃, C₁₁) ; 29.6 (CH₃, C₁₄) ; 32.7, 32.8 (CH₂, C₆) ; 32.9 (C, C₈) ; 50.5, 50.6 (CH, C₂) ; 52.4 (CH₃, C₁₂) ; 71.8 (CH₂, C₉) ; 76.2, 76.3 (CH, C₇) ; 98.8 (C, C₁₃) ; 129.1, 129.2 (CH, C₄) ; 146.7, 146.8 (CH, C₅) ; 171.2 (C, C₁) ; 194.7, 194.8 (C, C₃).

Composé III-93 $C_{16}H_{28}O_6$

MM 316,39 g/mol

Rendement : 80% (0,93 mmol ; 295 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0.32 (EP/AcOEt : 70/30)

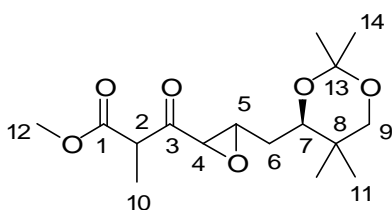
Procédure d'époxydation au VO(acac)₂ appliquée à l'oléfine **III-92** (1,17 mmol ; 350 mg)

Mélange de diastéréoisomères

RMN 1H (CDCl₃) : δ = 0.64 (0.75 H, s, H₁₂) ; 0.65 (0.75 H, s, H₁₂) ; 0.68 (0.75 H, s, H₁₂) ; 0.69 (0.75 H, s, H₁₂) ; 0.93 (0.75 H, s, H₁₂) ; 0.95 (0.75 H, s, H₁₂) ; 0.97 (0.75 H, s, H₁₂) ; 1.00 (0.75 H, s, H₁₂) ; 1.12-1.23 (3 H, m, H₁₀) ; 1.33-1.41 (6 H, m, H₁₄) ; 1.53-1.84 (2 H, m, H₆) ; 2.57-2.83 (2 H, m, H₂ et H₅) ; 2.95-3.12 (1 H, m, H₅) ; 3.23 (0.5 H, d, J = 11.4 Hz, H₉) ; 3.24 (0.5 H, d, J = 11.4 Hz, H₉) ; 3.66-3.72 (5 H, m, H₇, H₉ et H₁₁) ; 3.60 (1 H, d, J = 11.5 Hz, H₉) ; 3.71 (1.5 H, s, H₁₁) ; 3.72 (1.5 H, s, H₁₁) ; 3.79-3.94 (1 H, m, H₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃) : δ = 11.3, 11.6, 13.2, 13.4 (CH₃, C₁₀) ; 18.0, 18.1 (CH₃, C₁₄) ; 18.7, 18.8, 18.9, 21.5, 21.6 (2 CH₃, C₁₂) ; 29.6 (CH₃, C₁₄) ; 30.9, 31.1, 32.2 (CH₂, C₆) ; 32.4 (C, C₈) ; 42.7, 43.2, 43.3, 43.8 (CH, C₂) ; 51.9 (CH₃, C₁₁) ; 53.6, 53.8, 53.9, 54.0 (CH, C₅) ; 58.2, 58.3, 59.7, 60.3 (CH, C₄) ; 69.9, 70.1, 71.4, 71.5 (CH, C₃) ; 71.7, 71.8 (CH₂, C₉) ; 74.1, 74.3, 74.5 (CH, C₇) ; 98.6, 98.7 (C, C₁₃) ; 175.0, 175.2, 175.3 (C, C₁).

IR : 3445, 2989, 2939, 2874, 1728, 1645, 1462, 1377, 1196, 1103.

Composé III-94 $C_{16}H_{26}O_6$

MM 314,37 g/mol

Rendement : 76% (0,67 mmol ; 211 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,58 (EP/AcOEt : 80/20)

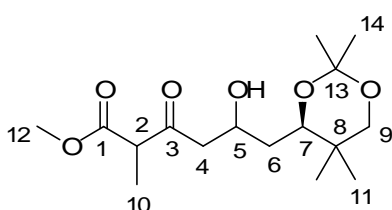
Procédure d'oxydation au périodinate de Dess-Martin, appliquée au composé **III-93** (0,88 mmol ; 280 mg).

Mélange de quatre diastéréoisomères

RMN 1H (CDCl₃) : δ = 0.71 (1.5 H, s, H₁₁) ; 0.72 (0.75 H, s, H₁₁) ; 0.73 (0.75 H, s, H₁₁) ; 0.99 (0.75 H, s, H₁₁) ; 1.00 (0.75 H, s, H₁₁) ; 1.01 (0.75 H, s, H₁₁) ; 1.02 (0.75 H, s, H₁₁) ; 1.33 (0.75 H, d, J = 7.2 Hz, H₁₀) ; 1.34 (0.75 H, d, J = 7.1 Hz, H₁₀) ; 1.34 (0.75 H, d, J = 7.1 Hz, H₁₀) ; 1.35 (0.75 H, d, J = 7.2 Hz, H₁₀) ; 1.36 (3 H, s, H₁₄) ; 1.41 (1.5 H, s, H₁₄) ; 1.44 (1.5 H, s, H₁₄) ; 1.50-1.97 (2 H, m, H₆) ; 3.15-3.21 (0.5 H, m, H₅) ; 3.24-3.34 (1.5 H, m, H₅ et H₉) ; 3.40-3.45 (1 H, m, H₄) ; 3.51 (0.25 H, q, J = 7.1 Hz, H₂) ; 3.52 (0.25 H, q, J = 7.2 Hz, H₂) ; 3.60-3.68 (2 H, m, H₂, H₇ et H₉) ; 3.72 (0.75 H, s, H₁₂) ; 3.73 (0.75 H, s, H₁₂) ; 3.74 (1.5 H, s, H₁₂) ; 3.77-3.81 (0.5 H, m, H₇).

RMN ^{13}C (CDCl₃) : δ = 12.1, 12.2, 12.7, 12.8 (CH₃, C₁₀) ; 17.9, 18.0, 18.1 (CH₃, C₁₄) ; 18.7, 18.8, 18.9 (CH₃, C₁₁) ; 21.3, 21.4, 21.5 (CH₃, C₁₁) ; 29.5 (CH₃, C₁₄) ; 31.0, 31.1 (CH₂, C₆) ; 32.3, 32.4 (C, C₈) ; 32.4, 32.5 (CH₂, C₆) ; 46.8, 47.2, 47.5 (CH, C₂) ; 52.3, 52.4, 52.5 (CH₃, C₁₂) ; 56.5, 56.7, 56.9 (CH, C₅) ; 58.1, 58.5, 59.3, 59.5 (CH, C₄) ; 71.6, 71.7 (CH₂, C₉) ; 73.9, 74.0, 74.3 (CH, C₇) ; 98.6, 98.7, 98.8 (C, C₁₃) ; 170.0, 170.1, 170.2, 170.3 (C, C₁) ; 201.8, 202.1, 202.5, 203.1 (C, C₃).

IR : 2962, 2870, 2841, 1747, 1717, 1656, 1471, 1363, 1227, 1119, 1038.

Composé III-95 $C_{16}H_{28}O_6$

MM 316,39 g/mol

Rendement : 93% (0,59 mmol ; 187 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 70/30)

Procédure de l'ouverture régiosélective de l'époxyde appliquée à l'époxydétone **III-94** (0,64 mmol, 200 mg).

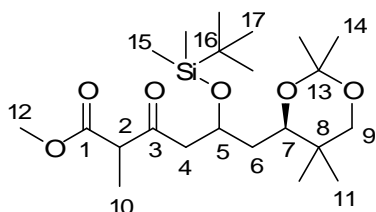
Mélange de quatre diastéréoisomères

RMN 1H (CDCl₃) : δ = 0.72 (3 H, s, H₁₁) ; 1.00 (1.5 H, s, H₁₁) ; 1.03 (1.5 H, s, H₁₁) ; 1.34 (0.75 H, d, J = 7.2 Hz, H₁₀) ; 1.35 (0.75 H, d, J = 7.2 Hz, H₁₀) ; 1.36 (1.5 H, d, J = 7.2 Hz, H₁₀) ; 1.39 (3 H, s, H₁₄) ; 1.44 (1.5 H, s, H₁₄) ; 1.46 (1.5 H, s, H₁₄) ; 1.52-1.67 (2 H, m, H₆) ; 2.55-2.85 (2 H, m, H₄) ; 3.29 (1 H, d, J = 11.5 Hz, H₉) ; 3.50-3.60 (2 H, m, H₂ et H₉) ; 3.73 (1.5 H, s, H₁₂) ; 3.74 (1.5 H, s, H₁₂) ; 3.85 (0.5 H, d, J = 10.4 Hz, H₇) ; 3.86 (0.5 H, d, J = 10.4 Hz, H₇) ; 4.21-4.25 (1 H, m, H₅).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 12.4, 12.6, 12.7$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{10}$) ; $18.1, 18.2$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{14}$) ; $18.9, 19.0$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{11}$) ; 21.5 ($\text{CH}_3, \text{C}_{11}$) ; $29.6, 29.7$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{14}$) ; $32.4, 32.6$ (C, C_8) ; $35.0, 35.1, 35.5, 35.6$ (CH_2, C_6) ; $48.1, 48.2, 48.5, 48.6$ (CH_2, C_4) ; $52.4, 52.5$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{12}$) ; $53.1, 53.2, 53.3, 53.5$ (CH, C_2) ; $64.4; 64.6, 68.1, 68.5$ (CH, C_5) ; $71.8, 72.0$ (CH_2, C_9) ; $73.2, 73.3, 78.0, 78.2$ (CH, C_7) ; $98.6, 98.7$ (C, C_{13}) ; $170.6, 170.7, 170.8, 170.9$ (C, C_1) ; $204.8, 204.9, 206.5, 206.6$ (C, C_3).

IR : 3501, 2955, 2870, 1749, 1713, 1456, 1374, 1201, 1084.

Composé III-96



$\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}$

MM 430,65 g/mol

Rendement : 89% (0,14 mmol ; 61 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,48 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure de silylation avec le TBSOTf appliquée à l'alcool III-95 (0,16 mmol ; 50 mg)

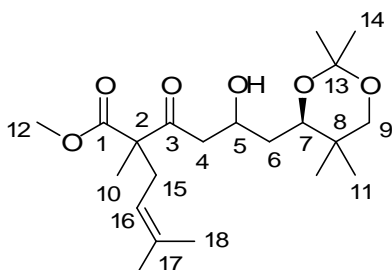
Mélange de quatre diastéréoisomères

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.01-0.09$ (6 H, m, H_{15}) ; 0.69 (1.5 H, s, H_{11}) ; 0.70 (1.5 H, s, H_{11}) ; 0.86 (4.5 H, s, H_{17}) ; 0.87 (4.5 H, s, H_{17}) ; 0.97 (3 H, s, H_{11}) ; $1.30-1.34$ (3 H, m, H_{10}) ; $1.36-1.44$ (6 H, m, H_{14}) ; $1.50-1.60$ (2 H, m, H_6) ; $2.61-2.85$ (2 H, m, H_4) ; 3.27 (0.5 H, d, $J = 11.5$ Hz, H_9) ; 3.28 (0.5 H, d, $J = 11.3$ Hz, H_9) ; $3.49-3.64$ (2 H, m, H_2 et H_9) ; 3.72 (1.5 H, s, H_{12}) ; 3.73 (1.5 H, s, H_{12}) ; $3.76-3.83$ (1 H, m, H_7) ; $4.21-4.29$ (0.5 H, m, H_5) ; $4.33-4.40$ (0.5 H, m, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = -4.9, -4.5, -4.2$ (2 $\text{CH}_3, \text{C}_{15}$) ; $12.5, 12.6, 12.7$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{10}$) ; 18.1 (C, C_{16}) ; $18.2, 18.3$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{14}$) ; $18.9, 19.3, 19.4, 21.7, 21.8$ (2 $\text{CH}_3, \text{C}_{11}$) ; $25.9, 26.0$ (3 $\text{CH}_3, \text{C}_{17}$) ; 29.8 ($\text{CH}_3, \text{C}_{14}$) ; $32.5, 32.6$ (C, C_8) ; $35.8, 36.5, 38.4, 38.5$ (CH_2, C_6) ; $47.8, 48.1, 50.2, 50.6$ (CH_2, C_4) ; $52.4, 52.5$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{12}$) ; $53.4, 53.5, 53.6$ (CH, C_2) ; $66.1, 66.4, 66.6, 66.8$ (CH, C_5) ; $72.0, 72.3$ (CH_2, C_9) ; $72.7, 72.8, 74.1, 74.2$ (CH, C_7) ; $98.4, 98.5$ (C, C_{13}) ; $171.1, 171.2$ (C, C_1) ; $204.2, 205.0$ (C, C_3).

IR : 2956, 2929, 2857, 1751, 1719, 1460, 1378, 1257, 1090, 836.

Composé III-97



$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6$

MM 384,51 g/mol

Rendement : 73% (0,12 mmol ; 45 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,68 (EP/AcOEt : 70/30)

L'alcool III-95 (0,16 mmol ; 50 mg) est mis en solution dans du DMF (1,5 mL) anhydre et la solution est refroidie à 0°C et placée sous atmosphère d'azote. Le bromure de prényle (0,17 mmol ; 21 μL) et le NaH (60% dans l'huile ; 0,35 mmol ; 14 mg) sont ajoutés successivement. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 3 heures à température

ambiante. La réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée en NH_4Cl (3 mL), puis de l'AcOEt (3 mL) est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3x3 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (3x2 mL) puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **III-97** (0,12 mmol ; 45 mg) est isolé avec un rendement de 73% après purification sur gel de silice (EP / AcOEt : 80/20).

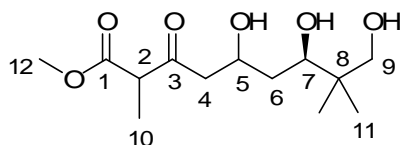
Mélange de quatre diastéréoisomères

RMN ^1H (CDCl_3) : = 0.70 (3 H, s, H_{11}) ; 1.00 (1.5 H, s, H_{11}) ; 1.03 (1.5 H, s, H_{11}) ; 1.31-1.32 (3 H, m, H_{10}) ; 1.37 (3 H, s, H_{14}) ; 1.41 (1.5 H, s, H_{14}) ; 1.46 (1.5 H, s, H_{14}) ; 1.52-1.60 (1 H, m, H_6) ; 1.61 (3 H, s, H_{18}) ; 1.69 (3 H, s, H_{18}) ; 1.76-1.84 (1 H, m, H_6) ; 2.45-2.79 (4 H, m, H_4 et H_{15}) ; 3.38 (0.5 H, d, $J = 11.1$ Hz, H_7) ; 3.39 (0.5 H, d, $J = 11.1$ Hz, H_7) ; 3.56 (1 H, d, $J = 10.9$ Hz, H_9) ; 3.57 (1 H, d, $J = 10.9$ Hz, H_9) ; 3.71 (1.5 H, s, H_{12}) ; 3.72 (1.5 H, s, H_{12}) ; 4.18-4.24 (1 H, m, H_5) ; 4.90-4.95 (1H, m, H_{16}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 16.9, 17.1, 17.2$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{10}$) ; $17.2, 17.3$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{14}$) ; $18.1, 18.6$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{18}$) ; $18.7, 18.8, 18.9, 21.0$ (2 $\text{CH}_3, \text{C}_{11}$) ; 26.1 ($\text{CH}_3, \text{C}_{14}$) ; $32.5, 32.6$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{18}$) ; 32.7 (C, C_8) ; $33.3, 33.4, 33.5$ ($\text{CH}_2, \text{C}_{15}$) ; $35.1, 35.8$ (CH_2, C_6) ; $45.6, 45.7, 45.8$ (CH_2, C_4) ; $52.4, 52.5, 52.6$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{12}$) ; $59.9, 60.0, 60.1$ (C, C_2) ; $64.8, 67.9, 68.0$ (CH, C_5) ; $72.3, 72.5$ (CH_2, C_9) ; $75.3, 77.8, 77.9$ (CH, C_7) ; $98.2, 98.5$ (C, C_{13}) ; $117.7, 117.8, 117.9, 118.0$ (CH, C_{15}) ; $135.8, 135.9, 136.0, 136.1$ (C, C_{17}) ; $173.0, 173.1, 173.2$ (C, C_1) ; $207.0, 207.1, 209.2, 209.3$ (C, C_3).

IR : 3521, 2960, 2868, 1745, 1714, 1455, 1377, 1237, 1114.

Composé III-98



$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_6$

MM 276,33 g/mol

Rendement : 88% (0,14 mmol ; 38 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,28 (EPAcOEt : 50/50)

Procédure de coupure du dioxolane appliquée au composé **III-95** (0,16 mmol ; 50 mg).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.88$ (3 H, s, H_{11}) ; 0.94 (1.5 H, s, H_{11}) ; 0.95 (1.5 H, s, H_{11}) ; 1.33 (1.5 H, d, $J = 7.2$ Hz, H_{10}) ; 1.34 (1.5 H, d, $J = 7.1$ Hz, H_{10}) ; $1.52-1.58$ (1 H, m, H_6) ; $1.73-1.81$ (1 H, m, H_6) ; 2.61 (0.5 H, dd, $J = 16.2, 4.9$ Hz, H_4) ; 2.62 (0.5 H, dd, $J = 16.4, 5.4$ Hz, H_4) ; 2.84 (1 H, dd, $J = 16.4, 2.1$ Hz, H_4) ; 2.86 (1 H, dd, $J = 16.2, 1.5$ Hz, H_4) ; 3.09 (1 H, d, $J = 11.7$ Hz, H_9) ; $3.41-3.51$ (2 H, m, H_7 et H_9) ; 3.58 (0.5 H, q, $J = 7.1$ Hz, H_2) ; 3.59 (0.5 H, q, $J = 7.2$ Hz, H_2) ; 3.72 (1.5 H, s, H_{12}) ; 3.73 (1.5 H, s, H_{12}) ; $3.75-3.86$ (1 H, m, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 12.6, 12.7$ ($\text{CH}_3, \text{C}_{10}$) ; 16.9 ($\text{CH}_3, \text{C}_{11}$) ; 23.0 ($\text{CH}_3, \text{C}_{11}$) ; 35.9 (C, C_8) ; $36.4, 36.5$ (CH_2, C_6) ; $47.3, 47.7$ (CH_2, C_4) ; 52.5 ($\text{CH}_3, \text{C}_{12}$) ; $53.3, 53.5$ (CH, C_2) ; $73.1, 73.4$ (CH, C_5) ; 74.9 (CH, C_7) ; 77.1 (CH_2, C_9) ; $170.9, 171.0$ (C, C_1) ; $203.8, 203.9$ (C, C_3).

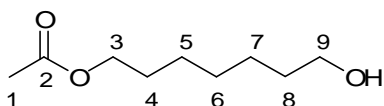
PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE IV

CHAPITRE IV**Procédure générale d'estérification effectuée sur les mêmes quantités de diol :**

Le diol (10,00 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans du CH₂Cl₂ (50 mL) anhydre, puis la solution est refroidie à 0°C et placée sous atmosphère d'azote. La Et₃N (20,00 mmol ; 2,81 mL) puis le chlorure d'acétyle (10,00 mmol ; 0,71 mL) ou le chlorure de propionyle (10,00 mmol ; 0,87 mL) sont ensuite ajoutés successivement à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 12 heures. Le CH₂Cl₂ est ensuite éliminé sous vide, puis le résidu est mis en solution dans l'Et₂O. La solution est agitée pendant 10 minutes à température ambiante, puis les inorganiques sont filtrés et rincés abondamment avec de l'Et₂O. L'Et₂O est ensuite éliminé sous vide.

Les produits **IV-10** à **IV-13** sont isolés après purification sur gel de silice.

Composé IV-10C₉H₁₈O₃

MM 174,24 g/mol

Rendement : 46% (4,60 mmol ; 802 mg)

Aspect : huile incolore

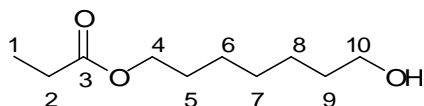
Rf : 0,43 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure d'estérification appliquée au 1,7-heptanediol (10,00 mmol ; 1,32 g)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.32-1.37 (6 H, m, H₅ à H₇) ; 1.52-1.64 (4 H, m, H₄ et H₈) ; 2.04 (3 H, s, H₁) ; 3.64 (2 H, t, J= 6.6 Hz, H₉) ; 4.05 (2 H, t, J= 6.8 Hz, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 21.0 (CH₃, C₁) ; 25.6, 25.9, 28.5, 29.0 (4 CH₂, C₄ to C₇) ; 32.6 (CH₂, C₈) ; 62.7 (CH₂, C₉) ; 64.6 (CH₂, C₃) ; 171.4 (C, C₂).

IR : 3401, 2934, 2859, 1740, 1367, 1244, 1052.

Composé IV-11C₁₀H₂₀O₃

MM 188,26 g/mol

Rendement : 47% (4,70 mmol ; 885 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,46 (EP/AcOEt : 80/20)

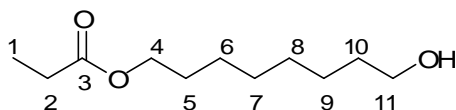
Procédure d'estérification appliquée à l'1,7-heptanediol (10,00 mmol ; 1,32 g)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.13 (3 H, t, J= 7.5 Hz, H₁) ; 1.28-1.37 (6 H, m, H₆, H₇ et H₈) ; 1.54-1.62 (4 H, m, H₅ et H₉) ; 2.31 (2 H, q, J= 7.5 Hz, H₂) ; 3.64 (2 H, t, J= 6.6 Hz, H₁₀) ; 4.06 (2 H, t, J= 6.8 Hz, H₄).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 9.1$ (CH_3 , C_1) ; 25.7, 25.9, 27.6, 28.6, 29.1, 32.7 (6 CH_2 , C_2 and C_5 to C_9) ; 62.8 (CH_2 , C_{10}) ; 64.5 (CH_2 , C_4) ; 174.7 (C , C_3).

IR : 3401, 2934, 2857, 1737, 1463, 1190, 1084.

Composé IV-12



$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3$

MM 202,29 g/mol

Rendement : 50% (5,00 mmol ; 1,01 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,42 (EP/AcOEt : 80/20)

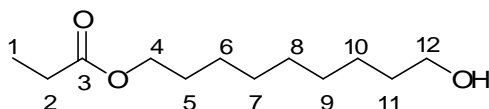
Procédure d'estérification appliquée au 1,8-octanediol (10,00 mmol ; 1,46 g)

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 1.13$ (3 H, t, $J = 7.5$ Hz, H_1) ; 1.27-1.36 (8 H, m, H_6 à H_9) ; 1.51-1.64 (4 H, m, H_5 et H_{10}) ; 2.32 (2 H, q, $J = 7.5$ Hz, H_2) ; 3.64 (2 H, t, $J = 6.6$ Hz, H_{11}) ; 4.06 (2 H, t, $J = 6.8$ Hz, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 9.2$ (CH_3 , C_1) ; 25.7, 25.9, 27.7, 28.7, 29.3, 29.4, (6 CH_2 , C_2 et C_5 à C_9) ; 32.8 (CH_2 , C_{10}) ; 62.9 (CH_2 , C_{11}) ; 64.5 (CH_2 , C_4) ; 174.8 (C , C_3).

IR : 3395, 2932, 2857, 1738, 1462, 1190, 1070.

Composé IV-13



$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3$

MM 216,32 g/mol

Rendement : 47% (4,70 mmol ; 1,02 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,42 (EP/AcOEt : 80/20)

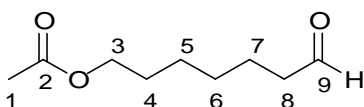
Procédure d'estérification appliquée au 1,9-nonanediol (10,00 mmol ; 1,58 g)

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 1.14$ (3 H, t, $J = 7.5$ Hz, H_1) ; 1.29-1.32 (10 H, m, H_6 à H_{10}) ; 1.51-1.64 (4 H, m, H_5 et H_{11}) ; 2.32 (2 H, q, $J = 7.5$ Hz, H_2) ; 3.64 (2 H, t, $J = 6.6$ Hz, H_{12}) ; 4.06 (2 H, t, $J = 6.8$ Hz, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 9.1$ (CH_3 , C_1) ; 25.7, 25.9, 27.6, 28.6, 29.2, 29.3, 29.5 (7 CH_2 , C_2 et C_5 à C_{10}) ; 32.8 (CH_2 , C_{11}) ; 62.8 (CH_2 , C_{12}) ; 64.5 (CH_2 , C_4) ; 174.7 (C , C_3).

IR : 3339, 2930, 2852, 1739, 1463, 1350, 1190, 1083.

Composé IV-14



$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$

MM 172,22 g/mol

Rendement : 91% (4,13 mmol ; 711 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,77 (EP/AcOEt : 90/10)

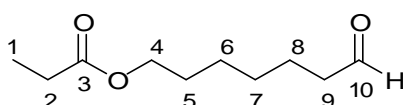
Procédure d'oxydation au PCC appliquée à l'alcool **IV-10** (4,53 mmol ; 790 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.31-1.42 (4 H, m, H₅ et H₆) ; 1.58-1.69 (4 H, m, H₄ et H₈) ; 2.04 (3 H, s, H₁) ; 2.43 (2 H, td, J= 7.1, 1.7 Hz, H₈) ; 4.05 (2 H, t, J= 6.6 Hz, H₃) ; 9.77 (1 H, t, J= 1.7 Hz, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 20.8 (CH₃, C₁) ; 21.7, 25.6, 28.2, 28.6 (4 CH₂, C₄ à C₇) ; 43.6 (CH₂, C₈) ; 64.2 (CH₂, C₃) ; 171.0 (C, C₂) ; 202.5 (CH, C₉).

IR : 2939 2862, 1739, 1709, 1463, 1367, 1243, 1037.

Composé IV-15



C₁₀H₁₈O₃

MM 186,25 g/mol

Rendement : 93% (4,35 mmol ; 810 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,77 (EP/AcOEt : 90/10)

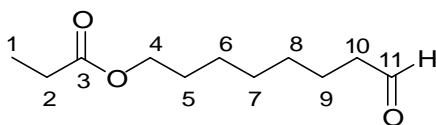
Procédure d'oxydation au PCC appliquée à l'alcool **IV-11** (4,67 mmol ; 880 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.09 (3 H, t, J= 7.5 Hz, H₁) ; 1.30-1.38 (4 H, m, H₆, H₇) ; 1.57-1.60 (4 H, m, H₅ et H₈) ; 2.27 (2 H, q, J= 7.5 Hz, H₂) ; 2.39 (2 H, td, J= 7.4, 1.7 Hz, H₉) ; 4.02 (2 H, t, J= 6.6 Hz, H₄) ; 9.72 (1 H, t, J= 1.7 Hz, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 9.5 (CH₃, C₁) ; 22.0, 25.8, 27.6, 28.5, 28.8 (5 CH₂, C₂ et C₅ à C₈) ; 43.8 (CH₂, C₉) ; 64.2 (CH₂, C₄) ; 174.6 (C, C₃) ; 202.6 (CH, C₁₀).

IR : 2940 2861, 1733, 1463, 1424, 1390, 1191, 1084.

Composé IV-16



C₁₁H₂₀O₃

MM 200,27 g/mol

Rendement : 94% (4,65 mmol ; 931 mg)

Aspect : huile jaune

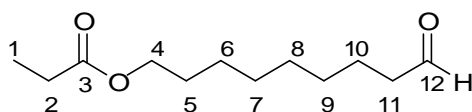
Rf : 0,76 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'oxydation au PCC appliquée à l'alcool **IV-12** (4,94 mmol ; 1,00 g).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.13 (3 H, t, J= 7.5 Hz, H₁) ; 1.30-1.38 (6 H, m, H₆ à H₈) ; 1.57-1.67 (4 H, m, H₅ et H₉) ; 2.31 (2 H, q, J= 7.5 Hz, H₂) ; 2.42 (2 H, td, J= 7.4, 1.7 Hz, H₁₀) ; 4.05 (2 H, t, J= 6.6 Hz, H₄) ; 9.72 (1 H, d, J= 1.7 Hz, H₁₁).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 9.1 (CH₃, C₁) ; 22.0, 25.7, 27.6, 28.6, 28.9, 29.0 (6 CH₂, C₂ et C₅ à C₉) ; 43.8 (CH₂, C₁₀) ; 64.3 (CH₂, C₄) ; 174.6 (C, C₃) ; 202.8 (CH, C₁₁).

IR : 2938 2852, 1738, 1706, 1465, 1089.

Composé IV-17 $C_{12}H_{22}O_3$

MM 214,30 g/mol

Rendement : 90% (4,20 mmol ; 901 mg)

Aspect : huile jaune

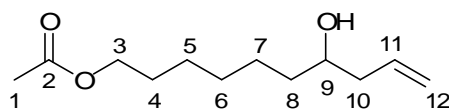
Rf : 0,74 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'oxydation au PCC appliquée à l'alcool **IV-13** (4,67 mmol ; 1,01 g).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 1.14 (3 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.28-1.32 (8 H, m, H_6 à H_9) ; 1.57-1.64 (4 H, m, H_5 et H_{10}) ; 2.32 (2 H, q, J = 7.5 Hz, H_2) ; 2.42 (2 H, td, J = 7.3, 1.8 Hz, H_{11}) ; 4.06 (2 H, t, J = 6.6 Hz, H_4) ; 9.76 (1 H, d, J = 1.8 Hz, H_{12}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 8.9 (CH_3 , C_1) ; 21.8, 25.6, 27.4, 28.4, 28.8, 28.9, 29.0 (7 CH_2 , C_2 et C_5 à C_{10}) ; 43.6 (CH_2 , C_{11}) ; 64.1 (CH_2 , C_4) ; 174.3 (C, C_3) ; 202.5 (CH, C_{12}).

IR : 2932 2857, 17363, 1468, 1088.

Composé IV-18 $C_{12}H_{22}O_3$

MM 214,30 g/mol

Rendement : 90% (3,66 mmol ; 784 mg)

Aspect : huile incolore

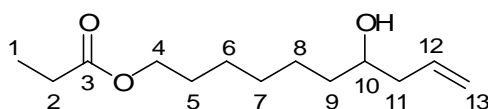
Rf : 0,38 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'allylation au zinc appliquée à l'aldéhyde **IV-14** (4,06 mmol ; 700 mg).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 1.35-1.62 (10 H, m, H_4 à H_8) ; 2.04 (3H, s, H_1) ; 2.08-2.18 (1 H, m, H_{10}) ; 2.26-2.34 (1 H, m, H_{10}) ; 3.60-3.67 (1 H, m, H_9) ; 4.05 (2 H, t, J = 6.8 Hz, H_3) ; 5.11-5.16 (2 H, m, H_{12}) ; 5.75-5.90 (1 H, m, H_{11}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 21.1 (CH_3 , C_1) ; 25.5, 25.9, 28.5, 29.2 (4 CH_2 , C_4 à C_7) ; 36.6 (CH_2 , C_8) ; 41.9 (CH_2 , C_{10}) ; 64.6 (CH_2 , C_3) ; 70.9 (CH, C_9) ; 118.0 (CH_2 , C_{12}) ; 134.9 (CH, C_{11}) ; 171.4 (C, C_2).

IR : 3445, 3071, 2934, 2859, 1739, 1367, 1244, 1038.

Composé IV-19 $C_{13}H_{24}O_3$

MM 228,33 g/mol

Rendement : 92% (3,95 mmol ; 902 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,38 (EP/AcOEt: 90/10)

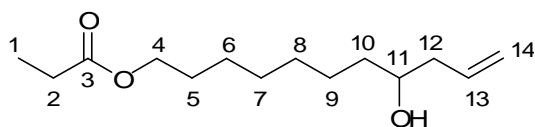
Procédure d'allylation au zinc appliquée à l'aldéhyde **IV-15** (4,30 mmol ; 800 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.10 (3 H, t, J = 7.7 Hz, H_1) ; 1.30-1.43 (8 H, m, H_5 à H_8) ; 1.57-1.61 (2 H, m, H_9) ; 2.06-2.16 (1 H, m, H_{11}) ; 2.23-2.32 (3 H, m, H_2 et H_{11}) ; 3.56-3.63 (1 H, m, H_{10}) ; 4.03 (2 H, t, J = 6.8 Hz, H_4) ; 5.07-5.12 (2 H, m, H_{13}) ; 5.73-5.87 (1 H, ddt, J = 16.4, 9.8, 7.7 Hz, H_{12}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 9.5 (CH_3 , C_1) ; 25.9, 26.2, 28.0, 28.9, 29.6, (5 CH_2 , C_2 et C_5 à C_8) ; 37.0 (CH_2 , C_9) ; 43.3 (CH_2 , C_{11}) ; 64.8 (CH_2 , C_4) ; 71.0 (CH , C_{10}) ; 118.3 (CH_2 , C_{13}) ; 135.3 (CH , C_{12}) ; 175.0 (C , C_3).

IR : 3435, 3077, 2934, 2851, 1738, 1464, 1190, 1084.

Composé IV-20



$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3$

MM 242,35 g/mol

Rendement : 89% (4,09 mmol ; 991 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,39 (EP/AcOEt: 90/10)

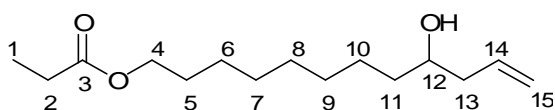
Procédure d'allylation au zinc appliquée à l'aldéhyde **IV-16** (4,59 mmol ; 920 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.12 (3 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.28-1.43 (10 H, m, H_5 à H_9) ; 1.56-1.63 (2 H, m, H_{10}) ; 2.08-2.18 (1 H, m, H_{12}) ; 2.23-2.35 (3 H, m, H_2 et H_{12}) ; 3.59-3.67 (1 H, m, H_{11}) ; 4.05 (2 H, t, J = 6.8 Hz, H_4) ; 5.10-5.15 (2 H, m, H_{14}) ; 5.75-5.89 (1 H, ddt, J = 16.4, 10.2, 7.4 Hz, H_{13}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 9.2 (CH_3 , C_1) ; 25.6, 25.9, 27.7, 28.7, 29.3, 29.6, (6 CH_2 , C_2 et C_5 à C_9) ; 36.8 (CH_2 , C_{10}) ; 42.0 (CH_2 , C_{12}) ; 64.5 (CH_2 , C_4) ; 70.7 (CH , C_{11}) ; 118.0 (CH_2 , C_{14}) ; 135.0 (CH , C_{13}) ; 174.7 (C , C_3).

IR : 3418, 3071, 2932, 2857, 1738, 1460, 1190, 1081.

Composé IV-21



$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$

MM 256,38 g/mol

Rendement : 91% (3,78 mmol ; 967 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,36 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'allylation au zinc appliquée à l'aldéhyde **IV-17** (4,15 mmol ; 890 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.14 (3 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.29-1.34 (10 H, m, H_6 à H_{10}) ; 1.42-1.46 (2 H, m, H_5 ou H_{11}) ; 1.57-1.65 (2 H, m, H_5 ou H_{11}) ; 2.08-2.18 (1 H, m, H_{13}) ; 2.26-2.35 (3 H, m, H_2 et H_{13}) ; 3.60-3.68 (1 H, m, H_{12}) ; 4.06 (2 H, t, J = 6.8 Hz, H_4) ; 5.11-5.17 (2 H, m, H_{15}) ; 5.75-5.90 (1 H, ddt, J = 17.5, 11.1, 6.6 Hz, H_{14}).

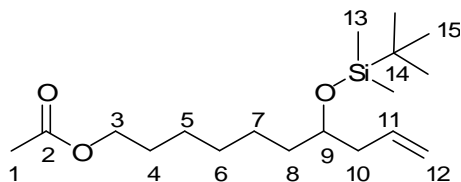
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 9.2 (CH_3 , C_1) ; 25.6, 25.9, 27.6, 28.6, 29.2, 29.5, 29.6 (7 CH_2 , C_2 et C_5 à C_{10}) ; 36.8 (CH_2 , C_{11}) ; 41.9 (CH_2 , C_{13}) ; 64.5 (CH_2 , C_4) ; 70.7 (CH , C_{12}) ; 117.9 (CH_2 , C_{15}) ; 135.0 (CH , C_{14}) ; 174.7 (C , C_3).

IR : 3445, 3077, 2930, 2851, 1738, 1462, 1347, 1190, 1084.

Procédure générale de la protection de l'alcool homoallylique sous forme d'éther silylé :

L'alcool homoallylique (1 eq.) est mis en solution dans du DMF (0,2 M) et la solution est placée sous atmosphère d'azote. L'imidazole (1,5 eq.) puis le TBSCl (1,2 eq.) sont ensuite ajoutés successivement. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 12 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH_4Cl (15 mL) et de l'AcOEt (15 mL) est également ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (2x10 mL) puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide.

Les produits **IV-22** à **IV-25** sont isolés après purification sur gel de silice.

Composé IV-22

$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$

MM 328,56 g/mol

Rendement : 88% (3,16 mmol ; 1,04 g)

Aspect : huile incolore

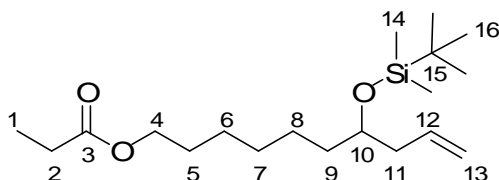
Rf : 0,82 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure de silylation appliquée à l'alcool homoallylique **IV-18** (3,59 mmol ; 770 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.04 (6 H, s, H_{13}) ; 0.88 (9 H, s, H_{15}) ; 1.25-1.43 (6 H, m, H_5 to H_7) ; 1.56-1.64 (4 H, m, H_4 et H_8) ; 2.04 (3 H, s, H_1) ; 2.19 (2 H, ddd, J = 7.3, 7.0, 1.3 Hz, H_{10}) ; 3.67 (1 H, quint, J = 5.9 Hz, H_9) ; 4.05 (2 H, t, J = 6.7 Hz, H_3) ; 5.00-5.06 (2 H, m, H_{12}) ; 5.80 (1 H, ddt, J = 16.2, 11.1, 7.1 Hz, H_{11}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.3 (2 CH_3 , C_{13}) ; 18.2 (C, C_{14}) ; 21.1 (CH_3 , C_1) ; 25.3 (2 CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{15}) ; 28.7, 29.5 (2 CH_2) ; 36.8 (CH_2 , C_8) ; 42.0 (CH_2 , C_{10}) ; 64.7 (CH_2 , C_3) ; 72.0 (CH, C_9) ; 116.7 (CH_2 , C_{12}) ; 135.5 (CH, C_{11}) ; 171.3 (C, C_2).

IR : 3077, 2932, 2857, 1744, 1472, 1365, 1239, 1053, 836.

Composé IV-23

$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$

MM 342,59 g/mol

Rendement : 90% (3,51 mmol ; 1,20 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,82 (EP/AcOEt: 90/10)

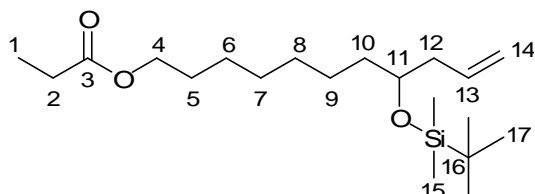
Procédure de silylation appliquée à l'alcool homoallylique **IV-19** (3,90 mmol ; 890 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.03 (6 H, s, H_{14}) ; 0.87 (9 H, s, H_{16}) ; 1.13 (3 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.31-1.42 (8 H, m, H_5 à H_8) ; 1.57-1.63 (2 H, m, H_9) ; 2.19 (2 H, dd, J = 7.2, 5.7 Hz, H_{11}) ; 2.31 (2 H, q, J = 7.5 Hz, H_2) ; 3.67 (1 H, quint, J = 5.7 Hz, H_{10}) ; 4.05 (2 H, t, J = 6.6 Hz, H_4) ; 4.98-5.04 (2 H, m, H_{13}) ; 5.73-5.86 (1 H, ddt, J = 16.2, 10.7, 7.2 Hz, H_{12}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = -4.2$ (2 CH_3 , C_{14}) ; 9.3 (CH_3 , C_1) ; 18.3 (C, C_{15}) ; 25.3(CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{16}) ; 26.1, 27.7, 28.7, 29.5, (4 CH_2) ; 36.8 (CH_2 , C_9) ; 42.1 (CH_2 , C_{11}) ; 64.5 (CH_2 , C_4) ; 72.1 (CH, C_{10}) ; 116.7 (CH_2 , C_{13}) ; 135.5 (CH, C_{12}) ; 174.7 (C, C_3).

IR : 3077, 2932, 2857, 1741, 1463, 1361, 1256, 1187, 1084, 836.

Composé IV-24



$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$

MM 356,62 g/mol

Rendement : 85% (3,44 mmol ; 1,23 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,82 (EP/AcOEt: 90/10)

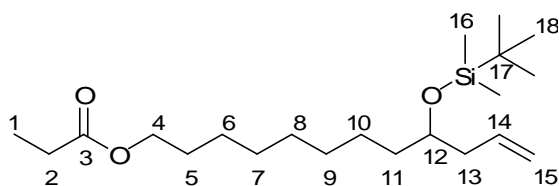
Procédure de silylation appliquée à l'alcool homoallylique **IV-20** (4,04 mmol ; 980 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.04$ (6 H, s, H_{15}) ; 0.88 (9 H, s, H_{17}) ; 1.14 (3 H, t, $J = 7.5$ Hz, H_1) ; 1.28-1.42 (10 H, m, H_5 à H_9) ; 1.55-1.64 (2 H, m, H_{10}) ; 2.17-2.22 (2 H, ddd, $J = 7.1, 5.7, 1.3$ Hz, H_{12}) ; 2.32 (2 H, q, $J = 7.5$ Hz, H_2) ; 3.67 (1 H, quint, $J = 5.7$ Hz, H_{11}) ; 4.06 (2 H, t, $J = 6.6$ Hz, H_4) ; 5.00-5.05 (2 H, m, H_{14}) ; 5.74-5.88 (1 H, ddt, $J = 16.4, 11.1, 7.1$ Hz, H_{13}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = -4.4, -4.3$ (2 CH_3 , C_{15}) ; 9.3 (CH_3 , C_1) ; 18.2 (C, C_{16}) ; 25.3 (CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{17}) ; 27.7, 28.7, 29.3, 29.7 (5 CH_2) ; 36.9 (CH_2 , C_{10}) ; 42.1 (CH_2 , C_{12}) ; 64.6 (CH_2 , C_4) ; 72.1 (CH, C_{11}) ; 116.7 (CH_2 , C_{14}) ; 135.5 (CH, C_{13}) ; 174.7 (C, C_3).

IR : 3075, 2931, 2857, 1741, 1463, 1360, 1255, 1187, 1084, 836.

Composé IV-25



$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$

MM 370,64 g/mol

Rendement : 85% (3,18 mmol ; 1,18 g)

Aspect : huile incolore

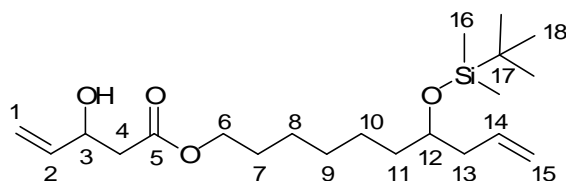
Rf : 0,80 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure de silylation appliquée à l'alcool homoallylique **IV-21** (3,74 mmol ; 960 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.04$ (6 H, s, H_{16}) ; 0.88 (9 H, s, H_{18}) ; 1.14 (3 H, t, $J = 7.5$ Hz, H_1) ; 1.25-1.45 (12 H, m, H_5 à H_{10}) ; 1.59-1.64 (2 H, m, H_{11}) ; 2.17-2.22 (2 H, ddd, $J = 7.6, 7.1, 1.1$ Hz, H_{13}) ; 2.32 (2 H, q, $J = 7.5$ Hz, H_2) ; 3.67 (1 H, quint, $J = 5.6$ Hz, H_{12}) ; 4.06 (2 H, t, $J = 6.8$ Hz, H_4) ; 5.00-5.06 (2 H, m, H_{15}) ; 5.74-5.88 (1 H, ddt, $J = 16.4, 10.9, 7.6$ Hz, H_{14}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = -4.3$ (2 CH_3 , C_{15}) ; 9.8 (CH_3 , C_1) ; 18.3 (C, C_{17}) ; 25.4 (CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{18}) ; 27.7, 28.8, 29.3, 29.6, 29.7 (6 CH_2) ; 36.9 (CH_2 , C_{11}) ; 42.1 (CH_2 , C_{13}) ; 64.6 (CH_2 , C_4) ; 72.1 (CH, C_{12}) ; 116.6 (CH_2 , C_{15}) ; 135.6 (CH, C_{14}) ; 174.7 (C, C_3).

IR : 3087, 2930, 2857, 1741, 1462, 1187, 1084, 836.

Composé IV-26C₂₁H₄₀O₄Si

MM 384,63 g/mol

Rendement : 93% (2,72 mmol ; 1,05 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,42 (EP/AcOEt: 90/10)

LiHMDS (1 M dans l'hexane, 3,51 mmol, 3,51 mL) est mis en solution du THF (18 mL) anhydre. La solution est refroidie à -78°C et placée sous atmosphère d'azote. L'ester **IV-22** (2,92 mmol, 960 mg) est ensuite ajouté lentement à -78°C. Le mélange réactionnel est alors agité 1,5 heures à cette température, puis l'acroléine (4,38 mmol, 0,29 mL) est additionnée rapidement à -78°C. Le mélange réactionnel est alors agité 10 minutes à -78°C, puis la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH₄Cl (10 mL), puis de l'Et₂O (10 mL) est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **IV-26** (2,72 mmol ; 1,05 g) est isolé avec un rendement de 93% après purification sur gel de silice (EP / AcOEt : 90/10).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

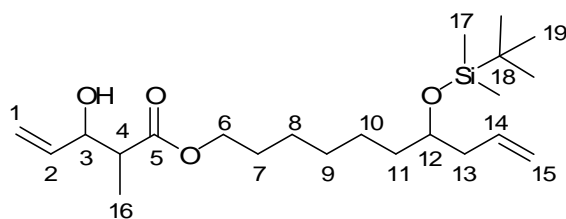
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.04 (6 H, s, H₁₆) ; 0.88 (9 H, s, H₁₈) ; 1.27-1.41 (8 H, m, H₇ à H₁₀) ; 1.60-1.64 (2 H, m, H₁₁) ; 2.20 (2 H, dd, J= 7.0, 6.8 Hz, H₁₃) ; 2.47-2.64 (2 H, m, H₄) ; 3.67 (1 H, quint, J= 5.5 Hz, H₁₂) ; 4.11 (2 H, t, J= 6.8 Hz, H₆) ; 4.49-4.55 (1 H, m, H₃) ; 5.00-5.05 (2 H, m, H₁₅) ; 5.17 (1 H, dd, J= 10.5, 1.3 Hz, H₁) ; 5.32 (1 H, dd, J= 17.3, 1.3 Hz, H₁) ; 5.74-5.94 (2 H, m, H₂ et H₁₄).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -4.4 (2 CH₃, C₁₆) ; 18.2 (C, C₁₇) ; 25.2 (2 CH₂) ; 26.0 (3 CH₃, C₁₈) ; 28.6, 29.4 (2 CH₂) ; 36.7 (CH₂, C₁₁) ; 41.3 (CH₂, C₄) ; 42.0 (CH₂, C₁₃) ; 64.9 (CH₂, C₆) ; 69.0 (CH, C₃) ; 72.0 (CH, C₁₂) ; 115.4 (CH₂, C₁₅) ; 116.7 (CH₂, C₁) ; 135.4 (CH, C₁₄) ; 139.0 (CH, C₂) ; 172.3 (C, C₅).

IR : 3401, 3078, 2932, 2858, 1738, 1464, 1361, 1255, 1056, 836.

MS : (ESI) m/z= 407,3 (M+Na⁺, 100).

HRMS : (ESI) 407,2594 (M+Na⁺, C₂₁H₄₀O₄SiNa théorique 407,2594).

Composé IV-27C₂₂H₄₂O₄Si

MM 398,65 g/mol

Rendement : 72% (2,10 mmol ; 838 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,42 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'aldolisation au LDA avec l'acroléine appliquée à l'ester **IV-23** (2,92 mmol ; 1,00 g).

Mélange de quatre diastéréoisomères en proportions égales

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.03 (3 H, s, H_{17}) ; 0.04 (3 H, s, H_{17}) ; 0.88 (9 H, s, H_{16}) ; 1.18 (1.5 H, t, J = 7.4 Hz, H_{16}) ; 1.19 (1.5 H, t, J = 7.3 Hz, H_{16}) ; 1.25-1.41 (8 H, m, H_7 à H_{10}) ; 1.58-1.66 (2 H, m, H_{11}) ; 2.17-2.22 (2 H, dd, J = 7.0, 5.8 Hz, H_{13}) ; 2.54-2.70 (1 H, m, H_4) ; 3.68 (1 H, quint, J = 5.6 Hz, H_{12}) ; 4.10 (2 H, t, J = 6.8 Hz, H_6) ; 4.16-4.22 (0.5 H, dd, J = 6.4, 6.2 Hz, H_3) ; 4.39-4.42 (0.5 H, m, H_3) ; 4.98-5.07 (2 H, m, H_{15}) ; 5.20 (1 H, dt, J = 10.6, 1.4 Hz, H_1) ; 5.31 (0.5 H, dt, J = 17.1, 1.3 Hz, H_1) ; 5.33 (0.5 H, dt, J = 17.3, 1.4 Hz, H_1) ; 5.73-5.90 (2 H, m, H_2 et H_{14}).

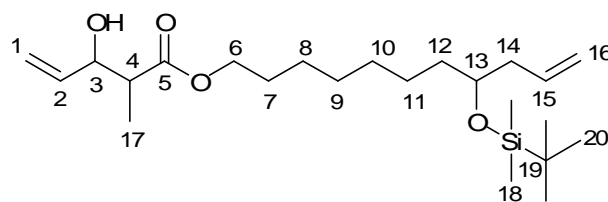
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.2, -4.0 (2 CH_3 , C_{17}) ; 11.4, 14.2 (CH_3 , C_{16}) ; 18.2 (C, C_{18}) ; 25.2, 25.9 (2 CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{19}) ; 28.6, 29.4 (2 CH_2) ; 36.7 (CH_2 , C_{11}) ; 42.0 (CH_2 , C_{13}) ; 44.8, 45.3 (CH, C_4) ; 64.9, 65.0 (CH_2 , C_6) ; 72.0 (CH, C_{12}) ; 73.2, 74.8 (CH, C_3) ; 116.3, 116.7, 116.9 (2 CH_2 , C_1 et C_{15}) ; 135.4, 137.5, 138.2 (2 CH, C_2 et C_{14}) ; 175.5, 175.6 (C, C_5).

IR : 3077, 2932, 2857, 1741, 1463, 1361, 1256, 1187, 1084, 836.

MS : (ESI) m/z = 421,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 421,2752 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ théorique 421,2750).

Composé IV-28



$\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$

MM 412,68 g/mol

Rendement : 74% (2,08 mmol ; 856 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,40 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'aldolisation au LDA avec l'acroléine appliquée à l'ester **IV-24** (2,80 mmol ; 1,00 g).

Mélange de quatre diastéréoisomères en proportions égales

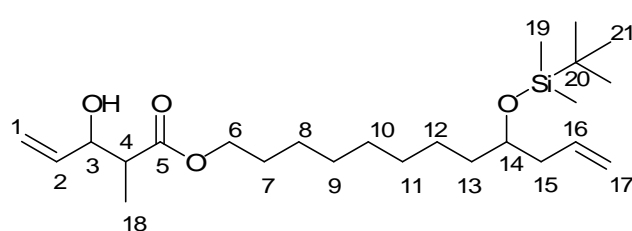
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.04 (3 H, s, H_{18}) ; 0.04 (3 H, s, H_{17}) ; 0.88 (9 H, s, H_{20}) ; 1.18 (1.5 H, t, J = 7.2 Hz, H_{17}) ; 1.19 (1.5 H, t, J = 7.1 Hz, H_{17}) ; 1.23-1.41 (10 H, m, H_7 à H_{11}) ; 1.58-1.65 (2 H, m, H_{12}) ; 2.17-2.22 (2 H, ddd, J = 7.0, 5.6, 1.1 Hz, H_{14}) ; 2.57 (0.5 H, q, J = 7.2 Hz, H_4) ; 2.68 (0.5 H, q, J = 7.1 Hz, H_4) ; 3.69 (1 H, quint, J = 5.6 Hz, H_{13}) ; 4.10 (2 H, t, J = 6.8 Hz, H_6) ; 4.16-4.22 (0.5 H, m, H_3) ; 4.38-4.43 (0.5 H, m, H_3) ; 4.99-5.05 (2 H, m, H_{16}) ; 5.21 (1 H, dt, J = 10.4, 2.1 Hz, H_1) ; 5.31 (0.5 H, dt, J = 17.3, 1.3 Hz, H_1) ; 5.32 (0.5 H, dt, J = 17.1, 1.5 Hz, H_1) ; 5.74-5.92 (2 H, m, H_2 et H_{15}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.4, -4.3 (2 CH_3 , C_{18}) ; 11.4, 14.1 (CH_3 , C_{17}) ; 18.2 (C, C_{18}) ; 25.3, 25.9 (2 CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{20}) ; 28.6, 29.3, 29.7 (3 CH_2) ; 36.8 (CH_2 , C_{12}) ; 42.0 (CH_2 , C_{14}) ; 44.7, 45.3 (CH, C_4) ; 64.9, 65.0 (CH_2 , C_6) ; 72.1 (CH, C_{13}) ; 73.1, 74.8 (CH, C_3) ; 116.3, 116.7, 116.9 (2 CH_2 , C_1 et C_{16}) ; 135.5, 137.5, 138.2 (2 CH, C_2 et C_{15}) ; 175.5, 175.6 (C, C_5).

IR : 3448, 3077, 2931, 2857, 1733, 1462, 1361, 1255, 1182, 1052, 836.

MS : (ESI) m/z = 435,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100) ; 413,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 44).

HRMS : (ESI) 435,2908 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SiNa}$ théorique 435,2907).

Composé IV-29 $C_{24}H_{46}O_4Si$

MM 426,71 g/mol

Rendement : 78% (2,10 mmol ; 898 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,38 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'aldolisation au LDA avec l'acroléine appliquée à l'ester **IV-25** (2,70 mmol ; 1,00 g).

Mélange de quatre diastéréoisomères en proportions égales

RMN 1H (CDCl₃) : δ = 0.03 (3 H, s, H₁₉) ; 0.04 (3 H, s, H₁₉) ; 0.88 (9 H, s, H₂₁) ; 1.18 (1.5 H, t, J = 7.4 Hz, H₁₈) ; 1.19 (1.5 H, t, J = 7.3 Hz, H₁₈) ; 1.24-1.43 (12 H, m, H₇ à H₁₂) ; 1.57-1.65 (2 H, m, H₁₃) ; 2.17-2.22 (2 H, m, H₁₅) ; 2.54 (0.5 H, q, J = 7.3 Hz, H₄) ; 2.61-2.71 (0.5 H, m, H₄) ; 3.67 (1 H, quint, J = 5.6 Hz, H₁₄) ; 4.10 (2 H, t, J = 6.8 Hz, H₆) ; 4.16-4.22 (0.5 H, m, H₃) ; 4.39-4.42 (0.5 H, m, H₃) ; 4.99-5.06 (2 H, m, H₁₇) ; 5.20 (1 H, dt, J = 10.4, 1.5 Hz, H₁) ; 5.31 (0.5 H, dt, J = 17.1, 1.3 Hz, H₁) ; 5.33 (0.5 H, dt, J = 17.3, 1.5 Hz, H₁) ; 5.74-5.90 (2 H, m, H₂ et H₁₆).

RMN ^{13}C (CDCl₃) : δ = -4.5, -4.3 (2 CH₃, C₁₉) ; 11.4, 13.9 (CH₃, C₁₇) ; 18.1 (C, C₁₈) ; 25.3, 25.9 (2 CH₂) ; 26.0 (3 CH₃, C₂₀) ; 28.6, 29.2, 29.5, 29.7 (4 CH₂) ; 36.8 (CH₂, C₁₃) ; 42.0 (CH₂, C₁₅) ; 44.8, 45.3 (CH, C₄) ; 64.8 (CH₂, C₆) ; 72.0 (CH, C₁₄) ; 73.1, 74.7 (CH, C₃) ; 116.1, 116.6, 116.7 (2 CH₂, C₁ et C₁₇) ; 135.4, 137.6, 138.2 (2 CH, C₂ et C₁₆) ; 175.3, 175.5 (C, C₅).

IR : 3463, 3077, 2931, 2852, 1735, 1461, 1358, 1255, 1067, 836.

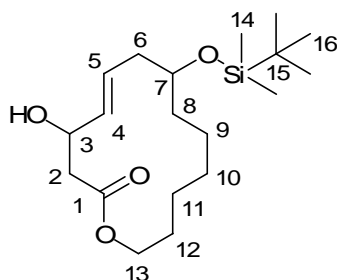
MS : (ESI) m/z = 449,2 (M+Na⁺, 100).

HRMS : (ESI) 449,3062 (M+Na⁺, C₂₄H₄₆O₄SiNa théorique 449,9063).

Procédure générale de la RCM effectuée sur les mêmes quantités en diènes :

Le diène (1,00 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans du CH₂Cl₂ (0,005 M ; 200 mL) anhydre puis la solution est dégazée par bullage d'azote pendant 10 minutes. Le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (25,0 μ mol ; 21,2 mg) est alors ajouté et la solution dégazée à nouveau pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel est chauffé et agité au reflux du CH₂Cl₂ pendant 1 heure. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite

Les produits **IV-30** à **IV-33** sont isolés après purification sur gel de silice.

Composé IV-30 $C_{19}H_{36}O_4Si$

MM 356,57 g/mol

Rendement : 86% (0,86 mmol ; 307 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,34 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure de RCM appliquée au diène **IV-26** (1,00 mmol ; 385 mg).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 0.03 (1.5 H, s, H_{14}) ; 0.04 (1.5 H, s, H_{14}) ; 0.05 (1.5 H, s, H_{14}) ; 0.06 (1.5 H, s, H_{14}) ; 0.88 (9 H, s, H_{16}) ; 1.16-1.62 (10 H, m, H_8 to H_{12}) ; 2.01-2.19 (2 H, m, H_6) ; 2.52 (0.5 H, dd, J = 15.1, 3.2 Hz, H_2) ; 2.54-2.56 (1 H, m, H_2) ; 2.62 (0.5 H, dd, J = 15.1, 6.7 Hz, H_2) ; 3.48-3.55 (1 H, m, H_7) ; 3.92 (0.5 H, ddd, J = 11.1, 8.2, 2.9 Hz, H_{13}) ; 4.03-4.12 (1 H, m, H_{13}) ; 4.34 (0.5 H, ddd, J = 9.8, 6.7, 3.2 Hz, H_{13}) ; 4.35-4.40 (1 H, m, H_3) ; 5.55 (1 H dt, J = 15.4, 7.0 Hz, H_5) ; 5.64-5.76 (1 H, m, H_4).

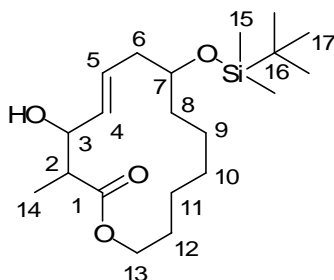
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.6, -4.4 (2 CH_3 , C_{14}) ; 18.2 (C, C_{15}) ; 21.8, 22.3, 23.0, 23.2 (2 CH_2) ; 25.9 (3 CH_3 , C_{16}) ; 26.1 (CH_2) ; 27.0, 27.2 (CH_2) ; 32.7, 33.2 (CH_2 , C_6) ; 40.1, 41.0 (CH_2 , C_8) ; 41.3, 42.0 (CH_2 , C_2) ; 64.6; 64.7 (CH_2 , C_{13}) ; 69.2, 69.7 (CH, C_3) ; 71.0, 71.2 (CH, C_7) ; 128.1, 129.2 (CH, C_4) ; 134.0, 134.2 (CH, C_5) ; 171.6, 172.4 (C, C_1).

IR : 3445, 2929, 2857, 1736, 1463, 1360, 1254, 1050, 836.

MS : (ESI) m/z = 379,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 379,2881 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$ théorique 379,2881).

Composé **IV-31a**



$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$

MM 370,60 g/mol

Rendement : 83% (0,83 mmol ; 308 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,49 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure de RCM appliquée au diène **IV-27** (1,00 mmol ; 385 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.04 (6 H, s, H_{15}) ; 0.88 (9 H, s, H_{17}) ; 1.10-1.30 (4 H) ; 1.36 (3 H, d, J = 7.4 Hz, H_{14}) ; 1.48-1.60 (6 H) ; 2.17-2.22 (2 H, dd, J = 7.4, 7.0 Hz, H_6) ; 2.64 (1 H, qd, J = 7.4, 2.6 Hz, H_2) ; 3.39 (1 H, d, J = 10.2 Hz, H_{13}) ; 3.57-3.64 (1 H, m, H_7) ; 3.72 (1 H, Td, J = 8.9, 1.9 Hz, H_{13}) ; 4.07-4.11 (1 H, bs, OH) ; 4.59-4.64 (1 H, m, H_3) ; 5.52 (1 H, dd, J = 15.6, 5.5 Hz, H_4) ; 5.65-5.75 (1 H, dt, J = 15.6, 7.0 H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.4 (2 CH_3 , C_{15}) ; 15.2 (CH_3 , C_{14}) ; 18.3 (C, C_{16}) ; 22.5, 23.2 (2 CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{17}) ; 26.3, 27.0 (2 CH_2) ; 33.5 (CH_2 , C_6) ; 40.1 (CH_2 , C_8) ; 44.8 (CH, C_2) ; 65.0 (CH_2 , C_{13}) ; 71.4 (CH, C_3) ; 74.2 (CH, C_7) ; 127.2 (CH, C_4) ; 134.5 (CH, C_5) ; 176.8 (C, C_1).

IR : 3440, 2932, 2856, 1738, 1463, 12514, 1050.

MS : (ESI) m/z = 393,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100)

IV-31b

Mélange de trois diastéréoisomères en proportions égales

Rf : 0.38 (EP/AcOEt: 9/1)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.03-0.04 (6 H, s, H_{15}) ; 0.88 (9 H, s, H_{17}) ; 1.21 (1.5 H, d, J = 7.3 Hz, H_{14}) ; 1.22 (1.5 H, d, J = 7.0 Hz, H_{14}) ; 1.32-1.61 (10 H, H_8 à H_{12}) ; 2.15-2.22 (2 H, m, H_6) ; 2.64 (0.5 H, dq, J = 7.3, 7.3 Hz, H_2) ; 2.75 (0.5 H, dq, J = 7.0, 7.0 Hz, H_2) ; 3.61-3.71 (1 H, m, H_7) ; 3.90-4.16 (2 H, m, H_{13}) ; 4.21-4.28 (0.5 H, m, H_3) ; 4.32-4.55 (0.5 H, m, H_3) ; 5.42-5.77 (2 H, m, H_4 et H_5).

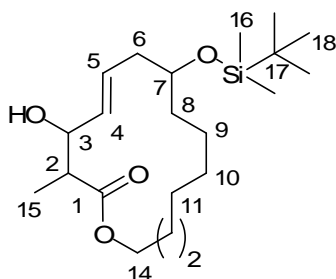
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.6, -4.9 (2 CH_3 , C_{15}) ; 14.1, 14.8 (CH_3 , C_{14}) ; 18.1 (C, C_{16}) ; 21.5, 21.9, 23.2, 23.3 (2 CH_2) ; 25.9 (3 CH_3 , C_{17}) ; 26.0, 26.1, 26.4, 27.2, 27.5 (2 CH_2) ; 32.9, 33.3 (CH_2 , C_6) ; 39.5, 40.1 (CH_2 , C_8) ; 46.3, 46.7 (CH, C_2) ; 64.6 (CH_2 , C_{13}) ; 70.8, 70.9 (CH, C_3) ; 74.4, 74.8 (CH, C_7) ; 129.3, 129.5 (CH, C_4) ; 132.0, 133.1 (CH, C_5) ; 174.9, 175.0 (C, C_1).

IR : 3446, 2929, 2857, 1732, 1456, 1385, 1254, 1187, 1067.

MS : (ESI) m/z = 393,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100) ; 762.7 ($2\text{M}+\text{Na}^+$, 54)

HRMS : (ESI) 393,2438 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$ théorique 393,2438).

Composé IV-32



$\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$

MM 384,62 g/mol

Rendement : 76% (0,76 mmol ; 292 mg)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,30 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure de RCM appliquée au diène **IV-28** (1,00 mmol ; 413 mg).

Mélange de quatre diastéréoisomères en proportions égales

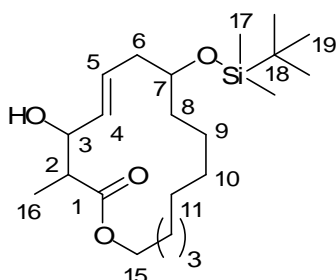
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.03-0.04 (6 H, s, H_{16}) ; 0.88 (9 H, s, H_{18}) ; 1.18-1.65 (15 H, H_8 à H_{13} et H_{15}) ; 2.14-2.33 (2 H, m, H_6) ; 2.62-2.74 (1 H, m, H_2) ; 3.63-4.54 (4 H, m, H_3 , H_7 et H_{14}) ; 5.48-5.85 (2 H, m, H_4 et H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.8, -4.7, -4.6, -4.5 (2 CH_3 , C_{16}) ; 14.3, 14.4, 14.5, 14.6 (CH_3 , C_{15}) ; 18.0, 18.1, 18.2 (C, C_{17}) ; 20.5, 21.0, 21.6, 21.9, 23.3, 23.4, 23.6, 25.3, 25.5, 25.6, 25.8 (3 CH_2) ; 25.9 (3 CH_3 , C_{18}) ; 27.4, 27.5, 27.6, 28.1, 28.2, 28.3, 33.5, 33.6, 33.7, 33.8 (3 CH_2) ; 38.8, 38.9, 39.5, 39.7 (CH_2 , C_8) ; 44.5, 44.7, 45.9, 46.0 (CH, C_2) ; 63.3, 63.4, 63.5 (CH_2 , C_{14}) ; 71.0, 71.2, 71.3 (CH, C_7) ; 73.5, 73.6, 74.2, 74.3 (CH, C_3) ; 127.7, 127.9, 130.0, 130.2, 132.1, 132.2, 133.1, 133.4 (2 CH, C_4 et C_5) ; 174.9, 175.0, 175.9, 176.0 (C, C_1).

IR : 3445, 2931, 2857, 1732, 1715, 1462, 1358, 1254, 1166, 1067.

MS : (ESI) m/z = 407,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 407,2594 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}$ théorique 407,2594).

Composé IV-33 $C_{22}H_{42}O_4Si$

MM 398,65 g/mol

Rendement : 82% (0,82 mmol ; 327 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,32 (EP/AcOEt: 90/10)

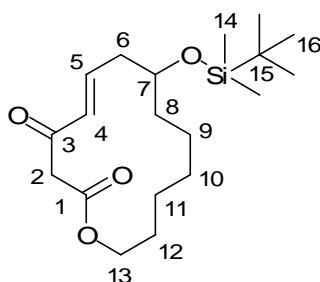
Procédure de RCM appliquée au diène **IV-29** (1,00 mmol ; 427 mg).

Mélange de quatre diastéréoisomères en proportions égales

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.04 (6 H, s, H_{17}) ; 0.88 (9 H, s, H_{19}) ; 1.18-1.68 (17 H, H_8 à H_{14} et H_{16}) ; 2.12-2.34 (2 H, m, H_6) ; 2.63-2.81 (1 H, m, H_2) ; 3.63-3.75 (1 H, m, H_7) ; 3.87-4.42 (3 H, m, H_3 et H_{15}) ; 5.41-5.82 (2 H, m, H_4 et H_5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = -4.6, -4.5 (2 CH_3 , C_{17}) ; 14.1, 14.2 (CH_3 , C_{16}) ; 18.2, 18.3 (C, C_{18}) ; 21.4, 21.5, 22.8, 23.0, 23.8, 23.9, 24.0, 25.5, 25.6, 25.7, 25.8 (4 CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{19}) ; 26.7, 26.8, 26.9, 27.0, 27.1, 27.7, 27.8, 27.9, 35.0, 35.1, 35.5, 35.6 (3 CH_2) ; 38.9, 39.0, 39.5, 39.6 (CH_2 , C_8) ; 44.6, 44.7, 45.3, 45.5 (CH, C_2) ; 63.8, 63.9, 64.0, 64.1 (CH_2 , C_{15}) ; 71.1, 71.2, 71.3, 71.4 (CH, C_7) ; 74.3, 74.5, 75.3, 75.6 (CH, C_3) ; 128.2, 129.1, 130.1, 131.1, 131.2, 132.6, 133.0 (2 CH, C_4 et C_5) ; 174.9, 175.1, 175.7, 176.2 (C, C_1).

IR : 3445, 2932, 2852, 1733, 1712, 1462, 1358, 1254, 1069.

MS : (ESI) m/z= 421,2 ($M+Na^+$, 100).HRMS : (ESI) 421,2751 ($M+Na^+$, $C_{22}H_{42}O_4SiNa$ théorique 421,2750).**Composé IV-34** $C_{19}H_{34}O_4Si$

MM 354,56 g/mol

Rendement : 85% (0,24 mmol ; 85 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,74 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'oxydation au périodine de Dess-Martin, appliquée au composé **IV-30** (0,28 mmol ; 100 mg)

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.06 (3 H, s, H_{14}) ; 0.07 (3 H, s, H_{14}) ; 0.89 (9 H, s, H_{16}) ; 1.22-1.63 (10 H, m, H_8 to H_{12}) ; 2.33-2.44 (2 H, m, H_6) ; 3.53 (2 H, s, H_2) ; 3.77-3.84 (1 H, m, H_7) ; 4.12 (1 H, ddd, J = 10.6, 7.4, 3.2 Hz, H_{13}) ; 4.27 (1 H, ddd, J = 10.6, 7.4, 2.9 Hz, H_{13}) ; 6.26 (1 H, d, J = 15.7 Hz, H_4) ; 6.93 (1 H, dt, J = 15.7, 7.5 Hz, H_5).

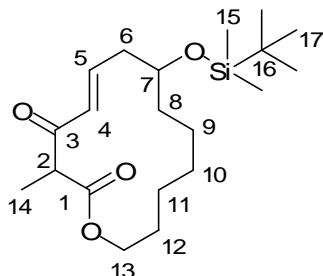
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = δ = -4.6 (2 CH_3 , C_{14}) ; 18.1 (C, C_{15}) ; 21.7, 23.4 (2 CH_2) ; 25.9 (3 CH_3 , C_{16}) ; 26.0, 27.9 (2 CH_2) ; 34.0 (CH_2 , C_8) ; 40.2 (CH_2 , C_6) ; 48.8 (CH_2 , C_2) ; 65.3 (CH_2 , C_{13}) ; 70.1 (CH, C_7) ; 130.8 (CH, C_4) ; 145.8 (CH, C_5) ; 167.3 (C, C_1) ; 191.2 (C, C_3).

IR : 2931, 2857, 1739, 1698, 1633, 1456, 1256, 1060.

MS : (ESI) $m/z = 377,2$ ($M+Na^+$, 100) ; $731,2$ ($2M+Na^+$, 86).

HRMS : (ESI) $377,2124$ ($M+Na^+$, $C_{19}H_{34}O_4SiNa$ théorique $377,2124$).

Composé IV-35



$C_{20}H_{36}O_4Si$

MM 368,58 g/mol

Rendement : 89% (0,48 mmol ; 177 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,70 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'oxydation au périodine de Dess-Martin, appliquée au composé **IV-31** (0,54 mmol ; 200 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN 1H ($CDCl_3$) : $\delta = 0.04$ (6 H, s, H_{15}) ; 0.89 (9 H, s, H_{17}) ; $1.22-1.29$ (8 H, m, H_8 à H_{11}) ; 1.35 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz, H_{14}) ; $1.40, 1.60$ (2 H, m, H_{12}) ; 2.40 (2 H, dd, $J = 7.5, 6.2$ Hz, H_6) ; 3.62 (1 H, q, $J = 7.0$ Hz, H_2) ; $3.79-3.85$ (1 H, m, H_7) ; 4.03 (0.5 H, ddd, $J = 10.0, 6.6, 3.0$ Hz, H_{13}) ; 4.18 (1 H, dd, $J = 5.3, 4.9$ Hz, H_{13}) ; 4.33 (0.5 H, ddd, $J = 10.5, 7.1, 3.2$ Hz, H_{13}) ; 6.27 (0.5 H, d, $J = 15.5$ Hz, H_4) ; 6.30 (0.5 H, d, $J = 15.5$ Hz, H_4) ; 7.00 (0.5 H, dt, $J = 15.5, 7.5$ Hz, H_5) ; 7.01 (0.5 H, dt, $J = 15.5, 7.5$ Hz, H_5).

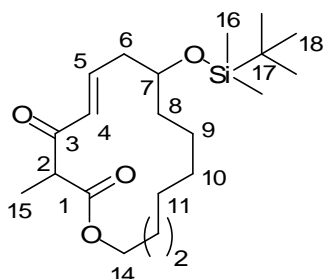
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : $\delta = -4.6, -4.5$ (2 CH_3 , C_{17}) ; $12.3, 12.6$ (CH_3 , C_{14}) ; 18.2 (C, C_{16}) ; $21.2, 21.7, 23.6, 23.7$ (2 CH_2) ; 25.9 (3 CH_3 , C_{17}) ; $26.3, 26.4, 28.1, 28.4$ (2 CH_2) ; $34.1, 34.3$ (CH_2 , C_8) ; $39.7, 39.8$ (CH_2 , C_6) ; $52.0; 52.1$ (CH, C_2) ; $65.2, 65.3$ (CH_2 , C_{13}) ; $70.1, 70.2$ (CH, C_7) ; $129.2, 129.7$ (CH, C_4) ; $145.0, 145.2$ (CH, C_5) ; $170.9, 171.0$ (C, C_1) ; $193.4, 194.0$ (C, C_3).

IR : 2932, 2852, 1739, 1694, 1634, 1468, 1256, 1070.

MS : (ESI) $m/z = 391,1$ ($M+Na^+$, 100) ; $758,9$ ($2M+Na^+$, 36)

HRMS : (ESI) $391,2284$ ($M+Na^+$, $C_{20}H_{36}O_4SiNa$ théorique $391,2281$).

Composé IV-36



$C_{21}H_{38}O_4Si$

MM 382,61 g/mol

Rendement : 86% (0,45 mmol ; 171 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,72 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'oxydation au périodine de Dess-Martin, appliquée au composé **IV-32** (0,52 mmol ; 200 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.05 (3 H, s, H_{16}) ; 0.06 (3 H, s, H_{16}) ; 0.89 (9 H, s, H_{18}) ; 1.21-1.30 (10 H, H_8 à H_{12}) ; 1.35 (1.5 H, q, J = 7.0 Hz, H_{15}) ; 1.36 (1.5 H, q, J = 7.0 Hz, H_{15}) ; 1.51-1.56 (2 H, H_{13}) ; 2.41-2.47 (2 H, m, H_6) ; 3.65 (0.5 H, q, J = 7.0 Hz, H_2) ; 3.70 (0.5 H, q, J = 7.0 Hz, H_2) ; 3.86-3.95 (1 H, m, H_7) ; 4.06-4.30 (2 H, m, H_{14}) ; 6.32 (0.5 H, d, J = 15.7 Hz, H_4) ; 6.35 (0.5 H, d, J = 15.5 Hz, H_4) ; 7.04 (0.5 H, dt, J = 15.5, 7.5 Hz, H_5) ; 7.09 (0.5 H, dt, J = 15.7, 7.5, Hz H_5).

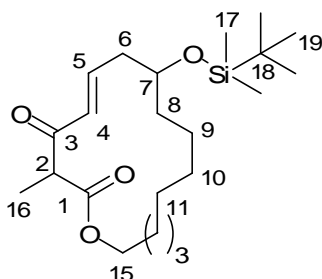
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.8, -4.7 (2 CH_3 , C_{16}) ; 12.4, 12.6 (CH_3 , C_{15}) ; 18.1, 18.2 (C, C_{17}) ; 20.0 20.8, 23.4, 23.6, 25.5, 25.6 (3 CH_2) ; 25.9 (3 CH_3 , C_{18}) ; 26.8 (CH_2) ; 28.6, 28.7, 34.2, 34.4 (2 CH_2) ; 39.2, 39.5 (CH_2 , C_6) ; 51.5, 52.0 (CH, C_2) ; 64.7, 64.9 (CH_2 , C_{14}) ; 70.4, 70.7 (CH, C_7) ; 129.5 (CH, C_4) ; 145.1, 145.2 (CH, C_5) ; 170.4, 170.5 (C, C_1) ; 193.2, 193.8 (C, C_3).

IR : 2933, 2852, 1739, 1692, 1630, 1454, 1371, 1252, 1071.

MS : (ESI) m/z = 787,0 ($2\text{M}+\text{Na}^+$, 100) ; 405,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 42) ; 383 ($\text{M}+\text{H}^+$, 30).

HRMS : (ESI) 383,2618 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$ théorique 383,2618).

Composé IV-37



$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$

MM 396,64 g/mol

Rendement : 82% (0,51 mmol ; 204 mg)

Aspect : huile incolore

R_f : (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'oxydation au périodine de Dess-Martin, appliquée au composé **IV-33** (0,63 mmol ; 250 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.05 (3 H, s, H_{17}) ; 0.06 (3 H, s, H_{17}) ; 0.89 (9 H, s, H_{19}) ; 1.18-1.64 (17 H, H_8 à H_{14} et H_{16}) ; 2.43 (2 H, dd, J = 5.9, 5.8 Hz, H_6) ; 3.61 (0.5 H, q, J = 7.0 Hz, H_2) ; 3.64 (0.5 H, q, J = 7.2 Hz, H_2) ; 3.83-3.90 (1 H, m, H_7) ; 4.04-4.25 (2 H, m, H_{15}) ; 6.26 (0.5 H, d, J = 15.6 Hz, H_4) ; 6.28 (0.5 H, d, J = 15.5 Hz, H_4) ; 7.01 (0.5 H, dt, J = 15.5, 7.5 Hz, H_5) ; 7.06 (0.5 H, dt, J = 15.5, 7.5, Hz, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.7, -4.6 (2 CH_3 , C_{17}) ; 12.7, 12.9 (CH_3 , C_{16}) ; 18.1, 18.2 (C, C_{18}) ; 21.8, 25.0, 25.1 (2 CH_2) ; 25.9 (3 CH_3 , C_{19}) ; 26.3, 26.4, 26.8, 26.9, 27.1, 27.2, 28.1, 28.2, 35.8 (5 CH_2) ; 39.8, 39.9 (CH_2 , C_6) ; 51.6, 51.9 (CH, C_2) ; 65.2 (CH_2 , C_{15}) ; 70.5, 70.6 (CH, C_7) ; 128.8, 129.0 (CH, C_4) ; 145.5, 145.6 (CH, C_5) ; 170.9, 171.0 (C, C_1) ; 193.8, 194.2 (C, C_3).

IR : 2930, 2852, 1739, 1698, 1627, 1460, 1358, 1243, 1072.

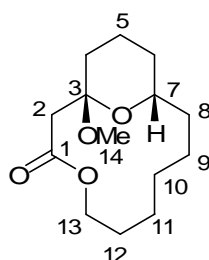
MS : (ESI) m/z = 419,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 43) ; 815,0 ($2\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 419,2598 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}$ théorique 419,2594)

Procédure générale de la séquence hydrogénation / cyclisation acido catalysée effectuée sur chaque macrolactone :

La macrolactone (1 eq.) est mise en solution dans l'AcOEt (1 M), et la solution est dégazée sous vide, puis placée sous atmosphère d'azote. Le PtO₂ (85% en masse, 0,05 eq.) est alors ajouté, et le mélange réactionnel est à nouveau dégazé sous vide puis purgé et placé sous une atmosphère d'hydrogène. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 1 heure (contrôle CCM), puis filtré sur un gâteau de célite. Le résidu est rincé à l'AcOEt, et le solvant est éliminé sous vide pour donner une huile jaune. Celle-ci est ensuite mise en solution dans du MeOH (1 M), puis le TsOH (0,1 eq.) est ajouté au mélange. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NaHCO₃ (5 mL), et de l'Et₂O (5 mL) est également ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide

Les produits **IV-38** à **IV-41** sont ensuite isolés après purification sur gel de silice.

Composé IV-38

C₁₄H₂₄O₄

MM 256,34 g/mol

Rendement : 79% (0,18 mmol ; 46 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,74 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée à la macrolactone **IV-34** (0,23 mmol ; 80 mg)

RMN ¹H (Acetone D₆) : δ = 1.16-1.97 (16 H, m, H₄ à H₆ et H₈ à H₁₂) ; 2.80 (1 H, d, J= 10.2 Hz, H₂) ; 2.88 (1 H, d, J= 11.7 Hz, H₂) ; 3.21 (3 H, s, H₁₄) ; 3.65-3.76 (2 H, m, H₇ et H₁₃) ; 4.53 (1 H, ddd, J= 11.0, 9.9, 3.9 Hz, H₁₃).

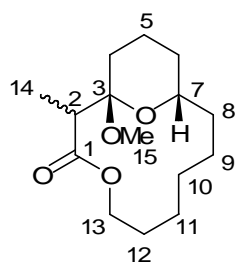
RMN ¹³C (Acetone D₆) : δ = 19.8, 23.6, 23.7, 26.8, 27.3, 28.3 (6 CH₂, C₅, C₆ et, C₉ à C₁₂) ; 31.9 (CH₂, C₈) ; 32.8 (CH₂, C₄) ; 42.8 (CH₂, C₂) ; 48.0 (CH₃, C₁₄) ; 63.5 (CH₂, C₁₃) ; 72.0 (CH, C₇) ; 99.5 (C, C₃) ; 170.7 (C, C₁).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 19.0, 22.9, 23.0, 25.9, 26.5, 27.5 (6 CH₂, C₅, C₆ et, C₉ à C₁₂) ; 30.6 (CH₂, C₈) ; 32.1 (CH₂, C₄) ; 42.5 (CH₂, C₂) ; 47.9 (CH₃, C₁₄) ; 63.4 (CH₂, C₁₃) ; 71.3 (CH, C₇) ; 98.7 (C, C₃) ; 170.7 (C, C₁).

IR : 2943, 2846, 1732, 1456, 1382, 1213, 1180, 1053.

MS : (ESI) m/z= 279,1 (M+Na⁺, 100).

HRMS : (ESI) 279,1571 (M+Na⁺, C₁₄H₂₄O₄Na théorique 279,1572).

Composé IV-39C₁₅H₂₆O₄

MM 270,36 g/mol

Rendement : 78% (0,34 mmol ; 92 mg)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,74 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée à la macrolactone **IV-35** (0,434 mmol ; 160 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

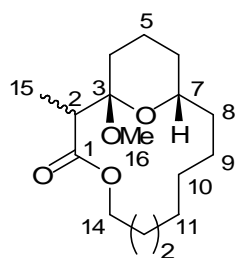
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.06 (1.5 H, d, *J* = 7.2 Hz, H₁₄) ; 1.17 (1.5 H, d, *J* = 7.2 Hz, H₁₄) ; 1.26-1.91 (16 H, m, H₄ à H₆ et H₈ à H₁₂) ; 2.67 (0.5 H, q, *J* = 7.2 Hz, H₂) ; 2.95 (0.5 H, q, *J* = 7.2 Hz, H₂) ; 3.18 (1.5 H, s, H₁₅) ; 3.33 (1.5 H, s, H₁₅) ; 3.53-3.58 (0.5 H, m, H₇) ; 3.65-3.77 (1.5 H, m, H₇ et H₁₃) ; 4.59-4.70 (1 H, m, H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 11.2, 11.9 (CH₃, C₁₄) ; 18.8, 19.1, 22.4, 22.8, 22.9, 23.0, 25.5, 26.4, 26.5, 26.7, 27.0, 27.1 (6 CH₂, C₅, C₆ et C₉ à C₁₂) ; 30.1, 31.1 (CH₂, C₈) ; 33.0, 34.7 (CH₂, C₄) ; 43.6, 47.1 (CH, C₂) ; 49.8, 50.0 (CH₃, C₁₅) ; 62.8, 64.2 (CH₂, C₁₃) ; 71.1, 72.3 (CH, C₇) ; 100.0, 100.7 (C, C₃) ; 174.6, 175.2 (C, C₁).

IR : 2943, 2846, 1732, 1456, 1382, 1213, 1180, 1053.

MS : (ESI) *m/z* = 293,1 (M+Na⁺, 100).

HRMS : (ESI) 293,1726 (M+Na⁺, C₁₅H₂₆O₄Na théorique 293,1729).

Composé IV-40C₁₆H₂₈O₄

MM 284,39 g/mol

Rendement : 79% (0,33 mmol ; 94 mg)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,70 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée à la macrolactone **IV-36** (0,42 mmol ; 160 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.06 (1.5 H, d, *J* = 7.4 Hz, H₁₅) ; 1.26 (1.5 H, d, *J* = 7.2 Hz, H₁₅) ; 1.28-2.19 (18 H, m, H₄ à H₆ et H₈ à H₁₃) ; 2.72 (0.5 H, q, *J* = 7.4 Hz, H₂) ; 3.02 (0.5 H, q, *J* = 7.2 Hz, H₂) ; 3.20 (1.5 H, s, H₁₆) ; 3.49 (1.5 H, s, H₁₆) ; 3.78-3.96 (2 H, m, H₇ et H₁₃) ; 4.25 (0.5 H, td, *J* = 13.7, 2.6, Hz, H₁₃) ; 4.39 (0.5 H, ddd, *J* = 10.8, 4.7, 3.4 Hz, H₁₃).

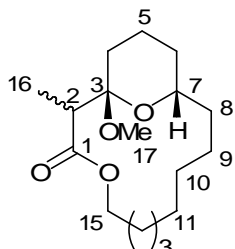
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 11.3, 12.3 (CH₃, C₁₅) ; 18.3, 19.4, 20.1, 21.2, 22.0, 22.4, 22.8, 24.2, 26.1, 26.8, 26.9, 27.3, 27.5, 29.9 (7 CH₂, C₅ et C₆ et C₉ à C₁₃) ; 31.0, 32.6 (CH₂, C₈) ; 33.9, 35.1 (CH₂, C₄) ; 43.2, 47.2 (CH, C₂) ; 49.9, 50.7 (CH₃, C₁₅) ; 62.2, 63.6 (CH₂, C₁₃) ; 70.0, 71.5 (CH, C₇) ; 99.9, 100.4 (C, C₃) ; 174.6, 175.2 (C, C₁).

IR : 2938, 2854, 1730, 1456, 1382, 1210, 1048.

MS : (ESI) $m/z = 307,2$ ($M+Na^+$, 68) ; $253,1$ ($[MH^+-CH_3OH]^+$, 100).

HRMS : (ESI) 293,1726 ($M+Na^+$, $C_{16}H_{28}O_4Na$ théorique 293,1729).

Composé IV-41



$C_{17}H_{30}O_4$

MM 298,41 g/mol

Rendement : 75% (0,34 mmol ; 102 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,68 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée à la macrolactone **IV-37** (0,45 mmol ; 180 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN 1H ($CDCl_3$) : $\delta = 1.06$ (1.5 H, d, $J = 7.4$ Hz, H_{16}) ; 1.27 (1.5 H, d, $J = 7.2$ Hz, H_{16}) ; $1.31-2.15$ (20 H, m, H_4 à H_6 et H_8 à H_{14}) ; 2.63 (0.5 H, q, $J = 7.2$ Hz, H_2) ; 2.94 (0.5 H, q, $J = 7.4$ Hz, H_2) ; 3.16 (1.5 H, s, H_{17}) ; 3.49 (1.5 H, s, H_{17}) ; $3.77-3.84$ (1 H, m, H_7) ; $3.88-4.06$ (1 H, m, H_{15}) ; 3.80 (0.5 H, ddd, $J = 11.1, 8.3, 3.0$ Hz, H_{15}) ; 4.44 (0.5 H, td, $J = 11.1, 2.6$ Hz, H_{15}) ;

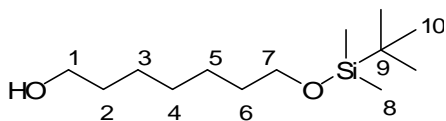
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : $\delta = 11.9$ (CH_3 , C_{16}) ; $18.7, 21.1, 25.4, 25.7, 26.1, 26.7, 27.2, 27.7$ (8 CH_2 , C_5 et C_6 et C_9 à C_{14}) ; 30.1 (CH_2 , C_8) ; 33.3 (CH_2 , C_4) ; 43.7 (CH , C_2) ; 47.0 (CH_3 , C_{15}) ; 64.7 (CH_2 , C_{13}) ; 70.8 (CH , C_7) ; 100.4 (C , C_3) ; 174.8 (C , C_1).

IR : 2935, 2846, 1732, 1454, 1341, 1210, 1155, 1045.

MS : $321,2$ ($M+Na^+$, 68) ; $267,1$ ($[MH^+-CH_3OH]^+$, 100).

HRMS : (ESI) $321,2045$ ($M+Na^+$, $C_{17}H_{30}O_4Na$ théorique 321,2042).

Composé IV-42



$C_{13}H_{30}O_2Si$

MM 246,46

Rendement : 75% (7,50 mmol ; 1,85 g)

Aspect : huile incolore

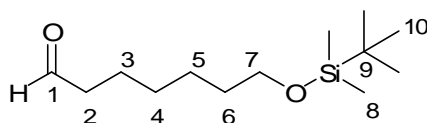
Rf : 0,34 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure de monosilylation appliquée au 1,7-heptanediol (10,00 mmol ; 1,32 g).

RMN 1H ($CDCl_3$) : $\delta = 0.04$ (6 H, s, H_8) ; 0.90 (9 H, s, H_{10}) ; $1.28-1.40$ (6 H, m, H_3 à H_5) ; $1.51-1.60$ (4 H, m, H_2 et H_6) ; $3.58-3.67$ (4 H, m, H_1 et H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : $\delta = -5.2$ (2 CH_3 , C_8) ; 18.4 (C , C_9) ; 25.8 (2 CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{10}) ; $29.3, 32.7, 32.8$ (3 CH_2) ; 62.6 (CH_2 , C_1) ; 63.3 (CH_2 , C_7).

IR : 3350, 2931, 2852, 1472, 1255, 1098, 835.

Composé IV-43C₁₃H₂₈O₂Si

MM 244,45 g/mol

Rendement : 91% (6,77 mmol ; 1.65 g)

Aspect : huile jaune

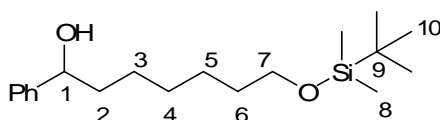
Rf : 0,84 (EP/AcOEt : 80/20)

Procédure d'oxydation au PCC appliquée à l'alcool **IV-42** (7,43 mmol ; 1,83 g).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.04 (6 H, s, H₈) ; 0.88 (9 H, s, H₁₀) ; 1.33-1.37 (4 H, m, H₄ et H₅) ; 1.49-1.56 (2 H, m, H₃ ou H₆) ; 1.59-1.78 (2 H, m, H₃ ou H₆) ; 2.42 (2 H, td, J= 7.5, 1.9 Hz, H₂) ; 3.60 (2 H, t, J= 6.4 Hz, H₇) ; 9.76 (1 H, t, J= 1.9 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -5.4 (2 CH₃, C₈) ; 18.3 (C, C₉) ; 22.0, 25.5 (2 CH₂, C₄ et C₅) ; 25.6 (3 CH₃, C₁₀) ; 28.9, 32.5 (2 CH₂, C₃ et C₆) ; 43.8 (CH₂, C₂) ; 63.3 (CH₂, C₇) ; 202.7 (CH, C₁).

IR : 2931 2857, 1723, 1464, 1256, 1101, 836.

Composé IV-44C₁₉H₃₄O₂Si

MM 322,56 g/mol

Rendement : 75% (2,52 mmol ; 812 mg)

Aspect : huile incolore

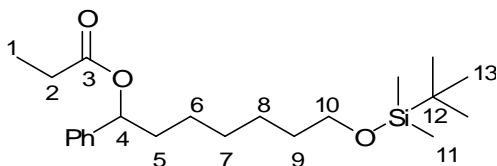
Rf : 0,68 (EP/AcOEt : 80/20)

L'aldéhyde **IV-43** (3,35 mmol ; 820 mg) est mis en solution dans du THF (33 mL) anhydre. La solution est refroidie à 0°C et placée sous atmosphère d'azote. Le PhMgBr (1 M dans le THF ; 4,36 mmol ; 4,36 mL) est alors ajouté, et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH₄Cl (50 mL), puis de l'Et₂O (50 mL) est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **IV-44** (2,52 mmol ; 812 g) est isolé avec un rendement de 75% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.04 (6 H, s, H₈) ; 0.89 (9 H, s, H₁₀) ; 1.28-1.51 (8 H, m, H₃ à H₆) ; 1.70-1.82 (2 H, m, H₂) ; 3.58 (2 H, t, J= 6.6 Hz, H₇) ; 4.68 (1 H, t, J= 7.4 Hz, H₁) ; 7.22-7.35 (5 H, m, Harom.).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -5.1 (2 CH₃, C₈) ; 18.5 (C, C₉) ; 25.8, 25.9 (2 CH₂, C₄ et C₅) ; 26.1 (3 CH₃, C₁₀) ; 29.5, 32.9 (2 CH₂, C₃ et C₆) ; 39.2 (CH₂, C₂) ; 63.4 (CH₂, C₇) ; 74.8 (CH, C₁) ; 126.0 (2 CH, CHarom.) ; 127.6 (CH, CHarom.) ; 128.6 (2 CH, CHarom.) ; 145.0 (C, Carom.).

IR : 3391, 3027, 2932, 2862, 1471, 1460, 1256, 1100, 836.

Composé IV-45 $C_{22}H_{36}O_3Si$

MM 378,62 g/mol

Rendement : 95% (2,36 mmol ; 892 mg)

Aspect : huile incolore

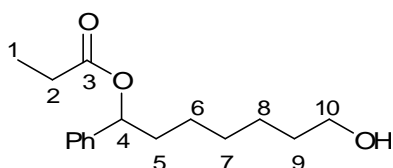
Rf : 0,72 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'estérification avec le chlorure de propionyle en présence de Et_3N appliquée à l'alcool **IV-44** (2,48 mmol ; 800 mg).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.03 (6 H, s, H_{11}) ; 0.89 (9 H, s, H_{13}) ; 1.15 (3 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.27-1.31 (6 H, m, H_6 à H_8) ; 1.43-1.50 (2 H, m, H_9) ; 1.74-1.91 (2 H, m, H_5) ; 2.34 (2 H, qd, J = 7.5, 1.5 Hz, H_2) ; 3.57 (2 H, t, J = 6.6 Hz, H_{10}) ; 5.72 (1 H, dd, J = 7.6, 6.3 Hz, H_4) ; 7.29-7.34 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = -5.1 (2 CH_3 , C_{11}) ; 9.2 (CH_3 , C_1) ; 18.5 (C, C_{12}) ; 25.6, 25.8 (2 CH_2 , C_7 et C_8) ; 26.1 (3 CH_3 , C_{13}) ; 28.0, 29.3, 32.9 (3 CH_2 , C_2 , C_6 et C_9) ; 36.5 (CH_2 , C_5) ; 63.3 (CH_2 , C_{10}) ; 76.0 (CH, C_4) ; 126.6 (2 CH, CHarom.) ; 127.9 (CH, CHarom.) ; 128.5 (2 CH, CHarom.) ; 141.1 (C, Carom.) ; 173.9 (C, C_3).

IR : 3033, 2932, 2857, 1740, 1463, 1254, 1186, 1099, 836.

Composé IV-46 $C_{16}H_{24}O_3$

MM 264,36 g/mol

Rendement : 84% (1,95 mmol ; 516 mg)

Aspect : huile incolore

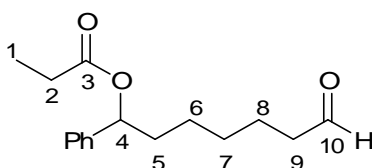
Rf : 0,24 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure de désilylation au TBAF appliquée au composé **IV-45** (2,32 mmol ; 880 mg).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 1.13 (3 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.21-1.34 (6 H, m, H_6 à H_8) ; 1.51-1.64 (2 H, m, H_9) ; 1.70-1.97 (2 H, m, H_5) ; 2.34 (2 H, qd, J = 7.5, 2.6 Hz, H_2) ; 3.62 (2 H, t, J = 6.6 Hz, H_{10}) ; 5.73 (1 H, dd, J = 7.6, 6.3 Hz, H_4) ; 7.24-7.36 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 9.2 (CH_3 , C_1) ; 25.5, 25.6, 27.9, 29.1, 32.6 (5 CH_2 , C_2 , C_6 à C_9) ; 36.3 (CH_2 , C_5) ; 62.8 (CH_2 , C_{10}) ; 75.9 (CH, C_4) ; 126.5 (2 CH, CHarom.) ; 127.8 (CH, CHarom.) ; 128.4 (2 CH, CHarom.) ; 141.0 (C, Carom.) ; 173.9 (C, C_3).

IR : 3391, 3038, 2934, 2857, 1733, 1492, 1454, 1278, 1187, 1072.

Composé IV-47 $C_{16}H_{22}O_3$

MM 262,34 g/mol

Rendement : 87% (1,65 mmol ; 432 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,56 (EP/AcOEt: 80/20)

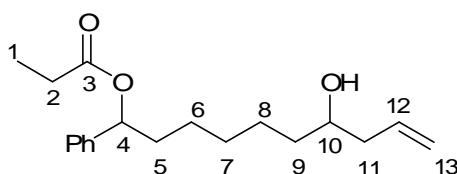
Procédure d'oxydation au PCC appliquée à l'alcool **IV-46** (1,89 mmol ; 500 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.13 (3 H, t, J = 7.6 Hz, H_1) ; 1.23-1.37 (4 H, m, H_6 et H_7) ; 1.55-1.67 (2 H, m, H_8) ; 1.70-1.97 (2 H, m, H_5) ; 2.35 (2 H, qd, J = 7.6, 2.6 Hz, H_2) ; 2.40 (2 H, td, J = 7.1, 1.6 Hz, H_9) ; 5.72 (1 H, dd, J = 7.6, 6.3 Hz, H_4) ; 7.27-7.36 (5 H, m, Harom.) ; 9.74 (1H, t, J = 1.6 Hz, H_{10}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 9.1 (CH_3 , C_1) ; 21.9, 25.3, 27.8, 28.8 (4 CH_2 , C_2 et C_6 à C_8) ; 36.2 (CH_2 , C_5) ; 43.7 (CH_2 , C_9) ; 75.7 (CH , C_4) ; 126.4 (2 CH , CHarom.) ; 127.8 (CH , CHarom.) ; 128.4 (2 CH , CHarom.) ; 140.8 (C, Carom.) ; 173.8 (C, C_3) ; 202.6 (CH , C_{10}).

IR : 3033, 2940, 2857, 1735, 1457, 1363, 1187, 1081.

Composé **IV-48**



$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$

MM 304,42 g/mol

Rendement : 96% (1,54 mmol ; 468 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,48 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure d'allylation au zinc appliquée à l'aldéhyde **IV-47** (1,60 mmol ; 420 mg).

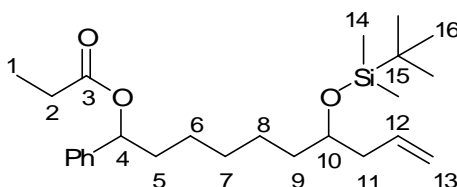
Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.13 (3 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.25-1.58 (8 H, m, H_6 à H_9) ; 1.70-1.93 (2 H, m, H_5) ; 2.07-2.17 (1 H, m, H_{11}) ; 2.23-2.28 (1 H, m, H_{11}) ; 2.34 (2 H, qd, J = 7.5, 3.0 Hz, H_2) ; 3.57-3.66 (1 H, m, H_{10}) ; 5.09-5.16 (2 H, m, H_{13}) ; 5.71-5.88 (2 H, m, H_4 et H_{12}) ; 7.27-7.36 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 9.2 (CH_3 , C_1) ; 25.5, 27.9, 29.3, 29.4, 36.4, 36.7 (6 CH_2 , C_2 et C_5 à C_9) ; 42.0 (CH_2 , C_{11}) ; 70.6 (CH , C_{10}) ; 75.9 (CH , C_4) ; 118.1 (CH_2 , C_{13}) ; 126.5 (2 CH , CHarom.) ; 127.8 (CH , CHarom.) ; 128.5 (2 CH , CHarom.) ; 134.9 (CH , C_{12}) ; 141.0 (C, Carom.) ; 173.9 (C, C_3).

IR : 3435, 3066, 2934, 2857, 1735, 1457, 1364, 1275, 1187, 1075.

Composé **IV-49**



$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$

MM 418,68 g/mol

Rendement : 90% (1,33 mmol ; 557 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,70 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure de protection d'alcool sous forme d'éther silylé appliquée à l'alcool homoallylique **IV-48** (1,48 mmol ; 450 mg).

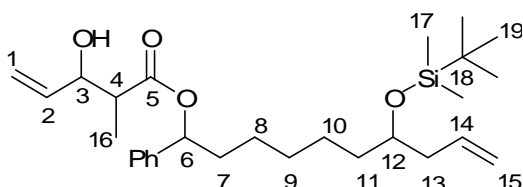
Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = -0.05 (3 H, s, H_{14}) ; -0.04 (3 H, s, H_{14}) ; 0.81 (9 H, s, H_{16}) ; 1.06 (3 H, t, J = 7.7 Hz, H_1) ; 1.20-1.41 (8 H, m, H_6 à H_9) ; 1.68-1.89 (2 H, m, H_5) ; 2.11 (2 H, dd, J = 6.9, 6.7 Hz, H_{11}) ; 2.27 (2 H, qd, J = 7.7, 2.8 Hz, H_2) ; 3.58 (1 H, quint, J = 5.6 Hz, H_{10}) ; 4.92-4.97 (2 H, m, H_{13}) ; 5.63-5.79 (2 H, m, H_4 et H_{12}) ; 7.23-7.29 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.4, -4.3 (2 CH_3 , C_{14}) ; 9.2 (CH_3 , C_1) ; 18.2 (C, C_{15}) ; 25.2, 25.5 (2 CH_2 , C_7 et C_8) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{16}) ; 27.9, 29.5, 36.4, 36.7 (4 CH_2 , C_2 , C_5 , C_6 et C_9) ; 42.0 (CH_2 , C_{11}) ; 71.0 (CH, C_{10}) ; 75.9 (CH, C_4) ; 116.7 (CH_2 , C_{13}) ; 126.5 (2 CH, CHarom.) ; 127.8 (CH, CHarom.) ; 128.4 (2 CH, CHarom.) ; 135.4 (CH, C_{12}) ; 141.1 (C, Carom.) ; 173.7 (C, C_3).

IR : 3071, 2932, 2858, 1741, 1463, 1358, 1255, 1185, 1081, 836.

Composé IV-50



$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$

MM 474,75 g/mol

Rendement : 68% (0,89 mmol ; 424 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,46 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'aldolisation avec LDA sur l'acroléine appliquée à l'ester **IV-49** (1,31 mmol ; 550 mg).

Mélange de plusieurs diastéréoisomères

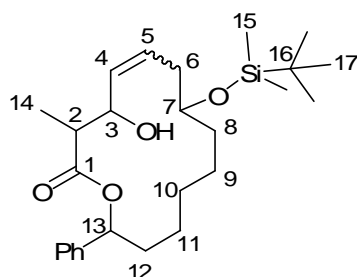
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.02-0.03 (6 H, m, H_{14}) ; 0.87 (9 H, s, H_{16}) ; 1.15 (1.5 H, d, J = 7.2 Hz, H_{16}) ; 1.20 (0.75 H, d, J = 7.4 Hz, H_{16}) ; 1.21 (0.75 H, d, J = 7.2 Hz, H_{16}) ; 1.25-1.37 (8 H, m, H_8 à H_{11}) ; 1.68-1.92 (2 H, m, H_7) ; 2.15-2.20 (2 H, ddd, J = 7.0, 5.9, 1.1 Hz, H_{13}) ; 2.56-2.71 (1 H, m, H_4) ; 3.65 (1 H, quint, J = 5.6 Hz, H_{12}) ; 4.15-4.22 (0.6 H, m, H_3) ; 4.36-4.43 (0.4 H, m, H_3) ; 4.99-5.04 (2 H, m, H_{15}) ; 5.11-5.32 (2 H, m, H_1) ; 5.71-5.90 (3 H, m, H_2 , H_6 et H_{14}) ; 7.27-7.34 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.4, -4.3 (2 CH_3 , C_{14}) ; 11.2, 11.3, 14.0, 14.1 (CH_3 , C_{16}) ; 18.2 (C, C_{15}) ; 25.2, 25.5 (2 CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{16}) ; 29.5, 36.3, 36.4, 36.7 (3 CH_2) ; 42.0 (CH_2 , C_{13}) ; 44.8, 45.4, 45.5 (CH, C_4) ; 72.0, 72.9, 73.1, 74.7, 74.8, 76.5, 76.6, 76.7 (3 CH, C_3 , C_6 et C_{12}) ; 116.7, 116.9 (2 CH_2 , C_1 et C_{15}) ; 126.4, 126.5, 126.6, 127.9, 128.0, 128.5, 128.6 (5 CH, CHarom.) ; 135.5, 137.3, 137.5, 138.0, 138.2 (2 CH, C_2 et C_{14}) ; 140.7 (C, Carom.) ; 174.7, 174.9 (C, C_5).

IR : 3449, 3071, 3027, 2931, 2852, 1735, 1460, 1361, 1254, 1047, 835.

MS : (ESI) m/z = 497,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 497,3064 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$ théorique 497,3063).

Composé IV-51 $C_{26}H_{42}O_4Si$

MM 446,69 g/mol

Rendement : 61% (0,53 mmol ; 235 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,40 (EP/AcOEt: 90/10)

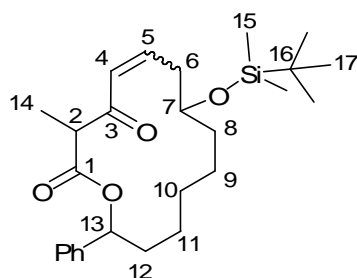
Procédure de RCM appliquée au diène **IV-50** (0,86 mmol ; 410 mg).

Mélange de plusieurs diastéréoisomères

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.06-0.07 (6 H, m, H_{15}) ; 0.89-0.90 (9 H, m, H_{17}) ; 1.18-1.59 (11 H, H_8 à H_{11} et H_{14}) ; 1.70-1.90 (2 H, m, H_{12}) ; 2.12-2.29 (2 H, m, H_6) ; 2.25-2.68 (0.4 H, m, H_2) ; 2.82-2.92 (0.6 H, m, H_2) ; 3.48-3.79 (1 H, m, H_7) ; 4.03-4.18 (0.6 H, m, H_3) ; 4.51-4.60 (0.4 H, m, H_3) ; 5.46-6.08 (3 H, m, H_4 , H_5 et H_{13}) ; 7.31-7.37 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : -4.6, -4.4, -4.3 (2 CH_3 , C_{15}) ; 10.3, 13.4, 15.3, 15.4 (CH_3 , C_{14}) ; 18.1, 18.2 (C, C_{16}) ; 20.5, 21.5, 21.7, 21.9, 22.1, 22.4, 22.6, 22.9, 25.2, 25.6 (2 CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{17}) ; 26.7, 26.8, 29.8, 32.8, 32.9, 33.2, 34.8, 34.9, 35.3 (3 CH_2) ; 39.5, 39.9, 40.0, 41.1 (CH_2 , C_6) ; 46.0, 46.4, 46.5, 47.1 (CH, C_2) ; 70.8, 70.9 (CH, C_7) ; 73.1, 73.3, 73.9, 74.6, 74.9, 75.0, 75.3, 75.4, 75.8 (2 CH, C_3 et C_{13}) ; 125.8, 125.9, 126.0, 127.5, 127.6, 127.7, 128.4 (5 CH, CHarom.) ; 129.4, 129.7, 129.9, 130.1, 130.4, 131.3, 131.6, 131.9, 132.3, 133.4, 133.7 (2 CH, C_4 et C_5) ; 140.1, 140.2, 140.7, 140.8, 140.9 (C, Carom.) ; 172.4, 172.6, 174.2, 174.3 (C, C_1).

IR : 3419, 3032, 2929, 2858, 1733, 1456, 1254, 1046.

MS : (ESI) m/z= 469,2 ($M+Na^+$, 100) ; 915,0 ($2M+Na^+$, 95).HRMS : (ESI) 469,2751 ($M+Na^+$, $C_{26}H_{42}O_4SiNa$ théorique 469,2750).Composé IV-52 $C_{26}H_{40}O_4Si$

MM 444,68 g/mol

Rendement : 78% (0,38 mmol ; 171 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,68 (EP/AcOEt: 8/2)

Procédure d'oxydation au périodine de Dess-Martin, appliquée au composé **IV-51** (0,49 mmol ; 220 mg)

Mélange de quatre diastéréoisomères

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.06-0.09 (6 H, m, H_{15}) ; 0.89-0.90 (9 H, m, H_{17}) ; 1.12-1.59 (11 H, H_8 à H_{11} et H_{14}) ; 1.68-1.92 (2 H, m, H_{12}) ; 2.41-2.48 (2 H, m, H_6) ; 3.63-3.74 (1 H, m, H_2) ; 3.77-3.90 (1 H, m, H_7) ; 5.85-5.92 (1 H, m, H_{13}) ; 6.32-6.51 (1 H, m, H_4) ; 6.91-7.14 (1 H, m, H_5) ; 7.23-7.31 (5 H, m, Harom.).

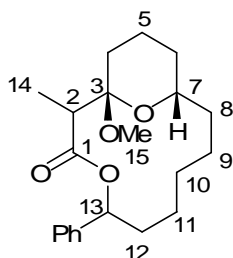
RMN ^{13}C (CDCl_3) : -4.6, -4.5, -4.4 (2 CH_3 , C_{15}) ; 12.2, 12.5, 12.6 (CH_3 , C_{14}) ; 18.1, 18.2 (C, C_{16}) ; 21.2, 21.5, 21.7, 22.5, 22.6, 22.9, 23.6 (2 CH_2) ; 25.9, 26.0 (3 CH_3 , C_{17}) ; 26.2, 26.4, 26.8, 34.0, 34.2, 34.4, 34.5, 36.0, 36.1, 36.7 (3 CH_2) ; 39.7, 40.1, 40.2 (CH_2 , C_6) ; 52.2, 52.3, 52.4, 52.5 (CH, C_2) ; 69.9, 70.1, 70.2, 70.3 (CH, C_7) ; 75.7, 76.2, 76.4 (CH, C_{13}) ; 125.6, 125.7, 126.0, 126.1, 127.6, 127.7, 127.9, 128.0, 128.5, 128.6, 128.7 (5 CH, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 128.9, 129.3, 130.4, 130.5 (CH, C_4) ; 140.3, 140.4, 140.5, 140.7 (C, $\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 144.5, 145.1, 145.2, 145.6 (CH, C_5) ; 169.6, 170.0, 170.2, 170.6 (C, C_1) ; 193.0, 193.1, 193.6, 193.7 (C, C_3).

IR : 3038, 2929, 2857, 1733, 1693, 1632, 1451, 1254, 1070.

MS : (ESI) m/z = 467,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 94) ; 911,0 ($2\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 467,2595 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}$ théorique 467,2594).

Composé IV-53



$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$

MM 346,46 g/mol

Rendement : 62% (0,22 mmol ; 77 mg)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,64 (EP/AcOEt: 9/1)

Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée à la macrolactone **IV-52** (0,36 mmol ; 160 mg)

Mélange de trois diastéréoisomères en proportions 50:30:20

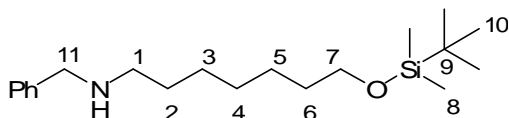
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.02 (1.5 H, d, J = 7.2 Hz, H_{14}) ; 1.13 (0.6 H, d, J = 7.3 Hz, H_{14}) ; 1.13 (0.9 H, d, J = 7.0 Hz, H_{14}) ; 1.26-2.11 (16 H, m, H_4 à H_6 et H_8 à H_{12}) ; 2.73 (0.3 H, q, J = 7.0 Hz, H_2) ; 3.04 (0.5 H, q, J = 7.2 Hz, H_2) ; 3.22-3.28 (1.7 H, m, H_2 et H_{15}) ; 3.49 (1.5 H, s, H_{15}) ; 3.72-3.92 (1 H, m, H_7) ; 5.81 (0.5 H, dd, J = 11.7, 3.7 Hz, H_{13}) ; 5.92 (0.3 H, dd, J = 10.4, 3.4 Hz, H_{13}) ; 6.08 (0.2 H, dd, J = 10.5, 3.6 Hz, H_{13}) ; 7.23-7.31 (5 H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 11.3, 11.9, 13.7 (CH_3 , C_{14}) ; 19.0, 19.2, 22.0, 22.2, 22.3, 22.8, 23.8, 25.1, 25.3, 25.8, 26.3, 26.9, 27.0, 27.5, 28.2, 29.5, 29.8, 31.2, 32.1, 32.2, 34.5, 34.9, 35.3, 35.5 (8 CH_2 , C_4 à C_6 et C_8 à C_{12}) ; 43.7, 44.0 (CH, C_2) ; 47.1, 50.0 (CH_3 , C_{15}) ; 71.4, 72.5, 73.1 (CH, C_7) ; 73.9, 74.3, 75.0 (CH, C_{13}) ; 95.6, 100.0, 100.8 (C, C_3) ; 126.1, 126.2, 126.3, 126.4, 127.5, 127.6, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6 (5 CH, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 141.6, 141.7, 142.1 (C, $\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 174.1, 175.0 (C, C_1).

IR : 3038,2943, 2846, 1732, 1456, 1382, 1213, 1180, 1053.

MS : (ESI) m/z = 369,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 37) ; 315,1 ($[\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 100).

HRMS : (ESI) 369,2041 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ théorique 369,2042).

Composé IV-54C₂₀H₃₇NOSi

MM 335,60 g/mol

Rendement : 52% (1,74 mmol ; 585 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,18 (EP/AcOEt: 80/20)

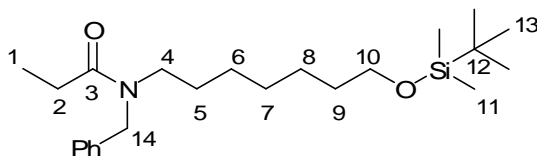
L'aldéhyde **IV-43** (3,35 mmol ; 820 mg) et le MgSO₄ anhydre (1 g) sont mis en solution dans du benzène (33 mL) anhydre, puis la benzyle amine (4,03 mmol ; 0,44 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures, puis filtré et concentré sous vide pour donner l'imine brute.

Le LiAlH₄ (1,01 mmol ; 382 mg) est mis en solution dans l'Et₂O (30 mL) et le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et placé sous atmosphère d'azote. Une solution de l'imine dans l'Et₂O (5 mL) est ensuite ajoutée lentement puis le milieu est chauffé et agité au reflux de l'Et₂O pendant 18 heures. Une fois à température ambiante la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NaHCO₃ (30 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **IV-54** (1,74 mmol ; 585 mg) est isolé avec un rendement de 52% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.04 (6 H, s, H₈) ; 0.89 (9 H, s, H₁₀) ; 1.26-1.33 (6 H, m, H₃ à H₅) ; 1.42-1.51 (4 H, m, H₂ et H₆) ; 2.62 (2 H, t, J= 7.4 Hz, H₁) ; 3.59 (2 H, t, J= 6.6 Hz, H₇) ; 3.66 (2 H, s, H₁₁) ; 7.22-7.32 (5 H, m, Harom.).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -5.2 (2 CH₃, C₈) ; 18.4 (C, C₉) ; 25.9 (CH₂, C₄) ; 26.1 (3 CH₃, C₁₀) ; 27.4, 29.5, 30.1, 32.9 (4 CH₂, C₂, C₃, C₅ et C₆) ; 49.6 (CH₂, C₁) ; 54.2 (CH₂, C₁₁) ; 63.3 (CH₂, C₇) ; 126.9 (CH, CHarom.) ; 128.2 (2 CH, CHarom.) ; 128.4 (2 CH, CHarom.) ; 140.6 (C, Carom.).

IR : 3329, 3027, 2929, 2852, 1463, 1255, 1099, 835.

Composé IV-55C₂₃H₄₁NO₂Si

MM 391,66 g/mol

Rendement : 90% (1,56 mmol ; 609 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,58 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure d'amidation identique à celle de l'estérification avec le chlorure de propionyle en présence de Et₃N appliquée à l'amine **IV-54** (1,73 mmol ; 580 mg).

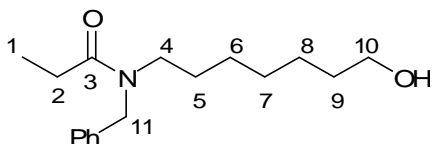
Mélange de deux rotamères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.03 (3 H, s, H_{11}) ; 0.04 (3 H, s, H_{11}) ; 0.88 (4.5 H, s, H_{13}) ; 0.89 (4.5 H, s, H_{13}) ; 1.13 (1.5 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.20 (1.5 H, t, J = 7.4 Hz, H_1) ; 1.24-1.32 (6 H, m, H_6 à H_8) ; 1.44-1.58 (4 H, m, H_5 et H_9) ; 2.33 (1 H, q, J = 7.5 Hz, H_2) ; 2.41 (1 H, q, J = 7.4 Hz, H_2) ; 3.16 (1 H, t, J = 7.8 Hz, H_4) ; 3.35 (1 H, t, J = 7.7 Hz, H_4) ; 3.57 (1 H, t, J = 6.6 Hz, H_{10}) ; 3.59 (1 H, t, J = 6.4 Hz, H_{10}) ; 4.52 (1 H, s, H_{14}) ; 4.60 (1 H, s, H_{14}) ; 7.14-7.38 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -5.1 (2 CH_3 , C_{11}) ; 9.6, 9.9 (CH_3 , C_1) ; 18.5 (C, C_{12}) ; 25.9 (CH_2 , C_7) ; 26.1 (3 CH_3 , C_{10}) ; 26.4, 26.6, 27.0, 27.1, 27.7, 28.6, 29.2, 29.3, 32.8, 32.9 (5 CH_2 , C_2 , C_5 , C_6 , C_8 et C_9) ; 46.4, 47.1 (CH_2 , C_4) ; 48.3, 51.1 (CH_2 , C_{14}) ; 63.3, 63.4 (CH_2 , C_{10}) ; 126.3, 127.3, 127.5, 128.1, 128.6, 128.9 (5 CH, CHarom.) ; 137.4, 138.2 (C, Carom.) ; 172.9, 174.1 (C, C_3).

IR : 3022, 2931, 2852, 1652, 1472, 1256, 1097, 836.

Composé IV-56



$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$

MM 277,40 g/mol

Rendement : 89% (1,36 mmol ; 378 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,24 (EP/AcOEt: 60/40)

Procédure de désilylation au TBAF appliquée au composé **IV-55** (1,53 mmol ; 600 mg).

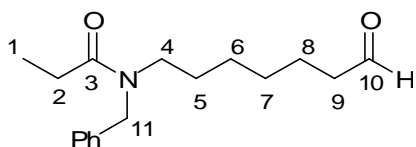
Mélange de deux rotamères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.13 (1.5 H, t, J = 7.4 Hz, H_1) ; 1.20 (1.5 H, t, J = 7.3 Hz, H_1) ; 1.25-1.35 (6 H, m, H_6 à H_8) ; 1.49-1.61 (4 H, m, H_5 et H_9) ; 2.33 (1 H, q, J = 7.4 Hz, H_2) ; 2.41 (1 H, q, J = 7.5 Hz, H_2) ; 3.17 (1 H, t, J = 7.9 Hz, H_4) ; 3.36 (1 H, t, J = 7.7 Hz, H_4) ; 3.62 (1 H, t, J = 6.4 Hz, H_{10}) ; 3.63 (1 H, t, J = 6.4 Hz, H_{10}) ; 4.52 (1 H, s, H_{11}) ; 4.60 (1 H, s, H_{11}) ; 7.14-7.38 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 9.5, 9.7 (CH_3 , C_1) ; 25.6, 25.7, 26.2, 26.5, 26.8, 27.3, 28.4, 29.0, 29.1, 32.5, 32.6 (6 CH_2 , C_2 et C_5 à C_9) ; 46.2, 47.0 (CH_2 , C_4) ; 48.2, 50.9 (CH_2 , C_{11}) ; 62.5 (CH_2 , C_{10}) ; 126.1, 127.1, 127.4, 127.9, 128.5, 128.8 (5 CH, CHarom.) ; 137.1, 137.9 (C, Carom.) ; 173.9, 174.2 (C, C_3).

IR : 3410, 3033, 2932, 2852, 1634, 1454, 1073.

Composé IV-57



$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

MM 275,39 g/mol

Rendement : 89% (1,19 mmol ; 327 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,38 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure d'oxydation au PCC appliquée à l'alcool **IV-56** (1,33 mmol ; 370 mg).

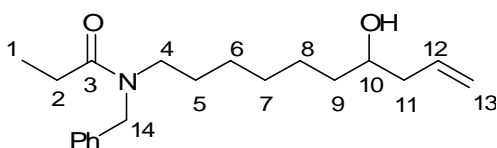
Mélange de deux rotamères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.13 (1.5 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.20 (1.5 H, t, J = 7.3 Hz, H_1) ; 1.25-1.36 (4 H, m, H_6 et H_7) ; 1.48-1.65 (4 H, m, H_5 et H_8) ; 2.29-2.44 (4 H, m, H_2 et H_9) ; 3.17 (1 H, t, J = 7.7 Hz, H_4) ; 3.35 (1 H, t, J = 7.7 Hz, H_4) ; 4.52 (1 H, s, H_{11}) ; 4.60 (1 H, s, H_{11}) ; 7.14-7.38 (5 H, m, Harom.) ; 9.74 (0.5 H, t, J = 1.8 Hz, H_{10}) ; 9.76 (0.5 H, t, J = 1.6 Hz, H_{10}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 9.5, 9.7 (CH_3, C_1) ; 21.7, 21.8, 26.2, 26.4, 26.5, 26.6, 27.2, 28.2, 28.6, 28.7 (5 CH_2, C_2 et C_5 à C_8) ; 43.6, 43.7 (CH_2, C_9) ; 46.1, 46.8 (CH_2, C_4) ; 48.1, 50.9 ($\text{CH}_2, \text{C}_{11}$) ; 126.1, 127.1, 127.4, 127.8, 128.4, 128.8 (5 CH, CHarom.) ; 137.0, 137.9 (C, Carom.) ; 173.7, 174.0 (C, C_3) ; 202.3, 202.6 (CH, C_{10}).

IR : 3042, 2928, 2857, 1734, 1634, 1454, 1073.

Composé IV-58



$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2$

MM 317,47 g/mol

Rendement : 84% (0,98 mmol ; 310 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,24 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure d'allylation au zinc appliquée à l'aldéhyde **IV-57** (1,16 mmol ; 320 mg).

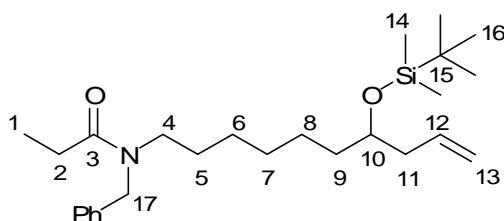
Mélange de deux rotamères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.13 (1.5 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.20 (1.5 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.26-1.58 (10 H, m, H_5 à H_9) ; 2.07-2.17 (1 H, m, H_{11}) ; 2.22-2.28 (1 H, m, H_{11}) ; 2.33 (1 H, q, J = 7.5 Hz, H_2) ; 2.41 (1 H, q, J = 7.5 Hz, H_2) ; 3.17 (1 H, t, J = 7.9 Hz, H_4) ; 3.35 (1 H, m, H_4) ; 3.58-3.67 (1 H, m, H_{10}) ; 4.52 (1 H, s, H_{14}) ; 4.60 (1 H, s, H_{14}) ; 5.10-5.16 (2 H, m, H_{13}) ; 5.75-5.89 (1 H, m, H_{12}) ; 7.14-7.37 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 9.5, 9.7 (CH_3, C_1) ; 25.4, 26.2, 26.4, 26.7, 26.8, 27.3, 28.3, 29.1, 29.2, 36.5, 36.6 (6 CH_2, C_2 et C_5 à C_9) ; 41.8, 41.9 ($\text{CH}_2, \text{C}_{11}$) ; 46.2, 46.9 (CH_2, C_4) ; 48.1, 50.9 ($\text{CH}_2, \text{C}_{14}$) ; 70.4, 70.5 (CH, C_{10}) ; 117.5, 117.6 ($\text{CH}_2, \text{C}_{13}$) ; 126.1, 127.1, 127.3, 127.9, 128.4, 128.8 (5 CH, CHarom.) ; 135.0, 135.1 (CH, C_{12}) ; 137.1, 137.9 (C, Carom.) ; 173.7, 174.0 (C, C_3).

IR : 3418, 3065, 2929, 2857, 1634, 1451, 1067.

Composé IV-59



$\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_2\text{Si}$

MM 431,73 g/mol

Rendement : 94% (0,89 mmol ; 383 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,78 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure de protection d'alcool sous forme d'éther silylé appliquée à l'alcool homoallylique **IV-58** (0,94 mmol ; 300 mg).

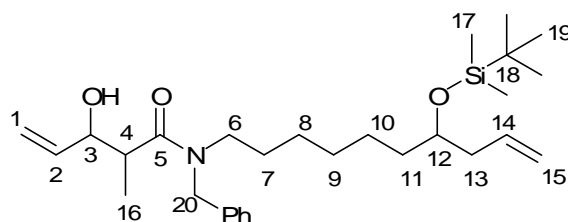
Mélange de deux rotamères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.02 (3 H, s, H_{15}) ; 0.03 (3 H, s, H_{15}) ; 0.87 (4.5 H, s, H_{17}) ; 0.88 (4.5 H, s, H_{17}) ; 1.13 (1.5 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.20 (1.5 H, t, J = 7.5 Hz, H_1) ; 1.23-1.57 (10 H, m, H_5 à H_9) ; 2.17-2.21 (2 H, m, H_{11}) ; 2.33 (1 H, q, J = 7.5 Hz, H_2) ; 2.41 (1 H, q, J = 7.5 Hz, H_2) ; 3.16 (1 H, t, J = 7.9 Hz, H_4) ; 3.35 (1 H, t, J = 7.7 Hz, H_4) ; 3.60-3.69 (1 H, m, H_{10}) ; 4.52 (1 H, s, H_{14}) ; 4.60 (1 H, s, H_{14}) ; 4.99-5.05 (2 H, m, H_{13}) ; 5.79 (1 H, m, H_{12}) ; 7.14-7.38 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.5, -4.3 (2 CH_3 , C_{16}) ; 9.6, 9.8 (CH_3 , C_1) ; 18.2 (C, C_{16}) ; 25.2, 25.3 (CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{17}) ; 26.3, 26.6, 26.9, 27.1, 27.6, 28.5, 29.5, 29.6, 36.6, 36.8 (5 CH_2) ; 42.0 (CH_2 , C_{11}) ; 46.4, 47.0 (CH_2 , C_4) ; 48.2, 51.0 (CH_2 , C_{14}) ; 71.9, 72.0 (CH, C_{10}) ; 116.6, 116.7 (CH_2 , C_{13}) ; 126.2, 127.2, 127.5, 128.0, 128.5, 128.9 (5 CH, CHarom.) ; 135.4, 135.5 (CH, C_{12}) ; 137.3, 138.1 (C, Carom.) ; 173.8, 174.1 (C, C_3).

IR : 3071, 2930, 2852, 1652, 1471, 1374, 1255, 1069, 836, 774.

Composé IV-60



$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_3\text{Si}$

MM 487,79 g/mol

Rendement : 64% (0,56 mmol ; 271 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,56 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure d'aldolisation avec LDA sur l'acroléine appliquée à l'ester **IV-59** (0,87 mmol ; 375 mg).

Mélange de diastéréoisomères

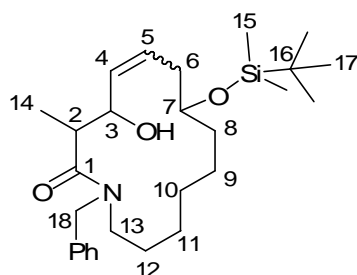
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.02-0.04 (6 H, m, H_{17}) ; 0.88 (9 H, s, H_{79}) ; 1.11-1.56 (13 H, m, H_7 à H_{11} et H_{16}) ; 2.19 (2 H, dd, J = 6.4, 6.0 Hz, H_{13}) ; 2.57-2.82 (1 H, m, H_4) ; 3.08-3.25 (2 H, m, H_6) ; 3.64-3.68 (1 H, m, H_{12}) ; 4.39 (0.5 H, d, J = 14.9 Hz, H_{20}) ; 4.48-4.65 (2 H, m, H_3 et H_{20}) ; 4.79 (0.5 H, d, J = 14.9 Hz, H_{20}) ; 4.99-5.10 (2 H, m, H_{15}) ; 5.23-5.42 (2 H, m, H_1) ; 5.61-5.95 (2 H, m, H_2 et H_{14}) ; 7.15-7.40 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.4, -4.3 (2 CH_3 , C_{17}) ; 10.8, 11.0 (CH_3 , C_{16}) ; 18.2 (C, C_{18}) ; 25.3 (CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{19}) ; 26.9, 27.0, 27.5, 29.0, 29.5, 29.6, 36.6, 36.7 (4 CH_2) ; 39.7, 39.9 (CH, C_4) ; 42.0 (CH_2 , C_{13}) ; 47.3, 47.4 (CH_2 , C_6) ; 48.1, 51.1 (CH_2 , C_{20}) ; 71.9, 72.0 (CH, C_{12}) ; 72.5, 72.6 (CH, C_3) ; 115.7, 115.8, 116.7, 116.8 (2 CH_2 , C_1 et C_{15}) ; 126.1, 126.4, 127.5, 127.8, 128.6, 128.7, 128.9, 129.0 (5 CH, CHarom.) ; 135.3, 135.5 (CH, C_2 ou C_{14}) ; 136.8, 137.5 (C, Carom.) ; 137.8, 137.9 (CH, C_2 ou C_{14}) ; 177.4, 177.8 (C, C_5).

IR : 3407, 3066, 2930, 2852, 1644, 1451, 1253, 1049.

MS : (ESI) m/z = 510,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100) ; 996,8 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 73).

HRMS : (ESI) 510,3378 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_3\text{SiNa}$ théorique 510,3378).

Composé IV-61C₂₇H₄₅NO₃Si

MM 459,74 g/mol

Rendement : 61% (0,33 mmol ; 149 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,38 (EP/AcOEt: 80/20)

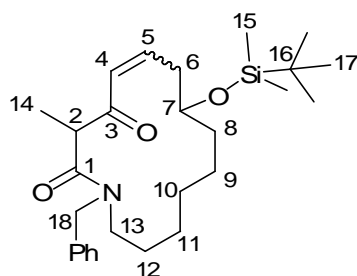
Procédure de RCM appliquée au diène **IV-60** (0,53 mmol ; 260 mg).

Mélange de quatre diastéréoisomères.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.04-0.08 (6 H, m, H₁₅) ; 0.88-0.89 (9 H, m, H₁₇) ; 1.09-1.56 (13 H, m, H₈ à H₁₂ et H₁₄) ; 2.16-2.39 (2 H, m, H₆) ; 2.58-2.78 (1 H, m, H₂) ; 2.86-2.98 (0.8 H, m, H₁₃) ; 3.36-3.77 (1.2 H, m, H₁₃) ; 3.83-3.91 (1 H, m, H₇) ; 4.24-4.52 (2 H, m, H₃ et H₁₈) ; 4.81-4.92 (0.4 H, m, H₁₈) ; 5.35-5.48 (0.6 H, m, H₁₈) ; 5.59-5.89 (2 H, m, H₄ et H₅) ; 7.15-7.35 (5 H, m, Harom.).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -4.7, -4.6, -4.3, 4.2 (2 CH₃, C₁₅) ; 14.96, 15.3, 16.0 (CH₃, C₁₄) ; 18.1, 18.2 (C, C₁₆) ; 20.2, 21.4, 21.8, 24.2, 24.3 (2 CH₂) ; 26.0 (3 CH₃, C₁₇) ; 26.4, 26.5, 28.2, 28.3, 32.1, 33.8 (3 CH₂) ; 39.1, 39.5 (CH₂, C₆) ; 43.3, 43.4, 43.7 (CH, C₂) ; 46.8, 46.9 (CH₂, C₁₃) ; 49.0, 49.1 (CH₂, C₁₈) ; 70.5, 70.9, 71.1 (CH, C₇) ; 73.0, 73.3, 75.7, 75.8 (CH, C₃) ; 126.0, 126.2, 126.3, 126.4 (CH, C₄) ; 127.3, 127.4, 125.6, 127.8, 127.7, 128.9 (5 CH, CHarom.) ; 137.3, 138.0, 138.1 (C, Carom.) ; 133.5, 133.6, 133.9, 134.0 (CH, C₅) ; 175.2, 175.3, 175.7, 176.1 (C, C₁).

IR : 3391, 3033, 2927, 2852, 1621, 1453, 1253, 1047.

MS : (ESI) m/z= 482,4 (M+Na⁺, 40) ; 941,3 (2M+Na⁺, 100).HRMS : (ESI) 482,3066 (M+Na⁺, C₂₇H₄₅NO₃SiNa théorique 482,3066).Composé IV-62C₂₇H₄₃NO₃Si

MM 457,73 g/mol

Rendement : 78% (0,28 mmol ; 109 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,62 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure d'oxydation au périodine de Dess-Martin, appliquée au composé **IV-61** (0,30 mmol ; 140 mg).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportion 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.06 (3 H, s, H_{15}) ; 0.07 (3 H, s, H_{15}) ; 0.88 (4.5 H, s, H_{17}) ; 0.90 (4.5 H, s, H_{17}) ; 1.10-1.30 (10 H, m, H_8 à H_{12}) ; 1.33 (1.5 H, d, J = 6.9 Hz, H_{14}) ; 1.35 (1.5 H, d, J = 6.8 Hz, H_{14}) ; 2.41 (2 H, dd, J = 7.1, 4.4 Hz, H_6) ; 2.51-2.59 (1 H, m, H_{13}) ; 3.55 (0.5 H, q, J = 6.9 Hz, H_2) ; 3.57 (0.5 H, q, J = 6.8 Hz, H_2) ; 3.80-3.85 (0.5 H, m, H_7) ; 3.93-4.00 (0.5 H, m, H_7) ; 4.16 (1 H, d, J = 17.1 Hz, H_{15}) ; 4.32-4.36 (1 H, m, H_{13}) ; 4.86 (0.5 H, d, J = 17.1 Hz, H_{18}) ; 4.87 (0.5 H, d, J = 17.1 Hz, H_{18}) ; 6.46 (1 H, d, J = 15.7 Hz, H_4) ; 6.91 (1 H, dt, J = 15.7, 7.1 Hz, H_5) ; 7.09-7.11 (2 H, m, Harom.) ; 7.31-7.36 (3 H, m, Harom.).

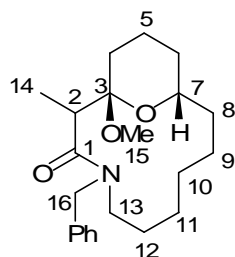
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -4.7, -4.6 (2 CH_3 , C_{15}) ; 14.0, 14.1 (CH_3 , C_{14}) ; 18.2 (C, C_{16}) ; 19.3, 22.5, 25.1, 25.2, 25.9 (3 CH_2) ; 26.0 (3 CH_3 , C_{17}) ; 27.5, 27.9, 33.6, 35.3 (2 CH_2) ; 38.9, 39.7 (CH_2 , C_6) ; 47.1, 47.4 (CH_2 , C_{13}) ; 52.0, 52.3 (CH_2 , C_{18}) ; 52.7 (CH, C_2) ; 69.6, 70.4 (CH, C_7) ; 126.2 (2 CH, CHarom.) ; 126.5, 126.7 (CH, C_4) ; 127.7, 129.1 (3 CH, CHarom.) ; 136.7 (C, Carom.) ; 145.7, 146.6 (CH, C_5) ; 170.3 (C, C_1) ; 195.8 (C, C_3).

IR : 3060, 3033, 2930, 2857, 1695, 1646, 1455, 13612, 1255, 1065.

MS : (ESI) m/z = 480,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 48) ; 937,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 480,2909 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{SiNa}$ théorique 480,2910).

Composé **IV-63**



$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3$

MM 359,50 g/mol

Rendement : 62% (0,13 mmol ; 48 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure de la séquence hydrogénation / cyclisation appliquée à la macrolactone **IV-61** (0,22 mmol ; 100 mg)

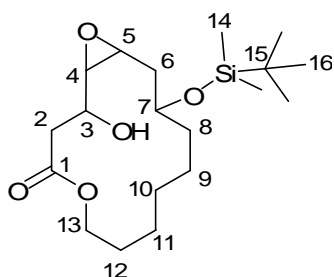
Mélange de deux diastéréoisomères en proportion 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.88 (1.5 H, d, J = 6.7 Hz, H_{14}) ; 1.13 (1.5 H, d, J = 6.9 Hz, H_{14}) ; 1.24-2.25 (16 H, m, H_4 à H_6 et H_8 à H_{12}) ; 2.68-2.76 (0.5 H, m, H_{13}) ; 2.81 (0.5 H, q, J = 6.9 Hz, H_2) ; 2.68-2.76 (0.5 H, dt, J = 14.1, 5.2 Hz, H_{13}) ; 3.10 (0.5 H, q, J = 6.7 Hz, H_2) ; 3.17 (1.5 H, s, H_{15}) ; 3.29 (1.5 H, s, H_{15}) ; 3.46-3.52 (1 H, m, H_7) ; 3.89-3.94 (1 H, m, H_{13}) ; 4.30 (0.5 H, d, J = 17.0 Hz, H_{13}) ; 4.37 (0.5 H, d, J = 17.4 Hz, H_{13}) ; 4.83 (0.5 H, d, J = 17.0 Hz, H_{13}) ; 4.93 (0.5 H, d, J = 17.4 Hz, H_{13}) ; 7.11-7.37 (5 H, m, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 12.2, 13.2 (CH_3 , C_{14}) ; 19.4, 23.9, 25.1, 25.7, 26.2, 26.7, 29.4, 32.1, 32.2, 32.4 (8 CH_2 , C_4 à C_6 et C_8 à C_{12}) ; 42.8 (CH_2 , C_{13}) ; 50.3, 50.8 (CH_2 , C_{16}) ; 47.3, 47.6 (CH_3 , C_{15}) ; 50.3, 50.8 (CH_2 , C_{16}) ; 72.3, 73.5 (CH, C_7) ; 98.1, 102.3 (C, C_3) ; 126.6, 127.0, 127.6, 127.9, 128.5, 128.9, 129.0 (5 CH, CHarom.) ; 137.9, 138.2 (C, Carom.) ; 174.6, 178.5 (C, C_1).

MS : (ESI) m/z = 382.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100) ; 328.3 ($[\text{MH}^+-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 71).

HRMS : (ESI) 382.2357 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Na}$ théorique 382.2357).

Composé IV-64 $C_{19}H_{36}O_5Si$

MM 372,57 g/mol

Rendement :

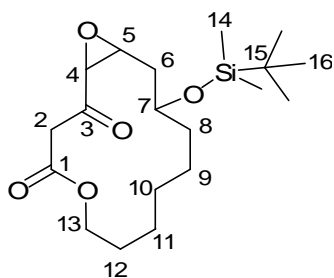
Aspect : huile incolore

Rf : 0,28 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'époxydation au VO(acac)₂ appliquée à l'oléfine **IV-30** (0,84 mmol ; 300 mg)

RMN difficiles à interpréter du fait du grand nombre de diastéréoisomères, et de la présence d'une impureté.

IR : 3445, 2929, 2857, 1732, 1462, 1067.

Composé IV-65 $C_{19}H_{34}O_5Si$

MM 370,56 g/mol

Rendement : 61% (0,51 mmol ; 190 mg) sur 2 étapes

Aspect : huile incolore

Rf : 0,61 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'oxydation au périodinate de Dess-Martin, appliquée à l'époxy-alcool **IV-64** .

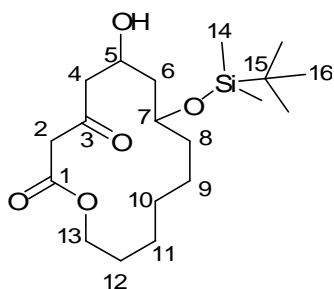
Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.06 (6 H, s, H₁₄) ; 0.88 (9 H, s, H₁₆) ; 1.40-1.61 (11 H, m, H₆ et H₈ à H₁₂) ; 2.10-2.22 (1 H, m, H₆) ; 3.18-3.25 (1 H, m, H₅) ; 3.31-3.36 (1 H, m, H₄) ; 3.39 (0.5 H, d, J= 1.9 Hz, H₂) ; 3.46 (0.5 H, d, J= 1.9 Hz, H₂) ; 3.59 (0.5 H, s, H₂) ; 3.64 (0.5 H, s, H₂) ; 3.80-3.89 (1 H, m, H₇) ; 4.08 (0.5 H, ddd, J= 9.2, 6.2, 3.0 Hz, H₁₃) ; 4.16 (1 H, td, J= 6.4, 2.3 Hz, H₁₃) ; 4.32 (0.5 H, ddd, J= 10.9, 9.0, 2.6 Hz, H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -4.7, -4.5 (2 CH₃, C₁₄) ; 18.0, 18.1 (C, C₁₅) ; 21.5, 22.3, 22.5, 22.6, 25.1, 25.3 (3 CH₂) ; 25.9 (3 CH₃, C₁₆) ; 26.4, 26.6 (CH₂) ; 33.6, 33.8 (CH₂, C₈) ; 39.1, 39.3 (CH₂, C₆) ; 43.4, 45.2 (CH₂, C₂) ; 56.0, 56.1 (CH, C₅) ; 58.9, 60.2 (CH, C₄) ; 65.2, 65.4 (CH₂, C₁₃) ; 68.6, 68.8 (CH, C₇) ; 166.1, 166.3 (C, C₁) ; 199.0, 199.4 (C, C₃).

IR : 2930, 2857, 1747, 1709, 1575, 1463, 1254, 1065, 836.

MS : (ESI) m/z= 393,2 (M+Na⁺, 49) ; 763,2 (2M+Na⁺, 100).HRMS : (ESI) 393,2071 (M+Na⁺, C₁₉H₃₄O₅SiNa théorique 393,2071).

Composé IV-66C₁₉H₃₆O₅Si

MM 372,57 g/mol

Rendement : 87%(0,35 mmol, 131 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,42 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure de l'ouverture régiosélective de l'époxyde appliquée à l'époxycétone **IV-65** (0,41 mmol, 150 mg).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

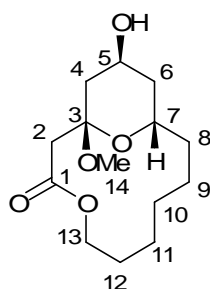
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.08 (3 H, s, H₁₄) ; 0.09 (3 H, s, H₁₄) ; 0.88 (9 H, s, H₁₆) ; 1.40-1.89 (12 H, H₆ et H₈ à H₁₂) ; 2.57 (0.5 H, dd, *J*= 15.0, 8.4 Hz, H₄) ; 2.67-2.76 (1 H, m, H₄) ; 2.91 (0.5 H, dd, *J*= 16.2, 5.5 Hz, H₄) ; 3.37 (0.5 H, d, *J*= 15.6 Hz, H₂) ; 3.44 (0.5 H, d, *J*= 15.1 Hz, H₂) ; 3.55 (0.5 H, d, *J*= 15.1 Hz, H₂) ; 3.74 (0.5 H, d, *J*= 15.6 Hz, H₂) ; 3.84-3.99 (1.5 H, m, H₇ et H₁₃) ; 4.07-4.19 (1 H, m, H₅ et H₁₃) ; 4.28 (0.5 H, ddd, *J*= 11.1, 6.6, 3.0 Hz, H₁₃) ; 4.40-4.54 (1H, m, H₅ et H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -4.6, -4.1 (2 CH₃, C₁₄) ; 17.9, 18.0 (C, C₁₅) ; 22.2, 22.5, 23.6, 25.5 (2 CH₂) ; 25.8, 25.9 (3 CH₃, C₁₆) ; 26.4, 26.5, 26.6, 27.2 (2 CH₂) ; 33.5, 35.0 (CH₂, C₈) ; 39.5, 41.6 (CH₂, C₆) ; 49.0, 49.4 (CH₂, C₂) ; 50.3, 50.5 (CH, C₄) ; 64.7 (CH, C₅) ; 65.5, 66.2 (CH₂, C₁₃) ; 67.2 (CH, C₅) ; 70.7, 71.0 (CH, C₇) ; 166.7, 167.5 (C, C₁) ; 202.2, 203.2 (C, C₃).

IR : 3480, 2931, 2857, 1739, 1712, 1463, 1255, 1063, 836.

MS : (ESI) *m/z*= 395,2 (M+Na⁺, 79) ; 767,2 (2M+Na⁺, 100).

HRMS : (ESI) 395,2231 (M+Na⁺, C₁₉H₃₆O₅SiNa théorique 395,2230).

Composé IV-67aC₁₄H₂₄O₅

MM 272,34 g/mol

Rendement : 43% (0,115 mmol ; 31 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,54 (EP/AcOEt: 80/20)

La macrolactone **IV-66** (0,268 mmol ; 100 mg) est mise en solution dans MeOH (3 mL). Le CSA (0,013 mmol ; 3,1 mg) est alors ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 2 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NaHCO₃ (5 mL), et de l'Et₂O (5 mL) est également ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Les produit **IV-67a** (0,115 mmol ; 31 mg) et **IV-67b** (0,115 mmol ; 31 mg) sont isolés avec un rendement global de 85% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

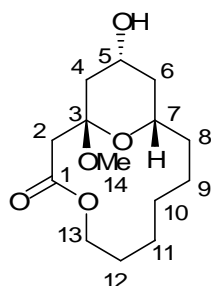
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.25-1.90 (13 H, m, H_4 , H_6 et H_8 à H_{12}) ; 2.20 (1 H, d, J = 11.9 Hz, H_2) ; 2.28 (1 H, dd, J = 14.5, 3.4 Hz, H_4) ; 2.91 (1 H, d, J = 11.9 Hz, H_2) ; 3.29 (3 H, s, H_{14}) ; 3.75 (1 H, dt, J = 11.1, 4.5 Hz, H_{13}) ; 4.02-4.12 (2 H, m, H_5 et H_7) ; 4.63 (1 H, td, J = 10.4, 3.6 Hz, H_{13}).

RMN ^1H (C_6D_6 , 500 MHz) : δ = 1.03-1.46 (9 H, m) ; 1.52-1.64 (2 H, m) ; 1.77-1.81 (2 H, m) ; 1.90 (1 H, d, J = 11.7 Hz, H_2) ; 2.32 (1 H, dd, J = 14.5, 3.5 Hz, H_4) ; 2.65 (1 H, d, J = 11.7 Hz, H_2) ; 2.79 (3 H, s, H_{14}) ; 3.53 (1 H, dt, J = 11.4, 4.4 Hz, H_{13}) ; 3.74 (1 H, bs, -OH) ; 3.89 (1 H, ddd, J = 12.0, 6.0, 3.2 Hz, H_7) ; 4.01-4.02 (1 H, m, H_5) ; 4.63 (1 H, td, J = 11.0, 3.2 Hz, H_{13}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 22.6, 22.7, 26.0, 26.4, 29.9, 34.2 (6 CH_2 , C_6 et C_8 à C_{12}) ; 37.2 (CH_2 , C_4) ; 42.2 (CH_2 , C_2) ; 47.8 (CH_3 , C_{14}) ; 63.6 (CH_2 , C_{13}) ; 64.9 (CH , C_5) ; 65.7 (CH , C_7) ; 100.5 (C , C_3) ; 170.2 (C , C_1).

IR : 3441, 2924, 2856, 1728, 1320, 1218, 992.

Composé IV-67b



$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5$

MM 272,34 g/mol

Rendement : 43% (0,115 mmol ; 31 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,33 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.16-1.89 (13 H, m, H_4 , H_6 and H_8 to H_{12}) ; 2.04 (1 H, ddd, J = 12.8, 4.9, 1.9 Hz, H_4) ; 2.21 (1 H, d, J = 11.8 Hz, H_2) ; 2.95 (1 H, d, J = 11.8 Hz, H_2) ; 3.21 (3 H, s, H_{14}) ; 3.69-3.82 (2 H, m, H_7 , and H_{13}) ; 4.07 (1 H, tt, J = 11.2, 4.8 Hz, H_5) ; 4.60 (1 H, td, J = 10.7, 3.8 Hz, H_{13}).

RMN ^1H (C_6D_6 , 500 MHz) : δ = 1.23-1.44 (7 H, m) ; 1.50-1.65 (4 H, m) ; 1.78-1.87 (1 H, m, H_6) ; 2.04-2.09 (3 H, m, H_2 et H_4) ; 2.80 (1 H, d, J = 11.7 Hz, H_2) ; 2.92 (3 H, s, H_{14}) ; 3.46-3.50 (1 H, m, H_7) ; 3.60 (1 H, dt, J = 11.1, 4.78 Hz, H_{13}) ; 4.00-4.05 (1 H, m, H_5) ; 4.64 (1 H, td, J = 10.4, 3.4 Hz, H_{13}).

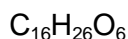
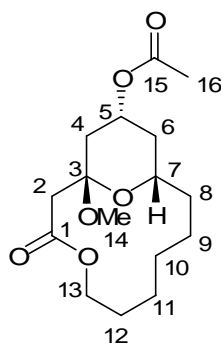
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 22.7, 22.8, 25.7, 26.4, 30.0, 37.3 (6 CH_2 , C_6 et C_8 à C_{12}) ; 41.7 (CH_2 , C_4) ; 42.1 (CH_2 , C_2) ; 47.9 (CH_3 , C_{14}) ; 63.4 (CH_2 , C_{13}) ; 65.1 (CH , C_5) ; 70.0 (CH , C_7) ; 100.0 (C , C_3) ; 170.4 (C , C_1).

IR : 3438, 2954, 2858, 1732, 1312, 1230, 998.

MS : (ESI) m/z = 295,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 295,1521 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ théorique 295,1521).

Composé IV-68



MM 314,37 g/mol

Rendement : 48% (0,044 mmol ; 14 mg)

Aspect : huile incolore

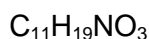
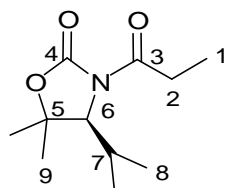
Rf : 0,74 (EP/AcOEt: 80/20)

L'alcool **IV-67b** (0,092 mmol ; 25 mg) est mis en solution dans du CH_2Cl_2 (1 mL) anhydre, puis la solution est refroidie à 0°C et placée sous atmosphère d'azote. La Et_3N (0,184 mmol ; 25,8 μL) puis le chlorure d'acétyle (0,110 mmol ; 7,9 μL) sont ajoutés successivement à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 4 heures. Le CH_2Cl_2 est ensuite éliminé sous vide, puis le résidu est mis en solution dans l' Et_2O . La solution est agitée pendant 10 minutes à température ambiante, puis les inorganiques sont filtrés et rincés abondamment avec de l' Et_2O . L' Et_2O est ensuite éliminé sous vide. Le produit **IV-166** (0,044 mmol ; 14 mg) est isolé avec un rendement de 48% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

RMN 1H (C_6D_6 , 500 MHz) : δ = 1.03-1.26 (4 H, m) ; 1.32-1.47 (4 H, m) ; 1.51-1.60 (2 H, m) ; 1.62-1.66 (1 H, m, H_6) ; 1.68 (3 H, s, H_{16}) ; 1.74-1.84 (1 H, m, H_6) ; 1.98 (1 H, d, J = 11.9 Hz, H_2) ; 2.15 (1 H, ddd, J = 12.6, 5.0, 1.9 Hz, H_4) ; 2.28 (1 H, dd, J = 12.6, 11.4 Hz, H_4) ; 2.76 (1 H, d, J = 11.9 Hz, H_2) ; 2.89 (3 H, s, H_{14}) ; 3.48 (1 H, ddd, J = 12.0, 6.3, 4.1 Hz, H_7) ; 3.56 (1 H, dt, J = 11.1, 4.7 Hz, H_{13}) ; 4.65 (1 H, td, J = 10.8, 3.5 Hz, H_{13}) ; 4.07 (1 H, tt, J = 11.4, 4.7 Hz, H_5).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , MHz) : δ = 20.9 (CH_3 , C_{16}) ; 22.9, 23.0, 26.0, 26.7, 30.1 33.9 (6 CH_2 , C_6 et C_8 à C_{12}) ; 38.1 (CH_2 , C_4) ; 41.9 (CH_2 , C_2) ; 47.5 (CH_3 , C_{14}) ; 63.0 (CH_2 , C_{13}) ; 68.2 (CH , C_5) ; 69.6 (CH , C_7) ; 100.2 (C, C_3) ; 169.6, 169.7 (2 C, C_1 et C_{15}).

Composé **IV-69**



MM 213,27 g/mol

Rendement : 97% (9,70 mmol ; 2,07 g)

Aspect : solide blanc

Rf : 0,48 (EP/AcOEt: 90/10)

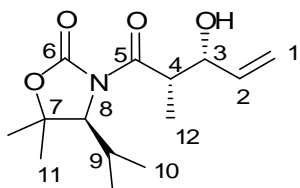
La copule **IV-7** (10,00 mmol ; 1,57 g) est mise en solution dans du THF (50 mL) anhydre, puis la solution est refroidie à -78°C et placée sous atmosphère d'azote. Le $n-BuLi$ (1,5 M dans l'hexane ; 11,00 mmol ; 7,33 mL) est alors ajouté, et le mélange réactionnel agité à -78°C pendant 1 heure. Le chlorure de propionyle (1,00 mmol ; 0,96 mL) est ensuite ajouté lentement à -78°C, puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante toute la nuit. Le milieu est concentré sous vide, puis le résidu est partagé entre une solution saturée en NH_4Cl (30 mL) et de l' Et_2O (30 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3x30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en $NaCl$, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide.

Le produit **IV-69** (9,70 mmol ; 2,07 g) est isolé avec un rendement de 97% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.94 (3 H, d, J = 7.0 Hz, H₈) ; 1.02 (3 H, d, J = 7.0 Hz, H₈) ; 1.19 (3 H, t, J = 7.4 Hz, H₁) ; 1.38 (3 H, s, H₉) ; 1.51 (3 H, s, H₉) ; 2.14 (1 H, dsept, J = 3.3, 7.0 Hz, H₇) ; 2.90 (1 H, dq, J = 17.5, 7.4 Hz, H₂) ; 3.01 (1 H, dq, J = 17.5, 7.4 Hz, H₂) ; 4.14 (1 H, d, J = 3.3 Hz, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 8.6 (CH₃, C₁) ; 16.8 (CH₃, C₈) ; 21.2, 21.3 (2 CH₃, C₉) ; 28.6 (CH₃, C₈) ; 28.9 (CH₂, C₂) ; 29.4 (CH, C₇) ; 66.0 (CH, C₆) ; 82.6 (C, C₅) ; 153.4 (C, C₄) ; 174.3 (C, C₃).

Composé **IV-70**



C₁₄H₂₃NO₄

MM 269,34 g/mol

Rendement : 86% (8,07 mmol ; 2,17 g)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,33 (EP/AcOEt: 90/10)

La *N*-oxazolidinone **IV-69** (9,38 mmol ; 2,00 g) est mise en solution dans du CH₂Cl₂ (30 mL) anhydre, puis la solution est refroidie à 0°C et placée sous atmosphère d'azote. La di-*iso*-propyléthylamine (13,13 mmol ; 2,17 mL) et le *n*-Bu₂BOTf (1 M dans CH₂Cl₂ ; 11,25 mmol ; 11,25 mL) sont alors ajoutés successivement à 0°C. Après 15 minutes à 0°C, le mélange réactionnel est refroidi à -78°C, puis l'acroléine (14,07 mmol ; 0,94 mL) est additionnée lentement. Le milieu est ensuite agité à -78°C pendant 1 heure, puis à 0°C pendant 30 minutes. La réaction est arrêtée par ajout d'eau (15 mL) et de méthanol (50 mL), puis un mélange (50 mL, 2:1) en méthanol/H₂O₂ (35% aqueux) est ajouté sur une période de 20 minutes à 0°C. Après 20 minutes d'agitation supplémentaire à 0°C, le milieu est concentré sous vide, puis le résidu partagé entre de l'Et₂O (50 mL) et de l'eau (50 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **IV-70** (8,07 mmol ; 2,17 g) est isolé avec un rendement de 86% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.95 (3 H, d, J = 7.0 Hz, H₁₀) ; 1.01 (3 H, d, J = 7.0 Hz, H₁₀) ; 1.28 (3 H, d, J = 7.1 Hz, H₁₂) ; 1.40 (3 H, s, H₁₁) ; 1.52 (3 H, s, H₁₁) ; 2.14 (1 H, dsept, J = 3.3, 7.0 Hz, H₉) ; 2.93 (1 H, bs, OH) ; 3.94 (1 H, dq, J = 3.4, 7.1 Hz, H₄) ; 4.19 (1 H, d, J = 3.3 Hz, H₈) ; 4.45-4.89 (1 H, m, H₃) ; 5.21 (1 H, dt, J = 10.6, 1.5 Hz, H₁) ; 5.34 (1 H, dt, J = 17.3, 1.5 Hz, H₁) ; 5.83 (1 H, ddd, J = 17.3, 10.6, 5.5 Hz, H₂).

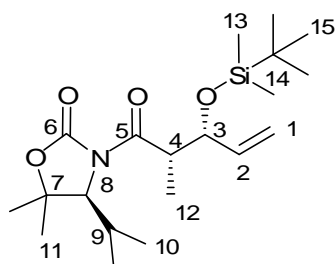
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12.1 (CH₃, C₁₂) ; 16.9 (CH₃, C₁₀) ; 21.3, 21.6 (2 CH₃, C₁₁) ; 28.7 (CH₃, C₁₀) ; 29.6 (CH, C₉) ; 42.5 (CH, C₄) ; 66.1 (CH, C₈) ; 72.8 (CH, C₃) ; 83.0 (C, C₇) ; 116.3 (CH₂, C₁) ; 137.5 (CH, C₂) ; 153.2 (C, C₆) ; 177.2 (C, C₅).

IR : 3507, 3095, 2985, 2874, 1779, 1674, 1363, 1234, 1177.

MS : (ESI) m/z = 292,1 (M+Na⁺, 100) ; 561,0 (2M+Na⁺, 26).

HRMS : (ESI) 292,1526 (M+Na⁺, C₁₄H₂₃NO₄Na théorique 292,1525).

[α]_D²² = +39,3 (c = 1,01 ; CHCl₃).

Composé IV-71C₂₀H₃₇NO₄Si

MM 383,60 g/mol

Rendement : 98% (7,28 mmol ; 2,79 g)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,82 (EP/AcOEt: 90/10)

L'alcool **IV-70** (7,43 mmol ; 2,00 g) est mis en solution dans du CH₂Cl₂ (35 mL) anhydre. L'imidazole (37,13 mmol ; 2,53 g), la DMAP (0,74 mmol ; 91 mg) et le TBSCl (14,85 mmol ; 2,24 g) sont alors ajoutés successivement à température ambiante, et le mélange réactionnel est agité toute la nuit. Le milieu est ensuite concentré sous vide, puis le résidu est partagé entre de l'Et₂O (30 mL) et une solution saturée en NH₄Cl (30 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **IV-71** (7,28 mmol ; 2,79 g) est isolé avec un rendement de 98% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.02 (3 H, s, H₁₃) ; 0.06 (3 H, s, H₁₃) ; 0.88 (9 H, s, H₁₅) ; 0.93 (3 H, d, J= 7.0 Hz, H₁₀) ; 1.00 (3 H, d, J= 7.0 Hz, H₁₀) ; 1.26 (3 H, d, J= 6.8 Hz, H₁₂) ; 1.35 (3 H, s, H₁₁) ; 1.49 (3 H, s, H₁₁) ; 2.12 (1 H, dsept, J= 3.4, 7.0 Hz, H₉) ; 4.02- 4.13 (2 H, m, H₄ et H₈) ; 4.24 (1 H, dd, J= 7.2, 7.9 Hz, H₃) ; 5.05 (1 H, ddd, J= 10.4, 1.7, 0.9 Hz, H₁) ; 5.13 (1 H, ddd, J= 17.4, 1.7, 0.9 Hz, H₁) ; 5.83 (1 H, ddd, J= 17.4, 10.4, 7.2 Hz, H₂).

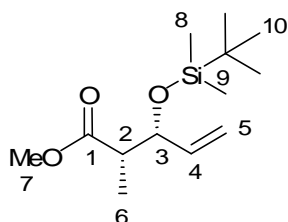
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -4.7, -4.2 (2 CH₃, C₁₃) ; 15.0 (CH₃, C₁₂) ; 17.1 (CH₃, C₁₀) ; 18.3 (C, C₁₄) ; 21.5, 21.6 (2 CH₃, C₁₁) ; 25.9 (3 CH₃, C₁₅) ; 28.7 (CH₃, C₁₀) ; 29.6 (CH, C₉) ; 44.4 (CH, C₄) ; 66.2 (CH, C₈) ; 76.0 (CH, C₃) ; 82.5 (C, C₇) ; 116.0 (CH₂, C₁) ; 139.8 (CH, C₂) ; 153.3 (C, C₆) ; 175.6 (C, C₅).

IR : 3080, 2961, 2857, 1779, 1698, 1362, 1219, 1119.

MS : (ESI) m/z= 406,2 (M+Na⁺, 100) ; 789,1 (2M+Na⁺, 24).

HRMS : (ESI) 406,2390 (M+Na⁺, C₂₀H₃₇NO₄SiNa théorique 406,2390).

[α]_D²² = +41,8 (c= 1,00 ; CHCl₃).

Composé IV-72C₁₃H₂₆O₃Si

MM 258,43 g/mol

Rendement : 80% (4,80 mmol ; 1,24 g)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,80 (EP/AcOEt: 90/10)

Le *n*-BuLi (1.5 M dans l'hexane, 18,00 mmol ; 12,0 mL) est ajouté à 0°C à du méthanol (30 mL) anhydre, et le milieu est agité à 0°C pendant 15 minutes. Le composé **IV-71** (6,00 mmol ; 2,30 g) en solution dans le méthanol (5 mL) est alors ajouté lentement à 0°C, et le mélange réactionnel est agité toute la nuit. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution

saturée en NH_4Cl (30 mL), et de l'AcOEt (30 mL) est également ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3x30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **IV-72** (4,80 mmol ; 1,24 g) est isolé avec un rendement de 80% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5).

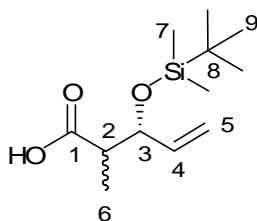
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.01 (3 H, s, H_8) ; 0.02 (3 H, s, H_8) ; 0.87 (9 H, s, H_{10}) ; 1.14 (3 H, d, J = 7.0 Hz, H_6) ; 2.51 (1 H, dq, J = 5.5, 7.0 Hz, H_2) ; 3.65 (3 H, s, H_7) ; 4.40 (1 H, dd, J = 5.5, 6.4 Hz, H_3) ; 5.10 (1 H, ddd, J = 10.4, 1.5, 1.3 Hz, H_5) ; 5.13 (1 H, ddd, J = 17.4, 1.5, 1.3 Hz, H_5) ; 5.83 (1 H, ddd, J = 17.4, 10.4, 6.4 Hz, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -5.0, -4.2 (2 CH_3 , C_8) ; 11.5 (CH_3 , C_6) ; 18.2 (C, C_9) ; 25.8 (3 CH_3 , C_{10}) ; 46.7 (CH, C_2) ; 51.5 (CH_3 , C_7) ; 75.0 (CH, C_3) ; 115.6 (CH_2 , C_5) ; 139.6 (CH, C_4) ; 174.9 (C, C_1).

IR : 3080, 2955, 2858, 1742, 1463, 1256, 1079, 837.

$[\alpha]_D^{22}$ = +13,2 (c = 1,01 ; CHCl_3)

Composé **IV-5**



$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$

MM 244,40 g/mol

Rendement : 83% (3,53 mmol ; 863 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,26 (EP/AcOEt: 80/20)

L'ester **IV-72** (4,26 mmol ; 1,10 g) est mis en solution dans un mélange 2:1 de THF et de méthanol (24 mL), et la solution est refroidie à 0°C. Une solution de soude (2 M ; 8,51 mmol ; 4,26 mL) est alors ajoutée. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite acidifié jusqu'à pH 4 avec une solution d'HCl 1N, puis de l'AcOEt est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (5x10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **IV-5** (3,53 mmol ; 863 mg) est isolé avec un rendement de 83% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 92:8

Description du diastéréoisomère majoritaire

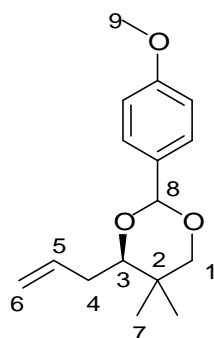
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.07 (3 H, s, H_7) ; 0.10 (3 H, s, H_7) ; 0.91 (9 H, s, H_9) ; 1.13 (3 H, d, J = 7.0 Hz, H_6) ; 2.57-2.67 (1 H, m, H_2) ; 4.36-4.40 (1 H, m, H_3) ; 5.19-5.28 (2 H, m, H_5) ; 5.79 (1 H, ddd, J = 17.1, 10.4, 6.6 Hz, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -5.0, -4.2 (2 CH_3 , C_7) ; 11.2 (CH_3 , C_6) ; 18.2 (C, C_8) ; 25.9 (3 CH_3 , C_9) ; 46.3 (CH, C_2) ; 75.0 (CH, C_3) ; 116.4 (CH_2 , C_5) ; 138.4 (CH, C_4) ; 179.9 (C, C_1).

IR : 3411, 2961, 2931, 2852, 1711, 1460, 1254, 1083, 837.

MS : (CI) m/z = 245 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 245,1573 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Si}$ théorique 245,1573).

Composé IV-73C₁₆H₂₂O₃

MM 262,34 g/mol

Rendement : 88% (12,20 mmol ; 3,20 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,76 (EP/AcOEt: 90/10)

Le diol **II-89** (13,87 mmol ; 2,00 g) est mis en solution dans du THF (65 mL). Le *p*-anisaldéhyde (27,74 mmol ; 3,37 mL) et l'APTS (0,69 mmol ; 132 mg) sont alors ajoutés successivement et le mélange est chauffé et agité au reflux du THF pendant 14 heures. La solution est ensuite refroidie à température ambiante, puis la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée en NaHCO₃ (30 mL), puis de l'Et₂O (30 mL) est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **IV-73** (12,20 mmol ; 3,20 g) est isolé avec un rendement de 88% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.80 (3 H, s, H₇) ; 1.14 (3 H, s, H₇) ; 2.25 (2 H, ddd, J= 6.8, 6.3, 1.4 Hz, H₄) ; 3.54 (1 H, t, J= 6.3 Hz, H₃) ; 3.58 (1 H, d, J= 11.2 Hz, H₁) ; 3.70 (1 H, d, J= 11.2 Hz, H₁) ; 3.80 (3 H, s, H₉) ; 5.04 (1 H, ddt, J= 10.2, 2.1, 1.1 Hz, H₆) ; 5.10 (1 H, ddd, J= 17.2, 3.6, 1.4 Hz, H₆) ; 5.43 (1 H, s, H₈) ; 5.94 (1 H, ddt, J= 17.2, 10.2, 6.8 Hz, H₅) ; 6.89 (2 H, d, J= 8.7 Hz, Harom.) ; 7.43 (2 H, d, J= 8.7 Hz, Harom.).

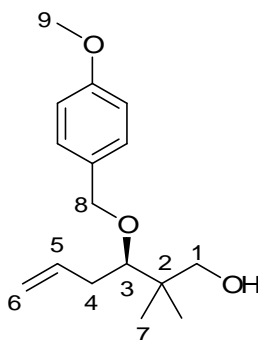
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 18.7, 21.6 (2 CH₃, C₇) ; 32.8 (C, C₂) ; 34.1 (CH₂, C₄) ; 55.3 (CH₃, C₉) ; 78.8 (CH₂, C₁) ; 85.1 (CH, C₃) ; 101.6 (CH, C₈) ; 113.6 (2 CHarom.) ; 116.2 (CH₂, C₆) ; 127.4 (2 CHarom.) ; 131.4 (Carom.) ; 136.0 (CH, C₅) ; 159.7 (Carom.).

IR : 3071, 2958, 2835, 1625, 1518, 1392, 1249, 1114, 1084, 826.

MS : (CI) m/z= 263 (MH⁺, 100).

HRMS : (CI) 263,1647 (M+H⁺, C₁₆H₂₃O₃ théorique 263,1647).

[α]_D²² = +87,4 (c= 1,02 ; CHCl₃).

Composé IV-74C₁₆H₂₄O₃

MM 264,36 g/mol

Rendement : 92% (10,87 mmol ; 2,87 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,36 (EP/AcOEt: 80/20)

Le cétal **IV-73** (11,82 mmol ; 3,10 g) est mis en solution dans du CH_2Cl_2 (60 mL) anhydre, puis la solution est refroidie à 0°C et placée sous atmosphère d'azote. Le DIBAL (1 M dans l'heptane ; 14,18 mmol ; 14,18 mL) est alors ajouté lentement et le mélange est agité pendant 4 heures à 0°C . La réaction est stoppée par ajout d'eau (20 mL), puis les sels d'aluminium sont filtrés sur célite, et rincés avec du CH_2Cl_2 . Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3x20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **IV-74** (10,87 mmol ; 2,87 g) est isolé avec un rendement de 92% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.88 (3 H, s, H_7) ; 0.99 (3 H, s, H_7) ; 2.29-2.48 (2 H, m, H_4) ; 3.32 (1 H, d, J = 10.9 Hz, H_1) ; 3.36 (1 H, dd, J = 4.0, 7.5 Hz, H_3) ; 3.57 (1 H, d, J = 10.9 Hz, H_1) ; 3.80 (3 H, s, H_9) ; 4.41 (1 H, d, J = 10.7 Hz, H_8) ; 4.51 (1 H, d, J = 10.7 Hz, H_8) ; 5.07 (1 H, ddt, J = 10.0, 2.1, 1.0 Hz, H_6) ; 5.15 (1 H, ddd, J = 17.2, 3.4, 1.5 Hz, H_6) ; 5.96 (1 H, ddt, J = 17.2, 10.0, 6.8 Hz, H_5) ; 6.87 (2 H, d, J = 8.8 Hz, Harom.) ; 7.25 (2 H, d, J = 8.8 Hz, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 20.5, 23.2 (2 CH_3 , C_7) ; 35.6 (CH_2 , C_4) ; 39.7 (C, C_2) ; 55.3 (CH_3 , C_9) ; 70.8 (CH_2 , C_1) ; 73.6 (CH_2 , C_8) ; 86.3 (CH, C_3) ; 113.9 (2 CHarom.) ; 116.7 (CH_2 , C_6) ; 129.5 (2 CHarom.) ; 130.5 (Carom.) ; 136.8 (CH, C_5) ; 159.3 (Carom.).

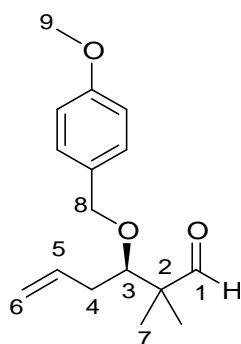
IR : 3424, 3071, 2960, 2873, 1614, 1515, 1249, 1036.

MS : (ESI) m/z = 287,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 287,1623 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ théorique 287,1623).

$[\alpha]_D^{22}$ = -10,4 (c = 1,00 ; CHCl_3).

Composé IV-75



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$

MM 262,34 g/mol

Rendement : 96% (10,17 mmol ; 2,67 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,64 (EP/AcOEt: 90/10)

L'alcool **IV-74** (10,59 mmol ; 2,80 g) est mis en solution dans du CH_2Cl_2 (50 mL). Le PCC (15,89 mmol ; 3,42 g) est alors ajouté, et le mélange réactionnel agité à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide, puis le résidu est traité avec de l' Et_2O . Après 15 minutes de vive agitation, le milieu réactionnel est filtré sur un gâteau de célite. L' Et_2O est ensuite éliminé sous pression réduite. Le produit **IV-75** (10,17 mmol ; 2,67 g) est isolé avec un rendement de 96% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.05 (3 H, s, H_7) ; 1.12 (3 H, s, H_7) ; 2.34 (2 H, m, H_4) ; 3.59 (1 H, dd, J = 4.9, 6.6 Hz, H_3) ; 3.80 (3 H, s, H_9) ; 4.40 (1 H, d, J = 10.9 Hz, H_8) ; 4.60 (1 H, d, J = 10.9 Hz, H_8) ; 5.08 (1 H, ddt, J = 10.2, 2.1, 1.0 Hz, H_6) ; 5.15 (1 H, ddd, J = 17.1, 3.2, 1.5 Hz, H_6) ; 5.90 (1 H, ddt, J = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, H_5) ; 6.86 (2 H, d, J = 8.8 Hz, Harom.) ; 7.21 (2 H, d, J = 8.8 Hz, Harom.) ; 9.55 (1 H, s, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 17.7, 19.4 (2 CH_3 , C_7) ; 35.4 (CH_2 , C_4) ; 51.0 (C , C_2) ; 55.2 (CH_3 , C_9) ; 73.2 (CH_2 , C_8) ; 82.3 (CH , C_3) ; 113.7 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 117.4 (CH_2 , C_6) ; 129.3 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 130.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 135.6 (CH , C_5) ; 159.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 205.7 (CH , C_1).

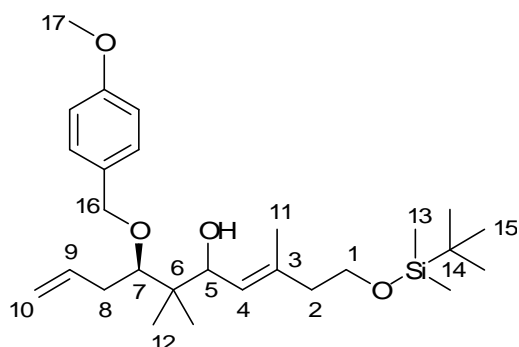
IR : 3071, 2961, 2862, 1726, 1614, 1515, 1249, 1081, 1036.

MS : (ESI) m/z = 285,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 54); 317,1 (MNa^++MeOH , 100).

HRMS : (ESI) 285,1467 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ théorique 285,1467).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -13,0$ ($c = 1,00$, CHCl_3).

Composé IV-76



$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$

MM 462,74 g/mol

Rendement : 69% (6,84 mmol ; 3,16 g)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,47 (EP/AcOEt : 90/10)

Le composé iodé **II-78** (11,89 mmol ; 3,88 g) est mis en solution dans de l' Et_2O (75 mL) anhydre, puis la solution est refroidie à -95°C et placée sous atmosphère d'azote. Le $t\text{-BuLi}$ (1.5 M dans le pentane ; 23,79 mmol ; 15,86 mL) est alors ajouté et le mélange réactionnel agité à -95°C pendant 1 heure. La solution est ensuite refroidie à -95°C , et l'aldéhyde **IV-75** (9,91 mmol ; 2,60 g) en solution dans de l' Et_2O (15 mL) est ajouté lentement. Le milieu réactionnel est ensuite agité à -78°C pendant 2 heures et la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée en NH_4Cl (25 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3x25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl , séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **IV-76** (6,84 mmol ; 3,16 g) est isolé avec un rendement de 69% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.04 (3 H, s, H_{13}) ; 0.05 (3 H, s, H_{13}) ; 0.76 (1.5 H, s, H_{12}) ; 0.82 (1.5 H, s, H_{12}) ; 0.88 (4.5 H, s, H_{15}) ; 0.89 (4.5 H, s, H_{15}) ; 0.96 (1.5 H, s, H_{12}) ; 0.97 (1.5 H, s, H_{12}) ; 1.67 (1.5 H, s, H_{11}) ; 1.68 (1.5 H, s, H_{11}) ; 2.17-2.57 (4 H, m, H_2 et H_8) ; 3.45 (1 H, dd, $J = 3.8, 7.3$ Hz, H_7) ; 3.69 (2 H, t, $J = 7.0$ Hz, H_1) ; 3.79 (3 H, s, H_{17}) ; 4.30 (0.5 H, d, $J = 9.2$ Hz, H_{16}) ; 4.38-4.48 (1.5 H, m, H_5 et H_{16}) ; 4.63 (0.5 H, d, $J = 10.6$ Hz, H_{16}) ; 4.65 (0.5 H, d, $J = 10.6$ Hz, H_{16}) ; 5.07 (0.5 H, d, $J = 10.0$ Hz, H_{10}) ; 5.08 (0.5 H, d, $J = 10.2$ Hz, H_{10}) ; 5.14 (0.5 H, d, $J = 17.1$ Hz, H_{10}) ; 5.15 (0.5 H, d, $J = 17.1$ Hz, H_{10}) ; 5.26 (0.5 H, t, $J = 10.5$ Hz, H_4) ; 5.27 (0.5 H, t, $J = 10.5$ Hz, H_4) ; 5.96 (0.5 H, ddt, $J = 17.1, 10.0, 7.5$ Hz, H_9) ; 5.97 (0.5 H, ddt, $J = 17.1, 10.2, 7.5$ Hz, H_9) ; 6.86 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz, Harom.) ; 7.25 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz, Harom.).

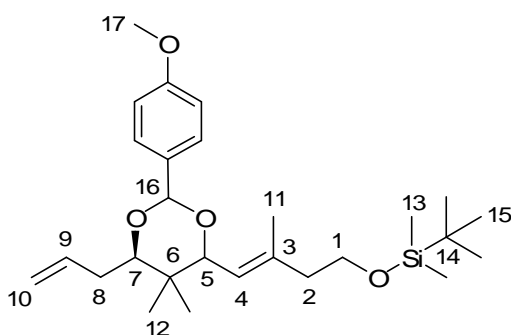
RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = -5.2$ (2 CH_3 , C_{13}) ; 16.4, 17.4 (CH_3 , C_{11}) ; 18.4 (C, C_{14}), 20.6, 21.4 (2 CH_3 , C_{12}) ; 26.1 (3 CH_3 , C_{15}) ; 35.5, 35.8 (CH_2 , C_8) ; 42.6, 42.7 (C, C_6) ; 43.4, 43.5 (CH_2 , C_2) ; 55.4 (CH_3 , C_{17}) ; 62.2; 62.3 (CH_2 , C_1) ; 72.7 (CH, C_5) ; 73.1, 73.9 (CH_2 , C_{16}) ; 74.6 (CH, C_5) ; 86.9 (CH, C_7) ; 113.9 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 116.4, 116.7 (CH_2 , C_{10}) ; 126.1, 126.3 (CH, C_4) ; 129.6 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 130.3, 130.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 136.2, 136.6 (C, C_3) ; 136.9, 137.2 (CH, C_9) ; 159.3, 159.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

IR : 3440, 3072, 2954, 2857, 1614, 1510, 1254, 1088.

MS : (ESI) $m/z = 485,3$ ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 485,3064 ($\text{M} + \text{Na}^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$ théorique 485,3063).

Composé IV-77



$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$

MM 460,72 g/mol

Rendement : 74% (1,60 mmol ; 737 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,71 (EP/AcOEt: 90/10)

L'alcool **IV-76** (2,16 mmol ; 1,00 g) est mis en solution dans du CH_2Cl_2 (20 mL) et du tamis moléculaire 4 Å est ajouté. La solution est alors refroidie à -20°C et placée sous atmosphère d'azote. La DDQ (2,38 mmol ; 540 mg) est ajoutée, et le mélange réactionnel agité à -10°C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite et le filtrat lavé par une solution saturée de NaHCO_3 (15 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3x15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl , séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **IV-77** (1,60 mmol ; 737 mg) est isolé avec un rendement de 74% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.04$ (3 H, s, H_{13}) ; 0.07 (3 H, s, H_{13}) ; 0.75 (3 H, s, H_{12}) ; 0.88 (9 H, s, H_{15}) ; 1.03 (3 H, s, H_{12}) ; 1.73 (1.5 H, s, H_{11}) ; 1.74 (1.5 H, s, H_{11}) ; 2.18-2.33 (4 H, m, H_2 et H_8) ; 3.54 (1 H, t, $J = 6.1$ Hz, H_7) ; 3.71 (2 H, t, $J = 7.0$ Hz, H_1) ; 3.77 (1.5 H, s, H_{17}) ; 3.78 (1.5 H, s, H_{17}) ; 4.21 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz, H_5) ; 5.01-5.13 (2 H, m, H_{10}) ; 5.31 (0.5 H, d, $J = 8.8$ Hz, H_4) ; 5.32 (0.5 H, d, $J = 8.8$ Hz, H_4) ; 5.57 (1 H, s, H_{16}) ; 5.86-6.01 (1 H, m, H_9) ; 6.86 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$) ; 7.38-7.44 (2 H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

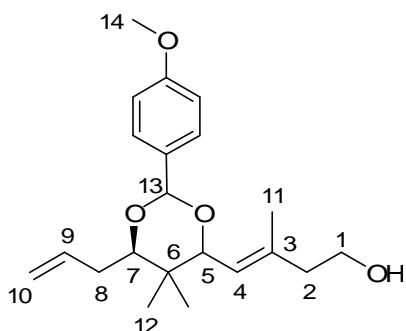
RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = -5.2$ (2 CH_3 , C_{13}) ; 17.4, 17.8 (CH_3 , C_{11}), 18.4 (C, C_{14}), 21.0, 21.7, 21.8 (2 CH_3 , C_{12}) ; 26.1 (3 CH_3 , C_{15}) ; 34.0 (CH_2 , C_8) ; 35.3, 36.9 (C, C_6) ; 43.3, 43.6 (CH_2 , C_2) ; 55.3 (CH_3 , C_{17}) ; 62.0, 62.1 (CH_2 , C_1) ; 79.6, 80.0 (CH, C_5) ; 82.4, 86.3 (CH, C_7) ; 95.0, 101.4 (CH, C_{16}) ; 113.6, 113.7 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 116.0, 116.1 (CH_2 , C_{10}) ; 121.0, 122.9 (CH, C_4) ; 127.5, 127.6 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 131.7, 132.2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 136.4, 136.5 (CH, C_9) ; 138.0, 140.1 (C, C_3) ; 159.7, 159.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

IR : 3076, 2930, 2852, 1615, 1517, 1471, 1250, 1066.

MS : (ESI) $m/z = 483,3$ ($M+Na^+$, 100).

HRMS : (ESI) 483,2908 ($M+Na^+$, $C_{27}H_{44}O_4SiNa$ théorique 483,2907).

Composé IV-78



$C_{27}H_{44}O_4$

MM 346,46 g/mol

Rendement : 95% (1,44 mmol ; 500 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,26 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure de désilylation au TBAF appliquée au composé **IV-77** (1,52 mmol ; 700 mg).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN 1H ($CDCl_3$) : $\delta = 0.77$ (3 H, s, H_{12}) ; 1.04 (3 H, s, H_{12}) ; 1.76 (1.5 H, d, $J = 1.3$ Hz, H_{11}) ; 1.78 (1.5 H, d, $J = 1.3$ Hz, H_{11}) ; 2.26-2.35 (4 H, m, H_2 et H_8) ; 3.55 (1 H, t, $J = 6.1$ Hz, H_7) ; 3.71 (1 H, t, $J = 6.4$ Hz, H_1) ; 3.72 (1 H, t, $J = 6.2$ Hz, H_1) ; 3.79 (3 H, s, H_{14}) ; 4.23 (0.5 H, d, $J = 8.7$ Hz, H_5) ; 4.32 (0.5 H, d, $J = 8.9$ Hz, H_5) ; 5.02-5.12 (2 H, m, H_{10}) ; 5.37 (0.5 H, d, $J = 8.7$ Hz, H_4) ; 5.38 (0.5 H, d, $J = 8.9$ Hz, H_4) ; 5.57 (1 H, s, H_{13}) ; 5.88-6.01 (1 H, m, H_9) ; 6.87 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz, Harom.) ; 7.43 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz, Harom.).

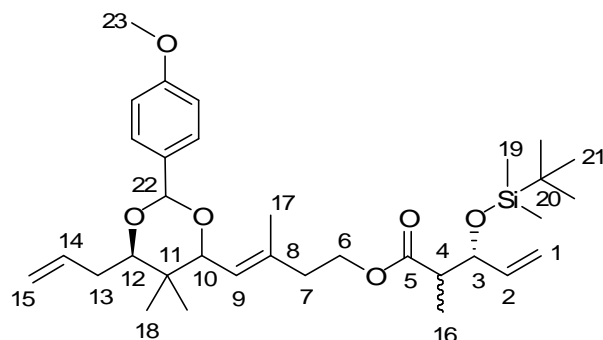
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : $\delta = 16.9, 17.4$ (CH_3 , C_{11}) ; 21.0, 21.6, 21.8 (2 CH_3 , C_{12}) ; 33.9 (CH_2 , C_8) ; 35.2, 36.7 (C, C_6) ; 43.0, 43.2 (CH_2 , C_2) ; 55.3 (CH_3 , C_{14}) ; 60.3, 60.4 (CH_2 , C_1) ; 79.5, 80.2 (CH, C_5) ; 82.3, 86.2 (CH, C_7) ; 101.5 (CH, C_{13}) ; 113.6, 113.7 (2 CHarom.) ; 116.1, 116.2 (CH_2 , C_{10}) ; 123.4, 123.5 (CH, C_4) ; 127.4, 127.6 (2 CHarom.) ; 131.4, 132.0 (Carom.) ; 135.3, 136.3 (CH, C_9) ; 137.7 (C, C_3) ; 150.8, 150.9 (Carom.).

IR : 3419, 3077, 2933, 2868, 1699, 1625, 1516, 1243, 1047.

MS : (ESI) $m/z = 369,1$ ($M+Na^+$, 100) ; 715,2 ($2M+Na^+$, 70).

HRMS : (ESI) 369,2042 ($M+Na^+$, $C_{20}H_{30}O_4Na$ théorique 369,2042).

Composé IV-79



$C_{33}H_{52}O_6Si$

MM 572,85 g/mol

Rendement : 86% (1,12 mmol ; 640 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,48 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure d'estérification par activation à la DCC appliquée à l'alcool **IV-78** (1,30 mmol ; 450 mg) et à l'acide **IV-5** (1,56 mmol ; 381 mg).

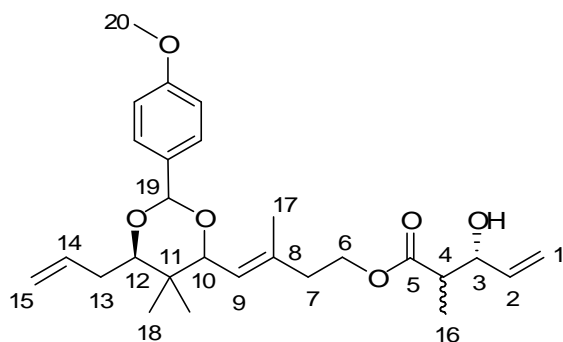
Mélange de plusieurs diastéréoisomères

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.01 (3 H, s, H_{19}) ; 0.02 (3 H, s, H_{19}) ; 0.75 (3 H, s, H_{18}) ; 0.87 (9 H, s, H_{21}) ; 1.03 (3 H, s, H_{18}) ; 1.13 (3 H, d, J = 7.0 Hz, H_{16}) ; 1.74-1.78 (3 H, m, H_{17}) ; 2.25-2.52 (5 H, m, H_4 , H_7 et H_{13}) ; 3.46-3.56 (1 H, m, H_{12}) ; 3.79 (3 H, s, H_{23}) ; 4.06-4.40 (4 H, m, H_3 , H_6 et H_{10}) ; 5.01-5.21 (4 H, m, H_1 et H_{15}) ; 5.36 (1 H, d, J = 7.7 Hz, H_9) ; 5.56 (1 H, s, H_{22}) ; 5.73-6.01 (2 H, m, H_2 et H_{14}) ; 6.87 (2 H, d, J = 8.7 Hz, Harom) ; 7.37-7.44 (2 H, m, Harom).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -5.0, -4.2 (2 CH_3 , C_{19}) ; 11.5, 11.8 (CH_3 , C_{16}) ; 14.3 (CH_3 , C_{17}) ; 17.1, 17.4 (CH_3 , C_{18}) ; 18.2 (C, C_{20}) ; 21.0, 21.6 (CH_3 , C_{18}) ; 25.8 (3 CH_3 , C_{21}) ; 33.9 (CH_2 , C_{13}) ; 35.2, 36.9 (C, C_{11}) ; 39.0, 39.1 (CH_2 , C_7) ; 46.7, 46.8 (CH, C_4) ; 55.3 (CH_3 , C_{23}) ; 62.5, 62.6 (CH_2 , C_6) ; 74.9, 75.0 (CH, C_3) ; 79.4, 80.1 (CH, C_{10}) ; 82.2, 86.1 (CH, C_{12}) ; 95.0, 101.4 (CH, C_{22}) ; 113.6, 113.7 (2 CHarom.) ; 115.6 (CH_2 , C_1) ; 116.1, 116.2 (CH_2 , C_{15}) ; 121.8, 123.8 (CH, C_9) ; 127.4, 127.6 (2 CHarom.) ; 131.5, 132.0 (Carom.) ; 136.2, 136.3 (CH, C_{14}) ; 136.5 (C, C_8) ; 139.4, 135.5 (CH, C_2) ; 159.8, 159.9 (Carom.) ; 174.3 (C, C_5).

IR : 3077, 2931, 2852, 1739, 1615, 1517, 1464, 1250, 1094.

Composé IV-80



$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_6$

MM 458,59 g/mol

Rendement : 85% (0,74 mmol ; 340 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,28 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure de désilylation au TBAF appliquée au composé **IV-175** (0,87 mmol ; 500 mg).

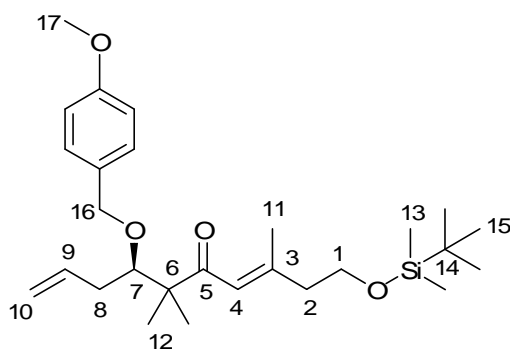
Mélange de plusieurs diastéréoisomères

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.75 (3 H, s, H_{18}) ; 1.03 (3 H, s, H_{18}) ; 1.12 (3 H, d, J = 7.2 Hz, H_{16}) ; 1.75-1.79 (3 H, m, H_{17}) ; 2.27 (2 H, dd, J = 6.6, 6.2 Hz, H_{13}) ; 2.39 (2 H, t, J = 6.7 Hz, H_7) ; 2.53-2.63 (1 H, m, H_4) ; 3.53 (1 H, t, J = 6.1 Hz, H_{12}) ; 3.79 (3 H, s, H_{20}) ; 4.08-4.40 (4 H, m, H_3 , H_6 et H_{10}) ; 5.01-5.24 (4 H, m, H_1 et H_{15}) ; 5.36 (1 H, d, J = 7.7 Hz, H_9) ; 5.56 (1 H, s, H_{19}) ; 5.68-6.00 (2 H, m, H_2 et H_{14}) ; 6.86 (2 H, d, J = 8.7 Hz, Harom) ; 7.37-7.43 (2 H, m, Harom).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 10.9 (CH_3 , C_{16}) ; 14.2 (CH_3 , C_{17}) ; 17.2 (CH_3 , C_{18}) ; 20.9, 21.6 (CH_3 , C_{18}) ; 33.8 (CH_2 , C_{13}) ; 35.2, 36.8 (C, C_{11}) ; 39.0 (CH_2 , C_7) ; 44.6 (CH, C_4) ; 55.3 (CH_3 , C_{20}) ; 62.4, 62.8 (CH_2 , C_6) ; 72.8, 73.0 (CH, C_3) ; 82.2 (CH, C_{10}) ; 86.1 (CH, C_{12}) ; 95.0, 101.5 (CH, C_{19}) ; 113.6 (2 CHarom.) ; 116.0 (CH_2 , C_1) ; 116.1, 116.3 (CH_2 , C_{15}) ; 122.0, 123.8 (CH, C_9) ; 127.4, 127.6 (2 CHarom.) ; 131.4, 131.9 (Carom.) ; 136.6 (CH, C_{14}) ; 136.5 (CH, C_2) ; 137.6 (C, C_8) ; 159.7, 159.9 (Carom.) ; 175.1 (C, C_5).

MS : (ESI) m/z = 481,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 481,2568 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$ théorique 481,2566).

Composé IV-81C₂₇H₄₄O₄Si

MM 460,72 g/mol

Rendement : 88% (2,39 mmol ; 1,10 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,62 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'oxydation au périodinate de Dess-Martin appliquée à l'alcool **IV-76** (2,70 mmol ; 1,25 g).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.04 (6 H, s, H₁₃) ; 0.88 (9 H, s, H₁₅) ; 1.11 (3 H, s, H₁₂) ; 1.18 (3 H, s, H₁₂) ; 2.09 (3 H, d, J= 1.1 Hz, H₁₁) ; 2.20-2.23 (2 H, m, H₈) ; 2.33 (2 H, t, J= 6.5 Hz, H₂) ; 3.71-3.76 (3 H, m, H₁ et H₇) ; 3.79 (3 H, s, H₁₇) ; 4.39 (1 H, d, J= 10.6 Hz, H₁₆) ; 4.55 (1 H, d, J= 10.6 Hz, H₁₆) ; 5.02 (1 H, dd, J= 10.0, 1.0 Hz, H₁₀) ; 5.09 (1 H, dd, J= 17.0, 1.9 Hz, H₁₀) ; 5.91 (1 H, ddt, J= 17.0, 10.0, 7.3 Hz, H₉) ; 6.36 (1 H, d, J= 1.1 Hz, H₄) ; 6.84 (2 H, d, J= 8.6 Hz, Harom.) ; 7.20 (2 H, d, J= 8.6 Hz, Harom.).

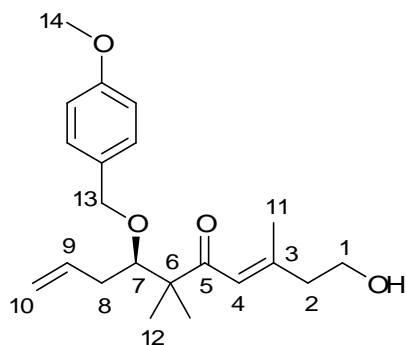
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -5.3 (2 CH₃, C₁₃) ; 18.3 (C, C₁₄) ; 19.8 (CH₃, C₁₁) ; 20.7, 21.3 (2 CH₃, C₁₂) ; 25.9 (3 CH₃, C₁₅) ; 36.5 (CH₂, C₈) ; 44.6 (CH₂, C₂) ; 52.3 (C, C₆) ; 55.2 (CH₃, C₁₇) ; 61.3 (CH₂, C₁) ; 73.9 (CH₂, C₁₆) ; 83.7 (CH, C₇) ; 113.6 (2 CHarom.) ; 116.6 (CH₂, C₁₀) ; 122.0 (CH, C₄) ; 129.1 (2 CHarom.) ; 130.9 (Carom.) ; 136.5 (CH, C₉) ; 155.3 (C, C₃) ; 159.0 (Carom.) ; 204.8 (C, C₅) ;.

IR : 3077, 2956, 2857, 1679, 1615, 1514, 1249, 1093.

MS : (CI) m/z= 461 (M+H⁺, 25) ; 121 (⁺CH₂PhOMe, 100).

HRMS : (CI) 461,3087 (M+H⁺, C₂₇H₄₅O₄Si théorique 461,3087).

[α]_D²² = -13,6 (c= 1,00, CHCl₃).

Composé IV-82C₂₁H₃₀O₄

MM 346,46 g/mol

Rendement : 84% (1,98 mmol ; 687 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,26 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure de désilylation au TBAF appliquée au composé **IV-81** (2,39 mmol ; 1,10 g).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.12 (3 H, s, H₁₂) ; 1.18 (3 H, s, H₁₂) ; 2.09 (3 H, s, H₁₁) ; 2.24 (2 H, dd, J= 6.6, 7.0 Hz, H₈) ; 2.37 (2 H, t, J= 6.2 Hz, H₂) ; 3.67-3.73 (3 H, m, H₁ et H₇) ; 3.79 (3 H, s, H₁₄) ; 4.38 (1 H, d, J= 10.7 Hz, H₁₃) ; 4.57 (1 H, d, J= 10.7 Hz, H₁₃) ; 5.03 (1 H, d, J= 10.1 Hz, H₁₀) ; 5.10 (1 H, d, J= 17.1 Hz, H₁₀) ; 5.90 (1 H, ddt, J= 17.1, 10.1, 7.0 Hz, H₉) ; 6.39 (1 H, s, H₄) ; 6.85 (2 H, d, J= 8.5 Hz, Harom.) ; 7.21 (2 H, d, J= 8.5 Hz, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 19.5 (CH_3 , C_{11}) ; 21.0, 21.2 (2 CH_3 , C_{12}) ; 36.4 (CH_2 , C_8) ; 44.3 (CH_2 , C_2) ; 52.3 (C, C_6) ; 55.3 (CH_3 , C_{14}) ; 60.3 (CH_2 , C_1) ; 73.8 (CH_2 , C_{13}) ; 84.0 (CH, C_7) ; 113.7 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 116.8 (CH_2 , C_{10}) ; 122.7 (CH, C_4) ; 129.2 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 130.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 136.4 (CH, C_9) ; 154.1 (C, C_3) ; 159.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 205.2 (C, C_5).

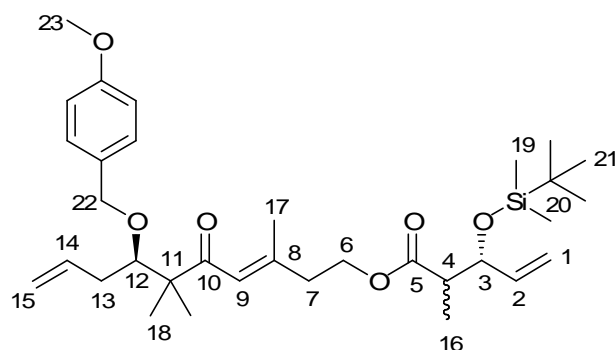
IR : 3429, 3075, 2973, 2868, 1699, 1614, 1514, 1248, 1036.

MS : (CI) m/z = 347 ($\text{M}+\text{H}^+$, 42) ; 121 ($^+\text{CH}_2\text{PhOMe}$, 100).

HRMS : (CI) 347.2222 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4$ théorique 347.2222).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -10,1$ ($c = 0.87$; CHCl_3).

Composé IV-83



$\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Si}$

MM 572,85 g/mol

Rendement : 86% (1,20 mmol ; 690 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,49 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'estérification par activation à la DCC appliquée à l'alcool **IV-82** (1,40 mmol ; 485 mg,) et à l'acide **IV-5** (1,68 mmol ; 411 mg).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 7:3

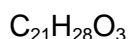
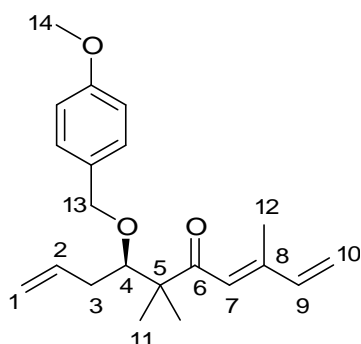
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.01 (3 H, s, H_{19}) ; 0.02 (3 H, s, H_{19}) ; 0.87 (9 H, s, H_{21}) ; 1.11-1.18 (9 H, m, H_{16} et H_{18}) ; 1.93 (0.9 H, d, $J = 1.1$ Hz, H_{17}) ; 2.09 (2.1 H, d, $J = 1.1$ Hz, H_{17}) ; 2.17-2.29 (2 H, m, H_{13}) ; 2.41-2.52 (2.7 H, m, H_4 et H_7) ; 3.81 (0.3 H, q, $J = 7.0$ Hz, H_4) ; 3.69 (0.3 H, dd, $J = 4.7, 7.5$ Hz, H_{12}) ; 3.70 (0.7 H, dd, $J = 4.3, 7.5$ Hz, H_{12}) ; 3.79 (3 H, s, H_{23}) ; 4.09-4.25 (2 H, m, H_3 et H_6) ; 4.31-4.39 (2 H, m, H_6 et H_{22}) ; 4.56 (1 H, d, $J = 10.7$ Hz, H_{22}) ; 5.02-5.25 (4 H, m, H_1 et H_{15}) ; 5.72-5.97 (2 H, m, H_2 et H_{14}) ; 6.35 (0.7 H, d, $J = 1.1$ Hz, H_9) ; 6.40 (0.3 H, d, $J = 1.1$ Hz, H_9) ; 6.84 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz, H_{arom}) ; 7.19 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz, H_{arom}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -5.1, -4.2 (2 CH_3 , C_{19}) ; 11.7 (CH_3 , C_{16}) ; 18.1 (C, C_{20}) ; 19.4 (CH_3 , C_{17}) ; 20.8, 21.1 (2 CH_3 , C_{18}) ; 25.7 (3 CH_3 , C_{21}) ; 36.4 (CH_2 , C_{13}) ; 40.0 (CH_2 , C_7) ; 46.7 (CH, C_4) ; 52.3 (C, C_{11}) ; 55.2 (CH_3 , C_{23}) ; 61.9 (CH_2 , C_6) ; 73.9 (CH_2 , C_{22}) ; 75.0 (CH, C_3) ; 83.8 (CH, C_{12}) ; 113.6 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 115.6 (CH_2 , C_1) ; 116.7 (CH_2 , C_{15}) ; 122.4 (CH, C_9) ; 129.1 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 130.8 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 136.4 (CH, C_{14}) ; 139.3 (CH, C_2) ; 153.1 (C, C_8) ; 159.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 174.1 (C, C_5) ; 204.7 (C, C_{10}).

IR : 3076, 2932, 2857, 1739, 1679, 1614, 1515, 1464, 1250, 1079.

MS : (CI) m/z = 571 ($\text{M}-\text{H}^+$, 50) ; 451 ($\text{M}-\text{MeOPhCH}_2^+$, 100) ; 121 ($^+\text{CH}_2\text{PhOMe}$, 21).

HRMS : (CI) 573,3610 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{O}_6\text{Si}$ théorique 573,3611).

Composé IV-84

MM 328,45 g/mol

Rendement : 56% (0,04 mmol ; 12,9 mg)

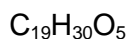
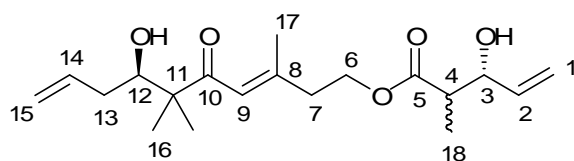
Aspect : huile incolore

Rf : 0,76 (EP/AcOEt: 90/10)

L'ester **IV-83** (0,070 mmol ; 40 mg) est mis en solution dans du THF (5 mL) puis la solution est refroidie à 0°C. Le TBAF (1 M dans le THF ; 0,079 mmol ; 79 µL) est alors ajouté, et le mélange réactionnel est chauffé à 35°C et agité 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide. Le produit **IV-84** (0,04 mmol ; 12,9 mg) est isolé avec un rendement de 56% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.13 (3 H, s, H₁₁) ; 1.20 (3 H, s, H₁₁) ; 2.17 (3 H, d, J= 1.0 Hz, H₁₂) ; 2.25 (2 H, dd, J= 7.1, 7.2 Hz, H₃) ; 3.71 (1 H, dd, J= 4.5, 7.1 Hz, H₄) ; 3.79 (3 H, s, H₁₄) ; 4.37 (1 H, d, J= 10.5 Hz, H₁₃) ; 4.56 (1 H, d, J= 10.5 Hz, H₁₃) ; 5.03 (1 H, d, J= 10.0 Hz, H₁) ; 5.11 (1 H, dd, J= 17.1, 1.7 Hz, H₁) ; 5.41 (1 H, d, J= 10.7 Hz, H₁₀) ; 5.63 (1 H, d, J= 17.3 Hz, H₁₀) ; 5.91 (1 H, ddt, J= 17.1, 10.0, 7.2 Hz, H₂) ; 6.33-6.43 (2 H, m, H₇ et H₉) ; 6.84 (2 H, d, J= 8.7 Hz, Harom.) ; 7.20 (2 H, d, J= 8.7 Hz, Harom.).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13.8 (CH₃, C₁₂) ; 21.0, 21.2 (2 CH₃, C₁₁) ; 36.5 (CH₂, C₃) ; 52.7 (C, C₅) ; 55.4 (CH₃, C₁₄) ; 73.9 (CH₂, C₁₃) ; 83.9 (CH, C₄) ; 113.7 (2 CHarom.) ; 116.9 (CH₂, C₁) ; 119.9 (CH₂, C₁₀) ; 124.9 (CH, C₇) ; 129.3 (2 CHarom.) ; 130.9 (Carom.) ; 136.5 (CH, C₂) ; 141.0 (CH, C₉) ; 150.1 (C, C₈) ; 159.2 (Carom.) ; 205.9 (C, C₆).

Composé IV-85

MM 338,44 g/mol

Rendement : 81% (0,057 mmol ; 19,1 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,30 (EP/AcOEt: 60/40)

L'ester **IV-83** (0,070 mmol ; 40 mg) est mis en solution dans du MeCN (5 mL) puis la solution est refroidie à 0°C. Le complexe HF.pyr. (70% en masse ; 0,140 mmol ; 18 µL) est alors ajouté, et le mélange réactionnel agité à température ambiante pendant 4 heures. La réaction est stoppée par ajout de Et₃N (0,5 mL) puis le milieu réactionnel est concentré sous vide. Le produit **IV-85** (0,057 mmol ; 19,1 mg) est isolé avec un rendement de 81% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 60/40).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 3:2

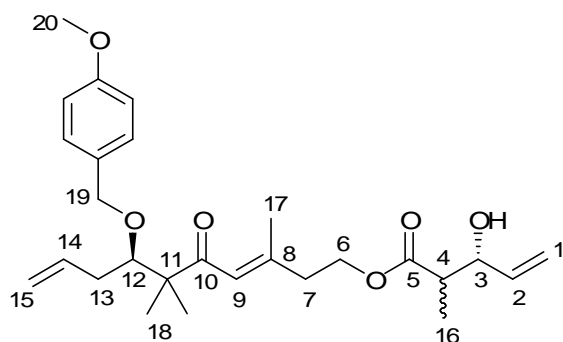
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.14-1.16 (9 H, m, H_{16} et H_{18}) ; 1.97 (1.2 H, d, J = 1.3 Hz, H_{17}) ; 2.02-2.08 (1 H, m, H_{13}) ; 2.12 (1.8 H, d, J = 1.2 Hz, H_{17}) ; 2.20-2.29 (1 H, m, H_{13}) ; 2.49 (1.2 H, t, J = 6.3 Hz, H_7) ; 2.61 (0.4 H, q, J = 7.2 Hz, H_4) ; 2.62 (0.6 H, q, J = 7.4 Hz, H_4) ; 2.88 (0.8 H, t, J = 6.4 Hz, H_7) ; 3.77 (0.6 H, dd, J = 5.5, 7.7 Hz, H_{12}) ; 3.79 (0.4 H, dd, J = 5.5, 7.5 Hz, H_{12}) ; 4.21-4.34 (2 H, m, H_6) ; 4.39-4.42 (1 H, m, H_3) ; 5.10-5.16 (2 H, m, H_{15}) ; 5.19 (0.4 H, dd, J = 10.5, 1.3 Hz, H_1) ; 5.20 (0.6 H, dd, J = 10.5, 1.3 Hz, H_1) ; 5.30 (0.6 H, dd, J = 17.1, 1.5 Hz, H_1) ; 5.31 (0.4 H, dd, J = 17.1, 1.7 Hz, H_1) ; 5.76-5.94 (2 H, m, H_2 et H_{14}) ; 6.35 (0.6 H, d, J = 1.2 Hz, H_9) ; 6.42 (0.4 H, s, H_9).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 11.0, 11.1 (CH_3 , C_{16}) ; 19.5, 19.7 (CH_3 , C_{17}) ; 21.7, 21.8 (2 CH_3 , C_{18}) ; 36.5, 36.6 (CH_2 , C_{13}) ; 40.2 (CH_2 , C_7) ; 44.7, 44.8 (CH , C_4) ; 51.1, 51.2 (C , C_{11}) ; 62.0, 63.1 (CH_2 , C_6) ; 73.0, 73.1 (CH , C_3) ; 75.5, 75.7 (CH , C_{12}) ; 116.3, 116.4 (CH_2 , C_1) ; 117.7 (CH_2 , C_{15}) ; 122.2, 122.7 (CH , C_9) ; 135.9 (CH , C_{14}) ; 137.4, 137.5 (CH , C_2) ; 154.2, 155.2 (C , C_8) ; 175.0, 175.2 (C , C_5) ; 205.7, 206.1 (C , C_{10}).

MS : (CI) m/z = 339 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100) ; 337 ($\text{M}-\text{H}^+$, 48)

HRMS : (CI) 339,2172 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_5$ théorique 339,2171).

Composé IV-86



$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_6$

MM 458,59 g/mol

Rendement : 92% (0,88 mmol ; 406 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,36 (EP / AcOEt: 80/20)

L'ester **IV-83** (0,96 mmol ; 550 mg) est mis en solution dans du MeOH (10 mL). Le CSA est alors ajouté en une seule portion puis le mélange réactionnel agité à température ambiante pendant 8 heures. La réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée en NaHCO_3 (10 mL). De l' Et_2O (10 mL) est également ajouté puis les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3x10 mL) puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl , séchées sur MgSO_4 et concentrées sous vide. Le produit **IV-86** (0,88 mmol ; 406 mg) est isolé avec un rendement de 92% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 3:2

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.11-1.17 (9 H, m, H_{16} et H_{18}) ; 1.93 (1.2 H, d, J = 1.3 Hz, H_{17}) ; 2.08 (1.8 H, d, J = 1.1 Hz, H_{17}) ; 2.24 (2 H, dd, J = 7.4, 7.8 Hz, H_{13}) ; 2.45 (1.2 H, t, J = 6.7 Hz, H_7) ; 2.53-2.64 (0.8 H, m, H_7) ; 2.73-2.90 (1 H, m, H_4) ; 3.69 (1 H, dd, J = 4.7, 7.2 Hz, H_{12}) ; 3.79 (3 H, s, H_{20}) ; 4.23 (2 H, t, J = 6.7 Hz, H_{13}) ; 4.35-4.40 (2 H, m, H_3 et H_{19}) ; 4.56 (1 H, d, J = 10.7 Hz, H_{19}) ; 5.03 (1 H, d, J = 10.0 Hz, H_{15}) ; 5.10 (1 H, d, J = 16.4 Hz, H_{15}) ; 5.18 (0.4 H, d, J = 10.5 Hz, H_1) ; 5.20 (0.6 H, dd, J = 10.5, 1.5 Hz, H_1) ; 5.30 (0.6 H, dd, J = 15.6, 1.5 Hz, H_1) ; 5.31 (0.4 H, dd, J = 15.6, 1.5 Hz, H_1) ; 5.75-5.97 (2 H, m, H_2 et H_{14}) ; 6.35 (0.6 H, d, J = 1.1 Hz, H_9) ; 6.42 (0.4 H, s, H_9) ; 6.84 (2 H, d, J = 8.6 Hz, Harom.) ; 7.19 (2 H, d, J = 8.6 Hz, Harom.).

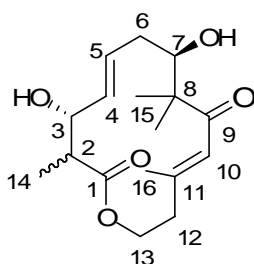
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 11.1, 11.2 (CH_3 , C_{16}) ; 19.3, 20.8 (CH_3 , C_{17}) ; 20.9, 21.0 (2 CH_3 , C_{18}) ; 36.3 (CH_2 , C_{13}) ; 39.9 (CH_2 , C_7) ; 44.7 (CH , C_4) ; 51.1, 51.2 (C , C_{11}) ; 55.1 (CH_3 , C_{20}) ; 62.0, 63.1 (CH_2 , C_6) ; 72.9, 73.0 (CH , C_3) ; 73.6, 73.9 (CH_2 , C_{19}) ; 83.6, 83.7 (CH , C_{12}) ; 113.6 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 116.0, 116.1 (CH_2 , C_1) ; 116.6, 116.7 (CH_2 , C_{15}) ; 122.6, 123.1 (CH , C_9) ; 129.1 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 130.7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 136.3 (CH , C_{14}) ; 137.6 (CH , C_2) ; 152.8, 153.9 (C , C_8) ; 159.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 174.8, 175.0 (C , C_5) ; 204.4, 204.8 (C , C_{10}).

IR : 3501, 3071, 2937, 1731, 1679, 1615, 1515, 1248, 1032.

MS : (CI) m/z = 459 ($\text{M}+\text{H}^+$, 16) ; 121 ($^+\text{CH}_2\text{PhOMe}$, 100) ; 337 ($\text{M}-\text{MeOPhCH}_2^+$, 39) ; 457 ($\text{M}-\text{H}^+$, 25).

HRMS : (CI) 459,2747 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_6$ théorique 459,2747).

Composé IV-87



$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$

MM 310,39 g/mol

Rendement : 73% (0,039 mmol ; 12,1 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,46 (EP/AcOEt: 50/50)

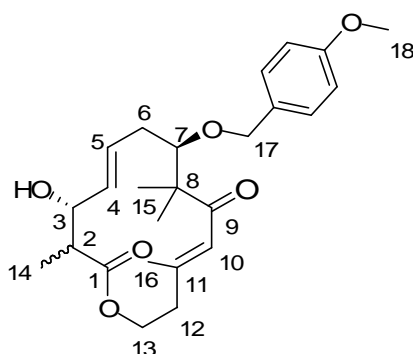
Procédure de RCM appliquée au composé IV-85 (0,053 mmol ; 18,0 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 7:3

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.10-1.30 (9 H, m, H_{14} et H_{15}) ; 2.00 (0.9 H, d, J = 0.9 Hz, H_{16}) ; 2.11 (2.1 H, d, J = 1.0 Hz, H_{16}) ; 2.18-2.27 (1 H, m, H_6) ; 2.33-2.60 (3 H, m, H_2 , H_6 et H_{12}) ; 3.68-3.74 (0.3 H, m, H_7) ; 3.78 (0.7 H, dd, J = 4.1, 6.2 Hz, H_7) ; 4.01-4.05 (1 H, m, H_3) ; 4.08-4.17 (1.3 H, m, H_3 et H_{13}) ; 4.35-4.44 (0.3 H, m, H_{13}) ; 4.49 (0.7 H, ddd, J = 11.9, 8.9, 3.2 Hz, H_{13}) ; 5.38-5.44 (0.3 H, m, H_4) ; 5.46 (0.7 H, dd, J = 15.5, 4.8 Hz, H_4) ; 5.65-5.84 (1 H, m, H_5) ; 6.26 (0.7 H, d, J = 0.9 Hz, H_{10}) ; 6.32 (0.3 H, s, H_{10}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 14.5, 14.8 (CH_3 , C_{14}) ; 19.4 (CH_3 , C_{16}) ; 23.6, 23.8, 24.6 (2 CH_3 , C_{15}) ; 38.0 (CH_2 , C_6) ; 39.5 (CH_2 , C_{12}) ; 47.9 (CH , C_2) ; 52.5 (C , C_8) ; 61.8, 61.9 (CH_2 , C_{13}) ; 73.2, 73.3 (CH , C_3) ; 76.6, 77.2 (CH_2 , C_7) ; 122.9, 123.5 (CH , C_9) ; 128.4, 128.8 (CH , C_4) ; 132.3 (CH , C_5) ; 153.4 (C , C_{11}) ; 174.5, 174.6 (C , C_5) ; 205.5, 206.3 (C , C_{10}).

Composé IV-88



$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$

MM 430,53 g/mol

Rendement : 67% (0,555 mmol ; 239 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,42 (EP/AcOEt: 70/30)

Procédure de RCM appliquée au composé **IV-86** (0,829 mmol ; 380 mg)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 3:2

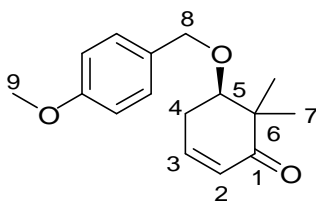
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.08-1.27 (9 H, m, H_{14} et H_{15}) ; 1.93 (1.2 H, d, J = 1.3 Hz, H_{16}) ; 2.08 (1.8 H, d, J = 1.1 Hz, H_{16}) ; 2.18-2.65 (5 H, m, H_2 , H_6 et H_{12}) ; 3.51-3.62 (1 H, m, H_7) ; 3.81 (1.2 H, s, H_{18}) ; 3.82 (1.8 H, s, H_{18}) ; 3.96-4.26 (2 H, m, H_3 et H_{13}) ; 4.37-4.65 (3 H, m, H_{13} et H_{17}) ; 5.38 (0.4 H, d, J = 15.2 Hz, H_4) ; 5.41 (0.6 H, d, J = 15.5 Hz, H_4) ; 5.57-5.70 (1 H, m, H_5) ; 6.23 (0.6 H, s, H_{10}) ; 6.37 (0.4 H, s, H_{10}) ; 6.91 (2 H, d, J = 8.7 Hz, Harom.) ; 7.30 (2 H, d, J = 8.7 Hz, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 14.4, 14.5 (CH_3 , C_{14}) ; 16.6 (CH_3 , C_{16}) ; 19.7, 24.1 (2 CH_3 , C_{15}) ; 35.5, 36.7 (CH_2 , C_6) ; 39.2 (CH_2 , C_{12}) ; 47.5 (CH , C_2) ; 53.4 (C , C_8) ; 55.3 (CH_3 , C_{18}) ; 61.9, 62.7 (CH_2 , C_{13}) ; 72.1 (CH_2 , C_{17}) ; 72.9 (CH , C_3) ; 73.1 (CH_2 , C_{17}) ; 73.2 (CH , C_3) ; 81.5, 83.6 (CH , C_7) ; 113.7, 113.8 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 122.4, 124.0 (CH , C_{10}) ; 129.2, 129.4 (CH , C_4) ; 129.6 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 130.6 (Carom.) ; 132.1, 132.2 (CH , C_5) ; 153.6, 154.4 (C , C_{11}) ; 159.1, 159.2 (Carom.) ; 174.2, 174.3 (C , C_1) ; 203.0, 204.0 (C , C_9).

MS : (CI) m/z = 431 ($\text{M}+\text{H}^+$, 35) ; 121 ($^+\text{CH}_2\text{PhOMe}$, 100).

HRMS : (CI) 431,2434 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_6$ théorique 431,2434).

Composé **IV-89**



$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$

MM 260,33 g/mol

Rendement : 32% (0,265 mmol ; 69 mg)

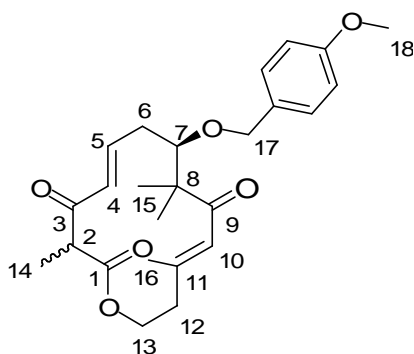
Aspect : huile incolore

Rf : 0,75 (EP / AcOEt: 70/30)

Composé isolé lors de la purification du produit **IV-88**.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.11 (3 H, s, H_7) ; 1.17 (3 H, s, H_7) ; 2.45 (1 H, dddd, J = 19.0, 7.0, 3.4, 2.3 Hz, H_4) ; 2.63 (1 H, ddd, J = 19.0, 4.7, 1.7 Hz, H_4) ; 3.55 (1 H, dd, J = 7.0, 4.7 Hz, H_5) ; 3.81 (3 H, s, H_9) ; 4.44 (1 H, d, J = 11.5 Hz, H_8) ; 4.54 (1 H, d, J = 11.5 Hz, H_8) ; 5.96 (1 H, dt, J = 10.0, 2.0 Hz, H_2) ; 6.73 (1 H, ddd, J = 10.0, 4.6, 3.4 Hz, H_3) ; 6.87 (2 H, d, J = 8.9 Hz, Harom.) ; 7.24 (2 H, d, J = 8.9 Hz, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 18.9, 21.6 (2 CH_3 , C_7) ; 28.6 (CH_2 , C_4) ; 48.0 (C , C_6) ; 55.4 (CH_3 , C_9) ; 71.7 (CH_2 , C_8) ; 80.7 (CH , C_5) ; 113.8 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 128.7 (CH , C_2) ; 129.3 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 130.5 (Carom.) ; 144.5 (CH , C_3) ; 159.3 (Carom.) ; 203.7 (C , C_1).

Composé IV-90 $C_{25}H_{32}O_6$

MM 428,52 g/mol

Rendement : 72% (0,05 mmol ; 20 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,44 (EP/AcOEt: 80/20)

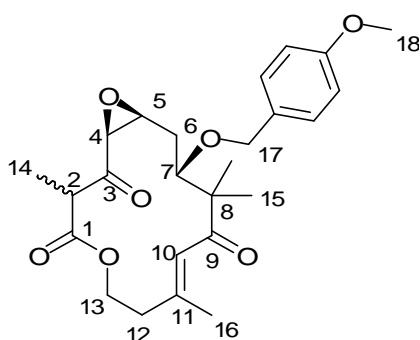
Procédure d'oxydation au périodinate de Dess-Martin appliquée à l'alcool **IV-88** (0,07 mmol ; 30 mg).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 7:3

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 1.12-1.32 (9 H, m, H_{14} et H_{15}) ; 1.86 (0.9 H, d, J = 1.1 Hz, H_{16}) ; 2.07 (2.1 H, d, J = 0.9 Hz, H_{16}) ; 2.26-2.66 (4 H, m, H_6 et H_{12}) ; 3.64 (0.7 H, q, J = 7.2 Hz, H_2) ; 3.69-3.78 (0.6 H, m, H_2 et H_7) ; 3.81 (2.1 H, s, H_{18}) ; 3.82 (0.9 H, s, H_{18}) ; 3.86-3.97 (0.7 H, m, H_7) ; 4.16-4.41 (2 H, m, H_{13}) ; 4.45 (0.7 H, d, J = 11.2 Hz, H_{17}) ; 4.46 (0.3 H, d, J = 11.4 Hz, H_{17}) ; 4.61 (0.7 H, d, J = 11.2 Hz, H_{17}) ; 4.63 (0.3 H, d, J = 11.4 Hz, H_{17}) ; 5.98 (0.3 H, d, J = 16.0 Hz, H_4) ; 6.10 (0.7 H, d, J = 15.5 Hz, H_4) ; 6.65 (0.7 H, d, J = 0.9 Hz, H_{10}) ; 6.65 (0.3 H, s, H_{10}) ; 6.62 (0.3 H, ddd, J = 16.0, 10.3, 5.5 Hz, H_5) ; 6.77 (0.7 H, ddd, J = 15.5, 7.9, 6.4 Hz, H_5) ; 6.89 (0.6 H, d, J = 8.9 Hz, Harom.) ; 6.90 (1.4 H, d, J = 8.7 Hz, Harom.) ; 7.27-29 (2 H, m, Harom.).

MS : (ESI) m/z = 451.2 ($M+Na^+$, 100) ; 878.8 ($2M+Na^+$, 14).

HRMS : (ESI) 451,2097 ($M+Na^+$, $C_{25}H_{32}O_6Na$ théorique 451,2097).

Composé IV-92 $C_{25}H_{32}O_7$

MM 444,52 g/mol

Rendement : 58% (0,256 mmol ; 114 mg)
sur 2 étapes

Aspect : huile incolore

Rf : 0,38 (EP/AcOEt: 80/20)

Procédure de l'époxydation au $VO(acac)_2$ appliquée au composé **IV-90** (0,441 mmol ; 190 mg), suivie de la procédure d'oxydation au périodinate de Dess-Martin appliquée à l'époxyalcool **IV-91** intermédiaire.

Mélange de deux diastéréoisomères en proportion 3:2

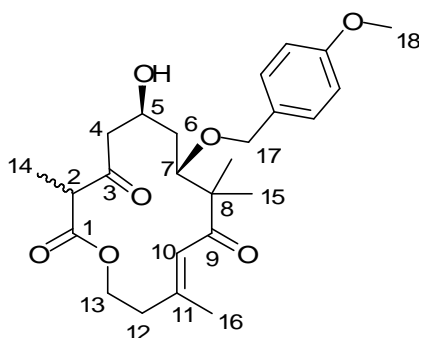
RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 1.08 (3 H, s, H_{15}) ; 1.24 (3 H, s, H_{15}) ; 1.28 (1.8 H, d, J = 7.0 Hz, H_{14}) ; 1.34 (1.2 H, d, J = 7.0 Hz, H_{14}) ; 1.75-1.91 (2 H, m, H_6) ; 2.09 (1.8 H, d, J = 0.9 Hz, H_{16}) ; 2.17 (1.2 H, s, H_{16}) ; 2.40-2.63 (3 H, m, H_5 et H_{12}) ; 3.17-3.19 (1 H, m, H_4) ; 3.56 (0.4 H, q, J = 7.0 Hz, H_2) ; 3.57 (0.6 H, q, J = 7.0 Hz, H_2) ; 3.74-3.82 (4 H, m, H_7 et H_{18}) ; 4.18-4.41 (2 H, m, H_{13}) ; 4.51 (1 H, d, J = 11.5 Hz, H_{17}) ; 4.64 (1 H, d, J = 11.5 Hz, H_{17}) ; 6.42 (0.6 H, s, H_{10}) ; 6.46 (0.4 H, s, H_{10}) ; 6.90 (2 H, d, J = 8.5 Hz, Harom.) ; 7.30 (2 H, d, J = 8.5 Hz, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 12.3, 12.8 (CH_3 , C_{14}) ; 17.2 (CH_3 , C_{16}) ; 18.3, 23.7 (2 CH_3 , C_{15}) ; 35.2 (CH_2 , C_6) ; 39.1, 40.3 (CH_2 , C_{12}) ; 46.0 (CH , C_5) ; 53.8 (C , C_8) ; 55.4 (CH_3 , C_{18}) ; 57.0, 58.4 (CH , C_2) ; 58.8, 59.6 (CH , C_4) ; 62.2 (CH_2 , C_{13}) ; 72.7, 74.5 (CH_2 , C_{17}) ; 80.9, 81.0 (CH , C_7) ; 113.9, 114.0 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 120.5, 123.3 (CH , C_{10}) ; 129.5, 129.6 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 130.0, 130.1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 154.9 (C , C_{11}) ; 159.4, 159.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 169.5, 170.0 (C , C_1) ; 201.6 (C , C_9) ; 202.8 (C , C_3).

MS : (CI) m/z = 445 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100) ; 121 ($^+\text{CH}_2\text{PhOMe}$, 46) ; 427 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$, 32)

HRMS : (CI) 445,2225 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_7$ théorique 445,2226).

Composé IV-93



$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$

MM 446,53 g/mol

Rendement : 87% (0,196 mmol, 87 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,42 (EP/AcOEt: 60/40)

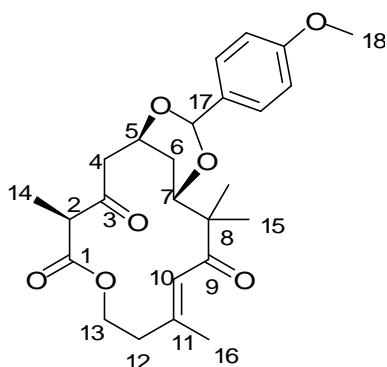
Procédure de l'ouverture régiosélective de l'époxyde appliquée à l'époxydène **IV-92** (0,225 mmol, 100 mg). Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 55:45

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.09 (1.35 H, s, H_{15}) ; 1.14 (1.65 H, s, H_{15}) ; 1.22 (1.65 H, s, H_{15}) ; 1.25 (1.35 H, s, H_{15}) ; 1.29 (1.35 H, d, J = 7.1 Hz, H_{14}) ; 1.30 (1.65 H, d, J = 7.1 Hz, H_{14}) ; 1.49-1.79 (3 H, m, H_6 et $-\text{OH}$) ; 2.11 (1.35 H, s, H_{16}) ; 2.17 (1.65 H, s, H_{16}) ; 2.44-2.65 (2.55 H, m, H_4 et H_{12}) ; 2.89 (0.45 H, dd, J = 17.9, 4.5 Hz, H_4) ; 3.49 (0.45 H, q, J = 7.1 Hz, H_2) ; 3.50 (0.55 H, q, J = 7.1 Hz, H_2) ; 3.58 (0.55 H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz, H_7) ; 3.68 (0.45 H, dd, J = 9.8, 1.7 Hz, H_7) ; 3.81 (1.35 H, s, H_{18}) ; 3.82 (1.65 H, s, H_{18}) ; 3.94-4.18 (1.45 H, m, H_5 et H_{13}) ; 4.25 (0.45 H, ddd, J = 11.7, 8.1, 3.6 Hz, H_{13}) ; 4.51 (0.55 H, ddd, J = 10.4, 6.0, 3.0 Hz, H_{13}) ; 4.58-4.74 (2.55 H, m, H_{13} et H_{17}) ; 6.30 (0.45 H, s, H_{10}) ; 6.42 (0.55 H, d, J = 1.0 Hz, H_{10}) ; 6.90 (2 H, d, J = 8.6 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$) ; 7.30 (2 H, d, J = 8.6 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 12.3, 12.6 (CH_3 , C_{14}) ; 18.0, 18.5 (CH_3 , C_{16}) ; 24.0, 24.4 (2 CH_3 , C_{15}) ; 39.6 (CH_2 , C_6) ; 39.9, 40.2 (CH_2 , C_{12}) ; 47.4, 49.4 (CH_2 , C_4) ; 52.6, 53.3 (CH , C_2) ; 53.8, 54.1 (C , C_8) ; 55.3, 55.4 (CH_3 , C_{18}) ; 61.9, 62.1 (CH_2 , C_{13}) ; 66.0, 66.7 (CH , C_5) ; 74.4, 75.1 (CH_2 , C_{17}) ; 81.7, 81.9 (CH , C_7) ; 114.0, 114.1 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 122.1, 122.8 (CH , C_{10}) ; 129.5, 129.7 (2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ; 130.1, 130.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 155.1, 155.3 (C , C_{11}) ; 159.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$) ; 170.0, 170.1 (C , C_1) ; 202.5, 203.0 (C , C_9) ; 205.8, 205.9 (C , C_3).

MS : (CI) m/z = 121 ($^+\text{CH}_2\text{PhOMe}$, 100) ; 429 ($\text{MH}^+-\text{H}_2\text{O}$, 18) ; 446 ($\text{M}-\text{H}^+$, 8).

HRMS : (CI) 447,2383 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_7$ théorique 447,2383).

Composé IV-94a Dia1 $C_{25}H_{32}O_7$

MM 444,52 g/mol

Rendement : 38% (0,034 mmol, 15 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,50 (EP/AcOEt: 70/30)

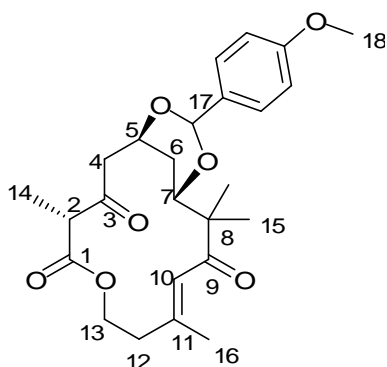
Le composé **IV-93** (0,090 mmol, 40 mg) est mis en solution dans un mélange (9:1) de CH_2Cl_2 et d'eau (5 mL). La DDQ (0,107 mmol ; 24 mg) est alors ajouté, et le mélange réactionnel agité à température ambiante pendant 3 heures. La réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de $NaHCO_3$ (3 mL). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en $NaCl$, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide. Le produit **IV-94a** (0,034 mmol, 15 mg) est isolé avec un rendement de 38% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 70/30).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 1.10 (3 H, s, H_{15}) ; 1.22-1.23 (4 H, m, H_6 et H_{15}) ; 1.25 (3 H, d, J = 7.4 Hz, H_{14}) ; 1.56-1.62 (1 H, m, H_6) ; 2.10 (3 H, s, H_{16}) ; 2.29 (1 H, dd, J = 12.1, 2.6 Hz, H_{12}) ; 2.35-2.57 (2 H, m, H_4) ; 3.19 (1 H, dd, J = 12.1, 5.3 Hz, H_{12}) ; 3.60 (1 H, dd, J = 8.3, 5.9 Hz, H_7) ; 3.83 (3 H, s, H_{18}) ; 4.07-4.21 (3 H, m, H_2 , H_5 et H_{13}) ; 4.43 (1 H, td, J = 11.5, 3.0 Hz, H_{13}) ; 5.41 (1 H, s, H_{17}) ; 6.76 (1H, s, H_{10}) ; 6.92 (2 H, d, J = 8.9 Hz, Harom.) ; 7.47 (2 H, d, J = 8.9 Hz, Harom.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 13.1 (CH_3 , C_{14}) ; 17.7 (CH_3 , C_{16}) ; 22.1, 22.7 (2 CH_3 , C_{15}) ; 29.7 (CH_2 , C_6) ; 40.4 (CH_2 , C_4) ; 46.8 (CH_2 , C_{12}) ; 51.1 (C, C_8) ; 53.6 (CH, C_2) ; 55.6 (CH_3 , C_{18}) ; 62.1 (CH_2 , C_{13}) ; 73.8 (CH, C_5) ; 82.1 (CH, C_7) ; 102.3 (CH, C_{17}) ; 114.0 (2 CHarom.) ; 125.6 (CH, C_{10}) ; 128.0 (2 CHarom.) ; 131.4 (Carom.) ; 152.7 (C, C_{11}) ; 160.4 (Carom.) ; 171.1 (C, C_1) ; 203.3 (C, C_9) ; 207.2 (C, C_3).

MS : (ESI) m/z = 467,2 ($M+Na^+$, 100) ; 429 (2 $M+Na^+$, 23).

HRMS : (ESI) 467,2046 ($M+Na^+$, $C_{25}H_{32}O_7Na$ théorique 467,2046).

Composé IV-94b Dia2 $C_{25}H_{32}O_7$

MM 444,52 g/mol

Rendement : 20% (0,018 mmol, 8 mg)

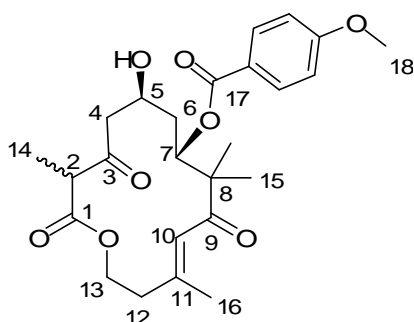
Aspect : huile incolore

Rf : 0,44 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.16 (3 H, s, H_{15}) ; 1.25 (3 H, s, H_{15}) ; 1.35 (3 H, d, J = 7.1 Hz, H_{14}) ; 1.43-1.50 (2 H, m, H_6) ; 1.99 (3 H, d, J = 1.0 Hz, H_{16}) ; 2.46-2.55 (3 H, m, H_4 et H_{12}) ; 3.10 (1 H, dd, J = 11.7, 3.8 Hz, H_{12}) ; 3.76 (1 H, q, J = 7.1 Hz, H_2) ; 3.83 (3 H, s, H_{18}) ; 3.98 (1 H, dd, J = 9.8, 3.4 Hz, H_7) ; 4.16-4.41 (3 H, m, H_5 et H_{13}) ; 5.64 (1 H, s, H_{17}) ; 6.33 (1 H, s, H_{10}) ; 6.90 (2 H, d, J = 8.7 Hz, Harom.) ; 7.42 (2 H, d, J = 8.7 Hz, Harom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 13.6 (CH_3 , C_{14}) ; 16.6 (CH_3 , C_{16}) ; 17.3, 23.9 (2 CH_3 , C_{15}) ; 31.4 (CH_2 , C_6) ; 39.3 (CH_2 , C_4) ; 48.8 (CH_2 , C_{12}) ; 51.3 (CH , C_2) ; 51.4 (C , C_8) ; 55.5 (CH_3 , C_{18}) ; 63.0 (CH_2 , C_{13}) ; 73.6 (CH , C_5) ; 81.4 (CH , C_7) ; 101.9 (CH , C_{17}) ; 113.8 (2 CHarom.) ; 123.4 (CH , C_{10}) ; 127.6 (2 CHarom.) ; 130.9 (Carom.) ; 152.2 (C , C_{11}) ; 160.6 (Carom.) ; 170.2 (C , C_1) ; 203.0 (C , C_9) ; 204.4 (C , C_3).

Composé IV-95



$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_8$

MM 460,52 g/mol

Rendement : 26% (0,023 mmol, 11 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,30 (EP/AcOEt: 70/30)

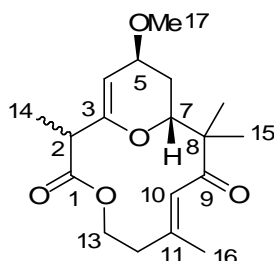
Mélange de diastéréoisomères en proportions 7:3

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.14-1.26 (6.9 H, m, H_{14} et H_{15}) ; 1.28 (2.1 H, d, J = 7.0 Hz, H_{14}) ; 1.47-1.61 (2 H, m, H_6) ; 2.15 (2.1 H, s, H_{16}) ; 2.23 (0.9 H, s, H_{16}) ; 2.42-2.76 (2 H, m, H_{12}) ; 2.82-3.13 (2 H, m, H_4) ; 3.39 (0.3 H, q, J = 7.1 Hz, H_2) ; 3.76 (0.7 H, q, J = 7.0 Hz, H_2) ; 3.88 (3 H, s, H_{18}) ; 3.93-4.01 (1 H, m, H_5) ; 4.14 (0.7 H, td, J = 4.0, 11.4 Hz, H_{13}) ; 4.31-4.54 (0.6 H, m, H_{13}) ; 4.61 (0.7 H, dt, J = 11.4, 2.1 Hz, H_{13}) ; 5.39 (0.7 H, d, J = 10.4 Hz, H_7) ; 5.47 (0.7 H, d, J = 10.7 Hz, H_7) ; 5.96 (0.3 H, s, H_{10}) ; 6.45 (0.7 H, s, H_{10}) ; 6.95 (2 H, d, J = 9.0 Hz, Harom.) ; 8.01 (1.4 H, d, J = 9.0 Hz, Harom.) ; 8.01 (0.6 H, d, J = 8.9 Hz, Harom.).

MS : (ESI) m/z = 483,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100) ; 942.9 ($2\text{M}+\text{Na}^+$, 50).

HRMS : (ESI) 483,1995 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{Na}$ théorique 483,1995).

Composé IV-96



$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5$

MM 322,40 g/mol

Rendement : 58% (6,52 μmol ; 2,1 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,52 (EP/AcOEt: 80/20)

La macrolactone **IV-94b** (11,25 μmol ; 5,0 mg) est mise en solution dans du MeOH (1 mL), et le CSA (0,56 μmol ; 0,1 mg) est alors ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 3 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée de NaHCO_3 (1 mL), et de l' Et_2O (1 mL) est également ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3x1 mL). Les phases organiques

sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **IV-96** (6,52 μmol ; 2,1 mg) est isolé avec un rendement de 58% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

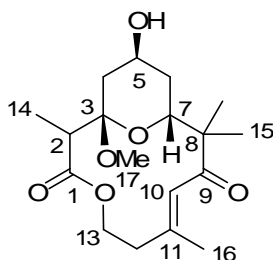
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.05-1.15 (4 H, m, H₆ et H₁₅) ; 1.33 (3 H, s, H₁₅) ; 1.35 (3 H, d, J= 7.3 Hz, H₁₄) ; 1.97-2.05 (4 H, m, H₆ et H₁₆) ; 2.26 (1 H, td, J= 14.4, 3.9 Hz, H₁₂) ; 2.67 (1 H, ddd, J= 14.4, 10.5, 4.6 Hz, H₁₂) ; 3.15 (1 H, q, J= 7.3 Hz, H₂) ; 3.32 (3 H, s, H₁₇) ; 3.69 (1 H, ddd, J= 5.5, 3.6, 2.1 Hz, H₅) ; 3.82 (1 H, dd, J= 12.9, 2.0 Hz, H₇) ; 4.11 (1 H, td, J= 10.7, 3.6 Hz, H₁₃) ; 4.52 (1 H, dt, J= 11.1, 4.6 Hz, H₁₃) ; 4.94 (1 H, d, J= 5.5 Hz, H₄) ; 6.33 (1H, s, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 14.7 (CH₃, C₁₄) ; 18.2 (CH₃, C₁₆) ; 20.1, 22.7 (2 CH₃, C₁₅) ; 27.7 (CH₂, C₆) ; 39.6 (CH₂, C₁₂) ; 44.9 (CH, C₂) ; 50.1 (C, C₈) ; 55.3 (CH₃, C₁₇) ; 61.2 (CH₂, C₁₃) ; 69.1 (CH, C₅) ; 77.2 (CH, C₇) ; 96.6 (CH, C₄) ; 126.0 (CH, C₁₀) ; 148.3 (C, C₁₁) ; 156.3 (C, C₃) ; 175.0 (C, C₁) ; 203.6 (C, C₉).

MS : (ESI) m/z= 345,2 (M+Na⁺, 100) ; 291,1 ([MH⁺-MeOH]⁺, 86).

HRMS : (ESI) 345,1679 (M+Na⁺, C₁₈H₂₆O₅Na théorique 345,1678).

Composé **IV-98**



C₁₈H₂₈O₆

MM 340,41 g/mol

Rendement : 64% (18,36 μmol ; 6,2 mg)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,34 (EP/AcOEt: 70/30)

La macrolactone **IV-94a** (26,99 μmol ; 12,0 mg) est mise en solution dans du MeOH (2 mL), et le CSA (1,35 μmol ; 0,3 mg) est alors ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 2 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée de NaHCO₃ (2 mL), et de l'Et₂O (2 mL) est également ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x2 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit **IV-196** (18,36 μmol ; 6,2 mg) est isolé avec un rendement de 64% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.03-1.08 (4 H, m, H₆ et H₁₅) ; 1.10 (3 H, d, J= 7.4 Hz, H₁₄) ; 1.50 (3 H, s, H₁₅) ; 1.76-1.87 (2 H, m, H₄ et H₆) ; 2.03 (3 H, d, J= 1.1 Hz, H₁₆) ; 2.10-2.15 (1 H, m, H₄) ; 2.21 (1 H, td, J= 12.9, 2.4 Hz, H₁₂) ; 2.49 (1 H, dt, J= 12.9, 4.0 Hz, H₁₂) ; 2.98 (1 H, q, J= 7.4 Hz, H₂) ; 3.28 (3 H, s, H₁₇) ; 3.67 (1 H, dd, J= 12.2, 1.9 Hz, H₇) ; 3.78 (1 H, ddd, J= 11.2, 4.3, 3.0 Hz, H₁₃) ; 4.04-4.08 (1 H, m, H₅) ; 4.90 (1 H, ddd, J= 13.4, 11.2, 2.3 Hz, H₁₃) ; 6.46 (1 H, s, H₁₀).

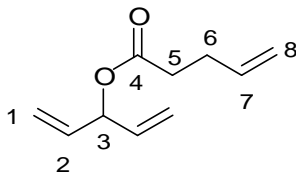
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12.1 (CH₃, C₁₄) ; 18.7 (CH₃, C₁₆) ; 21.4, 24.0 (2 CH₃, C₁₅) ; 32.3 (CH₂, C₆) ; 32.4 (CH₂, C₄) ; 40.8 (CH₂, C₁₂) ; 43.8 (CH, C₂) ; 47.3 (CH₃, C₁₇) ; 49.9 (C, C₈) ; 60.2 (CH₂, C₁₃) ; 64.0 (CH, C₅) ; 72.9 (CH, C₇) ; 102.4 (C, C₃) ; 127.1 (CH, C₁₀) ; 148.4 (C, C₁₁) ; 173.5 (C, C₁) ; 203.6 (C, C₉).

MS : (ESI) m/z= 363,2 (M+Na⁺, 100).

HRMS : (ESI) 363,1784 (M+Na⁺, C₁₈H₂₆O₅Na théorique 363,1784).

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE V

CHAPITRE V**Composé V-8**C₁₀H₁₄O₂

MM 166,22 g/mol

Rendement : quantitatif (5,00 mmol ; 831 mg)

Aspect : huile incolore

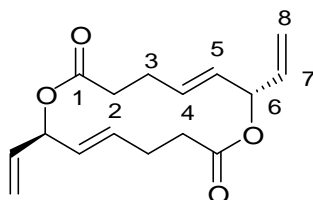
Rf : 0,68 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'estérification par activation à la DCC appliquée au 1,4-pentadièn-3-ol (5,00 mmol ; 420 mg) et à l'acide pent-4-énoïque (6,00 mmol ; 601 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2.37-2.49 (4 H, m, H₅ et H₆) ; 4.99-5.09 (2 H, m, H₈) ; 5.22 (1 H, d, J= 10.4 Hz, H₁) ; 5.23 (1 H, d, J= 10.4 Hz, H₁) ; 5.30 (1 H, d, J= 17.2 Hz, H₁) ; 5.31 (1 H, d, J= 17.2 Hz, H₁) ; 5.72 (1 H, td, J= 6.1, 1.0 Hz, H₃) ; 5.70-5.89 (3 H, m, H₂ et H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 28.8 (CH₂, C₆) ; 33.6 (CH₂, C₅) ; 74.9 (CH, C₃) ; 115.5 (CH₂, C₈) ; 117.3 (2 CH₂, C₁) ; 135.1 (2 CH, C₂) ; 136.5 (CH, C₇) ; 171.7 (CH, C₄).

IR : 3082, 2984, 2918, 1739, 1642, 1168, 919.

Composé V-10aC₁₆H₂₀O₄

MM 276,33 g/mol

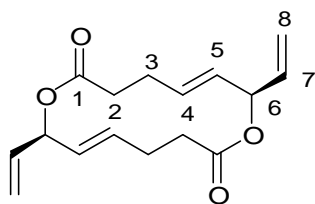
Rendement : 34% (0,17 mmol ; 47 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,38 (EP/AcOEt : 90/10)

Le composé **V-8** (1,00 mmol ; 166 mg) est mis en solution dans du CH₂Cl₂ (0,01 M ; 100 mL) anhydre puis la solution est dégazée par bullage d'azote pendant 10 minutes. Le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (25,0 μmol ; 21,2 mg) est alors ajouté et la solution dégazée à nouveau pendant 5 minutes, puis le mélange réactionnel est chauffé et agité au reflux du CH₂Cl₂ pendant 14 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite. Les produits **V-10a** (0,17 mmol ; 47 mg) et **V-10b** (0,17 mmol ; 47 mg) sont isolés avec un rendement global de 34% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2.37-2.43 (8 H, m, H₂ et H₃) ; 5.19 (2 H, d, J= 10.3 Hz, H₈) ; 5.27 (2 H, d, J= 16.9 Hz, H₈) ; 5.46 (2 H, dd, J= 7.7, 15.1 Hz, H₅) ; 5.66-5.75 (4 H, m, H₄ et H₆) ; 5.85 (2 H, ddd, J= 16.9, 10.3, 5.9 Hz, H₇).

Composé V-10b $C_{16}H_{20}O_4$

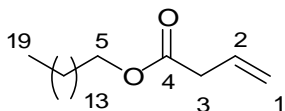
MM 276,33 g/mol

Rendement : 34% (0,17 mmol ; 47 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,33 (EP / AcOEt : 90/10)

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 2.37-2.56 (8 H, m, H_2 and H_3) ; 5.19 (2 H, d, J = 10.4 Hz, H_8) ; 5.27 (2 H, d, J = 17.2 Hz, H_8) ; 5.43 (2 H, dd, J = 8.1, 15.5 Hz, H_5) ; 5.65-5.77 (4 H, m, H_4 et H_6) ; 5.88 (2 H, ddd, J = 17.2, 10.4, 5,9 Hz, H_7).

Composé V-11 $C_{19}H_{36}O_2$

MM 296,49 g/mol

Rendement : quantitatif (10,00 mmol ; 2,96 g)

Aspect : huile incolore

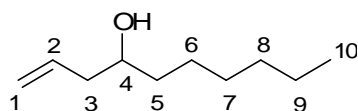
Rf : 0,77 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure d'estérification par activation à la DCC appliquée au pentadécan-1-ol (10,00 mmol ; 2,28g) et à l'acide vinylacétique (11,00 mmol ; 947 mg).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.88 (3 H, t, J = 6.8 Hz, H_{19}) ; 1.25-1.30 (24 H, m, H_7 à H_{18}) ; 1.60-1.65 (2 H, m, H_6) ; 3.08 (2 H, d, J = 7.0 Hz, H_3) ; 4.08 (2 H, t, J = 6.8 Hz, H_5) ; 5.13-5.20 (2 H, m, H_1) ; 5.93 (1 H, ddt, J = 17.3, 9.8, 7.0 Hz, H_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 14.19 (CH_3 , C_{19}) ; 22.80, 26.00, 28.70, 29.36, 29.48, 29.63, 29.69, 29.79, 32.05 (13 CH_2 , C_6 à C_{18}) ; 39.29 (CH_2 , C_3) ; 64.93 (CH_2 , C_5) ; 118.43 (CH_2 , C_1) ; 130.53 (CH , C_2) ; 171.64 (C , C_4).

IR : 3072, 2925, 2854, 1742, 1467, 1171.

Composé V-12 $C_{10}H_{20}O$

MM 156,27 g/mol

Rendement : 83% (8,30 mmol ; 1,30 g)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,68 (EP/AcOEt : 90/10)

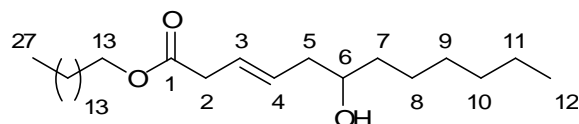
Procédure d'allylation au zinc appliquée à l'heptanal (10,00 mmol ; 1,14 g).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.88 (3 H, t, J = 6.8 Hz, H_{10}) ; 1.29-1.59 (10 H, m, H_5 à H_9) ; 2.08-2.18 (1 H, m, H_3) ; 2.27-2.34 (1 H, m, H_3) ; 3.60-3.68 (1 H, m, H_4) ; 5.10-5.17 (2 H, m, H_1) ; 5.76-5.90 (1 H, m, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 14.11 (CH_3 , C_{10}) ; 22.68, 25.69, 29.41, 31.89 (4 CH_2 , C_6 to C_9) ; 36.87 (CH_2 , C_5) ; 42.00 (CH_2 , C_3) ; 70.77 (CH , C_4) ; 117.86 (CH_2 , C_1) ; 135.06 (CH , C_2).

IR : 3368, 3077, 2930, 2859, 1459, 993, 912.

Composé V-17



$\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{O}_3$

MM 424,70 g/mol

Rendement : 49% (0,49 mmol ; 208 mg)

Aspect : huile incolore

Rf : 0,35 (EP/AcOEt: 90/10)

L'alcool **V-12** (1,00 mmol ; 156 mg) et l'ester **V-11** (2,00 mmol ; 593 mg) sont mis en solution dans du CH_2Cl_2 (0,2 M ; 5 mL) anhydre, puis la solution est dégazée par bullage d'azote pendant 10 minutes. Le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (25,0 μmol ; 21,2 mg) est alors ajouté et la solution dégazée à nouveau pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel est chauffé et agité au reflux du CH_2Cl_2 pendant 14 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite. Le produit **V-17** (0,49 mmol ; 208 mg) est isolé avec un rendement de 49% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.86-0.90 (6 H, m, H_{12} et H_{27}) ; 1.26-1.30 (32 H, m, H_8 à H_{11} et H_{15} à H_{26}) ; 1.57-1.62 (4 H, m, H_7 et H_{14}) ; 2.07-2.32 (2 H, m, H_5) ; 3.06 (2 H, d, J = 5.7 Hz, H_2) ; 3.58-3.65 (1 H, m, H_6) ; 4.07 (2 H, t, J = 6.8 Hz, H_{13}) ; 5.53-5.75 (2 H, m, H_3 et H_4).

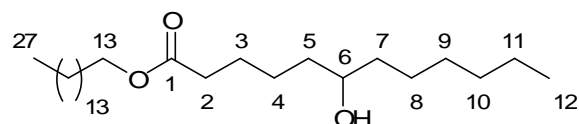
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 14.11, 14.15 (2 CH_3 , C_{12} et C_{27}) ; 22.67, 22.74, 25.71, 25.94, 28.63, 29.30, 29.39, 29.42, 29.58, 29.64, 29.71, 29.75, 31.90, 31.97 (17 CH_2 , C_8 à C_{11} et C_{14} à C_{26}) ; 36.88 (CH_2 , C_2) ; 38.13 (CH_2 , C_7) ; 40.62 (CH_2 , C_5) ; 64.93 (CH_2 , C_{13}) ; 70.84 (CH , C_6) ; 125.24 (CH , C_3 ou C_4) ; 130.82 (CH , C_3 ou C_4) ; 172.09 (C, C_1).

IR : 3434, 2956, 2920, 2851, 1734, 1468, 1078.

MS : (ESI) m/z = 447 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

HRMS : (ESI) 447,3815 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Na}$ théorique 447,3814).

(+/-)-pentadécyl 6-hydroxydoécanoate V-1



$\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}_3$

MM 426,72 g/mol

Rendement : 94% (0,44 mmol ; 189 mg)

Aspect : solide blanc

Rf : 0,32 (EP/AcOEt: 90/10)

Le composé **V-17** (0,47 mmol ; 200 mg) est mis en solution dans l'AcOEt (5 mL), et la solution est dégazée sous vide, puis placée sous atmosphère d'azote. Le PtO_2 (85% en masse, 0,047 mmol ; 13 mg) est alors ajouté, et le mélange réactionnel est à nouveau dégazé sous vide puis purgé et placé sous une atmosphère d'hydrogène. Le milieu

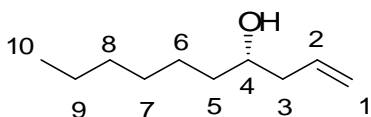
réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 1 heure puis filtré sur un gâteau de célite. Le résidu est rincé l'AcOEt, et le solvant est ensuite éliminé sous vide. Le produit **V-1** (0,44 mmol ; 189 mg) est isolé avec un rendement de 94% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.86-0.90 (6 H, m, H₁₂ et H₂₇) ; 1.24-1.67 (42 H, m, H₃ à H₅, H₇ à H₁₁ et H₁₄ à H₂₆) ; 2.31 (2 H, d, J = 7.4 Hz, H₂) ; 3.58-3.61 (1 H, m, H₆) ; 4.05 (2 H, t, J = 6.8 Hz, H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 14.16, 14.19 (2 CH₃, C₁₂ et C₂₇) ; 22.72, 22.78, 25.04, 25.30, 25.73, 26.02, 28.73, 29.36, 29.46, 29.47, 29.62, 29.68, 29.75, 29.79, 31.94, 32.02 (19 CH₂, C₃, C₄, C₈ à C₁₁, et C₁₄ à C₂₆) ; 34.38 (CH₂, C₂) ; 37.11 (CH₂, C₇) ; 37.62 (CH₂, C₅) ; 64.56 (CH₂, C₁₃) ; 71.69 (CH, C₆) ; 173.95 (C, C₁).

IR : 3351, 2918, 2850, 1726, 1463, 1193.

Composé (4S)-V-12



C₁₀H₂₀O

MM 156.27 g/mol

Rendement : 72% (2,16 mmol ; 338 mg)

Aspect : huile incolore

R_f : 0,68 (EP/AcOEt : 90/10)

Excès énantiomérique : 88%

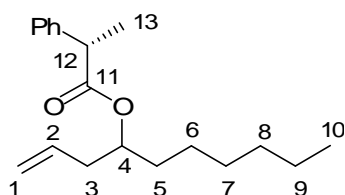
L'heptanal (3,00 mmol ; 1,14 g) et le camphre allylé (9,00 mmol ; 1,75 g) sont mis en solution dans du CH₂Cl₂ (6 M ; 0,5 mL) anhydre, puis le CSA est ajouté (0,30 mmol ; 70 mg). Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante, sous atmosphère d'azote, pendant 5 jours. La réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée en NaHCO₃ (5 mL) et du CH₂Cl₂ (5 mL) est également ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3x5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le produit (4S)-**V-12** (2,16 mmol ; 338 mg) est isolé avec un rendement de 72% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.88 (3 H, t, J = 7.0 Hz, H₁₀) ; 1.29-1.59 (10 H, m, H₅ à H₉) ; 2.08-2.18 (1 H, m, H₃) ; 2.26-2.35 (1 H, m, H₃) ; 3.60-3.68 (1 H, m, H₄) ; 5.11-5.16 (2 H, m, H₁) ; 5.83 (1 H, ddt, J = 16.2, 9.8, 7.2 Hz, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 14.11 (CH₃, C₁₀) ; 22.68, 25.69, 29.41, 31.89 (4 CH₂, C₆ à C₉) ; 36.87 (CH₂, C₅) ; 42.00 (CH₂, C₃) ; 70.77 (CH, C₄) ; 117.86 (CH₂, C₁) ; 135.06 (CH, C₂).

IR : 3368, 3077, 2930, 2859, 1459, 993, 912.

[α]_D²² = -8.7 (c = 1.06, CHCl₃).

Composé V-18 $C_{19}H_{22}O_2$

MM 288,42 g/mol

Rendement : 99% (0,143 mmol ; 41 mg)

Aspect : huile incolore

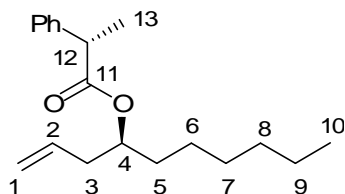
Rf : 0,88 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'estérification par activation à la DCC appliquée à l'alcool racémique **V-12** (0,144 mmol ; 22 mg) et à l'acide (*S*)-phénylpropionique (0,173 mmol ; 26 mg).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.78-0.84 (3 H, m, H_{10}) ; 1.00-1.20 (10 H, m, H_5 à H_9) ; 1.45 (1.5 H, d, J = 7.1 Hz, H_{13}) ; 1.46 (1.5 H, d, J = 7.2 Hz, H_{13}) ; 2.13-2.18 (1 H, m, H_3) ; 2.22-2.27 (1 H, m, H_3) ; 3.65 (0.5 H, q, J = 7.2 Hz, H_{12}) ; 3.66 (0.5 H, q, J = 7.1 Hz, H_{12}) ; 4.82-4.97 (2 H, m, H_1 et H_4) ; 5.00-5.02 (1 H, m, H_1) ; 5.50 (0.5 H, ddt, J = 17.7, 9.4, 7.0 Hz, H_2) ; 5.67 (0.5 H, ddt, J = 16.4, 11.1, 7.2 Hz, H_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 14.20 (CH_3 , C_{10}) ; 18.42, 18.48 (CH_3 , C_{13}) ; 22.60, 22.68, 24.99, 25.32, 29.07, 29.20, 31.74, 31.83, 33.63 (5 CH_2 , C_5 à C_9) ; 38.60, 38.86 (CH_2 , C_3) ; 45.93, 45.95 (CH , C_{12}) ; 73.56, 73.66 (CH , C_4) ; 117.64 (CH_2 , C_1) ; 127.12, 127.66, 127.69, 128.59, 128.60 (5 $CH_{arom.}$) ; 133.59, 133.95 (CH , C_2) ; 140.78, 140.88 ($Carom.$) ; 174.30, 174.34 (C , C_{11}).

Composé (*S,S*)- V-18 $C_{19}H_{22}O_2$

MM 288,42 g/mol

Rendement : 99% (0,143 mmol ; 41 mg)

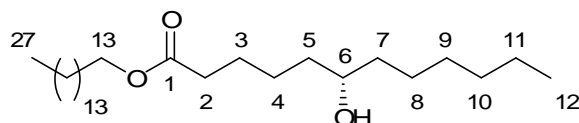
Aspect : huile incolore

Rf : 0,88 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure d'estérification par activation à la DCC appliquée à l'alcool énantiomériquement enrichi (*4S*)-**V-12** (0,144 mmol ; 22 mg) et à l'acide (*S*)-phénylpropionique (0,173 mmol ; 26 mg).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ = 0.84 (3 H, t, J = 7.0 Hz, H_{10}) ; 1.17-1.22 (10 H, m, H_5 à H_9) ; 1.46 (3 H, d, J = 7.1 Hz, H_{13}) ; 2.10-2.26 (2 H, m, H_3) ; 3.66 (1 H, q, J = 7.1 Hz, H_{12}) ; 4.82-4.87 (2 H, m, H_1 et H_4) ; 5.50 (1 H, ddt, J = 17.9, 9.6, 6.9 Hz, H_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ = 14.19 (CH_3 , C_{10}) ; 18.41 (CH_3 , C_{13}) ; 22.68, 25.32, 29.19, 31.82, 33.64 (5 CH_2 , C_5 à C_9) ; 38.60 (CH_2 , C_3) ; 45.95 (CH , C_{12}) ; 73.65 (CH , C_4) ; 117.63 (CH_2 , C_1) ; 127.12, 127.68, 128.57 (5 $CH_{arom.}$) ; 133.58 (CH , C_2) ; 140.78 ($Carom.$) ; 174.29 (C , C_{11}).

(6S)-pentadécyl 6-hydroxydoécanoate V-1C₂₇H₅₄O₃

MM 426,72 g/mol

Rendement : 56% (0,28 mmol ; 119 mg)

Aspect : solide blanc

Rf : 0,32 (EP/AcOEt: 90/10)

L'alcool (4S)-**V-12** (0,50 mmol ; 78 mg) et l'ester **V-11** (1,00 mmol ; 297 mg) sont mis en solution dans le CH₂Cl₂ (0,2 M ; 2,5 mL) anhydre et le milieu réactionnel est dégazé sous vide puis purgé à l'azote. Le catalyseur de Grubbs-Hoveyda (0,05 mmol ; 16 mg) et le PtO₂ (0,05 mmol ; 7,1 mg) sont ensuite ajoutés. Le milieu réactionnel est de nouveau dégazé sous vide puis agité vigoureusement sous une atmosphère d'hydrogène à température ambiante pendant 15 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous vide. Le produit (6S)-**V-1** (0,28 mmol ; 119 mg) est isolé avec un rendement de 56% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.86-0.90 (6 H, m, H₁₂ et H₂₇) ; 1.24-1.68 (42 H, m, H₃ à H₅, H₇ à H₁₁ et H₁₄ à H₂₆) ; 2.31 (2 H, d, J= 7.4 Hz, H₂) ; 3.58-3.61 (1 H, m, H₆) ; 4.05 (2 H, t, J= 6.8 Hz, H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 14.1, 14.23 (2 CH₃, C₁₂ et C₂₇) ; 22.73, 22.81, 25.06, 25.31, 25.74, 26.05, 28.76, 29.38, 29.48, 29.65, 29.70, 29.77, 29.81, 31.96, 32.04 (19 CH₂, C₃, C₄, C₈ à C₁₁, et C₁₄ à C₂₆) ; 34.40 (CH₂, C₂) ; 37.13 (CH₂, C₇) ; 37.64 (CH₂, C₅) ; 64.60 (CH₂, C₁₃) ; 71.75 (CH, C₆) ; 173.98 (C, C₁).

IR : 3348, 2918, 2850, 1728, 1460, 1191.

MS : (ESI) m/z= 449 (M+Na⁺, 100).

HRMS : (ESI) 449,3971 (M+Na⁺, C₂₇H₅₄O₃Na théorique 447,3971).

[α]_D²² = +0.4 (c= 1.57, CHCl₃).

REFERENCES

REFERENCES

- [1] H. Sone, H. Kigoshi, K. Yamada *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8956.
- [2] a) G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, Y. Fujii, H. Kizu, M. R. Boyd, F. E. Boettner, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, J. C. Chapuis, C. Michel *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9151 ; b) H. Sone, T. Shibata, T. Fujita, M. Ojika, K. Yamada *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1874 ; c) M. Ojika, T. Nagoya, K. Yamada *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7491 ; d) K. Suenaga, T. Nagoya, T. Shibata, H. Kigoshi, K. Yamada *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 155 ; e) H. Sone, T. Kondo, M. Kiryu, H. Ishiwata, M. Ojika, K. Yamada *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4774.
- [3] a) A. Zampella, M. V. D'Auria, L. Minale, C. Debitus, C. Roussakis *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1085 ; b) A. Zampella, M. V. D'Auria, L. Minale, C. Debitus *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3243.
- [4] a) E. Hu, J. D. Burch, G. Jaeschke, D. A. Evans *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654 ; b) E. Hu, J. D. Burch, G. Jaeschke, D. A. Evans *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4671.
- [5] a) O. Dirat, J. L. Gunzner, B. M. Trost *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 841 ; b) J. L. Gunzner, O. Dirat, Y. H. Rhee, B. M. Trost *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.
- [6] a) R. D. M. Davies, A. C. Heimann, R. Marquez, A. Meyer, I. Paterson *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4477 ; b) A. D. Findlay, I. Paterson *Pure and Applied Chem.* **2008**, *80*, 1773.
- [7] H. Huang, J. S. Panek *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4383.
- [8] J. Carpenter, A. B. Northrup, D. Chung, J. J. M. Wiener, S.-G. Kim, D. W. C. MacMillan *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3568.
- [9] a) C. K. Skepper, J. B. MacMillan, G. Xiong Zhou, M. N. Masuno, T. F. Molinski *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4150 ; b) J. B. MacMillan, G. Xiong Zhou, C. K. Skepper, T. F. Molinski *J. Org. Chem.* **2008**, *739*, 3699
- [10] H. Luesch, W. Y. Yoshida, G. G. Harrigan, J. P. Doom, R. E. Moore, V. J. Paul *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1945.
- [11] L. Tong Tan, B. L. Márquez, W. H. Gerwick *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 925.
- [12] a) H. F. Sneddon, M. J. Gaunt, S. V. Ley *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1147 ; b) J. Gebauer, S. Arseniyadis, J. Cossy *Synlett* **2008**, 712.
- [13] J.-P. Xu, D. L. Doubek, J.-C. Chapuis, J. M. Schmidt, G. R. Pettit *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1252.
- [14] a) A. D. Findlay, G. J. Florence, I. Paterson *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2131 ; b) A. D. Findlay, G. J. Florence, I. Paterson *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5806.
- [15] G. J. Florence, A. C. Heimann, A. C. Mackay, I. Paterson *Angew., Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1130.
- [16] K. Suenaga, H. Hoshino, T. Yoshii, K. Mori, H. Sone, Y. Bessho, A. Sakakura, H. Hayakawa, K. Yamada, H. Kigoshi *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7687.
- [17] H. Sone, K. Suenaga, H. Hoshino, Y. Bessho, T. Kondo, H. Kigoshi, K. Yamada *Chem. Lett.* **1998**, 85.

- [18] a) J. Ianaga, K. Hirata, T. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989 ; b) Pour une revue récente sur l'utilisation de la réaction de macrolactonisation en synthèse totale, voir : A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911.
- [19] a) J. M. Goodman, M. Isaka, I. Paterson *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121 ; b) J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, I. Paterson *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663.
- [20] Pour une revue récente sur les réactions d'aldolisation vinylogue, voir : J. R. Heemstra Jr., G. L. Beutner, S. E. Denmark *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682.
- [21] a) H. J. Mitchell, K. C. Nicolaou *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576 ; b) R. E. Dolle, K. C. Nicolaou *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1691.
- [22] Y. Murai, S. Shoda, T. Mukaiyama *Chem. Lett.* **1981**, 431.
- [23] M. G. Yang, J. L. Duffy, M. J. Dart, D. A. Evans *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.
- [24] a) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281 ; b) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644 ; c) Pour une revue, voir : K. Takai, H. Nozaki *Proceedings of the Japan Academy, Series B : Physical and Biological Sciences* **2000**, 76B, 123.
- [25] R. Ruel, L. Grenier, M. Bissonnette, P. Lavallée *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 679.
- [26] a) P. Mangiaracina, A. K. Saksena *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273 ; b) K. T. Chapman, E. M. Carreira, D. A. Evans *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
- [27] S. L. Huang, D. Swern *J. Org. Chem.* **1978**, *48*, 4155.
- [28] D. E. Van Horn, T. Yoshida, E. Negishi *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639.
- [29] a) D. B. Dess, J. C. Martin *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155 ; b) Pour une revue, voir : H. Tohma, Y. Kita *Adv. Synt. & Catal.* **2004**, *346*, 111.
- [30] a) K. Kanai, H. Wakabayashi, T. Honda *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2549 ; b) Pour une revue sur la réaction de Reformatsky, voir : R. Ocampo, W. R. Dolbier Jr. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325.
- [31] M. S. Miftakhov, N. A. Danilova, Y. L. Velder, G. A. Tolstikov *Synthesis* **1986**, 496.
- [32] R. Tello-Aburto, H. F. Olivio *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2191.
- [33] M. Y. Rios, F. Velázquez, H. F. Olivio *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6531.
- [34] M. Romero-Ortega, D. A. Colby, H. F. Olivio *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6439.
- [35] R. Tello-Aburto, A. Ochoa-Teran, H. F. Olivio *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5915.
- [36] A. J. Duggan, M. A. Adams, P. J. Brynes, J. Meinwald *Tetrahedron Lett.* **1978**, *45*, 4323.
- [37] P. A. Grieco *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2363.

- [38] a) W. P. Griffith, G. P. Withcombe, A. D. White, S. V. Ley *J. Chem. Soc., Comm. Chem.* **1987**, 1625 ; b) J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, S. V. Ley *Synthesis* **1994**, 639 ; c) B. C. Autsad, A. C. Hart, S. D. Burke *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6770.
- [39] S. Yamada, M. Kumagai-Ochiai, E. Fujita, Y. Nagao *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 1418.
- [40] a) B. W. King, E. A. Tabet, M. T. Crimmins *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7883 ; b) K. Chaudhary, M. T. Crimmins *Org. Lett.* **2000**, 2, 775.
- [41] a) S. Ohira *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561 ; b) S. Müller, B. Liepod, G. J. Roth, H. J. Bestmann *Synlett* **1996**, 521.
- [42] A. Osorio-Lozada, H. F. Olivio *Org. Lett.* **2008**, 10, 617.
- [43] a) K. Okai, T. Moritani, S. Ohira *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 721 ; b) T. Aoyama, T. Shioiri, K. Miwa *Synlett* **1994**, 108.
- [44] a) T. Nilsson, B. O. Lindgren *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888 ; b) B. Roth, G. A. Kraus *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4825 ; c) B. S. Bal, W. E. Childers Jr., H. W. P. Pinnick *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091.
- [45] a) R. Herter, B. Föhlich *Synthesis* **1982**, 976 ; b) K. E. Clemens, R. H. Smithers, H. M. R. Hoffmann *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3940 ; c) M. N. Iqbal, H. M. R. Hoffmann *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4481.
- [46] A. Vakalopoulos, R. Smits, H. M. R. Hoffmann *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1538.
- [47] A. Vakalopoulos, H. M. R. Hoffmann *Org. Lett.* **2001**, 3, 177.
- [48] a) M. Bols, T. Skrydstrup *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1253 ; b) L. Fensterbank, M. Malacria, S. M. Sieburth *Synthesis* **1997**, 813 ; c) D. R. J. Gauthier, K. S. Zandi, K. J. Shea *Tetrahedron* **1998**, 54, 2289 ; d) *Templated Organic Synthesis* ; L. R. Cox, S. V. Ley, Ed.; Wiley-VCH : Weinheim **2000**, p. 275.
- [49] a) K. M. Brummond, P. C. Sill, B. Rickards, S. J. Gieb *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3755 ; b) S. Martinovic, I. J. Miller, A. P. Dobbs *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 3.
- [50] C. Pietraszuk, B. Marciniak *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 691.
- [51] a) G. C. Fu, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5426 ; b) G. C. Fu, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7324.
- [52] a) S. Chang, R. H. Grubbs *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413 ; b) A. Fürstner *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3012 ; c) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3012 ; d) *Handbook of Metathesis*; R. H. Grubbs, Ed. ; Wiley-VCH : Weinheim, **2003** ; e) S. F. Martin, A. Dieters *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199 ; f) J. M. Dougherty, P. R. Hanson, M. D. McReynolds *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2239.

- [53] a) M. Schuster, S. Blechert *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 2036 ; b) F.-X. Felpin, J. Lebreton *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693 ; c) P. G. Bulger, D. Sarlah, K. C. Nicolaou *Angew., Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4490 ; d) A. Gradillas, J. Pérez-Castells *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 6086.
- [54] J. L. Hérisson, Y. Chauvin *Makromol. Chem.* **1971**, 141, 161.
- [55] a) R. M. Beesely, C. K. Ingold, J. F. Thorpe *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1080 ; b) Pour une revue voir : G. Piizzi, M. E. Jung *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735.
- [56] a) *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd ed. ; T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Eds. ; John Wiley & Sons : New York, **1999** ; b) *Protecting Groups*, P. J. Kocienski ; Thieme : Stuttgart, 1994 ; c) J. Muzart *Synthesis* **1993**, 11.
- [57] P. F. Keitz, G. Stork *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6981.
- [58] a) J. W. Gillard, R. Fortin, H. E. Morton, C. Yoakim, C. A. Quesnelle, S. Daignault, Y. Guidon *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6202 ; b) R. Fortin, E. L. Grimm, M. Maillard, M. Tjepkema, M. A. Bernstein, R. Glaser, J. W. Gillard *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1145.
- [59] C. Colombier, J.-M. Beau, T. Skrydstrup *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8167.
- [60] M. Petit, G. Chouraqui, C. Aubert, M. Malacria *Org. Lett.* **2003**, 5, 2037.
- [61] C. Cordier, D. Morton, S. Leach, T. Woodhall, C. O'Leary-Steele, S. Warriner, A. Nelson *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1734.
- [62] N. Ishida, M. Kumada, K. Tamao *Org. Synth.* **1990**, 69, 96.
- [63] S. Chang, R. H. Grubbs *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4757.
- [64] J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, R. R. Schrock *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.
- [65] a) S. T. Nguyen, L. K. Jonson, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3974 ; b) P. E. Schwab, J. W. Ziller, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100.
- [66] T. A. Kirkland, R. H. Grubbs *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7310.
- [67] I. Brouard, L. Hanxing, J. D. Martin *Synthesis* **2000**, 883.
- [68] J.-I. Yamada, Y. Kodata, Y. Yamamoto *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7069.
- [69] M. Ahmed, J. C. Beall, D. C. Braddock, K. Flack, V. C. Gibson, P. A. Procopiou, M. M. Slater, A. G. M. Barrett *Tetrahedron* **1999**, 55, 3219.
- [70] a) C. Engelhardt, H. Yuan, R. E. Taylor *Org. Lett.* **1999**, 1, 1257 ; b) M. J. Schmitt, H. Yuan, R. E. Taylor *Org. Lett.* **2000**, 2, 601 ; c) C. Engelhardt, M. J. Schmitt, H. Yuan, R. E. Taylor *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2964.
- [71] a) X. Liu, J. B. Lambert *J. Organomet. Chem.* **1996**, 521, 203 ; b) Y. Zao, R. W. Emblidge, L. A. Salvador, X. Liu, J. H. So, E. Chelius, J. B. Lambert *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 183.

- [72] W. Pan, S. E. Denmark *Org. Lett.* **2001**, 3, 61.
- [73] a) S.-M. Yang, S. E. Denmark *Org. Lett.* **2001**, 3, 1749 ; b) S.-M. Yang, S. E. Denmark *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2102 ; c) S.-M. Yang, S. E. Denmark *Tetrahedron* **2004**, 60, 9695.
- [74] Q. Xie, R. W. Denton, K. A. Parker *Org. Lett.* **2008**, 10, 5345.
- [75] a) C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, T. R. Hoye *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10210 ; b) Pour une revue voir : D. J. Wallace *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 1912 ; c) M. Michaut, J.-L. Parrain, M. Santelli *Chem. Commun.* **1998**, 2567.
- [76] C. Meyer, J. Cossy *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7861.
- [77] a) A. Hosomi, H. Sakurai *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1295 ; b) A. Mekhalfia, I. E. Markó *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4779 ; c) A. Mekhalfia, I. E. Markó *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4783 ; d) A. Mekhalfia, D. J. Bayston, H. Adams, I. E. Markó *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2211 ; e) D. J. Bayston, I. E. Markó *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6595.
- [78] J. H. Cassidy, G. Stemp, S. P. Marsden *Synlett* **1997**, 1411.
- [79] S. M. Miles, R. J. Leatherbarrow, W. J. Coates, S. P. Marsden *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6874.
- [80] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs *Org. Lett.* **1999**, 1, 953.
- [81] Y. Jiang, J. T. Stivers *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 85.
- [82] S. M. Miles, R. J. Leatherbarrow, W. J. Coates, S. P. Marsden *Chem. Comm.* **2004**, 2292.
- [83] a) L. Jiménez-González, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García *Chem. Comm.* **2005**, 2689 ; b) S. García-Muñoz, L. Jiménez-González, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García *Synlett* **2005**, 3011.
- [84] M. Álvarez-Corral, C. López-Sánchez, L. Jiménez-González, A. Rosales, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García *Belstein J. Org. Chem.* **2007**, 3, 5.
- [85] a) L. Jiménez-González, S. García-Muñoz, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 557 ; b) L. Jiménez-González, S. García-Muñoz, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8762.
- [86] S. Scalzullo, R. Ul Islam, G. L. Morgans, J. P. Michael, W. A. L. van Otterlo *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7403.
- [87] a) A. F. Hill, M. Liebl, J. D. E. T. Wilton-Ely, A. Fürstner *Chem. Comm.* **1999**, 601 ; b) M. Liebl, C. W. Lehmann, M. Picquet, R. Kunz, C. Bruneau, D. Touchard, P. H. Dixneuf, A. Fürstner *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 601.

- [88] O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, A. Fürstner *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811.
- [89] D. Sémeril, H. Olivier-Bourbigou, C. Bruneau, P. H. Dixneuf *Chem. Comm.* **2002**, 146.
- [90] Q. Yao *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3897.
- [91] M. Tryznowski, M. Bieniek, K. Grela *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9055.
- [92] Pour des revues récentes sur les ARCM, voir : a) A. H. Hoveyda In *Handbook of Metathesis*; R. H. Grubbs, Ed. ; Wiley-VCH ; Weinheim, Germany, **2003**; Vol. 2, Chapter 2.3 ; b) R. R. Schrock ; A. H. Hoveyda *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592 ; c) R. R. Schrock ; A. H. Hoveyda *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945.
- [93] a) S. S. Zhu, D. R. Cefalo, D. S. La, J. Y. Jamieson, W. M. Davis, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251 ; b) S. L. Aeitls, D. R. Cefalo, P. J. Bonitatebus Jr., J. H. Houser, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1452.
- [94] a) A. F. Kiely, J. A. Jernelius, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2868 ; b) T. W. Funk, J. M. Berlin, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840.
- [95] G. S. Weatherhead, J. H. Houser, J. G. Ford, J. Y. Jamieson, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9553.
- [96] G. C. Fu, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426.
- [97] V. S. Murthy, P. A. Evans *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6768.
- [98] M. A. Promo, T. R. Hoye *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1429.
- [99] A. Briot, M. Bujard, V. Gouverneur, S. P. Nolan, C. Mioskowski *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1517.
- [100] a) M. Sholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247 ; b) J. K. Huang, E. D. Stevens, J. L. Petersen, S. P. Nolan *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674.
- [101] a) T. M. Gierasch, M. Chytil, M. T. Didiuk, J. Y. Park, J. J. Urban, S. P. Nolan, G. L. Verdine *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3999 ; b) T. M. Gierasch, Z. Shi, G. L. Verdine *Org. Lett.* **2003**, *5*, 621.
- [102] a) B. A. Harrison, G. L. Verdine *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2157 ; b) B. A. Harrison, T. M. Gierasch, C. Neilan, G. W. Pasternak, G. L. Verdine *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13352.
- [103] J. Cui, G. P. Buffone, P. A. Evans *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1734.
- [104] J.-G. Boiteau, P. Van de Weghe, J. Eustache *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 239.
- [105] S. Bourg, P. Van de Weghe, J. Eustache *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7365.

- [106] Pour une revue sur les halogéno (séléno) étherifications voir : S. Robin, G. Rousseau *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3099.
- [107] J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, J. E. Baldwin *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 736.
- [108] O. Hara, K. Sugimoto, Y. Hamada *Tetrahedron* **2004**, 60, 9381.
- [109] M. Lobbel, P. Köll *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, 11, 393.
- [110] J. L. Piper, M. H. D. Postema *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7095.
- [111] a) P. J. Coleman, B. Cote, D. A. Evans *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 788 ; b) D. M. Fitch, T. E. Smith, V. J. Cee, D. A. Evans *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10033 ; c) B. W. Trotter, P. J. Coleman, B. Cote, L. C. Dias, H. A. Rajapaksee, D. A. Evans *Tetrahedron* **1999**, 55, 8671.
- [112] a) K. R. Gibson, R. M. Oballa, I. Paterson *Tetrahedron Lett.* **1997**, 37, 8585 ; b) L. A. Collett, I. Paterson *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1187 ; c) M. Emilia Di Francesco, T. Kuhn *Org. Lett.* **2003**, 5, 509 ; d) R. M. Oballa, R. D. Norcross, I. Paterson *Tetrahedron Lett.* **1996**, 36, 8581.
- [113] Pour une revue récente, voir : A. M. Aguilar, L. C. Diaz *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 73, 451.
- [114] B. L. Stocker, P. Teesdale-Spittle, J. O. Hoberg *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 330.
- [115] Pour des revues sur la métathèse d'énynes, voir : a) S. T. Diver, A. J. Giessert *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1317 ; b) R. Madsen, C. S. Poulsen *Synthesis* **2003**, 1 ; c) M. Mori In *Handbook of Metathesis* ; R. H. Grubbs, Ed. ; Wiley-VCH ; Weinheim, Germany, **2003**; Vol. 2, pp 176.
- [116] Q. Yao *Org. Lett.* **2001**, 3, 2069.
- [117] a) D. Sémeril, M. Cléran, C. Bruneau, P. H. Dixneuf *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 184 ; b) D. Sémeril, M. Cléran, A. Jimerez-Perez, C. Bruneau, P. H. Dixneuf *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2002**, 190, 9.
- [118] J. Le Nôtre, A. A. Martinez, P. H. Dixneuf, C. Bruneau *Tetrahedron* **2003**, 59, 9425.
- [119] a) R. L. Miller, S. V. Maifeld, D. Lee *Org. Lett.* **2004**, 6, 2773 ; b) J. B. Grimm, D. Lee *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8967.
- [120] S. V. Maifeld, R. L. Miller, D. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12228.
- [121] a) J. B. Grimm, R. D. Otte, D. Lee *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5508 ; b) Y. J. Kim, J. B. Grimm, D. Lee *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7961.
- [122] Y. Jin Kim, D. Lee *Org. Lett.* **2006**, 8, 5219.
- [123] a) S. V. Maifeld, D. Lee *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6118 ; b) E. C. Hansen, D. Lee *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 509.

- [124] S. Park, M. Kim, D. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9410.
- [125] B. L. Gray, S. L. Schreiber *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 1028.
- [126] M. Leconte, S. Pagano, A. Mutch, F. Lefebvre, J.-M. Basset *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 1069.
- [127] I. Ahmad, M. L. Falck-Pedersen, K. Undheim *J. Organomet. Chem.* **2001**, *625*, 160.
- [128] a) S. S. Surange, Y. Landais *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 581 ; b) C. Mahieux, K. Schenk, S. S. Surange, Y. Landais *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2779.
- [129] T. Matsuda, Y. Yamaguchi, M. Murakami *Synlett* **2008**, 561.
- [130] a) J. T. Patton, T. L. Myers, H. D. Maynard, D. W. Smith Jr., G. R. Schulz, K. B. Wagener, M. D. E. Forbes *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10978 ; b) T. Hoshi, H. Yasuda, T. Sanji, H. Sakurai *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 821.
- [131] a) R. Stragies, S. Blechert *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179 ; b) J. Zaminer, C. Stapper, S. Blechert *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6739.
- [132] D. R. Goldberg, Z. J. Zhang, W. E. Crowe *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 8179.
- [133] J. C. Beall, D. C. Braddock, K. Flack, V. C. Gibson, M. M. Slater, A. G. M. Barrett *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6508.
- [134] M. Ahmed, C. E. Atkinson, K. Malagu, P. A. Procopiu, A. G. M. Barrett *Org. Lett.* **2003**, *5*, 669.
- [135] a) S.-M. Yang, S. E. Denmark *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15196 ; b) S.-M. Yang, S. E. Denmark *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12432.
- [136] G. Piizzi, D. S. Siegel, G. Piersanti, M. Movassaghi *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5859.
- [137] T. Akindede, J. G. Cumming, S. P. Marsden *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3885.
- [138] T. Akindede, J. G. Cumming, S. P. Marsden *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7235.
- [139] a) F. Li, M. J. Miller *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5221 ; b) P. Park, A. P. Kozikowski *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1763 ; c) P. Park, A. P. Kozikowski *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4668 ; d) C. J. Flann, L. E. Overman *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6115.
- [140] J. C. Tung, W. Chen, B. C. Noll, R. E. Taylor, S. C. Fields, W. H. Dent III, F. R. Green III *Synthesis* **2007**, 2388.
- [141] E. P. Balskus, E. N. Jacobsen *Science* **2007**, *317*, 1736.
- [142] a) P. Deslongchamps *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1831 ; b) E. Marsault, A. Toró, P. Nowak, P. Deslongchamps *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4243.
- [143] C. Rodriguez-Esrich, J. Vilarassa, F. Urpi *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5191.

- [144] a) Z. T. Ball, B. M Trost *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726 ; b) Z. T. Ball, B. M Trost *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644.
- [145] M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, I. Shiina *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822.
- [146] P. Van de Weghe, D. Aoun, J.-G. Boiteau, J. Eustache *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4105.
- [147] Pour une revue sur la synthèse des épithilones, voir : J.-J. Jung, R. Kache, K. K. Vines, Y.-S. Zheng, P. Bijoy, M. Valluri, M. A. Avery *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9269.
- [148] a) T. Gaich, J. Mulzer *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1311 ; b) T. Gaich, G. Karig, H. J. Martin, J. Mulzer *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3372.
- [149] A. M. Hooper, S. Dufour, S. Willaert, S. Pouvreau, J. A. Pickett *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5991.
- [150] M. Amador, X. Ariza, J. Ortiz, J. Garcia *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3372.
- [151] a) R. H. Mueller, A. K. Willard, R. E. Ireland *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868 ; b) Pour une revue, voir : S.-P. Hong, H. A. Lindsay, C. McFarland, M. C. McIntosh, Y. Chai *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905.
- [152] J. Cui, S. J. Gharpure, A. Polosukhin, H.-R. Zhang, P. A. Evans *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14702.
- [153] Revues pour la chimie et la biochimie des *Annonaceous* acétogénines : a) A. Bermejo, B. Figadère, M. C. Zafra-Polo, I. Barrachina, E. Estornell, D. Cortes *Nat. Prod. Res.* **2005**, *22*, 269 ; b) F. Q. Alali, X. X. Liu, J. L. McLaughlin *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504.
- [154] B. M. Eklov, J. Jeon, M. Khorroosi, T. R. Hoye *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3383.
- [155] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.
- [156] L. J. Brown, I. B. Spurr, S. C. Kemp, N. P. Camp, K. R. Gibson, R. C. D. Brown *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2489.
- [157] a) L. Zhu, D. R. Mootoo *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3475 ; b) L. Zhu, D. R. Mootoo *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3154 ; c) L. Zhu, D. R. Mootoo *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2750.
- [158] J. Marjanovic, S. A. Kozmin *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8854.
- [159] E. M. Casey, P. Teesdale-Spittle, J. E. Harvey *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7021.
- [160] a) R. Zibuck, J. Streiber *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4717 ; b) R. Zibuck, J. Streiber *Org. Synth.* **1993**, *71*, 236 ; c) P. Dewi-Wülfing, J. Gebauer, S. Blechert, *Synlett* **2006**, 487.
- [161] J. G. Rico, Y.-I. Oh, B. D. Condon, P. G. McDougal *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388.
- [162] S. Ball, T. W. Goodwin, R. A. Morton *Biochem. J.* **1948**, *42*, 516.
- [163] F. A. Luzzio, F. S. Guziec Jr. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1789.

- [164] Y. Martinez, M. A. de las Heras, J. J. Vaquero, J. L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8513.
- [165] F. Batt, E. Bourcet, Y. Kassab, F. Fache *Synlett*, **2007**, 1869.
- [166] Pour des revues récentes sur la réaction de métathèse croisée, voir : a) R. H. Grubbs *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117 ; b) J. Connon, S. Blechert *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900.
- [167] Pour une revue, voir : G. Cuevas, E. Juaristi *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019.
- [168] B. Eistert, F. Arndt, L. Loewe, A. Ayca *Ber.* **1951**, *84*, 156.
- [169] R. Amstutz, T. Laube, W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, D. Seebach *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5403.
- [170] a) C. Pétrier, J.-L. Luche *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910 ; b) D. Stivanello, G. Tagliavini, D. Marton *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2731.
- [171] J. C. Amedio, Jr., Y. K. Patel, D. F. Taber *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3618.
- [172] B. V. S. Reddy, A. D. Krishna, C. Suresh Reddy, A. V. Narsaiah, J. S. Yadav *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2007**, *261*, 93.
- [173] B. Neises, W. Steglich *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522.
- [174] a) S. Araki, H. Ito, Y. Butsugan, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3618 ; b) F. A. Khan, J. Dash, C. Sudheer *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2507.
- [175] a) J. A. Gauchet-Prunet, D. A. Evans *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446 ; b) L. Grimaud, R. de Mesnay, J. Prunet *Org. Lett.* **2002**, *4*, 419 ; c) L. Grimaud, D. Rotulo, R. Ros-Perez, L. Guitry-Azam, J. Prunet *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7477 ; d) D. Rotulo-Sims, J. Prunet *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4147.
- [176] R. C. Michaelson, K. B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136.
- [177] G. C. Fu, D. A. Evans, A. H. Hoveyda *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- [178] T. R. Verhoeven, K. B. Sharpless *Aldrichimica Acta* **1979**, *12*, 63.
- [179] a) S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K. B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5254 ; b) B. E. Rossiter, T. R. Verhoeven, K. B. Sharpless *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4733.
- [180] F. Sato, Y. Kobayashi, O. Takahashi, Y. Takeda, M. Kusukabe *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1663.
- [181] A. Bouzide, S. Ibhi, P. Aclinou, J. Cossy *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7775 ; pour des revues, voir : b) D. Belloti, J. Cossy *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6459 ; c) N. Hoffmann *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052.
- [182] S. Tozaki, Y. Horiuchi, T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1527.

- [183] a) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi *Tetrahedron Lett* **1987**, 28, 4293 ; b) M. Miyashita, M. Hoshino, T. Suzuki, A. Yoshikoshi *Chem. Lett.* **1988**, 507 ; c) M. Hoshino, T. Suzuki, M. Miyashita *Tetrahedron* **1997**, 53, 12469.
- [184] C. L. K. Lee, C. H. A. Lee, K. T. Tan, T. P. Loh *Org. Lett.* **2004**, 6, 1281.
- [185] E. Bourcet, M.-A. Virolleaud, F. Fache, O. Piva *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6818.
- [186] a) P. K. Yadhav, H. C. Brown *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2092 ; b) P. K. Yadhav, K. S. Bhat, P. T. Pumeral, H. C. Brown *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 432.
- [187] U. S. Racherla, H. C. Brown *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6139.
- [188] E. Tyrrell, M. W. H. Tsang, J. Fawcett *Tetrahedron* **1996**, 52, 9841.
- [189] W. Zhan, Y. Jiang, J. Brodie, D. G. I. Kingston, D. C. Liotta, J. P. Snyder *Org. Lett.* **2008**, 10, 1565.
- [190] a) H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247; b) N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139.
- [191] J.-M. Vatele *Tetrahedron* **2002**, 58, 5689.
- [192] J. D. Carrick, M. P. Jennings *Org. Lett.* **2009**, 11, 769.
- [193] a) J. Ipaktschi, B. Sang *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1029 ; b) S. G. Bott, A. P. Marchand, K. A. Kumar, *J. Chem. Crystall.* **1996**, 26, 429 ; c) P. C. Mohr, P. Rademacher *Synthetic* **2008**, 188 ; d) A. T. Reeder, J. Winn, P. A. Clarke *Synthetic* **2009**, 691.
- [194] K. Langemann, A. Fürstner *Synthesis* **1997**, 792.
- [195] A. S. Hodder, L. Weiler, W. P. D. Goldring *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4955.
- [196] C. W. Lee, R. H. Grubbs *Org. Lett.* **2000**, 2, 2145.
- [197] S. Yildizhan, K. Stritzke, C. Estreda, L. E. Gilbert, S. Schulz *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3434.
- [198] Z. Xu, C. W. Johannes, A. F. Hourii, D. S. La, D. A. Cogan, G. E. Hofilena, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10302.
- [199] M. D. Ronsheim, C. K. Zercher *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1878.
- [200] K. Langemann, A. Fürstner *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9130.
- [201] S. Giroux, M. Buffat, S. Hanessian *Org. Lett.* **2005**, 7, 3989.
- [202] R. Xuan, H.-S. Oh, Y. Lee, H.-Y. Khang *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1456.
- [203] E. Bourcet, F. Fache, O. Piva *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1787.
- [204] S. Hong, T. J. Marks *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7886.

- [205] K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, A. F. Abdel-Magid *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.
- [206] A. Venkateswarlu, E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
- [207] M. A. Hiebel, B. Pelotier, O. Piva *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7874.
- [208] a) J. E. Beddow, K. B. Ling, P. M. Roberts, A. J. Russel, A. D. Smith, J. E. Thomson, S. G. Davies *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2812 ; b) S. D. Bull ; S. Jones, H. J. Sanganee, S. G. Davies *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 387.
- [209] S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara *Chem. Lett.* **1982**, 1593.
- [210] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 889.
- [211] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885.
- [212] a) B. Hasdemir, A. Yusufoglu *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, *15*, 65 ; b) S. P. Chavan, C. Praveen, G. Ramakrishna, U. R. Kalkote *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6027 ; c) D. E. Williams, C. M. Strugeon, M. Roberge, R. J. Andersen *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5822.
- [213] J. Preeti, N. Singh, B. K. Mehta *Indian J. Chem., Sect. B* **1998**, *37*, 618.
- [214] M. V. Gil, D. Fiorini, A. Palmieri, R. Ballini *Synthesis* **2003**, 665.
- [215] a) L. Henry *Compt. Rend. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265 ; b) Pour une revue récente, voir : M. Oiarbide, A. Laso, C. Palomo *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561.
- [216] G. Bosica, R. Ballini *J. Org. Chem.* **1997**, *40*, 425.
- [217] a) M.-A. Virolleaud, C. Bressy, O. Piva *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8081 ; b) M.-A. Virolleaud, O. Piva *Synlett* **2004**, 2087 ; c) M.-A. Virolleaud, O. Piva *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1417.
- [218] Pour une revue, voir : N. Holub, S. Blechert *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1064.
- [219] a) L. F. Tietze, U. Beifuss *Angew., Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 131 ; b) N. Hall *Science* **1994**, *266*, 32.
- [220] a) D. E. Fogg, D. Amoroso, S. D. Drouin, J. Snelgrove, J. Conrad, F. Zamanian *J. Mol. Chem. A : Chem.* **2002**, *190*, 177 ; b) V. Dragutan, I. Dragutan *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5129.
- [221] A. N. Whelan, J. Elaridi, M. Harte, S. V. Smith, W. R. Jackson, A. J. Robinson *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9545.
- [222] a) O. R. Thiel, N. Kindler, B. Bartkowska, A. Fürstner *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990 ; b) S. Randl, S. Blechert *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8879.
- [223] S. J. McLain, E. F. McCord, S. D. Arthur, A. E. Hauptman, J. Feldman, W. A. Nugent, L. K. Johnson, S. Mecking, M. Brookhart *Proc. Am. Chem. Soc.; Div. Polym. Mater. Sci. Eng.* **1997**, *76*, 246.

- [224] C. W. Bielawski, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12872.
- [224] a) S. D. Drouin, F. Zamanian, D. E. Fogg *Organometallics* **2001**, *20*, 5495 ; b) M. D. Watson, K. B. Wagener *Macromolecules* **2000**, *33*, 319.
- [226] J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312.
- [227] a) A. Leitner, A. Fürstner *Angew., Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 308 ; b) P. Børsting, P. Nielsen *Chem. Commun.* **2002**, 2140.
- [228] M. Pohler, B. Schmidt *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2512.
- [229] C. Menozzi, P. I. Dalko, J. Cossy *Synlett* **2005**, 2449.
- [230] a) F. C. Bargiggia, S. BouzBouz, J. Cossy *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6715 ; b) F. C. Bargiggia, S. BouzBouz, J. Cossy *Org. Lett.* **2003**, *5*, 459.
- [231] M.-A. Virolleaud, C. Menant, B. Fenet, O. Piva *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5127.

Title : APPLICATION DES REACTIONS DE METATHESE EN SYNTHESE TOTALE – APPROCHE SYNTHETIQUE VERS LES AURISIDES

Résumé :

Les réactions de métathèse sont des méthodes performantes pour la création de doubles liaisons carbone-carbone et leurs popularités s'expliquent par l'accessibilité des catalyseurs nécessaires à celles-ci et par la facilité de mise en œuvre de ces réactions. Elles ont par ailleurs trouvé de nombreuses applications dans la synthèse de molécules naturelles.

Les aurisides A et B sont des molécules naturelles d'origine marine isolées du lièvre des mers *Dolabella Auricularia* en 1996. Ces macrolides présentent une activité cytotoxique intéressante contre des lignées de cellules cancéreuses HeLaS₃ avec des valeurs d'IC₅₀ de 0,17 et 1,2 µg/mL respectivement.

Nous avons dans un premier temps développé une voie d'accès au fragment C1-C9 des composés naturels en se basant sur la réaction de métathèse croisée des oléfines. Une étude sur le mode de formation de la structure macrocyclique par un processus séquentiel impliquant une réaction de métathèse cyclisante et une céatalisation transannulaire a ensuite été conduite sur des composés modèles permettant l'obtention de macrolactones analogues. Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse stéréocontrôlée du squelette carboné des aurisides seulement dépourvu de sa chaîne latérale attaché sur l'atome de carbone C13.

Enfin la réaction de métathèse croisée a également été exploitée dans un processus tandem avec celle d'hydrogénation pour la synthèse énantiosélective du 6-hydroxydodécanoate de pentadécyle, composant principal de l'huile essentielle *Ylang-Ylang*, et qui est également utilisé en médecine traditionnelle contre le choléra.

Title : APPLICATION OF METATHESIS REACTIONS IN TOTAL SYNTHESIS – SYNTHETIC APPROACH TOWARDS THE AURISIDES

Summary :

Metatheses are very useful synthetic tool for the formation of carbon-carbon bonds and their popularity is due to the facile access of the required catalyst for those reactions and also to the ease to perform them. So far, these reactions have found many for the total synthesis of natural products.

The aurisides A and B are natural products and have been isolated from the sea hare *Dolabella Auricularia* in 1996. These macrolides have shown significant cytotoxicity with IC₅₀ values against HeLaS₃ cervical cancer cells of 0.17 and 1.2 µg/mL respectively.

We have first developed an access to the C1-C9 fragment of these compounds using the cross metathesis reaction as a key step. A study for the formation of the macrocyclic core of the aurisides, using a sequential ring closing metathesis / transannular ketalization process was then developed. This methodology was first performed on unfunctionalized substrates and allowed the synthesis of macrolactone analogs. It was then further applied on a stereocontrolled synthesis of the aurisides without the side chain attached on carbon C13.

Finally, the cross metathesis reaction was also combined in a tandem process with a hydrogenation reaction for the enantioselective synthesis of pentadecyl-6-hydroxydodecanoate, the major component of essential oil *Ylang-Ylang*, and is also used in traditional medical treatment against cholera.

Discipline : CHIMIE ORGANIQUE

Mots-clés : Aurisides, Macrolactones, Réaction de métathèse croisée, Réaction de métathèse cyclisante, Céatalisation transannulaire, Réaction tandem, Synthèse stéréocontrôlée, Aldolisation.