



HAL
open science

Approches synthétiques de tétrahydroisoquinoléines par cyclisation Pallado-Catalysée & synthèse de composés spirocétaliques par RRM

Jérémie Mandel

► **To cite this version:**

Jérémie Mandel. Approches synthétiques de tétrahydroisoquinoléines par cyclisation Pallado-Catalysée & synthèse de composés spirocétaliques par RRM. Autre. Université de Haute Alsace - Mulhouse, 2010. Français. NNT : 2010MULH3199 . tel-00717736

HAL Id: tel-00717736

<https://theses.hal.science/tel-00717736>

Submitted on 13 Jul 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.

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE HAUTE-ALSACE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

Présentée par

M. Jérémie MANDEL

Pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE HAUTE-ALSACE

Sujet de la thèse :

**Approches Synthétiques de Tétrahydroisoquinoléines par
Cyclisation Pallado-Catalysée & Synthèse de Composés
Spirocétaliques par RRM**

Soutenue le 20 septembre 2010

devant le jury composé de

Dr. André MANN

Président du jury

Dr. Gwilherm EVANO

Rapporteur

Pr. Pierre VAN DE WEGHE

Examineur

Dr. Delphine JOSIEN

Examineur

Pr. Jacques EUSTACHE

Directeur de Thèse

Dr. Nicolas BLANCHARD

Co-Directeur de Thèse

Remerciements

Le bon déroulement de ce travail n'aurait pu se faire sans l'aide de nombreuses personnes tant au laboratoire que dans mon entourage, je les en remercie chaleureusement ici :

Tout d'abord, je tiens à remercier le Pr. Eustache de m'avoir donné l'opportunité de rejoindre son équipe, le COT et plus largement le laboratoire COB. Les discussions sur le travail ont toujours été très enrichissantes et vos sourires taquins à l'écoute de certaines de mes idées saugrenues ont été une grande source de motivation pour moi afin de sortir des nombreuses voies sans issues. À partir de maintenant, « je croirai vraiment » à mes idées saugrenues !!!

Je remercie tout particulièrement le Dr. Blanchard pour son encadrement pendant ces 4 années. Outre la culture chimique, la culture du laboratoire et la relecture de ce manuscrit, merci de m'avoir aidé à ne pas baisser les bras en cours de thèse et de m'avoir guidé sur le sujet par tes bons conseils et par la transformation de mes idées en bonnes idées !

Je remercie sincèrement les Drs. Mann, Evano et Josien ainsi que le Pr. Pierre van de Weghe pour avoir eu la gentillesse d'accepter d'évaluer ce travail. Merci également Pierre de m'avoir insufflé ta passion de la chimie organique.

Merci à toi Philippe (Dr. Bisseret) pour ton enthousiasme de tous les jours et pour tes bonnes idées. Merci à toi Théo (Dr. Tschamber) pour ta gentillesse, ton humour et ton apport à ma culture alsacienne !

Un grand merci à tous mes camarades de galères : Morgan (Dr. Donnard), pour ton enthousiasme et ton optimisme, Virginie (Dr. Casarotto), merci d'applaudir et de crier « Mimi Chérie » dans le labo ! Tu es en partie responsable de la bonne ambiance. Anne-K (Mlle Chany), merci de ta bonne humeur, de ton humour et de ta vision artistique du rangement de ta paillasse...

Merci également à tous les stagiaires qui ont travaillé sur ce projet, sans eux, ce manuscrit n'aurait pu se faire : Maxime, Gaël, Nathalie, Séverine, Gaëlle, Stéphane et Aurore. Un grand merci !

Merci à tous les stagiaires du laboratoire et aussi à Michelle pour sa gentillesse et son café matinal.

Enfin merci à ma famille et en particulier, à ma mère pour son éternel soutien, à ma marraine Sissi pour son aide sans laquelle je ne serai pas là et à ma chère Cynthia pour sa patience pendant l'écriture de ce manuscrit.

Liste des abréviations utilisées dans ce manuscrit

Ac	Groupement acétyle
Ar	Groupement aryle
Boc	Groupement carbamate de tert-butyle
Bn	Groupement benzyle
Cat.	Catalyseur
Cbz	Groupement carbamate de benzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CET	Cyclisation électrophile transannulaire
CM	Métathèse croisée
CSA	Acid camphorsulfonique
CyH	Cyclohexane
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DiBAI-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DiPEA	Diisopropyléthylamine
DMA	Diméthylacétamide
DMAP	<i>N,N</i> -Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
éq.	Équivalent
Et	Groupement éthyle
E ⁺	Electrophile
G-I	Catalyseur de Grubbs 1 ^{ère} génération
G-II	Catalyseur de Grubbs 2 ^{ème} génération
Imid.	Imidazole
i-Pr	Groupement isopropyle
KHMDS	Hexamethyldisilazide de potassium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiDBB	4',4'-ditert-butylbiphénylide de lithium
Me	Groupement méthyle

Mes	Groupement mésityle
MOM	Groupement méthoxyméthyle
Ms	Groupement mésyle
MS	Tamis moléculaire
MW	Micro-onde
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine- <i>N</i> -oxyde
Nu ⁻	Nucléophile
P	Groupe protecteur
Ph	Groupement phényle
PIFA	Bis(trifluoroacétate) d'iodobenzène
Piv	Groupement pivaloyle
PMB	Groupement <i>p</i> -méthoxybenzyle
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PPTS	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
p-Ts	Groupement <i>para</i> -toluènesulfonique
purif.	Purification
PyBOP	Hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium
RCM	Fermeture de cycle par métathèse
RMN	Resonance magnétique nucléaire
ROM	Ouverture de cycle par métathèse
ROMP	Ouverture polymérisante de cycle par métathèse
RRM	Réarrangement de cycle par métathèse
SET	Transfert monoélectronique
SMBR	Spectroscopie de masse basse résolution
TA	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	Groupement tert-butyldiphénylsilyle
TBS	Groupement tert-butyldiméthylsilyle
t-Bu	Groupement tert-butyle
TEBAC	Chlorure de triéthylbenzylammonium
TEMPO	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine 1-oxy
TFA	Acide trifluoroacétique

Tf	Groupement triflate
THF	Tétrahydrofurane
TMAB	bromure de tétraméthylammonium
TMS	Groupement triméthylsilyle
TPAP	Perruthénate de tétra-n-propylammonium

Table des matières

Introduction générale

Chapitre 1 : Approches Synthétiques de Tétrahydroisoquinoléines par Cyclisation Pallado-Catalysée (p1)

I. Composés naturels possédant le motif tétrahydroisoquinoléinique (p2)

- 1) Introduction aux tétrahydroisoquinoléines (p2)
- 2) Famille des saframycines (p4)
 - a) Les saframycines (p4)
 - b) les ectéinascidines (p5)
 - c) les jorumycines, réniéramycines et safracines (p7)
- 3) Famille des quinocarcines (p8)
 - a) La quinocarcine (p8)
 - b) la tétrazomine (p9)
 - c) la lémonomycine (p10)

II. Voies d'accès aux tétrahydroisoquinoléines (p12)

- 1) La réaction de Pictet-Spengler (p12)
- 2) Deux synthèses totales de composés tétrahydroisoquinoléiniques illustrant l'étape clé de réaction de Pictet-Spengler (p13)
 - a) Synthèses totales de la (-)-jorumycine (p14)
 - i. *Synthèse de Williams* (p14)
 - ii. *Synthèse de Zhu* (p15)
 - b) Synthèse totale de la (-)-lémonomycine (p17)
- 3) Nouvelles voies d'accès aux squelettes tétrahydroisoquinoléiniques (p19)
 - a) Position du problème (p19)
 - b) Résultats et discussions (p26)
 - i. *Synthèse du tricycle* (p26)
 - ii. *Synthèse du tétracycle par voie intramoléculaire* (p31)
 - iii. *Synthèse du tétracycle par voie intermoléculaire* (p33)

III. Conclusion (p35)

Chapitre 2 : Synthèse de Composés Spirocétaliques par RRM (p37)

I. Synthèse de dérivés spirocétaliques (p38)

1) <u>Généralités</u>	(p38)
2) <u>Les spirocétals dans les produits naturels</u>	(p39)
a) Les spirocétals issus des saponines	(p39)
b) Les spirocétals présents dans les phéromones d'insectes	(p40)
c) Spirocétals d'origine marine	(p40)
d) Spirocétals de sources diverses	(p42)
3) <u>Effets anomériques et exo-anomériques</u>	(p43)
a) Définition des effets anomériques et exo-anomériques	(p43)
b) Effet anomérique dans le cas de composés spirocétaliqes	(p45)
4) <u>Voies de synthèse de composés spirocétaliqes</u>	(p50)
a) Synthèse de spirocétals par voie thermodynamique	(p50)
i. Formation de deux liaisons $C_{spiro}-O$ simultanée	(p50)
ii. Formation d'une liaison $C_{spiro}-O$	(p54)
iii. Formation d'une liaison $C_{spiro}-O$ et C_a-C_b	(p56)
iv. Formation d'une liaison C_b-C_c	(p58)
v. Cyclisations de dihydroxyalcynes activés par des métaux de transition	(p59)
b) Synthèse par voie cinétique de spirocétals non anomériques	(p62)
i. Ouverture d'un époxyde	(p62)
ii. Cyclisation par substitution	(p63)

II. Synthèse et cycloaddition d' α -hétérofuranes (p65)

1) <u>Introduction</u>	(p65)
2) <u>Synthèse d'α-hétérofuranes</u>	(p66)
a) α -mercaptofurane	(p66)
b) α -aminofurane et α -amidofurane	(p68)
c) α -alcoxyfurane	(p70)
3) <u>Réactivité des α-alcoxyfuranes en cycloaddition [4+2] et [4+3]</u>	(p75)
a) Cycloaddition [4+2]	(p75)
i. Étude générale	(p77)
ii. Aspects stéréochimiques	(p78)
iii. Ouverture du pont oxa	(p80)
iv. Rupture de la liaison C_2-C_3	(p83)
b) Cycloaddition [4+3]	(p84)
i. Régio- et stéréochimie des cycloadditions [4+3]	(p85)
ii. Utilisation des α -alcoxyfuranes en synthèse totale	(p90)

III. RRM de composés bicycliques fusionnés (p92)

1) <u>Ouverture de monocycles tendu</u>	(p93)
2) <u>Ouverture de bicycle [2.2.1]</u>	(p94)

3) <u>Ouverture de bicyclic [3.2.1]</u>	(p98)
IV. <u>Résultats et discussions</u>	(p103)
1) <u>Synthèse d'α-alcoxyfuranes</u>	(p103)
a) Couplage croisé catalysé au cuivre	(p103)
b) Ouverture de cyclopropanes donneurs accepteurs	(p108)
c) Réaction d'acylation de la 2(5H)-furanone	(p110)
d) À partir de dihydrofuranes	(p111)
2) <u>Réactivité des α-alcoxyfuranes en cycloaddition [4+n]</u>	(p115)
a) Cycloadditions [4+2] d'α-alcoxyfurane	(p115)
i. <i>Conditions générales</i>	(p115)
ii. <i>Cycloadditions [4+2] de 2-but-3-ényloxyfuranes</i>	(p117)
iii. <i>Cycloadditions [4+2] de cyclopentényloxyfuranes</i>	(p122)
b) Cycloadditions [4+3] d'α-alcoxyfurane	(p124)
3) <u>Réarrangement de cycle par métathèse</u>	(p127)
a) Synthèse de composés spirocétaliques	(p128)
i. <i>Accès aux spirocétals (5,6)</i>	(p128)
ii. <i>Accès aux spirocétals (6,6)</i>	(p131)
b) Synthèse de composés dispirocétaliques	(p135)
i. <i>Accès aux spirocétals (6,5,6)</i>	(p135)
ii. <i>Accès aux spirocétals (6,6,6)</i>	(p136)
4) <u>Approche synthétique des aculéatols</u>	(p137)
a) Introduction	(p137)
b) Synthèse des précurseurs des aculéatols	(p140)

Conclusion générale (p144)

Introduction Générale

Il existe de nombreux composés possédant le motif tétrahydroisoquinoléinique et beaucoup d'entre eux possèdent une activité biologique importante notamment contre le cancer tels l'ectéinascidine ou la jorumycine (Figure 1).

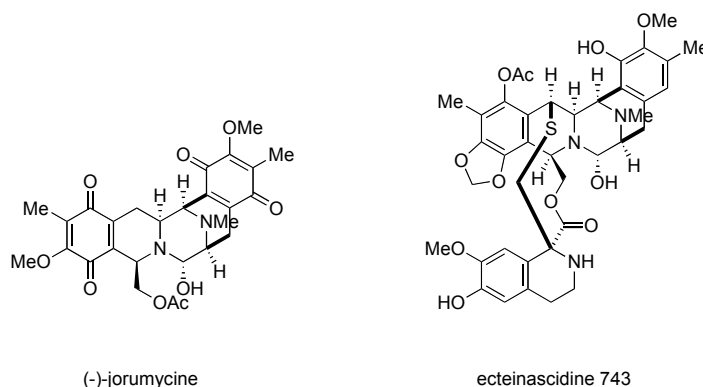


Figure 1 : produits naturels comportant plusieurs tétrahydroisoquinoléines

Ces molécules ont été découvertes depuis une trentaine d'années. Leurs activités biologiques et leur challenge synthétique ont intéressé de nombreux laboratoires qui ont immédiatement développé des approches synthétiques de ces molécules avec succès. Ces synthèses sont toutes basées sur l'utilisation d'une réaction de Pictet-Spengler qui ne fonctionne qu'avec des substrats riches en électrons.

La première partie de ce manuscrit se proposera d'étudier l'accès à ce motif tétrahydroisoquinoléinique sans passer par la réaction de Pictet-Spengler puis d'utiliser ce motif vers la synthèse totale d'une de ces molécules naturelles par des réactions de cyclisation pallado-catalysée et de réduction de cycle.

Le motif spirocétal est largement répandu dans les structures de nombreux produits naturels isolés de plantes, d'organismes marins ou d'insectes. Beaucoup de ces molécules ont d'intéressantes propriétés biologiques et pharmacologiques notamment l'antibiotique avermectine ou l'acide okadaïque, un composé cytotoxique, par exemple (Figure 2).

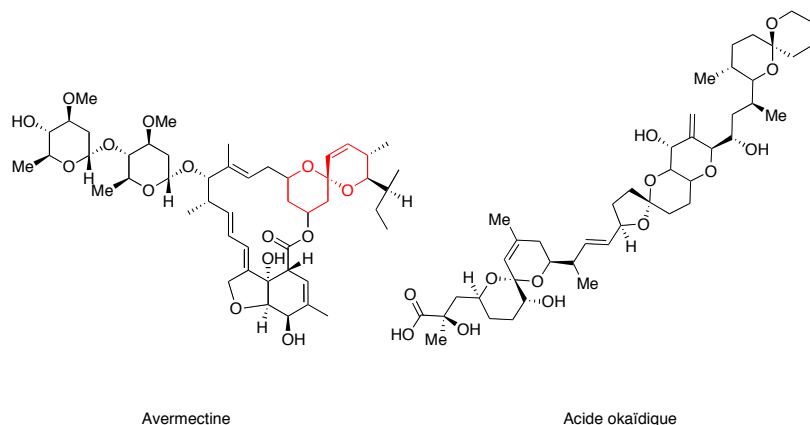


Figure 2 : produits naturels comportant un ou plusieurs spirocétales

Les voies de synthèses des composés comportant un motif spirocétales sont relativement peu diversifiées et se limitent généralement à utiliser comme étape clé une réaction de condensation intramoléculaire d'une dihydroxycétone. Récemment de nouvelles stratégies ont été développées notamment par la préparation de spirocétales contra-thermodynamiques, mais elles restent peu nombreuses et limitées à certains substrats.

La seconde partie de ce manuscrit présentera la mise en place d'une voie de synthèse de composés de type α -alcoxyfuranes et leur utilisation pour la préparation de composés spirocétales à l'aide d'une séquence de réaction de cycloaddition/métathèse domino.

**Approches Synthétiques de
Tétrahydroisoquinoléines par
Cyclisation Pallado-Catalysée**

I. Composés naturels possédant le motif tétrahydroisoquinoléinique

1) Introduction aux tétrahydroisoquinoléines

Les alcaloïdes sont des molécules organiques hétérocycliques azotées d'origine naturelle. Le nom alcaloïde provient du mot alcalin qui a été utilisé à l'origine pour définir une base de Lewis comportant un hétérocycle azoté. Les alcaloïdes sont produits par une grande variété d'organismes, comme des bactéries, des champignons, des plantes ou des animaux.¹ Ils ont souvent des effets pharmacologiques et sont utilisés comme médicaments ou drogues. Parmi les exemples les plus connus, la cocaïne a un effet d'anesthésique local et de stimulant, la caféine a un effet de stimulant, la morphine est utilisée comme analgésique ou encore la quinine est un médicament contre la malaria.

Ils sont généralement classés en fonction de leurs précurseurs moléculaires communs, avec pour base le chemin métabolique habituel de leur formation. Quand la biosynthèse des alcaloïdes est mal connue, ils sont groupés sous les noms de composés connus, ou des plantes ou animaux desquels ils ont été isolés.

La tétrahydroisoquinoléine (THQ) est un motif structural présent dans de nombreux alcaloïdes bicycliques, formé par un cycle à 6 chaînons (cycle A) et par un deuxième cycle à six chaînons (cycle B) substitué par une fonction amino en position 3. Dans la nature, le premier cycle peut être observé sous deux formes différentes, une forme oxydée de type quinonique ou une forme aromatique dihydroquinonique (*Figure 1*).

¹ (a) Arai, T. ; Kubo, A. *The Alkaloids* ; Brossi, A. Ed. Academic Press ; New York, **1983**, 21, 55. (b) Remers, W. A. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics* ; Wiley ; New York, **1988**, 2, 93. (c) Remers, W. A. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics* ; Wiley ; New York, **1988**, 2, 120. (d) Arai, T. *Journal of Chromatography Library: Natural Product Isolation* ; Wagman, G. H., Cooper, R. Eds. Elsevier ; New York, **1989**, 43, 191. (e) Kubo, A. ; Saito, N. *Studies in Natural Products Chemistry* ; Elsevier ; New York, **1992**, 10, 77. (f) Fukuyama, T. *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.* **1992**, 2, 189. (g) Katoh, T. ; Terashima, S. *Studies in Natural Products Chemistry* ; Elsevier ; New York, **1997**, 19, 289. (h) Ozturk, T. *The Alkaloids* ; Brossi, A. Ed. Academic Press ; New York, **2000**, 53, 119. (i) Rinehart, K. L. *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 1.

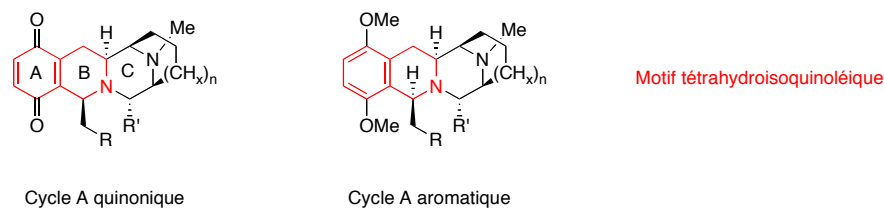


Figure 1 : Deux types de motif tétrahydroisoquinoléinique

Il est possible de convertir facilement l'une des deux formes en l'autre par oxydation ou réduction du cycle A.

Jusqu'à présent, 55 produits naturels comportant le noyau tétrahydroisoquinoléinique ont été isolés ayant en commun des propriétés cytotoxiques, antibiotiques et antitumorales. Ils présentent certaines propriétés supplémentaires en fonction de leurs classes et de leurs structures.

Ces composés sont classés en 3 catégories en fonction de leur structure générale (*Figure 2*).

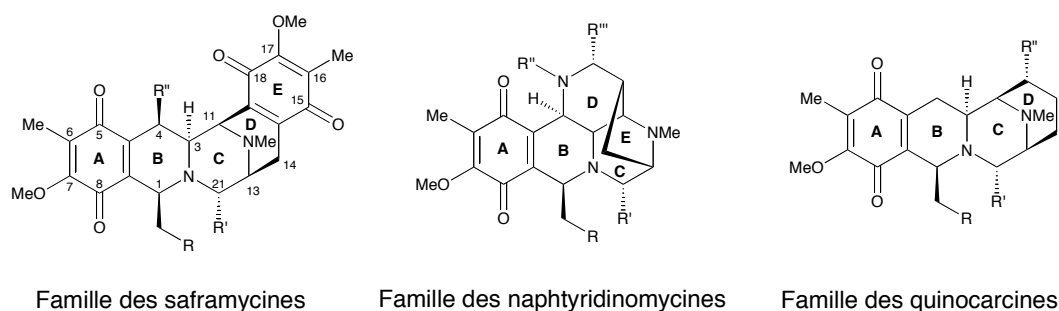


Figure 2 : Familles de composés naturels comportant le motif THQ

La famille des saframycines possède une structure de base à 5 cycles dont les cycles A, B et D, E sont des motifs tétrahydroisoquinoléiniques. Ces composés présentent des variations structurales importantes sur les carbones C₁ et C₄ de la partie ouest de la molécule.

La famille des naphtyridinomycines quant à elle ne possède qu'un seul motif tétrahydroisoquinoléinique. Deux autres cycles sont également présents, la pipéridine D fusionnée aux cycles B et C et la pipéridine E pontant les cycles C et D.

Enfin la famille des quinocarcines est très proche de la famille des saframycines, la différence étant l'absence du cycle aromatique E de la partie est de la molécule.²

Dans les paragraphes suivants seront présentés quelques exemples de composés naturels de manière non exhaustive ainsi que certaines de leurs propriétés biologiques dans le cas des familles des saframycines et quinocarcines.

2) Famille des Saframycines

a) Les saframycines

Les saframycines A à E ont été isolées de la bactérie *Streptomyces lavandulae* en 1977 par Arai (Figure 3).³

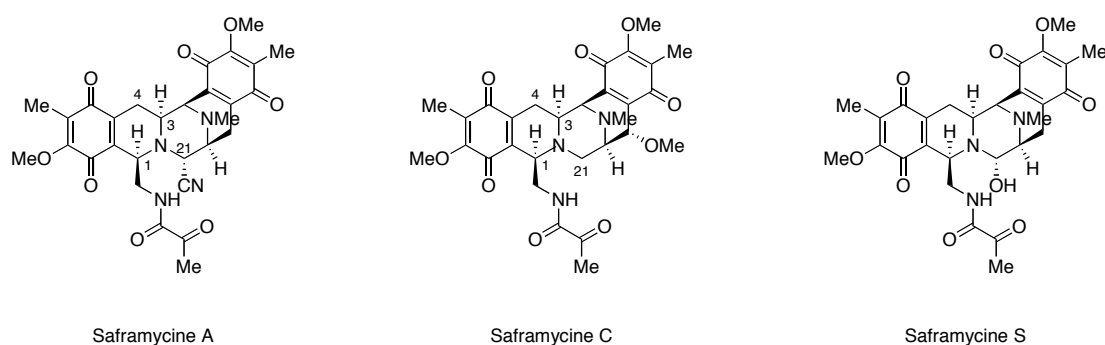


Figure 3 : Les saframycines

La saframycine C est la première dont la structure a été élucidée par analyse aux rayons X. D'autres saframycines ont été isolées, certaines étant des précurseurs biosynthétiques des précédentes (La saframycine S par exemple).⁴ Il existe encore d'autres saframycines, produites par biosynthèse dirigée. La saframycine Y3 par exemple a pu être produite par modifications de *Streptomyces lavandulae*.⁵

Ces molécules ont été testées contre les cellules tumorales de type L1210 (responsables de leucémies). Elles présentent des activités importantes d'inhibition de la croissance de ces cellules tumorales (ID₅₀ de 0,005 à 0,3 μM).⁶ Ces activités ont été observées pour des

² Scott, J. D. ; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669.

³ Arai, T. ; Takahashi, K. ; Kubo, A. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 1015.

⁴ Arai, T. ; Takahashi, K. ; Ishiguro, K. ; Yazawa, K. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 951.

⁵ Yazawa, K. ; Takahashi, K. ; Mikami, Y. ; Arai, T. ; Saito, N. ; Kubo, A. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1639.

⁶ Kishi, K. ; Yazawa, K. ; Takahashi, K. ; Mikami, Y. ; Arai, T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 847.

composés possédant des groupements partants de type nitrile ou hydroxyle sur le carbone C₂₁ et dont la chaîne latérale en C₁ n'est pas stériquement encombrante.

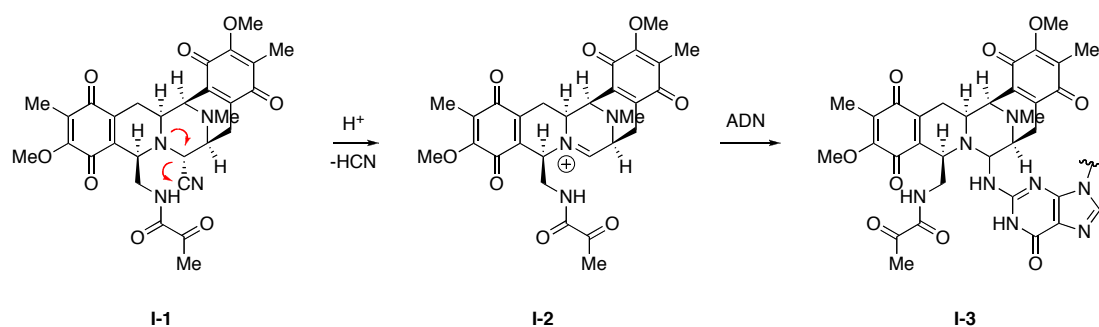


Schéma 1 : Mécanisme d'action des saframycines

Le mécanisme supposé de l'action des saframycines (et de la grande majorité des composés possédant un noyau tétrahydroisoquinoléinique) est basé sur la formation d'un iminium **I-2** par élimination du groupement cyano ou hydroxyle suivie par la réaction d'alkylation de l'atome d'azote N₂ d'un résidu guanine de l'ADN (Schéma 1). La conformation de ces composés dans l'espace font d'excellents intercalants dans le petit sillon de l'ADN.

La cytotoxicité des saframycines n'est pas intégralement due à la formation de liaison covalente par l'alkylation de l'ADN. Il a été prouvé que l'ADN pouvait être dégradé dans des conditions aérobies. Des études mécanistiques indiquent que des radicaux superoxydes ou des radicaux hydroxyles sont formés dans le cas de tétrahydroisoquinoléines dont le cycle A est sous forme quinonique. Cela correspond à la réactivité des quinones, connues pour réduire l'oxygène moléculaire en radical superoxyde.⁷

b) Les ectéinascidines

L'isolation des 6 premières ectéinascidines à partir du tunicate *Ecteinascidia turbinata* présent dans les caraïbes, a été reportée par Rinehart en 1990.⁸ Les structures ont été déterminées par spectroscopie de masse et par RMN. La majorité des ectéinascidines possèdent 2 motifs tétrahydroisoquinoléiniques dérivés de la quinoléine, portant un cycle ponté entre les carbones C₁ et C₄ (Figure 4).

⁷ Lown, J. W. ; Joshua, A. V. ; Lee, J. S. *Biochemistry* **1982**, *21*, 419.

⁸ (a) Rinehart, K. L. ; Holt, T. G. ; Fregeau, N. L. ; Stroh, J. G. ; Kieffer, P. A. ; Sun, F. ; Li, L. H. ; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512. (b) Rinehart, K. L. ; Holt, T. G. ; Fregeau, N. L. ; Stroh, J. G. ; Kieffer, P. A. ; Sun, F. ; Li, L. H. ; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1676.

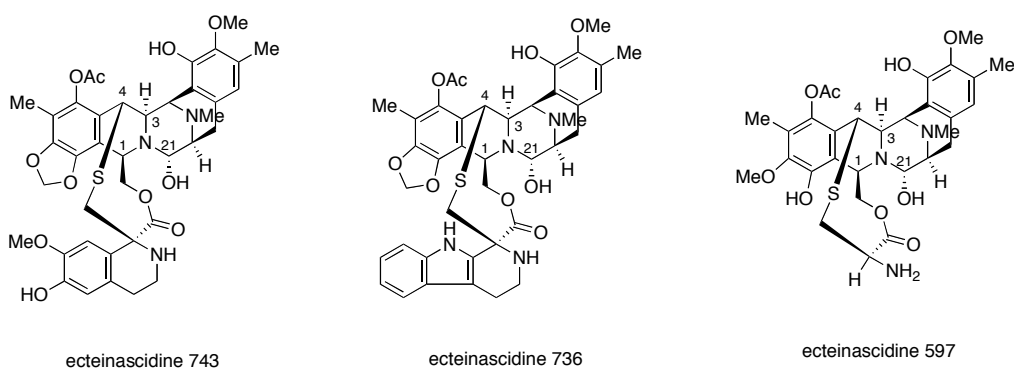


Figure 4 : Les ectéinascidines

De tous les substrats naturels comportant un noyau tétrahydroisoquinoléinique, les ectéinascidines ont la plus grande activité aussi bien antibiotique qu'anticancéreuse. En particulier, L'Et. 743 présente les plus fortes activités contre certains mélanomes ($IC_{50} = 5$ pM contre les souches MEL-28), les leucémies ($IC_{50} = 3,4$ pM contre les souches P388, $IC_{50} = 6,6$ pM contre les souches L1210)⁹ ou encore contre une activité particulièrement importante contre le cancer des poumons ($IC_{50} = 2,6$ pM contre les souches A549).

Le mécanisme d'action des ectéinascidines et en particulier l'Et. 743 a été étudié et semble être légèrement différent de celui des saframycines. Il semble en effet que l'alkylation de l'ADN sur l'iminium se déroule au niveau du grand sillon. De plus, Hurley¹⁰ rapporte l'effet de ce composé lors de l'étape de réparation de l'ADN. Selon ces travaux, l'ADN alkylé par Et. 743 se lie à un intermédiaire du système de réparation cellulaire empêchant la réparation complète de l'ADN.

Un autre aspect de ces molécules est leur impact sur la synthèse des microtubules, polymères de protéines α - et β -Tubuline. Celles-ci sont impliquées en particulier dans la formation d'un réseau dynamique entre les centrosomes lors de la réplication cellulaire.¹¹ La formation de polymère semble diminuer sous l'action de l'Et 743 et la distribution d' α - et de β -Tubuline est modifiée. Il existe encore d'autres modes d'action de ces molécules dont les mécanismes n'ont pas encore été élucidés.

L'ectéinascidine 743 ayant d'excellentes propriétés anticancéreuses, des recherches cliniques ont été engagées pour permettre de soigner différentes formes de cancer (endomètre et

⁹ Rinehart, K. L. ; Holt, T. G. ; Fregeau, N. L. ; Keifer, P. A. ; Wilson, G. R. ; Perun, T. J., Jr. ; Sakai, R. ; Thompson, A. G. ; Stroh, J. G. ; Shield, L. S. ; Seigler, D. S. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 771.

¹⁰ Zewail-Foote, M. ; Li, V. ; Kohn, H. ; Bearass, D. ; Guzman, M. ; Hurley, L. H. *Chem. Biol.* **2001**, *135*, 1.

¹¹ Garcia-Rocha, M. ; Garcia-Gravalos, M. D. ; Avila, J. Br. *J. Cancer* **1996**, *73*, 875.

différents types de sarcomes). Cette molécule est également commercialisée sous le nom de Yondelis® (dont le principe actif est nommé trabectédine) par Pharmamar dans le traitement de mélanomes, du cancer du sein et du cancer des ovaires.¹²

c) Les jorumycine, réniéramycine et safracine

Ces trois composés (*Figure 5*) ont été beaucoup moins étudiés que les saframycines et les ectéinascidines mais présentent tout de même un grand intérêt biologique.

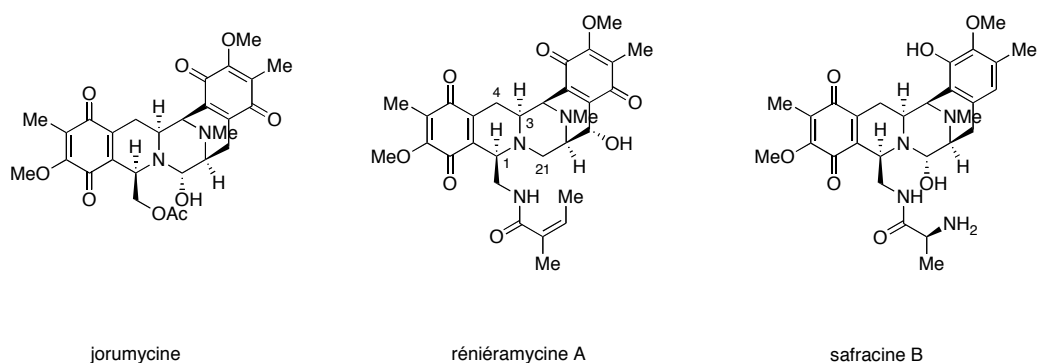


Figure 5 : Jorumycine, réniéramycine et safracine

La jorumycine a été isolée du manteau et du mucus du nudibranche du Pacifique *Jorunna funebris*. Son activité a été décrite contre les cellules tumorales NIH 3T3 (100 % d'inhibition à 50 ng/mL) ainsi que d'autres activités cytotoxiques (IC₅₀ 12,5 ng/mL) contre d'autres types de cellules tumorales à des concentrations très faibles. La jorumycine présente également des propriétés d'inhibition de croissance de bactéries gram-positives diverses (par exemple *Bacillus subtilis* ou *Staphylococcus aureus*) à une concentration inférieure à 50 ng/mL.

Les réniéramycines ont été isolées à partir principalement d'éponges *Reniera sp.*,¹³ *Xestospongia caycedoi*,¹⁴ *Haliclona cribricutis*¹⁵ et *Cribrochalina sp.*¹⁶ Elles ont des activités antimicrobiennes et anticancéreuses modérées certainement dues à l'absence de groupe partant en position C₂₁.

¹² www.pharmamar.com.

¹³ Frincke, J. M. ; Faulkner, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 265.

¹⁴ Davidson, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3721.

¹⁵ Parameswaran, P. S. ; Naik, C. G. ; Kamat, S. Y. ; Pramanik, B. N. *Ind. J. Chem.* **1998**, *37B*, 1258.

¹⁶ Pettit, G. R. ; Knight, J. C. ; Collins, J. C. ; Herald, D. L. ; Pettit, R. K. ; Boyd, M. R. ; Young, V. G. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 793.

Les safracines sont quant à elles isolées de la bactérie *Pseudomonas fluorescens*.¹⁷ Elles sont similaires aux saframycines mis à part l'aromatique de la partie ouest de la molécule qui est sous forme phénolique. Elles sont actives en proportions équivalentes aux saframycines.¹⁸ L'analogue sans groupement partant en position 21 n'a qu'une activité modérée comme dans le cas des réniéramycines.

3) Famille des quinocarcines

a) La quinocarcine

En 1983 Tomita isola à partir de la bactérie *Streptomyces melanovinaceus* nov. sp. plusieurs composés se révélant antibiotiques et antitumoraux. Les structures de ces composés, la quinocarcine et le quinocarcinol, ont été élucidées par analyse aux rayons X dans le cas du quinocarcinol qui est cristallin et par comparaison des RMN dans le cas de la quinocarcine (Figure 6).¹⁹

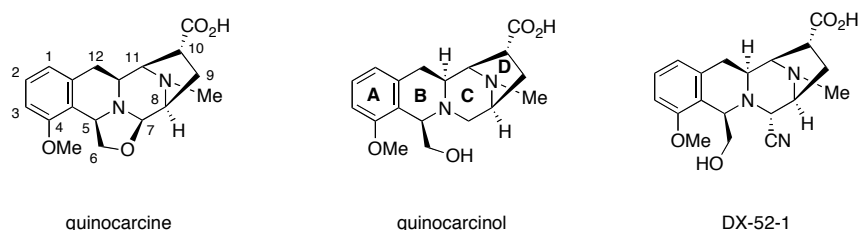


Figure 6 : Les quinocarcines

La quinocarcine peut être aisément transformée en quinocarcinol par une réaction de réduction au borohydrure de sodium.²⁰

Cette molécule étant peu stable, elle se dégrade rapidement et ne montre qu'une activité modérée contre de nombreuses bactéries et en tant qu'inhibiteur de l'ADN polymérase.²¹ Le dérivé saturé en position 7 ne montre quant à lui pas d'activité contre les bactéries gram-(+) et

¹⁷ (a) Ikeda, Y. ; Idemoto, H. ; Hirayama, F. ; Yamamoto, K. ; Iwao, K. ; Asao, T. ; Munakata, T. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1279. (b) Ikeda, Y. ; Matsuki, H. ; Ogawa, T. ; Munakata, T. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1284.

¹⁸ (a) Ikeda, Y. ; Shimada, Y. ; Honjo, K. ; Okumoto, T. ; Munakata, T. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1290. (b) Okumoto, T. ; Kawana, M. ; Nakamura, I. ; Ikeda, Y. ; Isagai, K. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 767.

¹⁹ Tomita, F. ; Takahashi, K. ; Shimizu, K. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463. Takahashi, K. ; Tomita, F. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 468. Hirayama, N. ; Shirahata, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1705.

²⁰ Garner, P. ; Ho, W. B. ; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767. Garner, P. ; Ho, W. B. ; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742.

²¹ Tomita, F. ; Takahashi, K. ; Tamaoki, T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1268.

gram(-). En revanche lorsque la quinocarcine est salifiée par l'acide citrique, la rendant beaucoup plus stable, elle présente de puissantes activités contre les cancers gastriques, du colon, du sein ou encore contre certaines leucémies et même sur des souches résistantes à la mitomycine et au cisplatine. Selon de nombreuses études, il semblerait que ce composé intervienne dans la dégradation oxydative de l'ADN par la formation d'un radical superoxyde.^{21,22}

De nombreux analogues ont été testés biologiquement. De ces études, il est possible de conclure que le cycle oxazolidine est très important car il permet l'alkylation de l'ADN.

b) La tétrazomine

La tétrazomine a été isolée par Suzuki en 1991 à partir de la bactérie *Saccharothrix mutabilis* sub-sp. *Chichijimaensis*. La structure de ce composé est très proche de la quinocarcine. La principale différence est la présence sur le cycle aromatique d'une amide sur laquelle est greffée l'acide 3-hydroxypipécolique (*Figure 7*).²³

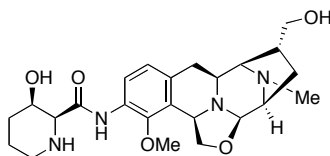


Figure 7 : La tétrazomine

Fukuyama a publié d'excellents résultats d'activité de la tétrazomine sur de nombreuses bactéries gram-(+) et gram(-) ainsi que sur différentes cellules cancéreuses impliquées dans la leucémie.²⁴

De la même manière que la quinocarcine, cette molécule possède une forte capacité à former des radicaux superoxydes, intermédiaires puissants de dégradation de l'ADN.

²² Williams, R. M. ; Glinka, T. ; Flanagan, M. E. ; Gallegos, R. ; Coffman, H. ; Pei, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 733.

²³ Suzuki, K. ; Sato, T. ; Morioka, M. ; Nagai, K. ; Abe, K. ; Yamaguchi, H. ; Saito, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 479.

²⁴ Fukuyama, T. ; Nunes, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196.

c) La lémonomycine

La lémonomycine, isolée pour la première fois en 1964 à partir de la bactérie *Streptomyces candidus* est également proche de la quinocarcine.²⁵ Les deux principales différences sont d'une part l'absence de cycle oxazolidine, le site d'alkylation de l'ADN étant remplacé par un hémiaminal et d'autre part la glycosylation de la fonction alcool primaire en C₄ par un motif didéoxyaminosucré. La lémonomycine est la seule molécule de cette famille de composés à posséder une partie glycoside sous forme d'un sucre rare (*Figure 8*).

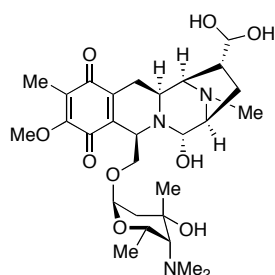


Figure 8 : La lémonomycine

La lémonomycine présente des activités antibiotiques modérées à importantes contre quelques bactéries mais en particulier contre des formes résistantes de *Staphylococcus aureus* (résistante à la méthicilline) et de *Enterococcus faecium* (résistante à la vancomycine). Une bonne activité contre certaines souches de cellules cancéreuses du colon (HCT116) est également observée avec un IC₅₀ = 0,36 µg/mL.

Il existe donc de nombreuses molécules naturelles possédant le motif tétrahydroisoquinoléinique et tout au long de ces 30 dernières années de nombreux analogues ont été synthétisés. Ces composés présentent de fortes activités antibiotiques et anticancéreuses, notamment contre des formes résistantes, en tant qu'agent alkylant et intercalant de l'ADN.

Pour obtenir de nombreux analogues, des voies de synthèses diversifiées ont dû être développées. Néanmoins, elles se basent presque toutes sur la même stratégie pour la synthèse du motif tétrahydroisoquinoléinique, la réaction de Pictet-Spengler. Dans le chapitre suivant,

²⁵ Whaley, H. A. ; Patterson, E. L. ; Dann, M. ; Shay, A. J. ; Porter, J. N. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1964**, 8, 83.

nous allons présenter cette réaction, ses avantages et ses inconvénients, puis son efficacité à l'aide d'exemples de synthèse totale de certains des composés précédents.

II. Voies d'accès aux tétrahydroisoquinoléines

La voie d'accès générale des tétrahydroisoquinoléines est la réaction de Pictet-Spengler. Dans un premier temps, cette réaction sera présentée puis quelques exemples d'utilisation dans la synthèse totale des jorumycines et lémonomycines seront décrites. Enfin nos voies d'accès basées sur des cyclisations catalysées par le palladium (II) seront présentées.

1) La réaction de Pictet-Spengler

Les stratégies de synthèse des alcaloïdes de type tétrahydroisoquinoléinique utilisent au moins une réaction de Pictet-Spengler (*Figure 9*).²⁶ Cette condensation a été découverte par Amé Pictet et Théodor Spengler en 1911 lorsqu'ils ont mis en solution la phényléthylamine et du formaldéhyde en présence d'HCl pour former la tétrahydroisoquinoléine. A l'origine utilisée uniquement pour préparer ce type de composé, elle a été étendue à la préparation de 1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline à partir de dérivés indoliques.²⁷

Le dérivé aminé **A** est mis en solution sous catalyse acide avec une cétone ou un aldéhyde **B**. La première étape est la formation d'un iminium **C**. Cet iminium réagit ensuite avec le cycle aromatique riche en électrons dans une cyclisation 6-*endo*-trig pour former l'hétérocycle **D**. La perte d'un proton restaure enfin l'aromaticité pour donner le noyau tétrahydroisoquinoléinique **E**.

²⁶ Pictet, A. ; Spengler, T. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2030. Kürti, L. ; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Inc. ; **2005**, 348.

²⁷ Cox, E. D. ; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797.

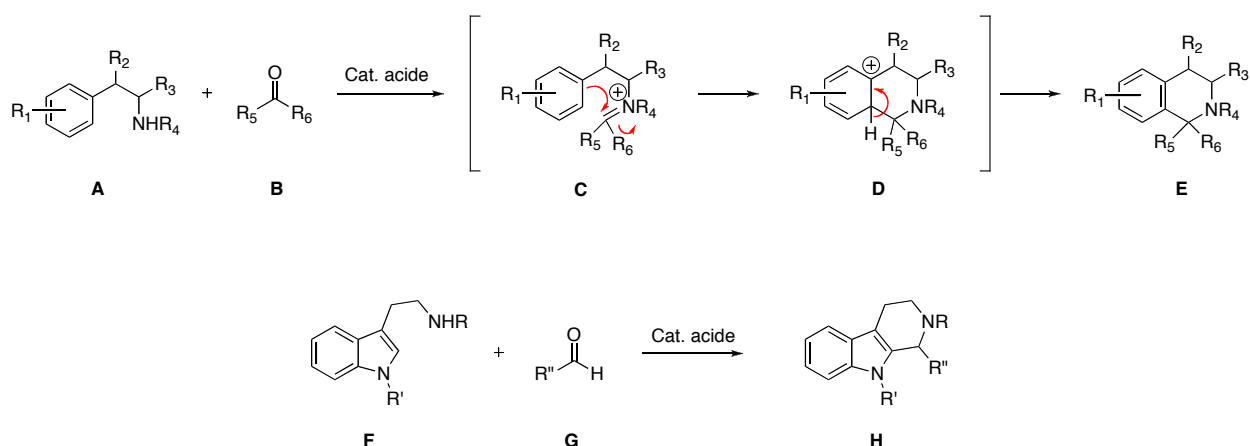


Figure 9 : Réaction de Pictet-Spengler générale et synthèse de β -carboline

La réaction de Pictet-Spengler ne donne de bons rendements que dans les cas où le substrat de départ est une β -aryléthylamine **A** comportant des substituants donneurs d'électrons sur le cycle aromatique (R_1 = groupement hydroxy ou méthoxy). Le composé carbonylé **B** peut être, quant à lui, n'importe quel aldéhyde, cétone ou dérivé, les plus utilisés étant le formaldéhyde et son acétal diméthylque.

Les avantages de cette stratégie de synthèse sont la grande efficacité de cette réaction, les rendements étant toujours très corrects, et la simplicité des produits de départ. En effet, l'électrophile **B** est bien souvent un substrat commercial et si l'amine **A** doit être le plus souvent synthétisée, elle peut être obtenue aisément.

Néanmoins, cette réaction présente l'inconvénient majeur de ne fonctionner qu'avec un dérivé β -aryléthylamine enrichi en électron de manière à stabiliser le carbocation sur le cycle A. Ainsi, la préparation de tétrahydroisoquinoléines possédant un cycle A appauvri en électron ou non substitué est difficile par réaction de Pictet-Spengler.

2) Deux synthèses totales de composés tétrahydroisoquinoléiniques illustrant l'étape clé de réaction de Pictet-Spengler

Dans ce paragraphe, nous allons nous intéresser à l'utilisation de la réaction de Pictet-Spengler en synthèse totale et en particulier dans la synthèse de la jorumycine et de la lémonomycine.

a) Synthèses totales de la (-)-jorumycine

Il existe à notre connaissance deux synthèses totales de la jorumycine, les deux ayant comme étape clé la cyclisation de Pictet-Spengler. La première synthèse asymétrique a été développée par Williams en 2005²⁸ et la seconde par Zhu en 2009.²⁹

i. Synthèse de Williams

La synthèse de Williams est basée sur la réaction d'alkylation de l'énolate de l'oxazinone **I-5** par l'iodure benzylique **I-4** (Schéma 2).

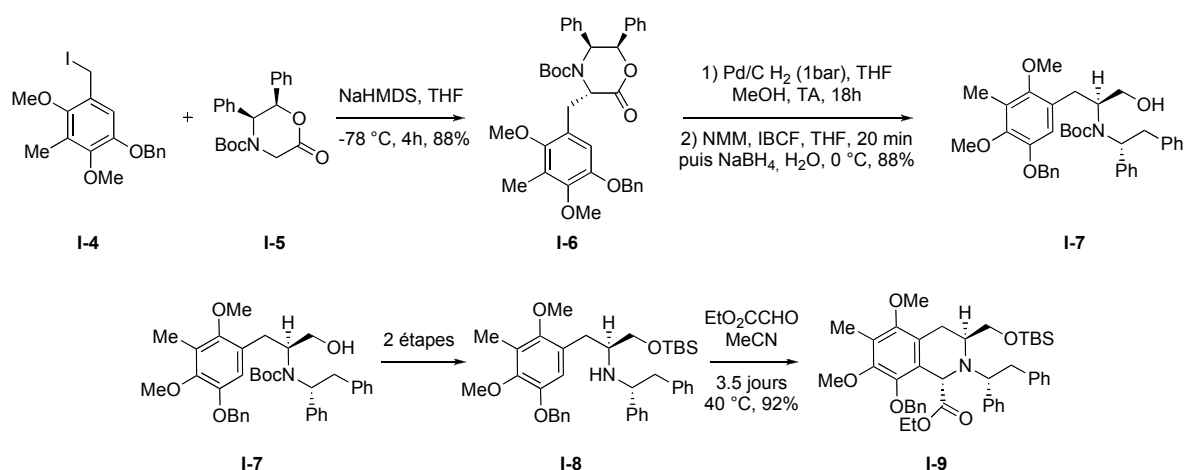


Schéma 2 : Synthèse du bicyclic A,B

L'oxazinone **I-5**³⁰ est obtenue avec un excellent rendement sous forme d'un unique diastéréoisomère. Celui-ci est ensuite hydrogéné puis l'acide carboxylique obtenu est transformé intermédiairement en anhydride mixte par l'action du chloroformiate d'isobutyle (IBCF). La réduction de ce dernier au borohydrure de sodium conduit à l'aminoalcool **I-7** avec un excellent rendement. Après déprotection de l'amine et protection de l'alcool, une réaction de Pictet Spengler est effectuée avec le glyoxylate d'éthyle à 40 °C pendant 3,5 jours

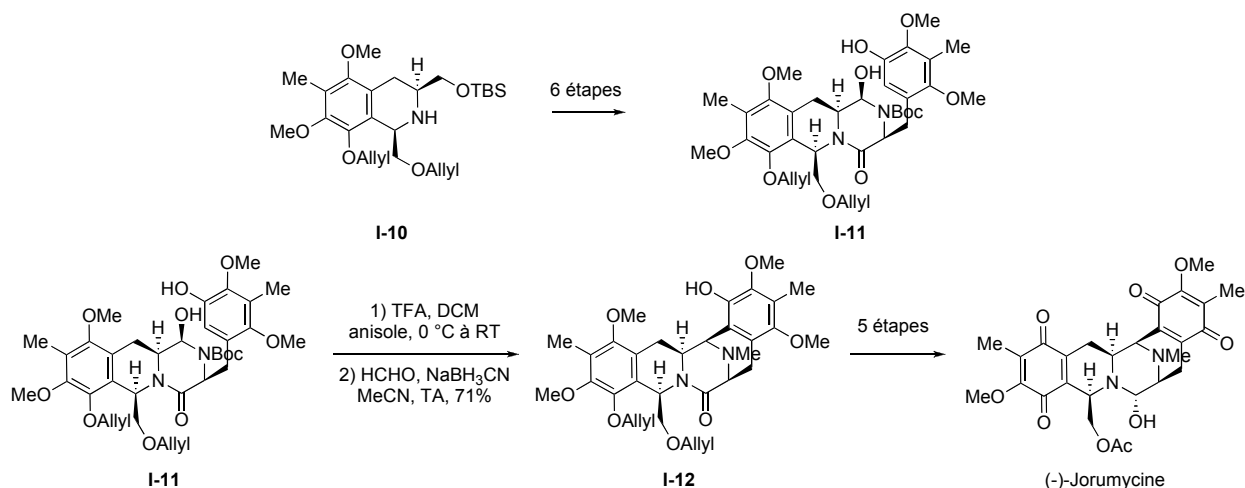
²⁸ Lane, J. W. ; Chen, Y. ; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12684.

²⁹ Wu, Y. C. ; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5558.

³⁰ Williams, R. M. ; Sinclair, P. J. ; Zhai, D. ; Chen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1547.

sans catalyse acide. Le composé **I-9** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un excellent rendement de 92%.

Plusieurs étapes permettent ensuite d'accéder au tétracycle A, B, C, E de la (-)-jorumycine. Une réaction très proche de la réaction de Pictet-Spengler permet enfin de former le cycle D de l'alcaloïde naturel (*Schéma 3*).



Le groupement Boc est déprotégé en présence d'acide trifluoroacétique et la fonction amine secondaire subit ensuite une réaction d'amination réductrice conduisant au pentacycle **I-12**. La jorumycine est finalement obtenue après 5 étapes de déprotection des groupements allyloxy, transformations de l'amide en hémiaminal et oxydation des noyaux aromatiques. Cette méthode permet d'accéder à la première synthèse totale asymétrique de la (-)-jorumycine. Cette voie d'accès générale de ces motifs pentacycliques permet grâce à son excellente convergence de préparer de nombreux analogues de synthèse dont les tests biologiques pourraient permettre d'accéder à une première étude de relation structure-activité.

ii. Synthèse de Zhu²⁹

La seconde voie de synthèse développée récemment est basée sur l'utilisation d'une aziridine asymétrique dérivée de la (*S*)-sérine comme charnière centrale de la molécule naturelle. Deux réactions de cyclisation de Pictet-Spengler sont mises en jeu dans cette synthèse efficace et élégante de la (-)-jorumycine.

Dans un premier temps, l'aziridine **I-17**³¹ subit une réaction d'ouverture par l'organocuvieux dérivé du bromure d'aryle **I-13**. Après déprotection du carbamate de tert-butyle, le précurseur de cyclisation **I-14** est obtenu avec un bon rendement (*Schéma 4*).

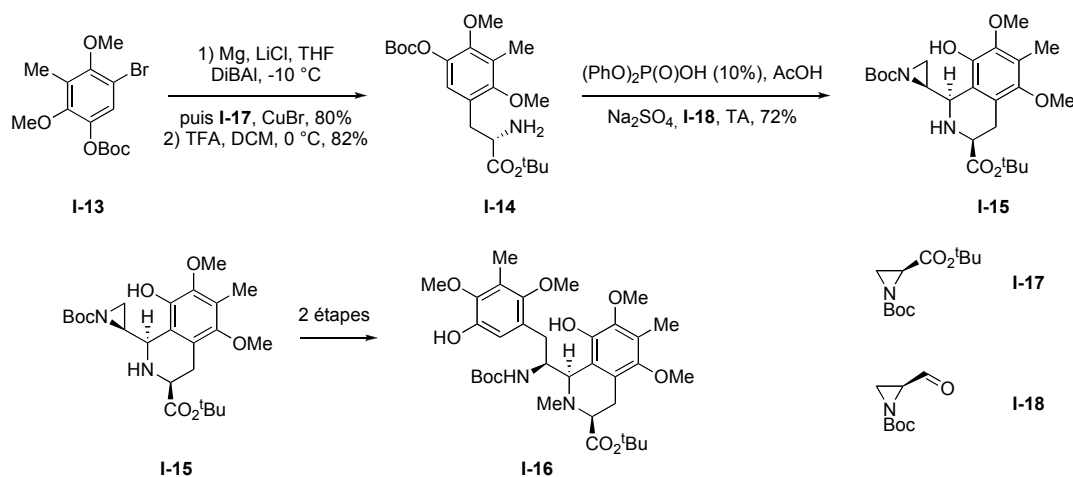


Schéma 4 : Synthèse du précurseur de cyclisation I-16

Une réaction de Pictet-Spengler est alors effectuée avec l'aldéhyde **I-18** en présence d'acide acétique et de 10% de phosphate de diphenyle permettant d'obtenir la tétrahydroisoquinoléine **I-15** avec un bon rendement de 72%.

Celle-ci, après avoir subi deux étapes de modifications chimiques, va être soumise une deuxième fois aux conditions de Pictet-Spengler en présence d'acide trifluoroacétique catalytique et en utilisant le benzyloxyacétaldéhyde en tant qu'électrophile. L'ester obtenu avec un bon rendement peut être alors réduit en alcool puis oxydé en aldéhyde par une réaction de Swern. Une réaction de Strecker conduit enfin au pentacycle cible **I-20** avec un excellent rendement de 77% (*Schéma 5*).

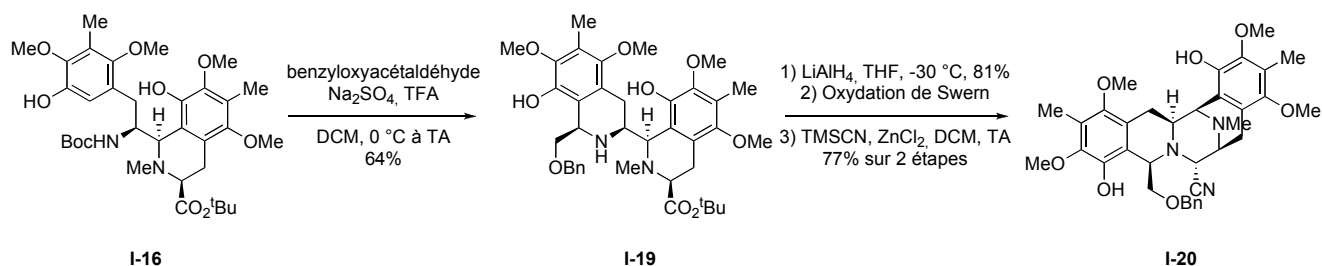


Schéma 5 : Synthèse du pentacycle I-20

³¹ Shtrumfs, B. ; Chernyak, D. ; Kalvins, I. ; Trapencieris, P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 725.

La jorumycine est alors obtenue après quatre étapes de modifications des groupes fonctionnels.

Cette synthèse, relativement convergente, est plus courte que la synthèse de Williams (18 étapes contre 25). L'utilisation de deux aziridines, obtenues à partir du même produit de départ, en tant que charnière de la molécule naturelle en font une stratégie élégante de synthèse.

b) Synthèse totale de la (-)-lémonomycine

Une seule synthèse totale de la (-)-lémonomycine a été publiée à ce jour par Stoltz³² en 2003 à notre connaissance. En revanche de nombreuses études ont été menées et Fukuyama,³³ Williams³⁴ et Mulzer³⁵ ont publié des stratégies de synthèse du corps pentacyclique. Magnus³⁶ a quant à lui développé la première synthèse racémique d'un analogue, la lémonomycinone amide.

La synthèse totale de Stoltz met en jeu une élégante cycloaddition dipolaire de 3-oxopyrazinium développée par Joule à la fin des années 1980.³⁷ La réaction de cycloaddition de **I-21** avec le sultame d'Oppolzer **I-22** conduit après réduction au motif 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane **I-23** désiré avec un bon rendement global et une excellente énantiosélectivité. Ce composé bicyclique est ensuite transformé en quelques étapes en précurseur de cycloaddition de Pictet-Spengler.

³² Ashley, E. R. ; Cruz, E. G. ; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15000.

³³ Fukuyama, T. ; Rikimaru, K. ; Mori, K. ; Kan, T. *Chem. Commun.* **2005**, 394.

³⁴ Vincent, G. ; Chen, Y. ; Lane, J. W. ; Williams, R. M. *Heterocycles* **2007**, *72*, 385.

³⁵ Siengalewicz, P. ; Brecker, L. ; Mulzer, J. *Synlett* **2008**, 2443.

³⁶ Magnus, P. ; Matthews, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12476.

³⁷ (a) Kiss, M. ; Russell-Meynard, J. ; Joule, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2187. (b) Allway, P. A. ; Sutherland, J. K. ; Joule, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4781.

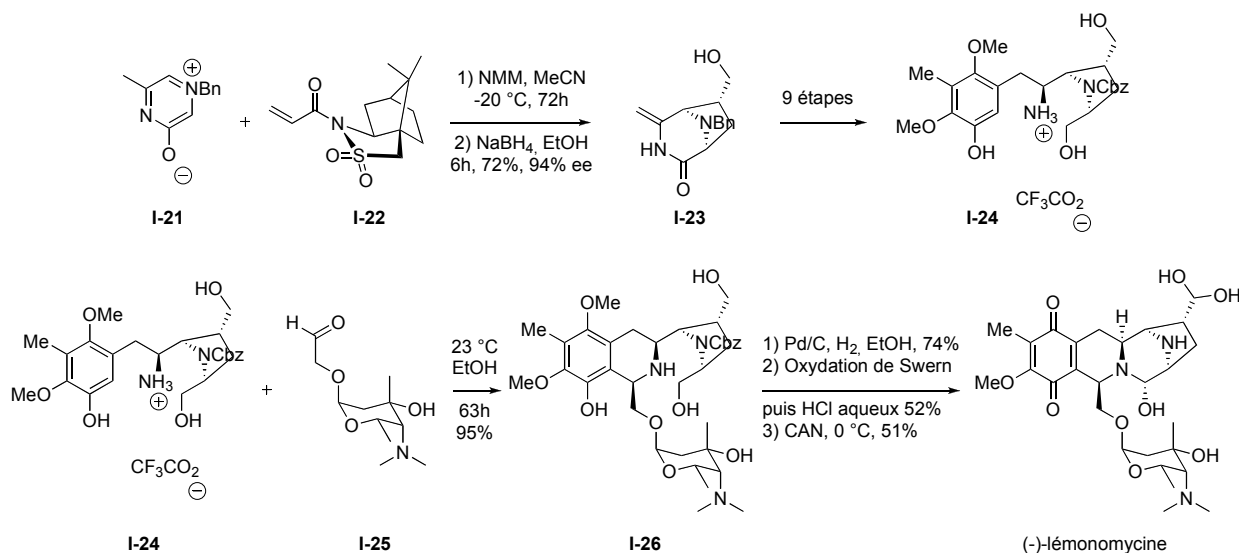


Schéma 6 : Synthèse de la lémonomycine

Le trifluoroacétate d'ammonium **I-24** est ensuite couplé à l'aldéhyde **I-25** et la tétrahydroisoquinoléine **I-26** est obtenue avec 95% de rendement. La synthèse se conclut par la déprotection du groupement Cbz par hydrogénation catalytique, puis une oxydation de Swern permet de transformer les deux alcools en aldéhydes. Un traitement acide aqueux forme l'acétal et l'hémiacétal, et enfin un traitement au nitrate d'ammonium cérique permet d'accéder du noyau aromatique à la (-)-lémonomycine.

Cette stratégie de synthèse possède plusieurs avantages dont le plus important est d'éviter une étape de glycosylation d'un dérivé di-déoxy en fin de séquence. Elle est également très convergente puisque la réaction de Pictet-Spengler permettant de coupler les parties glycosidique et aglycone, intervient tardivement dans le chemin réactionnel.

Comme nous venons de le voir, la réaction de cyclisation de Pictet-Spengler est une réaction remarquablement adaptée à la synthèse rapide de nombreux alcaloïdes tétrahydroisoquinoléiniques. Cependant, cette étape clé est très dépendante du réactif de départ. Il n'est pas possible avec les voies de synthèse actuelles de produire des analogues dont les cycles aromatiques sont pauvres en électron ou même simplement non substitués. Une telle limitation ne permet ainsi pas d'explorer les relations structure/activité de nombreux dérivés, potentiellement plus simples à préparer. Depuis plusieurs années, une solution méthodologique à ce problème est recherchée au sein du laboratoire de chimie organique de Mulhouse par le Pr. Eustache et le Dr. Van de Weghe.

Dans le paragraphe suivant, l'étude de ces nouvelles voies d'accès aux tétrahydroisoquinolines et leur utilisation en synthèse de motifs pentacycliques vont être présentées.

3) Nouvelles voies d'accès aux squelettes tétrahydroisoquinoléiniques

a) Position du problème

Avant le début de ce travail, plusieurs essais avaient déjà été réalisés au laboratoire afin d'obtenir un squelette de type **I-27**.³⁸

Dans un premier temps, la voie présentée dans le *Schéma 7* avait été explorée. Le squelette **I-27** pourrait être obtenu après cyclisation électrophile transannulaire (C.E.T.) de l'intermédiaire **I-28**. Ce dernier pourrait être formé par une réaction de métathèse cyclisante du composé **I-29**. Cependant cette approche ne fonctionne pas car le cycle à 10 chaînons ne se forme pas en raison d'une tension de cycle trop importante.

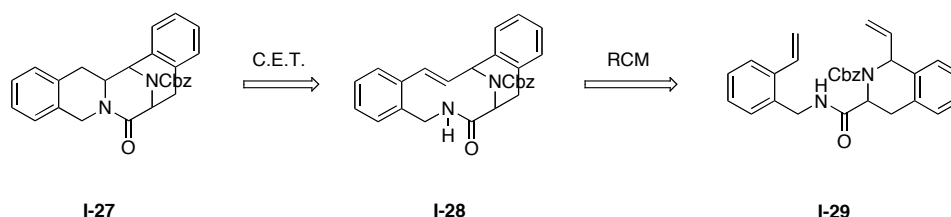


Schéma 7 : Formation d'un cycle à 10 chaînons par RCM

Pour contourner cette difficulté, une voie impliquant une contraction de cycle a été étudiée (*Schéma 8*). Dans cette approche, le squelette **I-30** pourrait être obtenu après une réaction de transfert O→N dans l'intermédiaire **I-31**, pouvant être issu d'une réaction de métathèse cyclisante du composé **I-32**. Cette approche ne fonctionne pas non plus car le cycle à 11 chaînons ne se forme pas, pour des raisons similaires au cas précédent.

³⁸ Van De Weghe, P. ; Eustache, J. Travaux non publiés

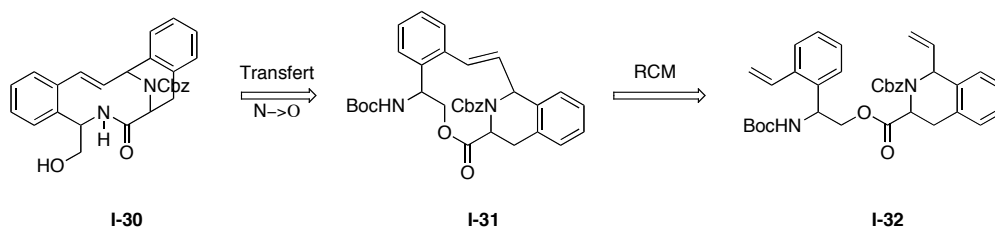


Schéma 8 : Formation d'un cycle à 11 chaînons par RCM

Dans un dernier essai, un espaceur a été intégré dans la molécule et, dans ce cas, la métathèse cyclisante a fonctionné et formé un cycle intermédiaire **I-34** à 14 chaînons (Schéma 9). Cependant, toutes les tentatives de transfert O→N ont échoué.

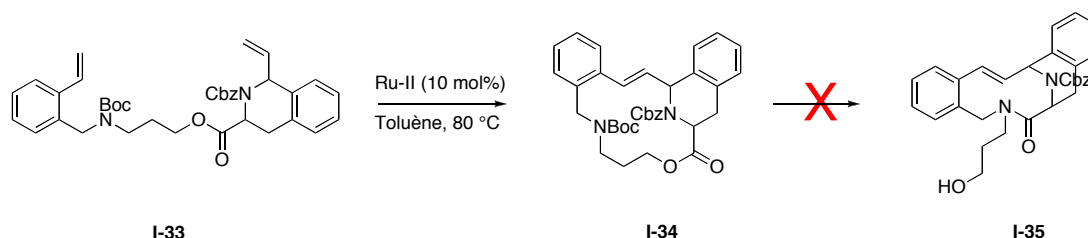


Schéma 9 : Utilisation d'un espaceur pour réaliser la RCM

Une autre stratégie de formation du pentacycle **I-27** a alors été envisagée. Celui-ci pourrait être obtenu à partir du composé **I-36** par réaction de Heck. Ce lactame pourrait être préparé par cyclisation de l'amide **I-37** mais, jusqu'à présent, les essais de cyclisation de l'amide **I-38** n'ont conduit qu'à la lactone **I-39** indiquant que l'amide, nucléophile ambident, réagissait préférentiellement via l'atome d'oxygène dans cette réaction de cyclisation (Schéma 10).

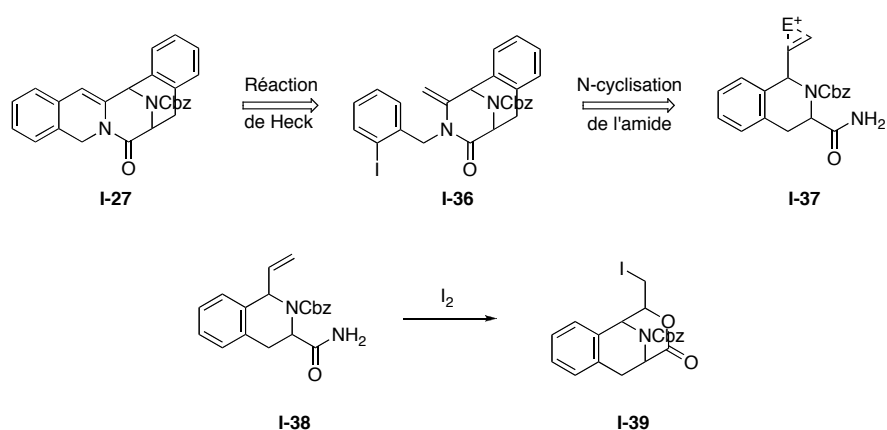


Schéma 10 : Addition nucléophile

Il a donc été décidé d'étudier le squelette **I-27** en modifiant les types d'activations électrophiles mais aussi la nature du nucléophile. Il a également été envisagé de mettre en place des espaceurs variés qui pourraient à la fois permettre la métathèse cyclisante et être retirés par la suite plus aisément.

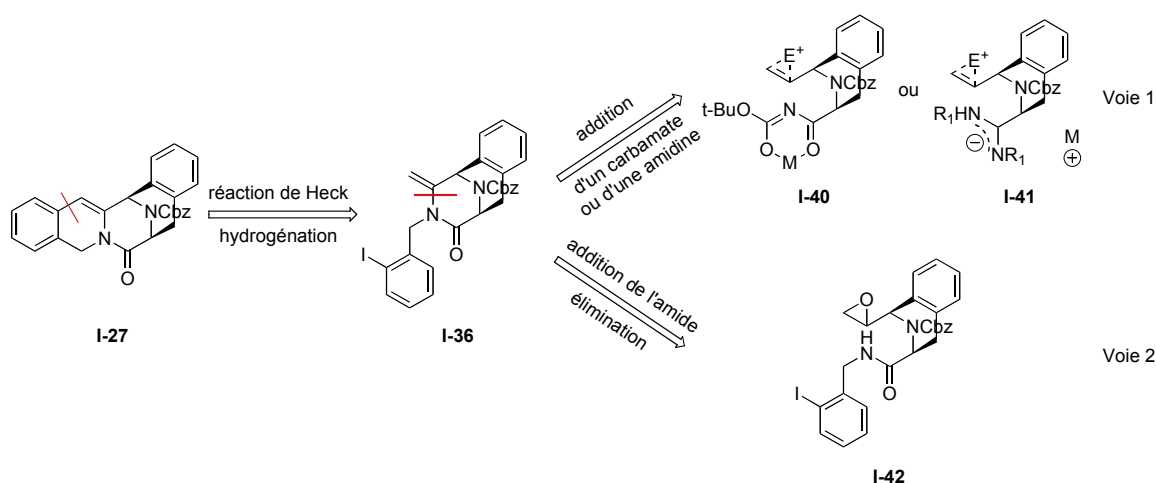


Schéma 11 : Analyse rétrosynthétique via le tricycle B

Pour la synthèse du tricycle **B**, deux voies ont été explorées (Schéma 11).

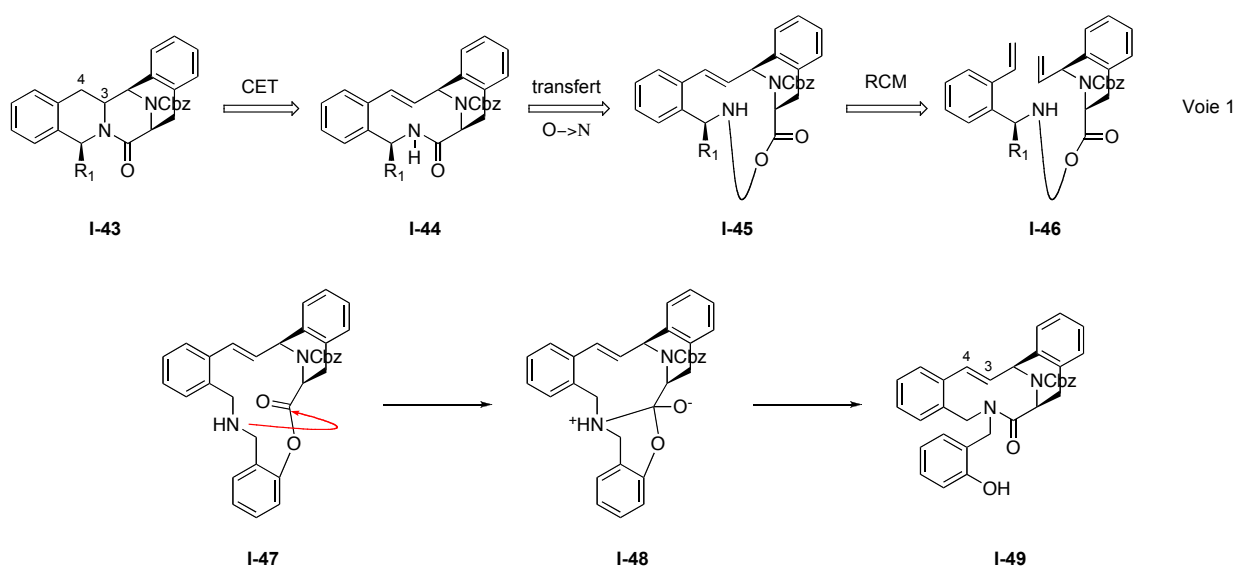
La première approche met en jeu un carbamate d'amide déprotoné **I-40** ou une amidine **I-41**. Dans les cas du carbamate, l'oxophilie du métal sélectionné permet d'observer la cyclisation N-sélective de l'amide alors que dans le cas de l'amidine, seul le lactame peut être obtenu.

La seconde approche met en jeu l'addition d'un énolate d'amide sur un époxyde **I-42**, dans une réaction de cyclisation 6-*exo-tet*. L'élimination de la fonction alcool primaire activé

permettrait finalement d'obtenir le lactame **I-36** avec l'insaturation carbone-carbone souhaitée.

Pour la synthèse d'un tétracycle **I-44**, deux voies ont été étudiées : la voie 1 dans laquelle la formation de la liaison C₃-C₄ se fait de manière intramoléculaire et la voie 2 dans laquelle cette liaison C₃-C₄ est formée de manière intermoléculaire.

Dans la voie 1, un espaceur est utilisé, pour faciliter la cyclisation par métathèse grâce à des cycles flexibles (*Schéma 12*).



*Schéma 12 : Analyse rétrosynthétique via le tétracycle **I-44**, voie 1*

D'après les travaux de Kemp,³⁹ l'intermédiaire présumé du transfert O→N à 6 chaînons est favorable à la réalisation de ces transferts. Cette étude montre que les intermédiaires à 6 et 7 chaînons sont plus favorables que les intermédiaires à 5 chaînons mais moins rapides à se former que les intermédiaires à 9 et 12 chaînons, dont l'encombrement stérique est moindre. Par ailleurs, une étude de Van Maarseveen⁴⁰ donne des conditions de réaction pour ce transfert, dans le cas où l'intermédiaire posséderait un cycle à 6 chaînons et le lactame formé **I-51a-e** posséderait entre 6 et 10 chaînons.

³⁹ Kemp, D. S. ; Vellacio, F. Jr. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3003. Kemp, D. S. ; Vellacio, F. Jr. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3464. Kemp, D. S. ; Grattan, J. A. ; Reczek, J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3465. Kemp, D. S. ; Kerkman, D. J. ; Leung, S.-L. ; Hanson, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 490.

⁴⁰ Bieräugel, H. ; Jansen, T. P. ; Schoemaker, H. E. ; Hiemstra, H. ; van Maarseveen, J. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2673.

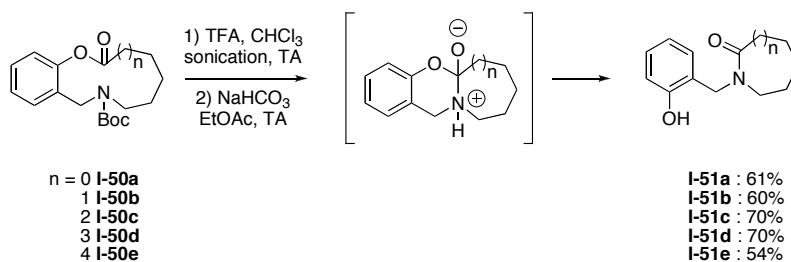


Schéma 13 : Etude des transferts $O \rightarrow N$ par Van Maarseveen

Les cas les plus favorables sont observés pour des lactames à 8 et 9 chaînons **I-51c** et **I-51d** avec des rendements de 70%. Les lactames à 6, 7 et 10 chaînons **I-51a**, **I-51b** et **I-51e** sont préparés avec des rendements légèrement inférieurs.

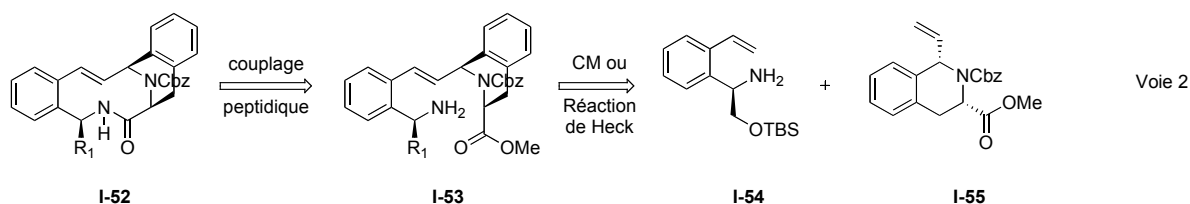


Schéma 14 : Analyse rétrosynthétique via le tétracycle **I-52**, voie 2

Dans la voie 2 (Schéma 14), la formation de la liaison C_3-C_4 de manière intermoléculaire peut être effectuée via une réaction de Heck ou une réaction de métathèse croisée à partir de l'amine **I-54** et de la tétrahydroisoquinoléine **I-55**.

Ces différentes voies d'accès ont toutes en commun un précurseur identique, la tétrahydroisoquinoléine 1,3-disubstituée **I-55**. Le but du projet étant de préparer les pentacycles sans réaction de Pictet-Spengler afin d'accéder à des cycles aromatiques non enrichis en électrons, nous nous sommes donc orientés vers une voie de synthèse déjà élaborée au laboratoire (Schéma 15).⁴¹ La tétrahydroisoquinoléine **I-55** peut être obtenue à partir du précurseurs **I-56** par aminopalladation diastéréosélective.

⁴¹ Eustache, J. ; Van de Weghe, P. ; Le Nouen, D. ; Uyehara, H. ; Kabuto, C. ; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4043.

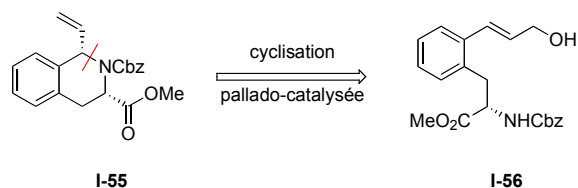


Schéma 15 : Analyse rétrosynthétique de la tétrahydroisoquinoléine 1,3-disubstituée chirale

Cette synthèse, développée par van de Weghe et Eustache, a été étudiée en utilisant différentes conditions réactionnelles (Schéma 16). Selon les conditions expérimentales, cette stratégie permet d'accéder de manière sélective aux diastéréoisomères *cis* ou *trans* racémiques.

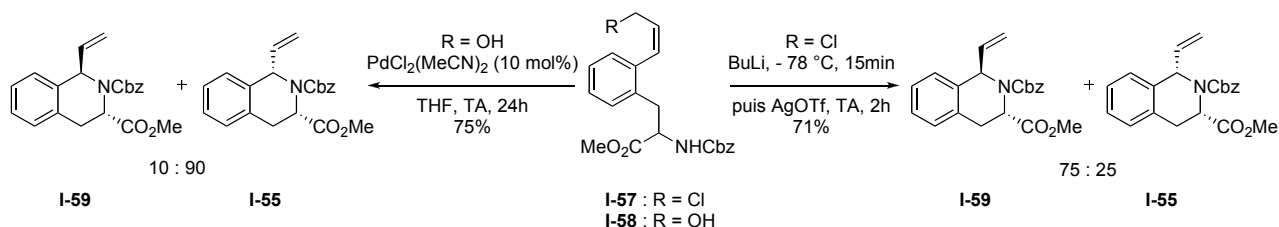


Schéma 16 : Aminopalladation diastéréosélective

Lorsque l' α -amidoester **I-57** est traité par du n-butyllithium puis par le triflate d'argent, un mélange de diastéréoisomère **I-55** et **I-59** est obtenu avec un rendement correct et un ratio de 75 : 25 en faveur du composé **I-59** de configuration *trans*. En revanche, si un catalyseur au palladium (II) est ajouté à l'alcool allylique **I-58**, les deux diastéréoisomères **I-55** et **I-59** sont observés dans un ratio de 90 : 10. Le modèle proposé pour expliquer la diastéréosélectivité fait intervenir un intermédiaire de type chaise (Schéma 17).

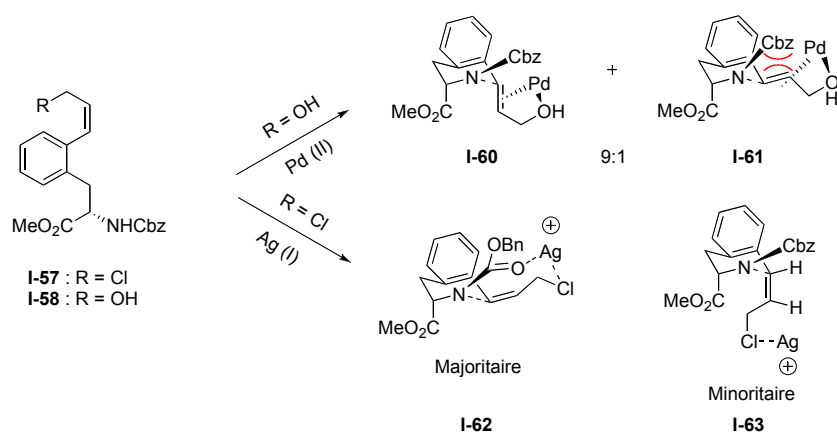


Schéma 17 : Modèle de la cyclisation pallado-catalysée

Dans le cas de l'alcool allylique **I-58**, l'intermédiaire **I-60** est postulé, l'interaction 1,3-diaxiale étant moins déstabilisante que la gêne stérique entre le π -allylpalladium et le carbamate de benzyle. Dans le cas de l' α -amidoester **I-57**, le mode de complexation est différent et force à placer le carbamate et le chlorure d'allyle dans le même plan menant au composé **I-59** *trans* majoritairement, via l'intermédiaire **I-62**.

Cette stratégie permet donc d'accéder sélectivement aux tétrahydroisoquinoléines *cis*- ou *trans*-1,3-disubstituées.

Dans le cadre du projet de la synthèse d'analogue de la (-)-jorumycine, il était nécessaire de préparer l'aminoester **I-56** de manière énantiosélective. Pour cela, une stratégie basée sur la catalyse par transfert de phase a été envisagée (Schéma 18).

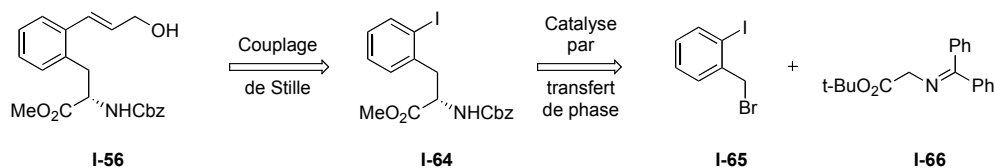


Schéma 18 : Analyse rétrosynthétique de l'aminoester chiral **I-56**

L'alcool allylique **I-56** pourrait être préparé à partir du dérivé iodé **I-64** par couplage pallado-catalysé de Stille. Cet aminoester **I-64** pourrait quant à lui être obtenu de manière énantiosélective par le couplage entre le bromure de benzyle **I-65** et l'imine **I-66** dans des conditions de transfert de phase.

b) Résultats et discussion

i. Synthèse du tricycle

Dans la première étape, le bromure d'ortho-iodobenzyle **I-65** réagit avec l'iminoester **I-66** en présence du catalyseur de transfert de phase **I-69**⁴² (Schéma 19). Les réactions de catalyse par transfert de phase pour la préparation de composés chiraux non-racémiques, utilisant les sels de cinchonidine comme catalyseurs, ont largement été étudiées par Corey⁴³ ainsi que par Lygo.⁴⁴ Le composé **I-67** est dans notre cas obtenu avec un rendement de 80% et un excès énantiomérique de 88%.

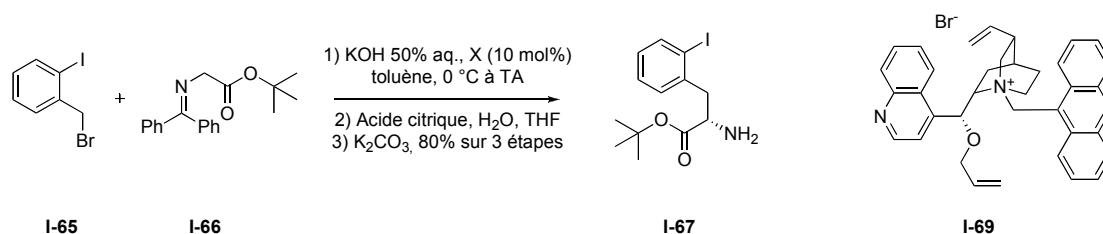


Schéma 19 : Synthèse de l'aminoester chiral **I-67**

L'ester tert-butyle **I-69** est hydrolysé avec de l'acide chlorhydrique aqueux (6 M) pour obtenir l'acide carboxylique intermédiaire (Schéma 20). Ce dernier est ensuite traité avec de l'acide chlorhydrique dans le méthanol pour obtenir l'ester méthylique **I-70** avec un rendement total de 89%.

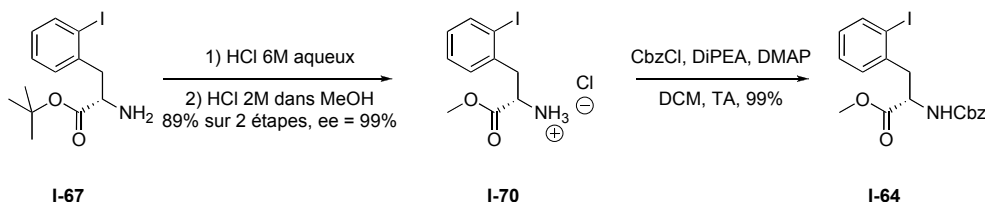


Schéma 20 : Synthèse de l'aminoester protégé **I-64**

⁴² synthétisé en deux étapes à partir de la cinchonidine.

⁴³ Corey, E. J. ; Xu, F. ; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414. Corey, E. J. ; Bo, Y. ; Busch-Peterson, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13000.

⁴⁴ Lygo, B. ; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595. Lygo, B. ; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518.

Le chlorhydrate d'amine **I-70** est ensuite protégé sous forme de carbamate de benzyle pour donner **I-64** avec un rendement de 99%.

Nous avons vérifié l'excès énantiomérique des composés **I-69** et **I-70** (Schéma 21). Ces derniers ont été couplés aux acides mandéliques **I-73a** (*R*) et **I-73b** (*S*) pour former respectivement les composés **I-71a** et **I-71b**, et **I-72a** et **I-72b**.

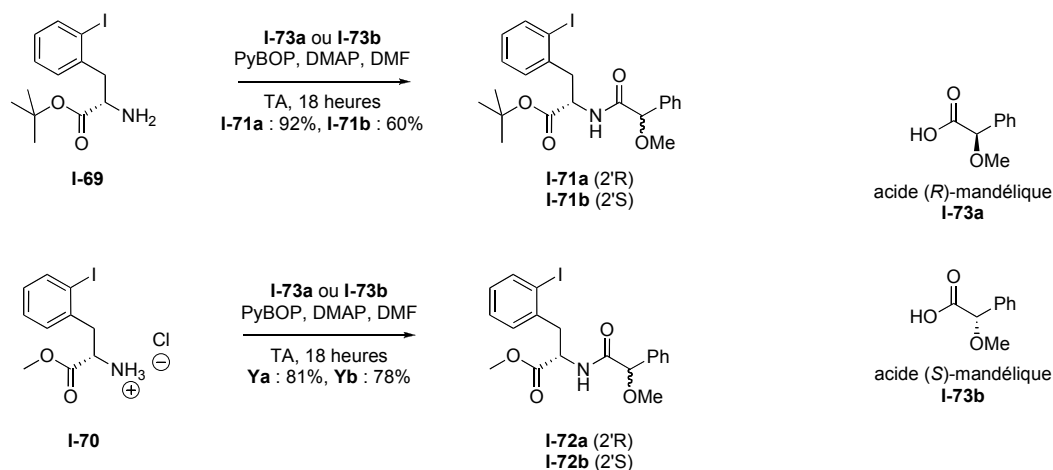


Schéma 21 : Contrôle de l'excès énantiomérique par la méthode de Trost

L'examen des spectres RMN ^1H montre que l'excès énantiomérique du composé **I-69** est de 88%. D'autre part, les différences de déplacements chimiques des dérivés **I-71a** et **I-71b** indiquent que le centre stéréogène de l'aminoester est de configuration absolue (*S*)⁴⁵ ce qui était prévu par analogie avec les travaux de Lygo et de Corey.

Le composé **I-70** avant purification présente également le même excès énantiomérique (88%). La recristallisation dans le chloroforme de ce composé permet d'augmenter l'excès énantiomérique (99% ee, 78 – 81% de rendement). La concentration du filtrat donne 17% supplémentaires avec un excès énantiomérique de 80%.

Le composé **I-64** est ensuite soumis à un couplage de Stille avec le (tributylstannyl)prop-2-èn-1-ol⁴⁶ en présence de Pd_2dba_3 , de triphénylarsine et de chlorure de lithium pour obtenir le composé **I-56** avec un rendement de 77% (Schéma 22).

⁴⁵ Trost, B. M. ; Bunt, R. C. ; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4202.

⁴⁶ le (tributylstannyl)prop-2-èn-1-ol a été préparé par stannylation de l'alcool propargylique selon la procédure de Pancrazi : Betzer, J.-F. ; Delaloge, F. ; Muller, B. ; Pancrazi, A. ; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768.

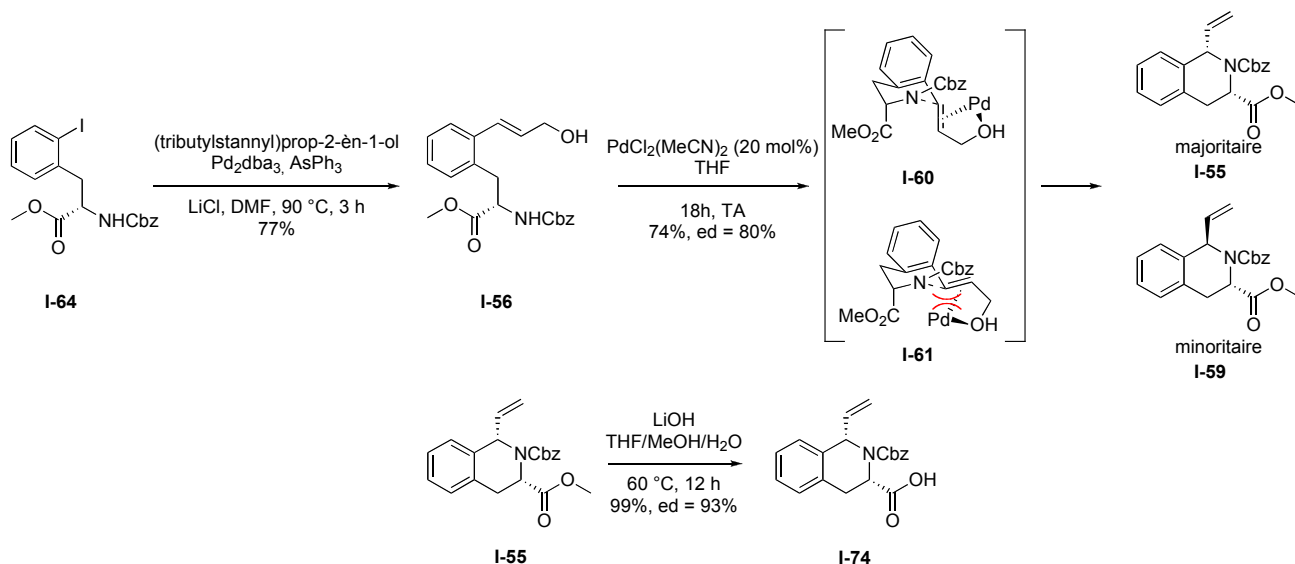


Schéma 22 : Synthèse de la tétrahydroisoquinoléine 1,3-disubstituée

Par la suite, le composé **I-56** est mis en présence de catalyseur au Pd (II) (20 mol%), permettant ainsi la cyclisation menant au composé **I-55** avec un rendement de 88%. L'explication de la stéréosélectivité de la réaction d'aminopalladation figure page 22.⁴⁷ L'ester **I-55** est ensuite saponifié pour donner **I-74** avec un rendement de 95%. L'acide tétrahydroisoquinoléinique **I-74** est donc obtenu avec un rendement global de 36% à partir du bromure d'ortho-iodobenzyle en considérant uniquement la fraction de **I-70** d'excès énantiomérique de 99%.

L'acide **I-74** est couplé à l'amine **I-75** en présence de PyBOP et de DMAP pour obtenir l'amide correspondante avec un bon rendement. Le motif vinyl terminal du composé **I-76** doit ensuite être transformé en époxyde **I-42**, qui doit par la suite permettre la réaction de cyclisation de l'amide (Schéma 23).

⁴⁷ Yokohama, H. ; Ota, K. ; Kobayashi, H. ; Miyazawa, M. ; Yamaguchi, S. ; Hirai, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2427.

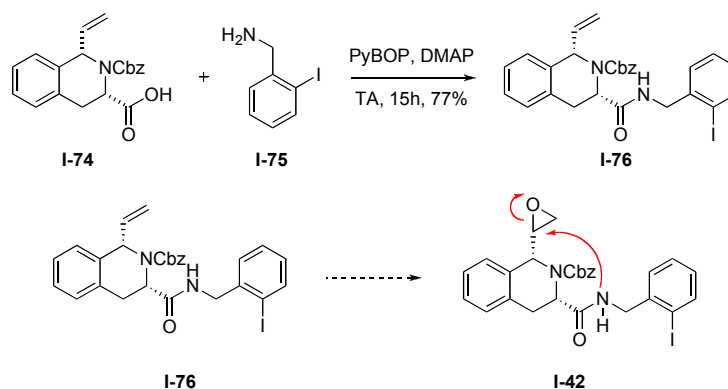


Schéma 23 : Stratégie d'ouverture d'époxyde

Les premiers essais d'époxydations au m-CPBA n'ont pas été concluants, le produit de départ étant récupéré. L'encombrement stérique est la cause la plus probable de ces échecs.

Nous nous sommes ensuite tournés vers la synthèse d'époxyde en deux étapes de Sharpless.⁴⁸ Cette transformation met en jeu une réaction de dihydroxylation suivie d'un traitement par le triméthylorthoformate. La méthanolyse des intermédiaires **I-80** et **I-81** permet finalement d'accéder à l'époxyde souhaité **I-82**.

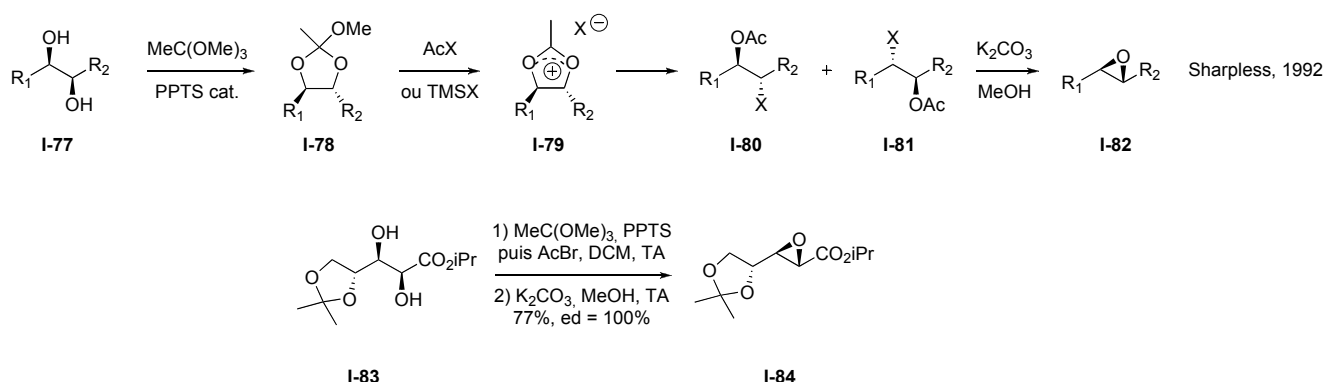


Schéma 24 : Epoxydation de Sharpless

Dans l'exemple présenté,⁴⁸ l'époxyde **I-84** est obtenu avec d'excellents rendements et excès diastéréoisomériques. Il est également intéressant de noter que dans certains cas, l'intermédiaire halogéné est obtenu régiosélectivement (dans le cas du diol **I-83**, un unique régioisomère est obtenu).

⁴⁸ Kolb, H. C. ; Sharpless, B. K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10515.

Cette séquence réactionnelle appliquée à la tétrahydroisoquinoléine **I-76** nous a malheureusement conduit directement à la lactone **I-87**. Le caractère nucléophile ambident de l'amide se manifeste donc de nouveau, confirmant les résultats obtenus précédemment au laboratoire.

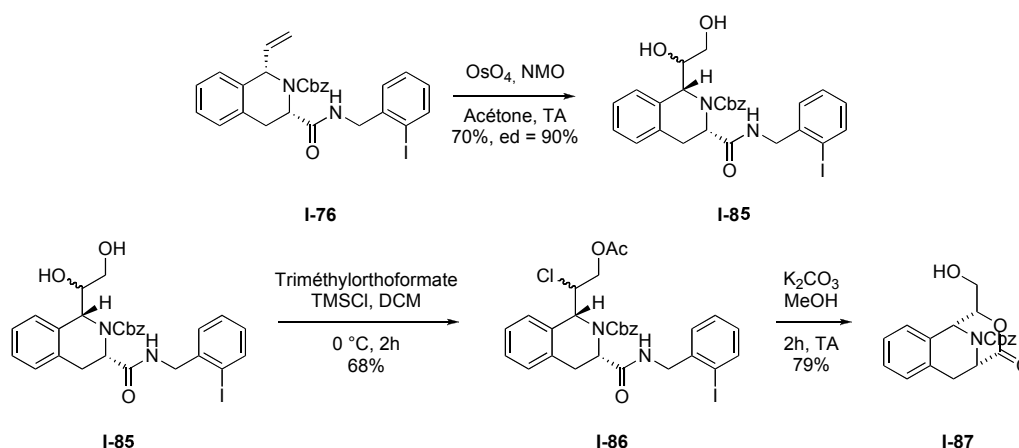


Schéma 25 : Tentative d'ouverture d'époxyde

La modification de l'électrophile ne permettant pas de contourner cette réactivité non désirée, nous nous sommes orientés vers la modification du nucléophile (Schéma 26).

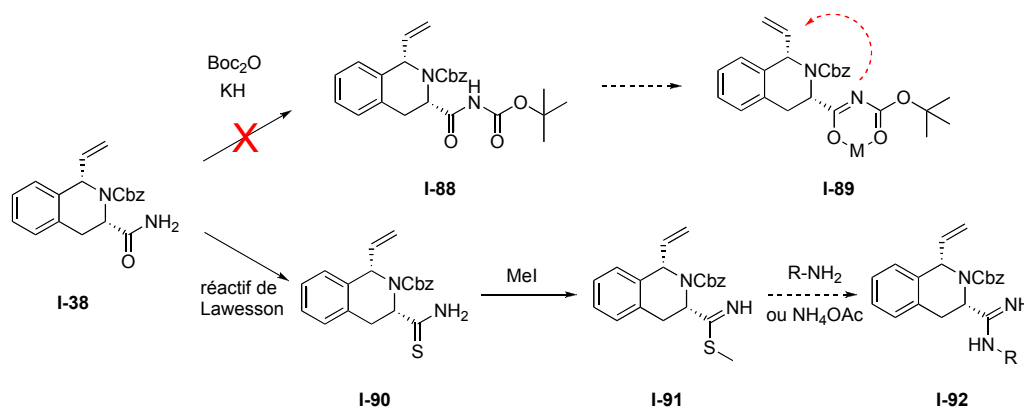


Schéma 26 : Modifications du nucléophile

Des essais de formation de l'amide **I-88** possédant un groupement tert-butoxycarbone permettant une coordination du métal lors de la cyclisation n'ont pas fonctionné. La préparation d'une amidine **I-92** par une séquence en trois étapes a également été effectuée.⁴⁹

⁴⁹ Tommasi, R. A. ; Macchia, W. M. ; Parker, D. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5947.

La synthèse du thioamide **I-90** par le réactif de Lawesson puis son piégeage en thioacétimide de méthyle **I-91** à l'aide du MeI semble fonctionner, mais ces produits instables ne peuvent être isolés. La dernière étape de transformation en amidine **I-92** ne mène qu'à la dégradation des produits.

Les modifications de réactivité ne semblant pas être efficaces, cette voie a été abandonnée. Cependant, la synthèse de la tétrahydroisoquinoléine énantiopure est conservée et sera le point de départ des voies de synthèses suivantes.

ii. Synthèse du tétracycle par voie intramoléculaire

La tétrahydroisoquinoléine précurseur des cycles D, E du squelette pentacyclique cible étant déjà préparée, il était nécessaire de synthétiser le précurseur des cycles A et B possédant la copule d'agrandissement de cycle (Schéma 27).

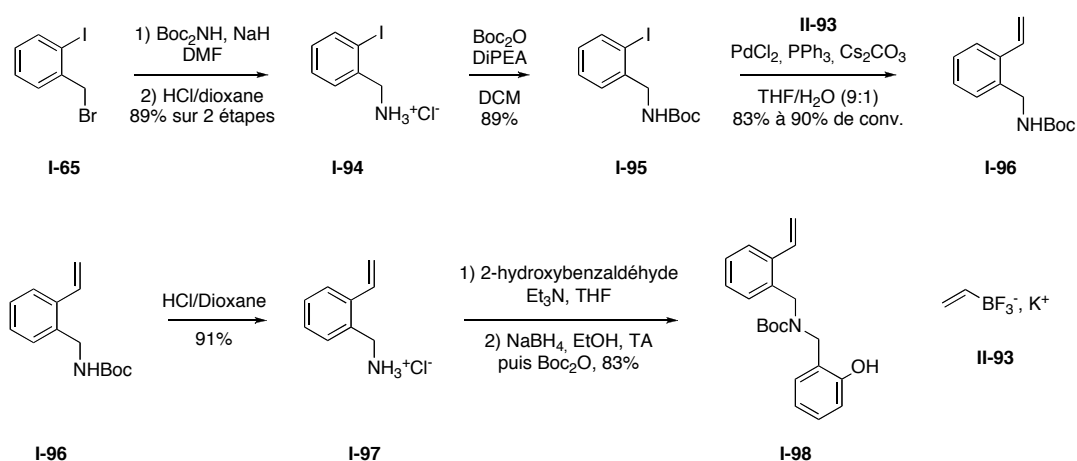


Schéma 27 : Synthèse du précurseur **I-99** des cycles A et B avec la copule d'agrandissement de cycle

Le bromure de benzyle **I-65** est mis en solution dans le DMF avec l'iminodicarboxylate de di-tert-butyle et l'hydrure de sodium. L'intermédiaire est ensuite déprotégé avec une solution de HCl dans le dioxane pour obtenir le chlorure d'ammonium **I-94** correspondant. La protection de l'amine en carbamate de tert-butyle est ensuite effectuée et une réaction de Suzuki-Miyaura dans les conditions de Molander⁵⁰ avec le vinyltrifluoroborate de potassium **II-93** permet d'accéder au dérivé protégé de la 2-vinylbenzylamine **I-96**. La déprotection du

⁵⁰ Molander, G. A. ; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302.

carbamate de tert-butyle avec HCl dans le dioxane donne le chlorure de 2-vinylbenzylammonium **I-97**. Ce dernier est enfin couplé par réaction d'amination réductrice avec l'ortho-hydroxybenzaldéhyde, le NaBH₄ étant utilisé comme réducteur. Le carbamate **I-98** est préparé à partir du bromure de benzyle **I-65** avec un rendement correct sur la séquence (50% sur 7 étapes).

Une fois les précurseurs **I-74** et **I-98** synthétisés, ceux-ci sont couplés pour obtenir **I-99** avec un rendement de 71% (*Schéma 28*).

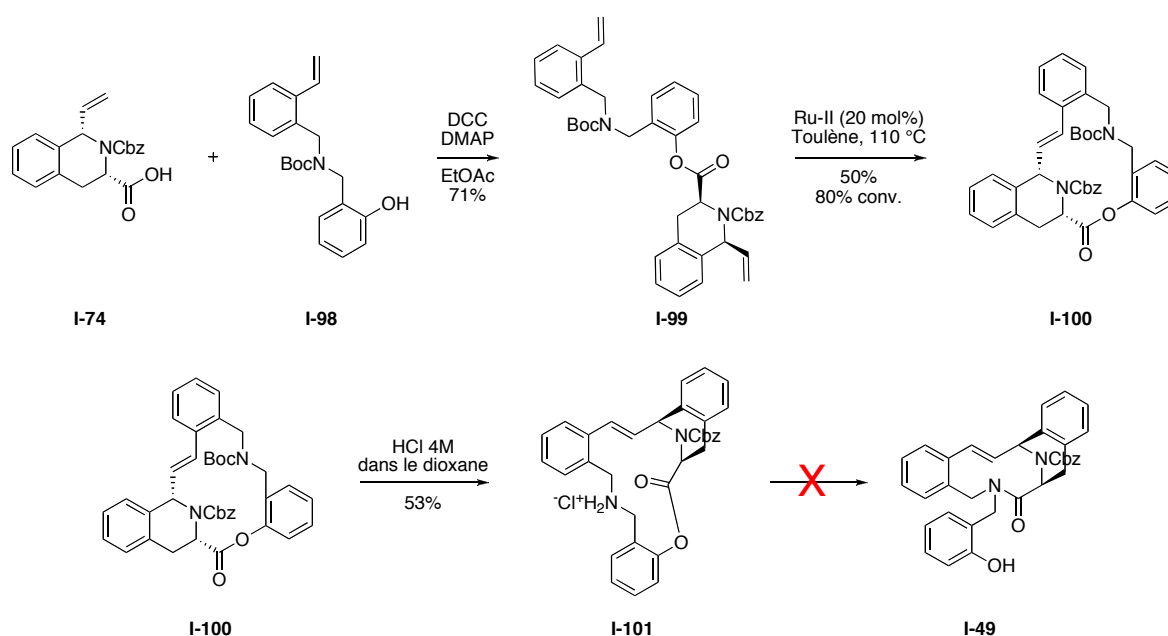


Schéma 28 : Synthèse du macrocycle à 14 chaînons I-103

La métathèse cyclisante est réalisée sur l'intermédiaire **I-99** pour obtenir le composé **I-100** avec un rendement de 50% à 80% de conversion. La réaction de déprotection du carbamate de tert-butyle à l'aide d'acide chlorhydrique conduit au chlorure d'ammonium **I-103** avec un rendement non optimisé de 53%. Malheureusement, malgré nos efforts, nous n'avons pas été capables d'initier la réaction de transfert O→N. Toutes les conditions testées - NaHCO₃, EtOAc ; NEt₃, EtOAc ; NaH, THF/DMF - ont échoué. Ces échecs nous ont conduits à abandonner cette approche.

En conclusion, cette voie de synthèse permet d'atteindre l'intermédiaire **I-102** mais pas le produit résultant du transfert O→N.

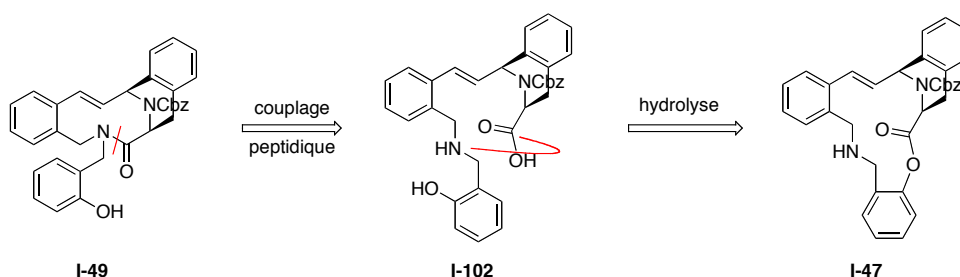


Schéma 29 : Formation du lactame I-49 par couplage peptidique

Cependant, une alternative est envisageable, en utilisant l'intermédiaire avancé **I-47**. En effet, il devrait être possible de saponifier la lactone puis d'effectuer un couplage peptidique pour former le lactame **I-49** désiré (*Schéma 29*), le problème potentiel demeurant la tension de cycle à 10 chaînons que l'on souhaite former.

iii. Synthèse du tétracycle par voie intermoléculaire

Parallèlement aux essais précédemment décrits, des tentatives de formation de la liaison C₃-C₄ par voie intermoléculaire ont été menées.

Plusieurs réactions de métathèses croisées ont été tentées. Ces réactions ont été effectuées en utilisant plusieurs types de conditions : pour chaque couple **I-54/I-74** et **I-54-I-55**, la réaction de métathèse a été effectuée dans le toluène avec du catalyseur de Grubbs de deuxième génération (10 mol%) à des températures de 70 °C et 110 °C ou avec du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de deuxième génération (10 mol%) à une température de 70 °C (*Schéma 30*).

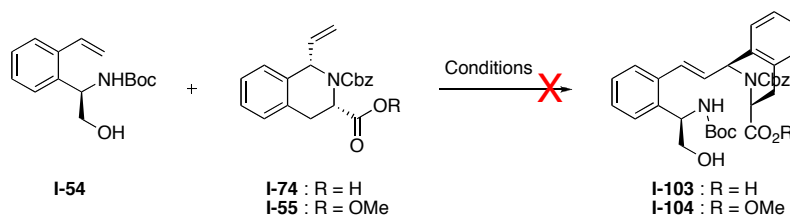


Schéma 30 : Métathèse croisée pour la formation de la liaison C₃-C₄

Malheureusement, aucun de ces essais n'a mené au produit désiré **I-103** ou **I-104**. Lors de ces essais, les seuls produits obtenus en quantités suffisantes pour être isolés sont les produits de départ, même après des temps de réaction prolongés.

Les réactions de métathèses croisées n'ayant pas donné de résultats satisfaisants, il a été décidé d'essayer de réaliser des couplages par réaction de Heck (*Schéma 31*).

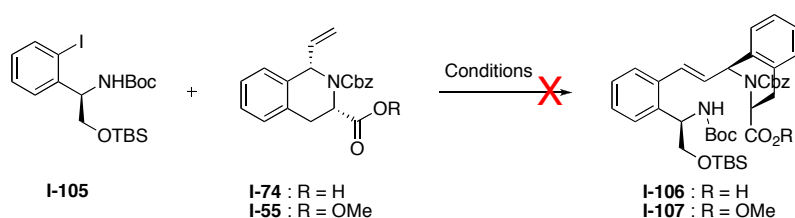
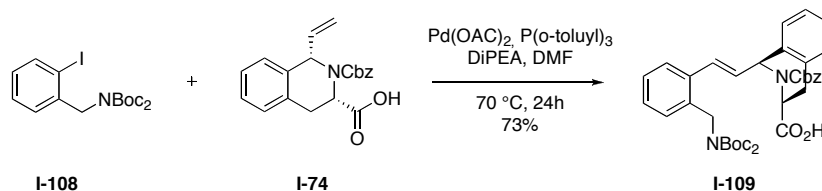


Schéma 31 : Réaction de Heck pour la formation de la liaison C₃-C₄

Les réactions ont été effectuées dans le DMF en utilisant comme catalyseur le Pd(OAc)₂ avec comme ligand le P(o-tolyl)₃ en présence de DiPEA. Dans ce cas, le produit désiré, **I-106** ou **I-107**, n'est pas obtenu mais des produits de dégradation sont formés et seule une fraction des produits de départ est récupérée.

La présence d'un carbamate dans le précurseur **I-105** pouvant empêcher le déroulement du cycle catalytique, il a été décidé d'essayer de réaliser un couplage dans lequel l'atome d'azote du précurseur **I-108** est doublement protégé (*Schéma 32*).



*Schéma 32 : Réaction de Heck de **I-108** pour la formation de la liaison C₃-C₄ avec l'amine doublement protégée*

Dans ce cas, le produit attendu, **I-109**, a été obtenu avec un rendement de 73%. Le résultat de cette dernière réaction, encourageant, mène à penser qu'il faudra par la suite approfondir cette voie et tester des méthodes pour fermer le cycle entre les fonctions amine et acide carboxylique.

III. Conclusion générale

Au cours de ce projet, de nombreux substrats ont été préparés au laboratoire de manière innovante et énantiosélective. La synthèse de tétrahydroisoquinoléines 1,3-disubstituées énantio-pures sans réaction de Pictet Spengler et se basant sur une réaction d'aminopalladation est nouvelle.

Les essais menés pour obtenir un squelette pentacyclique n'ont globalement pas été concluants. Il paraît évident que certaines voies qui ont été exploitées - la méthode de formation de la liaison C₃-C₄ intermoléculaire par métathèse croisée et la méthode de formation de la liaison C₃-C₄ intramoléculaire passant par la création d'un cycle à 14 chaînons – doivent être abandonnées. Dans le premier cas, malgré les différentes conditions de réaction, les différents catalyseurs et substrats utilisés, aucune réaction ne s'est produite. Dans le second cas, les échecs de transfert O→N n'encouragent en rien la poursuite des recherches dans cette voie.

Par ailleurs, certains résultats laissent tout de même entrevoir des voies de synthèse possibles qui pourraient être approfondies. Les derniers résultats obtenus dans la méthode de formation intermoléculaire de la liaison C₃-C₄ par réaction de Heck sont encourageants, il serait donc intéressant d'essayer de trouver une méthode efficace de cyclisation de l'intermédiaire **I-109** à moins que le problème ne réside dans la tension du cycle cible à 10 chaînons auquel cas aucune de ces méthodes de cyclisation envisagées ne serait en mesure d'apporter une solution. Néanmoins, le temps requis pour la préparation des produits ne permet pas d'envisager des résultats probants et généraux à court terme.

Enfin, une voie parallèle développée au laboratoire permettait d'obtenir des tétrahydroisoquinoléinoazépines comme le lactame **I-112** par métathèse (*Schéma 33*).

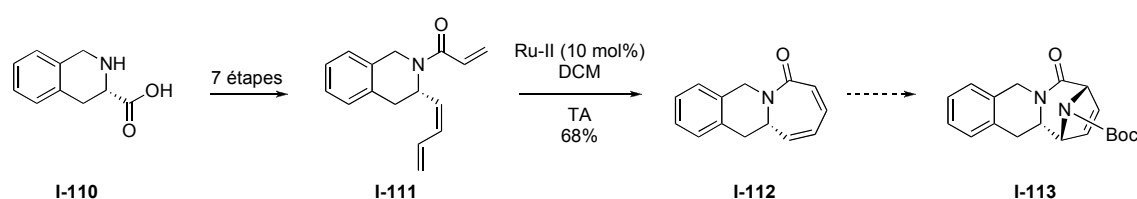


Schéma 33 : Accès aux structures de type quinocarcine

Différentes voies d'accès du tétracycle **I-113** étaient à l'étude mais malheureusement, plusieurs travaux ont été publiés rendant notre approche moins compétitive. En particulier, les travaux de Nan⁵¹ permettent un accès simple aux structures de type quinocarcine (*Schéma 34*).

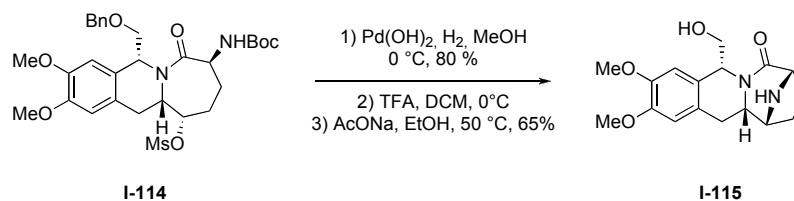


Schéma 34 : Approche de Nan du tétracycle I-115

La tétrahydroisoquinoléine **I-114** est obtenue après neuf étapes dont une cyclisation de Pictet-Spengler et une RCM permettant d'accéder au noyau azépinique. Le tétracycle **I-115** est obtenu par cyclisation nucléophile transannulaire avec un bon rendement.

Nous avons donc décidé de changer de sujet de thèse et de nous orienter vers un projet de méthodologie avec la synthèse de dérivés spirocétaliques par réarrangement de cycle par métathèse.

⁵¹ Huang, Q. Q. ; Chen, L. H. ; Nan, F. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5141

Synthèse de composés spirocétaliques par RRM

I. Synthèse de dérivé spirocétalique

1) Généralités

Les spirocétals sont présents dans de nombreux produits naturels et en particulier dans trois sources principales, les phéromones d'insectes, les stéroïdes et dans les organismes marins. Ce ne sont pas les seules sources puisque ces motifs se trouvent également dans des microbes, des plantes ou encore des champignons.⁵²

Il existe trois types principaux de spirocétals (*Figure 10*), les 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane (spiro (6,6)), les 1,6-dioxaspiro[4.5]décane (spiro (5,6)) et les 1,6-dioxaspiro[4.4]nonane (spiro (5,5)). Il est possible également d'observer des spiro (7,6) et (8,6) notamment dans le cas des phéromones mais ils sont peu fréquents dans d'autres substances naturelles. Les spirocétals à trois et quatre chaînons existent également dans de nombreux produits naturels, mais cette étude sera focalisée sur les cycles à cinq et six chaînons.

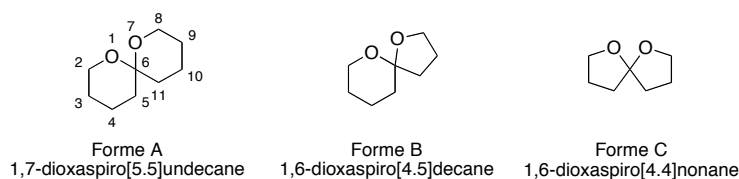


Figure 10 : Trois types de motifs spirocétaliques

Dans le paragraphe suivant seront présentés des spirocétals présents dans le milieu naturel et possédant des structures caractéristiques. Leurs pharmacologies et activités biologiques seront présentées brièvement. Dans la suite de ce chapitre sera étudié un phénomène particulier lié aux spirocétals à six chaînons et en particulier les spirocétals (6,6), l'effet anomérique. Ce phénomène, observé dans de nombreux cas comme les sucres par exemple, a un impact important dans la conformation des produits spirocétaliques. Enfin, les voies de synthèse de ces composés seront étudiées et classées en fonction des liaisons formées puis la synthèse de composés particuliers, les spirocétals non anomériques et contra thermodynamiques sera mise en évidence.

⁵² a) Perron, F. ; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617. b) Kluge, A. F. *Heterocycles* **1986**, 24, 1699. c) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3309.

2) Les spirocétals dans les produits naturels

a) Les spirocétals issus des saponines

Les saponines sont les premiers exemples de spirocétals isolés de produit naturels. Ils ont été isolés de plantes du sud-ouest des Etats-Unis et du Mexique dans les années 30 et 40.⁵¹ Les saponines sont constituées d'unités glycosidiques (jusqu'à 12 sous-unités dont les plus fréquents sont le glucose, le galactose et l'acide galacturonique) et d'une partie aglycone (ou sapogénine) qui contient un noyau stéroïde fusionné à un motif spirocétalique (*Figure 11*).

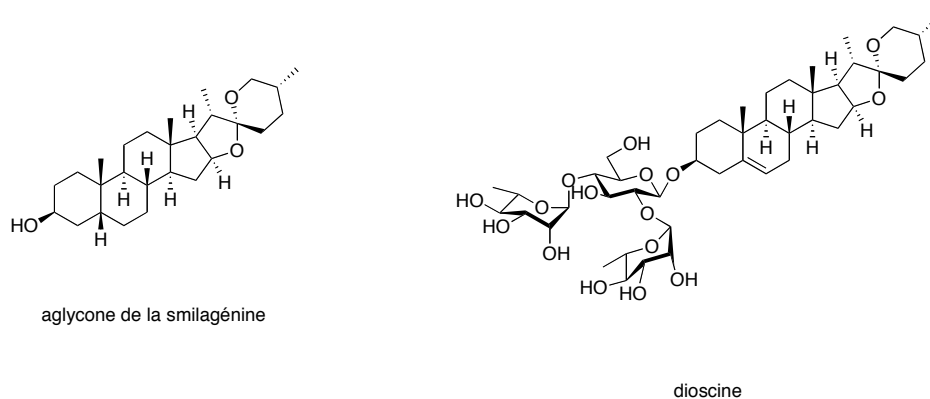


Figure 11: Exemples de sapogénines

Plus de 200 sapogénines différentes ont été isolées, telle que la smilagénine (dont l'aglycone est présentée) et la dioscine, présente dans de nombreuses plantes, dont le glycoside est composé de 2 sous-unités de L-rhamnose et d'une sous-unité de D-glucose. La plupart des variations entre composés sont observées sur le noyau stéroïde ou sur la partie glycosidique, et peu de ces substrats possèdent des variations sur le motif spirocétalique.

Les effets biologiques de ces saponines sont très divers (la dioscine possède une activité antifongique et agit sur le système cardiovasculaire) et sont détaillés dans de nombreuses revues.⁵³

⁵³ Basu, N. ; Rastogi, R. P. *Phytochemistry* **1967**, *6*, 1249. Zhang, Y. C. ; Li, Y. X. ; Guo, T. T. ; Guan, H. S. ; Shi, J. W. ; Yu, Q. ; Yu, B. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1453. Deng, S. ; Yu, B. ; Hui, Y. ; Yu, Hai, Han, X. *Carbohydr. Res.* **1999**, *317*, 53 et références citées.

b) Les spirocétals présents dans les phéromones d'insectes

De nombreuses structures spirocétaliques très simples ont été isolées à partir d'insectes volants. Ces composés présentent des activités phéromonales importantes (*Figure 12*).^{51a}

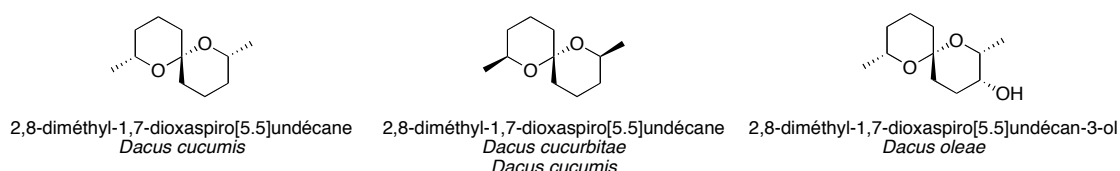


Figure 12 : Phéromones d'insectes

Trois exemples sont présentés ici, isolés de différentes mouches : *Dacus cucumis*, la mouche du concombre, *Dacus dorsalis* la mouche orientale des fruits ou encore *Dacus oleae* la mouche de l'olive.

Ces composés sont importants dans le domaine de la synthèse puisque leur simplicité structurale en font d'excellents substrats cibles pour le test de nouvelles voies d'approche synthétique. Ils ont également un intérêt biologique en les combinant à des pièges ou des insecticides pour la lutte contre les insectes nuisibles des cultures agricoles.⁵⁴

c) Spirocétals d'origine marine

L'acide okadaïque a été l'un des premiers acides carboxyliques polyéthérés isolé simultanément à partir d'une éponge noire *Halichondria okadae* au Japon et *Halichondria melanodocia* une éponge des Caraïbes (*Figure 13*).

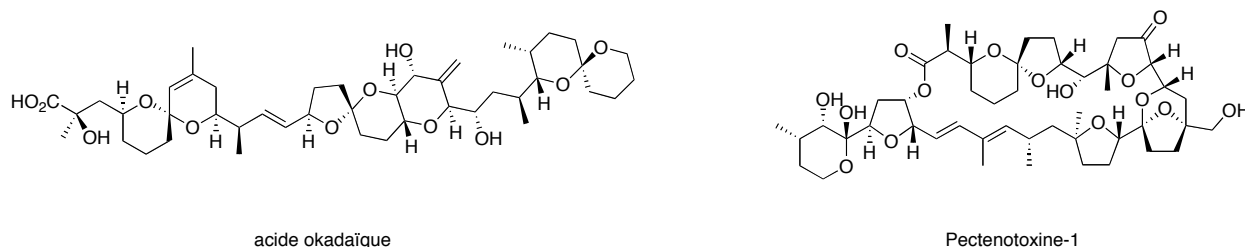


Figure 13 : Spirocétals isolés du milieu marin

⁵⁴ Johnson, M. W. ; Daane, K. M. *Encyclopedia of Pest Management*, CRC press, 2007, 425.

L'acide okadaïque présente une cytotoxicité importante sur différentes lignées de cellules, telles que les cellules KB ($LC_{50} = 192 \mu\text{g/kg}$).⁵⁵

La pectenotoxine est un macrolide isolé à partir d'un crustacé le *Gonyaulax sp.* comportant un motif spirocétalique (5,6).⁵⁶ La présence d'un poison paralysant a été observée dans les glandes digestives du crustacé qui provoque des gastroentérites après ingestion. La variation temporelle de la toxicité (les pics de maladie sont observés au début de l'été) suggère qu'elle est due au plancton ingéré par le crustacé. Cette hypothèse a été validée par la détermination de la composition chimique de ce plancton pendant les périodes d'infections.

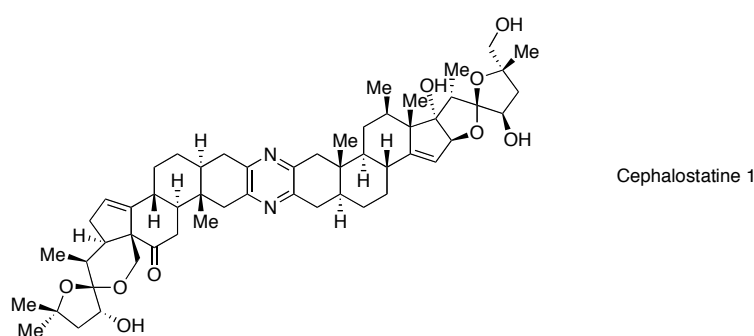


Figure 14 : La Céphalostatine 1

Un autre exemple est la céphalostatine (Figure 14) isolée d'un ver appartenant aux hémichordés, des organismes invertébrés d'origine marine. Ce composé possède une structure pseudo-dimérique comportant une pyrazine centrale et deux squelettes stéroïdiens fusionnés à un spirocétal (5,5) et à un spirocétal (5,6). La céphalostatine inhibe la croissance des cellules P388 leucémiques de manière spectaculaire ($ED_{50} = 10^{-7} \mu\text{g/mL}$).⁵⁷

⁵⁵ Tachibana, K. ; Scheuer, P. J. ; Tsukitani, Y. ; Kikuchi, H. ; Ven Engen, D. ; Clardy, J. ; Gopichand, Y. ; Schmitz, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2469.

⁵⁶ Yasumoto, T. ; Murata, M. ; Oshima, Y. ; Sano, M. ; Matsumoto, G. K. ; Clardy, J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1019.

⁵⁷ Pettit, G. R. ; Inoue, M. ; Kamano, Y. ; Herald, D. L. ; Arm, C. ; Dufresne, C. ; Christie, N. D. ; Schmidt, J. M. ; Doubek, D. L. ; Krupa, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2006. Muller, I. M. ; Dirsch, V. M. ; Rudy, A. ; Lopez-Anton, N. ; Pettit, G. R. ; Vollmar, A. M. *Mol. Pharmacol.* **2005**, *67*, 1684.

d) Spirocétals de sources diverses

Il existe de nombreux composés naturels comportant un spirocétal ne faisant pas partie des trois classes précédentes. Un exemple dont la synthèse a intéressé de nombreux laboratoires est la révéromycine (Figure 15),⁵⁸ membre de la famille des composés isolés de l'actinomycète *Streptomyces sp.*

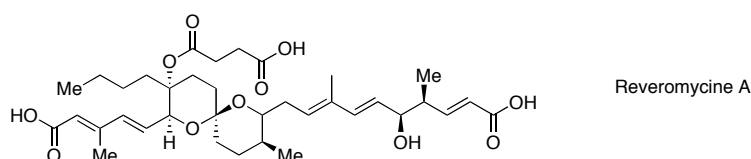


Figure 15 : La révéromycine A

La révéromycine A est constituée d'un motif spiro (6,6) penta-substitué. Elle est un inhibiteur de l'activité mytogénique du facteur de croissance épidermique chez la souris ($IC_{50} = 0.7\mu\text{g/mL}$) et possède également une activité antiproliférative contre des cellules tumorales humaines.⁵⁹

Un aspect très intéressant des composés spirocétaliques est l'étude de leurs conformations. Celles-ci dépendent d'effets stériques (interactions *gauche*, 1,3-diaxiale ou encore 1,5), d'interactions faibles (liaison hydrogène, chélations) mais aussi d'un effet particulièrement important, l'effet anomérique qui sera étudié en détail dans le paragraphe suivant.

⁵⁸ Koshino, H. ; Takahashi, H. ; Osada, H. ; Isono, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1420. Shimizu, T. ; Machida, K. ; Furuya, K. ; Osada, H. ; Nakata, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3363.

⁵⁹ El Sous, M. ; Ganama, D. ; Zanatta, S. ; Rizzacasa, M. A. *Arkivoc* **2006**, *6*, 105.

3) Effets anomériques et exo-anomériques

a) Définition des effets anomériques et exo-anomériques

L'effet anomérique est un phénomène que l'on observe dans le cas de composés possédant une fonction acétal.⁶⁰ Cette fonction acétal peut adopter neuf conformations *gauche* différentes (*Figure 16*).

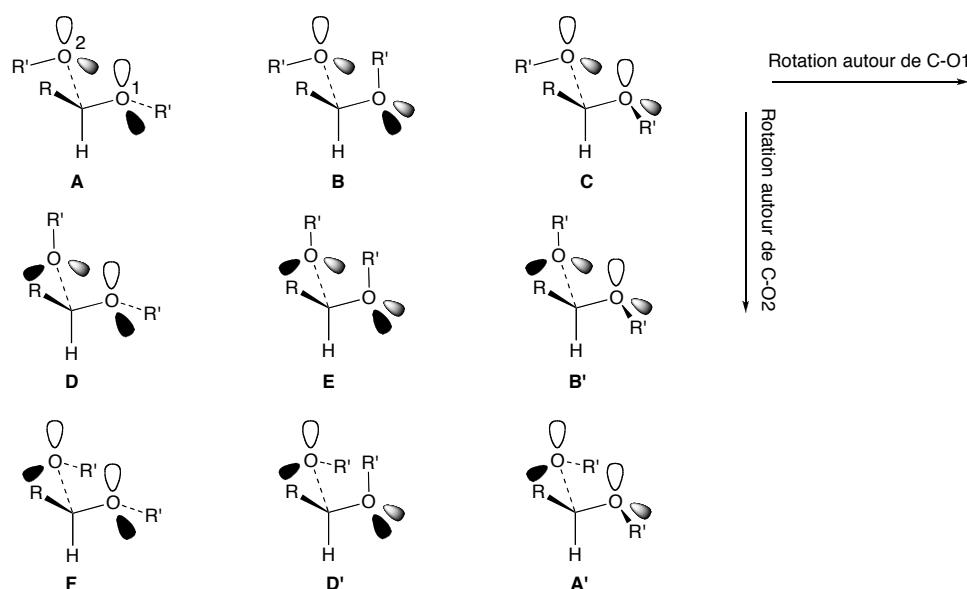


Figure 16 : Conformations d'un acétal

De la gauche vers la droite, est effectuée une rotation autour de la liaison C-O¹ et du haut vers le bas, une rotation autour de la liaison C-O².

Si les groupements portés par les atomes d'oxygène sont considérés identiques afin de simplifier le modèle, les conformères **A**, **B** et **D** sont les énantiomères des conformères **A'**, **B'** et **D'** respectivement. Par conséquent la fonction acétal peut adopter six conformations différentes dont 3 ont un plan de symétrie (**C**, **E** et **F**).

⁶⁰ (a) Kirby, A. J. *The anomeric effect and related stereoelectronic effects at oxygen* ; Springer-Verlag : New York, **1983**. (b) Deslongchamps, P. *Stereoelectronic effects in organic chemistry*; Pergamon Press : Oxford, **1983**. (c) Thatcher, G. R. J. *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects* ; ACS Symposium Series 539 ; American Chemical Society : Washington, DC, **1985**. (d) Juaristi, E. ; Cuevas, G. *The Anomeric Effect* ; CRC Press : Boca Raton, FL, **1995**.

Les conformères **A**, **C** et **D** présentent un seul effet *gauche* alors que deux sont observés pour les conformères **B** et **E**. Les groupements R' et R sont antipériplanaires dans le cas du conformère **F** qui ne présente donc pas d'effet *gauche*. En revanche les conformères **F** et **E** présentent les groupements R' en position axiale, ce qui crée une sévère interaction 1,3-diaxiale déstabilisante.

Si on considère les interactions *gauche* (évaluées à 0.8 kcal/mol environ) négligeables comparées aux interactions 1,3-diaxiale (évaluées à 2,4 kcal/mol pour un atome d'oxygène et 4 kcal/mol pour un groupement méthyle), il est donc possible d'observer quatre à cinq conformères en solution. En fait, un autre effet vient perturber l'ordre de stabilité de ces produits.

Les effets stéréoélectroniques sont reconnus pour influencer la configuration des acétals et en particulier la configuration des sucres. Le terme effet anomérique a été utilisé pour la première fois par Lemieux⁶¹ en 1958 pour indiquer la préférence du groupement alcoxy du pyranose à se placer en position axiale plutôt qu'en position équatoriale (stabilisante puisque sans interaction 1,3-diaxiale).

Deux explications ont été proposées à ce phénomène (*Figure 17*).

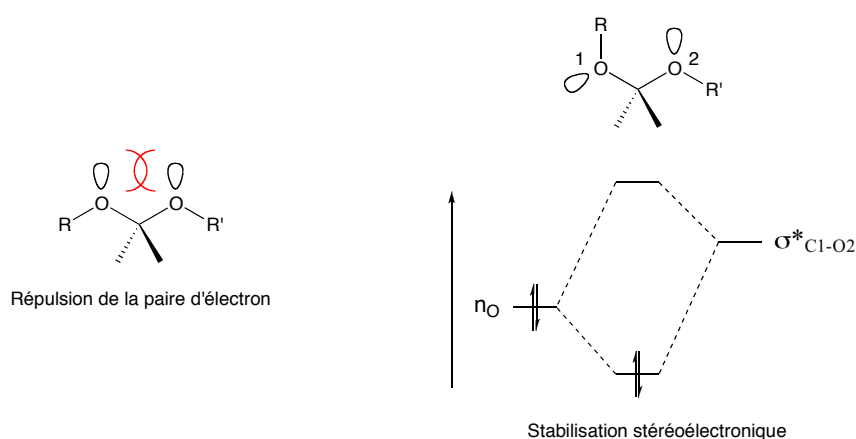


Figure 17 : Proposition de l'origine de l'effet anomérique

La première explication fait intervenir une interaction déstabilisante entre les deux doublets non-liants des oxygènes.⁶² La deuxième explication est stéréoélectronique. Elle résulte du recouvrement orbitalaire d'un doublet non-liant de l'atome d'oxygène et de l'orbitale

⁶¹ Lemieux, R. U. ; Kullnig, R. K. ; Bernstein, H. J. ; Schneider, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 79, 1005.

⁶² Kabayama, M. A. ; Patterson, D. *Can. J. Chem.* **1958**, 36, 563 et références citées.

antiliante σ^* de la liaison C-O adjacente.⁶³ Cet effet est responsable de la stabilisation de l'atome d'oxygène exocyclique en position axiale plutôt qu'équatoriale, mais aussi de l'orientation du groupement porté par cet atome d'oxygène (effet exo-anomérique) de manière à obtenir le maximum d'effets anomériques et à minimiser les interactions 1,5 (Figure 18).⁶⁴

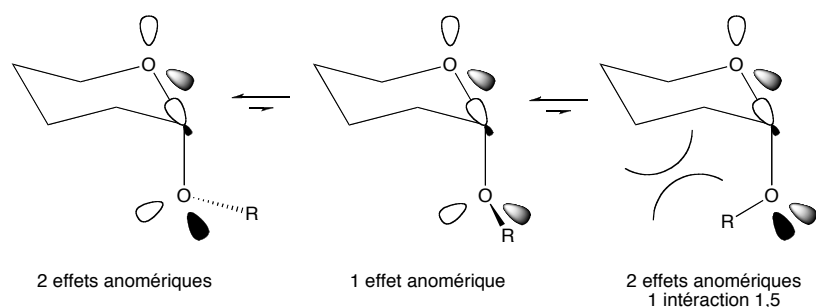


Figure 18 : Effets anomériques et exo-anomériques

Ces deux types d'effets électroniques existent dans la fonction acétal, rendant cette interaction très forte et bien observable dans le cas des sucres. L'effet anomérique, évalué à 1,4 kcal/mol, a un impact très important puisque de nombreuses substances sont en conformation double anomérique malgré les interactions *gauche* ou les interactions 1,3-diaxiales.

b) Effet anomérique dans le cas de composés spirocétaliques

Dans le cas des composés spirocétaliques (6,6) et (5,6), respectivement quatre et deux conformations sont observées.

Les composés spirocétaliques (5,6) présentent deux conformations : une dite « anomérique » et une seconde dite « non-anomérique » dans laquelle le recouvrement $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ n'est pas possible géométriquement (Figure 19).

⁶³ Romers, C. ; Altona, C. ; Buys, H. R. ; Havinga, E. *Topics in Stereochemistry* ; Vol. 4 ; Eliel, E. L. and Allinger, N. L., Eds ; Wiley-Interscience : New-York, **1969** ; p. 39.

⁶⁴ Deslongchamps, P. ; Rowan, D. D. ; Pothier, N. ; Sauve, T. ; Saunders, J. K. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1105. Pothier, N. ; Rowan, D. D. ; Deslongchamps, P. ; Saunders, J. K. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1132.

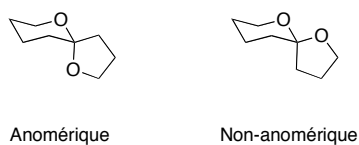


Figure 19 : Conformations des spirocétals (5,6)

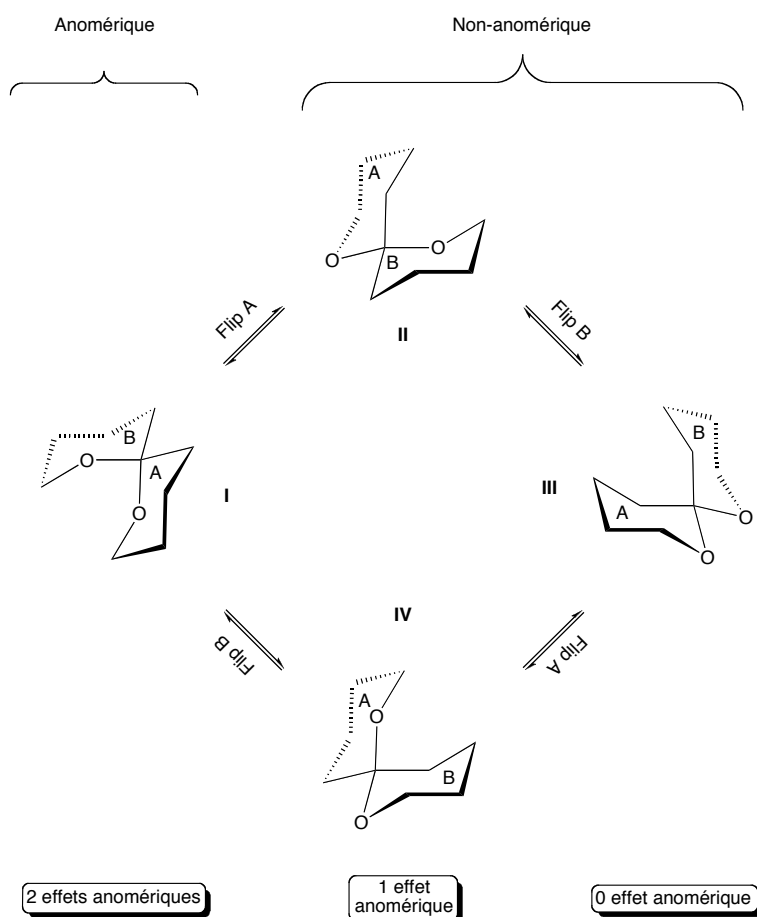


Figure 20 : Conformations des spirocétals (6,6)

Les dérivés (6,6) peuvent quant à eux adopter quatre conformations, la conformation **I** présentant deux effets anomériques, les conformations **II** et **III** n'en présentant qu'une et la conformation **III** où aucun effet anomérique n'est possible (*Figure 20*).

Tout au long du manuscrit, les spirocétals dits non-anomériques seront ceux qui dans leur conformation la plus stable n'ont pas le maximum d'effets anomériques. Le terme contra-thermodynamique, parfois employé dans la littérature doit être évité car avec

d'importantes interactions 1,3-diaxiales, des interactions 1,5-diaxiale, des liaisons hydrogène ou des chélations, le composé le plus stable n'est pas forcément le composé anomérique.⁶⁵

Les premières évaluations de la valeur de l'effet anomérique ont été effectuées en étudiant les interconversions de ces composés spirocétalique **I** à **IV** par analyse RMN à basse température. Cette étude est rendue possible par l'importante barrière énergétique entre chaque conformère et par l'évaluation simple des effets stériques.

Chaque conformère est en équilibre avec deux autres par interconversion d'une chaise, en revanche tous sont en équilibre en milieu acide par ouverture possible des deux cycles et changement de conformation. C'est pourquoi le traitement en milieu acide d'un composé spirocétalique permettra toujours d'identifier le composé thermodynamique.

D'après les travaux de Deslongchamps,⁶² en comptant les effets anomériques stabilisants (-1,4 kcal/mol) et les interactions *gauche* déstabilisantes (C-O : 0,4 kcal/mol ; C-C : 0,7 kcal/mol) le composé le plus stable est le composé **I** suivi des composés **II** et **IV** avec une énergie de 2,4 kcal/mol supérieure et le composé **III** avec une énergie de 4,8 kcal/mol supérieure.

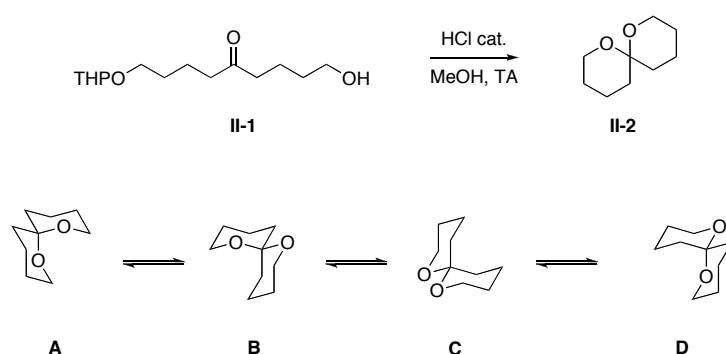


Schéma 35 : Synthèse thermodynamique et conformation du spiro (6,6)

En effet, si la dihydroxycétone **II-1** est cyclisée, on obtient un unique composé **II-2** (Schéma 35) qui ne montre que 5 pics en RMN du carbone 13 et ce même à basse température (-130 °C) ce qui indique qu'il ne peut s'agir que des conformères **A** ou de **C** (en raison des axes de rotation). Des analyses aux rayons X indiquent sans ambiguïté que le composé adopte la conformation doublement anomérique **A**.

La cétone **II-5** est obtenue à partir d'une réaction d'addition de l'alcyne **II-4** sur la caprolactone **II-3** puis réduction de la triple liaison.⁶² Lors de la cyclisation de cette

⁶⁵ Rubio, E. M. ; Garcia-Moreno, M. I. ; Balbuena, P. ; Lahoz, F. J. ; Alvarez, E. ; Mellet, C. O. ; Garcia Fernandez, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2257. Takaoka, L. R. ; Buckmelter, A. J. ; LaCruz, T. E. ; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 528.

dihydroxycétone **II-6**, deux diastéréoisomères (**II-8** et **II-9**) sont possibles chacun pouvant exister sous quatre différentes conformations (A, B, C, D). Les deux isomères peuvent se convertir l'un en l'autre en conditions acides par ouverture et fermeture de la fonction acétal. Cette cétone est soumise aux conditions de cyclisation en milieu acide et conduit à un unique conformère **II-9_A**, présentant deux effets anomériques et aucune interaction 1,3-diaxiale. Le conformère **II-8_A** n'est pas observé malgré la présence de deux effets anomériques.

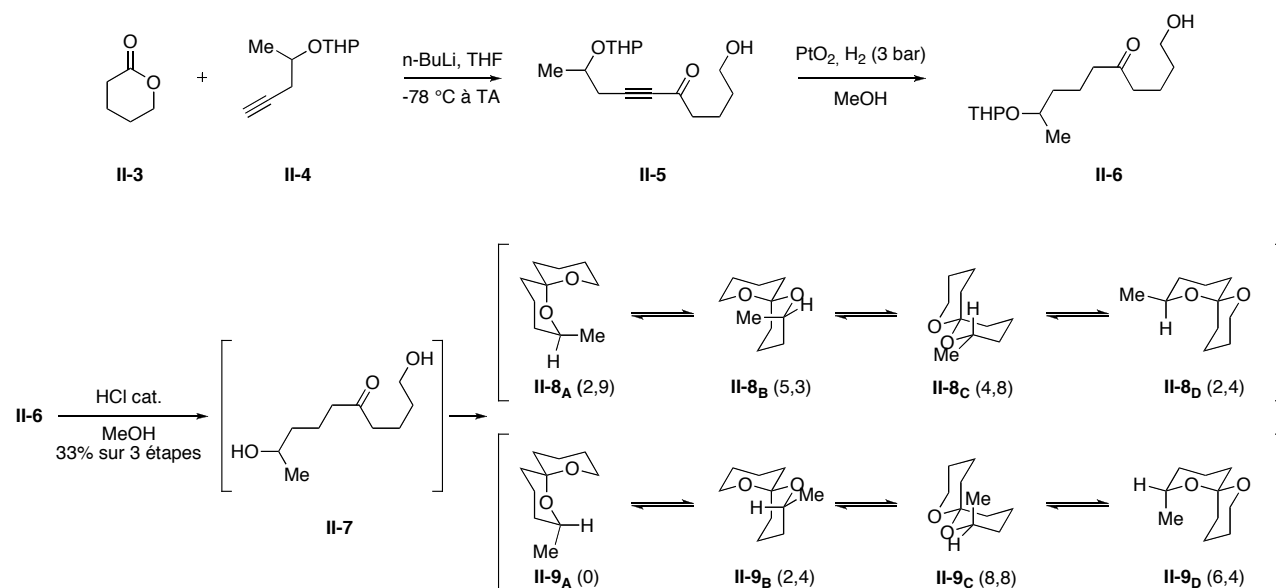


Schéma 36 : Conformations 5-méthylspiro (6,6)

En revanche, l'introduction d'un substituant particulier peut très facilement perturber l'équilibre conformationnel. En effet il est possible d'observer des spirocétals thermodynamiquement stabilisés en conformation non-anomérique comme le montre l'exemple des spirocétals (**1S**)-**II-13** et (**1R**)-**II-13** (*Schéma 37*).

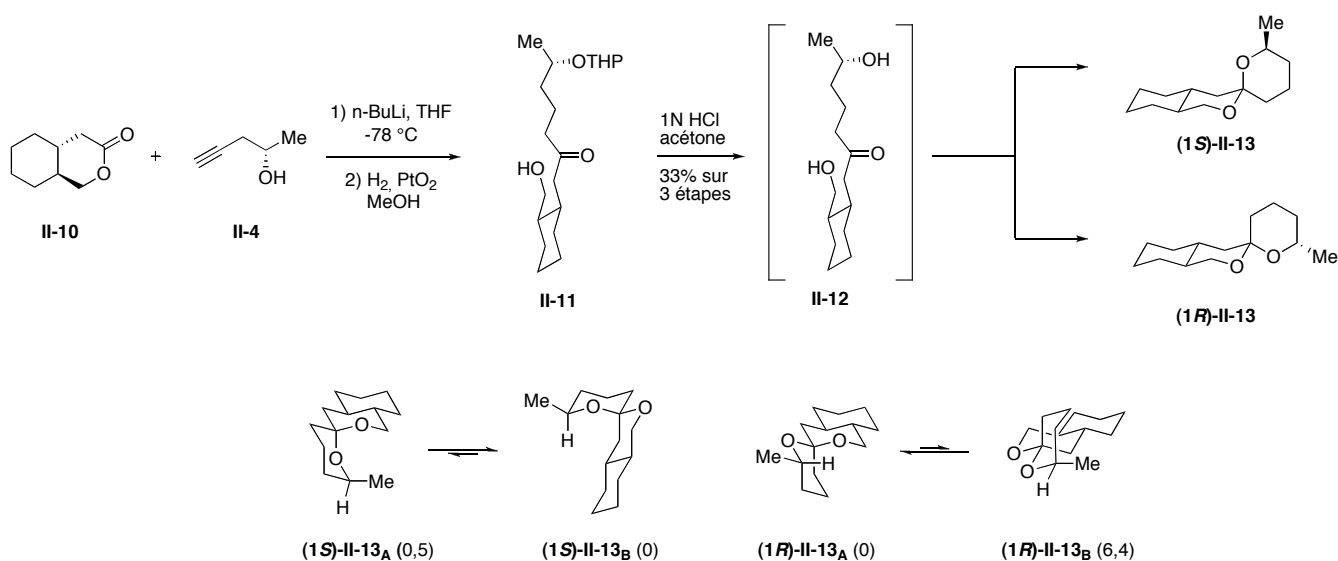


Schéma 37 : 6'-méthyldodecahydrospiro[isochromène-3,2'-pyran]

Les isomères **(1S)-II-13** et **(1R)-II-13** sont interconvertibles en conditions acides et peuvent chacun exister sous deux conformations **A** et **B**. L'étude par RMN du carbone 13 à basse température indique que le produit obtenu est un mélange 1 : 1 des isomères **(1S)-II-13** et **(1R)-II-13**. La conformation préférentiellement adoptée par l'isomère **(1R)-II-13** est la conformation **(1R)-II-13_A** ce qui était prédictible au regard de la différence d'énergie avec **(1R)-II-13_B**. En revanche, l'isomère **(1S)-II-13** est exclusivement obtenu de conformation **(1S)-II-13_B**, ne possédant qu'un seul effet anomérique. La gêne stérique due à la répulsion 1,3-diaxiale du conformère **(1S)-II-13_A** doublement anomérique a été certainement sous évaluée.⁶² Cet exemple montre bien qu'un spirocétal de conformation doublement anomérique n'est pas forcément le produit thermodynamique.

De manière générale, les dérivés spirocétaliques adoptent une conformation stable, dans laquelle les effets anomériques jouent un rôle prépondérant. Les stratégies de synthèse développées en laboratoire sont donc principalement conçues pour accéder aux isomères thermodynamiquement les plus stables. Il existe néanmoins des stratégies permettant d'accéder aux produits cinétiques. Toutes ces stratégies seront étudiées dans le paragraphe suivant.

4) Voies de synthèse des composés spirocétaliques

a) Synthèse de spirocétals par voie thermodynamique

De nombreuses stratégies de synthèse emploient la réaction de spirocétalisation acido-catalysée pour former le motif spirocétalique, néanmoins, il existe d'autres types de voies de synthèse et notamment quelques cascades réactionnelles.

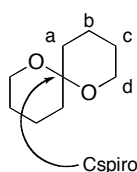


Figure 21 : Formation de liaisons pour obtenir un spirocétal

Dans un premier temps seront présentées les synthèses à partir de dihydroxycétone, puis les cyclisations successives et enfin les différentes formations de spiro par des stratégies moins fréquentes telles que les réactions cascade.

i. Formation de deux liaisons $C_{\text{spiro}}-O$ simultanée

La condensation acido-catalysée d'une dihydroxycétone est la méthode la plus utilisée pour obtenir un composé de type spirocétalique. Cette puissante stratégie se base sur les avantages d'utiliser des substrats facilement obtenus en peu d'étapes, d'obtenir des rendements de très bons à excellents et de tolérer de nombreuses fonctionnalités différentes. Enfin la réaction est sous contrôle thermodynamique, le composé le plus stable étant toujours obtenu de manière majoritaire à exclusive.

Plusieurs stratégies peuvent être mises en œuvre pour synthétiser la dihydroxycétone correspondante :⁶⁶

⁶⁶ Mead, K. T. ; Brewer, B. N. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 227.

La première stratégie correspond à une attaque nucléophile sur un dérivé carbonylé. Un anion carboné obtenu à partir d'une sulfone **II-14** peut s'additionner sur un aldéhyde **II-15** pour donner un alcool (qui sera oxydé en cétone ultérieurement) ou sur un amide de Weinreb pour obtenir une dihydroxycétone. La spirocyclisation permet d'obtenir le produit **II-16** intermédiaire dans la synthèse de la rutamycine, un macrolide antibiotique isolé de *Streptomyces aureofaciens*, et de l'oligomycine, un antibiotique isolé de *Streptomyces diastatochromogenes* (Schéma 38).⁶⁷

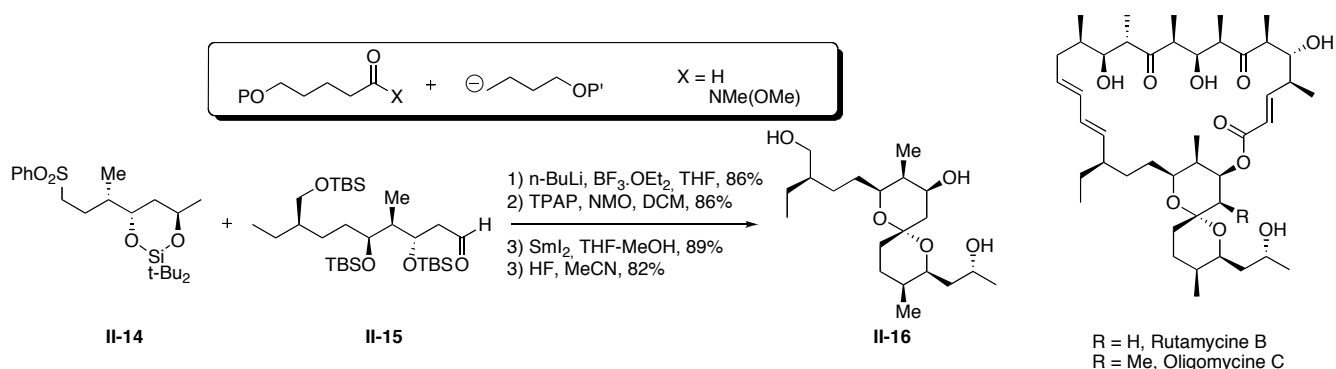


Schéma 38 : Attaque nucléophile sur un dérivé carbonylé

La deuxième stratégie implique une réaction d'alkylation d'une hydrazone en position α . L'hydrazone **II-17** est lithiée à l'aide du LDA puis l'organolithien formé attaque l'iodoalkyle **II-18** pour donner la dihydroxycétone (Schéma 39). Celle-ci est enfin soumise aux conditions de spirocyclisation dans des conditions identiques à celles du précurseurs de la rutamycine (HF, MeCN) pour obtenir l'intermédiaire **II-16'** dans la synthèse de l'oligomycine C.⁶⁸

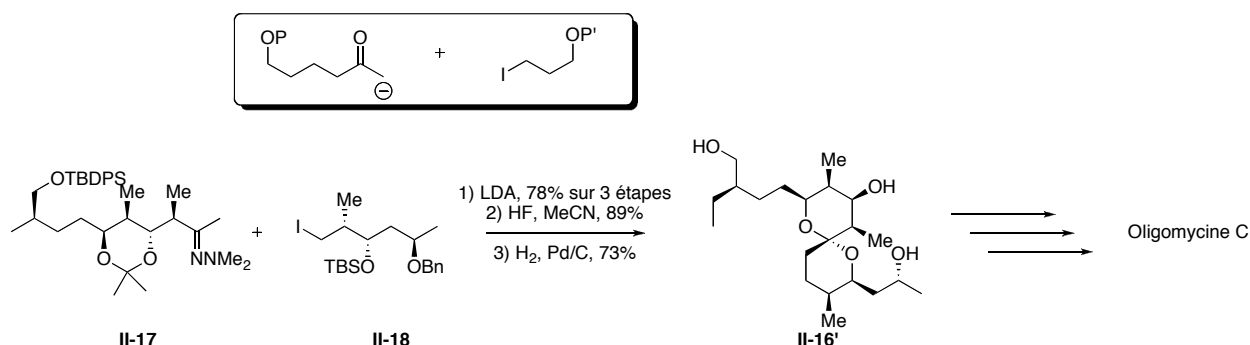


Schéma 39 : Réaction d'alkylation d'hydrazone lithiée

⁶⁷ White, J. D. ; Hanselmann, R. ; Jackson, R. W. ; Porter, W. J. ; Ohba, Y. ; Tiller, T. ; Wang, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5217.

⁶⁸ Panek, J. S. ; Jain, N. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2747.

La réaction d'aldolisation de Mukaiyama est également une stratégie efficace pour la synthèse rapide de dihydroxycétone. En effet lorsque l'éther d'énol silylé **II-19** réagit avec l'aldéhyde **II-20**, une dihydroxycétone est obtenue. Cette dernière est ensuite placée en milieu acide pour obtenir, après oxydation des alcools secondaires, avec un excellent rendement le spirocétal **II-21**, fragment clé de la synthèse de la spongistatine 1 (*Schéma 40*).⁶⁹

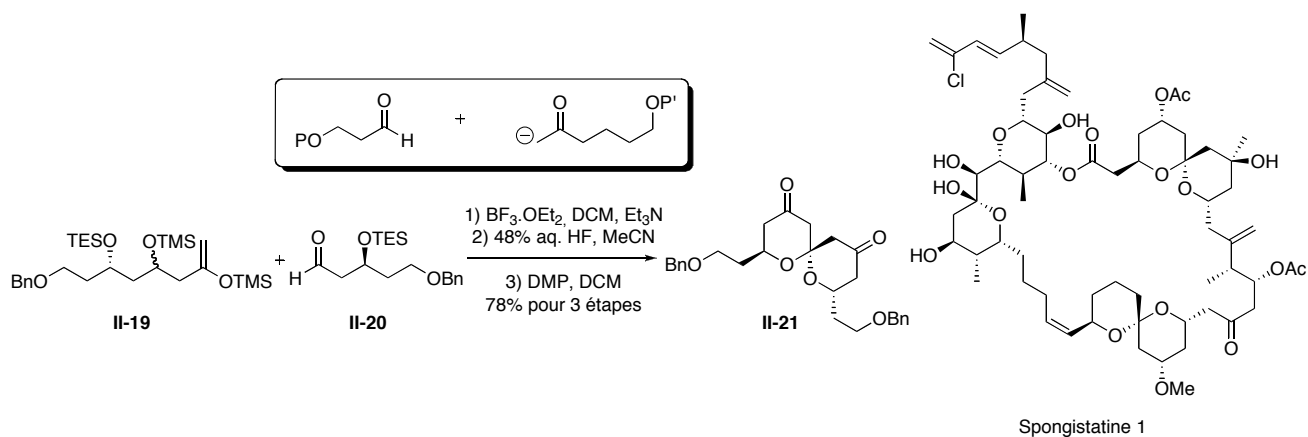
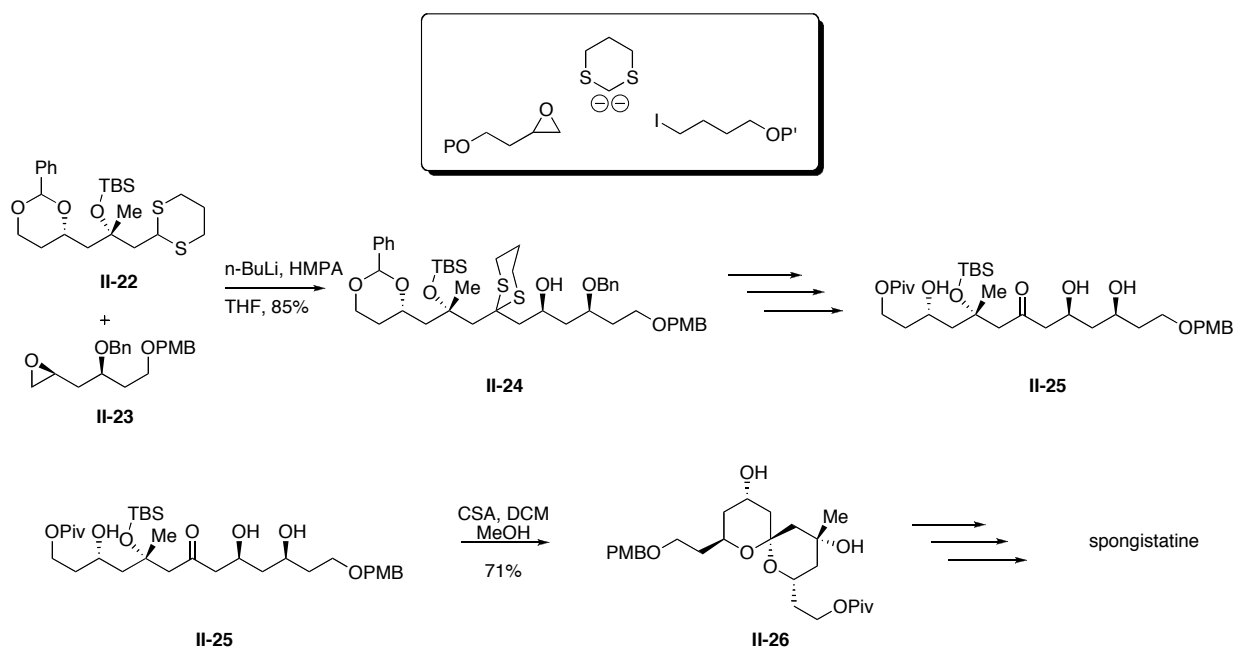


Schéma 40 : Stratégie d'aldolisation de Mukaiyama

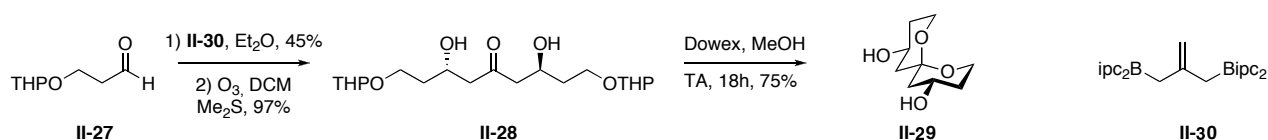
La dernière stratégie présentée ici repose sur l'utilisation d'un dithiane métallé en tant que nucléophile (*Schéma 41*). Ce concept d'umpolung permet d'utiliser des iodures d'alkyle ou des époxydes **II-23** en tant qu'agents alkylants. La dihydroxycétone **II-25** est obtenue en clivant le dithiane **II-24** par une hydrolyse aux ions mercuriques. L'étape de spirocyclisation s'initie à l'aide du CSA avec un bon rendement de 71%.⁷⁰

⁶⁹ Claffey, M. M. ; Hayes, C. J. ; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8267.

⁷⁰ Terauchi, T. ; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3795.



Il existe également des stratégies de synthèses énantiosélectives de dihydroxycétone. Par exemple, l'utilisation du (*R,R*) ou (*S,S*)-1,3-bis(diisopinocampérylboryl)-2-méthylène propane **II-30** permet d'obtenir une dihydroxycétone chirale **II-29** (ee > 95%, Schéma 42) par une double réaction d'allylboration suivie d'une ozonolyse.⁷¹



La dihydroxycétone obtenue est ensuite soumise à des conditions acides (résine DOWEX-H) pour obtenir le spirocétal correspondant.

Le précurseur du spirocétal intermédiaire de l'acide okadaïque a été synthétisé par une réaction de métathèse *Z*-sélective, développée par Eustache et Van de Weghe.⁷² Cette stratégie repose l'utilisation d'une réaction de fermeture de cycle par métathèse d'un (dialcényloxy)dialkylsilane tel que **II-31**. La RCM est effectuée formant intermédiairement

⁷¹ Barrett, A. G. M. ; Braddock, D. C. ; De Konig, P. D. ; White, A. J. P. ; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 375.

⁷² Boiteau, J. G. ; Van De Weghe, P. ; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 239.

un cycle à 8 chaînons dont la double liaison est de configuration *Z*. Le pont silylé est ensuite clivé puis après 3 étapes, le substrat est cyclisé avec de l'acide trifluoroacétique pour obtenir le spirocétal **II-34**.

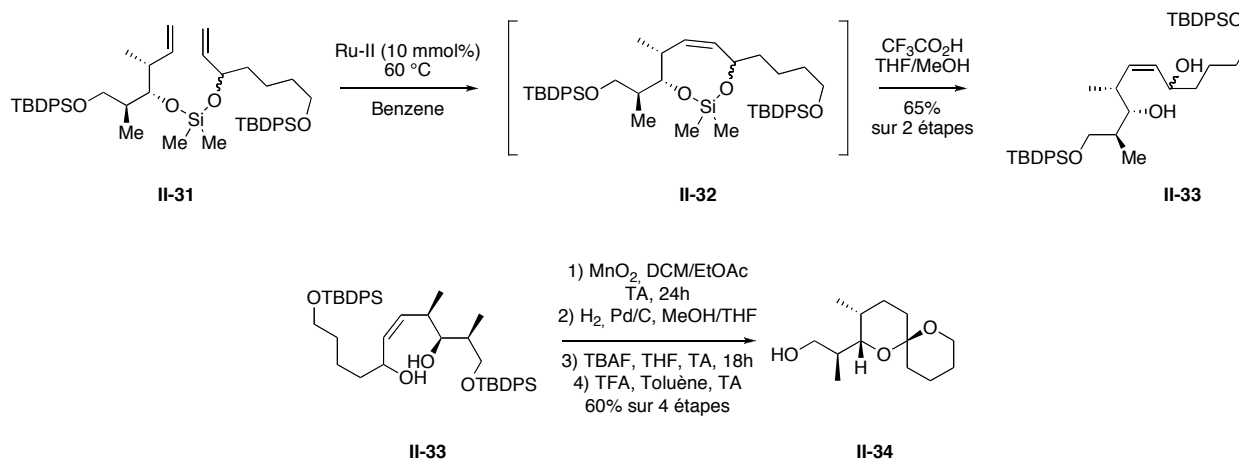


Schéma 43 : Utilisation de la RCM avec un pont silylé

ii. Formation d'une liaison $C_{\text{spiro}}-O$

La deuxième méthode la plus communément utilisée pour obtenir un spirocétal est la formation de deux cycles de manière successive. L'étape de spirocyclisation est toujours acido catalysée, seule la préparation des réactifs diffère. Plusieurs stratégies de synthèse ont été développées.

La première stratégie implique l'attaque d'un organométallique sur une lactone pour obtenir un lactol intermédiaire. Dans l'exemple suivant, Cohen utilise un organocérique **II-35** peu basique pour éviter l'énolisation de la lactone **II-3** (Schéma 44).⁷³

⁷³ Mudryk, B. ; Shook, C. A. ; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6389, les rendements de la réaction en utilisant un organolithien ne dépassent pas 20%.

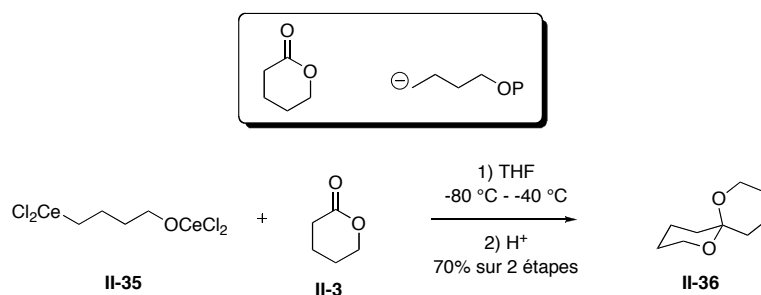


Schéma 44 : Acétal dérivé d'une lactone

La seconde stratégie implique une réaction de *trans*-acétalisation d'un dérivé tel que **II-38**, aisément obtenu en une étape par oxydation/réarrangement de l'alcool furfurylique **II-37**. En conditions acides, l'éther silylé benzylique est déprotégé puis l'alcool benzylique obtenu se condense sur l'hémiacétal pour conduire au dérivé souhaité avec un rendement modéré (*Schéma 45*). Le spirocétal **II-39** obtenu est un intermédiaire dans la synthèse totale de la papulacandine D.⁷⁴

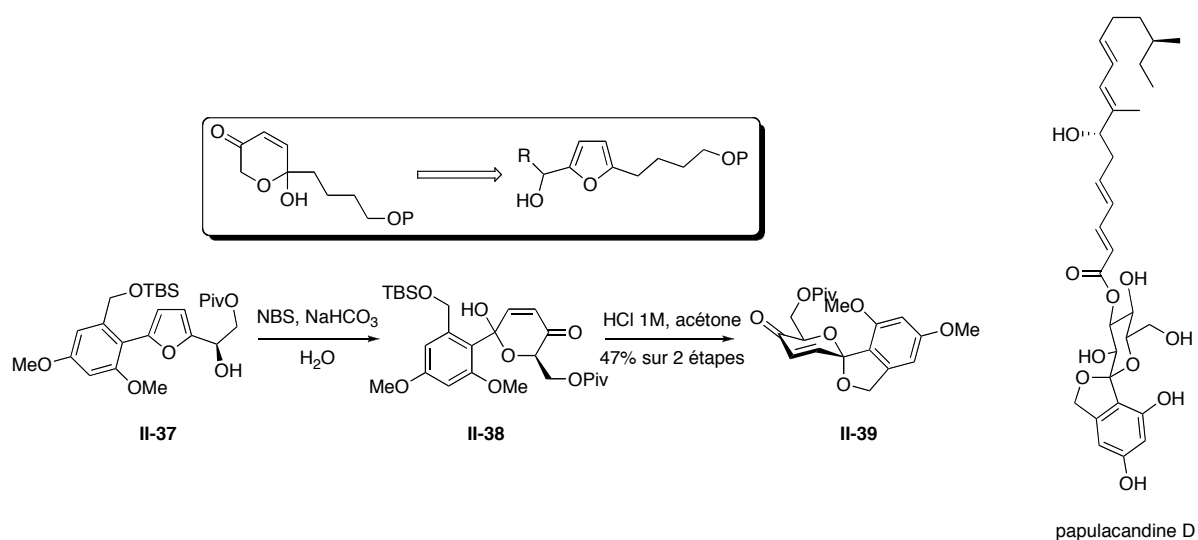


Schéma 45 : Oxydation d'un furane et réaction de trans-acétalisation

La troisième stratégie de synthèse utilise un acétal bicyclique ponté. Cet acétal **II-40** peut s'ouvrir en condition acide pour former l'ion oxcarbénium **II-41** intermédiaire. L'addition de

⁷⁴ Balachary, D. ; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 863.

l'alcool sur le cation permet de cycliser pour obtenir le spirocétal **II-42** correspondant (Schéma 46).⁷⁵

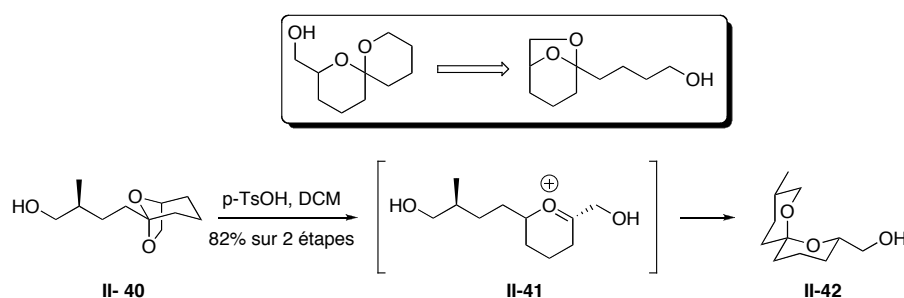


Schéma 46 : Acétal bicyclique et réaction de trans-acétalisation

La quatrième stratégie est basée sur la réactivité d'une pyrone permettant une addition de type Michael.

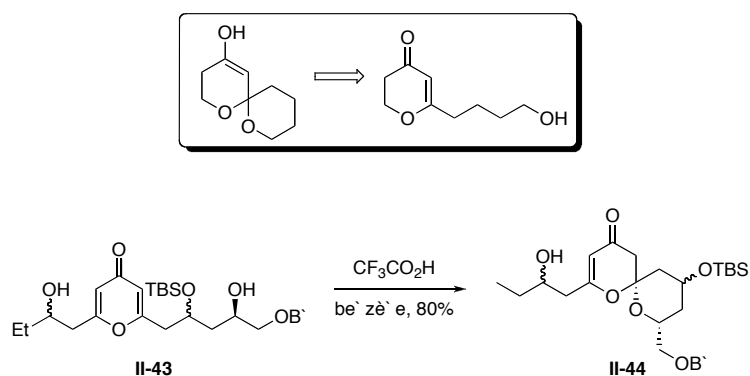


Schéma 47 : Addition de Michael

Lors de la synthèse du spirocétal de la spongistatine par Crimmins, la pyrone **II-43** est traitée par l'acide trifluoroacétique permettant d'obtenir l'intermédiaire spirocétalique **II-44** avec un excellent rendement (Schéma 47).⁷⁶

iii. Formation d'une liaison $C_{\text{spiro-O}}$ et $C_{\alpha}-C_{\beta}$

Une approche utilisée avec succès pour la synthèse de spirocétals est la réaction d'hétéro Diels-Alder (HDA) à demande inverse d'électrons.⁷⁷ Celle-ci, permettant d'obtenir le plus

⁷⁵ Crimmins, M. T. ; Rafferty, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5649.

⁷⁶ Crimmins, M. T. ; Katz, J. D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 957.

⁷⁷ Rizzacasa, M. A. ; Pollex, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1053.

souvent le produit cinétique plutôt que thermodynamique, correspond à la cycloaddition [4+2] d'un α -méthylène pyrane **II-46a** avec un dérivé de l'acroléine **II-45** (Figure 22). L'approche du diénophile est préférentiellement *endo* et l'attaque de l'atome d'oxygène du diène est axiale.

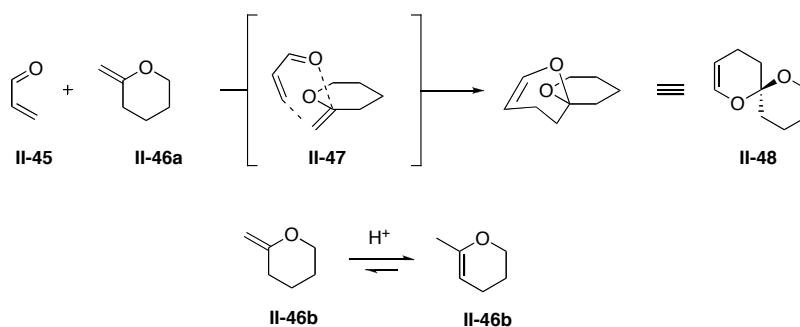


Figure 22 : Réaction d'hétéro Diels-Alder

Une limitation de cette stratégie est l'équilibre en milieu très légèrement acide des formes vinyle *endo* et vinyle *exo*-cyclique (température ambiante, acidité résiduelle d'un solvant chloré). Pour éviter cette réaction d'isomérisation, des diénophiles non isomérisables peuvent être employés. La position β peut être bloquée par une cétone, un époxyde ou un groupement gem-diméthyle. Cette stratégie a été employée avec succès lors de la synthèse de l'aplysiatoxine lorsque le diène **II-49** et le diénophile **II-50** réagissent pour obtenir l'intermédiaire **II-51** (Schéma 48).⁷⁸

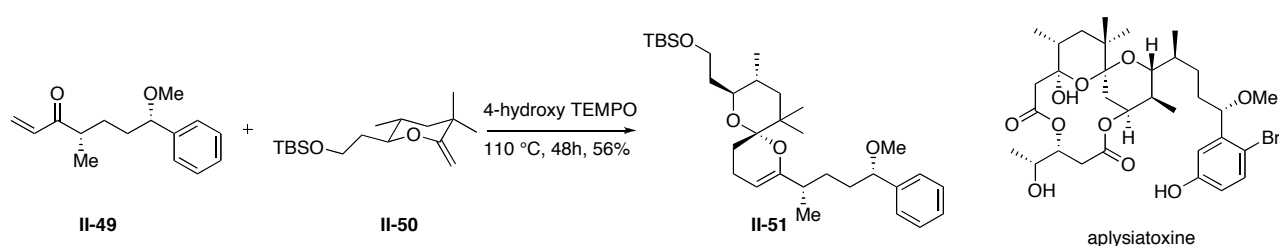


Schéma 48 : HDA avec un diénophile non isomérisable

L'équilibre vinyle *endo*- et *exocyclique* est un facteur limitant de la réaction de HDA mais il peut être contourné en utilisant des diènes très activés permettant ainsi à la réaction de se faire

⁷⁸ Ireland, R. E. ; Thaisrivongs, S. ; Dussaukt, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5768.

rapidement et dans des conditions douces. Dans le cas de la synthèse de la talaromycine B,⁷⁹ les groupements β -benzoyloxy et α -méthylester permettent de renforcer le caractère dipolaire du diène **II-52** (Schéma 49).

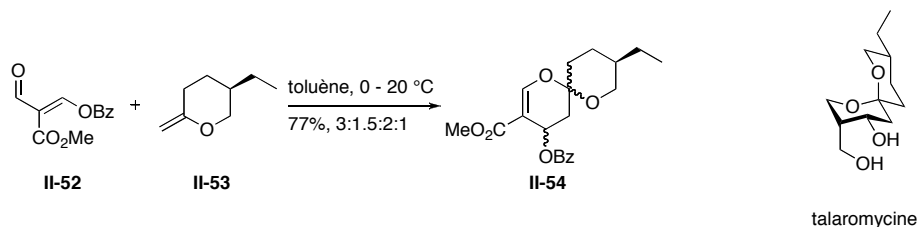


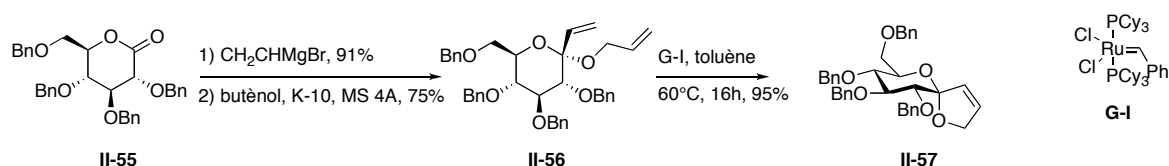
Schéma 49 : HDA avec un diénophile isomérisable

Le rendement de la réaction est bon mais la diastéréosélectivité est très faible. Il est tout de même à noter que cet exemple est le premier à mettre en jeu un diénophile chiral pour la synthèse de spirocétal par réaction de cycloaddition.

iv. Formation d'une liaison C_b-C_c

La réaction de métathèse cyclisante est devenue un outil incontournable en synthèse organique, modifiant considérablement les stratégies de synthèse de produits naturels et/ou biologiquement actifs.⁸⁰

Le premier exemple de RCM pour obtenir un spirocétal a été réalisé par Van Boom en 1998.⁸¹ A partir de la gluconolactone **II-55**, l'addition du bromure de vinylmagnésium permet d'obtenir l' α -épimère exclusivement. Ensuite la condensation avec le buténol mène à l'acétal **II-56** qui soumis aux conditions de métathèse (catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération dans le toluène à 60 °C pendant 16 h) permet d'obtenir le composé spirocétalique **II-57** avec un excellent rendement de 95% (Schéma 50).



⁷⁹ Tietze, L. F. ; Schneider, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2476.

⁸⁰ Cossy, J. ; Arseniyadis, S. ; Meyer, C. *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts*, Wiley-VCH Verlag GmbH, **2010**.

⁸¹ van Hooft, P. A. V. ; Leeuwenburgh, M. A. ; Overkleeft, H. S. ; van der Marel, G. A. ; van Boeckel, C. A. A. ; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6061.

Schéma 50: 1^{er} exemple de RCM pour obtenir un spirocétal

Un an plus tard, Harrity publie la première métathèse en cascade (ou métathèse domino) en combinant une réaction de métathèse par ouverture de cycle (ROM) et deux fermetures de cycle (RCM) pour obtenir le composé spirocétalique **II-59** avec un rendement de 50% à partir de l'acétal **II-58** (Schéma 51).⁸²

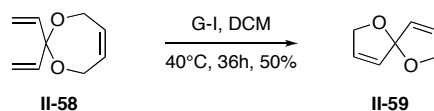


Schéma 51 : 1^{ère} métathèse domino pour obtenir un spirocétal

v. *Cyclisations de dihydroxyalcynes activés par des métaux de transition*

Depuis 1983, la synthèse de spirocétals à partir de dihydroxyalcynes catalysée par des métaux de transition a connu un certain essor.⁸³

De nombreux métaux de transition, notamment le platine et l'or,⁸⁴ sont capables d'activer le système π d'un alcyne vis-à-vis de l'addition de nucléophiles tels que des alcools. Le premier exemple rapporté dans la littérature met en jeu la réaction de cyclisation de l'hept-3-yn-1,7-diol **II-60** en présence de PdCl_2 . Le dérivé spirocétalique **II-61** est alors obtenu avec un excellent rendement de 95% (Figure 23).^{81,82}

⁸² Bassindale, M. J. ; Hamley, P. ; Leitner, A. ; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3247.

⁸³ Utimoto, K. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845.

⁸⁴ Liu, B. ; De Brabander, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907. Aponick, A. ; Li, C. Y. ; Palmes, J. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 121.

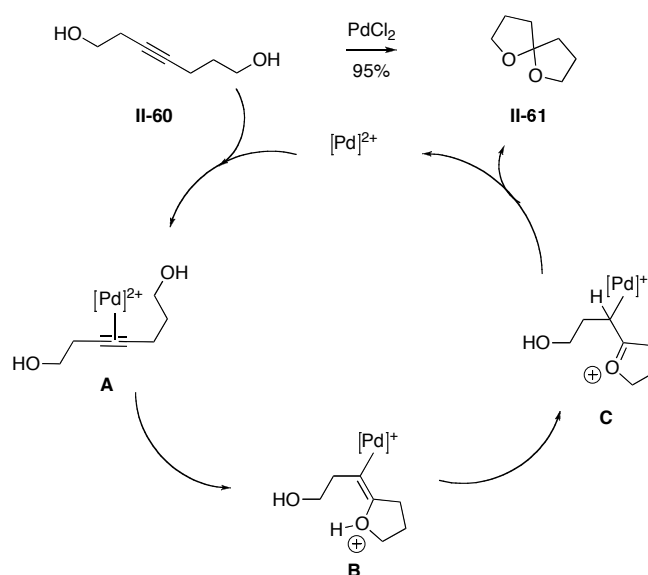


Figure 23 : Cascade réactionnelle

Le catalyseur métallique forme tout d'abord un complexe **A** avec la triple liaison du composé **II-60** puis l'addition nucléophile de l'alcool permet d'obtenir l'intermédiaire **B** puis le **C** après prototropie. Une deuxième addition nucléophile suivie de la démetallation permet d'obtenir le produit **II-61** et de régénérer le catalyseur organométallique. Le mécanisme présenté ici est de type 6-*exo*-dig, il est possible aussi d'observer le 7-*endo*-dig qui n'est pas représenté mais l'un ou l'autre peut être sélectivement préparé en fonction des conditions réactionnelles avec des ratios de régioisomères compris entre 2:1 et 30:1. L'exemple suivant (Schéma 52) montre qu'avec un catalyseur au platine, l'alcyne **II-62** permet d'obtenir le spirocétal **II-63** avec un bon rendement et une régiosélectivité correcte (des traces de bicyclic [7,5] sont observées).⁸⁵

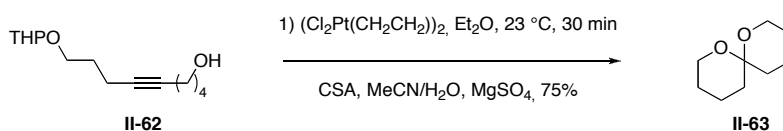


Schéma 52 : Cascade avec un catalyseur au platine

⁸⁵ Liu, B. ; De Brabander, J. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907.

Une autre stratégie proposée par Barluenga⁸⁶ débute par le même principe mais introduit le 2^{ème} cycle par une réaction de type Mannich (*Schéma 53*).

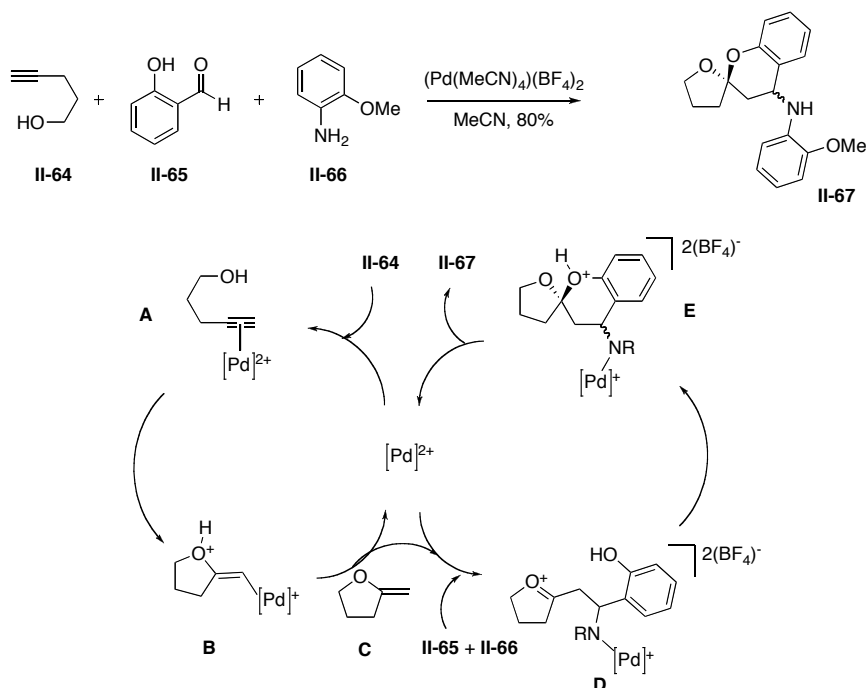


Schéma 53 : Cascade palladocatalysée

Après cyclisation de l'alcool bishomoallylique **II-64**, le 2 méthylène tétrahydrofurane **C** est obtenu. Celui-ci attaque l'imine intermédiaire (formée par l'addition de l'aniline **II-65** sur l'aldéhyde **II-66**) conduisant au zwitterion **D**. Le phénol peut finalement attaquer l'oxacarbénium, donnant accès au spirocétal **II-67** avec un bon rendement.

La synthèse de composés spirocétaliqes se fait de manière générale par condensation intramoléculaire d'un diol sur une cétone, mais de nombreuses autres voies de synthèse ont été développées comme nous venons de le voir. Elles ont été beaucoup moins utilisées en synthèse totale, mais elles apportent une grande diversité à la préparation de produits contenant un motif spirocétaliqes.

En revanche ces synthèses sont sous contrôle thermodynamique, et elles ne permettent pas d'accéder aux produits cinétiques, le plus souvent non anomériques.

⁸⁶ Barluenga, J. ; Mendoza, A. ; Rodriguez, F. ; Fananas, F. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1644.

b) Synthèse par voie thermodynamique de spirocétals non anomériques

Il existe dans la nature des produits naturels dont la conformation n'est pas doublement anomérique. Un exemple simple est celui de la révéromycine A (*Figure 24*) dont la conformation **II** s'isomérise en **I** en condition légèrement acide, ce qui indique que le produit le plus stable thermodynamiquement ne présente qu'un seul effet anomérique.

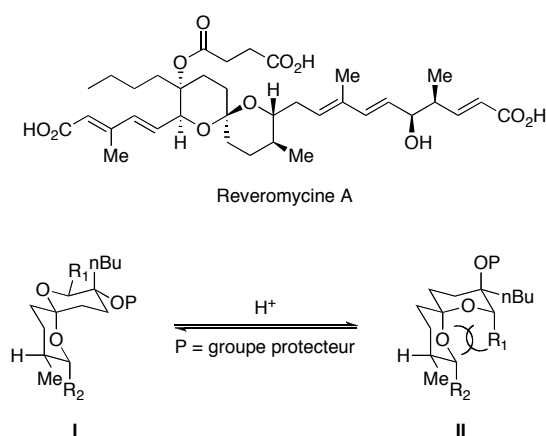


Figure 24 : Conformation de la Reveromycine A

Dans le paragraphe suivant seront présentées les deux seules stratégies permettant l'accès aux composés non anomériques qui ne sont pas les conformères les plus stables.

i. *Ouverture d'un époxyde*

Tan a décrit un système en 2005 permettant d'obtenir sélectivement un spirocétal doublement anomérique ou un spirocétal mono anomérique (*Schéma 54*).⁸⁷

⁸⁷ Potuzak, J. S. ; Moilanen, S. B. ; Tan, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13796.

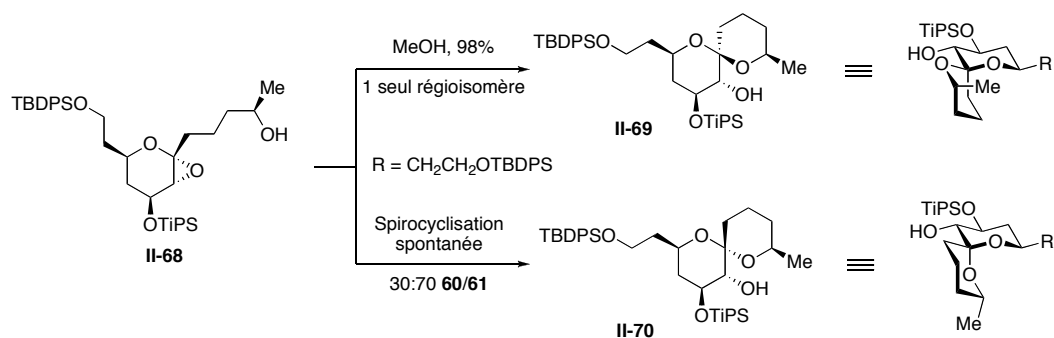


Schéma 54 : Spirocyclisation cinétique induite par le méthanol

Le composé **II-68** obtenu par époxydation stéréosélective du glycol correspondant spirocyclise spontanément lorsqu'il remonte à température ambiante pour former un mélange de **II-69** et **II-70** avec un ratio de 30 : 70. Le mélange de régioisomères est orienté vers le produit thermodynamique **II-70** en milieu acide (p-TsOH). En revanche, lorsque du méthanol est ajouté à l'époxyde **II-68**, il ne se forme que le produit **II-69** avec un excellent rendement. Le composé **II-69** ne possède qu'un seul effet anomérique et un groupement méthyle en position axiale ce qui en fait un spiro bien moins stable que son diastéréoisomère **II-70**. L'explication de cette sélectivité serait l'attaque équatoriale intramoléculaire de l'alcool sur l'époxyde coordonné au méthanol.

ii. Cyclisation par substitution

Un deuxième exemple intégralement rationalisé a été publié par Rychnovsky en 2004.⁸⁸ Cette stratégie fait cette fois-ci intervenir une cyclisation d'un organolithien en position axiale (Schéma 55).

⁸⁸ Takaoka, L. R. ; Buckmelter, A. J. ; LaCruz, T. E. ; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 528.

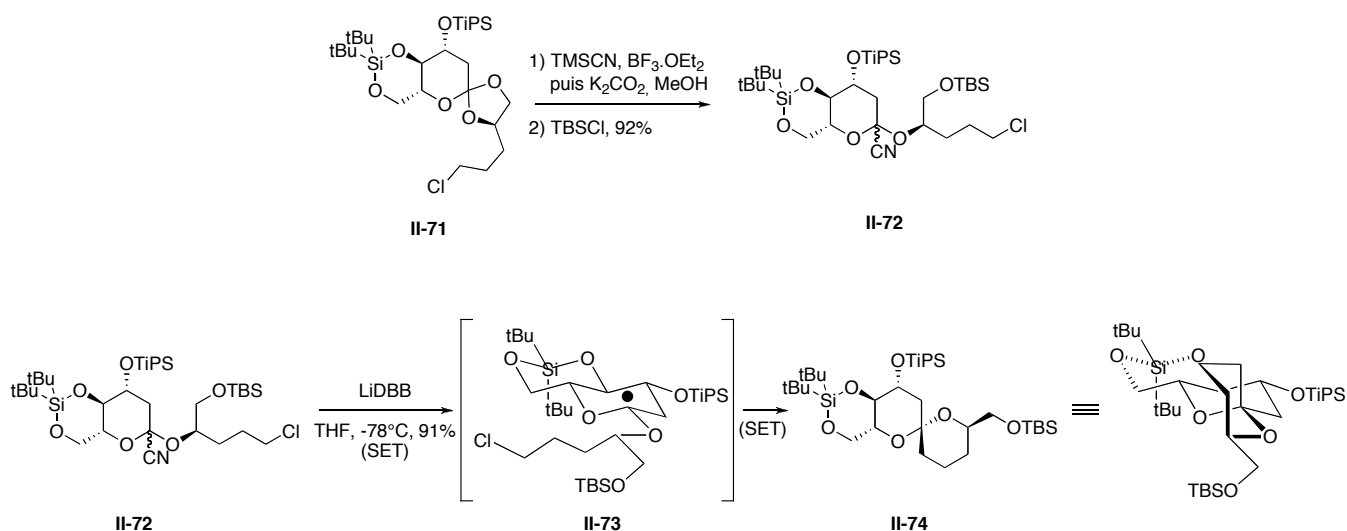


Schéma 55 : Cyclisation contra thermodynamique

La position axiale de l'anion engendrée par deux transferts monoélectroniques successifs à partir de **II-72** a pour origine la forte stabilisation de la conformation axiale du radical intermédiaire (2,7 kcal/mol) par rapport à la conformation équatoriale.⁸⁹ Le lithien ainsi formé, va effectuer une réaction de cyclisation sur le chlorure d'alkyle et conduire ainsi au composé spirocétalique **II-74** avec un excellent rendement de 91%.

Il existe donc de nombreuses voies de synthèse des composés de type spirocétalique. La méthode la plus utilisée dans la littérature en synthèse totale est la réaction de cyclisation d'une dihydroxycétone intramoléculaire. Cette stratégie ne permettant d'accéder qu'aux composés thermodynamiques, quelques groupes de recherche ont publié des stratégies de synthèse de composés cinétiques. Ces puissantes voies de synthèse sont cependant très dépendantes des substituants portés par les cycles du motif spirocétalique.

⁸⁹ Rychnovsky, S. D. ; Powers, J. P. ; LePage, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8375, Still, W. C. ; Sreekumar, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1201.

II. Synthèse et cycloaddition d' α -hétérofuranes

1) Introduction

Nous nous sommes intéressés à une nouvelle voie de synthèse de motifs spirocétaliques qui ne serait pas sous contrôle thermodynamique et qui permettrait d'accéder à des spirocétals ne présentant qu'un seul effet anomère au maximum.

Notre approche fait intervenir une réaction de réarrangement de cycle par métathèse d'un dérivé oxabicyclique possédant deux oléfines, une intra- et une exocyclique (*Schéma 56*). Les spirocétals (5,6) **I** pourraient ainsi être obtenus à partir de l'oxabicyclo[2.2.1]heptène **II** et les spirocétals (6,6) **IV** à partir de l'oxabicyclo[3.2.1]octène **V**.

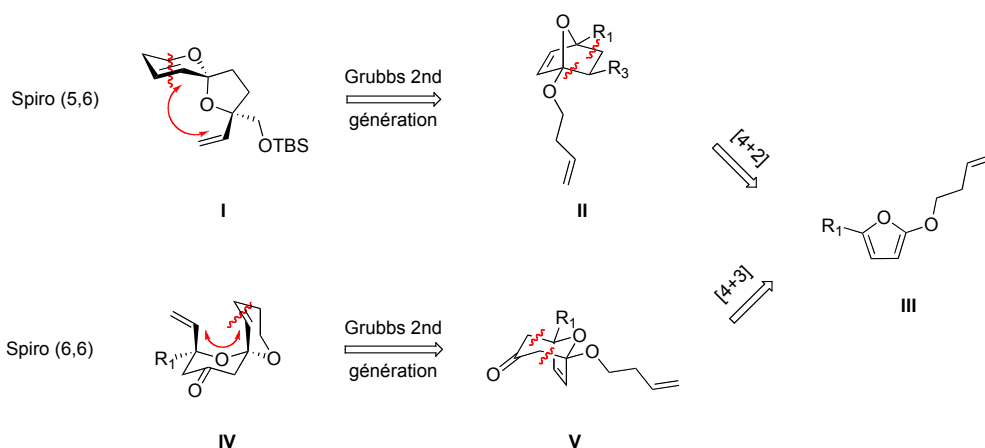


Schéma 56: Stratégie de la métathèse domino sur le bicyclic

La réaction cascade impliquée est très différente de celle déjà présentée précédemment puisqu'elle n'implique pas l'ouverture d'un cycle mais d'un bicyclic tendu. Le relâchement de la tension de cycle est en effet une force motrice remarquable dans les réactions de type RRM.

Les oxabicycles **II** et **V** pourraient quant à eux être obtenus par réaction de cycloaddition [4+2] et [4+3] respectivement, sur un dérivé commun de type α -alcoxyfurane **III**.

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser aux diverses approches de furanes α -hétérosubstitués décrites dans la littérature puis nous nous tournerons vers la réactivité des α -alcoxyfuranes en réaction de cycloaddition. Ensuite, nous étudierons la réaction de

réarrangement de cycle par métathèse dans le cas de systèmes contraints, les cycles à 3 et 4 chaînons et les bicycles.

Enfin, nous décrirons nos travaux concernant une nouvelle voie de synthèse générale d' α -alcoxyfurane et leur application dans la préparation rapide de motifs spirocétaliques.

2) Synthèse d' α -hétérofuranes

Dans cette partie les synthèses d' α -hétérofurane et plus particulièrement, les alpha-amino, alpha-mercapto et alpha-alcoxyfuranes vont être présentées. Ces composés, dont les doublets non-liants peuvent être délocalisés sur le cycle, sont très réactifs et relativement sensibles. De nombreux laboratoires ont étudié leur synthèse et leur réactivité via le motif thioacétal-, hémiaminal- et acétal de cétène.

a) α -mercaptofurane

La première synthèse d' α -mercaptofurane est décrite en 1966 par Namiki⁹⁰ en utilisant le furane **II-75**. Ce dernier est soumis à l'action du n-BuLi pour préparer intermédiairement l' α -furyllithium puis l'addition de soufre génère le 2-mercaptofurane **II-76** à basse température avec un rendement moyen (*Schéma 57*). Ce composé est mis en présence d'halogénure d'alkyle pour obtenir l' α -thioétherfurylique correspondant.

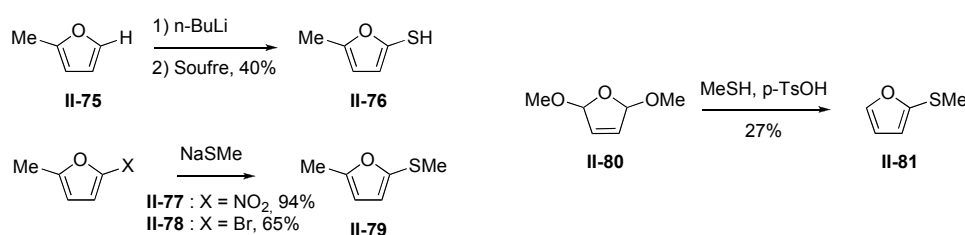


Schéma 57 : Synthèse d' α -mercaptofurane

Une autre stratégie, développée par le groupe de Balag,⁹¹ est la substitution nucléophile aromatique d'un dérivé nitro **II-77** ou bromo **II-78** par un thiolate de sodium. Le composé **II-79** est obtenu avec de bien meilleurs rendements.

⁹⁰ Niwa, E. ; Aoki, H. ; Tanaka, H. ; Munakata, K. ; Namiki, M. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3215.

⁹¹ Kada, R. ; Knoppova, V. ; Kovac, J. ; Balag, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1980**, *45*, 2360.

Une dernière méthode très générale développée par Burness⁹² utilise le 2,5-dihydro-1,5-diméthoxyfurane **II-80** qui en catalyse acide et en présence du thiol adéquat donne l' α -mercaptofurane correspondant **II-81**. Le rendement est faible dans le cas du méthylthiol mais augmente significativement lorsque l'on utilise des chaînes latérales possédant un nombre plus important d'atomes de carbone.

Il existe deux exemples de synthèse d' α -mercaptofuranes à partir de réactifs acycliques par Tanikaga⁹³ (eq. 1) et par Okazaki⁹⁴ (eq. 2, Schéma 58).

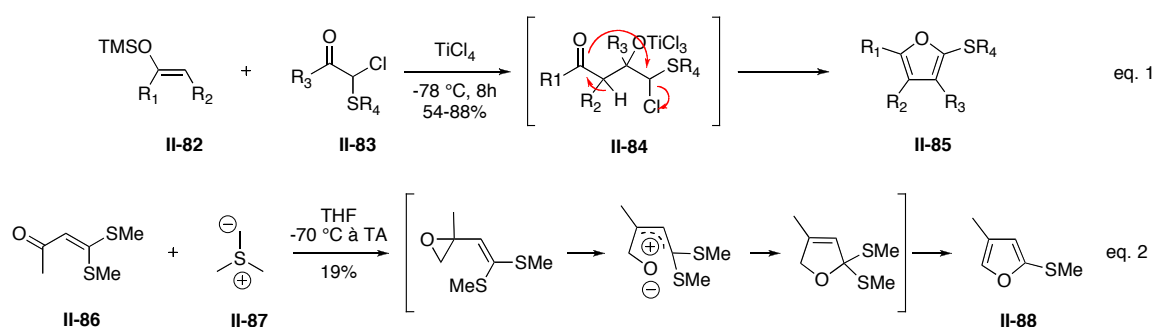


Schéma 58 : Voies de synthèse particulières

Dans le premier cas, la préparation d' α -mercaptofuranes **II-85** est effectuée en un seul pot réactionnel par une réaction cascade d'aldolisation de Mukaiyama⁹⁵ de l'éther d'énol silylé **II-82** sur la cétone **II-83**. Une cyclisation de la forme énolique de l'aldol sur l' α -chlorothioéther **II-84** termine la séquence réactionnelle. Seuls les substituants R₁₋₄ de type alkyle sont tolérés, conduisant au dérivé **II-85** souhaité avec des rendements compris entre 54 et 88% .

La deuxième approche fait appel à une réaction d'époxydation de Corey-Chaykovsky⁹⁶ de l'énone **II-86** avec l'ylure de soufre **II-87**. L'intermédiaire obtenu possède un motif dithioacétal de cétène qui conduit à l'ouverture de l'époxyde. Une réaction de cyclisation puis d'aromatisation permet ensuite d'accéder au produit **II-88** avec un rendement faible de 19%.

Les composés de type α -mercaptofurane sont utilisés temporairement pour bloquer les positions 2 et 5 et permettre l'introduction de substituants en position 3 et 4. Le groupement

⁹² Silverman, R. A. ; Burness, D. M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1869.

⁹³ Tanikaga, R. ; Miyashita, K. ; Sugihara, H ; Kaji, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1106.

⁹⁴ Okazaki, R. ; Negishi, Y. ; Inamaoto, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1055.

⁹⁵ Mukaiyama, T. ; Banno, K. ; Narasaka K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.

⁹⁶ Corey, E. J. ; Chaykovsky M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867.

soufré est éliminé par une réduction au nickel de Raney⁹⁷ ou par une réaction d'oxydation en sulfone puis une élimination radicalaire.⁹⁸

b) α -aminofurane et α -amidofurane

De nombreux groupes ont travaillé à la synthèse de l' α -aminofurane (ou furylamine) depuis la fin du 19^{ème} siècle sans succès. Il était possible de synthétiser le dérivé de type carbamate mais l'hydrolyse de ce dernier ne fonctionne pas, menant à la rupture de la liaison C-N. De même, les essais de réduction de nitrofurane, de réarrangements d'oximes ou d'acides hydroxamiques ont tous échoués.⁹⁹ Si l'isolation du 2-aminofurane **II-90** n'a jamais été observée, il est possible de piéger le produit de réduction du 2-nitrofurane **II-89**, conduisant au mélange des deux furanes **II-91** et **II-92** dans un rapport 1:1 avec un faible rendement de 14% (*Schéma 59*).¹⁰⁰

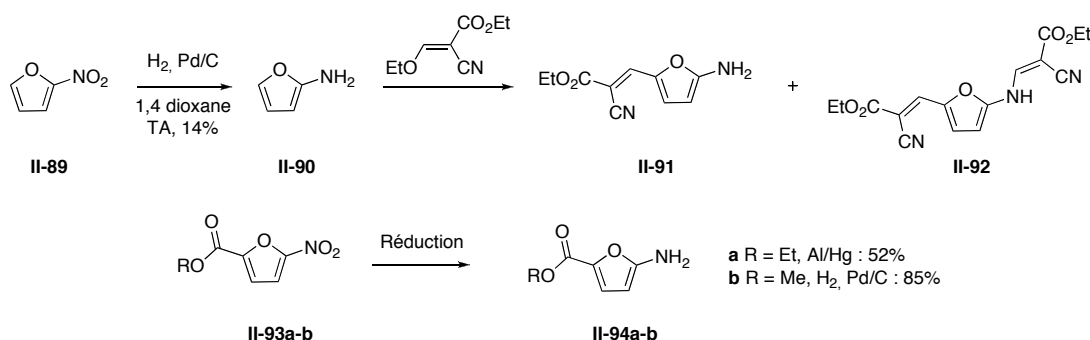


Schéma 59 : Synthèse d' α -aminofurane primaire

Un substituant électroattracteur en position 5 stabilise considérablement les furylamines, comme le montre également la réaction de réduction du 2-nitro-5-furanoate d'éthyle **II-93** à l'amalgame d'aluminium en 2-amino-5-furanoate d'éthyle **II-94a** correspondant (52%). L'utilisation de conditions d'hydrogénation catalytique permettra plus tard d'améliorer le rendement de cette transformation (jusqu'à 85% dans le cas du 2-nitro-5-furanoate de méthyle).

Il existe plusieurs stratégies de synthèse d' α -aminofurane secondaire (*Schéma 60*).

⁹⁷ Nolan, S. M. ; Cohen, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2473.

⁹⁸ Bie, J. ; Aggarwal, V. *Chem. Commun.* **2008**, 120.

⁹⁹ Dunlop, A. P. ; Peter, F. N. *The Furans*, Reinhold, New York, **1953**, p. 183 et références citées.

¹⁰⁰ Lythgoe, D. J. ; McClenaghan, I ; Ramsden, C. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 113.

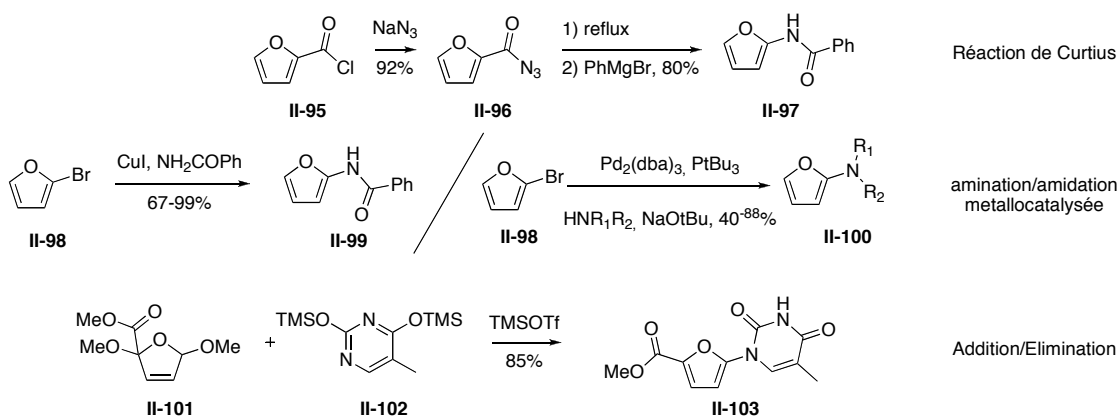


Schéma 60 : Synthèse d'α-amino ou amidofurane

La stratégie la plus générale a été développée dès 1938 par Singleton et utilise comme étape clé un réarrangement de Curtius. Le chlorure d'acide **II-95** une fois transformé en azoture d'acyle **II-96** va se réarranger pour obtenir intermédiairement l'isocyanate sur lequel va réagir un réactif de Grignard conduisant ainsi à l'amidofurane **II-97**.¹⁰¹

La seconde stratégie utilise des α-halofuranes en réactions métallocatalysées. Il a pu être ainsi montré que les amides étaient de bons partenaires dans les réactions de couplage catalysées par le cuivre. Par exemple, lorsque le 2-bromofurane **II-98** est traité par du CuI en présence de phénylamide, l'amide **II-99** est obtenue avec de bons rendements. Ce métal a connu un vif regain d'intérêt ces dernières années, depuis l'apparition de ligands capables de solubiliser plus efficacement qu'auparavant les espèces catalytiques.¹⁰²

Des conditions plus générales ont été décrites par Hartwig et permettent de coupler des amines secondaires en présence de Pd₂dba₃ et de tri-tert-butylphosphine. Par exemple, le bromofurane **II-98** dans ces conditions catalytiques permet d'obtenir diverses amines aromatiques **II-100** avec des rendements moyens à bons.¹⁰³

Enfin la réaction d'addition-élimination du 2,5-dihydro-2,5-diméthoxyfurane **II-101** est une stratégie peu répandue dans la littérature mais particulièrement efficace. Hönig ainsi a pu montrer que la pyrimidine **II-102** était un nucléophile adapté à l'addition sur l'oxcarbénium dérivé de **II-101**. Une réaction d'élimination spontanée conduit ensuite au 2-amidofurane **II-103** souhaité avec un excellent rendement.¹⁰⁴

¹⁰¹ Singleton, H. M. ; Edwards Jr, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 540.

¹⁰² a) Evano, G. ; Blanchard, N. ; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054. b) Padwa, A. ; Crawford, K. R. ; Rashatasakhon, P. ; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 2609.

¹⁰³ Hooper, M. W. ; Utsunomiya, M. ; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 2861.

¹⁰⁴ Albert, M. ; De Souza, D. ; Feiertag, P. ; Hönig, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3251.

c) α -alcoxyfurane

Depuis le début du 19^{ème} siècle, de nombreux laboratoires se sont intéressés à la synthèse d' α -alcoxyfurane. Dès 1939, le groupe de Hodgson a publié la synthèse du 2-hydroxyfurane **II-106** à partir de l'acide furoïque **II-104**. Ce dernier subit une réaction de sulfonation pour former l'intermédiaire **II-105** avec un excellent rendement. Le traitement du composé **II-105** se fait par la soude en présence d'une quantité catalytique de chlorate de potassium à 200 °C sous pression. La réaction est rapportée pour conduire au 2-hydroxyfurane **II-106** avec un rendement de 64%.¹⁰⁵ Ce résultat a suscité un intense débat dans la littérature et de nombreux groupes ont cherché à reproduire les résultats de Hodgson, sans succès (*Schéma 61*).¹⁰⁶

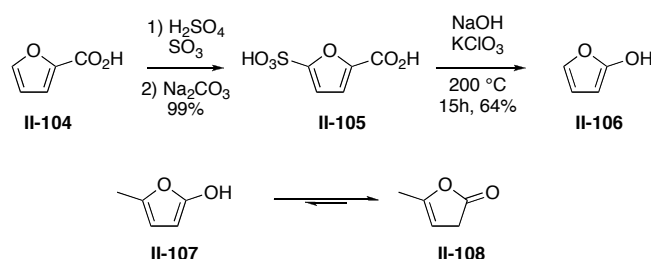


Schéma 61 : Synthèse de 2-furanols

Il semble peu probable que le composé **II-107** ait été obtenu en raison de la tautomérie conduisant au dérivé **II-108** plus stable.¹⁰⁷

Dans la suite de ce paragraphe vont être présentées les différentes voies de synthèse d' α -alcoxyfuranes. A notre connaissance, il n'existe que huit stratégies de synthèse de ces composés.

La première stratégie est basée sur une séquence cycloaddition [4+2] / cycloreversion entre un oxazole et un alcyne. Cette transformation, initialement décrite par Liotta en 1983 a ensuite été étendue au 5-éthoxyoxazole **II-109** donnant ainsi accès à l' α -éthoxyfurane **II-111** avec un rendement de 65% (*Schéma 62*).¹⁰⁸ Cependant, le caractère général de cette méthode n'a pas été établi.

¹⁰⁵ Hodgson, H. H. ; Davies, R. R. *J. Chem. Soc.* **1939**, 806.

¹⁰⁶ a) Bailey, P. S. ; Waggoner, J. V. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 159. b) Wright, G. F. ; Gilman, H. *Ind. Eng. Chem.*, **1948**, *40*, 1517. c) Cava, M. P. ; Wilson, C. L. ; Williams Jr, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2303.

¹⁰⁷ Langlois, D. F. ; Wolff, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2624.

¹⁰⁸ Liotta, D. ; Saindane, M. ; Ott, W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2473. Rama Rao, A. V. ; Reddeppa Reddy, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 574.

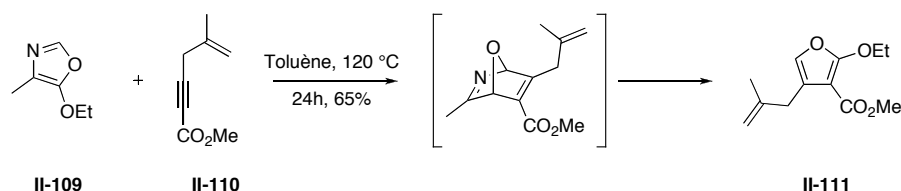


Schéma 62 : Diels-Alder puis rétro Diels-Alder

Il existe plusieurs synthèses d' α -alcoxyfurane par réarrangement métallocatalysé (*Schéma 63*).

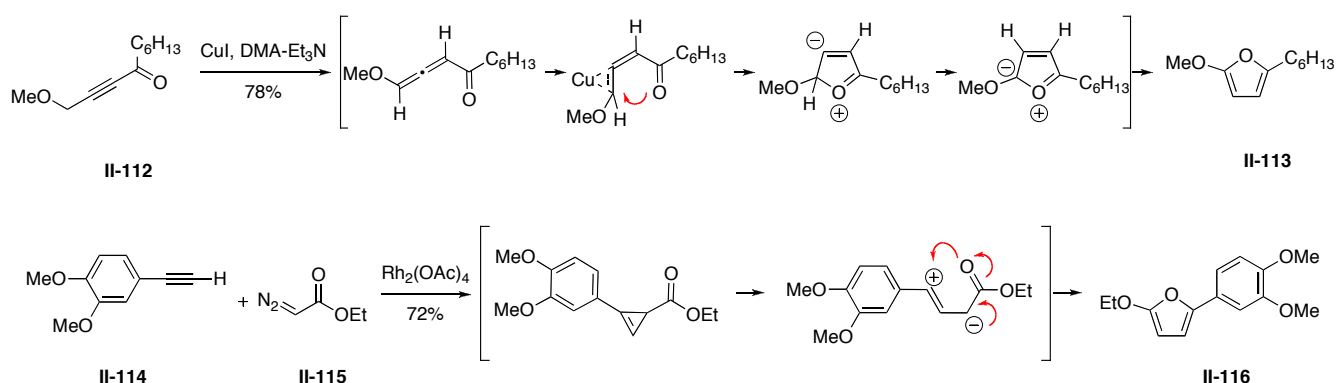


Schéma 63 : Réarrangements métallocatalysés

La première synthèse présentée ici est une réaction de cycloisomérisation catalysée au cuivre (I).¹⁰⁹ En présence de ce catalyseur, l'ynone **II-112** s'isomérisise en allène correspondant qui cyclise via une attaque du carbonyle. Après aromatisation, l' α -méthoxyfurane **II-113** est obtenu avec un bon rendement. Cette méthode tolère une certaine variation des substituants de la cétone (tert-butyle) ou du groupement éther propargylique (OTHP). Cependant, l'accès aux ynones de type **II-112** est limité et aucune fonctionnalisation n'est possible en position 3 et 4 du cycle furanique désiré.

Le deuxième exemple est la réaction de cyclopropénation d'un alcyne **II-118** par le diazoacétate d'éthyle **II-117** en présence de tétracétate de dirhodium.¹¹⁰ Ce cyclopropène subit une ouverture pour former un zwitterion intermédiaire puis se réarrange pour former le furane correspondant. La réaction a été testée avec différents alcynes et seuls les alcynes vrais aromatiques **II-118** sont tolérés. Dans le cas des alcynes portant un groupement alkyle, la réaction ne fonctionne pas ou s'arrête à l'intermédiaire cyclopropène. De plus, seuls les

¹⁰⁹ Kel'in, A. ; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 95.

¹¹⁰ Davies, B. M. L. ; Romines, K. R. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3343.

diazoesters d'alkyle peuvent être utilisés avec succès dans cette réaction de cyclopropélation / réarrangement. Un accès aux α -alcényloxyfuranes (d'intérêt dans notre programme de recherche) n'est pas envisageable par cette approche, la réaction de cyclopropélation intramoléculaire du diazoester d'alcényle¹¹¹ étant compétitive (*Schéma 64*).

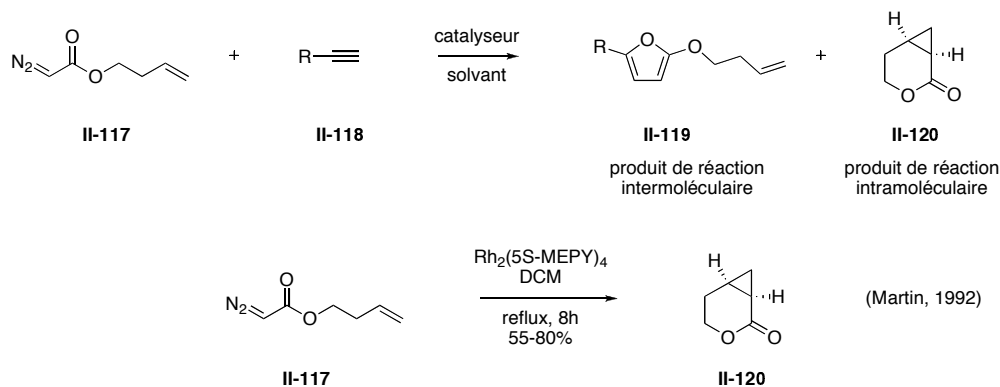


Schéma 64 : Cyclopropanation intramoléculaire de diazoester d'alcényle

D'autres voies de synthèse peu générales impliquent des réactions d'addition pour former le motif α -alcoxyfurane. Voici trois exemples de formation de ces composés par piégeage d'un dérivé lactonique ou furanique.

¹¹¹ Martin, S. F. ; Oalman, C. J. ; Liras, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6727.

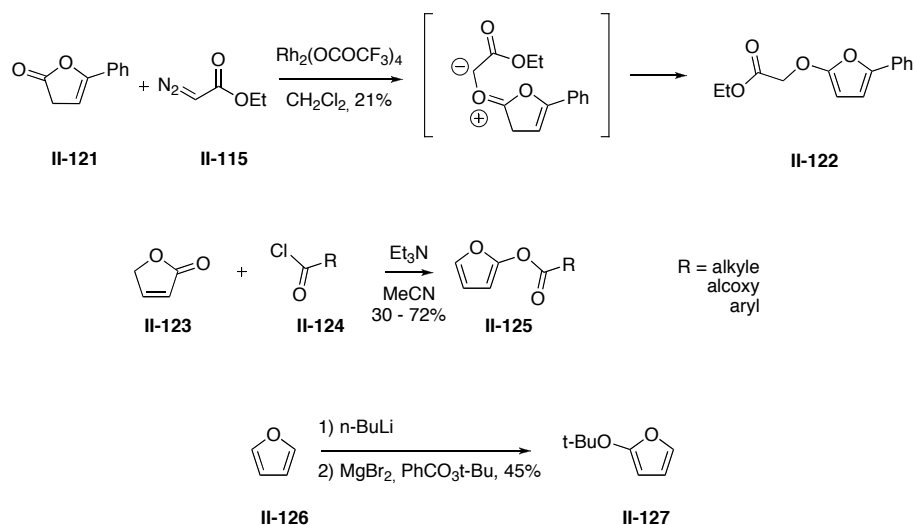


Schéma 65 : Piégeage d'un dérivé lactonique ou furanique

La première stratégie de synthèse d' α -alcoxyfurane par l'utilisation d'un dérivé lactonique est une réaction d'étherification catalysée au rhodium¹¹² avec le diazoacétate d'éthyle **II-115**. Cette réaction qui fonctionne bien dans le cas d'une pyridone est moins efficace à partir de la lactone **II-121** puisque le composé **II-122** n'est obtenu qu'avec 21% de rendement (*Schéma 65*).

La seconde résulte de l'addition d'une lactone **II-123** sur un chlorure d'acyle ou un chloroformiate **II-124**. Des 2-furylalkylcarbonates (R = alcoxy) ou des acyloxyfuranes (R = alkyle) **II-125** peuvent être obtenus avec des rendements compris entre 30 et 72%. Dans le cas des esters, des groupements alkyles encombrés, des aromatiques et des hétéroaromatiques sont tolérés.¹¹³

La première voie de synthèse d' α -alcoxyfurane par formation d'une liaison C-O à partir du furane **II-126** lui-même met en jeu la déprotonation par n-BuLi suivie du piégeage de l'organométallique intermédiaire par un perester.¹¹⁴ Le produit **II-127** est obtenu avec un rendement moyen de 45%. La préparation du perester souhaité ainsi que sa stabilité relative limitent l'intérêt de cette approche.

¹¹² Busch-Petersen, J ; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1641.

¹¹³ Hormi, O. E. O. ; Näsman, J. H. *Synth. Commun.* **1986**, 16, 69.

¹¹⁴ Sornay, R. ; Meunier, J. M. ; Fournari, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 990.

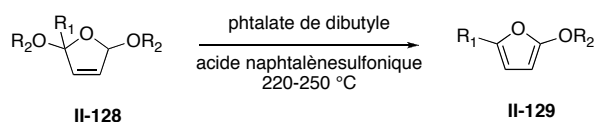


Schéma 66 : Réaction d'élimination

Les 2,5-dialcoxy-5-hydrofuranes 2-substitués **II-128**, obtenus par oxydation anodique généralement,¹¹⁵ permettent d'obtenir dans des conditions relativement dures (acide sulfonique, 200 °C) et avec des rendements faibles les α -alcoxyfuranes **II-129** correspondants (*Schéma 66*).^{104c,116} Cette méthode est peu générale, les conditions réactionnelles n'étant pas compatibles avec de nombreuses fonctions.

La méthode développée par Manly et Amstutz en 1954 est une substitution nucléophile aromatique du bromofurane **II-130** substitué par un groupement électroattracteur en position 5 (*Schéma 67*).¹¹⁷

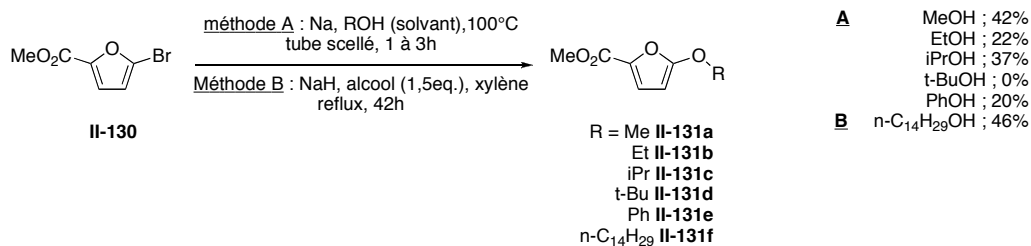


Schéma 67 : S_NAr de l'acide 2-bromofuroïque

Les rendements de synthèse des composés **II-131** sont relativement faibles (20 à 42%) et les conditions opératoires sont assez dures. En effet, la réaction a lieu à 100 °C dans un tube scellé, l'alcool est utilisé en tant que solvant et l'alcoolate de sodium est formé in situ par action du sodium métallique. De plus, seule l'utilisation du méthanol conduit à des rendements intéressants (42%). L'utilisation d'alcools plus encombrés conduit à une chute importante du rendement, excepté dans le cas d'alcools primaires à longue chaîne carbonée (1-tétradécanol, 46%).¹¹⁸ Dans cet exemple, seulement 1,5 équivalent d'alcoolate est formé

¹¹⁵ Clausen-Kaas, N. ; Limborg, F. ; Glens, K. *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 531. Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Yamane, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3269.

¹¹⁶ D'Alelio, G. F. ; Williams Jr, C. J. ; Wilson, C. L. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1028.

¹¹⁷ Petfield, R. J. ; Amstutz, E. D. *J. Org. Chem.* **1954**, 19, 1955. Manly, D. G. ; Amstutz, E. D. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 516.

¹¹⁸ Parker, R. A. ; Kariya, T. ; Grisar, J. M. ; Petrow, V. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 781.

par l'action de l'hydrure de sodium, mais la réaction est chauffée au reflux du xylène (138 °C) pendant 2 jours. Le champ d'application de cette méthode est donc relativement limité.

Ainsi, de nombreuses voies de synthèse des α -alcoxyfuranes ont été décrites dans la littérature. Cependant, il n'existe pas à notre connaissance de méthodes permettant de préparer simplement et dans des conditions douces une grande diversité d' α -alcoxyfuranes polysubstitués. Dans le cadre de notre programme de recherche, l'utilisation d'alcools insaturés est par exemple primordiale et malheureusement incompatible avec les stratégies présentées.

Malgré cela, les α -alcoxyfuranes ont intéressé de nombreux groupes pour leur réactivité notamment en réaction de cycloaddition.

3) Réactivité des α -alcoxyfuranes en cycloaddition [4+2] et [4+3]

Les dérivés furaniques sont d'excellents partenaires de réactions de cycloadditions, que ce soit en version inter- ou intramoléculaire.

Dans les deux paragraphes suivants, nous évoquerons les résultats les plus marquants en réaction de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder¹¹⁹ et de cycloaddition [4+3] d' α -alcoxyfuranes.

a) Cycloaddition [4+2]

La réaction de cycloaddition de Diels-Alder est une transformation incontournable de la synthèse organique. Peu de réactions permettent une telle augmentation de la complexité moléculaire en une seule étape. La régio-, stéréo- et l'énantiosélectivité de cette cycloaddition a été étudiée de manière approfondie et mise à profit dans de nombreuses synthèses de produits naturels et/ou biologiquement actifs.¹²⁰

¹¹⁹ Diels, O. ; Aider, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 554. Kappe, C. O. ; Murphree, S. S. ; Padwa, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14179 et références citées.

¹²⁰ Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* ; Pergamon : Oxford, **1990**. Fringuelli, F. ; Tatchi, A. *Dienes in the Diels-Alder Reaction* ; Wiley ; New York, **1990**. Oppolzer, W. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Vol. 5, Paquette, L. A. ; Ed. Pergamon ; Oxford, **1991**, p 315. W. R. Roush, In *Comprehensive Organic Synthesis* ; Vol. 5 ; Paquette, L. A. ; Ed. Pergamon ; Oxford, **1991**, p 513. Coxon, J. M. ; McDonald, D. Q. ; Steel, P. J. in *Advances in Detailed Reaction Mechanisms* ; Coxon, J. M. ; Ed. JAI Press ; Greenwich, **1994**. Kagan, H. B. ; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007.

Le furane et ses dérivés sont des diènes-1,3 particulièrement intéressants en réaction de cycloaddition de Diels-Alder puisqu'ils permettent d'obtenir des composés de type oxabicyclique. De plus, leur nature cyclique les contraint en conformation *s-cis*, nécessaire au recouvrement orbitalaire de réaction péricyclique. Ils permettent également en réaction de cycloaddition [4+2] de créer jusqu'à 4 nouveaux centres asymétriques et d'accéder à des produits dont la rigidité structurale augmente l'intérêt synthétique.

En revanche, l'aromaticité du furane tend à diminuer sa réactivité et à favoriser la réaction de rétro-Diels-Alder. En effet, lorsque l'on compare les constantes d'équilibre ΔH_r° (298 K, gaz) des réactions du furane et du cyclopentadiène en présence d'éthylène, on observe une différence de 15 kcal/mol.¹²¹ L'aromaticité du furane (stabilisante de l'ordre de 15 kcal/mol) et la tension de l'oxabicycle [2.2.1] (déstabilisante de l'ordre de 7 kcal/mol) expliquera la meilleure réactivité du cyclopentadiène.

L'introduction d'un atome d'oxygène en position 2 du cycle furanique **II** conduit à un diène bien plus riche en électrons, ce qui doit favoriser les réactions de cycloaddition [4+2]. Cependant, la difficulté d'accès aux produits de départ et leur faible stabilité a limité leur utilisation en cycloaddition (*Schéma 68*).

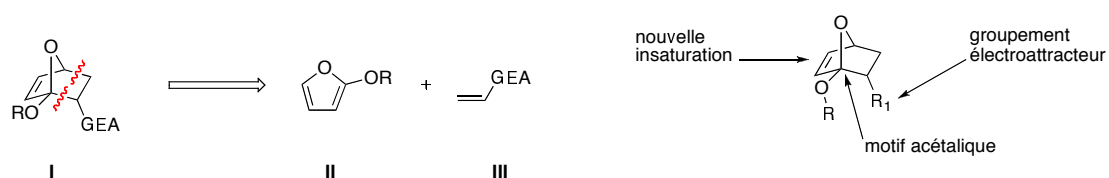


Schéma 68 : Diels-Alder d' α -alcoxyfurane

Les bicycles [2.2.1] **I** obtenus sont des synthons très intéressants puisqu'ils combinent différentes fonctions chimiques : une nouvelle insaturation carbone-carbone, un motif acétalique et au moins un groupement électroattracteur. Ces différentes fonctions peuvent faire l'objet de réactions de réduction/oxydation chimiosélectives. De plus, la réaction de cycloaddition génère au moins deux nouveaux centres stéréogènes. Le bicyclic [2.2.1] est également tendu et le relâchement de cette tension de cycle est à l'origine de nombreuses applications synthétiques. Dans les deux paragraphes suivants, nous exposerons les études

¹²¹ Vogel, P. ; Cossy, J. ; Plumet, J. ; Arjona, O. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13521 et références citées.

méthodologiques concernant les réactions de cycloadditions d' α -alcoxyfurane puis nous nous intéresserons aux principales utilisations de ces cycloadduits.

i. Étude générale

Les premiers exemples de cycloadditions de Diels-Alder d' α -acyloxyfuranes et d' α -alcoxyfuranes datent de 1952 avec les réactions du 2-acétoxyfurane **II-132** sur l'anhydride maléique par Clausen-Kaas.¹²² Quelques années plus tard, la réaction de cycloaddition de Diels-Alder du 2-méthoxy-5-méthylfurane¹²³ **II-136** dans les mêmes conditions a été effectuée avec succès (*Schéma 69*).

Les adduits obtenus sont décrits pour être en configuration *cis-exo* par comparaison avec les précédents de la littérature.^{104c,120} D'une manière générale, l'utilisation de diénophiles très réactifs conduit à des rendements moyens à bons : anhydride maléique (60%), maléimide (61%), fumaronitrile (31%) et fumarate de méthyle (50%).^{104c}

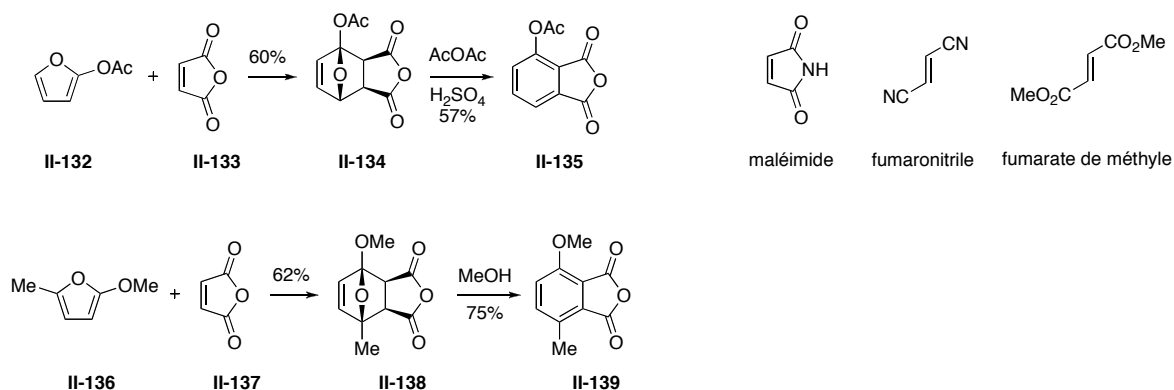


Schéma 69 : 1^{er} exemples de Diels-Alder d' α -acyloxyfurane et d' α -alcoxyfurane

Les adduits de Diels-Alder obtenus sont des composés très réactifs et relativement instables, nécessitant une conservation à basse température sous gaz inerte. Une réaction relativement facile est l'ouverture du pont oxa du cycloadduit conduisant ainsi au cycle aromatique correspondant comme le montre la transformation **II-138** \rightarrow **II-139**.

Il n'existe que peu d'exemple de cycloadditions de Diels-Alder d' α -alcoxyfuranes sans groupement électroattracteur en position 5. Une autre voie d'accès aux α -alcoxyfuranes non

¹²² Clausen-Kaas, N. ; Elming, N. *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 560.

¹²³ Sherman, E. ; Dunlop, A. P. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1309.

substitués puis aux isobenzofuranes a été développée par Cella qui procède à une réaction de décarboxylation avant la réaction de cycloaddition (*Schéma 70*).¹²⁴

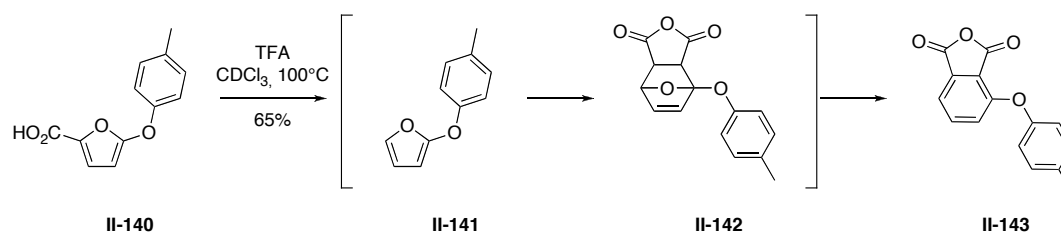


Schéma 70 : Diels-Alder d'α-alcoxyfurane non substitué

Par la suite, de nombreux diénoophiles différents ont été testés sur des dérivés d'α-alcoxyfurane et en particulier des dérivés non symétriques.

ii. Aspects stéréochimiques

Lorsque les diénoophiles ne sont pas symétriques, les réactions de cycloaddition [4+2] d'α-alcoxyfuranes conduisent à deux régioisomères. Cependant, la forte polarisation du diène permet très souvent l'obtention d'un seul des deux régioisomères possibles, comme le montrent les deux exemples du *Schéma 71*. Les réactions de cycloaddition des α-méthoxyfuranes **II-136**¹²⁵ et **II-146**¹²⁶ avec le 3-bromopropiolate d'éthyle **II-144** ou le 2-chloroacrylonitrile **II-147** conduisent à un unique régioisomère **II-145** et **II-148** respectivement, de façon prédictible.

¹²⁴ Cella, J. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2099.

¹²⁵ Rainier, J. D. ; Xu, Q. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 27.

¹²⁶ Saalfranck, R. W. ; Hafner, W. ; Markmann, J. ; Welch, A. ; Peters, K. ; Von Schnering, H. G. Z. *Naturforsch., B: Chem. Sci.* **1993**, 390.

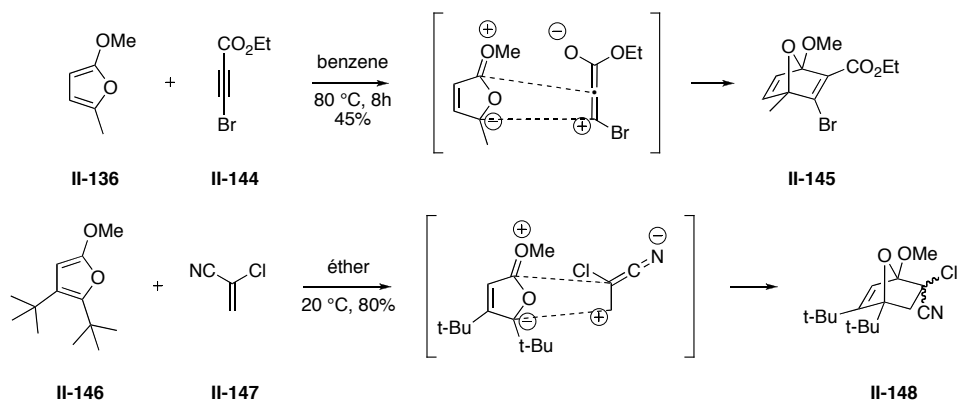


Schéma 71 : Etude de la régiosélectivité

En plus de cet aspect de régiosélectivité, la réaction de cycloaddition [4+2] conduit à la formation de diastéréoisomères, l'isomère *endo* dont le groupement est orienté en *anti* du pont oxa et l'isomère *exo* dont le groupement est orienté en *syn*. Dans le cas des α -alcoxyfuranes, si les premiers composés isolés ont été obtenus de manière stéréosélective en *exo*, il n'y a pas de règles précises. Les travaux décrits présentent tous ou presque des mélanges des deux diastéréoisomères. Cependant il semblerait que les diénophiles cycliques se positionnent majoritairement en *exo*.

Il n'existe, à notre connaissance qu'un seul exemple de réaction de Diels-Alder d' α -alcoxyfurane (et dans ce cas plus précisément d' α -silyloxyfurane) diastéréosélective. Cette voie de synthèse développée par Schlessinger¹²⁷ met en jeu une copule de type pyrrolidine α -chirale, substituant le cycle furanique en position 4 (Schéma 72).

¹²⁷ Schlessinger, R. H. ; Pettus, T. R. R. ; Springer, J. P. ; Hoogsteen, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3246.

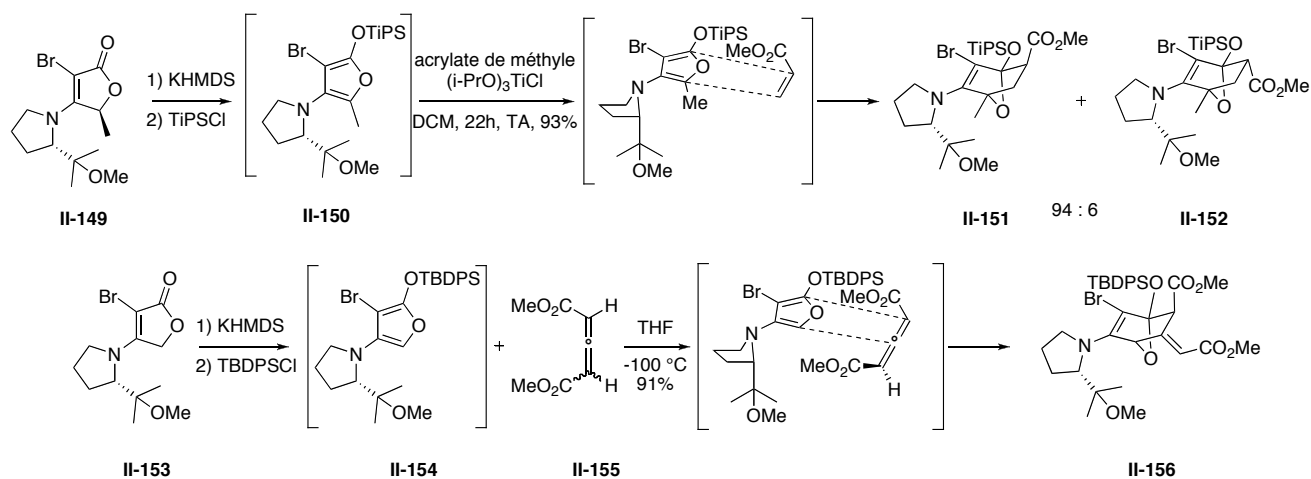


Schéma 72 : Cycloaddition [4+2] diastéréosélective d'α-alcoxyfurane

Le dérivé α-silyloxyfuranique **II-150** est obtenu par déprotonation de la lactone **II-149** puis protection de l'alcoolate de sodium avec le TiPSCl. Les meilleurs résultats de réaction de Diels Alder ont été observés en utilisant le chlorure de triisopropoxyde de titane comme acide de Lewis et permettent d'obtenir **II-151** et **II-152** avec un excellent rendement de 93% et un bon ratio de 94 : 6 en faveur du composé *endo*. Cette sélectivité s'explique par le fort encombrement de la face inférieure du diène chiral.

Le cycloadduit ainsi obtenu est un intermédiaire très versatile dont le pont oxa peut être ouvert par traitement avec les ions fluorures et dont la copule chirale peut être éliminée par simple hydrolyse. Schlessinger a également observé une résolution cinétique lors de la réaction de cycloaddition de l'α-silyloxydiène **II-154** avec l'allène racémique **II-155**. Ce diénophile étant bien plus activé que l'acrylate de méthyle, aucun catalyseur n'est nécessaire.¹²⁸

L'utilisation de cette copule chirale de type pyrrolidine est donc l'unique stratégie asymétrique rapportée à l'heure actuelle à notre connaissance. Cependant, cette limitation méthodologique n'a qu'un faible impact en synthèse, l'utilisation de ce type de cycloadditions menant souvent à la perte des centres asymétriques créés.

iii. Ouverture du pont oxa

Étant donné le manque de méthode générale pour obtenir les α-alcoxyfuranes, les oxabicycles [2.2.1] ont été peu utilisés en tant qu'intermédiaires réactionnels. Toutefois, il existe quelques

¹²⁸ Schlessinger, R. H. ; Bergstrom, C.P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 16.

exemples où les bicycles obtenus à partir d' α -acyloxyfuranes ou d' α -silyloxyfuranes sont les produits de départ de synthèses et même de synthèses totales.

Les α -acyloxyfuranes sont d'excellents précurseurs de cyclohexanones polysubstituées (Schéma 73).

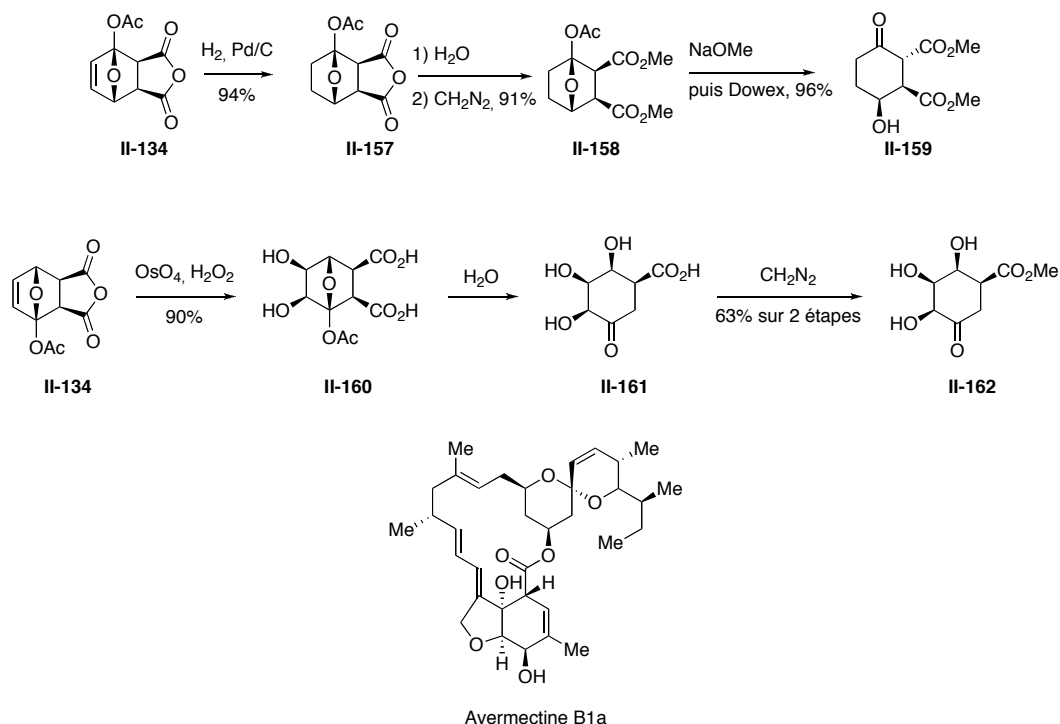


Schéma 73 : Synthèses de cyclohexanones

Cette stratégie a été employée avec succès pour la première fois par Deziel¹²⁹ en utilisant le bicyclic **II-157** obtenu par hydrogénation du composé **II-134**. Ce bicyclic est hydrolysé, puis le diacide obtenu est estérifié au diazométhane pour obtenir le diester **II-158**. La saponification du composé **II-158** permet enfin d'obtenir la cyclohexanone **II-159** après ouverture du pont oxa.

De la même manière, cette stratégie est une étape clé vers la synthèse du synthon benzofuranique de l'avermectine B1a par Hanessian.¹³⁰ En effet, le cycloadduit **II-134** est soumis à une réaction de dihydroxylation puis une simple hydrolyse permet l'ouverture du composé bicyclique **II-160** et sa décarboxylation. La cyclohexanone tétrasubstituée **II-162** est obtenue sous la forme d'un seul diastéréoisomère, les centres stéréogènes étant imposés au cours de la synthèse à partir de la réaction de Diels-Alder diastéréosélective.

¹²⁹ Gravel, D. ; Deziel, R. ; Brisse, F. ; Hechler, L. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 2997.

¹³⁰ Hanessian, S. ; Beaulieu, P. ; Dubé, D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5071.

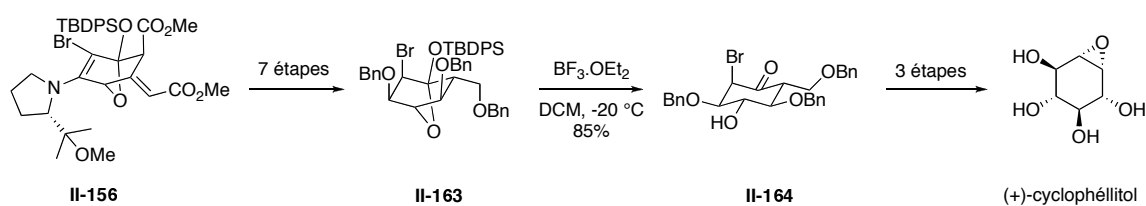


Schéma 74 : Synthèse énantiosélective du (+)-cyclophéllitol

L'ouverture du pont oxa peut également être initiée par le trifluorure de bore, comme montré par Schlessinger⁴⁰ dans la synthèse du (+)-cyclophéllitol (Schéma 74) un inhibiteur de la β -glucosidase, isolé de la culture du champignon *Phellinus sp.* Les étapes de réduction de la cétone, formation de l'époxyde et déprotection des groupements benzyles permettent d'obtenir le produit naturel.

L'ouverture du pont oxa des cycloadduits de Diels-Alder peut également conduire à des 4-hydroxy-cyclohexanones possédant un centre stéréogène quaternaire. De Meijere¹³¹ a ainsi montré que la réaction de cycloaddition [4+2] intramoléculaire du composé **II-165** conduisait au cycloadduit tetracyclique **II-166**. L'hydrolyse de ce dernier en milieu acide conduit au tricycle **II-167** possédant deux centres stéréogènes parfaitement contrôlés, dont un quaternaire (Schéma 75).

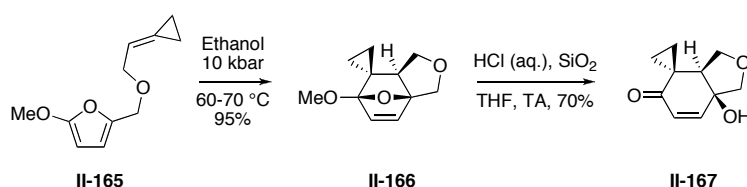


Schéma 75 : IMDAF puis ouverture du pont oxa

L'ouverture du pont oxa n'est pas le seul type de réactivité des oxabicycles [2.2.1], la rupture de liaisons carbone-carbone pouvant également conduire à des synthons très intéressants.

¹³¹ Heiner, T. ; Michalski, S. ; Gerke, H. ; Kuchta, G. ; Buback, M ; De Meijere, A. *Synlett* **1995**, 355.

iv. Rupture de la liaison C₂-C₃

Les bicycles issus de cycloaddition [4+2] d'un α-alcoxyfurane ont récemment été utilisés afin d'obtenir des furanes 2,5-disubstitués par condensation, fragmentation et élimination en une étape (Schéma 76).¹²⁷

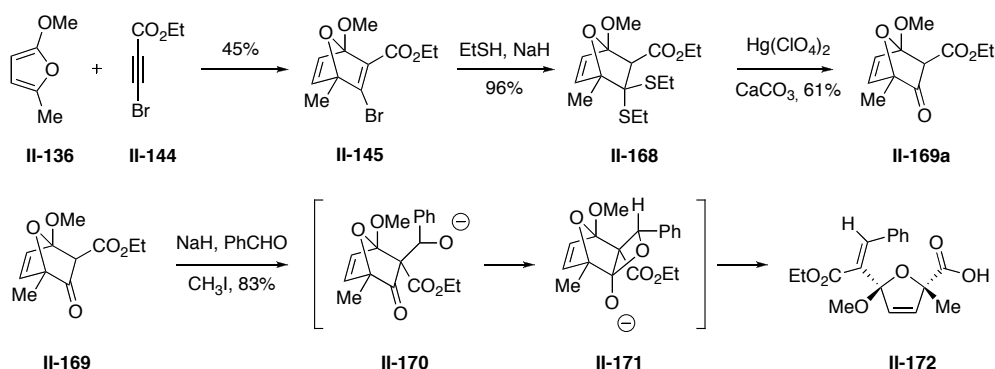


Schéma 76 : Ouverture de la liaison C₂-C₃ par fragmentation

Le composé bicyclique **II-146**, obtenu par réaction de Diels-Alder entre l'α-alcoxyfurane **II-144** est couplé au propiolate d'éthyle **II-145** a déjà été présenté dans l'étude de la régiochimie (page 77). Le bicycle **II-146** obtenu est ensuite soumis à l'action de l'éthanthiolate de sodium pour obtenir le dithioacétal **II-168**. Ce dernier est hydrolysé en présence de sel de mercure (II) permettant ainsi d'obtenir la cétone **II-169**. Celle-ci est traitée par l'hydrure de sodium pour obtenir l'énolate dont la condensation sur le benzaldéhyde va former l'alcoolate **II-170**. Ce composé va ensuite s'additionner sur la cétone pour former intermédiairement l'oxétane **II-171** qui se fragmente au niveau d'une liaison carbone-carbone, conduisant ainsi au dihydro-furane 2,5-disubstitué **II-172**.

Cette réaction de fragmentation est également observée lorsque l'électrophile est l'acrylate de méthyle permettant ainsi d'obtenir l'oxabicycle [4.2.1] par agrandissement de cycle (Schéma 77).¹³²

¹³² Rainier, J. D. ; Xu, Q. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1161.

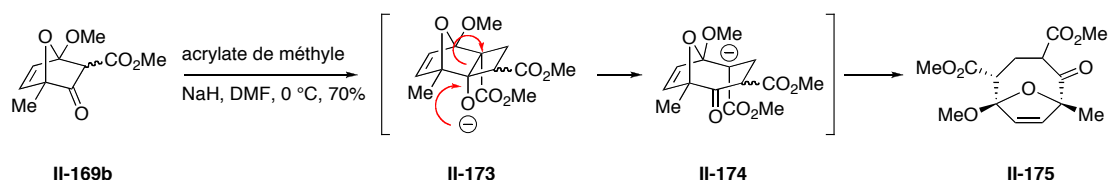


Schéma 77 : Ouverture de la liaison C₂-C₃ par fragmentation

Les composés de type α -alcoxyfurane n'ont pas été seulement étudiés en cycloaddition de Diels-Alder. Nous étudierons dans le paragraphe suivant la réaction de cycloaddition [4+3] des dérivés α -alcoxyfuranes.

b) Cycloaddition [4+3]

La cycloaddition [4+3]¹³³ (ou [C₄(4 π)+C₃(2 π)] selon la nomenclature IUPAC) a été largement étudiée pendant ces trois dernières décennies. Cette réaction a été découverte par Fort en 1962 lorsqu'il traita l' α -chlorodiphényl cétone **II-176** par la 2,6-lutidine, formant ainsi un cation oxyallylique **II-177**.¹³⁴ Cet intermédiaire est piégé par le furane pour obtenir le cycloadduit 3,4-diphényl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-én-3-one **II-178** avec un rendement faible (*Schéma 78*).

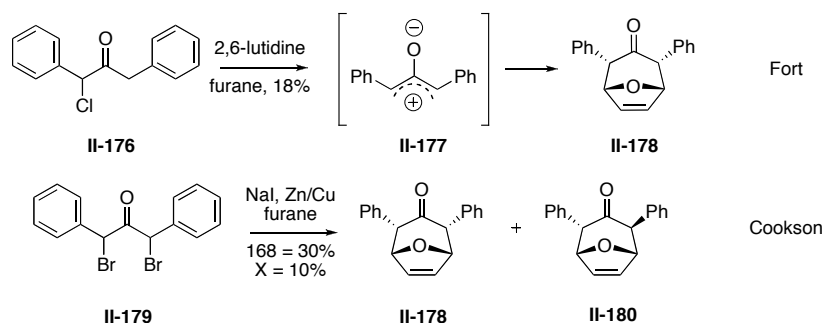


Schéma 78 : Premières réactions de cycloaddition [4+3]

En 1967, Cookson¹³⁵ réalisa la synthèse du même composé oxabicyclique [3.2.1] avec l' α,α' -dibromodiphénylpropanone **II-179** en présence de NaI et du couple Zn/Cu avec un rendement largement amélioré.

¹³³ Mann, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4611 et références citées.

¹³⁴ Fort, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4979.

¹³⁵ Cookson, R. C. ; Nye, M. J. ; Subrahmanyam, S. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 473.

Dans les années 70, l'étude de la synthèse de ces composés a connu un grand essor, notamment avec les travaux d'Hoffmann et de Noyori. Hoffmann¹³⁶ étudia la réactivité des α,α' -dihalocétone et montra notamment que ces composés devaient posséder des groupements à effets inductifs ou mésomères donateurs permettant de favoriser la formation du cation oxyallylique.

Dans le même temps, Noyori¹³⁷ démontra l'efficacité du système mettant en jeu le fer nonacarbonyle ($\text{Fe}_2(\text{CO})_9$) avec une α,α' -dibromocétone. Le cation oxyallylique intermédiaire est stabilisé par la liaison oxygène - fer de nature covalente. Cette méthode permet de faire réagir des diènes moins nucléophiles contrairement à la méthode d'Hoffmann.

i. Régio- et stéréochimie des cycloadditions [4+3]

Hoffmann a classé les réactions impliquant les cations oxyallyliques dans le cas de diènes cycliques de type furane ou pyrrole en 3 catégories (*Figure 25*).¹³⁸

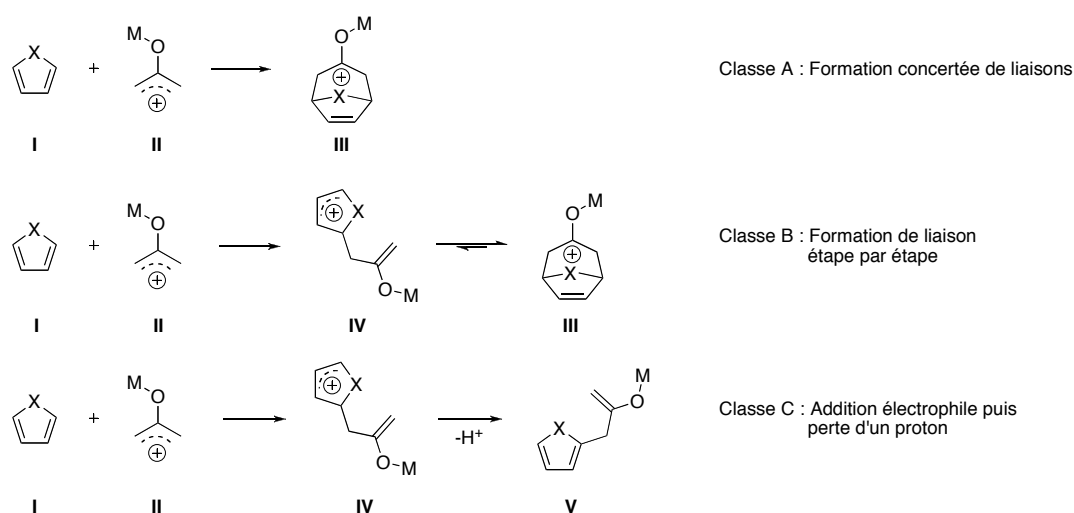


Figure 25 : Trois catégories de cycloaddition [4+3]

Les classes A et B mènent à un bicyclic [3.2.1] **III** alors que la classe C mène à un simple cycle **V**.

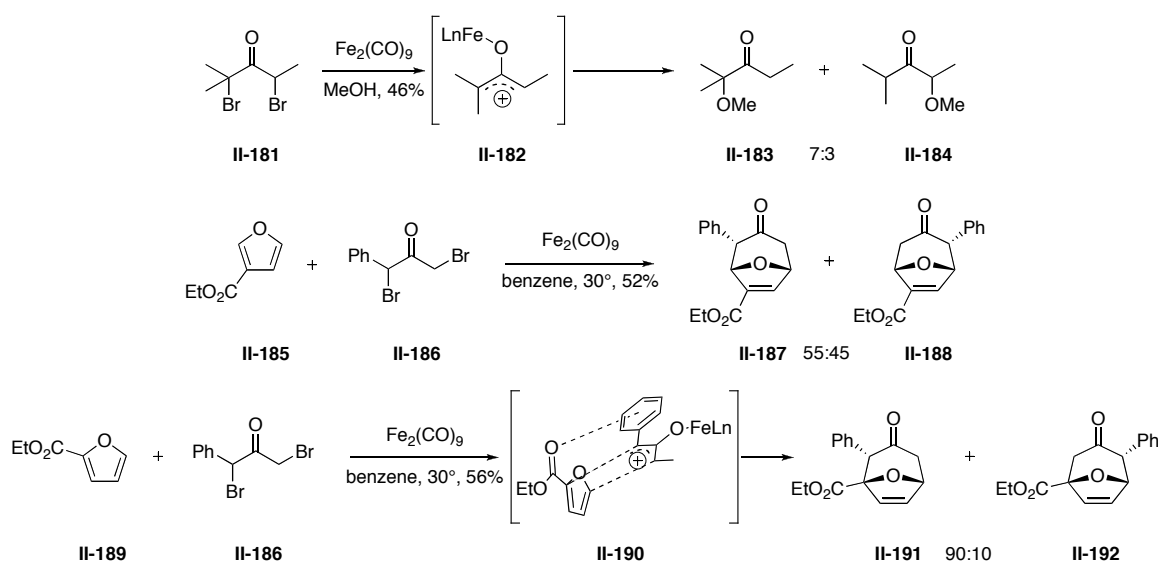
¹³⁶ Hoffmann H. M. R. *Angew. Chem.* **1972**, *11*, 324. Hoffmann, H. M. R. ; Clemens K. E. ; Smithers R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3940.

¹³⁷ Noyori, R ; Makino S. ; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1272.

¹³⁸ Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 1.

La classe A est un mécanisme concerté de formation des liaisons carbone-carbone alors que la classe B procède par une première attaque nucléophile du diène **I** sur le cation oxyallylique **II** puis une attaque de l'énolate métallique **IV**. La stéréochimie des composés possédant des substituants en position 2 et 4 va dépendre de la conformation favorisée de l'état de transition dans le cas de la classe A ou de la durée de vie de l'intermédiaire dans la classe B.

Lors des premières études du déroulement stéréochimique des cycloadditions [4+3], le cation oxyallyle **II-182** a été piégé par du méthanol conduisant au régioisomère **II-183** de manière majoritaire (70 %, *Schéma 79*).¹³⁹



La sélectivité indique que l'attaque nucléophile a lieu sur le carbone possédant le plus fort coefficient de la LUMO. Les diènes **II-185** et **II-189** conduisent aux deux cycloadduits régioisomères correspondants avec des excès faibles à bons. Cette réaction est sous contrôle orbitalaire et la sélectivité est plus importante (de l'ordre de 90:10) dans le cas du 2-furanoate d'éthyle **II-189** par interactions orbitalaires secondaires entre le groupement ester et le groupement phényle.¹⁴⁰

L'utilisation de bromocétone menant à des composés oxabicycliques 2,4-disubstitués impose l'étude de la diastéréosélectivité de la réaction (*Schéma 80*). De nombreux groupes de recherche ont également étudié la diastéréosélectivité de ces réactions de cycloadditions.

¹³⁹ Noyori, R. ; Hayakawa, Y. ; Takaya, H. ; Murai, S. ; Kobayashi, R. ; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1759.

¹⁴⁰ Noyori, R. ; Shimizu, F. ; Fukuta, K. ; Takaya, H. ; Hayakawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5196.

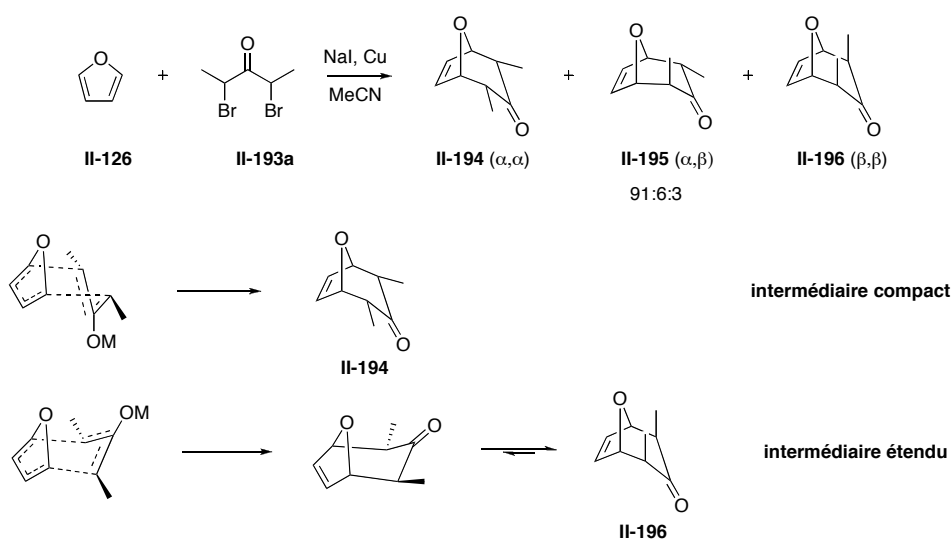


Schéma 80 : Diastéréosélectivité de la cycloaddition 4+3 sur le furane

Hoffmann propose deux intermédiaires du cation oxyallylique de conformation W lors de la réaction de cycloaddition.¹⁴¹ Le premier intermédiaire dit compact permet d'obtenir un composé oxabicyclique de conformation « bateau »¹⁴² dont les groupements méthyles sont en position pseudo équatoriale. Le composé β,β **II-196** est obtenu très minoritairement. En utilisant un cation oxyallylique plus électrophile et sous forme d'énolate de zinc et non de cuivre, il est possible d'enrichir en composé β,β . Dans le cas de l'intermédiaire étendu, l'oxabicyclic adopte en premier lieu une conformation chaise qui se relaxe en conformation bateau, plaçant ainsi les deux substituants méthyle en position pseudo-axiale. le composé α,β **II-195** obtenu avec un faible rendement est issu d'un mécanisme en deux étapes, la catégorie C des cycloadditions selon la classification d'Hoffmann.

Il existe de nombreuses voies de synthèses permettant d'obtenir des oxabicycles de manière non-racémique. Le plus grand nombre d'entre elles fait intervenir un cation oxyallylique portant une copule chirale. Il existe aussi des stratégies de désymétrisation d'oxabicycles racémiques par ouverture de cycle enzymatique ou métallocatalysée. Des séquences d'inversion de racémiques (Racemic Switch Operation) permettent à partir de produits racémiques d'effectuer une réaction énantiosélective pour obtenir des diastéréoisomères séparables dont

¹⁴¹ Rawson, D. I. ; Carpenter, B. K. ; Hoffmann, H. M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1786.

¹⁴² le cycloheptane est considéré prioritairement pour les conformations.

la synthèse se poursuit afin de préparer tous les diastéréomères et leurs énantiomères d'un produit ciblé.¹⁴³

En revanche, il n'existe qu'un seul exemple de réaction de cycloaddition [4+3] diastéréosélective avec d'excellents excès dont la chiralité est portée par le dérivé furanique (Schéma 81).

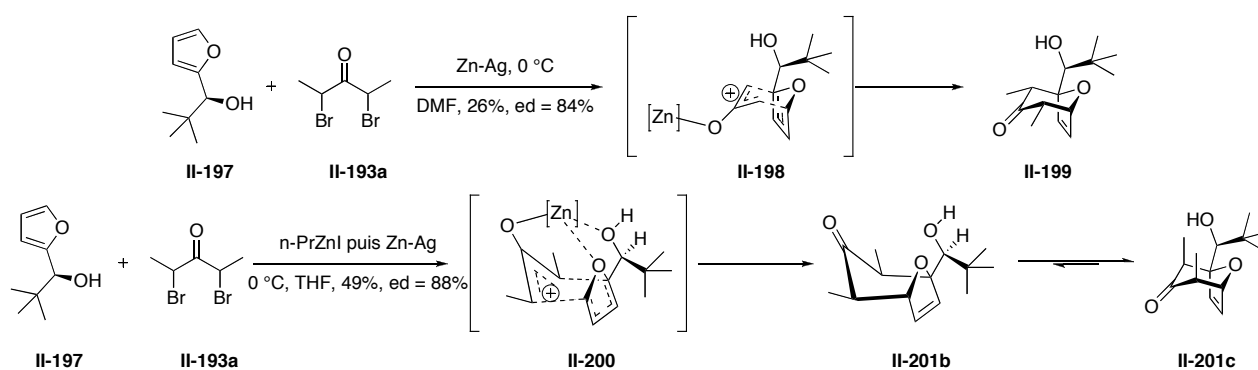


Schéma 81 : Synthèse diastéréosélective à partir d'un dérivé furanique chiral

Selon les conditions réactionnelles de la cycloaddition [4+3], il est possible d'accéder aux deux diastéréoisomères **II-199** et **II-201**.¹⁴⁴ Lorsque l'activation de la dibromopentanone a lieu par le couple Zn-Ag, l'intermédiaire compact **II-198** conduit au diastéréoisomère **II-199** possédant une relation *anti* entre le pont oxa et les deux groupements méthyles. En revanche, la déprotonation de l'alcool furfurylique **II-197** par l'iodure de n-propylzinc puis l'activation de la dibromocétone par le couple Zn-Ag conduit à l'intermédiaire **II-200**. Cet intermédiaire étendu est stabilisé par une chélation entre l'alcoolate de zinc, le cation oxyallylique et l'atome d'oxygène du noyau furanique. La relaxation de ce conformère **II-201b** vers le conformère **II-201c** est ensuite observée.

L'utilisation des α-alcoxyfuranes en réactions de cycloaddition [4+3] est assez récente. Montana¹⁴⁵ a étudié de manière approfondie les réactions de cyclisation [4+3] d'un point de vue méthodologique mais également dans le cadre d'applications synthétiques.¹⁴⁶

¹⁴³ Hartung, I. V. ; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1934.

¹⁴⁴ Lautens, M. ; Aspiotis, R. ; Colucci, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10930.

¹⁴⁵ Montana, A. G. ; Ribes, S. ; Grima, P. M. ; Garcia, F. ; Soullans, X. ; Font-Bardia, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11669. Montana, A. M. ; Barcia, J. A. ; Kociok-Köhn, G. ; Font-Bardia, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5308 et références citées.

¹⁴⁶ a) Montana, A. M. ; Ribes, S. ; Grima, P. G. ; Garcia, F. *Chem. Lett.* **1997**, 847. b) Montana, A. M. ; Ribes, S. ; Grima, P. G. ; Garcia, F. *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 453. c) Montana, A. M. ; Ribes, S. ; Grima, P. G. ; Garcia, F. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 174. d) Montana, A. M. ; Garcia, F. ; Grima, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1375. e) Montana, A. M. ; Garcia, F. ; Grima, P. G. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 5483. f) Montana, A. ;

L'une des premières publications présente la diastéréosélectivité de la réaction de cycloaddition entre différents dérivés d' α -alcoxyfurane et la α,α' -dibromopentanone (Schéma 82).

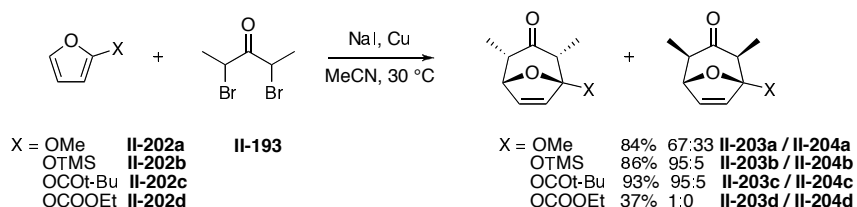


Schéma 82 : Stéréochimie de la réaction de cycloaddition [4+3] sur un α -alcoxyfurane

La diastéréosélectivité de la réaction de cycloaddition [4+3] des α -alcoxy et α -acyloxyfuranes a ainsi été étudiée. Le diastéromère **II-203** présentant une relation *syn* entre les deux groupements méthyles est obtenu majoritairement. Le second diastéromère **II-204**, minoritaire, présente également une relation *syn*. Le diastéromère présentant une relation *anti* entre ces deux groupements méthyles et provenant d'un mécanisme de cyclisation en deux étapes n'est pas observé. La sélectivité semble dépendre de l'encombrement du groupement alcoxy puisque dans le cas du substituant méthoxy **II-202a**, elle est de 67:33 alors qu'une excellente diastéréosélectivité de 95:5 est observée pour le substituant pivaloyloxy **II-202c**. Il est à noter que la réaction de cyclisation de **II-202a** dans les conditions de Noyori conduit à une légère érosion du rendement (96% à 82%) et à une amélioration de la sélectivité *endo-exo* (de 67:33 à 91:9). En revanche, la réaction n'est plus *cis*-sélective et apparaissent alors les diastéromères *trans* de manière minoritaire (88:12). Il semble donc que la nature du diène ait un impact important sur la nature du mécanisme de formation des oxabicycles [3.2.1].

Un substituant oxygéné en position 2 du furane semble particulièrement adapté à l'introduction d'un auxiliaire chiral. Les α -alcoxyfuranes **II-205** et **II-209** ont été synthétisés et leur réactivité en cycloaddition de [4+3] a été évaluée par Montana (Schéma 83).^{146f}

M. Grima, P. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4769. g) Montana, A. ; M. Grima, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7809. h) Montana, A. M. ; Garcia, F. ; Batalla, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8549. i) Montana, A. M. ; Garcia, F. ; Batalla, C. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 480. j) Montana, A. M. ; Barcia, J. A. ; Kociok-Köhn G. ; Font-Bardia, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5308. k) Montana, A. ; M. Grima, P. G. *Tetrahedron* **2002**, *43*, 2017.

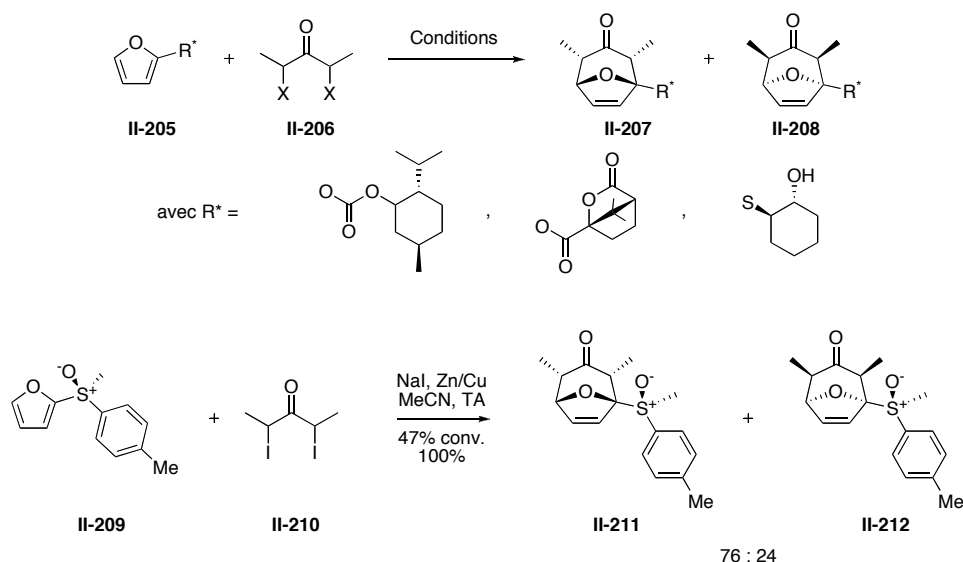


Schéma 83 : Diastéréosélectivité π -faciale de la cycloaddition [4+3]

Malheureusement les excès diastéréomériques en réaction des dérivés carbonates et acyloxy sont très faibles de l'ordre de 5 à 10%. Le dérivé sulfoxyde **II-209** présente une meilleure diastéréosélectivité π -faciale avec un excès de l'ordre de 50%.

Les α -alcoxyfuranes sont également des synthons très versatiles pour la préparation de produits naturels et/ou biologiquement actifs. Deux exemples sont présentés dans le paragraphe suivant.

ii. Utilisation des α -alcoxyfuranes en synthèse totale

Dans la synthèse du fragment C₁₇-C₂₃ de l'ionomycine, un antibiotique qui appartient à la famille des polyéthers ionophores isolé de *Streptomyces coglonbatus*,¹⁴⁷ Montana utilise l'adduit **II-214** en tant que précurseur de la cyclohepténone **II-215** par ouverture du pont oxa (Schéma 84).^{146d}

¹⁴⁷ Liu, W. C. ; Smith-Slusarchyk, D. ; Astle, G. ; Trejo, W. H. ; Brown, W. E. ; Meyers, E. *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 815.

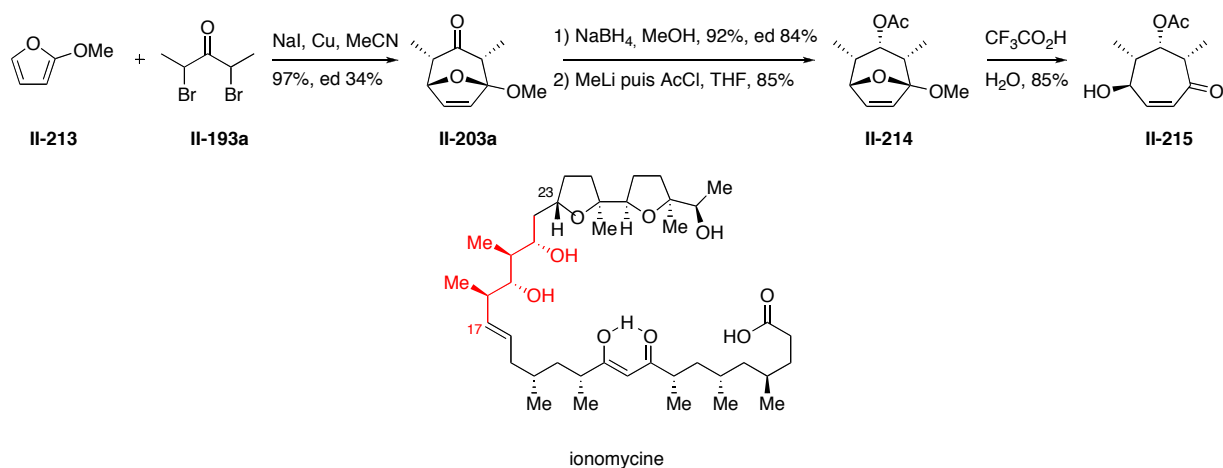


Schéma 84 : Cycloaddition sur un alpha-alcoxyfurane et synthèse d'un fragment de l'ionomycine

La cétone **II-203a** obtenue par les conditions d'Hoffmann avec un excès diastéréomérique moyen, est réduite puis protégée en acétate **II-214**. Le motif acétalique de ce dernier est alors hydrolysé en milieu acide pour obtenir la γ -hydroxycétone α,β -insaturée **II-215**. Dans la suite de la synthèse la cyclohepténone est ouverte par réaction d'ozonolyse donnant ainsi accès à des chaînes linéaires possédant un motif de type polypropionate dont la configuration relative est imposée par la réaction de cycloaddition.

Le deuxième exemple d'utilisation d'un oxabicyclo [3.2.1] intervient dans la synthèse de l'eleutherobine, un composé cytotoxique isolé du corail *Eleutherobia albiflora*.¹⁴⁸ Mann utilise une stratégie basée sur la synthèse d'un composé bicyclique issue de la cycloaddition [4+3] de la tétrabromoacétone **II-193b** sur un alpha-alcoxyfurane, et son ouverture par un réarrangement de Beckmann (*Schéma 85*).¹⁴⁹

¹⁴⁸ Fenical, W. H. ; Hensen, P. R. ; Lindel, T. US Pat. 5,473,057, Dec. 5, 1995.

¹⁴⁹ Baron, A. ; Caprio, V. ; Mann, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9321.

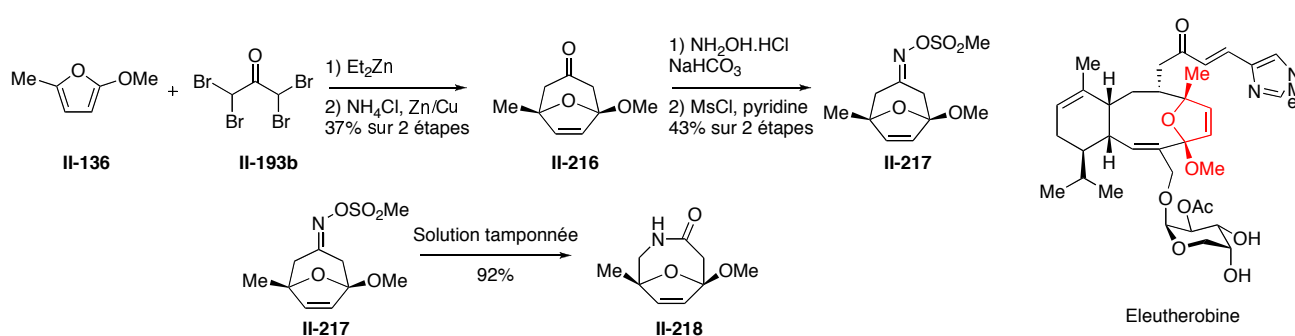


Schéma 85 : Synthèse d'un fragment de l'eleuthérobine

L'oxabicyclic **II-216** est préparé à partir de l' α -alcoxyfurane **II-136** et de la tétrabromocétone **II-193**. Le composé dibromé intermédiaire est réduit par le couple zinc/cuivre en milieu légèrement acide pour obtenir la cétone **II-216**. Cette méthode est l'une des seules permettant de préparer un oxabicyclic avec une cétone en position 3 mais aucun substituant en positions 2 et 4.¹⁵⁰ Cette cétone est ensuite transformée en oxime à l'aide de l'hydroxylamine puis en oxime mésylée par l'action du MsCl. Les deux mésylates d'oxime (*Z* et *E*) sont obtenus de manière équivalente et peuvent être séparés. Le lactame **II-218** formé par réarrangement de Beckmann peut être hydrolysé ou réduit en dihydrofurane correspondant, un des fragments-clés de la synthèse de l'eleuthérobine.

Les réactions de cycloaddition [4+2] et [4+3] d' α -alcoxyfuranes permettent donc d'accéder de manière efficace à des composés oxabicyclics. Ces derniers possèdent un potentiel synthétique très intéressant, notamment en réaction de réarrangement de cycle par métathèse. Cet aspect est évoqué dans le paragraphe suivant.

III. RRM de composés bicyclics fusionnés

La RRM s'est imposée comme une méthode particulièrement efficace de synthèse de structure carbo- et hétérocycliques complexes. Cette combinaison d'étape d'ouverture et de fermeture de cycle par métathèse est un processus réversible géré par des facteurs thermodynamiques (perte de la tension de cycle, perte d'oléfines volatiles, position des substituants) et cinétiques (formation du carbène le moins réactif). La RRM conserve les

¹⁵⁰ Mann, J. ; Barbosa L. C. A. *Synthesis* **1996**, 31.

informations stéréochimiques du réactif au produit ce qui en fait une méthode intéressante dans la synthèse de produits naturels et de leurs analogues.¹⁵¹

Dans ce paragraphe, seules les transformations de composés à forte tension de cycle, tels que les cycles à 3 et 4 chaînons et les composés bicycliques [2.2.1] et [3.2.1] seront étudiées.

1) Ouverture de monocycles tendus

La tension de cycle peut être un facteur très puissant dans la réaction de métathèse puisqu'il permet de rendre une oléfine très réactive tout en réduisant la réversibilité de la réaction.

La tension de cycle comme force motrice de la réaction a été employée avec succès en 1995 par Snapper avec l'ouverture du cyclobutène **II-219** en présence d'une oléfine. une réaction d'ouverture de cycle suivie d'un couplage croisé permet d'obtenir le cyclopentane **II-221** avec un excellent rendement de 96% (*Schéma 86*).¹⁵²

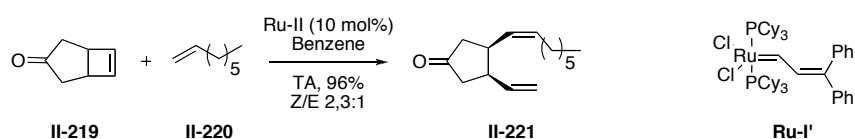


Schéma 86 : Ouverture d'un cyclobutène

L'utilisation d'une seconde oléfine (l'octène **II-220** dans ce cas) est indispensable pour piéger le produit de ROM/CM. Sans ce composé, une réaction de ROMP (Ring Opening Metathesis Polymerization) serait observée, l'alkylidène de ruthénium formé après ROM réagissant avec l'oléfine la plus réactive, dans ce cas un autre cyclobutène.

Récemment a été publiée l'utilisation de cyclopropène en RRM par Cossy et Meyer (*Schéma 87*).¹⁵³

¹⁵¹ Holub, N. ; Blechert, S. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1064.

¹⁵² Randall, M. L.; Tallarico, J. A.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9610.

¹⁵³ Miede, F. ; Meyer, C. ; Cossy, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 248.

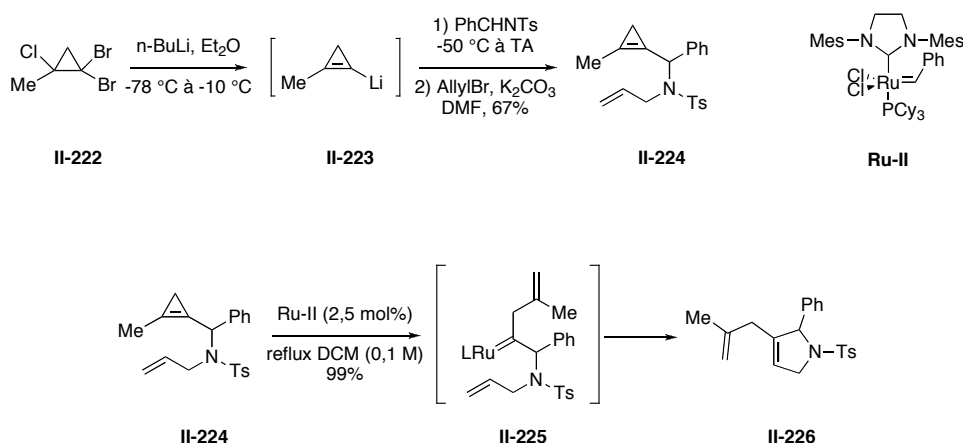


Schéma 87 : Ouverture de cyclopropène

Le cyclopropène **II-224** est préparé à partir du trihalopropane **II-222** traité par du n-BuLi générant le cyclopropène lithié **II-223**. L'addition de N-tosylbenzaldimine suivie de la réaction d'allylation permet d'obtenir le précurseur de métathèse **II-224**. Celle-ci est réalisée au reflux du dichlorométhane avec du catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération et permet de préparer le dihydropyrrole **II-226** correspondant. Des dihydropyranes, des dihydropyridines, et des dihydrofuranes ont été également synthétisés par cette élégante approche.

2) Ouverture de bicycles [2.2.1]

Les premiers travaux sur l'utilisation de composés bicycliques et en particulier le norbornène datent des années 80.¹⁵⁴ Ces substrats sont très réactifs en ROMP catalysée par des dérivés du tungstène, du molybdène ou encore du rhénium.

Par exemple le norbornène **II-227** en présence d'un catalyseur au tungstène réagit à -80 °C pour former un polymère vivant **II-228** (*Schéma 88*).¹⁵⁵

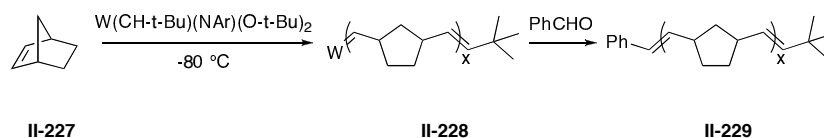


Schéma 88 : Exemple de ROMP

¹⁵⁴ Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 158-165. Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565 et références citées.

¹⁵⁵ Schrock, R.R. ; Feldman, J. ; Grubbs, R. H. ; Cannizzo, L. *Macromolecules* **1987**, *20*, 1169.

Le nombre de monomères est en moyenne aux alentours de 500. Afin de neutraliser la réaction, du benzaldéhyde est ajouté et le polymère **II-229** est isolé.

Les premiers exemples d'ouverture non polymérisante de bicycles fusionnés datent de 1996 par le groupe de Blechert.¹⁵⁶ La réaction s'effectue avec un dérivé du norbornène **II-230** et le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération. Le cyclopentane **II-232** est obtenu avec un rendement correct et une bonne sélectivité (*Schéma 89*).

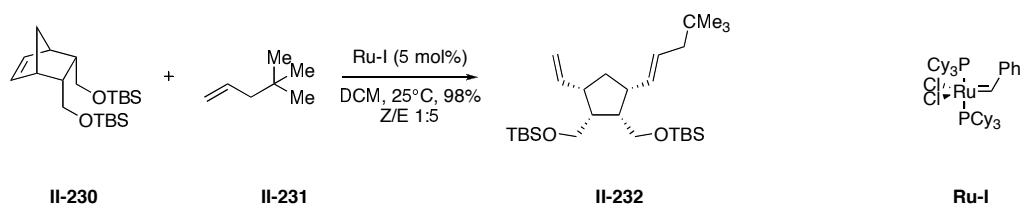


Schéma 89 : Iers exemples d'ouverture de bicycles fusionnés

Des dilutions importantes sont généralement nécessaires afin d'éviter la ROMP en compétition avec la ROM. Une solution a été apportée par Cuny avec l'immobilisation du composé bicyclique sur un support solide. En présence de 4-vinylanisole, la ROM/CM de ce dérivé est efficace et conduit au composé **II-234** avec un bon rendement. (*Schéma 90*).¹⁵⁷

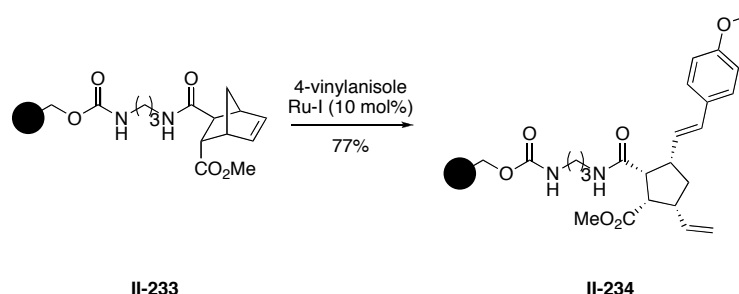


Schéma 90 : RRM sur support solide

Les auteurs ont observé également que la régio et la stéréosélectivité de la transformation étaient complètes. En revanche elles diminuaient en augmentant le nombre de chaînons entre le polymère et le dérivé du norbornène.

Blechert a également publié la première combinaison de ROM/RCM en 1997 (*Schéma 91*).¹⁵⁸

¹⁵⁶ Schneider, M. F. ; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 411.

¹⁵⁷ Cuny, G. D. ; Cao, J. ; Hauske, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5237.

¹⁵⁸ Schuster, M. ; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036.

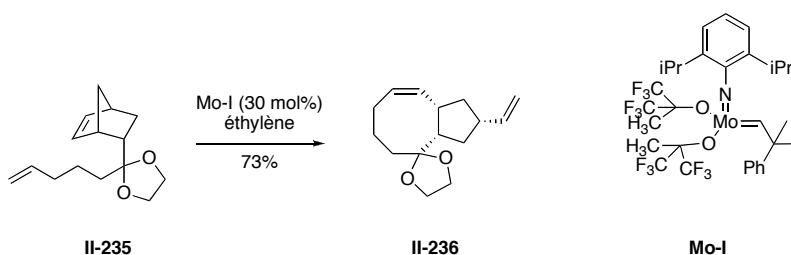


Schéma 91 : 1^{ère} exemple de ROM/RCM

Le dérivé du norbornène **II-235** et le catalyseur de Schrock **Mo-I** permettent d'obtenir, sous atmosphère d'éthylène, le bicyclic **II-236** avec un bon rendement de 73%.

Le premier exemple de cette stratégie de synthèse sur un composé de type oxabicyclique a été réalisé en 1999 par Plumet (*Schéma 92*).¹⁵⁹

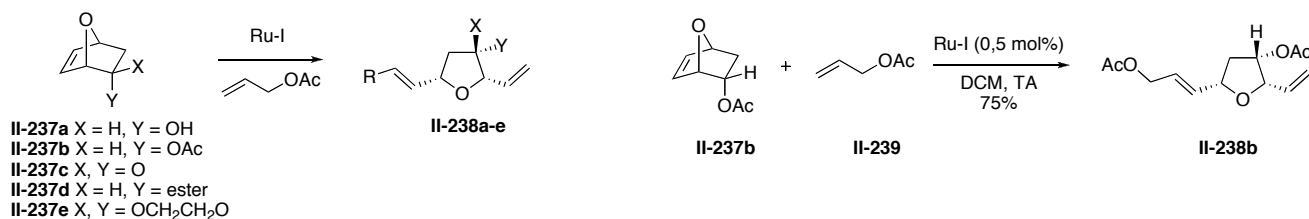


Schéma 92 : ROM/CM d'oxabicyclic

La régiochimie de cette séquence ROM/CM est très dépendante de la nature des substituants X et Y. L'oxabicyclic **II-237b** permet d'obtenir le tétrahydrofurane **II-238b** correspondant avec une régiosélectivité de 80 : 20.

La position du substituant oléfinique ou alcynique, ainsi que le nombre de ces substituants permet d'envisager de nombreuses cascades réactionnelles. Les trois exemples de cascade suivants illustrent la diversité réactionnelle que permet la réaction de métathèse (*Schéma 93*).

¹⁵⁹ Arjona, O. ; Csaky, A. G. ; Murcia, M. C. ; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9739.

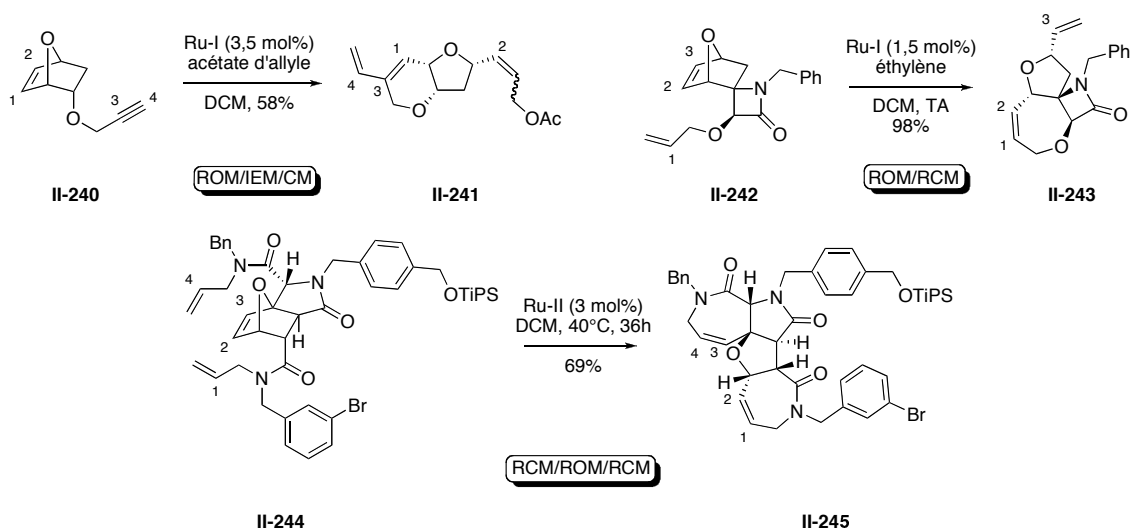


Schéma 93 : Exemples de cascades réactionnelles

L'oxabicyclo **II-240** substitué en position 2 par un éther propargylique va subir une séquence de ROM/IEM (Intramolecular Enyne Metathesis). Enfin, une CM conduit au produit **II-241**, empêchant ainsi la formation de dimère.¹⁶⁰

Le second exemple¹⁶¹ est la cascade réactionnelle du β-lactame spiranique **II-242**. Une ROM va permettre d'ouvrir l'oxabicyclo puis une RCM va permettre de former le cycle à 7 chaînons. Le produit **II-243**, un tricyclo fusionné, est obtenu avec un excellent rendement (98%) dans des conditions très douces (DCM, TA).

La dernière réaction est une cascade fréquemment observée en RRM, une RCM-ROM-RCM. L'ouverture du bicyclo central du composé **II-244** va permettre dans une seconde étape de former deux nouveaux cycles. Le produit **II-245** ainsi obtenu est d'une grande complexité architecturale (4 cycles fusionnés) et est synthétisé en très peu d'étapes (3 étapes à partir de produits commerciaux).¹⁶²

Cette stratégie de synthèse a aussi été utilisée en synthèse totale pour obtenir la *trans*-kumausyne, une substance naturelle isolée d'une algue rouge.¹⁶³ La cascade utilisée est une ROM-CM pour former le motif tétrahydrofuranique central (Schéma 94).

¹⁶⁰ Arjona, O. ; Csaky, A. G. ; Murcia, M. C. ; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9777.

¹⁶¹ Csaky, A. G. ; Medel, R. ; Murcia, M. C. ; Plumet, J. *Helv. Chem. Acta* **2005**, *88*, 1387.

¹⁶² Lee, D. ; Sello, J. K. ; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709.

¹⁶³ Chandler, C. L. ; Phillips, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3493.

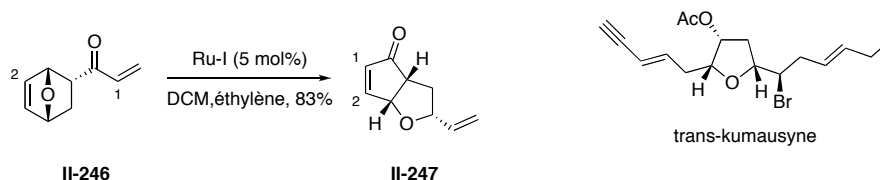


Schéma 94 : RRM d'oxabicyclo [2.2.1] pour la synthèse de la trans-kumausyne

L'étape clé de cette synthèse permet la formation d'une cyclopenténone fusionnée à un tétrahydrofurane.

3) Ouverture de bicycles [3.2.1]

Les premiers exemples de métathèse sur des bicycles [3.2.1] datent de 1999. Harmata¹⁶⁴ décrit l'ouverture du bicyclo II-249 obtenu après cycloaddition du furane II-126 sur la 1,3-dibromocyclohexanone II-248 avec le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération (Schéma 95). La cétone bicyclique II-250 est obtenue avec un rendement moyen.

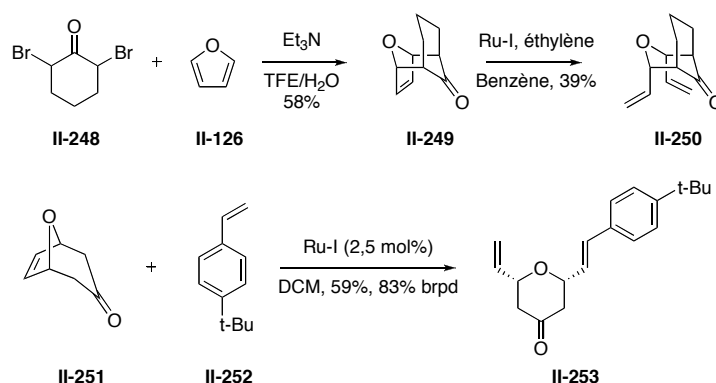


Schéma 95 : Ouverture de dérivé bicyclique [3.2.1]

Le groupe de Cuny publie la cascade ROM-CM du 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one II-251 avec le 4-tertbutylstyrène II-252. Malgré les deux équivalents de cet alcène, seul un est incorporé au produit de réarrangement II-253, probablement pour des raisons stériques d'approche de l'alkylidène de ruthénium.

¹⁶⁴ Harmata, M. ; Shao, L. ; Kürti, L. ; Abeywardane A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1075.

En 2001, Wright¹⁶⁵ montre que la séquence ROM/CM des oxabicycles [3.2.1] peut être réversible. Lorsque le composé **II-251** est traité par un alcène **II-254** et une quantité catalytique de Ru-II, la réaction n'est pas complète et le taux de conversion ne dépasse pas 90%. Si le tétrahydropyrane **II-256** est soumis aux mêmes conditions réactionnelles, la formation de l'oxabicycle et de l'alcène (de départ) est observée en RMN (*Schéma 96*).

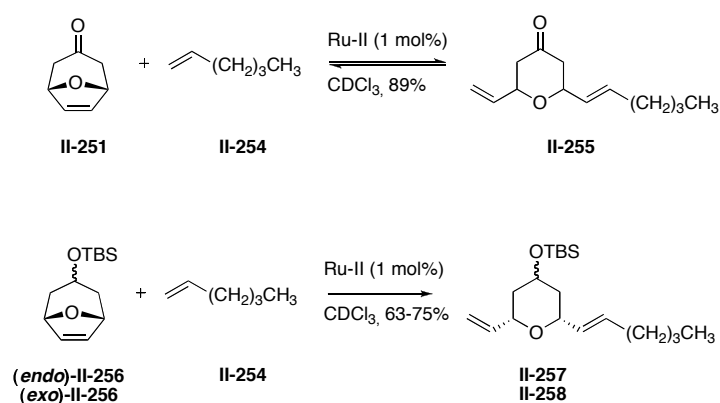


Schéma 96 : Influence des substituants sur la RRM de bicyclic [3.2.1]

Wright a pu également démontrer que l'hybridation du centre C₃ était déterminante dans le déroulement de la réaction. En effet, la RRM des deux diastéréoisomères **II-257** et **II-258** n'est pas réversible et conduit uniquement au tétrahydropyrane désiré.

Ce type de composé a suscité l'intérêt du groupe d'Hoveyda pour son potentiel en ouverture de cycle de manière asymétrique. En effet l'oxabicycloctone symétrique permet d'envisager l'utilisation d'un catalyseur asymétrique afin d'obtenir un produit chiral après cascade de AROM (Asymmetric Ring Opening Metathesis)-CM (*Schéma 97*).

¹⁶⁵ Wright, D. L. ; Usher, L. C. ; Estrelle-Jimenez, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4275.

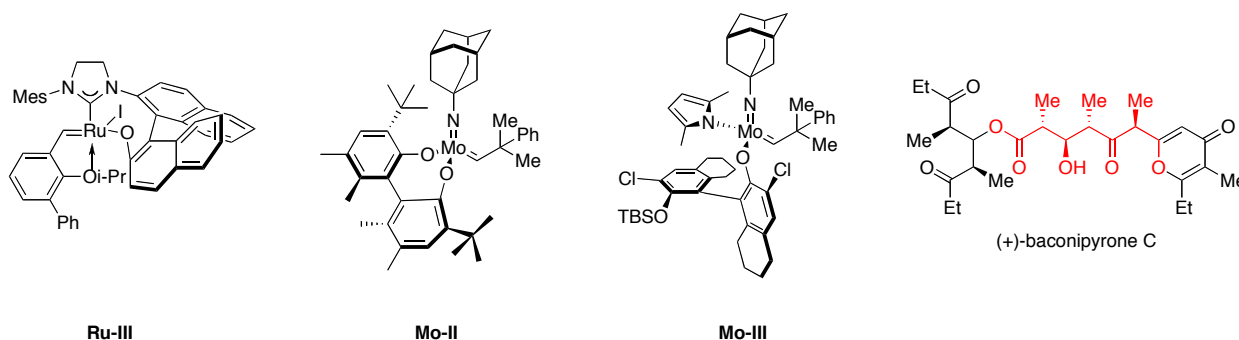
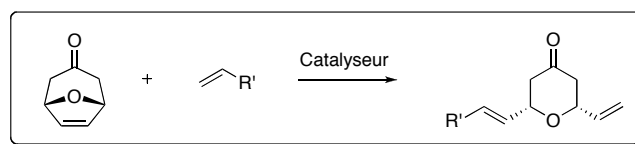


Schéma 97 : Cascade AROM/CM avec des catalyseurs asymétriques

Différents catalyseurs à base de ruthénium et de molybdène ont été évalués et permettent de synthétiser des pyranones avec des rendements quantitatifs et des excès énantiomériques supérieurs à 99%.¹⁶⁶ Le catalyseur Mo-III permet de sélectivement synthétiser l'oléfine *Z*. En effet, le groupement binaphtol est encombrant et la libre rotation autour de la liaison Mo-O force les oléfines à approcher l'alkylidène du molybdène de manière *cis*-sélective.

De nombreuses oléfines et des bicycles portant différents groupements R à la place de la cétone ont été testés avec succès, et ont également été utilisés lors de la synthèse de la (+)-baconipyronone C, une 4-pyrone isolée de *Siphonaria baconi*, un mollusque australien.¹⁶⁷

Ces cascades ROM/RCM ont également été appliquées à la synthèse de dérivés spiraniques par Wright (*Schéma 98*).

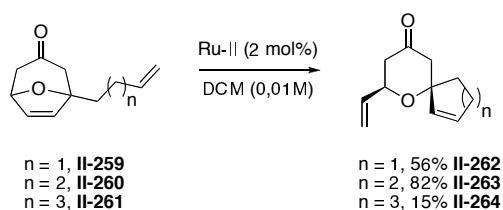


Schéma 98 : RRM de bicyclic [3.2.1] pour la synthèse de spiro

¹⁶⁶ Gillingham, D. ; Kataoka, O. ; Garber, S. B. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12288. Van Veldhuizen, J. J. ; Campbell, J. E. ; Giudici, R. E. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877. Cortez, G. A. ; Baxter, C. A. ; Schrock, R. R. ; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2871. Gillingham, D. G. ; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3860. Ibrahim, I. ; Yu, M. ; Schrock, R. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3844.

¹⁶⁷ Manker, C. D. ; Faulkner, D. J. ; Stout, J. T. ; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5371.

La cascade fonctionne très bien dans le cas de la formation d'un spiro (6,6) **II-263** et (5,6) **II-262** par contre l'obtention d'un spiro (6,7) **II-264** est plus difficile, la stabilisation de la forme cyclique étant moins importante qu'en cycle à 5 et 6 chaînons.

Enfin, la stratégie de RRM (ROM-RCM) a été utilisée avec succès par le groupe de Phillips lors de la synthèse de la norhalichondrine B, un polyéther cytotoxique marin isolé d'une éponge *Halichondria okadai*.¹⁶⁸

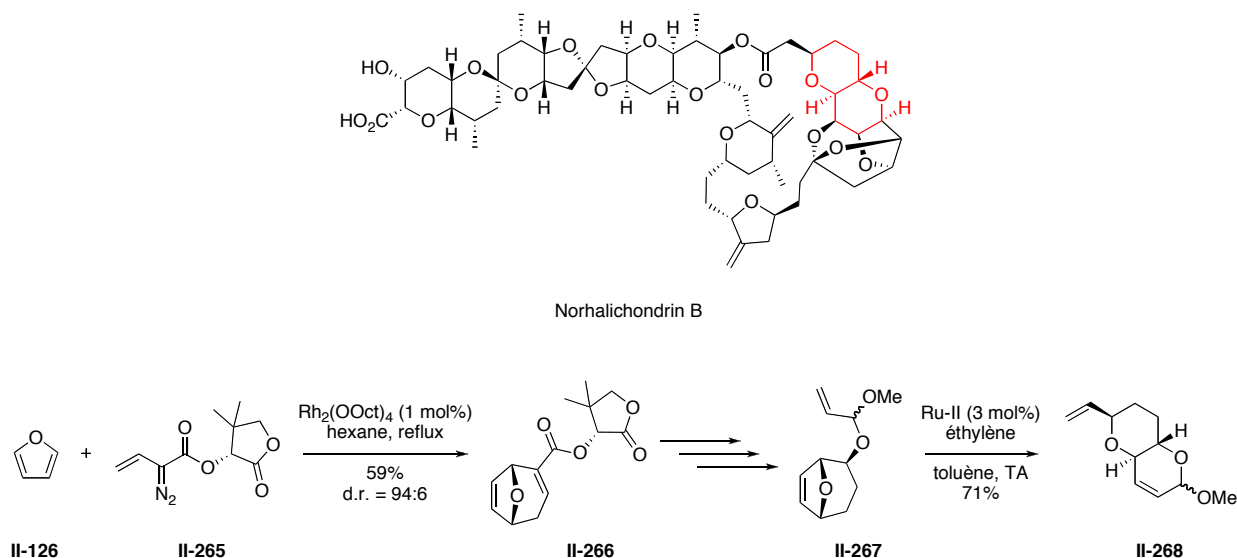


Schéma 99 : RRM d'un synthon de la norhalichondrine B

Cette étape met en jeu une réaction tandem de cyclopropanation/réarrangement de Cope du furane **II-126** (*Schéma 99*).¹⁶⁹ Cette transformation catalysée par l'octanoate de rhodium conduit à l'oxabicyclic **II-266** avec un rendement correct (59%) et un bon excès diastéréoisomérique de 88%. Après quatre étapes pour éliminer la copule chirale et installer l'oléfine exocyclique, l'acétal allylique **II-267** est soumis à une RRM avec le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération sous atmosphère d'éthylène. Le bicyclic fusionné **II-268** est alors obtenu avec un bon rendement de 71%.

¹⁶⁸ Jackson, K. ; Henderson, J. A. ; Motoyoshi, H. ; Phillips, A. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2346.
 Uemura, D. ; Takahashi, K. ; Yamamoto, T. ; Katayama, C. ; Tanaka, J. ; Okumura, Y. ; Hirata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4796.

¹⁶⁹ Davies, H. M. L. ; Ahmed, G. ; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10774.

La RRM est donc un outil de synthèse exceptionnellement puissant permettant d'accéder à de nombreuses cibles de grande complexité structurale et l'utilisation de composé bicyclique rend cette stratégie efficace et irréversible grâce au relâchement de la tension de cycle.

Cet outil a prouvé son succès par son utilisation en tant qu'étape clé de la synthèse totale de plusieurs cibles naturelles et nous permet d'envisager son utilisation dans la synthèse de composés spirocétaliques.

IV. Résultats et discussions

1) Synthèse d' α -alcoxyfuranes

L'une des pierres angulaires de ce projet est la synthèse de dérivés particuliers du furane, les α -alcoxyfuranes. Nous avons vu précédemment qu'il n'existait pas de méthode générale de synthèse de ces composés, c'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la recherche d'une voie de synthèse générale de ces produits versatiles.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'un métal de transition pour effectuer des couplages croisés entre un α -halogénofurane et l'alcool correspondant. Nous avons également étudié une voie d'accès impliquant l'ouverture et le réarrangement d'un dialcoxycyclopropane. Ensuite seront étudiés également les essais d'*O*-acylation de composés de type dihydrofurane. Enfin, nous présenterons les essais de synthèse d' α -alcoxyfurane par addition/élimination à partir de 2,5-diméthoxy-2,5-dihydro-2-furanoate de méthyle.

a) Couplage croisé catalysé au cuivre

La première méthode à avoir été testée pour son potentiel, est l'utilisation de catalyseurs organométalliques pour le couplage croisé d' α -halogénofuranes avec un alcool. Le premier exemple de synthèse d'éther diarylique par couplage catalysé au cuivre date de 1905 avec l'utilisation de phénate de potassium et de bromobenzène.¹⁷⁰ Les conditions dures (210-230°C sans solvant avec du cuivre métallique) ont été améliorées ces quinze dernières années avec la synthèse de ligands permettant la solubilisation de l'espèce catalytique.^{102a} Les réactions de couplage ont donc été étudiées et réalisées en conditions beaucoup plus douces (CuI, ligands, 110 °C).¹⁷¹

Néanmoins, ce type de réaction n'avait jamais été testé sur des composés de type furanique. Nous avons alors tenté de trouver les conditions optimales d'un couplage croisé d'un alcool simple non activé (le méthanol) et du 2-halogéno-5-furanoate de méthyle ou du 2-halogéno-5-acétylfurane (*Schéma 100*).

¹⁷⁰ Ullmann, F. ; Sponagel, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 2211.

¹⁷¹ Palucki, M. ; Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3395.

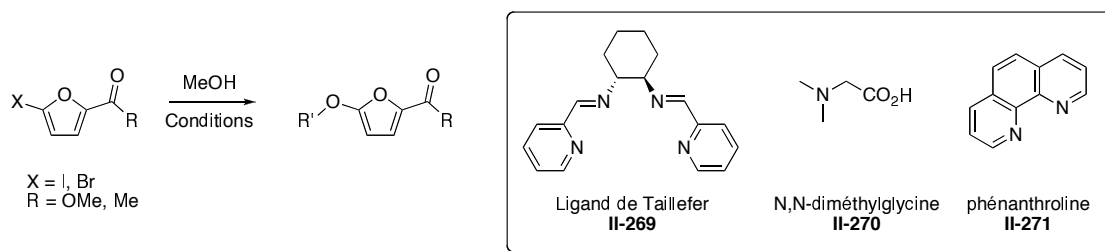


Schéma 100 : Couplage croisé catalysé au Cu (I)

Pour cela, nous avons commencé par nous inspirer des conditions de Ma¹⁷² et de Taillefer¹⁷³ dont les catalyseurs sont de type oxyde de cuivre Cu₂O et halogénure de cuivre CuX. Les ligands utilisés sont la bis-imine **II-269** de symétrie C₂, la N,N-diméthylglycine **II-270**, ou encore la phénanthroline **II-271**.

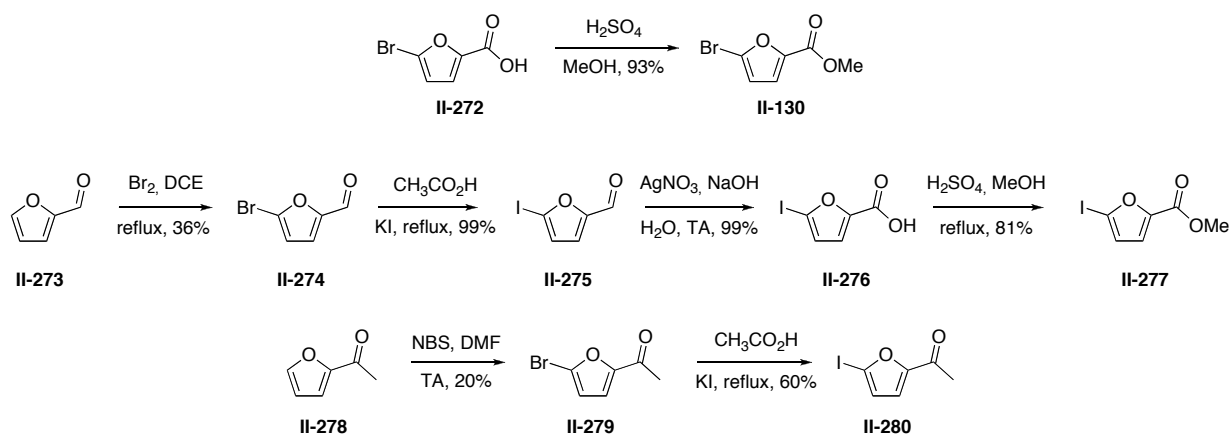


Schéma 101: Synthèses d'α-halogénofuranes

Les α-halogénofuranes sélectionnés possèdent un groupement électroattracteur en position 5 afin de favoriser la réaction de couplage croisé entre le dérivé furanique et un alcool. De plus, cette substitution permet de stabiliser l'α-alkoxyfurane final. Les dérivés halogénés de départ ont été synthétisés en suivant les procédures de la littérature (*Schéma 101*).¹⁷⁴

L'acide 2-bromo-5-furoïque étant commercial, une réaction d'estérification a permis d'obtenir le premier dérivé **II-130**.

¹⁷² Ma, D. ; Cai, Q. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3799.

¹⁷³ Cristau, H. J. ; Cellier, P. P. ; Hamada, S. ; Spindler, J. F. ; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 913.

¹⁷⁴ Nazarova, Z. N. ; Babaev, Y. A. ; Natal'ina, T. N. *J. Gen. Chem. USSR* **1963**, 33, 1397.

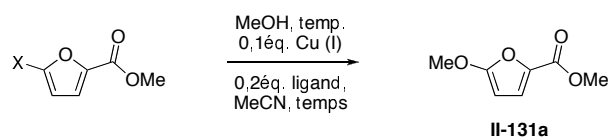
Le 5-iodo-2-furanoate de méthyle **II-277** a été synthétisé en 4 étapes à partir du furfuraldéhyde **II-273**.¹⁷⁵ Cet aldéhyde subit une réaction d'halogénéation au dibrome pour obtenir le 5-bromofurfuraldéhyde **II-274**. L'échange brome-iodé est ensuite opéré avec l'iodure de potassium au reflux de l'acide acétique avec un rendement excellent. Enfin l'ester **II-277** est obtenu par réaction d'estérification avec un rendement global de 29% sur quatre étapes.

Dans le cas de la préparation du 5-iodo-2-acétylfurane **II-278**, la bromation ne peut s'effectuer au dibrome au risque d'effectuer une polybromation.¹⁷⁶ Cette limitation a pu être contournée par l'utilisation de *N*-bromosuccinimide à température ambiante dans le DMF. Cette réaction permet d'obtenir le produit bromé **II-279** avec un rendement faible. Les conditions plus douces n'empêchent pas la réaction de bromation en α de la cétone qui ne s'effectue qu'avec 3% de rendement. La fin de la séquence est un échange brome-iodé avec l'iodure de potassium avec un bon rendement.

Avec ces quatre halogénures furfuryliques, il a été possible d'effectuer différents essais de couplage croisé. Les premiers ont été menés sur les 2-halogéno-2-furanoates de méthyle (*Tableau 1*).

¹⁷⁵ Märkl, G. ; Knott, T. ; Kreitmeier, P. ; Burgemeister, T. ; Kastner, F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11763.

¹⁷⁶ Ismail, M. A. ; Brun, R. ; Wenzler, T. ; Taniou, F. A. ; David Wilson, W. ; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3658.



Entrée	X	Cuivre (I)	Ligand	Temp.	Temps	Rendement ¹
1	Br	CuI	II-269	80 °C	24h	11%
2	Br	CuI	II-270	80 °C	24h	6%
3	Br	CuI	II-271	80 °C	24h	8%
4	I	CuI	II-269	80 °C	24h	15%
5	I	CuI	II-271	80 °C	24h	14%
6	I	Cu ₂ O	II-271	80 °C	24h	1%
7	I	CuBr(PPh ₃) ₃	II-271	80 °C	24h	1%
8	I	CuI	II-271	60 °C	6h	21%
9	I	CuI	II-271	TA	18h	25%

¹ rendement calculé par RMN avec le phtalate d'éthyle comme étalon interne

Tableau 1 : Couplage croisé à partir du 2-halogéno-2-furanoate de méthyle

La *N,N*-diméthylglycine **II-270** s'avère être un ligand moins efficace alors que les réactions en présence de la bis-imine **II-269** ou de la phénanthroline **II-271** présentent des résultats similaires (entrées 1, 2 et 3). La source de cuivre est également très importante puisque le produit d'arrivée n'a été observé avec l'oxyde de cuivre et le tris(triphényl)phosphinobromure de cuivre que sous forme de traces (entrées 5, 6 et 7).

On peut observer également qu'avec une diminution de température, le rendement de la réaction augmente (entrées 5 et 9). Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le cas d'iodofuranes à température ambiante avec des rendements compris entre 15 et 25% en utilisant la phénanthroline comme ligand (entrée 9). La réaction étant arrêtée à conversion complète, la chute du rendement avec l'augmentation de la température doit être due à la dégradation du 5-méthoxy-2-furanoate de méthyle. Cette hypothèse a été vérifiée en soumettant le 2-méthoxyfuranoate de méthyle aux conditions du couplage croisé.

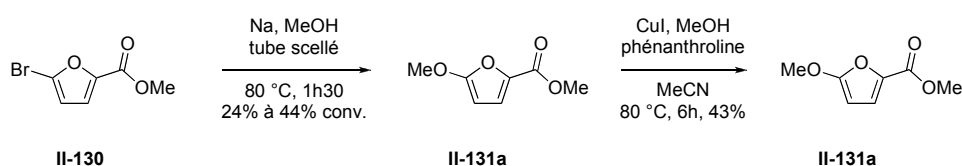
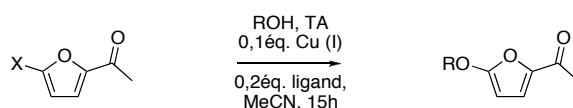


Schéma 102 : Contrôle de la stabilité du 2-méthoxyfuranoate de méthyle

Le 2-méthoxyfuranoate de méthyle **II-131a** a été synthétisé par la méthode de Manly et Amstutz,⁶⁴ à partir du 2-bromofuranoate de méthyle **II-130**. Ce dernier est placé dans un tube scellé avec du méthanol et du sodium métallique à 80 °C pendant 1h30 pour obtenir le composé **II-131a** avec un rendement moyen à une faible conversion. À 80 °C pendant six heures, avec l'iodure de cuivre et la phénanthroline, le réactif de départ est récupéré avec 43% de rendement seulement ce qui prouve bien l'instabilité du produit **II-131a** aux conditions relativement douces de la réaction.

Afin d'avoir un halogénofurane plus réactif, nous nous sommes orientés vers l'utilisation des 2-halogéno-5-acétylfuranes **II-279** et **II-280**.



Entrée	Alcool	X	Produit	Rendement ¹
1	MeOH ²	Br	II-282 (R = Me)	21%
2	MeOH ²	I	II-282 (R = Me)	51%
3	MeOH ² + tamis moléculaire 3 Å	I	II-282 (R = Me)	32%
4	MeOH ² + 3% eau	I	II-282 (R = Me)	40%
5	alcool homoallylique	I	II-283 (R = homoallyle)	12%

¹ Rendement calculé par RMN avec le phtalate d'éthyle comme étalon interne. ² Distillé sur magnésium.

Tableau 2: Essais de couplage croisé catalysé au cuivre

Les 2-bromo et 2-iodo-5-acétylfurane **II-279** et **II-280** ont été soumis aux conditions optimisées précédemment. Le dérivé bromé **II-279** ne permet d'obtenir le 2-méthoxy-5-acétylfurane **II-282** qu'avec un rendement moyen de 21% alors que le dérivé iodé **II-280** permet de l'obtenir avec 51% de rendement (entrées 1 et 2). Néanmoins, les rendements

n'étant que peu reproductibles, différentes sources de méthanol ont été utilisées. Le rendement chute à 32% lorsque l'alcool est séché à l'aide d'un tamis moléculaire (entrée 3) et à 40% lorsque de l'eau est ajouté (entrée 4).

Le couplage croisé a également été effectué avec l'alcool homoallylique (entrée 6) pour obtenir le 2-butényloxy-5-acétylfurane **II-283** mais le produit est obtenu avec un rendement faible (entrée 5) et une faible reproductibilité.

Cette voie de synthèse, peu générale et peu reproductible, a été abandonnée.

b) Ouverture de cyclopropanes donneurs accepteurs

Une voie originale de synthèse de dérivés furaniques, développée par Boeckmann Jr.¹⁷⁷ est basée sur la réactivité de cyclopropanes donneurs-accepteurs,¹⁷⁸ tels que **II-285**.

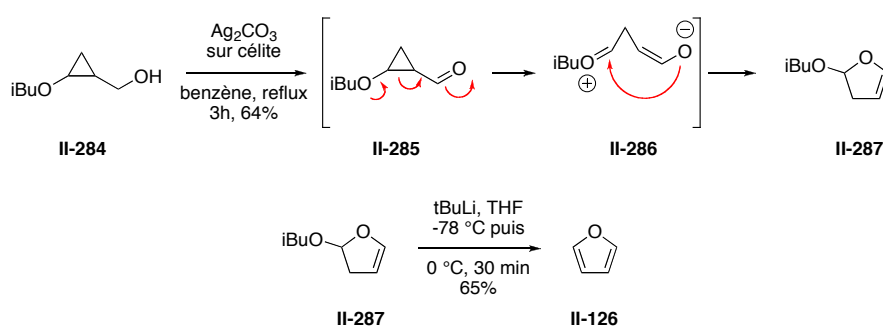


Schéma 103 : Ouverture de cyclopropane donneur-accepteur

Lors de la réaction d'oxydation de l'alcool **II-284** en aldéhyde **II-285**, par la méthode de Fétizon, un des doublets de l'atome d'oxygène de l'éther peut se délocaliser, conduisant à l'ouverture du cyclopropylaldéhyde. Le zwitterion **II-286** est alors obtenu intermédiairement. L'attaque nucléophile intramoléculaire de l'énolate peut ensuite conduire au 2-isobutoxy-2,3-dihydrofurane **II-287**. Celui-ci est soumis à l'action du tert-butyllithium qui va permettre l'élimination du groupement isobutoxy pour obtenir le furane **II-126** avec un bon rendement.

Cette stratégie a alors été étendue aux substrats de type 2,2-diphényloxy-1-cyclopropane **II-290** pour accéder aux 2,2-diphényloxy-2,3-dihydrofuranes **II-291** puis à l' α -alcoxyfurane **II-292** correspondant (Schéma 104).¹⁷⁹

¹⁷⁷ Boeckmann Jr., R. K. ; Bruza, K. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3997.

¹⁷⁸ Reissig, H. U. ; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151. Yu, M. ; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321.

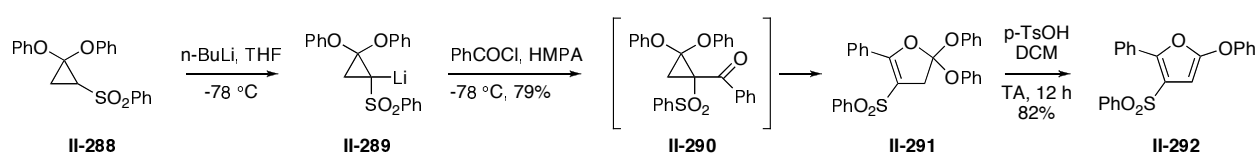


Schéma 104 : Ouverture de 2,2-dialcoyloxycyclopropanophénone donneur-accepteur

Dans le cadre de notre projet, cette méthode a été envisagée en utilisant un alcool ω -insaturé (Schéma 105).

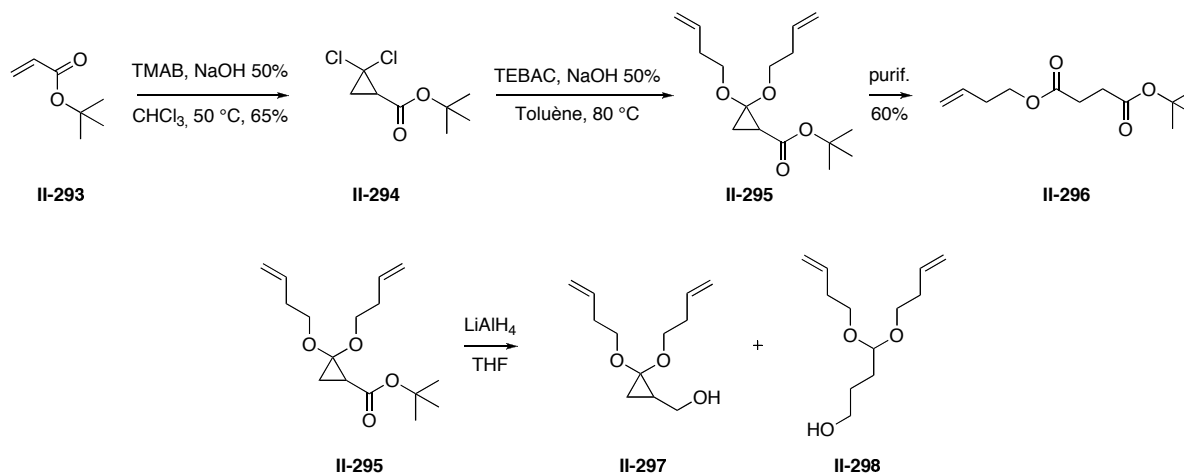


Schéma 105 : Synthèse du cyclopropane gem-homoallylique

La première étape est la préparation du 2,2-dichloro-1-cyclopropanoate de tert-butyle **II-294** par catalyse par transfert de phase (CTP) à partir du chloroforme et de l'acrylate **II-293** correspondant. Ensuite, une seconde CTP est envisagée pour accéder au 2,2-dibutényloxy-1-cyclopropanoate de tert-butyle **II-295**.¹⁸⁰ le produit est observé en RMN ¹H du brut réactionnel. Cependant, ce cyclopropane donneur accepteur est très sensible aux traces d'eau. Toutes nos tentatives de purification du dérivé **II-295** se sont soldées par l'ouverture du cycle à trois chaîsons et l'hydrolyse de l'orthoester intermédiaire.¹⁸¹ Le succinate d'éthyle et d'homoallyle **II-296** est alors isolé avec un rendement correct (60%). Pour pallier ce problème d'ouverture du cyclopropylester, nous avons tenté de réduire le groupement ester. Cependant la formation de l'alcool **II-297** souhaité est accompagnée

¹⁷⁹ Pohmakotr, M. ; Takampon, A. ; Ratchataphusit, J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7149.

¹⁸⁰ Fedorynski, M. ; Dybowska, A. ; Jonczyk, A. *Synthesis* **1988**, 549. Fedorynski, M. ; Ziotkowska, W. ; Jonczyk, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6120.

¹⁸¹ Graziano, M. L. ; Iesce, M. R. *Synthesis* **1985**, 762.

d'environ 30% de produit d'ouverture **II-298**, non-séparable par chromatographie sur gel de silice.

Devant le peu de résultats positifs et la très faible stabilité des produits intermédiaires, cette voie de synthèse a alors été abandonnée.

c) Réaction d'acylation de la 2(5H)-furanone

La synthèse d' α -acyloxyfurane à partir de 2(5H)-furanone et de chlorure d'acide a déjà été présentée dans le chapitre II.

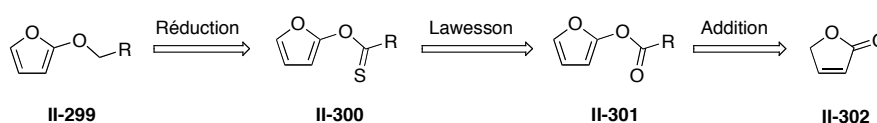


Schéma 106: α -acyloxyfurane à partir de furanone

L'éther **II-299** ciblé pourrait être préparé par la séquence développée par Bradshaw,¹⁸² une réaction de réduction du thioester **II-300** au nickel de Raney. Ce thioester, quant à lui, pourrait être obtenu à partir de l'acyloxyfurane **II-301** par réaction de sulfuration en utilisant le réactif de Lawesson.

Nous avons alors envisagé la réaction de la 2(5H)-furanone sur différents dérivés carbonylés activés (*Schéma 107*).

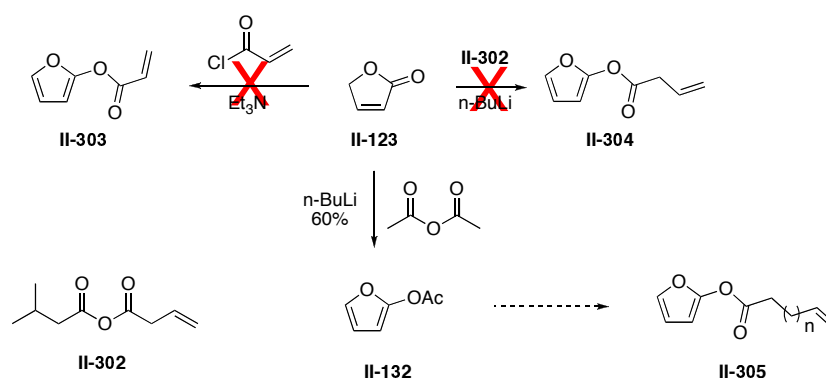


Schéma 107 : O-acylation de la 2(5H)-furanone

¹⁸² Baxter, S. L. ; Bradshaw, J. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 831.

Les réactions d'*O*-acylation de la 2(5*H*)-furanone **II-123** avec le chlorure d'acryloyle ou l'anhydride mixte **II-302** n'ont pas permis d'obtenir les produits **II-303** et **II-304** désirés. Seul le piégeage de l'énolate lithié de **II-123** par l'anhydride acétique a fonctionné, conduisant au dérivé **II-132** avec 60% de rendement. La fonctionnalisation de ce dernier pourrait permettre d'introduire une insaturation mais augmenterait de manière significative le nombre d'étapes nécessaires à la synthèse de ce produit de départ. Nous avons alors porté notre attention sur une dernière voie d'accès aux α -alcoxyfuranes à partir de 2,5-dialcoxy-2,5-dihydrofuranoate d'alkyle.

d) À partir de dihydrofuranes

D'après les travaux d'Hönig, le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofuranoate de méthyle **II-101** réagit avec la TMS-thymine **II-102** en présence de TMSOTf.¹⁰⁴ Un mélange de diastéréoisomères *cis* et *trans* du 2-méthoxy-2,5-dihydro-5-thyminefuranoate de méthyle **II-306** est obtenu avec un excellent rendement de 90%. L'aromatisation est enfin effectuée par le TMSOTf pour accéder au dérivé furanique **II-103** correspondant.

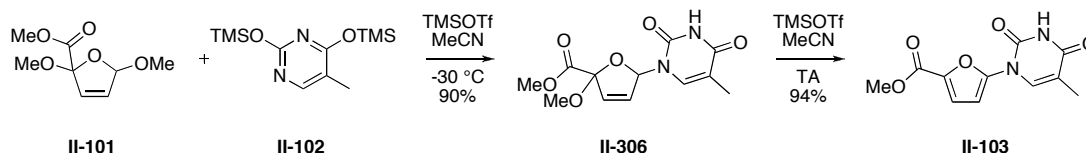


Schéma 108 : Synthèse d' α -amidofurane d'Hönig

Par analogie, nous avons décidé d'employer cette voie de synthèse pour la préparation des α -alcoxyfuranes. Nous avons donc préparé le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydro-2-furanoate de méthyle **II-307** par la méthode de Clausen-Kaas¹¹⁵ qui est une réaction d'oxydation anodique du 2-furanoate de méthyle **II-311** dans le méthanol à chaud avec une catalyse acide. Un bon rendement en composé **II-307** est observé (78% à 90% de conversion) et la réaction est également efficace à plus grande échelle (supérieure à 100 g) avec un simple générateur et deux électrodes, une de platine et l'autre de nickel. Le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydro-2-furanoate de méthyle **II-307** a ensuite été soumis à différentes conditions pour obtenir l'échange d'alcools. Dans les conditions de Hönig (TMSOTf à -30 °C), le produit de départ est

intégralement récupéré. Dans les conditions développées par Malanga¹⁸³ (reflux du DCM avec un montage de Dean-Stark, quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique), le produit de départ est également récupéré quantitativement. La réaction nécessitant une activation plus importante tout en conservant un système azéotropique ou hétéroazéotropique, le choix du solvant s'avérait crucial. Notre attention s'est portée vers l'heptane, non-miscible avec le méthanol et dont la température d'ébullition est de 99°C. La réaction avec l'heptane est en effet efficace et permet d'obtenir une conversion complète en une heure (*Schéma 109*).¹⁸⁴

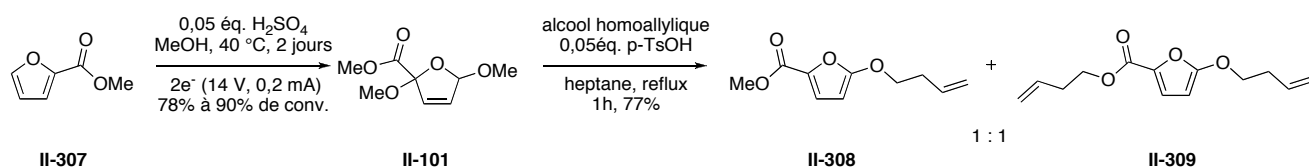


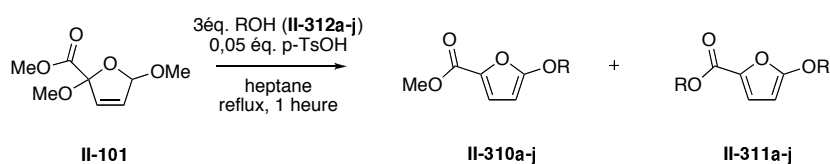
Schéma 109: Synthèse d'α-alcoxyfurane

Deux produits séparables par chromatographie sont formés avec 77% de rendement, dans un rapport 50 : 50 : Le 5-(but-3-ényloxy)-2-furanoate de méthyle **II-308** et le 5-(but-3-ényloxy)-2-furanoate de but-3-ényle **II-309**. Ces conditions réactionnelles permettent donc d'accéder directement à l'alcoxyfurane désiré, accompagné du sous-produit de transestérification. Différents acides sulfoniques (acide naphthalènesulfonique, méthanesulfonique, trifluorométhanesulfonique) ont été utilisés sans amélioration de rendements.

Différents alcools ont également été utilisés dans les conditions optimales, les résultats sont décrits dans le *Tableau 3*.

¹⁸³ Malanga, C. ; Mannucci, S. ; Lardicci, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5615.

¹⁸⁴ Différents solvants ont été utilisés (cyclohexane, hexane) sans améliorer les rendements.



Entrée	Alcool	Rendement ¹	ratio (II-310 / II-311) ²
1	phénol	0%	/
2	alcool propargylique	0%	/
3	alcool allylique	0%	/
4	alcool benzylique	0%	/
5	/	50%	/
6	isopropanol ³ (II-312a)	79%	1 : 0
7	éthanol (II-312b)	40%	1 : 2
8	butanol (II-312c)	65%	1 : 3
9	alcool néopentylique (II-312d)	72%	1 : 1
10	3-chloropropanol (II-312e)	70% ⁴	1 : 1
11	dodécanol (II-312f)	84%	1 : 4
12	tétradécanol (II-312g)	98%	1 : 4
13	pentèn-2-ol (II-312h)	70%	4 : 1
14	butèn-1-ol (II-312i)	77%	1 : 1
15	Cyclopent-3-èn-1-ol (II-312j)	50%	1 : 0

¹ Rendement isolé. ² Déterminé par RMN ¹H. ³ Réaction effectuée au reflux de l'acétonitrile. ⁴ Rendement du mélange.

Tableau 3 : Synthèse d' α -alcoxyfuranes

Cette réaction ne fonctionne pas dans le cas du phénol (entrée 1) qui n'est à priori pas assez nucléophile pour attaquer l'ion oxacarbénium formé. Il est intéressant d'observer que la réaction ne conduit qu'à des produits de dégradation avec l'alcool allylique, l'alcool propargylique et l'alcool benzylique (entrées 2, 3, 4).

En l'absence d'alcool (entrée 5), la réaction mène au dérivé furanique avec un rendement moyen. Lorsque l'on compare les alcools linéaires à chaîne saturée (entrées 7, 8, 11, 12) on peut remarquer que le rendement de la réaction augmente avec le nombre de carbone, ce qui peut être attribué à leur plus faible volatilité et à leur meilleure solubilité dans l'heptane.

La présence d'un atome d'halogène ou d'une insaturation est également tolérée (entrées 10, 13, 14) et les réactions conduisent aux produits désirés correspondants avec des rendements

corrects. Les dérivés furaniques ainsi obtenus sont, à notre connaissance, les premiers exemples d' α -alcoxyfuranes dont la chaîne latérale est fonctionnalisée.

Des alcools secondaires tels que l'isopropanol (entrée 6) et le cyclopenténol (entrée 15) ont également été évalués. Le cyclopenténol a été préparé en 2 étapes selon une procédure de la littérature.¹⁸⁵ Le cyclopentadiène **II-313** subit une réaction d'époxydation suivie d'une ouverture régiosélective de l'époxyde allylique **II-314** en alcool **II-312j** avec un rendement global moyen de 30% (*Schéma 110*).



Schéma 110 : Synthèse du cyclopent-3-énol

L'isopropanol et le cyclopenténol mènent aux dérivés furaniques avec des rendements moyens dans l'heptane (respectivement 67% et 25%) mais lorsque le solvant de la réaction est l'acétonitrile, les rendements sont améliorés (respectivement 79% et 50%) et aucune transestérification n'est observée (entrée 6 et 15).

En revanche dans le cas du pent-2-énol, le rendement n'est pas amélioré ainsi que dans la majorité des alcools primaires qui ne sont pas réactifs dans l'acétonitrile. Contrairement au cas du but-2-énol, les mélanges de produit d'arrivée et de produit transesterifié ne sont pas tous séparables. Dans le cas du chloropropanol, il n'a pas été possible de caractériser séparément **II-310e** et **II-311**.

Nous avons donc développé la première réaction générale de synthèse d' α -alcoxyfuranes avec des rendements très corrects comparés aux précédents dans la littérature. Les conditions réactionnelles sont également plus douces (réaction à pression atmosphérique, quantité catalytique d'acide).

Cette voie de synthèse va nous permettre de préparer les substrats de départ des réactions de cycloadditions [4+n].

¹⁸⁵ Crandall, J. K. ; Banks, D. B. ; Colyer, R. A. ; Watkins, R. J. ; Arrington, J. P. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 423.

2) Réactivité des α -alcoxyfuranes en cycloaddition [4+n]

Nous avons vu dans le chapitre 2 qu'il existait déjà dans la littérature des précédents de réactions de cycloaddition de Diels-Alder d' α -alcoxyfuranes. Seuls quelques diènes sont utilisables, la synthèse des α -alcoxyfuranes n'étant pas triviale. Avec la méthode générale de synthèse d' α -alcoxyfurane que nous avons développée, il devient possible d'augmenter le degré de complexité du diène 1,3.

a) Cycloadditions [4+2] d' α -alcoxyfurane

i. Conditions générales

Nous avons décidé d'utiliser l'acétate de cyanovinyle **II-323**¹⁸⁶ pour les études préliminaires puisqu'il permet d'accéder à de nombreuses informations : la réactivité du diène, la régiosélectivité et la diastéréosélectivité de la réaction. Il permet également d'obtenir après un traitement au méthanolate de sodium la cétone correspondante permettant diverses réactions de fonctionnalisation telles que des alkylations, des additions, des réactions de Bayer-Williger¹⁸⁷ ou encore des aminations réductrices (Schéma 111).

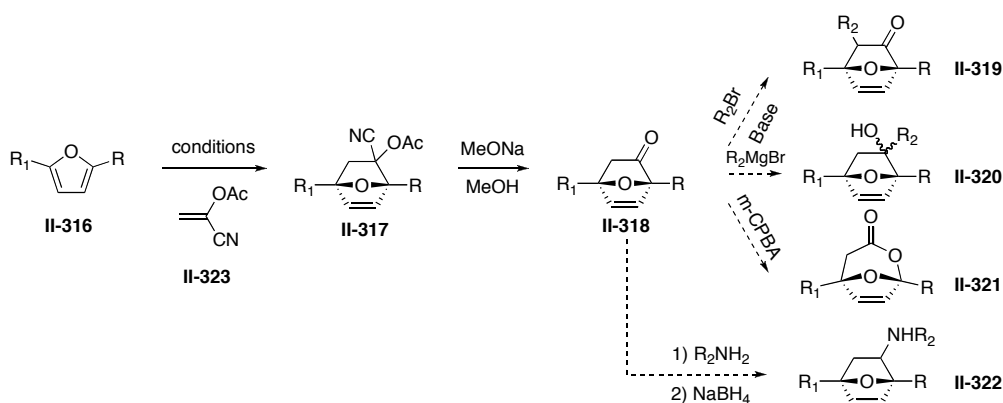


Schéma 111 : Fonctionnalisations à partir de l'adduit de l'acétate de cyanovinyle

¹⁸⁶ Nowak, R. M. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1182. Ranganathan, S. ; Ranganathan, D. ; Mehrotra, A. K. *Synthesis* **1977**, 5, 289 et références citées.

¹⁸⁷ Schmidt, R. R. ; Beitzke, C. ; Forrest, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 909.

Le premier exemple de réaction de cycloaddition de l'acétate de cyanovinyle avec le furane apparaît en 1981 avec les travaux de Kotsuki (*Schéma 112*).¹⁸⁸

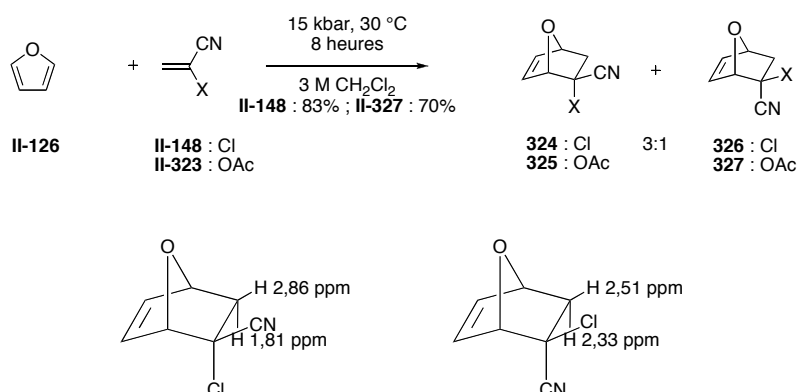


Schéma 112 : 1^{er} exemple de réaction de cycloaddition de l'acétate et du chlorure de cyanovinyle

Cette transformation est effectuée sous pression (15 kbar) à une concentration élevée en réactif (3 M) et permet d'obtenir les adduits **II-324** à **II-327** avec de bons rendements et un ratio acétate (ou chlorure) *endo/exo* de 3:1. L'étude RMN ^1H a permis de déterminer les diastéréoisomères par comparaison des déplacements chimiques des protons en position 3. En effet, dans le cas du chlorure en position *exo*, les protons H₃ sont observés à 2,86 et 1,81 ppm (soit 1 ppm de différence) alors que dans l'autre cas, les protons H₃ sont observés à 2,51 et 2,33 ppm (soit 0,2 ppm de différence).

À partir de 1982, Vogel¹⁸⁹ publie la synthèse des adduits de Diels-Alder **II-328** et **II-329** à pression atmosphérique en utilisant des acides de Lewis. Le meilleur résultat est obtenu en utilisant le diiodure de zinc à température ambiante sans solvant pendant 5 jours pour obtenir 90% de rendement.¹⁹⁰

¹⁸⁸ Kotsuki, H. ; Nishizawa, H. *Heterocycles* **1981**, *16*, 1287. Un exemple est antérieur à ces travaux mais décrit la réaction de cycloaddition d'isobenzofurane : Smith, J. G. ; Welankivar, S. S. ; Shantz, B. S. ; Lai, E. H. ; Chu, N. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1817.

¹⁸⁹ Vieira, E. ; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1700.

¹⁹⁰ Vieira, E. ; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1865. Sevin, A-F. ; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5920.

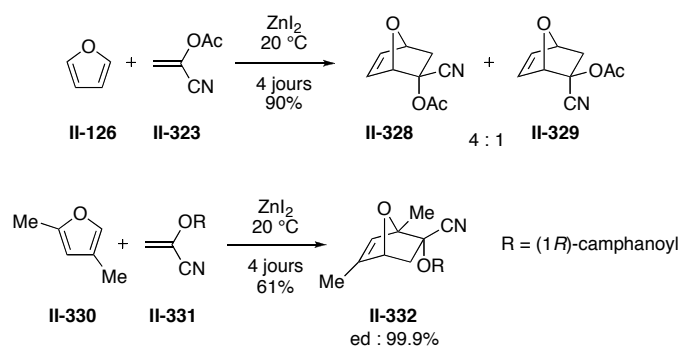


Schéma 113 : Réaction de Diels-Alder du furane avec l'acétate de cyanovinyle développée par Vogel

Dans la majorité des cas un seul régioisomère est obtenu dont le groupement *gem*-cyanoester est en position 2, c'est-à-dire du côté du groupement méthylique dans le cas du composé **II-332**. Seul un dérivé du furfuraldéhyde protégé par l'éthylèneglycol mène à un mélange 50 : 50 de régioisomère.¹⁸⁹

En ce qui concerne la diastéréosélectivité, les furanes simples ou substitués présentent une sélectivité majoritairement *exo*-carbonitrile avec des excès de 60 à 99%. Une version asymétrique a été développée en utilisant un diénophile chiral dérivé du camphre qui permet d'obtenir une excellente diastéréosélectivité.¹⁹¹

Nous nous sommes inspirés des travaux de Vogel pour faire les premiers essais de réaction de cycloaddition de Diels-Alder des α -alcoxyfuranes.

ii. Cycloadditions [4+2] de 2-but-3-ényloxyfuranes

Les premiers essais de réactions de cycloadditions [4+2] ont été réalisés sur l'alcool **II-333** obtenu par la réduction du mélange d'ester **II-308** et **II-309** avec un excellent rendement (*Schéma 114*).

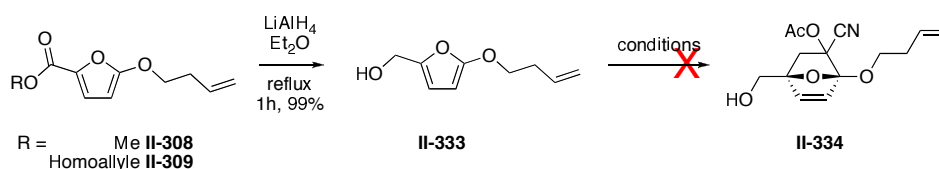


Schéma 114 : Premiers essais de réactions de cycloaddition d' α -alcoxyfuranes

¹⁹¹ Black, K. A. ; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1612.

Différentes conditions de cycloaddition ont été testées. Dans un premier temps, le diène et le diénophile sont agités sans solvant pendant plusieurs jours à différentes températures. À température ambiante, le produit de départ se dégrade lentement sans réagir, un phénomène qui s'amplifie avec l'augmentation de la température. L'ajout d'un acide de Lewis tel que ZnI_2 a ensuite été effectué et la dégradation est observée déjà dès 20 °C.

L'alcool **II-333** étant trop instable pour pouvoir obtenir le cycloadduit **II-334**, il a été décidé de le protéger sous forme d'éther silylé. La protection s'effectue avec le TBSCl en présence d'imidazole dans l'éther diéthylique, l'acidité résiduelle du dichlorométhane suffisant à dégrader le produit de départ (*Schéma 115*).

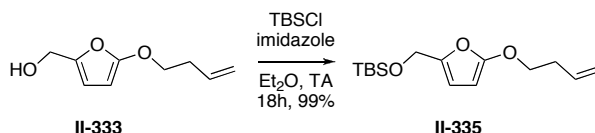
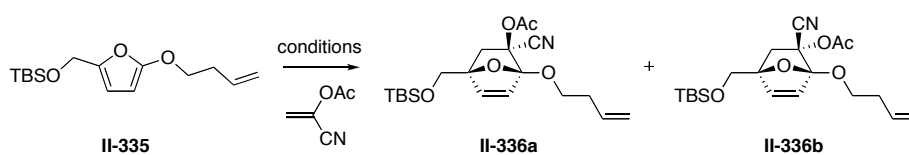


Schéma 115 : Synthèse du diène protégé

L'éther silylé **II-335** est ensuite soumis aux conditions de cycloaddition de Diels-Alder développées par Vogel.¹⁹¹ De manière identique, le réactif est dégradé en présence de ZnI_2 avec ou sans solvant (entrées 1 et 2). Lorsque le diène et le diénophile sont agités sans solvant à température ambiante (entrée 3) aucune réaction n'est observée, en revanche l'adduit est obtenu avec des rendements modérés et une conversion moyenne entre 60 et 80 °C (*Tableau 4*, entrées 4 et 5).



Entrée	Conditions	Temp.	Temps	Rendement ¹	Conversion ²
1	ZnI ₂	TA	2h	mélange complexe	
2	ZnI ₂ , THF	TA	2h	mélange complexe	
3	/	TA	72h	pas de réaction	
4	/	60 °C	15h	25%	50%
5	/	80 °C	15h	23%	50%
6	/	100 °C	15h	0%	100%
7	/	60 °C	48h	54%	60%
8	/	60 °C (MW)	15h	37%	100%

¹ Rendement isolé. ² Conversion déterminée par l'isolation du produit de départ.

Tableau 4 : Essais de cycloaddition [4+2] avec l'acétate de cyanovinyle

À partir de 100 °C, le diène **II-335** et le cycloadduit **II-336** sont dégradés puisque aucun composé n'est obtenu alors que la conversion est complète. Nous avons sélectionné une température de 60 °C pour cette cycloaddition et nous avons augmenté le temps de réaction. Après 48 heures, une conversion de 60% est obtenue pour un rendement isolé de 54% (entrée 7). Un chauffage au micro-onde n'améliore pas ce dernier (37% de rendement, entrée 8). Un unique régioisomère est observé lors de ces réactions de cycloadditions [4+2], présentant une relation 1,2 entre les groupements butényloxy et acétate. En effet, l'irradiation par nOe en RMN ¹H du proton H_{3-exo} a un effet sur les protons H₇.

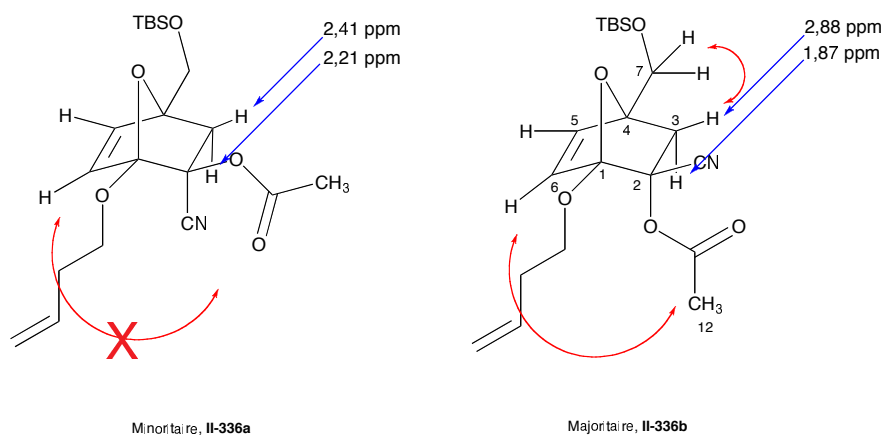
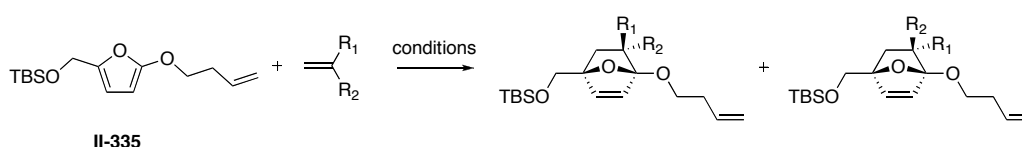


Figure 26: Détermination de la stéréochimie des cycloadduits **II-336a** et **II-336b**

Deux diastéréoisomères sont obtenus dans tous les cas dans un rapport *endo/exo* (acétate) 80:20. La stéréochimie du cycloadduit majoritaire a ensuite été déterminée par l'irradiation du proton H₆ qui montre une corrélation avec le groupement méthyle en C₁₂. En revanche, aucune corrélation n'est observée lors de l'irradiation du proton H₆ du diastéréoisomère minoritaire. Enfin les déplacements chimiques des protons H₂ présentent une grande différence dans le cas du diastéréoisomère majoritaire (1,01 ppm) et une faible dans le cas du produit minoritaire (0,2 ppm). De manière analogue aux travaux de Kotsuki¹⁸⁸ et de Vogel¹⁸⁹, le diastéréoisomère majoritaire obtenu dans nos travaux possède donc le groupement nitrile en position *exo*.

Deux autres diénophiles ont été testés en réaction de cycloaddition de Diels-Alder (*Tableau 5*).¹⁹² La phénylvinylsulfone et l'acrylate d'éthyle qui permettent d'accéder à des cycloadduits fonctionnalisables.



Entrée	Diénophile	Temp.	Temps	Produit	Rendement ¹	Ratio ²	Conversion ³
1	R ₁ = CN, R ₂ = OAc (II-327)	60 °C	48h	II-336	54%	80 : 20	60%
2	R ₁ = SO ₂ Ph, R ₂ = H (II-339)	70 °C	48h	II-337	38%	0 : 100	100%
3	R ₁ = SO ₂ Ph, R ₂ = H (II-339)	70 °C (MW)	2h	II-337	72%	0 : 100	100%
4	R ₁ = CO ₂ Et, R ₂ = H (II-340)	80 °C (MW)	4h	II-338	75%	20 : 80	76%

¹ Rendement isolé. ² Déterminé par RMN. ³ Déterminée par l'isolation du produit de départ.

Tableau 5 : Essais de réaction de cycloaddition [4+2] avec différents diénophiles

Dans le cas de la phénylvinylsulfone, le produit **II-337** est obtenu par voie thermique avec un rendement moyen en 48 heures de réaction sous la forme d'un seul diastéréoisomère (entrée 2). En revanche lorsque l'activation est effectuée par irradiation au micro-onde (entrée 3), la conversion complète est observée de manière spectaculaire après seulement 2 heures de réaction et le rendement augmente à 72%.

L'acrylate d'éthyle permet d'obtenir l'adduit **II-338** correspondant avec un bon rendement de 75% à 76% de conversion sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères inséparables **II-338a** et **II-338b** dans un rapport 80 : 20 (entrée 4). Prolonger le temps de réaction

¹⁹² Ager, D. J. ; East, M. B. *Heterocycles* **1994**, 37, 1789.

n'augmente pas la conversion, mais diminue le rendement par dégradation du cycloadduit **II-338**. La stéréochimie des cycloadduits a été prouvée par nOe entre les protons H₆ et les protons aromatiques dans le cas de la phénylvinylnsulfone et les protons éthyliques dans le cas du cycloadduit **II-337** (Figure 27).

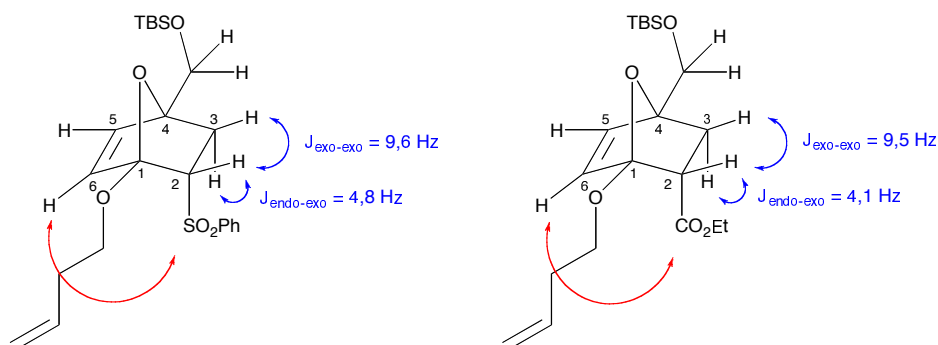


Figure 27 : Détermination de la stéréochimie des cycloadduits majoritaires **II-337** et **II-338**

De plus les constantes de couplage entre les protons H₃ et H₂ sont analogues aux précédents dans la littérature,¹⁹³ avec des valeurs de 9,6 et de 9,5 Hz pour les constantes J_{exo-exo} respectivement des adduits de la sulfone **II-337** et de l'ester **II-338** (les constantes J_{endo-endo} sont de l'ordre de 8,5 Hz).

Ainsi, nous avons pu montrer que les α -butényloxyfuranes étaient des diènes particulièrement intéressants en réaction de cycloaddition [4+2] et conduisaient aux 1-butényloxy-oxabicycles [2.2.1] avec des rendements de moyens à bons et des temps de réactions inférieurs à 48 heures.

Un résultat inattendu a été observé lors de la réaction de cycloaddition de l' α -alcoxyfurane **II-335** avec l'acroléine. L'oxabicycle [2.2.1] **II-341** n'est pas obtenu, seul le dihydropyrane **II-344** a pu être isolé avec 44% de rendement (Schéma 116).

¹⁹³ Zhou, H. B. ; Comninou, J. S. ; Stossi, F. ; Katzenellenbogen, B. S. ; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7261.

Dans le cas de l'acétate de cyanovinyle, l'oxabicycle **II-349** n'est pas obtenu, peut être à cause d'un problème stérique, le groupement cyclopentényloxy étant plus encombrant que le groupement butényloxy (*Schéma 118*).

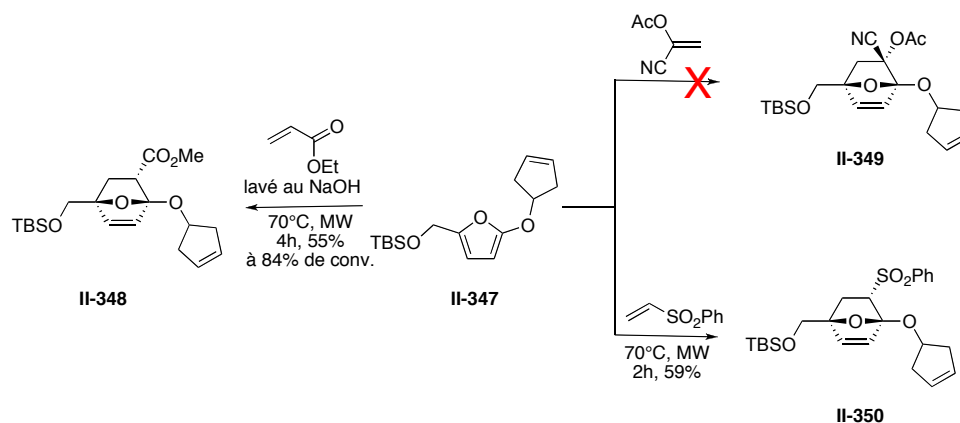


Schéma 118 : Essais de cycloaddition [4+2] du 2-cyclopentényloxyfurane

Dans le cas de la phénylvinylsulfone, l'adduit de Diels-Alder **II-350** a été obtenu avec un rendement de 59% dans des conditions analogues à celles employées lors de la réaction de cycloaddition de l' α -butényloxyfurane **II-336** (*Tableau 4*, entrée 3). Enfin dans le cas de l'acrylate d'éthyle, des résultats différents ont été obtenus selon la pureté du diénophile. En effet, lorsque la réaction est effectuée avec de l'acrylate d'éthyle préalablement lavé avec une solution aqueuse de NaOH, l'adduit de Diels-Alder est obtenu avec un rendement de 59% à 66% de conversion. En revanche, sans ce traitement, l'acidité résiduelle du diénophile provoque l'ouverture du pont oxa par élimination et l'ester diénique **II-351** est obtenu avec un rendement moyen (*Schéma 119*).

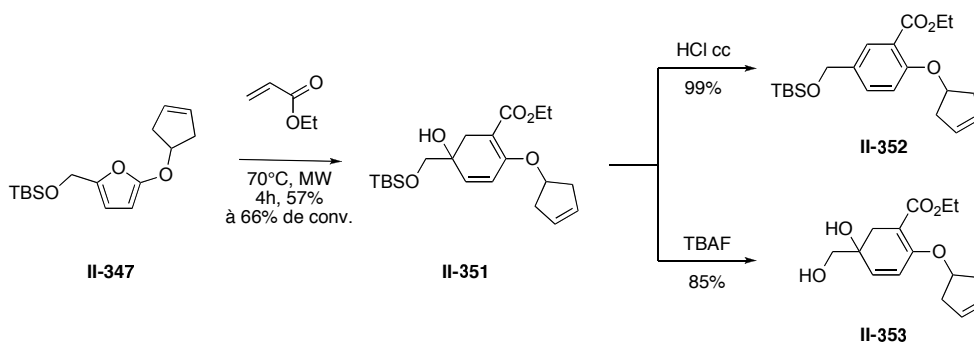


Schéma 119 : Diels-Alder dérivé cyclopenténique avec l'acrylate d'éthyle

Le diène **II-351** obtenu peut conduire à des structures intéressantes via l'aromatisation en **II-352** (avec de l'acide chlorhydrique concentré) ou via la déprotection en diol **II-353** (avec le TBAF). Les dérivés **II-352** et **II-353** sont isolés avec de très bons rendements.

D'une manière générale, les α -alcoxyfuranes sont des diénophiles réactifs vis-à-vis de divers diènes appauvris en électrons. Les oxabicycles [2.2.1] sont obtenus avec des rendements moyen à bons, sous la forme d'un unique régiosiomère et avec des excès diastéréoisomériques de 60 à >96%. Une périselectivité différente a été observée avec l'acroléine ; l' α -alcoxyfurane réagissant cette fois-ci en tant que diénophile.

Afin de diversifier les types de produit obtenu en RRM, nous nous sommes intéressés aux adduits de cycloadditions [4+3].

b) Cycloadditions [4+3] d' α -alcoxyfuranes

À notre connaissance, il n'existe dans la littérature que très peu d'exemples de réaction de cycloaddition [4+3] à partir d' α -alcoxyfurane pour obtenir des 1-alcoxy-1-oxabicyclo[3.2.1]hept-6-èn-3-ones. Avec la voie générale d'accès aux α -alcoxyfuranes développée au laboratoire, nous nous sommes donc intéressés à la préparation de ces oxabicycles, des synthons très intéressants en synthèse.

Dans un premier temps, nous avons évalué les conditions de cycloaddition d'Hoffmann (Cu, NaI, 0 °C dans l'acétonitrile) qui semblaient être les plus neutres pour éviter de dégrader les α -alcoxyfuranes.

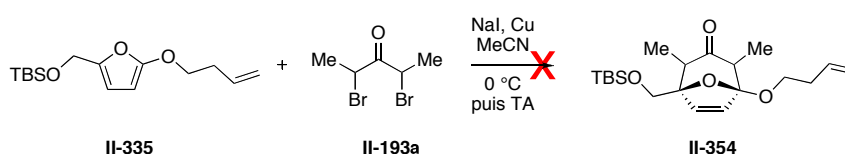


Schéma 120 : Cycloaddition [4+3] d' α -alcoxyfurane dans les conditions d'Hoffmann

Quelques essais de ces conditions réactionnelles avec l' α,α' -dibromopentan-3-one ont mené à un mélange complexe, montrant que cette voie d'accès était inefficace.

Les conditions de Noyori ($\text{Fe}_2(\text{CO})_9$, 60 °C dans le benzène) ont alors été tentées sur l' α -butényloxyfurane **II-335** (Schéma 121).

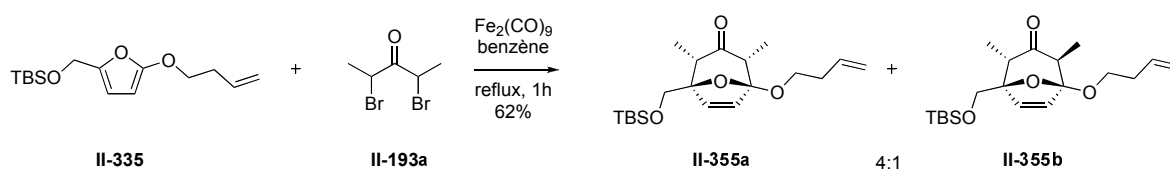
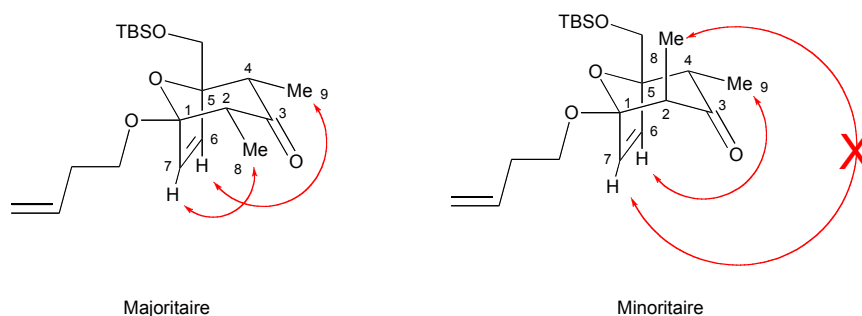


Schéma 121 : Cycloaddition [4+3] d' α -alcoxyfurane dans les conditions de Noyori

L'oxabicyclic **II-355** a été obtenu avec 62% de rendement sous forme d'un mélange 80 : 20 de diastéréoisomères.

Le mélange inséparable de diastéréoisomères a été étudié en RMN ^1H et par nOe, il a été possible de mettre en évidence que le diastéréoisomère majoritaire était celui dont les deux groupements méthyles en C₂ et C₄ sont en relation *syn* l'un par rapport à l'autre et en relation *anti* du pont oxa (*Figure 28*).



*Figure 28 : Détermination de la stéréochimie des cycloadduits **II-355a** et **II-355b** par nOe*

L'oxabicyclic **II-355b** minoritaire présente une relation *anti* des groupements méthyles. De plus le groupement méthyle en C₂ présente une relation *syn* avec le pont oxa.

Nous avons également étudié la réaction de cycloaddition [4+3] des α -butényloxyfuranes **II-313** et **II-357** (*Schéma 122*).

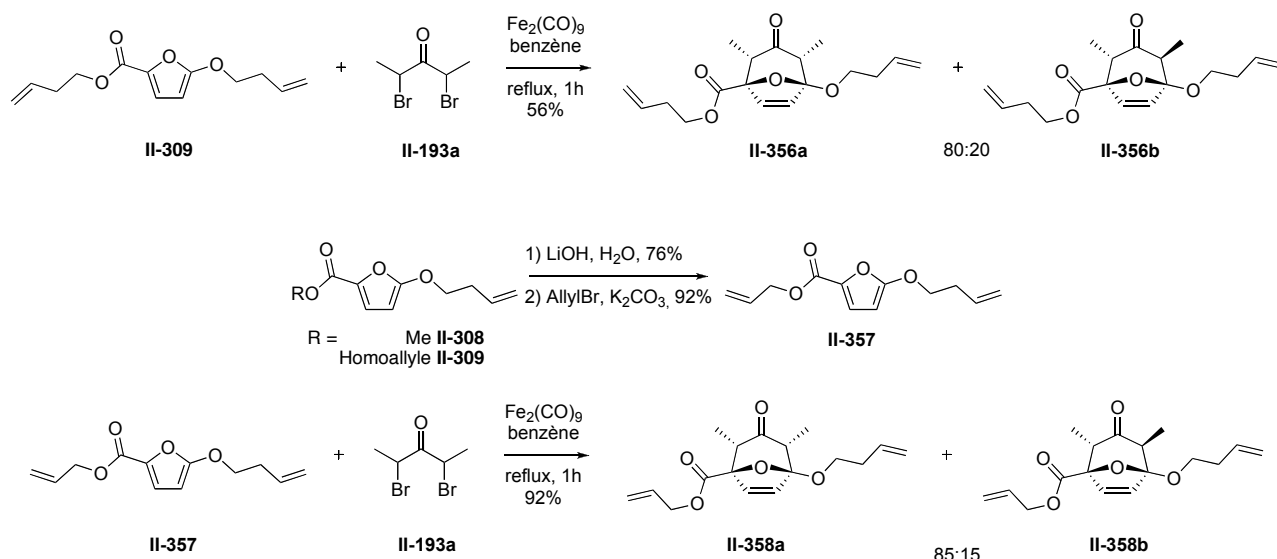


Schéma 122 : Cycloaddition [4+3] d' α -alcoxyfurane possédant un ester en position 5

L'ester homoallylique **II-313** obtenu précédemment (voir page 9) a été soumis aux conditions de Noyori pour former le bicycle **II-356** avec un rendement moyen et un ratio diastéréomérique de 80 : 20. Nous avons également décidé de synthétiser le dérivé allylique. Le mélange d'esters **II-308** et **II-309** a été saponifié en milieu basique pour obtenir l'acide intermédiaire. Celui-ci a subi une réaction d'alkylation avec le bromure d'allyle pour obtenir le produit **II-357**. Cet ester a ensuite été soumis aux conditions de cycloaddition et a permis d'obtenir un bicycle **II-358** avec 92% de rendement et un ratio diastéréomérique de 85 : 15.

La sélectivité des réactions de cycloaddition est donc relativement indépendante de la nature du diène, les diastéréoisomères étant obtenus dans des ratios équivalents.

Notre intérêt s'est également porté sur les réactions de cycloaddition [4+3] utilisant la tétrabromoacétone **II-193**, permettant d'accéder après réaction de débromation à l'oxabicyclocétone **II-216**.¹⁹⁶ Les conditions testées pour cette réaction sont celles développées par Mann et qui utilisent Et_2Zn à basse température.^{197,149} Elles ont déjà été utilisées dans le cas d'un dérivé de l' α -méthoxyfurane **II-136** (*Schéma 123*).¹⁹⁸

¹⁹⁶ Dans les conditions d'Hoffmann ou de Noyori, l' α,α' -dibromoacétone est connue pour être inactive (le cation oxyallylique n'étant pas stabilisé par effets mésomères ou inductifs)

¹⁹⁷ Mann, J. ; Barbosa, L. C. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 787.

¹⁹⁸ Baron, A. ; Caprio, V. ; Mann, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9321.

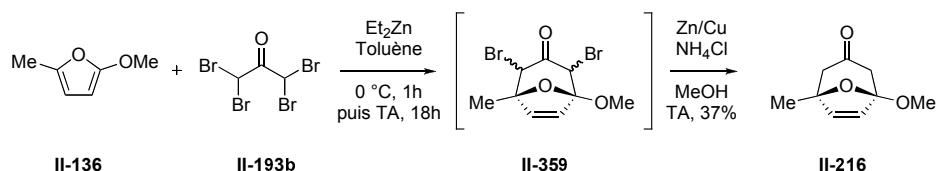
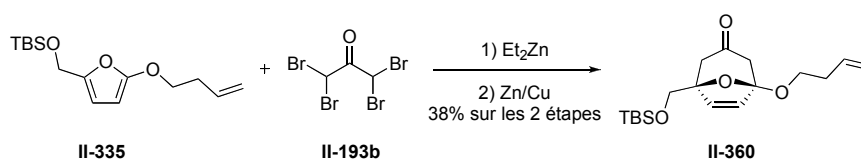


Schéma 123 : Cycloaddition [4+3] d' α -alcoxyfurane avec la tétrabromoacétone

Le diéthylzinc est ajouté à froid à l' α -alcoxyfurane **II-136** et la tétrabromoacétone **II-193** en solution. Une réaction de débromation *in situ* est ensuite effectuée par traitement au couple zinc/cuivre dans une solution méthanolique saturée de chlorure d'ammonium. Le composé **II-216** est finalement obtenu avec un rendement moyen de 37% sur deux étapes.

Nous avons donc essayé ces conditions dans le cas de l' α -butényloxyfurane **II-335** (*Schéma 124*).



*Schéma 124 : Synthèse de l'oxabicyclic **II-360***

L' α -butényloxyfurane **II-335** conduit ainsi en deux étapes à l'oxabicyclocétone **II-360** avec un rendement de 38% sur les deux étapes, comparable aux rendements de la littérature pour ce type de transformation.

L'étude de ces réactions de cycloadditions [4+2] et [4+3] nous a donc permis d'accéder à une grande diversité d'oxabicycles. Nous nous sommes ensuite intéressés à leur réactivité en réaction de réarrangement de cycle par métathèse.

3) Réarrangement de Cycle par Métathèse

La seconde étape clé de la synthèse de dérivés de type spirocétaliques est l'étape de réarrangement de cycle par métathèse. Ainsi les oxabicycles **II-361** conduiraient à des spirocétals bicycliques **II-362** tandis que les oxabicycles **II-363** possédant une seconde chaîne latérale oléfinique conduiraient à des composés tricycliques **II-364** (*Schéma 125*).

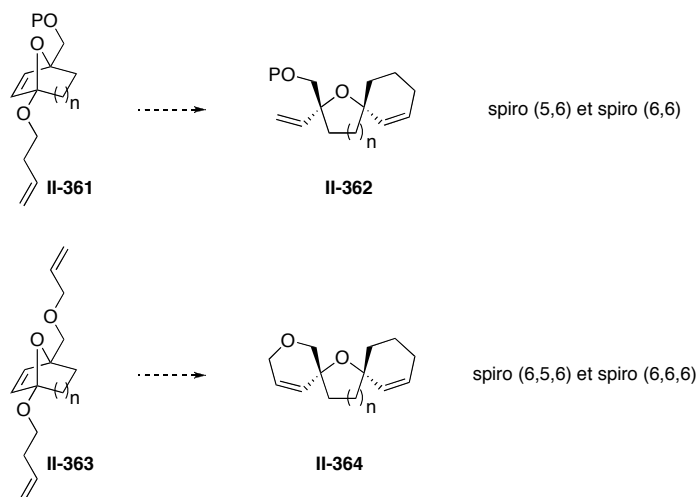


Schéma 125 : RRM de composés oxabicycliques

L'étude de ces deux réarrangements de cycles par métathèse est présentée ci-dessous.

a) Synthèse de composés spirocétaliques

i. *Accès aux spirocétals (5,6)*

Avec les composés bicycliques obtenus précédemment après cycloaddition de Diels-Alder, il était possible de réaliser les RRM. Lorsque la chaîne latérale est de type butényloxy, la séquence observée est une ROM-RCM ou une RCM-ROM selon que le relâchement de la tension de cycle soit la force motrice de la réaction ou non.

Les cycloadduits **II-336b**, **II-337** et **II-338** ont été soumis à l'action d'une quantité catalytique de catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (10 mol%) dans le dichlorométhane. Une transformation très propre est observée et les spirocétals **II-366**, **II-368**, **II-370** ont été isolés avec d'excellents rendements (Schéma 126).

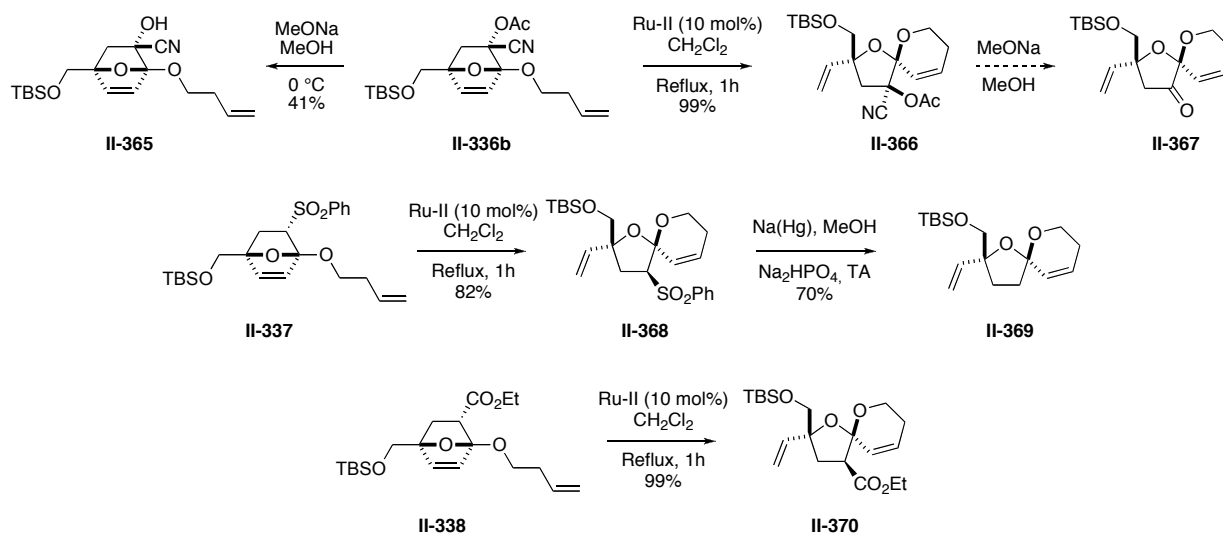


Schéma 126: Synthèse de spirocétal par RRM des cycloadduits α -butényloxy

Dans le cas des oxabicycles **II-336b** et **II-338**, le rendement des RRM est quantitatif alors qu'il est un peu inférieur pour l'oxabicycle **II-337** (82% de rendement). Ce sont, à notre connaissance, les premiers exemples de synthèse de composés spirocétaliques par RRM.

La déprotection du motif cyanoacétate de l'adduit **II-336b** en cétone a été tenté sur l'oxabicycle mais ne permet d'obtenir que la cyanhydrine **II-365** intermédiaire et non la cétone correspondante. Lorsque du méthanolate de sodium est ajouté, le produit se dégrade. Les essais sont en cours pour obtenir la cétone **II-367** lorsque la structure spirocétalique est en place. La réaction de désulfonylation a été testée sur les composés **II-337** et **II-368** avec différentes conditions (SmI_2 , NaBH_4 ou amalgame de sodium). Dans le cas de l'oxabicycle **II-337**, tous les essais ont mené à la décomposition du réactif. Dans le cas du composé spirocétalique **II-368**, il n'est observé que de la dégradation avec le diiodure de samarium alors que l'amalgame de sodium en présence de NaH_2PO_4 permet d'accéder à la structure spirocétalique **II-369** dont le cycle à 5 chaînons est désulfonylé avec un bon rendement de 70%.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la RRM de l'oxabicycle **II-371** possédant un substituant cyclopentényloxy. Cette transformation pourrait nous conduire au spirocétal **II-372** possédant une oléfine exocyclique de type 1,¹⁹⁹ potentiellement fonctionnalisable. Il serait ainsi envisageable de coupler l'étape de RRM avec une étape de métathèse croisée, augmentant ainsi l'intérêt synthétique de cette séquence (Schéma 127).

¹⁹⁹ Chatterjee, A. K. ; Choi, T. L. ; Sanders, D. P. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.

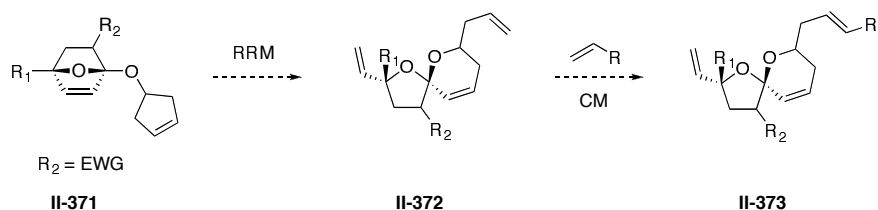


Schéma 127 : Séquence RRM + CM

Deux oxabicycles ont été sélectionnés, **II-348** et **II-350** (*Schéma 128*). Malheureusement, en dépit de nos efforts, aucun réarrangement de cycle n'est observé lorsque **II-348** est traité par une quantité catalytique de carbène de ruthénium (catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération 10 mol%, catalyseur d'hoeyda-Grubbs 2^{ème} génération 10 mol%).

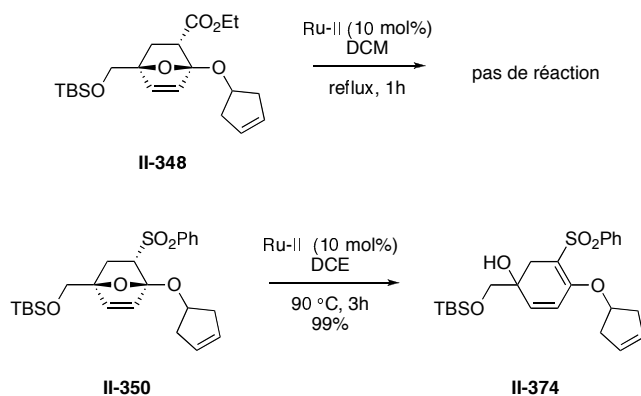
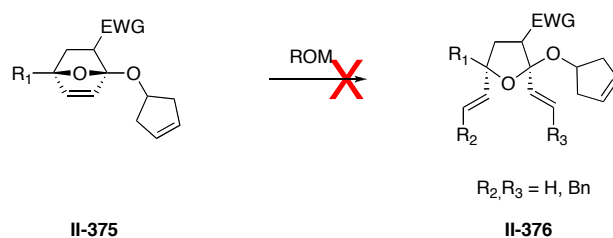


Schéma 128 : Synthèse de spirocétal par RRM des cycloadduits α -cyclopentényloxy

Dans les mêmes conditions, l'oxabicyclic **II-350** conduit au diène-1,3 **II-374**, résultant de l'ouverture du pont oxa.

D'un point de vue plus général, ces résultats semblent montrer que la réaction de RRM s'initie sur l'oléfine terminale des oxabicycles et non sur l'oléfine intracyclique (*Schéma 129*).



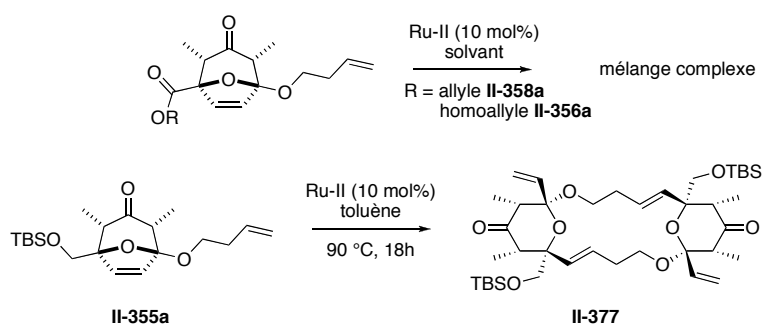
*Schéma 129 : ROM de l'oxabicyclic **II-375***

En effet, la réaction des oxabicycles **II-375** ne conduit à aucun tétrahydrofurane **II-376** qui résulterait d'une simple ouverture de cycle par métathèse.

Nous avons donc développé la première synthèse de composé spirocétalique par réarrangement de cycle par métathèse impliquant une fermeture et une ouverture de cycle dans le cas de la chaîne latérale butényloxy. Dans l'optique d'obtenir des composés spirocétaliques (6,6), nous avons également testé les métathèses sur les dérivés oxabicycliques [3.2.1].

ii. Accès aux spirocétals (6,6)

Les composés oxabicycliques [3.2.1] **II-358a** et **II-356a** ont été soumis aux conditions de métathèse définies lors de l'étude précédente (*Schéma 130*).



*Schéma 130 : Métathèse des oxabicycles [3.2.1] **II-356a**, **II-358a** et **II-355a***

Aucun réarrangement de cycle n'est observé au reflux du dichlorométhane. Au reflux du toluène, seul un mélange complexe a été observé. Nous nous sommes alors tournés vers l'étude de l'oxabicycle **II-355a** dans lequel l'ester est remplacé par un groupement silyloxyméthyle. Cependant, aucune réaction n'est observée au reflux du DCM en présence de catalyseur de Grubbs deuxième génération. En revanche, un unique composé **II-377** est isolé lorsque celui-ci est placé dans le toluène à 90 °C pendant une nuit. L'analyse RMN ¹H de ce dérivé semble indiquer une structure dimérique dans laquelle les nouvelles insaturations carbone-carbone seraient de configuration *E*.

La fonction cétone pouvait être responsable du manque de réactivité de ces oxabicycles, celle-ci a été réduite par le borohydride de sodium dans le méthanol. Un unique diastéréoisomère **II-378** est obtenu avec 79% de rendement (*Schéma 131*).

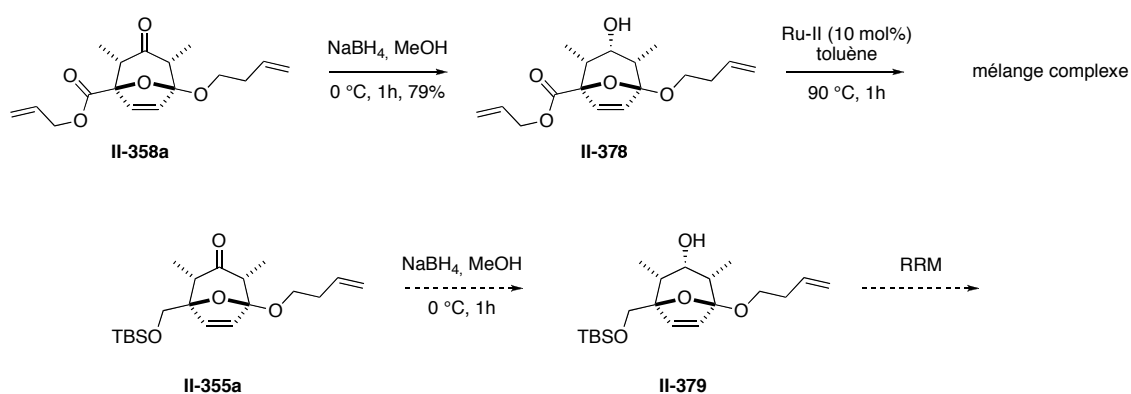


Schéma 131 : Métathèse des oxabicycles [3.2.1] **II-355a** et **II-358a**

La configuration de ce nouveau centre stéréogène a été attribuée par analogie avec les résultats de la littérature.¹⁶⁵ La RRM de l'oxabicycle **II-378** ne conduit qu'à un mélange complexe de composés. Enfin la synthèse de l'oxabicycle **II-379** est en cours actuellement au laboratoire ce qui nous permettra d'évaluer l'impact des fonctions ester et alcool dans l'efficacité de la RRM.

Nous avons également évalué l'impact des deux groupements méthyles en α de la cétone **II-360** sur le déroulement de la RRM. Lorsque le composé **II-360** est traité par le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (10 mol%) au reflux du dichlorométhane, le spirocétal **II-380** est obtenu avec un rendement de 63% (Schéma 132).

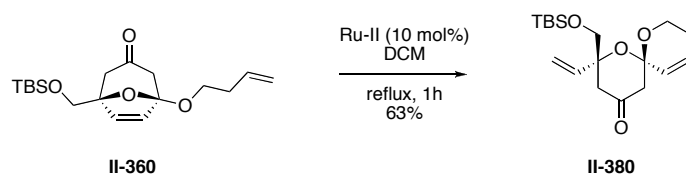


Schéma 132 : Métathèse de l'oxabicycle [3.2.1] **II-360**

Si nous nous intéressons maintenant au mécanisme de la réaction de RRM, les intermédiaires B et B' menant au composé **II-380** sont observés (Schéma 133).

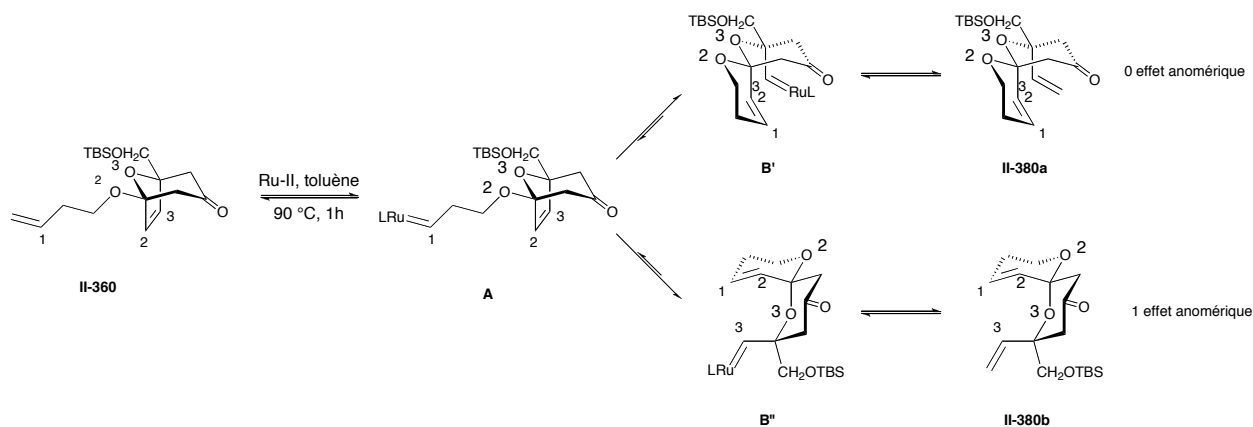


Schéma 133 : Aspect mécanistique et conformationnelle de la RRM de II-360

Le mécanisme de la réaction débute par la formation de l'alkylidène de ruthénium **A**, puis une RCM forme le cycle **A** comportant la double liaison C₁-C₂. La stéréochimie de l'oxabicycle **II-360** est bien entendue transférée dans le produit de réarrangement **II-380**, cela implique que deux intermédiaires **B'** et **B''** mènent à **II-380a** et **II-380b**.

Quatre conformères du composé **II-360** sont envisageables par interconversion des cycles **A** et **B** (Schéma 134).

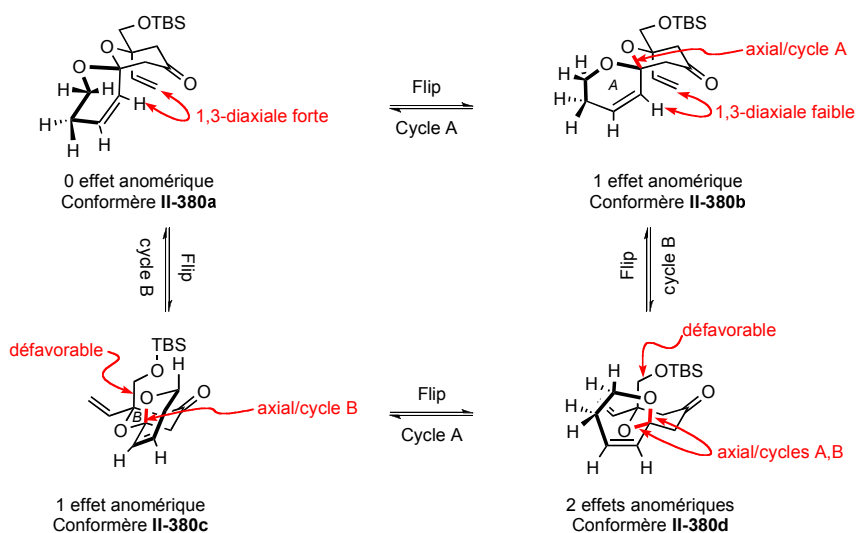


Schéma 134 : quatre conformères du spirocétal **II-380**

Lorsque le cycle pyran-4-one **B** est en conformation chaise **II-380a,b** le groupement encombrant CH₂OTBS est en position équatoriale. Deux conformations du cycle **A** nouvellement créée sont alors possibles, **II-380a** et **II-380b**, présentant respectivement zéro et

un effet anomérique. **II-380b** présente des interactions 1,3-diaxiales plus faibles que **II-380a** et paraît donc favorisée.

L'interconversion chaise → chaise du cycle pyran-4-one B conduit à deux autres conformères, **II-380c** et **II-380d** présentant respectivement un et deux effets anomériques. Cependant, ces deux conformations sont défavorisées par la présence du groupement CH₂OTBS en position axiale.

Afin de confirmer expérimentalement ces hypothèses, la préparation de dérivés cristallins de **II-380** est actuellement à l'étude au laboratoire. Leur analyse en diffraction des rayons X nous permettra en effet d'accéder à la conformation la plus stable. L'étude de la conformation de **II-380** est également envisageable par RMN. Pour simplifier cette étude, nous avons cherché à réduire la double liaison C₁-C₂ (*Schéma 135*).

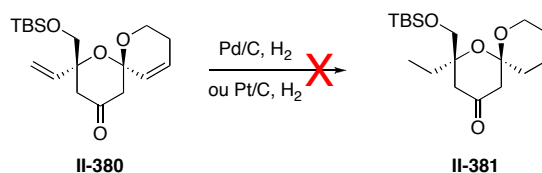


Schéma 135 : Synthèse du spirocétal saturé

De manière surprenante, celles-ci n'ont pas fonctionné, ne menant qu'à la dégradation du produit de départ.

Nous avons essayé différentes conditions acides (HCl, HF, p-TSOH) à soumettre à **II-380** sans résultat, le produit se dégradant. La synthèse du dérivé hydrogéné s'avère donc nécessaire pour poursuivre cette étude et d'autres conditions d'hydrogénation sont à l'étude.

La stratégie de synthèse des spirocétals (5,6) et (6,6) en utilisant comme étape clé la réaction de réarrangement de cycle par métathèse est un succès. Nous avons pu obtenir les spirocétals correspondants avec des rendements corrects à excellents. Nous envisageons d'étudier à court terme actuellement les conformations des spirocétals (6,6) par RMN et par cristallographie aux rayons X.

Afin de démontrer l'intérêt de la méthode et d'obtenir des composés dispirocétaliques, nous avons décidé de préparer des oxabicycles possédant deux chaînes latérales oléfiniques. Le chapitre suivant présente leur synthèse et leur utilisation en RRM.

b) Synthèse de composés dispirocétaliques

i. *Accès aux spirocétal (6,5,6)*

Une extension particulièrement intéressante des RRM présentées dans le chapitre précédent serait une cascade RCM-ROM-RCM permettant de préparer en une seule étape des dérivés tricycliques dont la taille des cycles serait définie (*Schéma 136*).

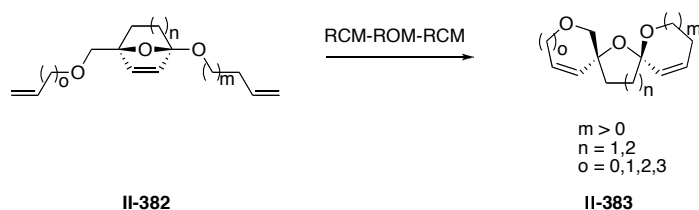


Schéma 136 : Séquence RCM-ROM-RCM

Nous avons vu dans le chapitre précédent qu'une cycloaddition de Diels-Alder ne fonctionnait pas lorsque l' α -alcoxyfurane était substitué par un ester en position 5. Il nous est donc nécessaire d'introduire la seconde oléfine après la réaction de cycloaddition [4+2]. L'éther silylé **II-336b** a donc été déprotégé puis allylé pour accéder à un substrat précurseur du dispirocétal (6,5,6). Les premiers essais de réactions de désilylation ont été effectués avec le TBAF et n'ont mené qu'à la dégradation du produit de départ. En revanche l'utilisation de l'acide fluorhydrique dans la pyridine nous a permis d'accéder à l'alcool intermédiaire (*Schéma 137*).

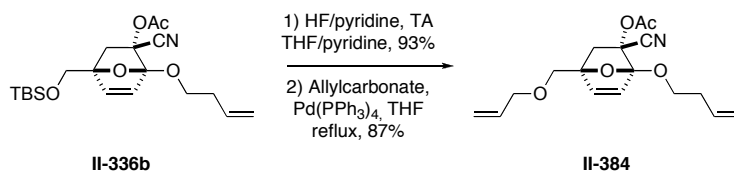


Schéma 137 : Synthèse de l'oxabicyclo [2.2.1] portant deux chaînes latérales oléfiniques

La réaction d'allylation classique de l'alcoolate de sodium par le bromure d'allyle n'est pas efficace et conduit uniquement à la dégradation de l'oxabicyclo. L'utilisation du trichloroacétimidate d'allyle en catalyse acide (acide triflique) ne conduit qu'à 11% de

rendement en produit **II-384**. La forte acidité de l'acide triflique est la probable cause de la dégradation de l'oxabicycle de départ et/ou du produit d'allylation. Nous nous sommes donc orientés vers l'utilisation d'une méthode neutre d'allylation. La réaction dérivée de Tsuji-Trost²⁰⁰ a donc été envisagée avec l'utilisation de palladium (0) en présence de carbonate d'allyle. Un π -allyle palladium intermédiaire est formé qui va subir l'attaque de l'alcool pour obtenir le composé **II-385** avec un excellent rendement de 87%. Ce composé a ensuite été soumis aux conditions de métathèse (*Schéma 138*).

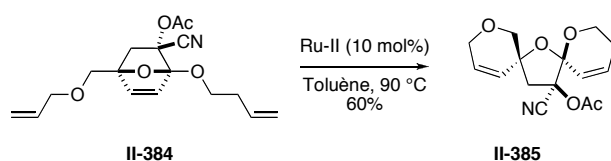


Schéma 138 : Métathèse pour obtenir le dispirocétal (6,5,6)

La réaction, opérée à 90 °C dans le toluène s'est effectuée avec un rendement correct de 60% (non optimisé) en composé spirocétal (6,5,6) **II-385**. Nous avons ainsi préparé le premier exemple de composé dispiro par RRM.

ii. *Accès aux spirocétal (6,6,6)*

De manière analogue, nous avons appliqué cette stratégie de synthèse à l'oxabicycle **II-360** (*Schéma 139*).

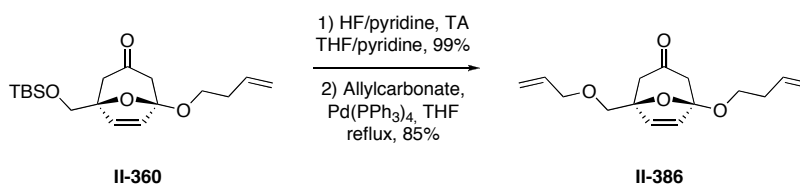


Schéma 139 : Synthèse de l'oxabicycle [3.2.1] portant deux chaînes latérales oléfiniques

²⁰⁰ Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, **1980**. Trost, B. M. *In Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations*; Bartmann, W.; Sharpless, K. B.; Eds.; VCH: New York, **1986**.

Le précurseur **II-386** de RCM est obtenu avec 84% de rendement global sur les étapes de déprotection et d'allylation. Il a ensuite été soumis aux conditions de métathèse dans les conditions définies précédemment (*Schéma 140*).

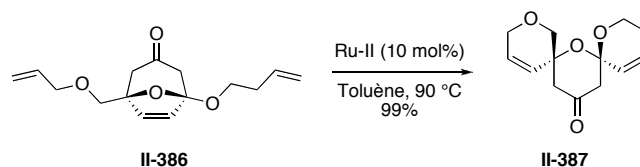


Schéma 140 : Métathèse pour obtenir le dispirocétal (6,6,6)

Le composé spirocétalique (6,6,6) **II-387** est obtenu de manière quantitative faisant de cette méthode la plus efficace pour la synthèse de dispiro (6,6,6).

Nous avons développé une voie d'accès aux spirocétals (5,6) et (6,6) très efficace et aux dispiro (6,5,6) et (6,6,6) qui fonctionne également très bien. Cette stratégie permet potentiellement d'avoir accès à de nombreux spirocétals et dispirocétals fonctionnalisés dont les tailles de cycles peuvent être modulées à souhait. Afin de valider cette stratégie de synthèse de motifs spirocétaliques, nous l'avons testée dans le cadre d'une approche synthétique de l'aculéatol. Nous verrons les résultats de ces essais dans le chapitre suivant.

4) Approche synthétique des Aculéatols

a) Introduction

Amomum aculeatum Roxb. (fam. Zingiberaceae) est une plante herbacée répartie en Malaisie, en Indonésie et en Papouasie-Nouvelle Guinée. Cette plante est utilisée dans les médecines populaires de Papouasie contre les fièvres et le paludisme. À partir de cette plante ont été extraites les aculéatines (A, B, C, D et epi-D)²⁰¹ ainsi que les aculéatols (A, B, C et D).²⁰² Ces composés ont montré une forte activité antiprotozoaire et antibactérienne, ainsi qu'une activité potentielle anticancéreuse chez l'homme. En effet, les aculéatines sont des cytotoxiques des cellules KB (responsables du carcinome de la bouche et du pharynx), des

²⁰¹ a) Heilmann, J. ; Mayr, S. ; Brun, R. ; Rali, T. ; Sticher, O. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2939. b) Heilmann J. ; Brun R. ; Mayr S. ; Rali T. ; Sticher O. *Phytochemistry* **2001**, *57*, 1281.

²⁰² Salim A. A. ; Su B.-N. ; Chai H.-B. ; Riswan S. ; Kardono L. B. S. ; Ruskandi A. ; Farnsworth N. R. ; Swanson S. M. ; Kinghorn A. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1849.

antiprotozoaires des espèces *Plasmodium* et *Trypanosoma* et enfin des antibactériens contre *Bacillus cereus* et *Escherichia coli*.

Les aculéatines A, B et C ont été isolées en 2000^{201a} et leurs structures relatives ont été révisées et prouvées par Alberto Marco en 2005.²⁰³ Les aculéatines D^{201b} et E²⁰⁴ ont été isolées à leur tour en 2001 et 2008 respectivement (*Figure 29*).

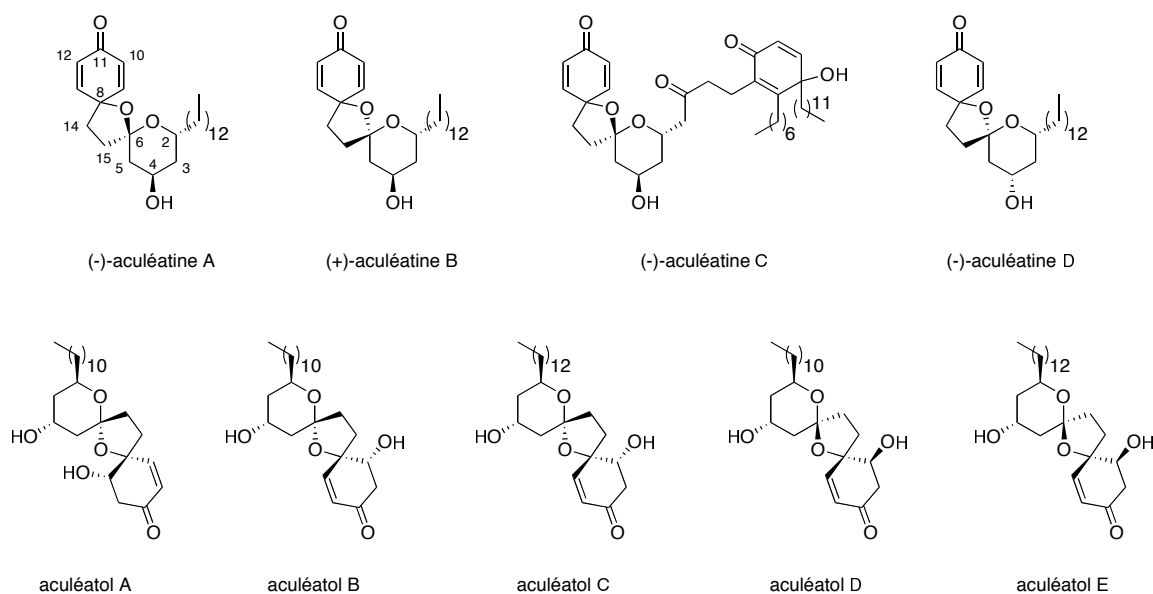


Figure 29: Aculéatines et aculéatols

Les aculéatines A et B diffèrent par la stéréochimie du carbone spirocétalique 6 alors que l'aculéatine D est identique à l'aculéatine B avec inversion de la configuration du carbone 4. L'aculéatine C est différente des précédentes, elle possède une chaîne carbonée en C₁₂, substituée par un motif cyclohexadiénone substitué.

Il y a eu jusqu'à présent à notre connaissance dix synthèses totales des aculéatines A et B,^{204,205} six synthèses totales de l'aculéatine D^{205b,205e,206} et une étude synthétique de l'aculéatol C.²⁰⁷

²⁰³ Falomir, E. ; Alvarez-Bercedo, P. ; Carda, M. ; Alberto Marco, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8407.

²⁰⁴ Chin, Y. W. ; Salim, A. A. ; Su, B. N. ; Mi, Q. ; Chai, H. B. ; Riswan, S. ; Kardono, L. B. S. ; Ruskandi, A. ; Farnsworth, N. R. ; Swanson, S. M. ; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 390.

²⁰⁵ a) Wong, Y. S. *Chem. Commun.* **2002**, 686. b) Peuchmaur, M. ; Wong, Y. S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5374. c) Chandrasekhar, S. ; Rambabu, C. ; Shyamsunder, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4683. d) Suresh, V. ; Selvam, J. J. P. ; Rajesh, K. ; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1509. e) Malathong, V. ; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4220. f) Kamal, A. ; Reddy, P. V. ; Prabhakar, S. ; Balakrishna, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2861. g) Das, B. ; Krishnaiah, M. ; Sudhakar, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2303. h) Ramana, C. V. ; Pandey, S. K. *Tetrahedron* **2010**, 66, 390. i) Yadav, J. S. ; Thrimurtulu, N. ; Venkatesh, M. ; Prasad, A. R. *Synthesis* **2010**, 3, 431.

L'ensemble de ces approches synthétiques utilise la même étape clé pour la formation du motif spirocétalique : le phénol est oxydé par un λ^3 -iodane, conduisant à un intermédiaire carbocationique **II-393**. Ce dernier peut piéger efficacement l'acétal, conduisant ainsi en une seule étape à un squelette tricyclique complexe (*Schéma 141*).

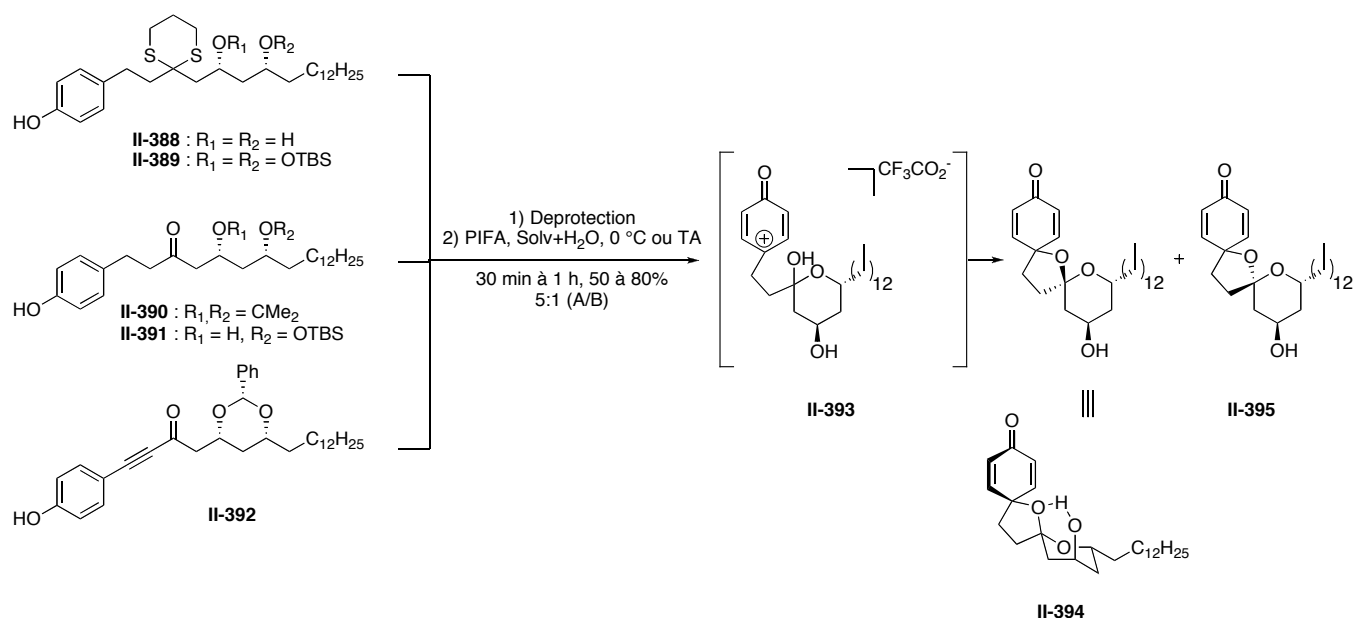


Schéma 141: Synthèse des aculéatines A & B

L'oxydation est effectuée dans tous les cas par un dérivé d'iode hypervalent (le PIFA) dans un mélange d'acétone et d'eau ou d'acétonitrile et d'eau. Un mélange d'aculéatines A et B avec un ratio de 5 : 1 en faveur de l'aculéatine A est obtenu. Contrairement à l'aculéatine B, elle possède une liaison hydrogène entre l'alcool et l'atome d'oxygène spirocétalique dont la conformation *syn* et l'effet anomérique favorisent l'interaction. Les différences de ces approches résident dans l'introduction du premier centre anomérique qui vient soit du pool chiral (à partir du D-glucose^{205d} ou de l'acide (*S*)-malique^{205f}) soit d'une synthèse énantiosélective (allylation de Brown²⁰⁴, allylation de Maruoka^{205c,205g}).

²⁰⁶ a) Baldwin, J. E. ; Adlington, R. M. ; Sham, V. W. W. ; Marquez, R. ; Bulger, P. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2353. b) Ramana, C. V. ; Srinavas, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3915. c) Zhen, Z. B. ; Gao, J. ; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *73*, 7310. d) Yadav, J. S. ; Raghavendra Rao, K. V. ; Ravindar, K. ; Subba Reddy, B. V. *Synlett* **2010**, 51.

²⁰⁷ Peuchmar, M. ; Wong, Y. S. *Synlett* **2007**, 2902.

b) Synthèse des précurseurs des aculéatols

Le squelette 1,7-dioxa-dispiro[5.1.5.2]pentadécane des aculéatols A à E est unique et aucune synthèse de ces dérivés n'est rapportée à ce jour. Le réarrangement de cycle du 1-alcoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-ène par des carbènes de ruthénium pourrait s'avérer adapté à ce type de cible. D'un point de vue rétrosynthétique, les aculéatols B et C pourraient provenir du composé **II-396**, lui-même élaboré à partir de l'oxabicycle **II-397** par une séquence ROM / RCM / RCM. Ce dernier pourrait être synthétisé par cycloaddition [4+2] de l'alcoxyfurane **II-399** et de la phénylvinylsulfone (*Schéma 142*).

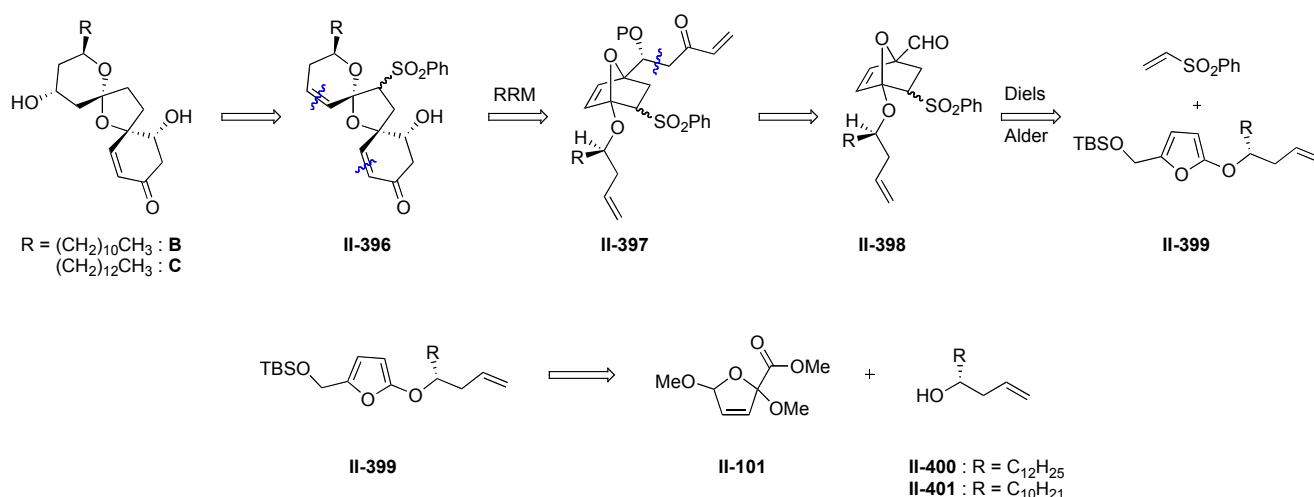


Schéma 142 : Analyse rétrosynthétique de l'aculéatol

L' α -alcoxyfurane **II-399** pourrait être obtenu dans les conditions développées au laboratoire à partir du 2,5-dihydro-2,5-diméthoxy-5-furanoate de méthyle **II-101** et des alcools secondaires **II-400** et **II-401**. Afin d'avoir accès aux aculéatols B et C, nous avons préparé les alcools homoallylique **II-403f** et **II-403g** portant respectivement en α de l'alcool une chaîne C₁₀H₂₁ et C₁₂H₂₅ (*Schéma 143*). Ces alcools ont été préparés en deux étapes à partir du dodécanol ou du tétradécanol.²⁰⁸

²⁰⁸ Singh R. S. ; Mukherjee K. ; Banerjee R. ; Chaudhuri A. ; Hait S. K. ; Moulik S. P. ; Ramadas Y. ; Vijayalakshmi A. ; Rao N. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 900. Fuganti C. ; Joulain D. ; Maggioni F. ; Malpezzi L. ; Serra S. ; Vecchione A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2425.

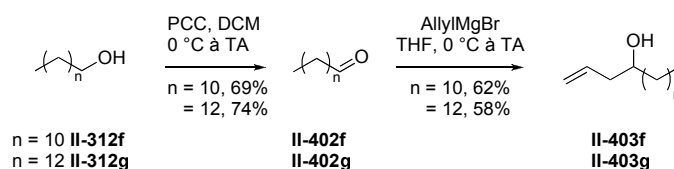
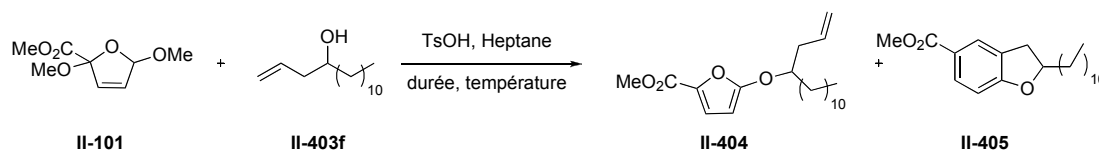


Schéma 143 : Synthèse des alcools homoallyliques précurseurs de l'α-alcoxyfurane

L'étape d'oxydation permet d'accéder aux aldéhydes **II-402f** et **II-402g** en utilisant le PCC. L'allylation est effectuée dans des conditions usuelles (allylMgBr) pour obtenir les deux alcools secondaires **II-403f** et **II-403g** avec des rendements globaux de 43%.

En présence d'acide *para*-toluène sulfonique et de trois équivalents de **II-403f**, les tentatives de couplages ont été effectuées par activation thermique ou micro-onde (Tableau 6).



Essai	Temp.	Durée	Résultat ¹
1	80 °C	12 h	SM / II-404 / II-405 = 4 : 2 : 1
2	100 °C (MW)	1 h	SM / II-404 = 2 : 1, II-404 (15 %)
3	100 °C (MW)	2 h	Mélange complexe

¹ ratio déterminé par RMN

Tableau 6 : Synthèse de l'α-alcoxyfurane **II-404**

Par voie thermique et à 80 °C pendant 12 heures, la conversion est faible et deux nouveaux produits apparaissent, l'α-alcoxyfurane **II-404** et le dihydrobenzofurane **II-405** issu de la réaction de cycloaddition intramoléculaire suivie d'un réarrangement afin de restaurer l'aromaticité. Par irradiation au micro-onde à 100 °C pendant 1 h, 15 % de l'alcoxyfurane **II-404** est observé (rendement RMN ¹H). Un temps d'irradiation plus long de 2 h conduit uniquement à un mélange complexe. L'encombrement stérique des alcools secondaires semble être à l'origine du manque de réactivité observé. Ce phénomène n'a pas été observé lors de l'étude méthodologique avec les alcools secondaires (l'isopropanol, le pent-4-én-2-ol et le cyclopenténol).

L'α-cyclopentényloxyfurane **II-310j** est également un substrat potentiel dans cette approche des spirocétals à chaîne latérale en position 2. Malheureusement, nous avons vu

précédemment que celui-ci n'était pas réactif en présence de catalyseur de métathèse. Une solution actuellement à l'étude est la synthèse d' α -cyclohexényloxyfurane ou d' α -cycloheptényloxyfurane **II-408**. L'ouverture de cycle du composé bicyclique correspondant est moins défavorable que dans le cas du cycle à 5 chaînons.

L'ouverture de cycloalcènes par ozonolyse permettant l'accès à des fonctions terminales différentes est également étudiée. Cette méthode, développée par Schreiber,²⁰⁹ permet de différencier les deux sites d'oxydation en effectuant la réaction d'ozonolyse en présence de méthanol (*Schéma 144*).

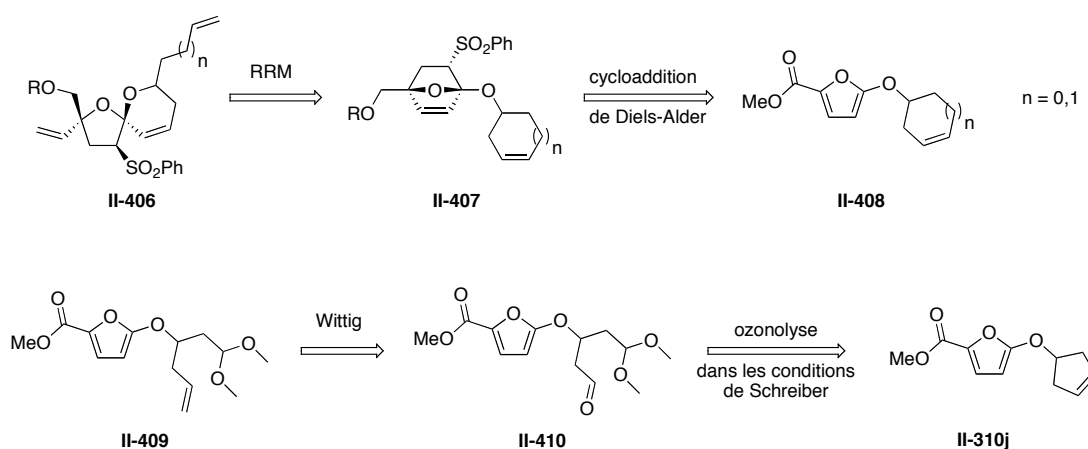


Schéma 144 : Stratégie de désymétrisation d'un cycloalcène

Cette stratégie appliquée à l' α -alcoxyfurane pourrait permettre de contourner le problème posé par les alcools secondaires encombrés.

²⁰⁹ Schreiber, S. L. ; Claus, R. E. ; Reagan, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3867.

Conclusion Générale

Après avoir exposé les enjeux de ce travail en présentant dans le 1^{er} chapitre les produits naturels possédant le motif tétrahydroisoquinoléinique, leurs intérêts pharmacologiques et leur unique voie d'accès via la réaction de Pictet Spengler, nous avons présenté la synthèse énantiosélective de tétrahydroisoquinoléine 1,3-disubstituées et différentes tentatives d'obtention des motifs pentacycliques de différents alcaloïdes d'intérêt biologique.

La synthèse énantiosélective de tétrahydroisoquinoléines 1,3-disubstituées a été effectuée en 6 étapes utilisant deux étapes clés. La première est une réaction d'alkylation catalysée par transfert de phase permettant de créer un centre asymétrique dont la configuration est contrôlée par le catalyseur dérivé de la cinchonidine. Un excès énantiomérique de 99% est obtenu peu après dans la séquence à l'aide d'une seule recristallisation. La seconde étape clé est la cyclisation pallado-catalysée permettant d'accéder au motif tétrahydroisoquinoléinique. Elle permet d'obtenir diastéréosélectivement ($ed = 80\%$) la tétrahydroisoquinoléine 1,3-*cis*-disubstituée indépendamment des groupements présents sur le cycle aromatique contrairement à la réaction de Pictet-Spengler.

Dans la suite, les différentes voies d'accès testées permettant d'accéder au motif pentacyclique n'ont pas été couronnées de succès. Néanmoins la réaction de Heck permettant de préparer le dérivé **I-109** permet tout de même d'envisager l'accès à ce motif après déprotection et couplage peptidique.

Dans un second temps ont été exposées les différentes sources de composés possédant un motif spirocétalique, puis les propriétés électroniques et conformationnelles des spirocétals avec en particulier les effets anomériques et exo-anomériques. Les différentes voies de synthèse de spirocétals ont été présentées avec en particulier la synthèse de dérivés contra-thermodynamique. Les différentes voies de synthèse d' α -hétérofuranes ont été introduites en se concentrant sur les dérivés soufrés, azotés et oxygénés. L'utilisation des α -alcoxyfuranes en réaction de cycloaddition a ensuite été présentée ainsi que l'utilisation des adduits. Enfin la réaction de par réarrangement de cycle par métathèse a été étudiée en se focalisant sur les réactifs à forte tension de cycle, c'est-à-dire les cycles à 3 et 4 chaînons et les bicycles [2.2.1] et [3.2.1].

Après cette étude des enjeux de ce travail, différentes voies de synthèse des α -alcoxyfuranes ont été exposées. Une voie d'accès générale a été développée en utilisant une réaction d'addition/élimination sur le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydro-2-furanoate de méthyle. Des α -alcoxyfuranes, dont la chaîne latérale est encombrée, substituée par une oléfine ou un atome d'halogène, ont été préparés pour la première fois à notre connaissance avec des rendements de moyens à excellent.

Leur utilisation en réaction de cycloaddition [4+2] et [4+3] a ensuite été présentée pour obtenir des 1-butén-3-yl-1-oxy-1-oxabicyclo[2.2.1] et des 1-butén-3-yl-1-oxy-1-oxabicyclo[3.2.1] avec d'excellents rendements et d'excellentes diastéréosélectivités.

Enfin l'utilisation de ces bicycles en réaction de métathèse a été présentée avec la première synthèse de dérivés spirocétaliques par RRM, celle-ci permettant d'accéder aux spirocétals (5,6) et (6,6). Cette voie de synthèse a également été étendue à la synthèse de composés dispirocétaliques (6,5,6) et (6,6,6) par l'ajout d'une autre chaîne latérale oléfinique. L'étude conformationnelle des dérivés ainsi obtenus est à l'étude.

L'application de cette méthodologie à la synthèse des aculéatines et des aculéatols, des composés biologiquement actifs possédant un noyau dispirocétalique, n'ont pas été couronnés de succès. Des stratégies légèrement différentes et prometteuses sont actuellement à l'étude.

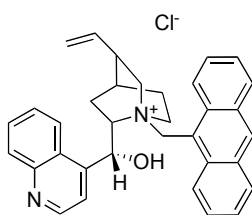
En conclusion, ce travail constitue la première stratégie de synthèse de dérivés spirocétaliques par réarrangement de cycles tendus. Cette méthode diffère des précédents de la littérature, mettant en jeu principalement des cyclisations acido-catalysées sous contrôle thermodynamique. L'extension de notre étude méthodologique à la synthèse de produits naturels biologiquement actifs et jusqu'à présent jamais préparés, les aculéatols est actuellement à l'étude au laboratoire.

Partie Expérimentale

Généralités :

Les solvants anhydres ont été distillés avant leur utilisation sur CaH_2 (toluène, dichlorométhane) ou sur sodium et benzophénone (THF). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄ Merck. Les chromatographies sur couche mince sont révélées à la lumière ultraviolette (254 nm) et/ou par trempage dans une solution aqueuse de permanganate de potassium ou dans une solution éthanolique d'acide phosphomolybdique. Les chromatographies sur colonne sont réalisées sur gel de silice Macherey-Nagel 0,063-0,2 mm. Les plaques préparatives sont préparées au laboratoire sur plaques de verre avec du gel de silice 60 PF₂₅₄ Merck. Les réactions au micro-onde ont été réalisées sur un CEM Discover 300 W, les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Büchi 510. Les spectres de résonance magnétique ont été enregistrés à 300 MHz pour le proton et à 75 MHz pour le carbone sur un spectromètre Bruker Avance 300 et à 400 MHz pour le proton et 100 MHz pour le carbone sur un spectromètre Bruker Avance 400. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au signal du solvant résiduel (CDCl_3 : 7,26 ppm pour le proton et 77 ppm pour le carbone ; MeOD : 3,31 ppm pour le proton et 49,05 ppm pour le carbone ; C_6D_6 : 7,15 ppm pour le proton et 128 ppm pour le carbone ; DMSO-d₆ : 2,5 ppm pour le proton et 39,5 ppm pour le carbone ; toluène-d₈ : 7,09 ppm pour le proton et 129 ppm pour le carbone ; tétrachloroéthane-d₂ : 6 ppm pour le proton et 73,8 ppm pour le carbone ; acétone-d₆ : 2,05 ppm pour le proton et 29,8 ppm pour le carbone). Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet), bs (singulet large), app. (apparent). La description RMN des produits fait appel à une numérotation arbitraire qui ne correspond pas à la nomenclature IUPAC. Les spectres de masse basse résolution ont été réalisés sur un quadropole Agilent LC MSD/SL (mode électrospray positif/négatif) couplé à une HPLC Agilent 1100 Series (colonne eclipse XDB-C18 2,1×30 mm ; 3,5 micron) avec un gradient d'élution eau (0,1 % HCO_2H) / acétonitrile = 95 : 5 à 5 : 95 en 6 min. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un Polarimètre Perkin-Elmer pour la raie D d'une lampe à vapeur de sodium ($\lambda = 589 \text{ nm}$) à 20°C. Les rotations spécifiques $[\alpha]$ sont exprimées en $10^{-1} \cdot \text{deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

Chlorure de (9-anthracénylméthyl)-cinchonidinium (I-68)



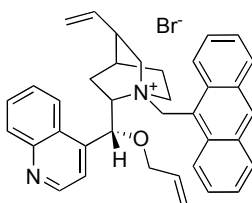
Le 9-chloroéthylantracène (1 g ; 4,42 mmol ; 0,95 éq.) est ajouté à une solution de cinchonidine (1,435 g ; 4,66 mmol ; 1 éq.) dans 15 mL de toluène. Le mélange est porté à reflux (130 °C) pendant 3h puis refroidi à -30 °C. De l'éther diéthylique est ajouté et le mélange est agité pendant 20 min, filtré et lavé avec de l'éther diéthylique pour obtenir 2,39 g d'un solide jaune.

^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 9,06 (d ; 1H ; J = 9 Hz) ; 8,95 - 8,70 (m ; 2H) ; 8,71 (d ; 1H ; J = 8,2 Hz) ; 8,21 (d ; 1H ; J = 5,2 Hz) ; 8,02 (d ; 1H ; J = 4,4 Hz) ; 7,96 (s ; 1H) ; 7,63 (d ; 1H ; J = 8,2 Hz) ; 7,60 (m ; 1H) ; 7,56 (d ; 1H ; J = 8,2 Hz) ; 7,38 (m ; 1H) ; 7,28 - 7,23 (m ; 4H) ; 7,20 - 7,15 (m ; 2H) ; 6,83 (d ; 1H ; J = 13,5 Hz) ; 6,67 (d ; 1H ; J = 13,6 Hz) ; 5,42 (m ; 1H) ; 5,25 (dd ; 1H ; J = 1,0 Hz ; 17,3 Hz) ; 4,89 (dd ; 1H ; J = 1,3 Hz ; 10,5 Hz) ; 4,77 - 4,64 (m ; 2H) ; 4,07 (bd ; 1H ; J = 12,9 Hz) ; 2,56 (dd ; 1H ; J = 10,7 Hz ; 12,8 Hz) ; 2,40 (bt ; 1H ; J = 11,1 Hz) ; 2,12 (bs ; 1H) ; 1,90 - 1,75 (m ; 2H) ; 1,68 (bs ; 1H) ; 1,09 (m ; 1H) ; 0,99 (m ; 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75MHz) : 149,4 ; 147,1 ; 145,7 ; 136,4 ; 133,2 ; 132,7 ; 131,1 ; 130,4 ; 130,2 ; 129,2 ; 128,6 ; 128,5 ; 128,3 ; 127,6 ; 127,4 ; 126,9 ; 126,3 ; 125,6 ; 124,8 ; 124,7 ; 124,2 ; 124,1 ; 120,1 ; 118,3 ; 117,7 ; 67,3 ; 67,0 ; 61,3 ; 54,8 ; 50,4 ; 38,5 ; 25,9 ; 25,7 ; 23,4.

Les valeurs correspondent à la littérature.⁴³

Bromure de O-Allyl-N-(9-anthracénylméthyl)-cinchonidinium (I-69)



Le bromure d'allyle (8,248 g ; 68,16 mmol ; 3,6 éq.) et une solution de KOH à 50% (94 mmol) sont ajoutés à une solution de l'alcool **I-68** (10,13 g ; 18,94 mmol ; 1 éq.) dans CH_2Cl_2

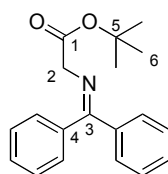
(100 mL). Le mélange est agité vigoureusement pendant 4h puis dilué dans de l'eau. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de bromure de sodium puis évaporée. Un minimum de CH₂Cl₂ est additionné puis de l'éther diéthylique est ajouté au goutte-à-goutte durant 15 min. Après 1h d'agitation, le solide est filtré, lavé avec de l'éther diéthylique et séché pour obtenir 9,6 g (82% de rendement) d'un solide jaune pâle.

¹H RMN (CD₃OD ; 300 MHz) : 8,89 (s ; 1H) ; 9,02 (d ; J = 4,6Hz ; 1H) ; 8,76 (d ; J = 9Hz ; 1H) ; 8,44 (d ; J = 9Hz ; 1H) ; 8,57 (m ; 1H) ; 7,95 - 7,92 (m ; 3H) ; 7,77 - 7,79 (m ; 2H) ; 7,65 - 7,61 (m ; 2H) ; 6,95 (bs ; 1H) ; 6,42 - 6,37 (m ; 2H) ; 5,88 (d ; J = 13,9Hz ; 1H) ; 5,64 - 5,60 (m ; 2H) ; 5,54 (dd ; J = 1,2 ; 10,5Hz ; 1H) ; 5,00 (d ; J = 13,5Hz ; 1H) ; 4,96 (d ; J = 6,9Hz ; 1H) ; 4,56 - 4,39 (m ; 4H) ; 3,78 (m ; 1H) ; 3,24 (bt ; J = 12,2Hz ; 1H) ; 2,90 (dt ; J = 5,9 ; 10,8Hz ; 1H) ; 2,50 - 2,39 (m ; 2H) ; 2,17 (m ; 1H) ; 1,96 (d ; J = 2,9Hz ; 1H) ; 1,65 - 1,49 (m ; 2H).

¹³C RMN (CD₃OD ; 75 MHz) : 151,1 ; 149,3 ; 143,0 ; 138,6 ; 134,8 ; 134,7 ; 134,6 ; 133,9 ; 133,8 ; 133,1 ; 133,0 ; 131,5 ; 131,3 ; 131,1 ; 130,5 ; 129,5 ; 129,2 ; 127,1 ; 126,6 ; 126,5 ; 125,7 (2C) ; 121,8 ; 119,0 ; 117,8 ; 71,4 ; 69,9 ; 63,4 ; 57,4 ; 53,6 ; 49,9 ; 39,5 ; 27,3 ; 26,2 ; 23,4.

Les valeurs correspondent à la littérature.⁴³

(Benzhydrylidène-amino)-acétate de tert-butyle (I-66)

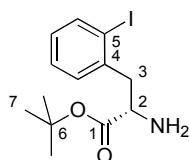


Le bromoacétate de tert-butyle (6,2 mL ; 41,59 mmol ; 1 éq.) est dissous dans 41 mL d'acétonitrile, la benzophénone imine (6,97 mL ; 41,59 mmol ; 1 éq.) et la DiPEA (6,9 mL ; 41,59 mmol ; 1 éq.) sont ajoutées. Le mélange est placé à reflux pendant 8 heures puis neutralisé avec une solution d'acide acétique à 50% (0,5 mL). Placé dans un bain de glace, le produit précipite et est filtré puis lavé avec une de l'éthanol froid et enfin séché pour obtenir 11,5 g (93% de rendement) d'un solide blanc.

¹H RMN (CDCl₃ ; 300 MHz) : 7,19 – 7,68 (m ; 10H ; H_{Ar}) ; 4,14 (s ; 2H ; H₂) ; 1,38 (s ; 9H ; H₆).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 171,5 (C_1) ; 169,8 (C_3) ; 139,2 (C_{Ar}) ; 136,0 (C_{Ar}) ; 132,4 (C_{Ar}) ; 130,3 (C_{Ar}) ; 130,0 (C_{Ar}) ; 128,7 (C_{Ar}) ; 128,5 (C_{Ar}) ; 128,2 (C_{Ar}) ; 127,9 (C_{Ar}) ; 127,6 (C_{Ar}) ; 81,0 (C_5) ; 56,2 (C_2) ; 28,0 (C_6).

(S)-2-Amino-3-(2-iodophényl)-propionate de tert-butyle (I-67)



A une solution de l'iminoester **I-66** (875 mg ; 2,96 mmol ; 1 éq.) dans le toluène (50 mL), est ajouté le catalyseur de transfert de phase **I-69** (179 mg ; 0,29 mmol ; 0,1 éq.), le bromure d'orthoiodobenzyle **I-65** (1,057 g ; 3,56 mmol ; 1,2 éq.), et une solution de KOH 50 % (7 mL). Le mélange réactionnel est agité vigoureusement à 5°C et laissé remonter à TA pendant la nuit. De l'eau et de l'AcOEt sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. Le résidu est dilué dans le THF (3 mL) et dans une solution aqueuse à 15% d'acide citrique. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 3 heures à TA, puis dilué avec de l'eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther, puis basifiée avec une solution saturée de K_2CO_3 et enfin extraite à AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées pour obtenir une huile jaune (820 mg ; 80%).

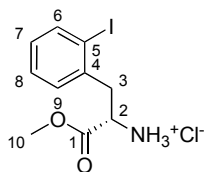
^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,77 (d ; $J = 8$ Hz ; 1H ; H_{Ar}) ; 7,16 - 7,23 (m ; 2H ; H_{Ar}) ; 6,85 (td ; $J = 2,2$; 8 Hz ; 1H ; H_{Ar}) ; 3,66 (bs ; 1H ; H_2) ; 3,13 (dd ; $J = 5,6$; 13,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 2,79 (dd ; $J = 8,8$; 13,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 1,35 (s ; 9H ; H_7).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 174,4 (C_1) ; 141,0 (C_4) ; 140,0 (C_{Ar}) ; 131,2 (C_{Ar}) ; 128,8 (C_{Ar}) ; 128,5 (C_{Ar}) ; 101,3 (C_5) ; 81,6 (C_6) ; 53,4 (C_2) ; 46,4 (C_3) ; 28,3 (C_7).

$[\alpha]_{\text{D}} = -3,4$ ($c = 1$; CHCl_3).

SMBR calc. Pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{INO}_2]^+$: 348,0 ; obt. : 348,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Chlorure de (S)-2-(2-iodo-phényl)-1-méthoxycarbonyl-éthyl-ammonium (I-70)



Une solution aqueuse d'HCl 6 M (18 mL) est ajoutée à l'aminoester **I-67** (3,24 g ; 14,4 mmol) et la mélange réactionnel est agité pendant la nuit à TA. Les solvants sont alors évaporés pour donner l'aminoacide sous forme de chlorhydrate. Une solution d'HCl 3 M dans le méthanol (20 mL) est alors ajoutée au résidu et le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 12 heures. Le solvant est alors évaporé pour obtenir le chlorhydrate de l'aminométhylester. Le produit obtenu est alors recristallisé dans le chloroforme à chaud pour obtenir 2,3 g (80% de rendement ; 99% d'excès énantiomérique) d'un solide blanc. Les eaux-mères sont évaporées pour donner 540 mg (16% de rendement ; 80% d'excès énantiomérique) d'un solide beige.

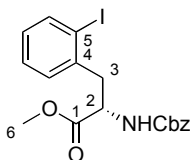
^1H RMN (CD_3OD ; 300 MHz) : 7,92 (dd ; $J = 1,2$; 7,7Hz ; 1H ; H_6) ; 7,40 (td ; $J = 1,2$; 7,7Hz ; 1H ; H_8) ; 7,35 (dd ; $J = 1,8$; 7,7 Hz ; 1H ; H_9) ; 7,06 (td ; $J = 1,8$; 7,7 Hz ; 1H ; H_7) ; 4,34 (t ; $J = 7,8$ Hz ; 1H ; H_2) ; 3,75 (s ; 3H ; H_6) ; 3,42 (dd ; $J = 7,8$; 14 Hz ; 1H ; H_3) ; 3,28 (dd ; $J = 7,8$; 14 Hz ; 1H ; H_3).

^{13}C RMN (CD_3OD ; 75 MHz) : 170,2 (C_1) ; 141,4 (C_4) ; 138,6 (C_{Ar}) ; 132,1 (C_{Ar}) ; 130,9 (C_{Ar}) ; 130,1 (C_{Ar}) ; 101,1 (C_5) ; 53,83 (C_2 ou C_{10}) ; 53,76 (C_2 ou C_{10}) ; 42,3 (C_3).

$[\alpha]_{\text{D}} = +19,9$ ($c = 0,75$; MeOH).

SMBR calc. Pour $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{INO}_2]^+$: 306,0 ; obt. : 305,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2-iodo-phényl)-propionate de méthyle (I-64)



À une solution du chlorure d'ammonium **I-70** (1,1 g ; 3,24 mmol ; 1 éq.) dans le DCM (30 mL), sont ajoutés successivement la DiPEA (3,9 mL ; 22,71 mmol ; 7 éq.) puis le CbzCl (0,55 mL ; 3,89 mmol ; 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est alors agité pendant 6 heures. Une solution aqueuse de HCl 1 M est ajoutée au milieu réactionnel puis les phases sont séparées et

la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 90:10 puis 80:20) pour obtenir 1,42 g (99% de rendement) d'une huile incolore qui cristallise lentement.

¹H RMN (CDCl₃ ; 300 MHz) : 7,82 (d ; J = 8 Hz ; 1H ; H_{Ar}) ; 7,29 - 7,36 (m ; 5H ; H_{Ar}) ; 7,24 (m ; 1H ; H_{Ar}) ; 7,15 (d ; J = 7,6 Hz ; 1H ; H_{Ar}) ; 6,91 (t ; J = 7,6 Hz ; 1H ; H_{Ar}) ; 5,29 (d ; J = 8 Hz ; 1H ; NH) ; 5,05 (s ; 2H ; H_{Cbz}) ; 4,71 (m ; 1H ; H₂) ; 3,72 (s ; 3H ; H₆) ; 3,30 (dd ; J = 6 ; 13,6 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,13 (dd ; J = 8 ; 14 Hz ; 1H ; H₃).

¹³C RMN (CDCl₃ ; 75 MHz) : 171,9 (C₆) ; 155,5 (CO_{Cbz}) ; 139,7 (C_{Ar}) ; 139,1 (C₄) ; 130,3 (C_{Ar}) ; 128,8 (C_{Ar}) ; 128,4 (C_{Ar}) ; 128,3 (C_{Ar}) ; 128,07 (C_{Ar}) ; 128,02 (C_{Ar}) ; 126,9 (C_{Ar}) ; 101,0 (C₅) ; 66,9 (C_{Cbz}) ; 54,1 (C₂) ; 52,5 (C₆) ; 42,8 (C₃).

P_F = 75°C.

[α]_D = - 4,6 (c = 1 ; CHCl₃).

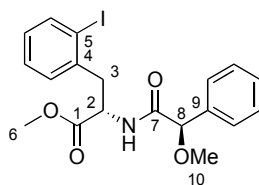
SMBR calc. pour [C₁₈H₁₉INO₄]⁺ : 440,0 ; obt. : 439,9 [M + H]⁺, 461,9 [M + Na]⁺.

Mode opératoire général de calcul d'excès énantiomérique

A une solution de **I-67** (20 mg ; 0,065 mmol ; 1 éq.) dans 1mL de DMF, sont ajoutés l'acide mandélique (12 mg ; 0,072 mmol ; 1,1 éq.), le PyBOP (68 mg ; 0,131 mmol ; 2 éq.) et la DMAP (16 mg ; 0,131 mmol ; 2 éq.). Le milieu réactionnel est laissé à TA sous agitation pendant la nuit. Une solution aqueuse de HCl 1 M est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

Le produit est chromatographié sur plaque préparative (CyH/AcOEt 70:30) pour obtenir des cristaux blancs.

(S)-3-(2-Iodo-phényl)-2-((R)-2-méthoxy-2-phényl-acétylamino)-propionate de méthyle (I-71a)



81% de rendement.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,84 (m ; 1H ; H_{Ar}) ; 7,2 - 7,4 (m ; 7H ; H_{Ar}) ; 6,92 (m ; 1H ; H_{Ar}) ; 4,87 (td ; J = 6,3 ; 8,7 Hz ; 1H ; H_2) ; 4,54 (s ; 1H ; H_8) ; 3,68 (s ; 3H ; H_6) ; 3,37 (dd ; J = 6,3 ; 14 Hz ; 1H ; H_3) ; 3,30 (s ; 3H ; H_{10}) ; 3,22 (dd ; J = 8,7 ; 14 Hz ; 1H ; H_3).

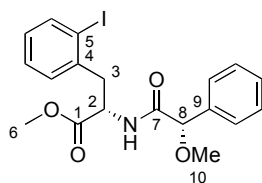
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 ; 75 MHz) : 171,5 (C_6) ; 170,4 (C_7) ; 139,7 (C_{Ar}) ; 139,3 (C_4) ; 136,6 (C_9) ; 130,3 (C_{Ar}) ; 128,8 (C_{Ar}) ; 128,5 (C_{Ar}) ; 128,4 (C_{Ar}) ; 127,2 (C_{Ar}) ; 101,0 (C_5) ; 83,5 (C_8) ; 57,3 (C_6) ; 52,5 (C_{10} ou C_2) ; 52,2 (C_2 ou C_{10}) ; 42,4 (C_3).

$P_{\text{F}} > 250^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}} = -38,7$ (c = 1 ; CHCl_3).

SMHR calc. pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{INO}_4]^+$: 454,0 ; obt. : 453,9 $[\text{M} + 1]^+$; 476,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(S)-3-(2-Iodo-phényl)-2-((S)-2-méthoxy-2-phényl-acétylamino)-propionate de méthyle (I-71b)



78% de rendement.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,76 (m ; 1H ; H_{Ar}) ; 7,0 - 7,4 (m ; 7H ; H_{Ar}) ; 6,87 (m ; 1H ; H_{Ar}) ; 4,94 (td ; J = 5,7 ; 9,3 Hz ; 1H ; H_2) ; 4,57 (s ; 1H ; H_8) ; 3,75 (s ; 3H ; H_6) ; 3,37 (s ; 3H ; H_{10}) ; 3,31 (dd ; J = 5,7 ; 14,1 Hz ; 1H ; H_3) ; 3,11 (dd ; J = 9,3 ; 14,1 Hz ; 1H ; H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) : 171,9 (C_6) ; 170,4 (C_7) ; 139,6 (C_{Ar}) ; 139,0 (C_4) ; 136,6 (C_9) ; 130,2 (C_{Ar}) ; 128,7 (C_{Ar}) ; 128,4 (C_{Ar}) ; 128,31 (C_{Ar}) ; 128,28 (C_{Ar}) ; 126,9 (C_{Ar}) ; 101,1 (C_5) ; 83,6 (C_8) ; 57,4 (C_6) ; 52,6 (C_{10} ou C_2) ; 51,7 (C_2 ou C_{10}) ; 42,6 (C_3).

$P_{\text{F}} > 250^\circ\text{C}$.

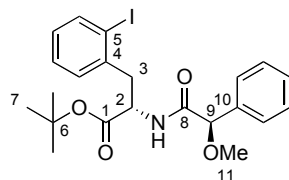
$[\alpha]_{\text{D}} = +19,2$ (c = 1 ; CHCl_3).

SMHR calc. pour $[\text{C}_{191}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{I}]^+$: 454,0510 ; obt : 454,0518 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Frag. calc. pour $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{I}]^+$ (M - CH_3OH) : 422,0268 ; obt : 422,0253.

Frag. calc. pour $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{I}]^+$ (M - $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) : 394,0316 ; obt : 394,0304.

(S)-3-(2-Iodo-phényl)-2-((R)-2-méthoxy-2-phényl-acétylamino)-propionate de tert-butyle (I-72a)



92% de rendement

^1H NMR (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,76 (d ; $J = 7,5$ Hz ; 1H ; H_{Ar}) ; 7,35 - 7,10 (m ; 7H ; H_{Ar}) ; 6,85 (m ; 1H ; H_{Ar}) ; 4,75 (dd ; $J = 8,6$; 15 Hz ; 1H ; H_2) ; 4,45 (s ; 1H ; H_9) ; 3,26 (dd ; $J = 13,8$; 15 Hz ; 1H ; H_3) ; 3,24 (s ; 3H ; H_{11}) ; 3,11 (dd ; $J = 8,6$; 13,8 Hz ; 1H ; H_3) ; 1,29 (s ; 9H ; H_7).

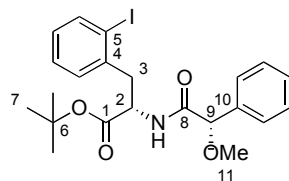
^{13}C NMR (CDCl_3 ; 75 MHz) : 170,4 (C_1 et C_8) ; 139,63 (C_4) ; 139,58 (C_{Ar}) ; 136,8 (C_{10}) ; 130,4 (C_{Ar}) ; 128,6 (C_{Ar}) ; 128,44 (C_{Ar}) ; 128,36 (C_{Ar}) ; 128,2 (C_{Ar}) ; 127,2 (C_{Ar}) ; 101,2 (C_5) ; 83,6 (C_9) ; 82,2 (C_6) ; 57,3 (C_3) ; 52,5 (C_2) ; 42,9 ; 27,8 (C_7).

$P_{\text{F}} > 250^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}} = -42,5$ ($c = 1$; CHCl_3).

SMBR calc. pour $[\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{INO}_4]^+$: 496,1 ; obt. : 517,9 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(S)-3-(2-Iodo-phényl)-2-((S)-2-méthoxy-2-phényl-acétylamino)-propionate de tert-butyle (I-72b)



59% de rendement

^1H NMR (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,75 (d ; $J = 7,5$ Hz ; 1H ; H_{Ar}) ; 7,37 - 7,04 (m ; 7H ; H_{Ar}) ; 6,83 (m ; 1H ; H_{Ar}) ; 4,85 (dd ; $J = 5,7$; 9,4 Hz ; 1H ; H_2) ; 4,56 (s ; 1H ; H_9) ; 3,38 (s ; 3H ; H_{11}) ; 3,28 (dd ; $J = 5,7$; 14,1 Hz ; 1H ; H_3) ; 3,03 (dd ; $J = 9,4$; 14,1 Hz ; 1H ; H_3) ; 1,43 (s ; 9H ; H_7).

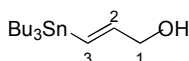
^{13}C NMR (CDCl_3 ; 75 MHz) : 170,6 (C_1) ; 170,3 (C_8) ; 139,5 (C_{Ar}) ; 139,3 (C_4) ; 136,7 (C_{10}) ; 130,2 (C_{Ar}) ; 128,5 (C_{Ar}) ; 128,4 (C_{Ar}) ; 128,20 (C_{Ar}) ; 128,15 (C_{Ar}) ; 126,9 (C_{Ar}) ; 101,2 (C_5) ; 83,7 (C_9) ; 82,3 (C_6) ; 57,4 (C_{11}) ; 52,1 (C_2) ; 43,1 (C_3) ; 27,9 (C_7).

$P_{\text{F}} > 250^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}} = +34,8$ ($c = 1$; CHCl_3).

SMBR calc. pour $[\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{INO}_4]^+$: 496.1 ; obt. : 518,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(E)-3-(Tributylstannyl)-prop-2-èn-1-ol



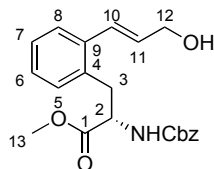
A une suspension de CuCN (6,96 g ; 78,2 mmol ; 1,09 éq.) dans le THF (200 mL) est ajouté le $n\text{-BuLi}$ (100 mL ; 160 mmol ; 2,23 éq.) au goutte à goutte pendant 1h30 sous argon et à -78°C . Après avoir été remontée à TA, la solution est immédiatement refroidit à -78°C . Le Bu_3SnH (42,23 mL ; 156,41 mmol ; 2,18 éq.) est alors ajouté pendant 15 minutes au goutte-à-goutte suivi par l'addition de l'alcool propargylique (4,23 mL ; 71,75 mmol ; 1 éq.) fraîchement distillé. Après 45 minutes, la solution est remontée en température jusqu'à -10°C , diluée avec de l'éther diéthylique (100 mL) et versée dans une solution aqueuse à 2,5% de NH_4OH (200 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Le résidu est chromatographié rapidement sur gel de silice (CyH/AcOEt 15:5) pour obtenir 19.9 g (80% de rendement) d'une huile incolore.

^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 6,19 (s ; 1H ; H_3) ; 6,17 (t ; $J = 3,2$ Hz ; 1H ; H_2) ; 4,17 (dd ; $J = 3,2$; 6 Hz ; 2H ; H_1) ; 1,60 - 1,43 (m ; 7H ; H_{Bu} et OH) ; 1,41 - 1,23 (m ; 6H ; H_{Bu}) ; 0,92 - 0,86 (m ; 15H ; H_{Bu}).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 147,0 (C_2) ; 128,3 (C_3) ; 66,4 (C_1) ; 29,0 (C_{Bu}) ; 27,3 (C_{Bu}) ; 13,7 (C_{Bu}) ; 9,4 (C_{Bu}).

Les valeurs correspondent à la littérature.⁴⁶

(S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[2-((E)-3-hydroxy-propényl)-phényl]-propionate de méthyle (I-56)



A une solution du carbamate **I-64** (270 mg ; 0,593 mmol ; 1 éq.) dans le DMF (3 mL) sous argon, est ajouté le stannane (277 mg ; 0,801 mmol ; 1,35 éq.), LiCl (74 mg ; 1,78 mmol ; 3 éq.), AsPh₃ (18 mg ; 0,059 mmol ; 0,1 éq.) et le Pd₂dba₃ (54 mg ; 0,059 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à 90 °C. En fin de réaction, le milieu réactionnel est laissé redescendre à température ambiante puis une solution saturée de KF dans l'eau est ajoutée et le mélange est agité pendant la nuit. De l'éther diéthylique est ajouté, et les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 80:20 puis 60:40) pour obtenir 170 mg (77% de rendement) d'une huile jaune pâle.

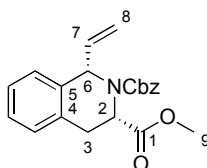
¹H RMN (CDCl₃ ; 300 MHz) : 7,44 (bd ; J = 7,5 Hz ; 1H ; H₈) ; 7,4 - 7,3 (m ; 5H ; H_{Cbz}) ; 7,23 (td ; J = 1,2 ; 7,5 Hz ; 1H ; H₆) ; 7,16 (td ; J = 1,2 ; 7,5 Hz ; 1H ; H₇) ; 7,01 (dd ; J = 1,2 ; 7,5 Hz ; 1H ; H₅) ; 6,95 (d ; J = 15,7 Hz ; 1H ; H₁₀) ; 6,26 (td ; J = 5 ; 15,7 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 5,41 (d ; J = 8,1 Hz ; 1H ; NH) ; 5,09 (s ; 2H ; H_{Cbz}) ; 4,61 (dt ; J = 5,9 ; 8,1 Hz ; 1H ; H₂) ; 4,33 (m ; 2H ; H₁₂) ; 3,62 (s ; 3H ; H₁₃) ; 3,21 (dd ; J = 5,9 ; 13,9 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,10 (dd ; J = 8,1 ; 13,9 Hz ; 1H ; H₃).

¹³C RMN (CdCl₃ ; 75 MHz) : 172,1 (C₁) ; 155,5 (CO_{Cbz}) ; 136,6 (C₄) ; 136,0 (C_{Ar Cbz quat}) ; 133,4 (C₉) ; 131,8 (C₁₁) ; 130,3 (C₅) ; 128,5 (C_{Ar Cbz}) ; 128,3 (C_{Ar Cbz}) ; 128,1 (C₆) ; 127,6 (C₇) ; 127,5 (C₁₀) ; 126,5 (C₈) ; 67,1 (C_{Cbz benzylique}) ; 63,5 (C₁₂) ; 54,5 (C₂) ; 52,3 (C₁₃) ; 36,9 (C₃).

[α]_D = - 10,7 (c = 0.75 ; CHCl₃).

SMBR calc. Pour [C₂₁H₂₄NO₅]⁺ : 370.4 ; obt : 392.0 [M + Na]⁺, 761.0 [2M + Na]⁺.

(1S,3S)-2-Benzyl-1-vinyl-3,4-tétrahydroisoquinoléin-3-oate de méthyle (I-55)



A une solution de l'alcool allylique **I-54** (2,1 g ; 5,69 mmol ; 1 éq.) dans le THF (40 mL) est ajouté à la seringue une solution de PdCl₂(CH₃CN)₂ (295 mg ; 1,138 mmol ; 0,2 éq.) dans le THF (20 mL) pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est alors agité pendant la nuit à température ambiante. En fin de réaction, le solvant est évaporé.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 98:2 puis 95:5) pour obtenir 1,75 g (88% de rendement) d'une huile incolore.

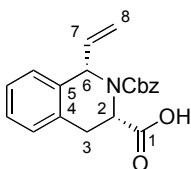
¹H RMN (DMSO ; 300 MHz ; 383,15 K) : 7,2 - 7,4 (m ; 9H ; H_{Ar}) ; 6,02 (ddd ; J = 5,2 ; 10,3 ; 17,2 Hz ; 1H ; H₇) ; 5,68 (ddd app dt ; J = 1,7 ; 5,2 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,05 - 5,20 (m ; 4 ; H₈ et H_{Cbz}) ; 4,55 (dd ; J = 6,2 ; 9,7 Hz ; 1H ; H₂) ; 3,62 (s ; 3H ; H₉) ; 3,13 (dd ; J = 6,2 ; 15,3 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,00 (dd ; J = 9,7 ; 15,3 Hz ; 1H ; H₃).

¹³C RMN (DMSO ; 75 MHz ; 383,15 K) : 171,2 (C₁) ; 154,3 (CO_{Cbz}) ; 137,5 (C₇) ; 134,9 ; 131,9 ; 127,5 (C_{Ar}) ; 127,1 (C_{Ar}) ; 127,0 (C_{Ar}) ; 126,7 (C_{Ar}) ; 126,0 (C_{Ar}) ; 114,7 (C₈) ; 66,3 (C_{cbz} benzylique) ; 57,1 (C₂) ; 54,4 (C₆) ; 50,9 (C₉) ; 29,2 (C₃).

[α]_D = - 21,4 (c = 1 ; CHCl₃).

SMBR calc. pour [C₂₁H₂₂NO₄]⁺ : 352,1 ; obt. : 374,0 [M + Na]⁺.

Acide (1S,3S)-2-(benzyloxycarbonyl)-1-vinyl-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinoléinoïque (I-74)



l'ester **I-55** (300 mg ; 0,854 mmol ; 1 éq.) est mis en solution dans un mélange de méthanol (8 mL), de THF (0,5 mL) et d'eau (0,25 mL). Le LiOH monohydraté en poudre (251 mg ; 5,98 mmol ; 7,5 éq.) est ajouté et la suspension est agitée à 60 °C pendant 12 heures. En fin de réaction, une solution aqueuse de HCl 2 N est ajoutée jusqu'à l'obtention d'un pH acide. La solution est alors diluée avec de l'éther diéthylique, les phases sont séparées et la phase

aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées avec du MgSO₄, filtrées et évaporées pour obtenir 287 mg (99% de rendement) d'un solide blanc. Le résidu est utilisé dans la réaction suivante sans purification.

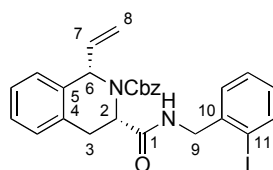
¹H RMN (DMSO ; 300 MHz ; 383.15 K) : 7,40 - 7,15 (m ; 9H ; H_{Ar}) ; 6,07 (ddd ; J = 5,4 ; 10,3 ; 17,2 Hz ; 1H ; H₇) ; 5,6 (ddd app dt ; J = 1,6 ; 5,4 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,25 - 5,00 (m ; 4H ; H₈ et H_{Cbz}) ; 4,46 (dd ; J = 6,3 ; 9,8 Hz ; 1H ; H₂) ; 3,15 (dd ; J = 6,3 ; 15,3 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,02 (dd ; J = 9,8 ; 15,3 Hz ; 1H ; H₃).

¹³C RMN (DMSO ; 75 MHz ; 383.15 K) : 171,9 (C₁) ; 154,4 (CO_{Cbz}) ; 137,7 (C₇) ; 135,2 ; 132,2 ; 127,5 (C_{Ar}) ; 127,1 (C_{Ar}) ; 126,9 (C_{Ar}) ; 126,7 (C_{Ar}) ; 126,6 (C_{Ar}) ; 125,9 (C_{Ar}) ; 114,6 (C₈) ; 66,1 (C_{cbz benzylique}) ; 57,3 (C₂) ; 54,4 (C₆) ; 29,4 (C₃).

[α]_D = - 20.5 (c = 0.75 ; CHCl₃).

SMBR calc. pour [C₂₀H₂₀NO₄]⁺ : 338,1 ; obt. : 338,0 [M + H]⁺, 360,0 [M + Na]⁺.

N-2-iodobenzyle-3-(1S,3S)-1-Vinyle-3,4-tétrahydroisoquinoléinamide (I-76)



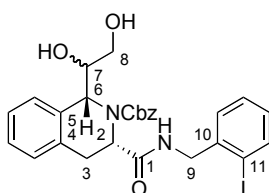
A une solution de l'acide **I-74** (565 mg ; 1,025 mmol ; 1 éq.) dans le DMF (10 mL) sont ajoutés le chlorhydrate d'orthoiodobenzylamine **I-94** (303 mg ; 1,128 mmol ; 1,1 éq.), le PyBOP (1,05 g ; 2,05 mmol ; 2 éq.) et la DMAP (625 mg ; 5,125 mmol ; 5 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant la nuit. En fin de réaction, une solution d'HCl 1 M aqueuse et de l'AcOEt sont ajoutées puis les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 80:20) pour obtenir 437 mg (77% de rendement) d'un solide blanc.

¹H RMN (DMSO ; 300 MHz ; 383.15 K) : 7,97 (bs ; 1H ; NH) ; 7,83 (d ; J = 7,7 Hz ; 1H ; H_{Ar}) ; 7,2 - 7,4 (m ; 11H ; H_{Ar}) ; 7,00 (dt ; J = 4,4 ; 8,4 Hz ; 1H ; H_{Ar}) ; 6,15 (ddd ; J = 4,8 ; 40,3 ; 16,7 Hz ; 1H ; H₇) ; 5,71 (d ; J = 4,8 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,0 - 5,2 (m ; 4H ; H₈ et H_{Cbz}) ; 4,47 (dd ; J = 6,1 ; 10,6 Hz ; 1H ; H₂) ; 4,35 (dd ; J = 5,8 ; 15,1 Hz ; 1H ; H₉) ; 4,24 (dd ; J = 5,5 ; 15,1 Hz ; 1H ; H₉) ; 3,14 (dd ; J = 6,1 ; 15 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,04 (dd ; J = 10,6 ; 15 Hz ; 1H ; H₃).

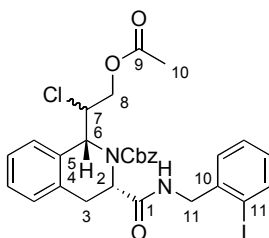
^{13}C RMN (DMSO ; 75 MHz ; 383.15 K) : 170,8 (C₁) ; 154,6 (CO_{Cbz}) ; 140,1 (C₁₀) ; 138,2 (C_{Ar}) ; 136,0 (C_{Ar quat}) ; 135,8 (C_{Ar quat}) ; 132,8 (C_{Ar quat}) ; 128,1 (C_{Ar}) ; 127,7 (C_{Ar}) ; 127,5 (C_{Ar}) ; 126,9 (C_{Ar}) ; 126,8 (C_{Ar}) ; 126,67 (C_{Ar}) ; 126,61 (C_{Ar}) ; 125,8 (C_{Ar}) ; 114,3 (C_{Ar}) ; 97,4 (C₁₁) ; 66,1 (C_{Cbz}) ; 57,5 (C₂) ; 55,8 (C₆) ; 47,1 (C₉) ; 30,3 (C₃).

N-2-iodobenzyle-3-(1R,3S)-1-(1,2-Dihydroxyéthyl)-3,4-tétrahydroisoquinoléinamide (I-85)



Une solution d'OsO₄ (2 mL ; 0,0198 mmol ; 0,1 éq.) dans le t-BuOH et du NMO (28 mg ; 0,236 mmol ; 1,2 éq.) sont ajoutés à l'amide **I-76** (100 mg ; 0,198 mmol ; 1 éq.) en solution dans l'acétone (1 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant la nuit à température ambiante. La réaction n'étant pas terminée 0,1 éq. d'OsO₄ et 1,2 éq. de NMO sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition du produit de départ. Une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ et de l'AcOEt sont ajoutées, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées pour obtenir 77 mg (72% de rendement) d'un solide blanc (mélange 80:20 des diastéréoisomères). Le produit est utilisé sans purification.

N-2-iodobenzyle-3-(1R,3S)-1-(2-Acétoxy-1-chloroéthyl)-3,4-tétrahydroisoquinoléinamide (I-86)



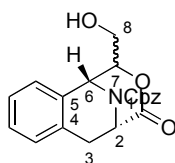
À une solution du diol **I-85** (40 mg ; 0,068 mmol ; 1 éq.) et de l'orthoacétate de triméthyle (11 µL ; 0,082 mmol ; 1,2 éq.) dans le CH₂Cl₂ (2 mL) à 0 °C est ajouté le TMSCl (11 µL ; 0,082 mmol ; 1,2 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures puis est concentrée sous pression réduite.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 8:2) pour obtenir 30 mg (68% de rendement) d'une huile incolore.

^1H RMN (Toluène- d_8 ; 300 MHz ; 363,15 K) : 7,57 (dd ; $J = 1,1$; 7,9 Hz ; 1H ; H_{Ar}) ; 7,23 - 6,86 (m ; 11H ; H_{Ar}) ; 6,54 (td ; $J = 1,6$; 7,9 Hz ; 1H ; H_{Ar}) ; 5,36 (d ; $J = 8,6$ Hz ; 1H ; H_6) ; 5,03 (d ; $J = 12,3$ Hz ; 1H ; H_{Cbz}) ; 4,94 (d ; $J = 12,3$ Hz ; 1H ; H_{Cbz}) ; 4,33 (d ; $J = 5,8$ Hz ; 2H ; H_{11}) ; 4,18 (dd ; $J = 4,6$; 11,7 Hz ; 1H ; H_8) ; 4,08 (dd ; $J = 6,9$; 11,9 Hz ; 1H ; H_2) ; 4,05 (dd ; $J = 5,1$; 11,7 Hz ; 1H ; H_8) ; 3,72 (m ; 1H ; H_7) ; 3,03 (dd ; $J = 11,9$; 15,3 Hz ; 1H ; H_3) ; 2,75 (dd ; $J = 6,9$; 15,3 Hz ; H_3) ; 1,67 (s ; 3H ; H_{10}).

^{13}C RMN (Toluène- d_8 ; 75 MHz ; 363,15 K ; certains signaux aromatiques se recouvrent avec les signaux du toluène) : 173,6 (C_9) ; 169,5 (C_1) ; 156,4 (CO_{Cbz}) ; 140,8 ($\text{C}_{\text{quat Cbz}}$) ; 139,3 ; 136,2 ; 133,3 ; 129,6 ; 128,2 ; 128,1 ; 127,7 ; 127,63 ; 127,59 ; 126,7 ; 126,0 ; 98,5 (C_{11}) ; 72,5 (C_2) ; 67,7 (C_8 ou CH_2_{Cbz}) ; 65,3 (C_8 ou CH_2_{Cbz}) ; 58,9 (C_6 ou C_7) ; 57,6 (C_6 ou C_7) ; 48,4 (C_{11}) ; 32,3 (C_3) ; 19,6 (C_{10}).

(1R,9S)-12-Hydroxymethyl-10-oxo-11-oxa-13-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-3,5-diène-13-oate de phényle (I-87)



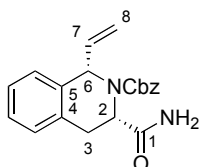
À une solution du diol **I-85** (40 mg ; 0,068 mmol ; 1 éq.) et de l'orthoacétate de triméthyle (11 μL ; 0,082 mmol ; 1,2 éq.) dans le CH_2Cl_2 (0,5 mL) à 0 °C est ajouté le TMSCl (11 μL ; 0,082 mmol ; 1,2 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures puis les produits volatils sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est dissous dans le méthanol (0,5 mL) et K_2CO_3 (24 mg ; 0,170 mmol ; 2,5 éq.) en poudre est ajouté. La suspension est agitée à température ambiante pendant 2 heures, puis le solide est filtré, lavé avec du DCM. Les filtrats sont combinés et évaporés.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 80:20) pour obtenir 13 mg (54% de rendement) d'un solide blanc.

^1H RMN ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$; 300 MHz ; 383,15 K) : 7,90 (d ; $J = 8,1$; 1H ; H_{Ar}) ; 7,40 - 7,25 (m ; 6H ; H_{Ar}) ; 7,03 (m ; 2H ; H_{Ar}) ; 5,33 (s ; 1H ; H_6) ; 4,79 (d ; $J = 16,5$ Hz ; 1H ; H_{Cbz}) ; 4,73 (d ; $J = 16,5$ Hz ; 1H ; H_{Cbz}) ; 4,68 (dd ; $J = 5,6$; 11,8 Hz ; 1H ; H_2) ; 4,36 (m ; 1H ; H_7) ; 3,77 (m ; 1H ; H_8) ; 3,66 (m ; 1H ; H_8) ; 3,39 (dd ; $J = 5,6$; 16,2 Hz ; 1H ; H_3) ; 2,96 (d ; $J = 11,8$; 16,2 Hz ; 1H ; H_3).

^{13}C RMN ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$; 75 MHz ; 383,15 K) : 173,2 (C_1) ; 156,4 (CO_{Cbz}) ; 139,9 (C_{Ar}) ; 137,3 (C_{Ar}) ; 132,2 (C_{Ar}) ; 131,7 (C_{Ar}) ; 129,9 (C_{Ar}) ; 129,6 (C_{Ar}) ; 128,7 (C_{Ar}) ; 128,1 (C_{Ar}) ; 127,9 (C_{Ar}) ; 126,9 (C_{Ar}) ; 126,4 (C_{Ar}) ; 97,7 (C_{Ar}) ; 76,5 (C_7) ; 63,0 (C_8) ; 54,9 (C_2) ; 52,0 (C_6) ; 47,3 (C_{Cbz}) ; 30,5 (C_3).

(1S,3S)-1-Vinyle-3,4- tétrahydroisoquinoléinamide (I-38)



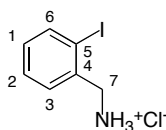
À une solution de l'acide **I-74** (273 mg ; 0,81 mmol ; 1 éq.), dans l'acétone (8 mL) anhydre à 0°C est ajouté la triéthylamine (135 μL ; 0,97 mmol ; 1,2 éq.) puis le chloroformate d'éthyle (101 μL ; 1,05 mmol ; 1,3 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 45 minutes à 0 °C puis un excès d'une solution d'hydroxyde d'ammonium (1 mL) à 33% est ajouté au goutte-à-goutte pendant 1 heure à 0 °C. Le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante puis agité encore 30 minutes. De l'éther diéthylique et une solution aqueuse saturée en NaCl sont ajoutés, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, lavées avec de l'eau, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 50:50) pour obtenir 224 mg (82% de rendement) d'un solide jaune pâle.

^1H RMN (Toluène- d_6 ; 300 MHz ; 383,15 K) : 7,19 - 6,86 (m ; 9H ; H_{Ar}) ; 6,00 (ddd ; $J = 5,8$; 10,2 ; 17,1 Hz ; 1H ; H_7) ; 5,74 (d ; $J = 5,8$ Hz ; 1H ; H_6) ; 5,3 (bs ; 2H ; NH_2) ; 5,05 (ddd app, td ; $J = 1,5$; 17,1 Hz ; 1H ; $\text{H}_{8(\text{E})}$) ; 5,03 (s ; 2H ; H_{Cbz}) ; 4,91 (ddd app, Td ; $J = 1,5$; 10,2 Hz ; 1H ; $\text{H}_{8(\text{Z})}$) ; 4,35 (dd ; $J = 6,5$; 9 Hz ; 1H ; H_2) ; 3,12 (dd ; $J = 9$; 15,5 Hz ; 1H ; H_3) ; 2,69 (dd ; $J = 6,5$; 15,5 Hz ; 1H ; H_3).

^{13}C RMN (DMSO ; 75 MHz ; 383,15 K) : 172,6 (C_1) ; 154,6 (CO_{Cbz}) ; 138,3 (C_{Ar} ou C_{vinyle}) ; 135,9 (C_4 ; C_5 ou $\text{C}_{\text{cbz quat}}$) ; 133,0 (C_4 ; C_5 ou $\text{C}_{\text{cbz quat}}$) ; 127,6 (C_{Ar} ou C_{vinyle}) ; 127,0 (C_{Ar} ou C_{vinyle}) ; 127,0 (C_{Ar} ou C_{vinyle}) ; 126,8 (C_{Ar} ou C_{vinyle}) ; 126,7 (C_{Ar} ou C_{vinyle}) ; 126,0 (C_{Ar} ou C_{vinyle}) ; 126,0 (C_{Ar} ou C_{vinyle}) ; 114,4 (C_{Ar} ou C_{vinyle}) ; 112,7 (C_4 ; C_5 ou $\text{C}_{\text{cbz quat}}$) ; 66,1 (C_{Cbz}) ; 57,5 (C_2) ; 55,6 (C_6) ; 30,3 (C_3).

Chlorure de 2-iodobenzylammonium (I-94)



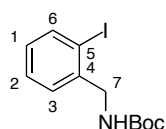
À une solution de Boc_2NH (5,2 g ; 24,0 mmol ; 1,01 éq.) dans le DMF (150 mL) est ajouté le NaH (6,47 g ; 21,8 mmol ; 1 éq.) par portions. À cette suspension est ajouté le bromure de 2-iodobenzyle **I-65** (127 mg ; 26,1 mmol ; 1,é éq.) par portions à TA. Après 3 heures d'agitation, la solution est diluée à l'acétate d'éthyle, lavée à l'eau, séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) puis l'huile obtenue est dissoute dans l'acétate d'éthyle et placée à 0 °C. Une solution d'HCl 2 M dans l'éther diéthylique (80 mL) est ajouté et le mélange réactionnel est agité à TA pendant la nuit. Le résidu est évaporé et 3,53 g (60% de rendement) d'un solide blanc sont obtenus.

^1H RMN (CD_3OD ; 300 MHz) : 7,98 (m ; 1H ; H_6) ; 7,50 (m ; 2H ; $\text{H}_{2\&3}$) ; 7,16 (m ; 1H ; H_1) ; 4,26 (s ; 2H ; H_7).

^{13}C RMN (CD_3OD ; 75 MHz) : 141,4 (C_4) ; 137,2 (C_6) ; 132,0 (C_3) ; 130,9 (C_1) ; 130,3 (C_2) ; 100,4 (C_5) ; 48,9 (C_7).

2-Iodobenzylcarbamate de tert-butyle (I-95)



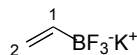
À une suspension, du chlorure d'ammonium **I-94** (964 mg ; 3,58 mmol ; 1 éq.) dans le DCM (40 mL) est ajouté le Boc_2O (789 mg ; 3,62 mmol ; 1,01 éq.) et la DIPEA (1,77 mL ; 10,75 mmol ; 3 éq.). Le mélange est agité pendant 2 heures à TA. En fin de réaction, une solution d'HCl 1 M est ajoutée, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/EtOAc 9:1) pour obtenir 1,06 g (89% de rendement) d'une huile incolore.

^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,81 (d ; $J = 7,5$ Hz, 1H ; H_6) ; 7,3 - 7,4 (m ; 2H ; $\text{H}_{2\&3}$) ; 6,96 (m ; 1H ; H_1) ; 5,00 (bs ; 1H ; NH) ; 4,33 (d ; $J = 6,3$ Hz ; 2H ; H_7) ; 1,45 (s ; 9H ; $\text{H}_{t\text{-Bu Boc}}$).

Les valeurs correspondent à la littérature.²¹⁰

Vinyltrifluoroborate de potassium (I-93)



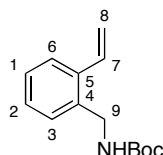
A une solution de borate de triméthyle (2,32 g ; 22,3 mmol ; 1,24 éq.) dans le THF (15 mL) est ajouté au goutte à goutte le bromure de vinylemagnésium (18 mL ; 18 mmol ; 1 éq.) à -78 °C. La suspension obtenue est agitée pendant 20 min à -78 °C et laissé remonté à TA pendant 1 h. Le mélange est alors refroidi à 0°C et le KHF₂ (6,97 g ; 89,2 mmol ; 5 éq.) est additionné suivi par l'addition d'eau (12 mL) pendant 30 min. Après avoir agité pendant 20 min à TA, les solvants sont évaporées et le brut réactionnel est dissous dans l'acétone, filtré et évaporé. Le solide blanc récupéré est purifié par dissolution dans l'acétone à chaud et précipitation par l'éther diéthylique, donnant 2 g (83% de rendement) d'un solide blanc.

¹HNMR (acétone-d₆ ; 300 MHz) : 5,85 (ddq ; J_{HH} = 13,4 ; 20,9 Hz ; J_{HB} = 3,7 Hz ; 1H ; H₁) ; 5,3-5,1 (m ; 2H ; H₂).

¹³CNMR (acétone-d₆ ; 75 MHz) : 120,88 (q ; J = 4,5 Hz).

Les valeurs correspondent à la littérature.²¹¹

2-Vinylbenzylcarbamate de tert-butyle (I-96)



À une solution du carbamate **I-95** (3,25 g ; 9,76 mmol ; 1 éq.) dans un mélange THF/H₂O (9:1 ; 20 mL) sont ajoutés le vinyltrifluoroborate de potassium **I-93** (1,3 g ; 9,76 mmol ; 1 éq.), le PdCl₂ (86 mg ; 0,488 mmol ; 0,05 éq.), le PPh₃ (384 mg ; 1,46 mmol ; 0,15 éq.) et le Cs₂CO₃ (9,54 g ; 29,29 mmol ; 3 éq.). Le mélange est chauffé à 85 °C pendant la nuit. En fin de réaction, de l'eau et de l'AcOEt sont ajoutés, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

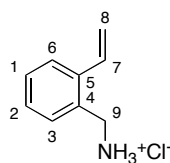
²¹⁰ Hiroya, K. ; Jouka, R. ; Kameda, M. ; Yasuhara, A. ; Sakamoto, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9697.

²¹¹ Molander, G. A. ; Rivero, M. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 107.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/EtOAc 90:10) pour obtenir 2,1 g (83% de rendement) d'une huile orange.

^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,2 - 7,3 (m ; 3H ; $\text{H}_{6\&2\&3}$) ; 6,96 (dd ; $J = 11,1$; 17,1 Hz ; 1H ; H_7) ; 7,50 (m ; 1H ; H_1) ; 5,66 (dd ; $J = 1,2$; 17,4 Hz ; 1H ; H_8) ; 5,34 (dd ; $J = 1,2$; 11,1 Hz ; 1H ; H_8) ; 4,67 (bs ; 1H ; NH) ; 4,38 (d ; $J = 5,4$ Hz ; 2H ; H_9) ; 1,46 (s ; 9H ; $\text{H}_{t\text{-Bu Boc}}$).

Chlorure de 2-vinylbenzylammonium (I-98)

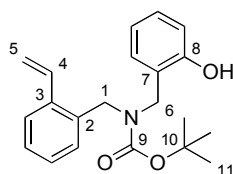


À une solution du carbamate **I-96** (2,02 g ; 8,67 mmol ; 1 éq.) dans le dioxan (5 mL) est ajoutée une solution d'HCl 4 M dans le dioxane (15 mL). Le mélange est agité à TA pendant la nuit. En fin de réaction, le solide est collecté par filtration, lavé à l'éther diéthylique est séché sous vide pour obtenir 1,34 g (91% de rendement) d'un solide blanc.

^1H RMN (CD_3OD ; 300 MHz) : 7,62 (m ; 1H ; H_6) ; 7,35 - 7,45 (m ; 3H ; $\text{H}_{1\&2\&3}$) ; 7,08 (dd ; $J = 10,8$; 17,1 Hz ; 1H ; H_7) ; 5,78 (dd ; $J = 0,9$; 17,1 Hz ; 1H ; H_8) ; 5,47 (dd ; $J = 0,9$; 10,8 Hz ; 1H ; H_8) ; 4,23 (s ; 2H ; H_9).

^{13}C RMN (CD_3OD ; 75 MHz) : 138,9 (C_5) ; 134,2 (C_4) ; 131,5 (C_7) ; 130,8 (C_3) ; 130,7 (C_2) ; 129,6 (C_1) ; 127,8 (C_6) ; 118,8 (C_8) ; 41,3 (C_9).

2-Hydroxybenzyl(2-vinylbenzyl)carbamate de tert-butyle (I-99)



À une solution de l'ammonium **I-98** (1,37 g ; 8,11 mmol ; 1 éq.) dans le THF est ajouté le salicylaldéhyde (1,02 mL ; 9,73 mmol ; 1,2 éq.) et la triéthylamine (1,12 mL ; 8,1 mmol ; 1 éq.). Le mélange est alors agité pendant 20 minutes à TA. Le NaBH_4 (924 mg ; 24,32 mmol ; 3 éq.) et quelques gouttes d'éthanol sont alors ajoutés. Le mélange est agité pendant 1 heure à TA. Le Boc_2O est alors ajouté (3,53 g ; 16,2 mmol ; 2 éq.) ainsi que de la triéthylamine (2,24 mL ; 16,2 mmol ; 1 éq.). Le mélange est alors agité pendant 30 minutes à TA. En fin de réaction, de l'eau et de l'éther diéthylique sont ajoutés, les phases séparées et la phase

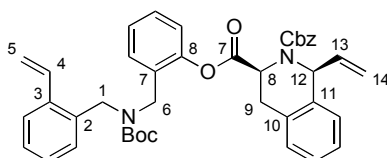
aqueuse extraites à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/EtOAc 95:5) pour obtenir 2,1 g (76% de rendement) d'une huile orange.

¹H RMN (DMSO-d₆ ; 300 MHz ; 363 K) : 7,5 - 7,07 (m ; 8H ; H_{Ar}) ; 6,92 (dd ; J = 11 ; 17,3 Hz ; 1H ; H₄) ; 5,60 (dd ; J = 1,3 ; 17,3 Hz ; H₅) ; 5,27 (dd ; J = 1,3 ; 11 Hz ; H₅) ; 4,50 (s ; 2H ; H₁ ou H₆) ; 4,29 (s ; 2H ; H₁ ou H₆) ; 1,39 (s ; 9H ; H_{Boc}).

SMBR calc. Pour [C₂₁H₂₆NO₃]⁺ : 340,4 ; obt : 340,0 [M + H]⁺, 362,0 [M + Na]⁺.

(1*S*,3*S*)-1-Vinyl-3,4-tétrahydroisoquinolinatate de tert-butyl-2-hydroxybenzyl(2-vinylbenzyl)carbamate (I-100)



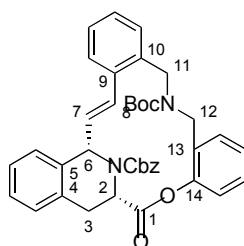
À une solution du carbamate **I-99** (231 mg ; 0,682 mmol ; 1 éq.) et de l'acide **I-74** (230 mg ; 0,682 mmol ; 1 éq.) dans l'AcOEt (4 mL), est ajouté la DCC (154 mg ; 0,75 mmol ; 1,1 éq.) et la DMAP (8 mg ; 0,07 mmol ; 0,1 éq.) à 0 °C. Le mélange réactionnel est laissé remonter à TA et agité pendant la nuit. En fin de réaction, une solution aqueuse saturée d'acide citrique est ajoutée et le mélange réactionnel est agité 10 minutes. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée de K₂CO₃, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/EtOAc 90:10) pour obtenir 290 mg (65% de rendement) d'un solide blanc.

¹H RMN (DMSO-d₆ ; 300 MHz ; 383 K) : 7,4 - 7,1 (m ; 17H ; H_{Ar}) ; 6,91 (dd ; J = 11 ; 17,4 Hz ; 1H ; H₄) ; 5,99 (ddd ; J = 5,2 ; 10,4 ; 17,2 Hz ; 1H ; H₁₃) ; 5,69 (dt ; J = 1,7 ; 5,2 Hz ; 1H ; H₁₂) ; 5,56 (dd ; J = 1,4 ; 17,4 Hz ; 1H ; H_{5(E)}) ; 5,25 (dd ; J = 1,4 ; 11 Hz ; 1H ; H_{5(Z)}) ; 5,2-5,0 (m ; 3H ; H_{14(E)} et H_{Cbz}) ; 5,03 (ddd app, dt ; J = 1,7 ; 10,4 Hz ; 1H ; H_{14(Z)}) ; 4,67 (dd ; J = 6 ; 10,3 Hz ; 1H ; H₈) ; 4,48 (s ; 2H ; H₁ ou H₆) ; 4,27 (d ; J = 2,4 Hz ; 2H ; H₁ ou H₆) ; 3,15 (dd ; J = 6 ; 15,2 Hz ; 1H ; H₉) ; 3,01 (dd ; J = 10,3 ; 15,2 Hz ; 1H ; H₉) ; 1,39 (s ; 9H ; H_{Boc}).

SMBR calc. Pour [C₄₁H₄₃N₂O₆] : 659,8 ; obt : 659,0 [M + H]⁺, 681,0 [M + Na]⁺.

Lactam à 14 chaînons (I-101)



Le catalyseur de Grubbs 2^{de} génération (44 mg ; 0,51 mmol ; 0,2 équ.) est ajouté à une solution de l'ester **I-100** (170 mg ; 0,258 mmol ; 1 équ.) dans le toluène (25 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à 80 °C et maintenu à cette température pendant la nuit. En fin de réaction, le solvant est évaporé.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (Pentane/Ether 70:30) pour obtenir 80 mg (49%) d'un solide blanc.

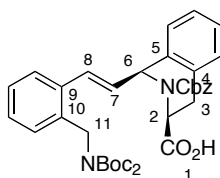
¹H RMN (DMSO-d₆ ; 300 MHz ; 383 K) : 7,6 - 7,1 (m ; 18H ; H_{Ar&8}) ; 6,20 (dd ; J = 4,4 ; 15,6 Hz ; 1H ; H₇) ; 6,04 (dd ; J = 1,8 ; 4,3 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,34 (d ; J = 12,5 Hz ; 1H ; H_{Cbz}) ; 5,19 (d ; J = 12,5 Hz ; 1H ; H_{Cbz}) ; 4,83 (t ; J = 8 Hz ; 1H ; H₂) ; 4,52 (d ; J = 15,3 Hz ; 1H ; H₁₁ ou H₁₂) ; 4,39 (d ; J = 14,8 Hz ; 1H ; H₁₁ ou H₁₂) ; 4,20 (d ; J = 15,3 Hz ; 1H ; H₁₁ ou H₁₂) ; 3,94 (d ; J = 14,8 Hz ; 1H ; H₁₁ ou H₁₂) ; 3,29 (d ; J = 8 ; 2H ; H₃) ; 1,51 (s ; 9H ; H_{Boc}).

SMBR calc. Pour [C₃₉H₃₉₈N₂O₆]⁺ : 631,7 ; obt : 631,2 [M + H]⁺ , 653,1 [M + Na]⁺.

SMHR calc. pour [C₃₉H₃₉N₂O₆]⁺ : 631,2803 ; obt : 631,2794 [M + H]⁺.

Frag. calc. pour [C₃₄H₃₁N₂O₄]⁺ (M – CO₂C(CH₃)₃ + 2H) : 531,2267 ; obt : 531,2267.

Acide 3-(1*S*,3*S*)-2-(benzyloxycarbonyl)-1-(2-((bis(tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)styryl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléinoïque

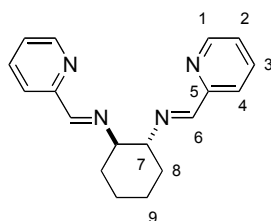


À une solution de **I-74** (478 mg ; 1,42 mmol ; 1 équ) dans 10 mL de DMF sont ajoutés la DIPEA (202 mg ; 1,56 mmol ; 1,1 équ), l'amine diprotégée intermédiaire de **I-94** (615 mg ; 1,42 mmol ; 1 équ), le Pd(OAc)₂ (32 mg ; 0,14 mmol ; 0,1 équ), et le P(o-toluyf)₃. Le mélange est laissé sous agitation à 70 °C durant 24 h. Une solution aqueuse d'HCl 1 M est ajoutée au

milieu réactionnel puis la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec de l'eau jusqu'à obtenir un pH neutre puis elles sont séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées pour obtenir 663 mg (73 % de rendement) d'une huile incolore.

RMN ¹H (DMSO-D₆ ; 400 MHz ; 383 K) : 7,45-7,07 (15H ; H_{Ar}) ; 6,90 (d, *J* = 16 Hz ; 1H ; H₈) ; 6,25 (dd ; *J* = 16 et 6 Hz ; 1H ; H₇) ; 5,86 (d ; *J* = 6 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,18 (d ; *J* = 4 Hz ; 2H ; ; H₁₁) ; 4,69 (d ; *J* = 4 Hz ; 2H ; H_{CH₂ Cbz}) ; 4,59 (dd ; *J* = 8,8 et 6,8 Hz ; 1H ; H₂) ; 3,19 (d ; *J* = 6,8 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,16 (d ; *J* = 8,8 Hz ; 1H ; H₃) ; 1,39 (s ; 18H ; H_{CH₃ Boc}).

trans-1,2-Bis(2'-pyridylamino)-cyclohexane (II-269)



À une solution de 2-pyridaldéhyde (6,66 mL ; 70 mmol ; 2 éq.) dans l'éthanol absolu (50 mL) sont ajoutés successivement le MgSO₄ anhydre (12,65 g ; 105,1 mmol ; 3 éq.) et le *rac-trans*-1,2-diaminocyclohexane (4,2 mL ; 35 mmol ; 1 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante, chauffée à reflux pendant 2h30 puis filtré à chaud sur célite. Le filtrat est concentré sous vide et le résidu est recristallisé dans l'éthanol pour obtenir 7,2 g (70% de rendement) de cristaux jaunes pâles (à conserver au réfrigérateur).

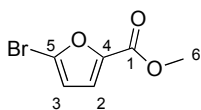
RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) : 8,50 (ddd ; *J* = 0,9 ; 1,6 ; 4,8 Hz ; 2H ; H₁), 8,28 (s ; 2H ; H₆), 7,84 (bddd app. bdt ; *J* = 7,9 Hz ; 2H ; H₄), 7,59 (ddd app. btd ; *J* = 0,9 ; 7,9 Hz ; 1H ; H₃) ; 7,17 (ddd ; *J* = 1,1 ; 4,8 ; 7,4 Hz ; 2H ; H₂) ; 3,54 - 3,45 (m ; 2H ; H₇) ; 1,88 - 1,75 (m ; 6H ; H₈ et H₉) ; 1,55 - 1,38 (m ; 2H ; H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) : 161,3 (C₆) ; 154,4 (C₅) ; 149,1 (C₁) ; 136,3 (C₃) ; 124,4 (C₂) ; 121,2 (C₄) ; 73,4 (C₇) ; 32,6 (C₈) ; 24,2 (C₉).

Les valeurs correspondent à la littérature.²¹²

²¹² Cristau, H. J. ; Cellier, P. P. ; Spindler, J. F. ; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607.

5-Bromofuran-2-oate de méthyle (II-130)

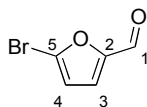


À une solution de l'acide **II-272** (10,05 g ; 52,7 mmol ; 1 éq.) dans le méthanol (50 mL) est ajouté l'acide sulfurique concentré (1 mL) et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant la nuit. En fin de réaction, de l'AcOEt et une solution saturée de NaHCO₃ sont ajoutés, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution 4 N de NaOH, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées pour obtenir 9,93 g (93% de rendement) d'un solide blanc.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) : 6,45 (d ; J = 3,5 Hz ; 1H ; H₃) ; 7,12 (d ; J = 3,5 Hz ; 1H ; H₄) ; 3,88 (s ; 3H ; H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) : 158,0 (C₁) ; 146,1 (C₂) ; 127,5 (C₅) ; 120,1 (C₃) ; 113,9 (C₄) ; 52,1 (C₆).

5-Bromo-2-furfuraldehyde (II-274)



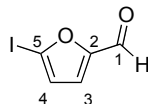
À une solution du furfural **II-273** (24,8 mL ; 300 mmol ; 1 éq.) dans le dichloroéthane (300 mL) est ajouté de l'hydroquinone (20 mg) et du soufre (20 mg). La solution est chauffée à un léger reflux puis Br₂ (18,4 mL ; 360 mmol ; 1,2 éq.) est ajouté au goutte-à-goutte pendant 2 heures (attention production d'HBr, nécessité de placer une garde avec une solution de potasse). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 15h. En fin de réaction, le solvant est évaporé et le résidu est entraîné à la vapeur sous pression réduite (20 mbar, le bain d'huile ne doit pas dépasser 100 °C). La phase aqueuse est alors extraite avec de l'éther diéthylique, Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées pour obtenir 18,79 g d'un solide blanc (36% de rendement).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) : 9,53 (s ; 1H ; H₁) ; 7,19 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₃) ; 6,56 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) : 176,3 (C₁) ; 154,3 (C₂) ; 131,0 (C₅) ; 122,7 (C₃) ; 114,7 (C₄).

$P_F = 80,9\text{ }^\circ\text{C}$ (Litt : $82\text{ }^\circ\text{C}$).²¹³

5-Iodo-2-furfuraldehyde (II-275)



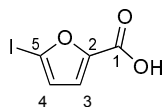
L'aldéhyde **II-274** (16,73 g ; 96,15 mmol ; 1 éq.) et le KI (31,92 g ; 192,3 mmol ; 2 éq.) sont dissous dans l'acide acétique (80 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3h puis refroidie à TA. De l'eau (80 mL) est ajoutée et un solide orange précipite. Le solide est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide pour obtenir 21,3 g (99% de rendement) d'un solide orange.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) : 9,50 (s ; 1H ; H₁) ; 7,10 (d ; J = 3,6 Hz ; H₃) ; 6,78 (d ; J = 3,6 Hz ; H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) : 176,2 (C₁) ; 157,9 (C₂) ; 123,2 (C₅) ; 122,4 (C₃) ; 99,2 (C₄).

$P_F = 124,4\text{ }^\circ\text{C}$ (Litt : $127,5\text{-}128\text{ }^\circ\text{C}$).²¹⁴

Acide 5-iodofuran-2-oïque (II-276)



Une solution d'AgNO₃ (152 mg ; 0,9 mmol ; 2 éq.) dans l'eau (0,5 mL) est ajoutée a une solution de NaOH (72 mg ; 1,8 mmol ; 4 éq.) dans l'eau (0,5 mL) sous agitation. L'aldéhyde **II-275** (100 mg ; 0,45 mmol ; 1 éq.) est alors ajouté par portions et le mélange réactionnel est agitée à TA pendant 1h. En fin de réaction, le résidu est filtré et lavé à l'eau chaude. Au filtrat est ajouté de l'éther diéthylique et HCl concentré pour obtenir un pH = 1, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées pour obtenir 100 mg (93% de rendement) d'un solide blanc utilisé sans autre purification.

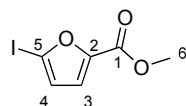
RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) : 7,07 (d ; J = 3,4 Hz ; 1H ; H₃) ; 6,76 (d ; J = 3,4 Hz ; 1H ; H₄).

²¹³ Gilman, H. ; Wright, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 1170.

²¹⁴ Chute, W. J. ; Orchard, W. M. ; Wright, G. F. *J. Org. Chem.* **1941**, 6, 157.

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) : 160,4 (C_1) ; 151,4 (C_2) ; 123,7 (C_3 ou C_4) ; 121,1 (C_3 ou C_4) ; 97,7 (C_5).

5-Iodofuran-2-oate de méthyle (II-277)



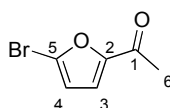
Une solution de l'acide **II-276** (3,5 g ; 14,7 mmol ; 1 éq.) dans le méthanol (80 mL) avec H_2SO_4 (0,5 mL) est chauffé au reflux pendant la nuit. En fin de réaction, une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 et de l'AcOEt sont ajoutées, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 90:10) pour obtenir 3 g (81% de rendement) d'un solide blanc.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,03 (d ; $J = 3,1$ Hz ; 1H ; H_3) ; 6,64 (d ; $J = 3,1$ Hz ; 1H ; H_4) ; 3,87 (s ; 3H ; H_6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) : 157,8 (C_1) ; 149,5 (C_2) ; 122,5 (C_3 ou C_4) ; 120,0 (C_3 ou C_4) ; 94,9 (C_5) ; 52,0 (C_6).

1-(5-Bromofuran-2-yl)éthanone (II-279)



À une solution de 2-acétylfuran **II-278** (7 g ; 63,8 mmol ; 1 éq.) dans le DMF (50 mL) est ajouté par portion le *N*-bromosuccinimide (22,7 g ; 127,7 mmol ; 2 éq.) sous agitation. Le mélange réactionnel est agité pendant la nuit puis versé dans de l'eau glacée. De l'éther diéthylique est ajouté, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse à 15% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, avec de l'eau, puis séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées.

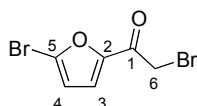
Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 90:10) pour obtenir 3,7 g (31% de rendement) d'une huile jaune pâle qui cristallise lentement.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,10 (d ; $J = 3,6$ Hz ; 1H ; H_3) ; 6,47 (d ; $J = 3,6$ Hz ; 1H ; H_4) ; 2,45 (s ; 3H ; H_6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) : 185,5 (C_1) ; 154,4 (C_2) ; 128,2 (C_5) ; 119,0 (C_3) ; 114,4 (C_4) ; 25,7 (C_6).

$P_F = 93\text{ }^\circ\text{C}$ (Litt : 94-95 $^\circ\text{C}$).²¹⁵

2-Bromo-1-(5-bromofuran-2-yl)éthanone (II-279b)

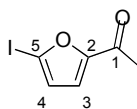


Le sous-produit de la réaction précédente est isolé par chromatographie avec 3% de rendement :

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7.27 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H_3), 6.55 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H_4), 4.28 (s, 2H, H_6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) : 179.1 (C_1), 151.9 (C_2), 129.4 (C_5), 121.0 (C_3 ou C_4), 115.0 (C_3 ou C_4), 29.5 (C_6).

1-(5-Iodofuran-2-yl)éthanone (II-280)



A une solution de la cétone **II-279** (2,84 g ; 15.03 mmol ; 1 éq.) dans l'acide acétique (30 mL) est ajouté KI (5 g ; 30,05 mmol ; 2 éq.). Le mélange est chauffé au reflux (le bain d'huile est placé à 150 $^\circ\text{C}$) sous la lumière d'une lampe usuelle (60 W) pendant 3 heures. En fin de réaction, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et de l'eau est ajoutée. Le solide jaune qui cristallise est lavé à l'eau froide et séché sous vide pour obtenir 1,84 g (52% de rendement) du produit iodé utilise sans autre purification.

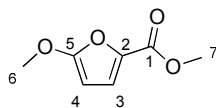
P_F : 83.1 $^\circ\text{C}$ (Litt : 85-86 $^\circ\text{C}$).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : 7,04 (d ; $J = 3,5$ Hz ; 1H ; H_3) ; 6,71 (d ; $J = 3,5$ Hz ; 1H ; H_4) ; 2,47 (s ; 3H ; H_6).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 185,4 (C_1) ; 158,0 (C_2) ; 122,9 (C_3 ou C_4) ; 118,9 (C_3 ou C_4) ; 95,9 (C_5) ; 25,7 (C_6).

²¹⁵ Gilman, H. ; Hewlett, A. P. ; Wright, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 4192.

5-Méthoxyfuran-2-oate de méthyle (II-131a)



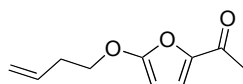
Du sodium métallique (270 mg ; 11,76 mmol ; 1,2 équ.) est ajouté à du méthanol (20 mL) sous agitation. L'ester **II-130** (2 g ; 9,8 mmol ; 1 équ.) est ensuite additionné et le milieu réactionnel est porté à 80 °C pendant 1h30. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est dissous dans l'eau et l'AcOEt, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 7:3) pour obtenir 160 mg (24% de rendement) d'un solide blanc et 1,12 g du produit de départ (44% de conversion).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) : 7,12 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,31 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₄) ; 3,92 (s ; 3H ; H₇) ; 3,82 (s ; 3H ; H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) : 163,7 (C₅) ; 158,8 (C₁) ; 134,5 (C₂) ; 121,4 (C₃) ; 83,3 (C₄) ; 57,9 (C₆) ; 51,49 (C₇).

1-(5-(But-3-enyloxy)furan-2-yl)éthanone (II-283)



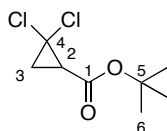
À une solution de la cétone **II-280** (104 mg ; 0,55 mmol ; 1 équ.) dans l'acétonitrile (1 mL) sont ajoutés le CuI (10 mg ; 0,06 mmol ; 0,1 équ.), la phénanthroline (20 mg ; 0,11 mmol ; 0,2 équ.), le Cs₂CO₃ (536 mg ; 1,65 mmol ; 3 équ.) et l'alcool homoallylique (119 mg ; 1,65 mmol ; 3 équ.) dans un tube scellé. Le mélange réactionnel est placé à 60 °C pendant 15 heures. En fin de réaction, de l'eau et de l'éther diéthylique sont ajoutés, les phases séparées et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄ et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 98:2) pour obtenir 12 mg (13% de rendement) d'une huile incolore.

¹H RMN (CDCl₃ ; 300 MHz) : 7,14 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,84 (tdd ; J = 6,7 ; 10,2 ; 17 Hz ; 1H ; H₈) ; 5,37 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₄) ; 5,25 - 5,1 (m ; 2H ; H₉) ; 4,21 (t ; J = 6,6 Hz ; 2H ; H₆) ; 2,55 (tdd app, tq ; J = 1,2 ; 6,6 Hz ; 2H ; H₇) ; 2,35 (s ; 3H ; H₁₀).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 184,4 (C_1) ; 163,4 (C_5) ; 143,6 (C_2) ; 133,0 (C_8) ; 121,6 (C_3) ; 118,0 (C_9) ; 84,9 (C_4) ; 70,4 (C_6) ; 33,2 (C_7) ; 25,1 (C_{10}).

2,2-Dichlorocyclopropanoate de tert-butyle (II-294)



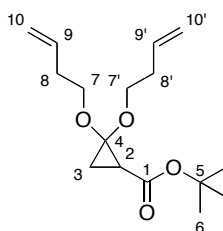
À une solution d'acrylate de tert-butyle **II-293** (15 mL ; 102 mmol ; 1eq.) et du bromure de tétraméthylammonium (320 mg ; 2 mmol ; 0,02eq.) dans le chloroforme (100 mL) est ajouté une solution aqueuse de NaOH (50% ; 100 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 2 heures (une mousse se forme) puis agité à température ambiante pendant la nuit. En fin de réaction, de l'eau et du chloroforme sont ajoutés, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par du chloroforme. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de HCl 1 M, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées.

Le résidu est purifié par distillation sous pression réduite pour obtenir 13,8 g (64% de rendement) d'une huile incolore.

^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz) : 2,46 (dd ; J = 7,9 ; 9,7 Hz ; 1H ; H_2) ; 2,00 (t ; J = 7,9 Hz ; 1H ; H_3) ; 1,80 (dd ; J = 7,9 ; 9,7 Hz ; 1H ; H_3) ; 1,49 (s ; 9H ; H_6).

Les valeurs correspondent à la littérature.²¹⁶

2,2-Bis(but-3-ényloxy)cyclopropanoate de tert-butyle (II-295)



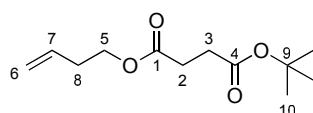
À une solution de l'ester tert-butyle **II-294** (500 mg ; 2,38 mmol ; 1eq.), du buténol (413 μL ; 4,76 mmol ; 2eq.) et du chlorure de triéthylbenzylammonium (54 mg ; 0,24 mmol ; 0,1eq.) dans le toluène (12mL) est ajouté une solution aqueuse de NaOH (50% ; 5 mL). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 80 °C et agité pendant 5 heures. En fin de réaction, de l'éther diéthylique et de l'eau sont ajoutés, les phases sont séparées et la phase aqueuse est

²¹⁶ Olivo, H. F. ; Velazquez, F. ; Trevisan, H. C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4055.

extraite avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées pour obtenir 500 mg (73% de rendement) du produit brut sous forme d'une huile incolore, utilisé dans la suite sans purification.

¹H RMN (CDCl₃ ; 300MHz) : 5,87 - 5,72 (m ; 2H ; H_{9&9'}) ; 5,14 - 5,00 (m ; 4H ; H_{10&10'}) ; 3,73 - 3,64 (m ; 4H ; H_{7&7'}) ; 2,35 - 2,28 (m ; 4H ; H_{8&8'}) ; 2,01 (dd ; J = 6,8 ; 9,4 Hz ; 1H ; H₂) ; 1,59 (dd ; J = 5,9 ; 6,8 Hz ; 1H ; H₃) ; 1,44 (s ; 9H ; H₆) ; 1,27 (dd ; J = 5,9 ; 9,4 Hz ; 1H ; H₃).

Succinate de 3-butène-3-yle et de tert-butyle (II-296)

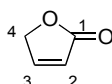


À une solution de l'ester tert-butylique **II-294** (500 mg ; 2,38 mmol ; 1eq.), du buténol (413 µL ; 4,76 mmol ; 2eq.) et du chlorure de triéthylbenzylammonium (54 mg ; 0,24 mmol ; 0,1eq.) dans le toluène (12 mL) est ajoutée une solution aqueuse de NaOH (50% ; 5 mL). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 80 °C et agité pendant 5 heures. En fin de réaction, de l'éther diéthylique et de l'eau sont ajoutés, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 327 mg (60% de rendement) d'une huile incolore.

¹H RMN (CDCl₃ ; 300MHz) : 5,75 (ddt ; J = 6,8 ; 10,2 ; 17,0 Hz ; 1H ; H₇) ; 5,12 - 5,01 (m ; 2H ; H₈) ; 4,11 (t ; J = 6,8 Hz ; 2H ; H₅) ; 2,60 - 2,42 (m ; 4H ; H_{2&3}) ; 2,35 (bq ; J = 6,8 Hz ; 2H ; H₆) ; 1,41 (s ; 9H ; H₁₀).

2(5H)-Furanone (II-123)



A une suspension de furfural **II-273** (27,34 g ; 285 mmol ; 1 éq.), de sodium sulfate (12 g ; 85 mmol ; 0,3 éq.) et de *N,N*-diméthyléthanolamine (11,44 mL ; 114 mmol ; 0,4 éq.) dans le DCM (100mL) est ajouté immédiatement l'acide formique (21,5 mL ; 569,9 mmol ; 2 éq.)

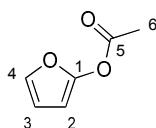
avec précaution par portions sur une période de 2 minutes, après quoi le peroxyde d'hydrogène (6 mL) est ajouté sous agitation vigoureuse. Après 5 minutes, le mélange est chauffé au reflux et du peroxyde d'hydrogène (45 mL) est ajouté au goutte à goutte pendant une heure. A la fin de l'addition le mélange est laissé sous agitation pendant une nuit à TA. À la fin de la réaction, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques sont combinées, lavées plusieurs fois avec une solution de Na₂S₂O₃ puis séchées sur MgSO₄ et évaporées. Le résidu est distillé 2 fois (25 mbar ; 90 – 100 °C) pour obtenir 10,4 g (43% de rendement) d'une huile incolore.

¹H RMN (CDCl₃, 300MHz) : 7,57 (td ; J = 1,6 ; 5,7 Hz ; 1H ; H₃) ; 6,13 (td ; J = 2,2 ; 5,7 Hz ; 1H ; H₂) ; 4,88 (dd app, bt ; J = 1,9 Hz ; 2H ; H₄).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz) : 173,6 (C₁) ; 152,9 (C₃) ; 121,4 (C₂) ; 72,1 (C₄).

Les valeurs correspondent à la littérature.²¹⁷

α-Acétylfuranone (II-132)



À une solution de 2(5H)-furanone **II-123** (200 µL ; 2,82 mmol ; 1eq.) dans le THF (5 mL) est ajouté le n-butyllithium (1,24 mL ; 3,1 mmol ; 1,1eq.) à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes puis l'anhydride acétique (533 µL ; 5,64 mmol ; 2eq.) est ajouté à -78 °C puis est agité pendant une heure à cette température. En fin de réaction le mélange est amené à TA puis de l'éther diéthylique et de l'eau sont ajoutés, les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées avec précaution.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (Pentane/Ether 95:5) pour obtenir 100 mg (28% de rendement) d'une huile incolore.

¹H RMN (CDCl₃ ; 300 MHz) : 7,05 (dd ; J = 1,0 ; 2,1 Hz ; 1H ; H₂) ; 6,35 (dd ; J = 2,1 ; 3,3 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,87 (dd ; J = 1,0 ; 3,3 Hz ; 1H ; H₄) ; 2,29 (s ; 3H ; H₆).

¹³C RMN (CDCl₃ ; 75 MHz) : 173,6 (C₅) ; 152,8 (C_{2&4}) ; 148,0 (C₁) ; 121,4 (C₃) ; 72,1(C₆).

Les valeurs correspondent à la littérature.^{106c}

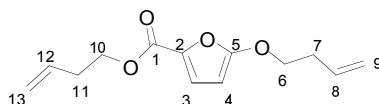
²¹⁷ Ducher, S. ; Michet, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 1640.

Méthode générale de synthèse des α -alcoxyfuranes

À une solution du 2,5-dihydroxy-2,5-diméthylfuran-2-yl méthyle **II-101** (200 μ L ; 1,24 mmol ; 1 éq.) dans l'heptane (20 mL) est ajouté l'alcool homoallylique (106 μ L ; 1,24 mmol ; 1 éq.) et le p-TsOH (23 mg ; 0,12 mmol ; 0,1 éq.) dans un montage de Dean-Stark. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux (bain d'huile à 130 °C) pendant 1h. En fin de réaction, Les solvants sont évaporés.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 90:10) pour obtenir 200 mg du mélange 50 : 50 de l'ester de méthyle et de l'ester de but-3-ényle

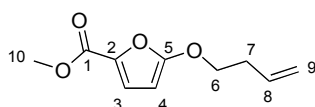
5-(But-3-ényloxy)-furan-2-oate de but-3-ényle (II-309)



^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): 7,11 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 5,84 (m ; 2H ; H_8 et H_{12}) ; 5,32 (D ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_4) ; 5,15 (m ; 4H ; H_9 et H_{13}) ; 4,30 (t ; J = 3,9 Hz ; 2H ; H_{10}) ; 4,18 (t ; J = 3,6 Hz ; 2H ; H_6) ; 2,50 (m ; 4H ; H_7 et H_8).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): 162,8 (C_5) ; 158,4 (C_1) ; 134,6 (C_2) ; 133,9 (C_8 ou C_{12}) ; 133,1 (C_8 ou C_{12}) ; 121,3 (C_3) ; 117,9 (C_9 ou C_{13}) ; 117,3 (C_9 ou C_{13}) ; 84,2 (C_4) ; 70,4 (C_6 ou C_{10}) ; 63,5 (C_6 ou C_{10}) ; 33,2 (C_7 et C_{11}).

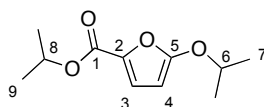
5-(But-3-ényloxy)furan-2-oate de méthyle (II-308)



^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,12 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 5,84 (ddt ; J = 6,7 ; 10,2 ; 17 Hz ; 1H ; H_8) ; 5,32 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_4) ; 5,14 (m ; 2H ; H_9) ; 4,18 (t ; J = 6,6 Hz ; 2H ; H_6) ; 3,84 (s ; 3H ; H_{10}) ; 2,54 (tddd app, qt ; J = 1,2 ; 6,6 Hz ; 2H ; H_7).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 162,7 (C_5) ; 158,8 (C_1) ; 134,5 (C_2) ; 133,1 (C_8) ; 121,4 (C_3) ; 117,9 (C_9) ; 84,2 (C_4) ; 70,4 (C_6) ; 51,5 (C_{10}) ; 33,2 (C_7).

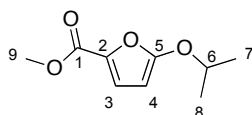
5-Isopropoxyfuran-2-oate d'isopropyle (II-311a)



^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7.10 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_3), 5.30 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_4), 6.18 (hept., $J = 6.6$ Hz, 1H, H_6), 4.61 (hept., $J = 6$ Hz, 1H, H_8), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, H_7), 1.31 (d, $J = 6$ Hz, 6H, H_9).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 162.0 (C_5), 158.2 (C_1), 135.0 (C_2), 120.9 (C_3), 85.1 (C_4), 67.8 (C_6 et C_8), 22.0 (C_7 ou C_9), 21.8 (C_7 ou C_9).

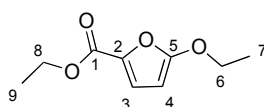
5-Isopropoxyfuran-2-oate de méthyle (II-310a)



^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75MHz) :

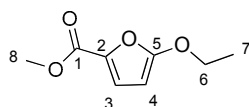
5-Éthoxyfuran-2-oate d'éthyle (II-311b)



RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7.12 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_3), 5.30 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_2), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_8), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_6), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_7), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_9).

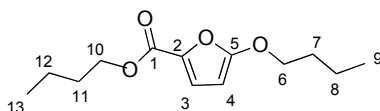
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) : 162.8 (C_1), 158.5 (C_5), 134.7 (C_4), 121.2 (C_3), 84.0 (C_2), 67.2 (C_6), 60.4 (C_8), 29.7 (C_9), 14.4 (C_7).

5-Ethoxyfuran-2-oate de méthyle (II-310b)



RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,12 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,30 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₄) ; 4,20 (q ; J = 7,2 Hz ; 2H ; H₆) ; 3,84 (s ; 3H ; H₈) ; 1,42 (t ; J = 7,2 Hz ; 3H ; H₇) ; 1,34 (t ; J = 7,2 Hz ; 3H ; H₉).

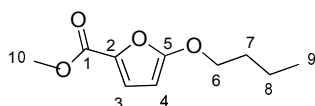
5-Butoxyfuran-2-oate de butyle (II-311c)



RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,11 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,29 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₄) ; 4,25 (t ; J = 6,6 Hz ; 2H ; H₁₀) ; 4,12 (t ; J = 6,6 Hz ; 2H ; H₆) ; 1,73 (m ; 4H ; H_{7&11}) ; 1,45 (m ; 4H ; H_{8&12}) ; 0,96 (t ; J = 7,5 Hz ; 3H ; H₁₃) ; 0,95 (t ; J = 7,2 Hz ; 3H ; H₉).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) δ 163,1 (C₅) ; 158,6 (C₁) ; 134,6 (C₂) ; 121,2 (C₃) ; 83,7 (C₄) ; 71,0 (C₆) ; 64,3 (C₁₀) ; 30,8 (C_{7&11}) ; 19,1 (C₈) ; 18,9 (C₁₂) ; 13,7 (C₉) ; 13,6 (C₁₃).

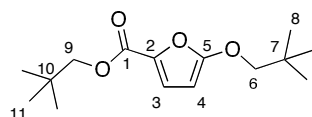
5-Butoxyfuran-2-oate de méthyle (II-310c)



^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,12 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,29 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₄) ; 4,12 (t ; J = 6,4 Hz ; 2H ; H₆) ; 3,83 (s ; 3H ; H₁₀) ; 1,80 - 1,68 (m ; 2H ; H₇) ; 1,54 - 1,38 (m ; 2H ; H₈) ; 0,95 (t ; J = 7,4 Hz ; 3H ; H₉).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 163,1 (C₅) ; 158,8 (C₁) ; 134,3 (C₂) ; 121,5 (C₃) ; 83,8 (C₄) ; 71,1 (C₆) ; 51,5 (C₁₀) ; 30,8 (C₇) ; 18,8 (C₈) ; 13,6 (C₉).

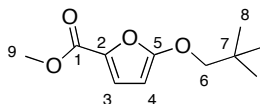
5-Néopentyloxyfuran-2-oate de néopentyle (II-311d)



^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,11 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 5,28 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_4) ; 3,95 (s ; 2H ; H_9) ; 3,76 (s ; 2H ; H_6) ; 1,02 (s ; 9H ; H_{11}) ; 0,99 (s ; 9H ; H_8).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 163,5 (C_5) ; 158,7 (C_1) ; 134,4 (C_2) ; 121,0 (C_3) ; 83,4 (C_4) ; 80,7 (C_9) ; 73,4 (C_6) ; 31,9 (C_{10}) ; 31,6 (C_7) ; 26,5 (C_{11}) ; 26,2 (C_8).

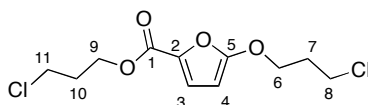
5-Néopentoxyméthylefuran-2-oate de méthyle (II-310d)



^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,13 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 5,28 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_4) ; 3,84 (s ; 3H ; H_9) ; 3,75 (s ; 2H ; H_6) ; 1,02 (s ; 9H ; H_8).

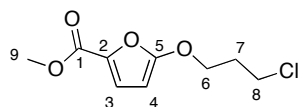
^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 163,41 (C_5) ; 158,9 (C_1) ; 134,1 (C_2) ; 121,5 (C_3) ; 83,5 (C_4) ; 80,7 (C_6) ; 51,5 (C_9) ; 31,9 (C_7) ; 26,2 (C_8).

5-(3-Chloropropoxy)-furan-2-oate de 3-chloropropyle (II-311e)



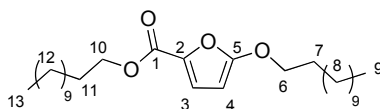
^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,13 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 5,36 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_4) ; 4,39 (t ; J = 6,0 Hz ; 2H ; H_9) ; 4,29 (t ; J = 5,8 Hz ; 2H ; H_{10}) ; 3,73 (t ; J = 6,2 Hz ; 2H ; H_8) ; 3,68 (t ; J = 6,4 Hz ; 2H ; H_{11}) ; 2,29 - 2,16 (m ; 4H ; $\text{H}_{7\&10}$).

5-(3-Chloropropoxy)-furan-2-oate de méthyle (II-310e)



^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz ; pics significatifs) : 7,12 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 5,35 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_4) ; 4,29 (t ; J = 5,8 Hz ; 2H ; H_{10}) ; 3,83 (s ; 3H ; H_9) ; 3,73 (t ; J = 6,2 Hz ; 2H ; H_8) ; 2,29 - 2,16 (m ; 2H ; H_7).

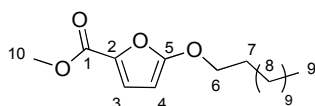
5-(Dodécyloxy)-furan-2-oate de dodécyle (II-311f)



RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,11 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 5,29 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_4) ; 4,23 (t ; J = 6,6 Hz ; 2H ; H_{10}) ; 4,11 (t ; J = 6,3 Hz ; 2H ; H_6) ; 1,73 (m ; 4H ; $\text{H}_{7\&11}$) ; 1,25 (bs ; 36H ; $\text{H}_{8\&12}$) ; 0,87 (t ; J = 6,3 Hz ; 6H ; $\text{H}_{9\&13}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) : 163,1 (C_5) ; 158,6 (C_1) ; 134,6 (C_2) ; 121,2 (C_3) ; 83,7 (C_4) ; 71,4 (C_6) ; 64,6 (C_{10}) ; 31,9 ($\text{C}_{7\&11}$) ; 29,6-28,3 18C ($\text{C}_{8\&12}$) ; 25,9 (C_9) ; 25,6 (C_{13}).

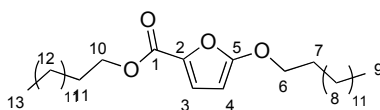
5-(Dodécyloxy)-furan-2-oate de méthyle (II-310f)



^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,11 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 5,29 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_4) ; 4,11 (t ; J = 6,5 Hz ; 2H ; H_6) ; 3,82 (s ; 3H ; H_{10}) ; 1,4 - 1,2 (m ; 18H ; H_8) ; 0,9 - 0,8 (m ; 5H ; H_9).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 163,1 (C_5) ; 158,8 (C_1) ; 134,3 (C_2) ; 121,4 (C_3) ; 83,8 (C_4) ; 71,3 (C_6) ; 51,5 (C_{10}) ; 31,9 (C_7) ; 29,6 (C_8) ; 29,5 (C_8) ; 29,4 (C_8) ; 29,3 (C_8) ; 29,1 (C_8) ; 28,8 (C_8) ; 25,6 (C_8) ; 22,7 (C_8) ; 14,1 (C_9).

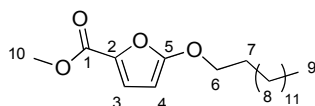
5-(Tétradécyloxy)-furan-2-oate de tétradécyl (II-311g)



RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,11 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 5,29 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_2) ; 4,23 (t ; J = 6,6 Hz ; 2H ; H_{10}) ; 4,11 (t ; J = 6,6 Hz ; 2H ; H_6) ; 1,73 (m ; 4H ; $\text{H}_{7\&11}$) ; 1,25 (bs ; 44H ; $\text{H}_{8\&12}$) ; 0,88 (t ; J = 6,3 Hz ; 6H ; $\text{H}_{9\&13}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) : 162,9 (C_5) ; 158,4 (C_1) ; 134,4 (C_2) ; 121,0 (C_3) ; 83,5 (C_4) ; 71,2 (C_6) ; 64,4 (C_{10}) ; 31,7 ($\text{C}_{7\&11}$) ; [29,5-28,6] (22C) ($\text{C}_{8\&12}$) ; 25,7 (C_9) ; 25,5 (C_{13}).

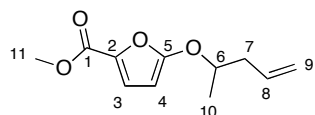
5-(Tétradécyloxy)furan-2-oate méthyle (II-310g)



^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,12 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 5,29 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_4) ; 4,10 (t ; J = 6,5 Hz ; 2H ; H_6) ; 3,83 (s ; 3H ; H_{10}) ; 1,3 - 1,2 (m ; 22H ; $\text{H}_{7\&8}$) ; 0,95 - 0,8 (m ; 5H ; $\text{H}_{8\&9}$).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 163,1 (C_5) ; 158,8 (C_1) ; 134,3 (C_2) ; 121,5 (C_3) ; 83,8 (C_4) ; 71,4 (C_6) ; 51,5 (C_{10}) ; 31,9 (C_7) ; 29,7 (C_8) ; 29,63 (C_8) ; 29,61 (C_8) ; 29,55 (C_8) ; 29,5 (C_8) ; 29,3 (C_8) ; 29,3 (C_8) ; 28,8 (C_8) ; 25,6 (C_8) ; 22,7 (C_8) ; 14,1 (C_9).

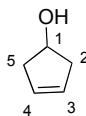
5-(Pent-4-en-2-yloxy)-furan-2-oate de méthyle (II-310h)



^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,13 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_3) ; 5,81 (tdd ; J = 7,1 ; 10,2 ; 17,2 Hz ; 1H ; H_8) ; 5,33 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H_4) ; 5,18 - 5,08 (m ; 2H ; H_9) ; 4,52 (sext ; J = 6,2 Hz ; 1H ; H_6) ; 3,84 (s ; 3H ; H_{11}) ; 2,45 (m ; 2H ; H_7) ; 1,36 (d ; J = 6,2 Hz ; 3H ; H_{10}).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 162,0 (C_5) ; 158,8 (C_1) ; 134,4 (C_2) ; 132,9 (C_8) ; 121,4 (C_3) ; 118,4 (C_9) ; 85,7 (C_4) ; 78,3 (C_6) ; 51,5 (C_{11}) ; 40,3 (C_7) ; 19,3 (C_{10}).

Cyclopent-3-énol (II-312j)



Une solution d'acide péraétique à 40 % (13 g ; 0,2 mol ; 1,3 éq.), préalablement traité avec une petite quantité d'acétate de sodium (0,4 g ; 5 mmol ; 33 éq.), est ajouté goutte à goutte à une solution de cyclopentadiène cracké **II-313** (10 g ; 0,15 mol ; 1 éq.) et de carbonate de sodium anhydre (18 g ; 0,2 mol ; 1,3 éq.) dans le dichlorométhane (150 mL) sous agitation mécanique à 0 °C. Le milieu réactionnel est maintenu à température ambiante pendant 2h30, puis filtré. Les sels sont rincés au DCM. Le filtrat est évaporé avec un bain de glace. L'époxyde obtenu est engagé sans purification dans l'étape suivante.

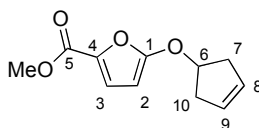
A une solution de LiAlH₄ (2,1 g ; 55 mmol) dans l'éther diéthylique sec (220 mL) est ajouté goutte à goutte à 0 °C l'époxyde préparé précédemment (0,15 mol). Le milieu réactionnel est maintenu à température ambiante pendant la nuit. La réaction est arrêtée par l'ajout lent de 10 mL d'eau à 0 °C. Du MgSO₄ est ajouté au milieu réactionnel et celui-ci est agité pendant quelques minutes. La solution est filtrée puis évaporée avec un bain de glace. L'alcool est obtenu après distillation sous vide (51 °C, 16 mbar [Lit., 71-73 °C pour 46 mmHg]) pour donner 5 g (30% de rendement) d'un liquide incolore.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) : 5,72 (s ; 2H ; H_{3&4}) ; 4,52 (tt ; J = 1,8 ; 6 Hz ; 1H ; H₁) ; 2,65 (dd ; J = 6 ; 16,7 Hz ; 2H ; H_{2&5}) ; 2,32 (dd app. bd ; J = 1,8 ; 16,7 Hz ; 2H ; H_{2&5}).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) : 128,3 (C_{3&4}) ; 71,6 (C₁) ; 42,8 (C_{2&5}).

Les valeurs correspondent à la littérature.¹⁸⁵

5-(Cyclopent-3-ényloxy) furan-2-oate de méthyle (II-310j)



À une solution de 2,5-dihydro-2,5-diméthoxy-2-furanoate de méthyle **II-101** (200 mg ; 1,06 mmol ; 1 éq.) dans l'acétonitrile (15 mL) est ajouté le cyclopenténol **II-315** (268 mg ; 3,19 mmol ; 3 éq.) et p-TsOH (20 mg ; 0,11 mmol ; 0.1 éq.) dans un montage de Dean-Stark. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2h (80 °C puis 110 °C). Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, puis dilué avec une solution aqueuse saturée

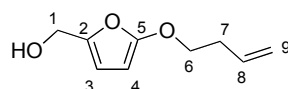
de NaHCO₃ et de l'AcOEt. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 110 mg (50 % de rendement) d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) : 7,13 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₂) ; 5,74 (bs ; 2H ; H₈) ; 5,32 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,09 (tt ; J = 2 ; 6,4 Hz ; 1H ; H₆) ; 3,83 (s ; 3H ; H₉) ; 2,78 (dd ; J = 6,4 ; 16,8 Hz ; H₇) ; 2,61 (dd ; J = 2 ; 16,8 Hz ; H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) : 162,1 (C₁) ; 158,8 (C₅) ; 134,7 (C₄) ; 128,0 (C₈) ; 121,4 (C₃) ; 85,2 (C₂) ; 81,1 (C₆) ; 51,5 (C₉) ; 39,6 (C₇).

(5-(But-3-ényloxy)furan-2-yl)méthanol (II-333)



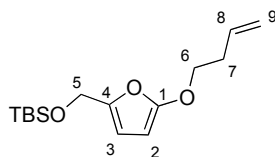
À une solution du mélange des esters **II-308** et **II-309** (4,2 g ; 18,6 mmol ; 1 éq.) dans l'éther diéthylique (40 mL) est ajouté le LiAlH₄ (880 mg ; 23,2 mmol ; 1,25 éq.) par portion à 0 °C. Une fois l'addition terminée, le mélange est chauffé précautionneusement au reflux pendant une heure. En fin de réaction, 0,88 mL d'eau est ajouté, puis 0,88 mL d'une solution aqueuse de NaOH 3 N et enfin 2,6 mL d'eau. Le mélange est agité pendant 20 min., filtré et évaporé.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 80:20) pour obtenir 3,1 g (99% de rendement) d'une huile incolore.

¹H RMN (CD₃OD ; 300 MHz) : 6.15 (d, J = 3 Hz, 1H, H₃), 5.85 (ddt, J = 6.7, 10.2, 17 Hz, 1H, H₈), 5.14 (m, 2H, H₉), 5.09 (d, J = 3 Hz, 1H, H₄), 4.45 (s, 2H, H₁), 4.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H₆), 2.51 (dt app.q, J = 6.9 Hz, 2H, H₇).

¹³C RMN (CD₃OD ; 75 MHz) : 160.5 (C₅), 144.0 (C₂), 133.6 (C₈), 117.5 (C₉), 109.5 (C₃), 81.2 (C₄), 70.2 (C₆), 57.4 (C₁), 33.3 (C₇).

((5-(But-3-ényloxy)furan-2-yl)méthoxy)(tert-butyl)diméthylsilane (II-335)



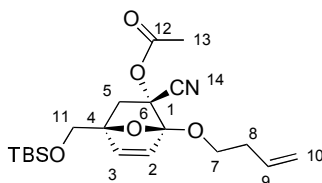
À une solution de l'alcool **II-333** (3,8 g ; 22,6 mmol ; 1 éq.) dans l'éther diéthylique (75 mL) sont ajoutés l'imidazole (4,61 g ; 67,9 mmol ; 3 éq.) et le TBSCl (3,73 g ; 24,9 mmol ; 1,1 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant la nuit. En fin de réaction, le mélange est filtré et évaporé.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 5,57 g (87% de rendement) d'une huile incolore.

^1H RMN (CD_3OD ; 300 MHz) : 6.13 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_3), 5.88 (ddt, $J = 6.7, 10.3, 17.1$ Hz, 1H, H_8), 5.15 (ddt app. dq, $J = 1.3, 17.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{9(\text{E})}$), 5.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_2), 5.08 (ddt app. bdq, $J = 1.3, 10.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{9(\text{Z})}$), 4.50 (s, 2H, H_5), 4.05 (t, $J = 6.7$, 2H, H_6), 2.49 (tddd app. qt, $J = 1.3, 6.6$ Hz, 2H, H_7), 0.89 (s, 9H, $\text{H}_{\text{TBS } t\text{-Bu}}$), 0.08 (s, 6H, $\text{H}_{\text{TBS Me}}$).

^{13}C RMN (CD_3OD ; 75 MHz) : 162.0 (C_1), 145.3 (C_4), 135.3 (C_8), 117.7 (C_9), 110.4 (C_3), 82.4 (C_2), 71.5 (C_6 ou C_5), 59.1 (C_6 ou C_5), 34.5 (C_7), 26.4 ($\text{C}_{\text{TBS } t\text{-Bu}}$), 19.3 ($\text{C}_{\text{TBS } t\text{-Bu quat.}}$), - 5.0 ($\text{C}_{\text{TBS Me}}$).

Acétate de (1*S,2*R**,4*S**)-1-but-3-ényloxy-4-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-cyano-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-yle (II-336b)**



II-336b majoritaire

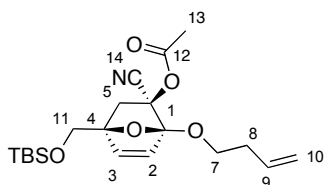
L'alcoxyfurane **II-335** (300 mg ; 1,06 mmol ; 1 éq.) et le vinylcyanoacétate (280 mg ; 2,52 mmol ; 3 éq.) sont agités à 60°C pendant 2 jours.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 370 mg du composé **II-336b** et de 93 mg du composé **II-336a** (soit un ratio de 80:20 et 66% de rendement global) sous forme d'huiles incolores.

RMN ^1H (CD_3OD ; 300 MHz) : 6,71 (d ; J = 5,8 Hz ; 1H ; H₃) ; 6,43 (d ; J = 5,8 Hz ; 1H ; H₂) ; 5,90 (ddt ; J = 6,8 ; 10,3 ; 17,2 Hz ; 1H ; H₉) ; 5,14 (ddd ; J = 1,3 ; 3,5 ; 17,2 Hz ; 1H ; H₁₀) ; 5,10 – 5,00 (m ; 1H ; H₁₀) ; 4,02 (d ; J = 12,1 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 3,97 (d ; J = 12,1 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 3,87 (ddt app. qd ; J = 2,8 ; 6,8 Hz ; 2H ; H₇) ; 2,88 (d ; J = 13,3 Hz ; 1H ; H₅) ; 2,44 (ddt app. qt ; J = 1,3 ; 6,8 Hz ; 2H ; H₈) ; 2,06 (s ; 3H ; H₁₃) ; 1,87 (d ; J = 13,3 Hz ; 1H ; H₅) ; 0,92 (s ; 9H ; H_{Si_tBu}) ; 0,12 (s ; 3H ; H_{Si_Me}) ; 0,11 (s ; 3H ; H_{Si_Me}).

RMN ^{13}C (CD_3OD ; 75 MHz) : 170,7 (C₁₂) ; 143,9 (C₂) ; 135,8 (C₉) ; 132,5 (C₃) ; 118,2 (C₁₄) ; 117,3 (C₁₀) ; 114,7 (C₁) ; 86,5 (C₄) ; 68,5 (C₁₁) ; 63,3 (C₇) ; 35,3 (C₅) ; 26,3 (C_{t-Bu TBS}) ; 20,4 (C₁₃) ; 19,2 (C_{quat TBS}).

Acétate de (1S*,2S*,4S*)-1-but-3-ényloxy-4-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-cyano-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-vle (II-336a)

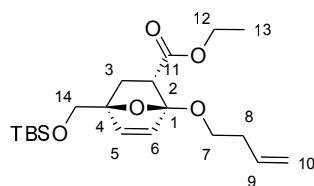


II-336a minoritaire

RMN ^1H (CD_3OD ; 300 MHz) : 6,80 (d, J = 5,8 Hz, 1H, H₃) ; 6,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H, H₂) ; 5,89 (ddt ; J = 6,7 ; 10,3 ; 17,1 Hz ; 1H ; H₉) ; 5,15 (dq ; J = 1,5 ; 17,1 Hz ; 1H ; H_{10E}) ; 5,07 (dq ; J = 1,5 ; 10,3 Hz ; 1H ; H_{10Z}) ; 4,03 (d ; J = 15,3 Hz ; 1H ; H₁₄) ; 3,99 (d ; J = 15,3 Hz ; 1H ; H₁₄) ; 3,89 (t ; J = 6,7 Hz ; 1H, H₇) ; 3,87 (t ; J = 6,7 Hz ; 1H ; H₇) ; 2,48 - 2,40 (m ; 2H ; H₈) ; 2,41 (d ; J = 13,2 Hz ; 1H ; H₃) ; 2,21 (d ; J = 13,2 Hz ; 1H ; H₃) ; 2,14 (s ; 3H ; H₁₃).

RMN ^{13}C (CD_3OD ; 75 MHz) : 171,3 (C₁₂) ; 145,4 (C₂) ; 135,7 (C₉) ; 133,6 (C₃) ; 118,6 (C₁₄) ; 117,4 (C₁₀) ; 114,9 (C₁) ; 86,3 (C₄) ; 75,1 (C₆) ; 68,5 (C₁₁) ; 63,3 (C₇) ; 35,3 (C₅) ; 30,9 (C₈) ; 26,3 (C_{t-Bu TBS}) ; 20,8 (C₁₃) ; 19,2.

(1*S,2*S**,4*S**)-1-But-3-ényloxy-4-(tert-butyl-diméthyl-silyloxyméthyl)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-oate d'éthyle (II-338)**



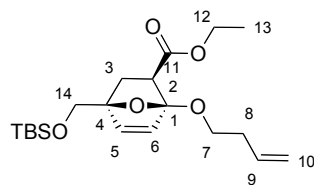
II-338a

L'acrylate d'éthyle **II-340** (212 mg ; 2,12 mmol) est ajouté à l'alcoxyfurane **II-336** (200 mg ; 0,71 mmol) sans solvant. Les deux composés sont chauffés au micro-onde à 80 °C pendant 4 heures. L'analyse RMN ¹H du brut réactionnel indique que le composé **II-338** est obtenu avec un rapport de diastéréoisomère de 80:20 en faveur du composé **II-338a**.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 98:2) pour obtenir 147 mg (74% de rendement à 76% de conversion) d'une huile incolore, mélange inséparable des diastéréoisomères.

RMN ¹H (CD₃OD ; 300 MHz) : 6,48 (d ; J = 5,7 Hz ; 1H ; H₆) ; 6,28 (d ; J = 5,7 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,88 (ddt ; J = 6,7 ; 10,1 ; 16,9 Hz ; 1H ; H₉) ; 5,11 (dd ; J = 1,5 ; 16,9 Hz ; 1H ; H₁₀) ; 5,03 (dd ; J = 1,5 ; 10,1 Hz ; 1H ; H₁₀) ; 4,13 - 3,99 (m ; 2H ; H₁₂) ; 3,99 (d ; J = 13,9 Hz ; 1H ; H₁₄) ; 3,96 (d ; J = 13,9 Hz ; 1H ; H₁₄) ; 3,81 (t ; J = 6,7 Hz ; 1H ; H₇) ; 3,80 (t ; J = 6,7 Hz ; 1H ; H₇) ; 3,05 (dd ; J = 4,1 ; 9,6 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,38 (bq ; J = 6,8 Hz ; 2H ; H₈) ; 2,25 (dd ; J = 9,6 ; 11,4 Hz ; 1H ; H₃) ; 1,66 (dd ; J = 4,1 ; 11,4 Hz ; 1H ; H₃) ; 1,23 (t ; J = 7,1 Hz ; 3H ; H₁₃) ; 0,92 (s ; 9H ; H_{t-Bu} TBS) ; 0,10 (s ; 6H ; H_{Me} TBS).

RMN ¹³C (CD₃OD ; 75 MHz) : 173,4 (C₁₁) ; 140,2 (C₆) ; 136,3 (C₅) ; 133,6 (C₉) ; 116,9 (C₁₀) ; 115,0 (C₁) ; 86,2 (C₄) ; 67,5 (C₁₄) ; 64,4 (C₇) ; 61,8 (C₁₂) ; 35,5 (C₈) ; 35,4 (C₃) ; 26,4 (C_{t-Bu} TBS) ; 14,6 (C_{quat} TBS) ; -5,1 (C_{Me} TBS) ; le signal de C₂ est occulté par MeOD.

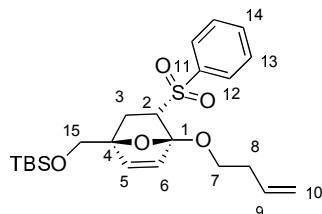


II-338b

Pics significatifs du produit minoritaire :

RMN ¹H (CD₃OD ; 300 MHz) : 6,51 (d ; J = 5,7 Hz ; 1H ; H₆) ; 6,39 (d ; J = 5,7 Hz ; 1H ; H₆).

[(1*S,4*S**,5*S**)-5-Benzènesulfonyl-4-but-3-ényloxy-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-èn-1-ylméthoxy)-tert-butyl-diméthyl-silane (II-337)**



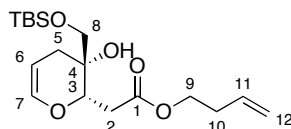
La phénylvinylsulfone **II-339** (357 mg ; 2,12 mmol) est ajoutée à l'alcoxyfurane **II-336** (200 mg ; 0,71 mmol) sans solvant. Les deux composés sont chauffés au micro-onde à 70 °C pendant 2 heures. L'analyse RMN ¹H du brut réactionnel indique que le composé **II-337** est obtenu sous la forme d'un unique diastéréoisomère.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 98:2) pour obtenir 216 mg (68% de rendement) d'un solide.

RMN ¹H (CD₃OD ; 300 MHz) : 7,90 - 7,85 (m ; 2H ; H₁₃) ; 7,70 (tt ; J = 2,4 ; 7,5 Hz ; 1H ; H₁₄) ; 7,63 - 7,56 (m ; 2H ; H₁₂) ; 6,53 (d ; J = 5,7 Hz ; 1H ; H₅) ; 6,41 (d ; J = 5,7 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,52 (ddt ; J = 6,8 ; 10,3 ; 17,1 Hz ; 1H ; H₉) ; 4,95 - 4,86 (m ; 2H ; C10-H) ; 3,95 (s ; 2H ; H₁₅) ; 3,79 (dd ; J = 4,8 ; 9,6 Hz ; 1H ; H₂) ; 3,50 (td ; J = 6,8 ; 9,2 Hz ; 1H ; H₇) ; 3,45 (td ; J = 6,8 ; 9,2 Hz ; 2H ; H₇) ; 2,38 (dd ; J = 9,6 ; 12 Hz ; 1H ; H₃) ; 2,02 - 1,93 (m ; 2H ; H₈) ; 1,85 (dd ; J = 4,8 ; 12 Hz ; 1H ; H₃) ; 0,87 (s ; 9H ; H_{t-Bu TBS}) ; 0,05 (s ; 6H ; H_{Me TBS}).

RMN ¹³C (MeOD ; 75 MHz) : 141,2 (C₁₁) ; 140,5 (C₆) ; 135,8 (C₅) ; 135,0 (C₉) ; 132,9 (C₁₄) ; 130,4 (C₁₃) ; 129,7 (C₁₂) ; 116,9 (C₁₀) ; 113,8 (C₁) ; 86,0 (C₄) ; 67,4 (C₁₅) ; 66,8 (C₂) ; 64,0 (C₇) ; 35,0 (C₈) ; 34,1 (C₃) ; 26,4 (C_{t-Bu TBS}) ; 19,3 (C_{quat TBS}).

[(2*R,3*S**)-3-(tert-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl]-acétate de but-3-ényle (II-345)**



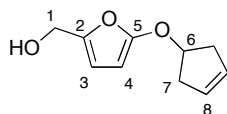
L'alcoxyfurane **II-336** (100 mg ; 0,35 mmol ; 1 éq.) et l'acroléine **II-341** (100 mg ; 2 mmol ; 5 éq.) sont agités pendant 24 heures à 60 °C.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 98:2 puis 90:10) pour obtenir 55mg (44% de rendement) d'une huile incolore.

^1H RMN (CD_3OD ; 300 MHz) : 6,21 (dt ; $J = 2,0$; 6,0 Hz ; 1H ; H_7) ; 5,82 (tdd ; $J = 6,8$; 10,3 ; 17,1 Hz ; 1H ; H_{11}) ; 5,11 (ddt app. dq ; $J = 1,6$; 17,1 Hz ; 1H ; H_{12}) ; 5,07 – 5,03 (m ; 1H ; H_{12}) ; 4,70 (dt ; $J = 3,7$; 6,1 Hz ; 1H ; H_6) ; 4,40 - 4,37 (m ; 1H ; H_3) ; 4,10 (td ; $J = 2,8$; 6,7 Hz ; 2H ; H_9) ; 3,57 (d ; $J = 10,2$ Hz ; 1H ; H_8) ; 3,53 (d ; $J = 10,2$ Hz ; 1H ; H_8) ; 2,68 (dd ; $J = 3,1$; 15,3 Hz ; 1H ; H_2) ; 2,58 (dd ; $J = 10,1$; 15,3 Hz ; 1H ; H_2) ; 2,39 (qt ; $J = 1,3$; 6,7 Hz ; 2H ; H_{10}) ; 2,28 - 2,22 (m ; 1H ; H_5) ; 1,85 (ddd ; $J = 2,1$; 3,5 ; 17,5 Hz ; 1H ; H_5) ; 0,92 (s ; 9H ; $\text{H}_{\text{t-Bu TBS}}$) ; 0,09 (s ; 3H ; $\text{H}_{\text{Me TBS}}$) ; 0,08 (s ; 3H ; $\text{H}_{\text{Me TBS}}$).

^{13}C RMN (CD_3OD ; 75 MHz) : 173,5 (C_1) ; 142,3 (C_7) ; 135,5 (C_{11}) ; 117,6 (C_{12}) ; 99,9 (C_6) ; 75,2 (C_4) ; 70,2 (C_3) ; 68,2 (C_8) ; 64,9 (C_9) ; 34,8 (C_8) ; 34,2 (C_{10}) ; 29,9 (C_2) ; 26,4 ($\text{C}_{\text{t-Bu TBS}}$) ; 19,2 ($\text{C}_{\text{quat TBS}}$) ; -5,3 ($\text{C}_{\text{Me TBS}}$) ; -5,4 ($\text{C}_{\text{Me TBS}}$).

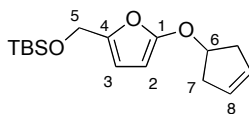
(5-(Cyclopent-3-ényloxy)furan-2-yl)méthanol (II-346)



À une solution de l'ester **II-316j** (1,6 g ; 7,69 mmol ; 1 éq.) dans l'éther diéthylique (20 mL) est ajouté le LiAlH_4 (365 mg ; 9,61 mmol ; 1,25 éq.) par portion à 0 °C. Le mélange est chauffé au reflux pendant 1 heure. En fin de réaction, 360 μL d'eau, 360 μL de NaOH 3 N puis 1 mL d'eau sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 20 minutes, filtré et évaporé pour obtenir 1,33 g (96% de rendement) d'une huile incolore.

^1H RMN (CD_3OD ; 300MHz): 6,16 (d ; $J = 3,2$ Hz ; 1H ; H_3) ; 5,73 (s ; 2H ; H_8) ; 5,16 (d ; $J = 3,2$ Hz ; 1H ; H_4) ; 4,94 (tt ; $J = 2,1$; 6,5 Hz ; 1H ; H_6) ; 4,36 (s ; 2H ; H_1) ; 2,74 (dd ; $J = 6,5$; 16,8 Hz ; 2H ; H_7) ; 2,75 (dd ; $J = 2,1$; 16,8 ; 2H ; H_7).

tert-Butyl((5-(cyclopent-3-ényloxy)furan-2-yl)méthoxy)diméthylsilane (II-347)



À une solution de l'alcool **II-346** (1,33 g ; 7,38 mmol ; 1 éq.) dans l'éther diéthylique (20 mL) est ajouté le TBSCl (1,22 g ; 8,12 mmol ; 1,1 éq.) et l'imidazole (1,5 g ; 22,1 mmol ; 3

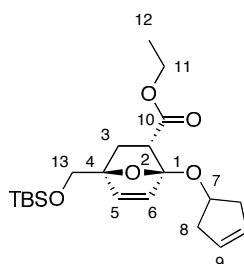
éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant la nuit à température ambiante. En fin de réaction, le résidu est filtré et lavé à l'éther diéthylique et le solvants est évaporé.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 1,63 g (75% de rendement) d'une huile incolore.

^1H RMN (CD_3OD ; 300MHz): 6,13 (d ; J = 3,2 Hz ; 1H ; H_3) ; 5,73 (s ; 2H ; H_8) ; 5,16 (d ; J = 3,2 Hz ; 1H ; H_2) ; 4,95 (tt ; J = 2,2 ; 6,5 Hz ; 1H ; H_6) ; 4,49 (s ; 2H ; H_5) ; 2,74 (dd ; J = 6,5 ; 16,7 Hz ; 2H ; H_6) ; 2,54 (dd ; J = 2,2 ; 16,7 Hz ; 2H ; H_6) ; 0,90 (s ; 9H ; $\text{H}_{t\text{-Bu}}$ TBS) ; 0,08 (s ; 6H ; H_{Me} TBS).

^{13}C RMN (CD_3OD ; 75MHz): 161,1 (C_1) ; 145,6 (C_4) ; 129,1 (C_8) ; 110,4 (C_3) ; 83,7 (C_2) ; 81,8 (C_6) ; 59,1 (C_5) ; 40,5 (C_7) ; 26,4 ($\text{C}_{t\text{-Bu}}$ TBS) ; 19,2 (C_{quat} TBS) ; -5,0 (C_{Me} TBS) .

(1S,2S,4S)-4-(tert-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-1-(cyclopent-3-ényloxy)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-oate d'éthyle (II-348)



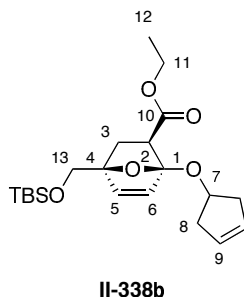
II-338a

L'alcoxyfurane **II-347** (58 mg ; 0,197 mmol ; 1 éq.) et l'acrylate d'éthyle **II-340** (150 μL ; 1,38 mmol ; 7 éq.) sont placés au micro-onde pendant 4 heures à 70 °C. L'analyse RMN ^1H du brut réactionnel indique que le composé **II-348** est obtenu avec un rapport de diastéréoisomère de 80:20 en faveur du composé **II-338a**.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 43 mg (55% de rendement à 84% de conversion) d'une huile incolore, mélange inséparable des diastéréoisomères.

^1H RMN (CD_3OD ; 300 MHz) : 6,49 (d ; J = 5,9 Hz ; 1H ; H_6) ; 6,29 (d ; J = 5,9 Hz ; 1H ; H_5) ; 5,68 (bs ; 2H ; H_9) ; 4,71 (ddt ; J = 3,5 ; 6,7 ; 9,9 Hz ; 1H ; H_7) ; 4,17 - 4,02 (m ; 2H ; H_{11}) ; 3,96 (d ; J = 12,7 Hz ; 1H ; H_{13}) ; 3,93 (d ; J = 12,7 Hz ; 1H ; H_{13}) ; 3,06 (dd ; J = 4,0 ; 9,6 Hz ; 1H ; H_2) ; 2,72 - 2,48 (m ; 4H ; H_8) ; 2,22 (dd ; J = 9,6 ; 11,5 Hz ; 1H ; H_3) ; 1,70 (dd ; J = 4,0 ; 11,5 Hz ; 1H ; H_3) ; 1,24 (t ; J = 7,1 Hz ; 3H ; H_{12}) ; 0,89 (s ; 9H ; $\text{H}_{t\text{-Bu}}$ TBS) ; 0,08 (s ; 6H ; H_{Me} TBS).

^{13}C RMN (CD_3OD ; 75 MHz) : 172,0 (C_{10}) ; 139,0 (C_6) ; 132,9 (C_5) ; 128,6 (C_9) ; 127,9 (C_9) ; 123,2 (C_1) ; 113,6 (C_4) ; 77,2 (C_{13}) ; 63,5 (C_7) ; 60,5 (C_{11}) ; 47,8 (C_2) ; 40,7 (C_8) ; 40,6 (C_8) ; 35,2 (C_3) ; 25,8 ($\text{C}_{\text{-t-Bu TBS}}$) ; 18,3 (C_{12}) ; 14,2 ($\text{C}_{\text{quat TBS}}$) ; -5,2 ($\text{C}_{\text{Me TBS}}$) ; -5,3 ($\text{C}_{\text{Me TBS}}$).

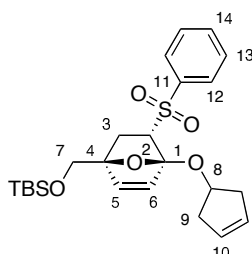


Pics significatifs du produit minoritaire :

RMN ^1H (CD_3OD ; 300 MHz) : 6,51 (d ; J = 5,9 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,61 (bs ; 2H ; H₉) ; 2,18 (dd ; J = 4,0 ; 11,6 Hz ; 1H ; H₃) ; 1,65 (dd ; J = 8,0 ; 11,6 Hz ; 1H ; H₃).

^{13}C RMN (CD_3OD ; 75 MHz) : 140,3 (C_6) ; 135,0 (C_5) ; 128,7 (C_9) ; 127,5 (C_9) ; 63,6 (C_{11}) ; 40,5 (C_8) ; 40,3 (C_8) ; 14,4 ($\text{C}_{\text{quat TBS}}$) ; -5,5 ($\text{C}_{\text{Me TBS}}$).

[(1S*,4S*,5S*)-5-Benzènesulfonyl-4-(cyclopent-3-ényloxy)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-èn-1-ylméthoxy]-tert-butyl-diméthyl-silane (II-350)



L'alcoxyfurane **II-316j** (200 mg ; 0,68 mmol ; 1 éq.) et la phénylvinylsulfone **II-339** (342 mg ; 2,04 mmol, 3 éq.) en mélange sont placées au micro-onde pendant 2 heures à 70 °C. L'analyse RMN ^1H du brut réactionnel indique que le composé **II-350** est obtenu sous la forme d'un unique diastéréoisomère sulfone *endo*.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 90:10) pour obtenir 184 mg (59% de rendement) d'un solide blanc.

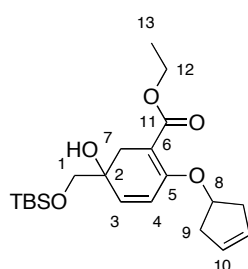
P_F : 101-103 °C.

^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 7,91 - 7,83 (m ; 2H ; H₁₂) ; 7,67 - 7,60 (m ; 1H ; H₁₄) ; 7,57 - 7,50 (m ; 2H ; H₁₃) ; 6,60 (d ; J = 5,7 Hz ; 1H ; H₅) ; 6,42 (d ; J = 5,7 Hz ; 1H ; H₂) ; 5,57-4,43 (m ; 2H ; H₁₀) ; 4,45 (dd app, dq ; J = 3,6 ; 10,5 Hz ; 1H ; H₈) ; 3,95 (s ; 2H ; H₇) ; 3,72 (dd ; J

= 4,7 ; 9,5 Hz ; 1H ; H₁) ; 2,40 (dd ; 5 = 9,5 ; 12,1 Hz ; 1H ; H₃) ; 2,45 - 2,25 (m ; 3H ; H₉) ; 2,01 (dd ; J = 4,7 ; 12,1 Hz ; 1H ; H₃) ; 1,95 - 1,85 (m ; 1H ; H₉) ; 0,89 (s ; 9H ; H_{t-Bu TBS}) ; 0,08 (s ; 6H ; H_{Me TBS}).

¹³C RMN (CDCl₃ ; 75 MHz) : 139,9 (C₁₁) ; 139,5 (C₅) ; 133,4 (C₆) ; 131,5 (C₁₄) ; 128,9 (C₁₃) ; 128,4 (C₁₃) ; 128,2 (C₁₂) ; 127,7 (C₁₀) ; 112,5 (C₁) ; 84,2 (C₄) ; 77,5 (C₇) ; 66,5 (C₂) ; 63,0 (C₈) ; 40,1 (C₉) ; 39,8 (C₉) ; 38,2 (C₃) ; 25,8 (C_{t-Bu TBS}) ; 18,3 (C_{quat TBS}) ; -5,4 (C_{Me TBS}).

5-((tert-Butyldiméthylsilyloxy)méthyl)-2-(cyclopent-3-ényloxy)-5-hydroxycyclohexa-1,3-diénoate d'éthyle (II-351)



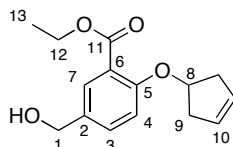
L'alcoxyfurane **II-316j** (200 mg ; 0,68 mmol ; 1 équ.) et l'acrylate d'éthyle **II-340** (217 µL ; 2,04 mmol ; 3 équ.) sont placés au micro-onde pendant 4 heures à 70 °C.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 90:10) pour obtenir 147 mg (57% de rendement) d'une huile incolore.

¹H RMN (CD₃OD ; 300 MHz) : 6,32 (d ; J = 10,1 Hz ; 1H ; H₄) ; 6,15 (d ; J = 10,1 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,79 - 5,63 (m ; 2H ; H₁₀) ; 5,04-4,96 (m ; 1H ; H₈) ; 4,13 (quad ; J = 7,1 Hz ; 2H ; H₁₂) ; 3,56 (d ; J = 9Hz ; 1H ; H₁) ; 3,50 (d ; J = 9 Hz ; 1H ; H₁) ; 2,83 - 2,42 (m ; 7H ; O-H&H_{7&9}) ; 1,25 (t ; J = 7,1 Hz ; 3H ; H₁₃) ; 0,91 (s ; 9H ; H_{t-Bu TBS}) ; 0,08 (s ; 6H ; H_{Me TBS}).

¹³C RMN (CD₃OD ; 75 MHz) : 169,2 (C₁₁) ; 158,2 (C₅) ; 140,6 (C₃) ; 129,2 (C₁₀) ; 129,0 (C₁₀) ; 124,2 (C₄) ; 106,1 (C₆) ; 80,0 (C₁) ; 71,6 (C₂) ; 69,3 (C₈) ; 61,1 (C₁₂) ; 40,9 (C₉) ; 34,3 (C₉) ; 26,4 (C₇) ; 19,3 (C_{t-Bu TBS}) ; 14,7 (C_{quat TBS}) ; -5,2 (C_{Me TBS}).

1-(Cyclopent-3-ényloxy)-4-(hydroxyméthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-oate d'éthyle (II-352)



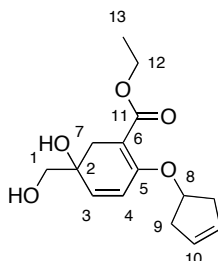
À une solution de l'ester **II-351** (59 mg ; 0,15 mmol ; 1 éq.) dans l'éthanol (5 mL) est ajouté de l'acide chlorhydrique concentré (25 μ L ; 0,299 mmol ; 2 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. En fin de réaction, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et du DCM sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/EtOAc 70:30) pour obtenir 39 mg (99% de rendement) d'une huile incolore.

¹H RMN (CDCl₃ ; 300 MHz) : 7,67 (d ; J = 2,3 Hz ; 1H ; H₇) ; 7,46 (dd ; J = 2,3 ; 8,6 Hz ; 1H ; H₃) ; 7,05 (d ; J = 8,6 Hz ; 1H ; H₄) ; 5,74 (s ; 2H ; H₁₀) ; 5,10 (tt ; J = 2,3 ; 6,8 Hz ; 1H ; H₈) ; 4,54 (s ; 2H ; H₁) ; 4,28 (q ; J = 7,1 Hz ; 2H ; H₁₂) ; 2,82 (dd ; J = 6,8 ; 16,3 Hz ; 2H ; H₉) ; 2,54 (dd ; J = 2,3 ; 16,3 Hz ; 2H ; H₉) ; 1,33 (t ; J = 7,1 Hz ; 3H ; H₁₃).

¹³C RMN (CDCl₃ ; 75 MHz) : 168,7 (C₁₁) ; 157,8 (C₅) ; 134,5 (C₃) ; 133,2 (C₂) ; 131,1 (C₇) ; 129,4 (C₁₀) ; 122,6 (C₄) ; 115,4 (C₆) ; 79,0 (C₈) ; 64,4 (C₁) ; 62,0 (C₁₂) ; 40,8 (C₉) ; 14,6 (C₁₃).

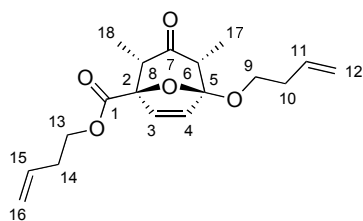
2-(Cyclopent-3-ényloxy)-5-hydroxy-5-(hydroxyméthyl)cyclohexa-1,3-diénoate d'éthyle (II-353)



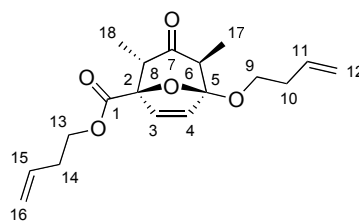
À une solution de l'ester **II-351** (20 mg ; 0,05 mmol ; 1 éq.) dans le THF (1 mL) est ajouté le TBAF (86 μ L ; 0,08 mmol ; 1,7 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 20 minutes à TA. En fin de réaction, les solvants sont évaporés.

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 209,9 (C_7) ; 136,0 (C_3) ; 135,0 (C_{11}) ; 133,9 (C_4) ; 116,5 (C_{12}) ; 111,9 (C_5) ; 87,3 (C_2) ; 64,4 (C_1) ; 63,4 (C_9) ; 54,4 (C_6) ; 49,1 (C_8) ; 34,2 (C_{10}) ; 25,8 ($\text{C}_{\text{t-Bu}}$ TBS) ; 18,3 (C_{quat} TBS) ; 10,2 (C_{18}) ; 9,3 (C_{17}) ; -5,3 (C_{Me} TBS) ; -5,4 (C_{Me} TBS).

(1*R,2*S**,4*S**,5*S**)-5-But-3-ényloxy-2,4-diméthyl-3-oxo-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-èn-1-oate de but-3-ényl (II-356)**



II-356a



II-356b

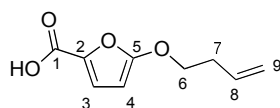
À une solution de l'alcoxyfurane **II-309** (300 mg ; 1,27 mmol ; 1 éq.) dans le benzène (15 mL) sont ajoutés la dibromopentanone **II-193a** (643 mg ; 2,67 mmol ; 2,1 éq.) et le fer nonacarbonyle (694 mg ; 1,91 mmol ; 1,5 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 1 heure. En fin de réaction, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et de l'éther diéthylique sont ajoutés, les phases séparées et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. L'analyse RMN ^1H du brut réactionnel indique que le composé **II-356** est obtenu avec un rapport de diastéréoisomère de 80:20 en faveur du composé **II-356a**

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 325 mg (85% de rendement) d'une huile incolore mélange inséparables des diastéréoisomères.

^1H RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) : 6,50 (d ; J = 6 Hz ; 1H ; H_3) ; 6,22 (d ; J = 6 Hz ; 1H ; H_4) ; 5,88 - 5,91 (m ; 2H ; $\text{H}_{11\&15}$) ; 5,16 - 5,03 (m ; 4H ; $\text{H}_{12\&16}$) ; 4,40-4,25 (m ; 2H ; H_{13}) ; 3,81 (dt ; J = 6,6 ; 9,3 Hz ; 1H ; H_9) ; 3,52 (dt ; J = 7 ; 9,3 Hz ; 1H ; H_9) ; 2,87 (q ; J = 7 Hz ; 1H ; H_8) ; 2,84 (q ; J = 7 Hz ; 1H ; H_6) ; 2,50 - 2,33 (m ; 4H ; $\text{H}_{14\&10}$) ; 1,07 (d ; J = 7 Hz ; 3H ; H_{18}) ; 1,00 (d ; J = 7 Hz ; 3H ; H_{17}).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 206,9 (C_7) ; 168,1 (C_1) ; 134,7 (C_3) ; 134,6 (C_4) ; 133,7 (C_{15}) ; 133,4 (C_{11}) ; 117,8 (C_{16}) ; 116,7 (C_{12}) ; 112,3 (C_5) ; 86,6 (C_2) ; 64,6 (C_{13}) ; 63,8 (C_9) ; 54,6 (C_6) ; 50,7 (C_8) ; 34,1 (C_{10}) ; 33,0 (C_{14}) ; 10,1 (C_{18}) ; 9,2 (C_{17}).

Acide 5-(but-3-enyloxy)-2-furanoïque (II-357')



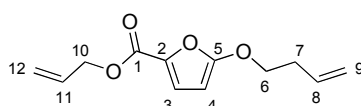
À une solution du mélange d'ester **II-308** et **II-309** (7,85 g ; 33,3 mmol ; 1 éq.) dans le THF/MeOH (1:1 ; 300 mL) est ajouté le LiOH (9,8 g ; 232,8 mmol ; 7 éq.) et quelques gouttes d'eau. Le mélange est alors chauffé à 60 °C pendant 1 heure. En fin de réaction, une solution aqueuse d'HCl 1 M est ajoutée goutte à goutte jusqu'à un pH = 3. Le mélange est extrait à l'éther diéthylique, les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 90:10) pour obtenir 4,48 g (74% de rendement) d'un solide jaune pâle.

¹H RMN (CDCl₃ ; 300 MHz) : 7,27 (d ; J = 3,7 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,84 (tdd ; J = 6,7 ; 10,2 ; 17,0 Hz ; 1H ; H₈) ; 5,20 - 5,10 (m ; 2H ; H₉) ; 4,21 (t ; J = 6,7 Hz ; 2H ; H₈) ; 2,54 (bq ; J = 6,7 Hz ; 2H ; H₇).

¹³C RMN (CDCl₃ ; 75 MHz) : 163,5 (C₁) ; 163,2 (C₅) ; 133,6 (C₂) ; 133,0 (C₈) ; 123,9 (C₃) ; 118,0 (C₉) ; 85,0 (C₄) ; 70,4 (C₆) ; 33,1 (C₇).

5-(But-3-enyloxy)-2-furanoate d'allyle (II-357)



A une solution de l'acide **II-357'** (400 mg ; 2,19 mmol ; 1 éq.) dans l'acétone (20 mL), est ajouté le K₂CO₃ (363 mg ; 2,63 mmol ; 1,2 éq.) et le bromure d'allyle (377 µg ; 4,39 mmol ; 2 éq.). Le mélange réactionnel est alors chauffé au reflux pendant 1 heure. En fin de réaction, de l'eau et de l'éther diéthylique sont ajoutés, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

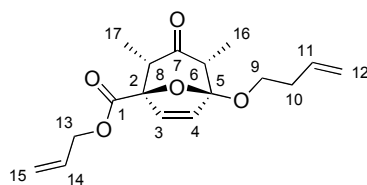
Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 374 mg (77% de rendement).

¹H RMN (CDCl₃ ; 300 MHz) : 7,14 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,98 (tdd ; J = 5,7 ; 10,5 ; 17,2 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 5,83 (tdd ; J = 6,6 ; 10,2 ; 17,0 Hz ; 1H ; H₈) ; 5,36 (ddt app. dq ; J = 1,4 ;

17,2 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,32 (d ; J = 3,6 Hz ; 1H ; H₄) ; 5,25 (ddt app. dq ; J = 1,4 ; 10,5 Hz ; 1H ; H₁₂) ; 5,20 - 5,09 (m ; 2H ; H₉) ; 4,74 (td ; J = 1,4 ; 5,7 Hz ; 2H ; H₁₀) ; 4,17 (t ; J = 6,6 Hz ; 2H ; H₆) ; 2,53 (tddd app. qt ; J = 1,3 ; 6,6 Hz ; 2H ; H₇).

¹³C RMN (CDCl₃ ; 75 MHz) : 162,8 (C₅) ; 158,1 (C₁) ; 133,1 (C₂) ; 132,2 (C₈) ; 121,6 (C₁₁) ; 118,3 (C₃) ; 117,9 (C₉) ; 84,3 (C₉) ; 70,4 (C₄) ; 65,9 (C₆) ; 65,0 (C₁₀) ; 33,2 (C₇).

(1*R,2*S**,4*S**,5*S**)-5-But-3-enyloxy-2,4-diméthyl-3-oxo-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-1-oate d'allyle(II-358a et II-358b)**



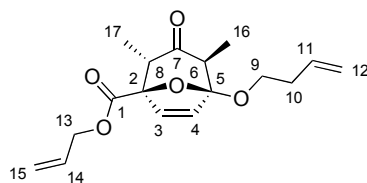
II-358a

À une solution de l'alcoxyfurane **II-357** (200 mg ; 0,9 mmol ; 1 éq.) dans le benzène (10 mL) sont ajoutés la dibromopentanone **II-193a** (456 mg ; 1,89 mmol ; 2,1 éq.) et le fer nonacarbonyle (492 mg ; 1,35 mmol ; 1,5 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 1 heure. En fin de réaction, une solution aqueuse de NH₄Cl et de l'éther diéthylique sont ajoutés, les phases séparées et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'analyse RMN ¹H du brut réactionnel indique que le composé **II-358** est obtenu avec un rapport de diastéréoisomère de 78:22 en faveur du composé **II-358a**.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 98:2 puis 90:10) pour obtenir 254 mg (92% de rendement) d'une huile jaunâtre, mélange inséparable des diastéréoisomères.

¹H RMN (CDCl₃ ; 300 MHz) : 6,53 (d ; J = 6 Hz ; 1H ; H₃) ; 6,23 (d ; J = 6 Hz ; 1H ; H₄) ; 5,96 (ddt ; J = 5,8 ; 10,4 ; 16,3 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 5,82 (ddt ; J = 6,7 ; 10,2 ; 17 Hz ; 1H ; H₁₄) ; 5,38 (dd ; J = 1,2 ; 17 Hz ; 1H ; H₁₅) ; 5,30 (dd ; J = 1,2 ; 10,2 Hz ; 1H ; H₁₅) ; 5,15-5,02 (m ; 2H ; H₁₂) ; 4,77 (d ; J = 6 Hz ; 1H) ; 4,76 (d ; J = 6 Hz ; 1H) ; 3,83 (dt ; J = 6,8 ; 9,4 Hz ; 1H ; H₉) ; 3,53 (dt ; J = 6,8 ; 9,4 Hz ; 1H ; H₉) ; 2,90 (q ; J = 7 Hz ; 1H ; H₈) ; 2,85 (q ; J = 7 Hz ; 1H ; H₆) ; 2,45-2,30 (m ; 2H ; H₁₀) ; 1,07 (d ; J = 7 Hz ; 3H ; H₁₇) ; 1,00 (d ; J = 7 Hz ; 3H ; H₁₆).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75 MHz) : 206,8 (C_7) ; 167,8 (C_1) ; 134,7 (C_3) ; 134,6 (C_4) ; 133,9 (C_{11}) ; 131,2 (C_{14}) ; 119,4 (C_{15}) ; 116,7 (C_{12}) ; 112,4 (C_5) ; 86,7 (C_2) ; 66,3 (C_{13}) ; 63,8 (C_9) ; 54,7 (C_6) ; 50,8 (C_8) ; 34,1 (C_{10}) ; 10,1 (C_{18}) ; 9,3 (C_{17}).

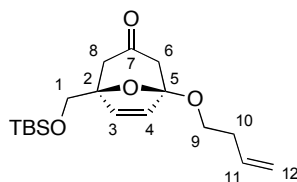


II-358b

Pics significatifs du produit minoritaire :

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) : 6,37 (d ; J = 5,8 Hz ; 1H ; H_3) ; 6,20 (d ; J = 5,8 Hz ; 1H ; H_4) ; 1,22 (d ; J = 7,1 Hz ; 3H ; H_{17}) ; 1,06 (d ; J = 6,9 Hz ; 3H ; H_{16}).

(1*R,5*S**)-1-But-3-ényloxy-5-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-èn-3-one (II-360)**



Le diéthylzinc (709 μL ; 0,709 mmol ; 2 éq.) est ajouté au goutte-à-goutte à une solution de l'alcoxyfurane **II-335** (100 mg ; 0,355 mmol ; 1 éq.) et de la tetrabromoacétone **II-193b** (262 mg ; 0,709 mmol ; 2 éq.) dans le toluène (5 mL) à 0 °C. Le mélange est agité à 0 °C pendant 1 heure puis à TA pendant une nuit. En fin de réaction, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et de l'éther diéthylique sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées.

A une solution de l'intermédiaire dans le méthanol (5 mL) saturé de NH_4Cl , est ajouté le couple $\text{Zn}/\text{Cu}^{216}$ (1 g). Le mélange est agité 5 heures à TA, filtré sur célite et enfin le solvant est évaporé.

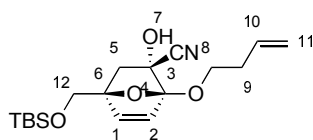
Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 70:30) pour obtenir 45 mg (38% de rendement) d'une huile jaunâtre.

²¹⁶ Legoff, E. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2048.

^1H RMN (C_6D_6 ; 300 MHz) : 5,79 (ddt ; $J = 6,7$; $10,2$; 17 Hz ; 1H ; H_{11}) ; 5,67 (d ; $J = 5,8$ Hz ; 1H ; H_3) ; 5,53 (d ; $J = 5,8$ Hz ; 1H ; H_4) ; 5,08 - 4,98 (m ; 2H ; H_{12}) ; 3,84 (td ; $J = 6,8$; $9,4$ Hz ; 1H ; H_9) ; 3,53 (d ; $J = 10,8$ Hz ; 1H ; H_1) ; 3,49 (d ; $J = 10,8$ Hz ; 1H ; H_1) ; 3,43 (td ; $J = 6,8$; $9,4$ Hz ; 1H ; H_9) ; 2,71 (d ; $J = 16$ Hz ; 1H ; H_6) ; 2,62 (d ; $J = 16$ Hz ; 1H ; H_6) ; 2,37 (d ; $J = 16,3$ Hz ; 1H ; H_8) ; 2,29 (tddd app, qt ; $J = 1,3$; $6,8$ Hz ; 2H ; H_{10}) ; 2,17 (d ; $J = 16,3$ Hz ; 1H ; H_8) ; 0,91 (s ; 9H ; $\text{H}_{\text{t-Bu TBS}}$) ; 0,01 (s ; 6H ; $\text{H}_{\text{Me TBS}}$).

^{13}C RMN (C_6D_6 ; 75 MHz) : 203,8 (C_7) ; 136,5 ($\text{C}_{3\&4}$) ; 133,6 (C_{11}) ; 116,6 (C_{12}) ; 109,8 (C_5) ; 84,0 (C_2) ; 65,9 (C_1) ; 63,7 (C_9) ; 50,9 (C_8) ; 45,6 (C_6) ; 34,6 (C_{10}) ; 25,9 ($\text{C}_{\text{t-Bu TBS}}$) ; 18,4 ($\text{C}_{\text{quat TBS}}$) ; -5,3 ($\text{C}_{\text{Me TBS}}$) ; -5,4 ($\text{C}_{\text{Me TBS}}$).

(1*S,2*R**,4*S**)-1-But-3-ényloxy-4-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-hydroxy-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-carbonitrile (II-365)**



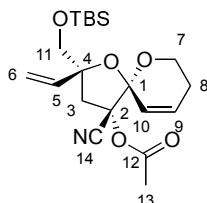
À une solution du bicyclic **II-336b** (50 mg ; 0,127 mmol ; 1 éq.) dans le méthanol (1 mL) est ajouté le méthanolate de sodium (20 mg ; 0,38 mmol ; 3 éq.) à 0 °C. En fin de réaction, de l'eau et de l'éther diéthylique sont ajoutés, les phases séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 18 mg (41% de rendement) d'une huile incolore.

^1H RMN (CD_3OD ; 300 MHz) : 6,64 (d ; $J = 5,8$ Hz ; 1H ; H_1) ; 6,36 (d ; $J = 5,8$ Hz ; 1H ; H_2) ; 5,91 (tdd ; $J = 6,8$; $10,3$; $17,1$ Hz ; 1H ; H_{10}) ; 5,13 (ddd ; $J = 1,4$; $3,4$; $17,1$ Hz ; 1H ; H_{11}) ; 5,05 (m ; 1H ; H_{11}) ; 3,98 (d ; $J = 12$ Hz ; 1H ; H_{12}) ; 3,94 (d ; $J = 12$ Hz ; 1H ; H_{12}) ; 3,83 (m ; 2H ; H_8) ; 2,68 (d ; $J = 12,1$ Hz ; 1H ; H_5) ; 2,44 (tq ; $J = 1,4$; $6,8$ Hz ; 2H ; H_9) ; 1,65 (d ; $J = 12,1$ Hz ; 1H ; H_5) ; 0,92 (s ; 9H ; $\text{H}_{\text{t-Bu TBS}}$) ; 0,11 (s ; 3 $\text{H}_{\text{Me TBS}}$) ; 0,10 (s ; 3 $\text{H}_{\text{Me TBS}}$).

^{13}C RMN (CD_3OD ; 75 MHz) : 142,4 (C_2) ; 136,0 (C_1) ; 132,8 (C_{10}) ; 122,3 (C_8) ; 117,2 (C_{11}) ; 115,6 (C_3) ; 86,2 (C_6) ; 75,5 (C_3) ; 68,3 (C_{12}) ; 63,7 (C_8) ; 35,4 (C_5) ; 30,8 (C_9) ; 26,4 ($\text{C}_{\text{t-Bu TBS}}$) ; 19,2 ($\text{C}_{\text{quat TBS}}$) ; -5,1 ($\text{C}_{\text{Me TBS}}$) ; -5,2 ($\text{C}_{\text{Me TBS}}$).

Acétate de (2S*,4R*,5S*)-2-((tert-butyl-diméthylsilyloxy)méthyl)-4-cyano-2-vinyl-1,6-dioxaspiro[4.5]déc-9-èn-4-yle (II-366)



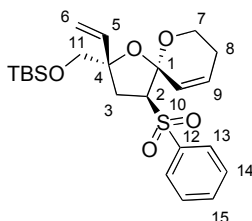
À une solution du bicyclic **II-336b** (157 mg ; 0,4 mmol ; 1 éq.) dans le DCM (50 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs de 2nde génération (25 mg ; 0,04 mmol ; 0,1 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit, puis évaporé .

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 98:2) pour obtenir 155 mg (99 % de rendement) d'une huile jaunâtre.

¹H RMN (CDCl₃ ; 300 MHz) : 6,36 (ddd ; J = 1,9 ; 6,0 ; 10,2 Hz ; 1H ; H₉) ; 5,94 (dd ; J = 10,8 ; 17,3 Hz ; 1H ; H₅) ; 5,93 (ddd ; J = 1,2 ; 2,8 ; 10,2 Hz ; 1H ; H₁₀) ; 5,25 (dd ; J = 1,6 ; 17,3 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,09 (dd ; J = 1,6 ; 10,8 Hz ; 1H ; H₆) ; 4,00 - 3,90 (m ; 2H ; H₇) ; 3,62 (d ; J = 9,3 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 3,55 (d ; J = 9,3 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 2,88 (d ; J = 14,5 Hz ; 1H ; H₃) ; 2,82 (d ; J = 14,5 Hz ; 1H ; H₃) ; 2,45 (m ; 1H ; H₈) ; 2,03 (s ; 3H ; H₁₃) ; 1,97 (m ; 1H ; H₈) ; 0,88 (s ; 9H ; H_{t-Bu} TBS) ; 0,04 (s ; 3H ; H_{Me} TBS) ; 0,03 (s ; 3H ; H_{Me} TBS).

¹³C RMN (CDCl₃ ; 75 MHz) : 168,3 (C₁₂) ; 139,9 (C₅) ; 134,2 (C₉) ; 120,9 (C₁₀) ; 115,1 (C₁₄) ; 113,1 (C₆) ; 103,5 (C₁) ; 85,8 (C₄) ; 79,4 (C₂) ; 69,8 (C₁₁) ; 59,1 (C₇) ; 41,3 (C₈) ; 25,8 (C₃) ; 24,3 (C_{t-Bu} TBS) ; 21,0 (C₁₃) ; 18,2 (C_{quat} TBS) ; -5,4 (C_{Me} TBS) ; -5,5 (C_{Me} TBS).

((2S*,4S*,5S*)-4-Benzènesulfonyl-2-vinyl-1,6-dioxa-spiro[4.5]déc-9-èn-2-ylméthoxy)-tert-butyl-diméthyl-silane (II-368)



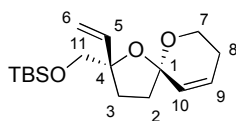
À une solution du bicyclic **II-337** (180 mg ; 0,4 mmol) dans le DCM (50 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs de 2nde génération (25 mg ; 0,04 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit. En fin de réaction, le milieu réactionnel est évaporé.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 99:1) pour obtenir 147 mg (82 % de rendement) d'une huile grise.

RMN ¹H (MeOD ; 300 MHz) : 7,82 - 7,77 (m ; 2H ; H₁₃) ; 7,67 (tt ; J = 1,5 ; 7,5 Hz ; 1H ; H₁₅) ; 7,58 - 7,52 (m ; 2H ; H₁₄) ; 5,94 (dd ; J = 10,9 ; 17,3 Hz ; 1H ; H₅) ; 5,91 - 5,82 (m ; 2H ; C8-H ; H₉) ; 5,28 (dd ; J = 1,6 ; 17,3 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,06 (dd ; J = 1,6 ; 10,9 Hz ; 1H ; H₆) ; 4,14 (dd ; J = 7,9 ; 11,9 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 3,74 (m ; 1H ; H₁₁) ; 3,55 - 3,41 (m ; 3H ; H_{2&7}) ; 2,48 (dd ; J = 7,8 ; 8,1 Hz ; 1H ; H₃) ; 2,33 (dd ; J = 8,1 ; 12,3 Hz ; 1H ; H₃) ; 1,68 (m ; 2H ; H₈) ; 0,81 (s ; 9H ; H_{t-Bu} TBS) ; -0,03 (s ; 6H ; H_{Me} TBS).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) : 140,9 (C₅) ; 135,1 (C_{12&15}) ; 130,2 (C₁₃) ; 129,9 (C₁₄) ; 129,5 (C₉) ; 126,9 (C₁₀) ; 114,5 (C₆) ; 104,0 (C₁) ; 85,6 (C₄) ; 72,5 (C₁₁) ; 69,3 (C₂) ; 61,8 (C₇) ; 34,8 (C₈) ; 26,4 (C_{t-Bu} TBS) ; 24,6 (C₃) ; 19,2 (C_{quat} TBS).

tert-Butyl-diméthyl-((2*S,5*R**)-2-vinyl-1,6-dioxa-spiro[4.5]déc-9-èn-2-ylméthoxy)-silane (II-369)**



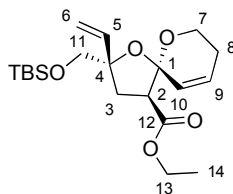
À une solution du spirocétal **II-368** (95 mg ; 0,2 mmol) en présence d'hydrogénophosphate de sodium (140 mg ; 1 mmol) dans le méthanol (2,5 mL) est ajouté l'amalgame de sodium (1,1 g) à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante. De l'eau est ajoutée au milieu réactionnel, la bille de mercure est isolée et jetée, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées puis séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5 puis 9:1) pour obtenir 44 mg (71% de rendement) d'une huile incolore.

RMN ¹H (MeOD ; 300 MHz) : 5,97 (m ; 1H ; H₁₀) ; 5,92 (dd ; J = 10,7 ; 17,2 Hz ; 1H ; H₅) ; 5,60 (dd ; J = 2,1 ; 10 Hz ; 1H ; H₉) ; 5,20 (dd ; J = 2 ; 17,2 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,02 (dd ; J = 2 ; 10,7 Hz ; 1H ; H₆) ; 3,90 (td ; J = 3,6 ; 11,4 Hz ; 1H ; H₇) ; 3,68 (m ; 1H ; H₇) ; 3,55 (s ; 2H ; H₁₁) ; 2,24 - 2,09 (m ; 2H ; H₈) ; 1,88 - 1,72 (m ; 4H ; H_{2&3}) ; 0,86 (s ; 9H ; H_{t-Bu} TBS) ; 0,02 (s ; 6H ; H_{Me} TBS).

RMN ¹³C (MeOD ; 75 MHz) : 142,0 (C₅) ; 130,1 (C₁₀) ; 129,8 (C₉) ; 113,3 (C₆) ; 104,7 (C₁) ; 88,15 (C₄) ; 71,1 (C₁₁) ; 59,9 (C₇) ; 37,3 (C₈) ; 33,3 (C₂) ; 26,4 (C_{t-Bu} TBS) ; 25,6 (C₃) ; 15,5 (C_{quat} TBS) ; -5,2 (C_{Me} TBS).

(2*S,4*S**,5*S**)-2-(tert-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-vinyl-1,6-dioxa-spiro[4.5]déc-9-èn-4-oate d'éthyle (II-370)**



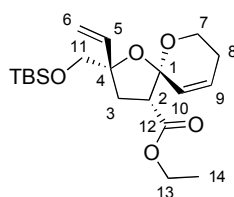
II-370a

À une solution du mélange de bicycles **II-338a** et **II-338b** (80:20 ; 30 mg ; 0,078 mmol) dans le DCM (10 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs de 2nde génération (7 mg ; 0,006 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant une heure. En fin de réaction, le milieu réactionnel est évaporé. L'analyse RMN ¹H du brut réactionnel indique que le composé **II-370** est obtenu avec un rapport de diastéréoisomère de 80:20 en faveur du composé **II-370a**.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 99:1) pour obtenir 29 mg (99% de rendement) d'une huile grise, mélange inséparable des diastéréoisomères.

¹H RMN (CDCl₃ ; 400MHz) : 6,06 (dd ; J = 10,9 ; 17,4 Hz ; 1H ; H₅) ; 5,99-5,95 (m ; 1H ; H₉) ; 5,63 (ddd ; J = 1,1 ; 2,8 ; 10,1 Hz ; 1H ; H₁₀) ; 5,30 (dd ; J = 1,6 ; 17,4 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,09 (dd ; J = 1,6 ; 10,9 Hz ; 1H ; H₆) ; 4,20 (dq ; J = 7,1 ; 10,8 Hz ; 1H ; H₁₃) ; 4,09 (dq ; J = 7,1 ; 10,8 Hz ; 1H ; H₁₂) ; 3,96 (td ; J = 3,5 ; 11,4 Hz ; 1H ; H₇) ; 3,85 (bdd ; J = 6,1 ; 11,4 Hz ; 1H ; H₇) ; 3,67 (d ; J = 9,7 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 3,54 (d ; J = 9,7 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 3,25 (bt ; J = 8,8 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,46 (dd ; J = 8,4 ; 12,9 Hz ; 1H ; H₃) ; 2,26 (dd ; J = 9,3 ; 12,9 Hz ; 1H ; H₃) ; 2,31 - 2,21 (m ; 1H ; H₈) ; 1,90 - 1,83 (m ; 1H ; H₈) ; 1,23 (t ; J = 7,1 Hz ; 3H ; H₁₄) ; 0,88 (s ; 9H ; H_{t-Bu} TBS) ; 0,05 (s ; 3H ; H_{Me} TBS) ; 0,04 (s ; 3H ; H_{Me} TBS).

¹³C RMN (CDCl₃ ; 100MHz): 171,2 (C₁₂) ; 140,4 (C₅) ; 128,5 (C₉) ; 126,2 (C₁₀) ; 113,2 (C₆) ; 104,2 (C₁) ; 85,8 (C₄) ; 67,9 (C₁₁) ; 60,8 (C₁₃) ; 60,2 (C₇) ; 54,2 (C₂) ; 35,1 (C₈) ; 25,8 (C₃) ; 24,1 (C_{t-Bu} TBS) ; 18,2 (C_{quat} TBS) ; 14,2 (C₁₄) ; -5,4 (C_{Me} TBS) ; -5,5 (C_{Me} TBS).



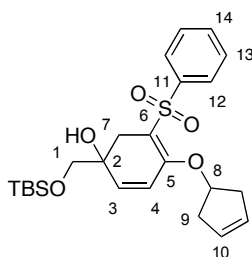
II-370b

Pics significatifs produit minoritaire :

^1H RMN (CDCl_3 ; 400MHz): 5,74 (ddd ; $J = 1,1$; $2,7$; 10 Hz ; 1H ; H_{10}) ; 5,26 (dd ; $J = 1,9$; $17,2$ Hz ; 1H ; H_6) ; 5,08 (dd ; $J = 1,9$; $10,7$ Hz ; 1H ; H_6) ; 3,78 (bdd ; $J = 6,2$; $11,2$ Hz ; 1H ; H_7) ; 3,63 (d ; $J = 9,4$ Hz ; 1H ; H_{11}) ; 3,60 (d ; $J = 9,4$ Hz ; 1H ; H_{11}) ; 2,95 (dd ; $J = 7,4$; $12,7$ Hz ; 1H ; H_3) ; 2,66 (bt ; $J = 12,6$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,21 - 2,14 (m ; 1H ; H_8) ; 2,04 (dd ; $J = 7,4$; $12,5$ Hz ; 1H ; H_3) ; 1,20 (t ; $J = 7,1$; 3H ; H_{14}).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 100MHz): 169,4 (C_{12}) ; 137,3 (C_5) ; 129,7 (C_9) ; 127,7 (C_{10}) ; 112,7 (C_6) ; 102,3 (C_1) ; 85,3 (C_4) ; 70,1 (C_{11}) ; 60,4 (C_{13}) ; 58,7 (C_7) ; 52,1 (C_2) ; 34,5 (C_8) ; 24,3 ($\text{C}_{\text{t-Bu}}$ TBS) ; 18,2 (C_{quat} TBS) ; -5,4 (C_{Me} TBS) ; -5,5 (C_{Me} TBS).

tert-Butyl((4-(cyclopent-3-ényloxy)-5-(phénylsulfonyl)cyclohexa-2,4-diényl)méthoxy)diméthylsilane (II-374)



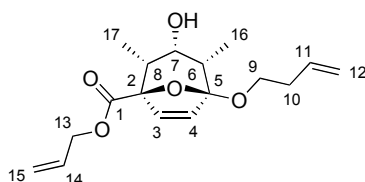
À une solution du bicyclic **II-350** (50 mg ; 0,108 mmol ; 1 éq.) dans le dichloroéthane (5 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs 2ème génération (9 mg ; 0,01 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange est placé au micro-onde à 90 °C pendant 1 heure. En fin de réaction, le solvant est évaporé. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 90:10) pour obtenir 49 mg (99% de rendement) d'une huile incolore.

^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz) : 7,88 - 7,84 (m ; 2H) ; 7,54 - 7,39 (m ; 3H) ; 6,16 (d ; $J = 10,2$ Hz ; 1H) ; 6,11 (d ; $J = 10,2$ Hz ; 1H) ; 5,65 - 5,56 (m ; 2H) ; 4,88 (tt ; $J = 2,5$; $6,7$ Hz ; 1H) ; 3,58 (d ; $J = 9,7$ Hz ; 1H) ; 3,47 (d ; $J = 9,7$ Hz ; 1H) ; 2,97 (d ; $J = 17,6$ Hz ; 1H) ; 2,89 (d ; J

= 17,6 Hz ; 1H) ; 2,64 - 2,49 (m ; 2H) ; 2,44 - 2,34 (m ; 1H) ; 2,29 - 2,18 (m ; 1H) ; 0,92 (s ; 9H) ; 0,11 (s ; 3H) ; 0,09 (s ; 3H).

¹³C RMN (CDCl₃ ; 75MHz) : 154,4 (C₅) ; 142,9 (C₁₁) ; 139,9 (C₃) ; 132,4 (C₁₄) ; 128,4 (C₁₃) ; 127,83 (C₁₃) ; 127,79 (C₁₂) ; 127,4 (C₁₂) ; 120,4 (C₄) ; 113,3 (C₆) ; 78,6 (C₁) ; 70,6 (C₈) ; 66,9 (C₂) ; 39,8 (C₉) ; 39,7 (C₉) ; 32,0 (C₇) ; 25,8 (C_{t-Bu} TBS) ; 18,3 (C_{quat} TBS) ; -5,4 (C_{Me} TBS) ; -5,5 (C_{Me} TBS).

(1*R,2*R**,3*S**,4*S**,5*S**)-5-But-3-ényloxy-3-hydroxy-2,4-diméthyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-èn-1-oate d'allyle (II-378)**

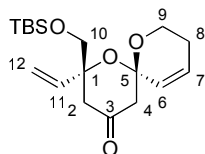


À une solution du mélange de bicyclic **II-358a** et **II-358b** (78:22 ; 10 mg ; 0.032 mmol ; 1 équ.) dans le méthanol (1 mL) est ajouté NaBH₄ (6 mg ; 0.16 mmol ; 5 équ.) à 0 °C. Le mélange réactionnel est alors agité pendant une heure à cette température. En fin de réaction, de l'eau et de l'éther diéthylique sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'analyse RMN ¹H du brut réactionnel indique que le composé **II-378** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère **II-378a**.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 80:20) pour obtenir 8 mg (79% de rendement) d'une huile incolore.

¹H RMN (CDCl₃ ; 300MHz) : 6,69 (d ; J = 6 Hz ; 1H ; H₃) ; 6,34 (d ; J = 6 Hz ; 1H ; H₄) ; 5,96 (ddt ; J = 5,8 ; 10,4 ; 16,2 Hz ; 1H ; H₁₄) ; 5,81 (ddt ; J = 6,8 ; 10,1 ; 17,0 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 5,40 – 5,33 (m ; 1H ; H_{15E}) ; 5,31 - 5,25 (m ; 1H ; H_{15Z}) ; 5,11 - 5,04 (m ; 1H ; H_{12E}) ; 5,04 – 4,99 (m ; 1H ; H_{12Z}) ; 4,79 - 4,66 (m ; 2H ; H₁₃) ; 3,87 - 3,79 (m ; 1H ; H₇) ; 3,73 (dt ; J = 6,6 ; 9,5 Hz ; 1H ; H₉) ; 3,44 (dt ; J = 6,9 ; 9,5 Hz ; 1H ; H₉) ; 2,42 (dq partiellement occulté ; J = 5,1 ; 7,3 Hz ; 1H ; H₈) ; 2,36 - 2,25 (m ; 3H ; H_{6&10}) ; 1,06 (d ; J = 7,3 Hz ; 3H ; H₁₇) ; 0,98 (d ; J = 7,5 Hz ; 3H ; H₁₆).

(2*S,6*R**)-2-(tert-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-vinyl-1,7-dioxa-spiro[5.5]undéc-10-èn-4-one (II-380)**



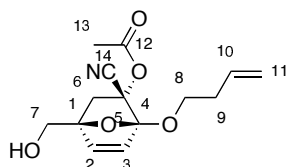
À une solution du bicyclic **II-360** (105 mg ; 0,31 mmol ; 1 éq.) dans le toluène (10 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs 2ème génération (26 mg ; 0,03 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé à 90 °C et agité pendant la nuit. En fin de réaction le solvant est évaporé.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (DCM) pour obtenir 74 mg (70% de rendement à 80% de conversion) d'une huile incolore.

¹H RMN (C₆D₆ ; 300 MHz) : 5,66 (dd ; J = 10,6 ; 17,2 Hz ; 1H ; H₁₂) ; 5,61-5,55 (m ; 1H ; H₇) ; 5,39 (ddd ; T = 1,2 ; 2,7 ; 10 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,30 (dd ; J = 1,7 ; 17,2 Hz ; 1H ; H₁₃) ; 4,97 (dd ; J = 1,7 ; 10,6 Hz ; 1H ; H₁₃) ; 4,10 (td ; J = 3,6 ; 11,4 Hz ; 1H ; H₉) ; 3,59 (d ; J = 9,9 Hz ; 1H ; H₁₀) ; 3,51 (bdd ; J = 6,3 ; 11,4 Hz ; 1H ; H₉) ; 3,47 (d ; J = 16,6 Hz ; 1H ; H₄) ; 3,31 (d ; J = 9,9 Hz ; 1H ; H₁₀) ; 2,51 (d ; J = 17 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,47 (d ; J = 16,6 Hz ; 1H ; H₄) ; 2,43 (d ; J = 17 Hz ; 1H ; H₂) ; 1,94 - 1,80 (m ; 1H ; H₈) ; 1,38 - 1,35 (m ; 1H ; H₈) ; 0,91 (s ; 9H ; H_{t-Bu TBS}) ; -0,03 (s ; 3H ; H_{Me TBS}) ; -0,04 (s ; 3H ; H_{Me TBS}).

¹³C RMN (C₆D₆ ; 75 MHz) : 203,8 (C₃) ; 141,3 (C₁₁) ; 129,2 (C_{6&7}) ; 115,5 (C₁₂) ; 95,7 (C₅) ; 79,4 (C₁₀) ; 70,1 (C₁) ; 58,3 (C₉) ; 48,6 (C₄) ; 44,2 (C₄) ; 26,0 (C₈) ; 24,4 (C_{t-Bu TBS}) ; 18,5 (C_{quat TBS}) ; -5,4 (C_{Me TBS}) ; -5,5 (C_{Me TBS}).

Acétate de (1*S,2*R**,4*S**)-1-but-3-ényloxy-2-cyano-4-hydroxyméthyl-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-yl (II-384')**



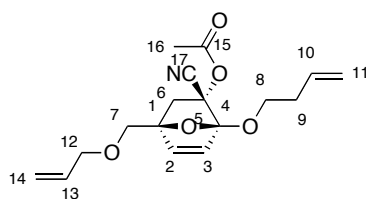
À une solution du composé **II-336b** (300 mg ; 0,76 mmol) dans un mélange THF/pyridine (7:3 ; 5 mL) est ajouté HF en solution dans la pyridine (200 µL). Le mélange réactionnel est agité à TA pendant une nuit et une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée jusqu'à ce que

l'évacuation du CO₂ cesse. De l'éther diéthylique est ajouté, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, lavées à une solution aqueuse à 0,1 M de CuSO₄ jusqu'à ce que la couleur reste inchangée, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 80:20) pour obtenir 197 mg (93% de rendement à 80% de conversion) d'une huile jaunâtre.

¹H RMN (C₆D₆ ; 300 MHz) : 6,06 (d ; J = 5,7 Hz ; 1H ; H₂) ; 5,89 (d ; J = 5,7 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,79 (ddt ; J = 6,7 ; 10,2 ; 17 Hz ; 1H ; H₁₀) ; 5,06 - 4,97 (m ; 2H ; H₁₁) ; 3,80 (dt ; J = 6,9 ; 9,3 Hz ; 1H ; H₈) ; 3,61 (dt ; J = 7,2 ; 9,3 Hz ; 1H ; H₈) ; 3,34 (bs ; 2H ; H₇) ; 2,78 (d ; J = 13,5 Hz ; 1H ; H₆) ; 2,33 - 2,26 (m ; 2H ; H₉) ; 1,45 (d ; J = 13,5 Hz ; 1H ; H₆) ; 1,34 (s ; 1H ; H₁₃).

Acétate de (1S*,2R*,4S*)-4-allyloxyméthyl-1-but-3-ényloxy-2-cyano-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-yl (II-384)

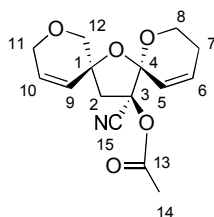


À une solution de l'alcool **II-384'** (22 mg ; 0,079 mmol ; 1 éq.) dans le THF (1 mL) sont ajoutés l'allyléthylcarbonate (30 mg ; 0,237 mmol ; 3 éq.) et le Pd(PPh₃)₄ (9 mg ; 0,008 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures. En fin de réaction, les solvants sont évaporés.

Le résidu est chromatographié sur plaque de silice (CyH/AcOEt 60:40) pour obtenir 22 mg (87% de rendement) d'une huile jaunâtre.

¹H RMN (C₆D₆ ; 300 MHz) : 6,26 (d ; J = 5,7 Hz ; 1H ; H₂) ; 5,93 (d ; J = 5,7 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,83 - 5,63 (m ; 2H ; H₁₀ & H₁₃) ; 5,13 (ddt app. dq ; J = 1,5 ; 17,1 Hz ; H_{11E}) ; 5,02 - 4,94 (m ; 3H ; H₁₁ & H₁₄) ; 3,82 (dt ; J = 6,6 ; 9,3 Hz ; 1H ; H₈) ; 3,73 - 3,70 (m ; 2H ; H₁₂) ; 3,62 (dt ; J = 6,9 ; 9,3 Hz ; 1H ; H₈) ; 3,38 (d ; J = 10,8 Hz ; 1H ; H₇) ; 3,26 (d ; J = 10,8 Hz ; 1H ; H₇) ; 2,86 (d ; J = 13,5 Hz ; 1H ; H₆) ; 2,31 - 2,24 (m ; 2H ; H₉) ; 1,67 (d ; J = 13,5 Hz ; 1H ; H₆) ; 1,35 (s ; 3H ; H₁₆).

Acétate de (6*S,8*S**,15*R**)-15-cyano-1,7,10-trioxa-dispiro[5.1.5.2]pentadéca-4,12-diène-15-yle (II-385)**



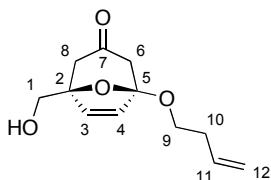
À une solution du bicyclic **II-384** (15 mg ; 0,046 mmol ; 1 éq.) dans le toluène (5 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs 2ème génération (4 mg ; 0,005 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé à 90 °C pendant la nuit. En fin de réaction, le solvant est évaporé.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 80:20) pour obtenir 8 mg (60 % de rendement) d'une huile incolore.

¹H RMN (C₆D₆ ; 300 MHz) : 6,06 (dd ; J = 2,7 ; 10,2 Hz ; 1H, H₅) ; 5,98 (dd ; J = 5,4 ; 10,2 Hz ; 1H ; H₆) ; 5,64 (dt ; J = 1,5 ; 10,5 Hz ; 1H ; H₉) ; 5,40 (dt ; J = 2,4 ; 10,5 Hz ; 1H ; H₁₀) ; 3,94 (d ; 11,7 Hz ; 1H ; H₁₂) ; 3,89 (dt partiellement occulté ; J = 2,7 ; 16,8 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 3,79 (td partiellement occulté ; J = 3,3 ; 11,1 Hz ; 1H ; H₈) , 3,70 (dt ; J = 2,4 ; 16,8 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 3,54 (d ; J = 11,1 Hz ; 1H ; H₈) ; 3,51 (d ; J = 11,7 Hz ; 1H ; H₁₂) ; 2,79 (d ; J = 14,8 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,68 (d ; J = 14,8 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,16 - 2,01 (m ; 1H ; H₇) , 1,47 (s, 3H, H₁₄) ; 1,33 - 1,27 (m ; 1H ; H₇).

¹³C RMN (C₆D₆ ; 75 MHz) : 167,8 (C₁₃) ; 134,0 (C₉) ; 128,9 (C₅ ou C₆ ou C₁₀) ; 127,9 (C₅ ou C₆ ou C₁₀) ; 121,4 (C₅ ou C₆ ou C₁₀) ; 115,2 (C₁₅) ; 104,0 (C₄) ; 80,2 (C₁) ; 77,8 (C₃) ; 74,1 (C₁₂) ; 64,5 (C₁₁) ; 59,0 (C₈) ; 43,5 (C₇) ; 24,3 (C₁₄) ; 20,1 (C₂).

(1*R,5*S**)-1-But-3-ényloxy-5-hydroxyméthyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-èn-3-one (II-386')**



À une solution du silylé **II-360** (234 mg ; 0,69 mmol) dans un mélange THF/pyridine (7:3 ; 5 mL) est ajouté HF en solution dans la pyridine (200 µL). Le mélange réactionnel est agité à TA pendant une nuit et une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée jusqu'à ce que l'évacuation du CO₂ cesse. De l'éther diéthylique est ajouté, les phases sont séparées et la

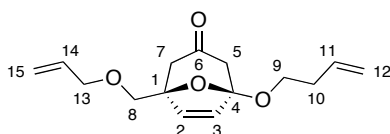
phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont combinées, lavées à une solution aqueuse à 0,1M de CuSO₄ jusqu'à ce que la couleur reste inchangée, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 80:20) pour obtenir 155 mg (99% de rendement à 80% de conversion) d'une huile jaunâtre.

¹H RMN (C₆D₆ ; 300 MHz) : 5,75 (ddt ; J = 6,9 ; 10,2 ; 17,1 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 5,49 (s ; 2H ; H_{3&4}) ; 5,05 - 4,98 (m ; 2H ; H₁₂) ; 3,70 (dt ; J = 6,9 ; 9,3 Hz ; 1H ; H₉) ; 3,33 (dt ; J = 6,6 ; 9,3 Hz ; 1H ; H₉) ; 3,32 (s ; 2H ; H₁) ; 2,65 (d ; J = 16,2 Hz ; 1H ; H₆) ; 2,55 (d ; J = 16,2 Hz ; 1H ; H₆) ; 2,27-2,20 (m ; 2H ; H₁₀) ; 2,20 (d ; J = 16,5 Hz ; 1H ; H₈) ; 1,90 (d ; J = 16,5 Hz ; 1H ; H₈).

¹³C RMN (C₆D₆ ; 75 MHz) : 203,5 (C₇) ; 136,2 (C_{3&4}) ; 134,0 (C₁₁) ; 132,2 (C₁₂) ; 116,6 (C₅) ; 84,1 (C₂) ; 65,0 (C₁) ; 63,7 (C₉) ; 50,8 (C₆) ; 45,0 (C₈) ; 34,6 (C₁₀).

(1S*,5R*)-1-Allyloxyméthyl-5-but-3-ényloxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-èn-3-one (II-386)

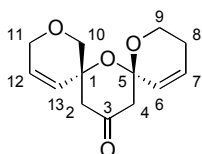


À une solution de l'alcool **II-386'** (36 mg ; 0,161 mmol ; 1 éq.) dans le THF (2 mL) sont ajoutés l'allyléthylcarbonate (63 mg ; 0,482 mmol ; 3 éq.) et le Pd(PPh₃)₄ (19 mg ; 0,016 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures. En fin de réaction, les solvants sont évaporés.

Le résidu est chromatographié sur plaque de silice (CyH/AcOEt 60:40) pour obtenir 36 mg (85% de rendement) d'une huile jaunâtre.

¹H RMN (C₆D₆ ; 300 MHz) : 5,80-5,68 (m ; 2H ; H_{11&14}) ; 5,67 (d ; J = 6 Hz ; 1H ; H₂) ; 5,20 (d ; J = 6 Hz ; 1H ; H₃) ; 5,16 (ddt app. dq ; J = 1,8 ; 17,4 Hz ; 1H ; H_{12E}) ; 5,05 - 4,96 (m ; 3H ; H_{12&15}) ; 3,82 (ddd app. dt ; J = 6,9 ; 9,6 Hz ; 1H ; H₉) ; 3,76 (dt ; J = 1,2 ; 5,1 Hz ; 2H ; H₁₃) ; 3,40 (dt ; J = 6,9 ; 9,3 Hz ; 1H ; H₉) ; 3,30 (d ; J = 10,5 Hz ; 1H ; H₈) ; 3,26 (d ; J = 10,5 Hz ; 1H ; H₈) ; 2,70 (d ; J = 15,9 Hz ; 1H ; H₅) ; 2,60 (d ; J = 15,9 Hz ; 1H ; H₅) ; 2,37 (d ; J = 16,5 Hz ; 1H ; H₇) ; 2,30 - 2,23 (m ; 2H ; H₁₀) ; 2,16 (d ; J = 16,5 Hz ; 1H ; H₇)

(6*R,8*S**)-1,7,10-Trioxa-dispiro[5.1.5.3]hexadéca-4,12-dièn-15-one (II-387)**



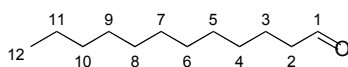
À une solution du bicyclic **II-386** (8 mg ; 0,03 mmol ; 1 éq.) dans le toluène (3 mL) est ajouté le catalyseur de Grubbs 2ème génération (3 mg ; 0,003 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé à 90 °C pendant la nuit. En fin de réaction, le solvant est évaporé.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 80:20) pour obtenir 7 mg (99 % de rendement) d'une huile incolore.

¹H RMN (C₆D₆ ; 300 MHz) : 5,61 - 5,54 (m ; 1H ; H₁₀) ; 5,55 - 5,50 (m ; 1H ; H₆) ; 5,42 (ddd ; J = 1,2 ; 2,7 ; 9,9 Hz ; 1H ; H₇) ; 5,29 (dt ; J = 2,7 ; 10,5 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 4,41 (dd ; J = 0,9 ; 11,4 Hz ; 1H ; H₁₃) ; 3,73 - 3,70 (m ; 2H ; H₁₂) ; 3,65 (dt partiellement occulté ; J = 3,6 ; 11 Hz ; 1H ; H₉) ; 3,62 (dd partiellement occulté ; J = 1,2 ; 11,4 Hz ; 1H ; H₁₃) ; 3,22 (ldd ; J = 6,2 ; 11 Hz ; 1H ; H₉) ; 2,95 (dd ; J = 1,8 ; 14,7 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,47 (dd ; J = 1,8 ; 14,4 Hz ; 1H ; H₄) ; 2,15 (ld ; J = 14,5 Hz ; 2H ; H_{2&4}) ; 1,84 - 1,70 (m ; 1H ; H₈) ; 1,23 - 1,20 (m, 1H ; H₈).

¹³C RMN (C₆D₆ ; 75 MHz) : 207,1 (C₃) ; 131,5 (C₁₃) ; 130,0 (C₇) ; 129,9 (C₁₂) ; 128,7 (C₆) ; 121,4 (C₅) ; 73,2 (C₁) ; 65,8 (C₁₀) ; 60,1 (C₁₁) ; 51,5 (C₉) ; 47,9 (C₈) ; 30,8 (C₄) ; 25,1 (C₂).

Dodécanal (II-402f)

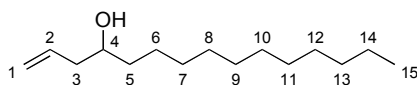


À une solution de PCC (34 g ; 158 mmol) et de célite (34 g) dans le dichlorométhane (120 mL) est ajouté à 0 °C le dodécanol **II-312f** (20 g ; 108 mmol) en solution dans le dichlorométhane (60 mL). La réaction est agitée à température ambiante pendant toute la nuit. Le milieu réactionnel est filtré sur célite, puis évaporé.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 13,6 g (69 % de rendement) d'une huile incolore.

RMN ¹H (MeOD ; 300 MHz) : 9,72 (t ; J = 1,8 Hz ; 1H ; H₁) ; 2,37 (td ; J = 1,8 Hz ; 7,5 Hz ; 2H ; H₂) ; 1,28 - 1,23 (bs ; 18H ; H_{4 à 11}) ; 0,85 (t ; J = 6,6 Hz ; 3H ; H₁₂).

Pentadéc-1-èn-4-ol (II-403f)



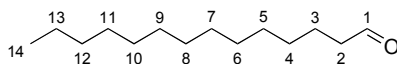
À une solution de dodécanal **II-402f** (13,6 g ; 74 mmol) dans le THF anhydre (300 mL) est ajouté lentement le bromure d'allylmagnésium (104 mL ; 104 mmol) à 0 °C. Le milieu réactionnel est réchauffé à température ambiante pendant 2 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 12,3 g (62 % de rendement) d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) : 5,82 (m ; 1H ; H₂) ; 5,16 - 5,09 (m ; 2H ; H₁) ; 3,63 (m ; 1H ; H₄) ; 2,33 - 2,08 (m ; 2H ; H₃) ; 1,39 - 1,19 (bs ; 20H ; H_{5 à 14}) ; 0,87 (t ; J = 6,9 Hz ; 3H ; H₁₅).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) : 134,9 (C₂) ; 117,9 (C₁) ; 70,6 (C₄) ; 41,9 (C₃) ; 36,8 (C₅) ; [31,90 ; 29,64 ; 29,60 ; 29,33 ; 25,66 ; 22,67] 9C avec plusieurs recouvrements (C₆ à C₁₄) ; 14,1 (C₁₅).

Tétradécanal (II-402g)

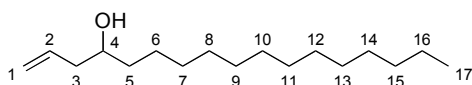


À une solution de PCC (30 g ; 139 mmol ; 1,5 éq.) et de célite (30 g) dans le DCM (120 mL) est ajouté à 0 °C le tétradécanol **II-312g** (20 g ; 93,5 mmol ; 1 éq.) en solution dans le DCM (60 mL). La réaction est agitée à température ambiante pendant toute la nuit. Le milieu réactionnel est filtré sur célite, puis évaporé.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 14,7 g (74 % de rendement) d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) : 9,76 (t ; J = 1,8 Hz ; 1H ; H₁) ; 2,42 (td ; J = 1,8 ; 7,2 Hz ; 2H ; H₂) ; 1,29 - 1,21 (bs ; 22H ; H_{3 à 13}) ; 0,88 (t ; J = 6,9 Hz ; 3H ; H₁₄).

Heptadéc-1-èn-4-ol (II-403g)



À une solution de tétradécanal **II-402g** (17,7 g ; 83,6 mmol ; 1 éq.) dans le THF anhydre (300 mL) est ajouté lentement le bromure d'allylmagnésium (110 mL ; 110 mmol ; 1,3 éq.) à 0 °C. Le milieu réactionnel est réchauffé à température ambiante pendant 2 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH₄Cl. La phase organique est extraite avec de l'AcOEt. La phase aqueuse est extraite avec l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice (CyH/AcOEt 95:5) pour obtenir 12,2 g (58 % de rendement) d'un solide blanc

RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) : 5,82 (ddt ; J = 7 ; 9,6 Hz ; 1H ; H₂) ; 5,16 - 5,09 (m ; 2H ; H₁) ; 3,63 (bs ; 1H ; H₄) ; 2,34 - 2,07 (m ; 2H ; H₃) ; 1,50 - 1,40 (bs ; 2H ; H₅) ; 1,39 - 1,20 (bs ; 22H ; H_{6 à 16}) ; 0,87 (t ; J = 6,6 Hz ; 2H ; H₁₇).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) : 134,9 (C₂) ; 118,0 (C₁) ; 70,6 (C₄) ; 41,9 (C₃) ; 36,8 (C₅) ; [31,91 ; 29,64 ; 29,60 ; 29,35 ; 25,66 ; 22,68] 11C avec plusieurs recouvrements (C₆ à C₁₆) ; 14,1 (C₁₇).