

**SYNTHÈSE EN SOLUTION ET EN PHASE SOLIDE DE PETITS CARBOCYCLES
ET ÉTUDE DE LA FORMATION DE MACROCYCLES À QUATORZE MEMBRES
PAR RÉACTION AU PALLADIUM ET AU CUIVRE.**

par

Jean-François Bienvenu

**Mémoire présenté au département de chimie en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)**

**FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE**

Sherbrooke, Québec, Canada, septembre 1997

Le *22 sept* 1997, le jury suivant a accepté ce mémoire, dans sa version finale.

Président-rapporteur:

M. Claude Spino
Département de chimie

Membre:

M. Luc Ruest
Département de chimie

Membre:

M. Pierre Deslongchamps
Département de chimie

SOMMAIRE

La synthèse en solution et son application à la synthèse sur support solide sont présentées pour: - La réaction d'alkylation du connecteur malonate,

- L'étude de la formation de cycles carbonés à cinq, six et sept membres avec deux connecteurs, le malonate et le phénylacétate

- L'étude de la formation de macrocycles à quatorze membres par cyclisation de type iodure aromatique - étain (type Stille) et de type étain - étain (type Piers).

REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier en premier lieu le professeur Pierre Deslongchamps pour m'avoir accepté dans son groupe de recherche et m'avoir donné un projet aussi nouveau et remplis de beaux défis à relever. Je voudrais par la même occasion remercier mon superviseur, le professeur Yves Dory. Je voudrais les remercier pour leur patience et leurs bons conseils. J'aimerai également remercier la compagnie Wyeth-Ayerst USA pour leur support financier.

Mes sincères remerciement vont aussi à mes collègues et amis. Vous qui avez eu à m'endurer à chaque journée, sans vous autres ça n'aurait pas été aussi drôle. Je voudrais remercier spécialement: Martin *Barney* Robitaille, Maxime *Max* Tremblay, Stéphane *Wendell* Guinot, Suzanne *Sue* Girard, Julie Lamothe, Caroline Roy, René *Dr. Gagnon* Gagnon, Daniel *Dan* Fortin, Mahesh R., Stéphane Gingras, Caroline, Anne, Eric, Steve, Josée et François Pérusse.

J'aimerai remercier les personnes dont l'aide a été très précieuse. Mme Marie-Marthe Leroux, M. Pierre Soucy, M. Gaston Boulay (SM, GC-MS, SMHR), M. Normand Pothier (RMN).

J'aimerai en terminant remercier mes parents et mes amis qui m'ont aidé à me rendre où je suis aujourd'hui, un gros merci!

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	II
REMERCIEMENTS.....	III
TABLE DES MATIÈRES	IV
LISTE DES SCHÉMAS	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES FIGURES	XI
AVERTISSEMENT	XII
INTRODUCTION.....	1
I.1 Naissance de la phase solide.	1
I.2 Le support solide.....	2
I.3 Avantages de la synthèse en phase solide.	3
I.4 Méthodes d'analyses.....	4
I.5 Cheminement de la synthèse en phase solide de molécules non peptidiques. ...	5
I.6 La résine comme support de substrat ou de réactifs.....	6
I.7 Propriétés de la résine.....	6
I.8 Littérature sur les supports solides.....	7
I.9 Nouveau projet de synthèse sur support solide.....	13
CHAPITRE 1. ÉTUDE DE LA RÉACTION D'ALKYLATION	
SUR SUPPORT SOLIDE.....	15
1.1 Méthodologie du professeur Deslongchamps.....	15
1.2 Formation de la résine amine.....	18
1.3 Formation de la résine de Wang.	19

1.4	Synthèse de l'espaceur de la résine amine.	22
1.5	Méthodes d'agitation de la résine.	22
1.6	Méthodes d'analyses du support solide.....	24
1.7	Synthèse du modèle pour alkylations sur support solide et premiers essais d'alkylation.	24
1.8	Deuxième alkylation du connecteur.....	29
1.9	Schéma général de synthèse de cycles à huit et neuf membres.....	29
1.10	Synthèse du modèle en solution.....	30
1.11	Synthèse des agents alkylants.....	31
1.12	Première alkylation en solution.....	32
1.13	Deuxième alkylation en solution.....	32
1.14	Conclusion.....	33
 CHAPITRE 2. ÉTUDE DES PETITS CYCLES.....		35
2.1	Méthode générale de synthèse des cycles à cinq, six et sept membres.	35
2.2	Synthèse des agents alkylants.....	36
2.2.1	Synthèse du 1-iodo-4- <i>t</i> -butyldiméthylsilyloxybutane 85	36
2.2.2	Synthèse du 1-iodo-5- <i>t</i> -butyldiméthylsilyloxy-pentane 88	36
2.2.3	Synthèse du 1-iodo-6- <i>t</i> -butyldiméthylsilyloxyhexane 91	37
2.3	Synthèse des cycles à cinq et six membres avec le connecteur malonate.....	38
2.3.1	Synthèse classique en solution.....	38
2.3.2	Synthèse en phase solide.	41
2.4	Synthèse des cycles à cinq et six membres avec le connecteur phénylacétate. 45	
2.4.1	Synthèse en solution.....	46
2.4.2	Synthèse en phase solide.	49
2.5	Conclusion.....	52

CHAPITRE 3. ÉTUDE DE MACROCYCLES À QUATORZE MEMBRES.....	53
3.1 Étude d'un triène macrocyclique.....	53
3.1.1 Synthèse de l'acide 2-iodobenzèneacétique 125 et du modèle en solution.....	55
3.1.2 Synthèse du chlorure allylique 139	56
3.1.3 Synthèse de l'étain vinylique.....	59
3.1.4 Synthèse du précurseur macrocyclique triénique en solution.....	61
3.1.5 Tentatives de macrocyclisation du triène 144	63
3.1.6 Début de la synthèse en phase solide du macrocycle 145	65
3.1.7 Nouvelle méthode d'analyse de la résine.....	66
3.2 Étude d'un diène macrocyclique.....	68
3.2.1 Synthèse de l'étain vinylique 167	69
3.2.2 Préparation du précurseur de macrocyclisation 164 et tentative de macrocyclisation.....	70
3.3 Étude d'un alcène macrocyclique.....	72
3.3.1 Synthèse de l'éthyl-2-tri- <i>n</i> -butylstannybenzèneacétate 173	73
3.3.2 Synthèse de l'agent alkylant 176	74
3.3.3 Synthèse du macrocycle 178 en solution.....	75
3.3.4 Tentative de formation du macrocycle 184 sur support solide.....	78
3.4 Conclusions.....	81
CONCLUSIONS.....	82
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	84
1. REMARQUES GÉNÉRALES.....	84

2. PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX	85
ANNEXES	139
1. TESTS CARACTÉRISTIQUES.....	140
2. SPECTRES	143
3. APPAREILLAGE	194
BIBLIOGRAPHIE.....	195

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.	Schéma général de synthèse de Merrifield.....	2
Schéma 2a.	Alkylation d'amide sur support solide.....	8
Schéma 2b.	Alkylation d'amide sur support solide.....	9
Schéma 3.	Alkylation d'amide.....	10
Schéma 4.	Alkylation chirale d'amide sur support solide.....	10
Schéma 5.	Alkylation d'acide aminé sur résine de Merrifield ou Wang.....	11
Schéma 6.	Alkylation de β -dicétone sur résine de Rink.....	12
Schéma 7.	Formation de cycles à cinq membres par métathèse.....	13
Schéma 8.	Stratégie générale du professeur Deslongchamps.....	16
Schéma 9.	Application à la chimie combinatoire.....	17
Schéma 10.	Synthèse de la résine amine.....	18
Schéma 11.	Synthèse de la résine de Merrifield.....	19
Schéma 12.	Première synthèse de la résine de Wang.....	20
Schéma 13.	Deuxième synthèse de la résine de Wang.....	21
Schéma 14.	Synthèse de l'espaceur.....	22
Schéma 15.	Couplage de l'espaceur et de la résine amine.....	23
Schéma 16.	Synthèse du sel de césium du malonate.....	25
Schéma 17.	Attachement du connecteur malonate.....	26
Schéma 18.	Abréviation du modèle de Wang.....	29
Schéma 19.	Synthèse prévue des cycles à huit et neuf membres.....	30
Schéma 20.	Synthèse de l'ester de Wang du malonate.....	31
Schéma 21.	Synthèse du 1-iodoéthanol protégé.....	31
Schéma 22.	Synthèse du 1-iodopropanol protégé.....	32
Schéma 23.	Première alkylation du malonate.....	32
Schéma 24.	Synthèse du chlorure allylique 75.....	33
Schéma 25.	Deuxième alkylation du malonate.....	33

Schéma 26. Méthode générale de synthèse des petits cycles.....	35
Schéma 27. Synthèse du 1-iodo-4- <i>t</i> -butyldiméthylsiloxybutane 85	36
Schéma 28. Synthèse du 1-iodo-5- <i>t</i> -butyldiméthylsiloxypentane 88	37
Schéma 29. Synthèse du 1-iodo-6- <i>t</i> -butyldiméthylsiloxyhexane 91	37
Schéma 30. Synthèse des cycles à cinq et six membres avec le connecteur malonate en solution.	40
Schéma 31. Greffe du connecteur malonate à la résine de Wang.....	41
Schéma 32. Clivage de la résine de Wang avec l'acide trifluoroacétique.....	43
Schéma 33. Synthèse des cycles à cinq et six membres avec le connecteur malonate en phase solide.	44
Schéma 34. Molécules possédants des propriétés antitussives.....	45
Schéma 35. Estérification de l'acide phénylacétique 106	46
Schéma 36. Synthèse des cycles à cinq, six et sept membres avec le connecteur phénylacétate en solution.....	48
Schéma 37. Estérification de la résine de Wang.....	49
Schéma 38. Synthèse des cycles à cinq, six et sept membres avec le connecteur phénylacétate en phase solide.	51
Schéma 39. Notre schéma général de synthèse.....	54
Schéma 40. Estradiol.....	54
Schéma 41. Synthèse prévue du tétracycle par réaction de Stille.....	55
Schéma 42. Synthèse de l'acide 2-iodobenzèneacétique 125	56
Schéma 43. Synthèse de l'ester de Wang de l'acide 2-iodobenzèneacétique 126	56
Schéma 44. Synthèse du chlorure allylique protégé 132	58
Schéma 45. Synthon utilisé par Evans.....	58
Schéma 46. Synthèse de l'étain diénique 140	60
Schéma 47. Le modèle en solution.....	62
Schéma 48. Macrocyclisation au palladium.....	63
Schéma 49. La synthèse en phase solide.....	67

Schéma 50. Synthèse prévue du diène macrocyclique.	68
Schéma 51. Réplique ouverte de l'estradiol 159	69
Schéma 52. Synthèse du malonate monoalkylé 163	70
Schéma 53. Synthèse du 2e macrocycle.	71
Schéma 54. Couplage étain-étain.	72
Schéma 55. Couplage de type étain-étain.	73
Schéma 56. Synthèse du 2-tri-n-butylstannylbenzèneacétate d'éthyle 173	74
Schéma 57. Synthèse de l'étain-iodure 176	75
Schéma 58. Synthèse du macrocycle 178	77
Schéma 59. Esquisse du mécanisme de réaction.	78
Schéma 60. Transformation du connecteur sur la résine.	79
Schéma 61. Synthèse projetée du macrocycle 184 en phase solide.	80
Schéma 62. Nouveaux projets de recherches.	83

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.	Rendements d'alkylation avec différents agents alkylants.	12
Tableau II.	Alkylation avec le chlorure de benzyle.	27
Tableau III.	Alkylation avec le chlorure d'allyle.	27
Tableau IV.	Alkylation avec l'iodopropane.	28
Tableau V.	Résultats des réactions du schéma 30.	41
Tableau VI.	Rendements sur résine.	45
Tableau VII.	Résultats des réactions du schéma 36.	49
Tableau VIII.	Rendements sur résine.	52
Tableau IX.	Cyclisation du composé 150.	64

LISTE DES FIGURES

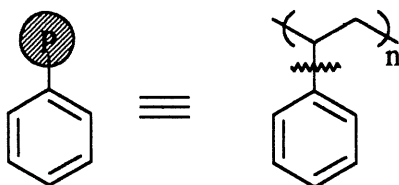
Figure 1.	Appareillage spéciale pour la synthèse en phase solide.	194
-----------	--	-----

AVERTISSEMENT.

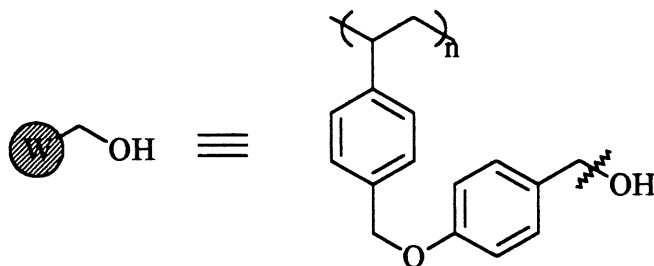
Pour la simplification des schémas, des lettres sont utilisées pour remplacer des morceaux de molécules. De plus, lorsqu'une lettre est encadrée, c'est qu'il s'agit d'un support solide.

Abbreviations:

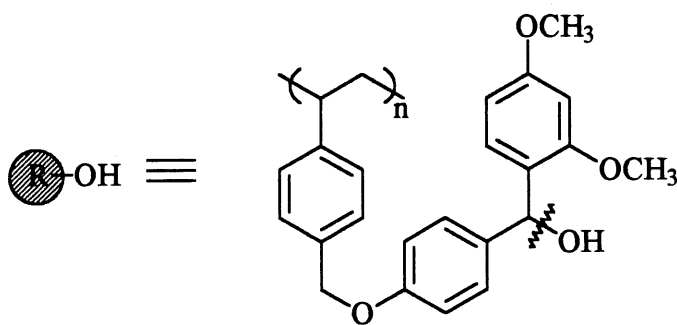
P = polystyrène



W = résine de Wang



R = résine de Rink



INTRODUCTION

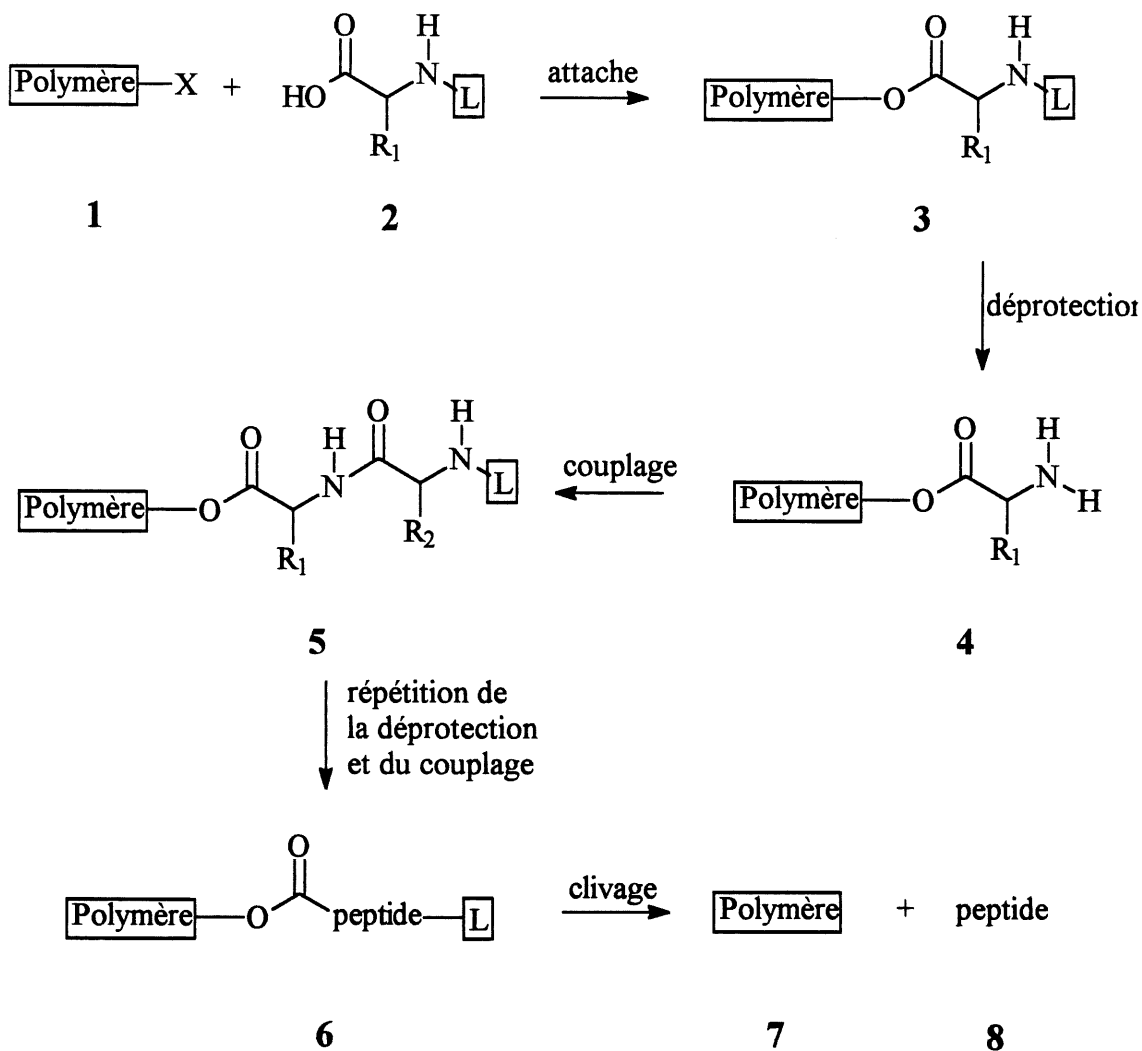
I.1 Naissance de la phase solide.

En mai 1959, Bruce Merrifield a écrit dans son cahier de laboratoire :

“A new approach to the continuous stepwise synthesis of peptides... There is a need for a rapid, quantitative, automatic method for synthesis of long chain peptides. A possible approach may be the use of chromatographic columns where the peptide is attached to the polymeric packing and added to by an activated amino acid, followed by removal of the protecting group, with repetition of the process until the desired peptide is built up. Finally the peptide must be removed from the supporting medium.”¹

C'est ainsi qu'a germé dans son esprit l'idée qui devait devenir plus tard ce qui est mieux connu aujourd'hui sous le nom de synthèse en phase solide. Un des aspects les plus frustrants de la synthèse conventionnelle des peptides est que le produit doit être retiré du ballon réactionnel et purifié chaque fois qu'un nouvel acide aminé est attaché à la chaîne peptidique, ceci entraîne des pertes de produit à chaque étape. C'est à partir du besoin de contourner ce problème que Merrifield a eu l'idée d'accrocher le premier acide aminé à un support solide. Ce support agissant comme point d'encrage pour l'addition de nouveaux acides aminés restera dans le réacteur, pendant que les réactifs en excès et les sous-produits pourront être retirés hors du milieu réactionnel.

Son travail fut récompensé par sa première publication en 1963.² En 1984 il reçut le prix Nobel pour la synthèse de polypeptides en phase solide. Son schéma réactionnel simple est représenté au schéma 1. Il s'agit tout d'abord de faire l'attache du premier acide aminé **2** au polymère **1**. Une fois le premier acide aminé attaché, de façon covalente, au polymère **3**, il y a déprotection de l'amine **4**. On couple ensuite l'amine **4** à un nouvel acide aminé et le composé **5** est obtenu. Les étapes de déprotection et de couplage sont répétées pour obtenir le peptide **6**. L'étape finale est le clivage du peptide de la résine pour obtenir le composé **8** désiré.



X = groupement partant; L = groupement protecteur; R = chaîne latérale.

Schéma 1. Schéma général de synthèse de Merrifield.

I.2 Le support solide.

Le problème majeur de Merrifield était de trouver un support adéquat. Il a d'abord essayé la cellulose, puis d'autres polymères comme le polyvinyl alcool, le polyméthacrylate, du polystyrène sulfonaté. Il a finalement découvert que le meilleur support était de petites billes de polystyrène copolymérisé avec du divinylbenzène. Le divinylbenzène agit comme une poutre

de support qui retient ensemble la structure. Le polystyrène possède une liaison double qui pourra participer à la polymérisation. Le divinylbenzène, lui, en possède deux ce qui lui permet de joindre ensemble les longues chaînes de polystyrène. C'est ce qu'on nomme la réticulation.

Le choix du support polymérique s'est arrêté sur un polystyrène copolymérisé avec du divinylbenzène ayant une réticulation de 1 à 2%. Ce sont des billes de 75 à 150 μm lorsqu'elles sont sèches. Elles ne possèdent pas de pores permanents mais, lorsqu'elles sont placées dans certains solvants elles peuvent gonfler, un peu comme des éponges. Elles possèdent une structure poreuse semblable aux tamis moléculaires, une telle structure rend possible la pénétration des réactifs. Les groupements fonctionnels attachés à ces billes peuvent réagir de façon comparable à leurs analogues en solution. Ce type de support possède la propriété de gonfler jusqu'à cinq fois le volume initial de la résine sèche.³ Elle ressemble alors, plus à un gel qu'à un solide. À simple titre d'exemple, dans le poly(diméthylacrylamide) légèrement réticulé, la distance moyenne entre les chaînes est de 0.3 à 1.8 nm pour la résine gonflée.⁴ Ce type de support est cependant fragile au chauffage (105-130 °C).⁵

Regardons maintenant les qualités d'un bon support. Premièrement, le support doit être insoluble dans les solvants et inerte aux réactifs employés. Le polystyrène copolymérisé avec le divinylbenzène, est insoluble dans les solvants, puisque lorsqu'un polymère est réticulé il devient impossible pour les longues chaînes d'être complètement solvatées. Le support doit contenir des groupements fonctionnels permettant l'attachement des produits à greffer. Il doit aussi posséder une structure permettant la diffusion des réactifs à tous les sites d'encrage.

I.3 Avantages de la synthèse en phase solide.

Les avantages de la synthèse en phase solide sont nombreux si on compare cette technique à la synthèse en solution plus classique. Dans la synthèse en solution il y a réaction et des produits sont formés, puis on procède à l'extraction et à la purification du produit désiré. Tandis que pour la phase solide, il y a couplage avec le support, lavage de la résine, et une

succession de réaction et de lavages jusqu'au clivage du produit de la résine et purification. Les avantages que procure la phase solide sont résumés ci-dessous.⁶:

1) La simplification considérable des procédures réactionnelles: Les longues étapes de purification et d'isolation du produit sont éliminées par un attachement entre le substrat et le support solide. Le réactif peut être utilisé en excès et le produit attaché sur la phase solide est purifié par lavage et filtration.

2) L'influence thermodynamique et cinétique sur la réaction: De plus hauts rendements peuvent être atteints par l'utilisation d'un excès de réactif. Les conditions doivent cependant être choisies méticuleusement pour éviter que des réactions secondaires, telles que la multisubstitution ne se produisent.

3) La possibilité de régénérer le support: Le support polymérique peut être régénéré et réutilisé pour des synthèses subséquentes si des conditions de clivage et les groupements fonctionnels d'attachement appropriés sont choisis.

4) Le principe de haute dilution: Des réactions secondaires non désirées, telles que la réticulation et des couplages multiples, peuvent être éliminés par l'utilisation d'un support avec un faible taux de sites d'ancrage (<0.8 mmol/g). Ceci a pour effet d'isoler les sites.

5) L'accroissement de la stabilité thermodynamique et cinétique des produits accrochés sur le support polymérique, en limitant le mouvement des molécules.

6) L'automatisation: L'automatisation est un besoin de base pour la synthèse parallèle multiple de produits individuels et pour les librairies par la chimie combinatoire.

I.4 Méthodes d'analyses

La synthèse en phase solide possède cependant un désavantage comparé à la synthèse en solution. Les réactions effectuées sur support solide sont beaucoup plus difficiles à suivre. On ne peut plus utiliser la chromatographie sur couche mince pour vérifier si la réaction est terminée. Il est difficile d'évaluer le rendement des réactions. Présentement, les méthodes

utilisées pour suivre les réactions non peptidiques en phase solide se divisent en deux catégories:

1) L'analyse de petites molécules pendant qu'elles sont toujours attachées à la résine. On compte comme méthode l'IR,⁷ la RMN ¹³C,⁸ la RMN ¹H (angle magique),⁹ l'UV¹⁰ et l'analyse élémentaire.

2) L'analyse des produits, par les méthodes classiques, après les avoir décrochées du support solide.

Dans le cas de l'analyse IR, dû à l'interférence causée par le support polymérique, il est difficile d'interpréter ces spectres. De plus, l'infrarouge ne nous donne aucune indication sur le rendement de la réaction. Pour le RMN ¹H le tube doit être à l'angle magique (54.7°) pour éliminer les interférences. Ce qui nécessite une sonde spéciale. L'ultraviolet est une méthode plutôt qualitative et ne nous donne pas beaucoup de renseignements. Nous pouvons aussi faire l'analyse élémentaire de la résine. Il reste donc les spectres RMN ¹³C qui donnent un peu d'information. Il est possible de prendre les spectres RMN ¹³C de résines dû à la grande mobilité des chaînes lorsque la résine est gonflée dans un solvant approprié. Il est à noter que plus les carbones seront placés près de la chaîne aliphatique du polymère, plus la mobilité sera diminuée et plus le signal obtenu sera large. La majorité de l'information obtenue est donc faite par clivage du produit de la résine et l'analyse traditionnelle (RMN ¹H, RMN ¹³C, IR, MS et GC-MS).

I.5 Cheminement de la synthèse en phase solide de molécules non peptidiques.

Les techniques utilisées pour la synthèse en phase solide sont basées sur les travaux du pionnier Merrifield.² Suite à ces travaux, on retrouve plusieurs études élégantes de synthèse en phase solide par Leznoff,¹¹ Camps,¹² Rapoport¹³ et Fréchet.¹⁴ Par la suite en 1992-93 on retrouve dans la littérature la synthèse des benzodiazépines par Ellman¹⁵ et par Hobbs DeWitt.¹⁶ Depuis ce temps, il y a eu une explosion de publications.

On peut se demander pourquoi la synthèse en phase solide de molécules non peptidiques refait surface après environ 30 ans. Une des raisons est que les récents développements en biologie et l'automatisation ont mené à l'échantillonnage d'un plus grand nombre de molécules. Les molécules sont testées plus rapidement pour la découverte de nouveaux produits actifs.

Ces développements ont mené à ce qui est appelé la chimie combinatoire. Elle se décrit de façon générale comme étant la préparation, sur support solide ou non, d'un ensemble de molécules. Cet ensemble de molécules est nommé librairie. La chimie combinatoire et la phase solide sont faites pour aller ensemble pour les raisons suivantes: l'extraction facile des produits, de hauts rendements de réaction par l'emploi d'un excès de réactif et la robotisation possible.

I.6 La résine comme support de substrats ou de réactifs.

On doit aussi faire la différence entre un réactif sur support solide et une résine servant de groupement protecteur. Les réactions faites avec un réactif sur support solide sont des réactions d'une seule étape dans laquelle un substrat dissous est mis en contact avec un réactif (catalyseur ou non) attaché à un support solide.¹⁷ Après la réaction, le polymère peut être régénéré ou est tout simplement rejeté. Un avantage de cette technique est que des composés toxiques ou ayant de mauvaises odeurs restent attachés et peuvent être facilement éliminés après usage.

Dans le cas où la résine sert de groupement protecteur, la synthèse consiste en plusieurs étapes successives sur le support solide, incluant l'accrochage du substrat et le clivage du produit final.¹⁸

I.7 Propriétés de la résine.

Pour pouvoir transposer les résultats du travail en solution à la phase solide, il est recommandé d'utiliser en solution des solvants qui sont compatibles avec la résine, c'est-à-dire

qu'ils font gonfler la résine. La résine en gonflant donne plus d'espace entre les sites d'ancrage et favorise les réactions. C'est ce que l'on peut appeler la haute dilution.¹⁹ Un bon solvant faisant gonfler la résine aura néanmoins le désavantage de laisser plus de degré de liberté aux longues chaînes de polystyrène et ainsi faciliter les réactions intermoléculaires.²⁰ Une étude sur les solvants et le gonflement de la résine a été faite par Keifer.³ Il a établi l'ordre suivant pour les solvants faisant gonfler la résine de Wang: N,N-diméthylformamide = benzène > dichlorométhane > acétone > diméthylsulfoxyde = méthanol = eau. Tandis que pour la résine de Merrifield l'ordre est le suivant: benzène > dichlorométhane > N,N-diméthylformamide > acétone > diméthylsulfoxyde > méthanol = eau. Il reste cependant encore bien des vides à remplir dans cette étude.

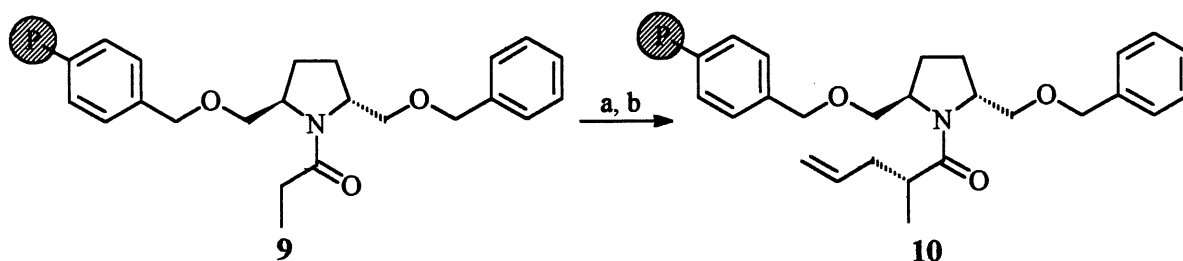
Une étude de Fréchet²¹ a démontré que même si le solvant ne faisait pas gonfler la résine, cela ne semblait pas gêner la réaction entre la résine et le réactif. Selon Fréchet,²² il ne serait pas prudent d'assumer qu'une réaction qui a été optimisée pour la préparation de petites molécules sera directement applicable à la modification chimique du polymère. Le microenvironnement du site réactif semble très important. Il donne comme exemple qu'une réaction faite sur une résine possédant un degré de fonctionnalisation de 0.1 mmol/g peut être affectée par le fait que le site réactif est constamment entouré de cycles benzéniques. Ceci produit un microenvironnement non-polaire qui n'est pas reproduit par la synthèse en solution. De plus, les sites réactifs ne sont pas distribués uniformément à l'intérieur du support solide, ainsi de hautes concentrations peuvent être obtenues en certains endroits et des interactions entre sites peuvent exister.

I.8 Littérature sur les supports solides.

On retrouve plusieurs excellentes revues,^{8, 23} parues dans la littérature récemment, sur les sujets de la synthèse organique en phase solide, la chimie combinatoire, l'élucidation de structure et l'automatisation. Jusqu'à aujourd'hui, plusieurs réactions connues en solution ont été adaptées à la synthèse en phase solide.

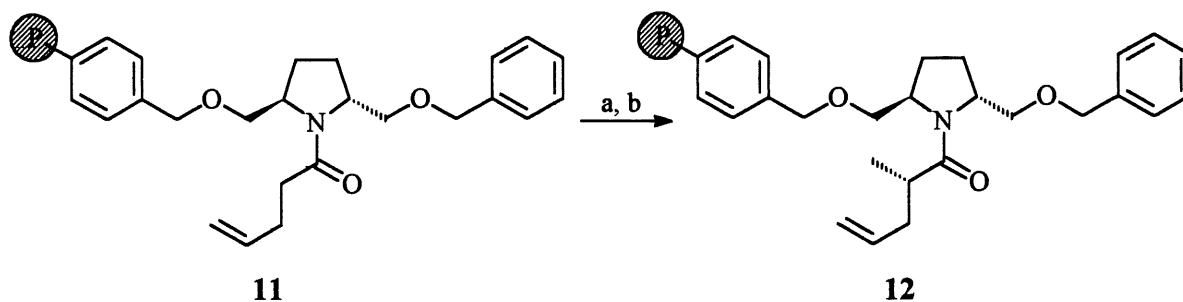
Dans la littérature, il n'y a pas encore eu de publication portant sur de longues suites de réactions sur support solide menant à la synthèse de composés naturels. Du besoin de remplir ce manque, le présent projet a émergé. La méthodologie des Diels-Alder transannulaires du professeur Deslongchamps se prête bien à son application en phase solide et peut nous mener à la synthèse de composés naturels. Cette méthodologie est basée sur l'alkylation d'un groupement connecteur (malonate). Peu de publications portent sur l'alkylation en α d'un carbonyle, par une chaîne alkyle, sur résine. Il est à noter que les rendements de ces réactions d'alkylation ne sont généralement pas rapportés. De plus, c'est la résine de Merrifield qui a été utilisée et une seule fois la résine de Wang et celle de Rink. Voici les seuls exemples d'alkylations que nous avons trouvé dans la littérature sur phase solide:

En 1994, Kurth *et al.*²⁴ présentaient les premières alkylations d'amide sur support solide. Ils utilisaient le diisopropylamide de lithium dans le tétrahydrofurane. Les auteurs n'expliquent pas pourquoi cette base était utilisée en excès (2 éq.) pour la formation de l'énolate. La stéréosélectivité n'ayant pu être déterminée à cette étape, ils ont établi la sélectivité comme étant de 93.5:6.5 en faveur du composé **10** lors d'une étape subséquente (schéma 2a). Lorsqu'ils ont tenté l'alkylation avec l'iodométhane sur le composé **11** (schéma 2b), ils ont observé une légère baisse dans l'excès diastéréomérique du composé **12** par rapport au composé **10**.



a) LDA (2 éq.), THF, 0°C, 30 min.; b) CH₂=CH-CH₂-I (3 éq.), 0°C-t.p., 24 h.

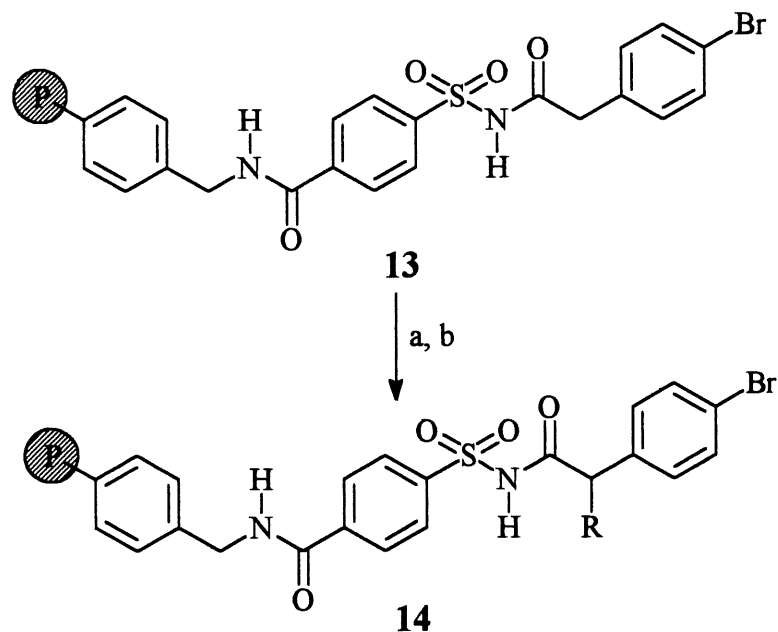
Schéma 2a. Alkylation d'amide sur support solide



a) LDA (2 éq.), THF, 0°C, 30 min.; b) iodométhane (3 éq.), 0°C-t.p., 24 h. Résine utilisée: Merrifield.

Schéma 2b. Alkylation d'amide sur support solide.

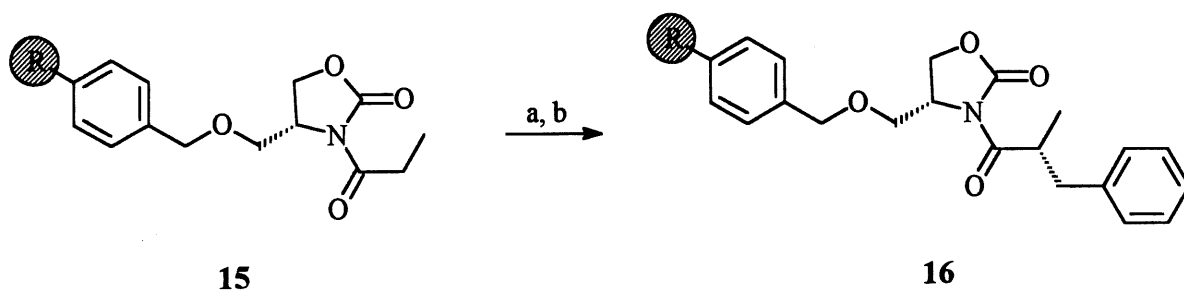
En 1994 aussi, Backes et Ellman²⁵ présentaient l'alkylation du composé 13. Il est intéressant de noter que sur ce composé 13 (schéma 3), il y a trois sites acides. C'est donc pourquoi ils utilisaient un très large excess (15 éq.) de diisopropylamide de lithium dans le tétrahydrofurane. Les deux hydrogènes sur les atomes d'azote réagissent en premier et finalement le proton en position α du carbonyle. Les auteurs ne donnent pas de rendement pour la réaction d'alkylation, mais les rendements global pour la synthèse de dérivés d'acides arylacétiques comportant quatre étapes varient de 87 à 100 %. Donc, les alkylations doivent s'effectuer dans de très bons rendements. Ils mentionnent aussi que le produit dialkylé est retrouvé en faible quantité pour l'alkylation avec l'iodométhane (4%).



a) LDA (15 éq.), THF, 0°C, 2 h; b) R-X, 0°C; R-X = Me-I, Et-I, iPr-I, Bn-Br. Résine utilisée: Merrifield.

Schéma 3. Alkylation d'amide.

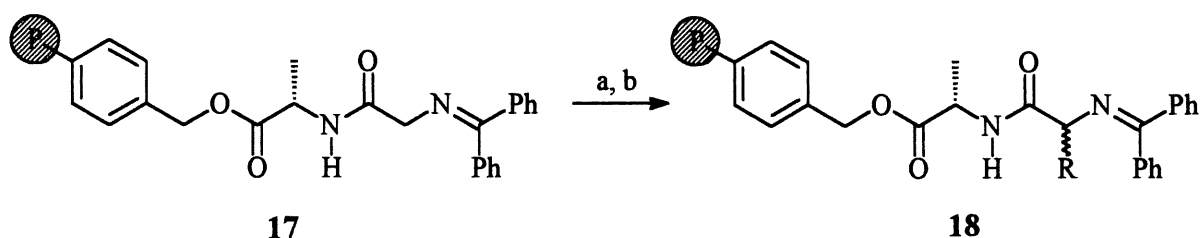
En 1996, Allin et Shuttleworth²⁶ présentaient, en se basant sur les travaux de Kurth *et al.*, l'alkylation d'un amide par du bromure de benzyle. Il est à noter qu'ils utilisaient eux aussi un excès de base (2 éq.). Aucun rendement n'est donné, mais l'excès diastéréomérique est de 96% en faveur du composé **16** (schéma 4).



a) LDA (2éq.), THF, 0°C; b) PhCH₂Br (2 éq.); Résine utilisée: Merrifield.

Schéma 4. Alkylation chirale d'amide sur support solide.

O'Donnell *et al.*²⁷ présentaient en 1996 l'alkylation de l'amide **17** (schéma 5) avec plusieurs agents alkylants et plusieurs bases. Il est intéressant de mentionner qu'ils ont d'abord essayé sans succès avec un mélange fondu d'hydroxyde de potassium et de carbonate de potassium (alkylation incomplète) et des bases organiques fortes comme le *t*-butoxyde de potassium, le 9-lithiofluorène ou le 2,6-di-*t*-butyl-4-méthylphénoxyde de lithium (racémisation). Les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide de bases non ioniques telles que le 2-*t*-butyl-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine (BEMP). Ils ont aussi essayé des agents alkylants variés comme des composés allyliques, benzyliques, propargyliques. Les rendements ne sont pas mentionnés.



a) R-Br (2 éq.), 2-*t*-butyl-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine (BEMP) (2 éq.), NMP, t.p., 12 h; Résines utilisées: Merrifield ou Wang.

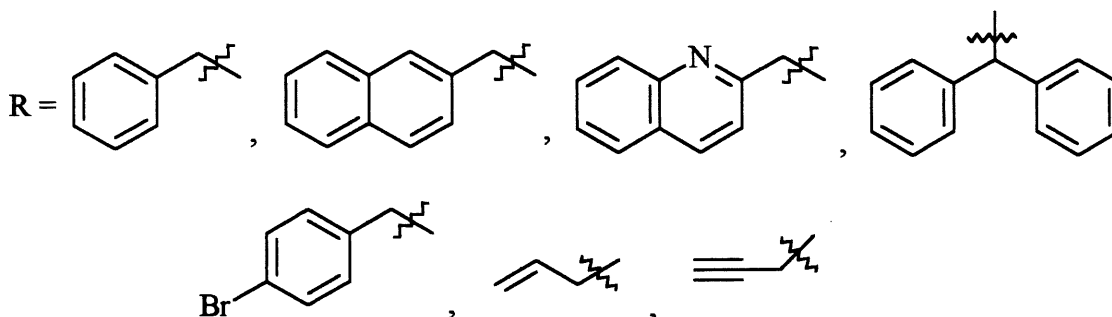
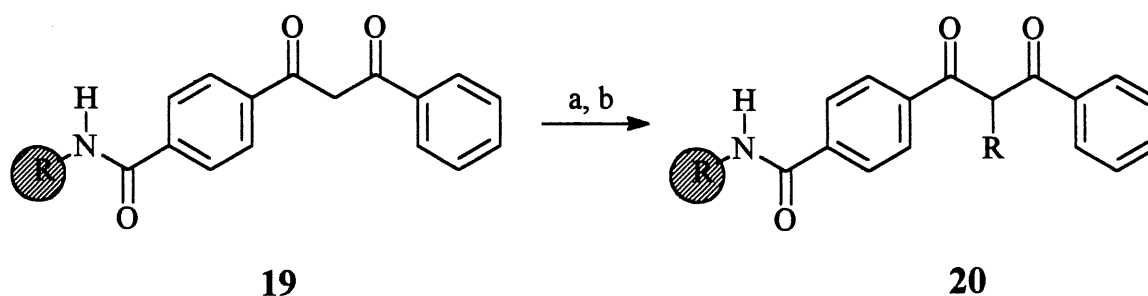


Schéma 5. Alkylation d'acide aminé sur résine de Merrifield ou Wang.

Finalement, Marzinzik et Felder²⁸ ont présenté, en 1996, des réactions d'alkylations sur des β -dicétones comme le composé **19** (schéma 6) sur la résine de Rink.²⁹ Il est à noter que les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium dans le

tétrahydrofurane. Le fluorure de tétrabutylammonium blinde les oxygènes de l'intermédiaire β -dicarbonyle, éliminant ainsi la O-alkylation et augmentant la nucléophilie du composé. Dans les rendements indiqués au tableau I, il est surprenant de noter le nombre d'équivalent d'agent alkylant utilisé et aussi que le bromure de benzyle n'a donné aucune réaction.



a) TBAF (1 équ.), THF, 2 h, t.p.; b) R-X (44 équ.), THF, 2 h, t.p.; Résine utilisée: Rink

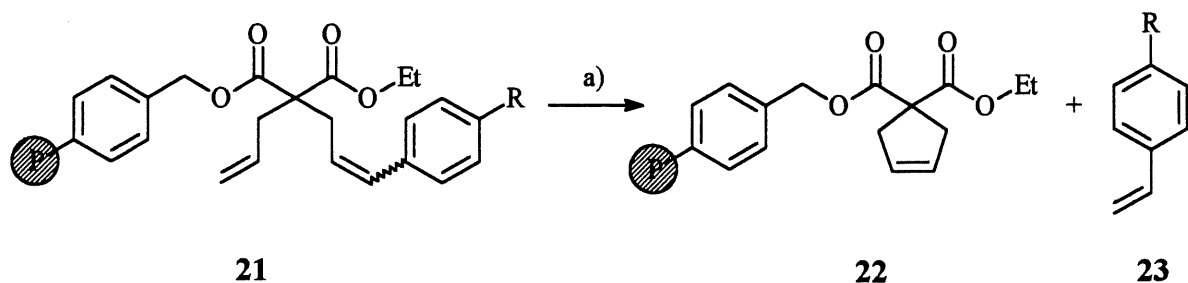
Schéma 6. Alkylation de β -dicétone sur résine de Rink.

Tableau I. Rendements d'alkylations avec différents agents alkylants.²⁸

R	X	Rendement (%)
Et-	I	90
PhCH ₂ -	Br	0
EtOOCCH ₂ -	Br	90
NCCH ₂ -	I	60
PhCOCH ₂ -	Br	65
CH ₂ =CH-CH ₂ -	Br	90

Il est à noter que ces réactions d'alkylation sont effectuées sur des amides (schéma 2,3 et 4), des acides aminés (schéma 5) et une β -dicétone (schéma 6). L'alkylation ne s'effectue jamais sur un ester ou un β -diester.

La cyclisation pour la formation de petits cycles carbonés sur phase solide est aussi un domaine qui manque de renseignements. La seule publication portant sur la formation de cycles à cinq carbonés **22** (schéma 7) sur support solide a été publiée récemment.³⁰ Cette méthode de formation de cycle utilise la métathèse. Il est intéressant de noter que, dans ce cas précis, l'alkylation du malonate n'a lieu sur le support solide.



a) dichlorure de bis(tricyclohexylphosphine)benzylidène de ruthénium (cat.), dichlorométhane, 2 h, t.p.; Résine utilisée: Merrifield.

Schéma 7. Formation de cycles à cinq membres par métathèse.

I.9 Nouveau projet de synthèse sur support solide.

L'alkylation d'ester et de β -diester sur support solide étant un domaine encore inexploré, c'est ce vers quoi nous avons débuté nos recherches. Découlant directement des recherches sur les alkylations, nous avons fait l'étude de la formation de petits cycles carbonés. Comme nous avons pu le constater, l'étude de petits cycles carbonés sur support solide n'a fait l'objet d'aucune publication.

Nous avons ensuite continué d'innover en faisant l'étude de macrocycles à quatorze membres. Cette étude permet de remplir un autre vide de la littérature sur la phase solide, soit de longues suites de réactions menant éventuellement à la synthèse de composés naturels. Cette étude de la formation de ces macrocycles avait pour but de vérifier la pseudo-haute dilution, une caractéristique attribuée au support solide.

Ce mémoire est divisé en deux parties. La première partie est consacrée aux alkylations sur résine et à l'étude de formation de petits cycles carbonés à cinq, six et sept membres, avec

différents connecteurs, en solution et en phase solide. La deuxième partie quand à elle, est dédiée à la synthèse de macrocycles à quatorze membres, par couplage catalysé par un métal (palladium ou cuivre) en solution et l'approche vers son application en phase solide.

CHAPITRE 1

ÉTUDE DE LA RÉACTION D'ALKYLATION SUR SUPPORT SOLIDE.

1.1 Méthodologie du professeur Deslongchamps.

Notre objectif global était la formation de macrocycles en phase solide. Comme première approche nous avons utilisé la même méthode que celle utilisée dans le laboratoire Deslongchamps, décrite ci-dessous.

L'approche du professeur Deslongchamps est la formation d'un macrocycle, possédant trois doubles liaisons bien positionnées qui, par réaction de Diels-Alder transannulaire produisent un tricycle. Cette approche est représentée de façon générale au schéma 8.³¹ Il s'agit premièrement d'un couplage entre un diénophile homoallylique et un premier connecteur. Il y a par la suite une deuxième alkylation sur le premier connecteur à l'aide d'un diène allylique. Troisièmement, le deuxième connecteur est introduit à l'autre extrémité du diénophile homoallylique, donnant ainsi le triène ouvert **24**. La cyclisation est effectuée avec le deuxième connecteur sur le diène allylique pour donner le triène macrocyclique **25**. Par la suite, il y a réaction de Diels-Alder intramoléculaire donnant ainsi le tricycle **26**.

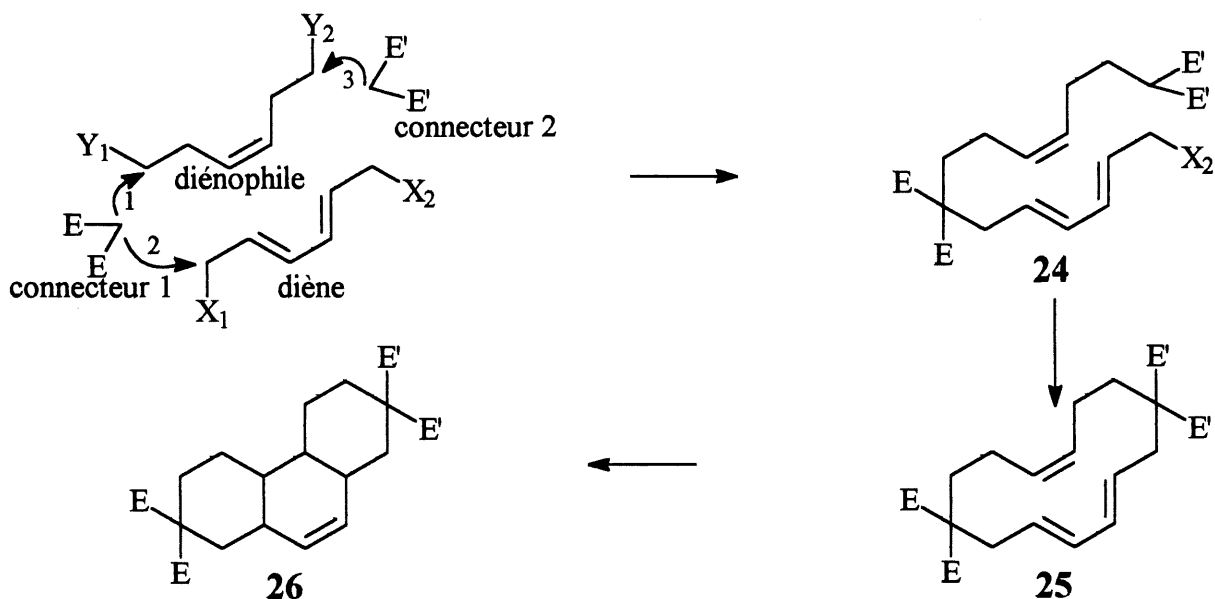


Schéma 8. Stratégie générale du professeur Deslongchamps.

Cette méthodologie étant basée sur l'agencement de quatre synthons, elle se prêtait bien à la synthèse en phase solide et à la chimie combinatoire. En utilisant un connecteur possédant un ester (type malonate), on peut facilement l'introduire sur le support solide. Les étapes à étudier pour le transfert de cette technologie sur phase solide étaient l'alkylation, la déprotection (sélective) et l'activation (substitution nucléophile). De plus, nous pouvons penser à appliquer cette méthodologie à la chimie combinatoire pour nous donner une grande quantité de macrocycles **25** et de tricycles **26**. Si nous nous basons seulement sur les réactions qui ont été testées dans le laboratoire au cours des ans, (schéma 9)³² on en arrive à une formation possible de huit mille six cent quarante tricycles. En utilisant deux connecteurs et trente-six diénophiles, nous obtenons soixante-douze composés **30** possibles. En multipliant ce nombre par les vingt diènes connus, les trois connecteurs et les deux stéréochimies possibles lors de la réaction de Diels-Alder, nous pouvons nous attendre à plus de huit mille tricycles. Si nous optimisons cette séquence, en nous plaçant sur une base de vingt (soit vingt connecteurs, vingt diénophiles, etc...) nous pouvions alors obtenir un total de trois cent vingt mille tricycles. Donc, la chimie combinatoire était à notre portée.

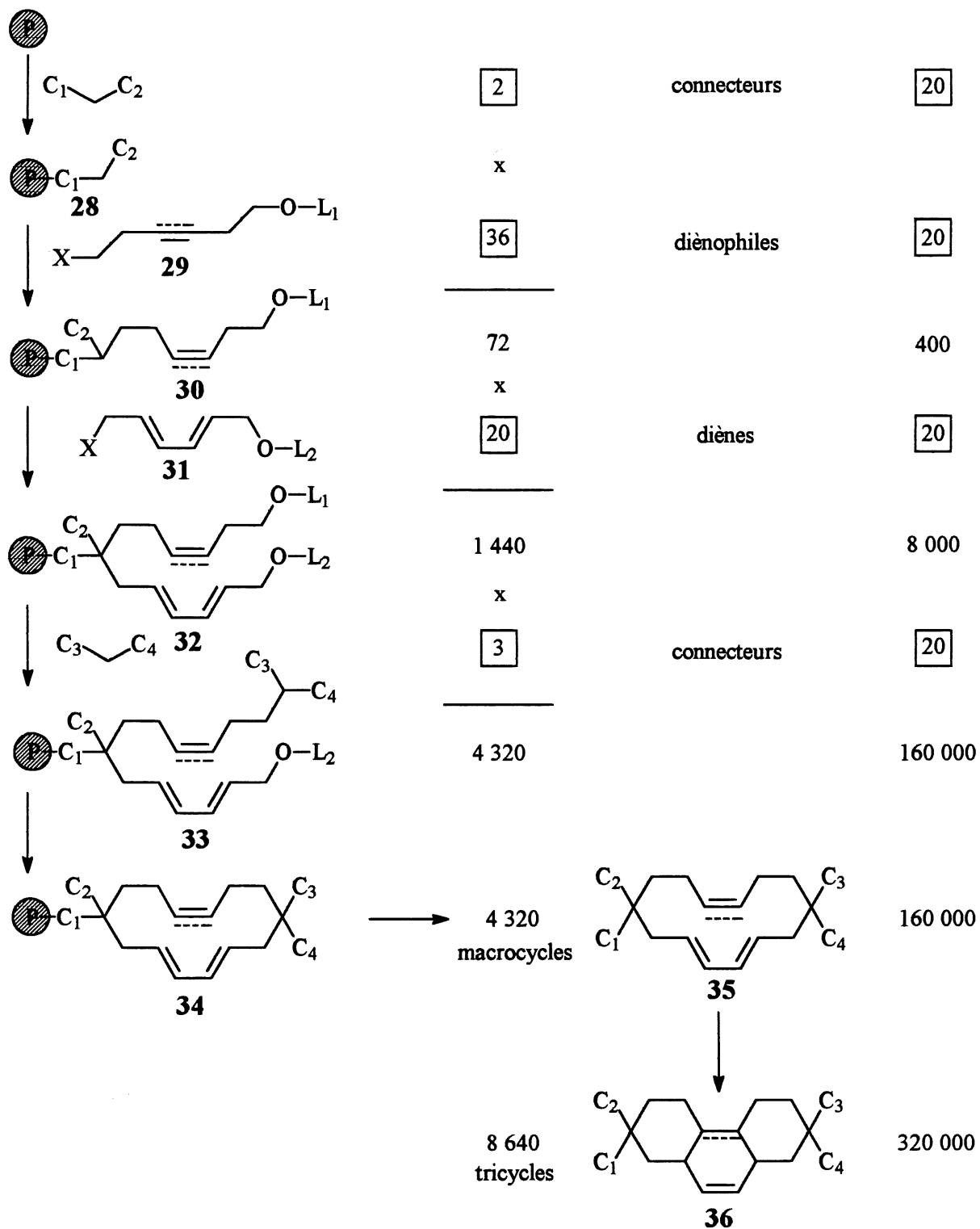


Schéma 9. Application à la chimie combinatoire.

Les réactions sur support solide décrites dans ce mémoire ont été effectuées sur la résine amine³³ ou la résine de Wang.³⁴ Comme les composés qui sont sur la résine sont inséparables, il est important de bien connaître de quelle façon ces supports solides sont produits. Donc, avant d'aller plus loin, voyons comment ces deux résines sont préparées.

1.2 Formation de la résine amine.

La synthèse de la résine amine **40** débute par la réaction entre le polymère **37** et le N-(hydroxyméthyl)phthalimide **38** à l'aide de l'acide trifluorométhanesulfonique dans un mélange d'acide trifluoroacétique et de dichlorométhane pour donner le phthalimide **39**. Ce dernier est réagit avec l'hydrazine à 5% dans l'éthanol pour nous donner la résine amine **40**.

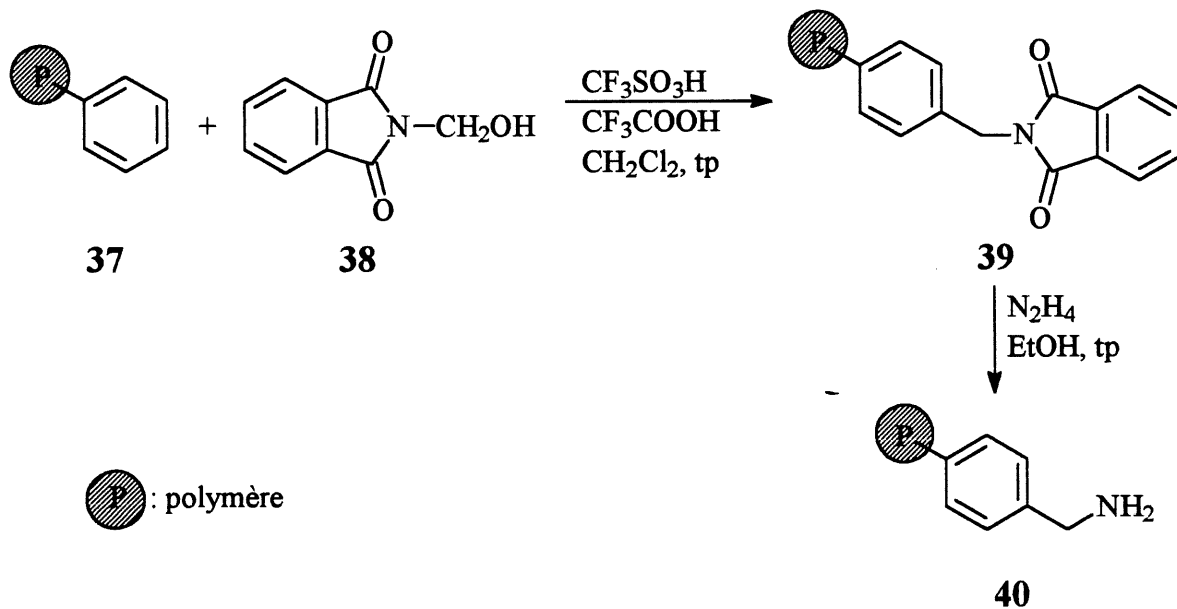


Schéma 10. Synthèse de la résine amine.

1.3 Formation de la résine de Wang.

La résine de Wang, est dérivée de la résine de Merrifield.³⁵ La synthèse de la résine de Merrifield est effectuée par la transformation du polystyrène réticulé à 1% **37** avec le chlorométhylméthyléther et le tétrachlorure d'étain pour obtenir la résine chlorométhylée **41**, mieux connue sous le nom de résine de Merrifield. Il est à noter que ce ne sont pas tous les benzènes qui sont chlorométhylés, seulement un certain pourcentage, laissant ainsi plusieurs cycles benzéniques libres.

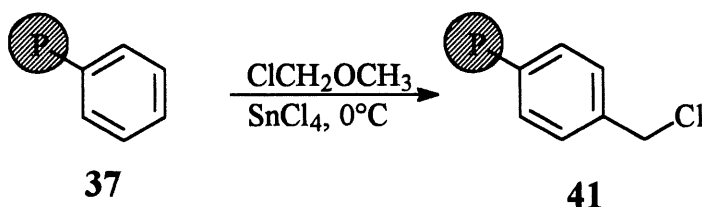


Schéma 11. Synthèse de la résine de Merrifield.

On peut transformer la résine de Merrifield **41** en résine de Wang **44** de deux façons. La première (schéma 12) débute par l'action du méthanolate de sodium sur le 4-hydroxybenzoate de méthyle (**42**). Le phénolate ainsi formé déplace le chlorure benzylique de la résine de Merrifield **41**. Une fois l'ester **43** obtenu, il est réduit à l'aide de l'hydrure de lithium et d'aluminium pour conduire à la résine de Wang **44**. Cette méthode n'est cependant pas quantitative et des sites esters sont encore présents sur la résine.

La deuxième méthode est présentée au schéma 13. Elle a d'abord été présentée par Wang et a été améliorée par Merrifield. Lors de la réaction entre la résine de Merrifield **41** et du 4-hydroxyméthylphénol **45** en présence de méthanolate de sodium plusieurs réactions sont possibles.

Le produit majeur provient de l'action de l'anion phénolique sur la résine de Merrifield, pour donner la résine de Wang **44**. Il peut y avoir l'action directe du méthanolate de sodium pour déplacer le chlore, ce qui donne le méthoxyméthyle **50**. Si l'anion se forme du côté de

l'alcool primaire 47, nous obtiendrons la résine 51. Il peut aussi y avoir élimination, pour donner la quinone 48 et l'hydroxyde de sodium ainsi formé peut transformer le chlorure 41 en l'alcool 52. S'il y a polymérisation causée par la quinone 48, nous obtiendrons une résine possédant plusieurs espaceurs accrochés les uns à la suite des autres comme le montre le composé 53. De plus, il se peut qu'il reste sur la résine finale des sites chlorurés n'ayant pas réagis. Nous pouvons ainsi nous retrouver avec plusieurs produits sur la résine et nous ne devons pas négliger ce fait. Mais, en faisant varier les conditions réactionnelles, Merrifield a réussi à rendre les réactions secondaires négligeables.

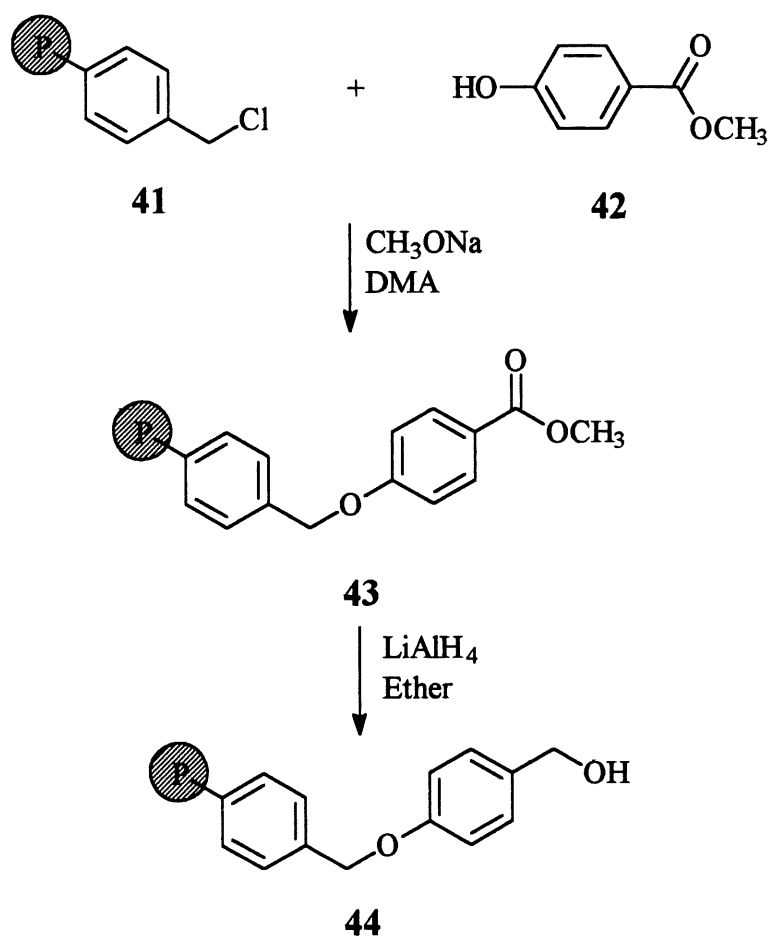


Schéma 12. Première synthèse de la résine de Wang.

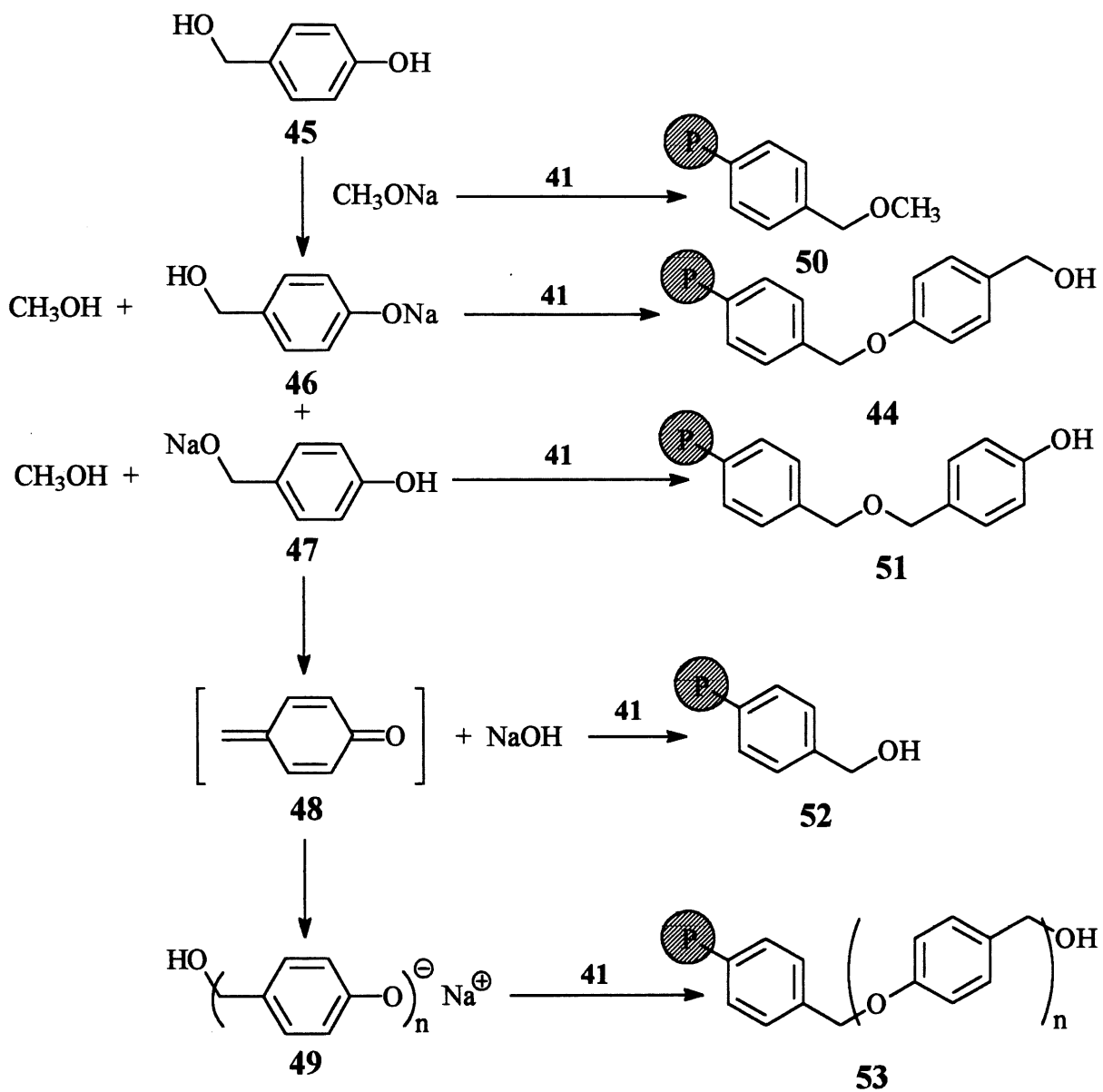


Schéma 13. Deuxième synthèse de la résine de Wang.

1.4 Synthèse de l'espaceur de la résine amine.

Notre objectif premier était de trouver les meilleures conditions pour optimiser la monoalkylation. Pour commencer, nous devons vérifier le comportement de la résine face aux différentes réactions et aux différents solvants. La première résine sélectionnée était la résine amine 40. La fonction amine de cette résine, entre dans la formation d'un lien amide avec un acide, formant ainsi un lien fort qui est difficile de briser lors du clivage du produit de la résine qui est quant à lui, est attaché par un lien ester à la résine.

Une étude préliminaire effectuée dans le laboratoire du professeur Deslongchamps par Plourde,³⁶ semble démontrer le besoin d'un espaceur. Cet espaceur est nécessaire pour aider au clivage du produit désiré de la résine. L'espaceur choisi était l'acide 4-chlorométhylphénoxyacétique 55. Il a été sélectionné parce que l'oxygène situé en position para du cycle aromatique a une paire d'électrons facilement délocalisable pouvant aider au clivage de l'ester. De plus, il a déjà été utilisé dans la synthèse de peptides en phase solide. La synthèse de cet acide est décrite par Sheppard.³⁷ L'acide phénoxyacétique 54 est chlorométhylé à l'aide de la formaldéhyde et de l'acide chlorhydrique. Le rendement de cette réaction est très faible et la purification par recristalisation est laborieuse. Une nouvelle méthode de synthèse du composé 55 a été mise au point depuis par Girard.³⁸

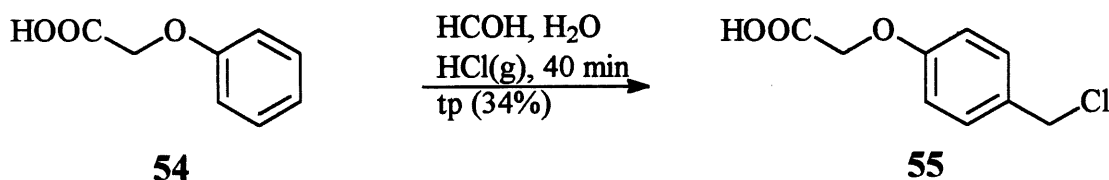


Schéma 14. Synthèse de l'espaceur.

1.5 Méthodes d'agitation de la résine.

Une fois le composé **55** obtenu, nous nous en sommes servi comme espaceur. Il est attaché sur la résine **40** par la formation d'un lien amide entre l'amine de **40** et l'acide carboxylique de **55** pour donner le composé **56**. Le ballon est placé sur un agitateur mécanique, ce qui permet une agitation par un mouvement de va-et-vient. Le désavantage de cette méthode d'agitation est qu'un peu de résine monte sur les parois et n'a plus accès au milieu réactionnel. Il y a aussi possibilité de mettre la résine dans un ballon possédant des canelures (petits replis dans le verre) et lorsque le ballon est placé sur un agitateur rotatif cela crée un brassage uniforme de la résine. On peut aussi placer le ballon sur un agitateur en forme de petit bras faisant des rotations de 45° autour d'un axe.

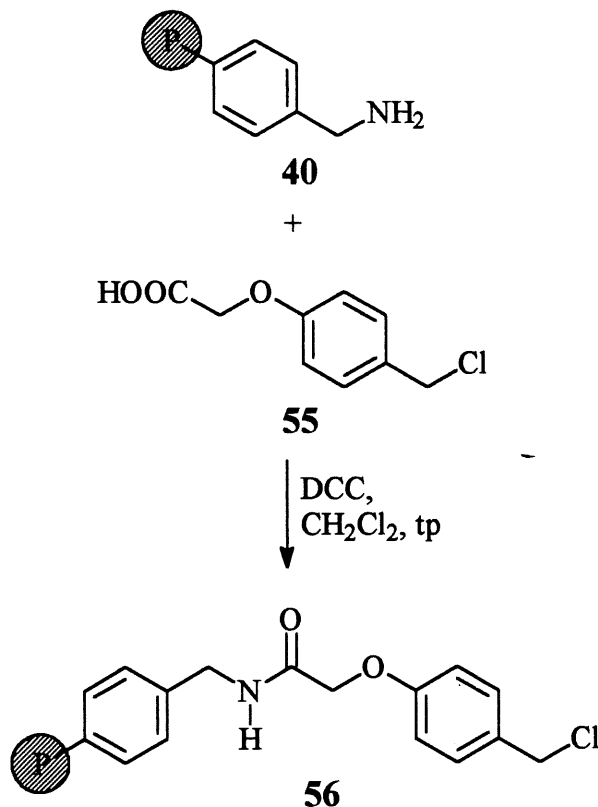


Schéma 15. Couplage de l'espaceur et de la résine amine.

Dans les deux derniers cas, le ballon peut être remplacé par une ampoule munie d'un verre fritté. Il existe toujours la bonne vieille méthode d'agitation à l'aide d'un barreau magnétique sur une plaque agitatrice, mais elle est moins utilisée, car un usage prolongé détruit les billes par frottement.

Lorsqu'elles sont sèches, les billes de résines sont apparemment très résistantes. Pour confirmer cette affirmation, nous avons placé les billes dans un mortier et avons essayé de les broyer avec un pilon. Nous les avons ensuite regardées au microscope et nous avons constaté que les billes étaient pratiquement intactes. Lorsqu'elles sont placées dans certains solvants, les chaînes de polymère sont plus libres. Les chaînes se retrouvant à l'extérieur des billes peuvent probablement se briser plus facilement. Une fois brisées, elles peuvent obstruer les pores du verre fritté, diminuant ainsi l'efficacité de la filtration, en plus de nous faire perdre du produit.

1.6 Méthodes d'analyses du support solide.

Pour vérifier s'il y a bien eu réaction, nous pouvons prendre un spectre IR. Pour savoir si la réaction est complète, trois tests sont possibles. Deux tests sont utilisés pour déterminer la quantité d'amines libres soit le test à la ninhydrine³⁹ et le test à l'acide picrique.⁴⁰ Un autre test est utilisé pour déterminer la quantité de chlorures restant.⁴¹ Après plusieurs essais, nous nous sommes rendus compte que, lorsque nous avons beaucoup de sites d'amines libres, le test à l'acide picrique donnait les valeurs les plus proches de la réalité. Pour les petites quantités d'amines, le test à la ninhydrine était alors plus précis. Pour ce qui est des chlorures, nous avons démontré que lorsque le nombre de chlorure est faible, la relation n'est pas linéaire entre le nombre de chlorure théorique et celui mesuré expérimentalement.

1.7 Synthèse du modèle pour alkylations sur support solide et premiers essais d'alkylation.

Le malonate de méthyle fut choisi comme premier connecteur. Il possède deux hydrogènes d'une acidité relativement élevée ($pK_a = 13$). Il est relativement facile de les

Chapitre 1. Étude de la réaction d'alkylation sur support solide.

enlever et de faire une alkylation sur le carbone en α des deux carbonyles. Nous avons commencé tout d'abord par faire l'hydrolyse partielle du diméthylmalonate **57**, avec l'hydroxyde de potassium pour obtenir le monoacide **58**. L'acide **58** a été transformé en sel de césium **59** par l'action du carbonate de césium.

Le sel de césium **59** a été greffé sur le chlorure benzylique **56**. Cette réaction de déplacement d'un chlorure benzylique par un carboxylate de césium a été rapportée dans la littérature⁴² par Merrifield et est utilisée en phase solide depuis 1963. Plusieurs essais d'alkylation ont été tentés sur la résine **60**. Pour ce faire, nous avons utilisé les trois agents alkylants suivants: un aromatique (le chlorure de benzyle), une chaîne allylique (le chlorure d'allyle) et une chaîne aliphatique (l'iodopropane). Avec ces composés, nous avons vérifié l'alkylation d'un grand nombre de composés.

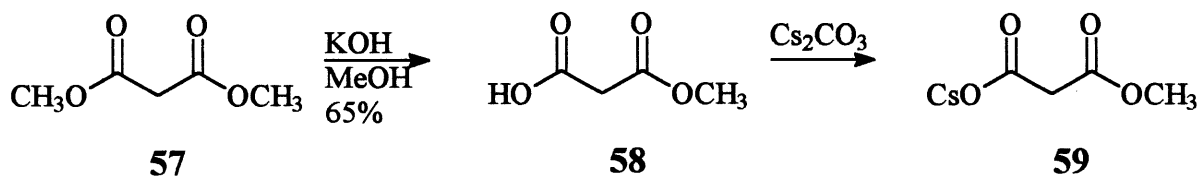


Schéma 16. Synthèse du sel de césium du malonate.

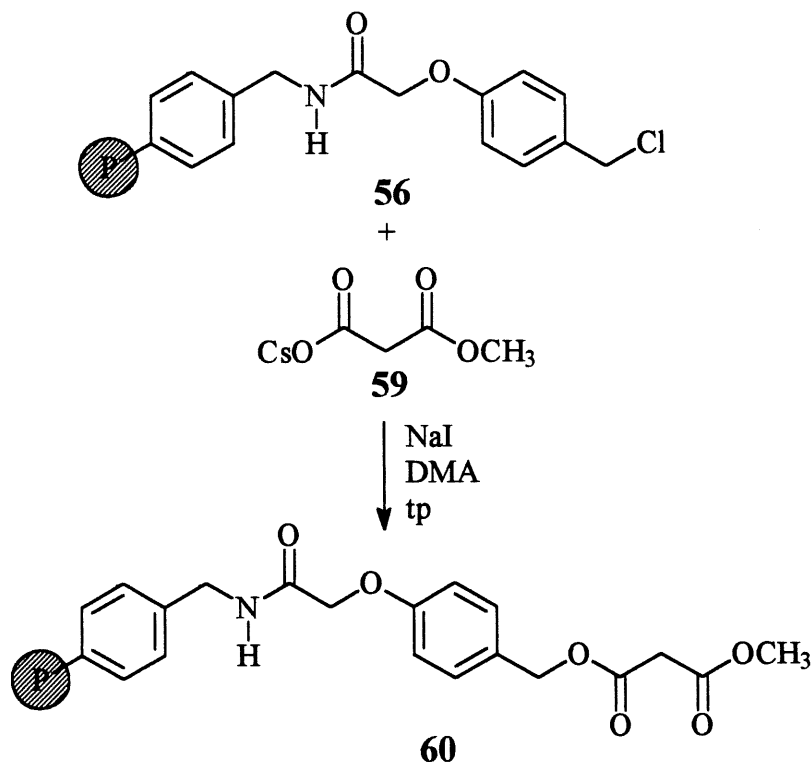


Schéma 17. Attachement du connecteur malonate.

Lors des essais d'alkylation, nous avons traité la résine **60** avec l'hexaméthylidisilazane de sodium (HMDSNa) suivi de l'agent alkylant. Nous avons sélectionné l'hexaméthylidisilazane de sodium (HMDSNa) plutôt qu'une base comme le diisopropylamidure de lithium car il est rapporté dans la littérature que cette dernière base pouvait transformer les esters en cétènes,^{25, 43} et ainsi cliver le produit de la résine. Nous avons vérifié l'alkylation en clivant le produit à l'aide de l'acide trifluoroacétique. Le produit brut a ensuite été analysé par GC-MS et RMN ¹H. Les résultats obtenus sont présentés aux tableaux II, III et IV.

Tableau II. Alkylation avec le chlorure de benzyle.

base		agent alkylant		solvant	alkylation		
équivalent	temps (h)	équivalent	temps (h)		mono (%)	di (%)	non (%)
1.2	0.5	3.0	24	THF	75	25	0
1.2	0.5	3.0	24	DMF	44	56	0
1.0	1.0	3.0	24	THF	75	25	0

On peut voir au tableau II que le temps de contact entre la base et la résine n'affecte pas les ratios puisque dans le tétrahydrofurane des temps de contact différents entre la base et la résine ont donné le même ratio, soit 75% de monoalkylation. Le tétrahydrofurane semble un meilleur solvant pour la monoalkylation que le N,N-diméthylformamide. Le chlorure de benzyle est très réactif, car il ne reste pas de produit non alkylé.

Comme on peut le constater au tableau III, le chlorure d'allyle n'est pas très réactif et il est nécessaire d'ajouter de l'iodure de sodium (1.0 éq) pour qu'il se produise une alkylation. Avec l'iodure d'allyle préparé *in situ*, le tétrahydrofurane et le N,N-diméthylformamide ont le même effet sur la quantité de monoalkylation.

Tableau III. Alkylation avec le chlorure d'allyle.

base		agent alkylant		solvant	alkylation		
équivalent	temps (h)	équivalent	temps (h)		mono (%)	di (%)	non (%)
1.0	0.5	3.0	24	THF	0	0	100
1.2	0.5	3.0	24	THF	0	0	100
1.2	0.5	3.0*	24	THF	60	35	5
1.2	0.5	3.0*	24	DMF	58	39	3

* Ajout d'un équivalent d'iodure de sodium

Tableau IV. Alkylation avec l'iodopropane.

base		agent alkylant		solvant	alkylation		
équivalent	temps (h)	équivalent	temps (h)		mono (%)	di (%)	non (%)
1.2	0.5	3.0	24	THF	87	13	0
1.2	0.5	3.0	24	DMF	79	21	0
1.2	0.5	3.0	3	THF	59	17	24
1.2	0.5	3.0	3	DMF	84	16	0

Au tableau IV, nous pouvons bien voir qu'après seulement 3 h de contact avec l'iodopropane, le N,N-diméthylformamide est supérieur au tétrahydrofurane pour la monoalkylation. Le N,N-diméthylformamide fait mieux gonfler la résine et après 3 h il ne reste plus de produit non alkylé. Dans le tétrahydrofurane la réaction est plus lente et nécessite un temps d'agitation plus long. L'iodopropane est l'agent alkylant qui produit le moins de dialkylation. Les meilleures conditions d'alkylation sont donc une agitation de 3 h dans le N,N-diméthylformamide.

Après ces essais de monoalkylation sur la résine **60**, nous avons décidé de tenter la deuxième alkylation. Cependant, si on regarde attentivement le composé **60**, on s'aperçoit qu'il possède deux autres protons ayant une constante de dissociation assez basse, soit le proton situé sur le carbone en α de l'amide et celui situé sur l'azote possèdent des pKa d'environ 17. Il y a donc possibilité d'alkylation à d'autres endroits que celui du malonate sur la résine, s'il y a utilisation d'un excès de base et d'agent alkylant.

A cause des problèmes potentiels d'alkylation sur l'amide de la résine amine, nous avons décidé d'opter pour une autre résine commerciale, la résine de Wang. La résine de Wang possède déjà dans sa structure un espaceur. Pour les études modèles en solution nous avons utilisé l'alcool 4-benzyloxybenzylique **61** commercial lui aussi. Pour simplifier le texte nous l'avons appelé modèle de Wang et pour simplifier les schémas, nous avons utilisé la lettre W comme montré au schéma 18.

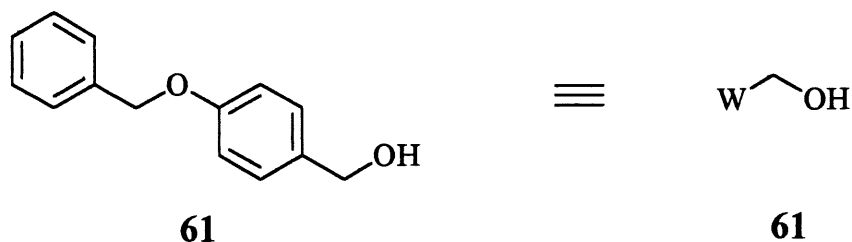


Schéma 18. Abréviation du modèle de Wang.

1.8 Deuxième alkylation du connecteur.

Notre objectif était de vérifier la deuxième alkylation sur le connecteur malonate. Comme premier alkylant, nous avons utilisé une chaîne aliphatique simple pour diminuer au maximum le taux de dialkylation. La deuxième chaîne était un chlorure allylique possédant une double liaison cis pour permettre la formation de cycles. Pour faire des cycles à huit et neuf membres, nous avons utilisé la méthodologie suivante (schéma 19).

1.9 Schéma général de synthèse de cycles à huit et neuf membres.

Premièrement, nous avons greffé le malonate **58** sur le modèle de Wang **61**, suivi de l'alkylation de la première chaîne donnant le composé **63**. Ensuite, une deuxième alkylation a été effectuée, produisant le composé dialkylé **64**. Après la déprotection sélective, nous pouvions activer l'alcool formé sous la forme d'un iodure et introduire le deuxième connecteur donnant ainsi le composé **65**. Par la suite, après déprotection du groupement protecteur restant et activation de l'alcool allylique en chlorure, il ne restait plus qu'à tenter la cyclisation.

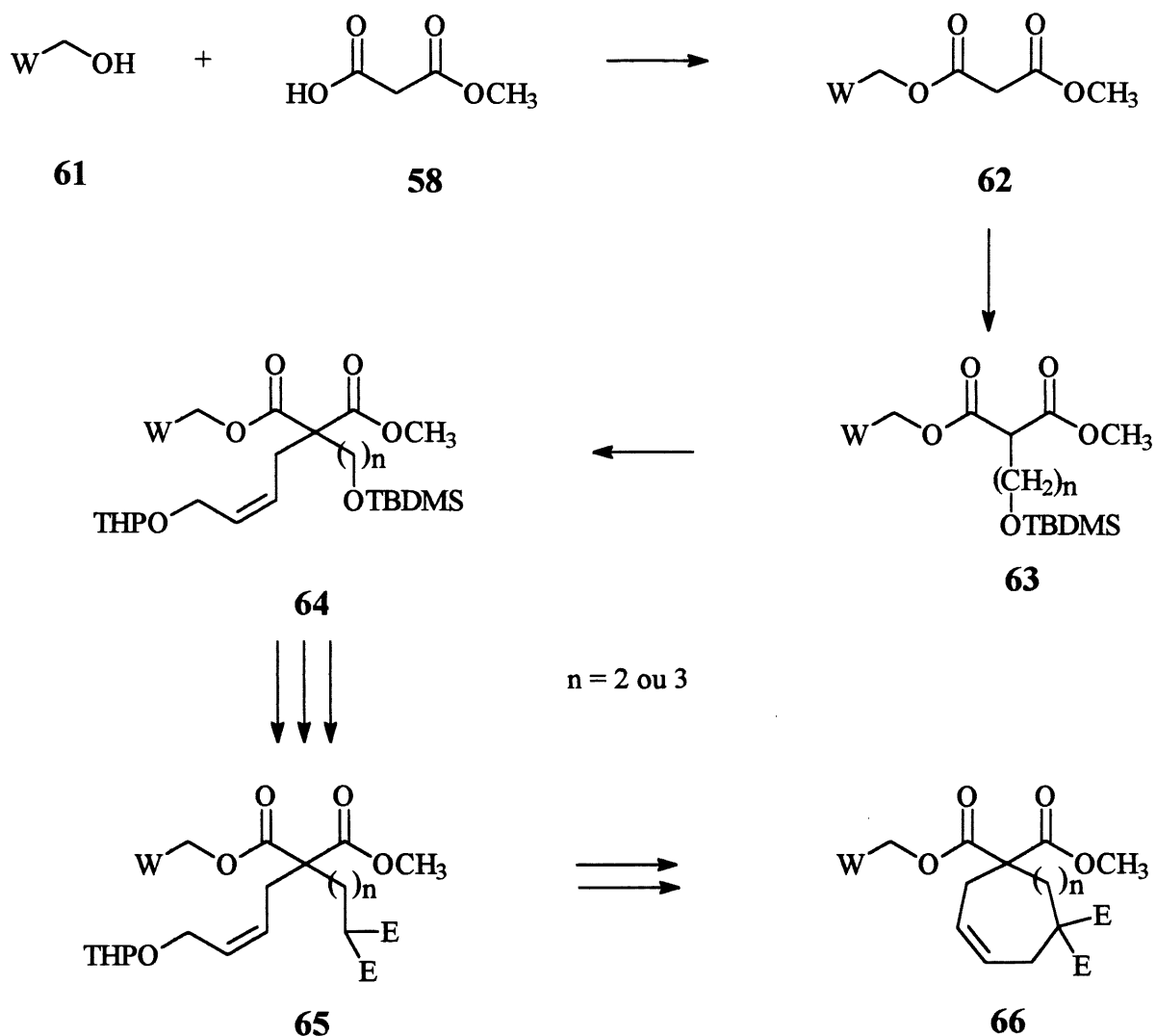


Schéma 19. Synthèse prévue de cycles à huit et neuf membres.

1.10 Synthèse du modèle en solution.

Le connecteur malonate a été greffé sur le modèle de Wang à l'aide du dicyclohexylcarbodiimide et de la *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le dichlorométhane, pour donner l'ester **62** dans un rendement de 89%. L'ajout de la *N,N*-diméthylaminopyridine accélère grandement la réaction par formation d'un intermédiaire encore plus réactif que celui formé par le dicyclohexylcarbodiimide seul.

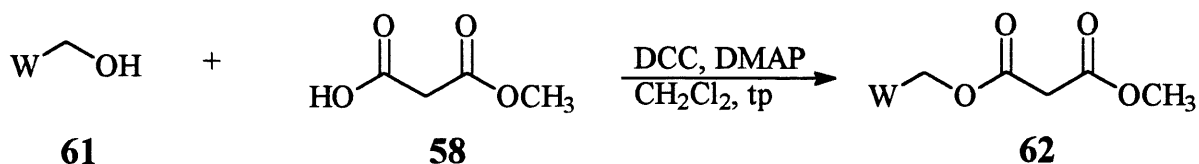


Schéma 20. Synthèse de l'ester Wang du malonate.

1.11 Synthèse des agents alkylants.

Comme nous avons vu précédemment, la chaîne aliphatique donnait le pourcentage le moins élevé de dialkylation. C'est pour cette raison que nous avons opté pour l'iodoéthanol protégé **68** comme premier agent alkylant. L'iodoéthanol protégé **68** est préparé à partir de l'iodoéthanol (**67**), du chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle et de l'imidazole dans le dichlorométhane. La synthèse de cet iodure **68** a déjà été publiée auparavant.⁴⁴

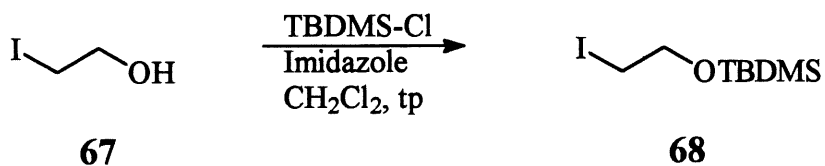


Schéma 21. Synthèse du 1-iodoéthanol protégé.

Pour faire notre cycle à neuf membres, nous avons besoin de l'iodopropanol protégé **71**. Cet iodure fut obtenu par la transformation du bromopropanol **69** en iodopropanol **70** à l'aide de l'iodure de sodium dans l'acétone. La fonction alcool a été ensuite protégée dans les conditions classiques.⁴⁵

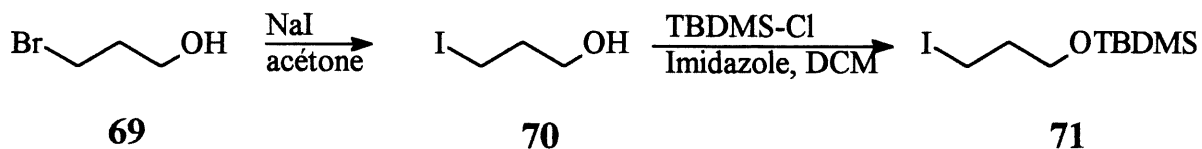


Schéma 22. Synthèse du 1-iodopropanol protégé.

1.12 Première alkylation en solution.

L'alkylation a été effectuée dans les conditions déterminées auparavant pour favoriser la monoalkylation. En utilisant l'iodoéthanol protégé **68**, nous avons obtenu 86% du malonate monoalkylé **72a** et 14% de composé dialkylé. Pour la réaction avec le composé **71**, nous avons obtenu le malonate monoalkylé **72b** à 70%, le dialkylé à 22% ainsi que du malonate de départ **62** à 8%.

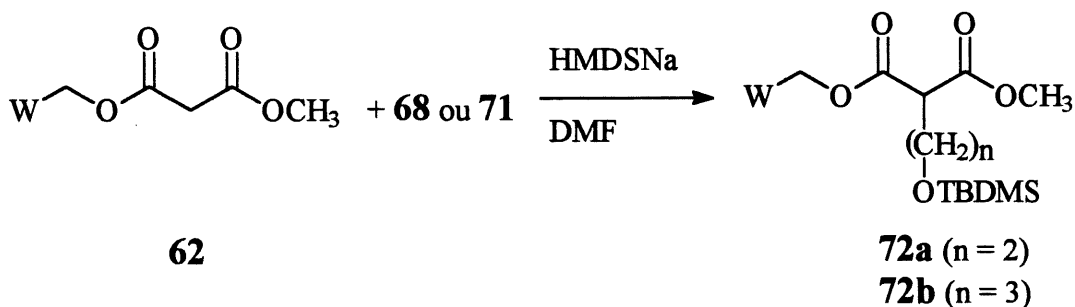


Schéma 23. Première alkylation du malonate.

1.13 Deuxième alkylation en solution.

Pour la deuxième alkylation nous avons choisi le chlorure allylique **75**. Nous avons débuté sa synthèse par la monoprotection du diol commercial **73** par un éther tétrahydropyranyle. Par la suite, nous avons transformé l'alcool restant en chlorure **75**⁴⁶ selon les conditions de Meyers.⁴⁷

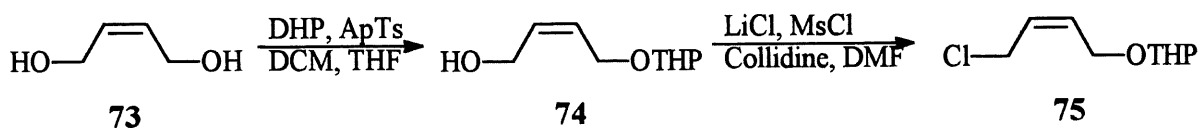


Schéma 24. Synthèse du chlorure allylique 75.

Pour ce qui est de la deuxième alkylation, nous avons utilisé la même méthode que celle décrite précédemment. Le chlorure allylique 75 a été transformé *in situ* en iodure, en ajoutant au milieu réactionnel de l'iodure de sodium. L'iodure ainsi formé est déplacé par l'anion généré à l'aide de l'hexaméthylidisilazane de sodium, donnant les malonates dialkylés 76a (n=2) et 76b (n=3) dans des rendements respectifs de 48% et 36%.

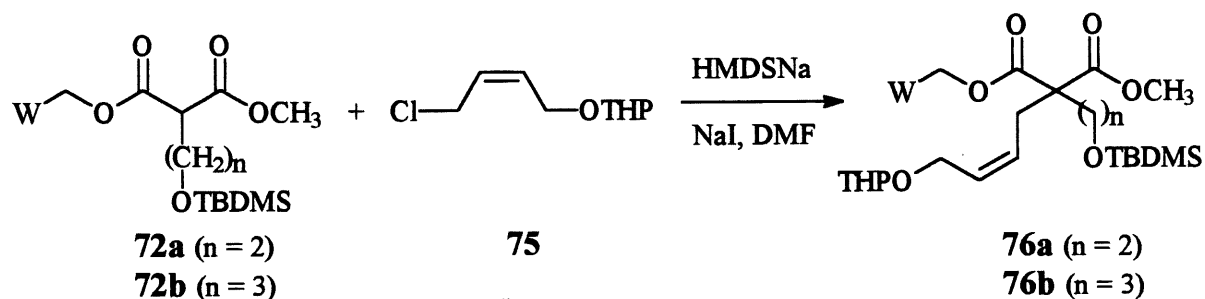


Schéma 25. Deuxième alkylation du malonate.

1.14 Conclusion.

En résumé, nous avons déterminé les conditions optimales pour la monoalkylation sur résine et nous avons transféré cette méthode sur un modèle en solution. Nous avons trouvé un modèle qui nous permettra d'optimiser nos réactions en solutions et de les appliquer à la phase solide. Nous avons aussi vérifié la possibilité de faire une deuxième alkylation sur le connecteur malonate. Après ces études préliminaires, nous nous sommes tournés vers l'application de ce

Chapitre 1. Étude de la réaction d'alkylation sur support solide.

que nous avons appris avec la résine et le modèle en solution, notre prochain objectif était de faire des petits cycles.

CHAPITRE 2

ÉTUDE DE LA FORMATION DE PETITS CYCLES.

2.1 Méthode générale de synthèse des cycles à cinq, six et sept membres.

Notre méthode générale de synthèse pour les cycles à cinq, six et sept membres est représentée au schéma 26. Nous avons débuté par l'alkylation du connecteur **77** à l'aide d'un iodure aliphatique **78** contenant un groupement alcool protégé, pour nous donner le connecteur monoalkylé **79**. Le groupement protecteur silylé est enlevé pour libérer l'alcool **80** qui est par la suite transformé en mésylate **81**. Ce dernier étant un bon groupement partant, on a transformé le mésylate en iodure *in situ* et tenté l'alkylation intramoléculaire pour obtenir le cycle **82**.

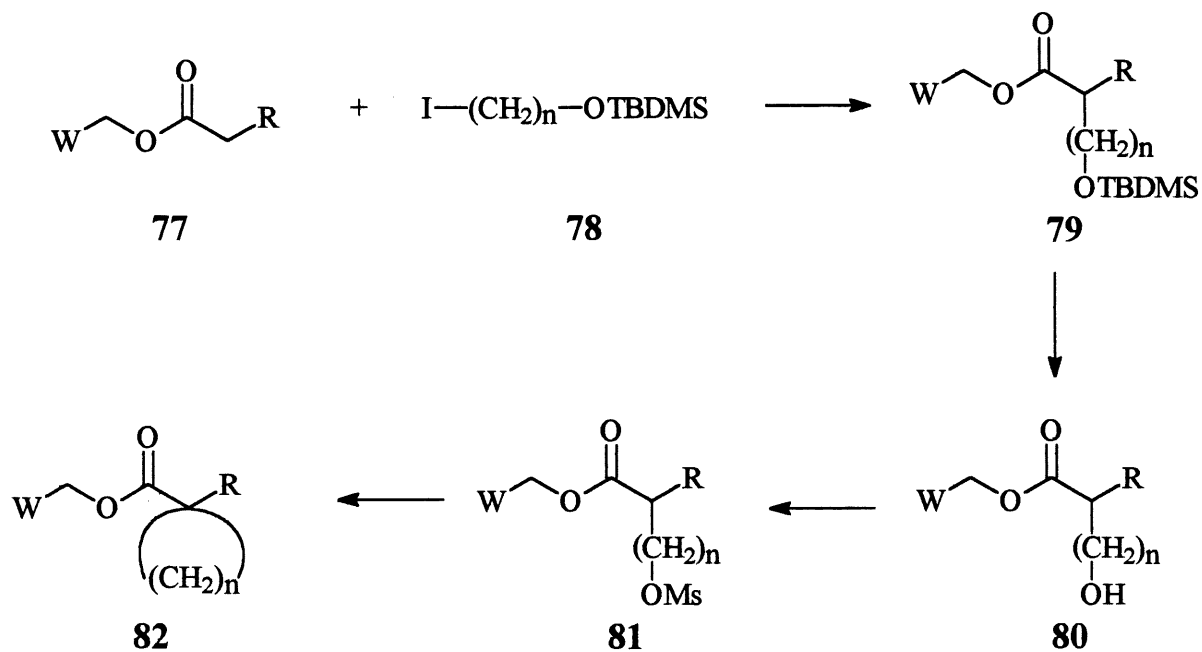


Schéma 26. Méthode générale de synthèse des petits cycles.

2.2 Synthèse des agents alkylants.

2.2.1 Synthèse du 1-iodo-4-*t*-butyldiméthylsilyloxybutane (85).

La synthèse de l'iodobutanol protégé a déjà été présentée dans la littérature.⁴⁸ Elle a débuté par l'ouverture du tétrahydrofurane (83) qui après traitement avec l'iodure de tétrabutylammonium nous a donné l'iodoalcool 84. L'alcool 84 est protégé par un *t*-butyldiméthylsilyle pour obtenir le composé désiré 85.

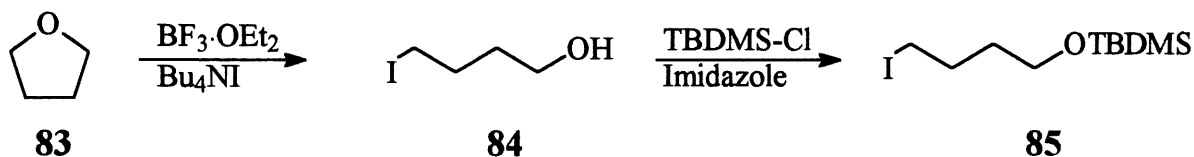


Schéma 27. Synthèse du 1-iodo-4-*t*-butyldiméthylsilyloxybutane (85).

2.2.2 Synthèse du 1-iodo-5-*t*-butyldiméthylsilyloxypentane (88).

La synthèse de l'iodure protégé 88 a déjà été présentée dans la littérature.⁴⁹ Il s'agissait tout d'abord de la monoprotection du 1,5-pentanediol 86, à l'aide du chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle.⁵⁰ Ainsi nous avons obtenu le diol monoprotégé 87 qui a été transformé selon la méthode de Corey,⁵¹ utilisant l'iode, l'imidazole et la triphénylphosphine, pour donner l'iodure 88.

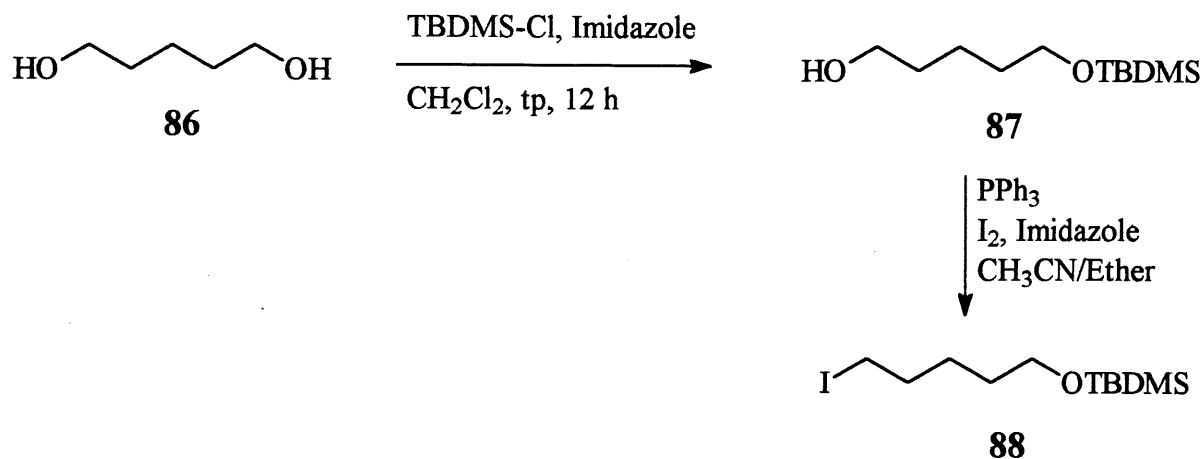


Schéma 28. Synthèse du 1-iodo-5-*t*-butyldiméthylsilyloxy pentane (88).

2.2.3 Synthèse du 1-iodo-6-*t*-butyldiméthylsilyloxyhexane (91).

La synthèse de l'iodure protégé 91 est la même que celle présentée pour le composé 88. Il y a eu monoprotection du 1,6-hexanediol (89), à l'aide du chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle.⁵⁰ Une fois le diol monoprotégé 90 obtenu, il a été transformé selon la méthode de Corey,⁵¹ pour nous donner l'iodure 91.⁴⁹

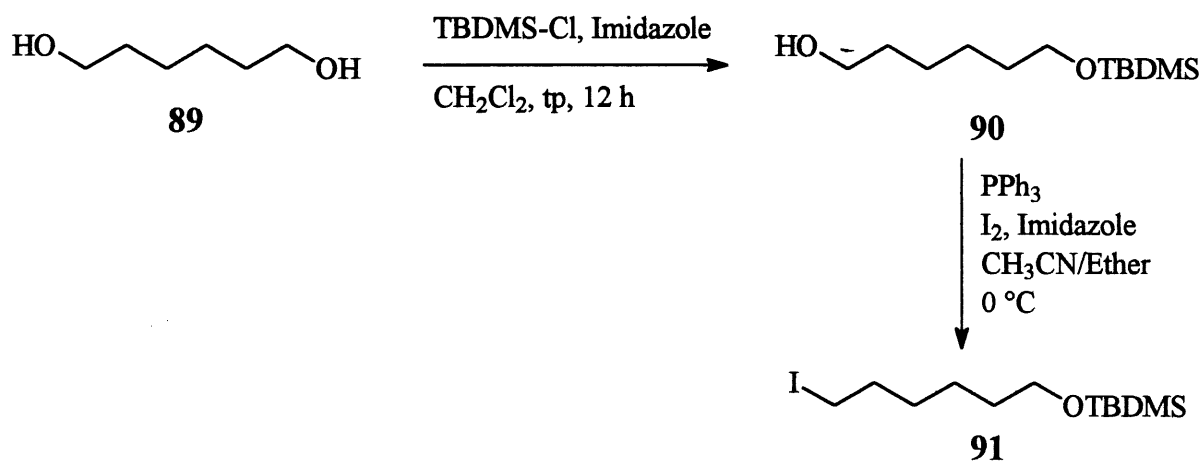


Schéma 29. Synthèse du 1-iodo-6-*t*-butyldiméthylsilyloxyhexane (91).

2.3 Synthèse des cycles à cinq et six membres avec le connecteur malonate.

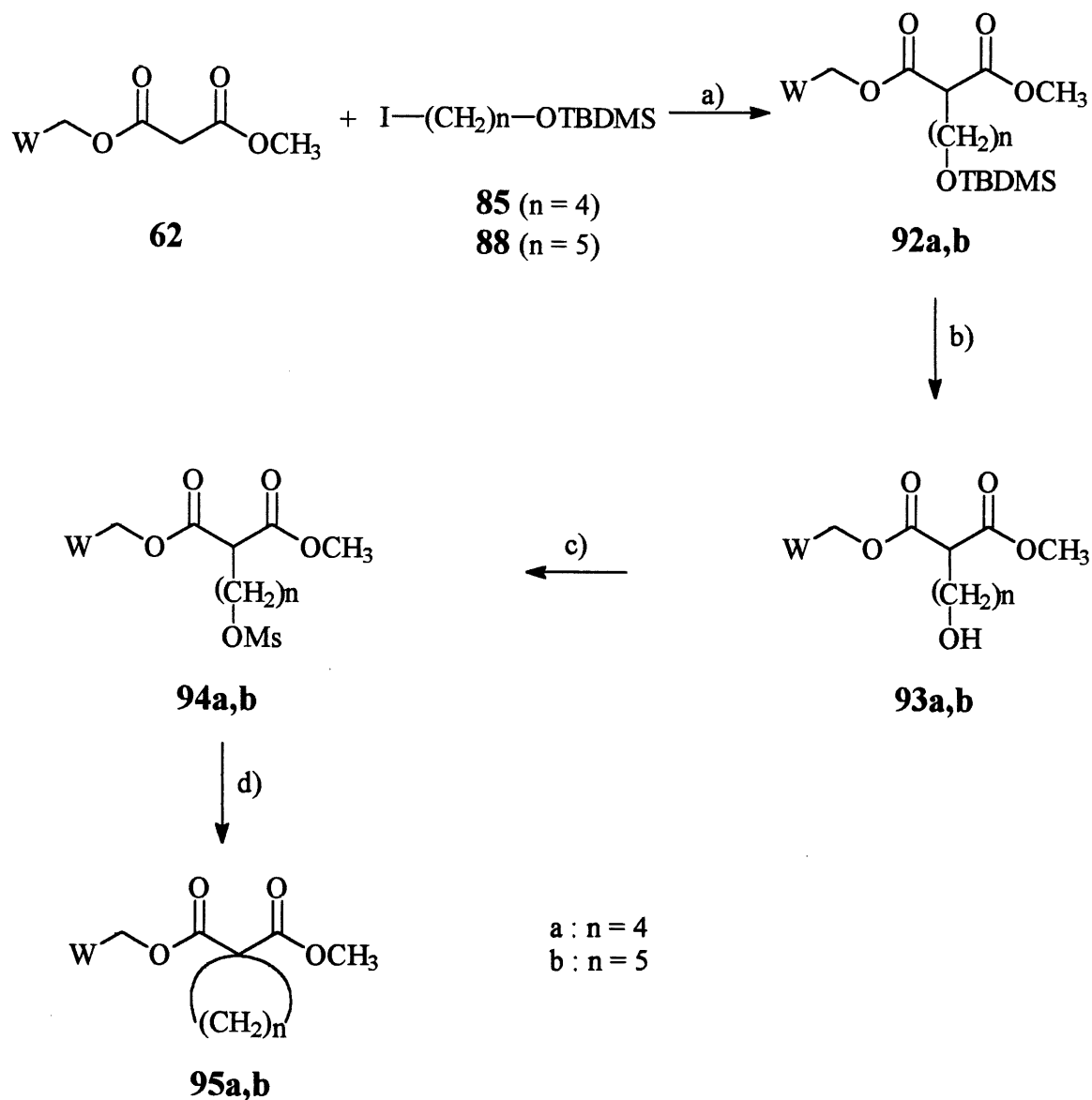
2.3.1 Synthèse classique en solution.

La synthèse des cycles à cinq et six membres, avec comme connecteur un malonate, se déroule comme suit. Il y a tout d'abord alkylation avec l'iodure aliphatique **85** ou **88** sur le malonate **62**. Cette réaction se déroule dans les mêmes conditions que développées auparavant et nous obtenons ainsi les composés monoalkylés **92a** (n=4) et **92b** (n=5) (schéma 30). L'éther silylé **92a,b** est déprotégé à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane pour obtenir l'alcool **93a,b**. Cet alcool **93a,b** est transformé en mésylate **94a,b** à l'aide du chlorure de méthanesulfonyle et de la triéthylamine. Ce mésylate n'est pas isolé et est transformé en iodure *in situ*, grâce à l'action de l'iodure de sodium dans le N,N-diméthylformamide. L'hexaméthylsilazane de sodium est utilisé pour cycliser en arrachant le proton restant pour nous donner les cycles à cinq et six membres **95a** et **95b**. Les rendements de ces étapes sont présentés au tableau IV.

La monoalkylation s'est effectuée avec de bons rendements soit 91% pour la chaîne à quatre carbones et 89% pour celle à cinq carbones. La déprotection quand à elle est décevante et les faibles rendements étaient difficilement explicables. L'activation et la cyclisation s'effectuaient dans des rendements similaires pour les cycles à cinq et six membres, ce qui est surprenant car on se serait attendu à obtenir un rendement plus élevé pour le cycle à cinq membres. En se basant sur les règles de Baldwin,⁵² on peut voir que les cyclisations étaient de type 5-Exo-Tet et 6-Exo-Tet qui sont toutes deux favorisés. D'après de nombreux travaux présentés dans la littérature la vitesse de formation attendue des cycles était $3 > 4 < 5 > 6 > 7$.⁵³

Lors des alkylations où nous utilisons l'hexaméthylsilazane de sodium, nous nous sommes aperçus que la solution commerciale se dégradait rapidement, et n'était bonne que lorsque la bouteille venait d'être ouverte. Si nous utilisons une bouteille usée, il y avait une réaction secondaire très importante conduisant au clivage du substrat. Cette réaction se produisait lorsque l'hexaméthylsilazane de sodium commençait à s'hydrolyser. Il se

décomposait alors en hexaméthylidisilazane (où le sodium est remplacé par un hydrogène) et en hydroxyde de sodium. Cet hydroxyde alors formé pouvait venir attaquer le carbonyle de l'ester et ainsi produire l'alcool de Wang et l'acide libre sous forme de sel de sodium. Lorsque l'hexaméthylidisilazane de sodium solide devenait de couleur légèrement jaune, c'est signe qu'il commençait à s'hydrater. Nous avons alors décidé de faire nos propres solutions d'hexaméthylidisilazane de sodium. Nous avons pour ce faire, acheté de l'hexaméthylidisilazane de sodium solide, et dans un sac à gants nous le transferrions dans de petites bouteilles munies d'un septum. Nous pouvions alors ajouter le solvant juste avant l'utilisation, pour minimiser le clivage.



- a) HMDSNa, DMF, 0°C-tp, 3h;
 b) TBAF, THF, tp, 5h;
 c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C-tp, 2h;
 d) NaI, DMF, HMDSNa, 0°C-tp, 1h.

Schéma 30 . Synthèse des cycles à cinq et six membres avec le connecteur malonate en solution.

Tableau V. Résultats des réactions du schéma 30.

n	a) alkylation (%)	b) déprotection (%)	c+d) cyclisation (%)	global (%)
4	91	77	37	26
5	89	60	41	22

2.3.2 Synthèse en phase solide.

Pour faire la même séquence en phase solide, nous devons coupler la résine de Wang **44** avec l'acide propanedioïque monométhyl ester **58**. Cette réaction est effectuée à l'aide du dicyclohexylcarbodiimide et de la N,N-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane à la température de la pièce, tel que démontré au schéma 31. Cette méthode de couplage était depuis longtemps utilisée sur la résine,² que ce soit pour la chimie peptidique ou la synthèse d'ester.⁵⁴ La greffe d'un malonate sur résine a déjà été présentée dans la littérature.⁵⁵

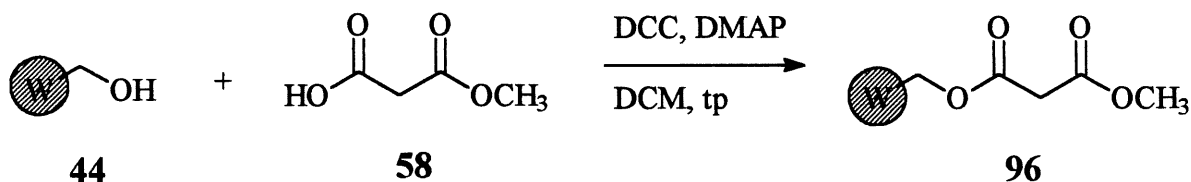


Schéma 31. Greffe du connecteur malonate à la résine de Wang.

La même séquence que celle en solution a été faite en phase solide sur la résine de Wang. Nous avons vérifié après chaque étape par spectroscopie infrarouge le changement qui s'était effectué sur la résine. La réaction d'alkylation du malonate se produisait dans les mêmes conditions que la version en solution. Comme nous l'avons vu précédemment, il est important d'avoir un solvant qui fait gonfler la résine pour ainsi pouvoir alkyler tous les sites où le

malonate s'est accroché. Nous avons alors clivé un peu de résine pour vérifier l'alkylation. Lors du clivage de la résine de Wang avec une solution à 20% d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane, il y avait protonation de l'ester ce qui en fait un bon groupement partant (schéma 32). Puis, le départ de l'acide **99** se faisait avec l'assistance stéréoélectronique du doublet de l'oxygène en position para sur le phényle. On obtenait ainsi l'intermédiaire **98** qui était attaqué par le carboxylate de l'acide trifluoroacétique pour donner l'ester **100**. Il y avait aussi déprotection de l'éther silylé pour donner lui aussi le trifluoroacétate. L'acide obtenu était analysé par spectroscopie GC-MS et on obtenait ainsi une approximation du rendement de l'alkylation sur la résine par comparaison des aires sous la courbe des différents produits obtenus.

La prochaine étape était la déprotection de l'alcool par l'action du fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane sur notre résine. Il est à noter que cette réaction a été utilisée sur la phase solide seulement depuis 1996 pour cliver un éther diisopropylphénylsilylé⁵⁶ et un éther *t*-butyldiphénylsilylé.⁵⁷ Quelques problèmes liés à cette réaction ont été observés dans le laboratoire. J'ai personnellement pu observer du clivage du produit de la résine. Dans le fluorure de tétrabutylammonium en solution dans le tétrahydrofurane disponible commercialement, il y a environ 5% en poids d'eau toujours présent. On sait que l'hydroxyde d'ammonium a déjà été utilisée par Leznoff pour le clivage de produits sur résines.⁵⁸ Un autre problème était qu'une fois la réaction terminée, même après de nombreux lavages, un peu de produit (un tétrabutylammonium) reste accroché sur la résine. Nous pensons qu'il s'agissait d'une complexation entre l'alcoolate et le tétrabutylammonium. Il existe d'autres réactifs permettant de cliver les éthers silylés sur la résine, comme par exemple avec le HF-pyridine pour un éther triéthylsilylé⁵⁹ et Et₃N-(HF)₃ pour un éther *t*-butyldiméthylsilylé.⁵⁹

Par la suite, nous avons fait un mésylate pour activer l'alcool et en faire un meilleur groupement partant. Cette transformation s'effectue à l'aide du chlorure de méthanesulfonyle et de la triéthylamine. Comme cette réaction est réalisée dans le dichlorométhane, elle est

facilement transposable à la phase solide,⁶⁰ nous avons seulement le spectre infrarouge pour vérifier que la réaction avait bien eu lieu.

Nous avons transformé le mésylate en iodure *in situ* à l'aide de l'iodure de sodium dans le N,N-diméthylformamide. Cette transformation a déjà été présentée par Leznoff,⁶¹ mais il utilisait des conditions beaucoup plus drastiques (iodure de sodium, HMPT, 70°C, 48 h). Une fois l'iodure obtenu, le proton restant du malonate a été enlevé par l'hexaméthylsilazane de sodium pour donner le cycle correspondant. Nous avons obtenu dans un rendement général d'environ 40% le cycle à cinq membres **104a** et environ 20% pour le cycle à six membres **104b**.

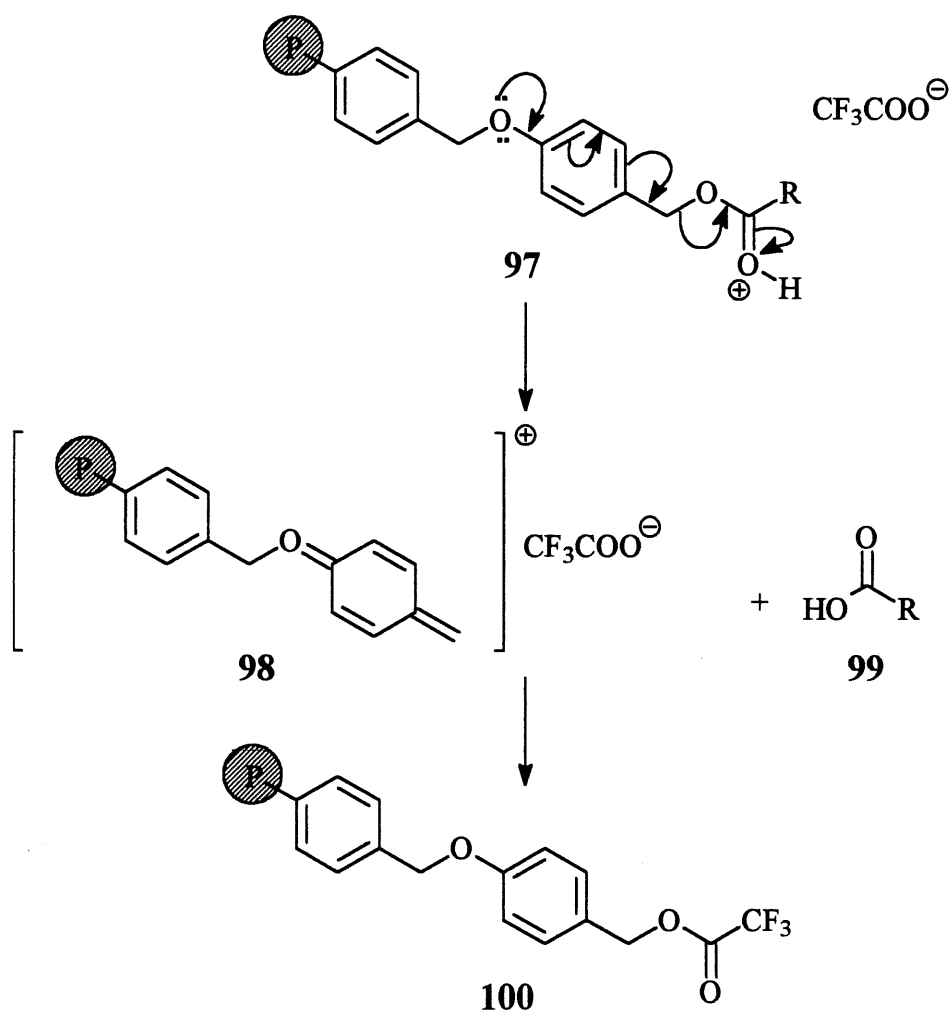
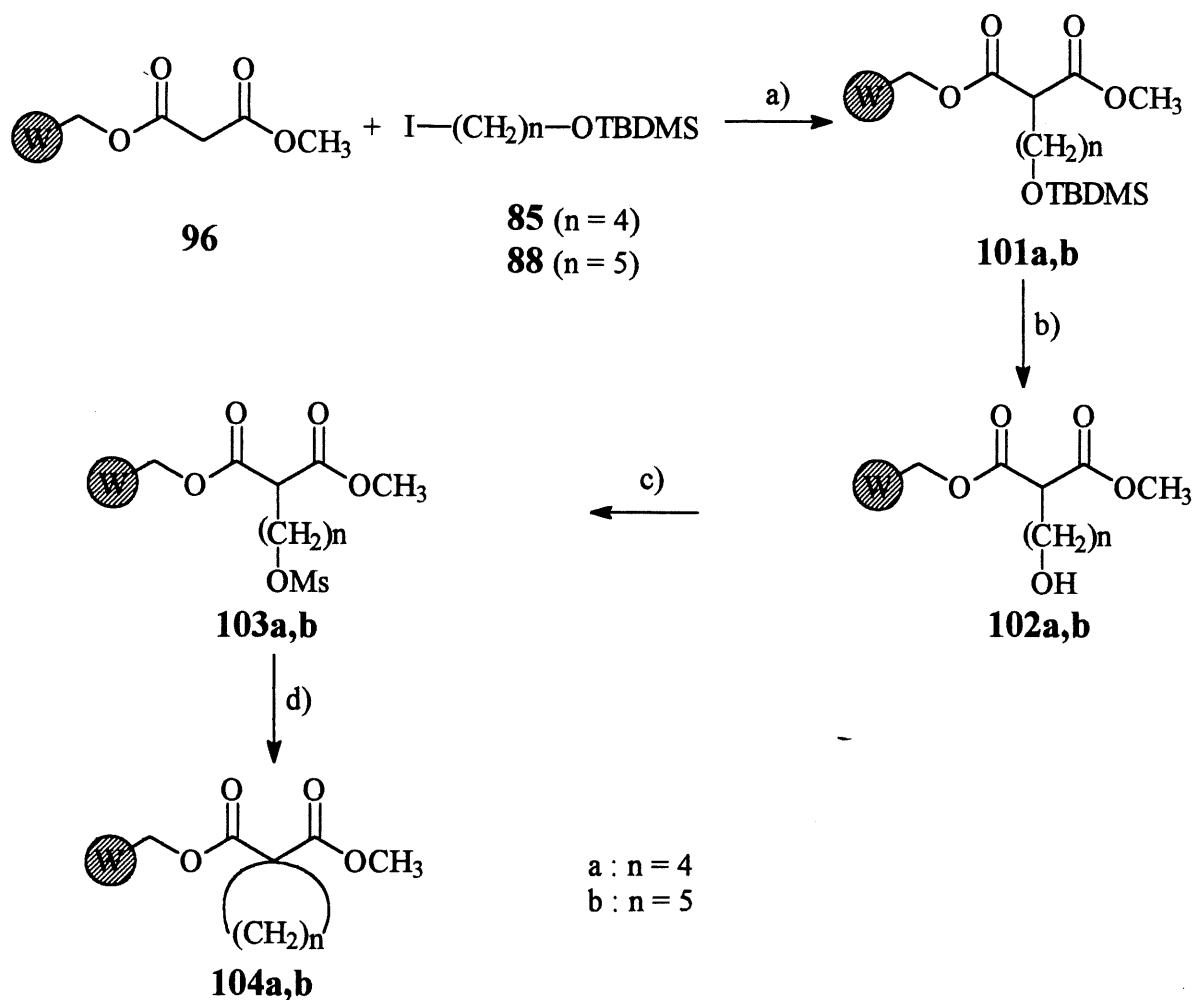


Schéma 32. Clivage de la résine de Wang avec l'acide trifluoroacétique.

La monoalkylation a été effectuée dans les mêmes ratios qu'en solution, pour la chaîne à cinq carbones, mais pour celle à quatre carbones il y a dû y avoir utilisation d'un excès de base, car le taux de dialkylation est très haut. Cet excès est dû à la difficulté d'utiliser exactement un équivalent de base, car le nombre de sites actifs n'était pas toujours facile à déterminer avec précision. Pour la formation des cycles, on peut s'apercevoir que les rendements étaient légèrement supérieurs à ceux obtenus en solution.



a) HMDSNa, DMF, 0°C-tp, 3h; b) TBAF, THF, tp, 5h; c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C-tp, 2h; d) NaI, DMF, HMDSNa, 0°C-tp, 1h.

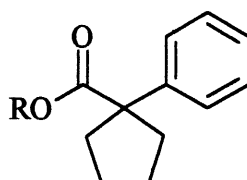
Schéma 33. Synthèse des cycles à cinq et six membres avec le connecteur malonate en phase solide.

Tableau VI. Rendements sur résine.

n	alkylation		cycle (%)
	mono (%)	di (%)	
4	66	34	40
5	89	11	20

2.4 Synthèse de cycle à cinq, six et sept membres avec le connecteur phénylacétate.

Le choix du connecteur phénylacétate provient du fait que le proton situé en α du carbonyle possède un pK de 22.6 dans le diméthylsulfoxyde,⁶² ce qui lui donne par transposition un pKa approximatif entre 15 et 16. Cette légère différence d'acidité avec le malonate devrait favoriser la monoalkylation et le taux de dialkylation devrait chuter. De plus, plusieurs molécules ayant une structure apparentée possèdent des activités biologiques. Par exemple, les composés du type **105**, font l'objet de brevets pour leur activité antitussive.⁶³



105

Où R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2 \cdot \text{HCl}$

R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$

Schéma 34 . Molécules possédant des propriétés antitussives.

La formation de l'énolate d'un phénylacétate a déjà été présentée sur support solide. Les premiers, Kraus *et al.*⁶⁴ ont fabriqué cet anion à l'aide du trityllithium dans un mélange

toluène:diméthoxyéthane:tétrahydrofurane. Ils ont utilisé une base un peu forte, car le trityllithium possède un pKa d'environ 31.5. Les deuxièmes, Ellman *et al.*,²⁸ avaient, quant à eux, un atome de brome en position para sur le phénylacétate de leur molécule. Pour enlever le proton en α du carbonyle, ils ont utilisé le diisopropylamidure de lithium (LDA). Cette base a un pKa de plus de 30. Pour le malonate, le pKa se situe à 12.7 et après une première alkylation avec seulement une chaîne à deux carbones, son nouveau pKa se retrouve à 15, soit une augmentation de plus de deux unités ce qui est non négligeable. Si on extrapole pour le phénylacétate, on pourrait s'attendre à un pKa d'environ 18-19 pour le deuxième proton. En utilisant une base comme l'hexaméthylsilazane de sodium, qui a un pKa de 25, on peut s'attendre à voir une diminution de la dialkylation.

2.4.1 Synthèse en solution.

Nous devons tout d'abord estérifier le connecteur, l'acide phénylacétique **106**. L'estérification à l'aide de l'alcool **61** produit dans un rendement de 89% l'ester **107** qui nous servira tout au long des prochains schémas de synthèse.

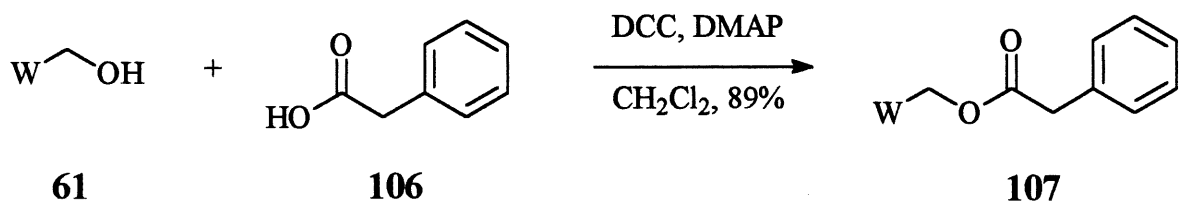
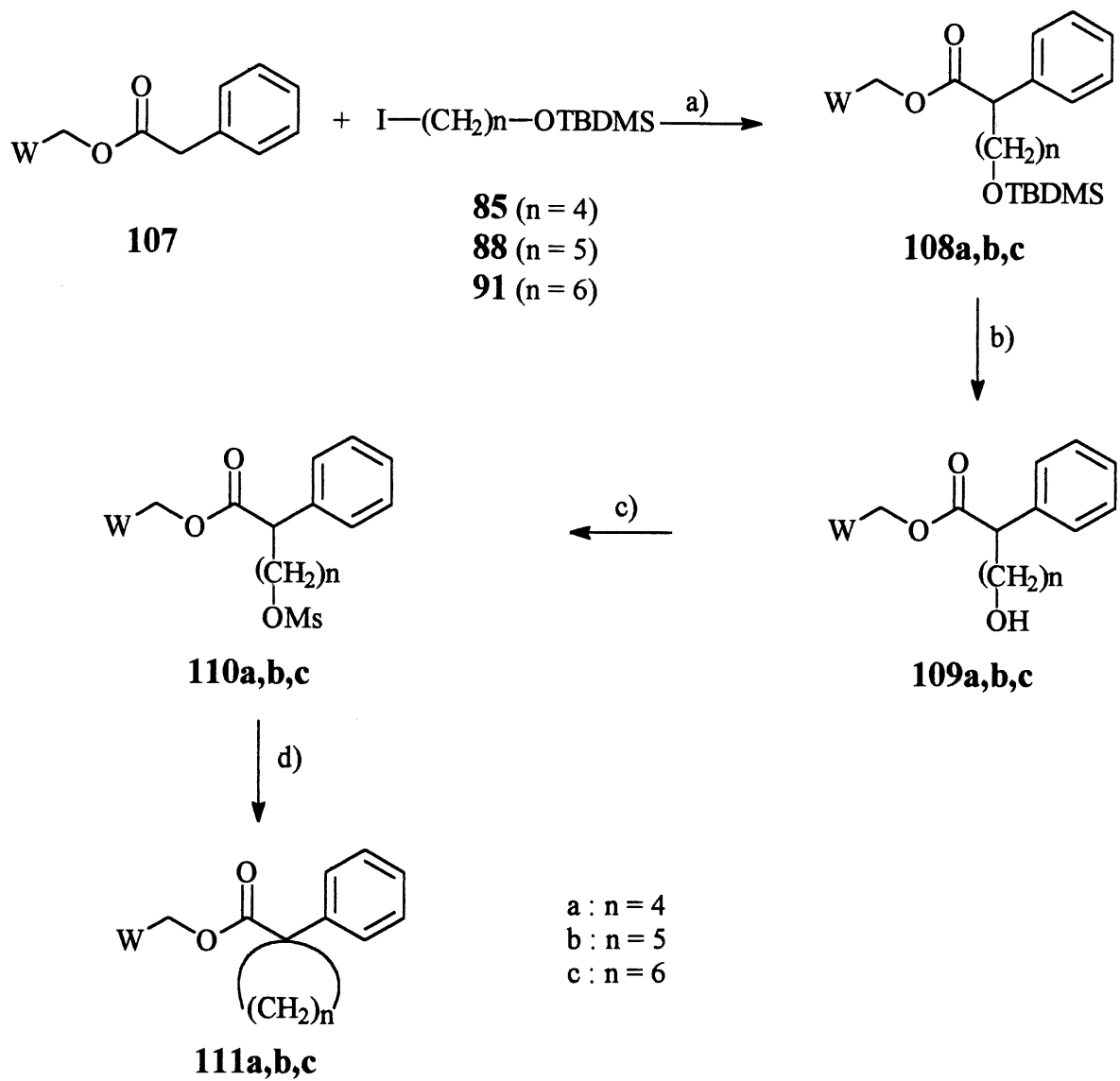


Schéma 35. Estérification de l'acide phénylacétique **106**.

La synthèse des cycles à cinq (**111a**), six (**111b**) et sept (**111c**) membres avec le connecteur phénylacétate, se déroule de la même façon que pour la synthèse des composés **95a** et **95b**. Nous avons fait tout d'abord l'alkylation d'un iodure aliphatique soit **85** (n=4), **88** (n=5) ou **91** (n=6) sur le phénylacétate **107**. Cette réaction se déroule dans les mêmes

conditions telles que développées auparavant et nous a donné le composé monoalkylé **108**. L'éther silylé **108** est déprotégé à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane pour obtenir l'alcool **109**. Il est transformé en mésylate **110** à l'aide du chlorure de méthanesulfonyle et de la triéthylamine. Le mésylate n'est pas isolé et est transformé en iodure *in situ* grâce à l'action de l'iodure de sodium dans le N,N-diméthylformamide. L'hexaméthylidisilazane de sodium sert à la cyclisation en arrachant le proton restant. Ce qui nous donne les cycles à cinq **111a**, six **111b** et sept membres **111c**.

La monoalkylation s'est effectuée dans d'excellents rendements et la déprotection nous donne cette fois-ci de bons rendements. L'étape de transformation du mésylate en iodure n'est cependant pas quantifiable, et le meilleur moyen de savoir si la réaction est complète serait de prendre un spectre RMN ¹³C de la résine. Les rendements de cyclisation ressemblent à ce que nous pouvions nous attendre car la facilité de formation des cycles suit l'ordre connu 5 > 6 > 7.



- a) HMDSNa, DMF, 0°C-tp, 3h;
 b) TBAF, THF, tp, 5h;
 c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C-tp, 2h;
 d) NaI, DMF, HMDSNa, 0°C-tp, 1h.

Schéma 36. Synthèse des cycles à cinq, six et sept membres avec le connecteur phénylacétate en solution.

Tableau VII. Résultats des réactions du schéma 36.

n	a) alkylation (%)	b) déprotection (%)	c+d) cyclisation (%)	global (%)
4	90	78	76	53
5	81	98	36	29
6	98	100	0	0

2.4.2 Synthèse en phase solide.

Pour la synthèse en phase solide, la première étape consistait à coupler la résine de Wang **44** avec l'acide phénylacétique **106** à l'aide du dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de la N,N-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le dichlorométhane pour nous donner la résine **112**.

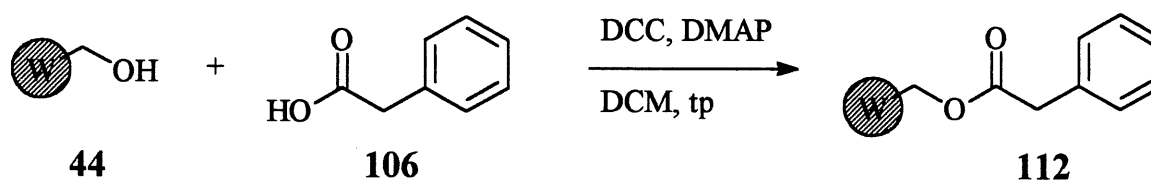
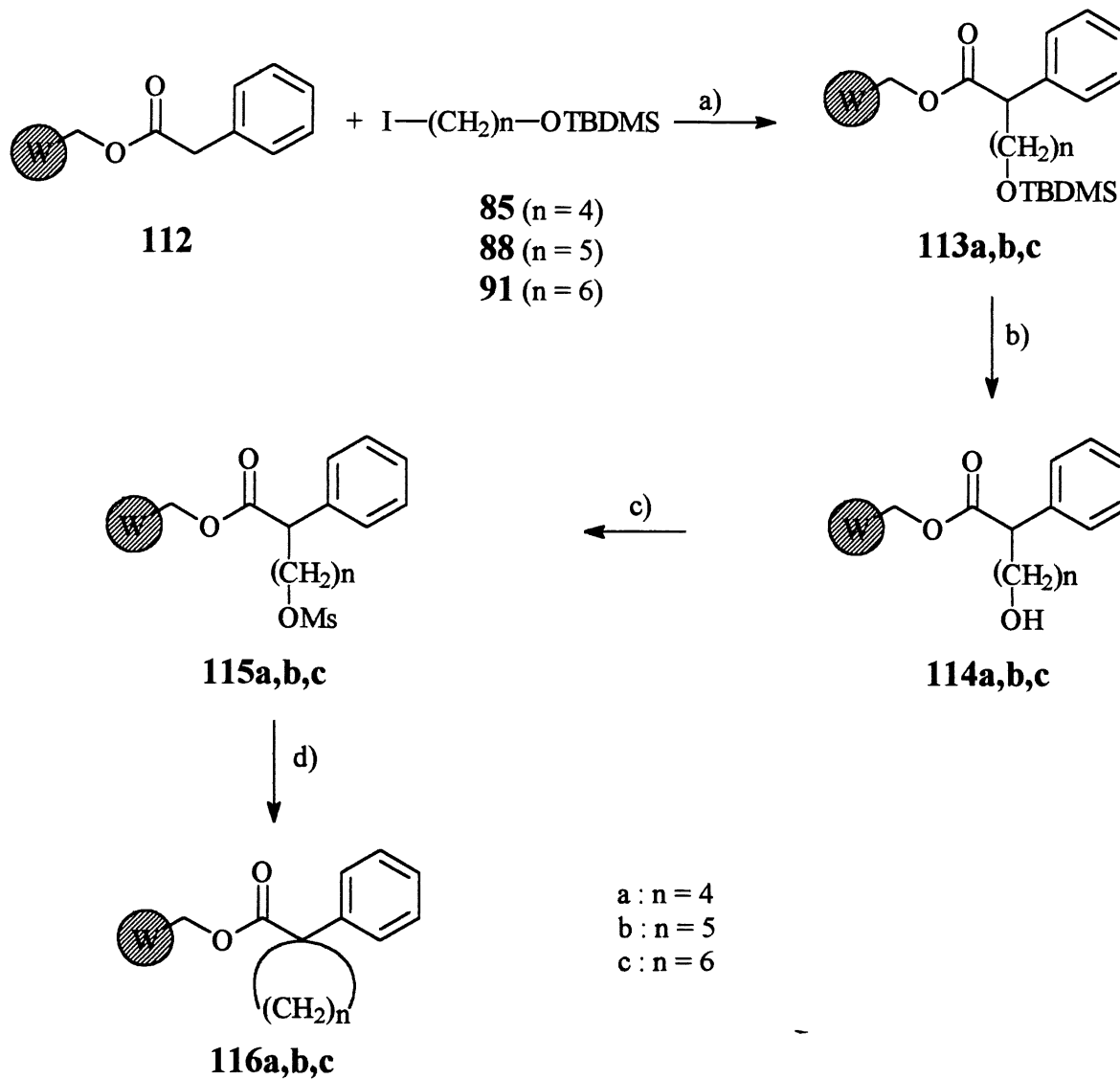


Schéma 37. Estérification de la résine de Wang.

Après l'alkylation, une certaine quantité de résine a été traitée avec une solution à 20% d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. Pour la chaîne à 4 carbones, nous avons obtenu un seul produit sur le spectre GC-MS, soit le produit monoalkylé. Pour la chaîne à 5 carbones nous obtenons un ratio de 64:36 en faveur du monoalkylé versus le non alkylé. Finalement pour la chaîne à 6 carbones, le ratio obtenu est de 83:17 pour le monoalkylé versus le non alkylé.

Après la déprotection, nous avons tenté la cyclisation, puis le clivage à l'aide d'une solution à 20% d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane, nous avons obtenu le produit à 5 membres cyclisé à plus de 95%. Pour les deux autres, nous avons obtenu un mélange de produits, dont 38% de cycle à 6 membres. Nous n'avons pas observé de produit cyclique à 7 membres.

La monalkylation sur le phénylacétate s'est effectuée avec de bons rendements. Pour la chaîne à 5 carbones, le haut taux de non alkylation est probablement dû au manque de base lors de la formation de l'énolate du phénylacétate. La formation du cycle à 5 membres est très propre, car un seul produit est récupéré. Encore une fois, les rendements sont légèrement plus élevés sur le support solide qu'en solution, à cause de l'excès de réactifs que l'on peut utiliser.



- a) HMDSNa, DMF, 0°C-tp, 3h;
 b) TBAF, THF, tp, 5h;
 c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C-tp, 2h;
 d) NaI, DMF, HMDSNa, 0°C-tp, 1h.

Schéma 38. Synthèse des cycles à cinq, six et sept membres avec le connecteur phénylacétate en phase solide.

Tableau VIII. Rendements sur résine.

n	alkylation		cycle (%)
	non (%)	mono (%)	
4	0	100	95
5	36	64	38
6	17	83	0

2.5 Conclusion.

Avec la synthèse des petits cycles, nous avons pu vérifier les points suivants:

- 1) Des alkylations sur support solide d'énolates de malonate et de phénylacétate sont faisables et ce dans de très bons rendements.
- 2) La déprotection d'un alcool silylé à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium et l'activation d'un alcool sous la forme d'un mésylate semblent bien s'effectuer. Nous ne possédons cependant pas de preuves que la réaction soit complète.
- 3) La formation de petits cycles sur support solide donne des rendements légèrement supérieurs à la synthèse en solution.
- 4) Notre modèle en solution était très bon, car les rendements étaient similaires en solution et sur support solide.

Nous avons ensuite envisagé d'appliquer ce que nous avons appris, lors de la synthèse de petits cycles, à la synthèse de macrocycles à quatorze membres.

CHAPITRE 3

ÉTUDE DE MACROCYCLES À QUATORZE MEMBRES.

3.1 Étude d'un triène macrocyclique.

Pour la synthèse de notre macrocycle, la méthodologie est un peu différente de celle utilisée auparavant dans le laboratoire. Vu que la cyclisation ne s'effectuant pas sur le même carbone du connecteur. Nous nous sommes tournés vers la synthèse d'un macrocycle à quatorze membres possédant trois liens doubles de géométrie trans. Une fois cette molécule **118** (schéma 39) obtenue, après réaction de Diels-Alder transannulaire nous devrions obtenir le tétracycle **119** qui ressemble beaucoup à des composés oestrogéniques comme par exemple l'estradiol **120**⁶⁵ (schéma 40).

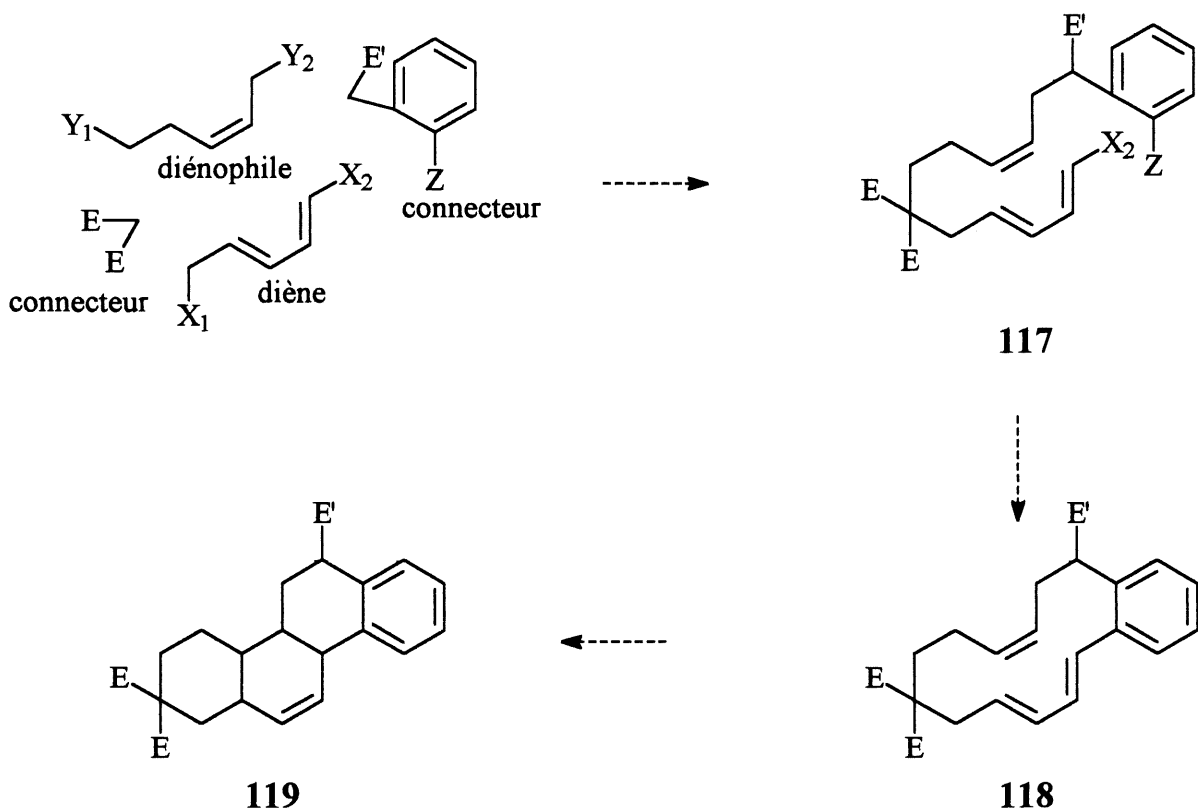


Schéma 39 . Notre schéma général de synthèse.

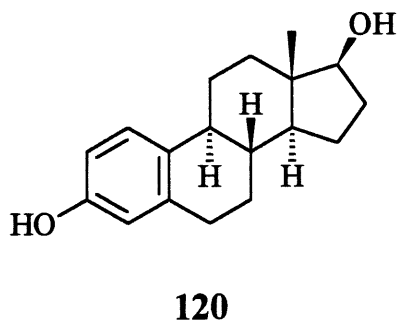


Schéma 40. Estradiol

Pour la macrocyclisation, notre objectif premier était de faire le couplage entre un iodure aromatique et un étain vinylique **121** (schéma 41). Ce type de couplage, catalysé par un

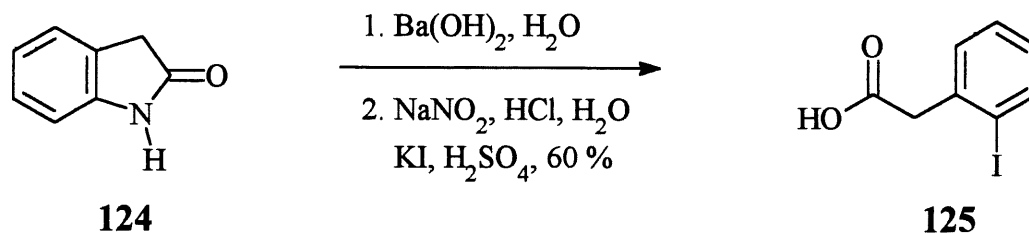


Schéma 42. Synthèse de l'acide 2-iodobenzèneacétique (125).

Après avoir obtenu l'acide 125, la prochaine étape consistait à en faire l'ester à l'aide de l'alcool 4-benzyloxybenzylique 61⁶⁹ (schéma 43). L'ester 126 a été obtenu à 88% en traitant avec du dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de la *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le dichlorométhane.⁷⁰

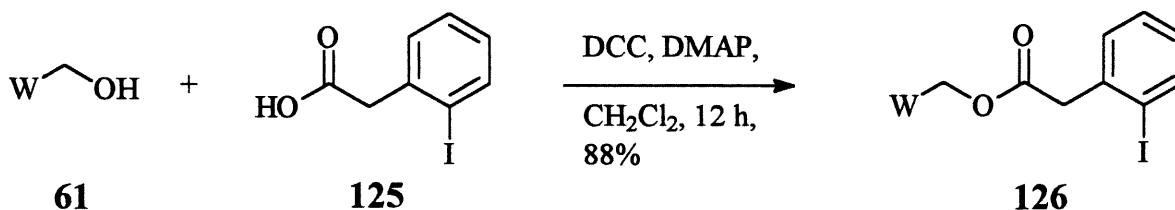


Schéma 43. Synthèse de l'ester de Wang de l'acide 2-iodobenzèneacétique (126).

3.1.2 Synthèse du chlorure allylique 139.

Sur l'ester 126 formé entre l'acide 125 et l'alcool de Wang 61, les deux protons sur le carbone en alpha du carbonyle sont les plus acides dû à la délocalisation possible de l'anion formé par le carbonyle et l'aromatique. En employant une base appropriée, il nous est donc possible de faire une alkylation pour former un nouveau lien carbone-carbone à cet endroit. Pour faire cette alkylation, nous avons besoin d'un chlorure allylique à cinq carbones, le composé 132.

La synthèse du chlorure allylique **132** (schéma 44) débute par la monoprotection du 1,3-propanediol (**127**), avec le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle, pour nous donner le composé **128**.⁷¹ L'alcool restant est oxydé à l'aide du pyridinium chlorochromate (PCC)⁷² pour donner dans un rendement faible de 41% l'aldéhyde **129**.^{71, 73} Une réaction de type Horner-Emmons a ensuite été effectuée entre le méthyl-diéthylphosphonoacétate et l'aldéhyde **129** pour nous donner l'ester α,β -insaturé **130** dans un rendement de 76%. Le mélange de *cis* et *trans* obtenu a été réduit à l'aide de l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL)⁷⁴ et nous avons obtenu, ainsi après chromatographie, l'alcool allylique **131**⁷⁵ pur dans un rendement de 95%.

Pour terminer la synthèse de notre agent alkylant, nous devons transformer l'alcool en chlorure. Pour ce faire plusieurs méthodes s'offraient à nous. Nous avons utilisé une modification de la méthode de Bose et Lal.⁷⁶ Cette méthode consiste à mélanger le *N*-chlorosuccinimide (NCS) et la triphénylphosphine dans le tétrahydrofurane, puis d'y ajouter l'alcool. Dans notre cas, nous avons remplacé le tétrahydrofurane par le dichlorométhane et évidemment ici l'inversion de configuration est sans importance. Le chlorure obtenu est très facilement purifié grâce à une légère filtration sur silice. Les produits de la réaction soit l'oxyde de triphénylphosphine et le succinimide restent absorbés sur la silice tandis que le chlorure n'est pas retenu. Nous obtenons ainsi en cinq étapes le chlorure allylique **132** désiré dans un rendement global de 16%.

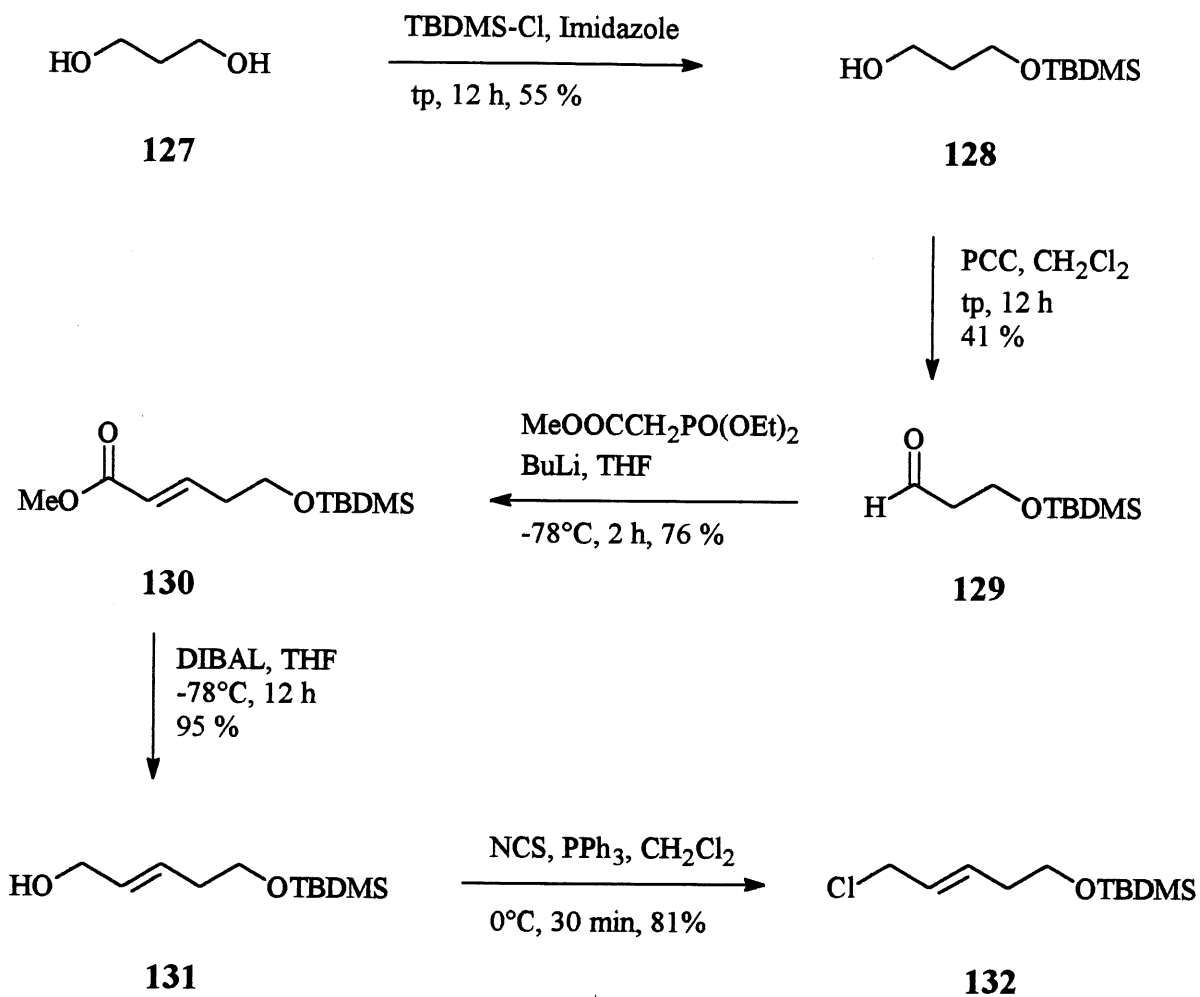
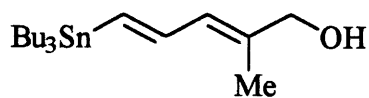


Schéma 44. Synthèse du chlorure allylique protégé 132.



133

Schéma 45. Synthone utilisé par Evans.

3.1.3 Synthèse de l'étain vinylique.

Pour faire le couplage au palladium de type Stille, nous avons besoin d'un étain vinylique. Pour obtenir un macrocycle à quatorze membres pouvant par la suite faire une réaction de Diels-Alder transannulaire, le synthon **140** est requis (schéma 46). Le schéma de synthèse a été basé sur la publication de Evans⁷⁷ qui utilise le composé **133** (schéma 45) dans sa synthèse de la (+)-calyculine A.

La synthèse de **140** débute par l'hydrostannylation de l'alcool propargylique (**134**), à l'aide de l'hydrure de tri-*n*-butylétain et de 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) selon la méthode de Jung et Light.⁷⁸ Cette méthode consiste à chauffer à 80°C un mélange d'alcool, d'hydrure et de 2,2'-azobisisobutyronitrile pour former l'étain vinylique **135**.⁷⁷⁻⁷⁹ Les composés *cis* et *gem* sont aussi présents comme produits secondaires. Le composé *trans* est cependant obtenu majoritairement et est légèrement plus polaire sur chromatographie sur couche mince que le *cis* et le *gem*, qui eux sont inséparables. La purification du composé **135** nécessite toutefois plusieurs séparations sur gel de silice pour arriver à obtenir un produit pur. L'alcool **135**, a été oxydé à l'aide de la méthode de Swern⁸⁰ pour donner dans un rendement de 97%, l'aldéhyde **136**.^{77, 81} On passe rapidement à la prochaine réaction qui consistait à faire une réaction de Horner-Emmons entre l'aldéhyde **136** et l'anion du méthyl-diéthylphosphonoacétate pour conduire à la production de l'ester **137**. Ce composé n'est pas isolé dû à la trop petite différence de polarité entre les produits. Nous avons passé directement à la réduction de l'ester par l'hydrure de diisobutylaluminium à -78°C dans le tétrahydrofurane. Cette méthode de réduction n'entraîne pas la réduction de l'étain. L'alcool **138**⁸² ainsi obtenu est par contre très sensible et une simple chromatographie sur gel de silice sans prétraitement avec de la triéthylamine provoque une décomposition non négligeable du produit.

Par la suite, l'alcool **138** a été traité à l'aide du N-chlorosuccinimide et de la triphénylphosphine pour donner, dans un rendement de 98%, le chlorure **139**. L'hydrure de sodium est ensuite utilisé pour former l'anion du diméthylmalonate que l'on fait réagir avec le chlorure **139** précédent pour donner, dans un rendement de 51%, le malonate monoalkylé **140**.

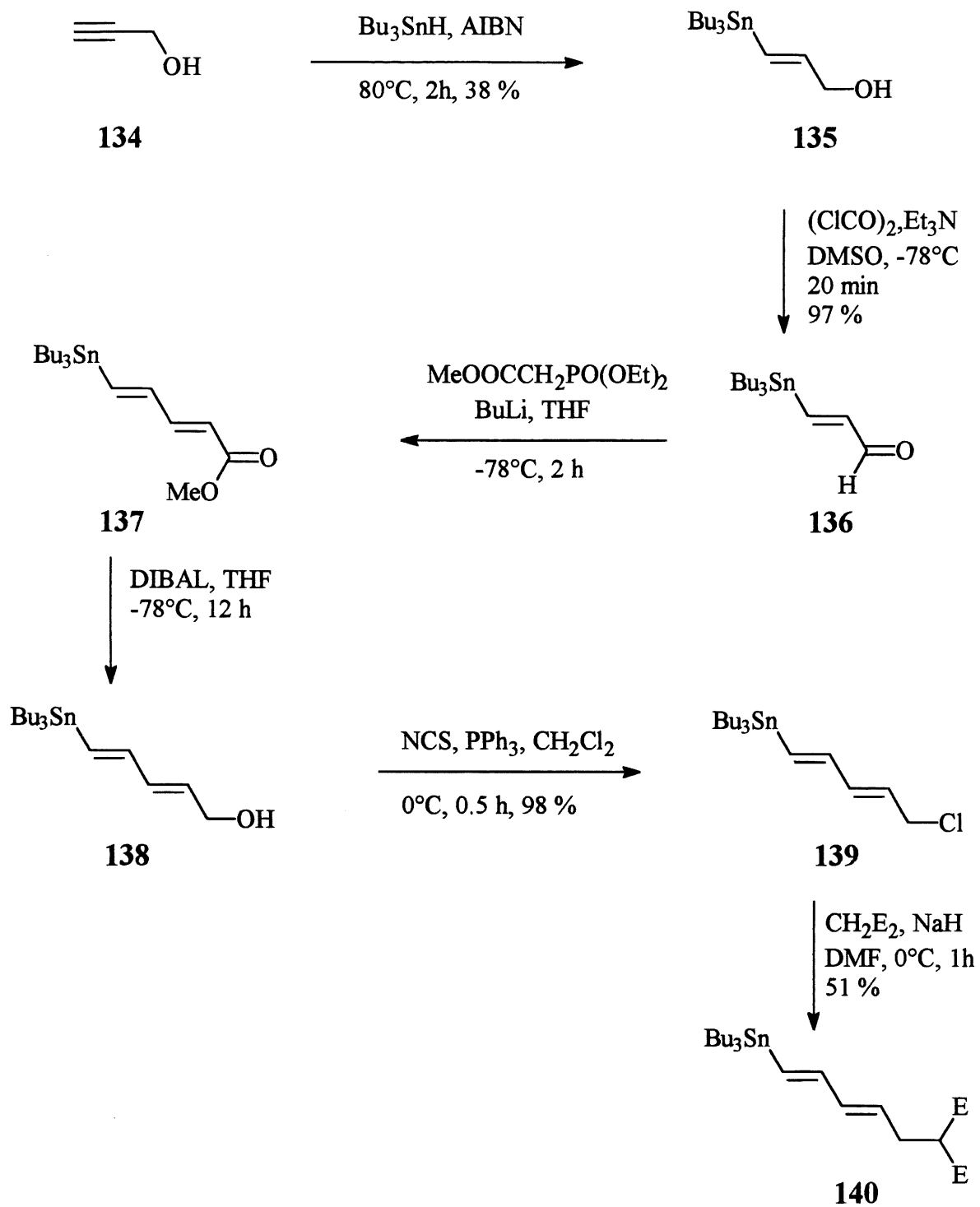


Schéma 46. Synthèse de l'étain diénique 140.

3.1.4 Synthèse du précurseur macrocyclique triénique en solution.

Une fois les synthons requis obtenus, nous avons pu commencer la synthèse de notre triène macrocyclique. Nous avons tout d'abord fait l'alkylation sur l'ester du model de Wang **126** avec le chlorure allylique **132** (schéma 47) dans les conditions déterminées au chapitre 1 c'est-à-dire à l'aide de l'iodure de sodium et de l'hexaméthylidisilazane de sodium dans du N,N-diméthylformamide, de 0°C à la température de la pièce pendant 1 h. Ceci nous a donné le composé monoalkylé **141** dans un rendement de 86%. La déprotection de l'alcool homoallylique **142** à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le tétrahydrofurane nous donne, dans un rendement de 88 %, l'alcool **142**. Nous avons par la suite transformé cet alcool **142** en iodure **143** dans les conditions de Mitsunobu.⁸³ Le composé **143** désiré est obtenu dans un rendement de 88%.

Nous avons ensuite formé l'anion du malonate monoalkylé **140** et effectué l'alkylation à l'aide de l'iodure homoallylique **143**. Le malonate dialkylé **144** a été obtenu dans un faible rendement de 31%, mais les produits de départ sont récupérables.

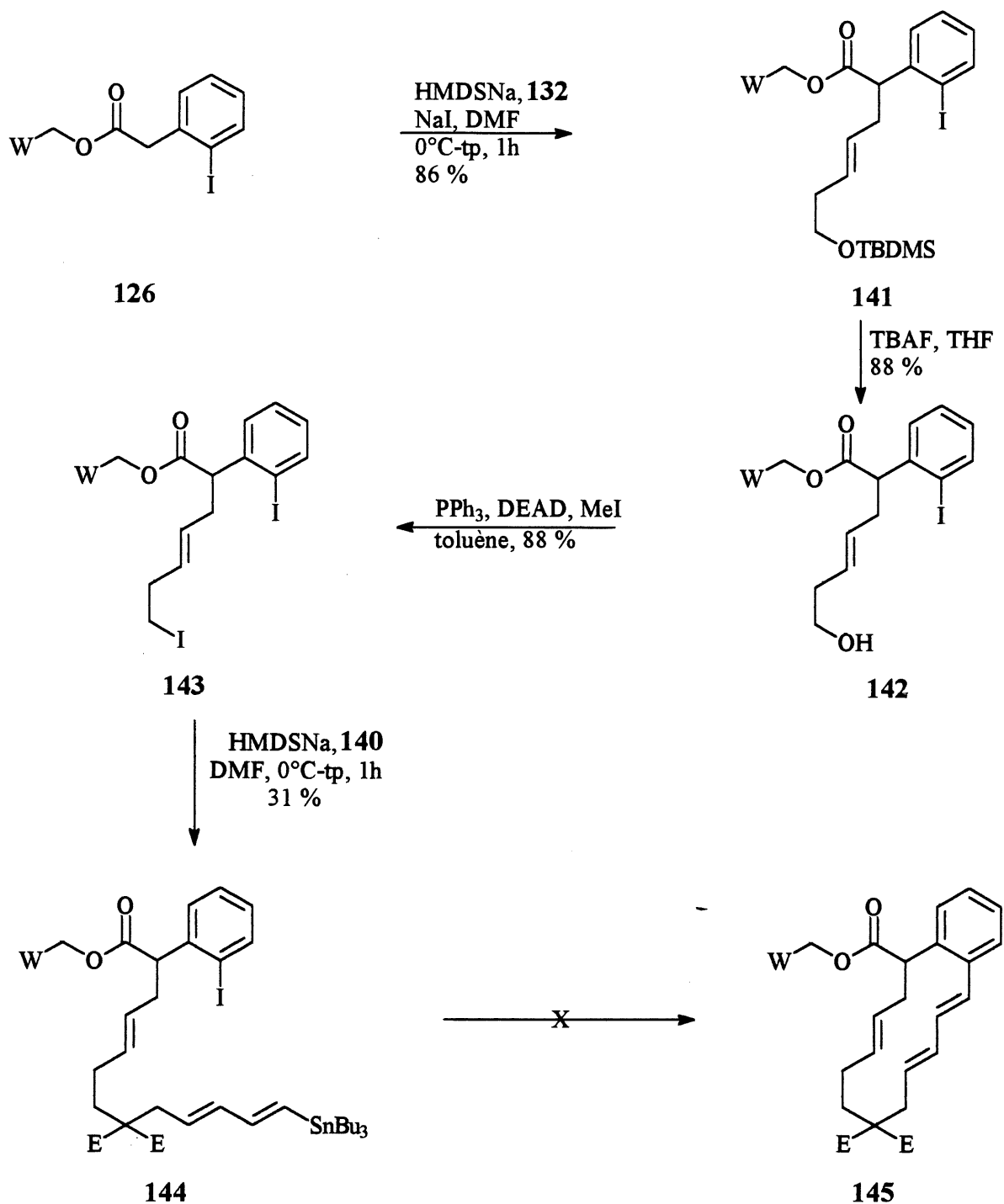


Schéma 47. Le modèle en solution.

3.1.5 Tentatives de macrocyclisation du triène 144.

Pour la macrocyclisation du triène 144, nous nous sommes inspiré des travaux d'Hegedus *et al.*⁸⁴ Ces travaux portaient sur la macrocyclisation, par couplage de type Stille, entre un étain vinylique et un iodure aromatique pour l'obtention d'un composé naturel, la zéaralénone 151⁸⁵ (R=H). Leurs premiers essais sur un modèle, le composé 146 (schéma 48), ont démontré que la macrocyclisation était possible, le cycle 147 ayant été obtenu dans un rendement de 67%. Ils ont aussi observé que lorsque les fonctionnalités étaient inversées (composé 148), le macrocycle 147 attendu ne se formait pas. Il y a plutôt une réduction de l'iodure vinylique en alcène terminal 149. Les auteurs mentionnent que le couplage n'a pas lieu probablement à cause de la désactivation de l'étain causé par le groupement ester.

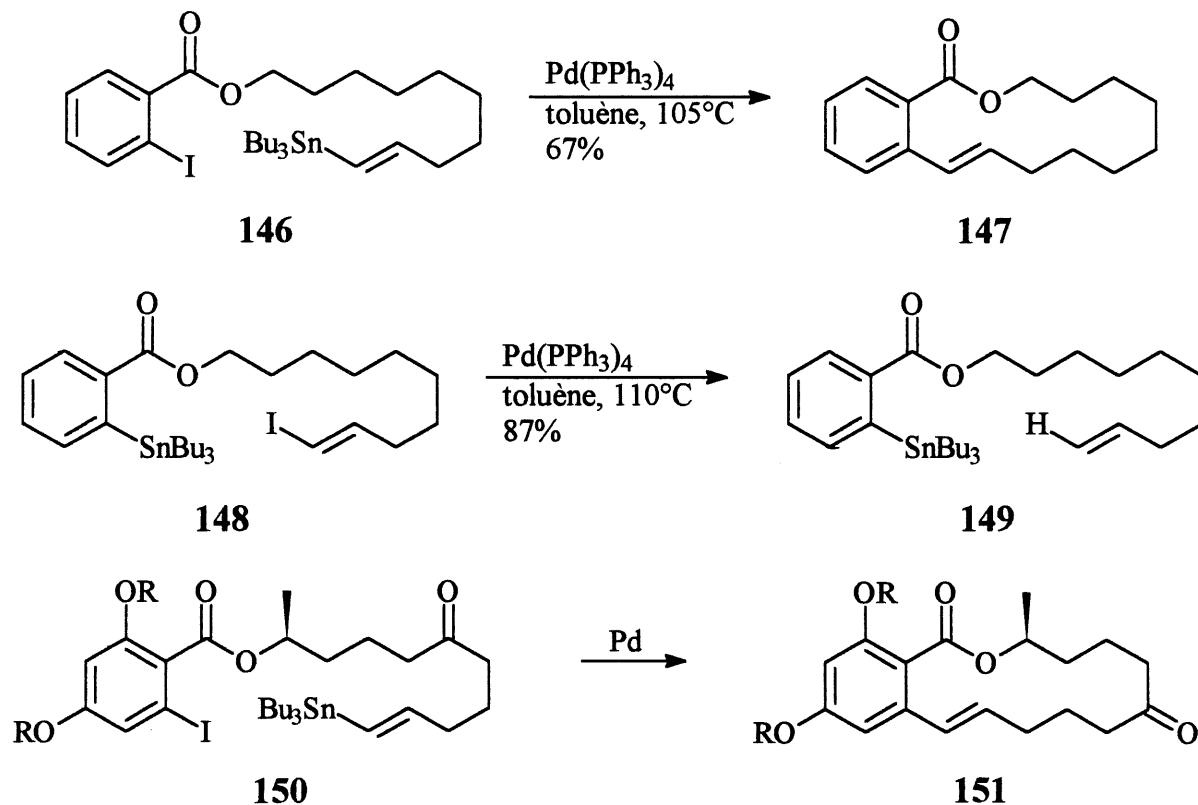


Schéma 48. Macrocyclisations au palladium.

Hegedus *et al.*⁸⁴ ont par la suite, tenté la macrocyclisation du composé **150** avec différents catalyseurs. Ils ne donnent pas beaucoup de détails expérimentaux, leurs résultats obtenus sont reportés au tableau IX. Il est à remarquer qu'à aucun moment il n'y a d'autres doubles liaisons sur la molécule pour venir complexer le palladium.

Tableau IX . cyclisation du composé **150**.⁸⁴

catalyseur	solvant	température (°C)	temps (h)	concentration (M)	rendement (151) (%)
Pd(PPh ₃) ₄	toluène	105	19	1 x 10 ⁻³	30
Pd(PPh ₃) ₄	toluène	105	14	1 x 10 ^{-3*}	39
(dppf)PdCl ₂	THF	65	112	4 x 10 ⁻³	32
(CH ₃ CN) ₂ PdCl ₂	DMF	25	69	4 x 10 ⁻³	-
Ps-Pd(PPh ₃) ₄	toluène	105	61	8 x 10 ⁻³	54

dppf = 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène.

Ps = Polystyrène réticulé à 20%.

* addition lente (seringue) du composé **150**.

Récemment, une synthèse sur support solide employant le couplage de type Stille a été publiée.⁸⁶ Cette réaction entre un iodure aromatique et un étain aromatique est effectuée à l'aide du Pd₂dba₃ dans la N-méthylpyrrolidone avec le chlorure de lithium et la tri-2-furylphosphine comme catalyseurs. La réaction se produit à la température de la pièce pendant 12 h donnant le produit de couplage dans un rendement maximum de 33%.

Avec notre triène, aucune des conditions utilisées n'a permis l'obtention du macrocycle attendu. Que ce soit avec le Pd(PPh₃)₄ dans le toluène à reflux, le Pd(PPh₃)₂Cl₂ dans le tétrahydrofurane à 25°C ou le Pd₂dba₃ dans la N-méthylpyrrolidone. Le produit obtenu n'a pas été identifié avec succès.

3.1.6 Début de la synthèse en phase solide du macrocycle 145.

Avant la fin de la séquence en solution nous avons débuté la même séquence en phase solide (schéma 50). Faisant suite aux résultats précédemment obtenus, la résine utilisée fut celle de Wang.⁷ Nous avons tout d'abord fait l'estérification de l'acide 2-iodobenzèneacétique **125**, à l'aide du diisopropylcarbodiimide (DIC) et de la N,N-diméthylaminopyridine (DMAP) sur la résine de Wang **44** permettant ainsi la formation du composé **154**. L'utilisation du diisopropylcarbodiimide (DIC) au lieu du dicyclohexylcarbodiimide (DCC) comme lors de la séquence en solution est dû au fait que le produit secondaire provenant de la réaction soit la N,N-diisopropylurée est plus soluble dans les solvant organiques que la N,N-dicyclohexylurée. Ainsi, il y a moins de possibilité que le sous-produit de la réaction d'estérification (urée) reste emprisonné sur la résine et nuise aux réactions subséquentes. De plus, la réaction est agitée pendant 24 heures pour permettre à tous les sites alcool d'être estérifiés. Le spectre IR démontre clairement l'apparition de l'ester et la disparition complète de l'alcool. De plus, le clivage d'une partie de la résine, à l'aide d'une solution à 20% d'acide trifluoroacétique dans du dichlorométhane montre un seul produit, soit l'acide **125**, lorsque passé au GC-MS.

La deuxième réaction sur la résine a été l'alkylation. Avec le chlorure allylique **132** fraîchement préparé nous avons fait l'alkylation dans les mêmes condition que dans le cas de la solution mais cette fois on laisse agiter pendant 3 heures pour compléter au maximum la réaction. Le spectre infrarouge ne nous apporte pas beaucoup d'information sur ce qui est arrivé à notre résine, encore moins si la réaction est complète.

La troisième étape consistait en la déprotection de l'éther silylé **155** par l'action du fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane pour donner l'alcool **156**. Le spectre IR montre l'apparition d'une bande OH. Le chromatogramme du GC-MS, après clivage d'une partie de la résine avec TFA à 20% montre l'ester trifluoroacétique de l'alcool. Nous ne pouvons cependant pas savoir si l'alcool était présent ou bien si il était encore sous sa forme protégée avant l'hydrolyse.

La quatrième étape a été la transformation de l'alcool **156** en iodure **157** par la méthode de Mitsunobu. Cette méthode ayant déjà été testée en phase solide par un collègue et elle fut adoptée rapidement. Le spectre IR montre la disparition de l'alcool.

La cinquième étape est l'alkylation avec notre étain diénique **140**. Nous avons fait l'anion du malonate monoalkylé **140** avec l'hydruire de sodium et on l'ajoute à la résine **157**.

3.1.7 Nouvelle méthode d'analyse de la résine.

Pendant ce temps, en faisant la littérature récente, nous avons découvert une publication de Keifer⁸⁷ qui utilise entre autre, un appareil RMN comme celui que nous possédons pour prendre des spectres RMN ^1H ^{3, 12, 88} et ^{13}C ¹¹ de résine. Après un essai, nous nous sommes vite aperçus que les spectres RMN ^1H ne nous donneraient pas de données valables, mais les spectres ^{13}C sont des plus respectables. Si on compare les spectres de la résine aux mêmes spectres du produit en solution, les spectres sont superposables, sauf pour quelques massifs dûs à la résine. Pour obtenir le spectre RMN ^{13}C d'une résine il suffit de placer 100 mg de résine dans un tube de 5 mm, et d'y ajouter environ 600 μL de chloroforme deutéré. Nous devons faire quelques changement aux paramètres de bases pour l'accumulation. Les paramètres que nous avons changés sont: l'élimination de la rotation (*spin*) du tube pour exciter toujours au même endroit et l'allongement du temps de relaxation (*relaxation delay*) à une seconde pour permettre aux carbones de bien avoir le temps de retourner à leur niveau d'excitation initiale avant la prochaine excitation. Il est souhaitable d'avoir le plus d'accumulations possibles pour augmenter la résolution des spectres, mais après environ seulement 2500 accumulations nous obtenons des spectres acceptables.

Fort de cette nouvelle méthode d'analyse nous avons alors pris les spectres des résines. C'est alors que nous nous sommes aperçu que les étapes fonctionnaient bien jusqu'à l'iodure. Pour que la réaction de Mitsunobu se passe bien, elle nécessite une forte agitation. Lors du premier essai, l'agitation n'était pas adéquate et l'iodure ne s'est pas formé, l'étape suivante n'a donc pas fonctionné.

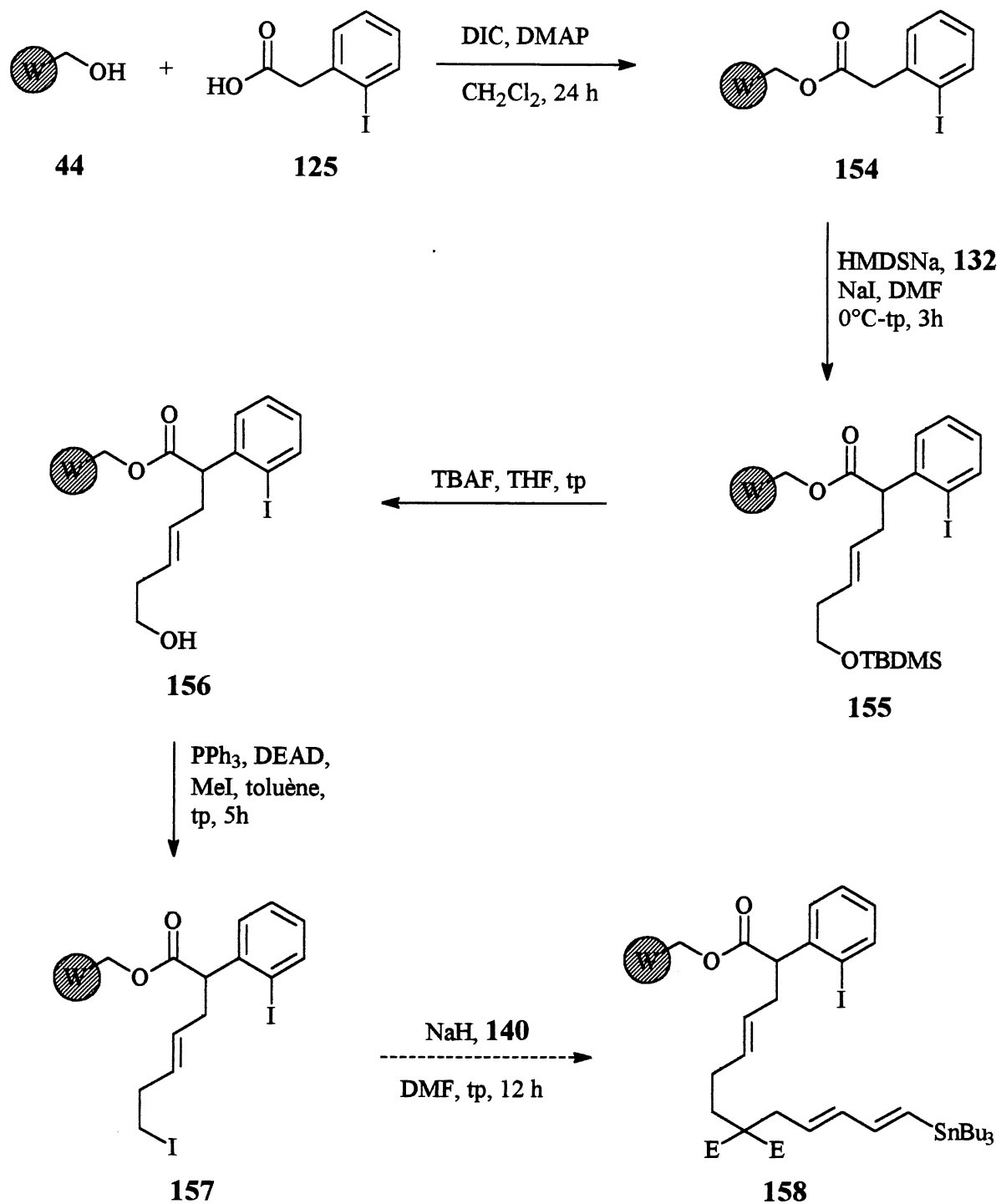


Schéma 49. La synthèse en phase solide.

3.2 Étude d'un diène macrocyclique.

Pendant ce temps, la macrocyclisation en solution du triène **145** n'ayant pas fonctionné nous avons décidé de retrancher une double liaison de notre molécule. L'élimination d'une double liaison ayant pour but de diminuer la tension de cycle lors de la macrocyclisation du composé **152** et ainsi favoriser la formation du produit désiré **153** (schéma 50). En faisant ce choix nous avons dû, avec regret, tourner la page sur la réaction de Diels-Alder transannulaire qui aurait donné le composé **123**. Cependant, du point de vue biologique, si on prend l'exemple de l'estradiol **120**, un composé ouvert **159** (schéma 51) s'est avéré actif lui aussi.⁸⁹

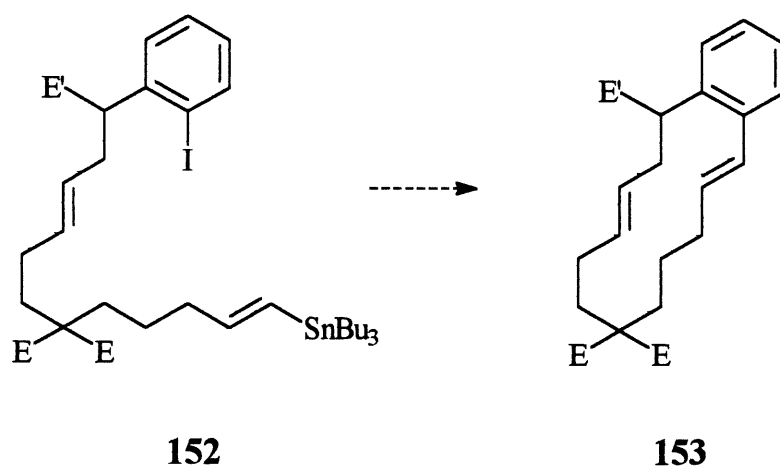


Schéma 50. Synthèse prévue du diène macrocyclique.

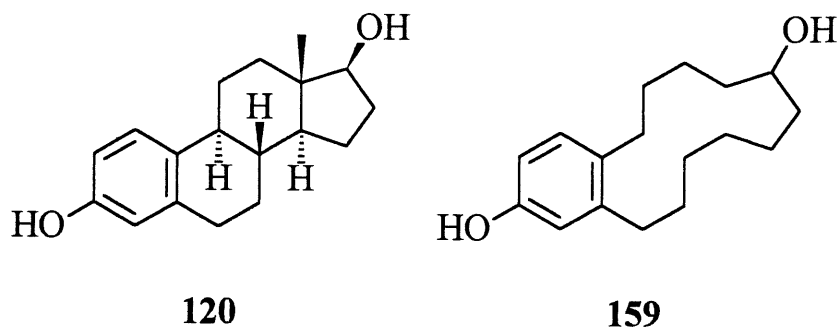


Schéma 51. Réplique ouverte de l'estradiol 159.

3.2.1 Synthèse de l'étain vinylique 167.

Nous avons donc décidé de remplacer l'étain diénique **140** par l'étain vinylique **163**. Pour ce faire, un tout nouveau schéma de synthèse fut imaginé. Nous avons débuté tout d'abord par l'hydrostannylation du 4-pentyn-1-ol (**160**), selon la méthode utilisée par Tomida et Fuse⁹⁰ (schéma 52). L'alcool **161**^{90, 91} obtenu devait être transformé en iodure **162**, pour ce faire plusieurs méthodes s'offraient à nous. Nous devons cependant prendre en considération le fait que l'iode peut déplacer l'étain⁹² de façon presque quantitative dans le dichlorométhane et ainsi obtenir un iodure vinylique qui aurait détruit notre synthon. La méthode de Mitsunobu a été utilisée pour cette transformation, et aucune destruction de l'étain n'est observée. On a obtenu ainsi, dans un rendement de 81%, l'iodure **162**. À l'aide de l'hydrure de sodium nous avons fait l'anion du diméthylmalonate et ajouté ensuite l'iodure **162** pour nous donner, dans un rendement de 95%, le malonate monoalkylé **163**.

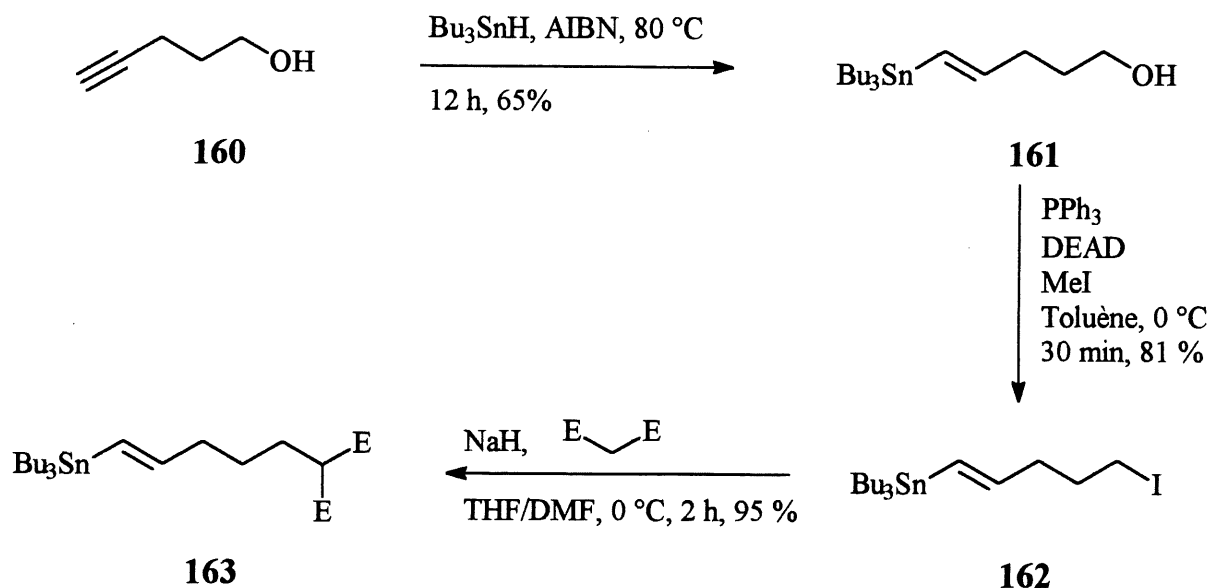


Schéma 52. Synthèse du malonate monoalkylé 163.

3.2.2 Préparation du précurseur de macrocyclisation 164 et tentative de macrocyclisation.

La synthèse du précurseur de macrocyclisation 164 a débuté par l'alkylation de l'iodure homoallylique 143 par l'anion de l'étain vinylique 163 (schéma 53). Nous avons obtenu alors dans un rendement de 33% l'iodure 164. La macrocyclisation a été effectuée sur le diène 164 dans le but d'obtenir le macrocycle 165. Lors des essais de macrocyclisation, nous nous sommes aperçu que le produit de la réaction avec le palladium dichloroditriphénylphosphine ayant comme co-catalyseur l'iodure de cuivre, était le composé réduit 166. Ce même iodure est produit lorsque l'étain 164 est déposé sur une plaque à chromatographie sur couche mince et que l'on chauffe légèrement. Le composé 166 est isolé quantitativement. Avec l'emploi du palladium tétrakistriphénylphosphine dans le toluène à reflux avec du carbonate d'argent, l'iodure 166 est isolé. Lors de l'emploi du Pd_2dba_3 , aucune réaction ne s'est produite.

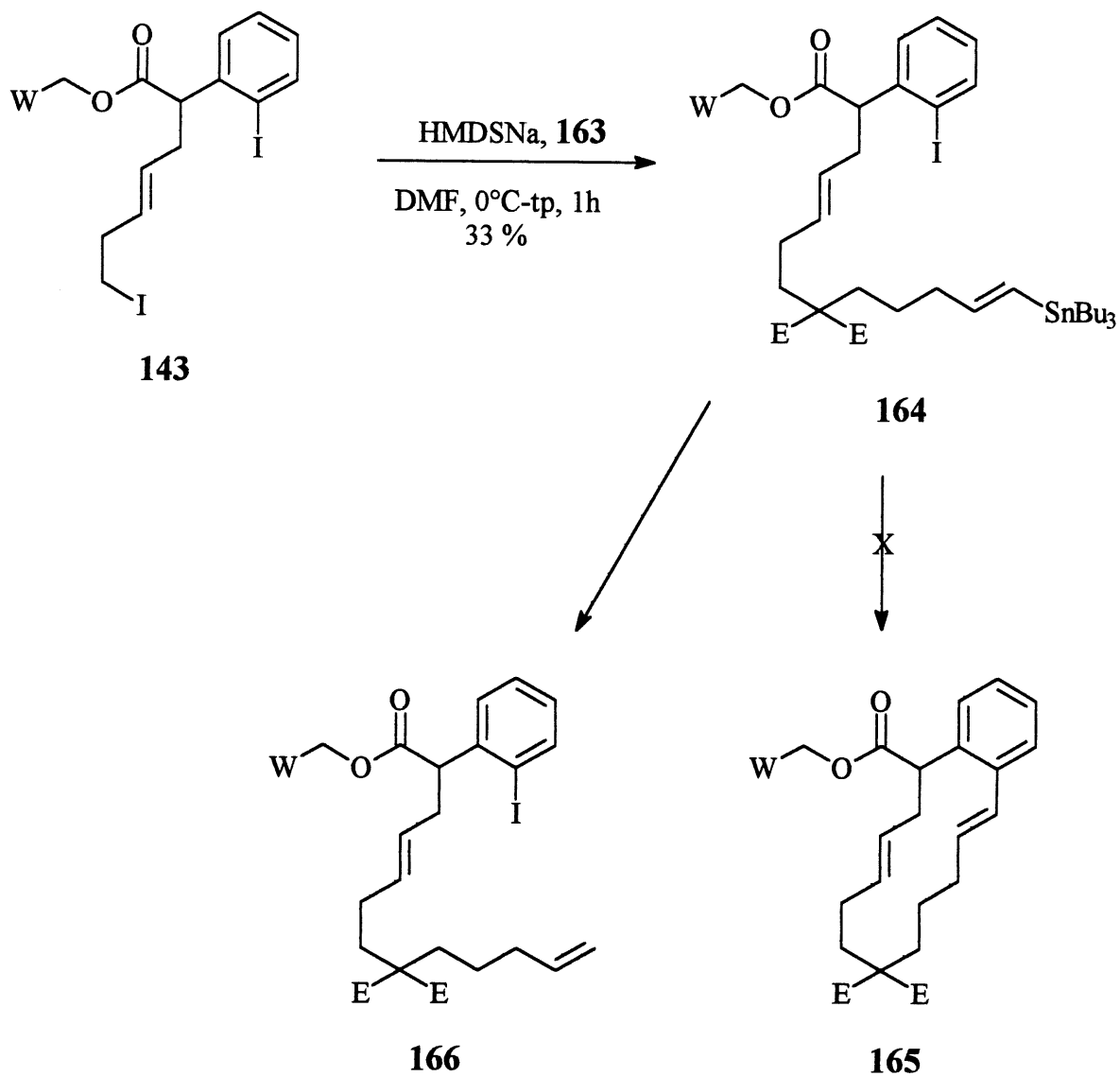


Schéma 53. Synthèse du 2e macrocycle.

La macrocyclisation n'a pas fonctionné peut être à cause de la présence d'une double liaison mal située. La double liaison présente sur la chaîne en α du carbonyle du phénylacétate semble être de trop. Le palladium qui devrait venir s'insérer entre l'iodure et le cycle benzénique, se complexe peut être plus facilement avec cette liaison double que celle situé près du tributylétain. Le complexe étant formé, il ne peut plus venir déplacer l'étain pour nous

donner le macrocycle désiré. Pour cette raison, dans le macrocycle suivant, nous avons décidé d'enlever toutes les oléfines non nécessaires à la cyclisation.

3.3 Étude d'un alcène macrocyclique.

Pendant ce temps, des essais de réaction de type Stille intermoléculaire avec comme co-catalyseur l'iodure de cuivre,⁹³ nous ont menés aux résultats suivants (schéma 54):

Le produit de la réaction entre l'iodure **141** et l'étain vinylique **163** aurait dû être le composé **167**. Nous avons cependant obtenu le diène **168** au lieu de ce composé. Ce diène provenant de la réaction entre deux composés contenant un étain, nous a donné l'idée de changer l'iodure aromatique pour un étain aromatique.

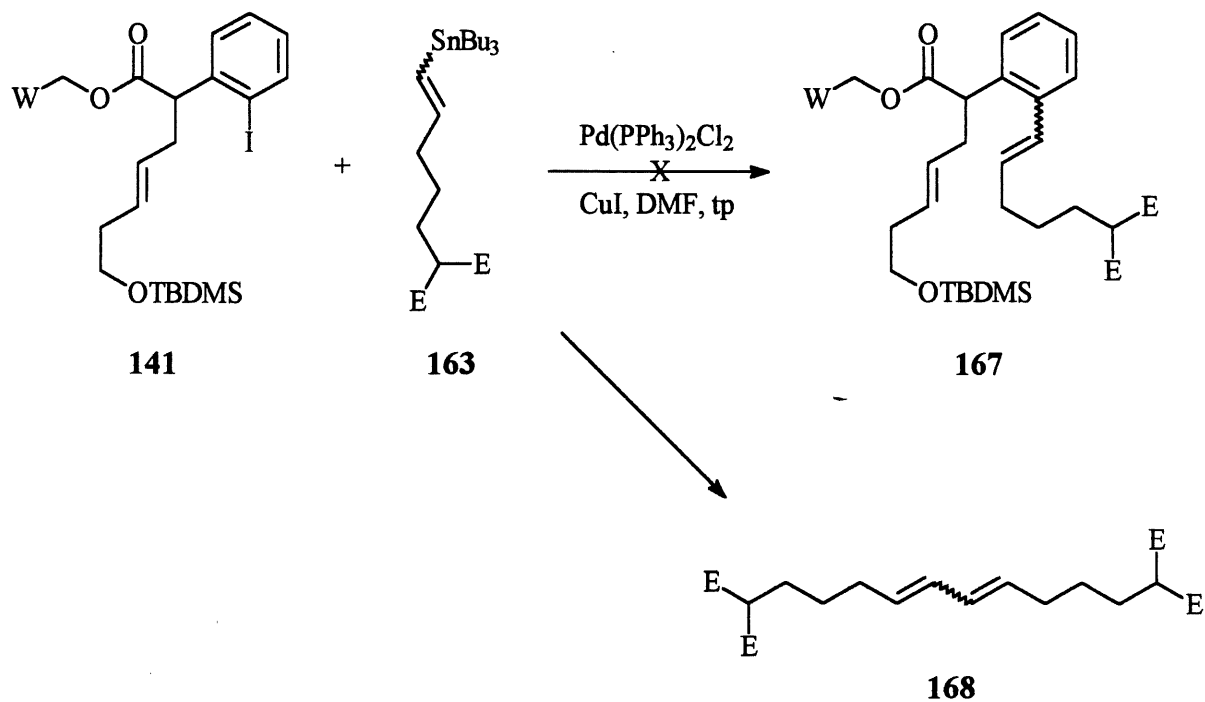


Schéma 54. Couplage étain-étain.

Les travaux du professeur E. Piers⁹⁴ couplés aux résultats expérimentaux obtenus nous ont amenés à ce type de couplage. Piers avait récemment publié ce type de couplage qui s'est avéré fructueux lors de réactions entre deux étains vinyliques, soit de façon inter ou intramoléculaire. Nous avons donc tenté de former le macrocycle à quatorze membres **170** possédant une seule liaison double, la macrocyclisation s'effectuant par un couplage de type Piers entre un étain vinylique et un étain aromatique **169** (schéma 55).

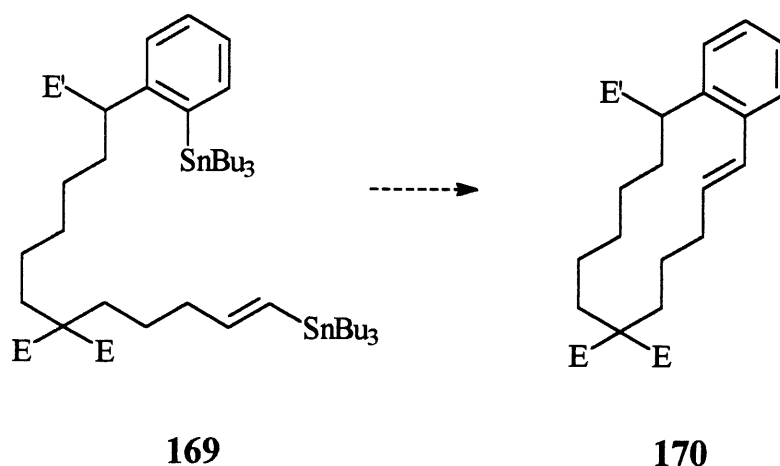


Schéma 55. Couplage de type étain-étain.

3.3.1 Synthèse du 2-tri-*n*-butylstannylbenzèneacétate d'éthyle (**173**).

Pour pouvoir faire un couplage étain-étain, nous avons besoin de placer un étain sur l'aromatique à l'endroit même où se situait l'iodure auparavant, soit en position 2. Pour ce faire, nous nous sommes basé sur les travaux de Sucholeiki et Forman⁸⁶ qui eux font la synthèse de l'acide 4-tri-*n*-butylstannylbenzèneacétique.

Nous avons débuté tout d'abord par l'estérification de l'acide 2-bromobenzèneacétique **155**, avec l'éthanol pour donner l'ester éthylique **172**⁹⁵ (schéma 56). Cet ester aidera à la séparation des produits après la transformation du brome en étain. Le brome a alors été

déplacé à l'aide du bis(tri-*n*-butylétain) et du palladium tetrakis(triphénylphosphine),^{66,86,96} donnant ainsi l'étain aromatique **173**. Cette réaction donne malheureusement de faibles rendements de 20 à 38 %.

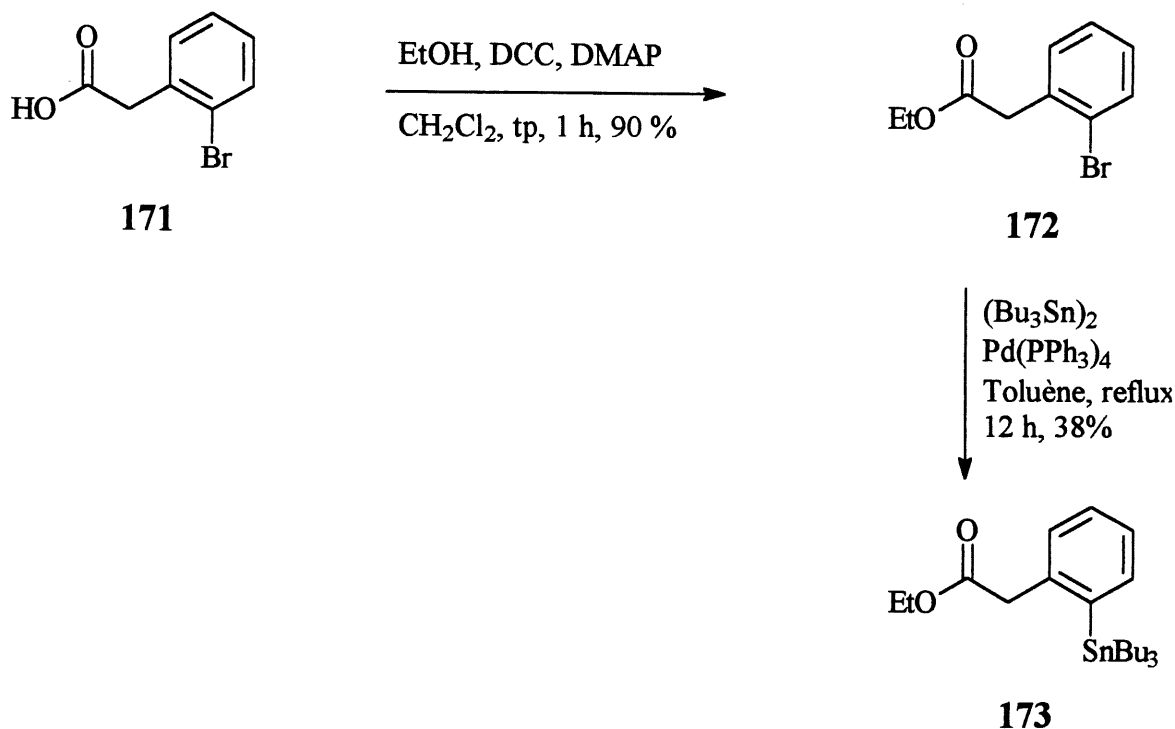


Schéma 56. Synthèse du 2-tri-*n*-butylstannylnobenzèneacétate d'éthyle (**173**).

3.3.2 Synthèse de l'agent alkylant **176**.

Notre but était de faire le plus d'étapes en solution pour arriver le plus rapidement possible au précurseur macrocyclique tout en utilisant le moins d'étain aromatique **173** possible. Tout d'abord, nous avons couplé ensemble l'étain **163** et l'iodure **88** par une réaction d'alkylation qui consistait à déplacer l'iodure du composé **88** par l'anion du malonate **163** (schéma 57). Il y a eu par la suite déprotection de l'éther silylé **174** à l'aide de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane pour donner l'alcool **175**. La formation de

l'iodure **176** par la méthode de Mitsunobu nous procura le synthon attendu dans un rendement global de 58% pour les trois étapes.

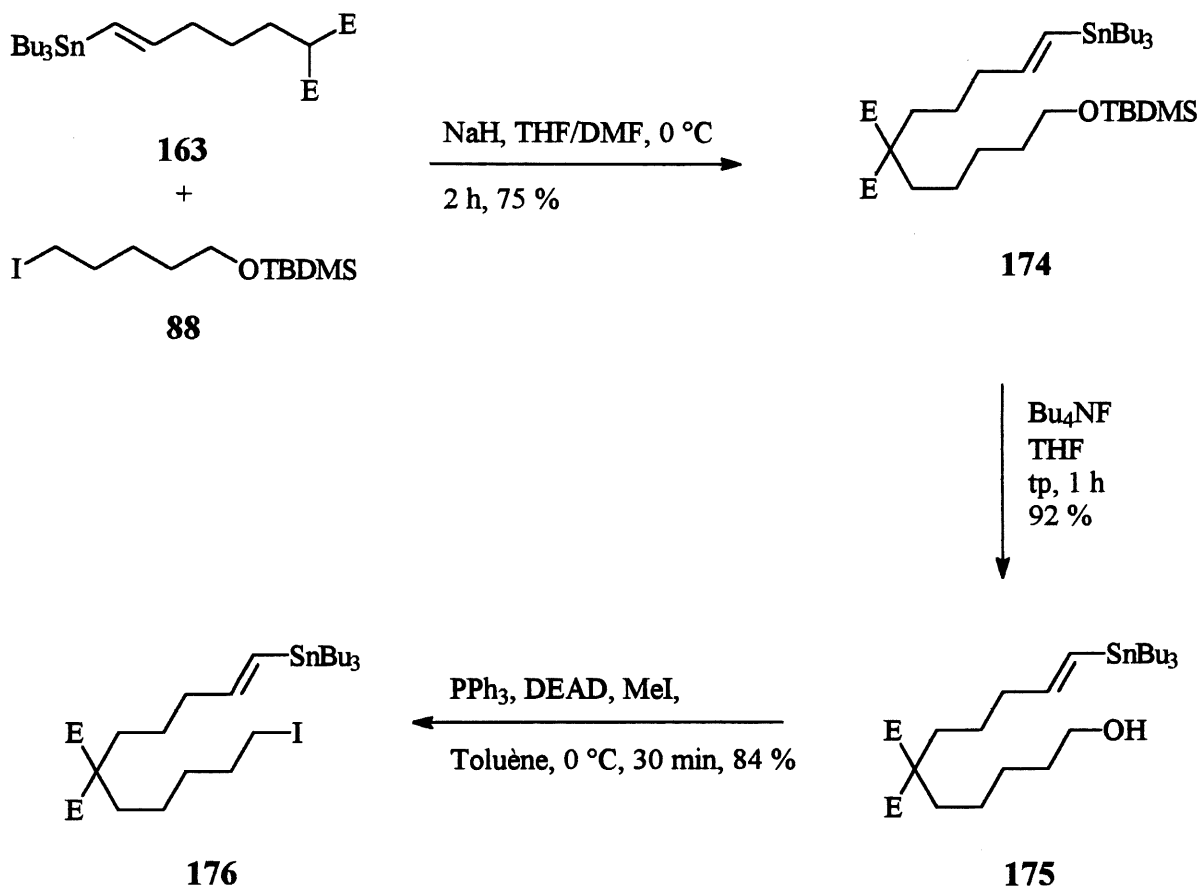


Schéma 57. Synthèse de l'étain-iodure **176**.

3.3.3 Synthèse du macrocycle **178** en solution.

À l'aide de l'hexaméthylidisilazane de sodium dans le N,N-diméthylformamide nous avons fait l'énolate de l'ester **173** et additionné l'iodure **176** (schéma 58). Nous avons obtenu, après purification, le diétain **177** dans un rendement de 43%.

Les conditions de macrocyclisation ont été tirées directement des publications de Piers.⁸³ En plus du chlorure de cuivre(I), le bromure de cuivre(I) a aussi été essayé à titre comparatif. Le rendement de macrocyclisation obtenu avec le bromure de cuivre(I) est de 6%, tandis que pour le chlorure de cuivre(I) il s'est avéré être de 23%. Ce qui est en accord avec les résultats de Piers qui dit que d'autres sources de cuivre(I) tel que le CuBrMe_2S ou l'iodure de cuivre(I) sont généralement inférieur au chlorure de cuivre(I). Il mentionne aussi que les réactions effectuées avec ces composés sont généralement plus longues et donnent plus de produits secondaires.⁹¹

A notre connaissance, le mécanisme de la réaction de couplage n'est pas complètement élucidé. Piers propose l'esquisse suivante en se basant sur des études précédentes^{93,94b} (schéma 59). La cyclisation serait initiée par la transmétallation d'un des deux étain du substrat **179** pour donner le chlorure de tri-n-butylétain et l'intermédiaire **180**. Mais, la formation de 2 équivalents de cuivre métallique ainsi que le mécanisme exact pour la transformation de **180** à **181**, ne sont pas encore clair.

Piers utilisait la réaction de couplage entre deux étains pour former des cycles à quatre, cinq, six sept et huit membres. Il utilisait aussi cette méthodologie pour former intermoléculairement des diènes symétriques avec de très bon rendements.

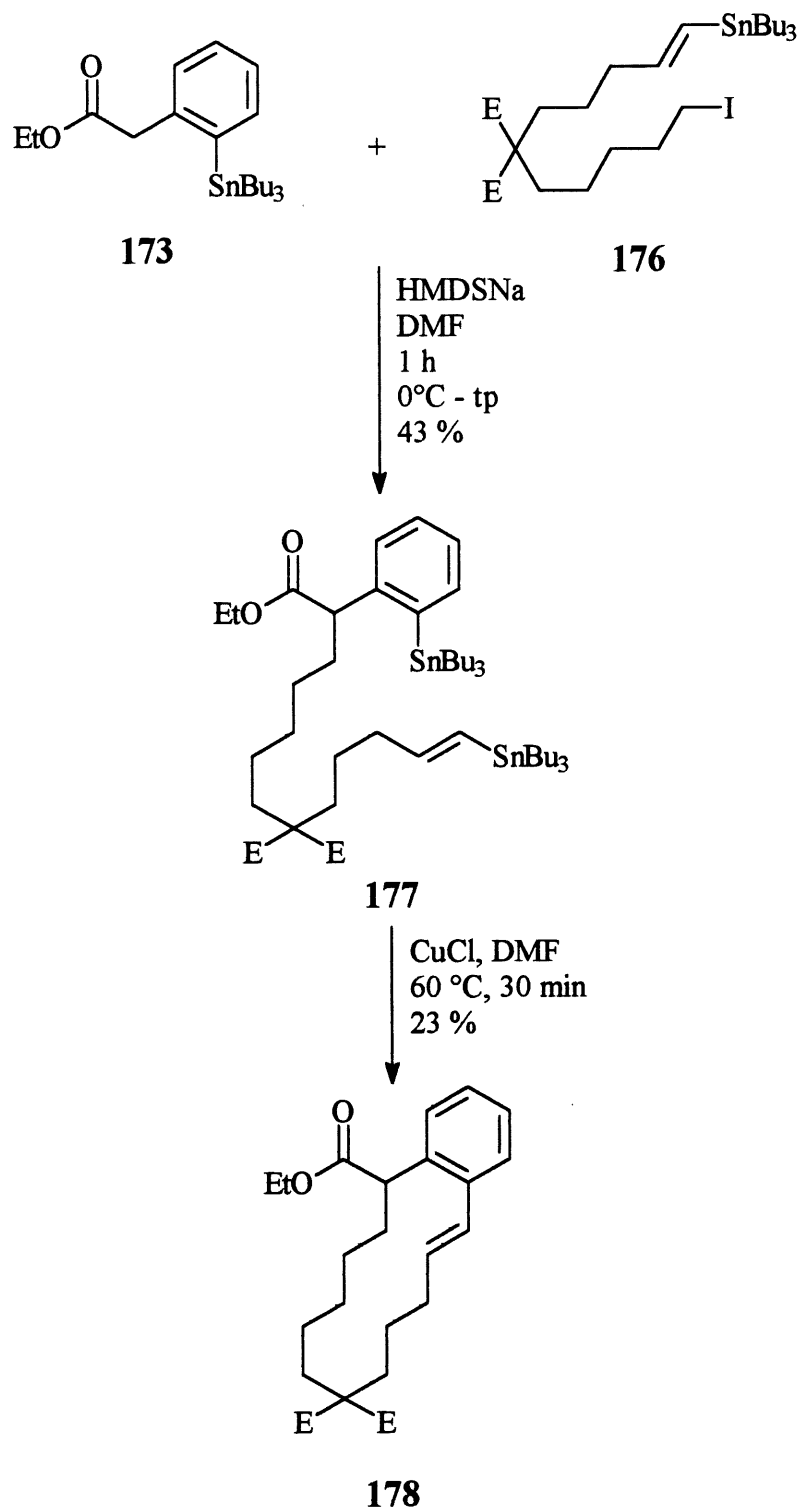


Schéma 58. Synthèse du macrocycle 178.

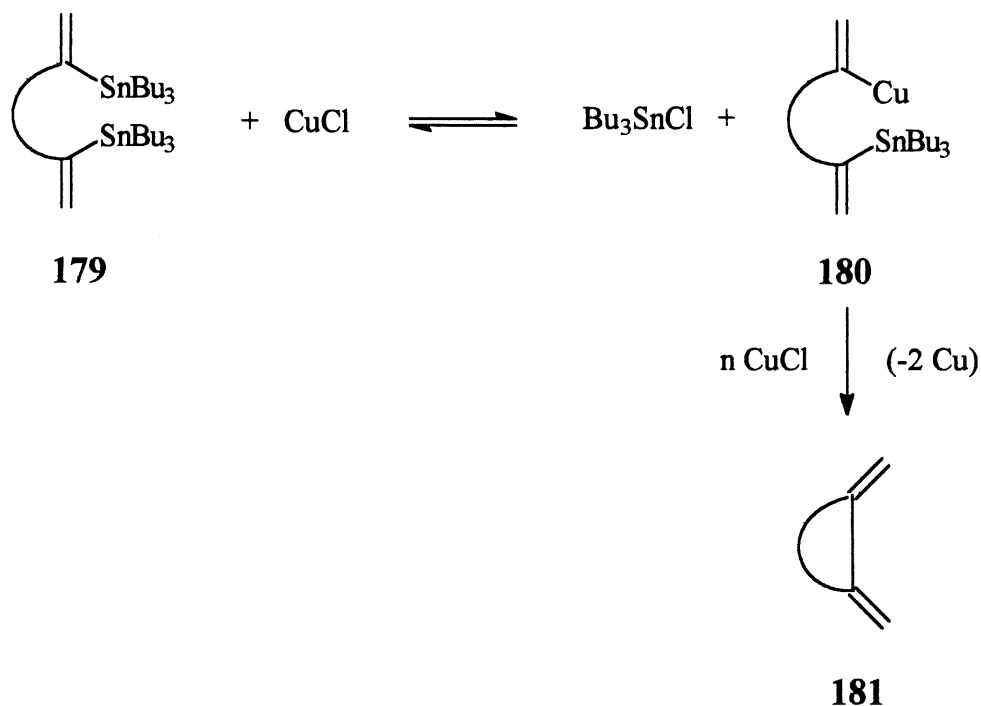


Schéma 59. Esquisse du mécanisme de réaction.

3.3.4 Tentative de formation du macrocycle 184 sur support solide.

Notre prochain objectif était de réaliser la même séquence que celle pour la formation du macrocycle 178, mais en phase solide cette fois-ci. Pour ce faire, nous devions faire l'hydrolyse de l'ester 173 pour obtenir l'acide correspondant et le greffer sur la résine. Nous avons eu la surprise de constater qu'après plusieurs essais d'hydrolyse, l'acide n'a pas été obtenu. Le produit de réaction possédait la bonne masse, mais le spectre IR ne montrait pas la présence d'une fonction acide, un test pour la détection des acides carboxyliques s'est avéré négatif. Nous nous sommes tournés vers la transestérification à l'aide de la N,N-diméthylaminopyridine dans le toluène à reflux, mais le composé 182 n'a pas été obtenu. Nous avons alors décidé de prendre la résine 154 qui possède un atome d'iode en position ortho sur

le cycle aromatique et d'en faire la transformation en tributylétain dans les mêmes conditions que pour la formation de l'ester **173** en solution. Suite à la prise d'un spectre RMN ^{13}C de la résine après traitement, nous nous sommes aperçus que l'étain était présent à environ 40% et qu'il restait beaucoup d'iodure de départ. Un second traitement dans les mêmes conditions a eu pour effet de causer la destruction de la résine.

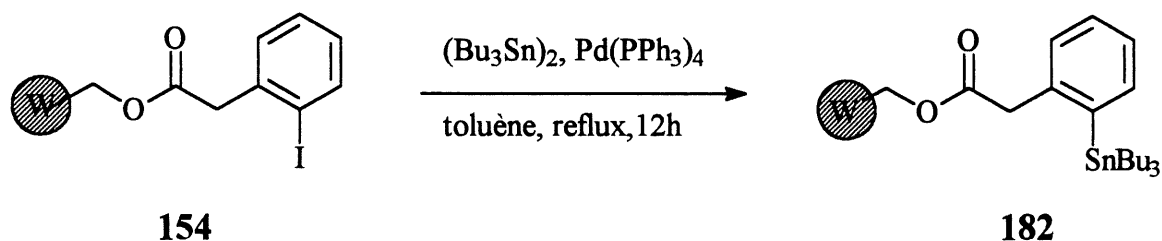


Schéma 60. Transformation du connecteur sur la résine.

Avec la résine possédant un peu de tributylétain en position ortho **182**, nous avons tenté l'alkylation avec la chaîne **176**. Mais, ni le spectre RMN ^{13}C , ni le produit clivé de la résine ne nous a montré la présence du produit alkylé **183**. Nous avons tout de même tenté un essai de macrocyclisation. Après réaction avec le chlorure de cuivre(I) dans le N,N-diméthylformamide à 60°C pendant 30 minutes et lavage avec de l'eau, la résine est détruite. Beaucoup de sels restent sur la résine même après plusieurs lavages.

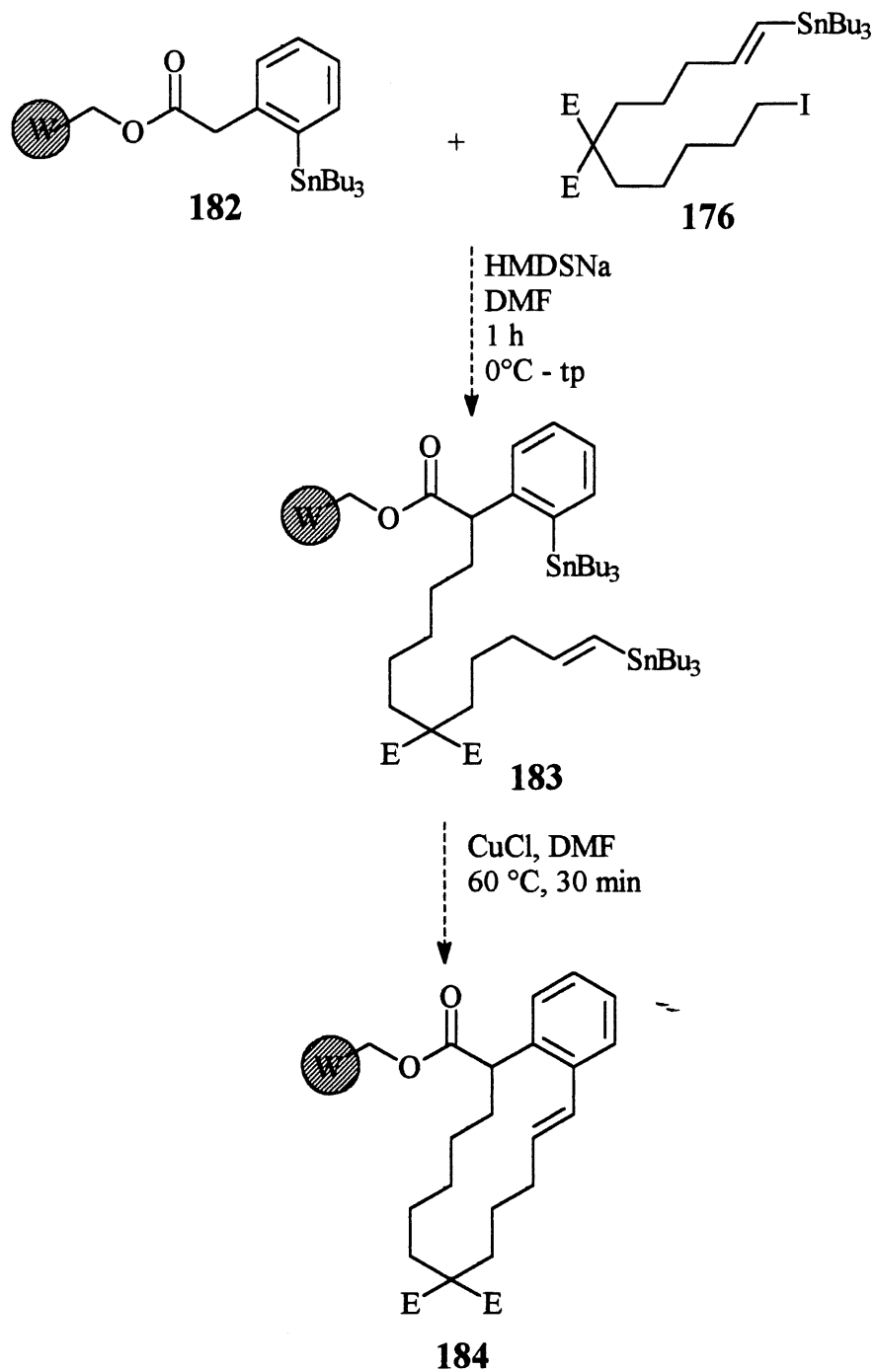


Schéma 61. Synthèse projetée du macrocycle 184 en phase solide.

3.4 Conclusions.

Au cours des dernières réactions nous avons découvert que:

- 1) Nous avons rencontré plusieurs difficultés au niveaux des longues séquences de réactions consécutives avec un tributylétain sur la molécule.
- 2) Les couplages au palladium ont été très sensibles, et si d'autres doubles liaisons étaient présentes sur la molécule, elles entreraient en compétition pour la complexation du métal, diminuant ainsi les chances de réussite de la macrocyclisation.
- 3) Au cours de nos expériences en phase solide, nous avons trouvé un nouvel outil très utile pour la caractérisation de nos résine, soit la spectroscopie RMN ^{13}C .
- 4) Nous avons utilisé une nouvelle technique pour la formation de liens carbone-carbone en solution, soit la réaction de couplage au cuivre. Malheureusement, cette méthode ne semblait pas se transposer facilement sur la phase solide.

CONCLUSION

Nous avons trouvé une bonne résine pour la synthèse en phase solide, soit la résine de Wang. De plus, le 4-(phénylméthoxy)benzèneméthanol **43** est un bon modèle et nous permet d'optimiser nos réactions en solution avant de les appliquer à la phase solide. Nous avons aussi travaillé sur les réactions d'alkylation sur résine, sujet sur lequel il n'y a pas beaucoup d'exemples dans la littérature. Nous avons déterminé les meilleures conditions pour la réaction de monoalkylation sur des connecteurs pouvant faire la dialkylation. Les réactions de déprotection d'un alcool *t*-butyldiméthylsilylé, d'activation d'un alcool aliphatique en mésylate et en iodure ont été appliquées lors de notre étude portant sur les petits cycles carbonés. Nous avons en même temps étudié deux types de connecteur, le malonate et le phénylacétate. Pour les petits cycles, on a pu voir que la formation des cycles à cinq et six membres s'effectuait avec des rendements similaires en solution et en phase solide. Cependant, la formation de cycles à sept membres ne s'est pas produite.

Par la suite nous avons appliqué ces résultats à l'étude de la formation de macrocycles à quatorze membres par couplage au palladium de type Stille. Nous avons aussi effectué une modification de la réaction de Mitsunobu sur phase solide pour transformer un alcool homoallylique en iodure. Nous avons vérifié l'interférence causée par des doubles liaisons non nécessaire lors de couplage au palladium. L'utilisation d'un nouveau type de couplage nous a mené à la synthèse de notre premier macrocycle par catalyse au cuivre. Il ne serait pas sage de négliger les faits suivants dans des études subséquentes. Il peut y avoir plusieurs sites collés les uns sur les autres provoquant une haute concentration et non une haute dilution. Il devient alors important de diminuer le nombre de sites réactionnels pour la formation de macrocycles sur support solide. De plus, le transfert de méthodologie de la solution à la phase solide pour les couplages au cuivre de type Piers n'a pas été effectué avec succès.

En général, nous avons appris à manipuler la résine et à utiliser et découvrir des façons de visualiser les changements qui ont été effectués sur celle-ci. L'utilisation de la RMN du

carbone pour les résines a levé le voile sur quelques questions que nous nous posions sur l'avancement des réactions.

Des recherches subséquentes, pourraient se tourner vers la formation d'un diène macrocyclique par couplage entre un étain vinylique et un iodure styrénique **185**. A l'aide du catalyseur développé par Liebeskind⁹⁷ (schéma 62) nous pourrions obtenir le diène et peut être même le triène et ainsi revenir à notre objectif initial, un tétracycle. Une autre alternative serait l'utilisation de la réaction de Heck⁹⁸ entre l'iodure aromatique et une liaison double terminale **187**.

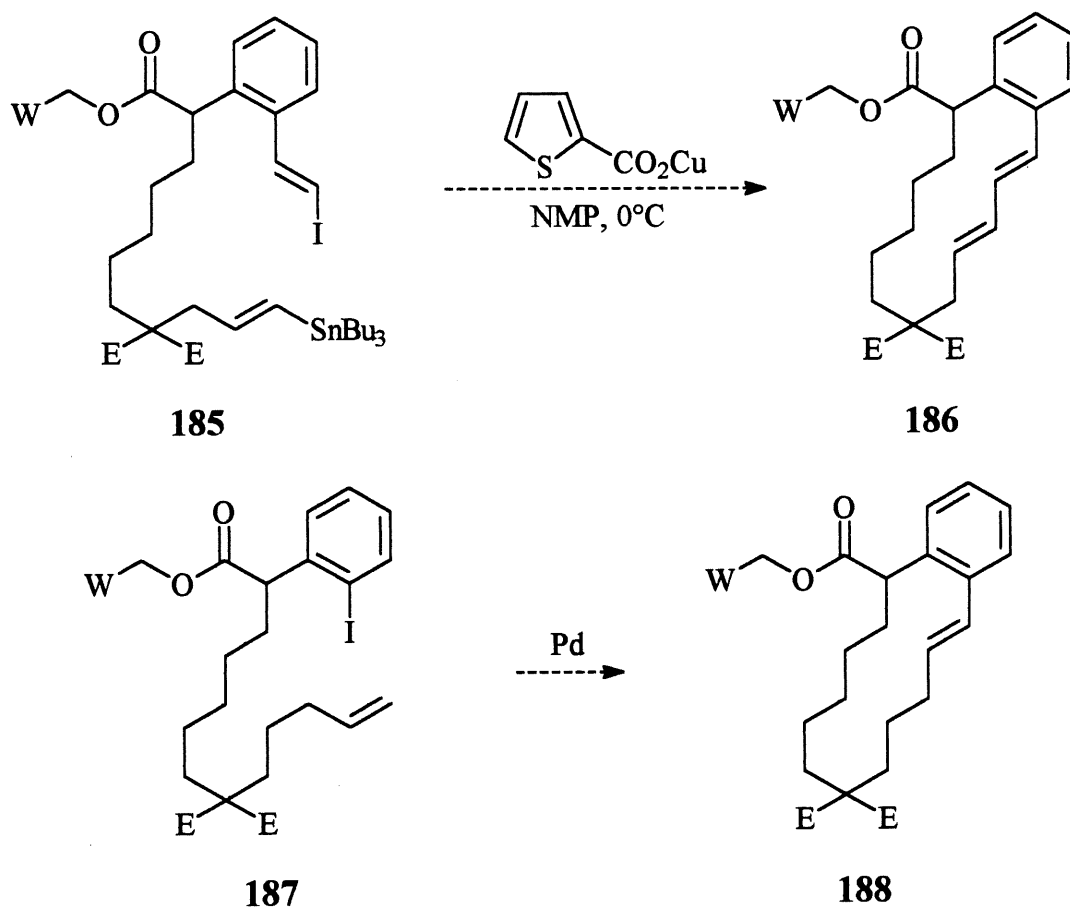


Schéma 62. Nouveaux projets de recherches.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. Remarques générales

1) Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère inerte (azote) dans un appareillage séché à l'étuve ou à la flamme.

2) L'éther et le tétrahydrofurane ont été séchés par distillation en présence de sodium et de benzophénone. Le dichlorométhane, le N,N-diméthylformamide, le toluène, le diméthylsulfoxyde, le N,N-diméthylacétamide et l'acétonitrile ont été séchés par distillation en présence d'hydrure de calcium. Le méthanol a été distillé en présence de magnésium et d'iode.

3) La chromatographie sur couche mince a été effectuée sur des plaques de gel de silice Merck 60 F-250 (Merck), de 0.25 mm d'épaisseur. La chromatographie-éclair a été réalisée avec du gel de silice Merck 60 (230-400 mesh).

4) Les spectres de masse (SM) et les résultats de masse exacte (SMHR) ont été obtenus à partir d'un appareil ZAB-1F de la compagnie VG Mass Spectrometer (70eV). L'abréviation M⁺ a été utilisée pour représenter l'ion moléculaire.

5) Les spectres infrarouges (IR) ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer 1600 série FTIR.

6) Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été effectués avec un spectromètre Brüker AC-300 (300.13 MHz pour l'hydrogène (¹H) et 75.47 MHz pour le carbone (¹³C)). Les déplacements chimiques ont été reportés en unité δ , partie par million à partir du chloroforme deutéré comme solvant et référence interne (¹H : $\delta = 7.26$ et ¹³C : $\delta = 77.00$).

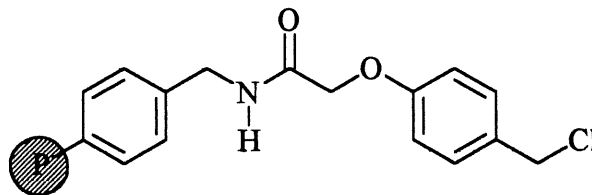
7) Les spectres ont été présentés en annexe. La multiplicité des signaux en RMN a été décrite par les abréviations suivantes :

J = constante de couplage, s = singulet, sl = singulet large, d = doublet, t = triplet,

m = multiplet

2. Protocoles expérimentaux.

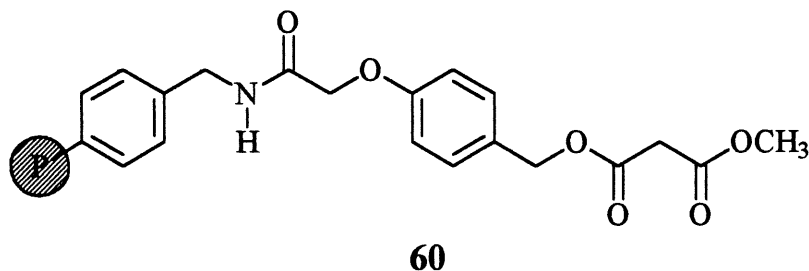
Espaceur + résine amine 56



56

Dans un ballon, la résine amine 40 (0.94 g, 0.85 mmol, 1 éq) est placée et l'acide 4-chlorométhylphénoxyacétique 55 (0.85 g, 4.24 mmol, 5 éq) ainsi que du dichlorométhane (25 mL). Le dicyclohexylcarbodiimide (4.24 mL, 1M dans le dichlorométhane, 4.24 mmol, 5 éq) est alors ajouté. Le mélange est agité à la température de la pièce pendant 24 h. La résine est alors filtrée sur verre fritté et lavée avec du N,N-diméthylformamide (3x30 mL), du dichlorométhane (3x30 mL), du méthanol (3x30 mL), du dichlorométhane (3x30 mL), du N,N-diméthylformamide (3x30 mL) et du dichlorométhane (3x30 mL). La résine est alors séchée sur la pompe à vide.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3432, 3025, 2920, 1683, 1601, 1493, 1446, 1369, 1237, 1114, 1062, 1026, 753.

Résine amine+espaceur+malonate 60

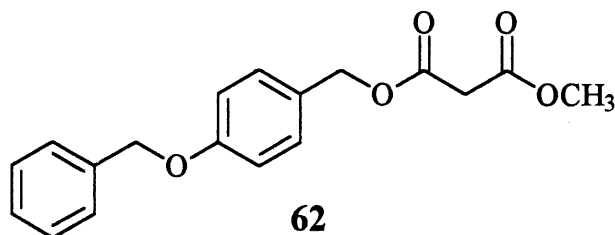
L'iodure de sodium (42 mg, 0.28 mmol, 1 éq), le sel de césium **59** (210 mg, 0.84 mmol, 3 éq) et la résine+espaceur **56** (503 mg, 0.28 mmol, 1 éq) dans du *N,N*-diméthylacétamide (5 mL) sont agités à la température de la pièce pendant 24 h. La résine est filtrée puis lavée avec de l'eau (5x10 mL), un mélange d'eau et d'acétone (1:1) (5x10 mL), de l'acétone (5x10 mL) puis du dichlorométhane (5x10 mL). La résine est séchée sur la pompe.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3425, 3026, 2923, 2850, 1736, 1609, 1513, 1446, 1332, 1276, 1142, 1014.

Alkylation du composé 60 (tableaux II, III et IV)

La résine **60** (100 mg, 1 éq) est placée dans un ballon et purgée à l'azote. On ajoute alors du solvant (tétrahydrofurane ou *N,N*-diméthylformamide; 2 mL) et à 0°C on additionne une solution de HMDSNa (1.0 à 1.2 éq) dans le solvant de réaction. On laisse agiter de 0.5 à 1.0 h, on ajoute l'agent alkylant (3.0 éq), on laisse revenir à la température de la pièce et on agite pendant 3 à 24 h.

Modèle de Wang + malonate 62



L'alcool **61** (5.01 g, 23.4 mmol, 1.0 éq) ainsi que l'acide **58** (4.13 g, 35.0 mmol, 1.5 éq) sont dissous dans le dichlorométhane (100 mL). On ajoute le diisopropylcarbodiimide (4.4 mL, 28.1 mmol, 1.2 éq) et la solution devient trouble, et on additionne le *N,N*-diméthylaminopyridine (2.88 g, 23.5 mmol, 1.0 éq). Après 12 h on filtre et on évapore le résidu. Le produit est recristallisé dans l'hexane. Rendement: 6.56 g, 89 %.

Formule brute: $C_{18}H_{18}O_5$. Masse Moléculaire: 314.3372 g/mol.

Solide blanc, point de fusion: 50-51 °C.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.44-7.30 (7H, m, $H_{arom.}$), 6.98 (2H, d, $J=8.6Hz$, $H_{arom.}$), 5.10 (2H, s, $OPhCH_2$), 5.08 (2H, s, $PhCH_2O$), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.40 (2H, s, $COCH_2$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 166.78, 166.28, 158.85, 136.68, 130.09, 128.50, 127.90, 127.32, 114.79, 69.87, 66.95, 52.37, 41.23.

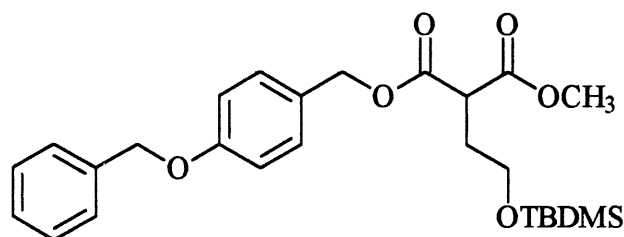
IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3035, 2997, 2953, 2878, 1737, 1607, 1511, 1449, 1416, 1381, 1280, 1241, 1150, 1016, 993, 850, 748.

SM (m/e): 91, 197, 314 M^+ .

SMHR: théorique: 314.1154 M^+

expérimental: 314.1145

Connecteur monoalkylé 72a



72a

Au modèle de Wang+connecteur **62** (506 mg, 1.6 mmol, 1.0 éq) dans du N,N-diméthylformamide (5 mL) à 0°C est ajoutée une solution de HMDSNa (1.6 mmol, 1 M, 1.0 éq) dans du N,N-diméthylformamide. On agite pendant 15 min., puis on ajoute l'iodoéthanol protégé **68** (552 mg, 1.9 mmol, 1.2 éq). On laisse revenir à la température de la pièce avec agitation pendant 3 h. On ajoute ensuite une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium jusqu'à un pH d'environ 7, puis on extrait avec un mélange d'éther et d'hexane (1:1, 3x25 mL). On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 577 mg, 86%. Huile incolore.

Formule brute: $C_{26}H_{36}O_6Si$. Masse Moléculaire: 472.6528 g/mol.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.45-7.26 (5H, m, $H_{arom.}$), 7.28 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHm), 6.96 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHo), 5.12 (2H, s, OPhCH₂), 5.07 (2H, s, PhCH₂), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.65-3.62 (3H, m, CH + SiOCH₂), 2.12 (2H, q, $J=6.4Hz$, OCH₂CH₂), 0.87 (9H, s, CCH₃), 0.01 (6H, s, SiCH₂).

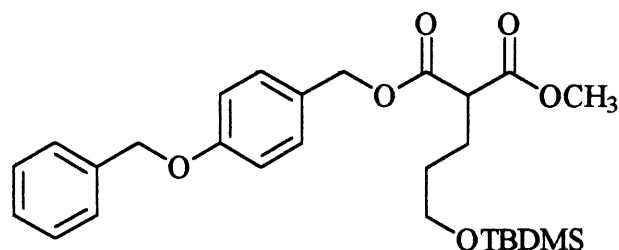
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 136.78, 129.97, 128.57, 127.98, 127.40, 114.79, 69.95, 66.78, 60.18, 52.35, 48.40, 31.65, 25.82, 18.26, -5.56.

SM (m/e): 91, 197, 415 (M - C₄H₉)⁺, 441 (M - OMe)⁺.

SMHR: théorique: 415.1577 (M - C₄H₉)⁺

expérimental: 415.1567

Connecteur monoalkylé 72b



72b

Au modèle de Wang+connecteur 62 (509 mg, 1.6 mmol, 1.0 éq) dans du N,N-diméthylformamide (5 mL) à 0°C est ajoutée une solution de HMDSNa (1.6 mmol, 1.0 éq) dans le N,N-diméthylformamide. On agite pendant 15 min., puis on ajoute l'iodoéthanol protégé 71 (586 mg, 1.9 mmol, 1.2 éq). On laisse revenir à la température de la pièce avec agitation pendant 3h. On ajoute ensuite une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium jusqu'à un pH d'environ 7, puis on extrait avec un mélange d'éther et d'hexane (1:1, 3x25 mL). On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, puis on l'évapore et le résidu est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 448 mg, 70%. Huile incolore.

Formule brute: $C_{27}H_{38}O_6Si$. Masse Moléculaire: 486.6796 g/mol.

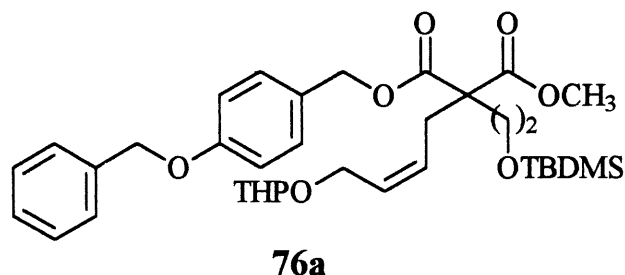
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.41-7.25 (5H, m, $H_{arom.}$), 7.26 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHm), 6.94 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHo), 5.10 (2H, s, OPhCH $_2$), 5.06 (2H, s, PhCH $_2$), 3.67 (3H, s, OCH $_3$), 3.59 (2H, t, $J=6.2Hz$, OCH $_2$), 3.41 (1H, t, $J=7.7Hz$, CH), 1.94 (2H, m, OCH $_2$ CH $_2$), 1.51 (2H, m, CHCH $_2$), 0.87 (9H, s, CCH $_3$), 0.02 (6H, s, SiCH $_3$).

SM (m/e): 91, 197, 429 (M - C $_4H_9$) $^+$, 455 (M - OMe) $^+$.

SMHR: théorique: 429.1733 (M - C $_4H_9$) $^+$

expérimental: 429.1729

Deuxième alkylation 76a



Au composé monoalkylé **72a** (548 mg, 1.16 mmol, 1.0 éq) est ajouté l'iodure de sodium (261 mg, 1.74 mmol, 1.5 éq) et du N,N-diméthylformamide (5 mL). À 0°C est additionnée une solution de HMDSNa (1.74 mmol, 1M, 1.5 éq) dans du N,N-diméthylformamide. On agite pendant 15 min., puis on ajoute le chlorure **75** (332 mg, 1.74 mmol, 1.5 éq). On laisse revenir à la température de la pièce avec agitation pendant 3 h. On ajoute ensuite une solution aqueuse saturée avec du chlorure d'ammonium jusqu'à un pH d'environ 7, puis on extrait avec un mélange d'éther et d'hexane (1:1, 3x25 mL). On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, puis le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 345 mg, 48%. Huile incolore.

Formule brute: $C_{35}H_{50}O_8Si$ Masse Moléculaire: 626.8612 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.43-7.22 (5H, m, $H_{arom.}$), 7.24 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHm), 6.93 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHo), 5.72-5.64 (1H, m, $OCH_2CH=CH$), 5.45-5.37 (1H, m, $OCH_2CH=CH$), 5.08 (2H, s, OPh CH_2), 5.04 (2H, s, Ph CH_2), 4.60-4.58 (1H, m, OCHO), 4.25 (1H, dd, $J=12.5$ et $6.0Hz$, $OCH_2CH=CH$), 4.03 (1H, dd, $J=12.5$ et $7.0Hz$, $OCH_2CH=CH$), 3.89-3.82 (1H, m, OCH CH_2), 3.62 (2H, t, $J=6.4Hz$, SiO CH_2), 3.58 (3H, s, O CH_3), 3.53-3.47 (1H, m, OCH CH_2), 2.76 (2H, d, $J=7.5Hz$, C CH_2 CH), 2.18 (2H, t, $J=6.7Hz$, C CH_2), 1.89-1.65 (2H, m, OCHO CH_2), 1.60-1.48 (4H, m, O $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 0.87 (9H, s, C CH_3), 0.02 (6H, s, Si CH_3).

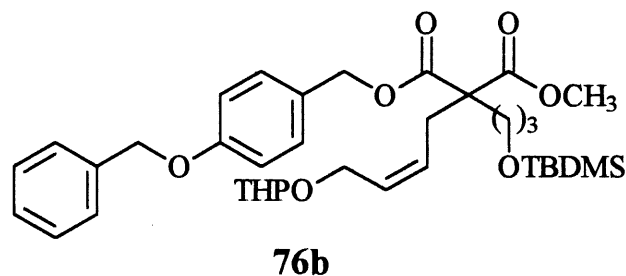
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 171.47, 170.89, 158.72, 136.72, 129.86, 128.50, 127.91, 127.33, 125.91, 114.66, 97.96, 69.88, 66.64, 62.76, 62.64, 62.05, 57.14, 52.15, 30.54, 28.80, 27.37, 25.82, 25.37, 19.36, 18.19, -5.42.

SM (m/e): 91, 197, 569 ($\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9$) $^+$, 595 ($\text{M} - \text{OMe}$) $^+$.

SMHR: théorique: 569.2570 ($\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9$) $^+$

expérimental: 569.2565

Deuxième alkylation 76b



Au composé monoalkylé **72b** (426 mg, 0.88 mmol, 1.0 éq) est ajouté l'iodure de sodium (196 mg, 1.3 mmol, 1.5 éq) et du N,N -diméthylformamide (5 mL). À 0°C est additionnée une solution de HMDSNa (1.3 mmol, 1M, 1.5 éq) dans du N,N -diméthylformamide. On agite pendant 15 min., puis on ajoute le chlorure **75** (250 mg, 1.3 mmol, 1.5 éq). On laisse revenir à la température de la pièce avec agitation pendant 3 h. On ajoute ensuite une solution aqueuse saturée avec du chlorure d'ammonium jusqu'à un pH d'environ 7, puis on extrait avec un mélange d'éther et d'hexane (1:1, 3x25 mL). On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 202 mg, 36%. Huile incolore.

Formule brute: $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_8\text{Si}$ Masse Moléculaire: 640.8880 g/mol

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.44-7.22 (5H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.24 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, OPhHm), 6.94 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, OPhHo), 5.72-5.63 (1H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.45-5.35 (1H,

m, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.08 (2H, s, OPhCH_2), 5.06 (2H, s, PhCH_2), 4.60-4.58 (1H, m, OCHO), 4.25 (1H, dd, $J=12.5$ et 6.0Hz , $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 4.03 (1H, dd, $J=12.5$ et 7.0Hz , $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.89-3.82 (1H, m, OCHCH_2), 3.61 (3H, s, OCH_3), 3.55 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$, SiOCH_2), 3.57-3.47 (1H, m, OCHCH_2), 2.70 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$, CCH_2CH), 1.95-1.90 (2H, m, $\text{SiOCH}_2\text{CH}_2$), 1.89-1.65 (2H, m, OCHOCH_2), 1.60-1.48 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.42-1.32 (2H, m, CCH_2CH_2), 0.88 (9H, s, CCH_3), 0.03 (6H, s, SiCH_3).

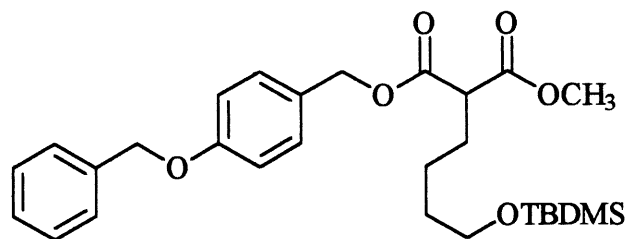
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 171.47, 170.89, 158.72, 136.72, 129.86, 128.50, 127.91, 127.33, 125.91, 114.66, 97.96, 69.88, 66.64, 62.76, 62.64, 62.05, 57.14, 52.15, 30.54, 28.80, 27.37, 25.82, 25.37, 19.36, 18.19, -5.42.

SM (m/e): 91, 197, 583 ($\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9$)⁺, 609 ($\text{M} - \text{OMe}$)⁺.

SMHR: théorique: 583.2727 ($\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9$)⁺

expérimental: 583.2720

Alcool protégé 92a



92a

Voir protocole composé 72a. Rendement: 91%. Huile incolore.

Formule brute: $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si}$ Masse Moléculaire: 500.7064 g/mol

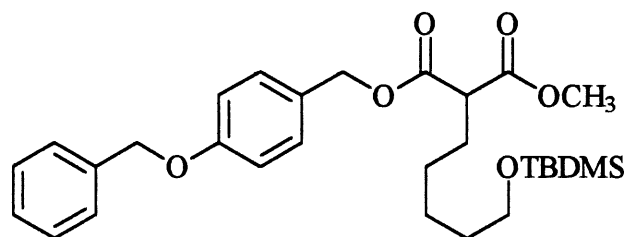
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.41-7.35 (5H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.25 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, OPhHm), 6.94 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, OPhHo), 5.08 (2H, s, OPhCH_2), 5.06 (2H, s, PhCH_2), 3.60 (3H, s, OCH_3), 3.56 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$, CH), 3.58-3.54 (2H, m, SiOCH_2), 1.93-1.87 (2H, m,

OCH₂CH₂), 1.51-1.44 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂), 1.20-1.13 (2H, m, CHCH₂), 0.89 (9H, s, CCH₃), 0.04 (6H, s, SiCH₃)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 172.03, 171.50, 158.68, 136.74, 129.88, 128.51, 128.07, 127.90, 127.33, 114.67, 69.87, 66.40, 62.60, 57.65, 52.03, 32.96, 31.95, 25.86, 20.29, 18.21, -5.43

SM (m/e): 499 (M - H)⁺

Alcool protégé 92b



92b

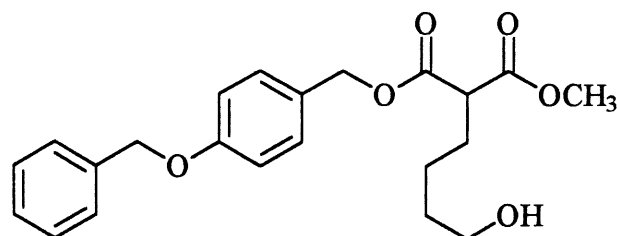
Voir protocole composé 72a. Rendement: 89%. Huile incolore.

Formule brute: C₂₉H₄₂O₆Si Masse Moléculaire: 514.7332 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.44-7.27 (5H, m, H_{arom.}), 7.28 (2H, d, J=8.6Hz, OPhHm), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz, OPhHo), 5.12 (2H, s, OPhCH₂), 5.05 (2H, s, PhCH₂), 3.67 (3H, s, OCH₃), 3.60 (2H, t, J=6.0Hz, SiOCH₂), 3.39(1H, t, J=7.4Hz, CH), 1.96-1.89 (2H, m, OCH₂CH₂), 1.54-1.47 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂), 1.40-1.25 (4H, m, CHCH₂CH₂), 0.92 (9H, s, CCH₃), 0.07 (6H, s, SiCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 169.59, 169.07, 158.65, 136.65, 129.79, 128.37, 127.78, 127.21, 114.61, 69.69, 66.53, 62.76, 52.09, 51.64, 32.29, 28.60, 25.81, 25.30, 18.13, -5.43.

Alcool libre 93a



93a

L'alcool protégé **92a** (322 mg, 0.64 mmol, 1.0 éq) est solubilisé dans du tétrahydrofurane (10 mL). On ajoute alors à la température de la pièce le fluorure de tétrabutyl ammonium (800 μ L, 1M dans du tétrahydrofurane, 0.77 mmol, 1.2 éq) et on laisse brasser pendant 12 h. On ajoute de l'eau (10 mL), puis on extrait à l'éther (5x10 mL). On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre, on évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 117 mg, 77 %. Huile incolore.

Formule brute: $C_{22}H_{26}O_6$ Masse Moléculaire: 386.4438 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.44-7.25 (5H, m, $H_{arom.}$), 7.26 (2H, d, $J=8.7$ Hz, OPhHm), 6.95 (2H, d, $J=8.7$ Hz, OPhHo), 5.10 (2H, s, OPhCH₂), 5.06 (2H, s, PhCH₂), 3.67 (3H, s, OCH₃), 3.59 (1H, t, $J=6.4$ Hz, HOCH₂), 3.37 (1H, t, $J=7.5$ Hz, CH), 1.98-1.88 (2H, m, OCH₂CH₂), 1.70 (1H, sl, OH), 1.57-1.50 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂), 1.41-1.32 (2H, m, CHCH₂).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 169.70, 169.19, 158.81, 136.70, 129.97, 128.51, 127.93, 127.77, 127.36, 114.77, 69.91, 66.79, 62.20, 52.33, 51.73, 32.07, 28.36, 23.43.

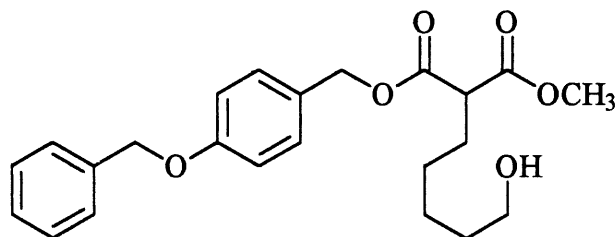
IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3534, 3433, 3035, 2945, 2870, 1734, 1613, 1513, 1455, 1379, 1241, 1154, 1024, 912, 824, 734.

SM (m/e): 91, 197, 386 M^+ .

SMHR: théorique: 386.1729 M^+

expérimental: 386.1733

Alcool libre 93b



93b

Voir protocole composé 92a. Rendement: 60 %.

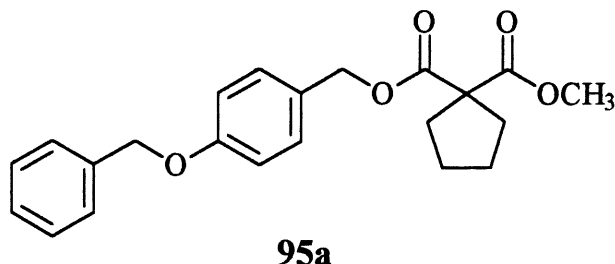
Formule brute: $C_{23}H_{28}O_6$ Masse Moléculaire: 400.4706 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.44-7.25 (5H, m, $H_{arom.}$), 7.26 (2H, d, $J=8.7Hz$, $OPhHm$), 6.95 (2H, d, $J=8.7Hz$, $OPhHo$), 5.10 (2H, s, $OPhCH_2$), 5.06 (2H, s, $PhCH_2$), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.59 (1H, t, $J=6.4Hz$, $HOCH_2$), 3.37 (1H, t, $J=7.5Hz$, CH), 1.98-1.88 (2H, m, OCH_2CH_2), 1.64 (1H, sl, OH), 1.57-1.48 (2H, m, $OCH_2CH_2CH_2$), 1.41-1.25 (4H, m, $CHCH_2CH_2$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 169.70, 169.19, 158.81, 136.70, 129.97, 128.51, 127.93, 127.77, 127.36, 114.77, 69.91, 66.79, 62.20, 52.33, 51.73, 32.07, 28.68, 26.96, 25.21.

SM (m/e): 91, 197, 400 M^+ .

Cyclopentane 95a



L'alcool **93a** (75.3 mg, 0.19 mmol, 1.0 éq) est solubilisé dans du dichlorométhane (5 mL). On ajoute alors à 0°C la triéthylamine (410 µL, 0.29 mmol, 1.5 éq) et le chlorure de méthanesulfonyle (180 µL, 0.23 mmol, 1.2 éq). On laisse agiter pendant 2 h et on ajoute alors une solution aqueuse saturée avec du chlorure d'ammonium (5 mL) et on extrait au dichlorométhane (5x5 mL), on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre, on évapore le solvant. On passe directement à la prochaine étape.

Au mésylate **94a** (0.19 mmol, 1.0 éq) on ajoute de l'iodure de sodium anhydre (28.5 mg, 0.19 mmol, 1.0 éq) puis du N,N-diméthylformamide (5 mL). À 0°C, on ajoute le HMDSNa (380 µL, 0.38 mmol, 2.0 éq). On laisse revenir à la température et après 1 h la réaction est terminée. On ajoute de l'eau (5 mL) et on extrait avec une solution éther et d'hexane 1:1 (5x5 mL). On sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre, on évapore le solvant et le produit est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 26 mg, 37%.

Formule brute: $C_{22}H_{24}O_5$ Masse Moléculaire: 368.4286 g/mol

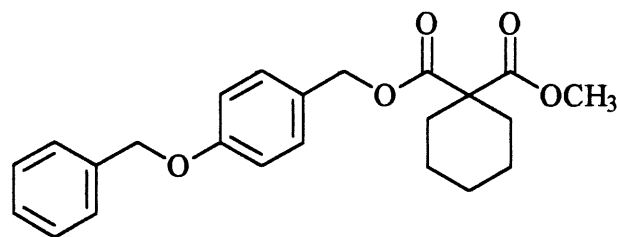
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.45-7.33 (5H, m, $H_{arom.}$), 7.26 (2H, d, $J=8.6$ Hz, OPhHm), 6.95 (2H, d, $J=8.6$ Hz, OPhHo), 5.10 (2H, s, OPhCH₂), 5.07 (2H, s, PhCH₂), 3.63 (3H, s, OCH₃), 2.21-2.16 (4H, m, CCH₂), 1.70-1.62 (4H, m, CCH₂-CH₂).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 173.00, 172.36, 158.72, 136.78, 129.73, 128.57, 128.17, 127.98, 127.44, 114.78, 69.94, 66.65, 60.38, 52.42, 34.50, 25.43

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3021, 2955, 2876, 1727, 1613, 1514, 1267, 1243, 1160, 1021

SM (m/e): 368 M^+

Cyclohexane 95b



95b

Voir protocole composé 95a. Rendement: 41 %.

Formule brute: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$ Masse Moléculaire: 382.4554 g/mol

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.45-7.33 (5H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.27 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, OPhHm), 6.96 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, OPhHo), 5.11 (2H, s, OPhCH₂), 5.07 (2H, s, PhCH₂), 3.63 (3H, s, OCH₃), 2.02-1.98 (4H, m, CCH₂), 1.54-1.42 (6H, m, CCH₂-CH₂-CH₂).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 172.25, 171.59, 158.64, 136.74, 129.69, 128.51, 128.14, 127.92, 127.38, 114.70, 69.89, 66.46, 54.98, 52.22, 31.26, 25.06, 22.62.

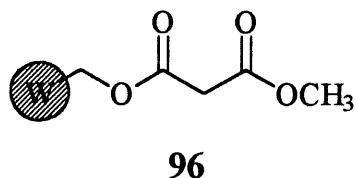
IR (pastille KBr, ν cm^{-1}):

SM (m/e): 382 M^+

SMHR: théorique: 382.1780 M^+

expérimental: 382.1788.

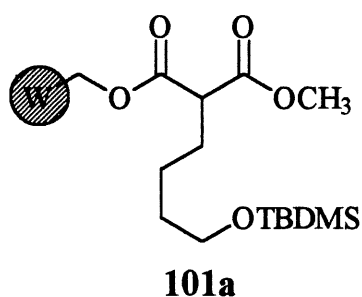
Résine Wang + connecteur 96



Dans une ampoule avec fritté, on place la résine de Wang **44** (3.49 g, 2.54 mmol, 1.0 éq) et l'acide **58** (450 mg, 3.81 mmol, 1.5 éq) et on fait gonfler la résine avec du dichlorométhane (50 mL). On ajoute alors le diisopropylcarbodiimide (400 μ L, 2.54 mmol, 1.0 éq) et le DMAP (31 mg, 0.25 mmol, 0.1 éq). On place la résine sur un agitateur rotatif pendant 24 h. On filtre la résine et on lave avec du dichlorométhane (3x50 mL), du N,N-diméthylformamide (3x50 mL), du dichlorométhane (3x50 mL) et de l'éther (3x50 mL). On sèche alors la résine sur la pompe.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3024, 2924, 2849, 1735, 1601, 1584, 1511, 1491, 1451, 1439, 1215, 1140, 1012, 749.

Alcool protégé 101a

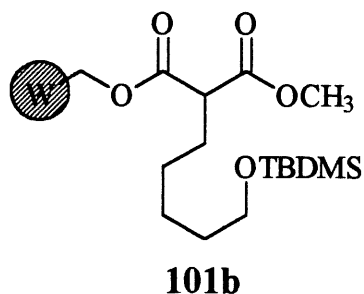


On place la résine **96** (1.04 g, 0.83 mmol, 1.0 éq) et 20 mL de N,N-diméthylformamide dans une ampoule avec fritté à 0°C. Est alors ajoutée une solution de HMDSNa (0.83 mmol,

1.0 éq) dans le N,N-diméthylformamide. On agite pendant 15 min., puis on ajoute l'iodure **85** (786 mg, 2.5 mmol, 3.0 éq). On laisse revenir à la température de la pièce avec agitation pendant 3h. On filtre la résine et on lave avec le dichlorométhane (3x20 mL), le N,N-diméthylformamide (3x20 mL), le dichlorométhane (3x20 mL) et l'éther (3x20 mL). On sèche alors la résine sur la pompe.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3025, 2925, 2849, 1735, 1601, 1512, 1492, 1451, 1248, 1220, 1173, 1149, 1091, 1004, 831, 753, 696.

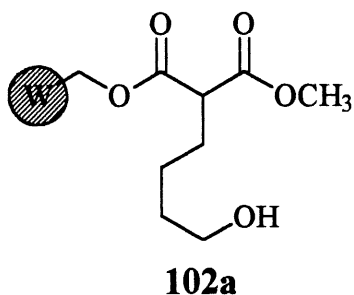
Alcool protégé **101b**



Voir protocole composé **101a**.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3060, 3026, 2923, 2854, 1735, 1606, 1512, 1493, 1449, 1377, 1246, 1149, 1097, 1018, 831, 752, 693.

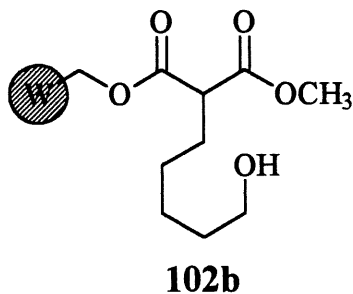
Alcool libre 102a



On place la résine **101a** (1.04 g, 0.74 mmol, 1.0 éq) dans un ampoule avec fritté. On ajoute alors du tétrahydrofurane (20 mL) suivi du fluorure de tétrabutylammonium (3.7 mL, 1M dans du tétrahydrofurane, 5.0 éq). On laisse brasser pendant 4 h, on filtre la résine et on lave avec du dichlorométhane (3x20 mL), du N,N-diméthylformamide (3x20 mL), du dichlorométhane (3x20 mL) et de l'éther (3x20 mL). On sèche alors la résine sur la pompe.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3448, 3059, 3026, 2922, 2849, 1734, 1601, 1513, 1492, 1452, 1373, 1220, 1173, 1147, 1067, 1027, 824, 755, 695.

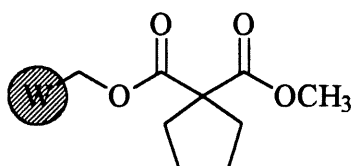
Alcool libre 102b



Voir protocole composé **102a**.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3466, 3059, 3026, 2924, 2855, 1735, 1605, 1512, 1493, 1449, 1376, 1223, 1149, 1112, 1021, 830, 755, 696.

Cyclopentane 104a



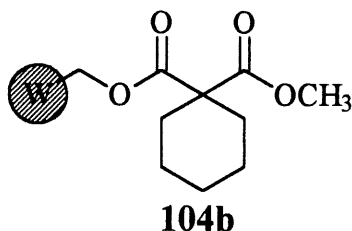
104a

La résine **102a** (480 mg, 0.37 mmol, 1.0 éq.) est placée dans un ballon et on ajoute du dichlorométhane (5 mL). Le mélange est refroidi à 0°C et la triéthylamine (270 μL , 1.9 mmol, 5.2 éq.) ainsi que le chlorure de méthanesulfonyle (140 μL , 1.8 mmol, 5.0 éq.) sont ajoutés. Le mélange a été agité pendant 2 h en le laissant revenir à la température de la pièce. La résine est filtrée et ensuite lavée avec du dichlorométhane (3x20 mL), du N,N-diméthylformamide (3x20 mL), du dichlorométhane (3x20 mL) et de l'éther (3x20 mL).

La résine résultante **103a** (214 mg, 0.16 mmol, 1.0 éq.) est placée dans un ballon et de l'iodure de sodium (47 mg, 0.32 mmol, 2.0 éq.) ainsi que du N,N-diméthylformamide (5 mL). Le mélange est alors refroidi à 0°C et le HMDSNa (320 μL , 1M dans du N,N-diméthylformamide, 0.32 mmol, 2.0 éq.). Le mélange est agité pendant 3 h en le laissant revenir à la température de la pièce. La résine est filtrée et ensuite lavée avec du dichlorométhane (3x20 mL), du N,N-diméthylformamide (3x20 mL), du dichlorométhane (3x20 mL) et de l'éther (3x20 mL). La résine est alors séchée sur la pompe à vide.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3447, 3026, 2914, 2849, 1730, 1601, 1578, 1508, 1492, 1450, 1373, 1216, 1161, 1114, 1014, 906, 824, 746, 692.

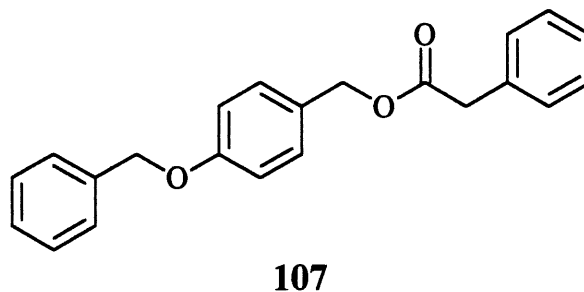
Cyclohexane 104b



Voir protocole composé 104a.

IR (pastille KBr, ν cm⁻¹): 3427, 3059, 3026, 2923, 2855, 1736, 1603, 1511, 1492, 1448, 1376, 1328, 1221, 1172, 1113, 1022, 907, 830, 754, 695.

Modèle de Wang + phénylacétate 107



Voir protocole composé 62. Rendement: 89%

Point de fusion: 59-60 °C

Formule brute: C₂₂H₂₀O₃ Masse Moléculaire: 332.3982 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.46-7.28 (10H, m, H_{arom.}), 7.26 (2H, d, J=8.6Hz, OPhHm), 6.99 (2H, d, J=8.6Hz, OPhHo), 5.11 (2H, s, OPhCH₂), 5.10 (2H, s, PhCH₂O), 3.69 (2H, s, COCH₂).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 171.46, 158.72, 136.75, 133.88, 129.99, 129.28, 128.56, 127.98, 127.40, 127.08, 114.85, 70.01, 66.43, 41.36.

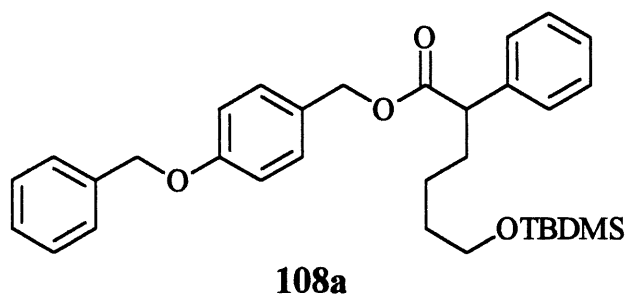
IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3034, 2906, 1727, 1611, 1512, 1457, 1380, 1335, 1250, 1223, 1144, 1010, 814, 743, 700.

SM (m/e): 91, 197, 332 M^+ .

SMHR: théorique: 332.1412 M^+

expérimental: 332.1420

Alcool protégé 108a



Voir protocole composé 72a. Rendement: 90 %

Formule brute: $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$ Masse Moléculaire: 518.7674 g/mol

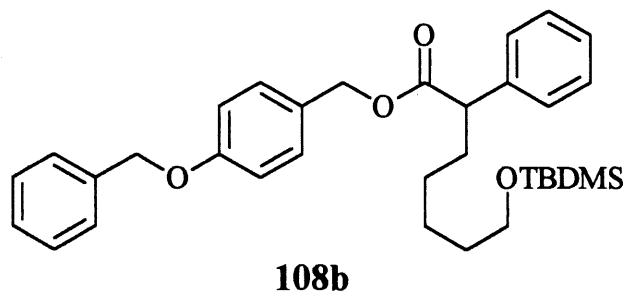
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.46-7.19 (10H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.20 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, OPhHm), 6.93 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, OPhHo), 5.09 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$, OPhCH_2), 5.07 (2H, s, PhCH_2O), 4.99 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$, OPhCH_2), 3.61-3.54 (3H, m, $\text{CH} + \text{SiOCH}_2$), 2.14-2.07 (1H, m, CHCH_2), 1.85-1.78 (1H, m, CHCH_2), 1.56-1.48 (2H, m, $\text{SiOCH}_2\text{CH}_2$), 1.34-1.26 (2H, m, CHCH_2CH_2), 0.89 (9H, s, CCH_3), 0.04 (6H, s, SiCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 173.93, 158.66, 139.03, 136.82, 129.74, 128.56, 128.52, 127.95, 127.42, 127.12, 114.73, 69.95, 66.18, 62.85, 51.71, 33.27, 32.49, 29.68, 25.92, 23.81, -5.37.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3063, 2932, 2859, 1732, 1612, 1512, 1460, 1382, 1247, 1154, 1102, 1023, 311, 835, 735.

SM (m/e): 517 (M - H)⁺.

Alcool protégé 108b



Voir protocole composé 72a. Rendement: 81 %

Formule brute: $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$ Masse Moléculaire: 532.7942 g/mol

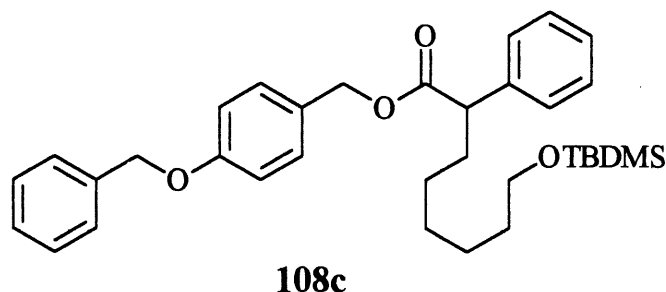
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.52-7.26 (10H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.27 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$, OPhHm), 6.99 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$, OPhHo), 5.17 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$, OPhCH_2), 5.10 (2H, s, PhCH_2O), 5.07 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$, OPhCH_2), 3.70-3.65 (3H, m, $\text{CH} + \text{SiOCH}_2$), 2.26-2.13 (1H, m, CHCH_2), 1.97-1.82 (1H, m, CHCH_2), 1.63-1.53 (2H, m, $\text{SiOCH}_2\text{CH}_2$), 1.50-1.31 (4H, m, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.01 (9H, s, CCH_3), 0.15 (6H, s, SiCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 173.74, 158.54, 139.00, 136.72, 129.60, 128.40, 128.26, 127.88, 127.80, 127.25, 126.99, 114.60, 69.75, 66.00, 62.88, 51.55, 33.38, 32.45, 27.18, 25.86, 25.46, 18.19, -5.37.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3032, 2933, 2859, 1733, 1612, 1512, 1460, 1382, 1300, 1249, 1153, 1100, 1023, 835, 776, 735, 699.

SM (m/e): 531 (M - H)⁺.

Alcool protégé 108c



Voir protocole composé 72a. Rendement: 98%

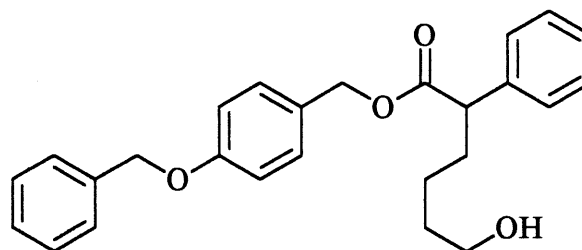
Formule brute: $C_{34}H_{46}O_4Si$ Masse Moléculaire: 518.7350 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.50-7.24 (10H, m, $H_{arom.}$), 7.26 (2H, d, $J=8.5Hz$, OPhHm), 6.98 (2H, d, $J=8.5Hz$, OPhHo), 5.15 (1H, d, $J=12.1Hz$, OPhCH $_2$), 5.09 (2H, s, PhCH $_2$ O), 5.05 (1H, d, $J=12.1Hz$, OPhCH $_2$), 3.68-3.63 (3H, m, CH + SiOCH $_2$), 2.23-2.10 (1H, m, CHCH $_2$), 1.92-1.80 (1H, m, CHCH $_2$), 1.61-1.53 (2H, m, SiOCH $_2$ CH $_2$), 1.37 (6H, sl, CHCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$), 0.99 (9H, s, CCH $_3$), 0.14 (6H, s, SiCH $_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 173.80, 158.56, 139.03, 136.72, 129.63, 128.39, 127.83, 127.27, 126.98, 114.63, 69.78, 65.99, 63.00, 51.57, 33.33, 32.59, 29.00, 27.36, 25.86, 25.43, 18.22, -5.40.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3033, 2933, 2859, 1733, 1612, 1513, 1461, 1382, 1300, 1249, 1153, 1100, 1024, 912, 836, 776, 734.

Alcool libre 109a



109a

Voir protocole composé **93a**. Rendement: 78%

Formule brute: $C_{26}H_{28}O_4$ Masse Moléculaire: 404.5048 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.47-7.20 (10H, m, $H_{arom.}$), 7.21 (2H, d, $J=8.7Hz$, $OPhHm$), 6.94 (2H, d, $J=8.7Hz$, $OPhHo$), 5.10 (1H, d, $J=12.1Hz$, $OPhCH_2$), 5.06 (2H, s, $PhCH_2O$), 5.01 (1H, d, $J=12.1Hz$, $OPhCH_2$), 3.63-3.55 (3H, m, $CH + HOCH_2$), 2.17-2.07 (1H, m, $CHCH_2$), 1.89-1.79 (1H, m, $CHCH_2$), 1.60 (1H, sl, OH), 1.59-1.52 (2H, m, $HOCH_2CH_2$), 1.38-1.26 (2H, m, $CHCH_2CH_2$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 173.83, 158.57, 138.84, 136.71, 129.67, 128.47, 127.80, 127.32, 127.10, 114.64, 69.84, 66.14, 62.29, 51.59, 33.05, 32.22, 23.62.

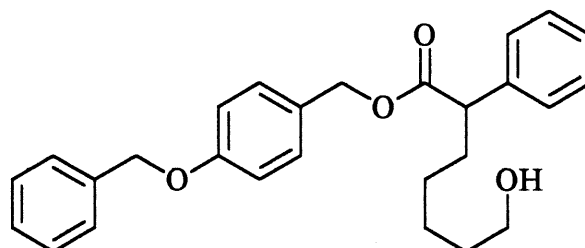
IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3410, 3062, 3032, 2937, 2866, 1729, 1612, 1512, 1455, 1380, 1300, 1241, 1157, 1025, 823, 735, 698.

SM (m/e): 404 M^+ .

SMHR: théorique: 404.1987 M^+

expérimental: 404.1982

Alcool libre 109b



109b

Voir protocole composé 93a. Rendement: 98 %

Formule brute: $C_{27}H_{30}O_4$ Masse Moléculaire: 418.5316 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.47-7.22 (10H, m, $H_{arom.}$), 7.23 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHm), 6.96 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHo), 5.13 (1H, d, $J=12.1Hz$, OPh \underline{CH}_2), 5.07 (2H, s, Ph \underline{CH}_2 O), 5.03 (1H, d, $J=12.1Hz$, OPh \underline{CH}_2), 3.65-3.56 (3H, m, \underline{CH} + HO \underline{CH}_2), 2.18-2.09 (2H, m, \underline{OH} + \underline{CHCH}_2), 1.87-1.80 (1H, m, \underline{CHCH}_2), 1.56-1.49 (2H, m, HO \underline{CH}_2 \underline{CH}_2), 1.44-1.26 (4H, m, \underline{CHCH}_2 \underline{CH}_2 \underline{CH}_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 173.86, 158.57, 138.90, 136.65, 129.63, 128.39, 128.20, 127.78, 127.26, 127.02, 114.64, 69.78, 66.05, 62.38, 51.49, 33.27, 32.27, 27.11, 25.30.

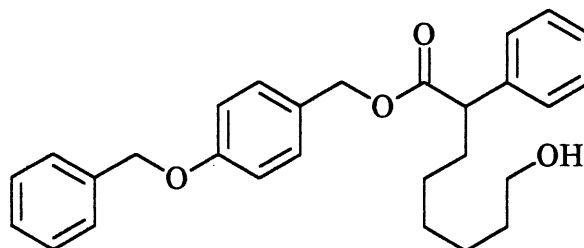
IR (film, ν cm^{-1}): 3441, 3063, 3033, 2935, 2863, 1729, 1612, 1512, 1456, 1380, 1301, 1242, 1158, 1024, 823, 736, 698.

SM (m/e): 91, 197, 214, 418 M^+ .

SMHR: théorique: 418.2144 M^+

expérimental: 418.2139

Alcool libre 109c



109c

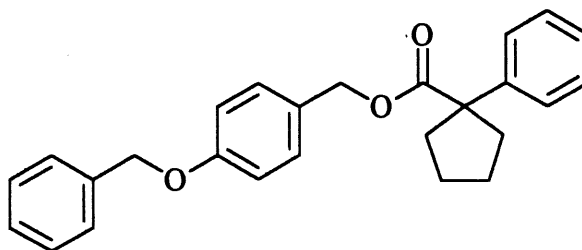
Voir protocole composé 93a. Rendement: 100 %

Formule brute: $C_{28}H_{32}O_4$ Masse Moléculaire: 420.5474 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.44-7.19 (10H, m, $H_{arom.}$), 7.20 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHm), 6.93 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHo), 5.09 (1H, d, $J=12.1Hz$, OPh $\underline{CH_2}$), 5.03 (2H, s, Ph $\underline{CH_2}$ O), 5.00 (1H, d, $J=12.1Hz$, OPh $\underline{CH_2}$), 3.62-3.55 (3H, m, CH + HOCH $\underline{2}$), 2.51 (1H, sl, OH), 2.18-2.07 (1H, m, CHCH $\underline{2}$), 1.88-1.75 (1H, m, CHCH $\underline{2}$), 1.53-1.47 (2H, m, HOCH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$), 1.32 (6H, sl, CHCH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 173.70, 158.37, 138.84, 136.54, 129.50, 128.26, 127.64, 127.13, 126.83, 114.45, 69.60, 65.86, 62.26, 51.43, 33.14, 32.27, 28.84, 27.17, 25.24.

Cyclopentane 111a



111a

Voir protocole composé 104a. Rendement: 76%

Formule brute: $C_{26}H_{26}O_3$ Masse Moléculaire: 386.4896 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.48-7.14 (10H, m, $H_{arom.}$), 7.16 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHm), 6.94 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHo), 5.09 (2H, s, OPh CH_2), 5.04 (2H, s, Ph CH_2O), 2.77-2.70 (2H, m, CCH_2), 1.99-1.95 (2H, m, CCH_2), 1.79-1.74 (4H, m, $CCH_2CH_2CH_2$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 175.60, 158.47, 143.15, 136.82, 129.26, 128.49, 128.14, 127.89, 127.36, 126.83, 126.58, 114.61, 69.89, 66.18, 59.11, 36.00, 23.50.

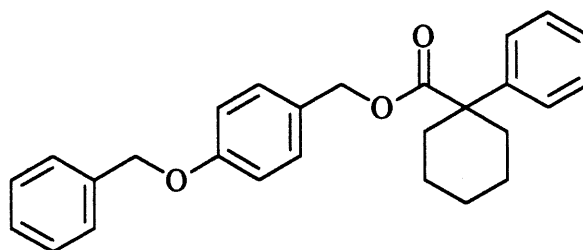
IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3032, 2954, 2873, 1725, 1611, 1512, 1453, 1378, 1302, 1237, 1160, 1125, 1018, 824, 737, 698.

SM (m/e): 91, 197, 386 M^+ .

SMHR: théorique: 386.1882 M^+

expérimental: 386.1889

Cyclohexane 111b



111b

Voir protocole composé 104a. Rendement: 36%

Formule brute: $C_{27}H_{28}O_3$ Masse Moléculaire: 400.5164 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.51-7.19 (10H, m, $H_{arom.}$), 7.21 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHm), 6.97 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHo), 5.11 (2H, s, OPh CH_2), 5.10 (2H, s, Ph CH_2O), 2.63-2.58 (2H, m, CCH_2), 1.86-1.32 (8H, m, $CCH_2CH_2CH_2CH_2$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 174.83, 158.43, 143.60, 136.77, 129.41, 128.44, 128.27, 127.83, 127.30, 126.55, 125.84, 114.54, 69.79, 65.93, 34.47, 25.46, 23.51.

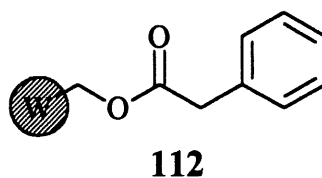
IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3033, 2934, 2860, 1724, 1611, 1512, 1452, 1378, 1299, 1219, 1126, 1020, 968, 913, 825, 734, 698.

SM (m/e): 91, 197, 400 M^+ .

SMHR: théorique: 400.2038 M^+

expérimental: 400.2033

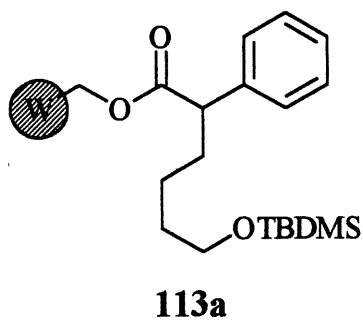
Résine de Wang + phénylacétate 112



Voir protocole composé 96.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3025, 2920, 1734, 1604, 1508, 1491, 1447, 1373, 1302, 1221, 1138, 1067, 1021, 973, 906, 821, 752, 695, 634.

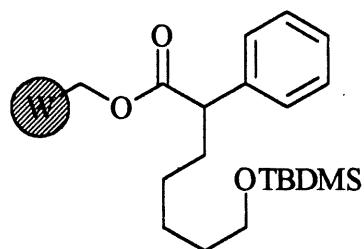
Alcool protégé 113a



Voir protocole composé 101a.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3025, 2925, 1732, 1601, 1584, 1513, 1493, 1452, 1378, 1302, 1248, 1149, 1102, 1020, 902, 833, 754, 696.

Alcool protégé 113b

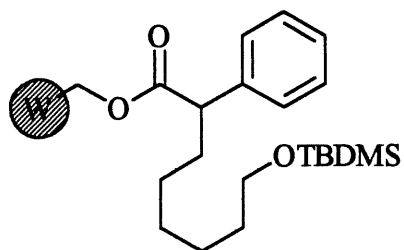


113b

Voir protocole composé 101a.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3060, 3027, 2923, 1733, 1605, 1511, 1493, 1377, 1302, 1247, 1150, 1108, 1023, 908, 833, 755, 696.

Alcool protégé 113c

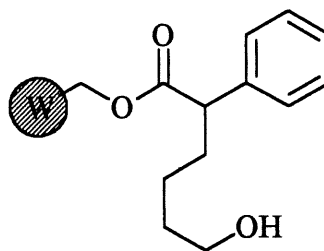


113c

Voir protocole composé 101a.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3059, 3026, 2923, 2853, 1738, 1604, 1510, 1495, 1449, 1375, 1245, 1172, 1114, 1073, 1025, 872, 840, 754, 696.

Alcool libre 114a

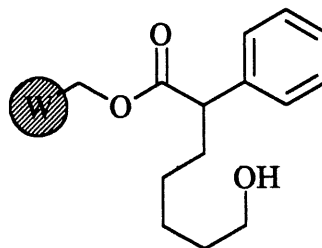


114a

Voir protocole composé 102a.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3435, 3026, 2922, 2849, 1730, 1601, 1584, 1512, 1492, 1452, 1380, 1349, 1296, 1239, 1149, 1114, 1067, 1027, 907, 824, 758, 696.

Alcool libre 114b

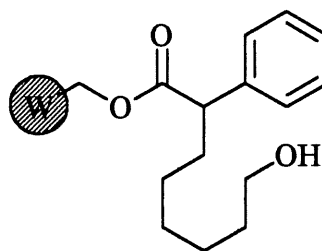


114b

Voir protocole composé 102a.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3443, 3026, 2919, 1730, 1605, 1605, 1511, 1492, 1448, 1376, 1304, 1237, 1150, 1072, 1023, 907, 825, 754, 696.

Alcool libre 114c

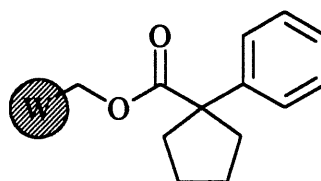


114c

Voir protocole composé 102a.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3440, 3059, 3026, 2972, 2922, 2854, 1734, 1604, 1509, 1493, 1448, 1376, 1300, 1235, 1172, 1112, 1068, 1021, 906, 825, 754, 695.

Cyclopentane 116a

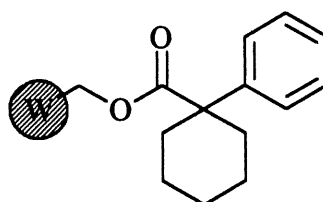


116a

Voir protocole composé 104a.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3447, 3023, 2914, 2849, 1730, 1601, 1578, 1508, 1491, 1450, 1373, 1216, 1161, 1114, 1014, 746.

Cyclohexane 116b

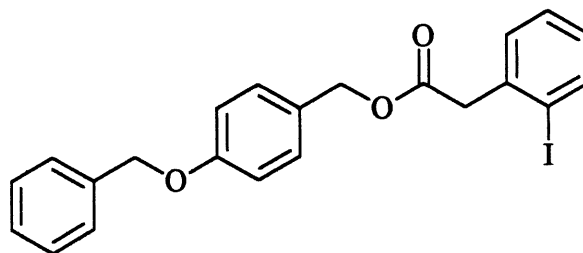


116b

Voir protocole composé 104a.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3443, 1724, 1602, 1507, 1491, 1446, 1376, 1302, 1213, 1168, 1114, 1018, 905, 825, 751, 694.

Modèle de Wang+acide o-iodophénylacétique 126



126

L'alcool 61 (3.21 g, 15.0 mmol, 1.0 éq) ainsi que l'acide 125 (4.35 g, 16.6 mmol, 1.1 éq) sont placés dans du dichlorométhane (100 mL). On ajoute le dicyclohexylcarbodiimide (15 mL, 15 mmol, 1.0 éq) et la solution devient trouble, et on additione le N,N-

diméthylaminopyridine (183 mg, 0.15 mmol, 0.1 éq). Après 12 h on filtre et on évapore le solvant. Le produit est recristallisé dans l'hexane. Rendement: 6.05 g, 88 %.

Formule brute: $C_{22}H_{19}IO_3$ Masse Moléculaire: 458.2948 g/mol

Solide blanc point de fusion: 62-63 °C.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.85 (1H, d, $J=8.3Hz$, HoI), 7.46-7.28 (12H, m, $H_{arom.}$), 6.95 (2H, d, $J=8.6Hz$, OPhHo), 5.12 (2H, s, OPh CH_2), 5.08 (2H, s, Ph CH_2O), 3.83 (2H, s, $COCH_2$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 170.43, 158.77, 139.50, 137.68, 130.68, 130.11, 128.89, 128.57, 128.37, 127.98, 127.41, 114.83, 101.00, 70.01, 66.58, 46.27.

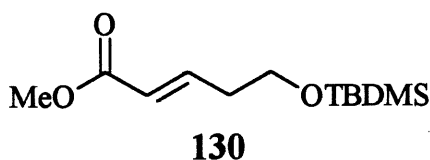
IR (KBr, ν cm^{-1}): 3058, 2954, 2880, 1725, 1609, 1585, 1512, 1460, 1374, 1325, 1235, 1147, 1010, 957, 816, 732, 699.

SM (m/e): 91, 197, 458 M^+ .

SMHR: théorique: 458.0379 M^+

expérimental: 458.0376

Ester 130.



À une solution de méthyl diéthylphosphonoacétate (5.71 g, 27.2 mmol, 1.15 éq) dans du tétrahydrofurane (80mL) à 0°C, on ajoute le *n*-butyllithium (16.3 mL, 1.6M dans l'hexane, 26 mmol, 1.1 éq) lentement. Après 10 min., on laisse revenir la solution résultante à la température de la pièce. On ajoute alors une solution de l'aldéhyde **129** (4.45 g, 23.6 mmol, 1.0 éq) dans du tétrahydrofurane(20 mL), par canule. On agite pendant 30 min. et on additionne alors de l'eau (100 mL), et on extrait à l'éther (3x100 mL). On sèche la phase

organique avec du sulfate de magnésium, on filtre, on évapore le solvant et le produit est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice pour obtenir le composé **130**. Rendement: 3.65 g, 76%, huile incolore.

Formule brute : $C_{12}H_{24}O_3Si$ Masse Molaire : 244.4058 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 6.96 (1H, dt, $J=15.8Hz$ et $J=7.0Hz$, COCH), 5.87 (1H, dt, $J=15.8Hz$ et $J=1.5Hz$, COCH=CH), 3.72 (2H, t, $J=6.5Hz$, CH_2O), 3.72 (3H, s, CH_3O), 2.41 (2H, qd, $J=6.5Hz$ et $J=1.5Hz$, CH_2-CH_2-O), 0.88 (9H, s, CCH_3), 0.04 (6H, s, $SiCH_3$).

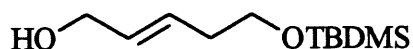
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) :

SM (m/e): 89, 119, 187 (M - C_4H_9)⁺, 213 (M - OCH_3)⁺, 229 (M - CH_3)⁺.

SMHR: théorique: 187.0790 (M - C_4H_9)⁺

expérimental: 187.0794

Alcool allylique protégé **131**.



131

L'ester **130** (6.12 g, 25.0 mmol, 1.0 éq) est solubilisé dans du tétrahydrofurane (80 mL) et le mélange est placé dans un bain à $-78^\circ C$. L'hydru de diisobutylaluminium (1.5 M dans le toluène) (50 mL, 75.1 mmol, 3.0 éq) est ajouté lentement. Après la fin de l'addition on enlève le bain et on laisse la température remonter pendant 15 min.. On ajoute du méthanol (30 mL) lentement, suivi d'une solution aqueuse saturée de sels de Rochelle (30 mL). Le mélange est agité toute la nuit à la température de la pièce. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 200 mL) les phases organiques sont combinées, séchées avec le sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est

purifié par une chromatographie-éclair sur gel de silice (AcOEt / hexane, 5:95). Le produit **131** est récupéré sous forme d'une huile incolore. Rendement: 5.15 g, 95%.

Formule brute: $C_{11}H_{24}O_2Si$ Masse Molaire : 216.3954 g/mol

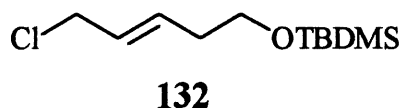
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 5.72-5.68 (2H, m, $\underline{HC=CH}$), 4.09 (2H, t, $J=4.0Hz$, $\underline{CH_2-OH}$), 3.66 (2H, t, $J=6.8Hz$, $\underline{CH_2-OSi}$), 2.28 (2H, qd, $J=6.8Hz$ et $J=1.7Hz$, $\underline{CH_2-CH_2-O}$), 1.50 (1H, sl, OH), 0.90 (9H, s, C- CH_3), 0.06 (6H, s, Si- CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 130.96, 129.34, 63.61, 62.77, 35.79, 25.89, 25.89, 18.33, -5.29.

IR (film, ν cm^{-1}): 3350, 2950, 2859, 1467, 1386, 1254, 1099, 1007, 972, 838, 777.

SM (m/e): 89, 105, 115, 129, 159 (M - C_4H_9) $^+$.

Chlorure allylique 132.



L'alcool allylique **131** (1.00 g, 4.6 mmol, 1.0 éq) est solubilisé dans du dichlorométhane (20 mL) à 0°C, et on ajoute la triphénylphosphine (1.45 g, 5.55 mmol, 1.2 éq). On laisse agiter pendant 5 min. et la *N*-chlorosuccinimide (0.93 g, 6.93 mmol, 1.5 éq) est additionnée par portions. On laisse aller le mélange 10 min. et on enlève le bain de glace. Après 30 min. on ajoute un mélange hexane: éther (50 mL) (2:1). On filtre sur silice, et on évapore le solvant. Le chlorure obtenu est utilisé sans autre purification. Liquide légèrement jaune pâle.

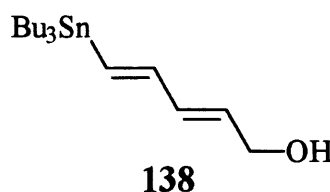
Rendement: 880 mg, 81 %.

Formule brute: $C_{11}H_{23}ClOSi$ Masse Molaire : 234.8411 g/mol

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.84-5.59 (2H, m, $\text{HC}=\text{CH}$), 4.02 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 3.65 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-OSi}$), 2.27 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 0.88 (9H, s, C-CH_3), 0.04 (6H, s, Si-CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 132.28, 127.73, 62.31, 45.17, 35.59, 25.88, 18.25, -5.37.

Alcool 138.



À une solution de diéthylphosphonoacétate de méthyle (1.35 g, 6.42 mmol, 1.15 éq) dans du tétrahydrofurane (20 mL) à 0°C , on ajoute le *n*-butyllithium (3.84 mL, 1.6M dans l'hexane, 6.14 mmol, 1.1 éq) lentement. Après 10 min., on laisse revenir la solution résultante à la température de la pièce. On ajoute alors une solution de l'aldéhyde **136** (1.93 g, 5.58 mmol, 1.0 éq) dans du tétrahydrofurane (5 mL), par canule. On agite pendant 30 min. et on additionne alors de l'eau (20 mL), et on extrait à l'éther (3x20 mL). On sèche la phase organique avec du sulfate de magnésium, on filtre et on évapore le solvant. On passe directement à la prochaine étape.

L'ester **137** (1.650 g, 4.11 mmol, 1.0 éq) est solubilisé dans du tétrahydrofurane (25 mL) et le mélange est placé dans un bain à -78°C . L'hydruure de diisobutylaluminium (1.5 M dans le toluène) (8.2 mL, 12.3 mmol, 3.0 éq) est ajouté lentement. Après la fin de l'addition on enlève le bain et on laisse la température remonter pendant 15 min.. On ajoute du méthanol (5 mL) lentement, suivi d'une solution aqueuse saturée de sels de Rochelle (5 mL). Le mélange est agité toute la nuit à la température de la pièce. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 25 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées avec le sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis évaporées. Le résidu obtenu est

purifié par une chromatographie-éclair sur gel de silice où la silice a été traité préalablement avec de la triéthylamine (AcOEt / hexane, 5:95). Le produit **138** est récupéré sous forme d'une huile incolore. Rendement: 952 mg, 62%.

Formule brute: $C_{17}H_{34}OSn$ Masse Molaire : 373.1650 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 6.52 (1H, dd, $J=18.8$ et 9.7 Hz, $SnCH=CH$), 6.23 (1H, d, $J=18.8$ Hz, $SnCH$), 6.19 (1H, dd, $J=15.4$ et 9.7 Hz, $SnCH=CH-CH$), 5.76 (1H, dt, $J=15.4$ et 5.8 Hz, $SnCH=CH-CH=CH$), 4.15 (2H, d, $J=5.8$ Hz, CH_2O), 2.45 (1H, sl, OH), 1.52-1.44 (6H, m, $SnCH_2$), 1.36-1.24 (6H, m, $SnCH_2-CH_2$), 1.03-0.85 (15H, m, CH_2-CH_3).

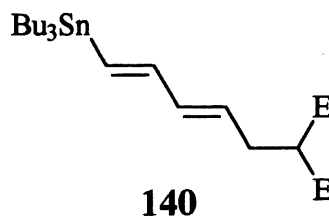
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 145.91, 134.58, 134.32, 130.77, 62.94, 29.00, 27.13, 13.56, 9.35.

SM (m/e): 317 ($M - C_4H_9$)⁺

SMHR: théorique: 317.0927($M - C_4H_9$)⁺

expérimental: 317.0923

Malonate monoalkylé 140.



L'alcool allylique **138** (608 mg, 1.63 mmol, 1.0 éq) est solubilisé dans du dichlorométhane (20 mL) à 0°C, et on ajoute la triphénylphosphine (513 mg, 1.96 mmol, 1.2 éq). On laisse agiter pendant 5 min. et la N-chlorosuccinimide (326 mg, 2.44 mmol, 1.5 éq) est additionné par portions. On laisse aller le mélange 10 min. et on enlève le bain de glace. Après 30 min. on ajoute un mélange hexane: éther (50 mL) (2:1). On filtre sur silice, et on

évapore le solvant. Le chlorure obtenu est utilisé sans autre purification. Liquide légèrement jaune pâle. Rendement: 548 mg, 98%. On passe directement à la prochaine réaction.

À 0°C, on ajoute un mélange de tétrahydrofurane:N,N-diméthylformamide (1:1) (30 mL) à l'hydruure de sodium (250 mg, 60% dans huile, 6.52 mmol, 4.0 éq) déposé dans un ballon, et avec agitation on ajoute lentement le diméthylmalonate (760 mL, 6.68 mmol, 4.1 éq). Puis, après 15 min. on ajoute le chlorure **138** (548mg, 1.59 mmol, 1.0 éq) dans du tétrahydrofurane (10 mL). Après 1 h, on ajoute de l'eau (30 mL) et on extrait avec un mélange éther et d'hexane (1:1) (5x30 mL). Après chromatographie-éclair sur gel de silice du résidu, on obtient le produit **140**. Rendement: 394 mg, 51%. huile incolore.

Formule brute: $C_{22}H_{40}O_4Sn$ Masse Molaire : 487.2656 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 6.45 (1H, dd, $J=18.7$ et 9.7 Hz, SnCH=CH), 6.15 (1H, d, $J=18.7$ Hz, SnCH), 6.12 (1H, dd, $J=15.0$ et 9.7 Hz, SnCH=CH-CH), 5.55 (1H, dt, $J=15.0$ et 7.3 Hz, SnCH=CH-CH=CH), 3.74 (6H, s, CH_3), 3.45 (1H, t, $J=7.3$ Hz, CHCO), 2.68 (2H, t, $J=7.3$ Hz, CH_2 CH), 1.57-1.43 (6H, m, Sn CH_2), 1.36-1.24 (6H, m, Sn CH_2 - CH_2), 0.96-0.86 (15H, m, CH_2 - CH_3).

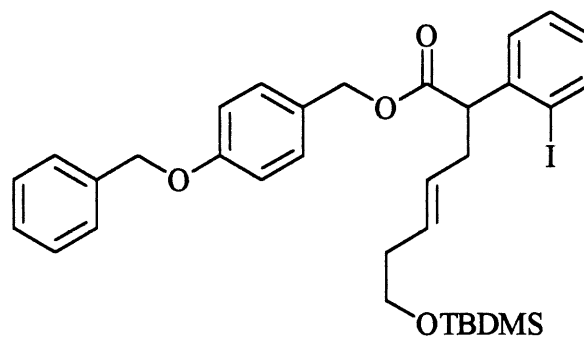
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 169.13, 146.16, 136.40, 133.36, 127.66, 52.42, 51.64, 31.71, 29.05, 27.18, 13.60, 9.39.

SM (m/e): 151, 375, 431 (M - C_4H_9) $^+$.

SMHR: théorique: 431.1244 (M - C_4H_9) $^+$

expérimental: 431.1241

Alcool protégé 141.



141

À une mélange de l'ester de l'acide o-iodophénylacétique **126** (1.14 g, 2.48 mmol, 1.0 éq) et d'iodure de sodium (371mg, 2.48 mmol, 1.0 éq) dans du N,N-diméthylformamide (25 mL) à 0°C est ajoutée une solution de HMDSNa (2.48 mmol, 1.0 éq) dans du N,N-diméthylformamide. On agite, puis on ajoute le chlorure protégé **132** (700 mg, 2.98 mmol, 1.2 éq). On laisse revenir à la température de la pièce avec agitation pendant 3h. On ajoute ensuite une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium jusqu'à un pH d'environ 7, puis on extrait avec un mélange d'éther et d'hexane (1:1, 3x50 mL). On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, puis on l'évapore et le résidu est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 1.40 g, 86%. Huile incolore.

Formule brute: $C_{33}H_{41}IO_4Si$ Masse Molaire : 656.6750 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.85 (1H, d, $J=8.5$ Hz, $H_{arom.}$), 7.46-7.26 (8H, m, $H_{arom.}$), 7.22 (2H, d, $J=8.7$ Hz, $H_{arom.}$), 6.93 (2H, d, $J=8.7$ Hz, $H_{arom.}$), 5.47-5.43 (2H, m, $HC=CH$), 5.11 (1H, d, $J=12.2$ Hz, O-Ph- \underline{CH}), 5.06 (2H, s, Ph- $\underline{CH_2}$), 5.02 (1H, d, $J=12.2$ Hz, O-Ph- \underline{CH}), 4.12 (1H, dd, $J=6.8$ Hz et $J=8.2$ Hz, COCH $\underline{2}$), 3.54 (2H, t, $J=6.8$ Hz, CH_2 -OSi), 2.75-2.65 (1H, m, COCH- $\underline{CH_2}$), 2.48-2.41 (1H, m, COCH- $\underline{CH_2}$), 2.16 (2H, q, $J=6.8$ Hz, $\underline{CH_2}$ - CH_2 -O), 0.90 (9H, s, C- CH_3), 0.05 (6H, s, Si- CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 172.78, 156.65, 139.69, 136.84, 129.74, 128.76, 128.56, 128.24, 128.03, 127.40, 114.72, 101.71, 69.95, 66.32, 63.02, 55.19, 36.47, 36.17, 25.95, 18.31, -5.24.

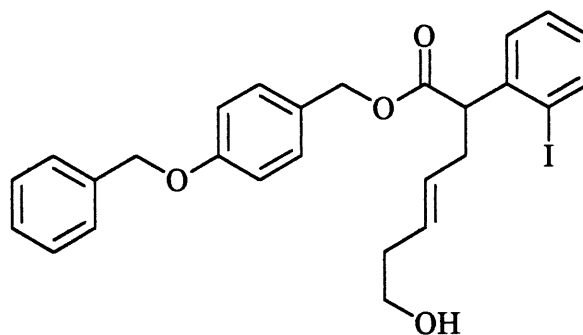
IR (film, ν cm^{-1}): 3050, 2928, 2856, 1733, 1613, 1513, 1465, 1380, 1249, 1159, 1099, 1010, 909, 836, 777, 734.

SM (m/e): 599 (M - C_4H_9) $^+$

SMHR: théorique: 599.1114 (M - C_4H_9) $^+$

expérimental: 599.1111

Alcool 142.



142

L'alcool protégé **141** (2.62 g, 4.00 mmol, 1.0 éq) est solubilisé dans du tétrahydrofurane (50 mL). On ajoute alors à la température de la pièce le fluorure de tétrabutyl ammonium (12 mL, 1M dans du tétrahydrofurane, 12.0 mmol, 3.0 éq) et on laisse brasser pendant 12 h. On ajoute de l'eau (50 mL), puis on extrait à l'éther (5x50 mL). On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre, on évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 1.90g, 88 %. Huile incolore.

Formule brute: $C_{27}H_{27}IO_4$ Masse Molaire : 542.4124 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.87 (1H, d, $J=8.1$ Hz, H19), 7.47-7.30 (8H, m, $H_{arom.}$), 7.25 (2H, d, $J=8.7$ Hz, H10 et 12), 6.96 (2H, d, $J=8.7$ Hz, H9 et 13), 5.56-5.37 (2H, m, $\underline{HC=CH}$), 5.11 (1H, d, $J=12.2$ Hz, O-Ph- \underline{CH}), 5.06 (2H, s, Ph- $\underline{CH_2}$), 5.04 (1H, d, $J=12.2$ Hz, O-Ph- \underline{CH}), 4.16 (1H, dd, $J=7.0$ Hz et $J=8.0$ Hz, $\underline{COCH_2}$), 3.53 (2H, t, $J=6.2$ Hz, $\underline{CH_2-OSi}$), 2.79-2.68 (1H, m, $\underline{COCH-CH_2}$), 2.54-2.47 (1H, m, $\underline{COCH-CH_2}$), 2.19 (2H, q, $J=6.2$ Hz, $\underline{CH_2-CH_2-O}$), 1.68 (1H, sl, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 172.63, 158.59, 141.19, 139.63, 136.71, 129.74, 129.30, 128.82, 128.48, 127.98, 127.86, 127.34, 114.66, 101.65, 69.87, 66.32, 61.63, 54.93, 36.30, 35.72.

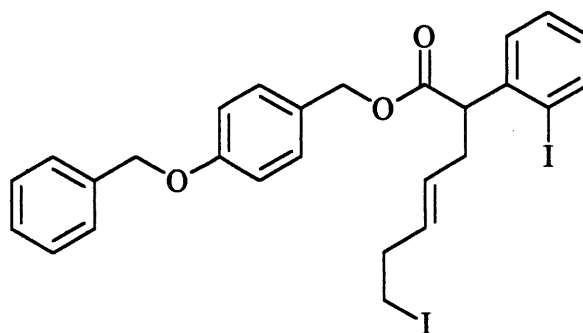
IR (film, ν cm^{-1}): 3424, 3033, 2933, 1729, 1612, 1512, 1461, 1380, 1239, 1163, 1015, 972, 823, 742.

SM (m/e): 542 M^+

SMHR: théorique: 542.0954 M^+

expérimental: 542.0945

Diiodure 143.



143

L'alcool **142** (500 mg, 0.92 mmol, 1.0 éq) est solubilisé dans du toluène (10 mL) à 0°C, et on ajoute la triphénylphosphine (362 mg, 1.38 mmol, 1.5 éq). On laisse agiter pendant 5

min.. On ajoute rapidement et successivement l'iodométhane (98 μL , 1.57 mmol, 1.7 eq) et le DEAD (233 μL , 1.48 mmol, 1.6 eq). On laisse aller le mélange 10 min. et on enlève le bain de glace. Après 30 min. on évapore le solvant à sec et on ajoute de l'éther (20 mL). On filtre sur celite, on évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 528 mg, 88 %. Huile incolore.

Formule brute: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{I}_2$ Masse Molaire : 652.3096 g/mol

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.89 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.49-7.31 (8H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.27 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.97 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 5.55-5.40 (2H, m, HC=CH), 5.17 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$, O-Ph- CH), 5.09 (2H, s, Ph- CH_2), 5.07 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$, O-Ph- CH), 4.20 (1H, dd, $J=7.0\text{Hz}$ et $J=8.0\text{Hz}$, COCH_2), 3.05 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-I}$), 2.80-2.71 (1H, m, COCH-CH_2), 2.55-2.47 (1H, m, COCH-CH_2), 2.50 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-I}$).

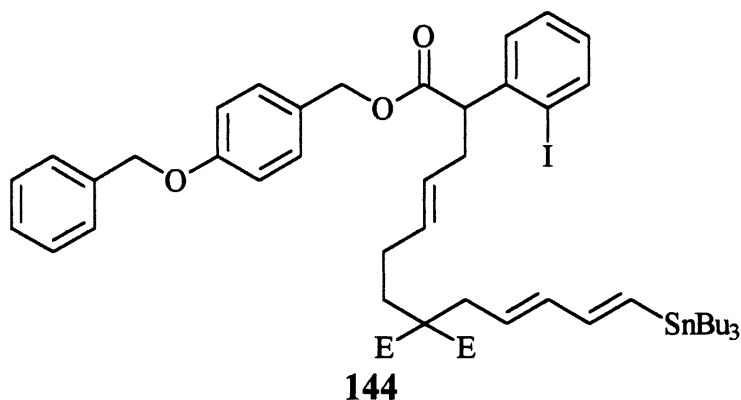
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 172.37, 158.52, 141.12, 139.57, 136.65, 131.35, 130.44, 129.73, 129.08, 128.78, 128.42, 127.97, 127.84, 127.27, 114.53, 101.65, 69.75, 66.21, 54.93, 36.30, 35.72, 5.25.

SM (m/e): 91, 197, 652 M^+ .

SMHR: théorique: 651.9971 M^+

expérimental: 651.9962

Triène ouvert 144



L'étain diénique **140** (300 mg, 0.62 mmol, 1.6 éq) est solubilisé dans du N,N-diméthylformamide (5 mL). À 0°C on ajoute le HMDSNa (0.58 mmol, 1.5 éq) et 15 min. après on ajoute l'iodure **143** (250 mg, 0.38 mmol, 1.0 éq). On enlève le bain de glace et après 3 h on ajoute de l'eau (5 mL). Puis, on extrait à l'aide d'un mélange d'éther et d'hexane (5x10 mL, 1:1). On filtre sur silice, on évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 121 mg, 31 %. Huile incolore.

Formule brute: $C_{49}H_{65}IO_7Sn$ Masse Molaire : 1011.6628 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.83 (1H, d, $J=7.9$ Hz, HoI), 7.45-7.25 (8H, m, $H_{arom.}$), 7.20 (2H, d, $J=8.6$ Hz, $H_{arom.}$), 6.92 (2H, d, $J=8.6$ Hz, $H_{arom.}$), 6.46 (1H, dd, $J=18.7$ Hz et $J=9.8$ Hz, SnCH=CH), 6.13 (1H, d, $J=18.7$ Hz, SnCH), 6.05 (1H, dd, $J=15$ Hz et $J=9.8$ Hz, SnCH=CH-CH), 5.49-5.40 (1H, m, SnCH=CH-CH=CH), 5.42-5.38 (2H, m, HC=CH-CHCH₂CO), 5.10 (1H, d, $J=12.1$ Hz, O-Ph-CH₂), 5.06 (2H, s, Ph-CH₂), 5.04 (1H, d, $J=12.1$ Hz, O-Ph-CH₂), 4.09 (1H, dd, $J=6.8$ Hz et $J=8.0$ Hz, COCH₂), 3.70 (6H, s, CH₃O), 2.72-2.62 (1H, m, COCH-CH₂), 2.65 (2H, d, $J=7.8$ Hz, COCCH₂), 2.45-2.36 (1H, m, COCH-CH₂), 1.85 (4H, sl, CCH₂CH₂), 1.57-1.46 (6H, m, CH₂Sn), 1.38-1.27 (6H, m, CH₂CH₂CH₂-Sn), 0.93-0.88 (15H, m, CH₃CH₂CH₂CH₂-Sn).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 172.69, 171.47, 158.59, 146.29, 141.38, 139.63, 137.43, 136.78, 133.22, 131.93, 129.73, 128.72, 128.48, 128.18, 127.94, 127.34, 126.89, 126.05, 114.66, 101.80, 69.88, 66.26, 57.66, 55.07, 52.29, 36.33, 36.03, 32.22, 29.02, 27.18, 13.66, 9.39.

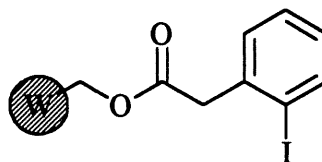
IR (film, ν cm^{-1}): 2954, 2852, 1734, 1612, 1513, 1458, 1242, 1216, 1166, 1007, 737.

SM (m/e): 955 ($\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9$) $^+$

SMHR: théorique: 955.2093 ($\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9$) $^+$

expérimental: 955.2109

Résine de Wang + connecteur iodé 154.



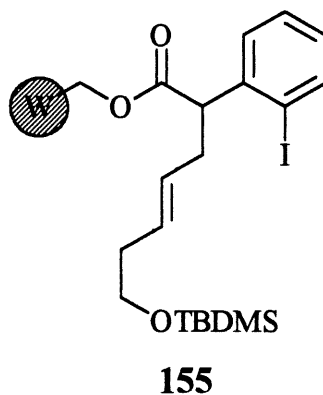
154

On place la résine de Wang **44** (3.49 g, 2.54 mmol, 1.0 éq) dans une ampoule avec fritté, on ajoute l'acide **125** (1.0 g, 3.82 mmol, 1.5 éq) et du dichlorométhane (50 mL). Après, on additionne le DIC (400 μL , 2.54 mmol, 1.0 éq) et le DMAP (31 mg, 0.25 mmol, 0.1 éq). On place ensuite l'ampoule sur un agitateur rotatif et on brasse pendant 2 jours. On filtre et la résine est lavée avec du dichlorométhane (3x50 mL), du *N,N*-diméthylformamide (3x50 mL), du dichlorométhane (3x50 mL) et de l'éther (3x50 mL). On sèche la résine sur la pompe.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 170.43, 145.26, 139.44, 130.12, 127.93, 114.74, 69.95, 66.59, 46.21, 43.74, 40.41.

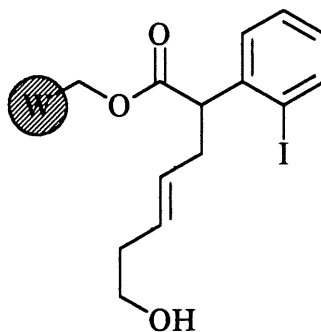
IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3082, 3022, 2923, 2851, 1735, 1601, 1509, 1491, 1450, 1374, 1330, 1210, 1144, 1112, 1070, 1011, 906, 819, 742, 696.

Alcool protégé 155.



Dans une ampoule avec verre fritté, on place la résine **154** (4.15 g, 2.60 mmol, 1.0 éq) avec l'iodure de sodium (390 mg, 2.6 mmol, 1.0 éq) et on ajoute du N,N-diméthylformamide (20 mL). On ajoute le HMDSNa (3.9 mL, 2.6 mmol, 1.0 éq) et immédiatement le chlorure **132** (1.832 g, 7.8 mmol, 3.0 éq) dans du N,N-diméthylformamide (2 mL). On agite pendant 7 h. On filtre, et la résine est lavée avec du N,N-diméthylformamide (3x50 mL), du méthanol (3x50 mL), du N,N-diméthylformamide (3x50 mL) et de l'éther (3x50 mL). La résine est séchée sur la pompe.

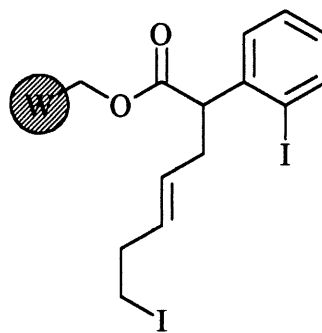
IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3025, 2919, 2853, 1733, 1603, 1461, 1447, 1376, 1304, 1244, 1154, 1110, 1013, 969, 906, 833, 752, 695.

Alcool 156.**156**

Dans une ampoule avec verre fritté, on place la résine **155** (4.03 g, 2.53 mmol, 1.0 éq) on ajoute du tétrahydrofurane (40 mL), puis le TBAF (12.7 mL, 12.7 mmol, 5.0 éq). On agite pendant 4 h. On filtre et la résine est lavée avec du N,N-diméthylformamide (3x50 mL), du méthanol (3x50 mL), du N,N-diméthylformamide (3x50 mL) et de l'éther (3x50 mL). On sèche alors la résine sous vide.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 139.70, 129.81, 129.34, 128.85, 128.50, 126.02, 125.72, 114.62, 70.01, 66.42, 61.67, 55.02, 40.35, 36.37, 35.80.

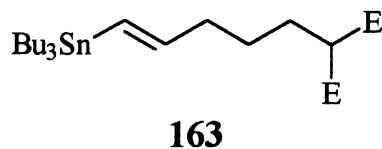
IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3447, 3025, 2919, 2853, 1732, 1602, 1510, 1491, 1447, 1375, 1303, 1221, 1154, 1113, 1021, 906, 826, 753.

Diiodure 157.**157**

Dans une ampoule avec verre fritté, on place la résine **156** (4.00 g, 2.5 mmol, 1.0 éq) on ajoute la triphénylphosphine (997 mg, 3.8 mmol, 1.5 éq) dans du toluène (40 mL). On ajoute rapidement et successivement l'iodométhane (2.7 mL, 4.3 mmol, 1.7 éq) et le DEAD (640 μL , 4.0 mmol, 1.6 éq). On agite pendant 6h. On filtre et la résine est lavée avec du N,N-diméthylformamide (3x50 mL), du méthanol (3x50 mL), du N,N-diméthylformamide (3x50 mL) et de l'éther (3x50 mL). On sèche alors la résine sous vide.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 139.61, 134.40, 131.44, 128.80, 127.85, 114.55, 70.00, 66.36, 54.92, 40.25, 36.43, 36.14, 5.18.

IR (pastille KBr, ν cm^{-1}): 3025, 2920, 2852, 1731, 1603, 1490, 1447, 1376, 1302, 1217, 1157, 1114, 1065, 1022, 906, 829, 754.

Malonate monoalkylé 163.

L'alcool **161** (2.11 g, 5.62 mmol, 1.0 éq) est solubilisé dans du toluène (25 mL) à 0°C, et on ajoute la triphénylphosphine (2.21 g, 8.43 mmol, 1.5 éq). On laisse agiter pendant 5 min.. On ajoute rapidement et successivement l'iodométhane (600 µL, 9.6 mmol, 1.7 éq) et le DEAD (1.42 mL, 8.99 mmol, 1.6 éq). On laisse aller le mélange 10 min. et on enlève le bain de glace. Après 30 min. on évapore le solvant à sec et on ajoute de l'éther (30 mL). On filtre sur celite, on évapore le solvant et on purifie le résidu par une rapide chromatographie-éclair sur gel de silice.

À 0°C, on ajoute un mélange de tétrahydrofurane:N,N-diméthylformamide (1:1) (50 mL) à l'hydruure de sodium (728 mg, 60% dans l'huile, 18.2 mmol, 4.0 éq) déposé dans un ballon, et avec agitation on ajoute lentement le diméthylmalonate (2.13 mL, 18.7 mmol, 4.1 éq). Puis, après 15 min. on ajoute l'iodure **162** (2.28 g, 4.55 mmol, 1.0 éq) dans du tétrahydrofurane (10 mL). Après 1 h, on ajoute de l'eau (50 mL) et on extrait avec un mélange éther et d'hexane (1:1) (5x100 mL). Après chromatographie-éclair sur gel de silice du résidu, on obtient le produit **163**. Rendement: 2.11 g, 95%. Huile incolore.

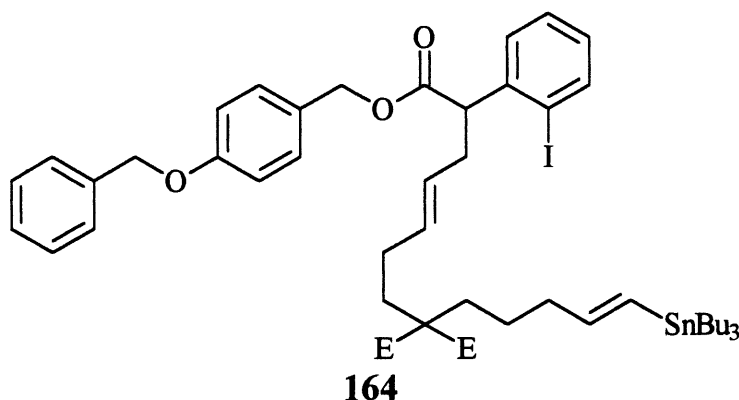
Formule brute: $C_{22}H_{42}O_4Sn$ Masse Moléculaire: 489.2814 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 5.88 (2H, m, CH=CH), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.35 (1H, t, $J=7.5$ Hz, CHCO), 2.17-2.10 (2H, m, $COCHCH_2$), 1.94-1.86 (2H, m, $=CHCH_2$), 1.52-1.37 (6H+2H, m, $SnCH_2 + =CHCH_2CH_2$), 1.34-1.22 (6H, m, $SnCH_2CH_2$), 0.97-0.73 (15H, m, CH_2CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 169.78, 148.23, 128.18, 52.35, 51.51, 37.21, 29.06, 28.28, 27.18, 26.47, 13.60, 9.33.

SM (m/e): 433 (M - C₄H₉)⁺SMHR: théorique: 433.1401 (M - C₄H₉)⁺

expérimental: 433.1411

Diène ouvert 164.

L'étain vinylique **163** (2.93 g, 6.0 mmol, 4.0 éq) est solubilisé dans du N,N-diméthylformamide (10 mL). Cette solution est ajoutée à l'hydrure de sodium (234 mg, 5.85 mmol, 3.9 éq) dans du N,N-diméthylformamide (30 mL) et 15 min. après on ajoute l'iodure **143** (978 mg, 1.5 mmol, 1.0 éq). On enlève le bain de glace et après 3 h on ajoute de l'eau (30 mL). Puis, on extrait à l'aide d'un mélange d'éther et d'hexane (5x100 mL, 1:1). On filtre sur silice, on évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 2.00 g, 33 %. Huile incolore.

Formule brute: C₄₉H₆₇IO₇Sn Masse Moléculaire : 1013.6786 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.84 (1H, d, J=7.8 Hz, HoI), 7.45-7.25 (8H, m, H_{arom.}), 7.21 (2H, d, J=8.6Hz, H_{arom.}), 6.93 (2H, d, J=8.6Hz, H_{arom.}), 5.95 (2H, m, SnCH=CH), 5.43 (2H, m, CH=CH-CH₂), 5.11 (1H, d, J=12.1Hz, O-Ph-CH₂), 5.05 (2H, s, Ph-CH₂), 5.04 (1H, d, J=12.1Hz, O-Ph-CH₂), 4.13 (1H, dd, J=7.0 et 7.6Hz, COCH), 3.70 (6H, s, CH₃O), 2.75-2.65

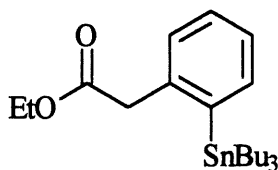
(1H, m, COCH-CH₂), 2.49-2.39 (1H, m, COCH-CH₂), 2.18 (2H, m, CCH₂), 1.95-1.81 (6H, m, CCH₂CH₂CH + CCH₂CH₂CH₂), 1.59-1.49 (6H, m, CH₂Sn), 1.40-1.22 (8H, m, CH₂CH₂Sn + CCH₂CH₂CH₂), 1.01-0.80 (15H, m, CH₃CH₂CH₂CH₂Sn).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 172.50, 171.85, 158.52, 148.30, 141.31, 139.50, 136.71, 131.92, 129.60, 128.63, 128.35, 127.99, 127.81, 127.21, 126.70, 114.53, 101.54, 69.69, 66.13, 57.07, 54.99, 52.09, 37.60, 36.24, 31.96, 28.93, 27.10, 24.20, 23.17, 13.60, 10.10, 9.25.

IR (film, ν cm⁻¹): 3033, 2955, 2925, 1732, 1613, 1514, 1464, 1245, 1159, 1012.

SM (m/e): 91, 197, 957 (M - C₄H₉)⁺.

Étain-ester 173.



173

Le 2-bromophénylacétate d'éthyle (**172**) (5.25 g, 21.6 mmol, 1.0 éq) est solubilisé dans du toluène (100 mL). La solution est dégazée en faisant barboter de l'argon dans la solution. Le bis(tributylétain) (25 g, 43.1 mmol, 2.0 éq) est ajouté suivi par l'addition de palladium tétrakistriphénylphosphine (2.50 g, 2.16 mmol, 0.1 éq). Le mélange est alors porté à reflux pendant 12 h. On laisse revenir le mélange à la température de la pièce et on filtre sur silice. Le solvant est évaporé et on purifie le résidu par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 3.71 g, 38 %. Huile incolore.

Formule brute: C₂₂H₃₈O₂Sn Masse Moléculaire: 453.2510 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.44 (1H, d, J=7.2Hz, HoSn), 7.36-7.21 (3H, m, H_{arom.}), 4.17 (2H, q, J=7.1Hz, OCH₂CH₃), 3.64 (2H, s, COCH₂), 1.59-1.49 (6H, m, SnCH₂), 1.41-1.32

(6H, m, SnCH₂CH₂), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz, OCH₂CH₃), 1.14-1.08 (6H, m, SnCH₂CH₂CH₂), 0.91 (9H, t, J=7.2Hz, SnCH₂CH₂CH₂CH₃).

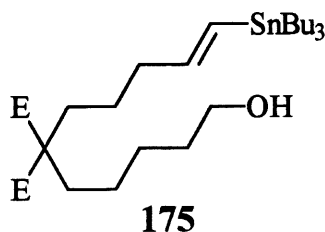
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 171.72, 142.93, 140.99, 136.89, 129.34, 128.37, 126.30, 60.76, 44.07, 29.06, 27.38, 14.18, 13.66, 10.36.

SM (m/e): 209, 397(M - C₄H₉)⁺.

SMHR: théorique: 397.1189(M - C₄H₉)⁺

expérimental:397.1184

Étain-alcool 175.



À 0°C, on ajoute un mélange de tétrahydrofurane et de N,N-diméthylformamide (1:1) (30 mL) à l'hydruce de sodium (179 mg, 60% dans l'huile, 4.48 mmol, 1.1 éq) déposé dans un ballon, et avec agitation on ajoute lentement le malonate monoalkylé **163** (1.99 g, 4.07 mmol, 1.0 éq). Puis, après 15 min. on ajoute l'iodure **88** (2.67 g, 8.14 mmol, 2.0 éq) dans du tétrahydrofurane (20 mL). Après 1 h, on ajoute de l'eau (50 mL) et on extrait avec un mélange éther et d'hexane (1:1) (5x50 mL). Dû à la proximité des produits par chromatographie, on passe directement à la déprotection.

L'alcool protégé **174**. (1.24 g, 1.8 mmol, 1.0 éq) est solubilisé dans du tétrahydrofurane (10 mL). On ajoute alors à la température de la pièce le fluorure de tétrabutylammonium (2.0 mL, 1M dans du tétrahydrofurane, 2.0 mmol, 1.1 éq) et on laisse brasser pendant 12 h. On ajoute de l'eau (10 mL), puis on extrait à l'éther (5x20 mL). On sèche la phase organique sur

sulfate de magnésium anhydre, on filtre, on évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 946 mg, 92 %. Huile incolore.

Formule brute: $C_{27}H_{52}O_5Sn$ Masse Moléculaire: 575.4148 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 5.85 (2H, m, $\underline{CH=CH}$), 3.66 (6H, s, OCH_3), 3.56 (2H, dd, $J=6.3$ et 11.9 Hz, CH_2O), 2.12-2.05 (2H, m, $=CHCH_2$), 1.88-1.80 (4H, m, $C(CH_2)CH_2$), 1.57-1.39 (6H, m, $SnCH_2$), 1.38-1.08 (14H, m, $OCH_2CH_2CH_2CH_2 + =CHCH_2CH_2 + SnCH_2CH_2$), 0.93-0.70 (6H, m, $SnCH_2CH_2CH_2$), 0.84 (9H, t, $J=7.2$ Hz, $SnCH_2CH_2CH_2CH_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 172.19, 148.34, 127.98, 62.51, 57.46, 52.10, 37.66, 32.30, 31.97, 27.12, 25.88, 23.82, 23.24, 13.53, 9.25.

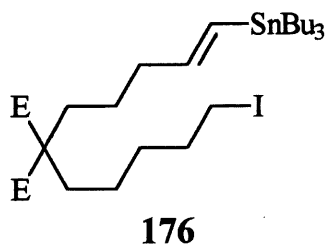
IR (film, ν cm^{-1}): 3462, 2954, 2926, 1735, 1599, 1457, 1434, 1206, 1164, 1072.

SM (m/e): 519(M - C_4H_9) $^+$

SMHR: théorique: 519.2132 (M - C_4H_9) $^+$

expérimental: 519.2128

Étain-iodure 176.



L'alcool **175** (910 mg, 1.58 mmol, 1.0 éq) est solubilisé dans du toluène (20 mL) à 0°C, et on ajoute la triphénylphosphine (622 mg, 2.37 mmol, 1.5 éq). On laisse agiter pendant 5 min.. On ajoute rapidement et successivement l'iodométhane (168 μ L, 2.69 mmol, 1.7 éq) et le DEAD (400 μ L, 2.53 mmol, 1.6 éq). On laisse aller le mélange 10 min. et on enlève le bain de glace. Après 30 min. on évapore le solvant à sec et on ajoute de l'éther (30 mL). On filtre sur

celite, on évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie-éclair sur gel de silice.

Rendement: 912 mg, 84 %. Huile incolore.

Formule brute: $C_{27}H_{51}IO_4Sn$ Masse Moléculaire: 685.3120 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 5.84 (2H, m, $\underline{CH=CH}$), 3.65 (6H, s, OCH_3), 3.10 (2H, t, $J=6.9$, CH_2I), 2.10-2.04 (2H, m, $=CHCH_2$), 1.86-1.71 (6H, m, $C(CH_2)CH_2 + CH_2CH_2I$), 1.54-1.30 (6H, m, $SnCH_2$), 1.30-1.07 (12H, m, $OCH_2CH_2CH_2CH_2 + =CHCH_2CH_2 + SnCH_2CH_2$), 0.93-0.70 (6H, m, $SnCH_2CH_2CH_2$), 0.83 (9H, t, $J=7.2Hz$, $SnCH_2CH_2CH_2CH_3$).

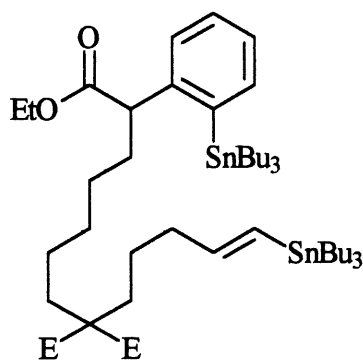
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 171.98, 148.29, 128.00, 57.33, 52.09, 37.60, 32.94, 32.23, 31.97, 30.55, 28.94, 27.11, 23.24, 22.91, 13.59, 9.26, 6.35.

SM (m/e): 361, 629(M - C_4H_9) $^+$.

SMHR: théorique: 629.1150 (M - C_4H_9) $^+$

expérimental: 629.1155

Diétain 177.



177

À l'ester **173** (500 mg, 1.1 mmol, 1.0 éq) dans du N,N-diméthylformamide (10 mL) à 0°C est ajoutée une solution de HMDSNa (1.1 mmol, 1.0 éq) dans du N,N-diméthylformamide. On agite, puis on ajoute l'iodure **176** (754 mg, 1.1 mmol, 1.0 éq). On laisse revenir à la

température de la pièce avec agitation pendant 3 h. On ajoute ensuite une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium jusqu'à un pH d'environ 7, puis on extrait avec un mélange d'éther et d'hexane (1:1, 5x20 mL). On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, puis on l'évapore et le résidu est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice.

Rendement: 474 mg, 43%. Huile incolore.

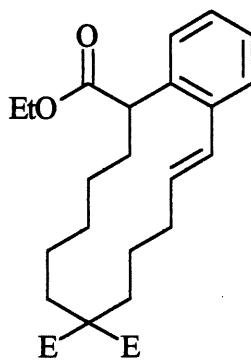
Formule brute: $C_{49}H_{88}O_6Sn_2$ Masse Moléculaire: 1009.6506 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.46 (1H, d, $J=7.6$ Hz, HoSn), 7.38 (1H, d, $J=7.6$ Hz, HoC), 7.28 (1H, t, $J=7.6$ Hz, HmSn), 7.18 (1H, t, $J=7.6$ Hz, HpSn), 5.90 (2H, m, CH=CH), 4.10 (2H, m, OCH_2), 3.69 (6H, s, OCH_3), 3.38 (1H, m, COCH), 2.13 (2H, m, =CHCH $_2$), 1.90-1.82 (4H, m, C(CH $_2$)CH $_2$), 1.60-1.10 (46H, m, CH $_2$), 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 0.90 (9H, t, $J=7.2$ Hz, $SnCH_2CH_2CH_2CH_3$), 0.89 (9H, t, $J=7.2$ Hz, $SnCH_2CH_2CH_2CH_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 173.92, 172.10, 148.43, 147.91, 146.49, 142.58, 136.72, 128.50, 127.87, 126.36, 126.11, 67.81, 60.44, 57.46, 54.74, 52.04, 37.74, 36.95, 35.47, 32.49, 32.10, 31.52, 30.03, 29.10, 28.99, 28.89, 28.09, 27.76, 27.38, 27.18, 24.33, 24.01, 23.36, 13.98, 13.55, 10.42, 10.09, 9.26.

SM (m/e): 592, 953(M - C_4H_9) $^+$

Macrocycle 178.



178

À une solution de chlorure de cuivre(I) (49 mg, 0.50 mmol, 10 éq) dans du N,N-diméthylformamide (10 mL) à 60°C, est ajouté rapidement le diétain 177 (52 mg, 49.5µmol, 1.0 éq) dans du N,N-diméthylformamide (5 mL). Le mélange est agité pendant 30 min. et après on la laisse revenir à la température de la pièce. On ajoute alors une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et d'hydroxyde d'ammonium (pH 8, 1 mL), de l'eau (1 mL) et de l'éther (1 mL). Le mélange est agité pendant 5 min. et extrait avec de l'éther (3x 15 mL), on lave avec de l'eau (3x10 mL) et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x20 mL). On sèche la phase organique avec du sulfate de magnésium, on filtre, on évapore et le résidu est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice. Rendement: 5.0 mg, 23%. Huile incolore.

Formule brute: $C_{25}H_{34}O_6$ Masse Moléculaire : 430.5400 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.35-7.18 (4H, m, $H_{arom.}$), 6.77 (1H, d, $J=15.9Hz$, = \underline{CHPh}), 6.21 (1H, dt, $J=6.2$ et 15.9 Hz, $\underline{CH=CHPh}$), 4.23-4.04 (2H, m, OCH_2), 3.92 (1H, dd, $J=3.6$ et 10.9 Hz, $COCH$), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.67 (3H, s, OCH_3), 2.48-2.35 (1H, m, = $\underline{CHCH_2}$), 2.20-2.10 (1H, m, = $\underline{CHCH_2}$), 2.10-1.80 (6H, m, $C(\underline{CH_2})\underline{CH_2}$) + $COCH\underline{CH_2}$), 1.70-1.20 (8H, m, CH_2), 1.22 (3H, t, $J= 7.2Hz$, $OCH_2\underline{CH_3}$).

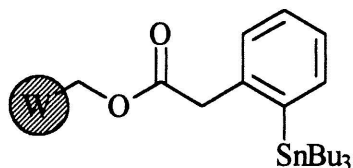
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 173.85, 172.31, 136.78, 133.48, 128.69, 127.39, 127.02, 126.30, 60.63, 52.36, 44.65, 31.78, 30.23, 29.71, 29.19, 26.47, 24.98, 23.87, 20.51, 17.47, 14.17, 13.59.

SM (m/e): 129, 356, 430 M^+

SMHR: théorique: 430.2355 M^+

expérimental: 430.2364

Résine de Wang + connecteur étain 182.



182

La résine **154** (1.06 g, 0.62 mmol, 1.0 éq) est placée dans du toluène (30 mL). Le solvant est dégazé en faisant barboter de l'argon dans le mélange. Le bis(tributylétain) (630 μ L, 1.24 mmol, 2.0 éq) est ajouté suivi par l'addition de palladium tétrakistriphénylphosphine (72 mg, 0.06 mmol, 0.1 éq). Le mélange est alors porté à reflux pendant 12 h. On filtre et la résine est lavée avec du dichlorométhane (3x50 mL), du N,N-diméthylformamide (3x50 mL), du dichlorométhane (3x50 mL) et de l'éther (3x50 mL). On sèche la résine sur la pompe.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 139.40, 133.79, 130.01, 127.92, 114.69, 69.94, 66.56, 43.84, 40.32, 29.03, 27.30, 13.67, 10.33.

ANNEXES

- 1. Tests caractéristiques.**
- 2. Spectres de résonance magnétique nucléaire et spectres infrarouge.**
- 3. Appareillage.**

Test à la ninhydrine (amines libres) (test de Kaiser).

Réactifs:

- 1) Dissoudre 33 mg de KCN dans 50 mL d'eau. Diluer 2 mL de cette solution avec 98 mL de pyridine. Brasser avec 4 g de résine Amberlite MB-3 pendant 45 minutes pour enlever les traces d'ammoniac, filtrer.
- 2) 500 mg de ninhydrine dans 10 mL de *n*-butanol.
- 3) 80 g de phénol dans 20 mL de *n*-butanol. Brasser avec 4 g de résine Amberlite MB-3 pendant 45 minutes pour enlever les traces d'ammoniac, filtrer.
- 4) Dissoudre 8.28 g de chlorure de tétraéthylammonium dans le dichlorométhane et compléter à 100 mL.
- 5) Solution à 60% d'éthanol dans l'eau.
- 6) Triéthylamine 5% dans le dichlorométhane.

Procédure:

Laver environ 25 mg de résine à être testée deux fois avec le réactif 6 et trois fois avec le dichlorométhane. Sècher l'échantillon sous vide. Peser précisément de 2 à 5 mg de résine dans une vial 10x75 mm. Ajouter 0.1 mL du réactif 1, 0.04 mL du réactif 2 et 0.05 mL du réactif 3. Mélanger et chauffer pour 10 minutes à 100°C et refroidir dans l'eau froide. Ajouter 1 mL du réactif 5, mélanger et filtrer. Rincer 2 fois avec 0.2 mL du réactif 4, réunir les filtrats et compléter à 2.0 mL avec le réactif 5. Liser l'absorbance à 570 nm après avoir fait une référence.

Calcul:

$$[\text{absorbance (570 nm)} \times \text{nombre de mL}] / [15750 \times \text{masse}] = \text{nombre de mmol d'NH}_2/\text{g}$$

Test à l'acide picrique.

Réactifs:

1. Acide picrique 0.1 M dans le dichlorométhane (229.1 g/L).
2. Diisopropyléthyl amine 5% (v/v) dans le dichlorométhane.

Procédure:

Gonfler la résine avec du dichlorométhane sur un fritté. Neutraliser avec le réactif 2 (2x1 minute). Laver avec le dichlorométhane (5x1 minute). Traiter avec le réactif 1 (2x1 minute). Laver avec le dichlorométhane (5x1 minute). Éluer le réactif 2 (2x1 minute) et garder l'éluat et diluer le avec une solution à 95% d'éthanol pour donner une absorbance acceptable. La solution finale ne doit pas avoir plus de 20% dichlorométhane. Liser l'absorbance à 358 nm.

Calcul:

$$[\text{absorbance (358 nm)} \times \text{nombre de mL}] / [14500 \times \text{masse}] = \text{nombre de mmol d'NH}_2/\text{g}$$

Test de chlorures (méthode de Volhard modifiée).

Réactifs:

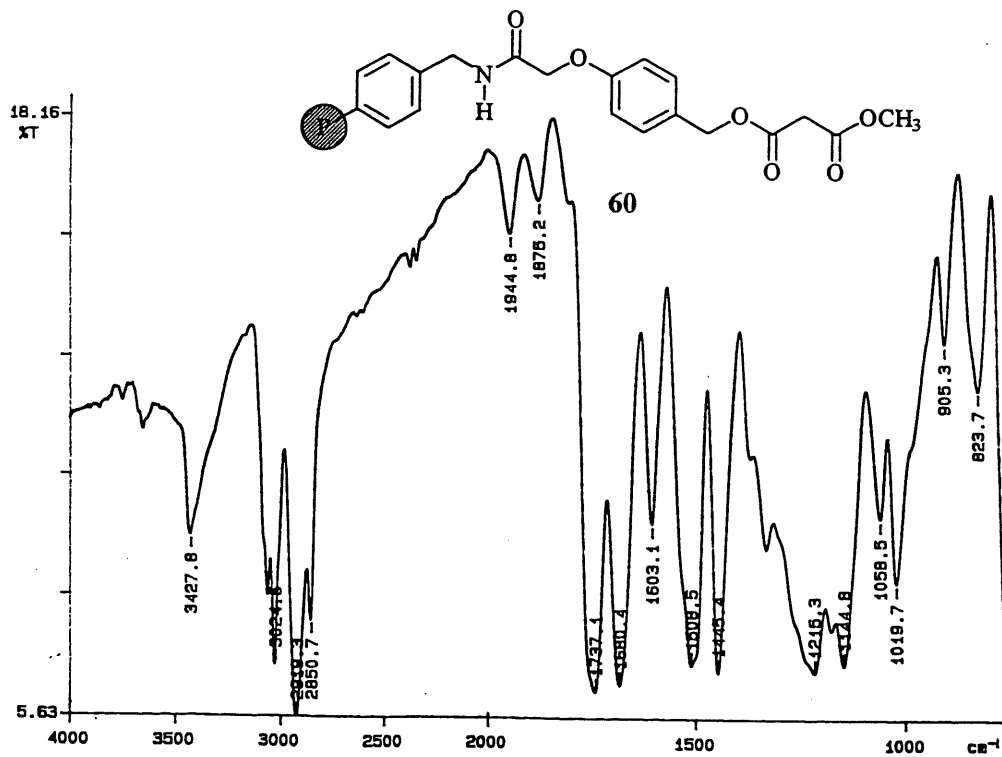
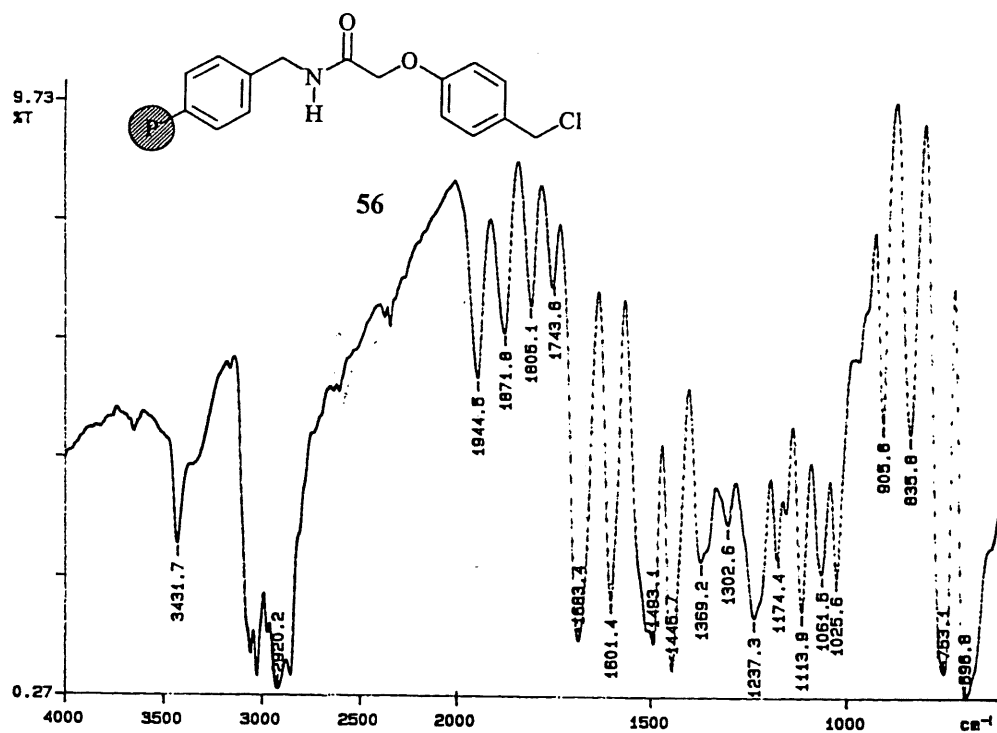
1. Nitrate d'argent (AgNO_3) 0.1N = 16.989 g par L.
2. NH_4SCN 0.1N = 7.612 g par L.
3. chlorure de sodium (NaCl) 1N = 58.45 g par L.
4. 124 g de $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ dans 100 mL d'eau.
5. Toluène
6. acide nitrique (HNO_3) 1N

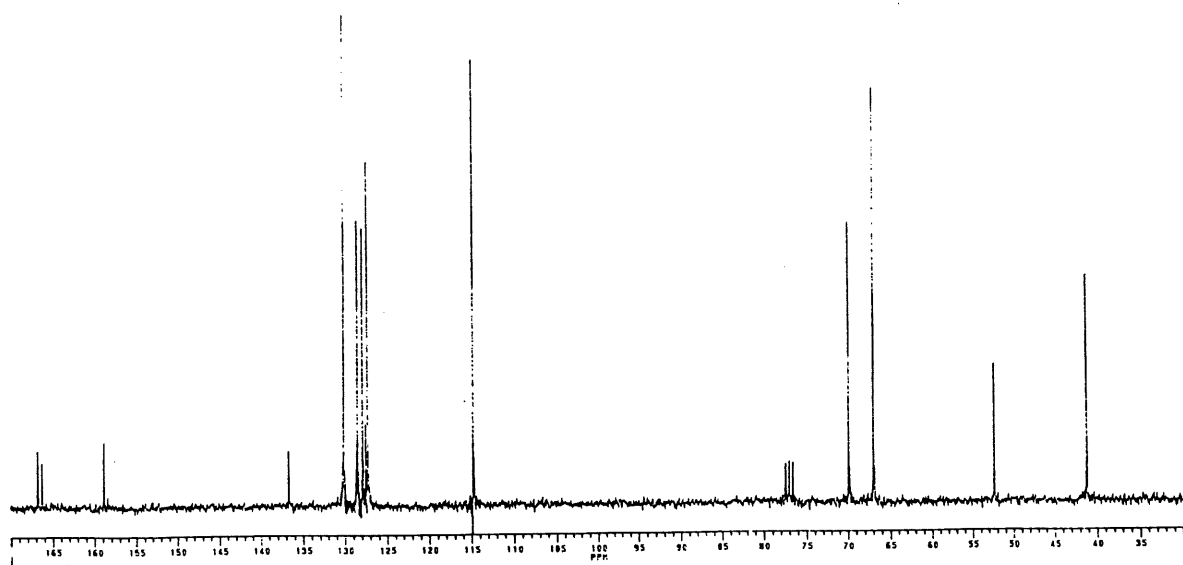
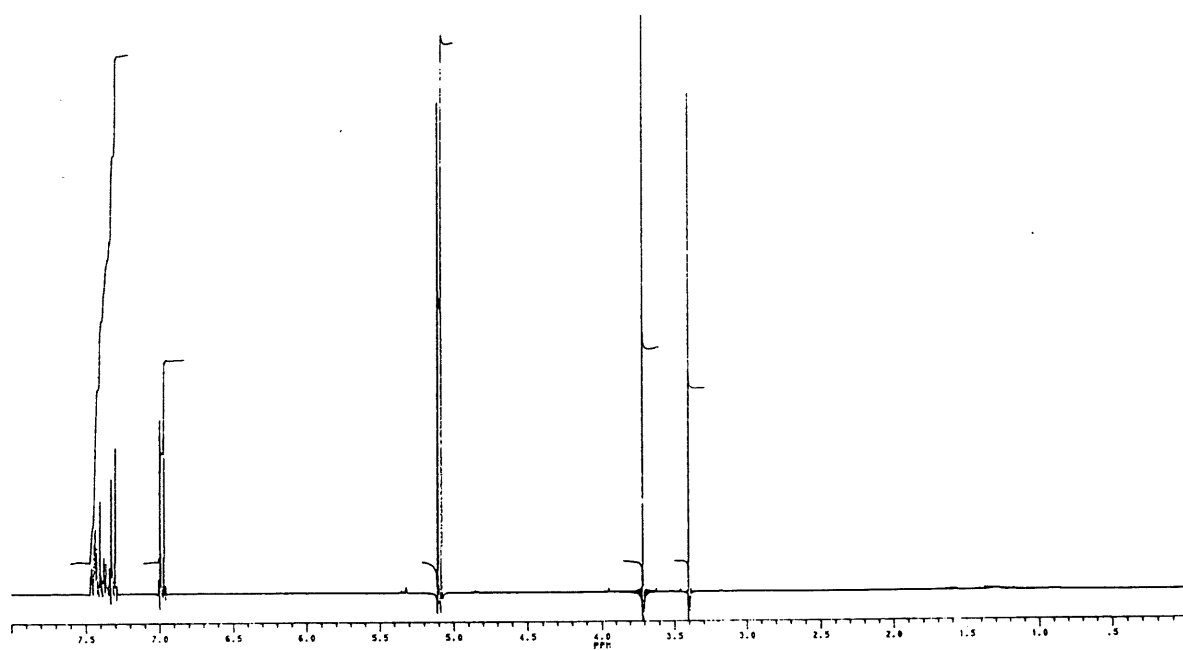
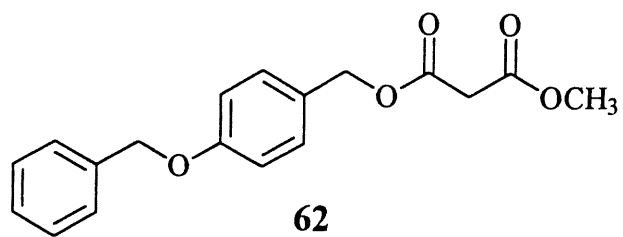
Procédure:

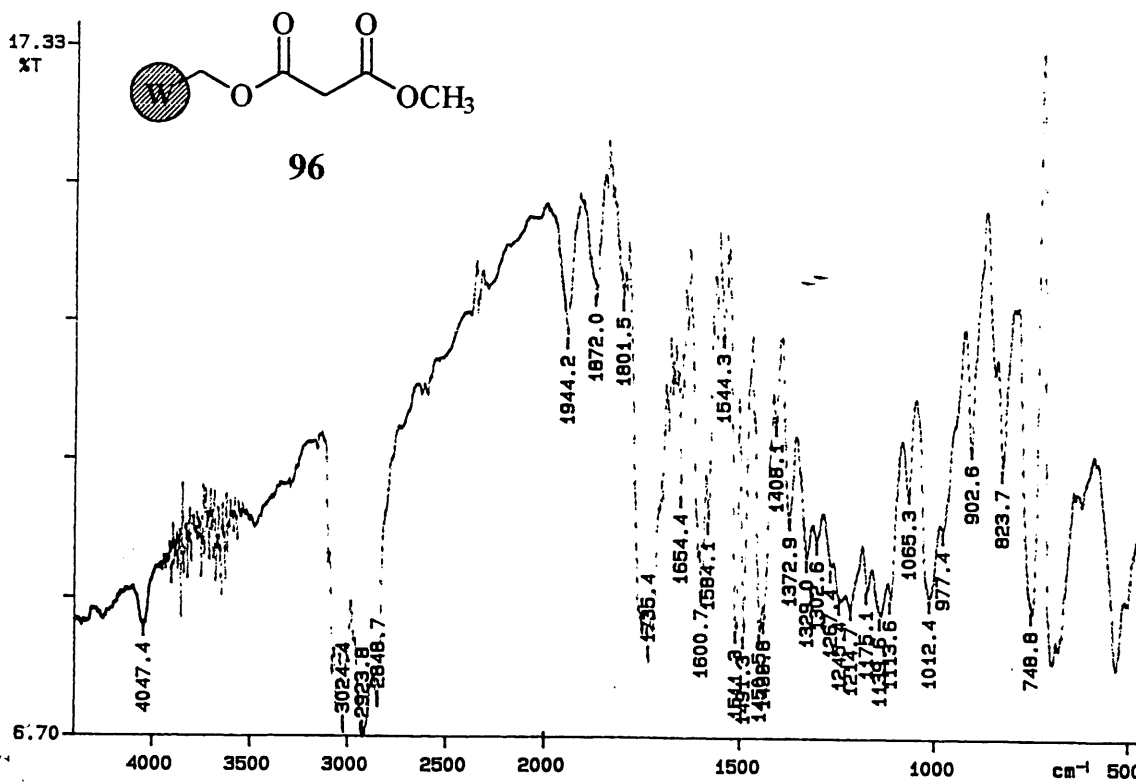
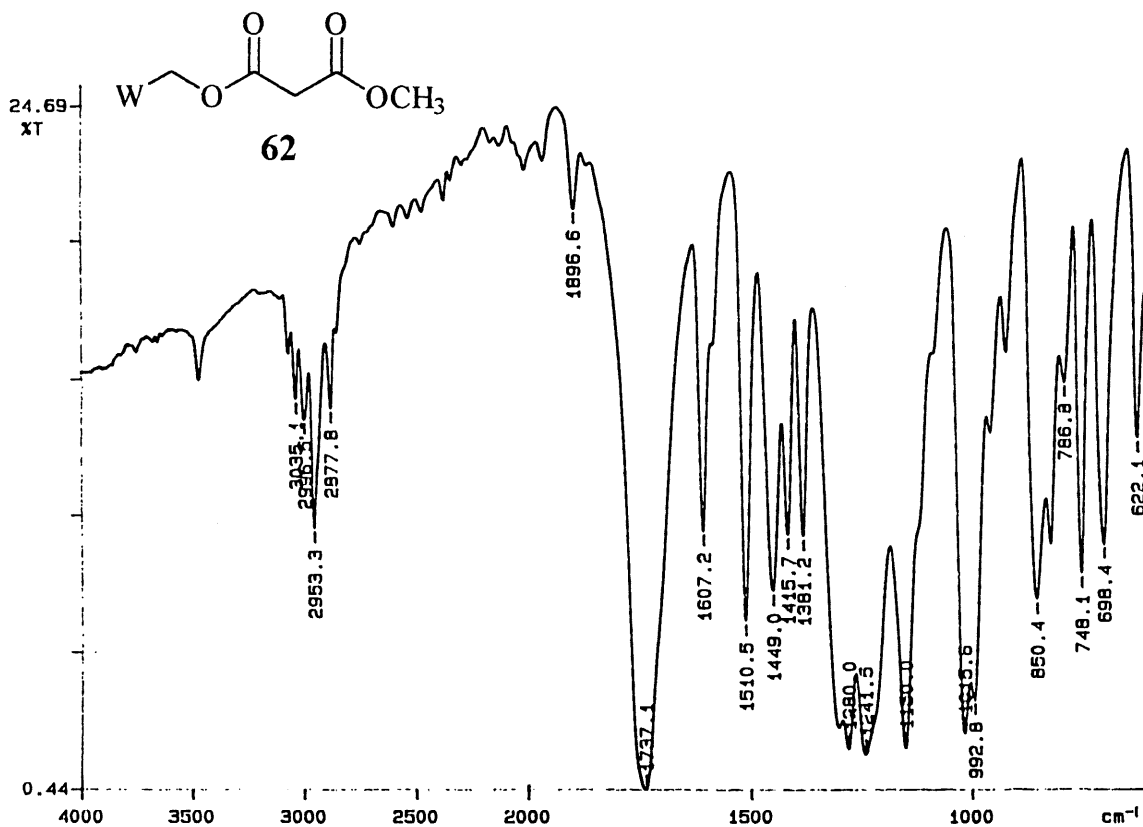
On place 200 mg de résine dans un ballon avec 5 mL de pyridine et on porte à reflux pendant 2h. On laisse refroidir, et on place dans un erlenmeyer de 250 mL contenant 10 mL d'acide acétique. On ajoute 3 gouttes du réactif 4 et 1 mL du réactif 6. On ajoute alors un barreau magnétique et 20 mL de toluène. Addition lente de 20 mL du réactif 1 avec agitation, puis on laisse reposer pendant 5 minutes. On ajoute 50 mL d'eau, puis on agite en titrant avec le réactif 2, jusqu'à ce que la solution devienne rouge.

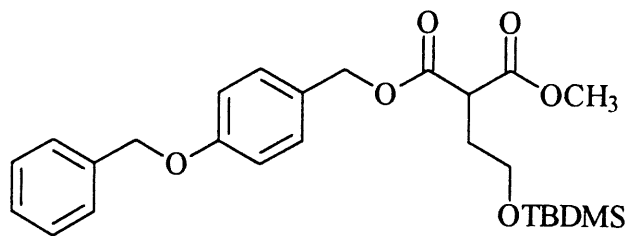
Calcul:

$$[(\text{nb de mL de } \text{AgNO}_3 \times M) - (\text{nb de mL de } \text{NH}_4\text{SCN} \times M)] / \text{masse} = \text{nb de mmol de Cl} / \text{g}$$

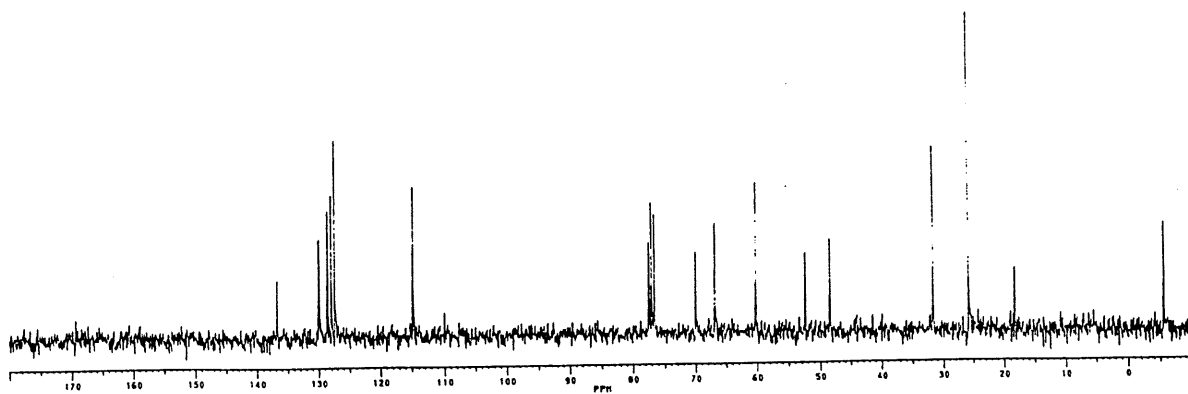
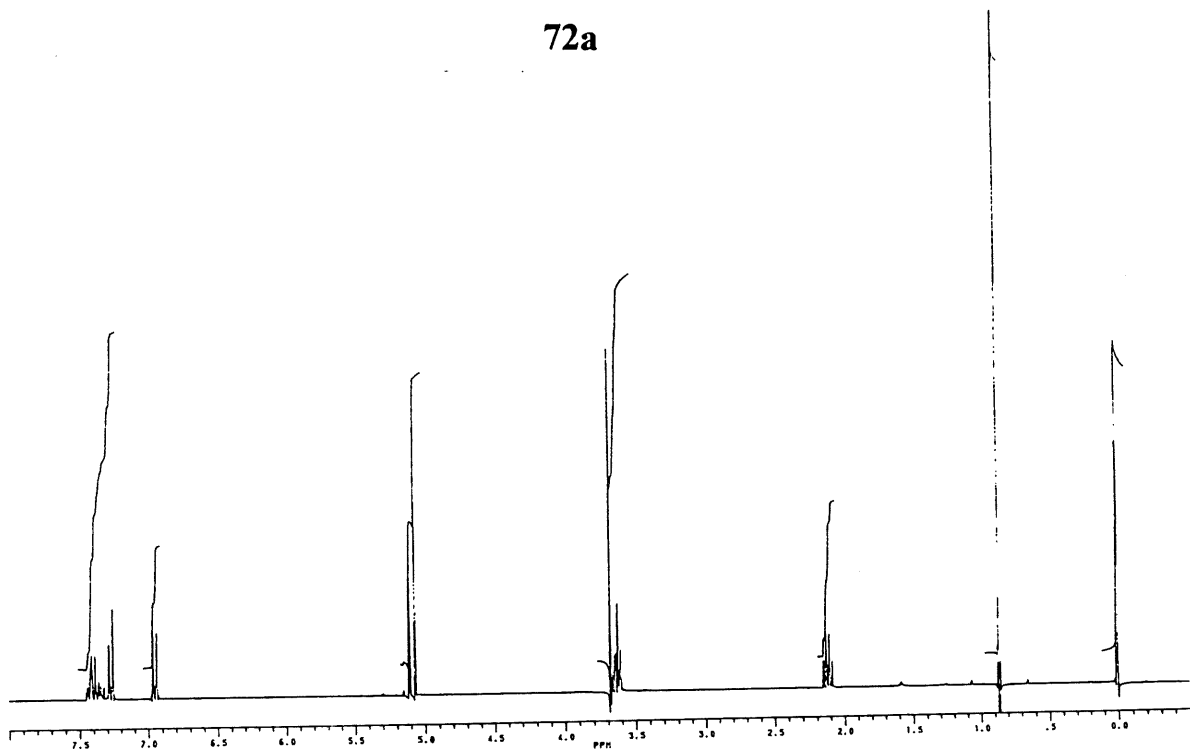


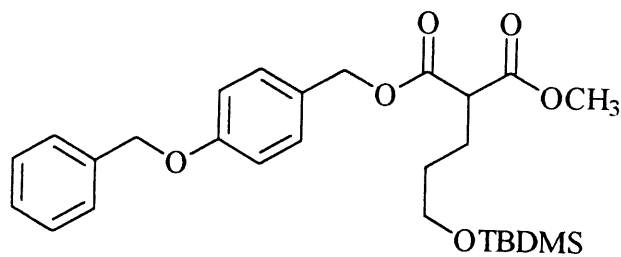




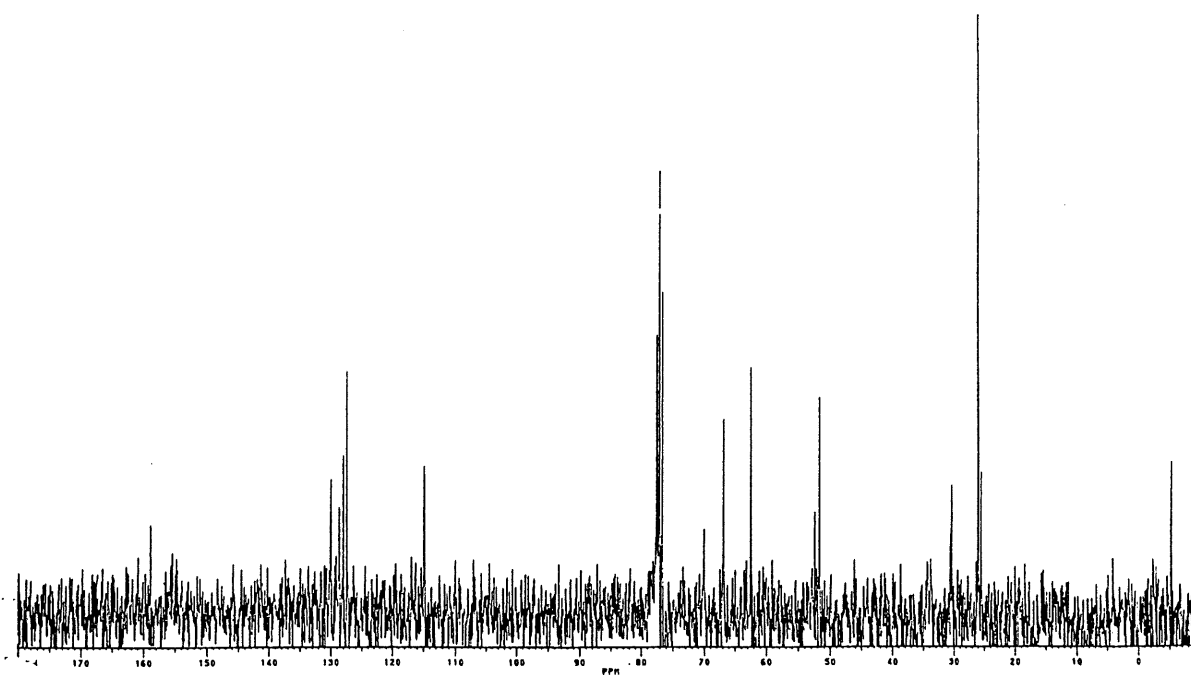
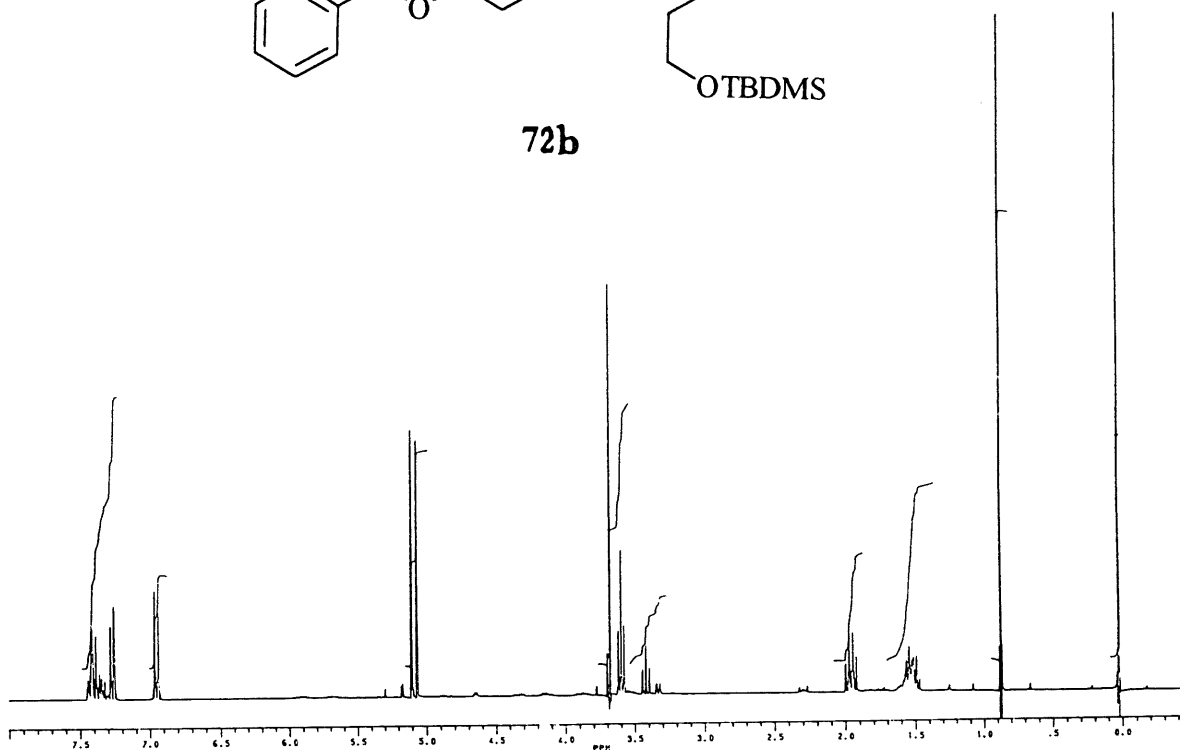


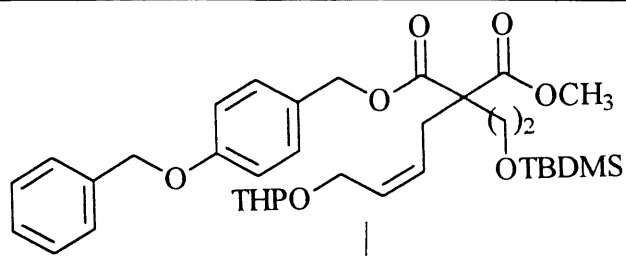
72a



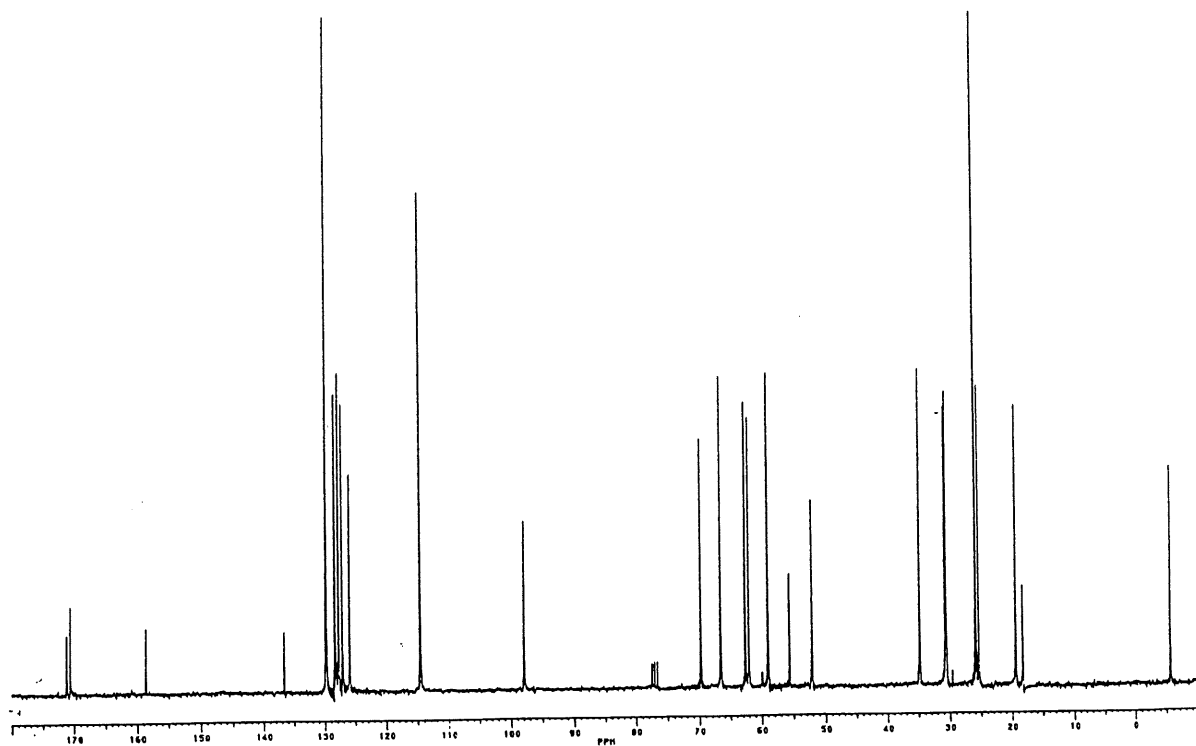
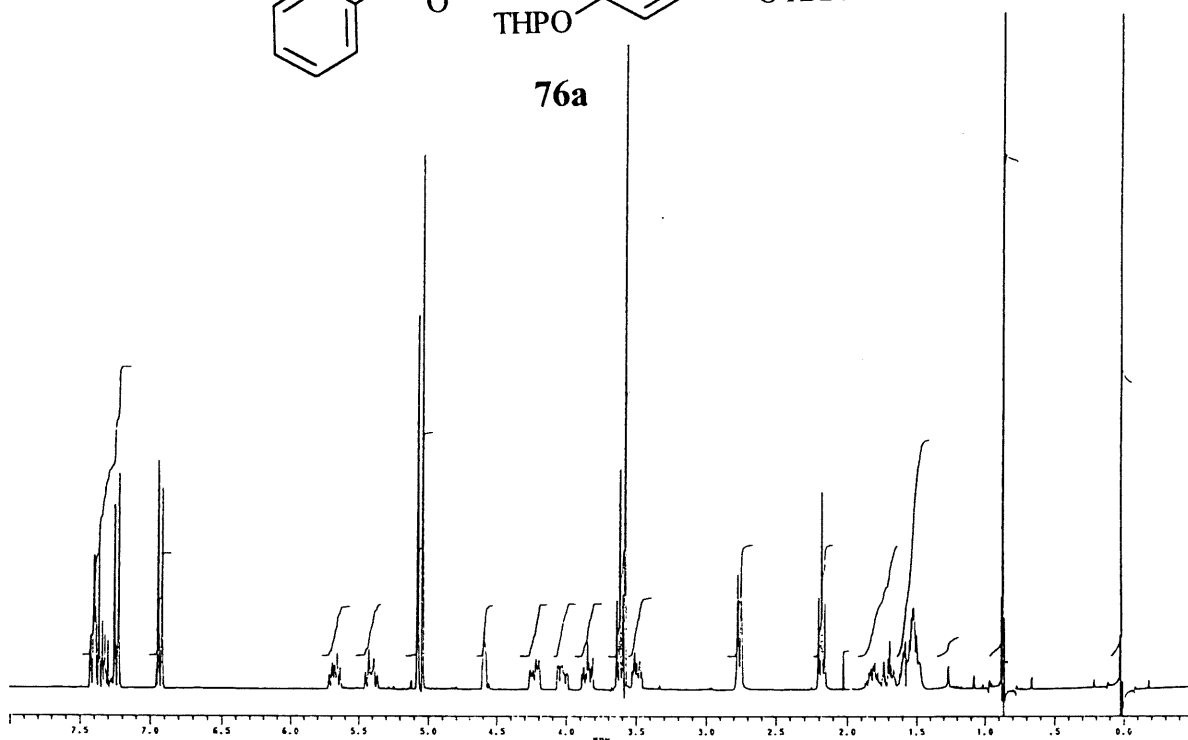


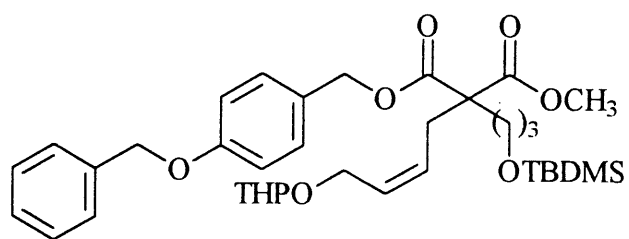
72b



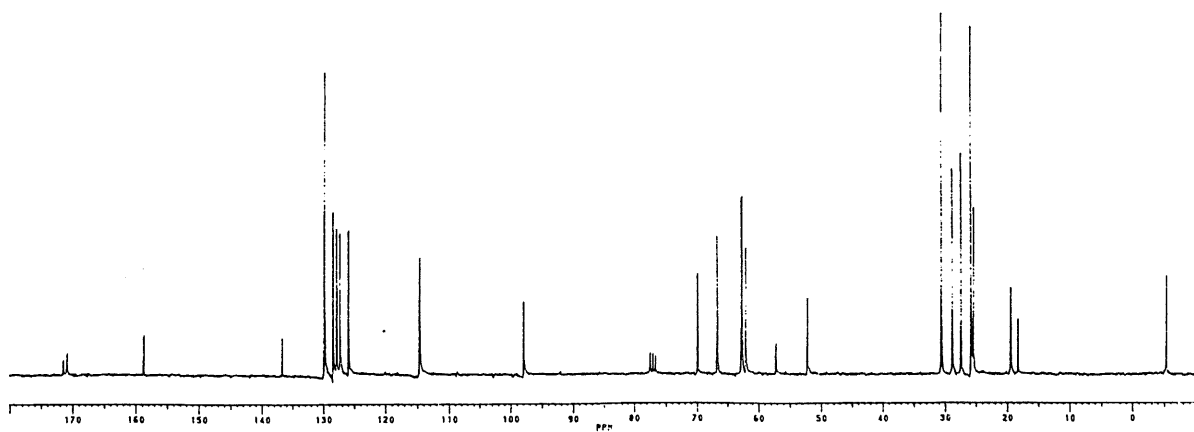
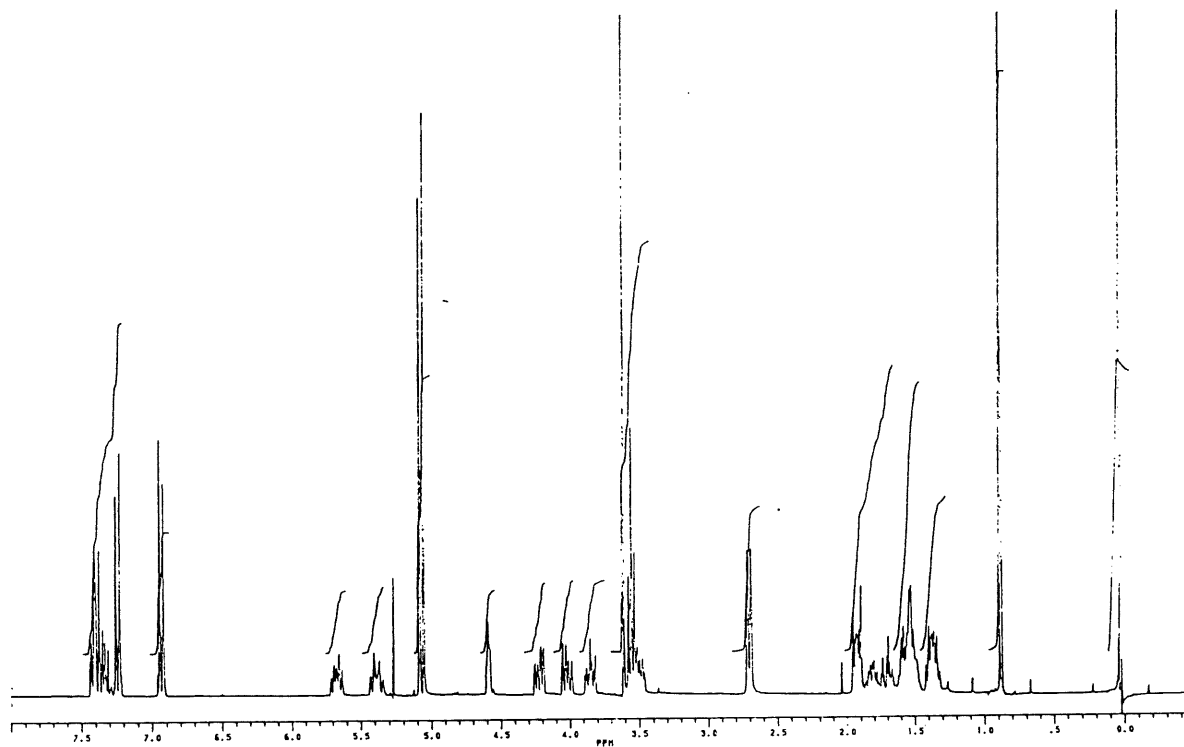


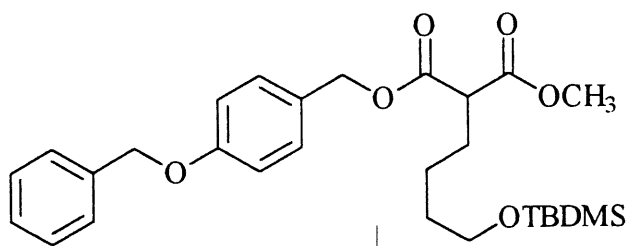
76a



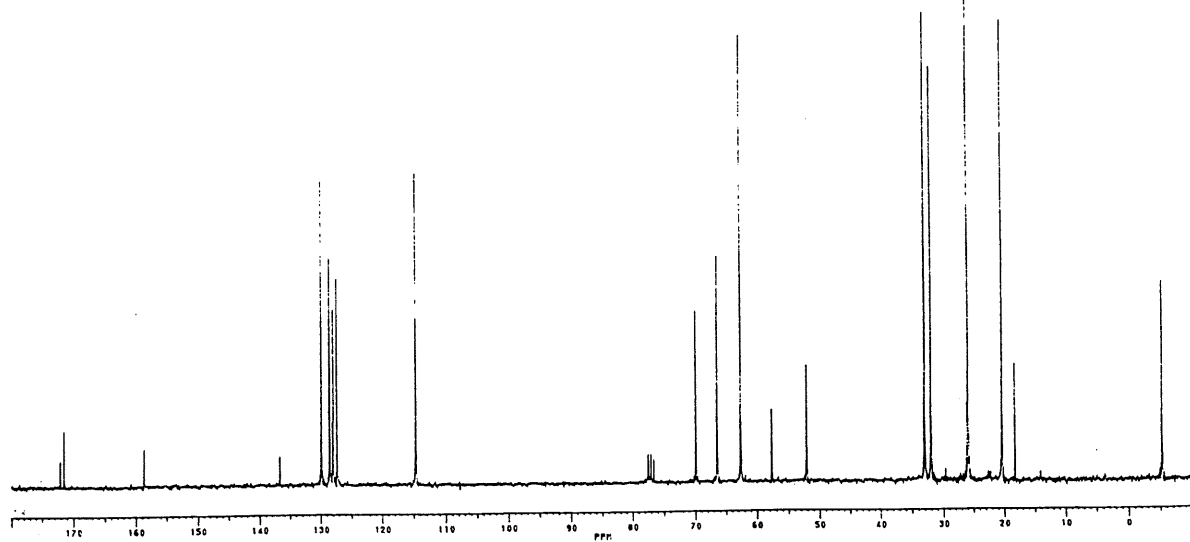
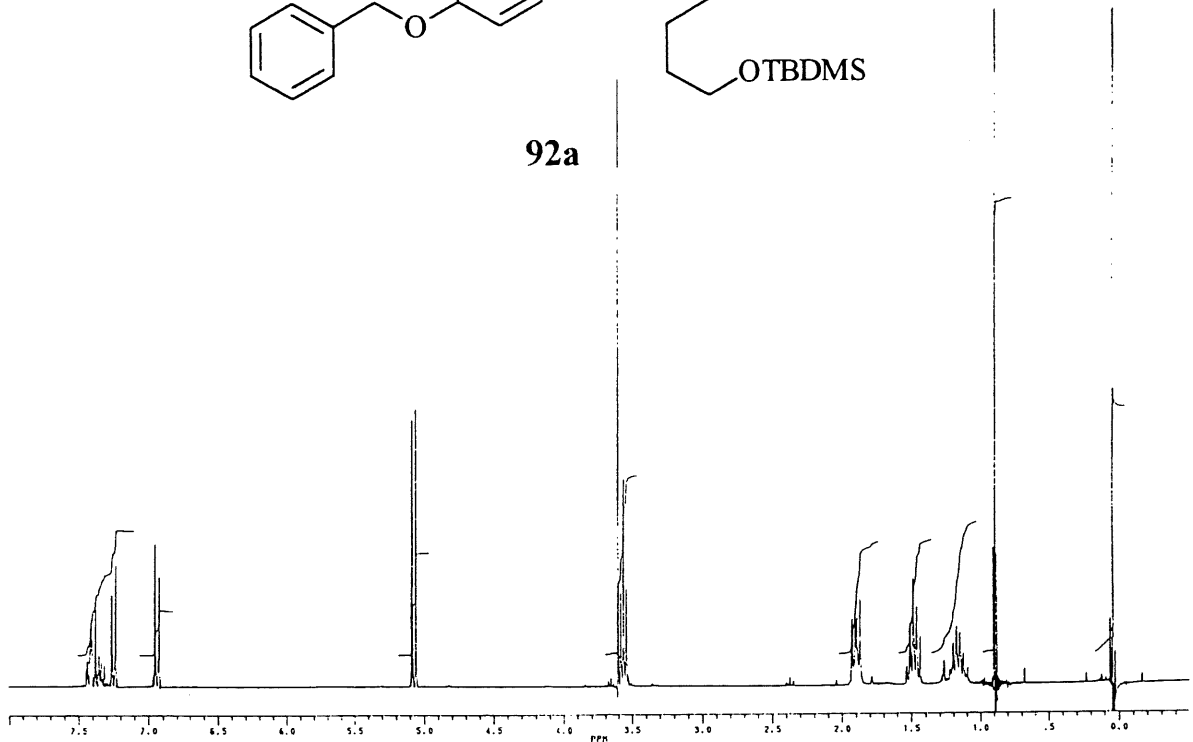


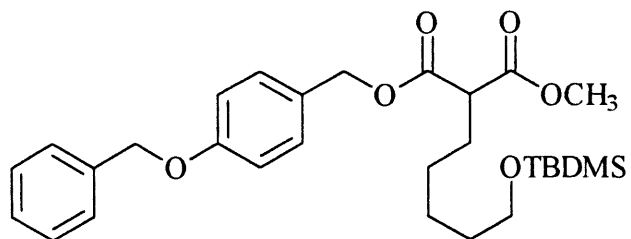
76b



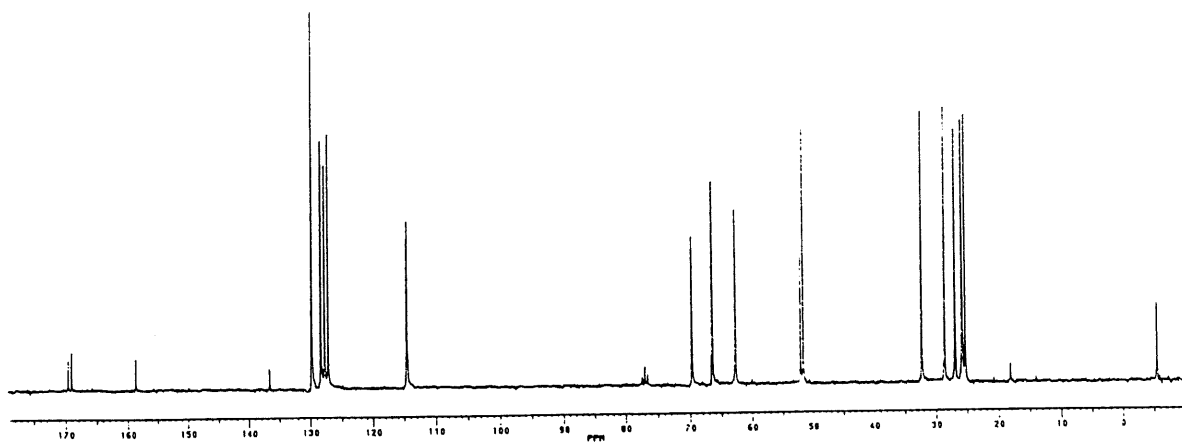
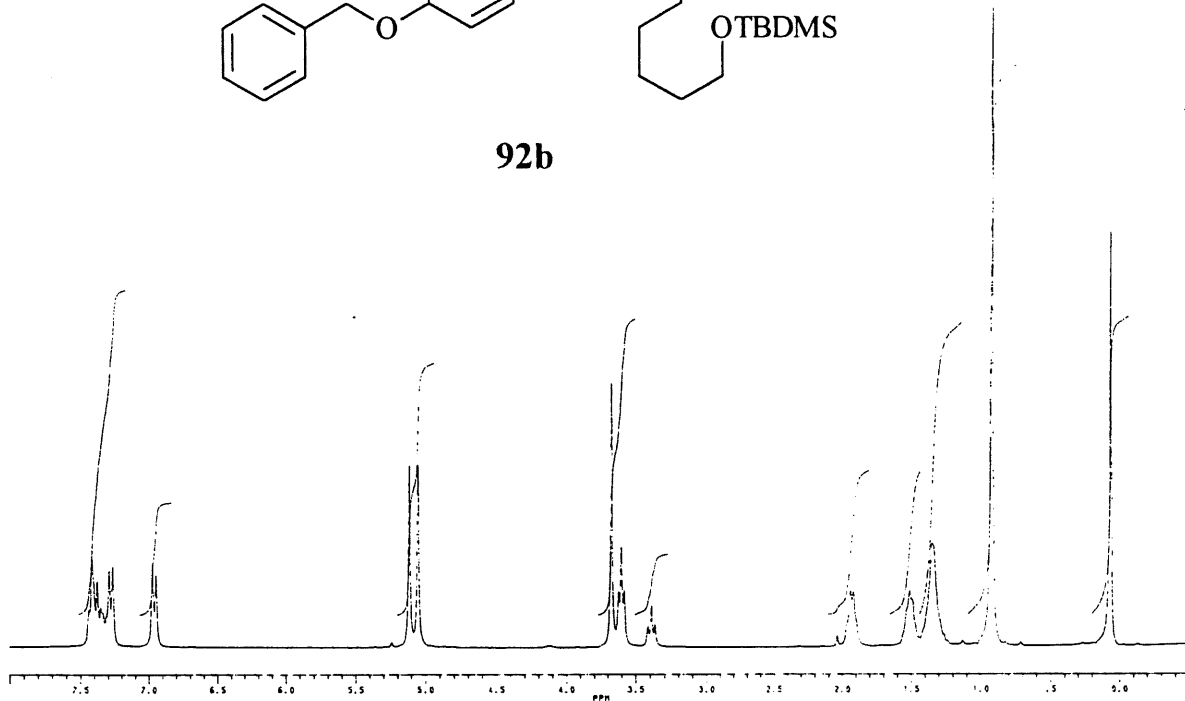


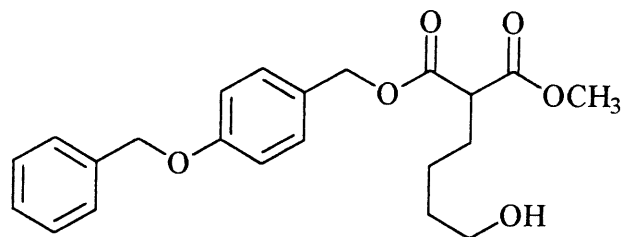
92a



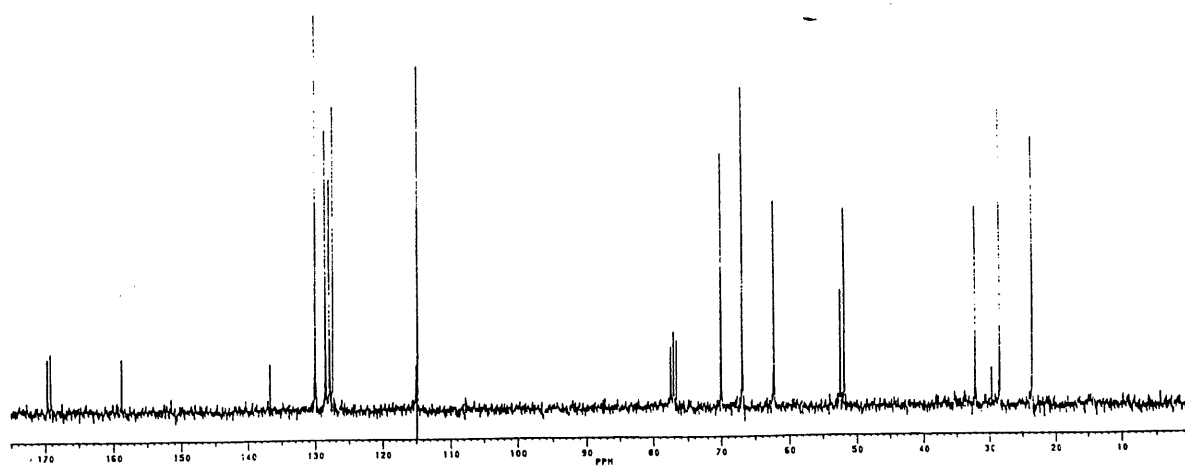
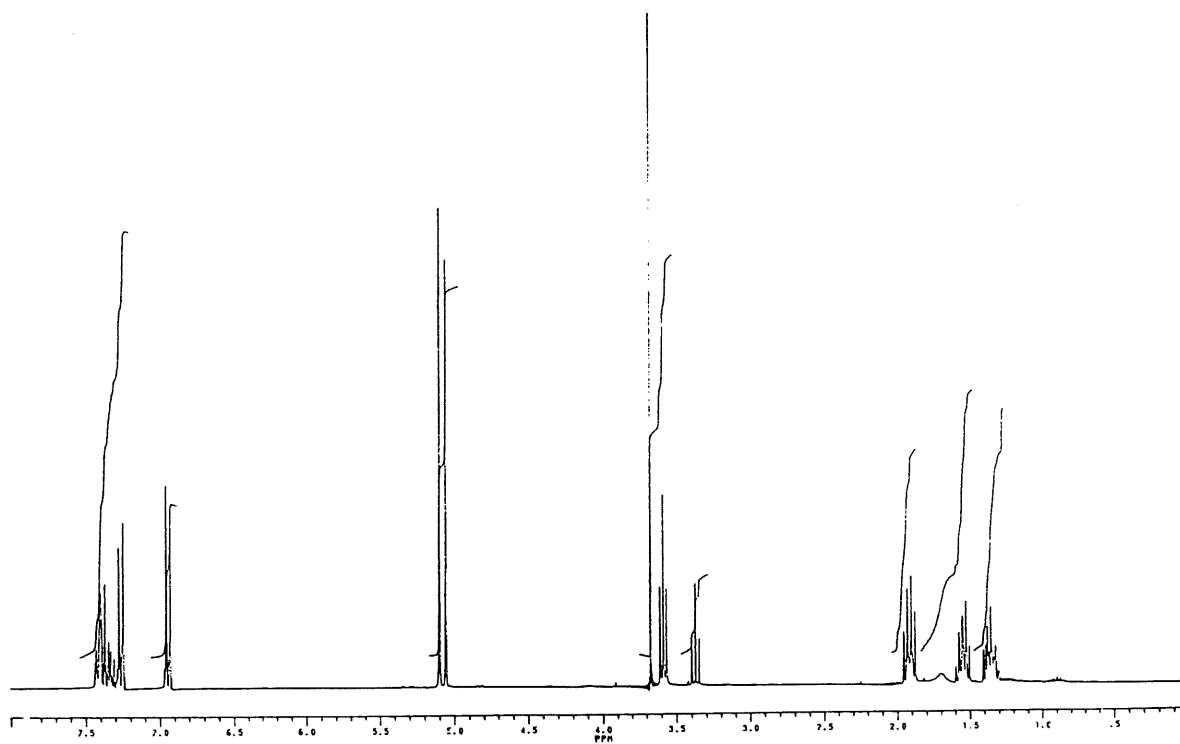


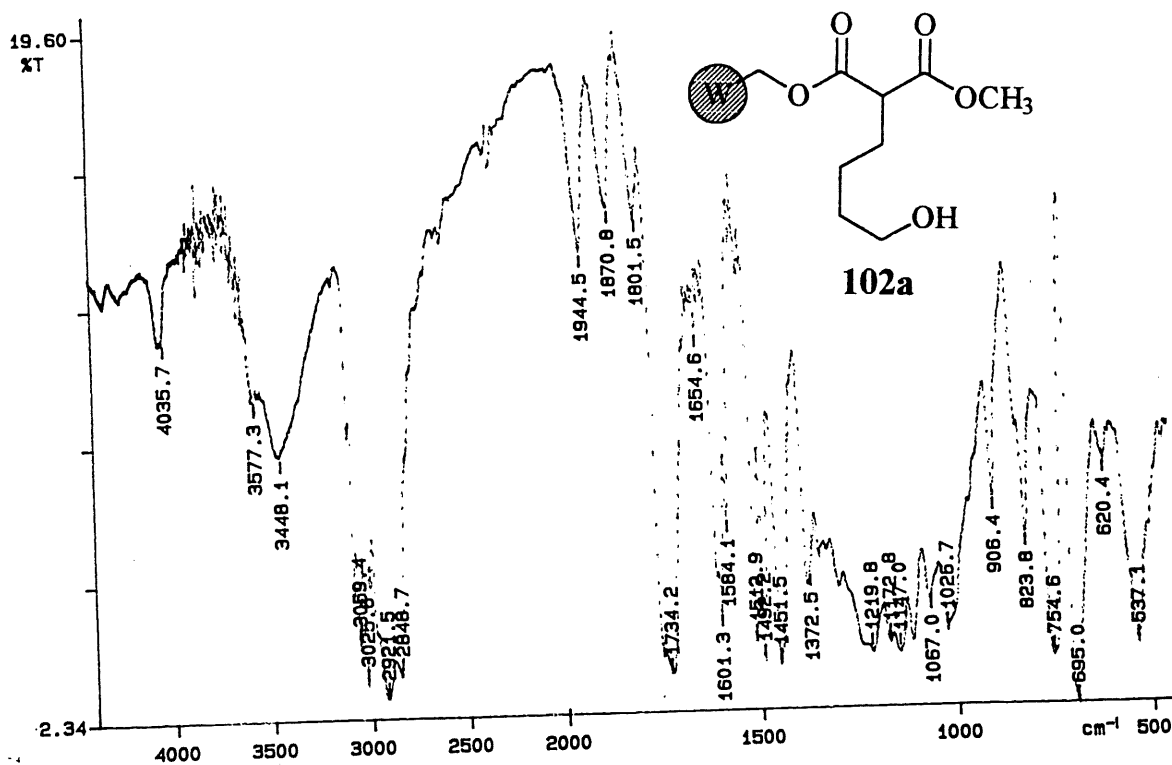
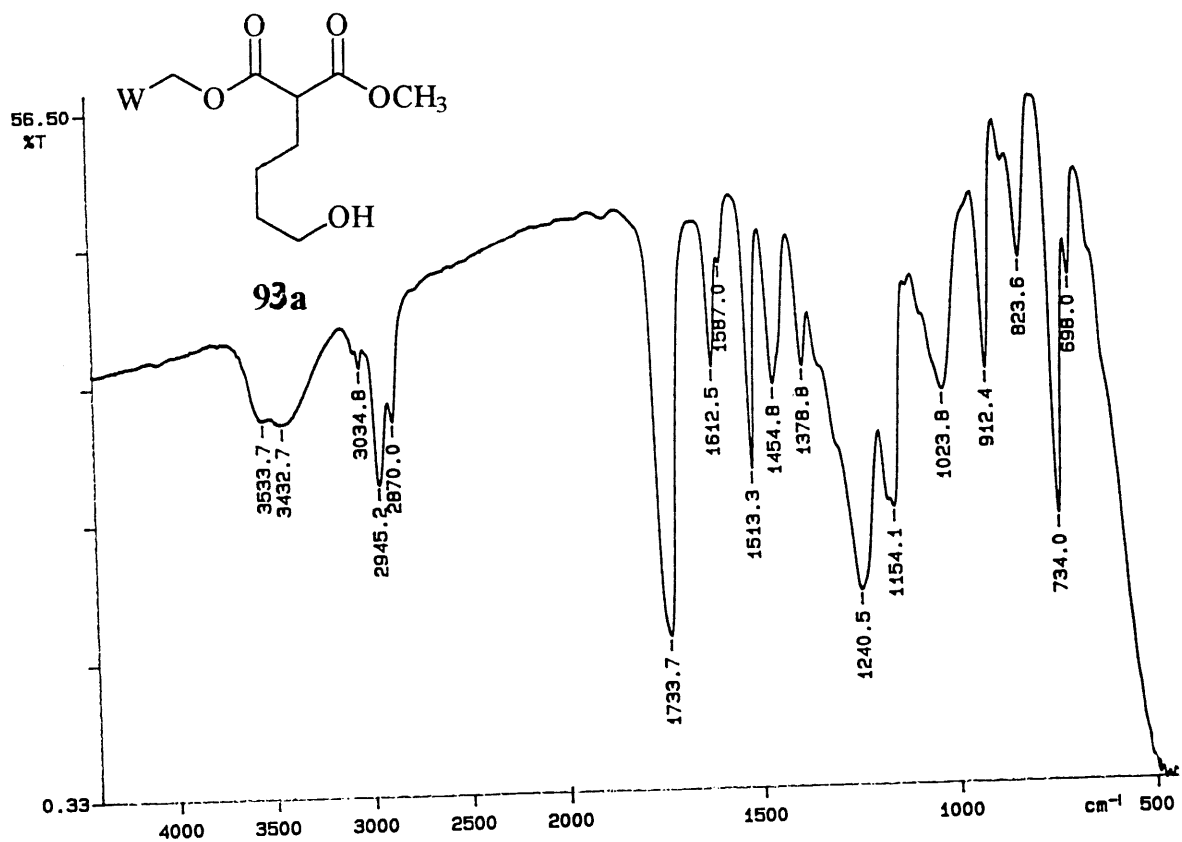
92b

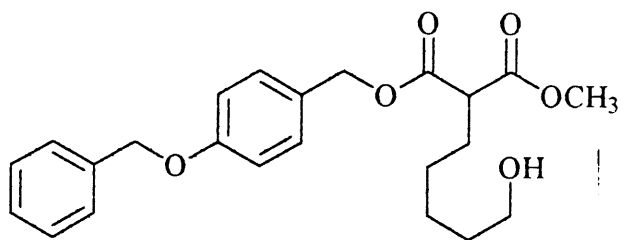




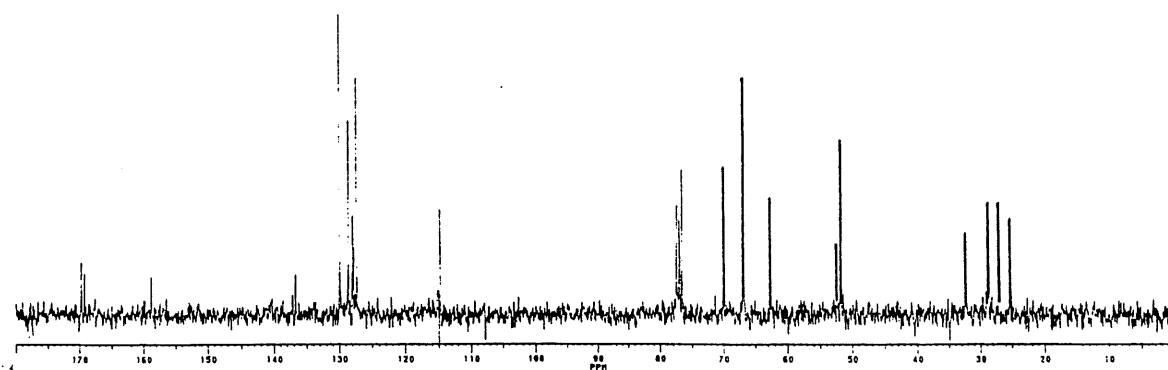
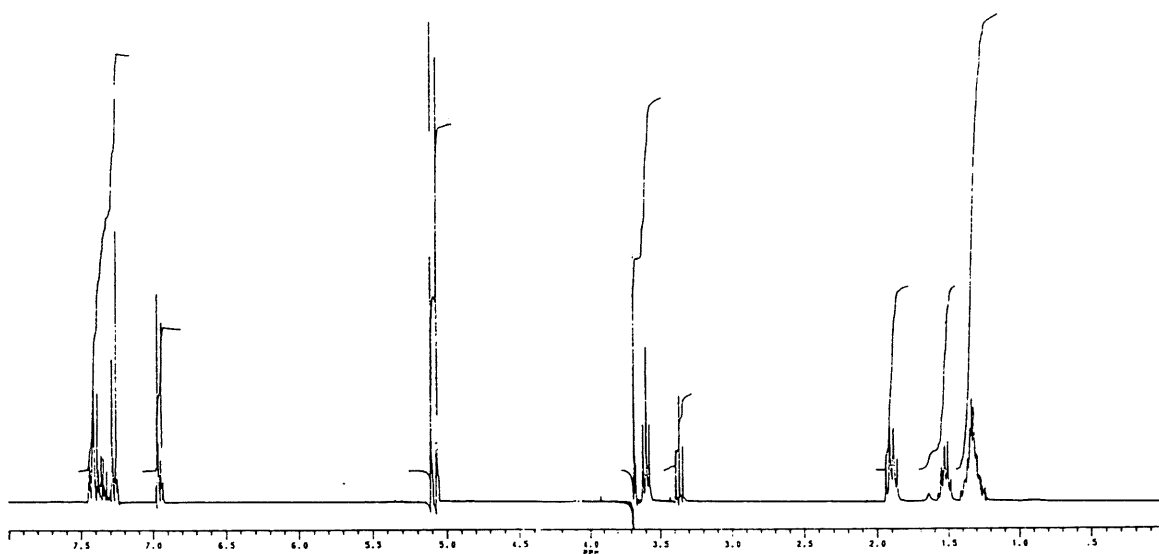
93a

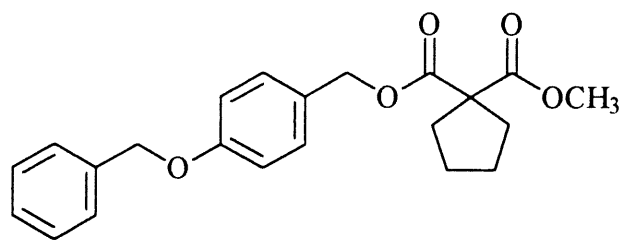




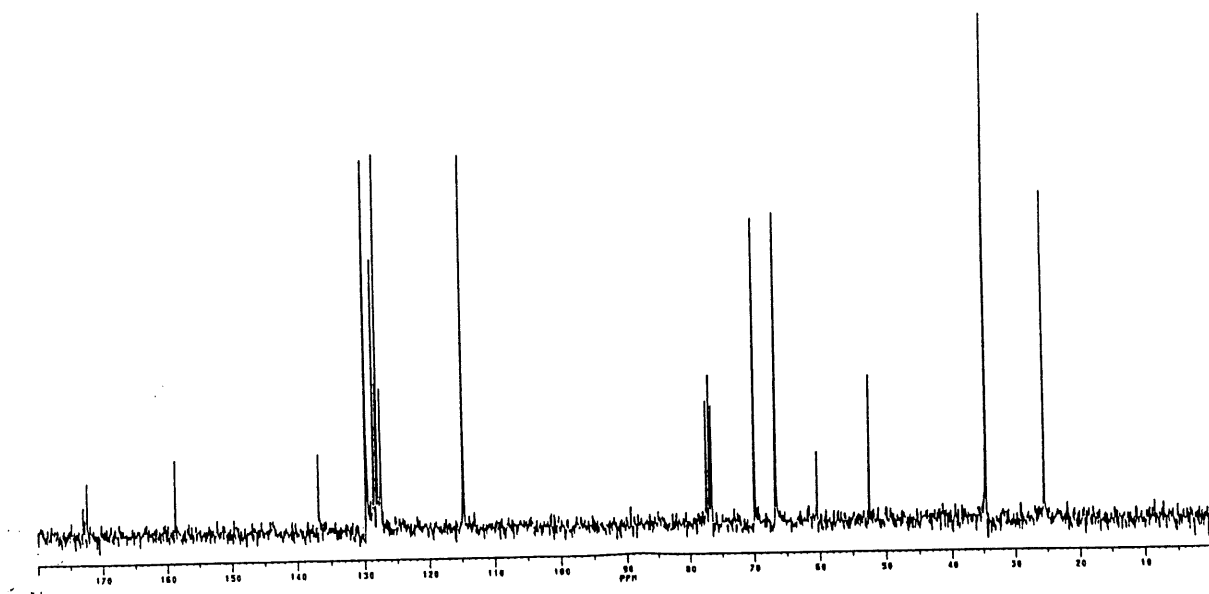
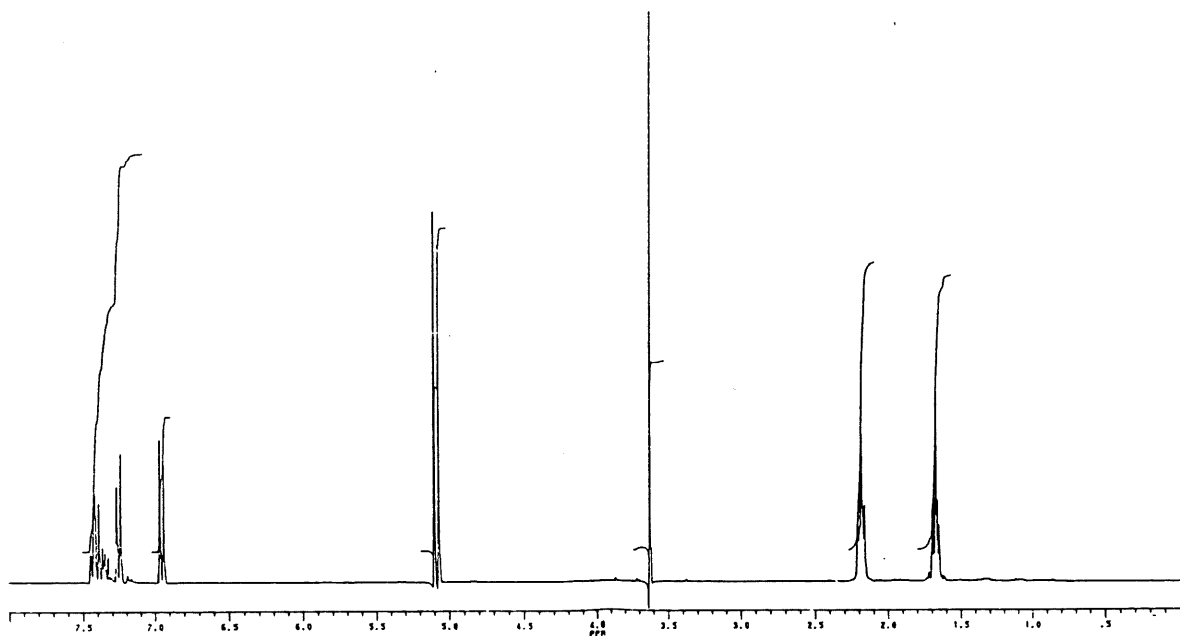


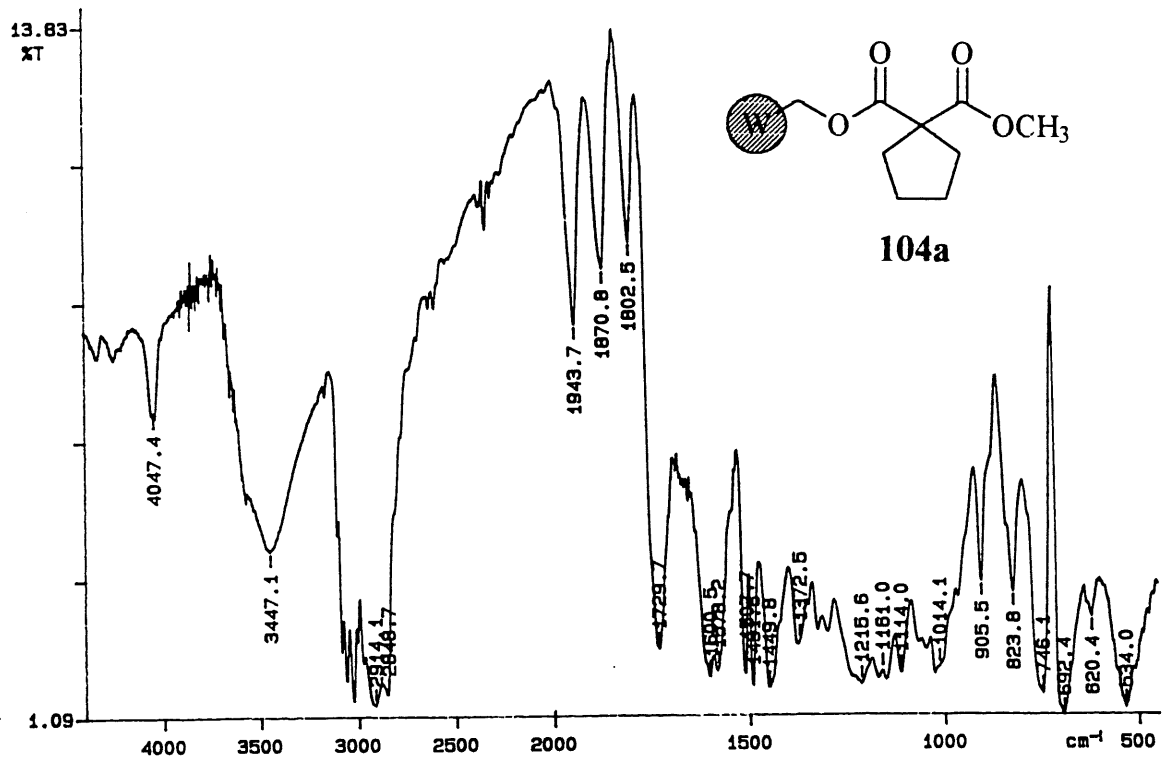
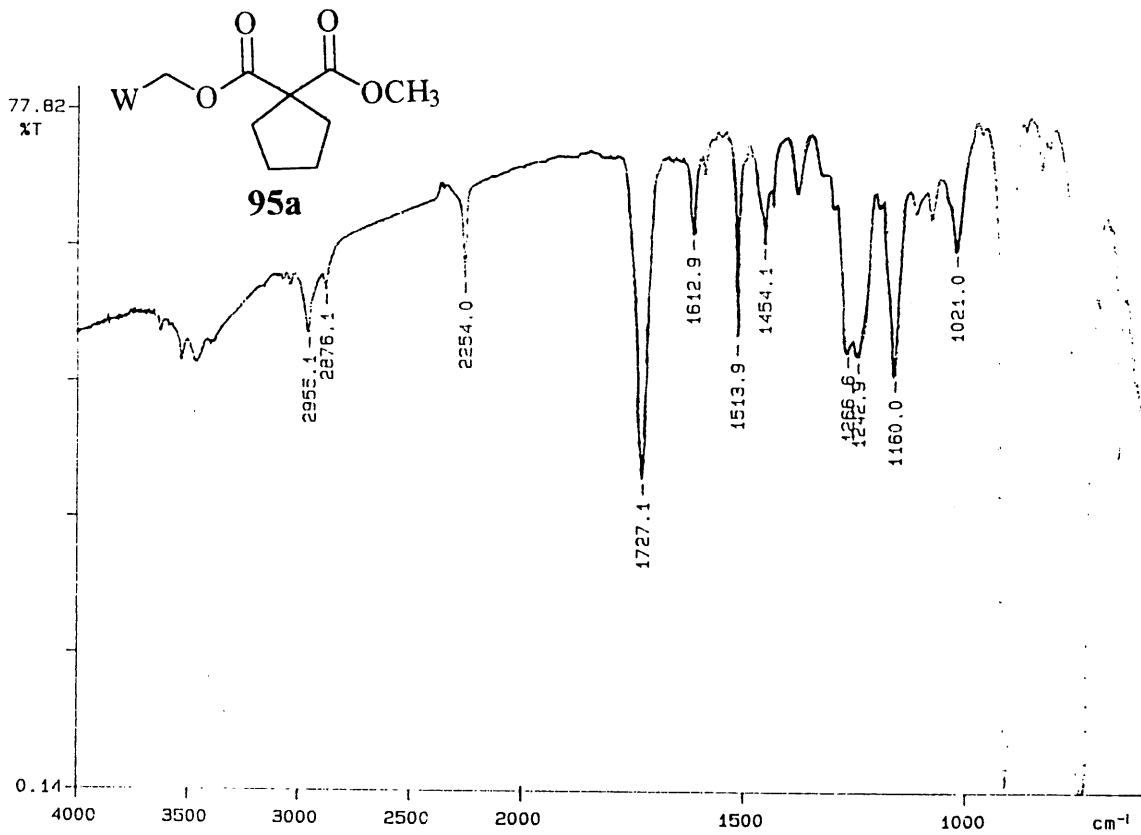
93b

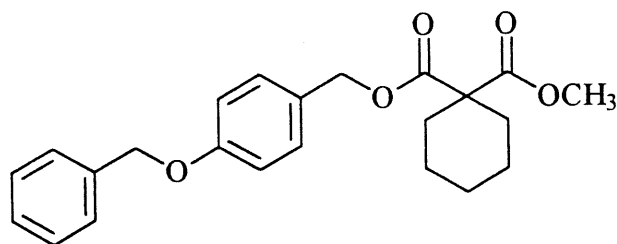




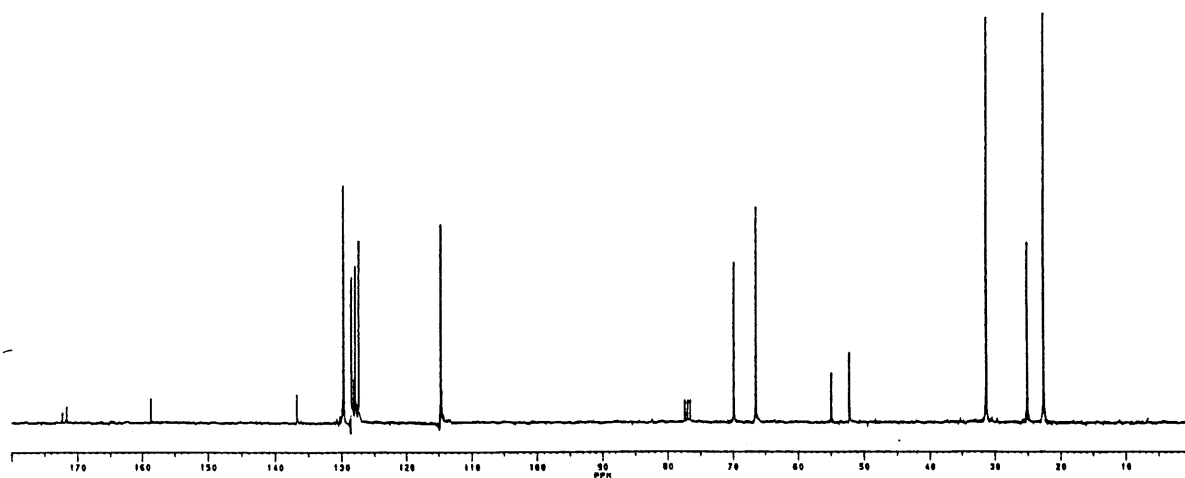
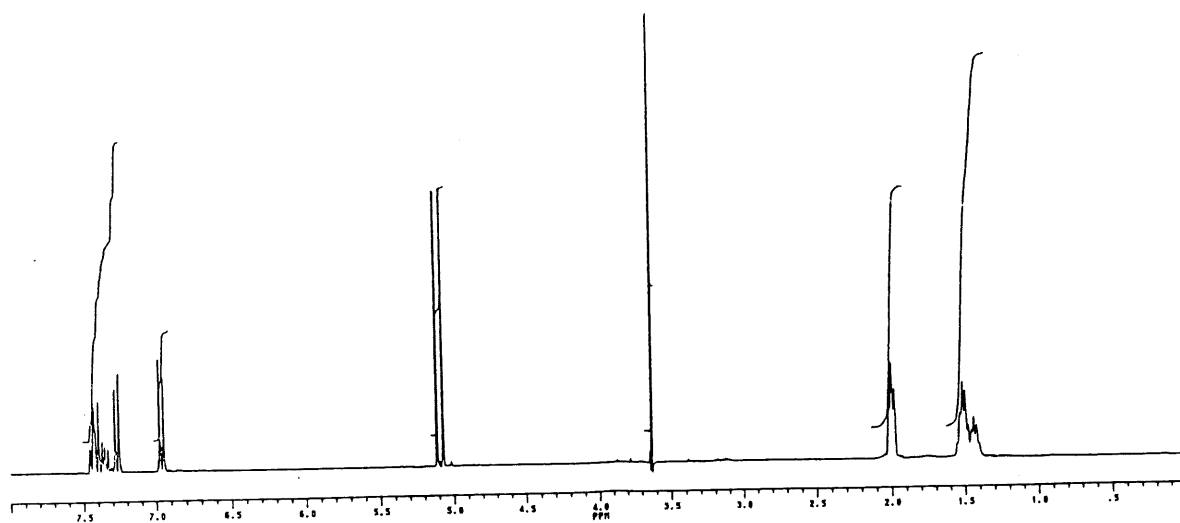
95a

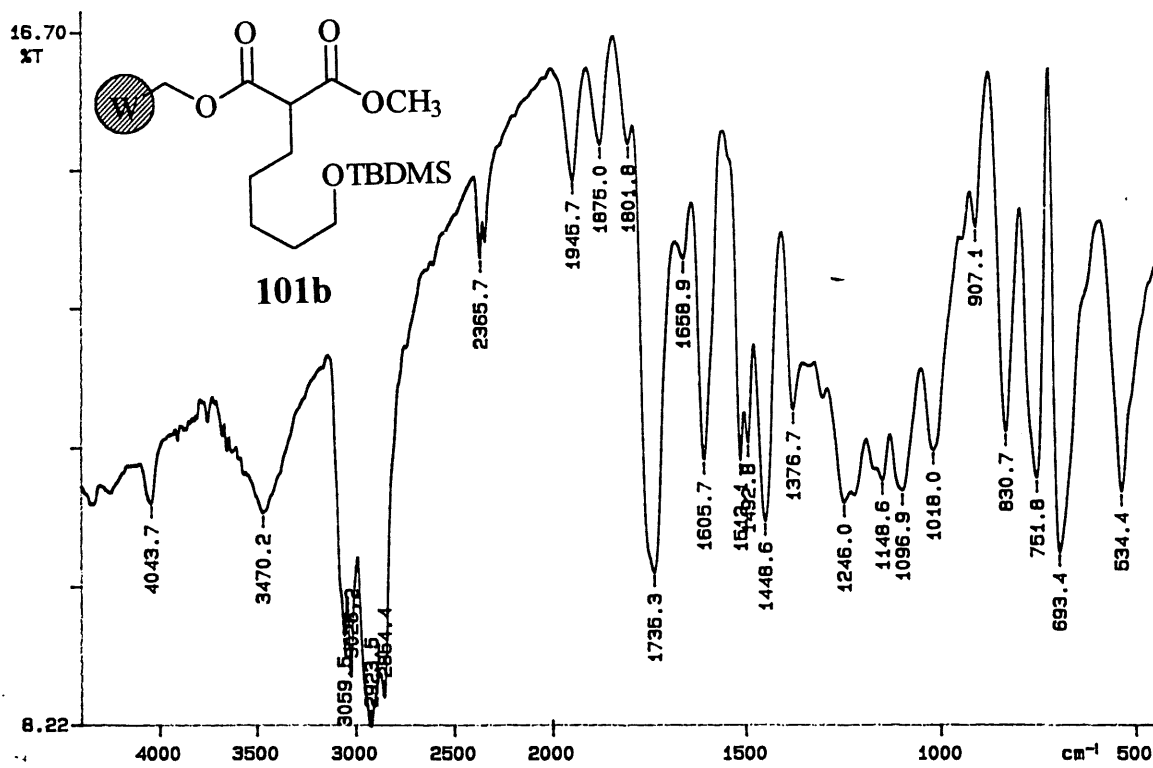
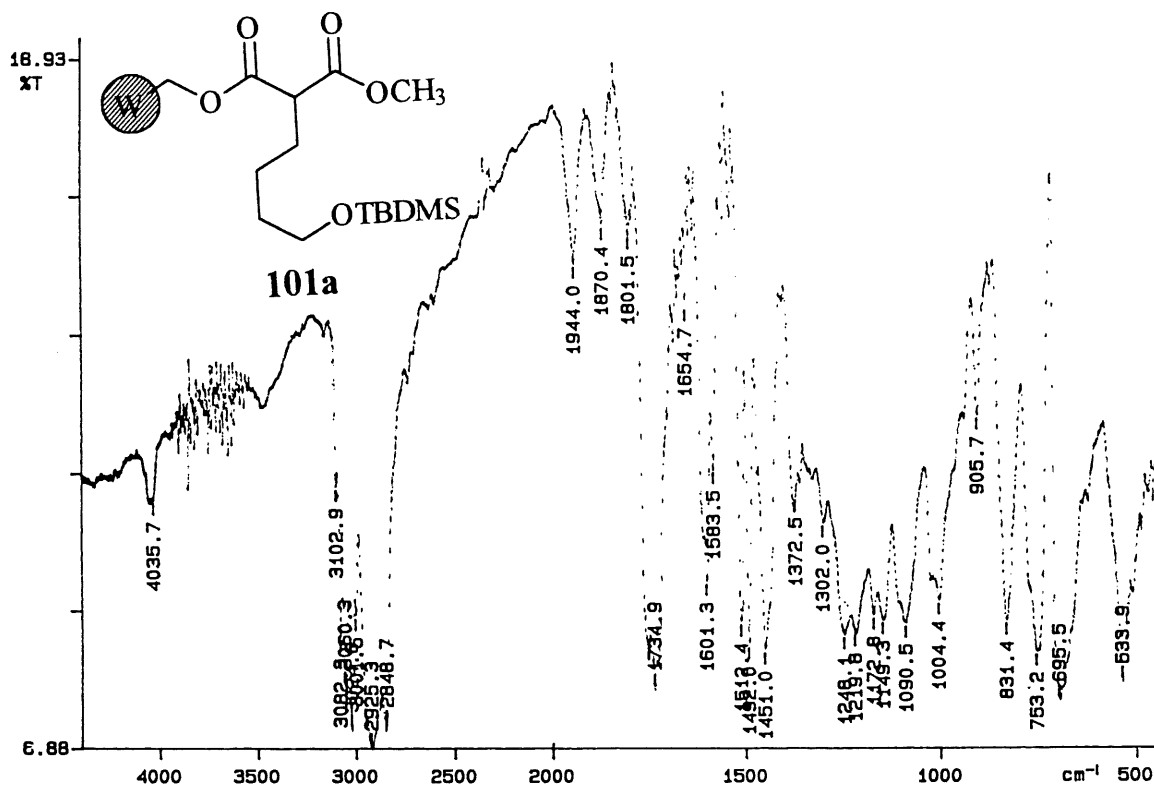


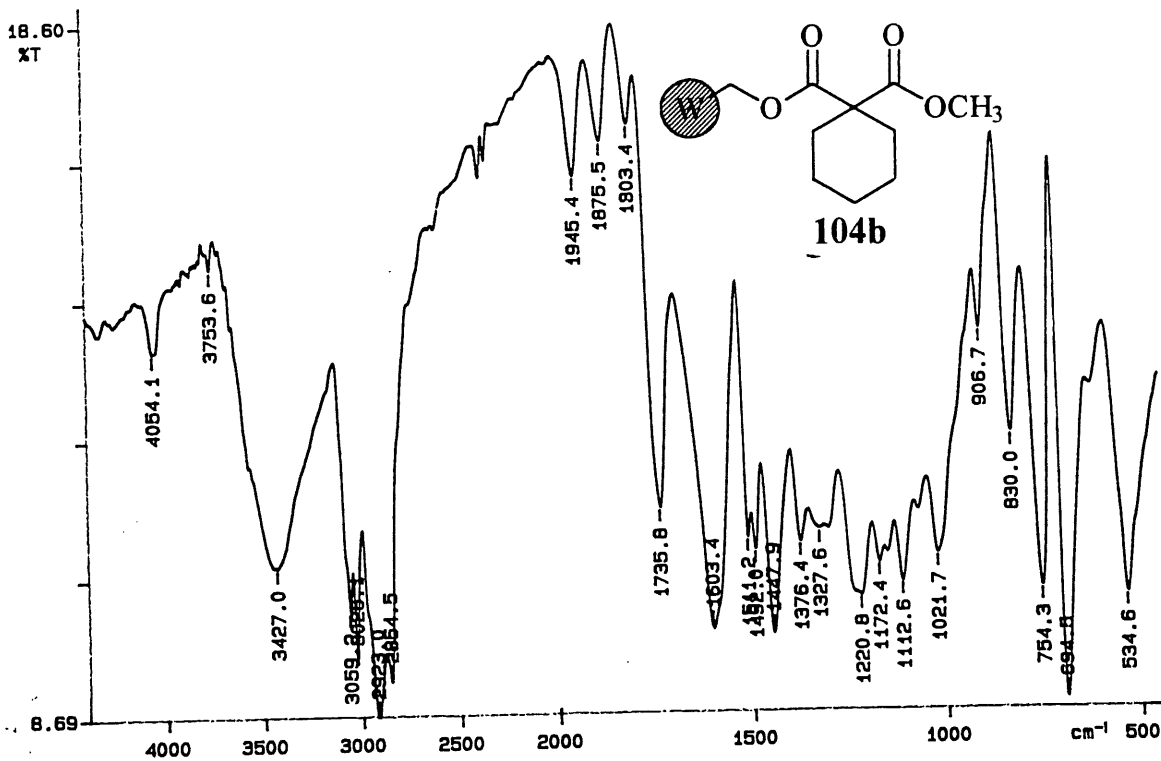
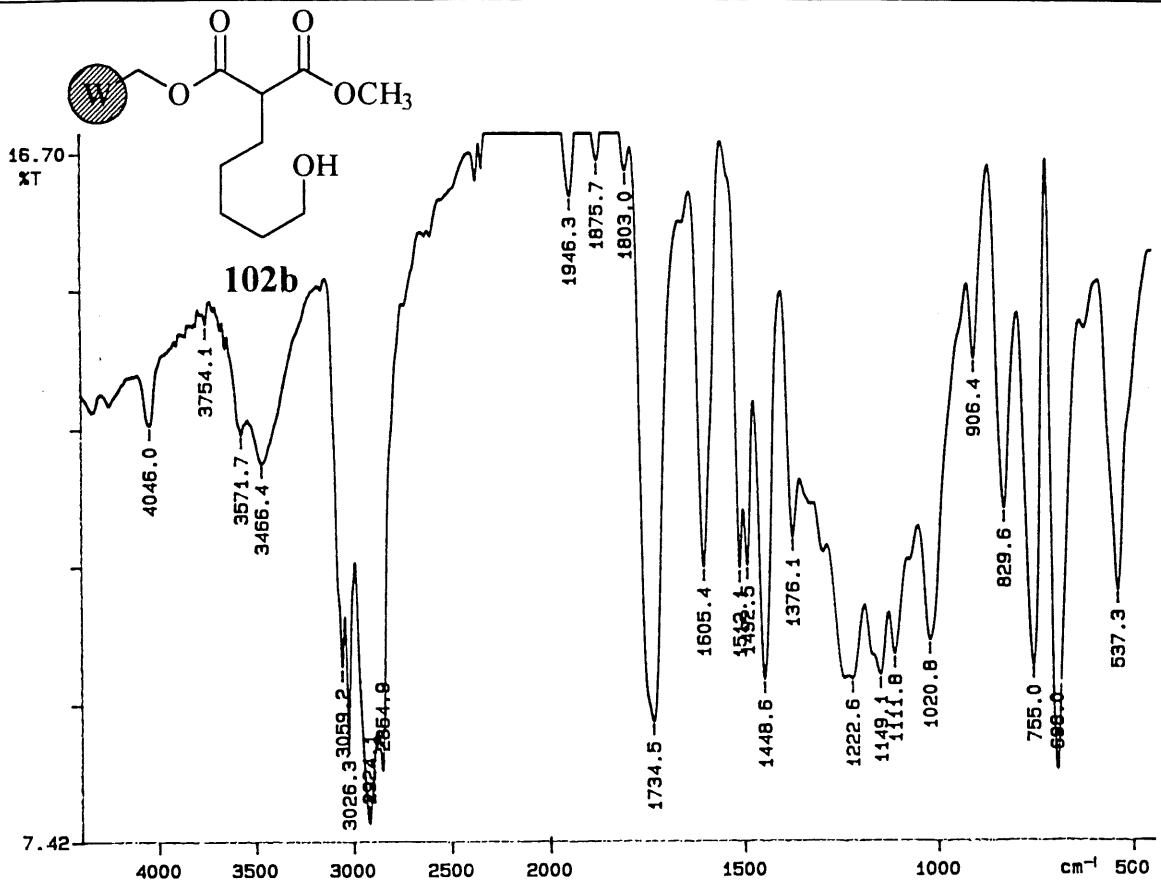


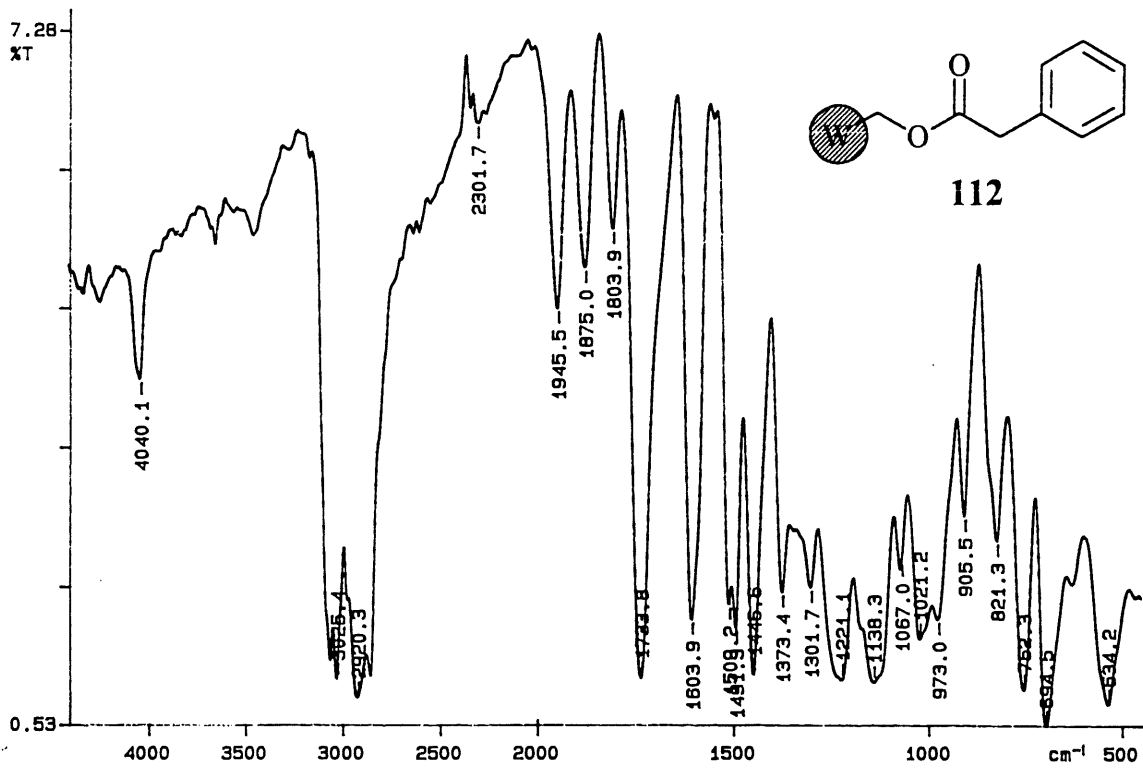
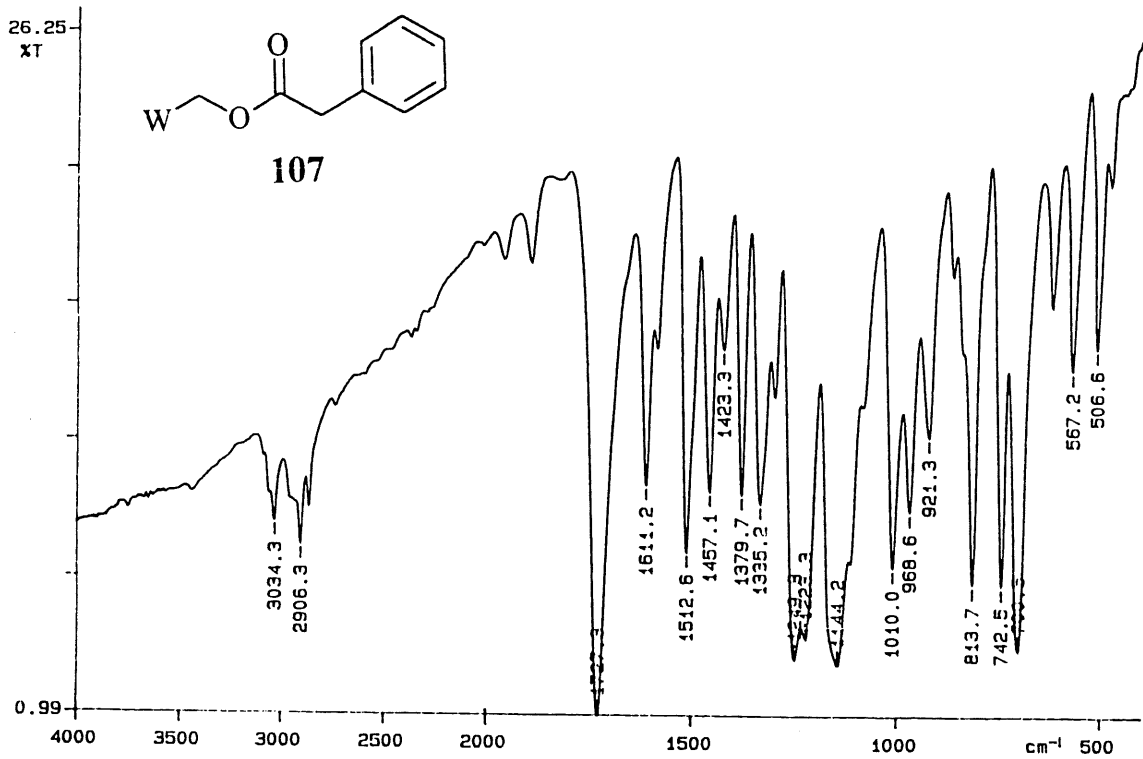


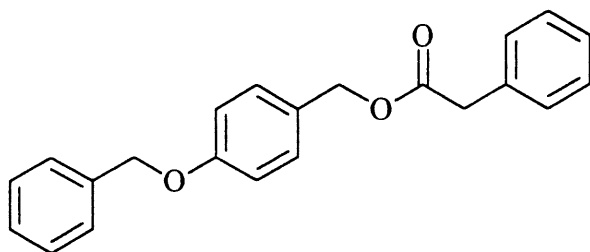
95b



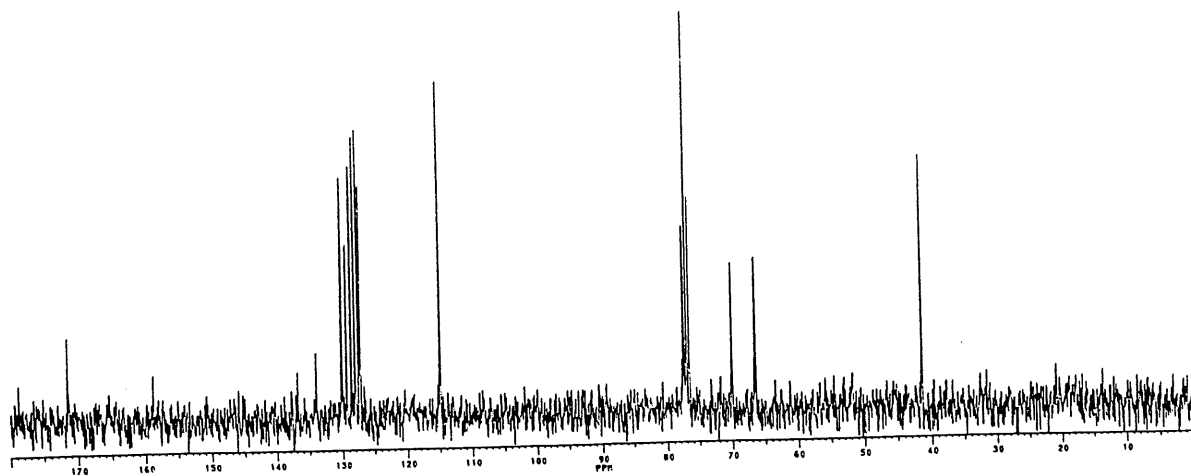
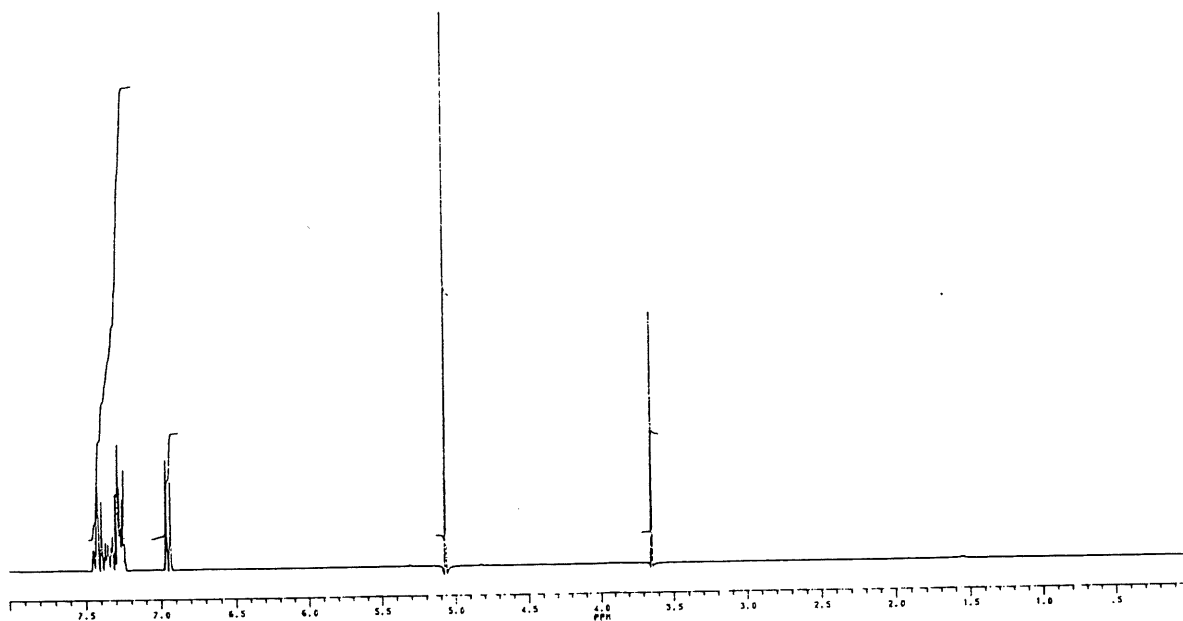


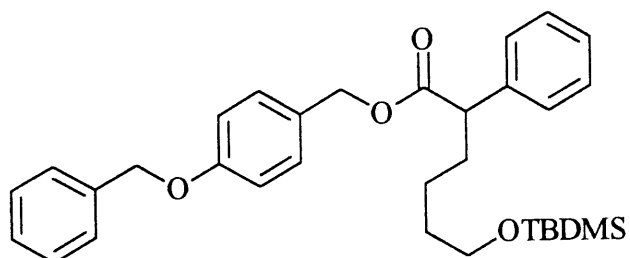




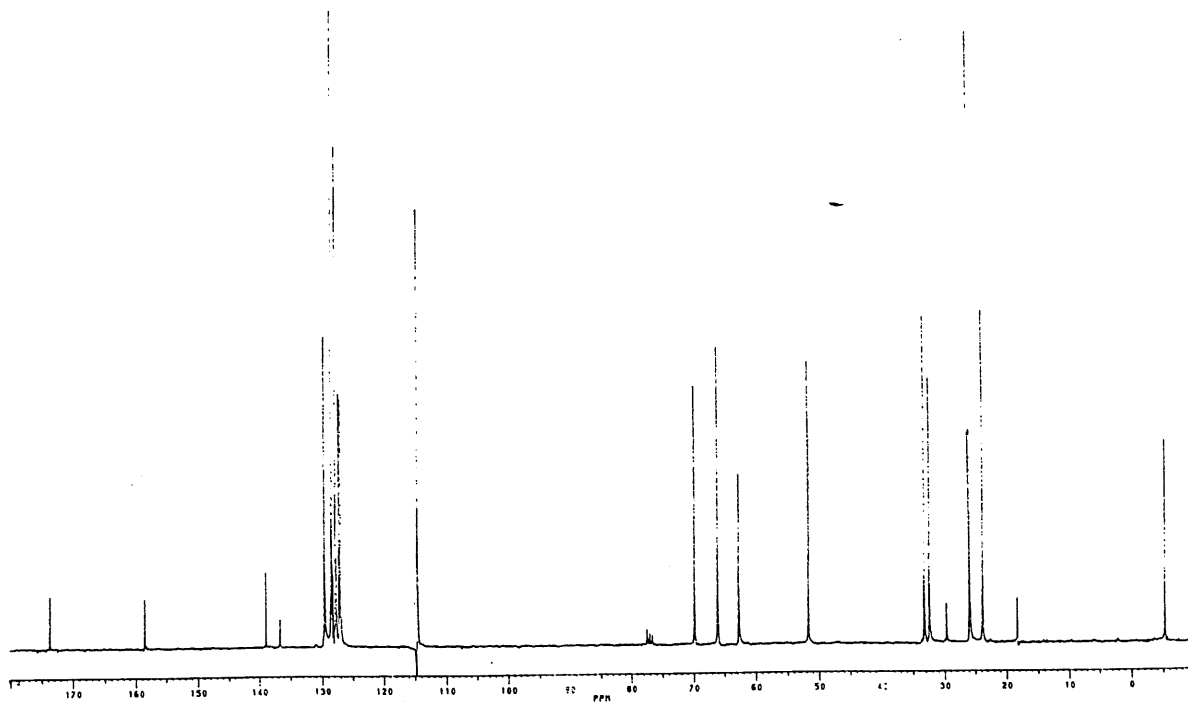
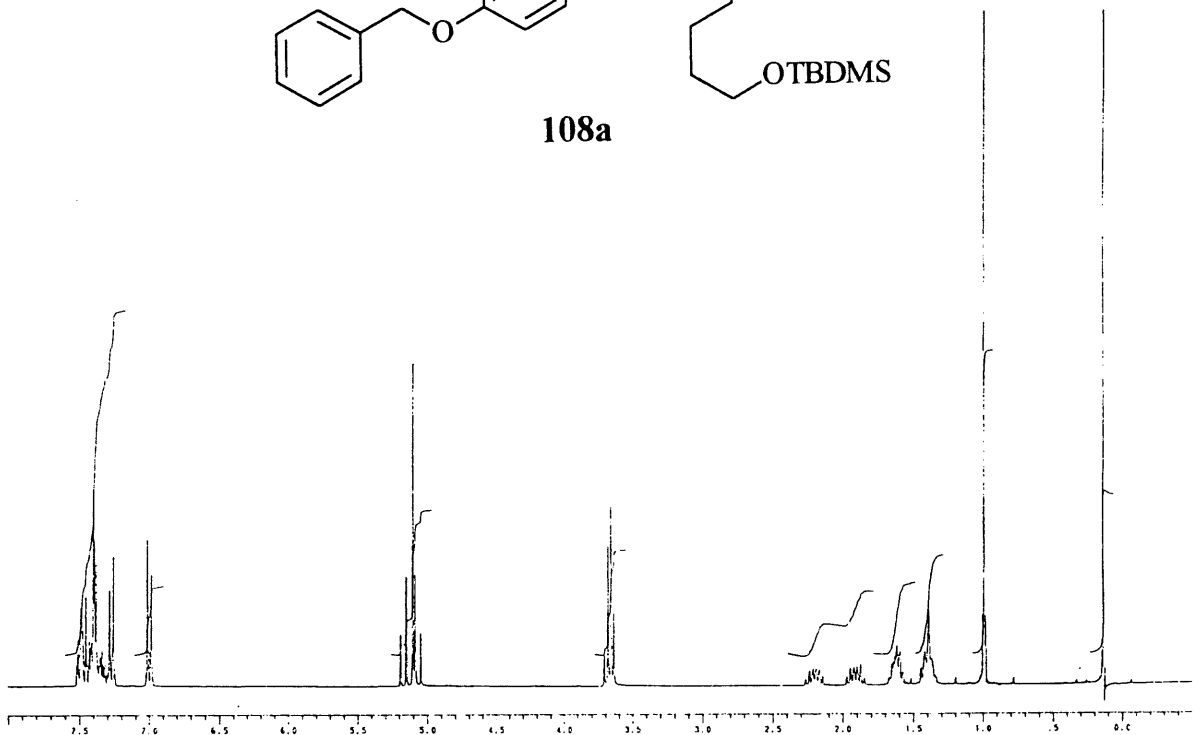


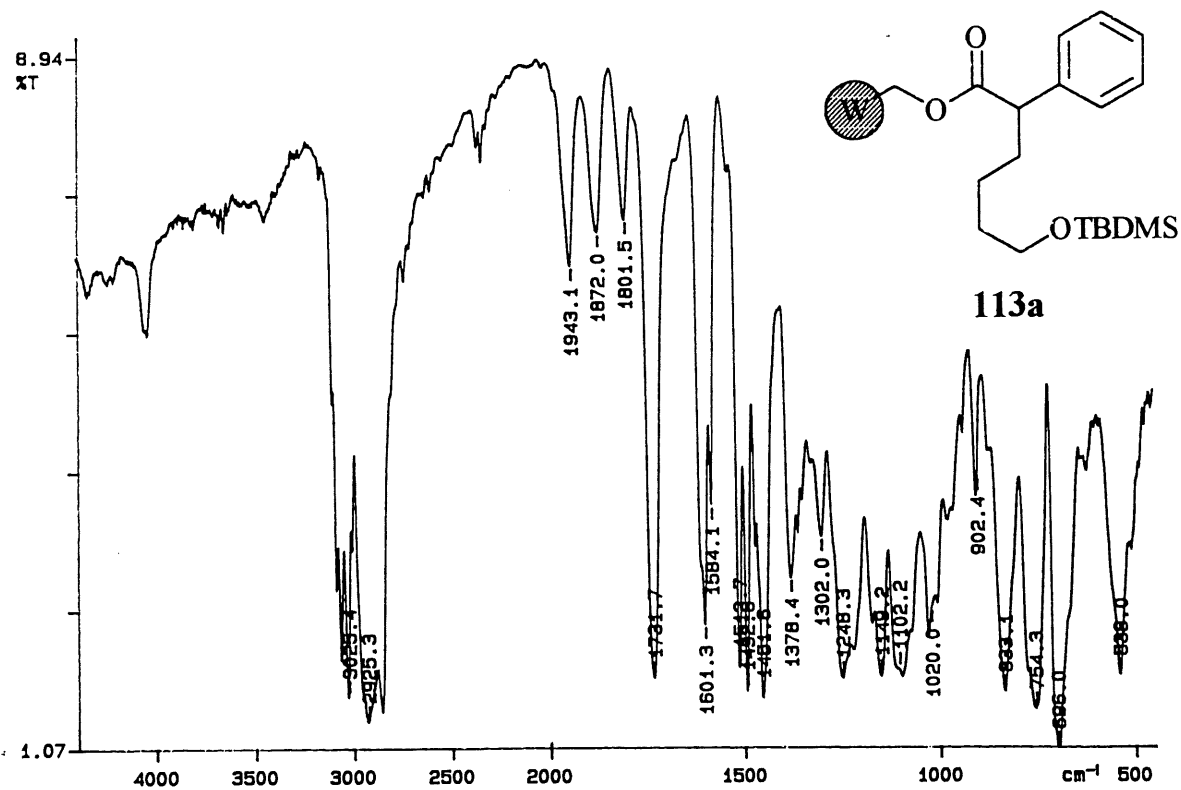
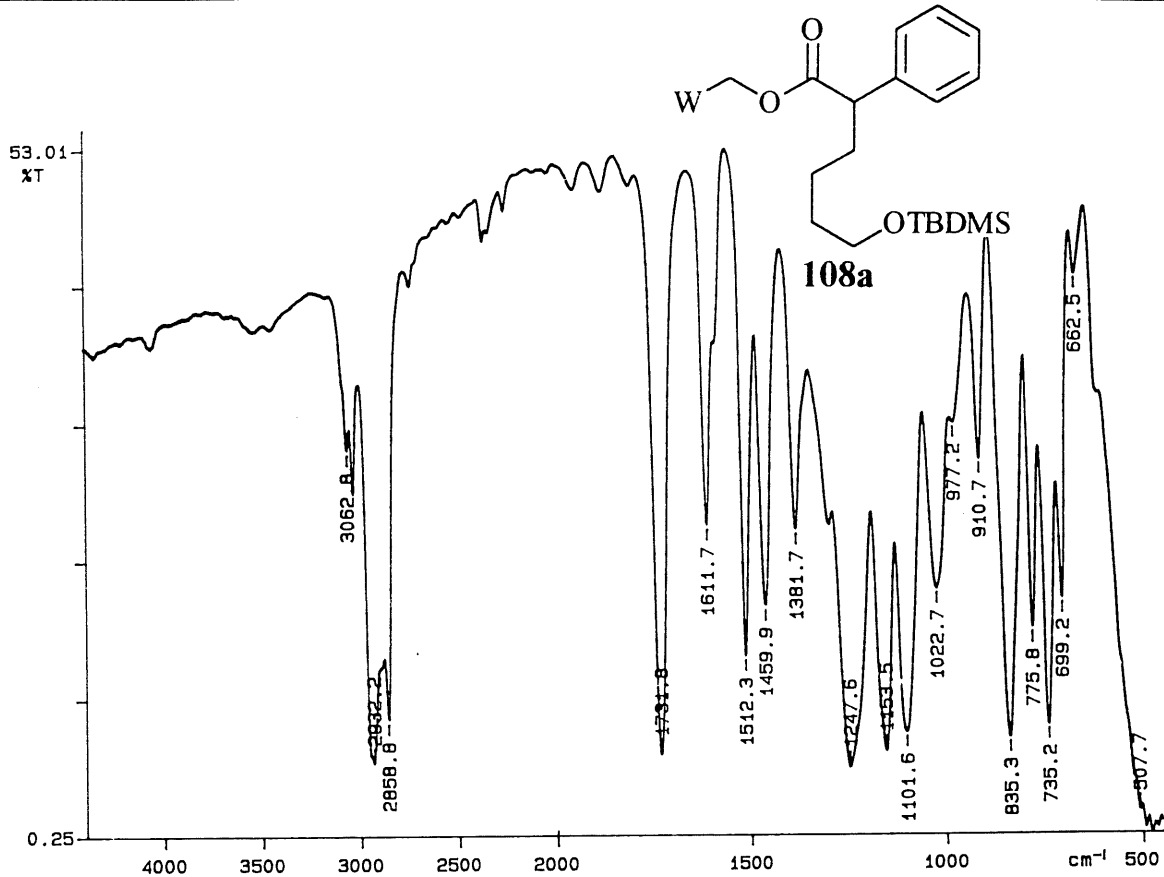
107

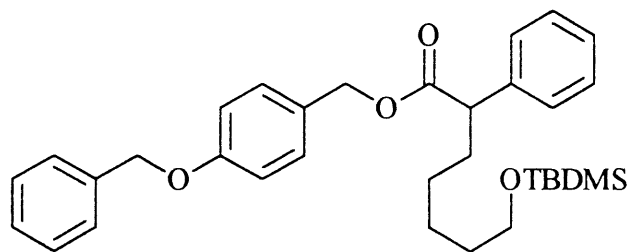




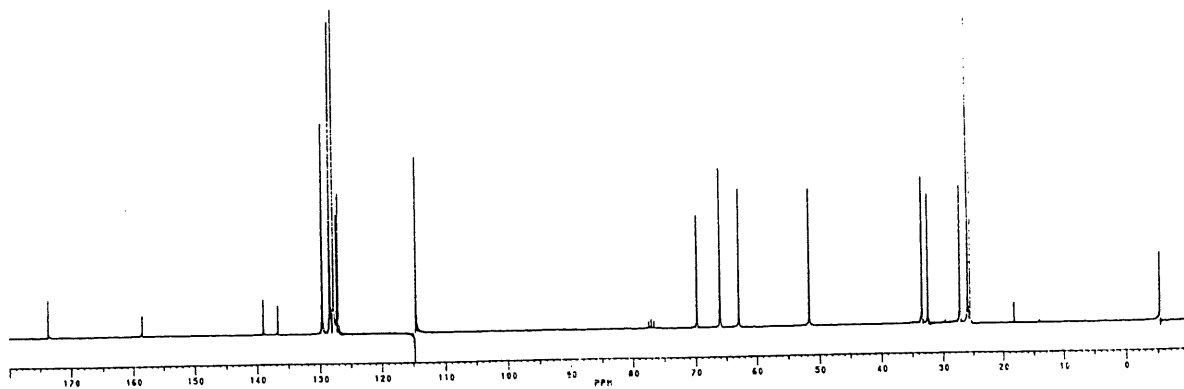
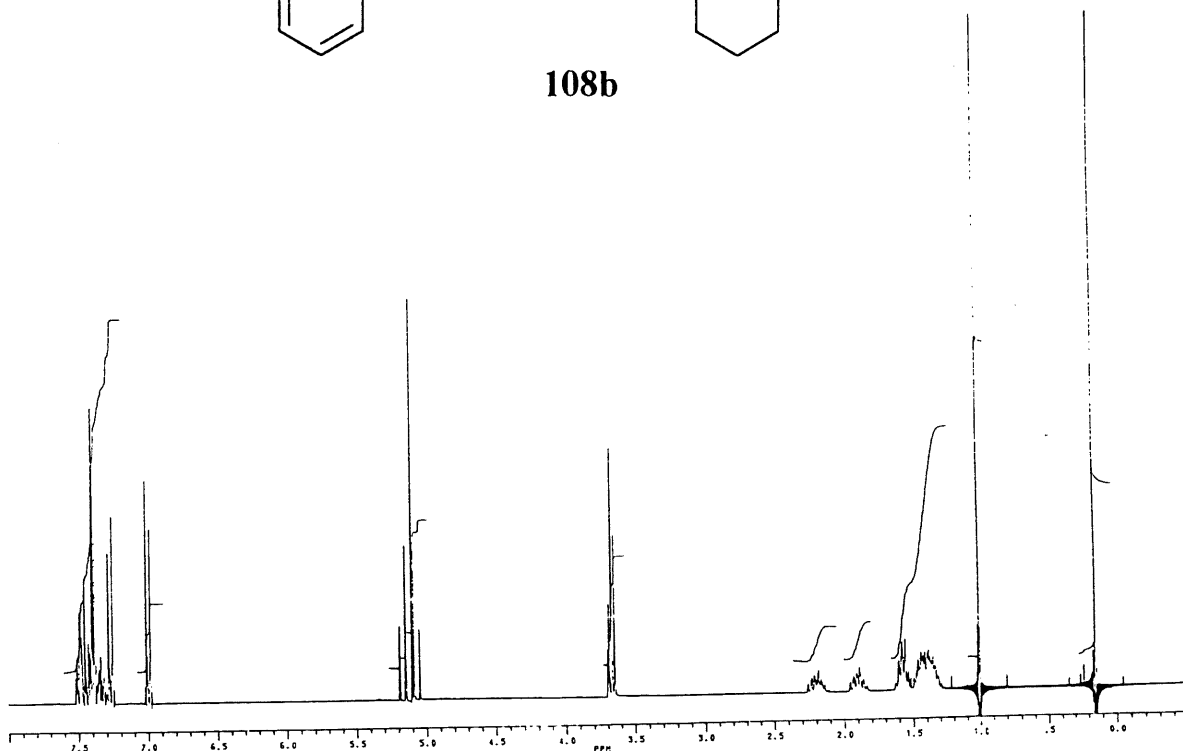
108a

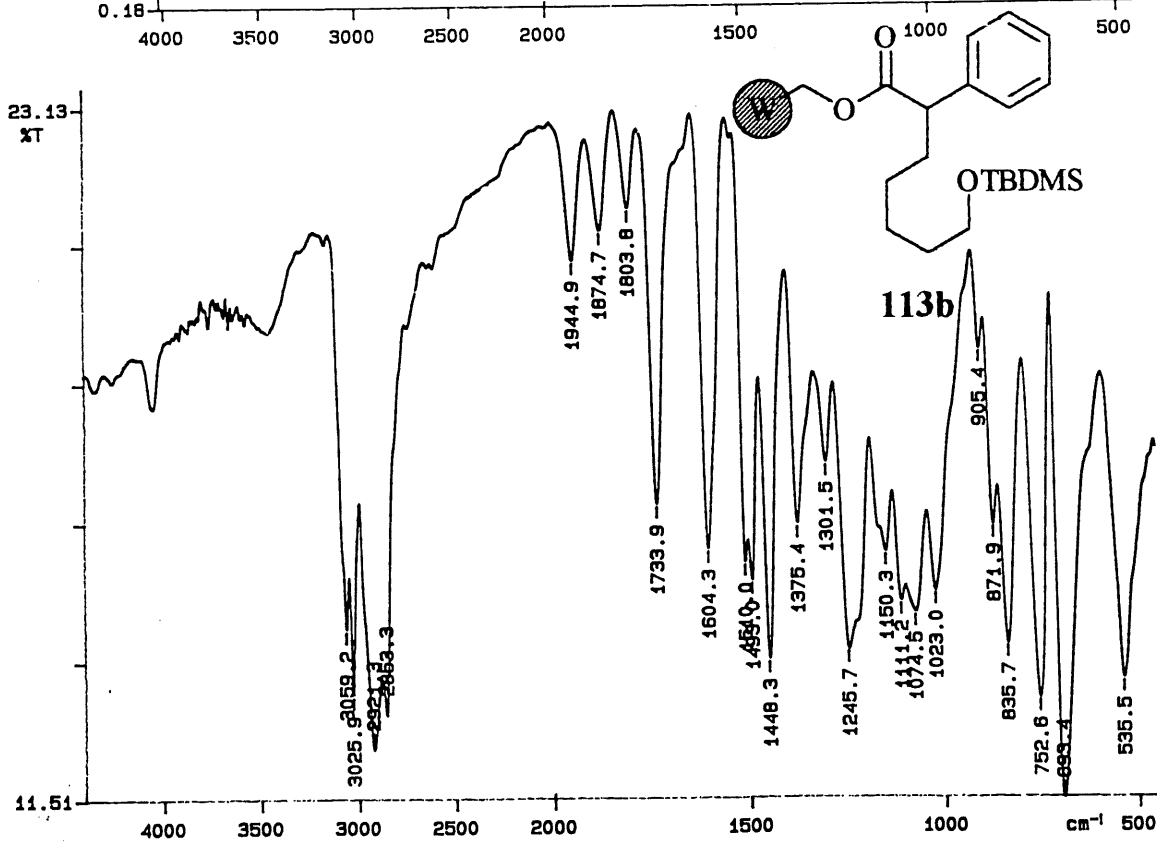
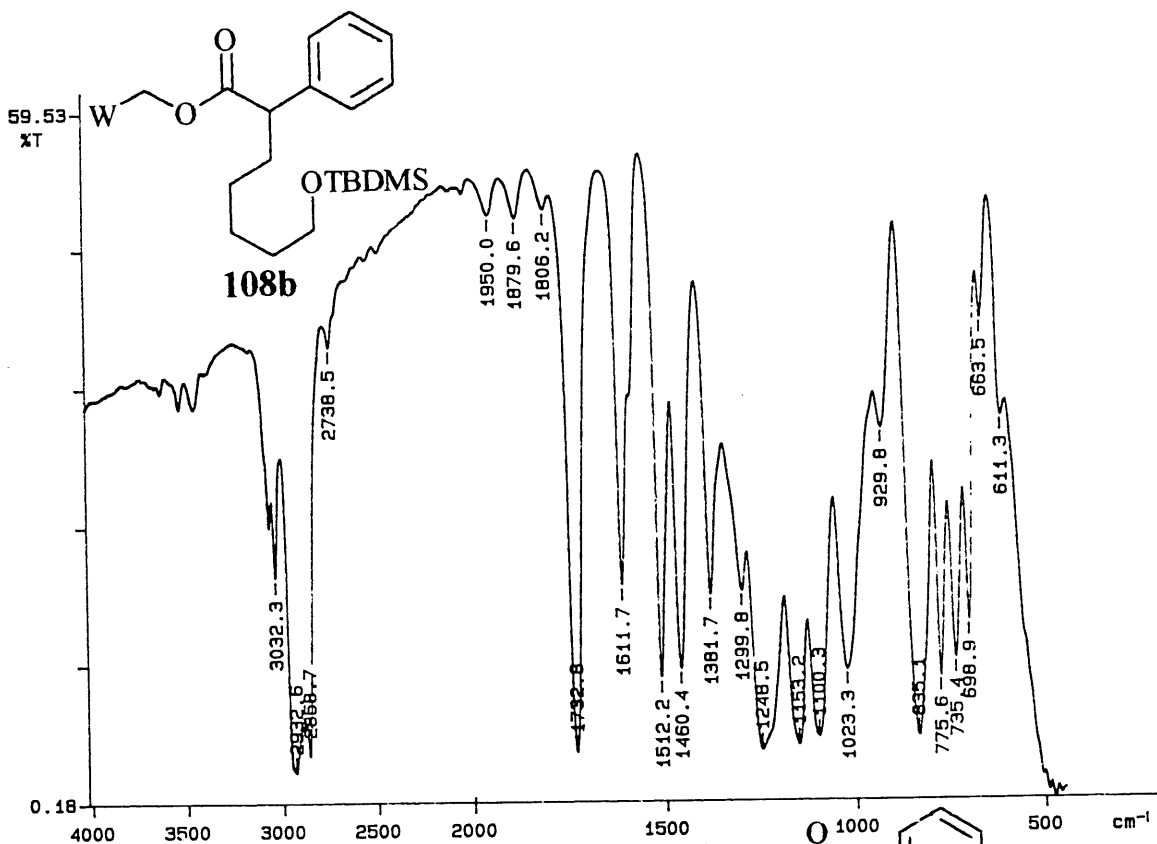


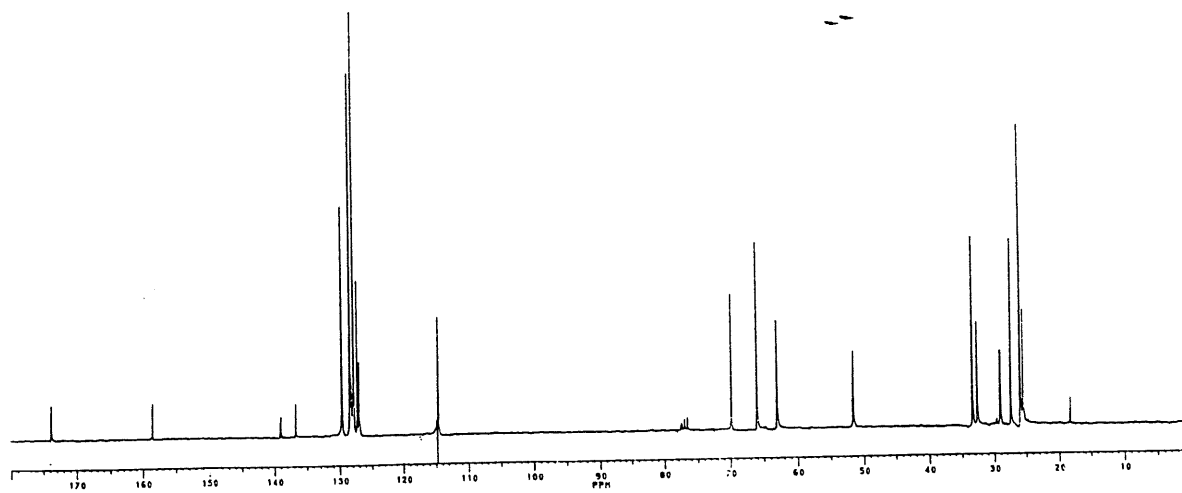
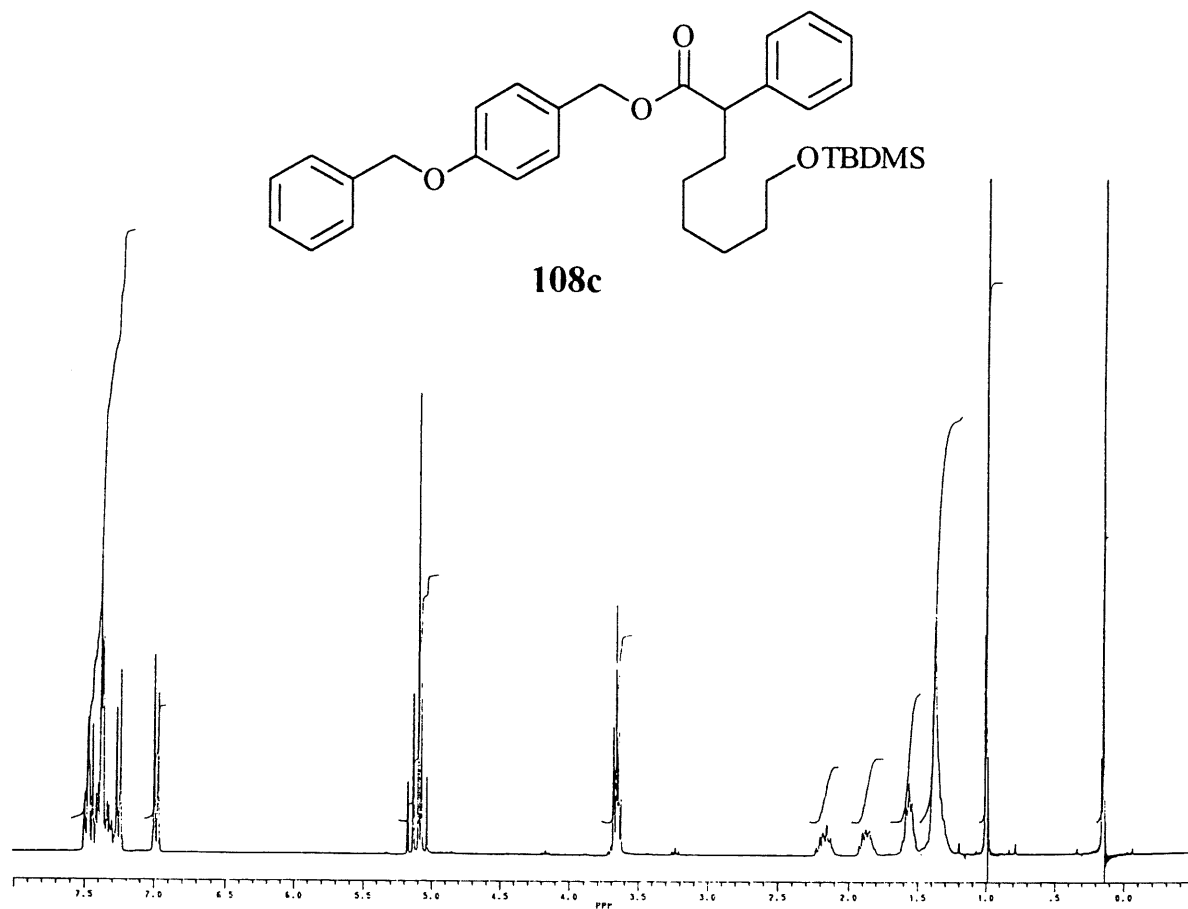


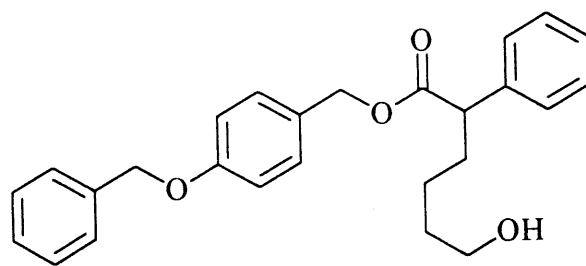


108b

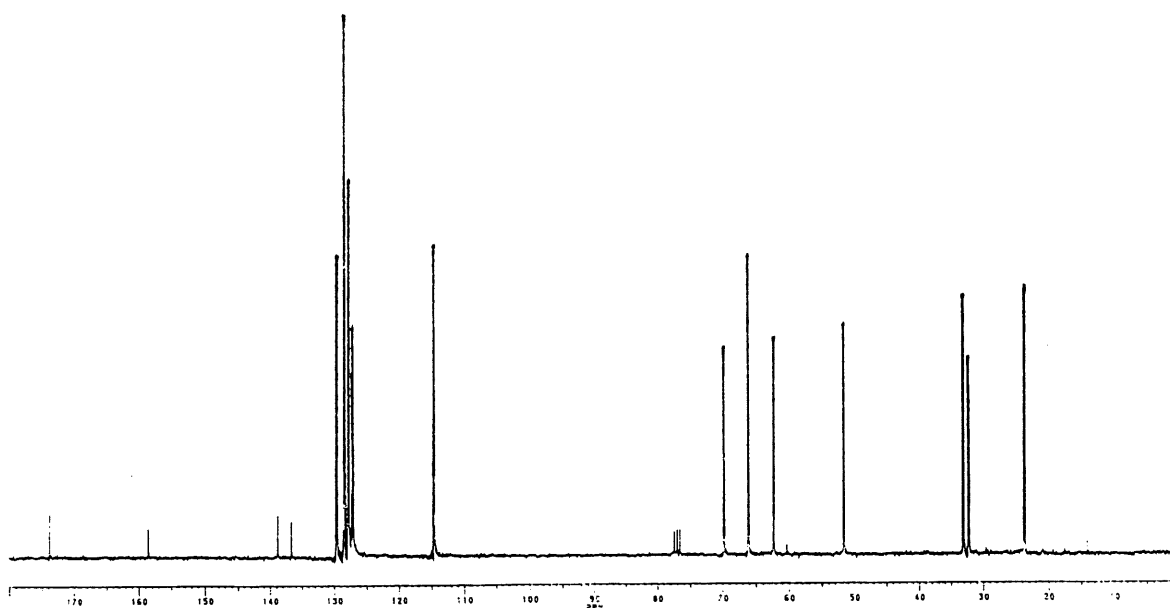
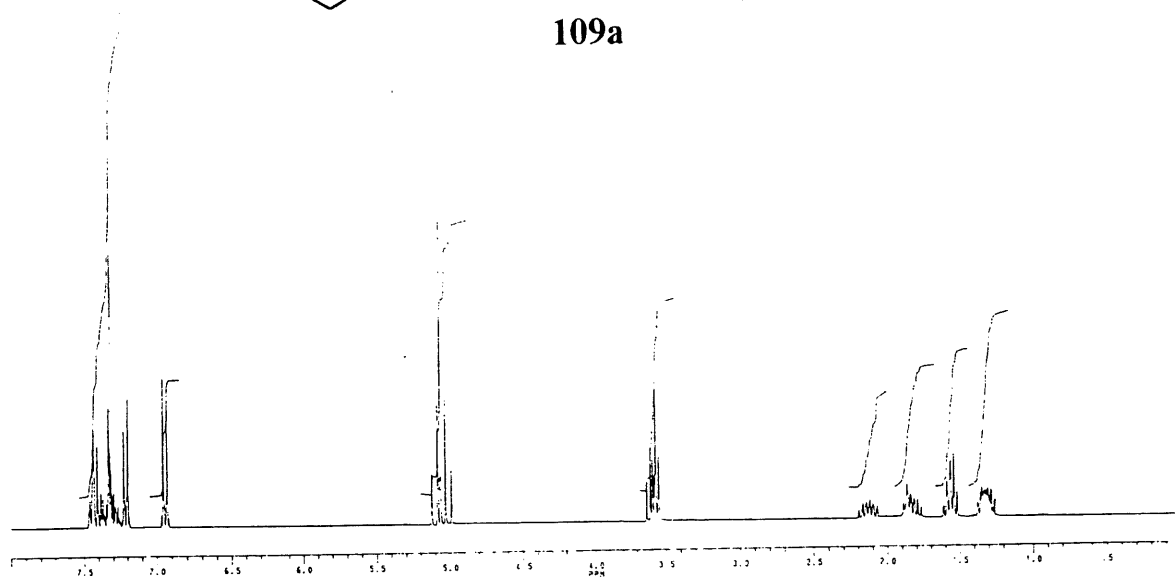


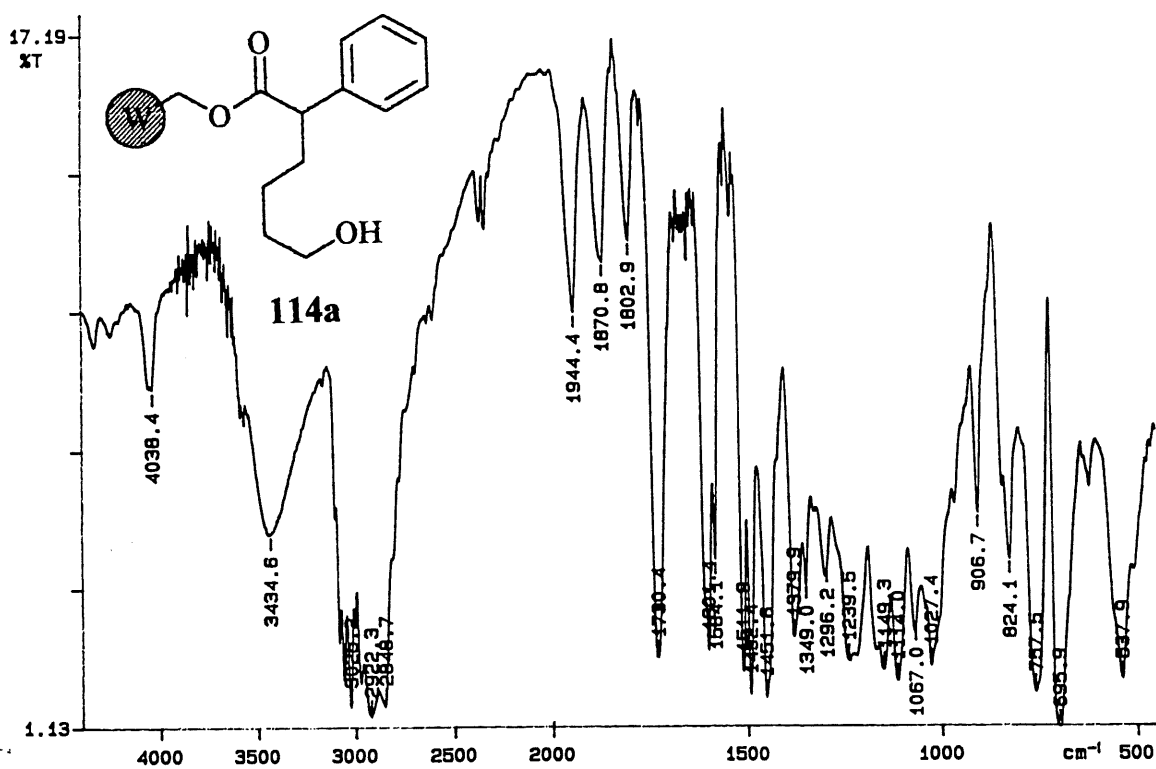
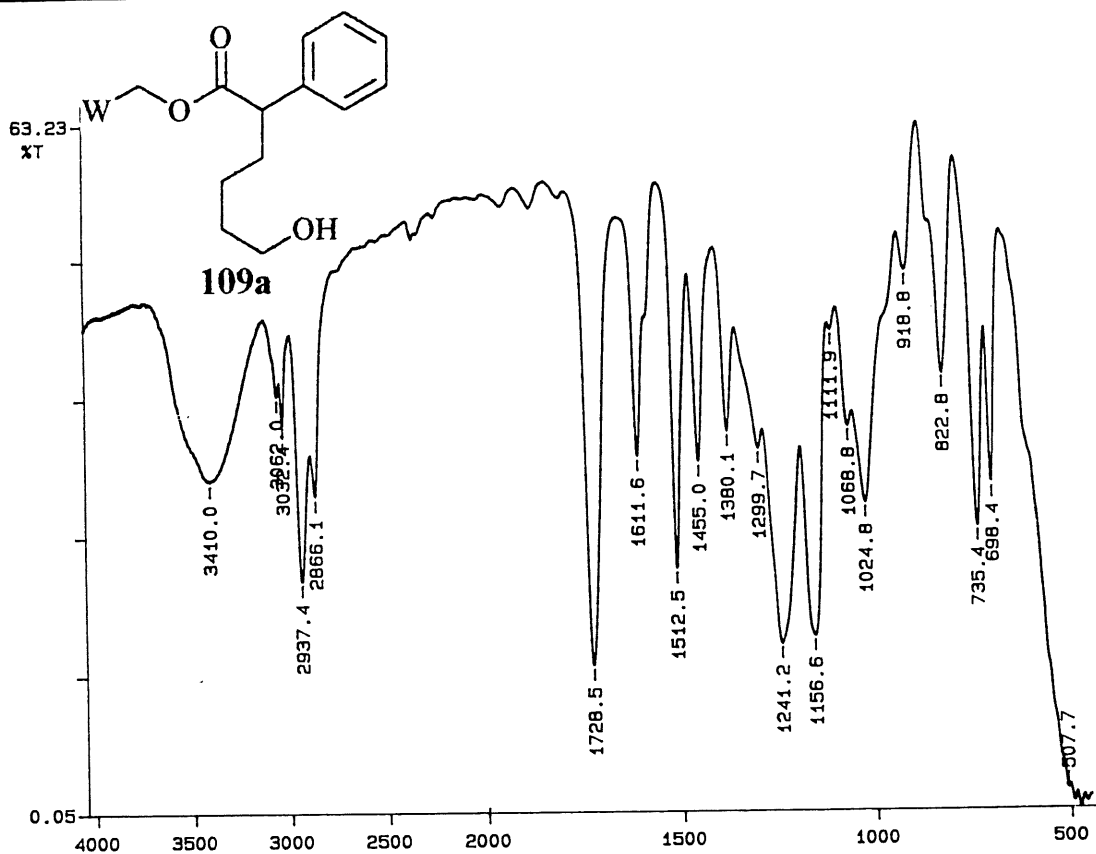


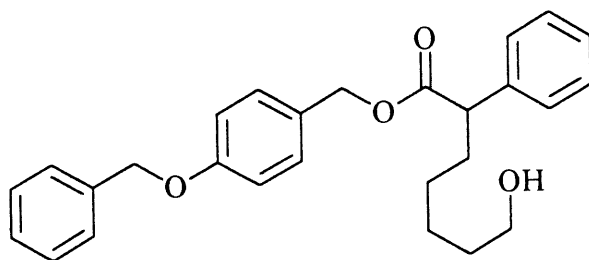




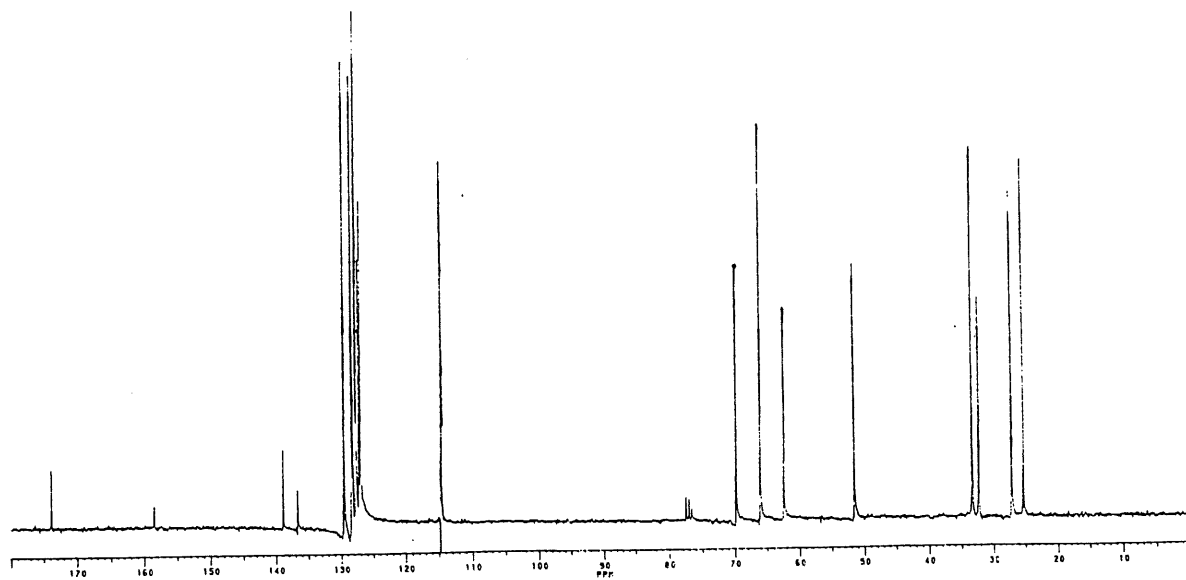
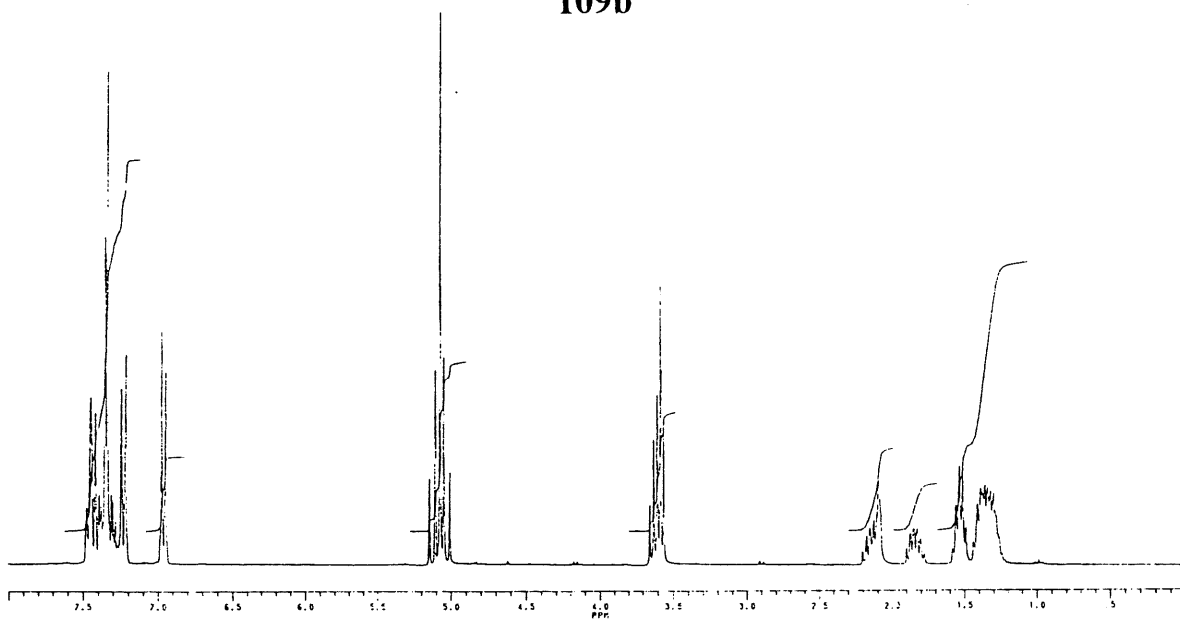
109a

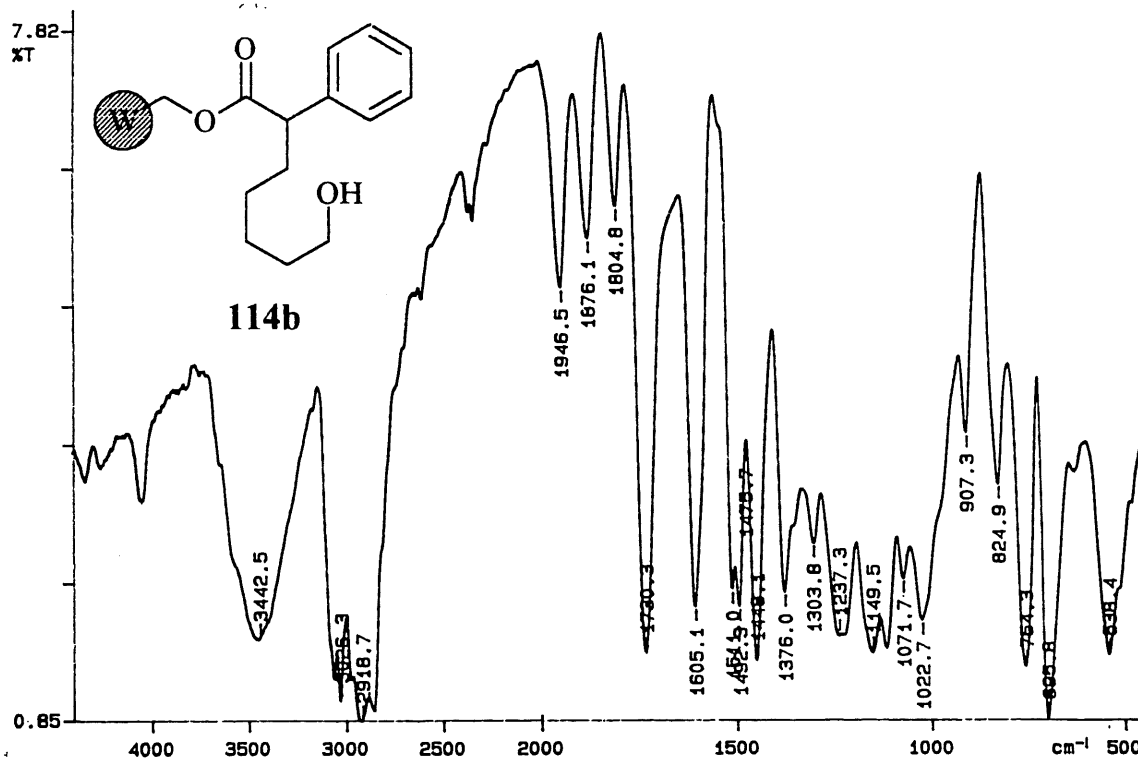
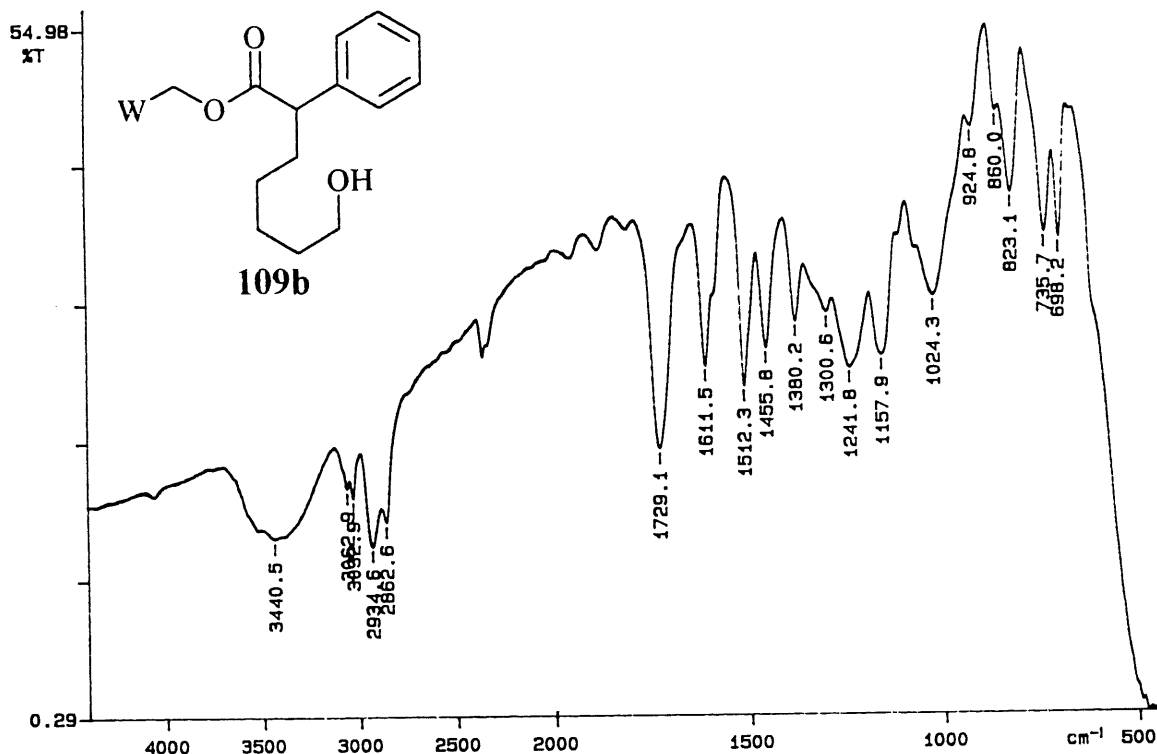


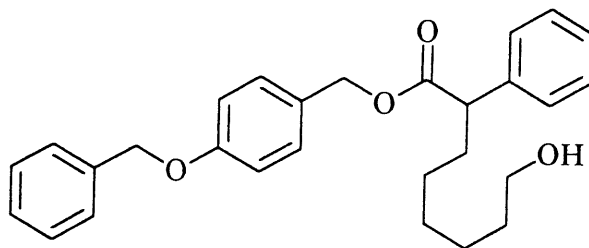




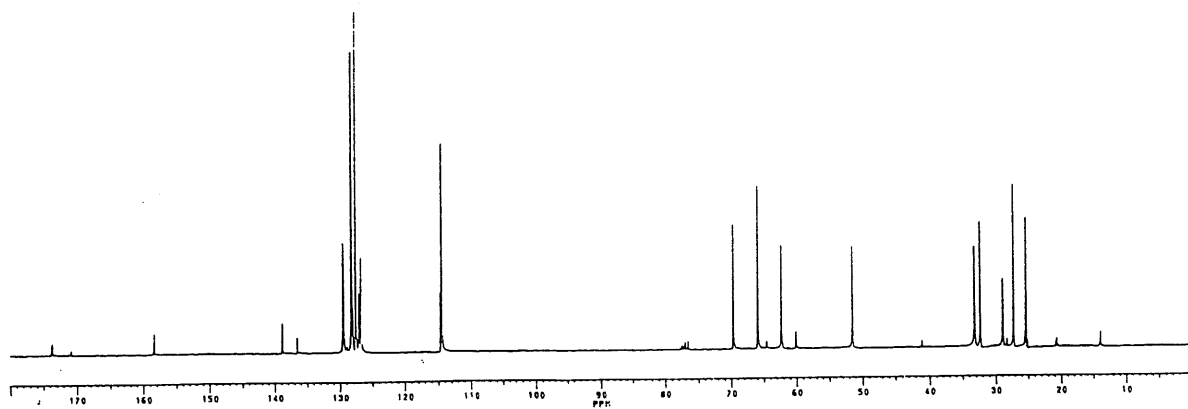
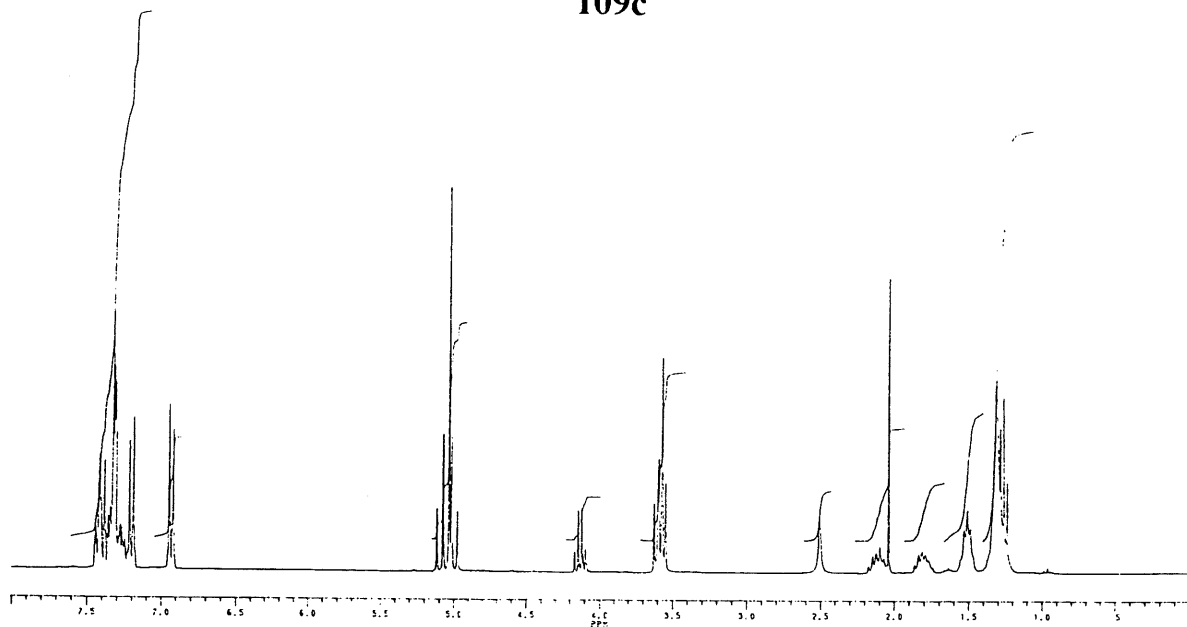
109b

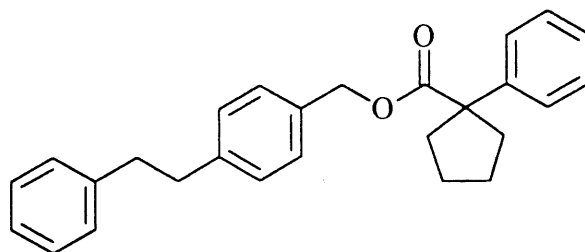




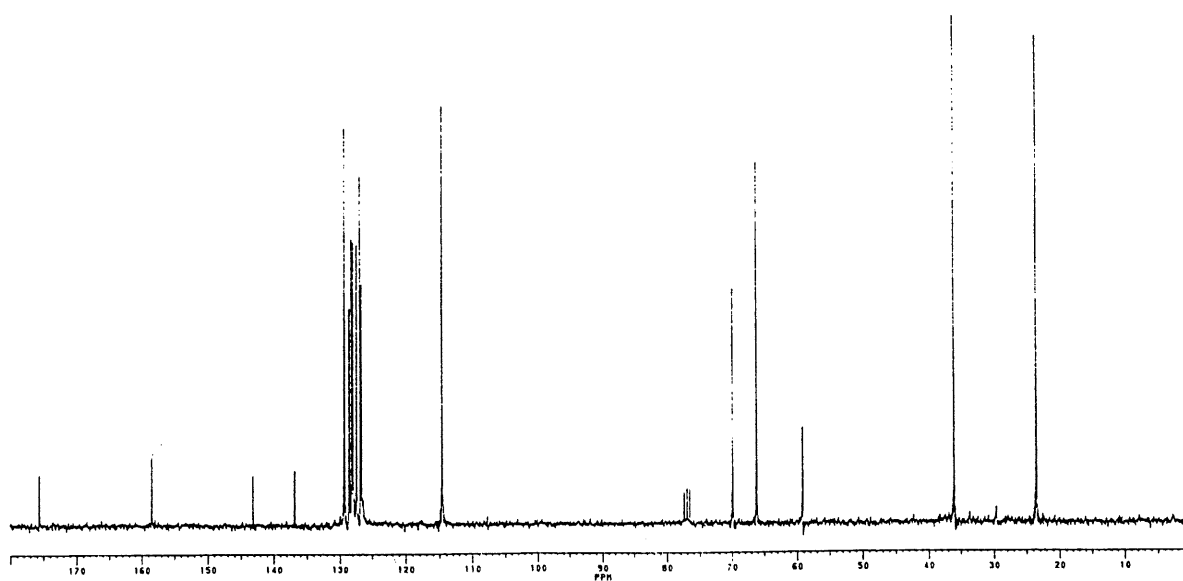
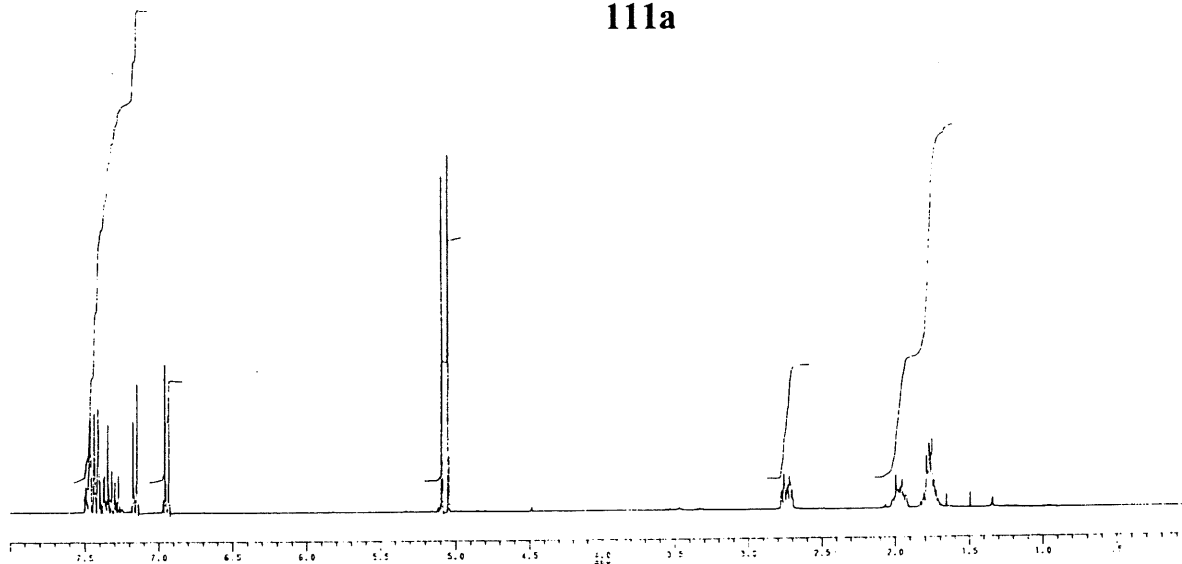


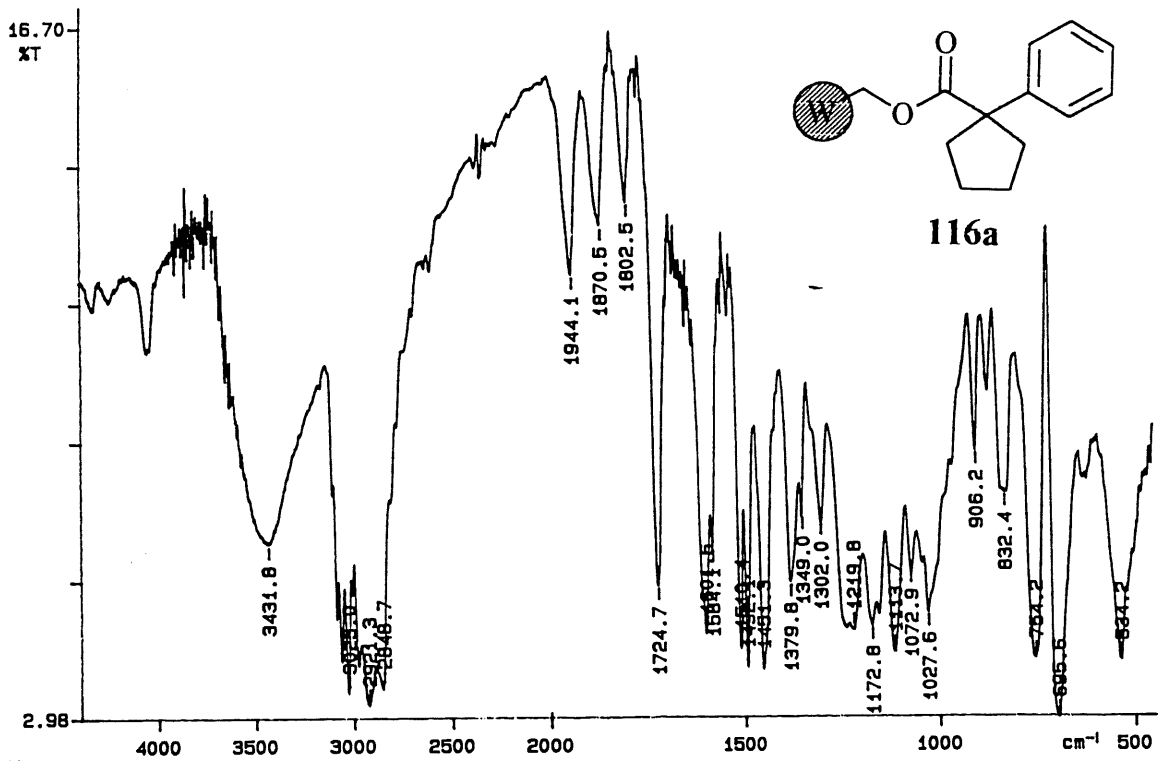
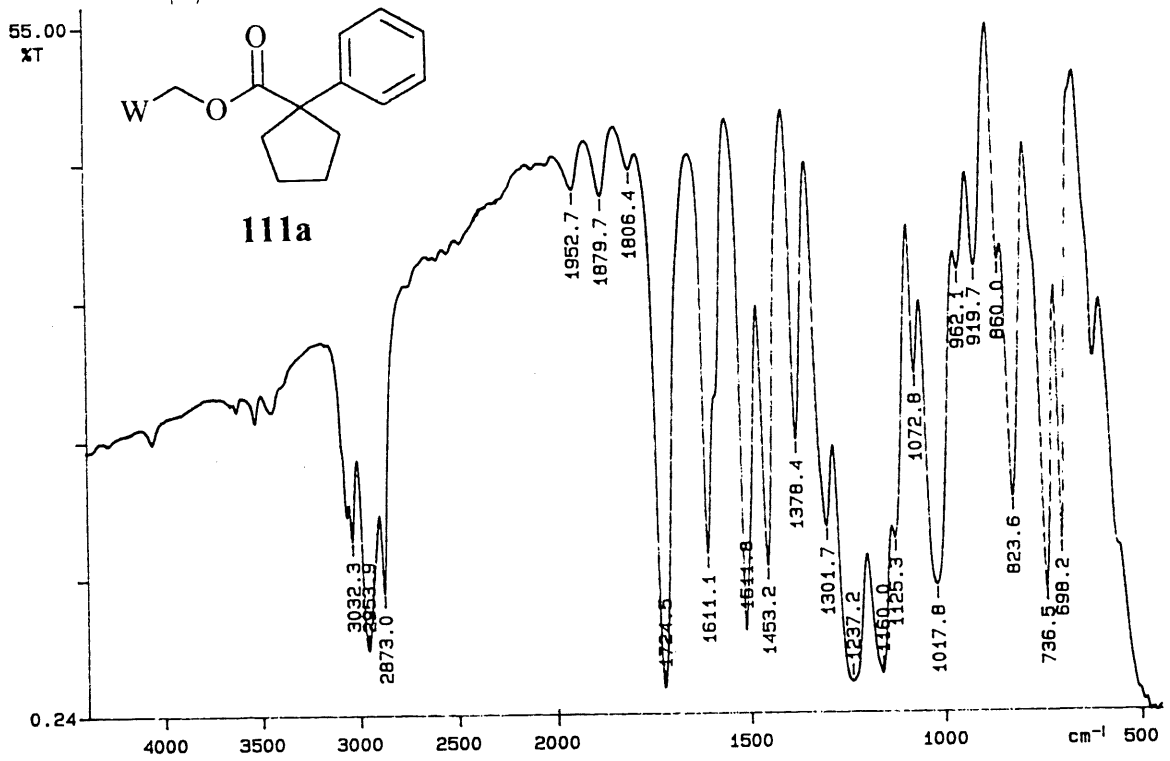
109c

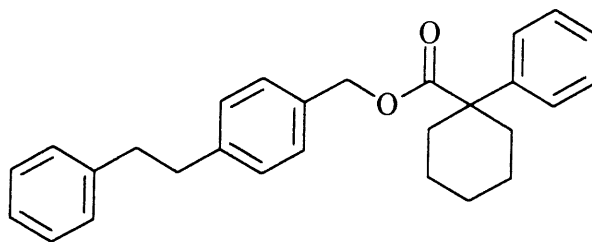




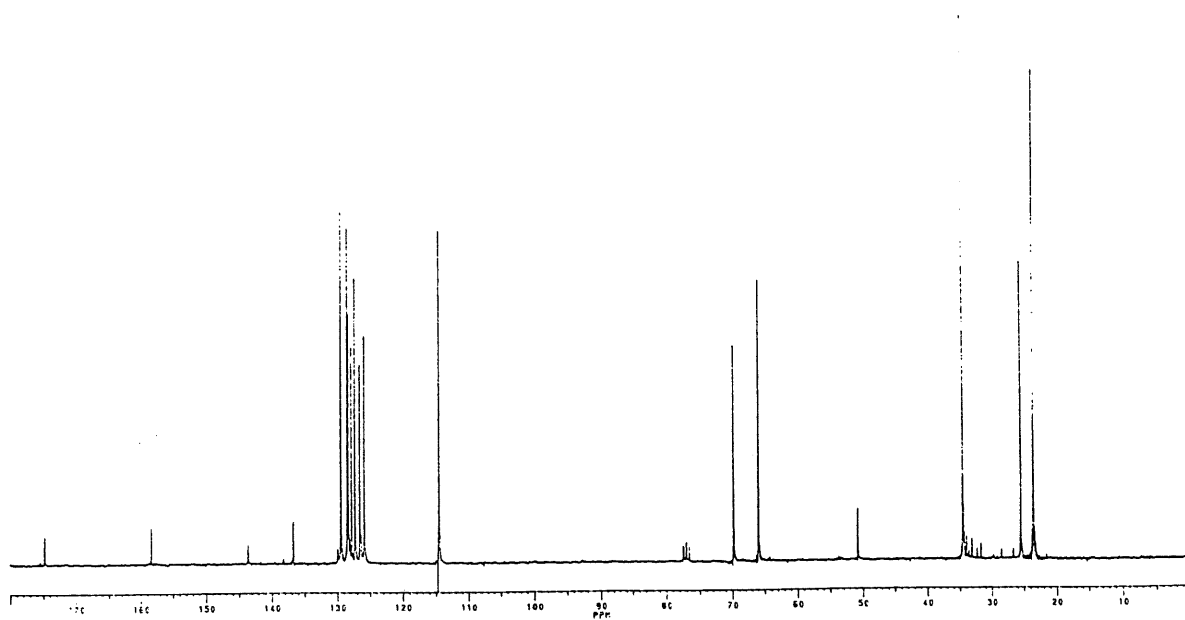
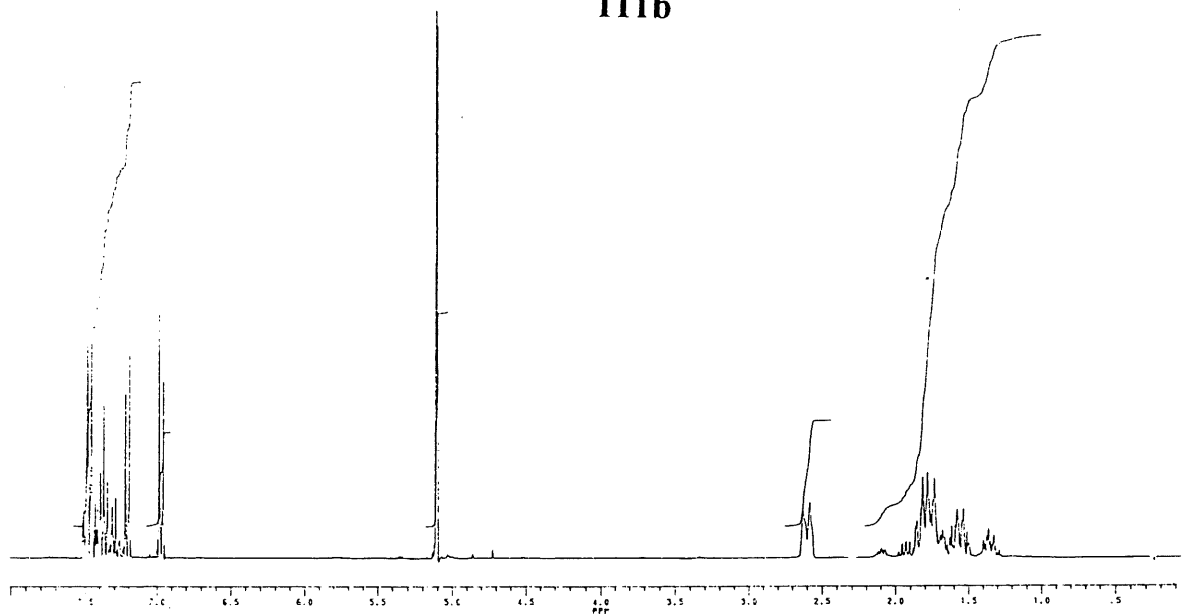
111a

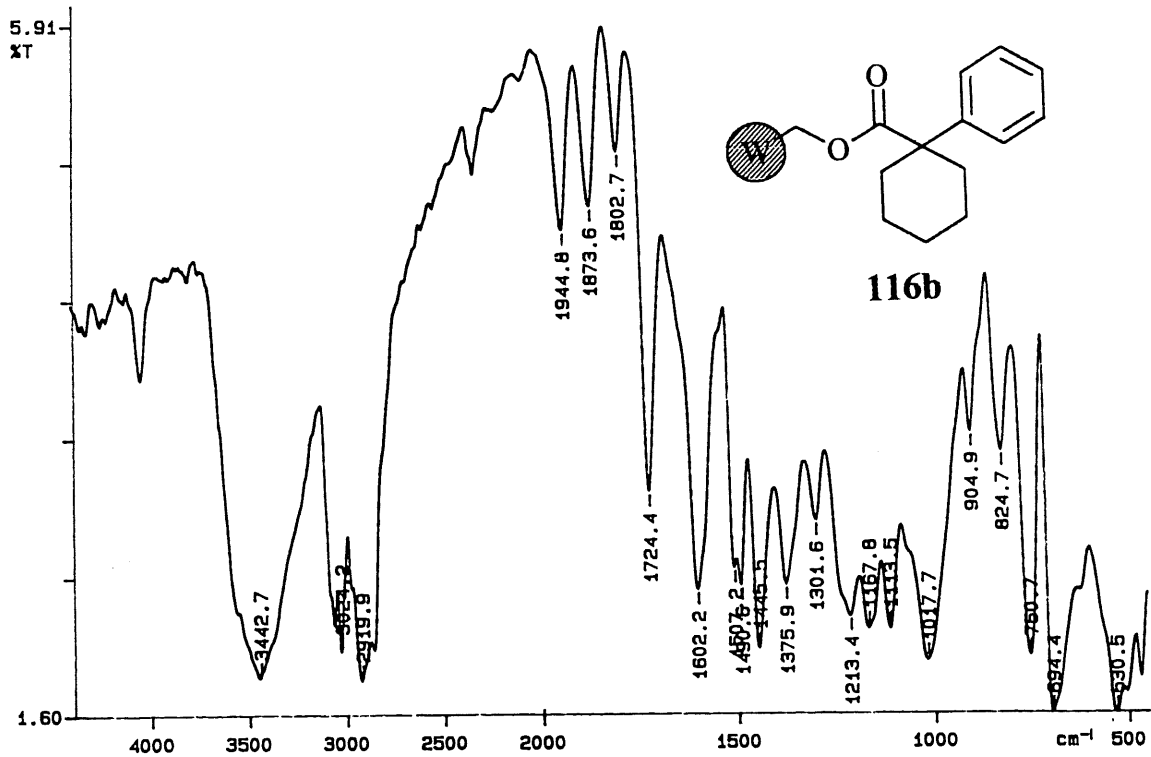
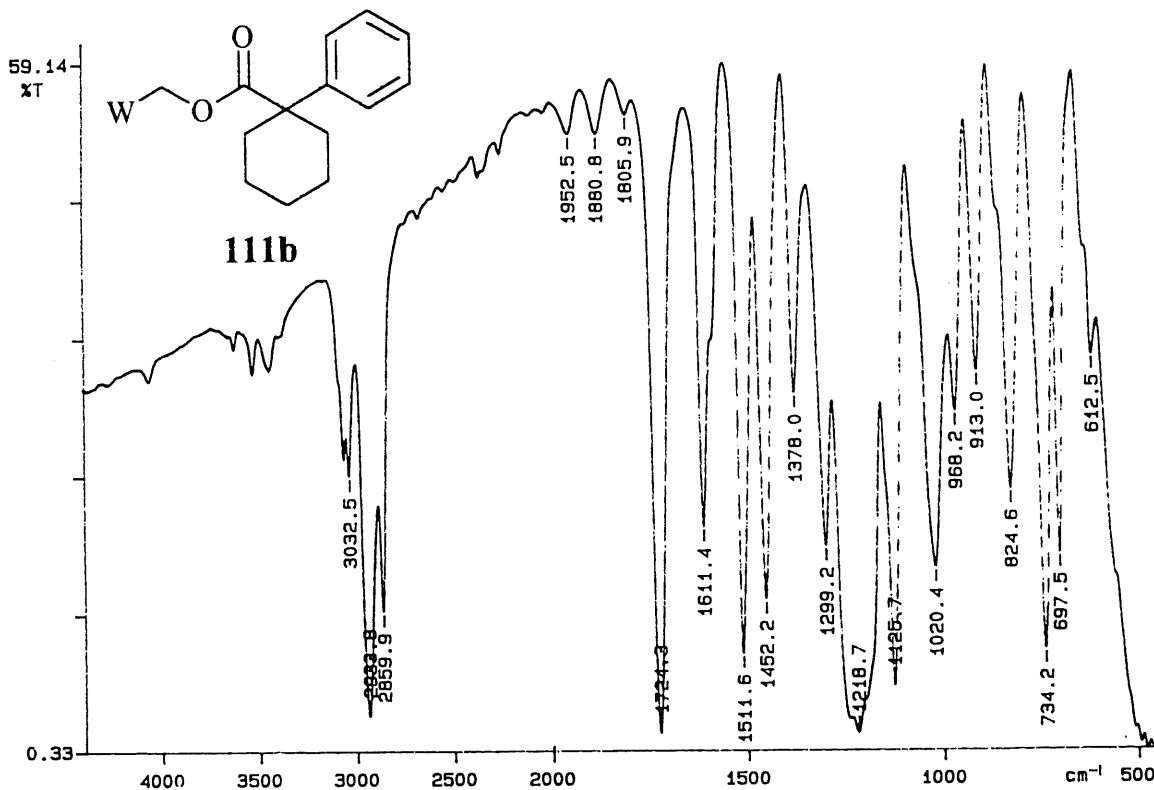


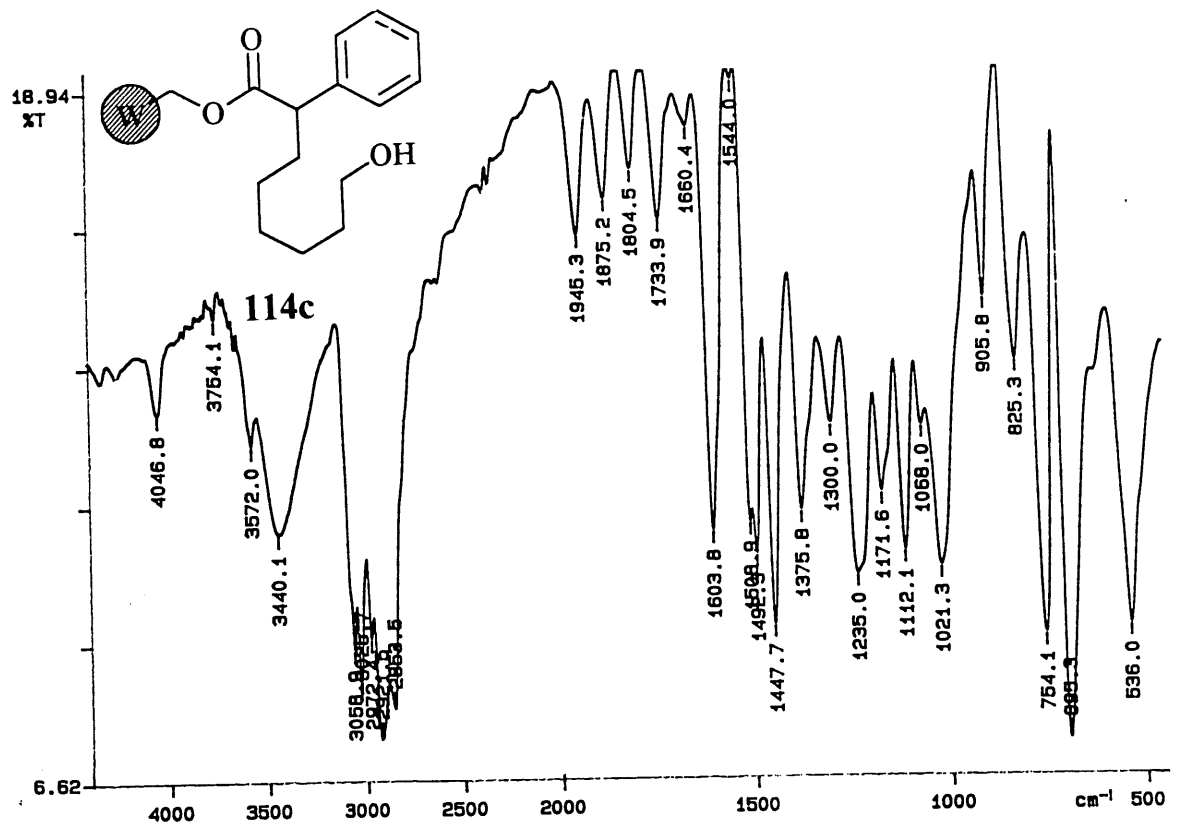
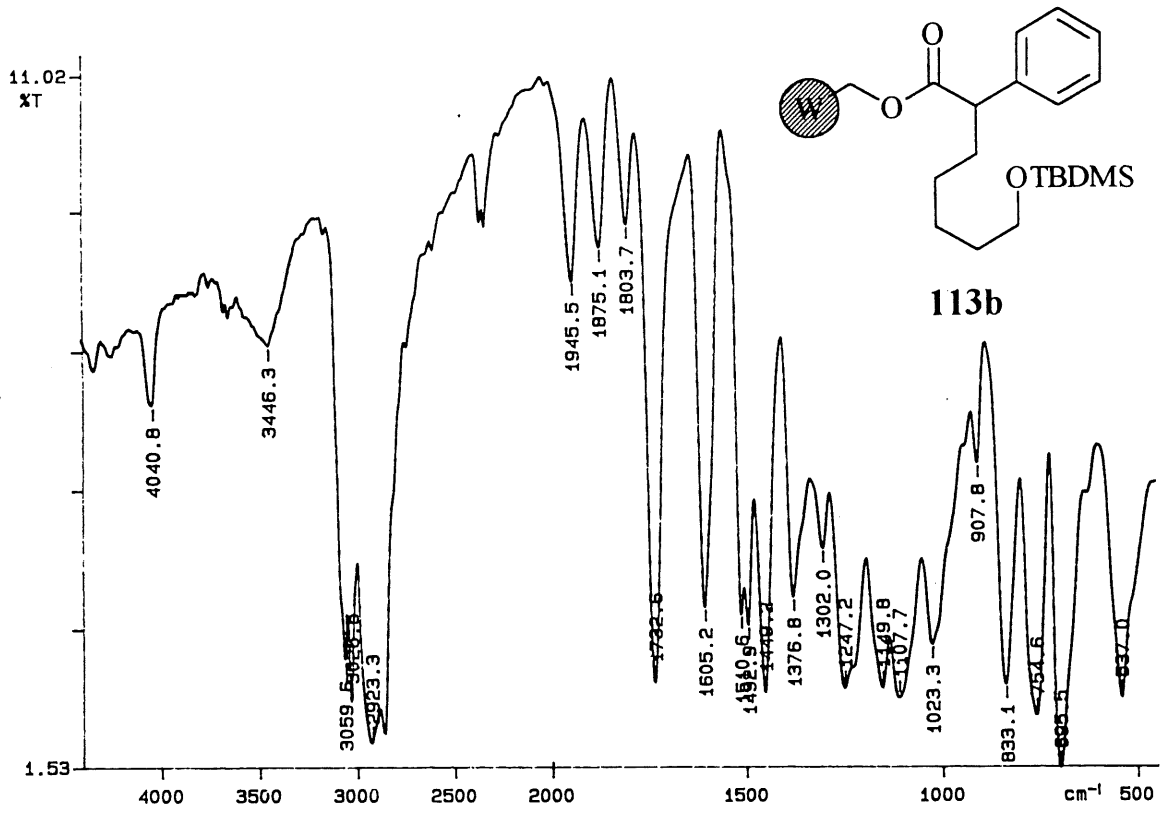


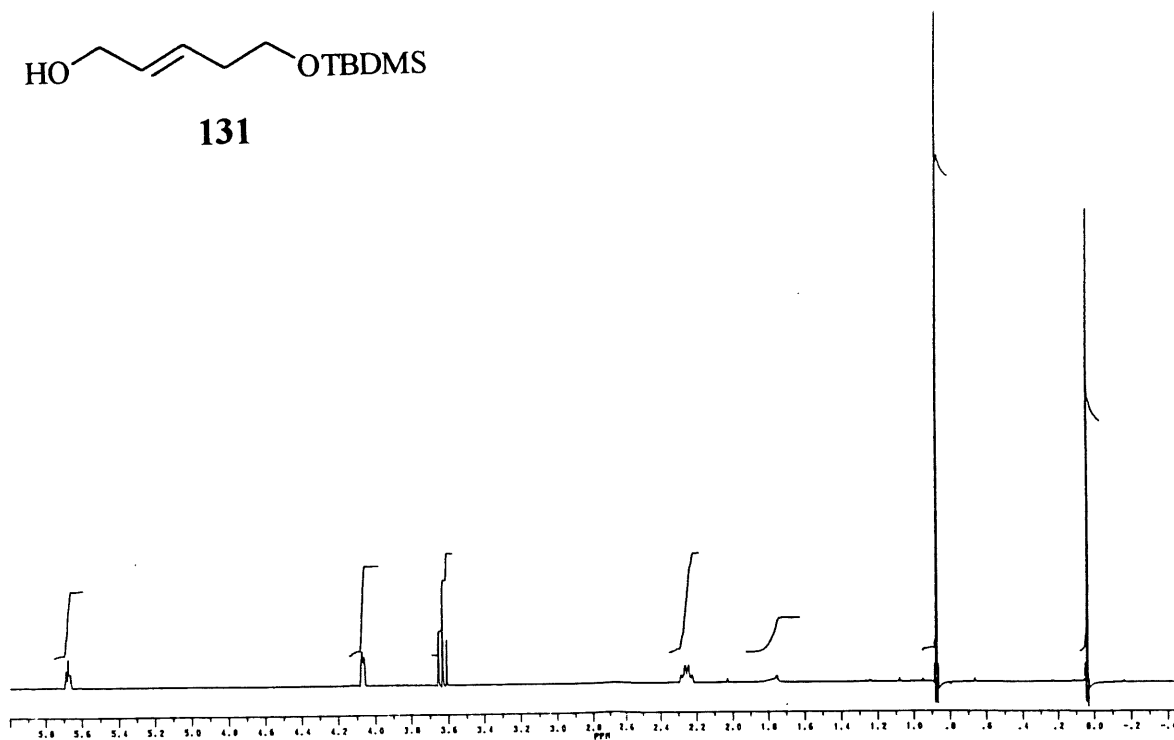
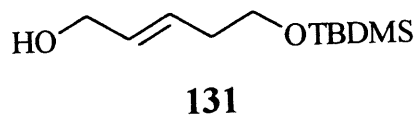
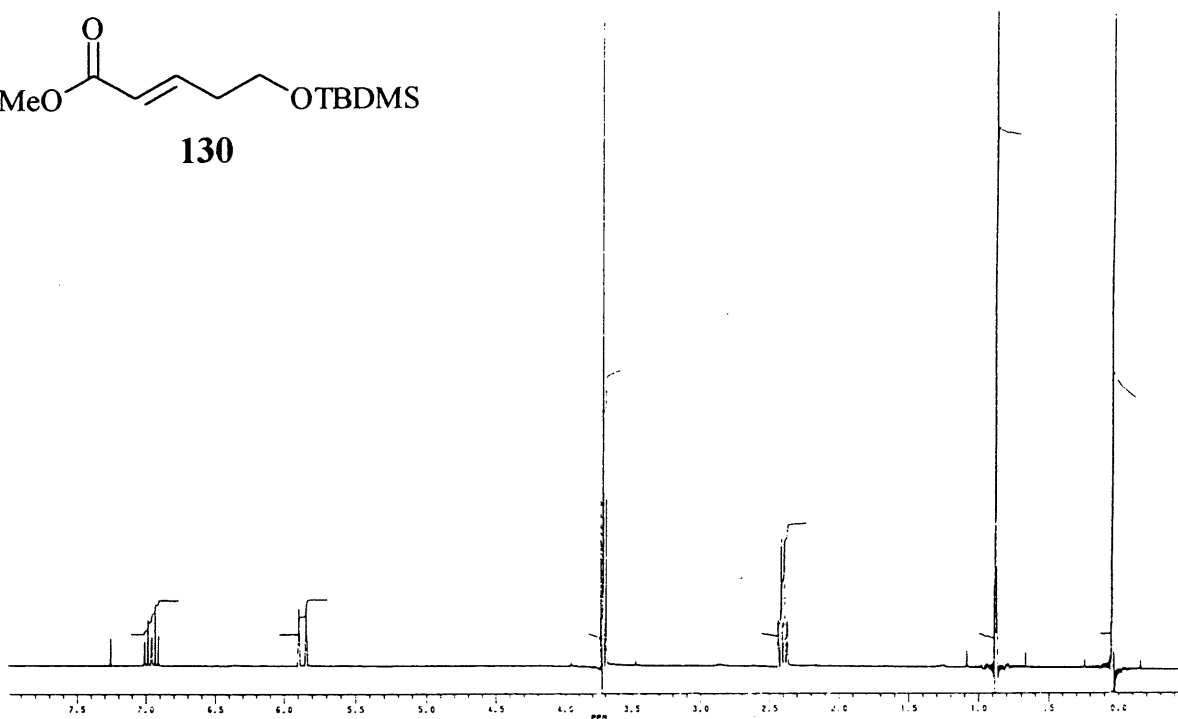
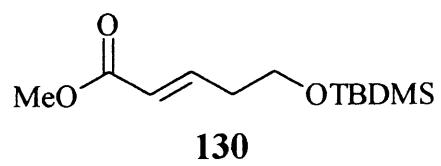


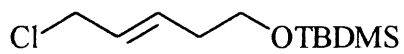
111b



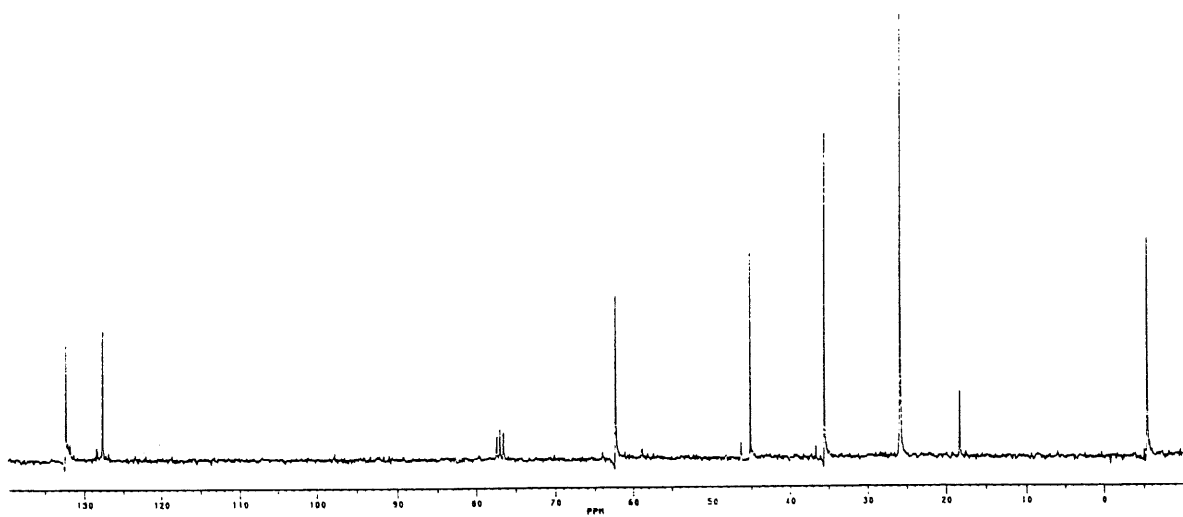
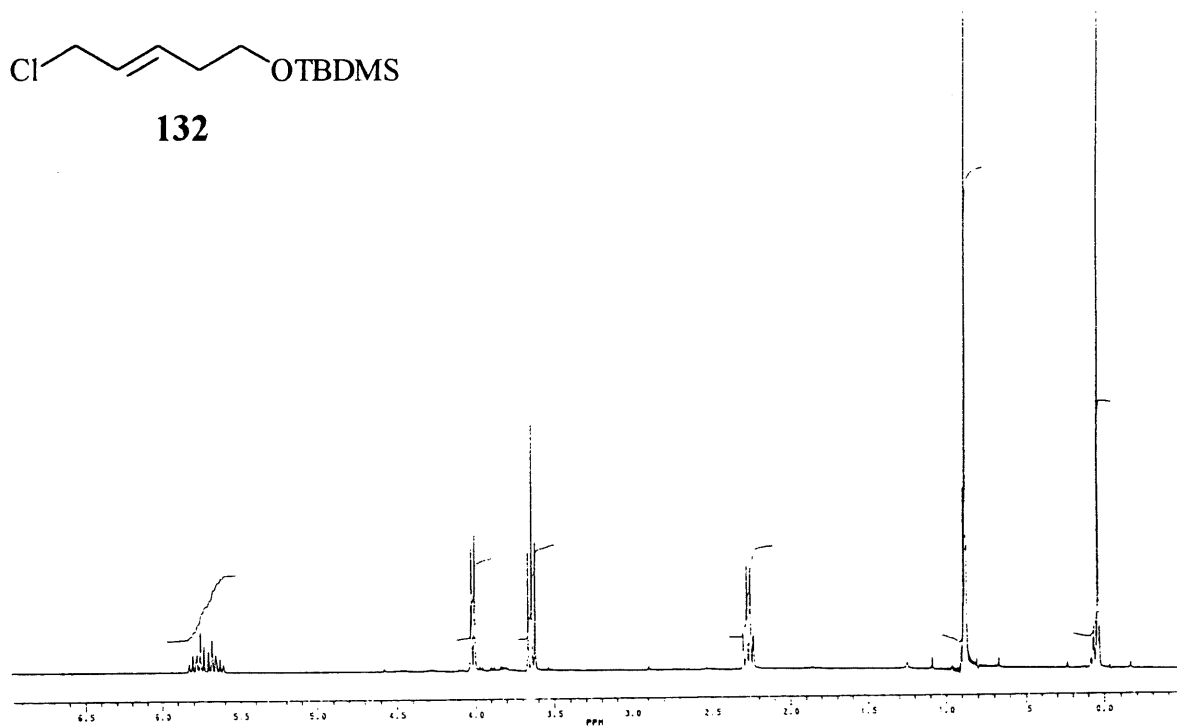


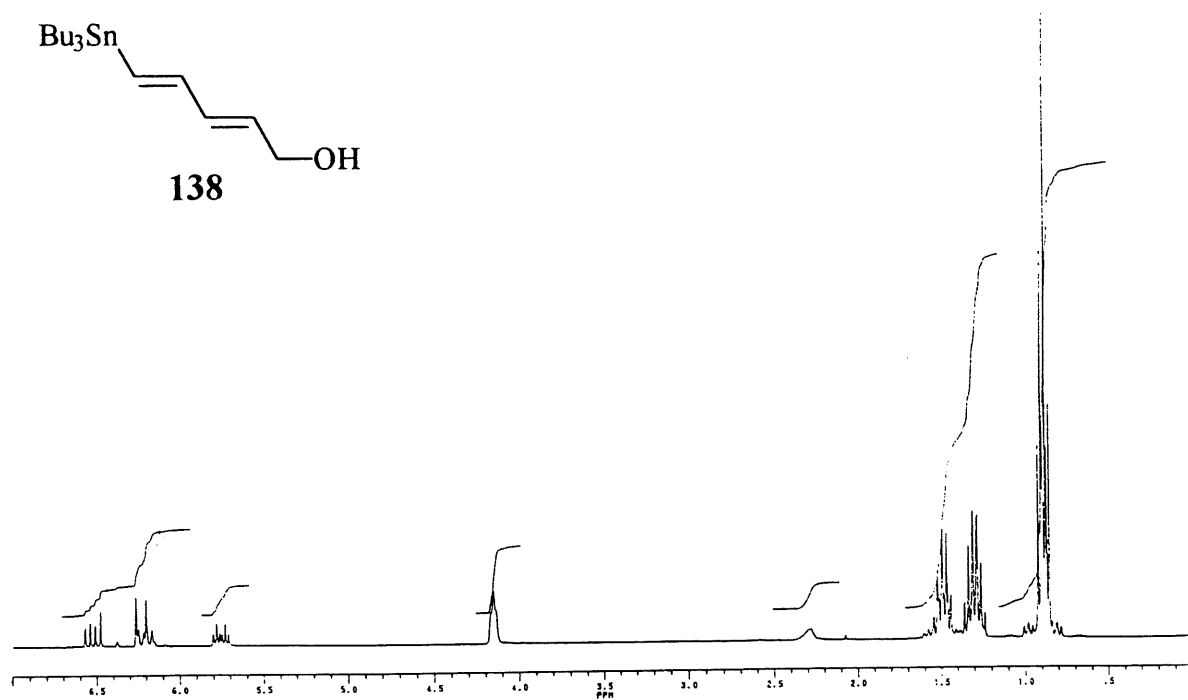
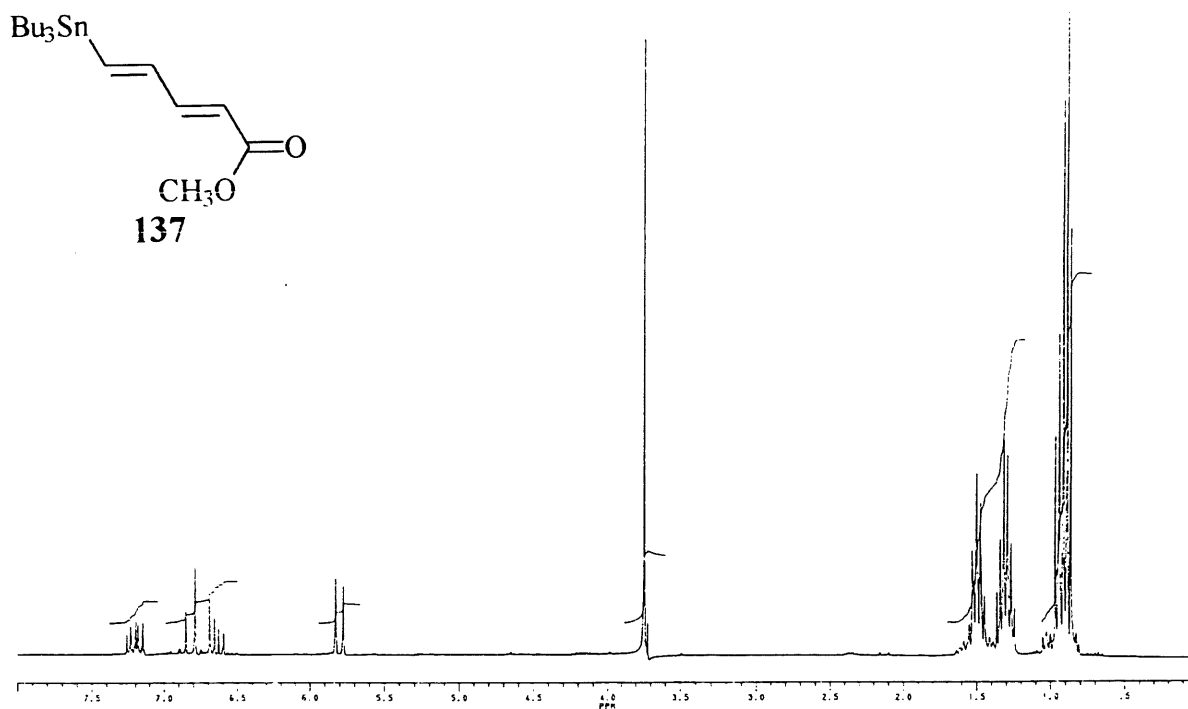


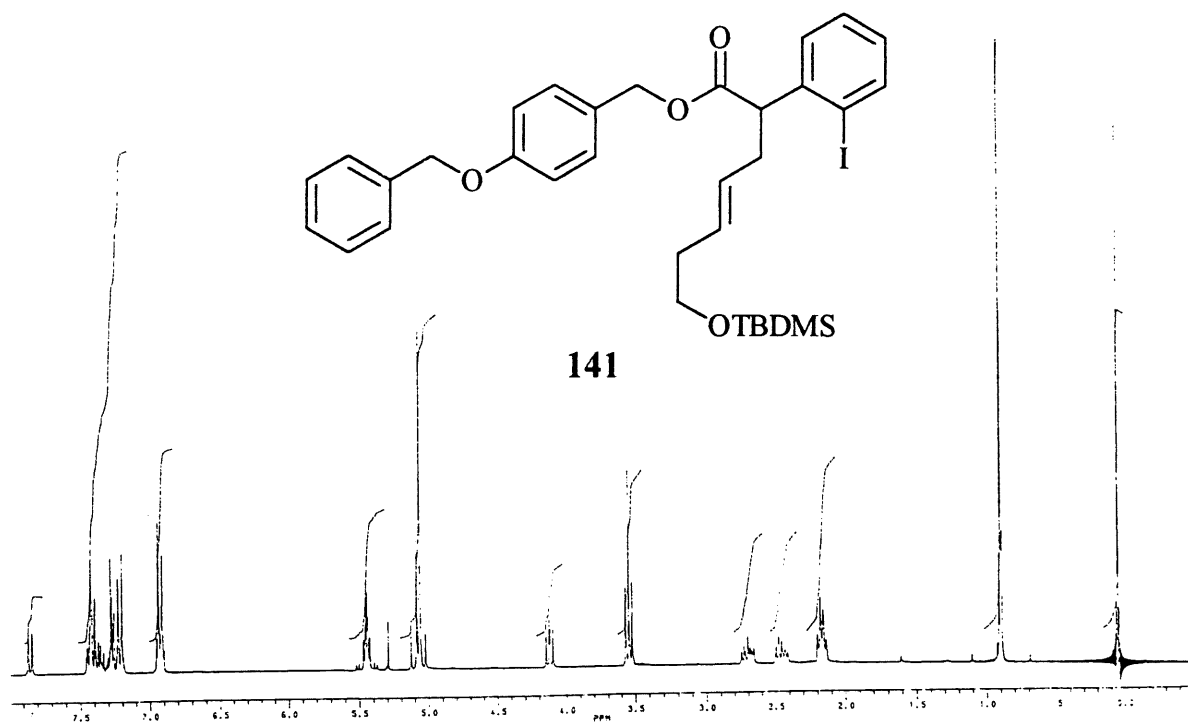
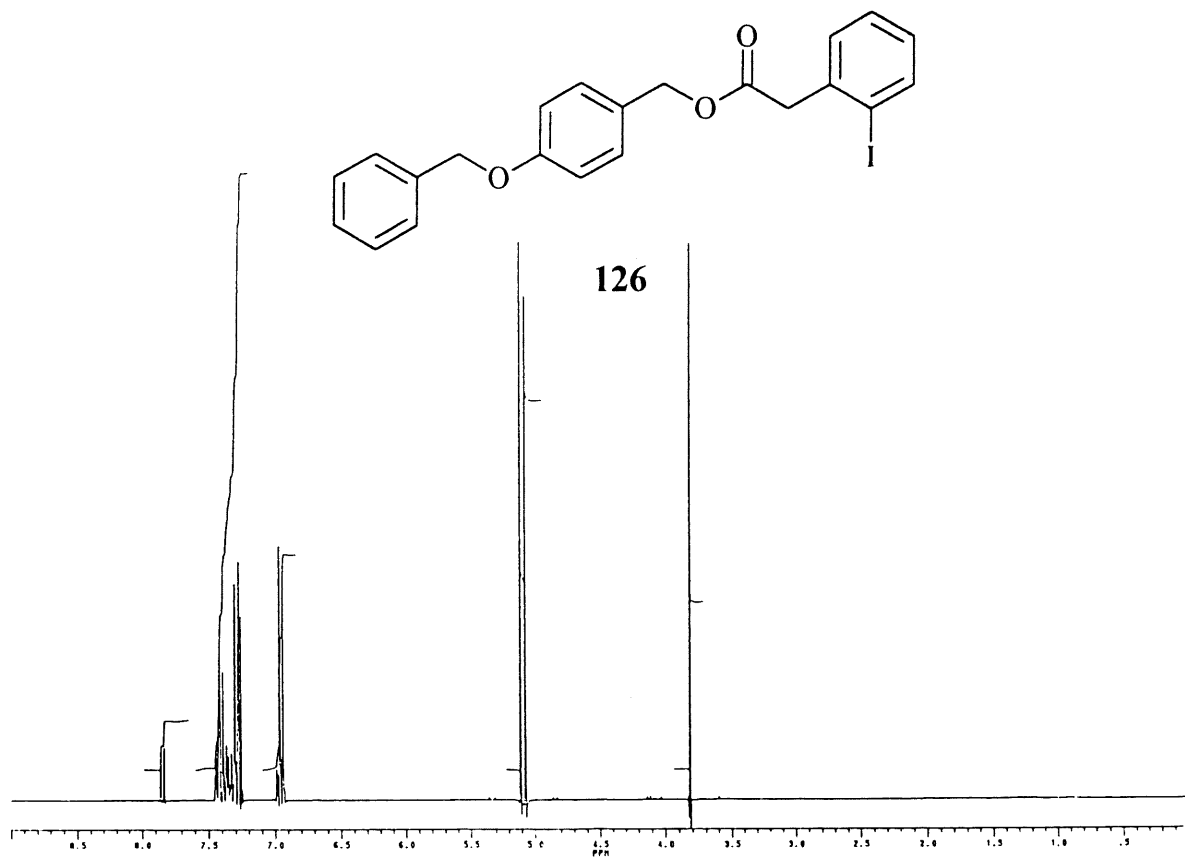


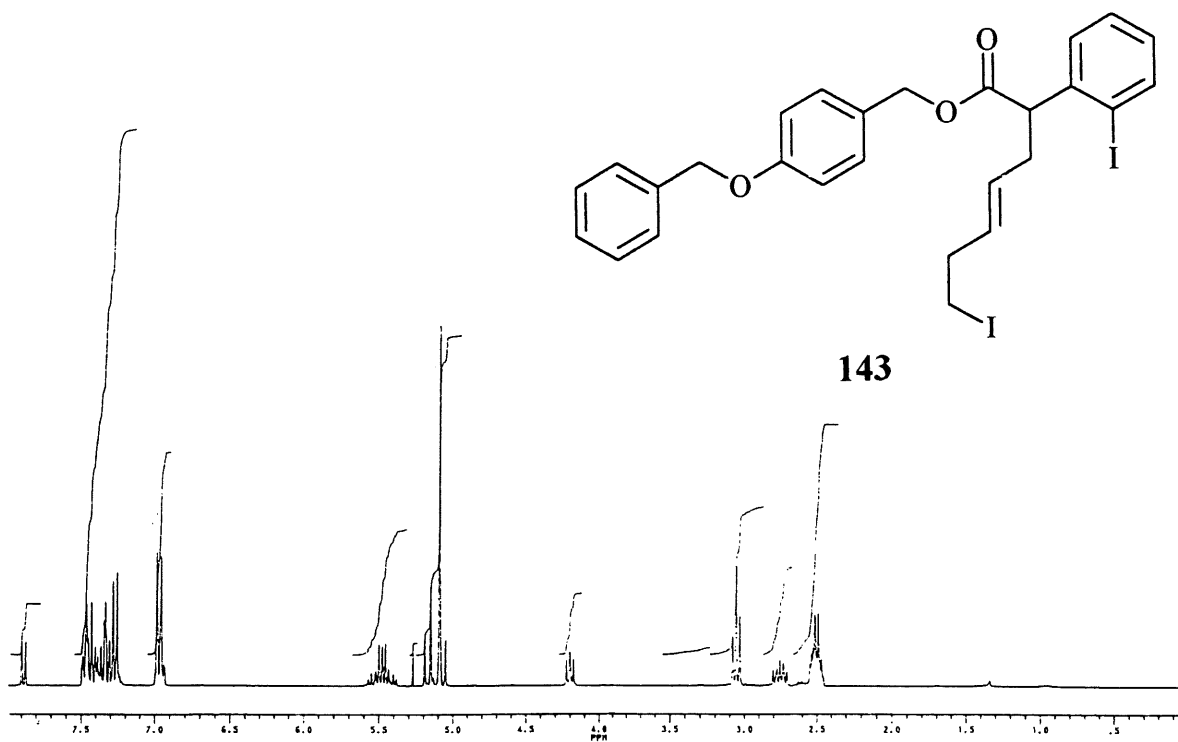
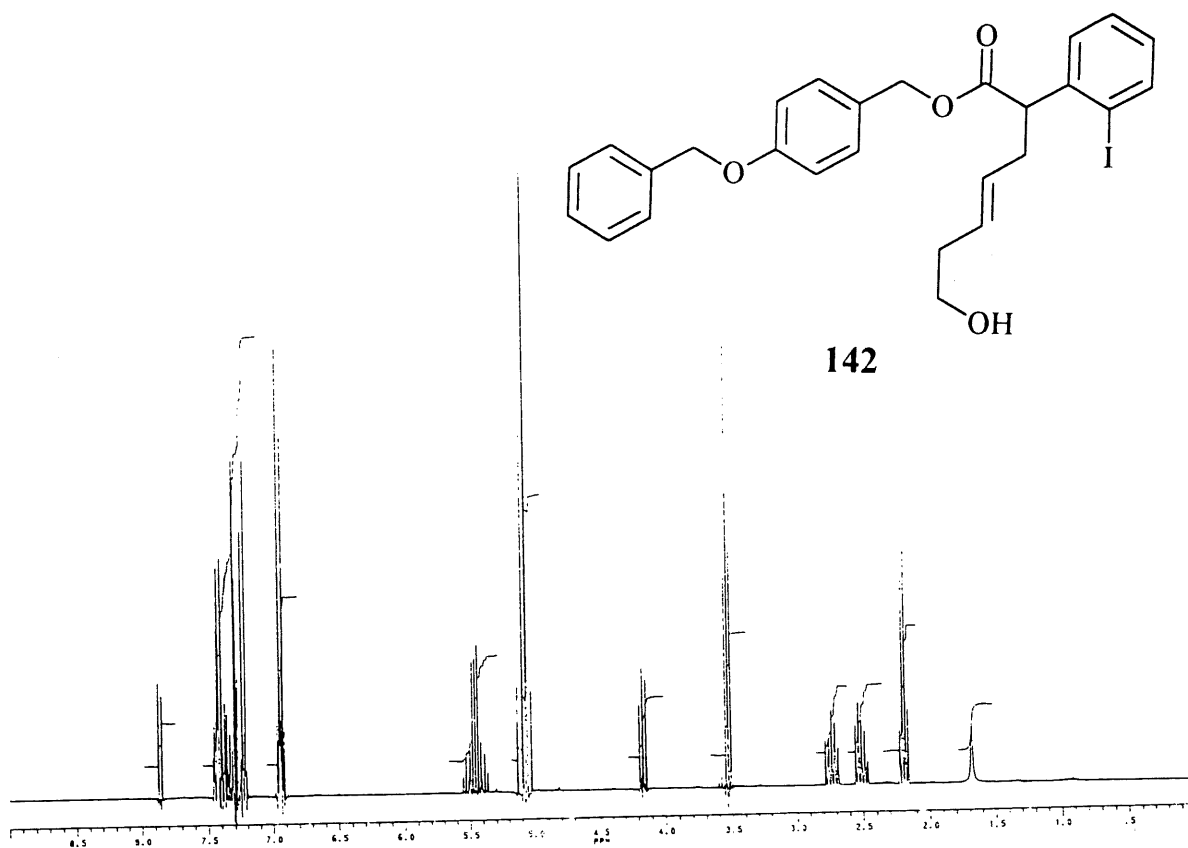


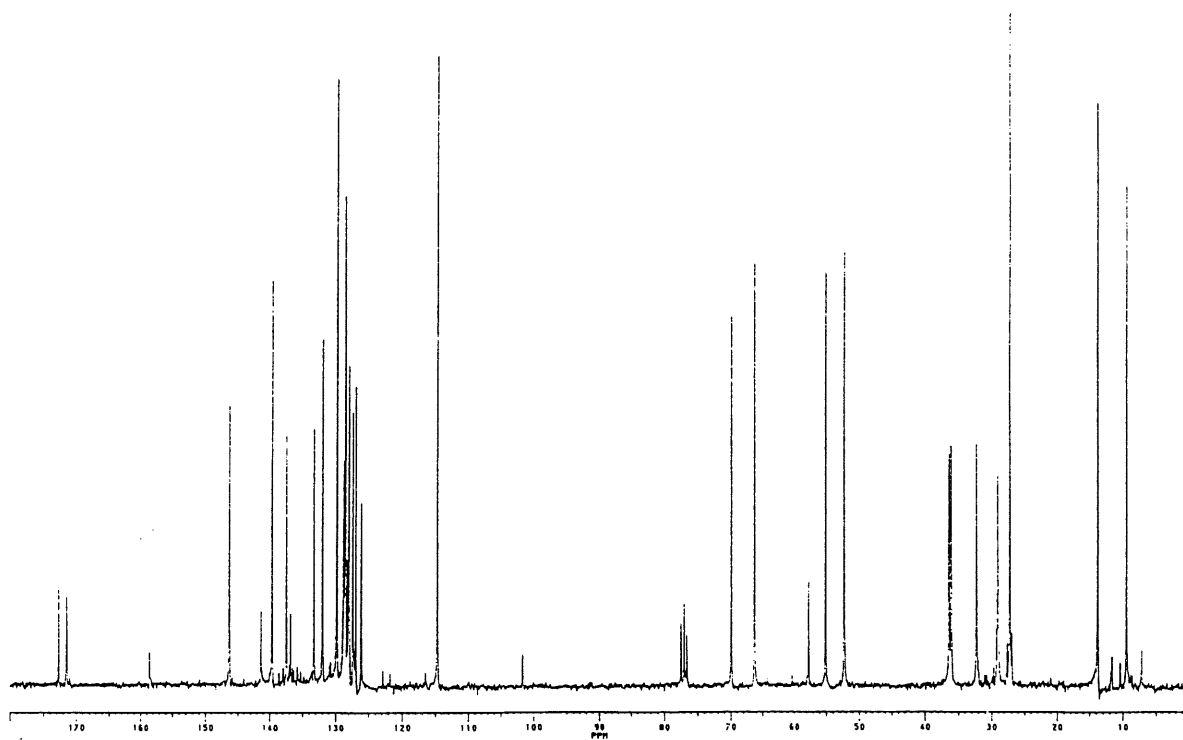
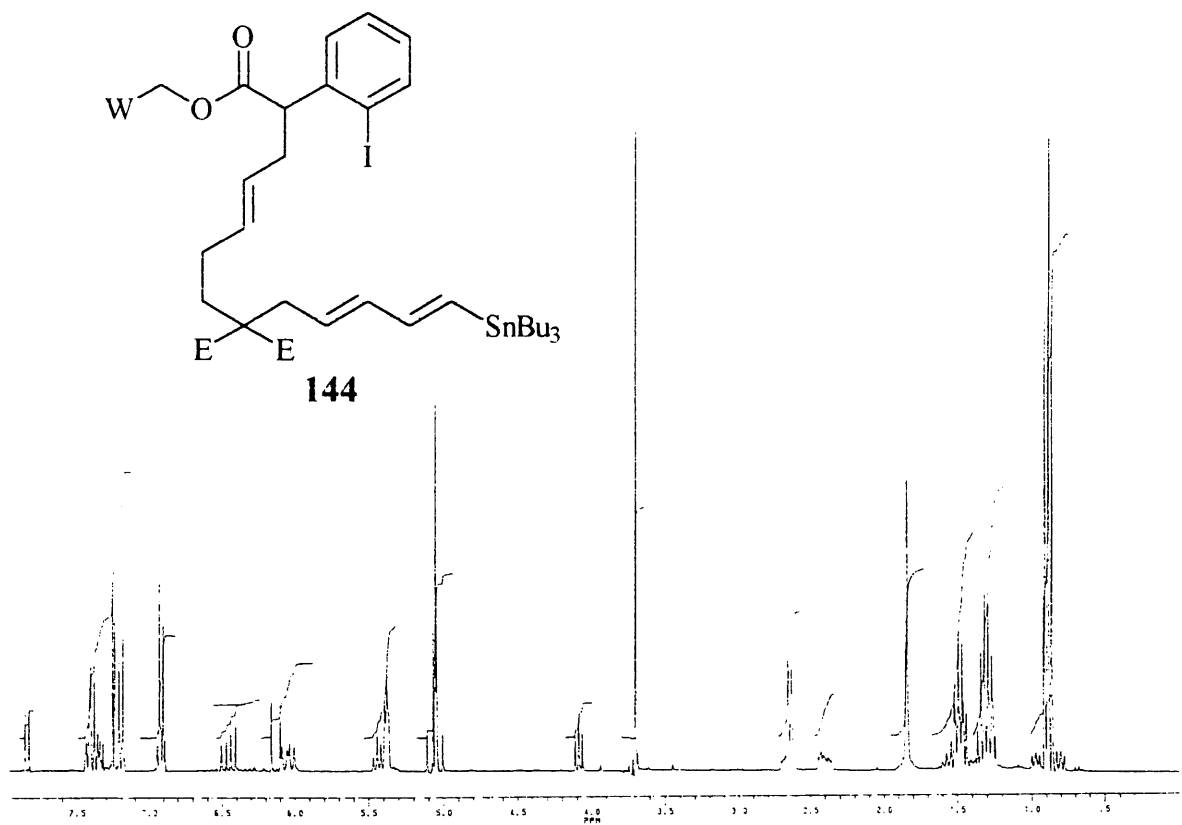
132

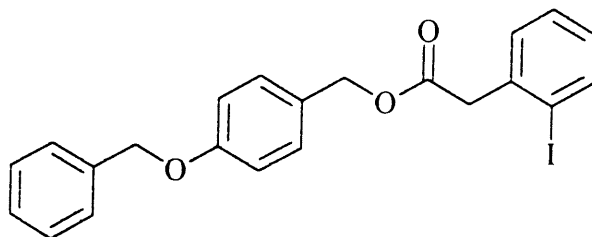




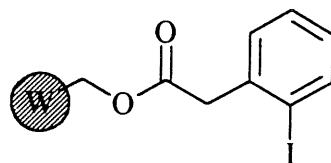
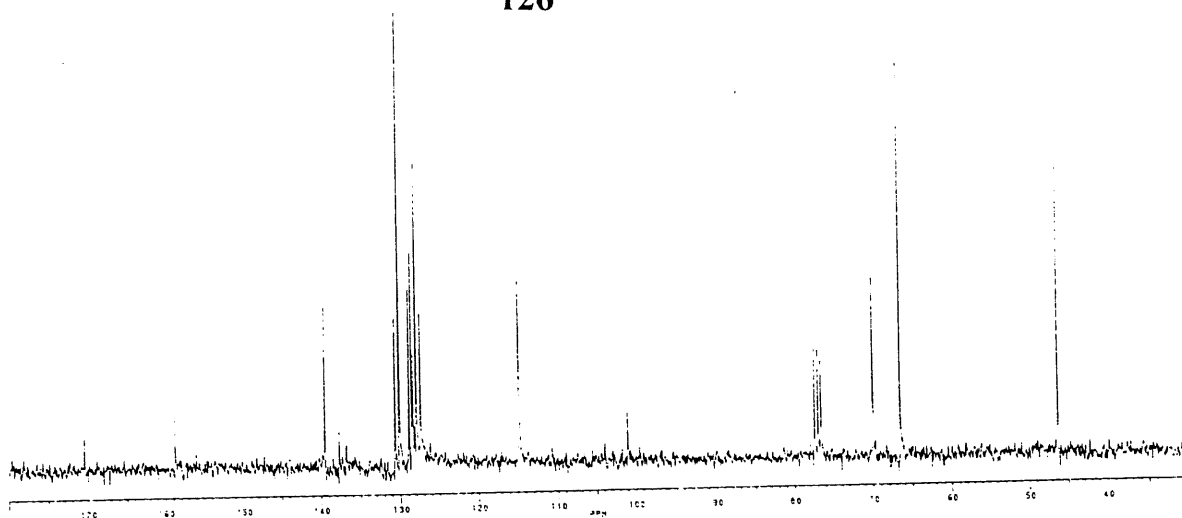




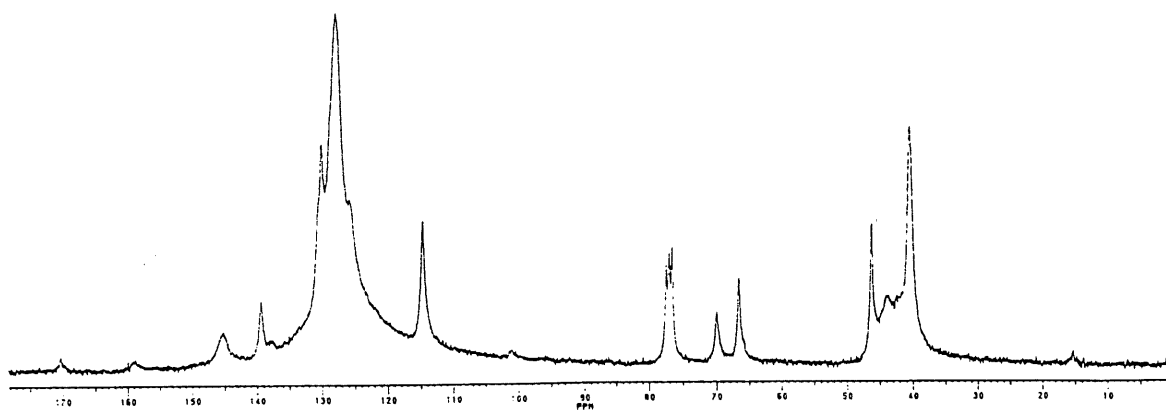


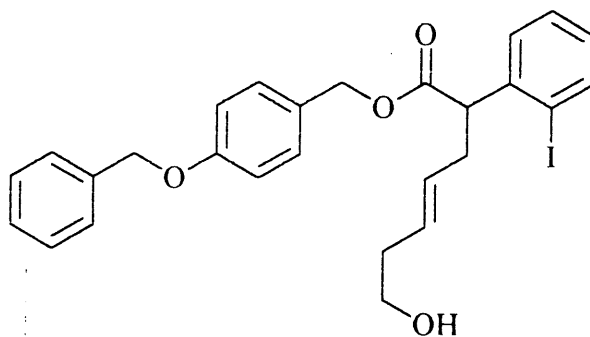


126

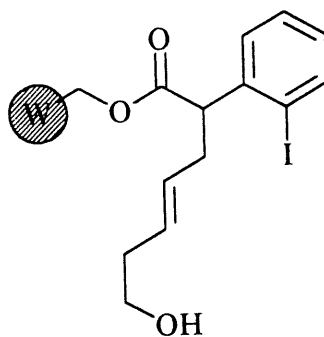
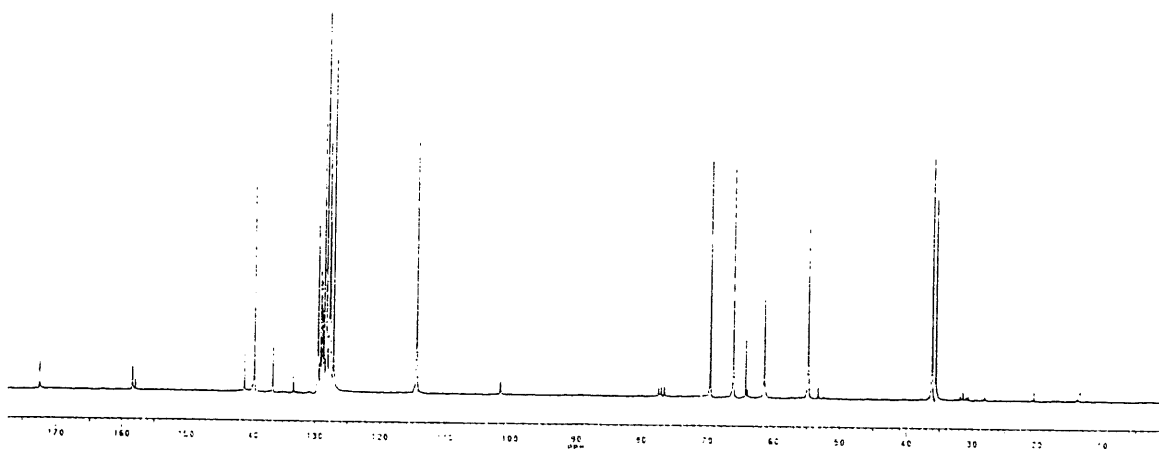


154

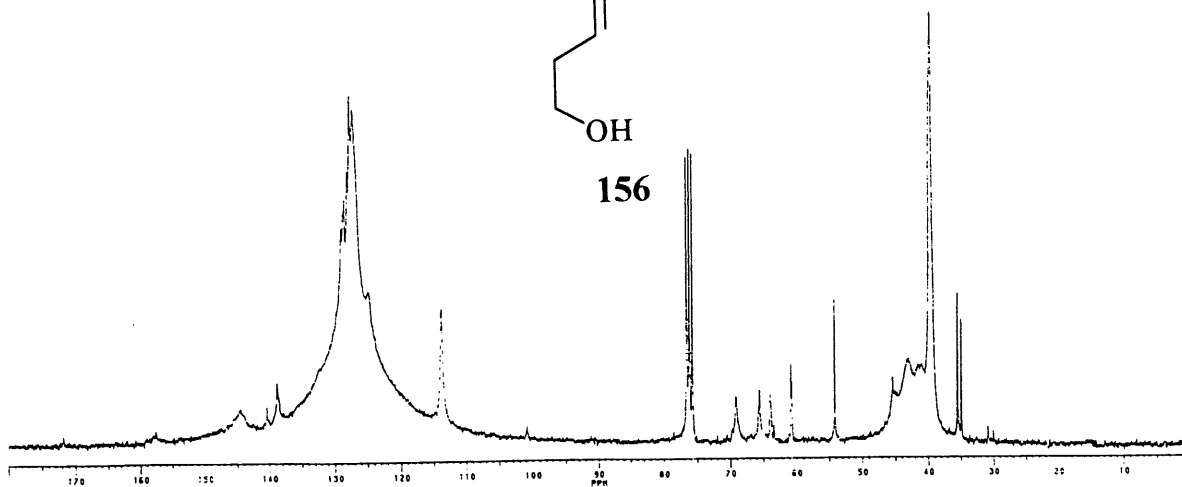


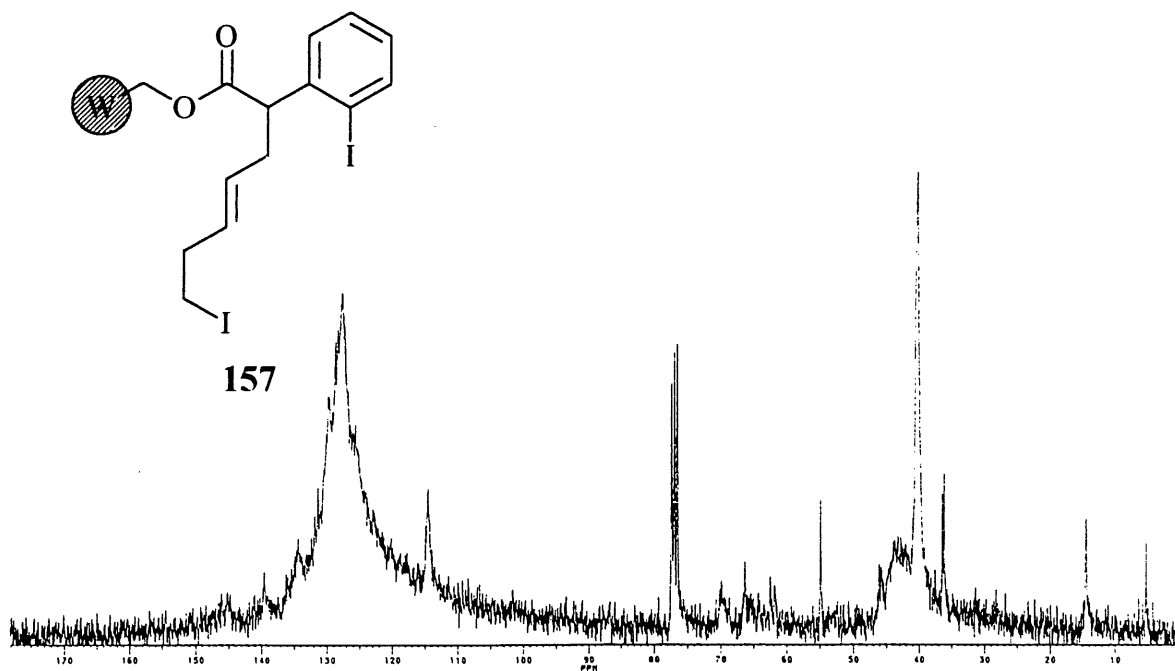
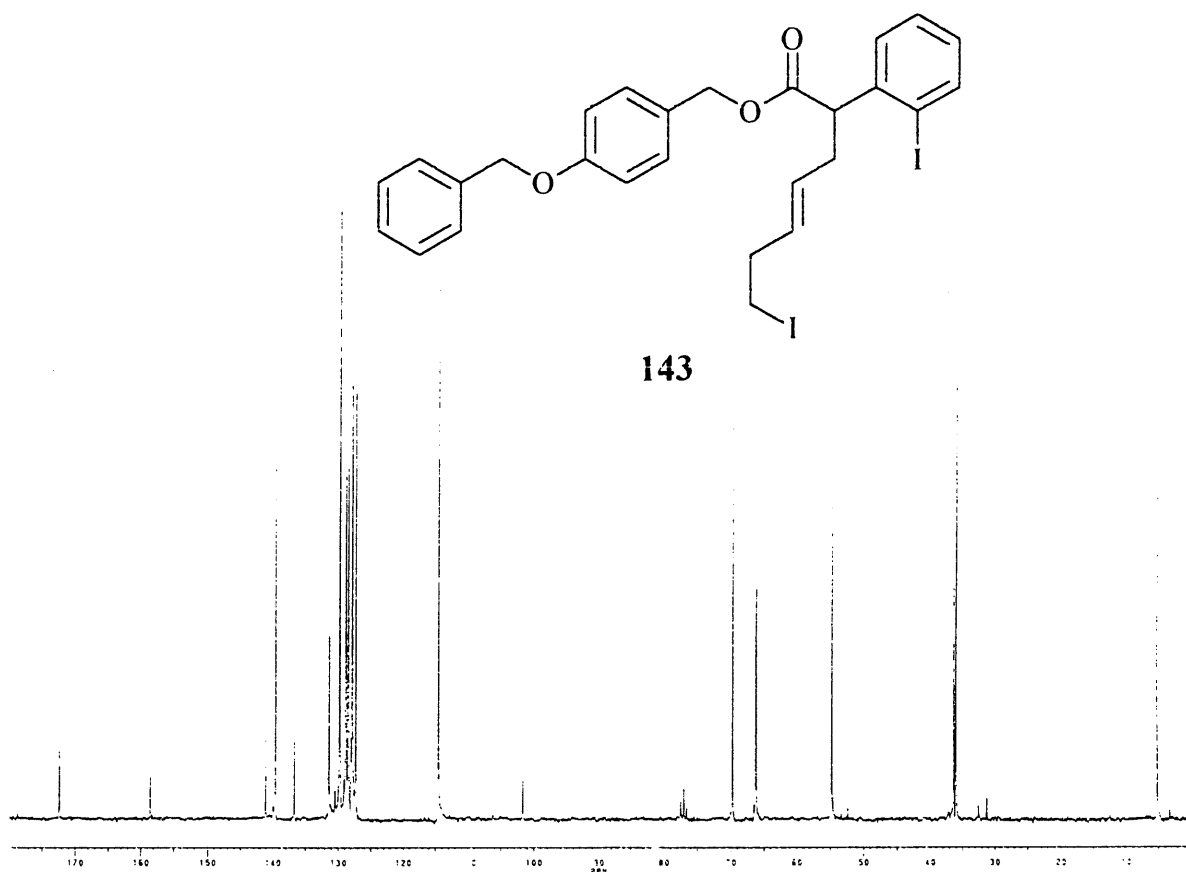


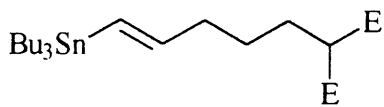
142



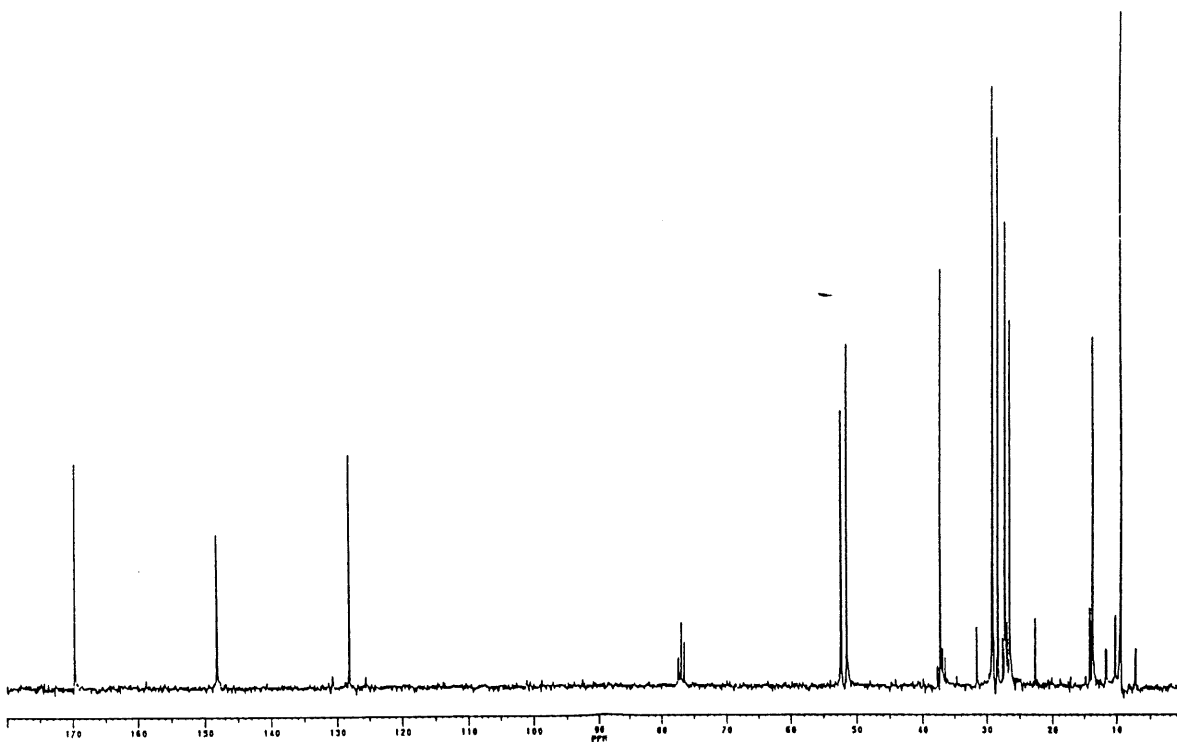
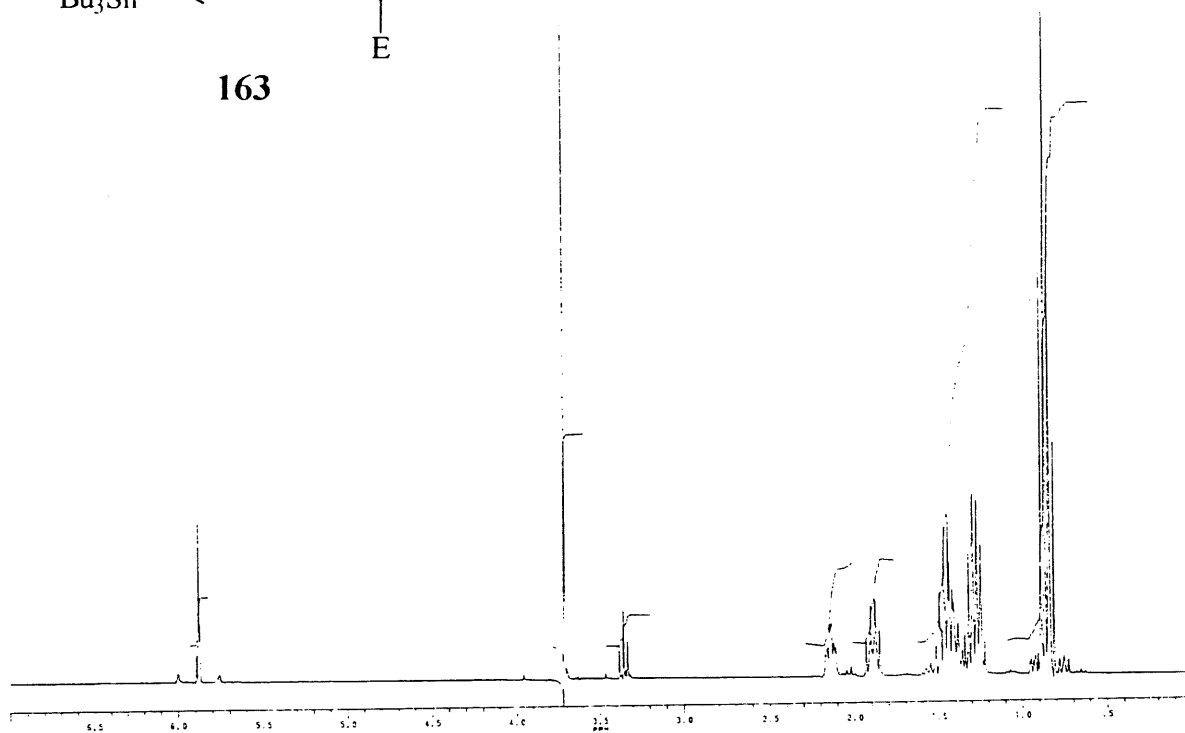
156

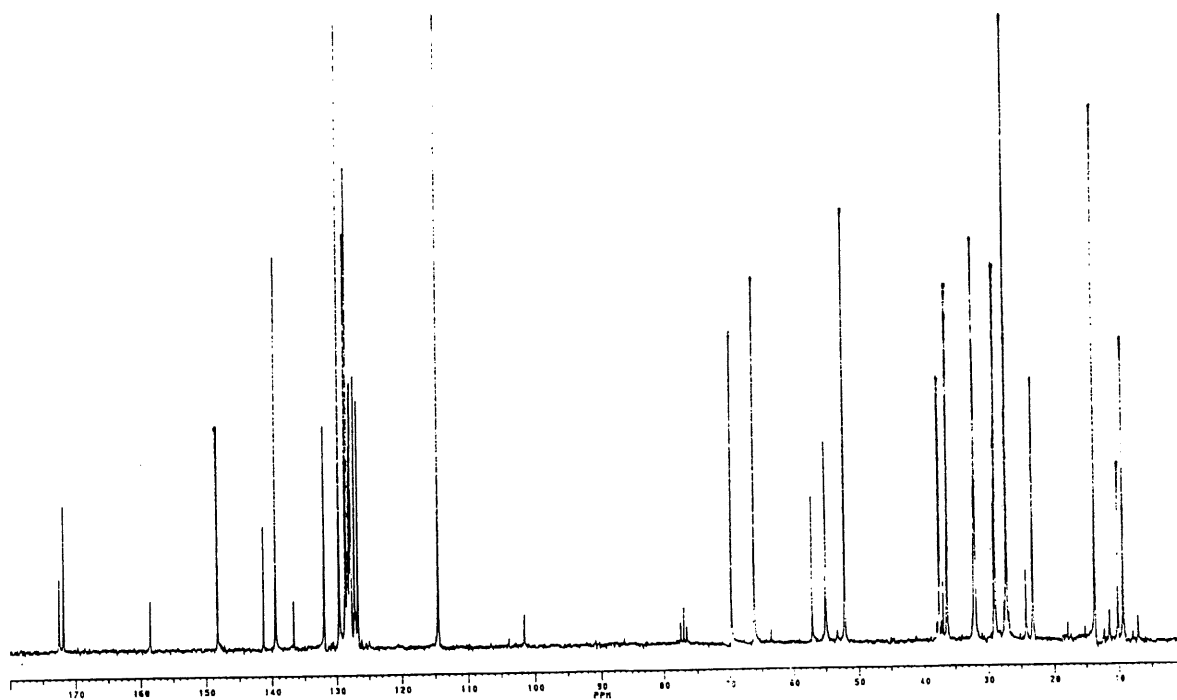
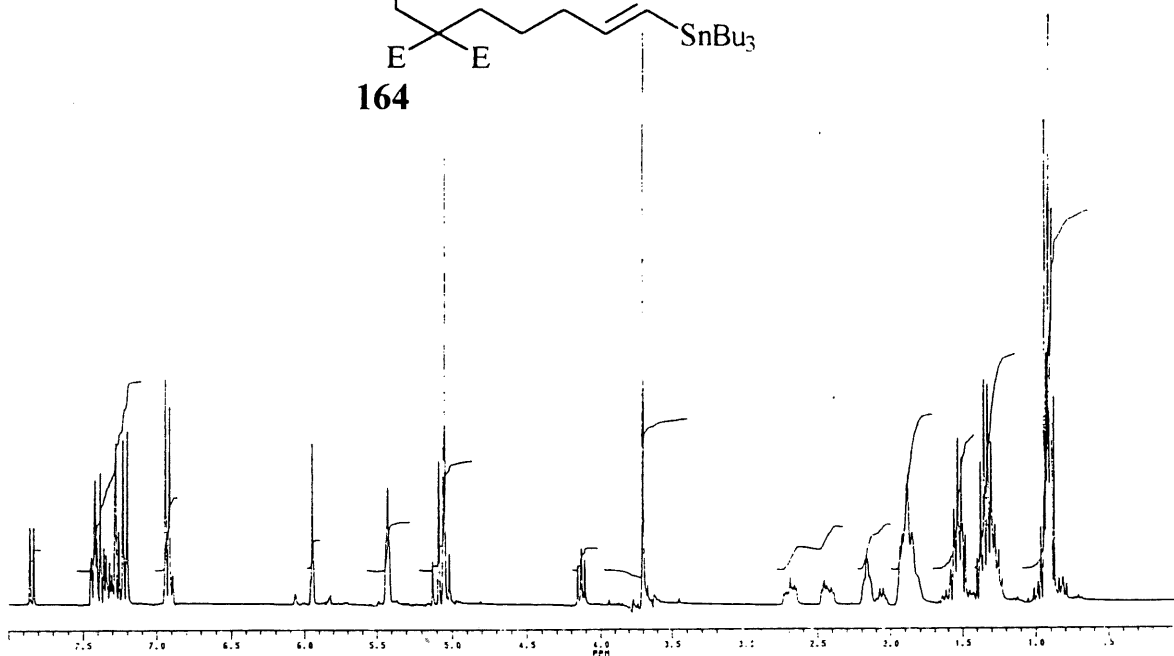
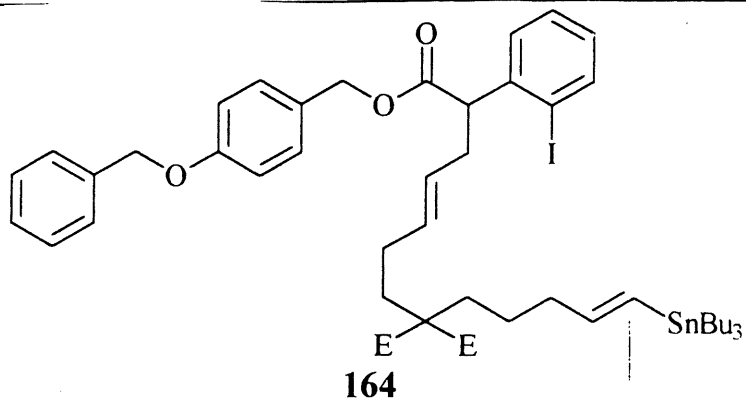


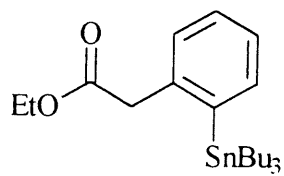




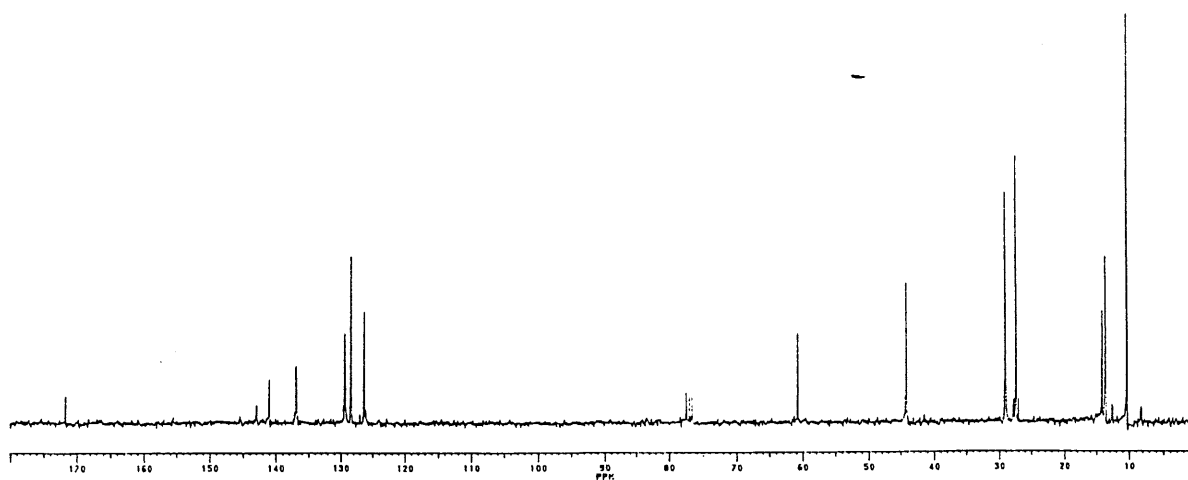
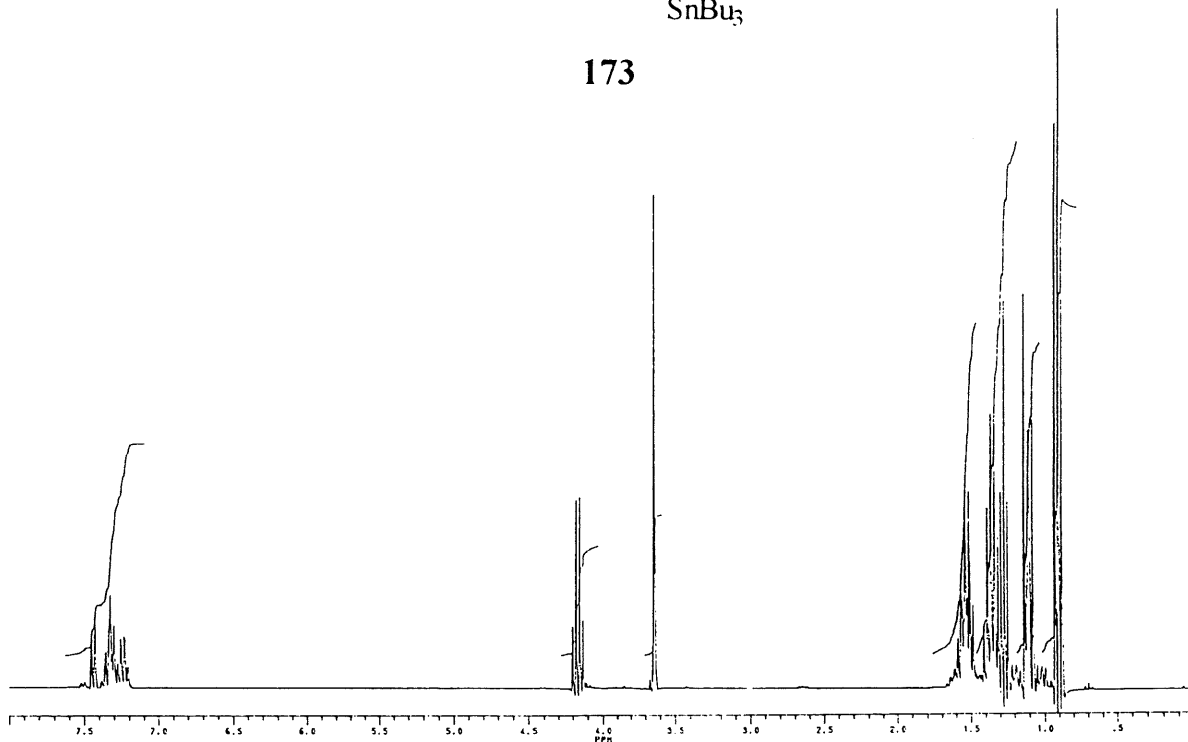
163

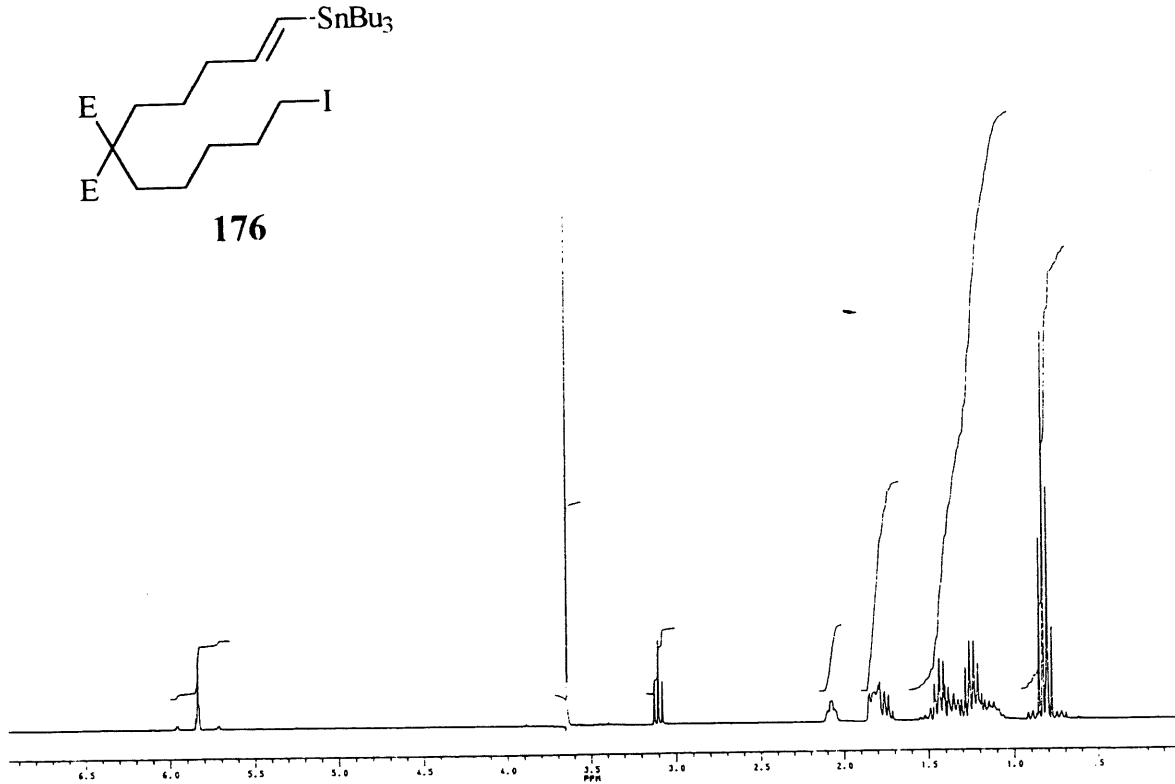
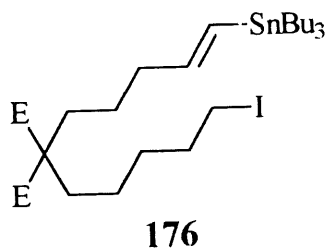
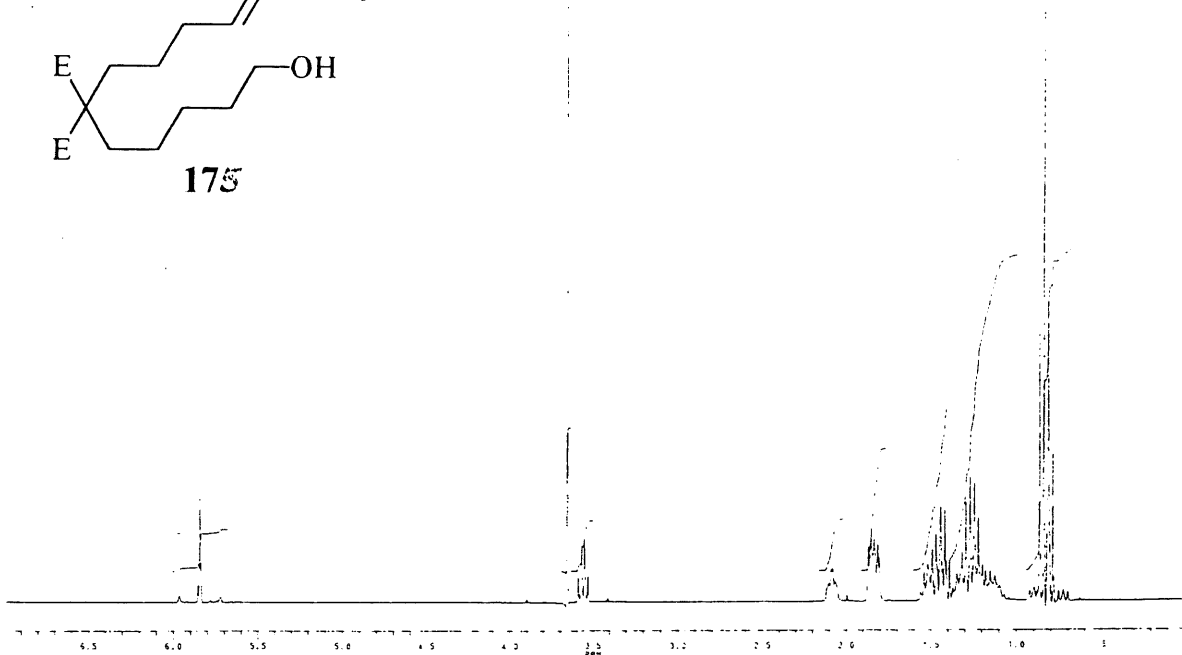
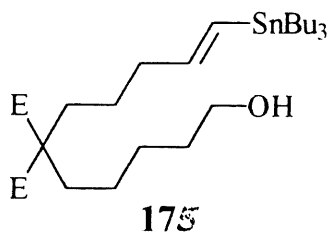


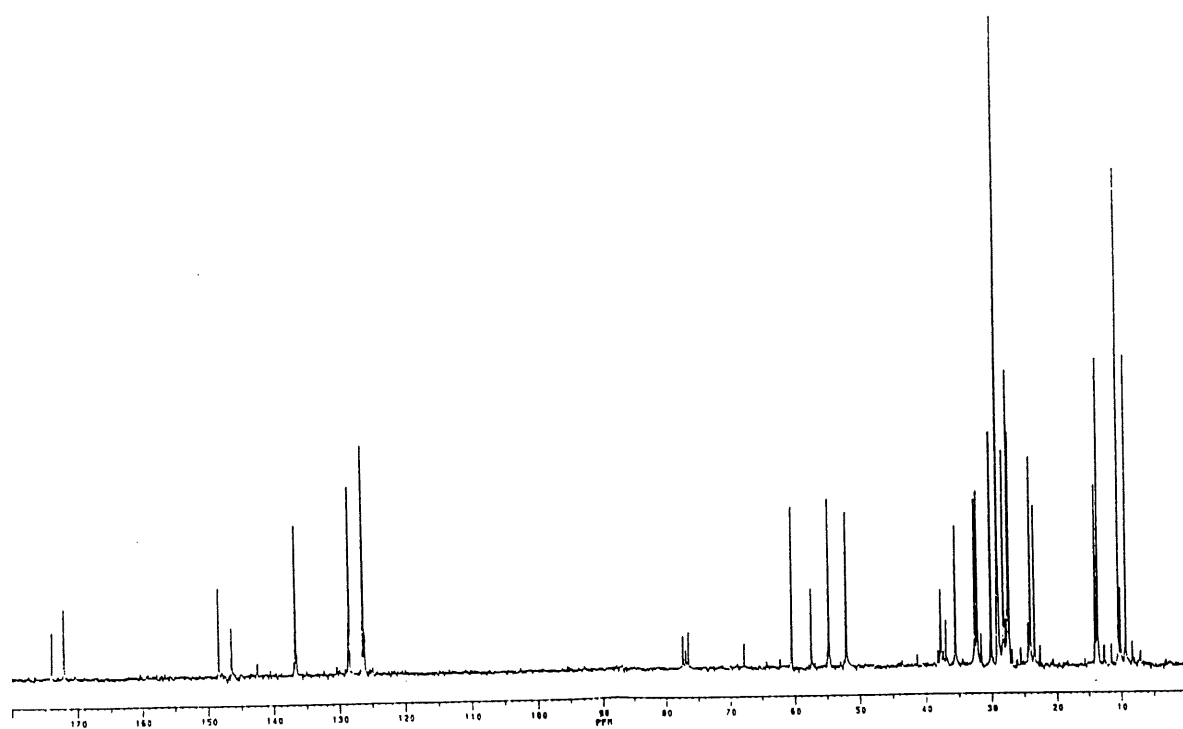
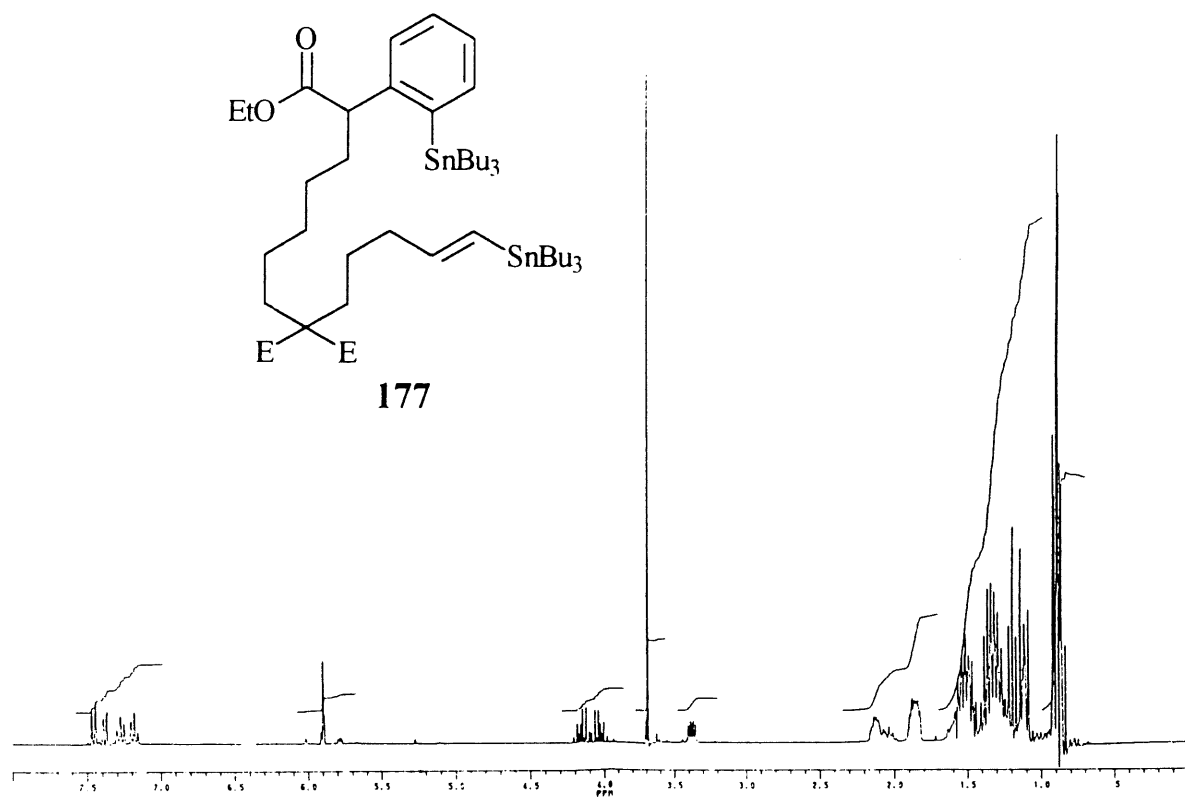


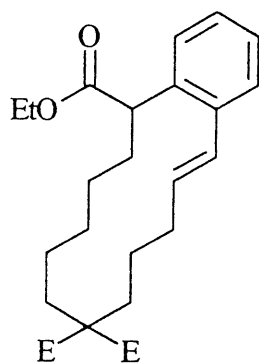


173

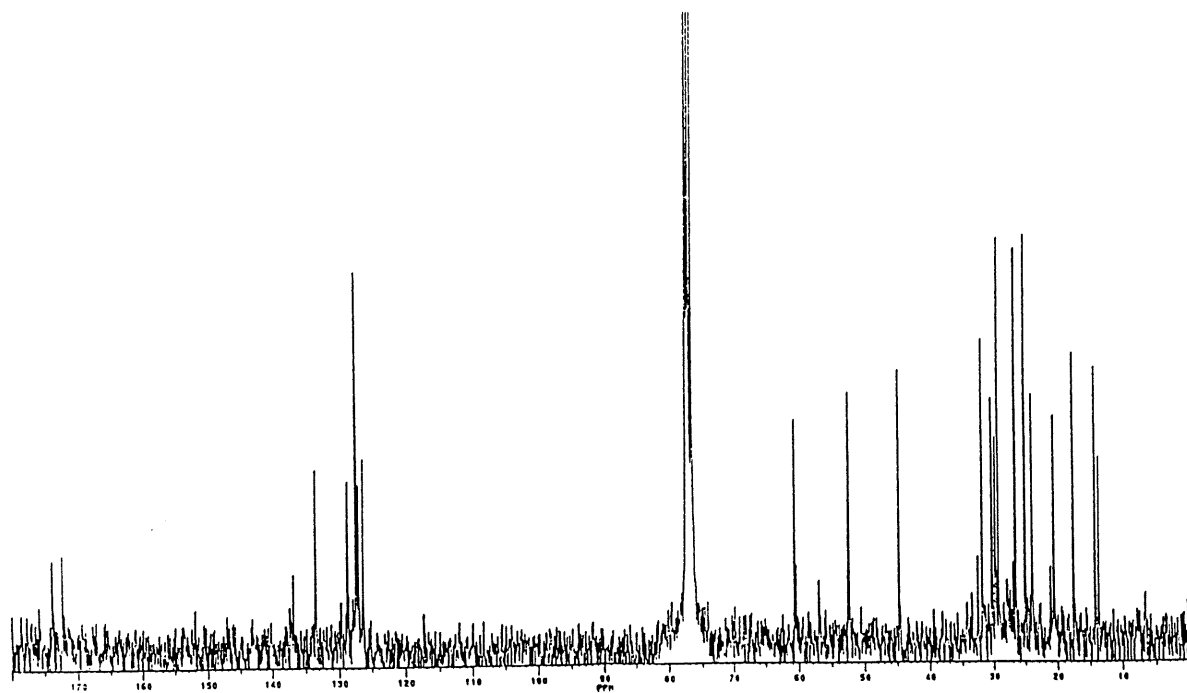
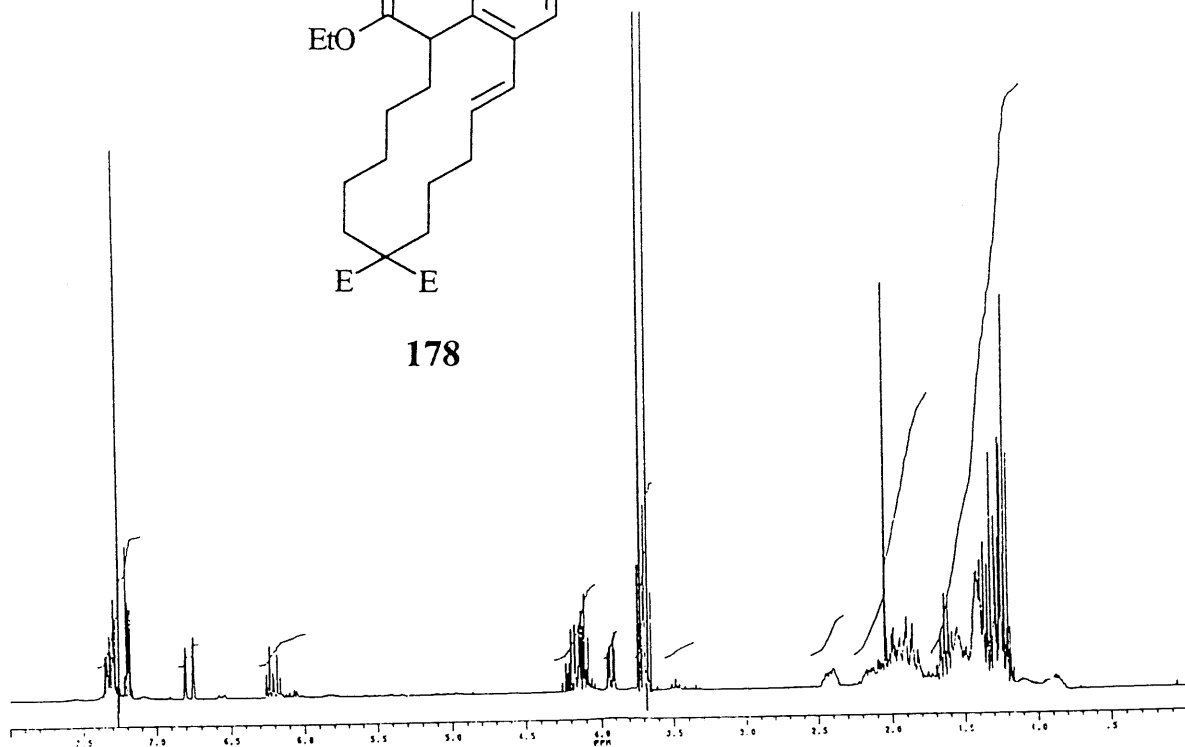


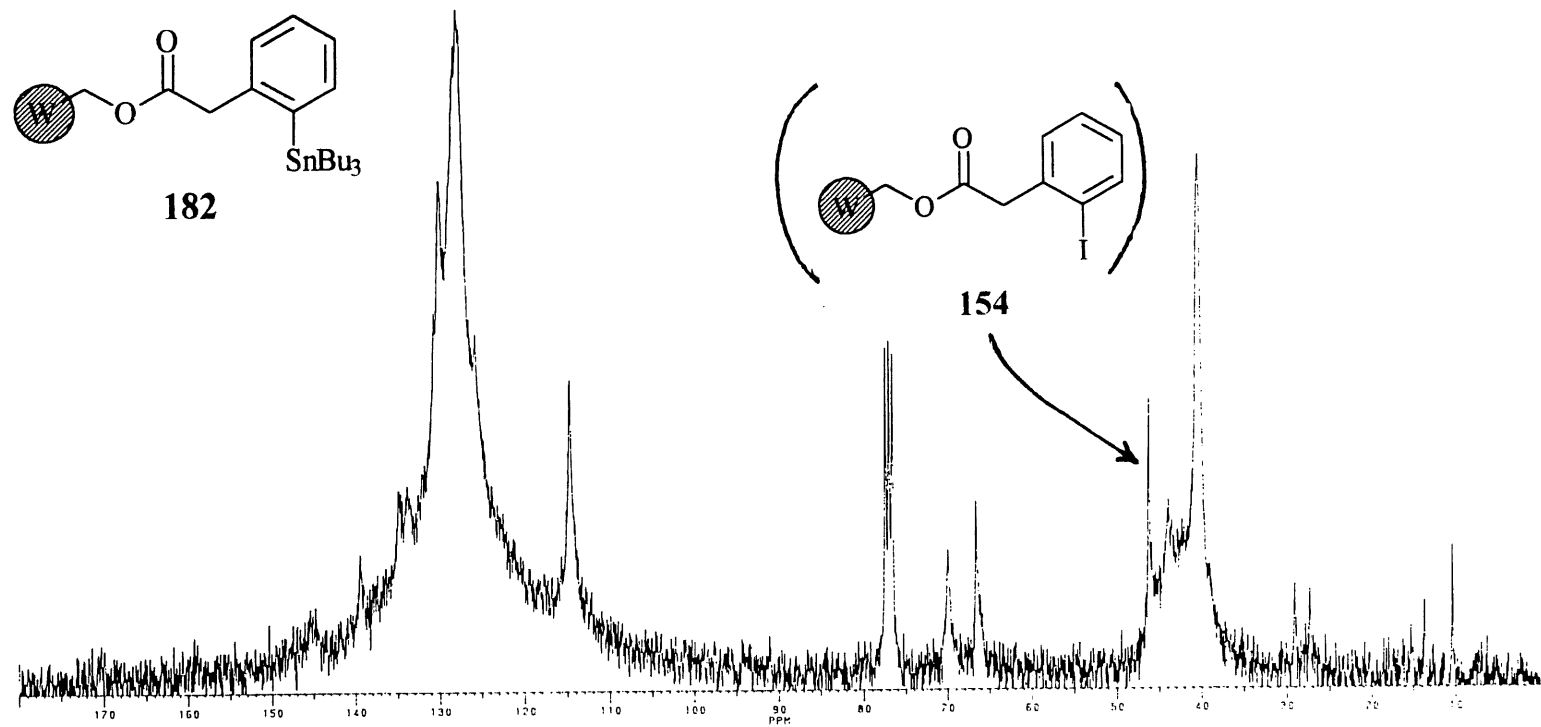






178





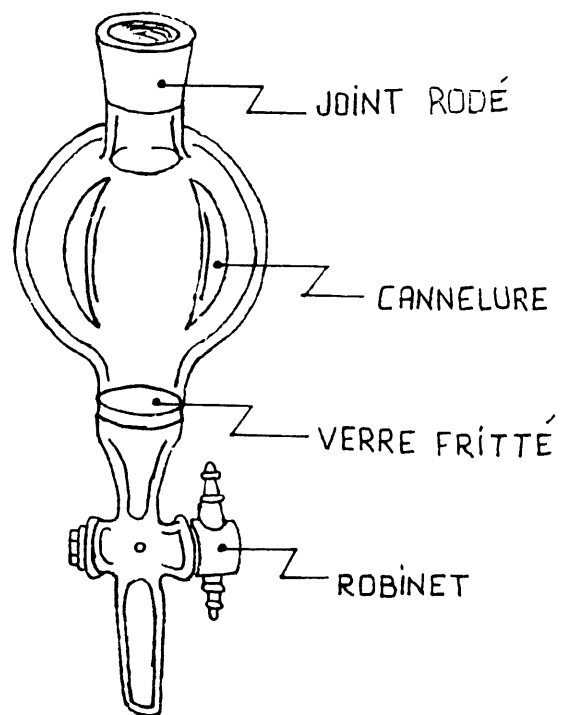


Figure 1. Appareillage spécial pour la synthèse de la phase solide.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J.F. HENAHAN. *Chem. Eng. News* august 2, 22, (1971).
- 2 R.B. MERRIFIELD. *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 2149, (1963).
- 3 P.A. KEIFER. *J. Org. Chem.* **61**, 1558, (1996).
- 4 A.BIFFIS, B. CORAIN, M. ZECCA, C. CORVAJA et K. JERÁBEK. *J. Amer. Chem. Soc.* **117**, 1603, (1995).
- 5 R.B. MERRIFIELD et B. GUTTE. *J. Biol. Chem.* **246**, 1922, (1971).
- 6 J.S. FUCHTEL et G. JUNG. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35**, 17, (1996).
- 7 a) J.R. HAUSKE et P.DORFF. *Tetrahedron Lett.* **36**, 1589, (1995).
b) B. YAN, J.B. FELL et G. KUMARAVEL. *J. Org. Chem.* **61**, 7467, (1996).
c) B. YAN, G. KUMARAVEL, H. ANJARIA, A. WU, R.C. PETTER, C.F. JEWELL Jr et J.R. WAREING. *J. Org. Chem.* **60**, 5736, (1995).
- 8 a) W. SCHOKNECHT, K. ALBERT, G. JUNG et E. BAYER. *Leibigs Ann. Chem.* 1514, (1982).
b) W.T. FORD, M. PERIYASAMY et H.O. SPIVEY. *Macromolecules* **17**, 2881, (1984).
c) E. PEDROSO. *Tetrahedron* **40**, 4141, (1984).
d) G. C. LOOK, C.P. HOLMES, J.P. CHINN et M.A. GALLOP. *J. Org. Chem.* **59**, 7588, (1994).
e) M.M. MURPHY, J.R. SCHULLEK, E.M. GORDON et M.A. GALLOP. *J. Amer. Chem. Soc.* **117**, 7029, (1995).
f) G.C. LOOK, M.M. MURPHY, D.A. CAMPBELL et M.A. GALLOP. *Tetrahedron Lett.* **36**, 2937, (1995).
- 9 a) W.L. FIRCH, G. DETRE, C.P. HOLMES, J.N. SHOOLERY et P.A. KEIFER. *J. Org. Chem.* **59**, 7955, (1994).
b) R.C. ANDERSON, J.P. STOKES et M.J. SHAPIRO. *Tetrahedron Lett.* **36**, 5311, (1995).

- c) R.C. ANDERSON, M.A. JAREMA, M.J. SHAPIRO, J.P. STOKES et M.ZILIOX. *J. Org. Chem.* **60**, 2650, (1995).
- d) M.J. SHAPIRO. *J. Org. Chem.* **61**, 7617, (1996).
- e) P.A. KEIFER. *J. Amer. Chem. Soc.* **118**, 2305, (1996).
- f) J. CHIN, B. FELL, M.J. SHAPIRO, J. TOMESCH, J.R. WAREING et A.M. BRAY. *J. Org. Chem.* **62**, 538, (1997).
- 10 a) J.A. ELLMAN et A.A. VIRGILIO. *J. Amer. Chem. Soc.* **116**, 11580, (1994).
- b) S.S. CHU et S.H. REICH. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **5**, 1053, (1995).
- 11 a) C.C. LEZNOFF. *Acc. Chem. Res.* **11**, 327, (1978).
- b) P.M. WORSTER, C.R. McARTHUR et C.C. LEZNOFF. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18**, 221, (1979).
- c) C.C. LEZNOFF et V. YEDIDIA. *Can. J. Chem.* **58**, 287, (1980).
- d) C.C. LEZNOFF et V. YEDIDIA. *Can. J. Chem.* **58**, 1144, (1980).
- 12 E. CAMPS. *Anales de Quimica* **70**, 848, (1974).
- 13 H. RAPOPORT et J.I. CROWLEY. *Acc. Chem. Res.* **9**, 135, (1976).
- 14 a) J.M.J. FRÉCHET et C.J. SCHUERCH. *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 492, (1971).
- b) J.M.J. FRÉCHET et M.J. FARRALL. *J. Org. Chem.* **46**, 3877, (1976).
- c) J.M.J. FRÉCHET. *Tetrahedron* **37**, 663, (1981).
- 15 J.A. ELLMAN et B.A. BUNIN. *J. Amer. Chem. Soc.* **114**, 10997, (1992).
- 16 S. HOBBS DEWITT, J.S. KIELY, C.J. STANKOVIC, M.C. SCHROERDER, D.M. REYNOLDS CODY et M.R. PAVIA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 6909, (1993).
- 17 a) C.G. OVERBERGER et K.N. SANNES. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **13**, 99, (1974).
- b) G.A. CROSBY. *Aldrichimica Acta* **15**, (1976).
- c) A. AKELAH. *Synthesis* **413**, (1981).
- 18 J.M. FRÉCHET. *Tetrahedron*. **37**, 663, (1981).
- 19 J.Jr REBEK et J.E. TREND. *J. Amer. Chem. Soc.* **101**, 737, (1979).
- 20 a) S. MAZUR et P. JAYALEKSHMY. *J. Amer. Chem. Soc.* **98**, 6710, (1976).

- b) S. MAZUR et P. JAYALEKSHMY. *J. Amer. Chem. Soc.* **101**, 677, (1979).
- 21 A. CHEMINAT, C. BENEZRA, M.J. FARRALL et J.M.J. FRÉCHET. *Tetrahedron Lett.* **21**, 617, (1980).
- 22 J.M.J. FRÉCHET, G.D. DARLING, S.ITSUNO, P.-Z. LU, M. VIVAS DE MAFTAH et W.A. ROLLS, Jr. *Pure & Appl. Chem.* **60**, 353, (1988).
- 23 a) E.R. FELDER. *Chimia* **48**, 531, (1994).
- b) M.A. GALLOP, R.W. BARRETT, W.J. DOWER, S.P.A. FODOR et E.M. GORDON. *J. Med. Chem.* **37**, 1233, (1994).
- c) E.M. GORDON, R.W. BARRETT, W.J. DOWER, S.P.A. FODOR et M.A. GALLOP. *J. Med. Chem.* **37**, 1233, (1994).
- d) K.D. JANKA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 10779, (1994).
- e) N.K. TERRETT, M. GARDNER, D.W. GORDON, R.J. KOBYLECKI et J. STEELE. *Tetrahedron* **51**, 8135, (1995).
- f) G. LOWE. *Chem. Soc. Rev.* **24**, 309, (1995).
- g) P.H.H. HERMKENS, H.C.J. OTTENHEIJM et D. REES. *Tetrahedron* **52**, 4527, (1996).
- h) J.A. ELLMAN et L.A. THOMPSON. *Chem. Rev.* **96**, 555, (1996).
- i) M.A. GALLOP. *Acros Organics, 6th Belgian Organic Synthesis Symposium*, 1, (1996).
- j) P.H.H. HERMKENS, H.C.J. OTTENHEIJM et D.C. REES. *Tetrahedron* **53**, 5643, (1997).
- 24 H.-S. MOON, N.E. SCHORE et M.J. KURTH. *Tetrahedron Lett.* **35**, 8915, (1994).
- 25 B.J. BRADLEY et J.A. ELLMAN. *J. Amer. Chem. Soc.* **116**, 11171, (1994).
- 26 S.M. ALLIN et S.J. SHUTTLEWORTH. *Tetrahedron Lett.* **37**, 8023, (1996).
- 27 M.J. O'DONNELL, C. ZHOU et W.L. SCOTT, *J. Amer. Chem. Soc.* **118**, 6070, (1996).
- 28 A.L. MARZINZIK et E. R. FELDER. *Tetrahedron Lett.* **37**, 1003, (1996).
- 29 H. RINK. *Tetrahedron Lett.* **33**, 3787, (1987).

- 30 J.-U. PETERS et S. BLECHERT. *SynLett.* 348, (1997).
- 31 P. DESLONGCHAMPS. *Adrichimica Acta* **24**, 43, (1991).
- 32 Y.L. DORY. *Communication personnelle.*
- 33 A.R. MITCHELL, S.B.H. KENT, M. ENGELHARD et R.B. MERRIFIELD. *J. Org. Chem.* **43**, 2845, (1978).
- 34 a) S.S. WANG. *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 1328, (1973).
b) G.-S. LU, S. MOJSOV, J.P. TAM et R.B. MERRIFIELD. *J. Org. Chem.* **46**, 3433, (1981).
c) T.L. BOEHM et H.D. HOLLIS SHOWALTER. *J. Org. Chem.* **61**, 6498, (1996).
- 35 R.B. MERRIFIELD. *Biochemistry* **3**, 1385, (1964).
- 36 G.L. PLOURDE. *Rapport Post-doctoral*, Université de Sherbrooke. 1994.
- 37 E. ATHERTON, C.J. LOGAN et R.C. SHEPPARD. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 538, (1981).
- 38 S. GIRARD. *Communication personnelle.*
- 39 a) E. KAISER, R.L. COLESCOTT, C.D. BOSSINGER et P.I. COOK. *Anal. Biochem.* **34**, 595, (1970).
b) V.K. SARIN, S.B.H. KENT, J.P. TAM et R.B. MERRIFIELD. *Anal. Biochem.* **117**, 147, (1981).
- 40 B. GISIN. *Anal. Chim. Acta.* **58**, 248, (1972).
- 41 J.M STEWART et J.D. YOUNG. *Solid-Phase Peptide Synthesis* 2e éd., Pierce Chemical company, 1984, Rockford, Il, USA, p.113
- 42 A.R. MITCHELL, B.W. ERICKSON, M.N.RYEBTSEV, R.S. HODGES et R.B. MERRIFIELD. *J. Amer. Chem. Soc.* **98**, 7357, (1976).
- 43 D.F. SULLIVAN, R.P. WOODBURY et M.W. RATHKE. *J. Org. Chem.* **42**, 2038, (1977).
- 44 H. POLESCHNER, M. HEYDENREICH et D. MARTIN. *Synthesis.* 1231, (1991).
- 45 a) S.L. BUCHWALD et C.A. WILLOUGHBY. *J. Amer. Chem. Soc.* **116**, 8952, (1994)

- b) H. POLESCHNER, M. HEYDENREICH et D. MARTIN. *Synthesis* **12**, 1231, (1991)
- 46 P. DESLONGCHAMPS, S. LAMOTHE et H.-S. LIN. *Can. J. Chem.* **65**, 1298, (1987).
- 47 A.I. MEYERS et E.W. COLLINGTON. *J. Org. Chem.* **36**, 3044, (1971).
- 48 A.K. MANDAL, N.R. SONI et K.R. RATNAM. *Synthesis* **3**, 274, (1985).
- 49 A.P. KOZIKOWSKI, D.S. DODD, J. ZAIDI, Y.-P. PANG, B. CUSACK et E. RICHELSON. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1615, (1995).
- 50 P.G. MCDUGAL, J.G. RICO, Y.-I. OH et B.D. CONDON. *J. Org. Chem.* **51**, 3388, (1986).
- 51 E.J. COREY et R. NAGATA. *Tetrahedron Lett.* **28**, 5391, (1987).
- 52 J. MARCH. *Advanced Organic Chemistry 3th Edition*. John Wiley and Sons, New-York, N.Y., 1985. p. 187.
- 53 P. DESLONGCHAMPS. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*. Pergamon Press Ltd., Ontario, Canada. 1983. p. 172.
- 54 S.V. Ley, D.M. MYNETT et W.-J. KOOT. *SynLett.* 1017, (1995).
- 55 L.F. TIETZE et A. STEINMETZ. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35**, 651, (1996).
- 56 T.L. BOEHM et H.D. HOLLIS SHOWALTER. *J. Org. Chem.* **61**, 6498, (1996).
- 57 a) B. YAN, Q. SUN, J.R. WAREING et C.F. JEWELL Jr. *J. Org. Chem.* **61**, 8765, (1996).
- b) M.H. GEORGE, H.C. HAILES et D.A. WIDDOWSON. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1395, (1996).
- 58 a) C.C. LEZNOFF. *Can. J. Chem.* **56**, 1031, (1978).
- b) C.C. LEZNOFF. *Can. J. Chem.* **58**, 1144, (1980).
- 59 J.A. HUNT et W.R. ROUSH. *J. Amer. Chem. Soc.* **118**, 9998, (1996).
- 60 a) T.M. FYLES, C.C. LEZNOFF, J. WEATHERSTON. *J. Chem. Ecol.* **4**, 109, (1978).

- b) X. BEEBE, C.L. CHIAPPARI, M.M. OLMSTEAD, M.J. KURTH et N.E. SCHORE. *J. Org. Chem.* **60**, 4204, (1995).
- 61 C.C. LEZNOFF, T.M. FYLES et J. WEATHERSTON. *Can. J. Chem.* **55**, 1143, (1977).
- 62 F.G. BORDWELL. *Acc. Chem. Res.* **21**, 456, (1988).
- 63 a) J.R. GEIGY. Swiss Pat. 234,452 (1945); C.A. **43**, 6229, (1949).
b) H.G. MORREN. Brit. Pat. 753,779 (1956); C.A. **51**, 7443d, (1957).
c) A.H. NEWMAN. U.S. Pat. 5,331,010 (1994).
d) D.D. ROBERTS et M.E. ARANT. *J. Org. Chem.* **59**, 6464, (1994)
- 64 M.A. KRAUS et A. PATCHORNIK. *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 7325, (1971).
- 65 a) U. EDER. *Ber.* **109**, 2948, (1976).
b) W. OPPOLZER et D.A. ROBERTS. *Helv. Chim. Acta.* **63**, 1703, (1980).
- 66 a) J.K. STILLE. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25**, 508, (1986).
b) T.N. MITCHELL. *Synthesis.* 803, (1992).
c) V. FARINA et G.P. ROTH. *Advances in Metal-Organic Chemistry*. JAI Press Inc., New-York, N.Y., 1996. Volume 5, p. 1.
- 67 a) M.S. DESHPANDE. *Tetrahedron Lett.* **35**, 5613, (1994).
b) J.A. ELLMAN et M.J. PLUNKETT. *J. Amer. Chem. Soc.* **117**, 3306, (1995).
c) K.A. BEAVER, A.C. SIEGMUND et K.L. SPEAR. *Tetrahedron Lett.* **37**, 1145, (1996).
d) M. LARHED, G. LINDEBERG et A. HALLBERG. *Tetrahedron Lett.* **37**, 8219, (1996).
- 68 a) V. VALENTA, V. BARTL, A. DLABAC, J. METYSOVA et M. PROTIVA. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **41**, 3607, (1976).
b) K. SINDELAR, J. METYSOVA et M. PROTIVA. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **37**, 1734, (1972).
- 69 a) J.A.L. JORGE, N.Z. KIYAN, Y. MIYATA et J. MILLER. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 100, (1981).

- b) K. THAKKAR, R.L. GEAHLEN et M. CUSHMAN. *J. Med. Chem.* **36**, 2950, (1993).
- 70 a) B. NEISES et W. STEGLICH. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 522, (1978).
b) G. HÖFLE, W. STEGLICH et H. VORBRÜGGEN. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 569, (1978).
- 71 A. JENMALM, W. BERTS, Y.-L. LI, K. LUTHMAN, I. CSÖREGH et U. HACKSELL. *J. Org. Chem.* **59**, 1139, (1994).
- 72 a) E.J. COREY et J.W. SUGGS. *Tetrahedron Lett.* **31**, 2647, (1975).
b) G. PIACATELLI, A. SCETTRI et M. D'AURIA. *Synthesis* 245, (1982).
- 73 D.G. HALL, A.-S. CAILLÉ, M. DROUIN, S. LAMOTHE R. MÜLLER et P. DESLONGCHAMPS. *Synthesis* 1081, (1995).
- 74 E. WINTERFELDT. *Synthesis* 617, (1975).
- 75 C.P. DELL, K.M. KHAN et D.W. KNIGHT. *J. Chem. Soc. Perkin trans. I.* 341, (1994).
- 76 A.K. BOSE et B. LAL. *Tetrahedron Lett.* **40**, 3937, (1973).
- 77 D.A. EVANS, J.R. GAGE et J.L. LEIGHTON. *J. Amer. Chem. Soc.* **114**, 9434, (1992).
- 78 M.E. JUNG et L.A. LIGHT. *Tetrahedron Lett.* **23**, 3851, (1982).
- 79 a) P.A. WENDER, S.McN. SIEBURTH, J.J. PETRAITIS et S.K. SINGH. *Tetrahedron* **37**, 3967, (1981).
b) H.X. ZHANG, F. GUIBÉ et G. BALAVOINE. *Tetrahedron Lett.* **29**, 619, (1988).
c) H. MIYAKE et K. YAMAMURA. *Chem. Lett.* 981, (1989).
- 80 A.J. MANCUSO, S.-L. HUANG et D. SWERN. *J. Org. Chem.* **43**, 2480, (1978).
- 81 a) G.J. MCGARVEY et J.M. WILLIAMS. *Tetrahedron Lett.* **26**, 4891, (1985).
b) T. SHINADA, N. SEKIYA, N. BOJKOVA et K. YOSHIHARA. *Synlett.* 1247, (1995).
- 82 A.C. OEHLISCHLAGER et R. AKSELA. *Tetrahedron* **47**, 1163, (1991).
- 83 O. MITSUNOBU. *Synthesis* 1, (1981).

- 84 A. KALIVRETENOS, J.K. STILLE et L.S. HEGEDUS. *J. Org. Chem.* **56**, 2883, (1991).
- 85 a) E.J. COREY et K.C. NICOLAOU. *J. Amer. Chem. Soc.* **96**, 5614, (1974).
b) T. TAKAHASHI, K. KASUGA, M. TAKAHASHI et J. TSUJI. *J. Amer. Chem. Soc.* **101**, 5072, (1979).
- 86 F.W. FORMAN et I. SUCHOLEIKI. *J. Org. Chem.* **60**, 523, (1995).
- 87 P.A. KEIFER, L. BALTUSIS, D.M. RICE, A.A. TYMIAK et J.N. SHOOLERY. *J. Magn. Res. Ser A* **119**, 65, (1996).
- 88 A.J. JONES, C.C. LEZNOFF et P.I. SVIRSKAYA. *Org. Magn. Res.* **18**, 236, (1982).
- 89 a) R.W. THIES et S. YUE. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 950, (1980).
b) R.W. THIES et J.R. PIERCE. *J. Org. Chem.* **47**, 798, (1982).
c) R.W. THIES et S. YUE. *J. Org. Chem.* **47**, 2685, (1982).
- 90 I. TOMIDA et T. FUSE. *Biosci. Biotech. Biochem.* **54**, 648, (1993).
- 91 H.J. BESTMANN, A.B. ATTYGALLE, J. SCHWARZ, W. GARBE, O. VOSTROWSKY et I. TOMIDA. *Tetrahedron Lett.* **30**, 2911, (1989).
- 92 A.B. SMITH III, S.M. CONDON, J.A. McCAULEY, J.L. LEAZER, Jr., J.W. LEAHY et R.E. MALECZKA, Jr. *J. Amer. Chem. Soc.* **117**, 5407, (1995).
- 93 V. FARINA, S. KAPADIA, B. KRISHNAN, C. WANG et L.S. LIEBESKIND. *J. Org. Chem.* **59**, 5905, (1994).
- 94 a) E. PIERS et T. WONG. *J. Org. Chem.* **58**, 3609, (1993).
b) E. PIERS, E.J. McEACHERN et P.A. BURNS. *J. Org. Chem.* **60**, 2322, (1995).
c) E. PIERS et M.A. ROMERO. *J. Amer. Chem. Soc.* **118**, 1215, (1996).
d) E. PIERS, E.J. McEACHERN et M.A. ROMERO. *Tetrahedron Lett.* **37**, 1173, (1996).
- 95 K. OGURA, Y. ITO et G.-I. TSUCHIHASHI. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **52**, 2013, (1979).
- 96 a) H. AZIZIAN, C. EABORN et A. PIDCOCK. *J. Organomet. Chem.* **215**, 49, (1981).

- b) M.D. HYLARIDES, D.S. WILBUR, S.W. HADLEY et A.R. FRITZBERG. *J. Organomet. Chem.* **367**, 259, (1989).
- c) S.S. FLACK et J.D. KILBURN. *Tetrahedron Lett.* **36**, 3409, (1995).
- 97 L.S. LIEBESKIND et G.D. ALLRED. *J. Amer. Chem. Soc.* **118**, 2748, (1996).
- 98 a) K.-L. YU, M.S. DESHPANDE et D.M. VYAS. *Tetrahedron Lett.* **35**, 8919, (1994).
- b) M. HIROSHIGE, J.R. HAUSKE et P. ZHOU. *Tetrahedron Lett.* **36**, 4567, (1995).
- c) M. HIROSHIGE, J.R. HAUSKE et P. ZHOU. *J. Amer. Chem. Soc.* **117**, 11590, (1995).