

ÉTUDE DE LA RÉACTION DE DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE DE
MACROCYCLE À 14 MEMBRES EN VUE DE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE
FUSIDIQUE ET DES QUASSINOÏDES.

Par

Samuel Fortin

Thèse présentée au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de docteur ès sciences (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, janvier 2003



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 0-612-94935-4
Our file *Notre référence*
ISBN: 0-612-94935-4

The author has granted a non-exclusive license allowing the Library and Archives Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

Le 2 mai 2003,
Date

le jury a accepté la thèse de M. Samuel Fortin dans sa version finale.

Composition du jury

Membre : M. Pierre Deslongchamps (Direction)
Département de chimie

Membre : M. Yves Dory
Département de chimie

Membre externe : M. Thierry Ollevier
Université Laval

Membre et
président-rapporteur : M. Guillaume Bélanger
Département de chimie

Ce qui barre la route fait faire du chemin.

A. Camus 1942

Que celui qui lutte avec des monstres veille à ce que cela ne le transforme pas en monstre. Et si tu regardes longtemps au fond d'un abîme, l'abîme aussi regarde au fond de toi.

F. Nietzsche 1886

On ne montre pas sa grandeur pour être à une extrémité, mais bien en touchant les deux à la fois.

Pascal

Cette thèse est dédiée à tous ceux avec qui j'ai eu, et j'aurai, la chance de discuter des sciences.

SOMMAIRE

Cette thèse comporte 9 chapitres divisés en deux grandes sections. La première section sera consacrée à l'approche synthétique de l'acide fusidique tandis que la deuxième section portera sur l'approche aux quassinoides, plus particulièrement à la brucéantine et à la quassine.

La première section comportera trois chapitres : les précédents de notre laboratoire en vue de la synthèse de l'acide fusidique, l'amélioration de la synthèse existante et finalement la réaction de Diels-Alder transannulaire ainsi qu'une explication théorique basée sur des calculs des états de transitions.

Dans la deuxième section nous aborderons, dans le chapitre 4, les précédents en vue de la synthèse de la brucéantine et de la quassine. Cette section comportera aussi trois approches à la quassine: premièrement le choix d'un bon synthon de départ permettant la synthèse chirale (chapitre 5) , une seconde approche faisant intervenir des couplages au palladium entre quatre petits synthons (chapitre 6) et enfin une méthode nous permettant d'obtenir, d'une manière convergente, un macrocycle très bien fonctionnalisé (chapitre 7) en vue de la réaction de Diels-Alder (chapitre 9) qui sera aussi discutée.

Finalement, un nouveau phosphonate et sa méthode de synthèse très simple seront présentés ainsi que son application en synthèse (chapitre 8).

REMERCIEMENTS

Je désire remercier mon père André, ma mère Micheline, ma grande sœur Élodie et ma petite sœur Amélie pour ma formation personnelle, mon éducation ainsi que les valeurs fondamentales qu'ils m'ont transmises et qui ont fait la personne que je suis présentement.

Un remerciement tout particulier pour la belle Annie, avec qui j'ai l'honneur de partager les bons moments de la vie de couple ainsi que pour son aide à la rédaction de cette thèse.

Pour ma formation théorique en chimie organique, je désire remercier mon directeur de thèse, le professeur Pierre Deslongchamps, tous les professeurs du département de chimie et particulièrement le professeur Jean Lessard pour sa franchise.

Pour ce qui est de ma formation pratique, j'ai eu la chance d'apprendre de plusieurs chimistes talentueux comme Jean-François Lavallée, Louis Barriault, Michel Couturier, Guillaume Bélanger, Alain Rouillard et Pierre Soucy. Un gros merci à vous tous. Merci aussi à Gaston Boulay, Marc Drouin et Andreas Decken pour le support technique ainsi qu'au CRSNG et au FCAR pour le support financier.

Je désire, en terminant, remercier les personnes suivantes pour leur amitié: Jean-Yves Belzile, Julien Brazeau, Franck Causannel, Yves Chantigny, Martin Côté, Daniel Drapeau, Pascal Dubé, Jean-Frédéric Gagné, Yanick Gendreau, Jimmy Gobeil, Cédricx Godbout, Jean-Philippe LeBel, Dominic Morin, Paul, Pierre Rhéaume, Martin Sirois, Rachid Skouta, Carl Thibault et Éric Tourville.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	IV
REMERCIEMENTS.....	V
TABLE DES MATIÈRES.....	VI
LISTE DES SCHÉMAS.....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES FIGURES.....	XII
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XIII
INTRODUCTION.....	1
SECTION 1. Approche à l'acide fusidique.....	5
Introduction.....	6
CHAPITRE 1. Précédent en vue de l'acide fusidique effectué par Louis Barriault.....	7
CHAPITRE 2. Modifications et synthèse du macrocycle <i>trans-trans-cis</i>	14
2-1. Optimisation de la synthèse du diénophile.....	14
2-2. Éviter l'isomérisation du diénophile.....	17
2-3. Améliorer la macrocyclisation.....	19
CHAPITRE 3. Réaction de Diels-Alder sur le macrocycle <i>trans-trans-cis</i>	22
3-1. Diels-Alder.....	22
3-2. Synthèse du macrocycle sans méthyle.....	25
3-3. Calculs théoriques et explications.....	28
SECTION 2. Approche aux Quassinoïdes.....	34
Introduction. La brucéantine.....	35
Introduction. La quassine.....	36
CHAPITRE 4. Précédent en vue de la brucéantine et de la quassine et élaboration d'une stratégie de synthèse.....	37
4-1. Synthèse existante.....	39
4-2. Critique de la méthode connue.....	42
CHAPITRE 5. Première approche au nouveau macrocycle.....	47
5-1. Introduction.....	47
5-2. Rétrosynthèse.....	47
5-3. Homologation d'un carbone du diène.....	52

5-4. Voie de la lactone.....	56
5-5. Nouveaux diénophiles.....	60
CHAPITRE 6. Voie du palladium.....	67
6-1. Introduction.....	67
6-2. Rétrosynthèse.....	67
6-3. Synthèse.....	68
6-4. Synthèse du diène.....	77
CHAPITRE 7. Vers la convergence maximale.....	81
7-1. Introduction.....	81
7-2. Désymétrisation.....	82
7-3. Cétal à 7 membres.....	86
7-4. Couplage.....	90
CHAPITRE 8. Création du <i>N</i> -méthoxy- <i>N</i> -méthyle bis(2,2,2-trifluoroéthyl)phosphonamide.....	95
8-1. Introduction.....	95
8-2. Synthèse.....	96
CHAPITRE 9. Diels-alder transannulaire.....	102
9-1. Introduction.....	102
9-2. Macrocycle 189 avec MTM.....	102
9-3. Macrocycle 151 avec MOM.....	104
CONCLUSION GÉNÉRALE	112
PARTIE EXPÉRIMENTALE	116
ANNEXE 1: SPECTRE RMN DES PROTONS	221
BIBLIOGRAPHIE	311

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 0-1	1
Schéma 0-2	2
Schéma 1-1	7
Schéma 1-2	8
Schéma 1-3	10
Schéma 1-4	11
Schéma 1-5	12
Schéma 2-1	16
Schéma 2-2	18
Schéma 2-3	20
Schéma 3-1	22
Schéma 3-2	26
Schéma 4-1	37
Schéma 4-2	38
Schéma 4-3	38
Schéma 4-4	40
Schéma 4-5	41
Schéma 4-6	43
Schéma 4-7	43
Schéma 4-8	44
Schéma 4-9	45
Schéma 5-1	48
Schéma 5-2	49
Schéma 5-3	50
Schéma 5-4	51
Schéma 5-5	52
Schéma 5-6	53
Schéma 5-7	54
Schéma 5-8	55
Schéma 5-9	56
Schéma 5-10	58

Schéma 5-11	59
Schéma 5-12	60
Schéma 5-13	61
Schéma 5-14	62
Schéma 5-16	63
Schéma 5-17	64
Schéma 5-18	65
Schéma 6-1	67
Schéma 6-2	68
Schéma 6-3	69
Schéma 6-4	69
Schéma 6-5	70
Schéma 6-6	71
Schéma 6-7	72
Schéma 6-8	74
Schéma 6-9	75
Schéma 6-10	77
Schéma 6-11	78
Schéma 6-12	79
Schéma 7-1	81
Schéma 7-2	82
Schéma 7-3	82
Schéma 7-4	83
Schéma 7-5	84
Schéma 7-6	86
Schéma 7-7	88
Schéma 7-8	89
Schéma 7-9	91
Schéma 7-10	92
Schéma 8-1	96
Schéma 8-2	96
Schéma 8-3	97
Schéma 8-4	97

Schéma 8-5	98
Schéma 8-6	98
Schéma 8-7	100
Schéma 8-8	101
Schéma 9-1	103
Schéma 9-2	104
Schéma 9-3	105
Schéma 9-4	107
Schéma 9-5	109
Schéma 9-6	113
Schéma 9-7	113
Schéma 9-8	114
Schéma 9-9	115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 0-1 Prédications de géométrie de la réaction de Diels-Alder	4
Tableau 3-1 Calculs des états de transition du macrocycle 39	31
Tableau 3-2 Calculs des états de transition du macrocycle 3	32
Tableau 9-1 Conditions expérimentales du DATA	102
Tableau 9-2 Diels-Alder thermique	103
Tableau 9-3 Diels-Alder sur l'énone 214a avec β -cétoester protégé	105
Tableau 9-4 Diels-Alder thermique sur macrocycle protégé avec un MOM et β -cétoester protégé avec un benzoate	106
Tableau 9-5 Réactions nouvelles observées sur le macrocycle protégé avec un MOM	110

LISTE DES FIGURES

Figure 0-1 Énergies relatives des orbitales moléculaires frontières impliquées dans la réaction de Diels-Alder	3
Figure 1-1 Acide fusidique	6
Figure 2-1 Conformation de chlorure 21	19
Figure 3-1 Structure moléculaire du tricycle 31 déterminée par la diffraction des rayons-X	23
Figure 3-2 Structure moléculaire du tricycle 24 déterminée par la diffraction des rayons-X.....	24
Figure 3-3 États de transitions possibles du macrocycle 3	25
Figure 3-4 Structure moléculaire du tricycle 38 déterminée par la diffraction des rayons-X	27
Figure 3-5 DATA.....	29
Figure 4-1 La brucéantine et la brucéantarine	35
Figure 4-2 La quassine	36
Figure 4-3 Intermédiaire de Grieco	45
Figure 5-1 Sites électrophilique de 59	52
Figure 8-1 <i>N</i> -méthoxy- <i>N</i> -méthyl bis(2,2,2-trifluoroéthyl)phosponamide	95
Figure 9-1 Structure moléculaire du tricycle 214 déterminée par la diffraction des rayons-X	108
Figure 9-2 Équilibre carbocationique	111

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Å	Angstrom
Ac	Acétyle
APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
°C	Degré Celcius
Cal	Calorie
CSC	<i>Cis-syn-cis</i>
DATA	Diels-Alder transannulaire
Dibal-H	Hydruure de di- <i>i</i> -butylaluminium
DIEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
DME	Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMS	Diméthylsoufre
Et	Éthyle
<i>E</i>	Entgegen
g	Gramme
h	Heure
HCA	Hexachloroacétone
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure
HOMO	La plus haute orbitale moléculaire occupée
l	Litre
LDA	Di- <i>i</i> -propylamidure de lithium
LUMO	La plus basse orbitale moléculaire inoccupée
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
min	Minute

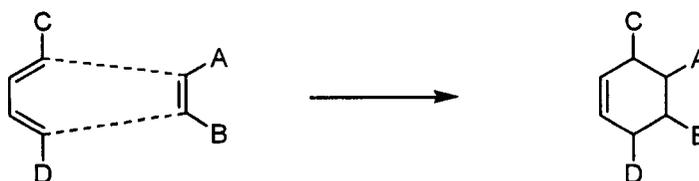
MOM	Méthoxyméthyle
MTM	Méthylthiométhyle
NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
NMO	<i>N</i> -Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
PCC	Chlorochromate de pyridium
PPTS	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridium
t. a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBS	<i>t</i> -Butyldiméthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonate
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyranyle
Tips	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
TPAP	Perruthénate de tétra- <i>n</i> -propylammonium
TST	<i>Trans-syn-trans</i>
Z	Zusammen

Introduction

Réaction de Diels-Alder

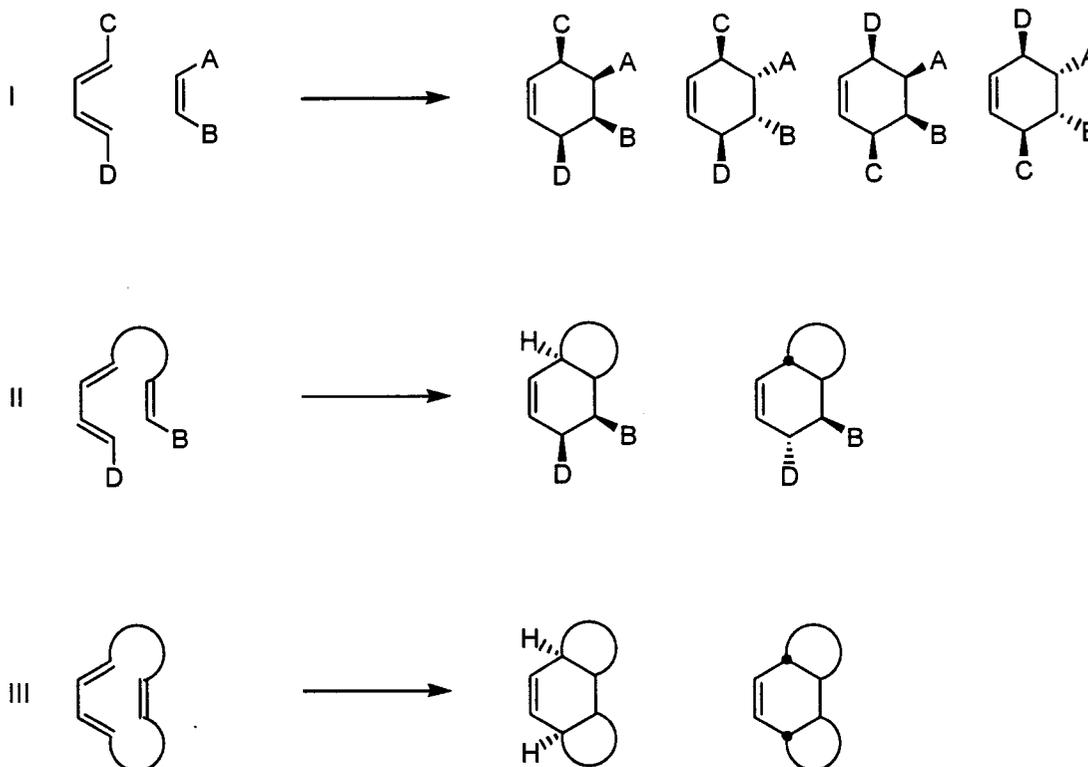
C'est en 1928¹ que Diels et Alder découvrirent une nouvelle réaction chimique de synthèse et la baptisèrent de leurs noms. Depuis ce temps, la réaction de Diels-Alder a connu beaucoup de succès en synthèse organique. La réaction de Diels-Alder consiste en une cycloaddition à six électrons de type [4+2] faisant intervenir quatre électrons π d'un diène conjugué et deux électrons π d'un diénophile. La cycloaddition forme deux liaisons σ carbone-carbone et la liaison π du cyclohexène obtenue (schéma 0-1).

SCHÉMA 0-1



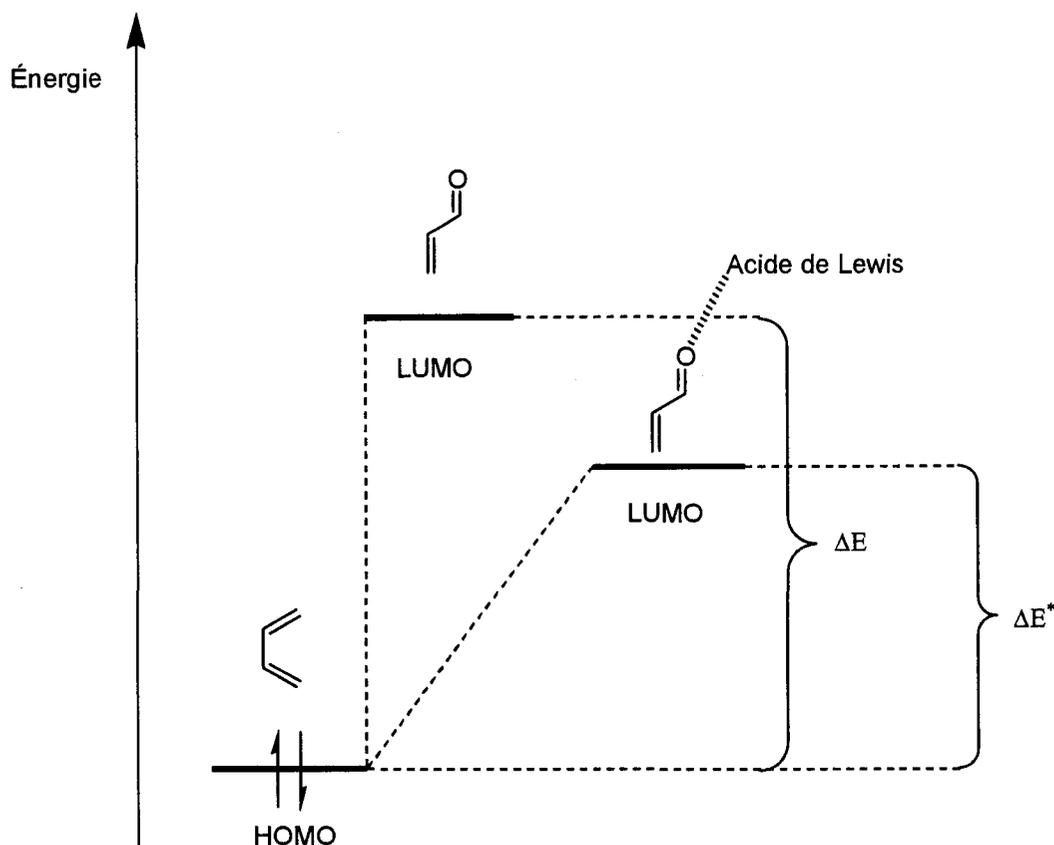
Il existe trois types de Diels-Alder (schéma 0-2): la réaction intermoléculaire (I), la réaction intramoléculaire (II) et la réaction transannulaire (III). Le type intermoléculaire peut donner les quatre produits montrés (schéma 0-2) et leur énantiomère respectif. Le type intramoléculaire peut, quant à lui, donner deux produits cyclohexéniques et leur énantiomère. De même, le type transannulaire peut aussi donner deux produits de ce type et leur énantiomère. L'avantage du type transannulaire est que sa rigidité intrinsèque lui confère des interactions stériques plus importantes que dans le type intramoléculaire, ce qui se traduit souvent par une meilleure sélectivité de la réaction. De plus, la proximité du diène et du diénophile favorise une diminution de la température requise pour atteindre l'état de transition.

SCHÉMA 0-2



Il est possible d'activer la réaction de Diels-Alder par l'utilisation d'un acide de Lewis², à la condition que le diénophile soit conjugué à un carbonyle. L'acide de Lewis a comme effet de complexer le carbonyle et d'abaisser l'énergie de l'orbitale LUMO du diénophile pour ainsi la rapprocher de la valeur de celle de l'orbitale HOMO du diène (figure 0-1). L'énergie nécessaire à la réaction (ΔE) sans activation par un acide de Lewis est plus grande que celle avec un acide de Lewis (ΔE^*).

FIGURE 0-1. Énergies relatives des orbitales moléculaires frontières impliquées dans la réaction de Diels-Alder.

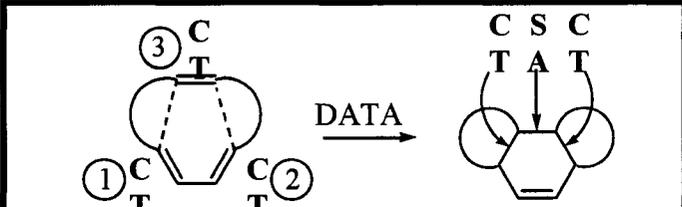


Dans le laboratoire du Prof. Deslongchamps, nous nous intéressons à la réaction de Diels-Alder de type transannulaire. Depuis plusieurs années de recherche³, nous commençons à bien connaître les paramètres qui jouent un rôle important dans la version transannulaire. Nous appliquons donc ce savoir à la synthèse de différents produits naturels⁴.

Le nombre de carbones du macrocycle dicte le type de système tricyclique obtenu. Le macrocycle à 14 membres est celui dont il sera question dans cette thèse car il permet d'accéder à des molécules comportant trois cycles à six membres fusionnés ce qui est très commun dans les produits naturels. La géométrie des doubles liaisons est très importante car elle dicte les jonctions de cycles du tricycle formé. Nous sommes présentement en mesure de

prédire avec une bonne exactitude quelle combinaison de géométrie de doubles liaisons est nécessaire à l'obtention d'un tricycle particulier et ce grâce à la compilation de plusieurs résultats de calculs théoriques⁵ et expérimentaux⁵ qui sont résumés dans le tableau 0-1.

Tableau 0-1 Prédications de géométrie de la réaction de Diels-Alder.

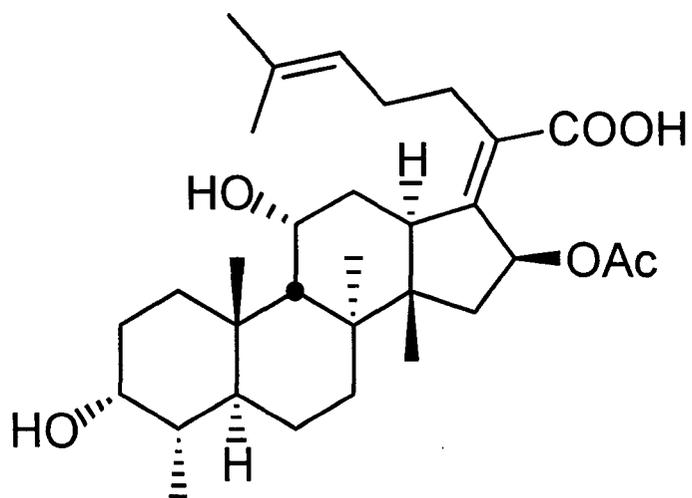


Triène macrocyclique		Produit	
diène ① ②	diénophile ③	Théorie	Expérimentale
CC	C	CSC	Aucun
	T		Aucun
CT	C	CST	
	T	CAC	
TC	C	TSC	
	T	CAC	
TT	C	TST et/ou CSC	
	T	TAC et/ou CAT	

Avec la réaction de Diels-Alder transannulaire, nous avons une méthode de synthèse puissante pour synthétiser des tricycles fusionnés. Nous allons donc appliquer cette réaction en vue de la synthèse de l'acide fusidique et des quassinoïdes.

Section1

Approche à l'acide fusidique

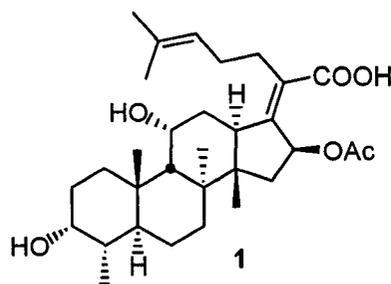


Introduction

L'acide fusidique

L'acide fusidique **1** (figure 1-1) a été isolé du bouillon de fermentation de *Fusidium Coccineum* et sa structure a été élucidée en 1962 par le groupe de Godtfredsen⁶. La première synthèse totale revient au groupe de Dauben⁷, qui a synthétisé l'acide fusidique en 1982. L'acide fusidique est un antibiotique maintenant bien connu⁸.

Figure 1-1. Acide fusidique.



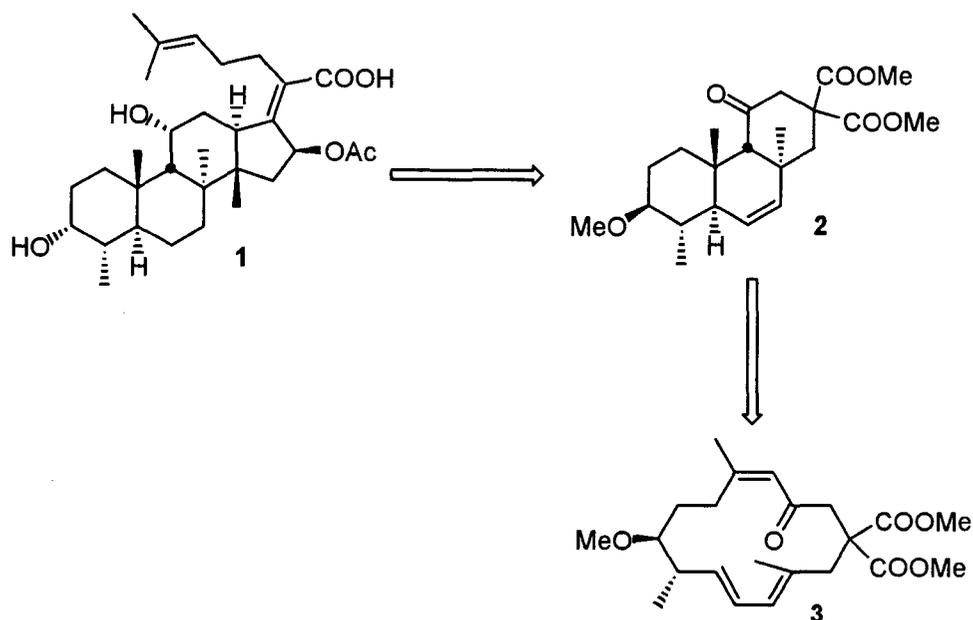
La structure tétracyclique de l'acide fusidique en fait une cible de choix pour la synthèse totale, et nous croyons que les trois cycles à six membres fusionnés pourraient provenir de la réaction de Diels-Alder transannulaire. Les jonctions de cycle *trans-syn-trans* de l'acide fusidique peuvent être obtenues directement par la réaction de DATA⁵ avec un macrocycle à quatorze membres possédant un diénophile de géométrie *cis* et un diène *trans-trans*.

Chapitre 1

Précédent en vue de l'acide fusidique effectué par Louis Barriault.

Voici la rétrosynthèse de l'acide fusidique faisant intervenir la réaction de Diels-Alder transannulaire comme étape clé pour la formation des trois cycles à six membres (schéma 1-1).

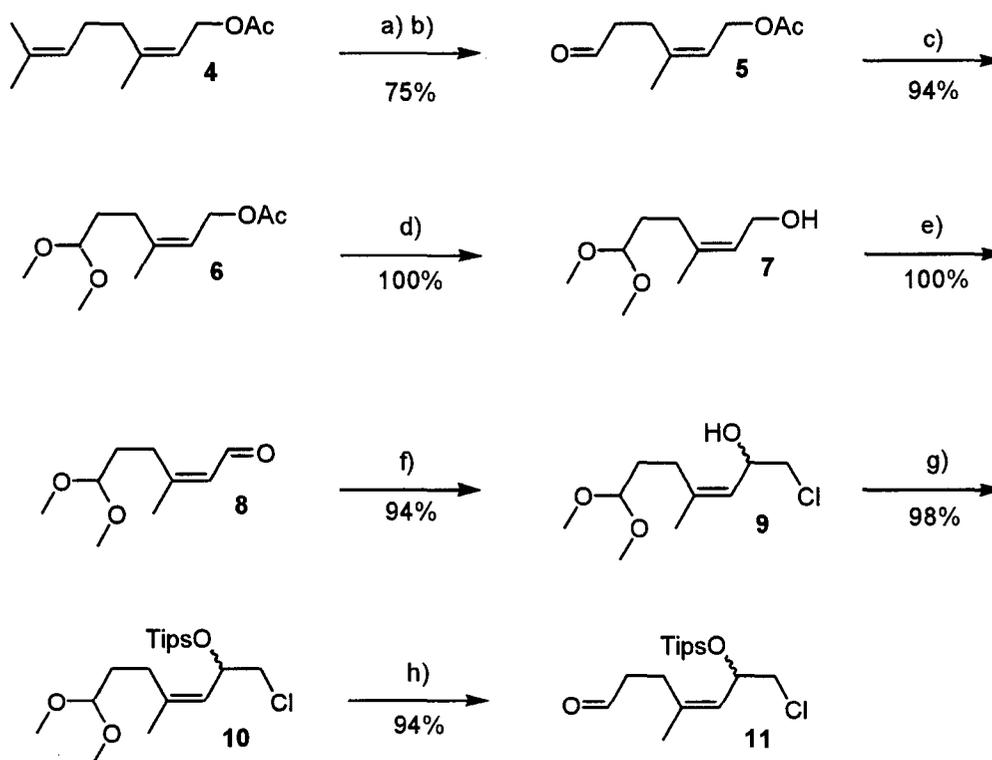
SCHÉMA 1-1



Synthèse (schéma 1-2). La synthèse du macrocycle, développée par Louis Barriault⁹, débute avec l'acétate de néryl 4, disponible commercialement, qui a subi une époxidation sélective de

la double liaison la plus riche en électrons pour ensuite donner l'aldéhyde **5** à l'aide de l'acide périodique dans un rendement de 75%. L'aldéhyde résultant a été protégé sous forme de diméthylacétal **6** à 94% avec le chlorure de lanthane comme acide de Lewis dans le méthanol.

SCHÉMA 1-2

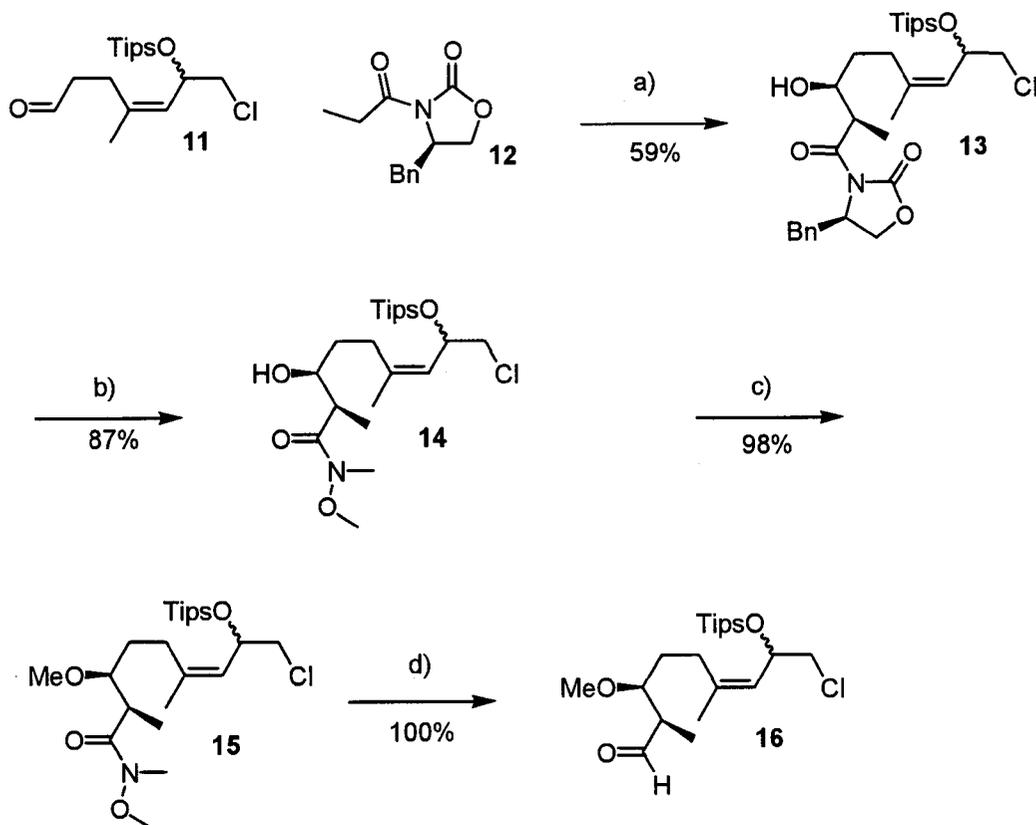


(a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C; (b) H₅IO₆, THF, 0°C; (c) LaCl₃, CH(OMe)₃, MeOH, t.a.; (d) K₂CO₃, MeOH, t.a.; (e) Chlorure d'oxalyle, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C puis Et₃N; (f) ICH₂Cl, BuLi, THF, -78°C; (g) TipsOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0°C; (h) APTS, acétone/eau, t.a.

L'acétate a été clivé, par la suite, avec du carbonate de potassium dans le méthanol pour ensuite oxyder l'alcool **7** en aldéhyde **8** par la méthode de Swern dans un rendement de 100%. La chlorohydrine **9** a été formée par l'action du butyllithium sur le chloriodométhane en présence de l'aldéhyde **8** dans un rendement de 94%. L'alcool a été protégé sous forme de triisopropylsilyléther **10** à 98% et le diméthylacétal a été déprotégé sous l'action de l'acide *p*-toluènesulfonique dans un mélange acétone/eau, ce qui nous a donné l'aldéhyde **11** à 94%.

La suite de la synthèse (schéma 1-3) a débuté par l'utilisation de la méthode d'Evans¹⁰. L'énolate de bore de **12** a d'abord été formé pour ensuite réagir avec l'aldéhyde **11** ce qui nous a donné un seul produit d'aldol **13** dans un rendement de 59%. L'auxiliaire chiral a été enlevé par la transamidation avec l'amine de Weinreb ce qui a conduit à l'amide **14** à 87%. L'alcool secondaire a été protégé sous forme d'éther méthylique **15** à 98%. L'amide **15** a été réduit à l'aldéhyde **16** dans un rendement de 100%.

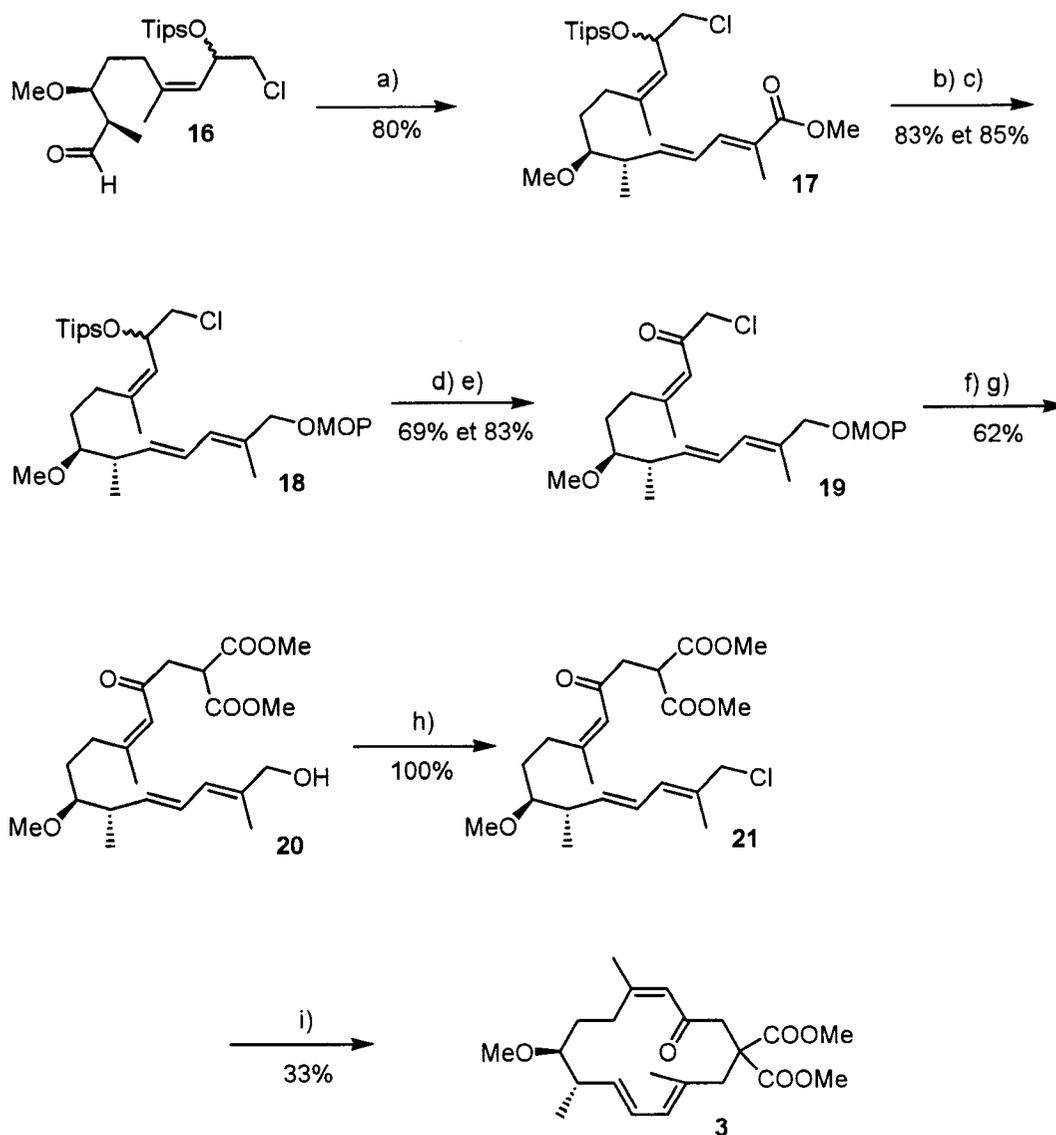
SCHEMA 1-3



(a) Bu_2BOTf , Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C ; (b) $\text{NH}(\text{OMe})\text{Me}$, AlMe_3 , CH_2Cl_2 , -15°C à t.a. ; (c) MeI , NaH , THF/DMF , 0°C à t.a. ; (d) Dibal-H , THF , -78°C .

Avec l'aldéhyde **16** en main (schéma 1-4), l'introduction de diène *trans-trans* a été effectuée à l'aide d'un phosphonate stabilisé contenant déjà une double liaison trisubstituée, ce qui nous a donné directement le diène **17** dans un rendement de 80%. L'ester résultant a été réduit avec le Dibal-H et l'alcool ainsi formé a été protégé à l'aide du groupement protecteur MOP. L'éther silylé a été clivé sous l'action du TBAF et l'oxydation de l'alcool résultant nous a donné l'énone **19**. Après l'introduction du connecteur malonate, le MOP a été hydrolysé à l'aide d'une solution d'acide hydrochlorique (0.1 N) dans un mélange d'acétone et d'eau. La chloration de l'alcool **20** a été suivie de la macrocyclisation, ce qui nous a mené au macrocycle **3** dans un rendement de 33%.

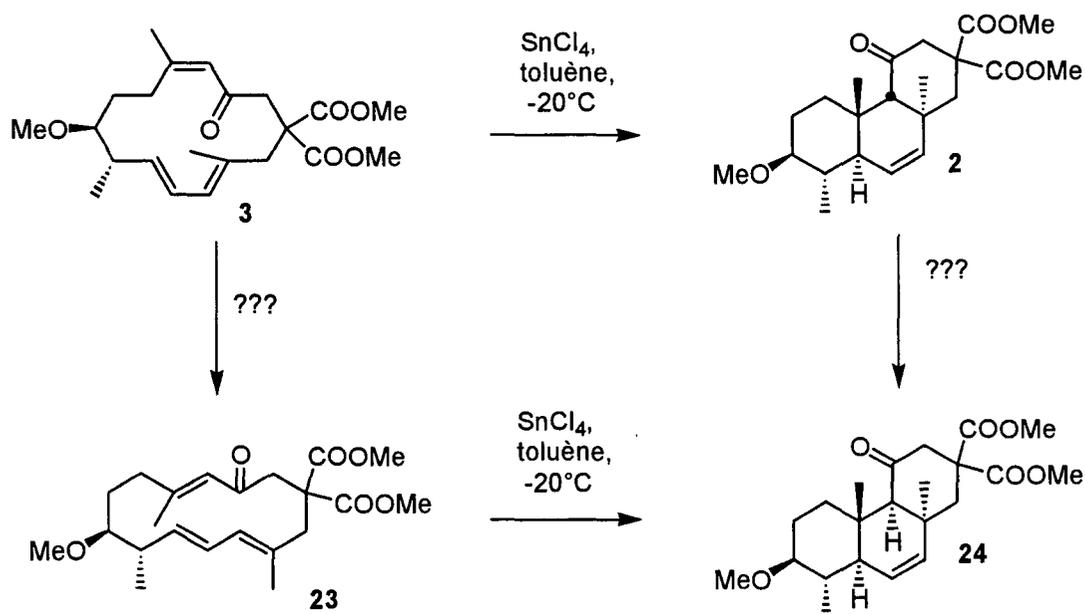
SCHÉMA 1-4



(a) (MeO)₂P(O)CH₂CH=C(Me)COOMe, BuLi, Et₂O, -20°C; (b) Dibal-H, CH₂Cl₂, -78°C; (c) 2-Méthoxypropène, PPTS, CH₂Cl₂, 0°C; (d) TBAF, THF, -20°C; (e) TPAP, NMO, MeCN, t.a. ; (f) Diméthylmalonate, NaH, NaI, DMF, t.a. ; (g) HCl, acetone/eau, t.a. ; (h) HCA, PPh₃, 2,6-lutidine, THF, -40°C; (i) Cs₂CO₃, NaI, acétone, 56°C, addition lente.

Louis Barriault a essayé une seule fois la réaction de Diels-Alder transannulaire sur le macrocycle **3** qu'il pensait de géométrie *trans-trans-cis* (schéma 1-5). Toutefois, la structure du tricycle obtenue par la diffraction des rayons-X montre des jonctions de cycle *trans-anti-cis* au lieu de *trans-syn-trans*. Ce résultat peut s'expliquer simplement par le fait que le diénophile a été isomérisé à un moment quelconque avant la réaction de Diels-Alder et que celle-ci ait eu lieu sur le macrocycle **23** de géométrie *trans-trans-trans*, donnant ainsi un tricycle de jonction *trans-anti-cis* **24** (tableau 0-1). Il est aussi possible que le tricycle *trans-syn-trans* **2** se soit épimérisé en tricycle *trans-anti-cis* **24** après la réaction de Diels-Alder.

SCHÉMA 1-5



Le projet a donc été repris pour mieux comprendre pourquoi le tricycle de géométrie *trans-anti-cis* a été obtenu expérimentalement au lieu du tricycle de géométrie *trans-syn-trans* attendu.

Les buts du projet sur l'acide fusidique étaient donc les suivants:

1-Pour permettre de travailler aisément, il fallait pouvoir synthétiser une très grande quantité de l'aldéhyde **11** avec une séquence limitant le nombre d'intermédiaires nécessitant une purification par chromatographie.

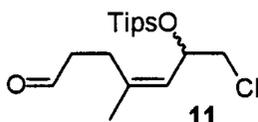
2-Si possible, trouver un moyen d'augmenter le rendement de la macrocyclisation qui est souvent difficile avec un diène de géométrie *trans-trans*.

3-Éviter l'isomérisation du diénophile jusqu'à la réaction de Diels-Alder pour pouvoir avoir un macrocycle de géométrie *trans-trans-cis* très pur et ainsi étudier la réaction de DATA, soit thermique ou bien catalysée par différents acides de Lewis.

Chapitre 2

Modifications et synthèse du macrocycle *trans-trans-cis*

2-1 Optimisation de la synthèse du diénophile. L'aldéhyde **11** est un précurseur important



dans l'approche à l'acide fusidique, nous devons donc pouvoir en synthétiser une grande quantité relativement rapidement et minimiser les étapes qui requièrent une purification par chromatographie sur gel de silice. De plus, l'aldéhyde **8** (schéma 1-2) doit nécessairement être fraîchement purifié par chromatographie pour que la formation de la chlorohydrine s'effectue correctement. Par conséquent, la première purification par chromatographie de la séquence devrait être cet aldéhyde. Voici quelques problèmes à la synthèse existante (schéma 1-2) qui devraient être améliorés ou résolus:

- 1- Le rendement de la première réaction est très variable et dépendant de la qualité de l'acide périodique. De plus, une chromatographie est nécessaire pour la purification.
- 2- La protection de l'aldéhyde **5** en diméthylacétal **6** se fait à l'aide du chlorure de lanthane comme catalyseur et il est employé de façon stœchiométrique, de plus cette réaction nécessite une purification par chromatographie.
- 3- Le chloriodométhane est un produit instable qui coûte très cher et l'utilisation du butyllithium comme agent d'échange métal/halogène rend la réaction non reproductible. De plus, elle nécessite un volume appréciable de solvant lorsque l'on travaille à grande échelle (le butyllithium est disponible seulement en solution).
- 4- La déprotection finale de l'aldéhyde utilise un acide très fort, soit l'acide *p*-toluènesulfonique, ce qui cause parfois le clivage de l'éther silylé.

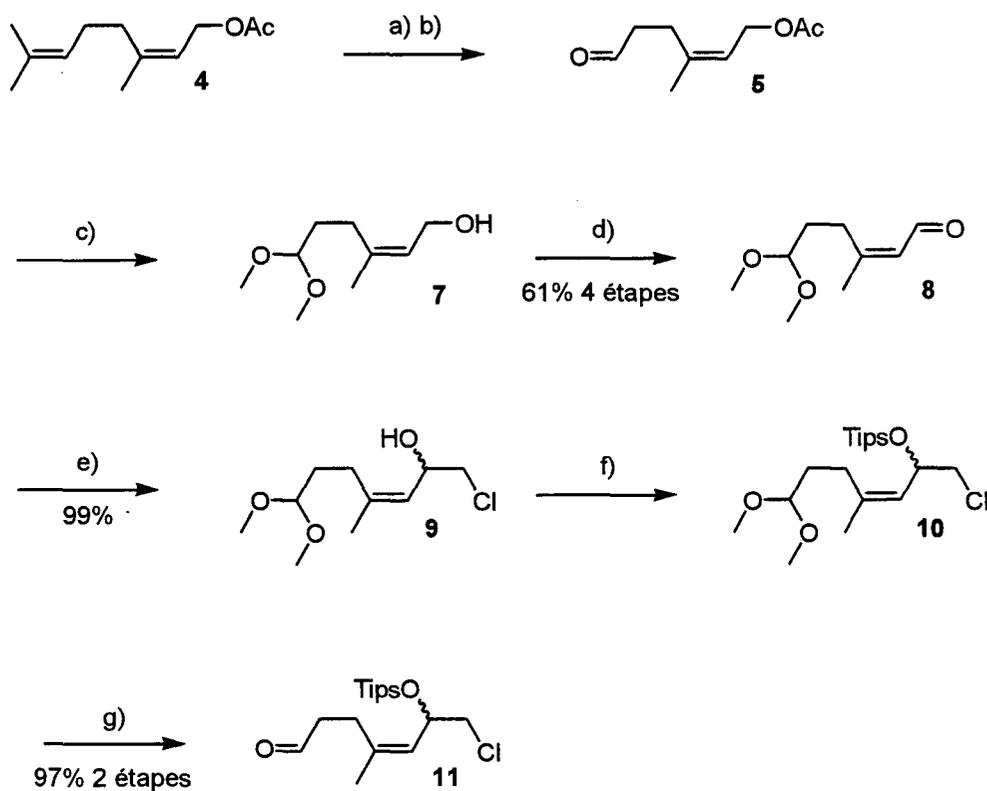
Voici la description des améliorations apportées à la synthèse du diénophile (schéma 2-1) afin de résoudre les problèmes énumérés plus haut. Premièrement, nous savons qu'il est possible d'effectuer l'époxydation sélective d'une double liaison de l'acétate de néryle à l'aide du *m*-CPBA¹¹ (schéma 1-2). En effet, une des liaisons doubles est plus pauvre en électrons à cause du groupement acétate qui est électroattracteur par induction. Sachant que le *m*-CPBA joue le rôle d'électrophile dans la réaction, il préfère donc la double liaison la plus riche en électrons. Il a fallu maintenant cliver le lien C-C de l'époxyde. Pour ce faire, nous avons formé le diol correspondant à l'aide du HCl dans un mélange THF/H₂O, puis, par l'action du périodate de sodium (NaIO₄), nous avons clivé le diol aussitôt formé pour nous donner l'aldéhyde **5** qui n'a pas nécessité de purification par chromatographie contrairement à l'utilisation de l'acide périodique (schéma 1-2).

Il faut maintenant protéger l'aldéhyde sous forme de diméthylacétal sans utiliser le chlorure de lanthane. Pour ce faire, nous avons utilisé 0.2 équivalent de HCl anhydre en solution dans le dioxane avec du méthanol anhydre comme solvant. Dans ces conditions catalytiques, l'aldéhyde a été protégé très proprement. L'étape suivante est la déprotection de l'alcool qui est protégé sous forme d'acétate. Une façon de déprotéger un acétate est l'action du K₂CO₃ dans un alcool. Notre produit protégé est déjà dans le méthanol, donc nous avons ajouté 0.4 équivalent de K₂CO₃ pour, dans un premier temps, neutraliser tout l'acide présent et par la suite transestérifier l'acétate pour obtenir l'alcool **7**. L'alcool brut a été oxydé dans les conditions de Swern¹², ce qui nous a mené à l'aldéhyde **8** que l'on doit purifier par chromatographie pour que la prochaine réaction fonctionne bien. Le rendement global pour les quatre premières étapes est de l'ordre de 61%.

La formation de la chlorohydrine a fait intervenir l'échange métal/halogène entre le ICH₂Cl et le BuLi. Étant donné que l'iodure s'échange plus rapidement que le chlore, nous avons une bonne sélectivité et on n'observe aucun produit d'échange avec le chlore. Dû aux problèmes de stabilité et de coût, le ICH₂Cl a du être remplacé. Le BrCH₂Cl est beaucoup plus stable et aussi beaucoup moins dispendieux. Nous avons donc essayé le BrCH₂Cl dans les mêmes conditions et il fonctionne aussi bien que le ICH₂Cl. De plus, aucun échange entre le BuLi et

le chlore n'a été détecté. Nous avons aussi changé le BuLi pour le lithium métallique. La réaction est beaucoup plus lente, mais elle est aussi beaucoup plus reproductible et s'applique mieux à la synthèse à grande échelle, et ce dans un excellent rendement de 99% de la chlorohydrine **9**¹³.

SCHÉMA 2-1



(a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C; (b) NaIO₄, HCl, THF/H₂O, t.a. ; (c) HCl, MeOH, t. a. puis K₂CO₃, t.a. ; (d) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂ puis Et₃N, -78°C; (e) BrCH₂Cl, Li, THF, -78°C; (f) TipsOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0°C; (g) TFA, CH₂Cl₂/H₂O, t.a.

La protection de l'alcool¹⁴ de la chlorohydrine demeure inchangée mais la dernière étape de déprotection du diméthylacétal mérite un peu d'attention. Pour s'hydrolyser, le diméthylacétal a besoin d'un acide relativement fort, car les acides faibles ne sont pas capables de l'hydrolyser. Cependant, la présence de l'éther silylé complique les choses, car une exposition prolongée à l'acide fort conduit à son hydrolyse. Donc, pour avoir des conditions d'hydrolyse fortes mais brèves, nous avons opté pour un système biphasique¹⁵, soit l'acide trifluoroacétique 50% dans l'eau et notre produit en solution dans le chloroforme. Avec une agitation vigoureuse, nous avons obtenu notre aldéhyde **11** dans un rendement de 97%. La transformation de l'aldéhyde **11** (schéma 2-1) en aldéhyde **16** (schéma 2-2) suit exactement les étapes décrites par Barriault (schéma 1-3).

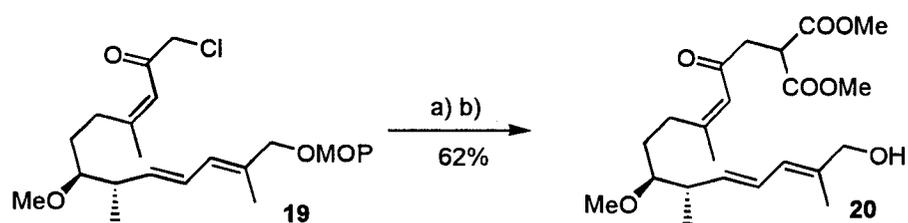
2-2 Éviter l'isomérisation du diénophile (schéma 1-4 et 2-2). Nous avons débuté la synthèse du macrocycle, en utilisant la séquence de Barriault (schéma 1-4), par l'aldéhyde **16** (schéma 1-3), sur lequel le diène *trans-trans* a été introduit à l'aide d'un phosphonate stabilisé contenant déjà une double liaison trisubstituée¹⁶, ce qui nous a donné directement le diène **17** dans un rendement de 89%. L'ester résultant a été réduit avec le Dibal-H et l'alcool ainsi formé a dû être protégé à l'aide d'un groupement protecteur qui a été très facilement hydrolysé en milieu acide très faible pour éviter l'isomérisation du diénophile. Pour ce faire, nous avons conservé le groupement MOP qui est la version disubstituée du groupement MOM, ce qui l'a rendu très facilement hydrolysable contrairement au groupement MOM et nous avons décidé de chercher des conditions d'hydrolyse très douces.



Une fois le MOP en place, nous avons clivé l'éther silylé par l'action du TBAF et l'alcool résultant a été oxydé¹⁷ en énone **19** à l'aide du TPAP et du NMO comme cooxydant dans un rendement de 57%.

Pour les étapes suivantes, il faut être très prudent et éviter le plus possible les conditions acides pour ne pas isomériser le diénophile qui est maintenant conjugué avec la cétone (schéma 2-2). Pour ce faire, nous avons introduit le connecteur malonate pour ensuite hydrolyser le MOP à l'aide de l'acide acétique dilué, le tout dans un rendement de 62%. La chloration¹⁸ de l'alcool **20** a été suivie de la macrocyclisation¹⁹, ce qui nous a mené au macrocycle **3** dans un rendement de 33%. Nous n'avons pas détecté de trace d'isomérisation au sein des spectres RMN du macrocycle **3** contrairement au spectre RMN de Barriault⁹ où l'on peut discerner plus d'un signal pour les esters du malonate, ceci nous mène à penser qu'il y a possiblement eu isomérisation du macrocycle. Les spectres RMN de l'alcool **20** et du chlorure **21** sont identiques à ceux de Barriault et montre aucune isomérisation du diénophile.

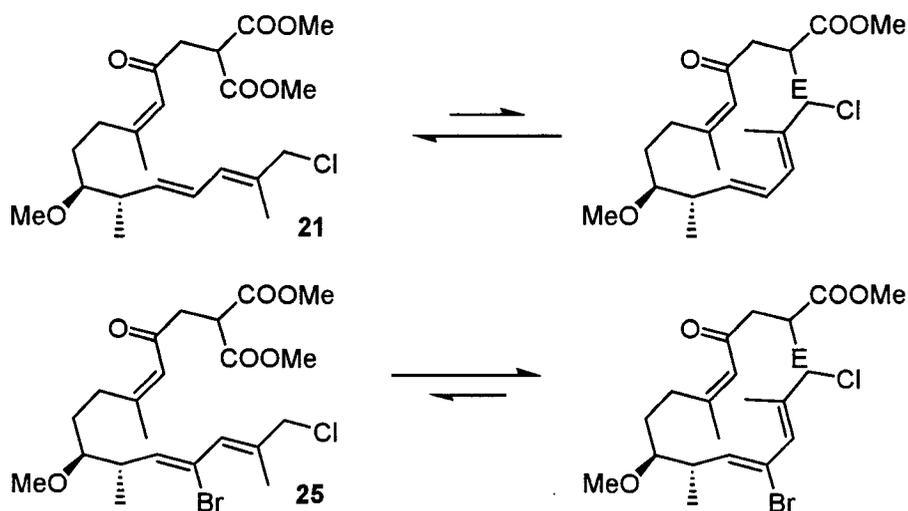
SCHÉMA 2-2



(a) Diméthylmalonate, NaH, NaI, DMF, t.a. ; (b) AcOH, THF/H₂O, t.a.

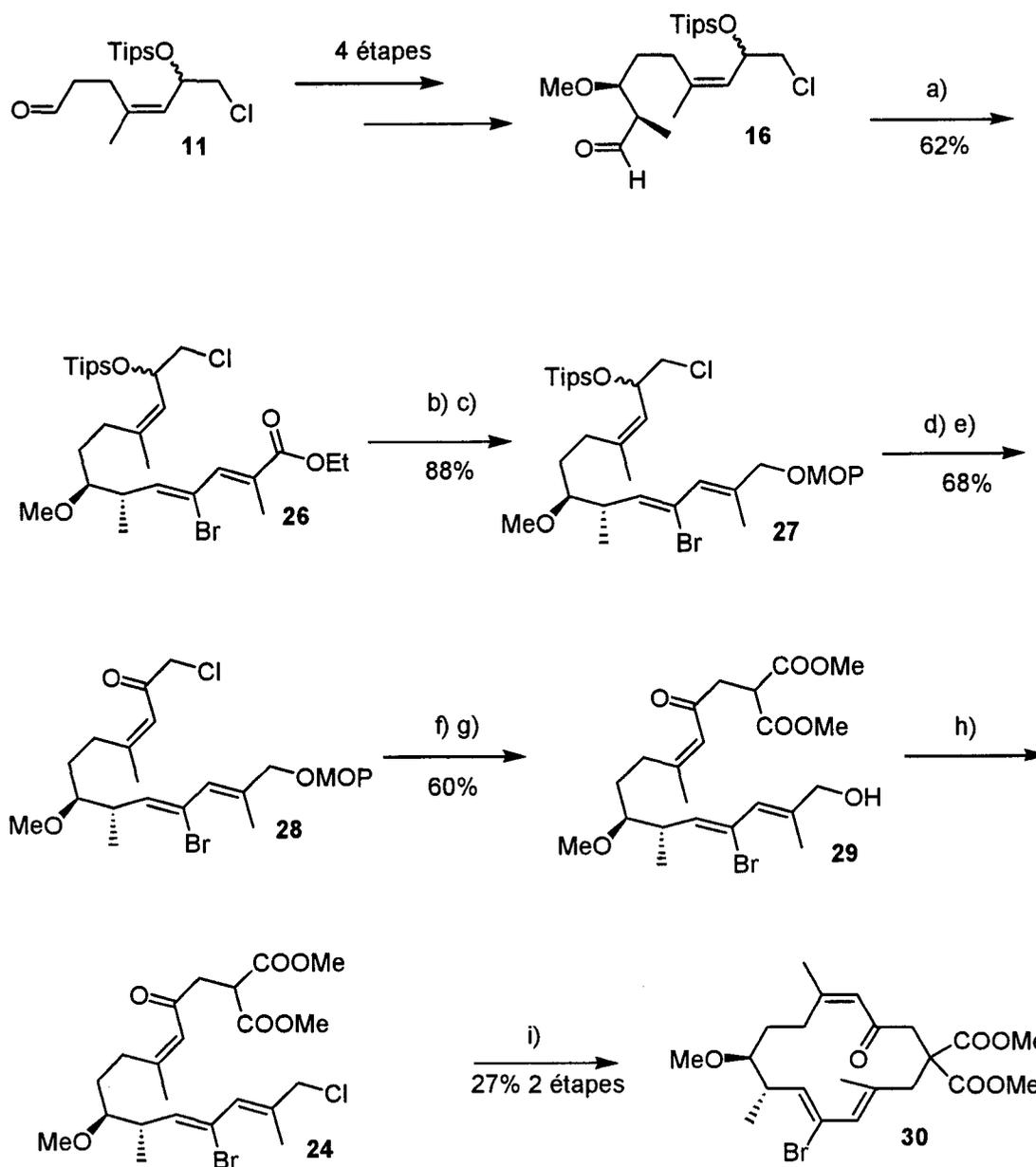
2-3 Améliorer la macrocyclisation. La difficulté à cycliser un macrocycle possédant un diène *trans-trans* vient du fait que sa conformation la plus stable n'est pas celle où le repliement de la chaîne favorise la cyclisation. Pour favoriser le bon repliement, nous avons donc pensé introduire un brome sur le diène et ainsi créer une forte interaction avec le méthyle, ce qui aurait comme effet de déstabiliser cette conformation (figure 2-1).

FIGURE 2-1 Conformation du chlorure **21**.



La synthèse du précurseur macrocyclique **25** (schéma 2-3) a débuté avec notre aldéhyde **16** qui a subi une réaction d'oléfination à l'aide d'un phosphonate possédant un atome de brome

SCHEMA 2-3



(a) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{Br})=\text{C}(\text{Me})\text{COOEt}$, BuLi, Et_2O , -10°C ; (b) Dibal-H, THF, 0°C ; (c) 2-Méthoxypropène, PPTS, CH_2Cl_2 , t.a. ; (d) TBAF, THF, -20°C ; (e) TPAP, NMO, MeCN, t.a.; (f) Diméthylmalonate, NaH, NaI, DMF, t.a. ; (g) AcOH, THF/ H_2O_2 , t.a. ; (h) HCA, PPh_3 , 2,6-lutidine, THF, -40°C ; (i) Cs_2CO_3 , CsI, acétone, reflux, addition sur 10h.

sur son oléfine, ce qui nous donne l'ester **26** dans un rendement de 62%. L'ester a été par la suite réduit et l'alcool résultant a été protégé à l'aide du même groupement protecteur MOP que précédemment. Le clivage du silyle a été suivi de l'oxydation de la chlorohydrine en chlorocétone **28**. Le connecteur malonate est toujours introduit de la même manière et le groupement MOP a été par la suite hydrolysé pour donner l'alcool **29**. Il y a ensuite chloration de cet alcool et la macrocyclisation du chlorure allylique nous a mené au macrocycle **30** dans un rendement relativement faible de 27% pour les deux dernières étapes versus 33% pour le macrocycle **3**. Ceci a prouvé que notre hypothèse au sujet de l'encombrement stérique par le brome était fausse.

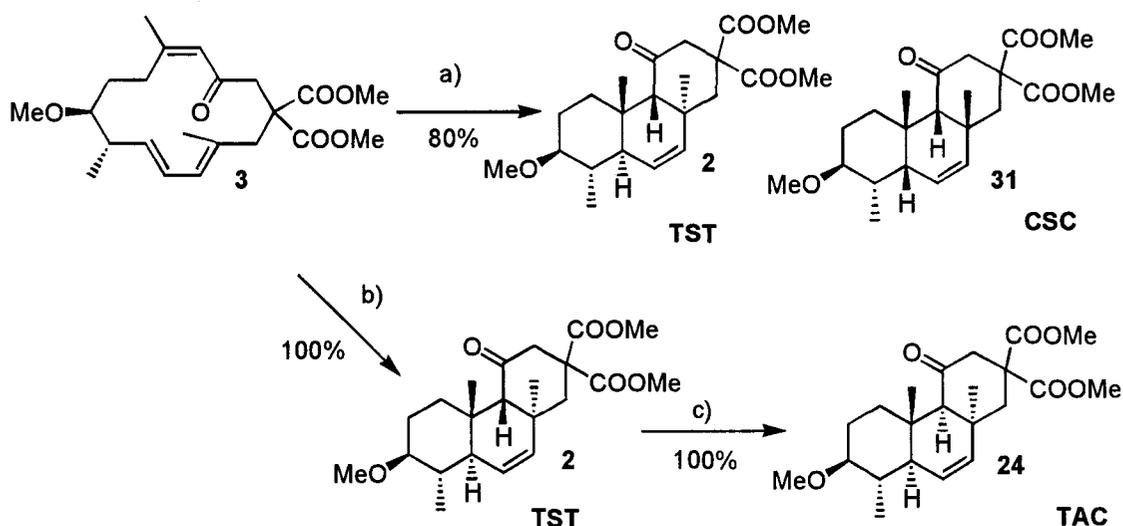
Conclusion. Nous avons maintenant une bonne méthode de synthèse pour l'aldéhyde **11**, ce qui nous permet d'en synthétiser des quantités appréciables. De plus, la réaction d'aldolisation asymétrique peut s'effectuer à grande échelle. L'utilisation du groupement protecteur MOP diminue la possibilité d'isomérisation du diénophile par ses conditions d'hydrolyse très douces, soit de l'acide acétique dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau. Le seul point faible de la synthèse du macrocycle **3** est le rendement de 33% de la macrocyclisation qu'il nous a été impossible d'augmenter même avec l'utilisation d'un brome sur le diène. La séquence linéaire comporte 20 étapes, ce qui est un peu long mais dans le but d'étudier la réaction de Diels-Alder nous pouvons nous accommoder facilement de ceci pour le moment. Avec le macrocycle **3** en main, il s'agissait par la suite d'essayer la réaction de Diels-Alder dans plusieurs conditions expérimentales différentes (chapitre 3) pour voir si nous pouvons obtenir une bonne sélectivité et les bonnes jonctions de cycle nécessaires à la synthèse de l'acide fusidique. Dans le cas où nous aurions une bonne sélectivité avec les bonnes géométries du tricycle, il faudrait repenser la synthèse du macrocycle **3** dans le but d'avoir une synthèse convergente et mieux adaptée à la synthèse totale de l'acide fusidique.

Chapitre 3

Réaction de Diels-Alder sur le macrocycle *trans-trans-cis*

3-1 Diels-Alder (schéma 3-1). Le macrocycle **3** a été chauffé dans le toluène à 125°C dans un tube de Pyrex scellé pendant 24 heures pour donner deux produits de Diels-Alder, **2** et **31**, séparables par chromatographie éclair sur gel de silice. Aucun des ces deux tricycles ne correspond au tricycle *trans-anti-cis* **24** obtenu par Louis Barriault (schéma 1-5). Le tricycle **31** a été cristallisé et ses jonctions de cycle *cis-syn-cis* ont été déterminées par la diffraction des rayons-X (figure 3-1).

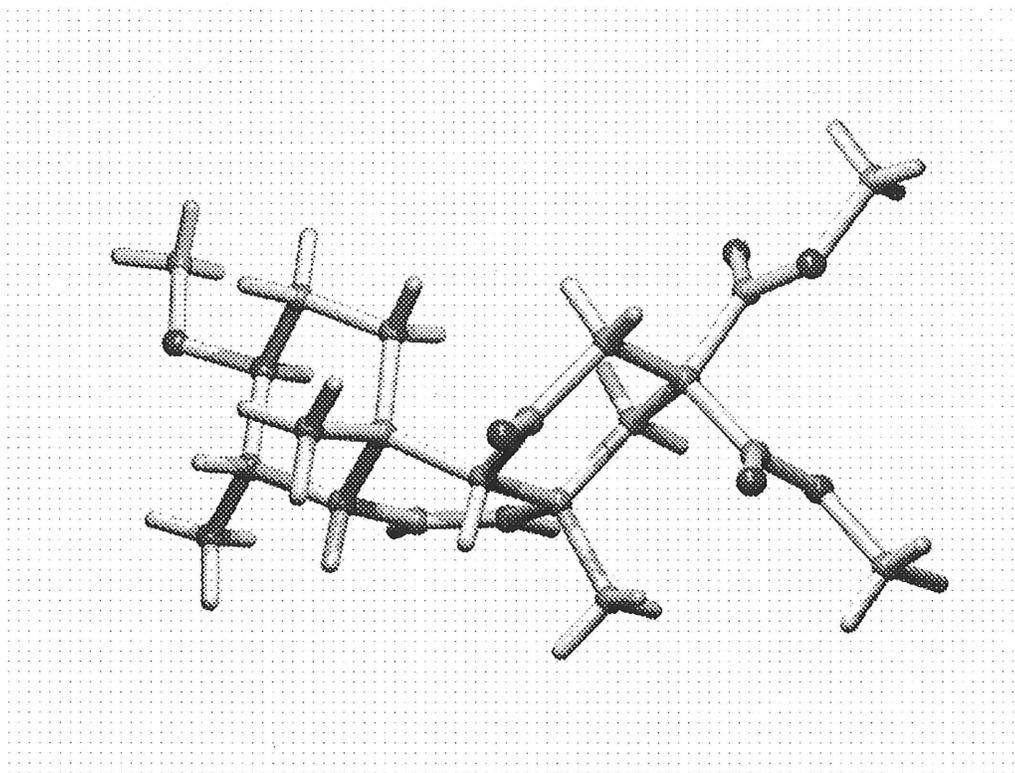
SCHÉMA 3-1



(a) Toluène, tube scellé, 125°C; (b) SnCl₄, toluène, -20°C; (c) TFA, CDCl₃, t.a.

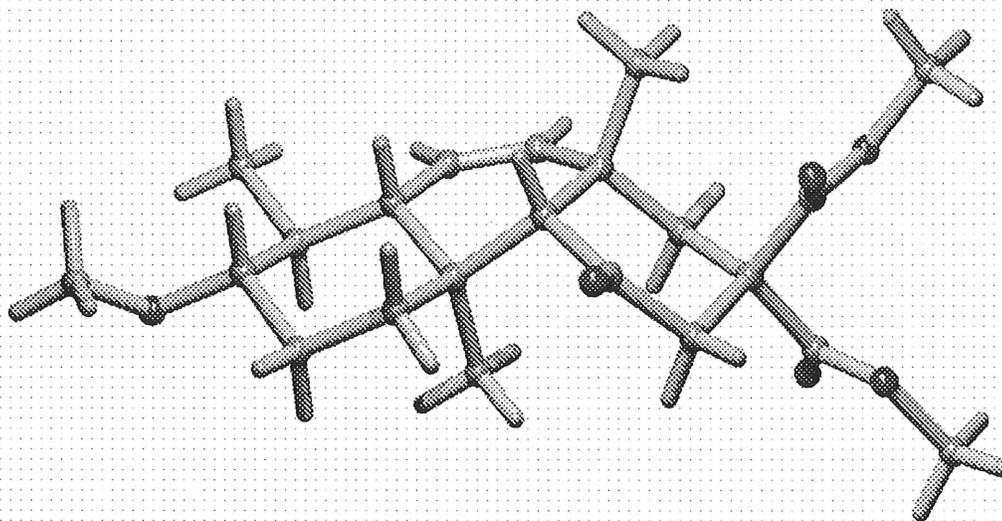
Au même macrocycle **3** dans le toluène, à une température de -20°C, a été ajouté du tétrachlorure d'étain. Après une heure de réaction, nous avons obtenu uniquement un produit de Diels-Alder, soit le tricycle **2**. Ce tricycle **2** a été épimérisé à l'aide de l'acide trifluoroacétique dans le chloroforme deutéré pour mener au tricycle *trans-anti-cis* **24** (figure 3-2) que Louis Barriault avait auparavant cristallisé (schéma 1-5) et dont la structure avait été déterminée par diffraction des rayons-X.

FIGURE 3-1. Structure moléculaire du tricycle **31** déterminée par la diffraction des rayons-X.



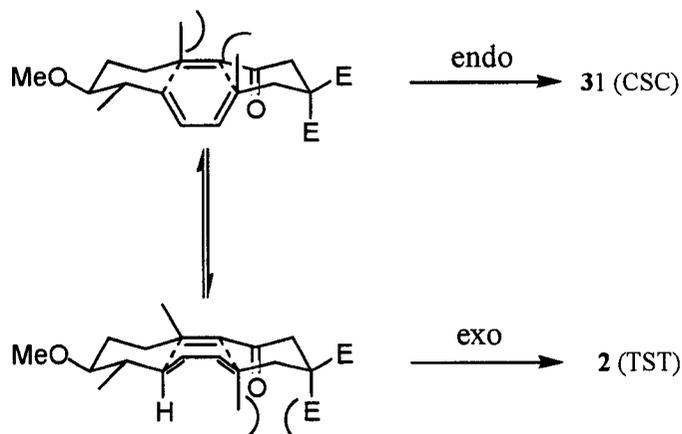
En résumé, dans les conditions d'activation thermique, à 125°C dans le toluène pendant 24 heures, le macrocyle **3** a donné deux tricycles dans un ratio de 1:1, soit le *trans-syn-trans* et le *cis-syn-cis*. Nous pouvons facilement expliquer ceci par les états de transitions qui mènent au produit de Diels-Alder. En effet, le diène *trans-trans* peut facilement tourner sur son axe et alors conduire à deux produits possibles (figure 3-3). Le méthyle sur le diène développe une interaction défavorable avec le méthyle sur le diénophile à l'état de transition de type "endo" menant au produit possédant les jonctions *cis-syn-cis* **31**. À l'état de transition de type "exo" menant au tricycle de géométrie *trans-syn-trans* **2**, le méthyle sur le diène pointe vers l'intérieur du macrocyle, dû à l'état de transition bateau de la réaction de Diels-Alder. Le méthyle crée alors une interaction stérique transannulaire défavorable ainsi qu'avec un ester du malonate. À 125°C, le système possède assez d'énergie pour s'accommoder de ces deux types d'interactions et les deux états de transitions sont donc possibles, menant à un mélange 1:1 de produits de Diels-Alder.

FIGURE 3-2. Structure moléculaire du tricycle **24** déterminée par la diffraction des rayons-X.



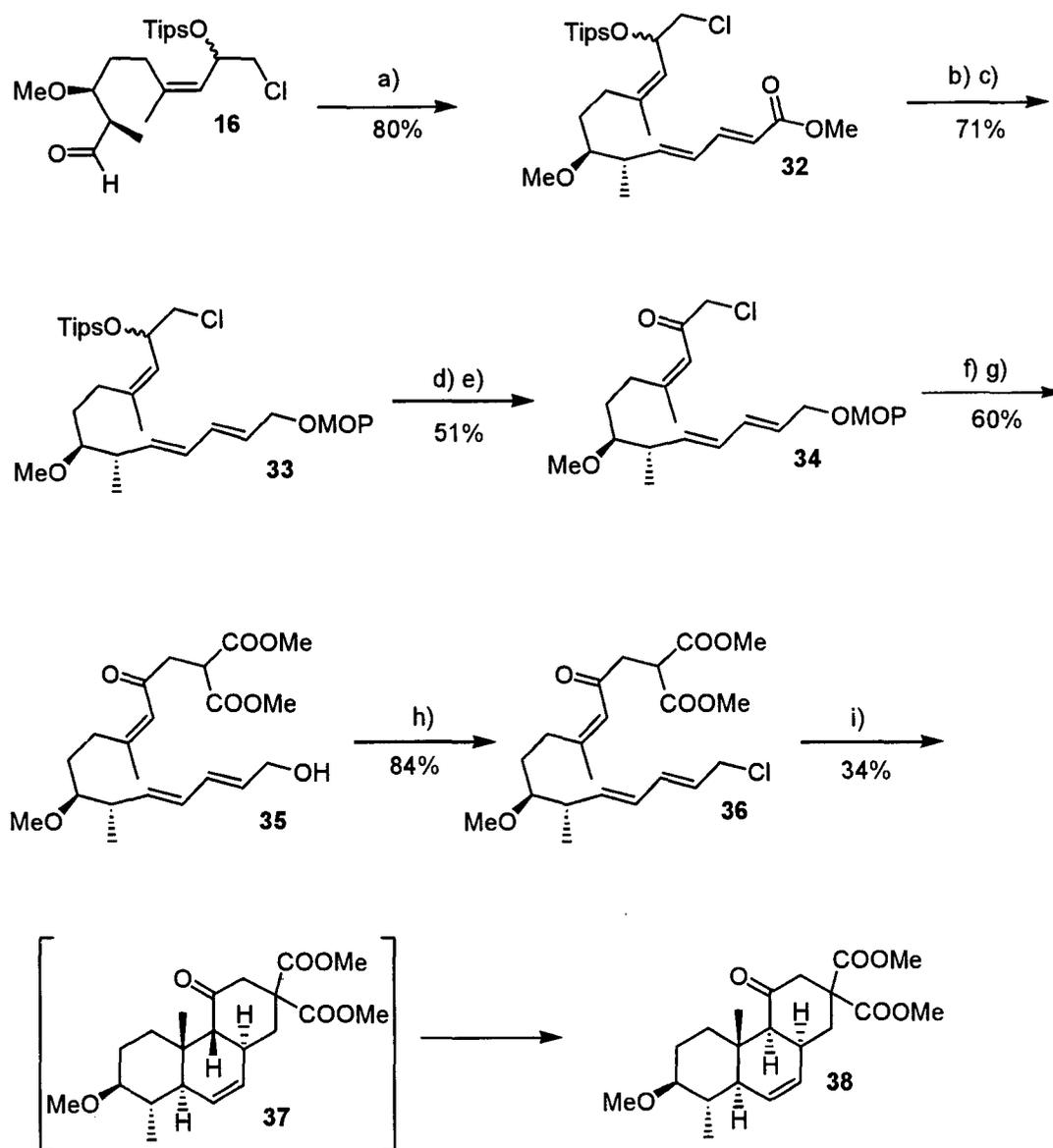
À une température de -20°C , sous catalyse d'acide de Lewis, l'asynchronisme de la réaction de Diels-Alder diminue de beaucoup les interactions stériques transannulaires car le lien long, à l'état de transition, est celui qui se forme sur le carbone du diène qui porte le méthyle. L'interaction stérique défavorable entre les deux méthyles à l'état de transition menant au produit *cis-syn-cis* **31** est toujours présente, quoique sûrement diminuée un peu par l'allongement du lien causé par l'utilisation de l'acide de Lewis. Donc, sous catalyse d'acide de Lewis, un seul produit de Diels-Alder est favorisé, soit celui de géométrie *trans-syn-trans*. Pour mieux comprendre les facteurs qui gouvernent cette réaction, nous avons décidé de synthétiser un autre macrocycle sans méthyle sur le diène (schéma 3-2) et de le soumettre aux mêmes conditions de Diels-Alder.

FIGURE 3-3. États de transitions possibles du macrocycle **3**.



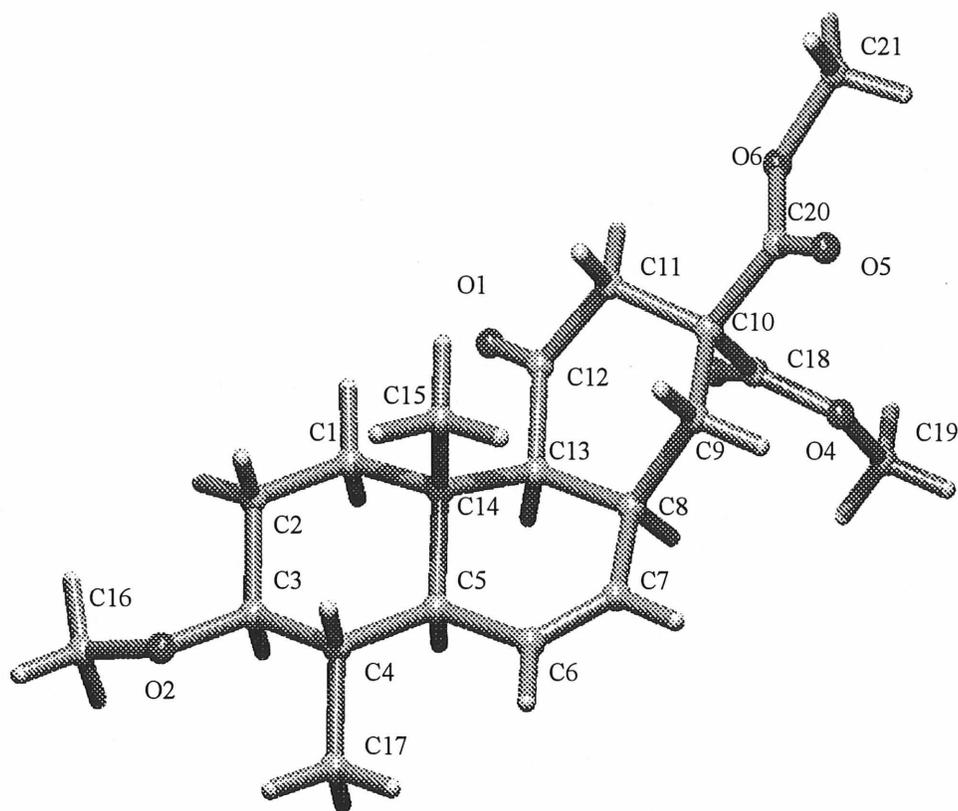
3-2 Synthèse du macrocycle sans méthyle (schéma 3-2). L'aldéhyde **16** a été soumis aux conditions d'oléfination de Wittig-Horner-Emmons¹⁶ pour obtenir l'ester **32** dans un rendement de 80%. Cet ester a été réduit, par la suite, en alcool qui a été à son tour protégé à l'aide d'un MOP dans un rendement de 71%. Le TIPS a été enlevé et l'alcool a été oxydé¹⁷ à 51%. Le connecteur malonate a été introduit sur la chlorocétone **34** et le MOP a été hydrolysé dans un rendement de 60%. La chloration de l'alcool résultant¹⁸ nous a mené au chlorure allylique **36** à 84%. Dans les conditions de macrocyclisation, la réaction de Diels-Alder a eu lieu²⁰ et nous avons récupéré le tricycle **38** qui a été épimérisé dans les conditions basiques de macrocyclisation avec un rendement de 34%. La structure du tricycle **38** a été prouvée par la diffraction des rayons-X (figure 3-4).

SCHÉMA 3-2



(a) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOMe}$, BuLi, Et_2O , -10°C ; (b) Dibal-H, THF, 0°C ; (c) 2-Méthoxypropène, PPTS, CH_2Cl_2 , t.a.; (d) TBAF, THF, -20°C ; (e) TPAP, NMO, MeCN, t.a.; (f) Diméthylmalonate, NaH, NaI, DMF, t.a.; (g) AcOH, THF/ H_2O ; (h) HCA, PPh_3 , 2,6-Lutidine, THF, -40°C ; (i) Cs_2CO_3 , NaI, MeCN, reflux, addition sur 10h.

FIGURE 3-4. Structure moléculaire du tricycle **38** déterminée par la diffraction des rayons-X.



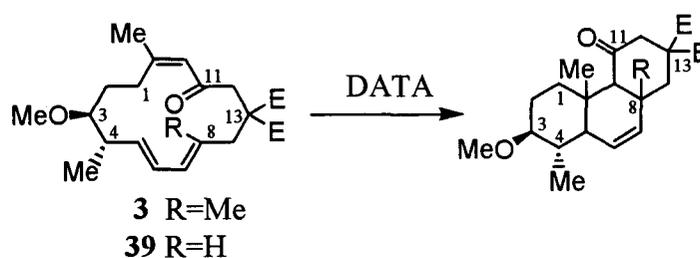
La réaction de Diels-Alder, conduisant à **37**, a eu lieu à une température inférieure à 85°C, ce qui signifie que le méthyle sur le diène **3** augmente la température requise pour le Diels-Alder, sûrement pour une question d'encombrement stérique plutôt que de facteurs électroniques. En effet, le méthyle est un groupement qui donne des électrons et qui, par le fait même, augmente l'énergie de l'orbitale HOMO du diène, ce qui serait favorable à la réaction de Diels-Alder²¹. Par contre, le méthyle défavorise la conformation réactive (cisoïde) du diène pour la conformation transoïde qui ne peut mener au produit de Diels-Alder. Du fait qu'il nous soit impossible d'isoler le macrocycle, nous n'avons pu le soumettre à des conditions d'activation par un acide de Lewis. Les conditions basiques de la macrocyclisation ont épimérisé le tricycle **37**, ce qui nous limite si l'on désire avoir les jonctions de cycle *trans-syn-trans* sans méthyle

sur le diène. Par contre, le fait que nous obtenions, thermiquement, un seul tricycle de géométrie *trans-syn-trans* **37** (pas de *cis-syn-cis*) indique bien que la présence du groupe méthyle sur **3** semble défavoriser la formation du tricycle *trans-syn-trans* puisque le tricycle *cis-syn-cis* **31** a été obtenu à partir de **3**. Heureusement pour nous, l'acide fusidique possède un méthyle en position C8, qui nous permet d'éviter la réaction de Diels-Alder et l'épimérisation du tricycle dans les conditions de macrocyclisation pour ainsi conserver les jonctions *trans-syn-trans* nécessaires à sa synthèse totale.

En résumé, ce travail a permis de défricher une route pour la synthèse des cycles A,B et C de l'acide fusidique avec les bonnes jonctions de cycles. Il faudrait simplifier le schéma de synthèse par une méthode plus convergente et investiguer la réaction de macrocyclisation pour trouver une méthode de cyclisation avec un bon rendement. Avec ce travail, nous pourrions obtenir une route de synthèse viable pour l'acide fusidique.

3-3 Calculs théoriques et explications⁵ (figure 3-5 et tableaux 3-1 et 3-2). Avec les résultats expérimentaux en main, le professeur Yves Dory a effectué une étude très détaillée de modélisation moléculaire en effectuant des calculs *ab-initio* (3-21G) des états de transition pour les macrocycles **3** et **39** en conditions d'activation thermique et par acide de Lewis. Ceci avait pour but de mieux comprendre les facteurs qui influencent la sélectivité de la réaction de Diels-Alder. En condition transannulaire, la mobilité du système est grandement réduite. Le facteur entropie est donc minimisé, ce qui simplifie les calculs car ce facteur est difficilement calculable. Avec le facteur entropie minimisé, les résultats des calculs nous donnent le facteur enthalpie de la réaction, soit les interactions stériques, électrostatiques et électroniques. Nous nous intéressons donc uniquement à l'énergie relative des différents états de transitions.

FIGURE 3-5 DATA.



On peut expliquer les calculs selon quatre facteurs distincts (tableaux 3-1 et 3-2) :

A-L'influence de la géométrie du macrocycle à l'état de transition.

Sans substituant en positions 3,4 et 13 sur le macrocycle, la géométrie chaise-bateau-chaise est favorisée. La géométrie chaise-bateau-bateau est aussi possible car l'interaction 1,4 du cycle C est très faible.

B-L'influence de la substitution sur le diène.

Sans substituant en positions 3,4 et 13 sur le macrocycle et sans méthyle en position 8 sur le diène, le produit de Diels-Alder *trans-syn-trans* est favorisé par 2.15 Kcal. Si l'on rajoute un méthyle sur le diène, le produit *trans-syn-trans* devient favorisé par 3.83 Kcal. On peut expliquer cela par le fait qu'à l'état de transition menant au produit *cis-syn-cis*, le méthyle sur le diène développe une forte interaction 1,3 diaxiale avec le méthyle sur le diénophile ce qui le défavorise. Cette interaction est absente à l'état de transition menant au produit *trans-syn-trans*.

C-L'influence du carbonyle en C11.

L'effet principal du carbonyle conjugué avec le diénophile est d'allonger le lien *b* qui se forme à l'état de transition. Sans carbonyle, la longueur des liaisons est de l'ordre de 2.2 Å. Avec un carbonyle, elle est de l'ordre de 2.3-2.5 Å sans catalyse et de l'ordre de 2.8-3.2 Å avec un acide de Lewis comme catalyseur. Le principal effet de l'allongement de la liaison à l'état de

transition est la diminution des interactions stériques transannulaires, ce qui favorise le produit *trans-syn-trans* dans le cas de la catalyse par acide de Lewis. Dans le cas d'activation thermique menant au produit *trans-syn-trans*, la distance entre le carbonyle et un hydrogène du méthyle en C8 est de 2.20 Å ce qui est en deçà de la valeur de la somme des rayons de van der Waals d'un atome d'oxygène et un d'hydrogène, soit 2.45 Å. Donc cette interaction favorise le produit *cis-syn-cis*.

Un autre facteur stérique important est l'interaction entre le carbonyle et l'hydrogène axial en position C1. Dans le cas d'activation thermique, la distance est de 2.24 Å pour la géométrie menant au produit *trans-syn-trans* tandis qu'elle est de 2.10 Å dans celle menant au produit *cis-syn-cis*. Cette différence de distance contribue à favoriser le produit *trans-syn-trans* par 3.83 Kcal. Pour le cas d'activation avec un acide de Lewis, les distances à l'état de transition sont de 2.18 Å pour la géométrie menant au produit *trans-syn-trans* tandis qu'elle est de 2.09 Å pour le *cis-syn-cis*, ce qui favorise le produit *trans-syn-trans* par 3.89 Kcal.

D-L'effet des substituants en C3, C4 et C13.

Le groupe méthoxy en C3 peut facilement être en position équatoriale ce qui lui permet d'avoir très peu d'influence. Pour ce qui est du méthyle en C4, du fait qu'il soit adjacent au diène, il favorise le produit *trans-syn-trans* par 0.5 Kcal. Pour ce qui est du substituant axial en C13, il a une forte interaction avec le diène ce qui a pour effet de favoriser le produit *trans-syn-trans* dans le cas où il n'y a pas de méthyle sur le diène. Lorsqu'il y a un méthyle sur le diène, l'interaction défavorable entre le substituant axial en C13 et le méthyle est la même qu'avec le diène. Pour accommoder cette interaction, le cycle C peut changer sa conformation chaise pour celle de bateau.

TABLEAU 3-1 : Calculs des états de transition du macrocycle 39.

		Calculs théoriques			Résultat	
		X=H (3)		Expérimental		
États de transition		R=Me (4)	R=Me (4)	R=Me (4)		
		Ec=H (13)	Ec=E (13)	Ec=E (13)		
TST		Cbc	E(Kcal/mole) population	0.00 98	0.00 99%	100%
			a - b (Å)	2.15 - 2.32	2.13 - 2.34	
	Cbb	E(Kcal/mole) population	/	3.86 0%		
		a - b (Å)		2.12 - 2.31		
CSC		Cbc	E(Kcal/mole) population	2.62 2%	/	0%
			a - b (Å)	2.15 - 2.31		
		Cbb	E(Kcal/mole) population	/	3.48 1%	
			a - b (Å)		2.13 - 2.32	

TABLEAU 3-2. Calculs des états de transition du macrocycle 3.

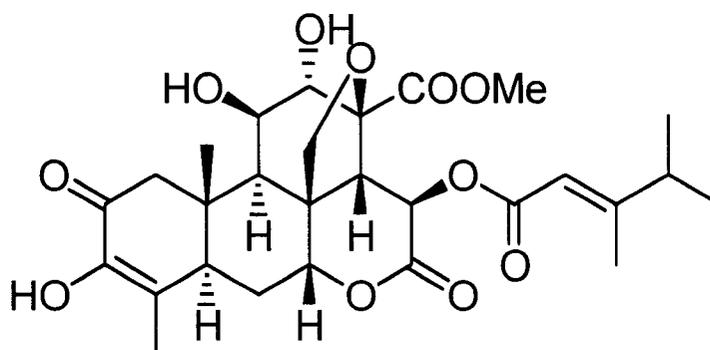
TST		cbc	E(Kcal/mole)	0.00	1.73	50%
		population	100	9%	a - b (Å)	
		cbb	E(Kcal/mole)	/	1.29	
		population			15%	
		a - b (Å)			2.05 - 2.45	
CSC		cbc	E(Kcal/mole)	4.41	/	50%
		Population	0%		a - b (Å)	
		cbb	E(Kcal/mole)	/	0.00	
		Population			76%	
		a - b (Å)			2.11 - 2.36	
TST		cbc	E(Kcal/mole)	0.00	0.00	100%
		population	100	88%	a - b (Å)	
		cbb	E(Kcal/mole)	/	3.98	
		population			0%	
		a - b (Å)			1.98 - 3.02	
CSC		cbc	E(Kcal/mole)	4.40	4.70	0%
		population	0%	0%	a - b (Å)	
		cbb	E(Kcal/mole)	/	1.01	
		population			12%	
		a - b (Å)			2.01 - 2.88	

Conclusions. Les calculs des états de transition ont permis de tirer les conclusions suivantes :

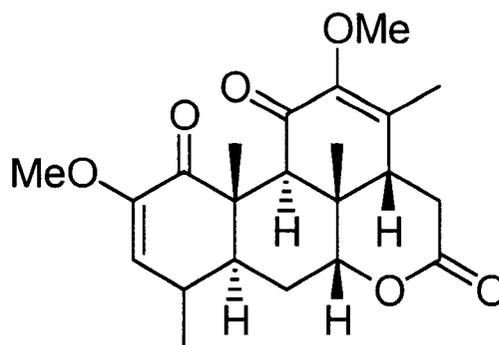
- 1) Fondamentalement, le produit *trans-syn-trans* est favorisé par moins de 1 Kcal/mole sur le produit *cis-syn-cis*.
- 2) L'ajout d'un méthyle en C8 favorise le produit *cis-syn-cis*, et c'est le seul facteur qui rend le produit *cis-syn-cis* favorable au produit *trans-syn-trans*.
- 3) Un carbonyle en C11 diminue les interactions transannulaires, ce qui est encore plus marqué avec l'utilisation d'un acide de Lewis comme catalyseur. Même avec un méthyle en C8, qui normalement donne le produit *cis-syn-cis* (approche endo) dû aux fortes interactions, le produit *trans-syn-trans* (approche exo) est favorisé. Ceci démontre que la règle endo des Diels-Alder est quelque peu exagérée²².
- 4) La présence de substituants axiaux en C3 et C13 favorise le produit *trans-syn-trans*.
- 5) Le méthyle équatorial en C4 favorise le produit *trans-syn-trans* pour des raisons encore inconnues.
- 6) La géométrie chaise-bateau-chaise est favorisée mais quelques fois la géométrie chaise-bateau-bateau est favorisée lorsque le produit *cis-syn-cis* est formé. La géométrie chaise-bateau-bateau est normalement défavorisée dans l'état de transition menant au produit *trans-syn-trans*.
- 7) Si on enlève le groupement axial en C13 et que l'on utilise une catalyse par acide de Lewis, le produit *trans-syn-trans* devient favorisé par 4.40 Kcal/mole au lieu de 1.01 Kcal/mole ce qui n'est pas à négliger dans l'élaboration d'une stratégie de synthèse menant à l'acide fusidique.

Section 2

Approche à la brucéantine



et à la quassine



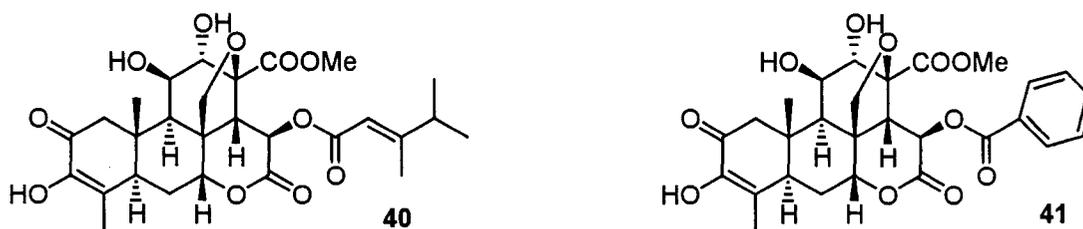
Introduction

La brucéantine

La brucéantine **40** a été isolée en 1973 par le groupe de Kupchan²³ de l'Université de Virginie. La brucéantine provient de l'arbre Simaroubaceus éthiopien *Brucea antidysenterica* qui est utilisé en Éthiopie comme traitement contre le cancer²⁴. Son extrait alcoolique a démontré une activité significative contre les cellules cancéreuses humaines du nasopharynx (KB), les cellules Walker 256 chez le rat, les lymphocytes leucémique P-388 chez la souris (PS) et aussi contre plusieurs autres formes de cancer.

Les deux molécules actives majoritaires isolées de l'extrait alcoolique ont été la brucéantine **40** et la brucéantarine **41**.

FIGURE 4-1. La brucéantine et la brucéantarine

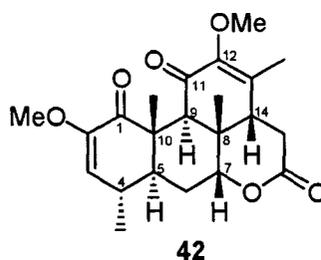


La première synthèse totale de la brucéantine revient au groupe de Grieco²⁵ en 1993 et aucune autre synthèse n'a été rapportée à ce jour dans la littérature, ce qui en fait un défi synthétique de taille. Nous croyons que la réaction de Diels-Alder transannulaire serait une approche fiable pour la construction du tricyclic carboné avec les bonnes jonctions de cycle.

La quassine

La quassine (**42**) est responsable du goût amer de l'arbre *Quassia amara*, et sa présence a été détectée pour la première fois en 1835²⁶. Son isolation remonte à 1937 et revient au groupe de Clark²⁷. La quassine a été caractérisée pour la première fois dans les années 50 par le groupe de Robertson²⁸, et ce n'est qu'en 1961 que le groupe de Valenta²⁹ a démontré la stéréochimie de la quassine.

FIGURE 4-2. La Quassine



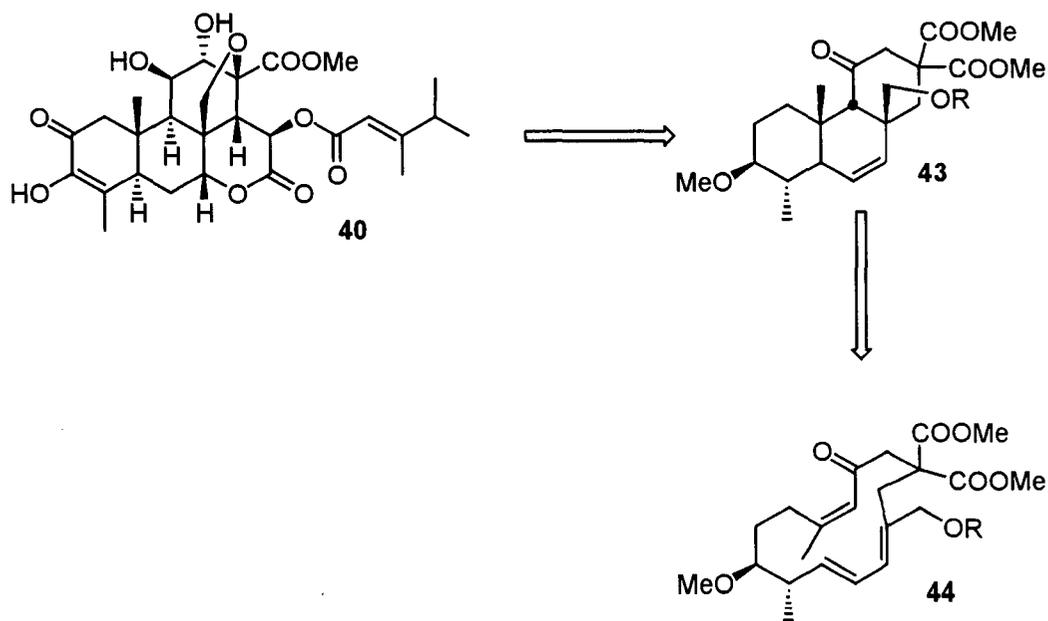
La première synthèse totale racémique de la quassine a été rapportée en 1980 par le groupe de Grieco³⁰ et sa synthèse comporte 23 étapes à partir de la cétone de Wieland-Miescher³¹. En 1991, Valenta³² a publié sa synthèse racémique de la quassine qui comporte 25 étapes. La première synthèse chirale revient au groupe de Watt³³ en 1990, qui a débuté également avec la cétone de Wieland-Miescher³¹ et il a atteint la quassine en 35 étapes. Finalement, en 2000, le groupe de Shing³⁴ a synthétisé la quassine en 28 étapes de manière énantiosélective à partir de la (+)-carvone.

Chapitre 4

Précédent en vue de la brucéantine et de la quassine et
élaboration d'une stratégie de synthèse.

Voici la rétrosynthèse de la brucéantine telle que pensée en septembre 1996 avec l'aide de Louis Barriault (schéma 4-1).

SCHÉMA 4-1

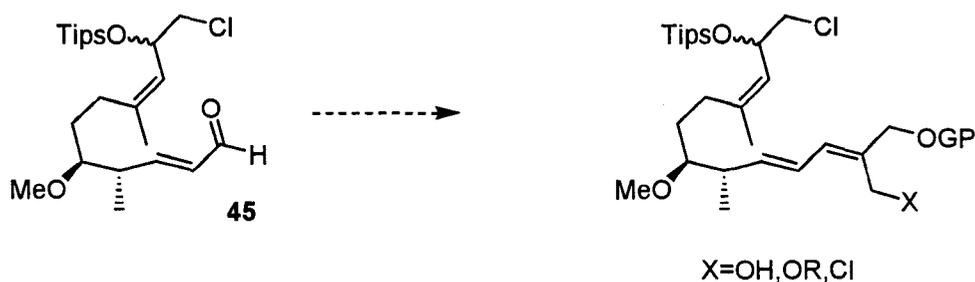


Le macrocycle **44** de géométrie *trans-cis-cis* possède sur son diène une double liaison *cis* qui est trisubstituée avec un groupement méthylène oxydé ce qui en fait un défi synthétique important. Il n'y a aucun précédent dans notre laboratoire pour ce genre de diène, mais le

diénophile (schéma 2-1) ainsi que les deux carbones asymétriques provenant d'un aldol asymétrique (schéma 2-2) sont connus.

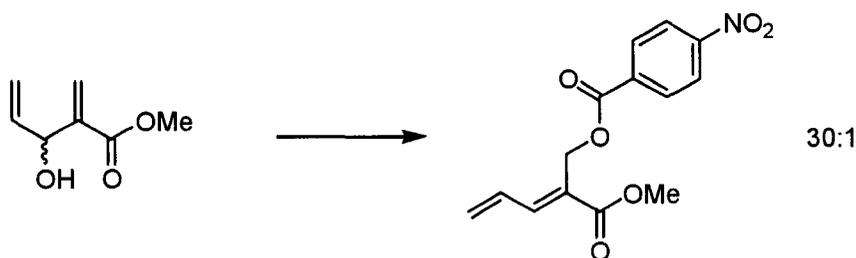
Introduction (schéma 4-2). Pour atteindre le macrocyle **44** (schéma 4-1), il faut développer une méthode de synthèse pour la double liaison de géométrie *cis* du diène qui doit être bifonctionalisée pour permettre à la fois la macrocyclisation du côté *cis* et avoir un alcool protégé sur le méthylène du côté *trans*.

SCHÉMA 4-2



Les précédents de la littérature sont peu nombreux concernant la synthèse d'un diène de ce type. Toutefois, Charette de l'Université de Montréal a rapporté³⁵ la réaction de Mitsunobu suivante :

SCHÉMA 4-3



La bonne sélectivité de la réaction (30:1) ainsi que la versatilité des deux groupes fonctionnels en font une méthode de choix pour la synthèse de diène trisubstitué. Nous avons donc décidé d'appliquer cette méthode pour la synthèse de notre macrocyle en vue de la synthèse de la brucéantine. Malheureusement cette méthode ne nous a jamais donnée de bonne sélectivité au niveau de la géométrie de la double liaison formée donc pour cette raison le projet de synthèse de la brucéantine a été mis de côté. Étant donné que la brucéantine est un produit naturel de la

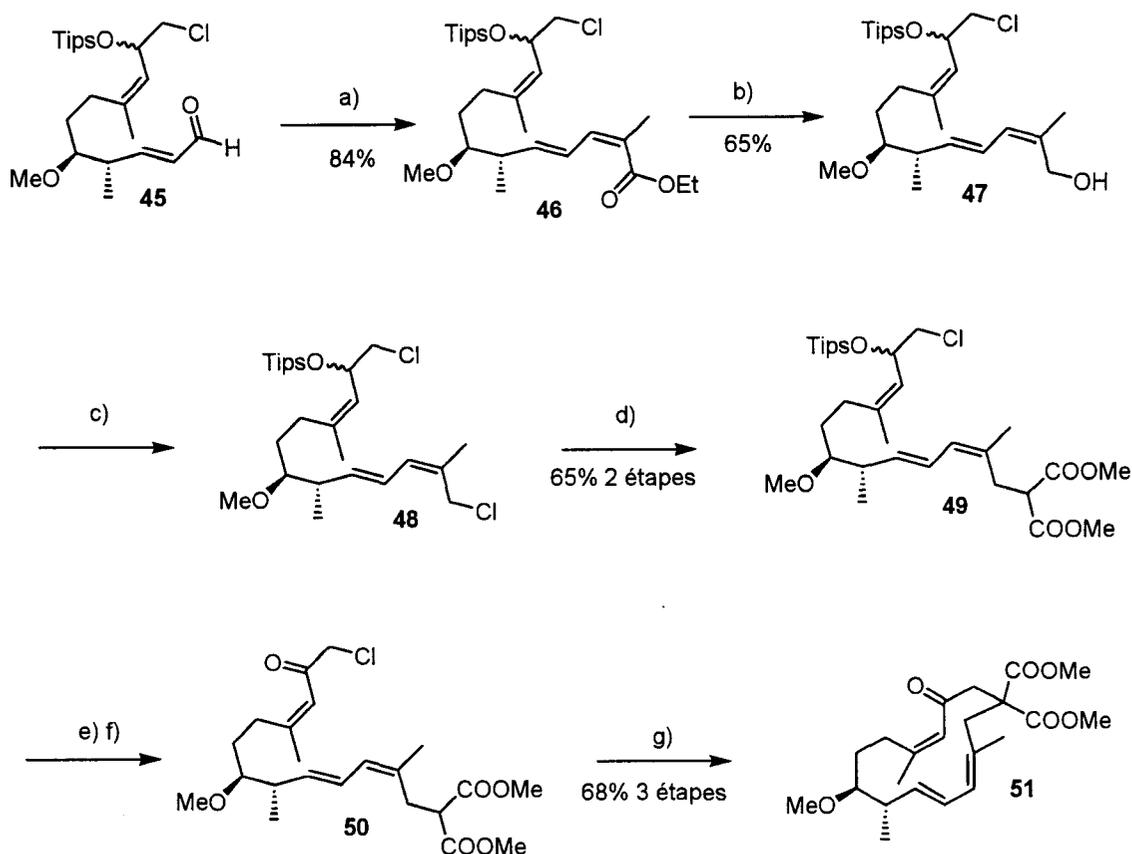
famille des quassinoïdes, la chimie développée pour la quassine pourrait éventuellement être applicable à la synthèse de la brucéantine. Nous avons donc orienté nos efforts vers la synthèse de la quassine.

4-1 Synthèse existante (schéma 4-4). Voici la synthèse d'un macrocycle à 14 membres de géométrie *trans-cis-cis* mise au point et pleinement caractérisée par Louis Barriault⁹ et qui peut servir à la synthèse de la quassine. Il est à noter que la synthèse de l'aldéhyde **45** a été optimisée pour pouvoir en synthétiser une grande quantité (chapitre 2). Suivant les conditions de Barriault, nous avons introduit, sur cet aldéhyde, l'alcène *cis* à l'aide du phosphonate de Still dans un rendement de 84%. L'ester a été par la suite réduit en alcool et cet alcool a été activé en chlorure **48**. Le connecteur malonate a été introduit directement sur le chlorure allylique au lieu de protéger l'alcool et de l'introduire sur la chlorocétone comme dans la série *trans-trans-cis* (section 1).

L'introduction du malonate sur le chlorure allylique a pour avantage de minimiser le nombre d'étapes avec l'énone *cis* présente et ainsi diminuer le risque d'isomérisation surtout lors de la déprotection du groupe protecteur de l'alcool allylique (schéma 1-4). L'éther silylé a été clivé à l'aide des ions fluorures et l'alcool résultant a été oxydé en énone **50**. La macrocyclisation a été effectuée à une température de 40°C dans le DMF pour nous donner le macrocycle **51** dans un rendement de 68% pour les trois dernières étapes, ce qui est excellent.

La réaction de Diels-Alder du macrocycle **51** (schéma 4-5) s'est effectuée thermiquement à 220°C dans un tube scellé pour obtenir un seul tricyclone **52** de géométrie *trans-syn-cis* dans un bon rendement de 88%.

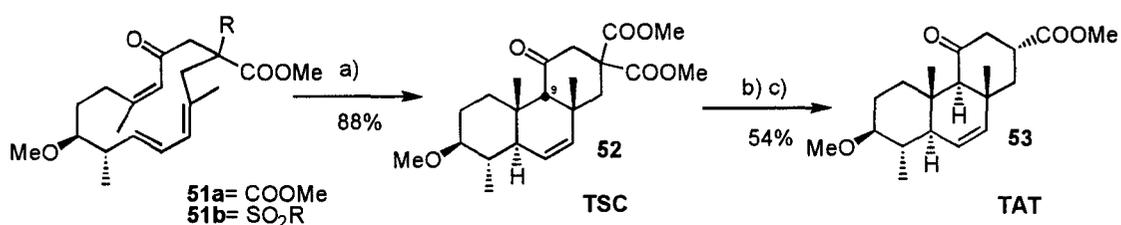
SCHÉMA 4-4



(a) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{Me})\text{COOEt}$, KHMDS, 18-C-6, THF, -78°C ; (b) Dibal-H, CH_2Cl_2 , 0°C ; (c) HCA, PPh_3 , 2,6-lutidine, THF, -40°C ; (d) $\text{MeOOCCH}_2\text{COOMe}$, KH, KI, 18-C-6, toluène, 50°C ; (e) TBAF, THF, -20°C ; (f) Dess-Martin, CH_2Cl_2 , t.a. ; (g) Cs_2CO_3 , DMF, 40°C .

Il a été également possible de décarboxyméthoxyler un ester du malonate et d'épimériser le centre en C9 pour nous donner le tricycle **53** de géométrie *trans-anti-trans*, soit les jonctions retrouvées dans la quassine. Cette dernière réaction est non reproductible et le meilleur rendement obtenu à ce jour est de 54%.

SCHÉMA 4-5



(a) Tube scellé, toluène, 220°C, 24h; (b) LiOH, THF/H₂O, 0°C; (c) *t*-BuOK, THF/MeOH, reflux.

Pour remédier à ce problème, nous avons décidé de changer le connecteur malonate pour un connecteur sulfonester qui est introduit de la même façon que le malonate et qui pourrait directement être éliminé pour nous donner l'ester insaturé nécessaire à l'introduction de la lactone de la quassine. Malheureusement, il n'a pas été possible de macrocycliser avec ce connecteur, quelles que soient les conditions expérimentales essayées.

En résumé, le connecteur malonate fonctionne bien lors de la macrocyclisation mais sa fonctionnalisation subséquente est difficile. Donc, pour avoir une bonne approche à la synthèse totale de la quassine, il faudrait trouver un autre connecteur. Le β -sulfoxydester **51b** pourrait être intéressant en se fiant aux récents travaux du Dr Pierre Soucy, car l'élimination du sulfoxyde est relativement facile. Il faudrait s'assurer qu'il est possible de macrocycliser avec ce connecteur car le sulfonoester ne fonctionne pas.

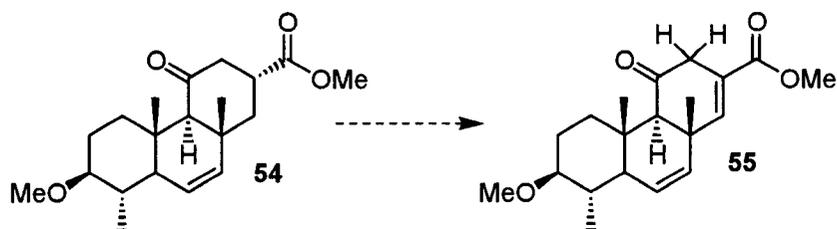
Le β -cétoester pourrait être un très bon connecteur mais l'élimination de la cétone serait très compliquée si l'on veut obtenir l'ester insaturé. Cependant, en modifiant le macrocycle, on pourrait placer la cétone du connecteur en position C12 où il y a un carbonyle dans la quassine et ainsi n'avoir aucun groupement à éliminer. Il resterait à introduire une double liaison entre la cétone et l'ester ce qui est courant dans les projets de polycyclisation anionique de notre laboratoire. Nous devons faire le choix entre garder cette approche menant au tricycle **53** ou bien repenser la rétrosynthèse du début. Voici donc une critique de la méthode connue menant au tricycle **53**.

4-2 Critique de la méthode connue.

A-La suite de la synthèse vers la quassine n'est pas assurée et voici quatre problèmes auxquels il faudra faire face :

1-Après avoir introduit la double liaison sur le tricycle **54**, on doit additionner un nucléophile sur **55** de manière 1-4. Toutefois, le problème est que la molécule **55** possède des protons relativement acides et la réaction de déprotonation pourrait être en compétition avec celle de l'addition 1-4 (schéma 4-6).

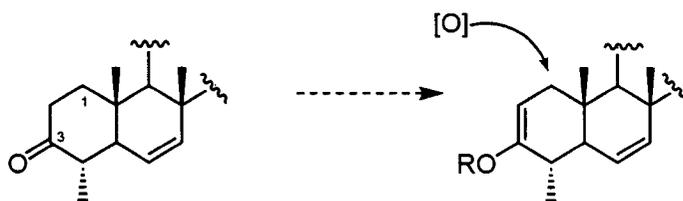
SCHÉMA 4-6



2-Nous avons un alcool protégé par un méthyle éther et ce groupement est réputé pour être d'une grande stabilité et sa déprotection est souvent hasardeuse.

3-Pour introduire le carbonyle en C1 il faudra recourir à une oxydation allylique de la forme énol de la cétone obtenue en C3, ce qui est loin d'être assuré.

SCHÉMA 4-7



4-Lorsque la cétone sera introduite en C1, il faudra remplacer le groupement alkoxy (OR) en C3 par un hydrogène (H).

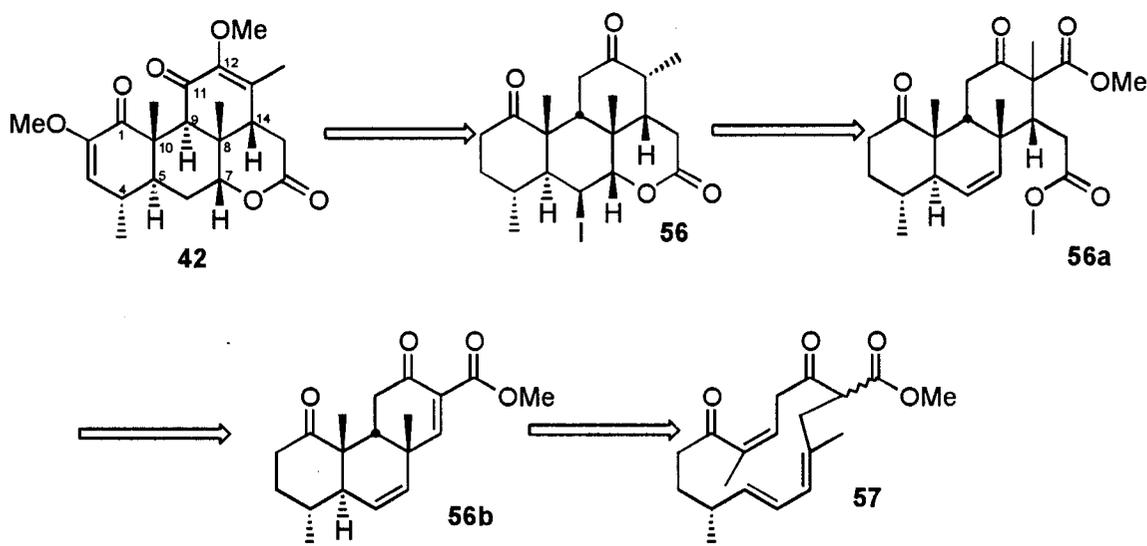
B- La séquence, pour se rendre au tricyclic 54, comporte 23 étapes linéaires. Ce nombre d'étape pourrait être diminué par une nouvelle synthèse convergente.

Nous avons décidé de repenser la rétrosynthèse de la quassine pour utiliser le β -cétioester comme connecteur et de fixer des nouveaux buts au projet. Il faut penser une rétrosynthèse hautement convergente pour pouvoir synthétiser la quassine racémique en moins de 23 étapes (Grieco) ou bien moins de 28 étapes (Shing) pour la synthèse énantiosélective. Il faut aussi

minimiser les modifications de groupements fonctionnels ainsi que le nombre d'étapes après la réaction de Diels-Alder.

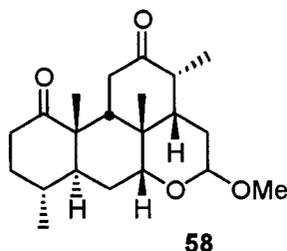
Voici, tel que montré dans le schéma 4-8, la rétrosynthèse proposée. En effet, la quassine proviendrait du tricycle **56b**, qui lui proviendrait du macrocycle **57** par DATA et installation de l'insaturation conjuguée au β -cétoster. Voici aussi les justifications du choix de cette rétrosynthèse.

SCHÉMA 4-8



1-Pour assurer la fin de la synthèse, nous nous basons sur les travaux de Grieco³⁰ qui synthétise l'intermédiaire **58** pour se rendre à la quassine en seulement 3 étapes. Nous visons donc un intermédiaire très semblable au sien. Pour ce faire, une addition 1-4 de l'énolate de l'acétate de méthyle sur **56b** suivi par l'ajout d'iodométhane donnerait **56a**. La double hydrolyse des esters, suivi par une iodolactonisation et décarboxylation *in-situ* donnerait **56**. Finalement, la réduction de l'iode conduirait à un intermédiaire très près de **58**.

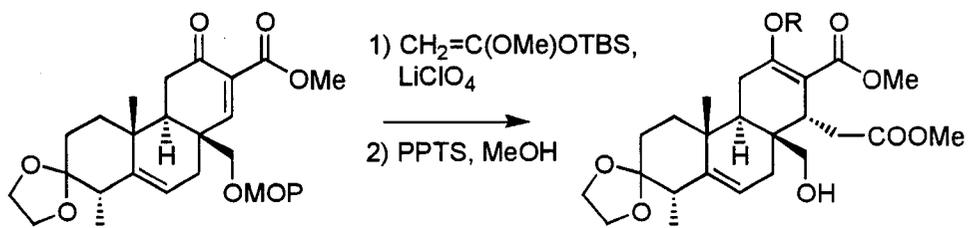
FIGURE 4-3. Intermédiaire de Grieco.



2-Un seul centre asymétrique contrôlé au début devrait induire correctement quatre autres centres asymétriques lors de la réaction de Diels-Alder. Selon Grieco³⁰, seulement quatre centres doivent être contrôlés au début pour atteindre la quassine (C5, C7, C8, C10). De ces quatre centres, trois sont contrôlés par la réaction de DATA (C5, C8, C10). Pour ce qui est du C7, il proviendrait d'une iodolactonisation qui s'effectuerait du bon côté à la condition que la chaîne soit α en position C14.

Le C14 serait formé à partir de l'intermédiaire **56** sur lequel un énolate viendrait s'additionner de manière 1,4. D'ailleurs, un précédent de la littérature²⁵ nous confirme que l'addition se ferait du bon côté.

SCHÉMA 4-9



Le contrôle d'un seul centre asymétrique (C4) au début de la synthèse devrait donc nous permettre de contrôler tous les autres centres asymétriques de la quassine. Pour le début de

l'investigation, la synthèse pourrait être racémique, mais à la condition de pouvoir se baser sur des précédents bien établis pour savoir comment synthétiser le synthon de départ contenant le C4 de manière énantiosélective.

3-Selon les précédents de notre laboratoire⁵, les macrocycles à 14 membres de géométrie *trans-cis-cis* ne donnent qu'un seul produit de Diels-Alder, ex. **51** → **52** (schéma 4-5), soit un tricycle de jonctions *trans-syn-cis*. Par conséquent, la réaction de DATA ne devrait pas nous donner de surprise quant au nombre de produits de DATA. De plus, avec le carbonyle en C1, il y a possibilité d'activer le diénophile à l'aide d'un acide de Lewis. En effet, selon les modèles, le diénophile est pleinement conjugué avec ce carbonyle à l'état de transition lors de la réaction de Diels-Alder. Ceci n'est pas le cas lorsque le carbonyle est en C11 car on doit chauffer le macrocycle à 220°C pendant 24h pour que la réaction soit complète⁹.

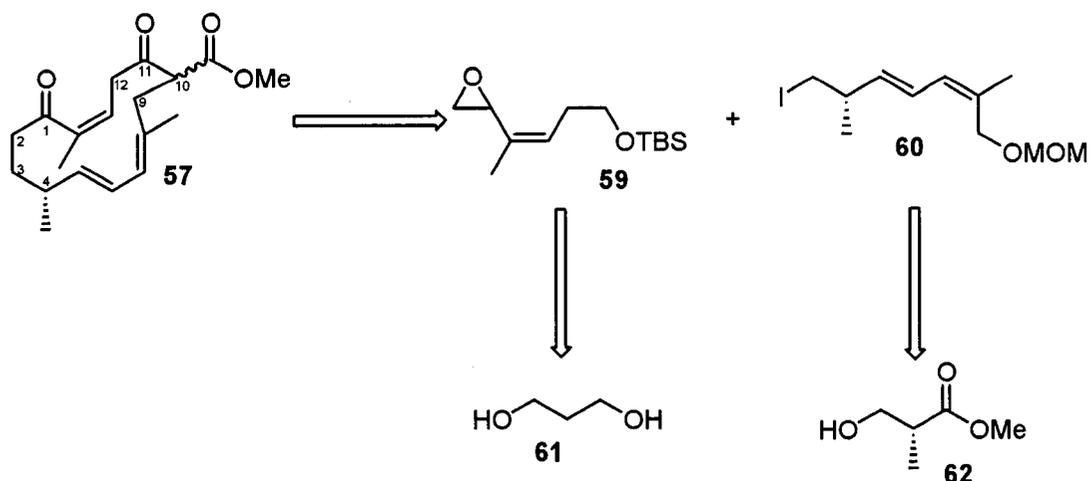
Chapitre 5

Première approche au nouveau macrocycle

5-1 Introduction. La cible synthétique pour la quassine est le macrocycle **57** (schéma 5-1). Il existe plusieurs façons de concevoir une rétrosynthèse fiable de ce macrocycle, sachant que le seul centre asymétrique requis avant la réaction de Diels-Alder est celui du carbone en position C4. La manière la plus simple d'obtenir le centre C4 énantiomériquement pur est d'avoir, comme produit de départ, un synthon contenant ce centre chiral. Un synthon est commercialement disponible et potentiellement applicable à la synthèse du macrocycle **57**, soit **62** (schéma 5-1).

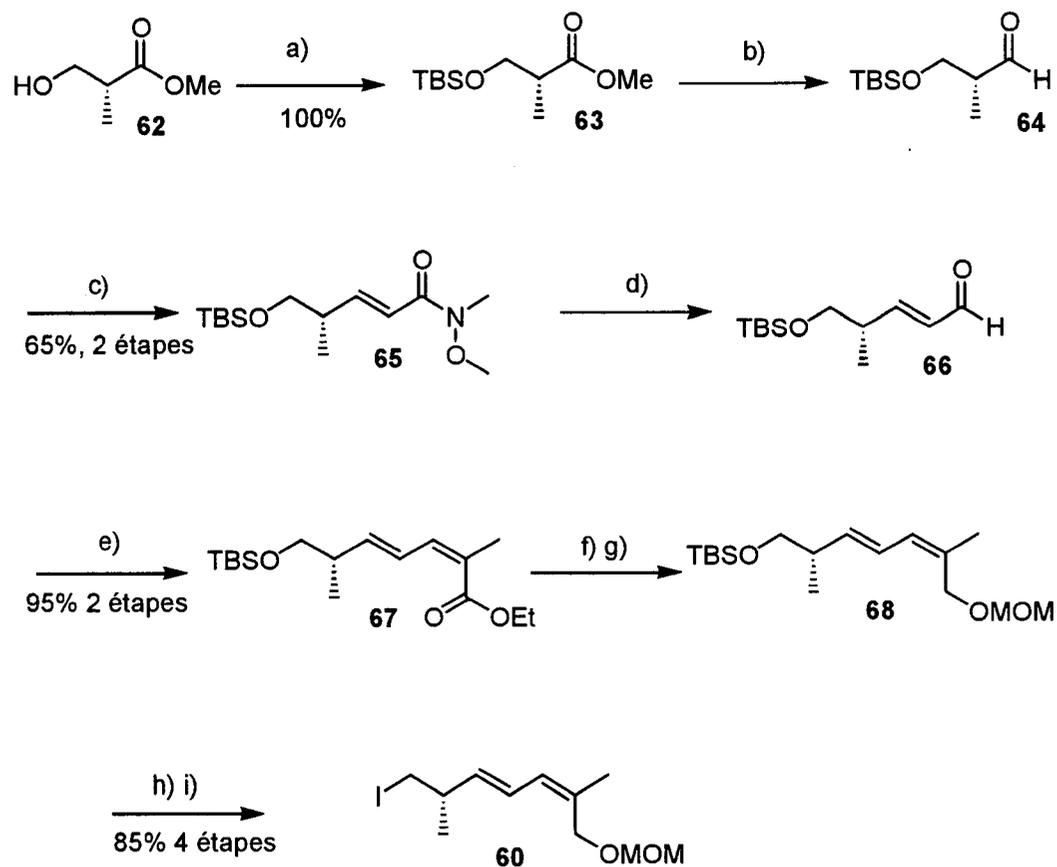
5-2 Rétrosynthèse (schéma 5-1). Les coupures logiques du macrocycle **57** sont : a) entre le C2 et le C3 pour permettre l'utilisation du synthon chiral **62** qui ne possède qu'un seul carbone de chaque côté du méthyle asymétrique, et b) entre C9 et C10 pour permettre la macrocyclisation via un β -céto-ester et une position allylique activée. L'époxyde **59** pourrait provenir du diol **61** après une monoprotection, une réaction de Wittig et la transformation de l'ester obtenu en époxyde. L'iodure **60** pourrait venir de l'ester **62** par homologations successives des doubles liaisons via des réactions de Wittig.

SCHÉMA 5-1



Synthèse du diène (schéma 5-2). Le 3-hydroxy-2-méthyle-propionate de méthyle chiral est disponible commercialement et ce dans les deux formes énantiomériques. Pour débiter, il a été protégé sous forme de TBS et son ester a été réduit en aldéhyde **64** dans un rendement de 93%. La première double liaison *trans* du diène a été introduite à l'aide d'un phosphonate stabilisé contenant l'amide de Weinreb, ce qui nous donne l'amide **65** dans un rendement de 65%. L'amide a été, par la suite, réduit à basse température sous l'action du Dibal-H pour nous donner l'aldéhyde **66**. Sur cet aldéhyde, nous avons condensé le phosphonate de Still³⁶ pour obtenir le diène ester **67** dans un rendement de 95% pour les deux dernières étapes. L'ester a été réduit à l'alcool à l'aide du Dibal-H, et cet alcool a été protégé sous forme d'acétal MOM. Le TBS a été par la suite enlevé à l'aide des ions fluorure et l'alcool résultant a été transformé en iodure dans un rendement de 85% pour les quatre dernières étapes.

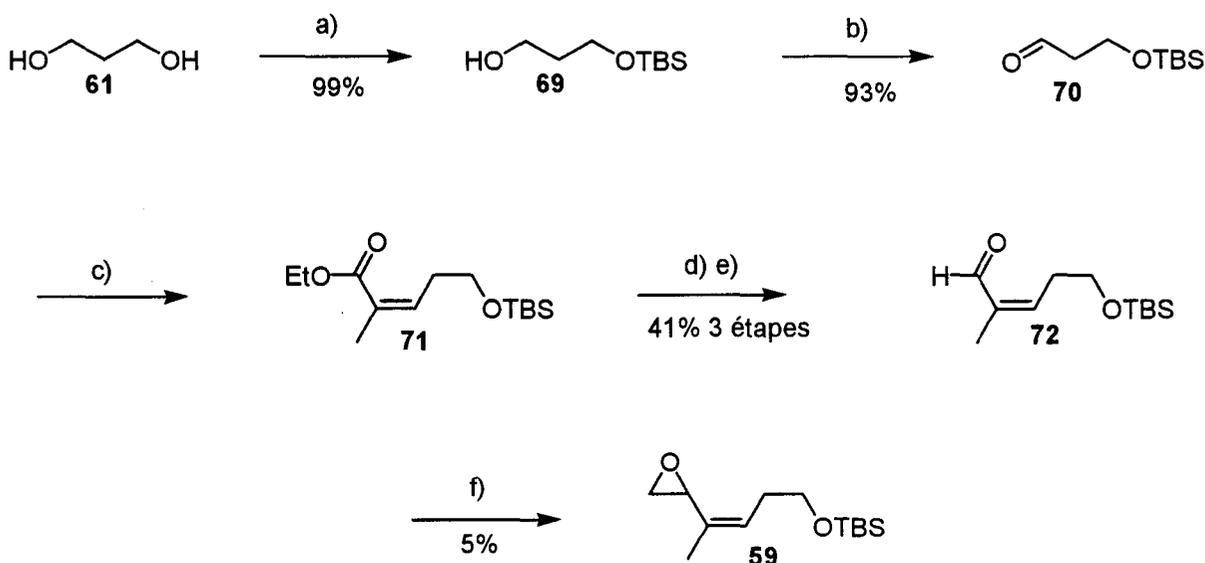
SCHÉMA 5-2



(a) TBSCl, imidazole, THF, t.a. ;(b) Dibal-H, THF, 0°C puis TPAP, NMO, CH₂Cl₂, t.a. ; (c) (EtO)₂P(O)CH₂C(O)N(OMe)Me, NaH, Et₂O, 0°C à t.a. ; (d) Dibal-H, THF, -78°C; (e) (CF₃CH₂O)₂P(O)CH(Me)COOEt, KHMDS, 18-C-6, THF, -78°C; (f) Dibal-H, CH₂Cl₂, 0°C; (g) MOMCl, DIEA, CH₂Cl₂, t.a. ; (h) TBAF, THF, t.a. ; (i) PPh₃, imidazole, I₂, Et₂O/MeCN, t.a.

Synthèse du diénophile (schéma 5-3). Le propanediol a été monoprotégé à l'aide d'un TBS dans un rendement de 99% et l'oxydation de l'alcool libre nous donne l'aldéhyde **70**. Cet aldéhyde a été condensé avec le phosphonate de Still³⁶ pour nous donner l'ester **71** avec la double liaison *cis* uniquement. Après réduction de l'ester en alcool et l'oxydation de cet alcool, nous avons obtenu l'aldéhyde **72** dans un rendement de 41%. Par l'addition du méthylène diphénylsulfurane³⁷ sur l'aldéhyde **72**, nous avons obtenu, dans un très faible rendement, l'époxyde **59**.

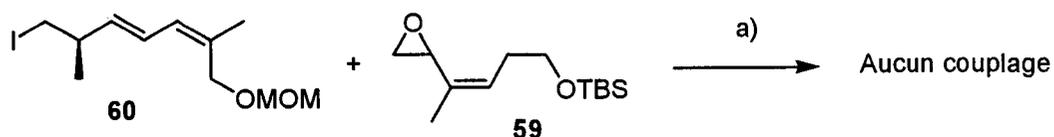
SCHÉMA 5-3



(a) TBSCl, NaH, THF, t.a. ; (b) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, t.a. ; (c) (CF₃CH₂O)₂P(O)CH(Me)COOEt, KHMDS, 18-C-6, THF, -78°C; (d) Dibal-H, CH₂Cl₂, 0°C ; (e) PCC, CH₂Cl₂, t.a. ; (f) (Me)₃S⁺I⁻, BuLi, THF, 0°C.

Couplage (schéma 5-4). L'iodure **60** a été transformé en lithien à l'aide du *t*-butyllithium dans l'éther mais malheureusement aucune réaction d'addition n'a eu lieu en présence de l'époxyde **59** comme électrophile.

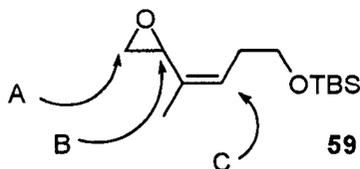
SCHÉMA 5-4



(a) *t*-Butyllithium, Et₂O, -78°C à t.a.

En résumé, la synthèse du diène s'est effectuée sans problème malgré le fait que l'on doit protéger un alcool au début de la synthèse et par la suite protéger un autre alcool pour déprotéger le premier. Ceci ajoute deux étapes à la séquence qui en compte alors neuf. Pour ce qui est du diénophile, la synthèse s'est effectuée en six étapes, ce qui est acceptable. Toutefois, le rendement pour l'introduction de l'époxyde est très bas et n'a jamais pu être augmenté. La réactivité de l'époxyde est problématique car il possède trois sites électrophiles. Un nucléophile dur, comme notre lithien, devrait s'additionner au site A mais dans notre cas il n'est pas assez réactif. En effet à la fin de la réaction nous avons récupéré l'alcane correspondant à **60** ce qui prouve que la lithiation a eu lieu. Si par contre on active l'époxyde avec un acide de Lewis, c'est le site B qui sera privilégié du fait de l'allongement du lien en position allylique. Si, pour augmenter la réactivité du nucléophile, on utilise une espèce ayant un caractère plus mou, on s'expose à l'addition au site C.

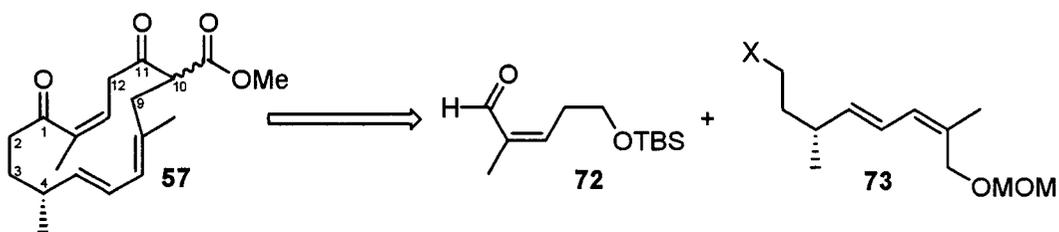
FIGURE 5-1. Sites électrophiliques de **59**.



Cette approche a été mise de côté à cause de la non réactivité de l'époxyde en présence de notre lithien et au manque fort probable de sélectivité dû à la structure de l'électrophile.

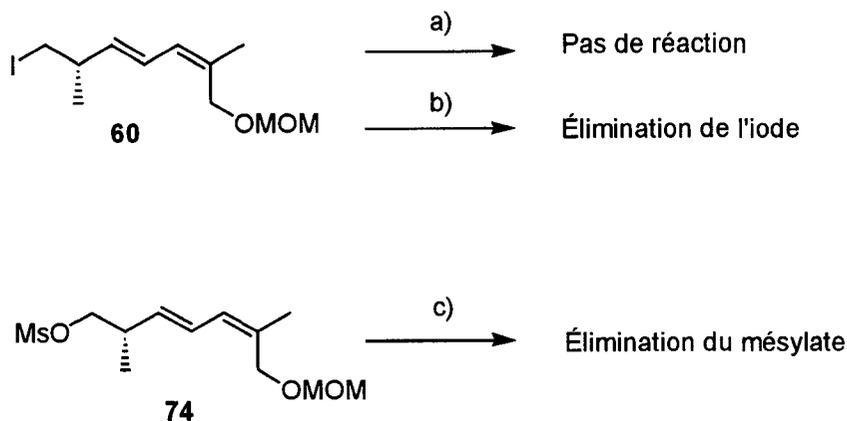
5-3 Homologation d'un carbone du diène. Une autre coupure possible (schéma 5-5) pour atteindre le macrocycle **57** est entre le C1 et le C2, ce qui implique d'utiliser un aldéhyde comme électrophile et d'homologuer d'un carbone le diène existant. On connaît déjà le moyen de synthétiser l'aldéhyde **72** (schéma 5-2) et voici l'homologation d'un carbone du diène.

SCHÉMA 5-5



Premièrement, nous avons utilisé l'iodure **60** déjà synthétisé (schéma 5-2) comme électrophile et, comme nucléophile, soit l'énolate de la méthylsulfone ou un cyanure (schéma 5-6). Cette méthode fut un échec. L'iode a été remplacé par le mésylate et l'addition de l'énolate de lithium de la méthylsulfone sur ce dérivé a mené à son élimination.

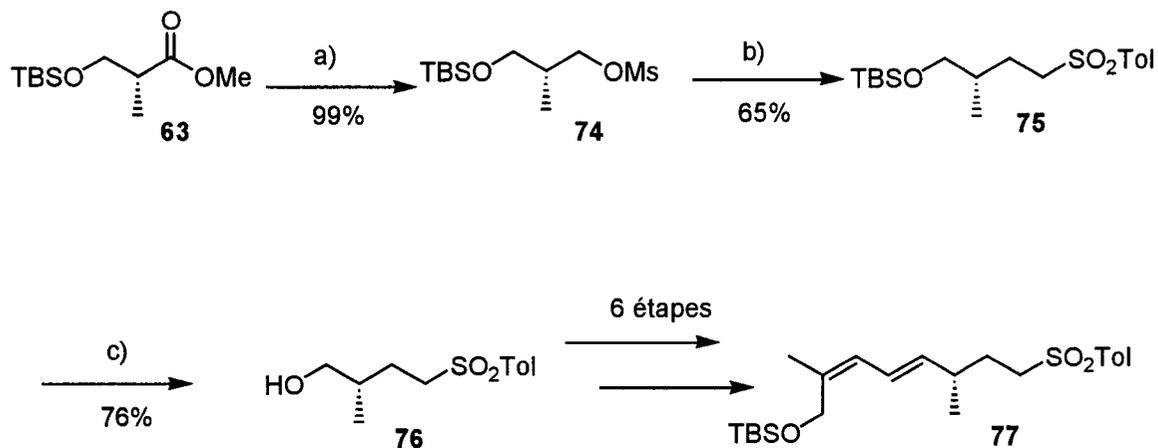
SCHÉMA 5-6



(a) PhSO₂Me, BuLi, THF, -78°C à t.a. ; (b) KCN, DMF ou DMSO, 100°C; (c) PhSO₂Me, BuLi, THF/HMPA, -78°C à t.a.

L'élimination du mésylate vient du fait que les protons en α du diène sont relativement acides. Donc, pour remédier à ce problème, nous allons introduire le diène après l'introduction de la sulfone (schéma 5-7). L'ester **63** a été réduit et l'alcool résultant a été transformé en mésylate **74** dans un rendement de 99% et l'énolate de sodium de la méthyle-*p*-toluylsulfone a été condensé pour donner la sulfone **75** à 65%. Par la suite, l'alcool a été déprotégé avec le TBAF dans un rendement de 76%. Le diène a été introduit de la même façon qu'auparavant (schéma 5-2) ce qui nous a mené à la sulfone **77** en six étapes à partir de l'alcool **76**³⁸.

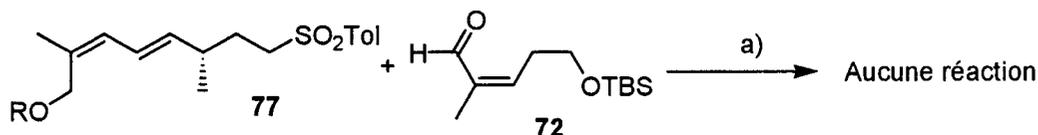
SCHÉMA 5-7



(a) Dibal-H, THF, 0°C puis MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a. ; (b) TolSO₂Me, NaH, toluène, reflux; (c) TBAF, THF, 0°C.

Couplage (schéma 5-8). Aucun produit de couplage n'a été détecté lors de la réaction de l'énolate de la sulfone 77 sur l'aldéhyde 72 (schéma 5-3). Comme base pour la déprotonation de la sulfone, le BuLi, le LiHMDS et l'EtMgBr ont été utilisés à une température de 0°C puis réchauffés à la température ambiante, mais sans succès. Une température plus élevée (toluène à reflux), combinée avec le NaH comme base, a mené à la dégradation de l'aldéhyde 72.

SCHÉMA 5-8

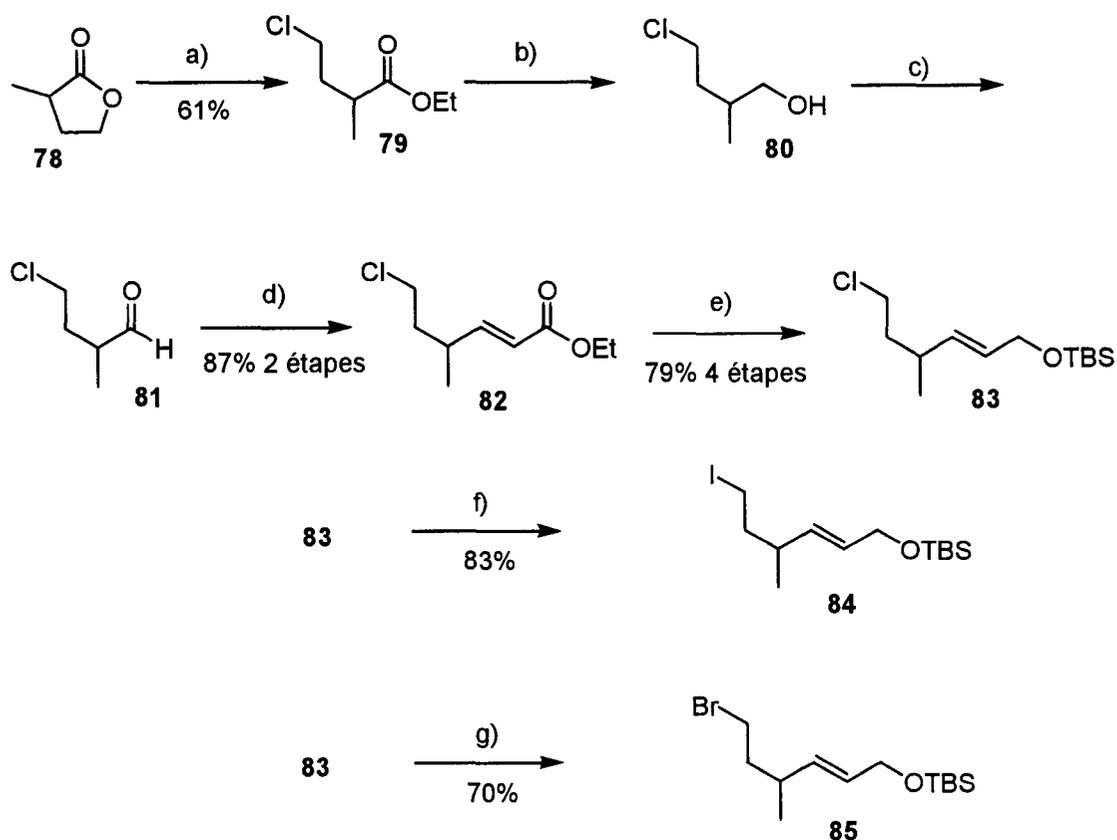


(a) BuLi, THF, 0°C à t.a. , ou LiHMDS, THF, 0°C à t.a. , ou EtMgBr, THF, 0°C à t.a. , ou NaH, toluène, t.a. à reflux.

En bref, l'homologation d'une chaîne d'un carbone est particulièrement difficile car les méthodes pour le faire ne sont pas nombreuses. Un des rares électrophile potentiel qui possède un seul carbone et qui donne un produit fonctionnalisable est le formaldéhyde. Ce dernier est difficilement manipulable, car il faut le dépolymériser et le rendre en phase gazeuse pour, par la suite, le faire buller à une solution du nucléophile. Nous avons donc décidé d'utiliser un nucléophile possédant un seul carbone mais, l'utilisation d'un halogénure aliphatique comme électrophile complique la situation car un nucléophile à caractère dur, comme un alkyllithium, préférera la déprotonation (H est le site réactif dur) qui mène à l'élimination de l'halogénure au lieu de la substitution nucléophile. Pour diminuer le caractère dur du nucléophile, la charge peut être délocalisée dans un groupement adjacent, comme une sulfone, mais le problème est que ce groupement doit, par la suite, être enlevé une fois le couplage réussi. Un très bon moyen pour introduire un seul carbone est l'utilisation du cyanure comme nucléophile mais sa fonctionnalisation subséquente en halogénure est difficile.

5-4 Voie de la lactone (schéma 5-9). Pour remédier à notre difficulté d'homologuer d'un carbone le synthon **62**, nous avons modifié notre produit de départ en utilisant la lactone **78** qui possède deux carbones d'un côté du méthyle. Nous pouvons ouvrir la lactone **78** à l'aide du HCl anhydre³⁹, ce qui nous a donné le chlorure **79**

SCHÉMA 5-9



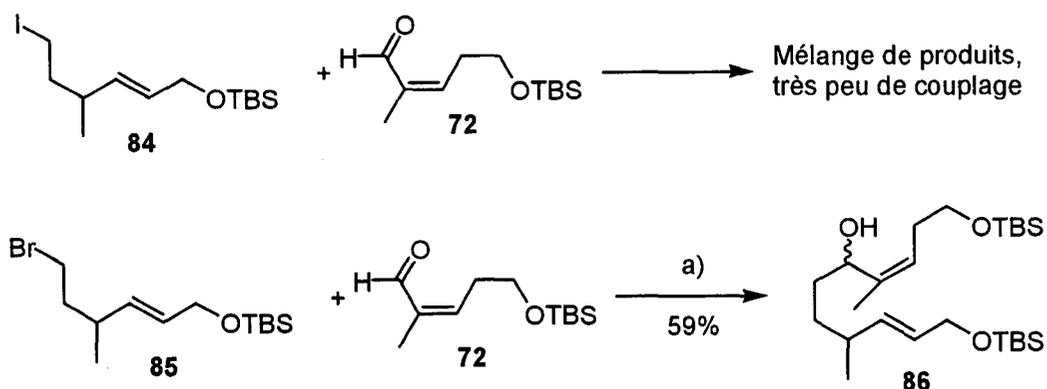
(a) HCl, EtOH, 0°C à t.a. ; (b) Dibal-H, CH₂Cl₂, 0°C; (c) PCC, CH₂Cl₂, t.a. ; (d) (EtO)₂P(O)CH₂COOEt, NaH, THF, 0°C; (e) Dibal-H, THF, 0°C puis TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, t.a. ; (f) NaI, acétone, reflux; (g) LiBr, acétone, reflux.

qui a été par la suite réduit puis oxydé en aldéhyde **81**. Cet aldéhyde a, par la suite, été homologué de deux carbones à l'aide d'un phosphonate stabilisé, ce qui nous a mené à l'ester **82** dans un rendement de 87%. Cet ester a été réduit à l'alcool et protégé sous forme de TBS dans un rendement de 79%. Le chlorure a été, par la suite, échangé par un iodure ou un bromure pour conduire aux produits **84** et **85** respectivement.

En premier lieu, nous avons essayé de transformer l'iodure en organométallique (schéma 5-10) et de le condenser sur l'aldéhyde **72** (schéma 5-4), soit par l'échange direct avec le BuLi ou le *t*-BuLi, soit par l'insertion du magnésium ou du samarium métallique dans le lien carbone-iodure, mais sans succès. Il a été possible de former l'organolithien du bromure **85** en utilisant le *t*-BuLi dans un mélange éther/TMEDA à une température de -20°C . En le condensant avec l'aldéhyde **72**, nous avons obtenu l'alcool **86** dans un rendement de 59%.

La voie d'ouverture de la lactone faisant intervenir le HCl est, à notre point de vue, intéressante du fait que l'on obtienne directement le chlorure qui sert de groupement protecteur de cette extrémité du diène. En effet, le chlorure est inerte à toute la séquence de synthèse du diène mais il n'est pas assez réactif pour former directement l'espèce organomagnésienne en vue du couplage. Il faut donc faire un échange d'halogène pour avoir le bromure ou l'iodure. Pour ce qui est de la réactivité des halogénures pour leur transformation en espèce organométallique, l'iodure a semblé trop réactif et ne donne pas de bons résultats, par contre le bromure a permis de former aisément le dérivé organolithien ou bien organomagnésien, et ce dans de bons rendements.

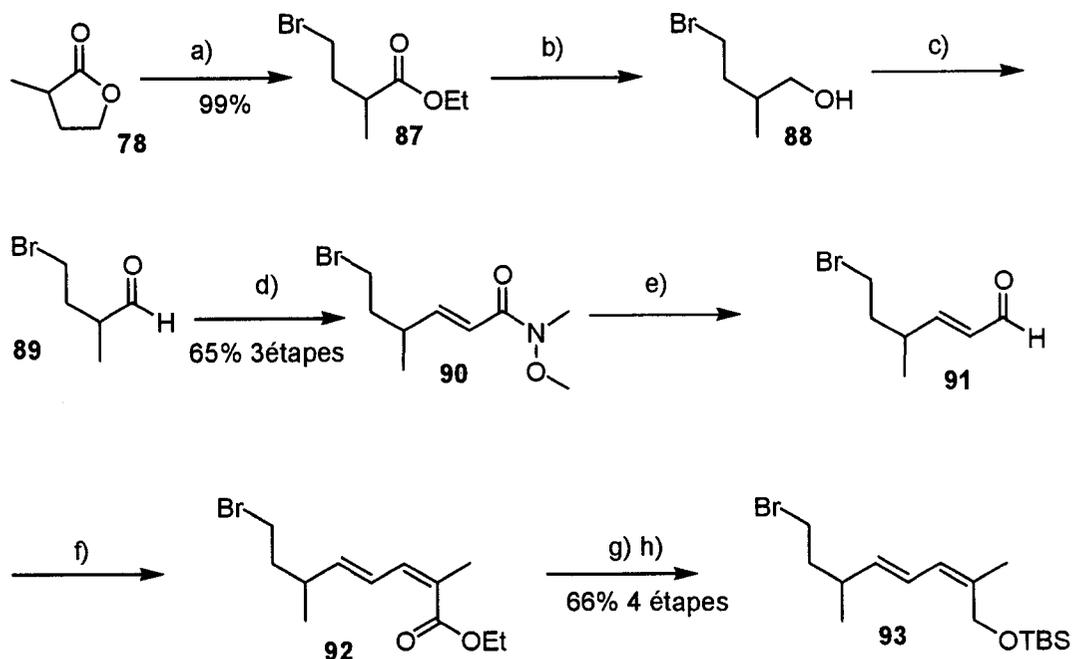
SCHÉMA 5-10



(a) *t*-BuLi, Et₂O/TMEDA, -20°C.

En sachant qu'il a été possible de coupler un bromure aliphatique sur notre diénophile, la synthèse d'un bromure avec notre diène en place nous semble une voie prometteuse (schéma 5-11). Pour ce faire, nous avons ouvert la lactone à l'aide du HBr anhydre, ce qui nous a donné le bromoester **87**. Par la suite, cet ester a été réduit en alcool puis l'alcool a été oxydé en aldéhyde **88**⁴⁰ qui, à son tour, a été transformé en amide **90**⁴¹ dans un rendement de 65% pour les trois dernières étapes. L'amide de Weinreb a été réduit à basse température, ce qui nous a mené à l'aldéhyde **91** qui a subi la réaction d'oléfination avec le phosphonate de Still³⁶ pour donner l'ester **92**. Cet ester a été réduit et l'alcool résultant a été protégé à l'aide d'un TBS pour donner le diène **93** dans un rendement de 66% pour les quatre dernières étapes.

SCHÉMA 5-11



(a) HBr, EtOH, 0°C à t.a. ; (b) Dibal-H, CH₂Cl₂, 0°C à t.a. ; (c) PCC, CH₂Cl₂, t.a. ; (d) (EtO)₂P(O)CH₂C(O)N(OMe)Me, NaH, THF, 0°C; (e) Dibal-H, THF, -78°C; (f) (CF₃CH₂O)₂P(O)CH(Me)C(O)OEt, KHMDS, 18-C-6, THF, -78°C; (g) Dibal-H, CH₂Cl₂, 0°C à t.a. ; (h) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, t.a.

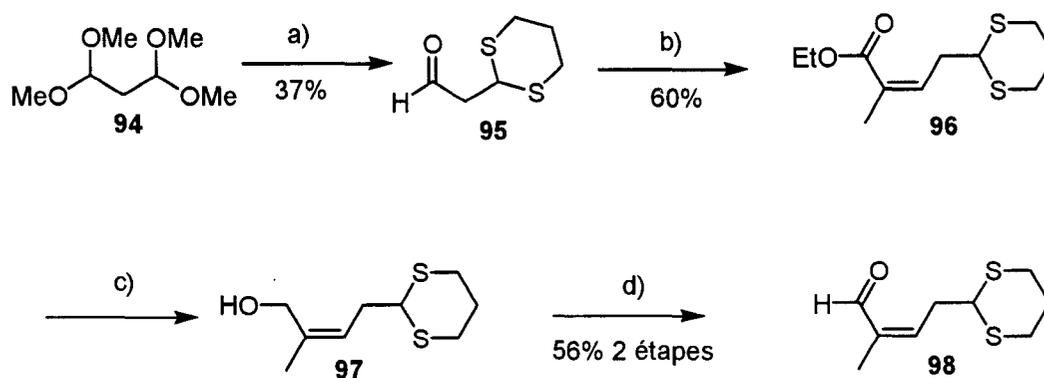
Pour ce qui est de la synthèse du diène, l' α -méthylbutyrolactone comme synthon chiral de départ a fait ses preuves et, même si nous l'utilisons d'une manière racémique pour le moment, sa synthèse chirale est documentée dans la littérature. Il serait aussi facile d'imaginer une méthode enzymatique pour résoudre le mélange racémique qui est disponible commercialement.

Nous avons réussi à ouvrir la lactone de départ avec le HBr et ainsi obtenir directement le bromure, qui a démontré les mêmes qualités que le chlorure en tant que groupe protecteur tout au long de la synthèse du diène. Cette extraordinaire capacité du bromure à être très

stable à plusieurs conditions réactionnelles et sa facilité à introduire un magnésium dans son lien C-Br pour ainsi l'activer, nous a permis de synthétiser notre diène en seulement huit étapes.

5-5 Nouveaux diénophiles (schéma 5-12). Nous avons également développé une méthode plus rapide pour la synthèse d'un diénophile avec un niveau d'oxydation supérieur pour faciliter l'introduction du connecteur β -cétoster. Le bis(diméthylacétal) du malonaldéhyde a été mis en présence du propanedithiol en milieu acide pour donner dans un rendement de 37% l'aldéhyde **95**⁴², et nous avons obtenu le diénophile **98** de la même façon qu'auparavant (schéma 5-4).

SCHÉMA 5-12

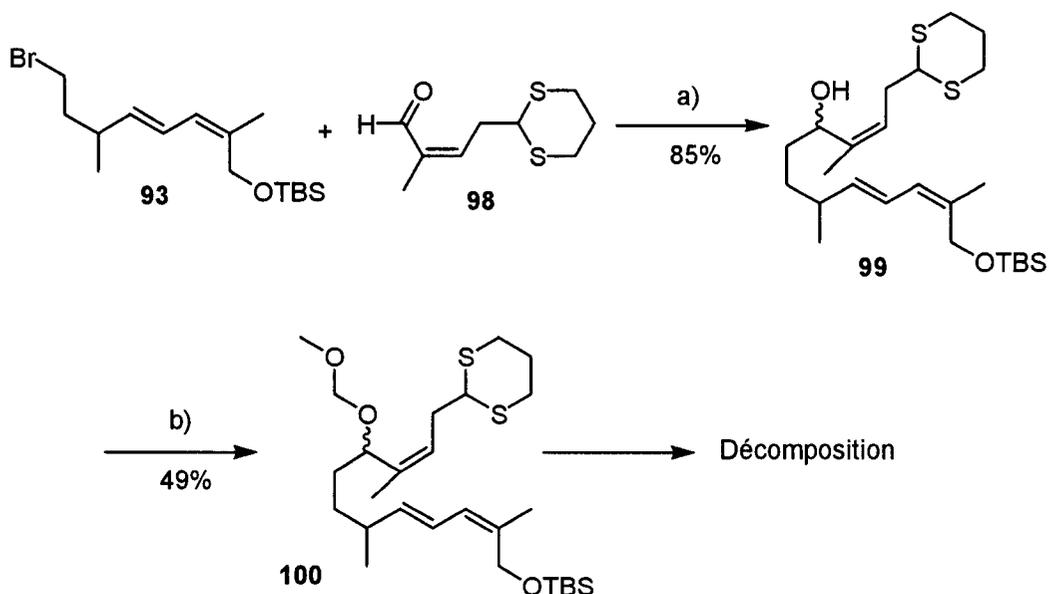


(a) Propanedithiol, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AcOH, CH_2Cl_2 , t.a. ; (b) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{Me})\text{COOEt}$, KHMDS, 18-C-6, THF, -78°C ; (c) Dibal-H, THF, 0°C ; (d) Dess-Martin, CH_2Cl_2 , t.a.

Le couplage entre les deux synthons (schéma 5-13) a été effectué dans les conditions développées plus tôt (schéma 5-10) et nous avons obtenu le produit de couplage **99** dans un

rendement de 85%. L'alcool a été protégé par le groupe protecteur le MOM, cependant l'hydrolyse du dithiane n'a jamais pu être effectuée car la méthode n'était pas sélective (hydrolyse du TBS) ou bien elle a mené à la décomposition de notre produit.

SCHÉMA 5-13

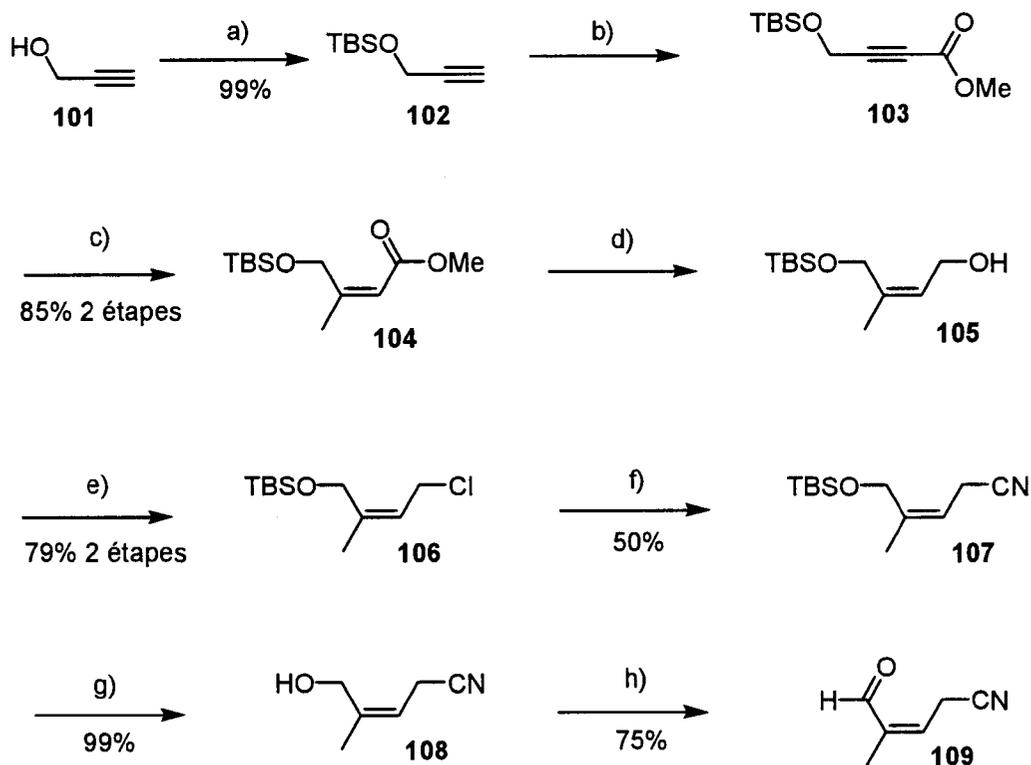


(a) *t*-BuLi, Et₂O/TMEDA, -78°C; (b) MOMCl, DIEA, CH₂Cl₂, t.a.

Dû aux problèmes rencontrés avec l'hydrolyse du dithiane, nous avons décidé de synthétiser un autre diénophile mais cette fois avec un nitrile comme précurseur de β-cétoester (schéma 5-14). Pour ce faire, nous avons changé la méthode de synthèse de la double liaison pour l'addition d'un cuprate sur un alcyne au lieu de la réaction de Wittig. Nous avons débuté avec l'alcool propargylique que nous avons protégé sous forme de TBS et par la suite nous avons introduit l'ester en déprotonant l'alcyne et en le piégeant avec le chloroformate de méthyle. Le méthylcuprate a été additionné à l'ester **103** pour nous donner l'alcène *cis* **104** dans un rendement de 85%. L'ester a été par la suite réduit en un alcool **105**⁴³ qui a été chloré pour

nous donner le chlorure allylique **106** à 79%. Nous avons introduit le nitrile à l'aide du KCN⁴⁴, le TBS a été hydrolysé en milieu acide et l'alcool résultant a été oxydé en aldéhyde **109** à l'aide du périodinate de Dess-Martin.

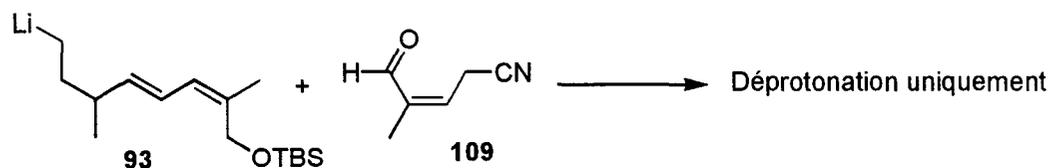
SCHÉMA 5-14



(a) TBSCl, imidazole, DMAP, CH₂Cl₂, t.a. ; (b) BuLi, ClCOOMe, THF, -78°C à -20°C; (c) MeLi, CuBr₂, THF, 0°C puis -78°C; (d) Dibal-H, THF, 0°C; (e) HCA, PPh₃, THF, -30°C; (f) KCN, NaI, MeCN, reflux; (g) DOWEX, MeOH, t.a. ; (h) Dess-Martin, CH₂Cl₂, t.a.

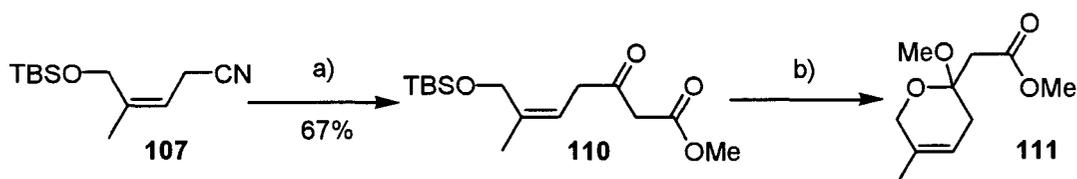
Le couplage (schéma 5-15) entre le bromure **93** (schéma 5-11) et le diénophile avec un nitrile (schéma 5-14) a été tenté dans les conditions décrites au schéma 5-12, mais l'organolithien ne fait que déprotoner le diénophile qui est acide, au lieu de s'additionner sur l'aldéhyde.

SCHÉMA 5-15



Le nitrile rend les protons en α de celui-ci trop acides, donc l'introduction du connecteur β -cétoester sur le diénophile et sa protection avant le couplage pourraient sans doute éliminer le problème de déprotonation (schéma 5-16). Avec le nitrile **107** en main, nous avons introduit le β -cétoester par l'action de l'énolate de zinc de l'acétate de méthyle sur le nitrile⁴⁵ et, après traitement légèrement acide, nous avons obtenu le β -cétoester **110**. Il a été impossible de protéger la cétone sous forme de cétal car le TBS s'hydrolyse toujours pour donner le produit cyclique **111**.

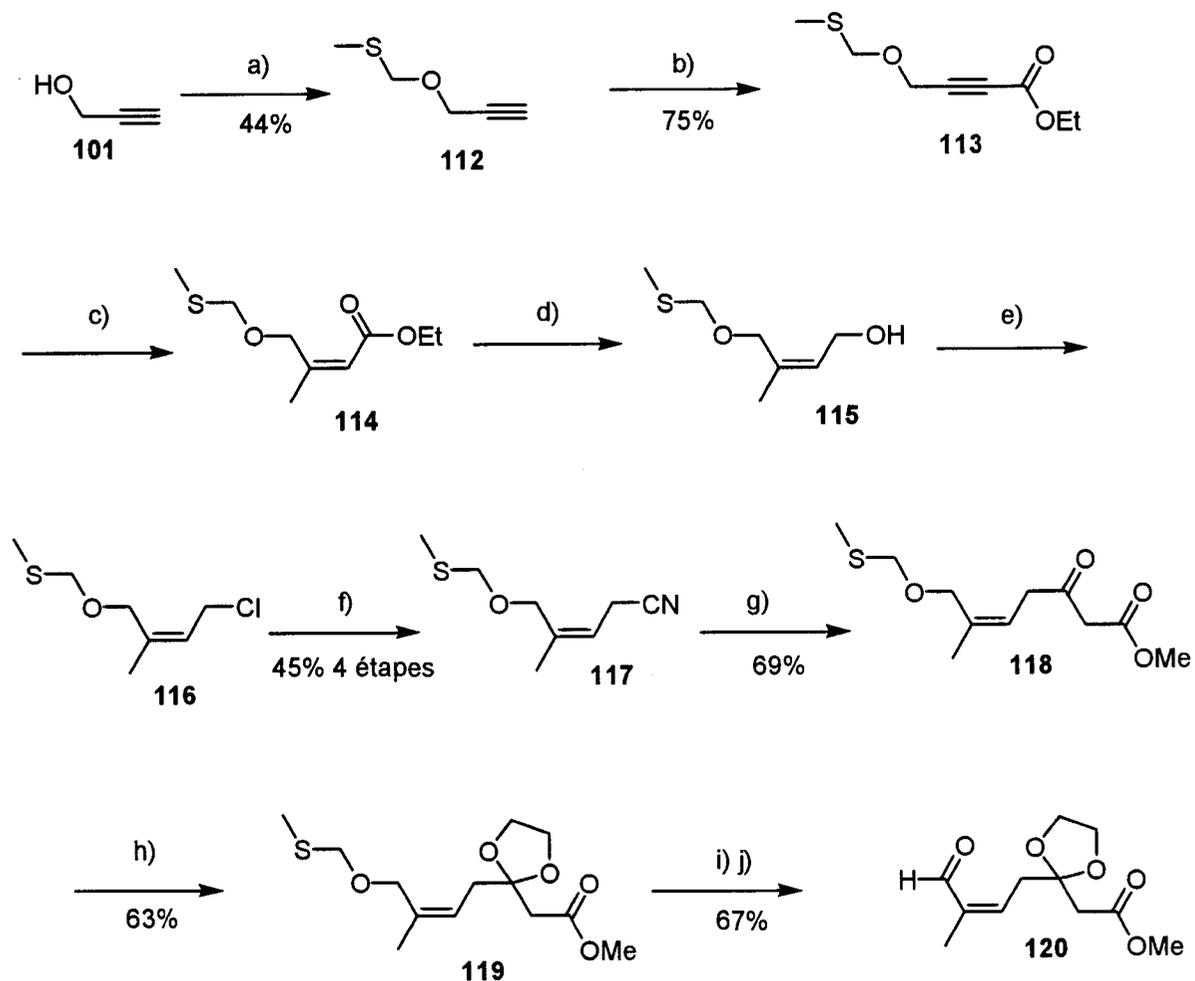
SCHÉMA 5-16



(a) Zn, BrCH₂COOMe, THF, reflux; (b) Acides, MeOH ou éthylène glycol, t. a.

Pour éviter la déprotection du TBS, nous avons décidé de changer le groupe protecteur pour le MTM (schéma 5-17), qui est la version soufrée du MOM. Les mêmes étapes qu'avec le TBS ont été faites pour nous mener au β -cétoester **118** qui a été protégé sous forme de cétal dans un rendement de 63%. Le MTM a été hydrolysé puis l'alcool a été oxydé en aldéhyde **120** dans un rendement de 67%.

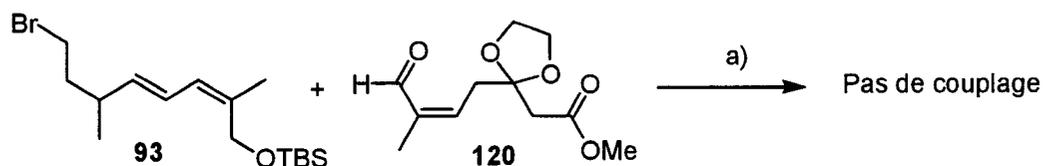
SCHÉMA 5-17



(a) MTMCl, NaH, NaI, DME, t.a. ; (b) BuLi, ClCOOEt, THF, -78°C à -20°C ; (c) MeLi, CuI, LiI, THF, 0°C puis -78°C ; (d) Dibal-H, THF, 0°C ; (e) HCA, PPh₃, THF, -30°C ; (f) KCN, NaI, MeCN, reflux; (g) Zn, BrCH₂COOMe, THF, reflux; (h) Éthylène glycol, H₂SO₄, CH(OEt)₃, t.a. ; (i) HgCl₂, MeCN/H₂O, t.a. ; (j) Dess-Martin, CH₂Cl₂, t.a.

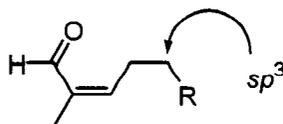
Le couplage entre le bromure **93** (schéma 5-11) et le diénophile protégé **120** (schéma 5-17) a été tenté dans les conditions décrites au schéma 5-10, mais aucun produit de couplage n'a été détecté (schéma 5-18). Il reste beaucoup d'aldéhyde n'ayant pas réagi, mais il n'y a plus de bromure.

SCHÉMA 5-18



(a) *t*-BuLi, Et₂O/TMEDA, -78°C à -50°C.

Conclusion. Un nouveau diénophile ayant un dithiane comme groupement protecteur d'un aldéhyde a été synthétisé et son couplage avec le diène est un succès. Cependant, ce dithiane d'aldéhyde s'est avéré très difficile à hydrolyser et les conditions agressives souvent essayées ont mené soit à la déprotection du TBS ou bien à la décomposition du produit qui, selon nous, procède via l'aldéhyde formé par l'hydrolyse. Pour éviter la déprotection du dithiane, nous avons synthétisé un diénophile ayant un nitrile qui pourrait se transformer, plus loin dans la séquence, en β -cétoster via l'addition d'un organozincique. L'organolithien de notre diène est un nucléophile très dur et par le fait même basique, ce qui explique le fait qu'au lieu de s'additionner sur l'aldéhyde, il déprotone en position α du nitrile. Donc, pour éviter que la déprotonation soit en compétition avec l'addition sur l'aldéhyde, il faut que notre diénophile possède un carbone hybridé sp^3 en position β de l'alcène.



Nous avons décidé d'introduire le β -cétoster avant le couplage et de protéger la cétone sous forme de cétal et ainsi éliminer le problème de déprotonation. Nous avons synthétisé un

diénophile contenant un β -cétoester protégé mais la séquence est un peu longue (10 étapes). Il n'a pas été possible de coupler notre diène avec ce diénophile de manière satisfaisante pour des raisons encore obscures.

La voie de synthèse décrite dans ce chapitre est très prometteuse. Le fait de coupler la partie diénique au complet est très intéressant et la synthèse de ce diène est au point. De plus, elle est très versatile au niveau du groupement protecteur sur l'alcool allylique. Pour ce qui est de la partie diénophile, il faudrait trouver une meilleure méthode de synthèse pour pouvoir poursuivre l'investigation de la réaction de couplage entre le diène et le diénophile. Vu toutes les difficultés rencontrées, nous avons décidé à ce stade de modifier notre stratégie concernant les réactions chimiques utilisées pour réaliser le couplage. Pour cela, nous avons investigué des réactions de couplage par la voie du palladium.

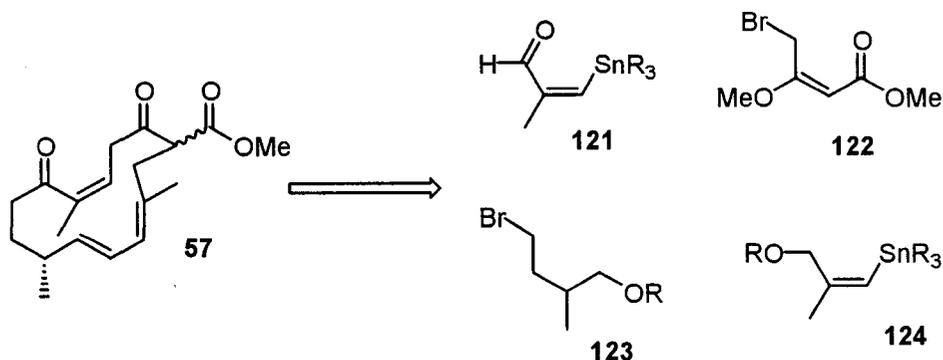
Chapitre 6

Voie du palladium

6-1 Introduction. La chimie du palladium connaît actuellement une effervescence et de plus en plus d'exemples démontrent la puissance des couplages au palladium en synthèse organique. De plus, Marseault⁴⁶, de notre laboratoire, a développé la macrocyclisation par couplage de Stille, ce qui pourrait être très utile pour la synthèse de la quassine.

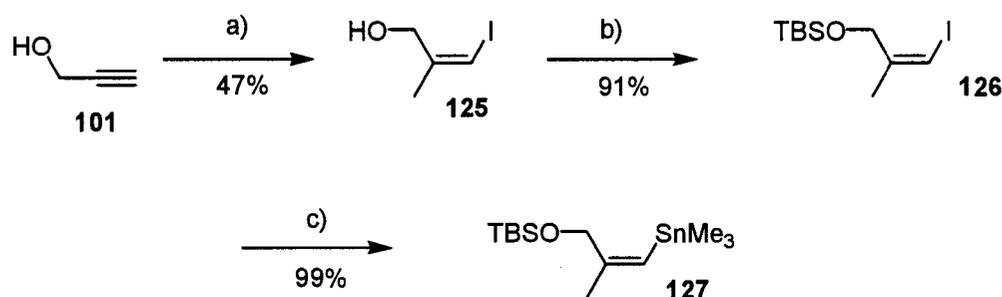
6-2 Rétrosynthèse (schéma 6-1). Une autre façon de voir la synthèse du macrocycle **57** est de le couper en quatre parties dont les deux parties qui correspondent aux doubles liaisons *cis* sont identiques (cf. **121** et **124**). En trouvant une bonne méthode de synthèse de ce synthon, nous simplifierions de beaucoup la synthèse du macrocycle.

SCHÉMA 6-1



6-3 Synthèse. Après des recherches dans la littérature sur la synthèse des alcènes *cis* trisubstitués, la méthode de Duboudin⁴⁷ semble la plus prometteuse pour nous (schéma 6-2). En effet, avec l'alcool propargylique comme produit de départ, une seule étape d'addition du MeMgBr en présence de CuI nous a donné l'iodure **125** que nous avons purifié par distillation. L'alcool a été protégé à l'aide d'un TBS⁴⁸ et l'iode a été échangé pour le lithium à l'aide du *t*-butyllithium. Le lithien a été piégé avec un stannane électrophile ce qui nous a donné le stannane **127** dans de très bons rendements.

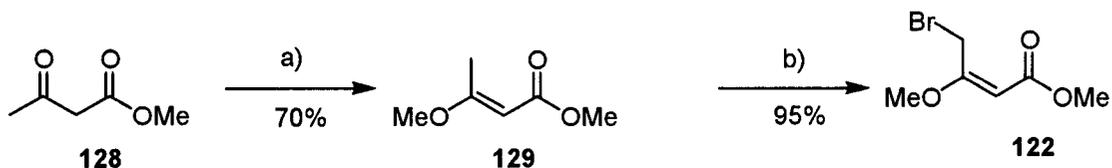
SCHÉMA 6-2



(a) MeMgBr, CuI, Et₂O, -10°C à t.a. puis I₂; (b) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, t.a. ; (c) *t*-Buli, Et₂O, -78°C puis Me₃SnCl, -78°C à t.a.

Il faut maintenant trouver une méthode pour introduire le β-cétoester (schéma 6-3). Nous avons en main un stannane vinylique qui peut se coupler avec un partenaire électrophile. Pour avoir le bon nombre de carbones, il faut avoir un halogénure en position α de la cétone du futur β-cétoester. Donc, en protégeant l'acétoacétate de méthyle sous forme d'éther d'énol méthylique **129** et en bromant la position allylique de façon radicalaire, nous avons obtenu le bromure allylique **122**⁴⁹ qui, nous espérons, se couplera avec le stannane **127**.

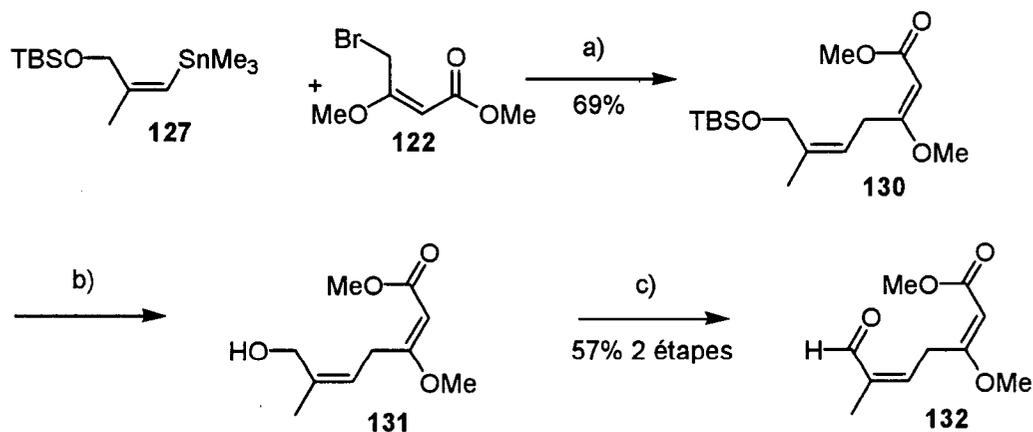
SCHÉMA 6-3



(a) $(\text{MeO})_3\text{CH}$, H_2SO_4 , t.a. ; (b) NBS, peroxyde de benzoyle, CCl_4 , reflux.

Le seul précédent connu de la littérature pour le couplage d'un halogénure allylique comme partenaire électrophile de la réaction de Stille nous vient de Paquette⁵⁰. Dans les mêmes conditions (schéma 6-4), notre stannane **127** et notre bromure **122** se sont couplé ensemble pour donner le diénophile **130** dans un rendement de 69%. Le TBS a été hydrolysé à l'aide du HCl 1N, puis l'alcool a été oxydé en aldéhyde **132** dans un rendement de 57% pour les deux dernières étapes.

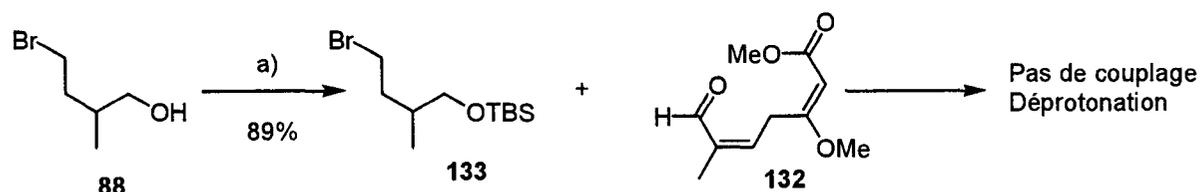
SCHÉMA 6-4



(a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME, reflux; (b) HCl 1N, THF, t.a. ; (c) Dess-Martin, CH_2Cl_2 , t.a.

Il faut maintenant essayer le couplage (schéma 6-5) d'un organométallique avec notre diénophile **132**. Pour ce faire, l'alcool **88** a d'abord été protégé avec un TBS⁵¹. Ensuite, son dérivé organolithien a été formé puis il a été mis en présence du diénophile **132** fraîchement synthétisé. Malheureusement, il y a uniquement de la déprotonation du diénophile dû à son acidité relative.

SCHÉMA 6-5

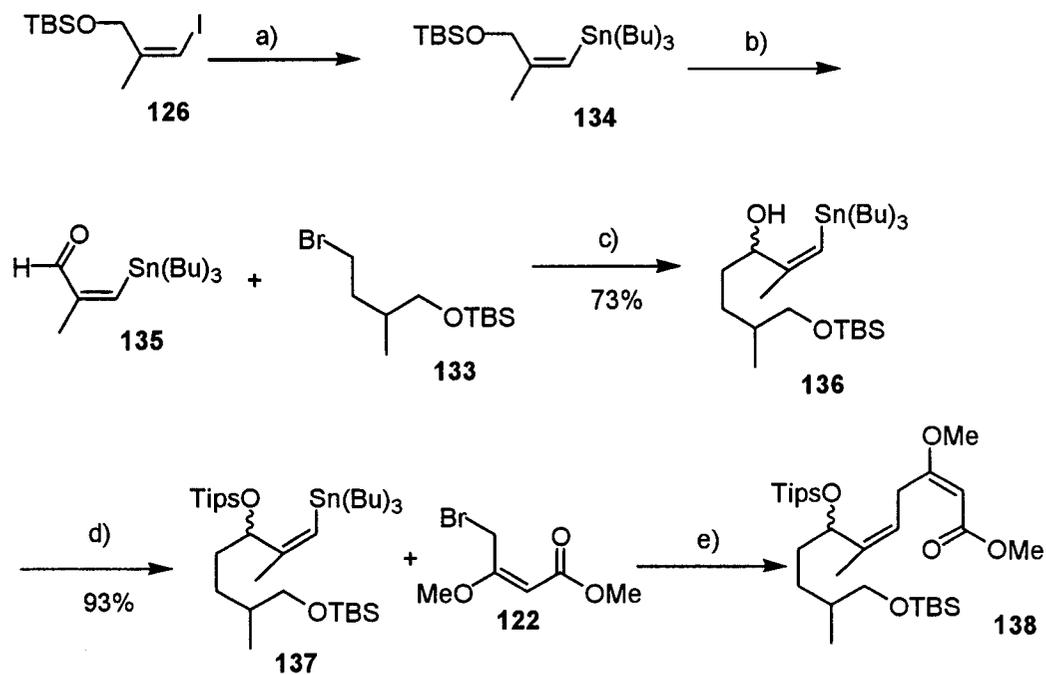


(a) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, t.a.

En résumé, les premiers essais de couplage entre un stannane et un bromure allylique en utilisant le palladium semblent prometteurs. En effet, nous avons synthétisé un diénophile en six étapes d'une manière convergente. Un bémol à ceci est qu'il possède un carbone d'hybridation sp^2 en β de l'alcène, ce qui se traduit par la déprotonation du diénophile au lieu de l'addition sur l'aldéhyde (comme au chapitre 5). Pour remédier au problème, il y a deux solutions : soit éviter d'avoir un carbone sp^2 en β de l'alcène (point 6-4) ou bien effectuer le couplage sur un iodure ou un stannane vinylique (point 6-3). La versatilité de l'approche au palladium nous permettant de modifier à volonté les synthons de départ, nous allons essayer toutes les possibilités qui s'offrent à nous.

Pour éviter la déprotonation du diénophile, le couplage (schéma 6-6) a été effectué, avec succès, directement sur le stannane vinylique **135** préalablement synthétisé à partir de l'iodure **126** (schéma 6-2) dans des rendements très variables, soit de l'état de trace détectable par RMN à un maximum de 40%. Par la suite, l'alcool résultant a été protégé à l'aide d'un Tips, et le couplage de Stille a été effectué dans les mêmes conditions qu'auparavant (schéma 6-4). Le rendement de cette réaction n'a jamais excédé 30%.

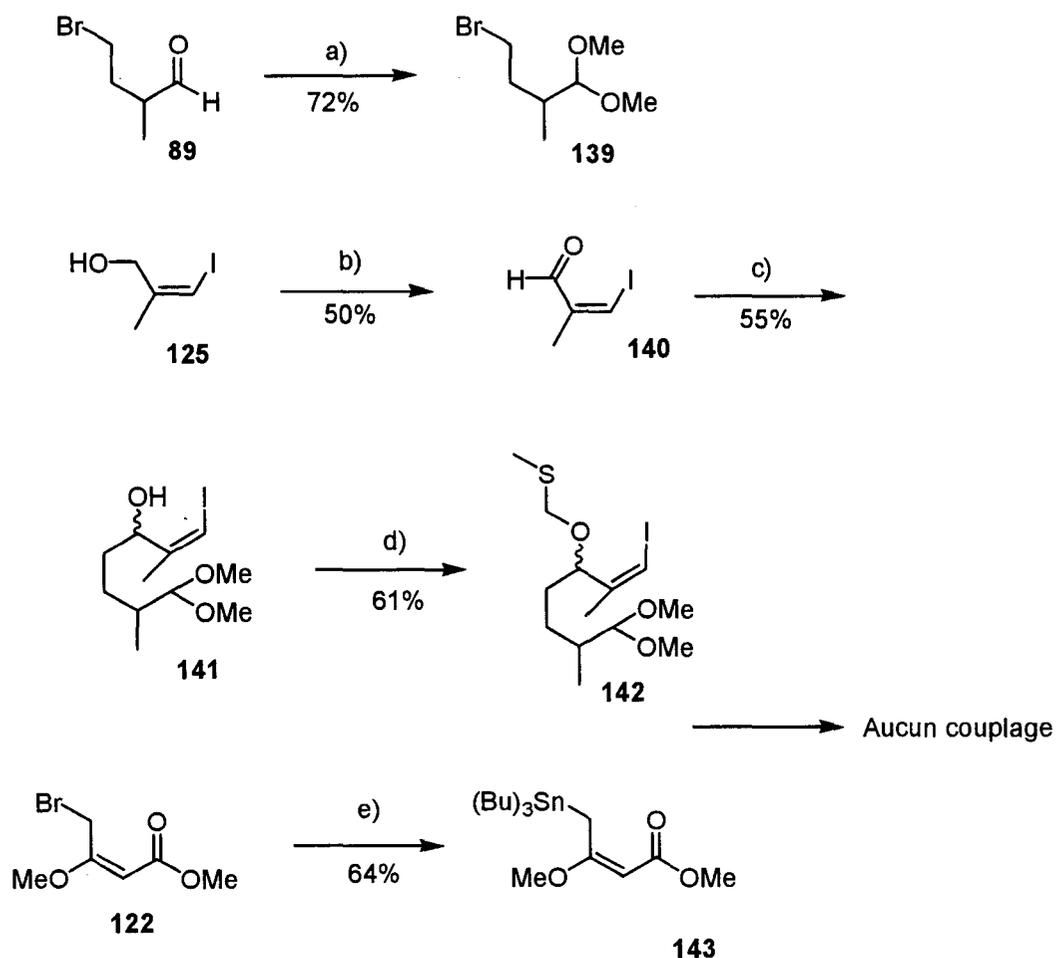
SCHÉMA 6-6



(a) *t*-Buli, Et₂O, -78°C puis Bu₃SnCl, -78°C à t.a. ; (b) NaOH 1N, THF, t.a. puis CrO₃·2Pyr, CH₂Cl₂, t.a. ; (c) *t*-BuLi, Et₂O/TMEDA, -78°C; (d) TipsOtf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0°C; (e) Pd(PPh₃)₄, DME, reflux.

À cause du problème de synthèse du stannane **135**, nous avons inversé la stratégie (schéma 6-7), soit utiliser un iodure vinylique et un stannane allylique.

SCHÉMA 6-7



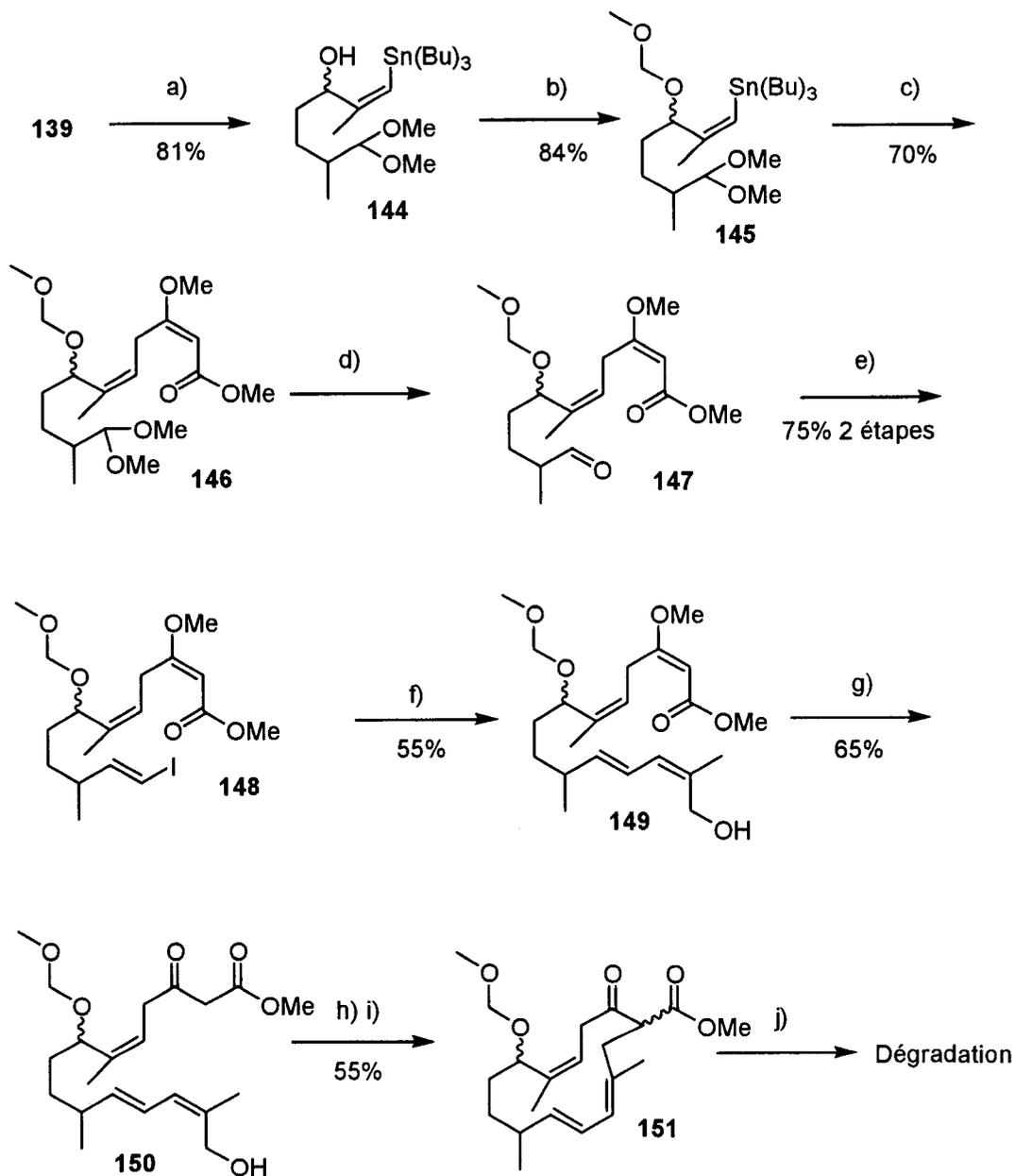
(a) APTS, $\text{CH}(\text{OMe})_3$, MeOH, t.a. ; (b) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Pyr}$, CH_2Cl_2 , t.a. ; (c) Mg, THF, reflux puis -78°C ; (d) DMS, peroxyde de benzoyle, CH_3CN , t.a. ; (e) Zn, Bu_3SnI , I_2 , THF, reflux.

Nous avons aussi changé le groupe protecteur TBS pour un diméthylacétal pour des questions de stabilité. L'aldéhyde **89** (schéma 5-13) a été protégé sous forme d'acétal **139** pour ensuite le condenser sur l'aldéhyde **140**⁵² qui provient de l'oxydation de l'alcool **125** (schéma 6-2). L'alcool a été protégé avec un MTM et par la suite nous avons tenté le couplage de Stille avec le stannane **143**⁵³ préalablement synthétisé à partir du bromure **122** (schéma 6-3). Nous n'avons jamais détecté de produit de couplage entre les deux molécules en utilisant les conditions précédemment utilisées (schéma 6-6).

Avec le diméthylacétal comme groupement protecteur sur **139**, nous avons formé l'organomagnésien (schéma 6-8) de notre bromure, ce qui n'est pas le cas avec le TBS comme groupement protecteur (voir **133**). Cette approche a été appliquée au couplage de **139** avec le stannane **135** (schéma 6-6) qui fonctionne à 81%. L'alcool a été protégé sous forme de MOM puis nous l'avons couplé avec le bromure **122** (schéma 6-3) à l'aide du palladium, ce qui nous a donné le composé **146** dans un rendement de 70%. La déprotection de l'aldéhyde a été faite en milieu acide faible pour ensuite effectuer la réaction de Takaï. Ceci nous a mené à l'iodure vinylique **148** qui, par la suite, a été couplé avec l'hydroxystannane **134** préalablement synthétisé (schéma 6-6) dans un rendement de 55%.

La déprotection du β -cétoester dans des conditions d'acide fort mais dans un système biphasique suivie par la chloration de l'alcool allylique **150** nous a donné le chlorure correspondant. Nous avons macrocyclisé par la suite le chlorure par la formation *in situ* de l'iodure correspondant, ce qui nous a mené au macrocycle **151** dans un rendement de 37% pour 3 étapes. Le macrocycle ainsi obtenu a été chauffé dans un tube scellé à 220°C pour effectuer la réaction de Diels-Alder. Toutefois, le macrocycle s'est dégradé complètement à cette température.

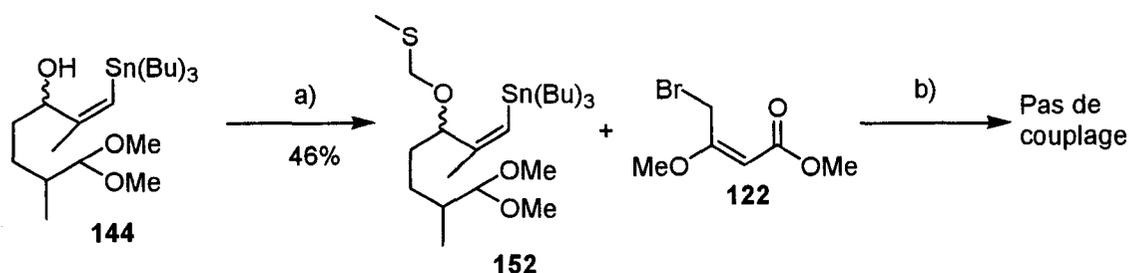
SCHÉMA 6-8



(a) Mg, THF, reflux puis **135**, -78°C ; (b) MOMCl, DIEA, CH_2Cl_2 , t.a. ; (c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME, reflux; (d) AcOH, THF/ H_2O , t.a. ; (e) CHI_3 , CrCl_2 , THF/dioxane, t.a. ; (f) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME, **134**, reflux; (g) TFA, $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$, t.a. ; (h) HCA, PPh_3 , THF, -30°C ; (i) Cs_2CO_3 , CsI, MeCN, reflux; (j) 220°C , toluène.

Étant donné que la réaction de Diels-Alder n'a pas fonctionné thermiquement, il va falloir l'activer avec un acide de Lewis. Pour ce faire, nous devons déprotéger l'alcool qui est protégé sous forme de MOM dans des conditions acides fortes. Pour rendre cette déprotection plus facile, nous avons décidé de changer le MOM pour un MTM (schéma 6-9). Nous introduisons le MTM⁵⁴ sur l'alcool **144** (schéma 6-8) dans un rendement de 46%. Cependant, le couplage de Stille n'a jamais fonctionné en présence du MTM.

SCHÉMA 6-9



(a) Peroxyde de benzoyle, DMS, MeCN, t.a. ; (b) (PPh₃)₄Pd, DME, reflux.

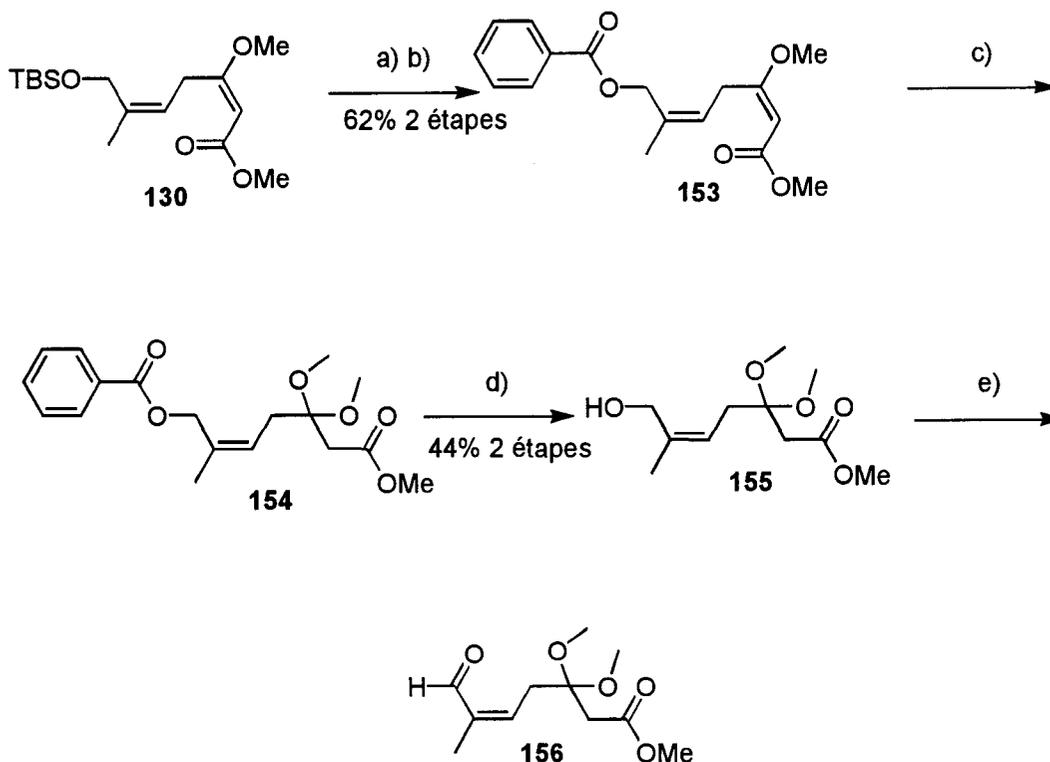
Pour résumer, en changeant le groupe protecteur TBS pour celui de diméthylacétal, il nous a été possible de former l'organomagnésien de notre bromure **139**, ce qui a été impossible avec le TBS **133**. En fait, lorsque nous avons un groupement silyle sur notre bromure et que nous le mettons dans les conditions de formation de l'organomagnésien (Mg à reflux dans le THF), nous récupérons uniquement le produit de départ non réagi. Lorsque nous avons un acétal sur notre molécule, après 1 h à reflux dans le THF, l'espèce organomagnésienne est formée. Nous pouvons expliquer cela de deux façons: soit que le silyle empêche l'insertion du magnésium dans le lien C-Br ou bien que l'acétal aide à l'insertion du magnésium. La formation d'organomagnésien est connue sur plusieurs molécules ne contenant pas d'acétal. Donc la présence d'un groupement silyle pourrait empêcher l'insertion du magnésium dans le lien C-Br pour des raisons qui nous sont inconnues pour le moment.

En explorant plusieurs combinaisons de couplage au palladium, nous sommes allés à la limite de réactivité des stannanes. En effet, un stannane vinylique se couple facilement avec un halogénure vinylique ou un halogénure allylique. Pour ce qui est des stannanes allyliques, leur non réactivité face à un iodure vinylique vient du fait qu'ils doivent transférer un de leurs substituants au palladium. Dans la majorité des couplages, le stannane possède trois groupements butyles ou méthyles et un groupement vinylique. Ce dernier s'échange donc plus rapidement pour obtenir le couplage entre celui-ci et l'halogénure. Dans notre cas, le stannane possède trois groupements butyles et un groupement allylique qui s'échange beaucoup moins facilement qu'un groupement vinylique. Donc, dans nos conditions expérimentales, le stannane n'est pas capable de transférer son groupement allylique au palladium, ce qui explique que nous n'observons aucun produit de couplage.

Une autre limite des couplages est que lorsqu'il y a un groupement MTM sur la molécule, les couplages utilisant le palladium ne fonctionnent pas. Ceci est probablement dû au fait que la présence de l'atome de soufre interfère avec le palladium pour ainsi empêcher le couplage de fonctionner normalement. Nous nous rendons au macrocycle en 14 étapes, ce qui est très bien. Cependant, la réaction de Diels-Alder thermique en présence de notre β -cétoester non protégé mène à la dégradation de celui-ci. Il faudrait donc, en condition d'activation thermique, protéger le β -cétoester.

Avec les problèmes rencontrés avec le couplage de Stille, nous avons décidé de synthétiser le diénophile au complet et de protéger la cétone par un cétal pour éviter la déprotonation de celui-ci (schéma 6-10). L'éther **130** (schéma 6-4) a été déprotégé puis protégé avec un groupement stable en milieu acide, soit un benzoate **153**. L'éther d'énol a été traité avec de du méthanol et de l'acide *p*-toluènesulfonique pour nous donner le cétal **154**. Par la suite, le benzyle ester a été hydrolysé dans un rendement de 44% et ce pour les deux dernières étapes. L'alcool a été ensuite oxydé en aldéhyde **156** à l'aide du PCC.

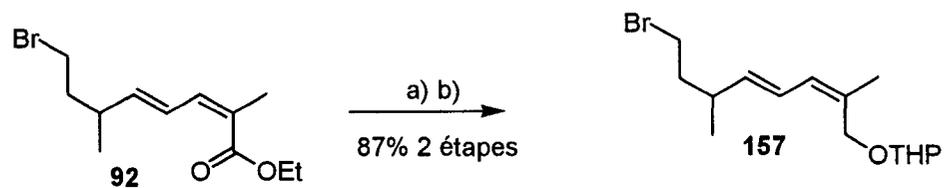
SCHEMA 6-10



(a) Anhydride benzoïque, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , t.a. ; (b) HCl 1N, THF, t.a. ; (c) Méthanol, triméthylorthoformate, APTS, CH_2Cl_2 , t.a. ; (d) NaOH 1%, MeOH, t.a. ; (e) PCC, CH_2Cl_2 , t.a.

6-4 Synthèse du diène (schéma 6-11). Le diène a été synthétisé au complet pour voir s'il était possible de former son dérivé organomagnésien. La même procédure qu'au schéma 5-13 a été utilisée sauf que l'alcool a été protégé avec un THP au lieu d'un TBS pour faciliter la formation de l'organomagnésien.

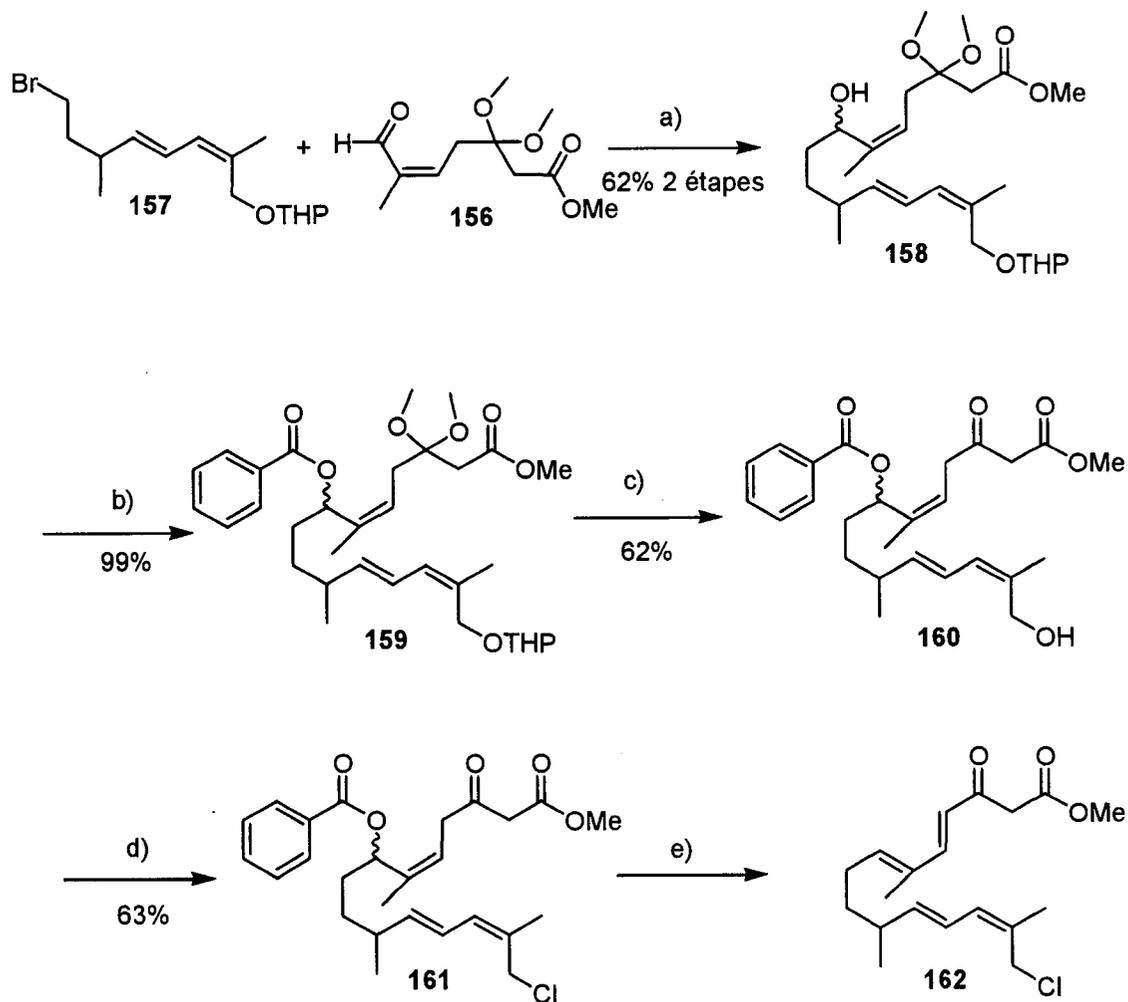
SCHÉMA 6-11



(a) Dibal-H, CH_2Cl_2 , 0°C à t.a. ; (b) DHP, APTS, CH_2Cl_2 , t.a.

Le couplage (schéma 6-12) entre le diène **157** et le diénophile **156** a été effectué avec succès dans un rendement de 62% à partir de **155**. L'alcool a été, par la suite, protégé sous forme de benzoate **159** et le THP et le cétal ont été hydrolysés simultanément pour donner l'alcool **160** dans un rendement de 62%. La chloration de l'alcool a été effectuée dans un rendement de 63%. Dans les conditions de macrocyclisation, nous avons observé malheureusement uniquement l'élimination du benzoate et aucune trace de macrocycle.

SCHÉMA 6-12



(a) Mg, THF, reflux puis -78°C ; (b) Anhydride benzoïque, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , t.a. ; (c) HCl, acétone, 0°C à t. a. ; (d) HCA, PPh_3 , THF, -40°C ; (e) Cs_2CO_3 , CsI, MeCN, reflux.

Conclusion. Sachant l'incapacité de former des organomagnésiens en présence de groupements silylés, nous avons synthétisé notre diène au complet et nous avons choisi comme groupement protecteur de l'alcool le THP qui est un acétal. La formation de l'organomagnésien a très bien fonctionné et il nous a été possible de le coupler avec notre diénophile dont la cétone est protégée avec un diméthylcétal et ce dans de bons rendements. L'hydrolyse du diméthylcétal s'effectue en même temps que l'hydrolyse du THP, à la condition d'avoir un groupement stable en milieu acide comme groupe protecteur de l'alcool formé lors du couplage (benzoate dans notre cas). Lors de la macrocyclisation, l'élimination du groupement benzoate prime sur la réaction de macrocyclisation, ce qui nous empêche d'avoir le macrocycle attendu.

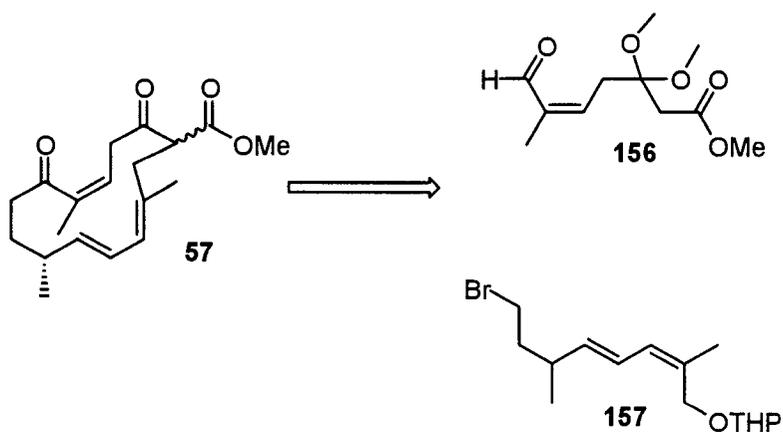
La séquence pour se rendre à la macrocyclisation est très prometteuse, mais il faudrait changer le groupement protecteur benzoate pour un groupement stable en milieu acide mais non éliminable dans les conditions de macrocyclisation. Pour ce qui est des couplages au palladium, c'est une méthode efficace et très versatile mais le gros point négatif est que ce n'est pas une réaction atome économique. Les petits synthons de départ ne possèdent pas une masse moléculaire élevée mais, avec le groupement trialkylstannane, nous nous retrouvons à manipuler des synthons ayant une grande masse moléculaire. De plus, lors des couplages, nous perdons plus de la moitié de la masse. Ce n'est donc pas la méthode idéale pour la synthèse à grande échelle. En outre, les organostannanes étant connus pour leur toxicité élevée, la manipulation de petites molécules volatiles contenant des stannanes requière une méthode de travail très minutieuse et la génération d'une grande quantité de sous produits contenant des stannanes n'est pas ce qu'il y a de mieux.

Chapitre 7

Vers la convergence maximale

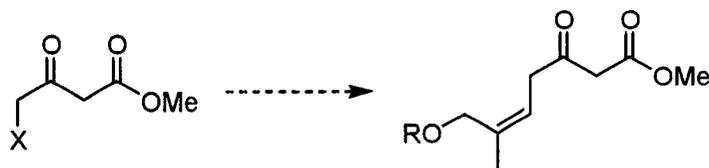
7-1 Introduction. Le diénophile **156** (schéma 6-12) semble être un diénophile de choix pour notre approche à la quassine. Il faudrait donc trouver une nouvelle méthode de synthèse car celle du chapitre 6 comporte neuf étapes linéaires (11 au total), ce qui peut être considéré trop long pour une synthèse convergente. Notre diène **157** se fabrique en sept étapes (schéma 6-13), donc il faut une synthèse du diénophile **156** de sept étapes maximum. Nous conservons le même diène pour le couplage, et voici donc ce que donne la rétrosynthèse actuelle (schéma 7-1).

SCHÉMA 7-1



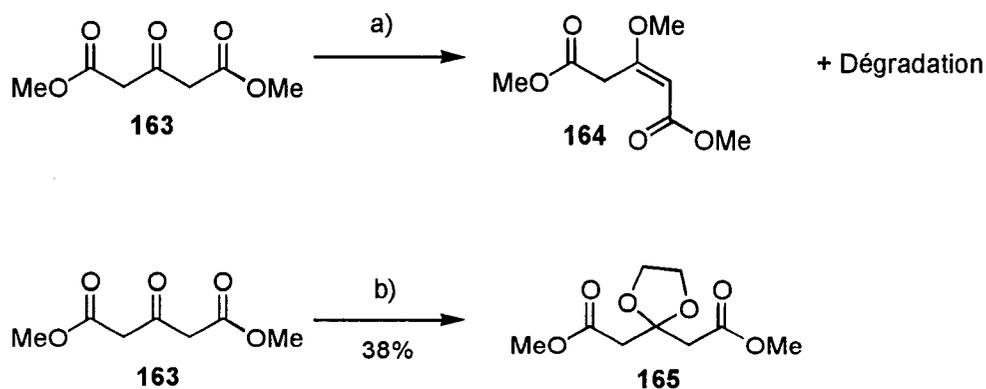
Conceptuellement parlant (schéma 7-2), nous avons besoin d'un β -cétoester avec un niveau d'oxydation en position α permettant l'introduction de la double liaison *cis* trisubstituée.

SCHÉMA 7-2



7-2 Désymétrisation (schéma 7-3 et 7-4). L'acétonedicarboxylate de méthyle **163** est commercialement disponible et la protection de la cétone en dioxolane est connue dans la littérature⁵⁵. Sachant que le dioxolane cause des problèmes lors de sa déprotection (schéma 6-11), nous avons essayé de synthétiser l'analogue diméthylcétal mais sans jamais obtenir de succès (**164** étant le produit majoritaire de la réaction).

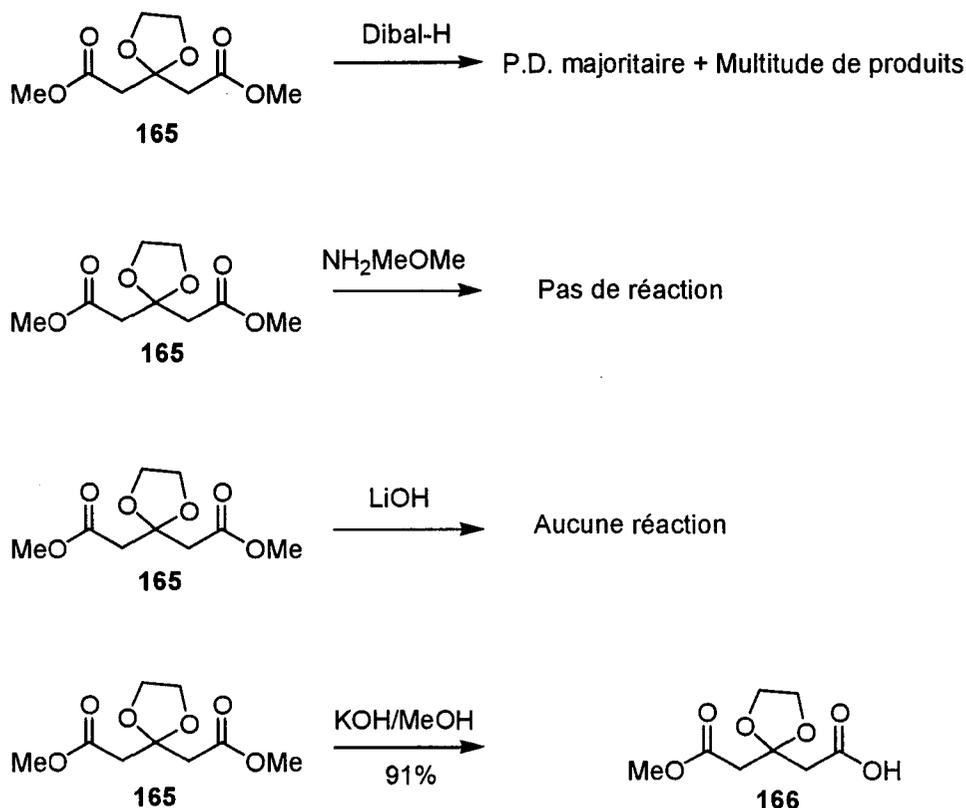
SCHÉMA 7-3



(a) APTS, MeOH, reflux ; (b) Ethylène glycol, APTS, benzène, Dean-Stark.

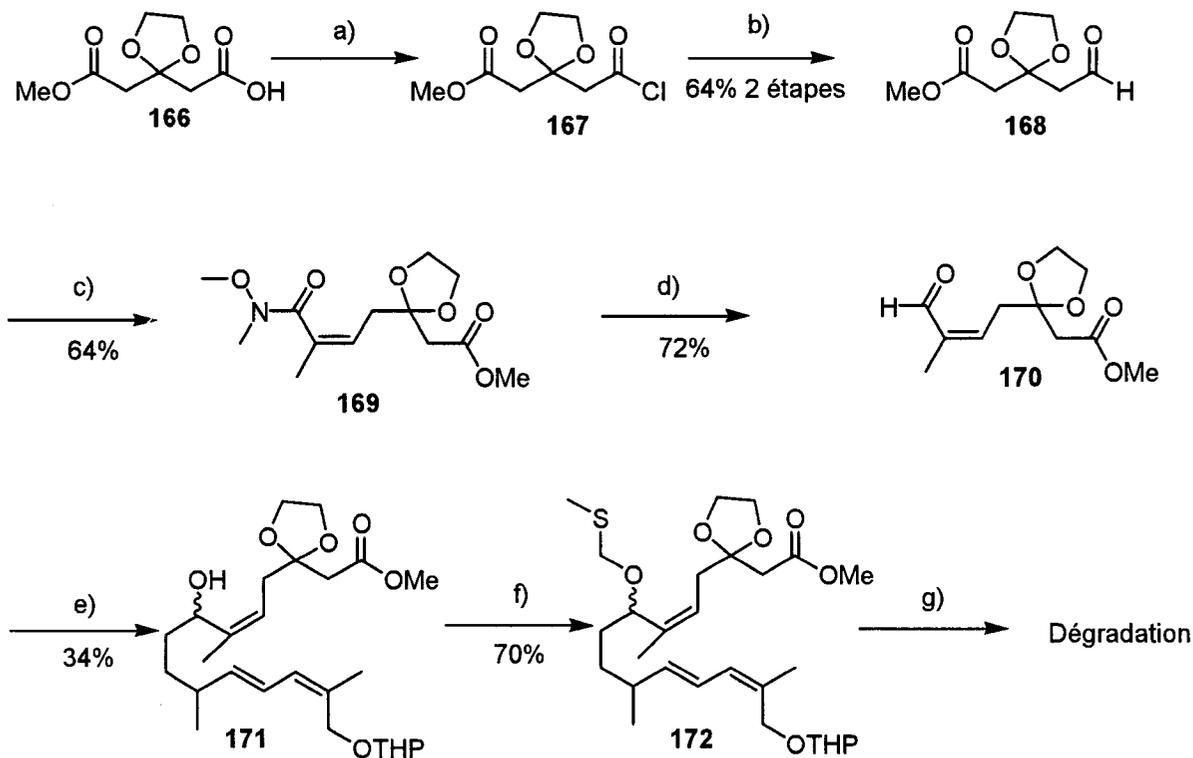
Nous avons donc décidé de continuer avec le dioxolane comme groupe protecteur pour vérifier si nous pouvions désymétriser le produit **165** et y ajouter la double liaison trisubstituée *cis* (schéma 7-4). Avec le dioxolane **165** en main, la réduction directe à l'aide du Dibal-H a été essayée mais le produit est inerte à basse température tandis qu'à plus haute température, une multitude de produits se forment. La transamidation avec l'amine de Weinreb a aussi été tentée mais sans plus de succès. Une autre approche est l'hydrolyse sélective d'un ester. Selon ce que nous savons de l'hydrolyse d'un malonate (schéma 4-5), l'hydroxyde de lithium est la meilleure base. Malheureusement, sur notre diester, l'hydroxyde de lithium n'a eu aucun effet, ce qui est très surprenant. Par contre, l'utilisation de l'hydroxyde de potassium a mené au monoacide **166** dans un excellent rendement de 91%. Le LiOH est incapable d'hydrolyser un des esters et ceci est probablement dû à la présence de plusieurs atomes d'oxygène sur la molécule que le lithium complexe, rendant ainsi difficile l'hydrolyse d'un ester.

SCHÉMA 7-4



L'introduction de la double liaison pourrait se faire via un phosphonate de Still (schéma 7-5). Il faudrait alors réduire l'acide à son aldéhyde correspondant. Une des méthodes pour y parvenir consiste à activer l'acide en chlorure d'acide puis d'utiliser un réducteur très faible qui réduit les chlorures d'acides mais pas les aldéhydes. Un de ces réducteurs est le bis(triphénylphosphine)borohydrure de cuivre⁵⁶ qui a donné l'aldéhyde **168** à 64%.

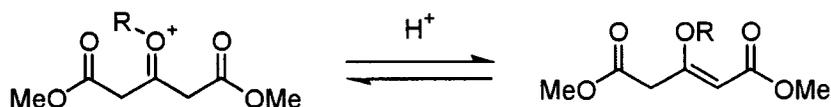
SCHÉMA 7-5



(a) $(\text{ClCO})_2$, benzène, t.a. ; (b) $(\text{PPh}_3)_2\text{CuBH}_4$, PPh_3 , acétone, t.a. ; (c) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{Me})\text{CON}(\text{OMe})\text{Me}$ (**247**), KH , 18-C-6, THF, -78°C ; (d) Dibal-H, THF, -78°C ; (e) Mg , THF, reflux puis **157**, -78°C ; (f) Peroxyde de benzoyle, DMS, MeCN, 0°C ; (g) APTS, acétone, t.a. ou HCl 1N, acétone, reflux.

La double liaison a été introduite à l'aide d'un phosphonate dérivé de celui de Still dont la mise au point dans notre laboratoire sera discutée au chapitre 8. L'amide de Weinreb **169** a été réduit à basse température pour nous donner l'aldéhyde **170** dans un rendement de 72%. Le couplage du diène **157** a fonctionné à 34% et l'alcool a été protégé à l'aide d'un MTM pour pouvoir pousser les conditions de réaction pour l'hydrolyse du dioxolane. Le composé protégé **172** a été soumis aux conditions de déprotection mais nous avons obtenu que de la dégradation de notre produit.

En résumé, l'acétonedicarboxylate de méthyle nous a prouvé qu'il est un très bon produit de départ pour la synthèse de notre diénophile. En premier lieu, il n'a pas été possible de protéger la cétone à l'aide d'un cétal acyclique mais la protection avec le dioxolane fonctionne bien. Cela s'explique par le fait que l'intermédiaire formé lors de l'acétalisation est l'éther d'énol suivant:

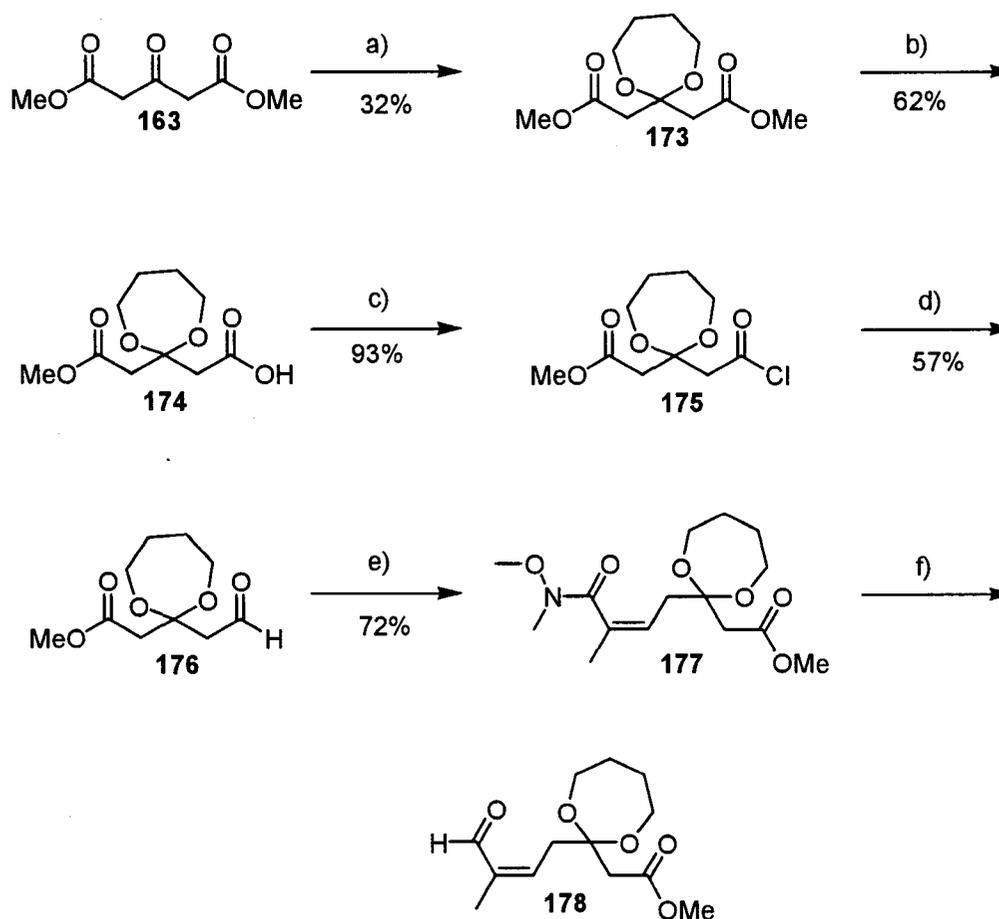


Dans le cas où le groupement R est l'éthylène glycol, l'alcool libre est très près du site de cyclisation, ce qui favorise la formation du cétal pour des raisons entropiques. Mais, lorsque le méthanol est utilisé, la réaction de cétalisation est entropiquement défavorisée au profit de la formation de l'éther d'énol. D'un point de vue thermodynamique, la présence en position β d'un ester favorise l'éther d'énol qui est conjugué.

Les essais de désymétrisation ont été effectués sur le dioxolane. La réduction sélective d'un ester n'a rien donné d'intéressant dans plusieurs conditions expérimentales différentes. La transamidation avec l'amine de Weinreb n'a pas fonctionné, peu importe le contre cation utilisé (lithium ou aluminium). L'hydrolyse sélective a bien fonctionné avec le KOH comme base et il nous est donc possible de désymétriser et de fonctionnaliser l'acétonedicarboxylate de méthyle.

7-3 Cétal à 7 membres (schéma 7-6). Il semble difficile de synthétiser le cétal acyclique de l'acétone dicarboxylate de méthyle (schéma 7-3). Nous avons donc décidé de trouver un cétal cyclique ayant une vitesse d'hydrolyse semblable au diméthylcétal.

SCHEMA 7-6

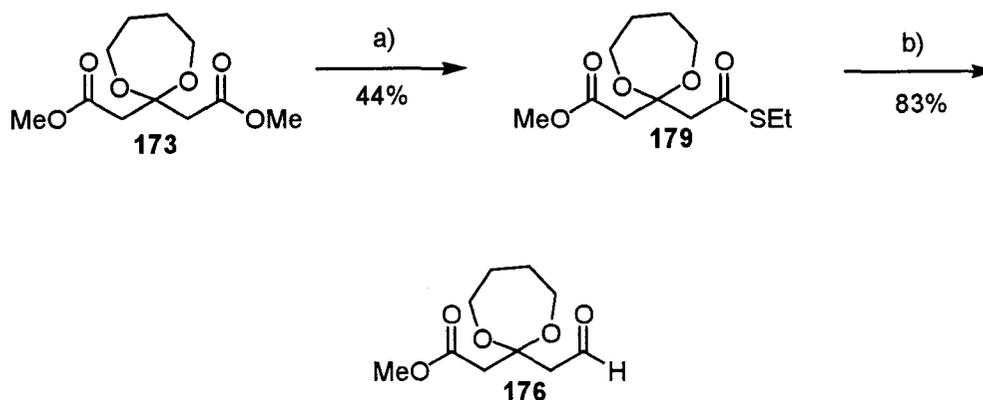


(a) Butanediol, APTS, benzène, Dean-Stark; (b) KOH 1N, MeOH; (c) (CO)₂, benzène, t.a. ; (d) (PPh₃)₂CuBH₄, PPh₃, acétone, t.a. ; (e) (CF₃CH₂O)₂P(O)CH(Me)CON(OMe)Me, KH, 18-C-6, THF, -78°C; (f) Dibal-H, THF, -78°C.

Deslongchamps et Li ont longuement étudié l'hydrolyse des acétals et cétales et ont démontré que le cétal à sept membres possède une vitesse d'hydrolyse très similaire au diméthylcétal⁵⁷. L'acétonedicarboxylate de méthyle a donc été protégé à l'aide du butanediol et de l'APTS comme acide et nous avons enlevé l'eau formée à l'aide d'un Dean-Stark. Étant donné qu'il y a beaucoup de polymérisation lors de la réaction, nous avons dû, pour isoler notre produit, traiter le mélange réactionnel avec du méthoxyde de sodium pour transestérifier les esters polymériques et ainsi libérer notre produit que nous avons obtenu à 32%. Nous avons hydrolysé sélectivement un des esters à l'aide de l'hydroxyde de potassium, ce qui nous a donné l'acide **174**. Celui-ci a été activé sous forme de chlorure d'acide pour ensuite le réduire avec le $(\text{PPh}_3)_2\text{CuBH}_4$, ce qui nous a donné l'aldéhyde **176** dans un rendement de 57%. La double liaison a été introduite avec notre phosphonate et l'amide a été réduit en aldéhyde **178** très instable qui doit obligatoirement être utilisé tout de suite pour le couplage avec le diène sans être isolé.

Pour éviter l'utilisation du $(\text{PPh}_3)_2\text{CuBH}_4$ qui génère beaucoup de sous-produits et complique la purification de l'aldéhyde **176**, le thioester (schéma 7-7) de l'acide **174** a été formé par un couplage au DCC⁵⁸. Ce thioester **179** a été réduit en aldéhyde **176** à l'aide de l'acétate de palladium(II) catalytique et du triéthylsilane comme source d'hydrure⁵⁹. Le reste de la séquence demeure la même.

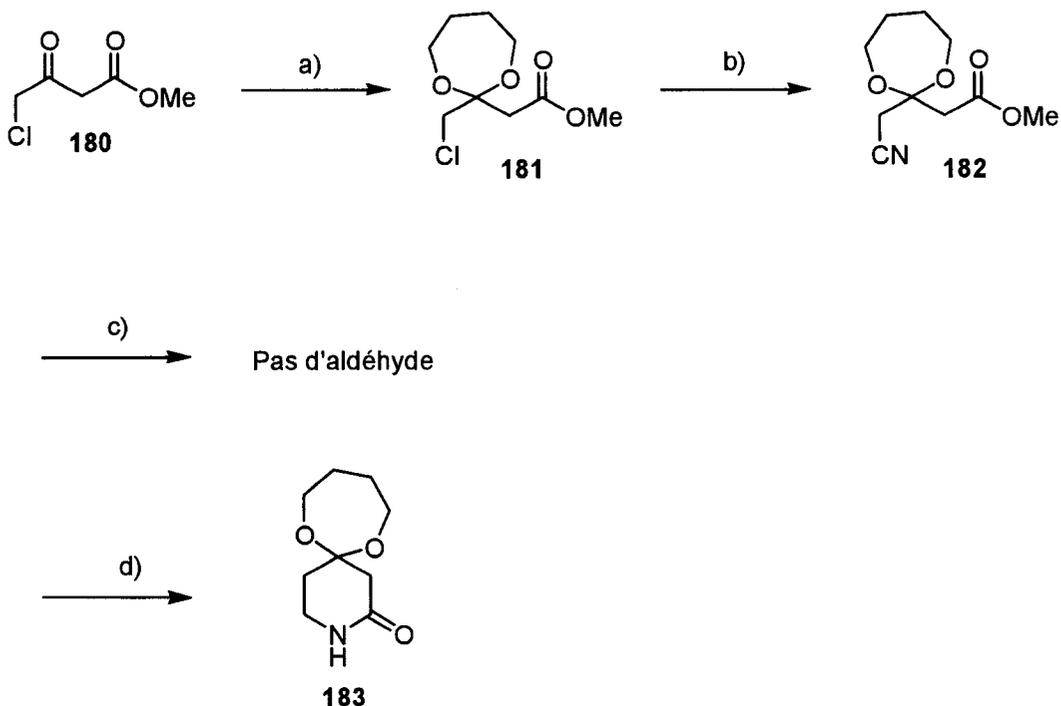
SCHEMA 7-7



(a) KOH 1N, MeOH puis EtSH, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, t.a. ; (b) Pd(OAc)₂, Et₃SiH, acétone, t.a.

Une autre voie possible (schéma 7-8) pour la synthèse de notre diénophile est celle où le produit de départ est le chloroacétoacétate de méthyle, qui est disponible commercialement. La cétone a été protégée sous forme de cétal à sept membres et l'homologation d'un carbone à l'aide du déplacement du chlore par un cyanure a été effectué, ce qui nous donne le nitrile **182**. Il n'a pas été possible de réduire directement le nitrile en aldéhyde avec le Dibal-H. Une autre méthode de réduction fait intervenir le nickel de Raney et l'hypophosphite de sodium dans un tampon aqueux comme source d'hydrogène⁶⁰. À basse température, il n'y a pas eu de réaction et lorsque l'on chauffe à 80°C, nous avons obtenu uniquement le produit de réduction complète à l'amine qui cyclise immédiatement en lactame **183**.

SCHÉMA 7-8



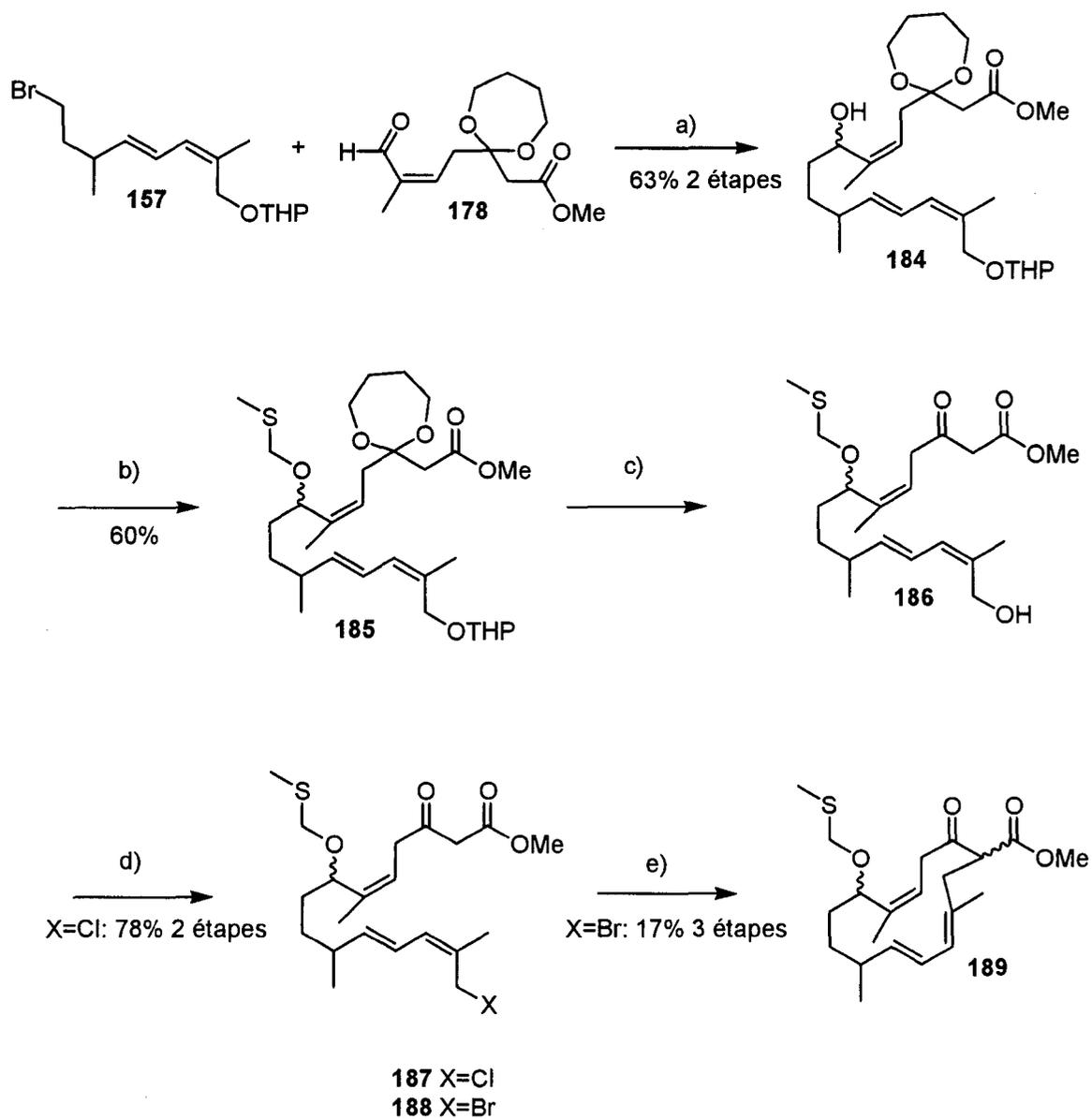
(a) Butanediol, APTS, benzène, Dean-Stark; (b) NaCN, DMSO, 100°C; (c) Dibal-H, -78°C à 0°C; d) Ni de Raney, NaPO₂, Pyr./AcOH/H₂O, 80°C.

En résumé, la protection de l'acétonedicarboxylate de méthyle avec un cétal à sept membres est plus difficile qu'avec le dioxolane. En effet, sa chaîne plus longue rend moins facile son repliement pour la cyclisation, de plus nous sommes aussi dans des conditions parfaites pour la polymérisation. La réduction du monoacide en aldéhyde fonctionne beaucoup mieux avec la voie du thioester et la synthèse peut être applicable à la synthèse à grande échelle, ce qui n'est

pas le cas avec la réduction du chlorure d'acide. En effet, la réduction du chlorure d'acide génère beaucoup de sous-produits et rend son isolation difficile. La voie du nitrile, quant à elle, n'a jamais permis d'obtenir d'aldéhyde lors de la réduction du nitrile. En poussant trop les conditions, on se retrouve avec un lactame qui n'est pas souhaitable dans notre cas. Donc, nous avons une bonne méthode de synthèse de notre diénophile et ce en six étapes (schémas 7-6 et 7-7).

7-4 Couplage (schéma 7-9). De la même manière qu'au schéma 6-14, le diène a été couplé avec le diénophile dans un rendement, cette fois-ci, de 63% à partir de **177**. Pour éviter l'élimination du groupe protecteur, l'alcool a été protégé avec le MTM dans un rendement de 60% ce qui nous mène au produit **185**. La déprotection du THP et du cétal à sept membres a été effectuée en même temps à l'aide du HCl dans l'acétone. L'alcool a été activé par un chlorure ou un bromure⁶¹ et nous avons macrocyclisé à l'aide du carbonate de césium dans l'acétone pour obtenir le macrocycle **189**. Seulement le bromure **188** nous a permis d'obtenir le macrocycle **189** dans un rendement de 17% pour les trois dernières étapes.

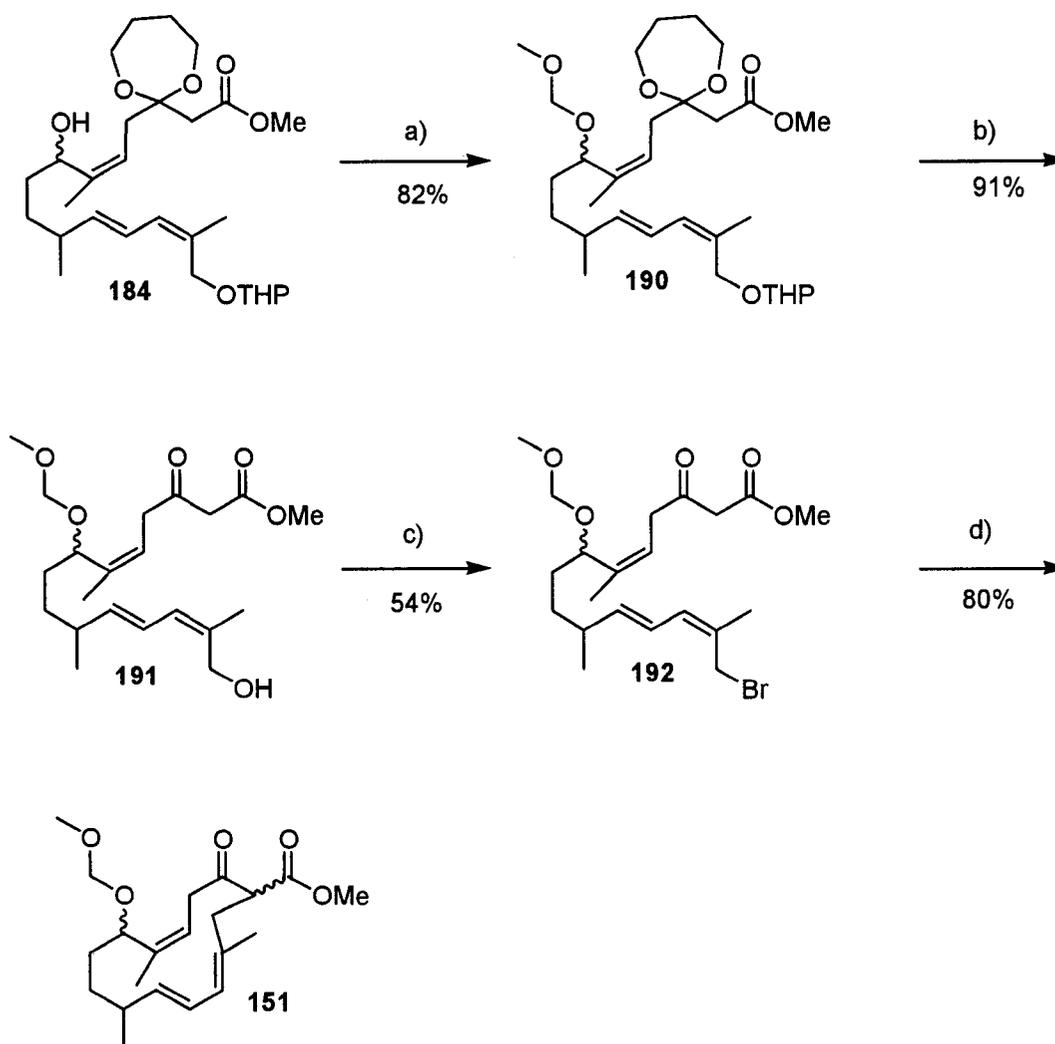
SCHÉMA 7-9



(a) Mg, THF, reflux puis -78°C ; (b) Peroxyde de benzoyle, DMS, MeCN, 0°C ; (c) HCl 6N, acétone, t.a. ; (d) HCA, PPh₃, 2,6-lutidine, THF, -20°C ou PBr₃, THF, 0°C ; (e) Cs₂CO₃, NaI, MeCN, t.a. ou Cs₂CO₃, acétone, t.a.

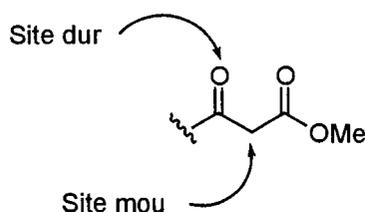
La même séquence a été appliquée pour la synthèse du macrocycle **151** ayant un MOM comme groupement protecteur (schéma 7-10).

SCHÉMA 7-10



(a) MOMCl, DIEA, CH₂Cl₂, t.a. ; (b) HCl 6N, acétone, 0°C; (c) PBr₃, THF, -10°C; (d) Cs₂CO₃, acétone, 0°C, addition lente sur 3h.

Discussion. Le couplage entre le diène et le diénophile fonctionne très bien et il est possible d'introduire différents groupements protecteurs sur l'alcool formé. Deux groupements protecteurs ont fait l'objet d'une attention particulière, soit le MTM et le MOM. Dans les deux cas, il est possible d'atteindre le macrocycle. Dans le cas du MTM, les rendements sont toujours plus faibles qu'avec le MOM et chacune des réactions demande un ajustement des conditions expérimentales pour atteindre un rendement appréciable. Pour cette raison, la voie avec le MOM comme groupement protecteur est à considérer. Pour ce qui est de la réaction de macrocyclisation, qui est selon nous la réaction la plus importante de la séquence, elle a fait l'objet de beaucoup d'attention. Premièrement, il faut activer l'alcool allylique pour que l'anion du β -cétoester puisse le déplacer. Pour ce faire, il existe plusieurs possibilités de groupements différents. L'anion du β -cétoester est un anion ambivalent car il peut réagir soit à son carbone qui est un site mou ou bien à son oxygène qui est un site dur.



Dans notre cas, cet anion doit réagir à son site mou. Pour favoriser cette attaque, il faut un contre-cation mou. C'est pourquoi nous utilisons comme base le carbonate de césium. Nous devons aussi avoir un nucléofuge relativement mou pour maximiser l'attaque du carbone.

Le chlorure n'est pas assez réactif pour macrocycliser et l'ajout d'iodure de césium pour former l'iodure *in situ* requiert une température de 80°C ce qui cause beaucoup de dégradation. La formation de l'iodure à partir de l'alcool n'a jamais donné beaucoup de succès à cause de son instabilité. Le mésylate, quant à lui, donne un mélange de produits différents et beaucoup de dégradation. Ceci pourrait s'expliquer par sa dureté, qui favorise la O-alkylation. Nous avons envisagé d'activer l'alcool avec un acétate et par la suite macrocycliser avec l'aide du palladium, mais le fait que la double liaison soit de géométrie *cis* causerait des problèmes d'isomérisation. En effet, le palladium doit former un complexe π -

allyl pour que la macrocyclisation s'effectue et la double liaison est régénérée par la suite par une β -élimination du palladium.

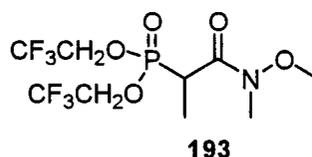
Le bromure s'est avéré être le nucléofuge parfait car la macrocyclisation est très rapide à une température de 0°C. De plus, nous ne détectons pratiquement pas de dégradation mis à part un peu de dimères dans les conditions de dilution moyenne. Nous sommes dans les conditions idéales pour effectuer une addition lente car notre réaction de macrocyclisation est très rapide à 0°C. En effet, pour qu'une addition lente soit dans des conditions de dilution infinie, la réaction doit être rapide pour qu'au moment où la deuxième goutte s'ajoute à la réaction, toutes les molécules contenues dans la première soient transformées en produit final. Si la réaction n'est pas rapide, une addition lente n'a pas sa raison d'être. En additionnant notre bromure sur une période de 3 h, nous éliminons complètement la dimérisation.

Nous avons maintenant une bonne méthode de synthèse de notre macrocycle d'une manière convergente. Pour notre système macrocyclique, la convergence maximale est atteinte avec deux parties du macrocycle que nous couplons ensemble pour par la suite macrocycliser. La synthèse du diénophile et celle du diène comporte six étapes chacune. Dans le cas du diénophile, on utilise un seul groupement protecteur qui est introduit au début de la séquence et nous allongeons le diénophile pour terminer la synthèse avec un aldéhyde prêt pour le couplage. Dans le cas du diène, le centre réactif lors du couplage avec le diénophile est introduit au début de la séquence ce qui normalement nécessiterait l'utilisation d'un groupement protecteur le temps de l'allongement de la chaîne. Le bromure joue le rôle de groupement protecteur car il est inerte tout au long de la synthèse du diène et il ne nécessite pas de déprotection car on le transforme directement en organomagnésien pour le couplage. Une fois le couplage effectué, nous pouvons déprotéger les deux groupements protecteurs en même temps pour libérer les groupements fonctionnels nécessaires à la macrocyclisation. Donc, l'utilisation de groupements protecteurs est réduite au minimum dans la synthèse de notre macrocycle et une bonne convergence nous donnent accès au macrocycle en onze étapes.

Chapitre 8

Création du *N*-méthoxy-*N*-méthyl bis(2,2,2-trifluoroéthyl)phosponamide (figure 8-1)

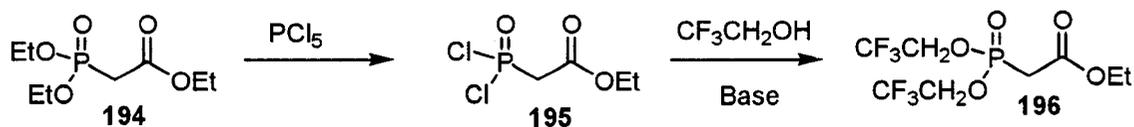
FIGURE 8-1. *N*-méthoxy-*N*-méthyl bis(2,2,2-trifluoroéthyl)phosponamide



8-1 Introduction. La mise au point d'un nouveau phosphonate a été nécessaire car notre aldéhyde **156** (schéma 6-10) contient un ester méthylique et le réactif de Still donne un ester insaturé que nous devons réduire en aldéhyde pour le couplage avec la partie diénique. Cet ester insaturé est moins réactif que notre ester méthylique donc il n'y a aucune sélectivité entre les deux esters. Nous savons que l'amide de Weinreb est un précurseur d'aldéhyde et que sa réduction s'effectue à -78°C , donc il nous est permis de croire que l'on pourrait réduire sélectivement cet amide en présence de l'ester méthylique. Il existe un phosphonate stabilisé par l'amide de Weinreb mais la géométrie de la double liaison formée est uniquement *trans*. Nous avons donc pensé introduire les groupements 2,2,2-trifluoroéthyles à la place des groupements alkyles pour favoriser la géométrie *cis* de l'alcène formé. En effet, Still³⁶ a démontré clairement qu'un phosphonate stabilisé possédant des groupements 2,2,2-trifluoroéthyles donne une géométrie *cis*.

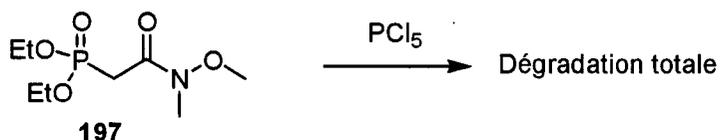
8-2 Synthèse. La méthode de Still³⁶ (schéma 8-1), qui consiste en la chloration du diéthoxyphosphonate **194** en dichlorophosphonate **195** suivie par l'action du 2,2,2-trifluoroéthanol en milieu basique ce qui donne le bis(2,2,2-trifluoroéthyl)phosphonate **196**, a été essayée sur le phosphonate **197**.

SCHÉMA 8-1



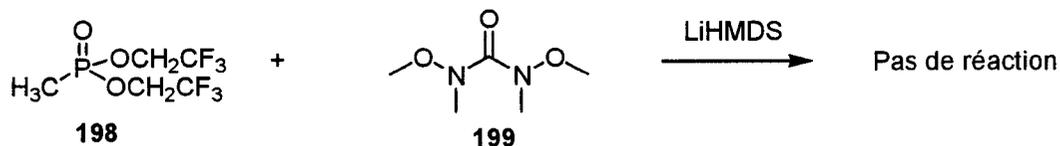
Malheureusement, lorsque le phosphonate de départ contient l'amide de Weinreb (schéma 8-2), l'action du PCl_5 a mené à la dégradation totale de celui-ci. Il nous a donc été impossible de synthétiser notre 2,2,2-trifluoroéthylphosphonate par cette méthode.

SCHÉMA 8-2



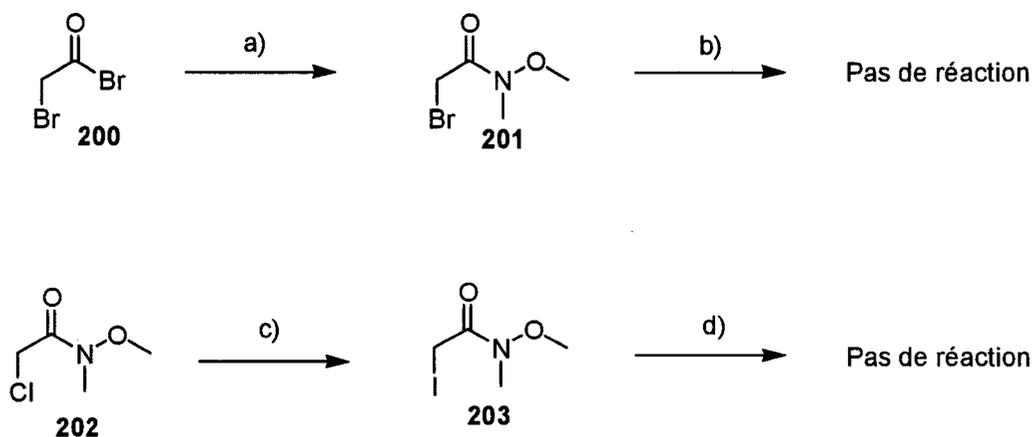
Une autre méthode⁶² consiste à déprotoner le méthyl bis(2,2,2-trifluoroéthyl)phosphonate **198** et de le faire réagir avec un électrophile. Nous avons utilisé le *N,N'*-diméthoxy-*N,N'*-diméthylurée⁶³ **199** comme électrophile pour nous mener à notre phosphonate, mais il n'y a jamais eu de réaction entre les deux molécules.

SCHÉMA 8-3



La méthode classique pour la synthèse des phosphonates est la réaction d'*Arbuzov*⁶⁴ (schéma 8-4) qui consiste en l'attaque d'un trialkylphosphite sur un composé carbonyle α -halogéné. La réaction est fort simple, il suffit de chauffer les deux réactifs ensemble puis de distiller le phosphonate formé. Le tris(2,2,2-trifluoroéthyl)phosphite est disponible commercialement et il a été très simple d'obtenir le bromure **201**⁶⁵. En chauffant les deux réactifs ensemble, nous n'avons jamais détecté la formation du phosphonate et en poussant un peu la réaction, la dégradation de la phosphite survient vers les 200°C. Nous avons aussi synthétisé l'iodure **203** et, même avec cet électrophile, il n'y a pas eu formation du phosphonate.

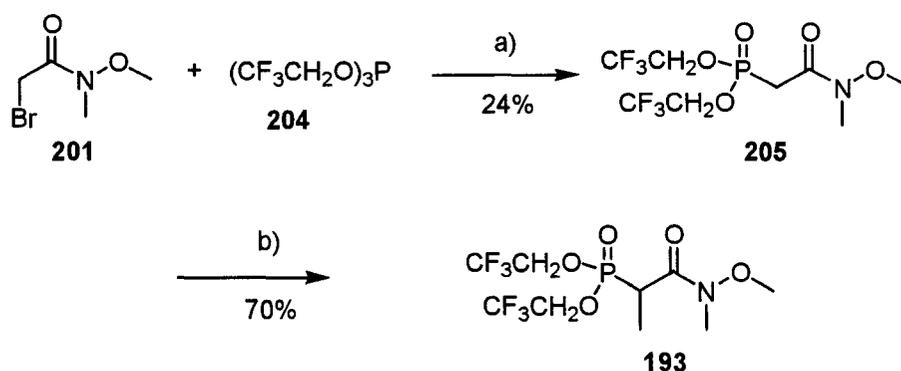
SCHÉMA 8-4



(a) $\text{NH}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; (b) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{P}$, 125°C ; (c) NaI , acétone, reflux; (d) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{P}$, 125°C .

Tius et Bush-Petersen⁶⁶ ont utilisé le KF sur alumine pour former des amides de Weinreb α -substitués. Nous avons alors essayé de chauffer le tris(2,2,2-trifluoroéthyl)phosphite avec l' α -bromoamide **201** en présence de KF/Alumine avec l'acétonitrile comme solvant (schéma 8-5) et nous avons obtenu le phosphonate désiré **205** dans un rendement de 24%. Nous pouvons par la suite introduire un méthyle supplémentaire, ce qui nous a mené au phosphonate **193**.

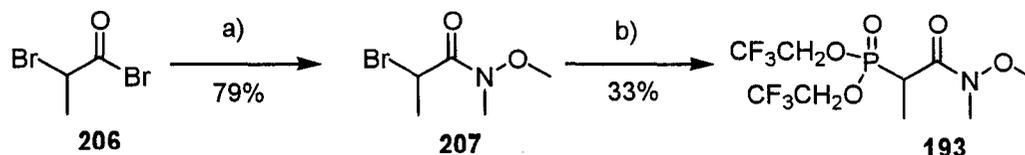
SCHÉMA 8-5



(a) KF/alumine, 100°C, MeCN; (b) KH, MeI, THF.

Il a aussi été possible d'arriver directement au phosphonate **193** en partant du bromure **207** dans les mêmes conditions (schéma 8-6).

SCHÉMA 8-6

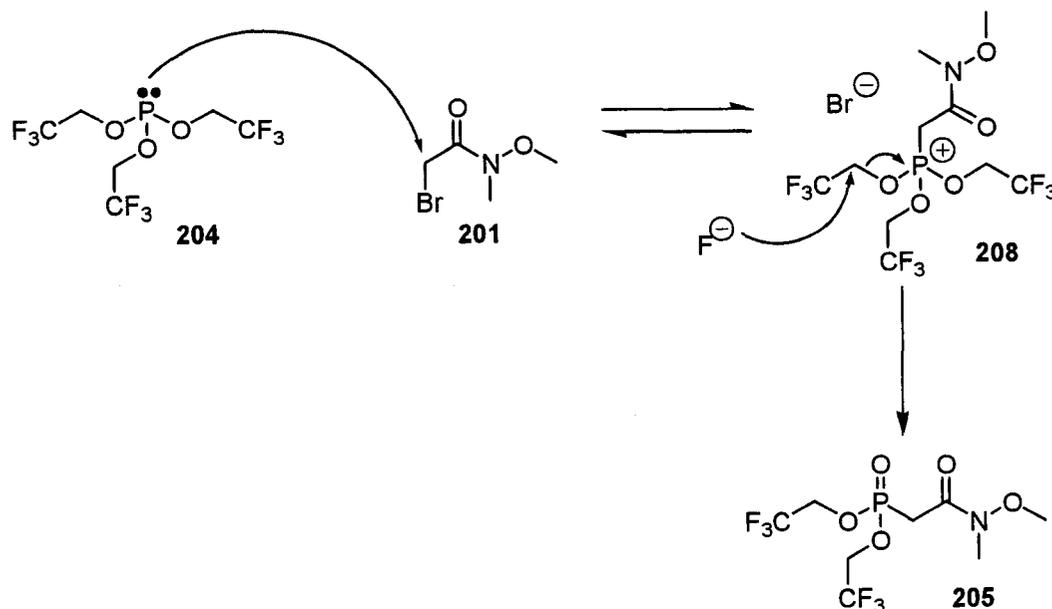


(a) $\text{NH}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C; (b) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{P}$, KF/alumine, MeCN, reflux.

La bis(2,2,2-trifluoroéthyle)phosphite est un nucléophile beaucoup moins puissant qu'une alkylphosphite ne possédant pas les groupements trifluoroéthyles car ceux-ci sont électroattracteurs par induction, ce qui diminue la densité électronique sur l'atome de phosphore et par le fait même sa nucléophilie. Cette faible nucléophilie rend la synthèse de notre phosphonate impossible dans les conditions normales de synthèse des phosphonates. Cet effet électroattracteur est indispensable au phosphonate pour lui permettre de donner un alcène de géométrie *cis*. Il faut par conséquent trouver un moyen d'augmenter la nucléophilie de la phosphite ou bien d'augmenter l'électrophilie de l'électrophile utilisé pour la réaction d'Arbuzov. Il n'existe pas beaucoup d'électrophiles permettant l'introduction de l'amide de Weinreb car cet amide est lui-même un excellent électrophile. Nous avons donc utilisé le *N,N'*-diméthoxy-*N,N'*-diméthylurée, mais sans succès.

Nous avons réussi à synthétiser notre phosphonate en utilisant du KF/alumine, mais son mode d'action reste obscure. Voici tout de même ce qui est possible selon nous: le KF peut soit augmenter la nucléophilie du nucléophile, soit l'électrophilie de l'électrophile. Il est possible que le fluorure déplace le brome pour former un dérivé fluoro mais ce dernier serait moins électrophile que le bromo. Cependant, il est alors peu probable que l'activation se fasse de cette manière. Il est fort probable que l'action du KF se situe au niveau de la phosphite. Pour mieux comprendre, voici le mécanisme de la réaction que nous proposons: la première voie possible (schéma 8-7) est que la phosphite déplace le brome et que l'ion fluorure vienne attaquer de manière SN_2 pour libérer le phosphonate. Cette attaque de la tris(2,2,2-trifluoroéthyl)phosphite est défavorisée comparativement à une alkylphosphite car elle génère une charge positive sur l'atome de phosphore qui est substitué avec trois groupements électroattracteurs. Donc, le temps de vie de l'espèce chargée est très court et un nucléophile puissant comme l'ion fluorure est indispensable pour convertir rapidement l'intermédiaire **208** en phosphonate, ce que le bromure est incapable de faire.

SCHÉMA 8-7

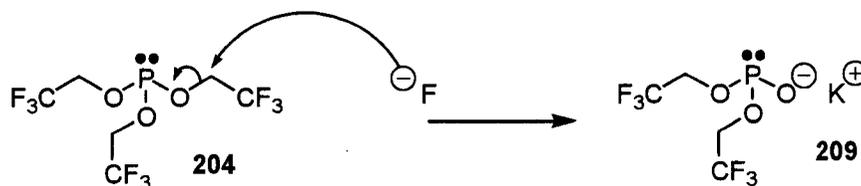


L'ion fluorure pourrait aussi réagir directement sur la phosphite (schéma 8-8) pour en faire un dérivé **209** beaucoup plus nucléophile et par le fait même permettre la formation de notre phosphonate. Le nouveau nucléophile peut réagir soit par l'atome de phosphore (site mou) ou bien par l'atome d'oxygène (site dur). Le site électrophile de notre bromoamide **201** est un atome de carbone, site mou, donc c'est l'atome de phosphore qui attaque pour donner directement notre phosphonate **205**.

Dans un but purement académique, pour nous aider à comprendre le mécanisme d'action du KF, voici deux expériences fort simples que nous pourrions mener : premièrement, en synthétisant le dérivé fluoré du bromoamide **201** et en le soumettant aux conditions expérimentales sans l'ajout du KF, nous pourrions voir si il y a formation du phosphonate. Si oui, cela voudrait dire que l'intermédiaire fluoré est possiblement formé par l'action du KF sur le bromure et donc le KF augmenterait l'électrophilie de l'électrophile. Deuxièmement, il suffirait d'hydrolyser la phosphite à l'aide du KOH pour ainsi former l'espèce **209** et par la

suite la soumettre aux conditions expérimentales, toujours sans l'ajout de KF pour voir s'il y a formation du phosphonate. Si oui, cela confirmerait que l'action du KF se fait au niveau de la phosphite en augmentant la nucléophilicité du nucléophile.

SCHÉMA 8-8



Conclusion. Nous avons un moyen simple de synthétiser le phosphonate **193** dans un rendement acceptable et pour prouver la versatilité de ce phosphonate dans la synthèse d'amide insaturé de géométrie *cis* nous avons effectués, avec l'aide de Félix Dupont, une série de réactions d'oléfinations sur différent aldéhydes. Cette étude a démontrée la versatilité et la sélectivité de notre phosphonate **193**, ce qui a mené a une publication dans le *Journal of Organic Chemistry*⁶⁷.

Chapitre 9

Diels-Alder transannulaire

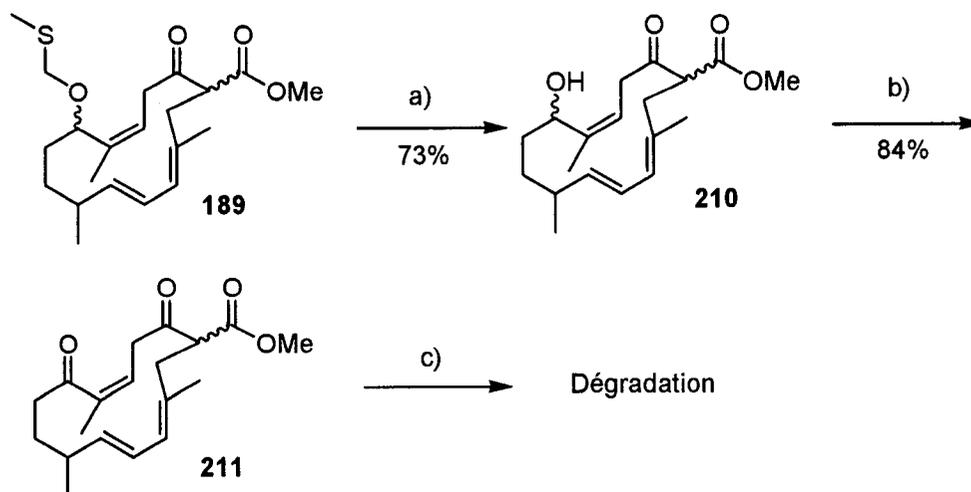
9-1 Introduction. Avec en main un macrocycle portant deux groupements protecteurs différents, soit un MTM (**189**) ou un MOM (**151**, chapitre 7), il nous reste maintenant à les soumettre aux différentes conditions de Diels-Alder pour connaître leur réactivité.

9-2 Macrocycle 189 avec MTM (schéma 9-1). Le macrocycle **189** (schéma 7-9) a été déprotégé à l'aide du chlorure de mercure⁶⁸ dans un rendement de 73% et l'alcool résultant a été oxydé en énone **211** prêt pour l'activation avec des acides de Lewis. Tous les essais de Diels-Alder sur le macrocycle **211** avec activation par acides de Lewis ont conduit à la dégradation de ce macrocycle sans jamais donner de produit tricyclique. Les conditions expérimentales essayées sont décrites dans le tableau 9-1.

Tableau 9-1 Conditions expérimentales du DATA.

Essai	Conditions	Résultat
1	Mg(ClO ₄) ₂ , CH ₂ Cl ₂ , reflux	Dégradation
2	HgCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , reflux	Dégradation
3	Mg(ClO ₄) ₂ , CH ₂ Cl ₂ , K ₂ CO ₃ , reflux	Dégradation
4	SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , reflux	Multitude de produits
5	SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , t. a.	Multitude de produits

SCHÉMA 9-1



(a) HgCl_2 , acétone/ H_2O , t.a. ; (b) Dess-Martin, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , t.a. ; (c) Voir tableau 9-1.

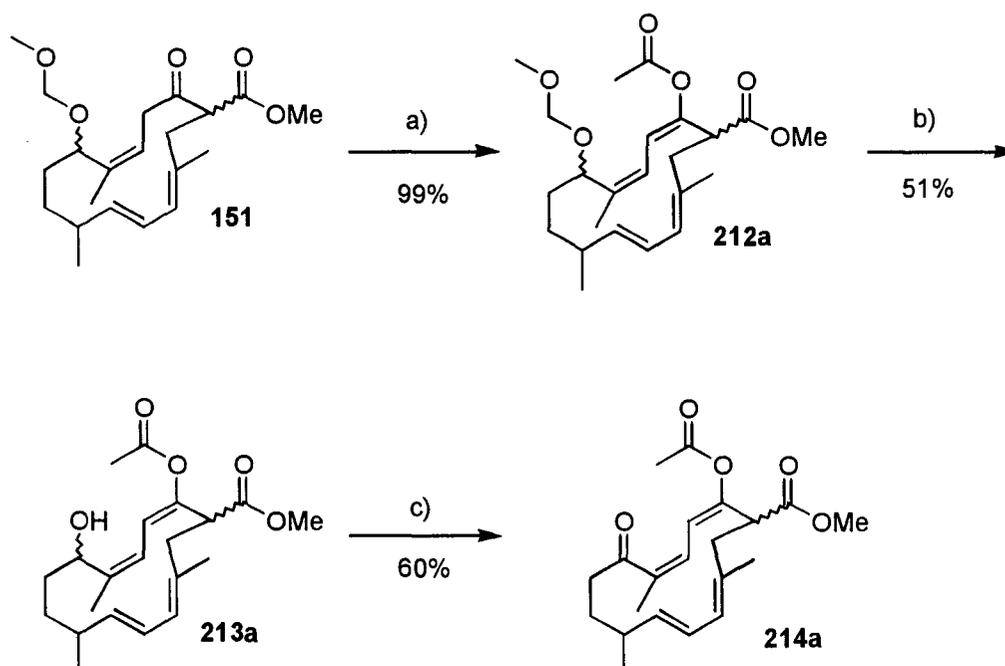
La réaction de Diels-Alder a également été essayée sur le macrocycle **189** dans des conditions d'activation thermique avec le β -cétoester libre. Les résultats obtenus sont résumés au tableau 9-2.

Tableau 9-2 Diels-Alder thermique

Essai	Conditions	Résultat
1	Toluène, 230°C, Diisopropylamine	Décarboxylation
2	Toluène, 230°C	Décarboxylation
3	Toluène, 200°C	Décarboxylation

9-3 Macrocycle 151 avec MOM (schéma 9-2). Il est fort probable que la dégradation du macrocycle **189** soit due à la présence du β -cétoester. Donc, avec le macrocycle **151**, nous avons protégé le β -cétoester à l'aide d'un acétate d'énol **212a**. La structure **212a** où nous retrouvons l'acétate d'énol non conjugué a été attribuée à ce composé par RMN du proton. Nous avons également fait l'hypothèse qu'à cause de sa nature macrocyclique, la géométrie de la double liaison de cet acétate d'énol serait vraisemblablement de géométrie *cis*. Le groupement protecteur MOM⁶⁹ a été enlevé et l'alcool résultant a été oxydé en énone **214a** dans le but de tenter la réaction de Diels-Alder transannulaire.

SCHÉMA 9-2

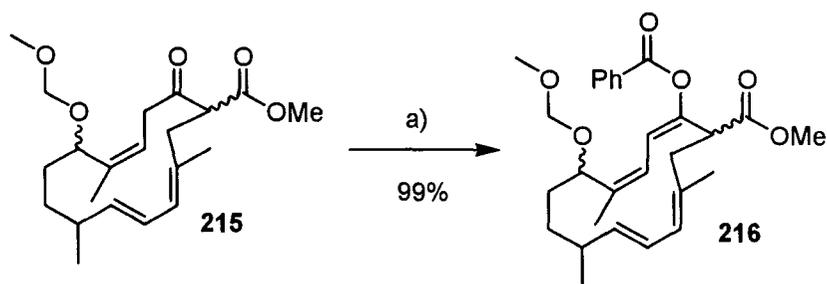


(a) Ac_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , t.a. ; (b) TMSBr, THF, t.a. ; (c) Dess-Martin, CH_2Cl_2 , t.a.

Les résultats de la réaction de Diels-Alder catalysée par des acides de Lewis sont décrits dans le tableau 9-3. Nous avons également tenté des conditions d'activation thermique dont les résultats sont décrits dans le tableau 9-4.

Tableau 9-3 Diels-Alder sur l'énone **214a** avec β -cétoester protégé.

Essai	Conditions	Résultat
1	SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , t. a.	Dégradation
2	Trifluoroéthanol, 100°C	Produit de départ
3	Toluène, 200°C	Décarboxylation
4	MgBr ₂ , Benzène, reflux	Produit de départ
5	BF ₃ ·Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , reflux	Dégradation
6	BF ₃ ·Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0°C	Multitude de produits
7	TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ , 0°C	Voir schéma 9-4

SCHÉMA 9-3

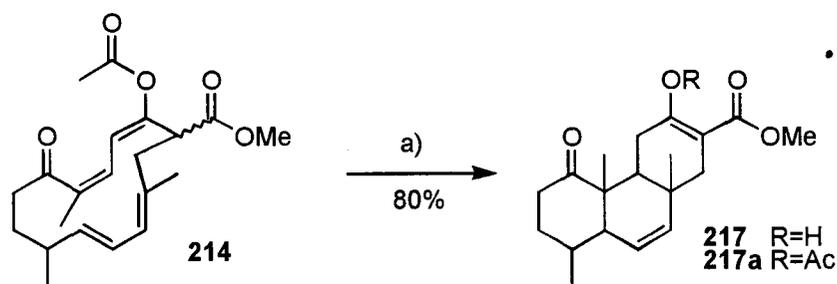
(a) (PhCO)₂O, DMAP, CH₂Cl₂, t. a.

Tableau 9-4 Diels-Alder thermique sur un macrocycle protégé avec un MOM et la fonction β -cétoester protégée avec un benzoate (essais 1 et 2) ou un acétate (essais 3 à 9).

Essai	Conditions	Résultat
1	Toluène, 185°C	Produit de départ
2	Toluène, 220°C	Dégradation
3	Toluène, reflux	Produit de départ
4	DMSO, 185°C	Dégradation
5	Toluène, 200°C, 2h	Produit de départ
6	Toluène, 210°C, 2h	Produit de départ
7	Toluène, 220°C, 2h	Produit de départ
8	Toluène, 230°C, 2h	Produit de départ
9	Toluène, 250°C, 2h	Dégradation

Le seul produit tricyclique observé (schéma 9-4) a été obtenu lors de l'utilisation du TMSOTf à une température de 0°C sur le macrocycle **214**, ce qui nous a donné le tricyclic **217**.

SCHÉMA 9-4

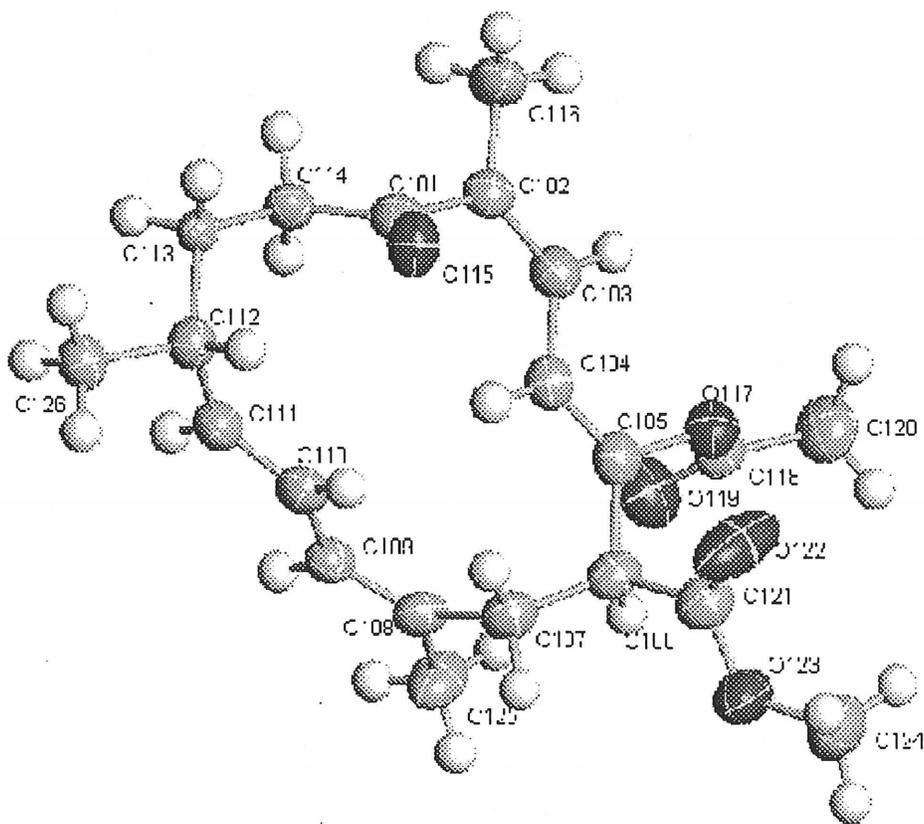
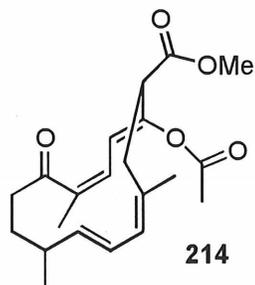


(a) TMSOTf, CH₂Cl₂, 0°C.

Lorsque ces travaux ont été terminés, nous avons finalement réussi à obtenir des cristaux du composé **214** que nous avons soumis à la diffraction des rayons-X (figure 9-1). La structure cristalline nous a confirmé la géométrie *trans-cis-cis* du macrocycle ainsi que l'ester d'énol qui est conjugué avec le diénophile. De plus, à notre grande surprise, l'ester d'énol est de géométrie *trans* au lieu de *cis* comme nous l'avions prévu. Ceci explique bien le fait que nous n'avons pas obtenu de réaction de Diels-Alder dans le cas d'une activation thermique car cela impliquerait la présence d'une double liaison de géométrie *trans* dans un cycle à 6 membres ce qui est géométriquement impossible.

Nous avons obtenu un produit de Diels-Alder **217** lorsque nous avons utilisé le TMSOTf comme acide de Lewis et ce, selon les évidences RMN suivantes :

FIGURE 9-1 Structure moléculaire du macrocycle **214** déterminée par la diffraction des rayons-X.



1- La région des alcènes comporte trois signaux comptant pour cinq protons pour le macrocycle **214** tandis que le produit **217** en comporte un seul comptant pour deux protons.

2- Les deux méthyles sur **214** ont des déplacements chimiques de 1.90 ppm et 1.76 ppm caractéristiques de méthyles sur un alcène tandis que sur **217** ils ont des déplacements de 1.16 ppm et 1.14 ppm ce qui est caractéristique de méthyles sur un carbone saturé.

3- Le signal à 12.8 ppm du produit **217** peut être attribué à l'énol du β -cétœster ou à une impureté. De même, le singulet à 2.1 peut être assigné à un groupement acétate sur l'énol ou bien à une impureté. Le spectre de masse nous donne la bonne masse moins une molécule d'eau dans le cas de **217** ou bien moins AcOH dans le cas où nous aurions l'acétate d'énol **217a**.

Donc selon les évidences spectrales nous aurions l'énol **217** ou bien peut-être l'acétate d'énol **217a**. Dans un autre ordre d'idées (schéma 9-5), lors de l'hydrolyse du MOM sur le macrocycle **212**, nous avons observé, avec l'utilisation du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ comme acide de Lewis, un produit nouveau qui s'est formé uniquement à la température ambiante. Lorsque la réaction d'hydrolyse a été effectuée à 0°C , nous ne détectons pas ce produit. Le spectre RMN proton a montré un changement drastique dans la région des alcènes. En effet, nous ne distinguons plus le triène mais bien un signal beaucoup plus simple, ce qui nous fait dire qu'il y a probablement eu une réaction péricyclique lors de l'hydrolyse, de plus le groupement MOM n'est plus sur la molécule. Le tableau 9-5 montre les conditions expérimentales qui ont mené à un changement dans les protons alcéniques.

SCHÉMA 9-5. Suggestions de réaction péricyclique.

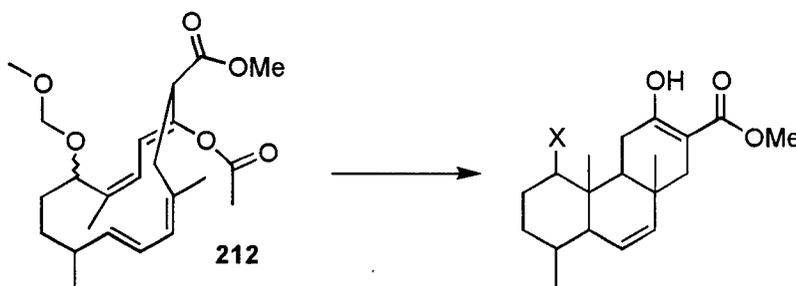


Tableau 9-5 Réactions nouvelles observées sur le macrocycle protégé avec un MOM 212.

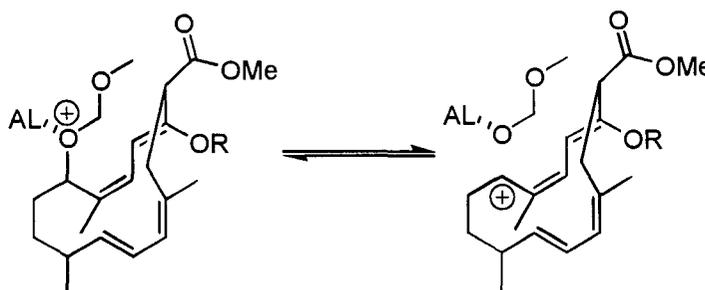
Essai	Conditions	Résultat
1	$\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$, CH_2Cl_2 , 0°C	Produit de départ
2	$\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$, CH_2Cl_2 , t.a.	Réaction péricyclique
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , t.a.	Réaction péricyclique
4	$(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$, TFE, 80°C	Produit de départ
5	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TFE	Réaction péricyclique
6	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AcOH, t.a.	Réaction péricyclique
7	MgBr_2 , TFE, reflux	Dégradation
8	CAN, CH_2Cl_2 , 0°C	Produit de départ
9	DDQ, CH_2Cl_2 , t.a.	Multitude de produits

En résumé, plusieurs essais de la réaction de Diels-Alder ont été effectués dans des conditions d'activation thermique ou bien d'activation par un acide de Lewis. Dans le cas d'activation thermique, lorsque le β -cétoester n'est pas protégé, il y a décarboxylation de l'ester avant la réaction de Diels-Alder ce qui est non compatible avec notre approche à la quassine car nous avons besoin de ce β -cétoester pour introduire la lactone de la quassine. L'utilisation d'un acide de Lewis sur le β -cétoester libre conduit uniquement à la dégradation de celui-ci. La protection de ce β -cétoester est donc nécessaire et pour ce faire nous l'avons protégé sous forme d'acétate d'énol. Cependant, la structure rayons-X (figures 9-1) montre que l'acétate d'énol est conjugué avec le diénophile au lieu d'avec l'ester.

De plus, la géométrie de cet énoï est *trans* ce qui empêche la formation de l'adduit de Diels-Alder pour des raisons géométriques. La seule méthode menant à un produit tricyclique est celle utilisant le TMSOTf comme acide de Lewis.

Pour ce qui est de la réaction péricyclique du schéma 9-5, il est fort probable que le produit obtenu ne soit pas un tricycle avec les bonnes géométries car la présence de l'ester d'énoï *trans* empêche la formation d'un cycle à six membres. Mais il serait intéressant de protéger le β -cétoester avec un groupement protecteur comme un cétal et traiter ce macrocycle dans les conditions du tableau 9-5 pour voir si nous pourrions avoir une réaction de Diels-Alder catalysée par la formation d'un pseudo carbocation. En effet, l'action d'un acide de Lewis sur le groupement MOM a pour effet de générer un ion oxonium qui pourrait être en équilibre avec un pseudo carbocation allylique (figure 9-2), ce qui aurait comme effet de diminuer de beaucoup l'énergie de l'orbitale LUMO du diénophile et ainsi permettre une réaction péricyclique à la température ambiante mais non à une température de 0°C.

FIGURE 9-2. Équilibre carbocationique.



CONCLUSION GÉNÉRALE

Premièrement, pour ce qui est de notre approche à la synthèse de l'acide fusidique, nous avons démontré que la réaction de Diels-Alder transannulaire, sur notre tricycle de géométrie *trans-trans-cis*, donne un seul produit tricyclique sous catalyse d'un acide de Lewis. De plus, les jonctions de cycles sont les mêmes que celles de l'acide fusidique, soient *trans-syn-trans*, donc notre approche est pleinement envisageable pour la synthèse totale de l'acide fusidique.

L'étude de la réaction de Diels-Alder transannulaire en série *trans-trans-cis* nous a permis de mieux comprendre les paramètres qui influencent cette réaction. En effet, nous avons démontré que les effets stériques sont plus importants que les effets électroniques dans la réaction de Diels-Alder transannulaire.

Deuxièmement, notre approche très convergente pour la synthèse des quassinoïdes et plus particulièrement celle pour la quassine est très prometteuse (schéma 9-6, 9-7, 9-8 et 9-9). Nous avons développé une synthèse convergente nous permettant d'atteindre un macrocycle de géométrie *trans-cis-cis* très bien fonctionnalisé pour la quassine et ce en 11 étapes. Nous avons aussi beaucoup appris sur la réaction de DATA et nous avons trouvé des conditions expérimentales nous permettant d'obtenir un seul produit de Diels-Alder. Nous sommes maintenant très près de l'intermédiaire de Grieco pour effectuer la synthèse totale formelle de la quassine. De plus, il nous est permis de penser que l'on pourra effectuer la synthèse totale de la quassine dans un nombre d'étapes concurrentiel avec les synthèses connues à ce jour.

Finalement, lors de la recherche d'une méthode très convergente pour la synthèse du macrocycle menant à la quassine, nous avons inventé un nouveau phosphonate dont nous avons démontré l'utilité en synthèse organique.

SCHÉMA 9-6. Synthèse du diène.

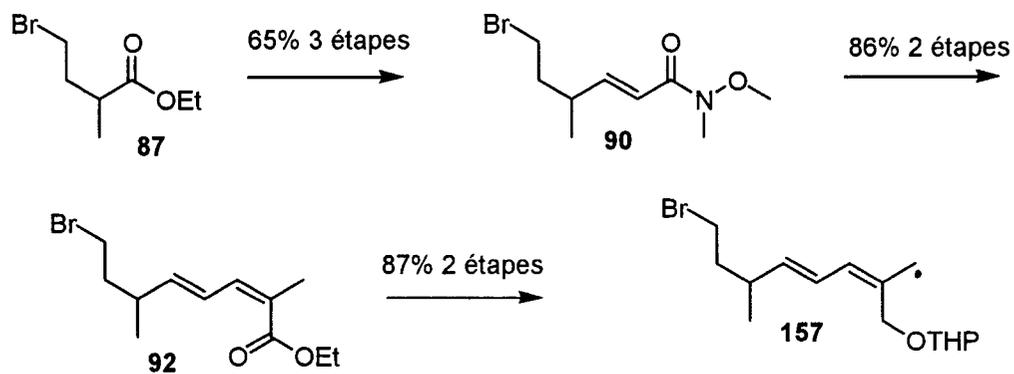


SCHÉMA 9-7. Synthèse du diénophile.

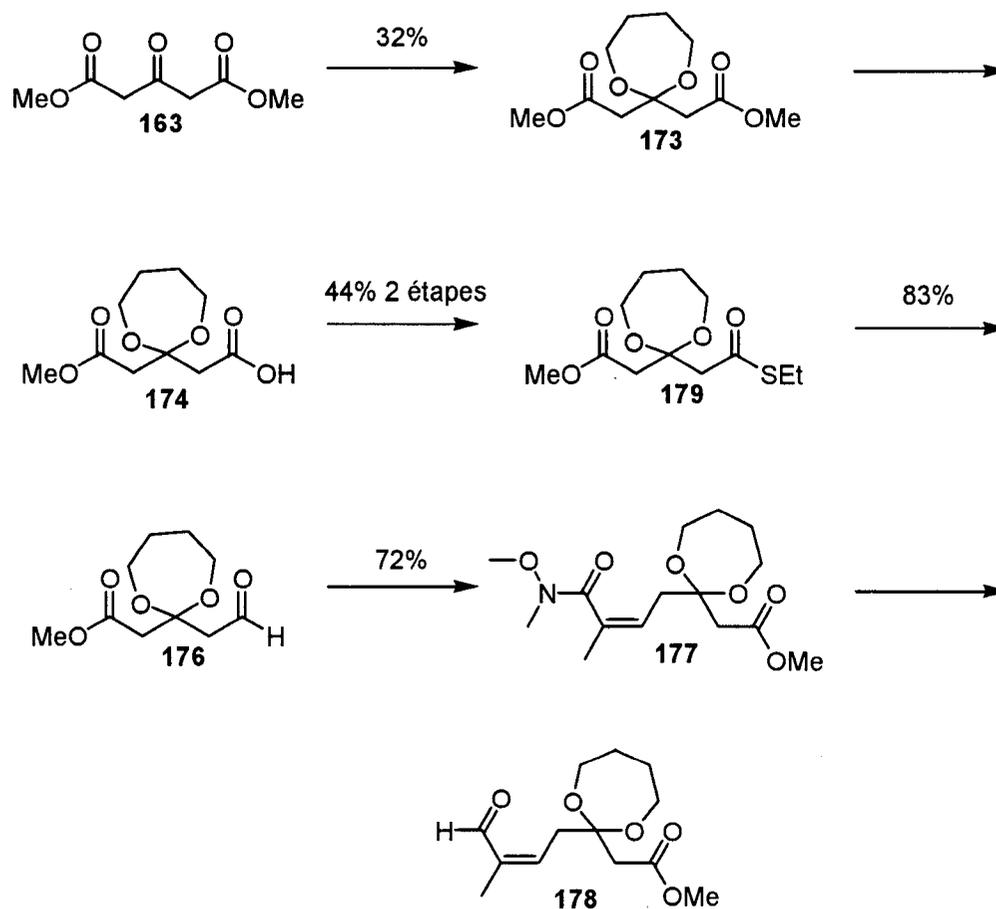


SCHÉMA 9-8. Couplage et macrocyclisation.

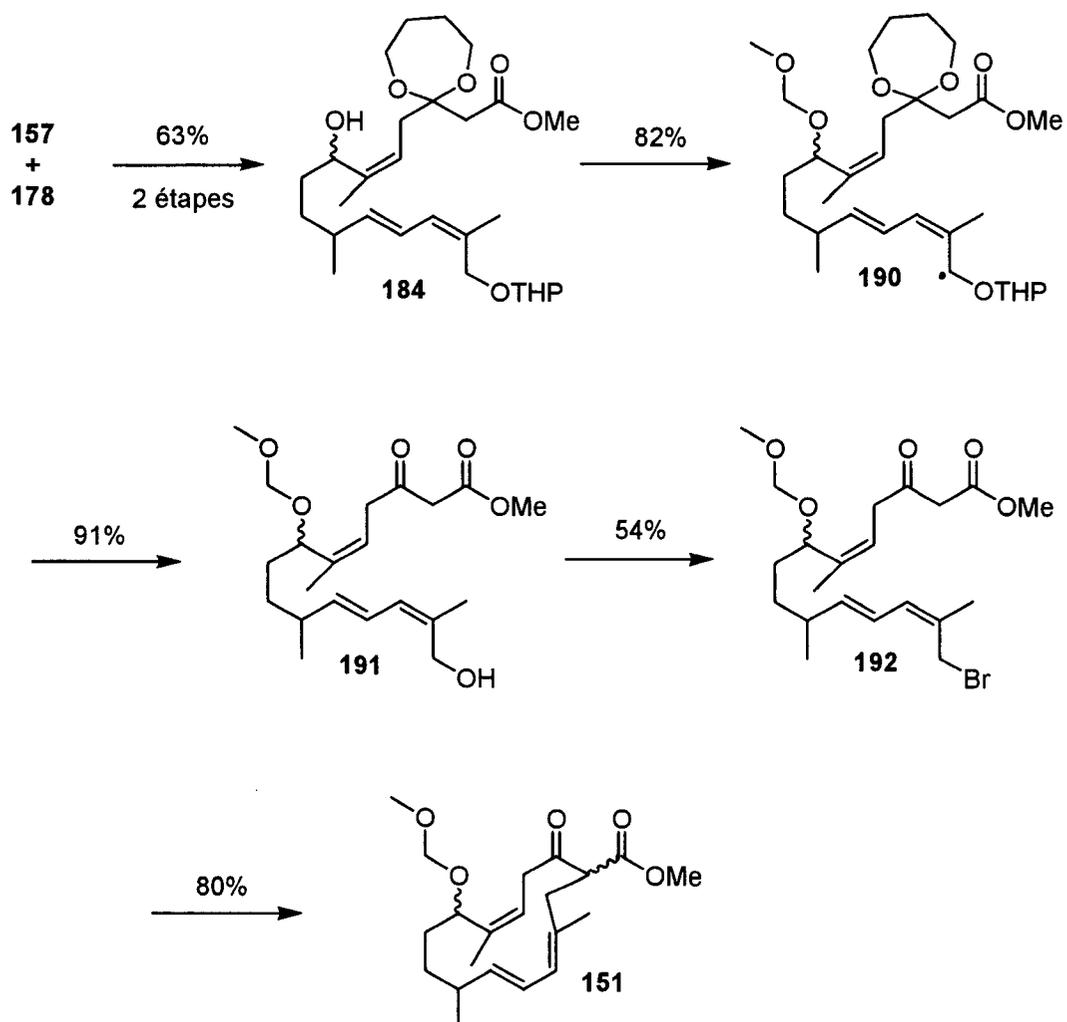
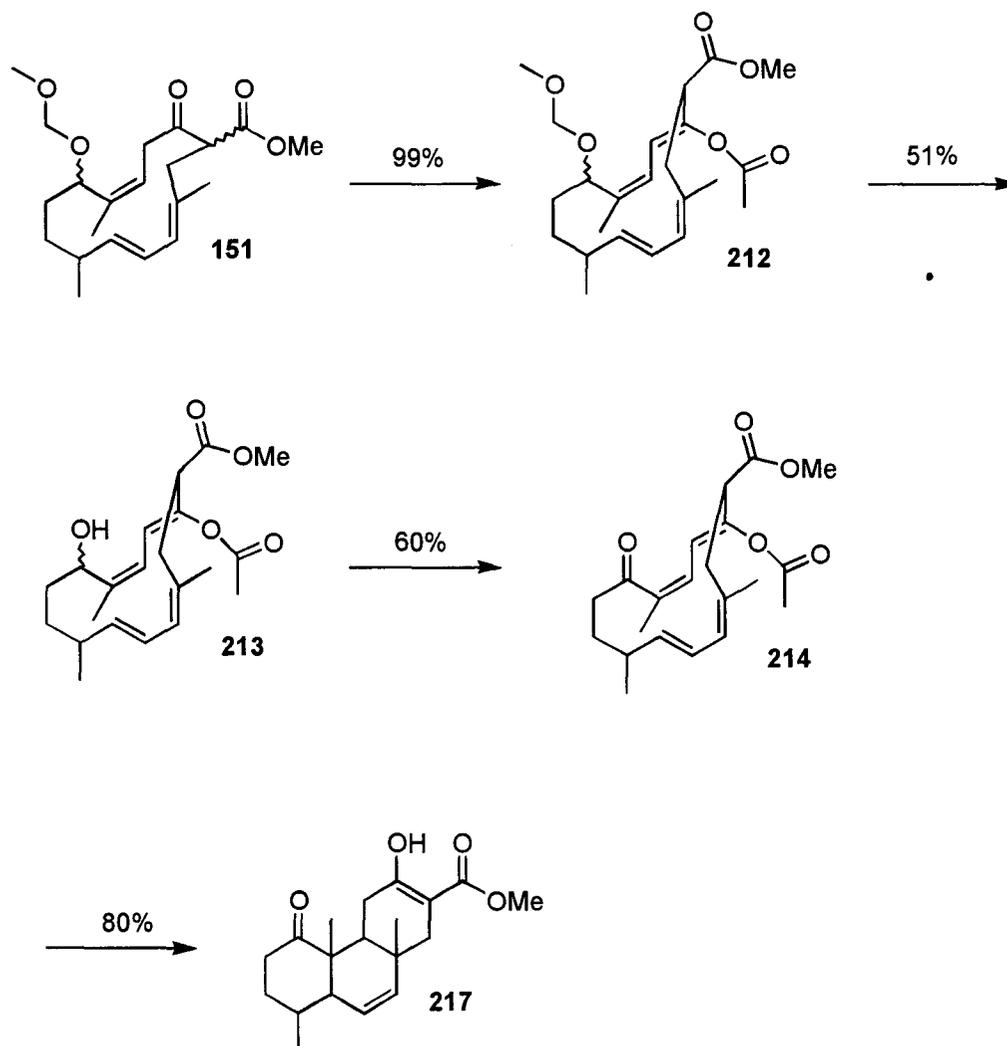


SCHÉMA 9-9. Diels-Alder.



Partie Expérimentale

Généralités

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote (section 1) ou d'argon (section 2) en condition anhydre. Les chromatographies sur couche mince ont été faites sur un support de verre recouvert de gel de silice (0.25mm) 60 F-250 (Merck). Les produits des chromatographie sur couche mince ont été visualisés sous une lampe UV et révélés avec une solution de molybdate d'ammonium cérique, suivi d'un chauffage sur une plaque chauffante. Les chromatographies éclairées ont été effectuées avec du gel de silice Merck Kieselgel (230-400 mesh). Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation. Les agents desséchants utilisés sont rapportés dans le tableau 10-1.

Tableau 10-1 Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants.

Solvant	Agent desséchant
Acétate d'éthyle	Aucun
Acétone	Aucun
Acétonitrile	Hydrure de calcium
Benzène	Aucun
Chloroforme	Aucun
Dichlorométhane	Hydrure de calcium
<i>N,N</i> -Diméthylformamide	Hydrure de calcium
Éther	Sodium, benzophénone
Hexane	Aucun
Méthanol	Magnésium, iode
Tétrahydrofurane	Sodium, benzophénone
Toluène	Hydrure de calcium

Les spectres infrarouges ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de chlorure de sodium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les angles de rotation optique ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. Les déplacements chimiques sont rapportés en parties par million (ppm). Le standard interne est le chloroforme (7.26 ppm) pour la résonance des protons et (77.0 ppm) pour celle des carbone 13. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F. L'analyse cristallographique a été faite à l'aide d'un diffractomètre Enraf-Nonius CAD-4. Les abréviations utilisées pour les descriptions de spectres sont donné dans le tableau 10-2.

Tableau 10-2. Abréviations utilisées pour la descriptions de spectres.

Abréviation	Signification
$[\alpha]_D^{20}$	Rotation optique à 20°C
δ	Déplacement chimique
d	Doublet
dd	Doublet de doublet
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
m	Multiplet
q	Quadruplet
RMN ^{13}C	Résonance magnétique des carbones 13
RMN ^1H	Résonance magnétique des protons
s	Singulet
SM	Spectre de masse
T	Triplet

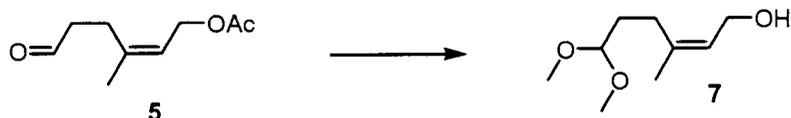
Modes opératoires

Aldéhyde 5



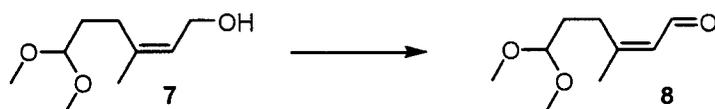
À une solution d'acétate de néryle (30 g, 153 mmol) dans le dichlorométhane (700 ml) a été ajouté l'acide *m*-chloroperbenzoïque (42 g, 183 mmol) à 0°C. Après 30 min à 0°C le mélange réactionnel a été traité avec une solution saturée de thiosulfate de sodium (100 ml). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans un mélange de tétrahydrofurane (700 ml) et d'eau (70 ml) puis le périodate de sodium (35.8 g, 168 mmol) a été ajouté suivi par une solution d'acide hydrochlorhique concentrée (60 gouttes). Après 1 h 30 min d'agitation à température ambiante, la solution a été traitée avec une de thiosulfate de sodium (100 ml). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3X). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'aldéhyde 5 sous forme d'une huile incolore qui a été utilisée pour l'étape suivante sans purification.

Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Alcool 7

À une solution de l'aldéhyde **5** (26.1 g, 153 mmol) dans le méthanol (500 ml) a été ajoutée une solution de chlorure d'hydrogène dans le dioxane (4.0 M, 7.65 ml, 30.6 mmol). Après 1 h d'agitation à température ambiante, le carbonate de potassium (8.45 g, 61.2 mmol) a été ajouté. Après 12 h d'agitation à température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 ml) et le méthanol a été évaporé sous pression réduite. Le résidu a été extrait avec de l'éther (3X) et les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'alcool **7** sous forme d'une huile jaune pâle qui a été utilisée pour l'étape suivante sans purification.

Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

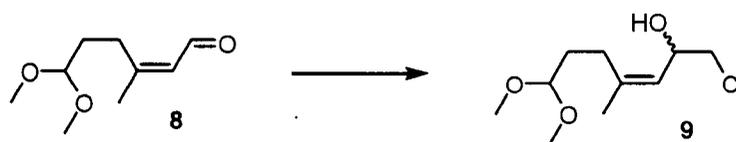
Aldéhyde 8

À une solution de chlorure d'oxalyle (7.3 g, 57.4 mmol) dans le dichlorométhane (500 ml) a été ajouté le diméthylsulfoxyde (10.8 g, 137.8 mmol) à -78°C sur une période de 10 min. Une solution de l'alcool **7** (10 g, 57.4 mmol) dans le dichlorométhane (50 ml), a été ajoutée lentement. Après 1 h d'agitation à -78°C , la triéthylamine (29 g, 287 mmol) a été ajoutée au mélange réactionnel, qui a été réchauffé lentement jusqu'à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été traité avec de l'eau (300 ml), les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair

sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (40:60) pour donner l'aldéhyde **8** (6 g, 61% pour 4 étapes) sous forme d'une huile jaune.

Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

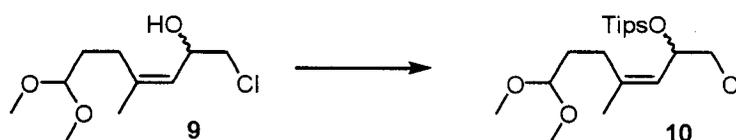
Chlorohydrine **9**



À une solution de l'aldéhyde **8** (2.46 g, 14.3 mmol) dans le tétrahydrofurane (100 ml) à -78°C , a été ajouté le bromochlorométhane (2.3 g, 17.9 mmol) et le lithium (496 mg, 71.5 mmol) coupé en petits morceaux. La suspension a été agitée à -78°C pendant 4 h. L'excès de lithium a été filtré et la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 ml). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'alcool **9** (3.18 g, 99%) sous forme d'une huile incolore qui a été utilisée pour l'étape suivante sans purification.

Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Silyléther **10**

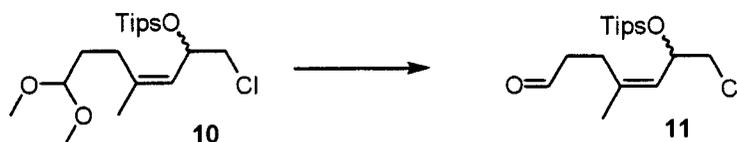


À une solution de l'alcool **9** (8 g, 36 mmol) dans le dichlorométhane (150 ml) à 0°C , ont été ajoutés la 2,6-lutidine (7.72 g, 72 mmol) et le trifluorométhanesulfonate de

triisopropylsilyl (16.5 g, 54 mmol). Après 15 min d'agitation à 0°C, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 ml). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'éther **10** sous forme d'une huile jaune qui a été utilisée pour l'étape suivante sans purification.

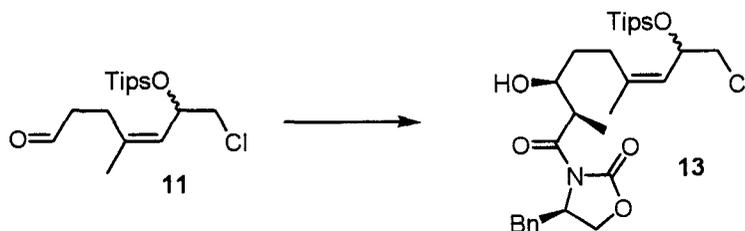
Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Aldéhyde 11



À une solution du diméthylecétal **10** (13.6 g, 36 mmol) dans le dichlorométhane (280 ml) à la température ambiante, a été ajoutée une solution aqueuse d'acide trifluoroacétique (50%, 28 ml). Après 2 h d'agitation, la solution a été traitée lentement avec du carbonate de potassium jusqu'à pH 8. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (10:90) pour donner l'aldéhyde **11** (11 g, 97% pour 2 étapes) sous forme d'une huile jaune.

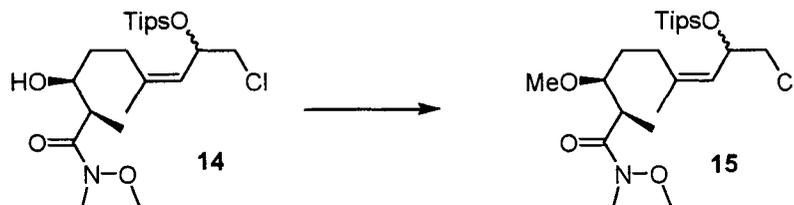
Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Alcool 13

À une solution du (*R*)-3-(1-oxopropyl)-4-benzyl-2-oxazolidinone (6.85 g, 29.3 mmol) dans le dichlorométhane (58 ml) a été ajouté lentement le *n*-dibutyltriflate de bore (9.39 g, 34.28 mmol) à 0°C. Après 10 min d'agitation à 0°C, la triéthylamine (3.87 g, 38.09 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été refroidi à -78°C et une solution de l'aldéhyde **11** (10.76 g, 32.3 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) a été ajoutée lentement. Après 3 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution de méthanol et de tampon pH 7 (3:1, 50 ml). Le mélange réactionnel a été réchauffé à 0°C et une solution de méthanol et de peroxyde d'hydrogène 30% (2:1, 50 ml) a été ajoutée lentement. Après 1 h d'agitation, le méthanol a été évaporé sous pression réduite. Le résidu a été extrait avec de l'éther (3X) et les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétone et d'hexane (30:70) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères **13** (9.86 g, 59%) sous forme d'une huile incolore visqueuse.

Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

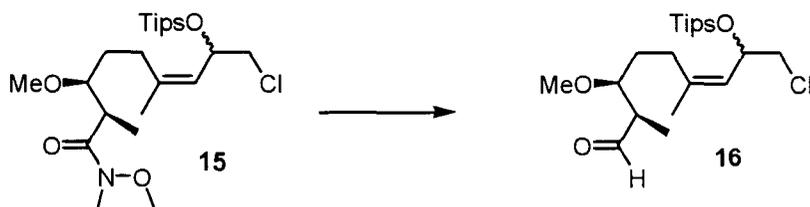
Méthyle éther 15



À une solution de l'amide **14** (6.80 g, 15.1 mmol) dans un mélange de tétrahydrofurane/diméthylformamide (2:1, 150 ml) à 0°C, a été ajouté l'iodométhane (21.4 g, 151 mmol) suivi par l'hydrure de sodium (60%, 1.51 g, 37.7 mmol). Après 20 h d'agitation à 0°C, la solution a été traitée avec une solution tampon pH 7. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (50:50) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères **15** (6.85 g, 98%) sous forme d'une huile jaune.

Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Aldéhyde 16

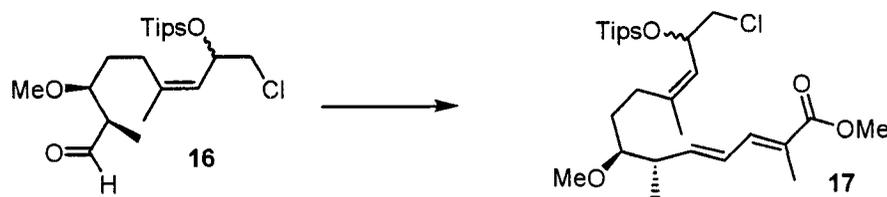


À une solution d'hydrure de diisobutylaluminium (1.5 M dans le toluène, 28.9 ml, 43.4 mmol) dans le tétrahydrofurane (150 ml) a été ajoutée une solution de l'amide **15** (6.72 g, 14.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (150 ml) à -78°C. Après 1 h d'agitation, la solution résultante a été ajoutée à une solution aqueuse d'acide tartarique (1 M, 150 ml). Après 1 h

d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (50:50) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères **16** (5.87 g, 100%) sous forme d'une huile incolore.

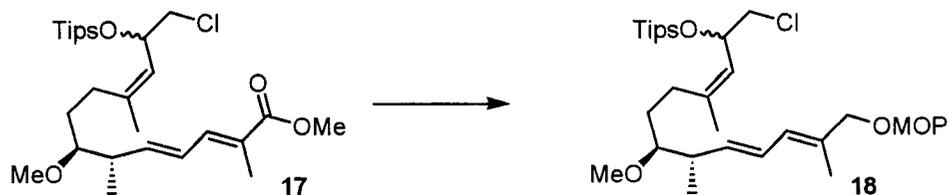
Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Ester **17**



À une solution du (2E)-diméthyle phosphono 2-méthylebut-2-énoate de méthyle (4.60 g, 20.78 mmol) dans l'éther (120 ml) a été ajoutée une solution de butyllithium dans l'hexane (1.47 M, 12.1 ml, 17.8 mmol) à -20°C. Après 20 min d'agitation, une solution de l'aldéhyde **16** (2.40 g, 5.92 mmol) dans l'éther (10 ml) a été ajoutée à -10°C. Après 1 h d'agitation à -10°C, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et d'hexane (5:95) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères **17** (2.36 g, 80%) sous forme d'une huile incolore.

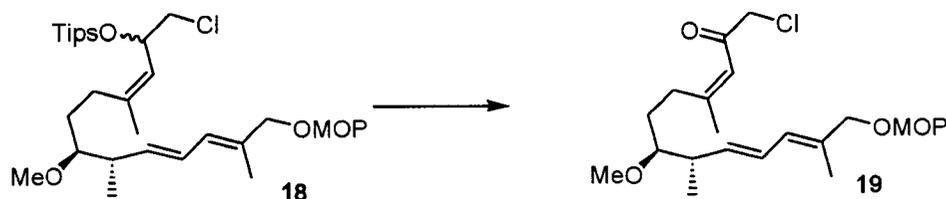
Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Cétal 18

À une solution de l'ester **17** (2.36 g, 4.71 mmol) dans le dichlorométhane (47 ml) a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène (1.5 M, 9.4 ml, 14.1 mmol) à -78°C . Après 1 h d'agitation à -78°C , le mélange réactionnel a été traité avec de l'acétone et du sulfate de sodium décahydraté (15.0 g, 47.1 mmol) à -78°C puis agité 30 min à température ambiante. La suspension a été filtrée et lavée avec de l'acétate d'éthyle (6 x 50 ml). Le filtrat a été concentré et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de d'acétate d'éthyle et d'hexane (30:70) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères (1.85 g, 83%) sous forme d'une huile incolore.

À une solution de ces deux diastéréoisomères (916 mg, 1.94 mmol) dans le dichlorométhane (25 ml), ont été ajoutés le 2-méthoxypropène (559 mg, 7.76 mmol) et le sel pyridinium de l'acide *p*-toluènesulfonique (24.3 mg, 97 mmol) à 0°C . Après 10 min d'agitation à 0°C , la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, traité à la triéthylamine, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (10:90) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères **18** (898 mg, 85%) sous forme d'une huile incolore.

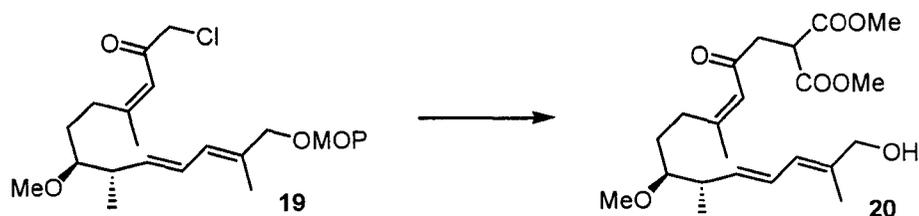
Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Chlorocétone 19

À une solution de l'éther **18** (898 mg, 1.64 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 ml) a été ajoutée, lentement, une solution de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane (1.0 M, 2.50 ml, 2.50 mmol) à -20°C . Après 5 h d'agitation à -20°C , la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, traité à la triéthyleamine, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (50:50) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères (440 mg, 69%) sous forme d'une huile incolore.

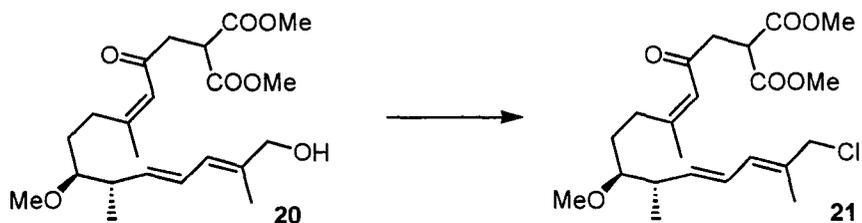
À une solution de ces deux diastéréoisomères (430 mg, 1.10 mmol) dans l'acétonitrile (10 ml) a été ajouté le tamis moléculaires 4 Å (550 mg), du *N*-oxyde de 4-méthylemorpholine (193 mg, 1.65 mmol) et du perrhuténate de tétrapropylammonium (115 mg, 0.33 mmol) à 25°C . Après 30 min d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite et le résidu noir a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, traité à la triéthyleamine, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30:70) pour donner **19** (354 mg, 83%) sous forme d'une huile jaune.

Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Alcool 20

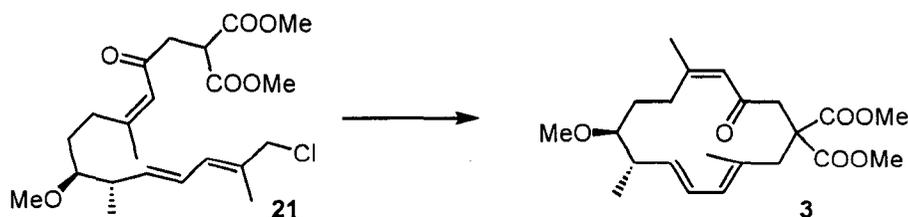
À une suspension d'hydruure de sodium (60%, 43.4 mg, 1.08 mmol) dans le diméthylformamide (10 ml) a été ajouté, lentement, le diméthylemalonate (155 mg, 1.17 mmol) à 0°C. Après 30 min d'agitation, une solution de la chlorocétone **19** (350 mg, 0.904 mmol) dans le diméthylformamide (5 ml) et l'iodure de sodium (135 mg, 0.90 mmol) ont été ajoutés. Après 6 h d'agitation à température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec un mélange d'éther et d'hexane (1:1). Les phases organiques combinées ont été concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été dissous dans un mélange de tétrahydrofurane (5 ml) et d'eau (1.5 ml) puis l'acide acétique (15 gouttes) a été ajouté. Après 1 h d'agitation à température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (50:50) pour donner l'alcool **20** (230 mg, 62%) sous forme d'une huile incolore.

Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Chlorure 21

À une solution de l'alcool **20** (39 mg, 0.95 mmol) dans le tétrahydrofurane (3 ml) ont été ajoutés la 2,6-lutidine (20 mg, 0.19 mmol), la triphénylphosphine (99.6 mg, 0.38 mmol) et l'hexachloroacétone (100 mg, 0.38 mmol) à -40°C . Après 10 min d'agitation à -40°C , la solution a été traitée avec de l'eau (3 ml) et de l'éther (2 ml). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse de NaHSO_4 10%, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30:70) pour donner le chlorure **21** (40 mg, 100%) sous forme d'une huile incolore instable.

Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

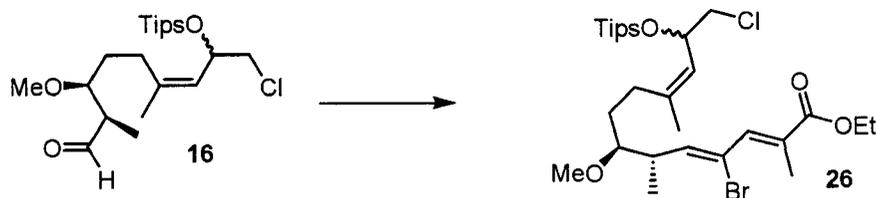
Macrocycle 3

À une suspension de carbonate de césium (154 mg, 0.48 mmol) et d'iodure de sodium (71 mg, 0.48 mmol) dans l'acétonitrile à 85°C , a été ajoutée une solution du chlorure **21** (40

mg, 0.095 mmol) dans l'acétonitrile (30 ml) sur une période de 10 h. Après 3 h d'agitation à 85°C, le mélange réactionnel a été concentré sous vide et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (50:50) pour donner **3** (12.4 mg, 33%) sous forme d'une huile incolore.

Caractérisation: Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

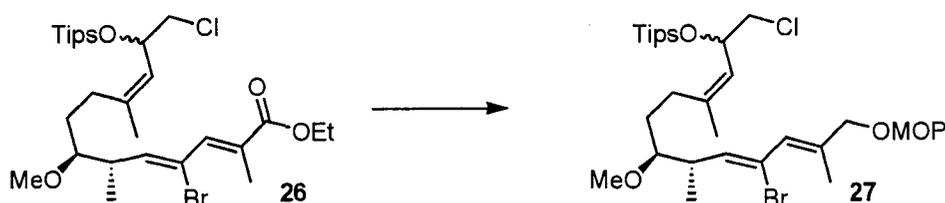
Ester **26**



À une solution du (2*E*)-diméthyle phosphono 4-bromo-2-méthylebut-2-énoate d'éthyle (250 mg, 1.14 mmol) dans l'éther (5 ml) a été ajoutée une solution de butyllithium dans l'hexane (1.44 M, 0.79 ml, 1.14 mmol) à -20°C. Après 20 min d'agitation, une solution de l'aldéhyde **16** (165 mg, 0.38 mmol) dans l'éther (1 ml) a été ajoutée à -10°C. Après 1 h d'agitation à -10°C, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (10:90) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères **26** (130 mg, 62%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.14 (1H, s, $\text{C}(\text{Br})\text{-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5.83 (1H, d, $J = 8$ Hz, $\text{CH}=\text{C}(\text{Br})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5.12 (1H, d, $J = 8$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 4.62 (1H, m, CHOTIPS), 4.23 (2H, q, $J = 7$ Hz, CO_2CH_2), 3.50 et 3.36 (2H, 2m, CH_2Cl), 3.39 (3H, s, CHOCH_3), 3.11 (1H, m, CHCHOCH_3), 2.94 (1H, m, CHCH_3), 2.26-1.90 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 2.02 (3H, s, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.72 (3H, s, $(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}$), 1.62 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.35 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 1.04 (24H, s, CHCH_3 et $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$).

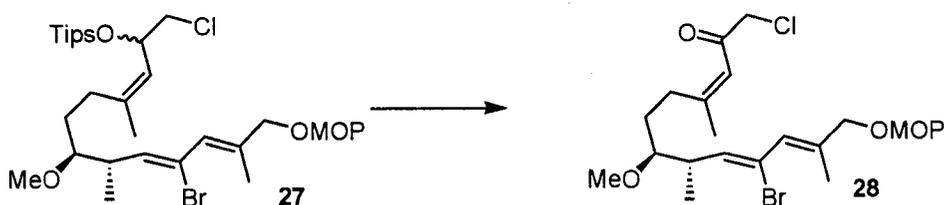
Cétal 27



À une solution de l'ester **26** (140 mg, 0.24 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 0.71 ml, 0.71 mmol) à -78°C . Après 1 h d'agitation à -78°C , le mélange réactionnel a été traité avec de l'acétone et du sulfate de sodium décahydraté (15.0 g, 47.1 mmol) à -78°C puis agité 30 min à température ambiante. La suspension a été filtrée et lavée avec de l'acétate d'éthyle (6 x 50 ml). Le filtrat a été concentré et le résidu a été dissout dans le dichlorométhane (5 ml), ont été ajouté le 2-méthoxypropène (80 μl , 0.84 mmol) et le sel pyridinium de l'acide *p*-toluènesulfonique (3 mg, 0.01 mmol) à 0°C . Après 10 min d'agitation à 0°C , la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, traité à la triéthyleamine, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (10:90) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères **27** (130 mg, 88%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, Benzène, δ ppm): 6.38 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}(\text{Br})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5.62 (1H, d, $J = 8$ Hz, $\text{CH}=\text{C}(\text{Br})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5.21 (1H, m, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 4.86 (1H, m, CHOTIPS), 3.80 (2H, s, CH_2OMOP), 3.51 (1H, 2dd, $J = 10$ Hz et 6.5 Hz, CH_2Cl), 3.30 (1H, dd, $J = 10$ Hz et 6.5 Hz, CH_2Cl), 3.21 (3H, 2s, CHOCH_3), 3.04 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$), 2.94 (1H, m, CHOCH_3), 2.50-2.00 (3H, m, CHCH_3 et $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.77 (3H, 2s, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.62 (3H, s, $(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}$), 1.60 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.23 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$), 1.14 (21H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3\text{Si}$), 1.09 (3H, 2d, $J = 7$ Hz, CHCH_3).

Chlorocétone **28**

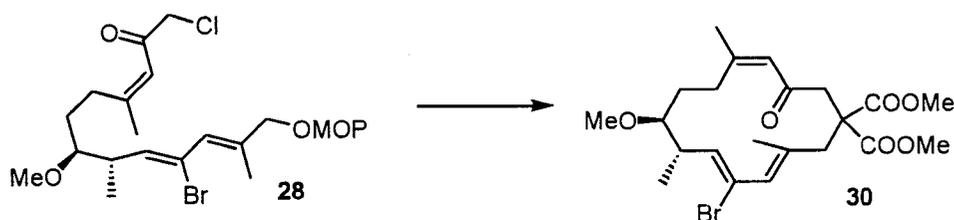


À une solution de l'éther **27** (130 mg, 0.21 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 ml) a été ajoutée, lentement, une solution de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane (1.0 M, 0.42 ml, 0.42 mmol) à -20°C . Après 2 h d'agitation à -20°C , la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été dissout dans l'acétonitrile (5 ml) a été ajouté le tamis moléculaires 4 Å (550 mg), du *N*-oxyde de 4-méthylemorpholine (28 mg, 0.24 mmol) et du perrhuténate de tétrapropylammonium (17 mg, 0.03 mmol) à 25°C . Après 30 min d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite et le résidu noir a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, traité à la triéthyleamine, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30:70) pour donner **28** (67 mg, 68%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.42 (1H, s, $\text{C}(\text{Br})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5.81 (1H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 5.71 (1H, d, $J = 8$ Hz, $\text{CH}=\text{C}(\text{Br})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 3.83 (2H, s, CH_2OMOP),

3.51 (2H, s, CH_2Cl), 3.32 (3H, s, CHOCH_3), 3.18 (1H, m, CHOCH_3), 3.11 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$), 2.96 (1H, m, CHCH_3), 2.56 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.80 (3H, s, $(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}$), 1.69 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.60 (3H, s, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.30 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$), 1.19 (3H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, CHCH_3).

Macrocycle 30

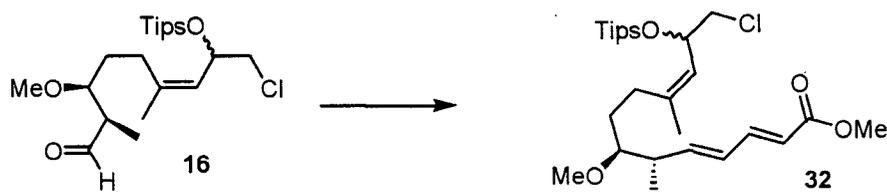


À une suspension d'hydrure de sodium (60%, 11 mg, 0.28 mmol) dans le diméthylformamide (5 ml) a été ajouté, lentement, le diméthylemalonate (48 mg, 0.36 mmol) à 0°C. Après 30 min d'agitation, une solution de la chlorocétone **28** (67 mg, 0.14 mmol) dans le diméthylformamide (1 ml) et l'iodure de sodium (21 mg, 0.14 mmol) ont été ajoutés. Après 6 h d'agitation à température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec un mélange d'éther et d'hexane (1:1). Les phases organiques combinées ont été concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été dissous dans un mélange de tétrahydrofurane (2 ml) et d'eau (0.5 ml) puis l'acide acétique (5 gouttes) a été ajouté. Après 1 h d'agitation à température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été dissout dans le tétrahydrofurane (5 ml) ont été ajoutés la 2,6-lutidine (14 μl , 0.12 mmol), la triphénylphosphine (89 mg, 0.34 mmol) et l'hexachloroacétone (51 μl , 0.34 mmol) à -40°C. Après 10 min d'agitation à -40°C, la solution a été traitée avec de l'eau (3 ml) et de l'éther (2 ml). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse de NaHSO_4 10%, séchées

avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30:70) pour donner le chlorure **24** sous forme d'une huile incolore instable qui a été dissout dans l'acétone (5 ml) puis additionné sur une période de 10 h à une suspension de carbonate de césium (260 mg, 0.8 mmol) et d'iodure de césium (207 mg, 0.8 mmol) dans l'acétonitrile (15 ml). Après 3 h d'agitation à 85°C, le mélange réactionnel a été concentré sous vide et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (50:50) pour donner **30** (10 mg, 27% 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.95 (1H, s, C(CH₃)=CH), 5.62 (1H, s, C(Br)CH=C(CH₃)), 5.51 (1H, d, J = 8 Hz, CH=C(Br)CH=C(CH₃)), 3.72 et 3.70 (2X 3H, 2X s, (CO₂CH₃)₂), 3.36 (3H, s, CHOCH₃), 3.49-2.70 (6H, m, C(O)CH₂, CH₂C(CH₃), CHCH₃ et CHOCH₃), 2.18 (1H, d, J = 8 Hz, CH₂CH₂C(CH₃)), 2.06 (3H, s, (CH₃)C=CH), 1.93 (1H, m, CH₂CH₂C(CH₃)), 1.83 (3H, s, CH=C(CH₃)), 1.12 (3H, d, J = 7 Hz, CHCH₃).

Ester **32**



méthyle (1.77 g, 8.49 mmol), l'éther (50 ml), le butyllithium dans l'hexane (1.50 M, 4.8 ml, 7.2 mmol), l'aldéhyde **16** (1.0 g, 2.40 mmol) dans l'éther (10 ml), pour donner **32**

À une solution du (2*E*)-diméthyle phosphonobut-2-enoate de méthyle (1.77 g, 8.49 mmol) dans l'éther (50 ml) a été ajoutée une solution de butyllithium dans l'hexane (1.50 M, 4.8 ml, 7.2 mmol) à -20°C. Après 20 min d'agitation, une solution de l'aldéhyde **16** (1.0 g, 2.40 mmol) dans l'éther (10 ml) a été ajoutée à -10°C. Après 1 h d'agitation à -10°C, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les

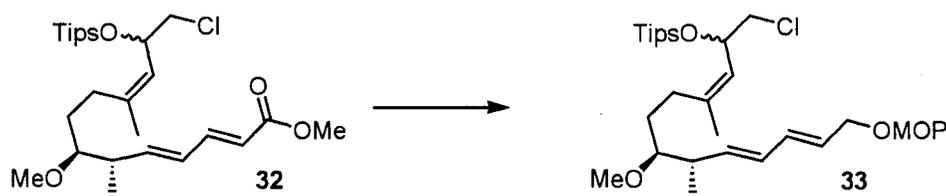
phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et d'hexane (5:95) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères **32** (1.04 g, 89%) sous forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} = -19.3^\circ$ (c = 1.5, chloroforme).

IR (film, ν cm^{-1}): 2946, 2867, 1721, 1643, 1461, 1264, 1104.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.22 (1H, dd, J = 15 Hz et 10 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 6.16 (1H, dd, J = 15 Hz et 10 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 6.05 (1H, ddd, J = 15 Hz, 10 Hz et 4 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 5.78 (1H, d, J = 15 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 5.07 (1H, d, J = 8 Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 4.52 (1H, m, CHOTIPS), 3.68 (3H, s, CO_2CH_3), 3.49 et 3.36 (2H, 2m, CH_2Cl), 3.37 (3H, s, CHOCH_3), 3.03 (1H, m, CH_2CH_3), 2.59 (1H, m, CHCH_3), 2.11 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.65 (3H, s, $(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}$), 1.52 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.03 (24H, s, CHCH_3 et $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$).

Cétal **33**



À une solution de l'ester **32** (1.04 g, 2.14 mmol) dans le dichlorométhane (50 ml) a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène (1.5 M, 4.6 ml, 6.4 mmol) à -78°C . Après 1 h d'agitation à -78°C , le mélange réactionnel a été traité avec de l'acétone et du sulfate de sodium décahydraté (7.5 g, 23.6 mmol) à -78°C puis agité 30 min à température ambiante. La suspension a été filtrée et lavée avec de l'acétate d'éthyle (6 x 50 ml). Le filtrat a été concentré et le résidu a été purifié par chromatographie éclair

sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de d'acétate d'éthyle et d'hexane (30:70) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore qui ont été dissout dans le dichlorométhane (50 ml), ont été ajouté le 2-méthoxypropène (582 mg, 7.56 mmol) et le sel pyridinium de l'acide *p*-toluènesulfonique (24.3 mg, 97 mmol) à 0°C. Après 10 min d'agitation à 0°C, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, traité à la triéthyleamine, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (10:90) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères **33** (985 mg, 98%) sous forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} = -12.8^\circ$ (c = 1.5, chloroforme).

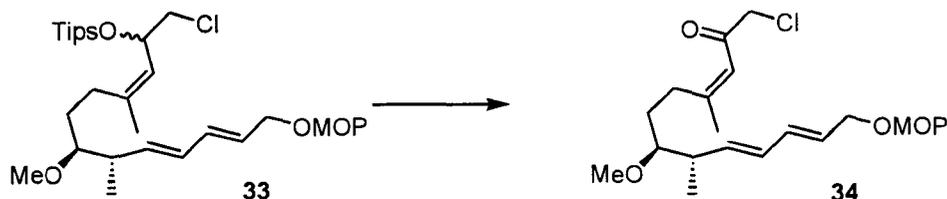
IR (film, ν cm^{-1}): 2943, 2886, 1461, 1099.

RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6 , δ ppm): 6.32 (1H, dd, J = 15 Hz et 10 Hz, CH=CHCH=CH), 6.06 (1H, dd, J = 15 Hz et 10 Hz, CH=CHCH=CH), 5.70 (1H, m, CH=CHCH=CH), 5.57 (1H, m, CH=CHCH=CH), 5.15 (1H, d, J = 8 Hz, C(CH₃)=CH), 4.78 (1H, m, CHOTIPS), 3.95 (2H, d, J = 6 Hz, CH₂OMOP), 3.46 et 3.43 (1H, 2dd, J_{AB} = 10 Hz et 6.5 Hz, CH₂Cl), 3.30 (1H, m, CH₂Cl), 3.16 et 3.15 (3H, 2s, CHOCH₃), 3.08 (3H, s, C(CH₃)₂OCH₃), 2.81 (1H, m, CHOCH₃), 2.40 (1H, m, CHCH₃), 2.33-1.90 (2H, m, CH₂C(CH₃)), 1.56 (3H, s, (CH₃)C=CH), 1.50 (2H, m, CH₂CH₂C(CH₃)), 1.28 (6H, s, C(CH₃)₂OCH₃), 1.12 (21H, s, ((CH₃)₂CH)₃Si), 1.03 et 0.99 (3H, 2d, J = 7 Hz, CHCH₃).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6 , δ ppm): 138.6, 135.6, 131.1, 130.0, 129.3, 129.2, 126.9, 99.7, 84.6, 84.4, 70.1, 60.9, 56.7, 49.5, 47.9, 39.6, 29.2, 29.0, 28.2, 24.4, 23.0, 18.0, 16.3, 16.0, 12.5.

SM (m/e): 441 (M^+ -C₄H₉O₂).

SMHR: théorique pour C₂₅H₄₆O₂SiCl: 441.2955; expérimentale: 441.2951.

Chlorocétone 34

À une solution de l'éther **33** (985 mg, 1.85 mmol) dans le tétrahydrofurane (50 ml) a été ajoutée, lentement, une solution de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane (1.0 M, 3.70 ml, 3.70 mmol) à -20°C . Après 5 h d'agitation à -20°C , la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, traité à la triéthylamine, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (50:50) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères qui ont été dissout dans l'acétonitrile (10 ml) a été ajouté le tamis moléculaires 4 Å (500 mg), du *N*-oxyde de 4-méthylemorpholine (195 mg, 1.67 mmol) et du perrhuténate de tétrapropylammonium (115 mg, 0.33 mmol) à 25°C . Après 30 min d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite et le résidu noir a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, traité à la triéthylamine, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30:70) pour donner **34** (360 mg, 87%) sous forme d'une huile jaune.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.6^{\circ}$ ($c = 1.5$, chloroforme).

IR (film, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2936, 2842, 1616, 1377, 1210, 1098.

RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6 , δ ppm): 6.30 (1H, dd, $J = 15 \text{ Hz}$ et 10 Hz , $\text{CH}=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 6.08 (1H, dd, $J = 15 \text{ Hz}$ et 10 Hz , $\text{CH}=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 5.77 (1H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)=\underline{\text{C}}\text{H}$) 5.68 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}\text{CH}=\text{CH}$), 5.63 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 3.92 (2H, d, $J = 6\text{Hz}$, CH_2OMOP), 3.53 (2H, s, CH_2Cl), 3.20 (3H, s, CHOCH_3), 3.05 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$), 2.94 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{HOCH}_3$), 2.78 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$), 2.45 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.58 (2H, m,

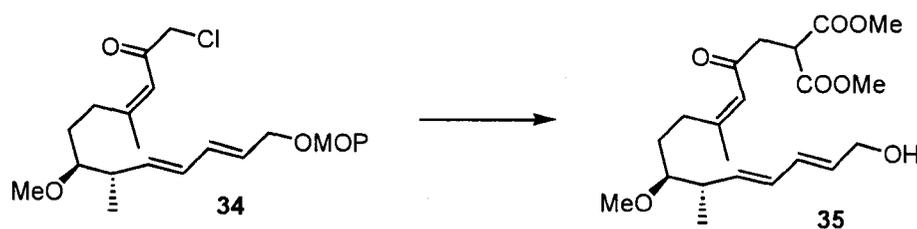
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.50 (3H, s, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.26 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$), 1.04 (3H, d, $J = 7$ Hz, CHCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6 , δ ppm): 189.2, 162.5, 135.4, 130.6, 129.1, 128.2, 119.0, 99.0, 83.9, 60.2, 56.2, 48.0, 47.2, 38.8, 29.5, 28.4, 23.6, 15.1.

SM (m/e): 283 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2$).

SMHR: théorique pour $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Cl}$: 283.1465; expérimentale 283.1468.

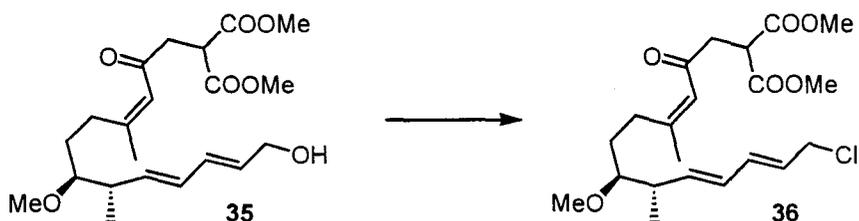
Alcool 35



À une suspension d'hydrure de sodium (60%, 78 mg, 1.94 mmol) dans le diméthylformamide (10 ml) a été ajouté, lentement, le diméthylemalonate (321 mg, 2.43 mmol) à 0°C. Après 30 min d'agitation, une solution de la chlorocétone **34** (360 mg, 0.97 mmol) dans le diméthylformamide (5 ml) et l'iodure de sodium (146 mg, 0.97 mmol) ont été ajoutés. Après 6 h d'agitation à température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec un mélange d'éther et d'hexane (1:1). Les phases organiques combinées ont été concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été dissous dans un mélange de tétrahydrofurane (5 ml) et d'eau (1.5 ml) puis l'acide acétique (10 gouttes) a été ajouté. Après 1 h d'agitation à température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (50:50) pour donner l'alcool **35** (230 mg, 60%) sous forme d'une huile incolore instable.

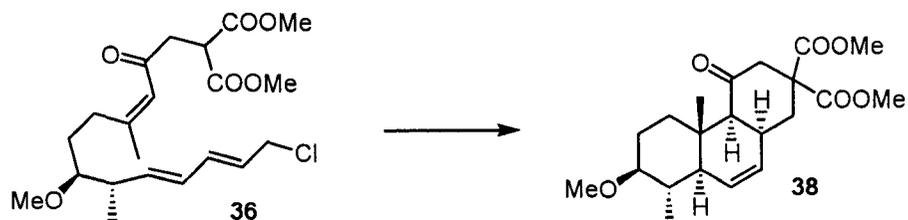
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.23 (1H, dd, J = 15 Hz et 10 Hz, CH=CHCH=CH), 6.07 (1H, m, CH=CHCH=CH), 6.06 (1H, s, C(CH₃)=CH), 5.71 (2H, m, CH=CHCH=CH), 4.16 (2H, s, CH₂OH), 3.92 (1H, t, J = 7 Hz, CH(CO₂CH₃)₂), 3.75 (6H, s, CH(CO₂CH₃)₂), 3.36 (3H, s, CHOCH₃), 3.06 (2H, d, J = 7 Hz, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.01 (1H, m, CHOCH₃), 2.74 (1H, m, CHCH₃), 2.49 (2H, m, CH₂C(CH₃)), 1.88 (3H, s, (CH₃)C=CH), 1.52 (2H, m, CH₂CH₂C(CH₃)), 1.02 (3H, d, J = 7 Hz, CHCH₃).

Chlorure 36



À une solution de l'alcool **35** (78 mg, 0.20 mmol) dans le tétrahydrofurane (3 ml) ont été ajoutés la 2,6-lutidine (34 mg, 0.32 mmol), la triphénylphosphine (79 mg, 0.30 mmol) et l'hexachloroacétone (153 mg, 0.20 mmol) à -40°C. Après 10 min d'agitation à -40°C, la solution a été traitée avec de l'eau (3 ml) et de l'éther (2 ml). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse de NaHSO₄ 10%, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30:70) pour donner le chlorure **36** (70 mg, 84%) sous forme d'une huile incolore instable.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.27 (1H, dd, J = 15 Hz et 10 Hz, CH=CHCH=CH), 6.06 (1H, s, C(CH₃)=CH), 6.05 (1H, m, CH=CHCH=CH), 5.72 (2H, m, CH=CHCH=CH), 4.11 (2H, d, J = 7 Hz, CH₂Cl), 3.92 (1H, t, J = 7 Hz, CH(CO₂CH₃)₂), 3.74 (6H, s, CH(CO₂CH₃)₂), 3.35 (3H, s, CHOCH₃), 3.06 (2H, d, J = 7 Hz, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.04 (1H, m, CHOCH₃), 2.74 (1H, m, CHCH₃), 2.48 (2H, m, CH₂C(CH₃)), 1.88 (3H, s, (CH₃)C=CH), 1.52 (2H, m, CH₂CH₂C(CH₃)), 1.02 (3H, d, J = 7 Hz, CHCH₃).

Tricycle *trans-trans-cis* 38

À une suspension de carbonate de césium (277 mg, 0.85 mmol) et d'iodure de sodium (128 mg, 0.85 mmol) dans l'acétonitrile à 85°C, a été ajoutée une solution du chlorure **36** (70 mg, 0.17 mmol) dans l'acétonitrile (70 ml) sur une période de 10 h. Après 3 h d'agitation à 85°C, le mélange réactionnel a été concentré sous vide et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (50:50) pour donner **38** (22 mg, 34%) sous forme d'un solide blanc.

$[\alpha]_D^{20} = -48.8^\circ$ (c = 1.0, chloroforme).

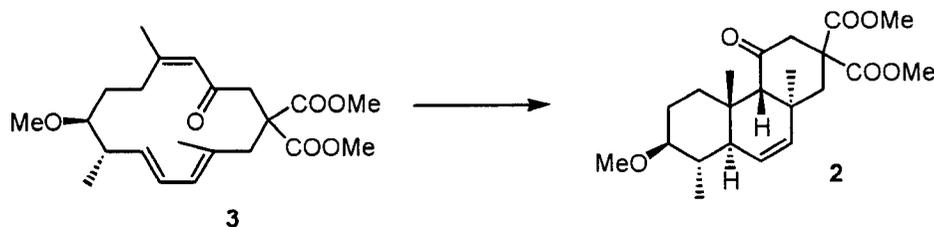
IR (film, ν cm^{-1}): 2937, 1737, 1438, 1307, 1228, 1106.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.75 (1H, d, J = 10 Hz H8), 5.61 (1H, dt, J = 10 Hz et 3Hz, H9) 3.75 (3H, s, CO_2CH_3), 3.74 et 3.73 (3H, 2s, CO_2CH_3), 3.34 (3H, s, CHCOCH_3), 3.08 (1H, d, J = 15 Hz, H4 eq.), 2.63 (1H, m, CHOCH_3), 2.50 (1H, m, H6 ax.), 2.32 (1H, m, H4 ax.), 2.39 (1H, d, J = 15 Hz, H6 eq.), 2.16 (1H, d, J = 14 Hz, H2), 2.2-1.30 (6H, m, H14 eq., H10, H11, H14 eq., H13 eq., H13 ax.), 1.04 (3H, d, J = 6 Hz, CHCH_3), 0.94 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 207.7, 170.9, 170.7, 128.5, 127.4, 85.1, 81.1, 58.4, 56.7, 55.7, 53.1, 50.1, 47.1, 36.0, 35.2, 33.6, 33.5, 25.2, 16.0, 15.1.

SM (m/e): 378 (M^+).

SMHR: théorique pour $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6$: 378.2042; expérimentale: 378.2034.

Tricycle *trans-syn-trans* 2

À une solution du macrocycle **3** (5 mg, 13 μmol) dans le toluène (2 ml) à -20°C a été ajouté le tétrachlorure d'étain (38 μl , solution 1 M, 38 μmol). Après 10 min d'agitation à -20°C , la solution a été traitée avec de l'eau (2 ml). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30:70) pour donner le tricycle **2** (5 mg, 100%) sous forme d'un solide blanc.

$[\alpha]_D^{20} = -68.6^\circ$ (c = 0.5, chloroforme).

IR (film, ν cm^{-1}): 2932, 1736, 1627, 1449, 1373, 1253, 1208, 1138, 1098..

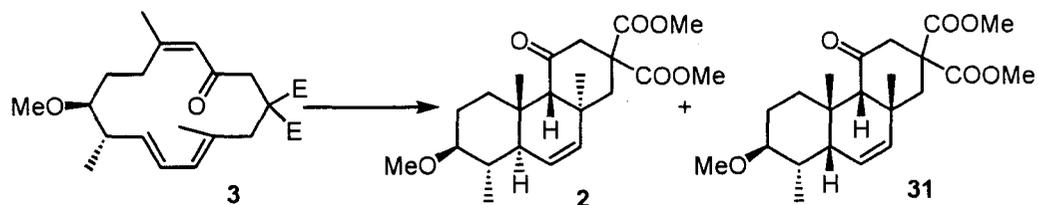
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.79 (2H, s, H8 et H9), 3.75 (3H, s, CO_2CH_3), 3.73 (3H, s, CO_2CH_3), 3.35 (3H, s, CHCOCH_3), 3.13 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$, H4 eq.), 2.70-2.59 (3H, m, CHOCH_3 , H6 ax., H4 ax.), 2.41 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$, H6 eq.), 2.36 (1H, s, H2), 2.2-1.34 (6H, m, H14 eq., H10, H11, H14 eq., H13 eq., H13 ax.), 1.02 (3H, d, $J = 6\text{Hz}$, CHCH_3), 0.96 (3H, s, CH_3 (16)), 0.91 (3H, s, CH_3 (15)).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 205.7, 171.6, 137.5, 129.9, 85.4, 66.5, 56.7, 55.5, 53.4, 53.1, 47.2, 46.6, 45.8, 40.4, 35.8, 33.9, 26.4, 25.6, 19.3, 15.3.

SM (m/e): 392 (M^+).

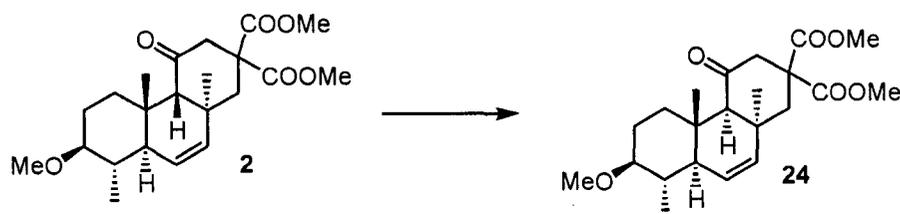
SMHR: théorique pour $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6$: 392.2199; expérimentale: 392.2202.

Tricyclic *trans-syn-trans* 2 et tricyclic *cis-syn-cis* 31



Une solution du macrocycle **3** (18 mg, 46 μmol) dans le toluène (2 ml) dégazé a été chauffée dans un tube scellé de Pyrex à 125°C pendant 24 h. Le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30:70) pour donner un mélange de deux tricycles: **2** (7 mg, 40%) et **31** (7 mg, 40%) sous forme de deux solides blancs.

Macrocycle *trans-trans-cis* 24

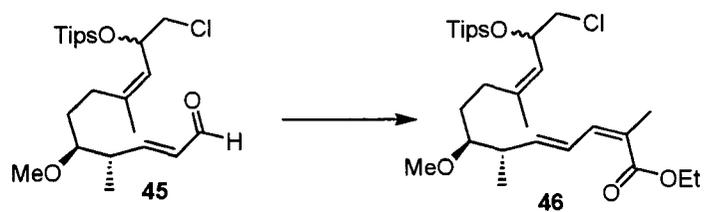


À une solution du tricyclic **2** (1 mg, 2.6 μmol) dans le chloroforme (1 ml) à température ambiante, a été ajouté l'acide trifluoroacétique (1 goutte). Après 1 h d'agitation à température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner le tricyclic **24** (1 mg, 100%) sous forme d'un solide blanc.

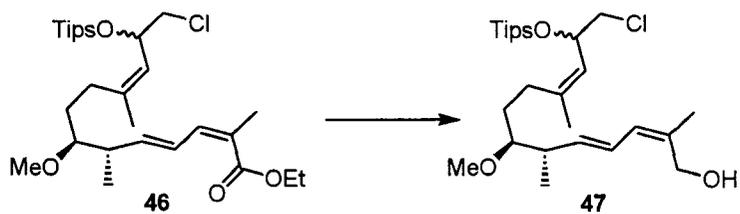
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.62 (1H, dd, $J = 10$ Hz et 1.5 Hz, H9), 5.51 (1H, dd, $J = 10$ Hz et 2.5 Hz, H8), 3.73 (6H, s, $(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 3.35 (1H, CHOCH $_3$), 3.21 (1H, ddd, $J = 15$ Hz, 2 Hz et 1sHz, H4 éq.), 2.63 (1H, m, CHOCH $_3$), 2.52 (1H, d, $J = 15$ Hz, H6 ax.), 2.37 (1H, d, $J = 15$ Hz, H4 ax.), 2.26 (1H, ddd, $J = 15$ Hz, 2 Hz et 1 Hz, H6 éq.), 2.03 (1H, s, H2), 1.99 (1H, m, H14 éq.), 1.50 (1H, ddd, $J = 12$ Hz, 2.5 Hz et 1.5 Hz, H10), 1.47 (1H, m, H11), 1.40-1.25 (3H, m, H14 ax., H13 ax. et H13 éq.), 1.04 (3H, d, $J = 6$ Hz, CHCH $_3$), 1.00 (3H, s, CH $_3$ (16)), 0.89 (3H, s, CH $_3$ (15)).

SM (m/e): 392 (M^+).

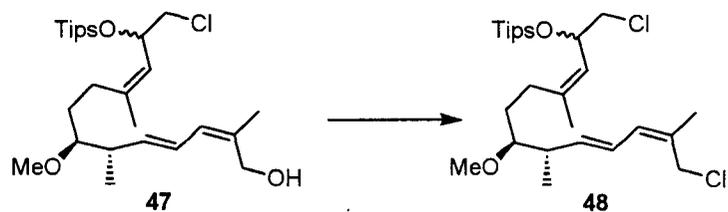
SMHR: théorique pour $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6$:392.2199; expérimentale: 392.2201.

Ester 46

Procédure et caractérisation : Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

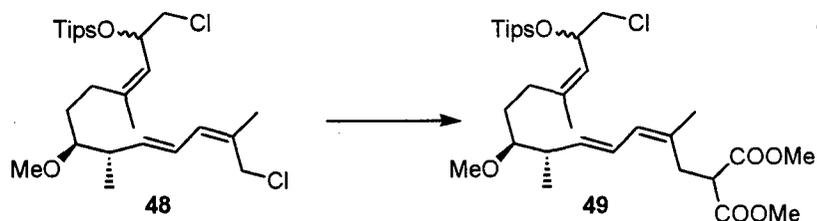
Alcool 47

Procédure et caractérisation : Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Chlorure 48

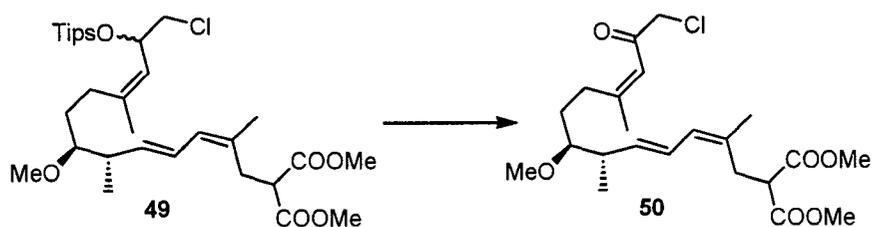
Procédure et caractérisation : Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Malonate 49

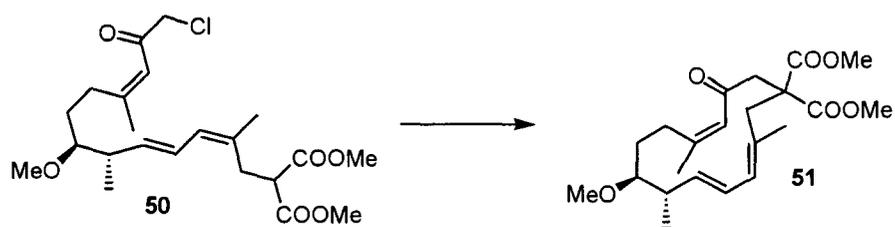


Procédure et caractérisation : Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

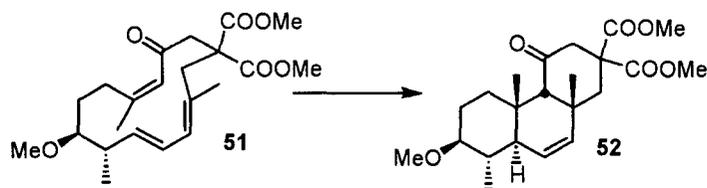
Chlorocétone 50



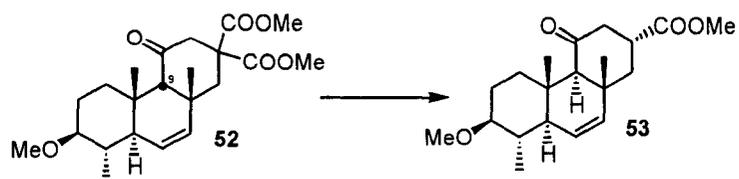
Procédure et caractérisation : Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Macrocycle 51

Procédure et caractérisation : Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

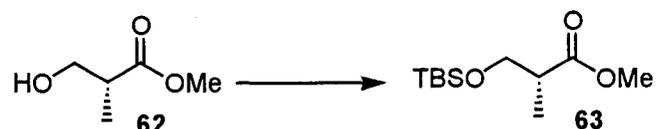
Tricycle 52

Procédure et caractérisation : Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

Tricycle 53

Procédure et caractérisation : Voir Barriault, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 1997.

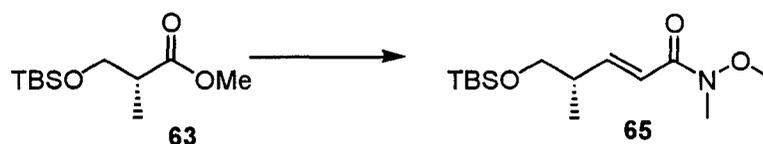
Silyl 63



À une solution de l'alcool **62** (5 g, 42 mmol) dans le tétrahydrofurane (200 ml) a été ajouté le chloro-*t*-butyldiméthylsilyl (6.9 g, 46 mmol) suivi par l'imidazole (6.3 g, 92 mmol) à la température ambiante. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner silyl **63** (9.76 g, 100%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.78 et 3.66 (2H, 2X m, CH_2O), 3.69 (3H, s, OCH_3), 2.66 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.15 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3-CH), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.06 (6H, s, 2X CH_3Si).

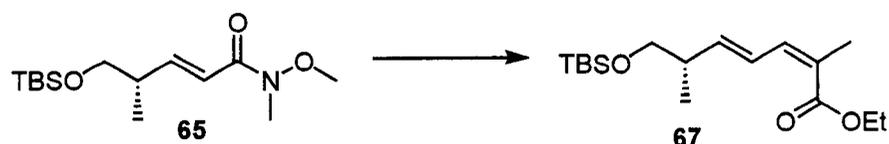
Amide 65



À une solution de l'ester **63** (2.3 g, 9.9 mmol) dans le dichlorométhane (150 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 29.7 ml, 29.7 mmol). Après 2 h d'agitation à la température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse de tartrate de potassium sodium (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite jusqu'à un volume de 200 ml. À la solution résultante, le PCC (4.27 g, 19.8 mmol) a été ajouté. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec du pentane (100 ml), agité 15 min puis filtré sur célite. Le filtrat a été concentré sous pression réduite, sans chauffage, pour donner l'aldéhyde qui a été utilisé pour l'étape suivante sans purification.

À une solution de [(méthoxy-méthyle-carbamoyl)-méthyle]-phosphanoate d'éthyle (2.83 g, 9.9 mmol) dans le tétrahydrofurane (150 ml) a été ajouté l'hydrure de sodium (60%, 480 mg, 1.2 mmol) à 0°C. Après 20 min d'agitation, une solution de l'aldéhyde dans le tétrahydrofurane (50 ml) a été ajoutée. Après 1 h d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner l'amide **65** (1.83 g, 65% pour 2 étapes) sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.92 (1H, dd, J = 15.5 Hz et J = 8.5 Hz, CH-CH=CH), 6.42 (1H, d, J = 15.5 Hz, CH-C(O)), 3.71 (3H, s, O-CH₃), 3.55 (2H, m, CH₂-O), 3.24 (3H, s, N-CH₃), 2.58 (1H, m, CH-CH₃), 1.10 (3H, d, J = 7 Hz, CH₃-CH), 0.92 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.07 (6H, s, 2X CH₃Si).

Ester 67

À une solution de l'amide **65** (1.83 g, 6.4 mmol) dans le tétrahydrofurane (100 ml) à -78°C , a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 12.8 ml, 12.8 mmol). Après 2 h d'agitation à -78°C , la solution a été traitée avec une solution aqueuse d'acide tartarique (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite pour donner l'aldéhyde qui a été utilisé pour l'étape suivante sans purification.

À une solution du phosphonate (4.4 g, 12.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (100 ml) a été ajouté l'éther couronne 18-C-6 (5.0 g, 19.2 mmol) suivi par une solution de potassium bis(triméthylesilyl)amide (0.5 M, 24 ml, 12.1 mmol) à -78°C . Après 30 min d'agitation à -78°C , une solution de l'aldéhyde dans le tétrahydrofurane (50 ml) a été ajoutée. Après 1 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (10:90) pour donner l'ester **67** (2.0 g, 95% pour 2 étapes) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.16 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 6.40 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{C}\underline{\text{H}}=\text{C}$), 5.86 (1H, dd, $J = 15$ Hz et 8 Hz, $\text{CH}-\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}$), 4.21 (2H, q, $J = 7$ Hz, $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3.54-3.39 (2H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$), 2.44 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$), 1.92 (3H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{C}$),

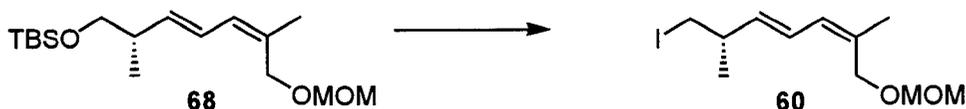
1.29 (3H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.04 (3H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.02 (6H, s, 2X CH_3Si).

Éther 68



À une solution de l'ester **67** (2.0 g, 6.4 mmol) dans le dichlorométhane (100 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 19 ml, 19.2 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé à la température ambiante. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse de tartrate de potassium sodium (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite jusqu'à un volume de 200 ml. À la solution résultante à 0°C, a été ajouté la diisopropyléthylamine (9.7 ml, 56 mmol) et le chlorométhyle méthyle éther (7.5 ml, 70 mmol). Après 18 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite pour donner l'éther **68** sous forme d'une huile incolore qui a été utilisée immédiatement pour la prochaine réaction.

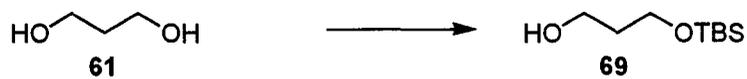
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.35 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.98 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$), 5.58 (1H, dd, $J = 15$ Hz et 8.5 Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 4.61 (2H, m, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 4.16 (2H, s, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.52-3.36 (2H, m, CH_2-OSi), 3.41 (3H, s, OCH_3), 2.38 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.85 (3H, s, CH_3-C), 1.03 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3-CH), 0.91 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.04 (6H, s, 2X CH_3Si).

Iodure 60

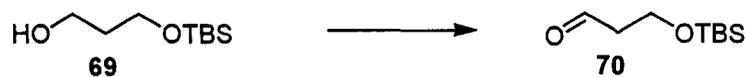
À une solution du silyl **68** dans le tétrahydrofurane (70 ml) a été ajoutée une solution de TBAF dans le tétrahydrofurane (1.0 M, 10.5 ml, 10.5 mmol) à la température ambiante. Après 45 min d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (30:70) pour donner l'alcool qui a été utilisé immédiatement pour la réaction suivante.

À une solution de l'alcool dans un mélange d'acétonitrile (30 ml) et d'éther (60 ml) a été ajoutée la triphénylphosphine (5.8 g, 22.5 mmol), l'imidazole (1.4 g, 22.5 mmol) puis l'iode (5.7 g, 22.5 mmol) à la température ambiante. Après 20 min d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner l'iodure **60** (2.17 g, 85% pour 4 étapes) sous forme d'une huile jaune.

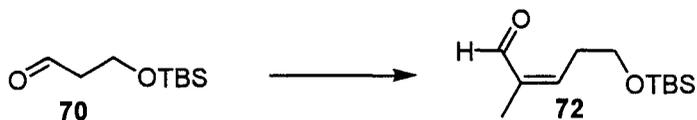
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δppm): 6.39 (1H, dd, J = 15 Hz et J = 11 Hz, CH=CH-CH), 5.99 (1H, d, J = 11 Hz, CH=C), 5.48 (1H, dd, J = 15 Hz et 8.5 Hz, CH-CH=CH), 4.64 (2H, m, O-CH₂-O), 4.18 (2H, s, C-CH₂-O), 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.14 (2H, m, CH₂-I), 2.46 (1H, m, CH-CH₃), 1.86 (3H, s, CH₃-C), 1.13 (3H, d, J = 7 Hz, CH₃-CH).

Alcool 69

Procédure et caractérisation : Voir Hall, D.G. ; Caille, A-S ; Drouin, M. ; Lamothe S. ; Mueller, R. *Synthesis*, **1995**, 1081.

Aldéhyde 70

Procédure et caractérisation : Voir Moody, C.J. ; Sie, E-R H.B. ; Kulagowski, J.J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3991.

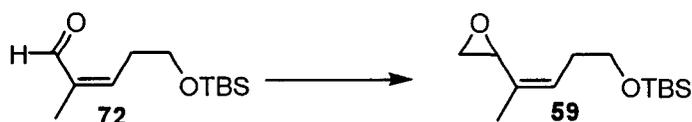
Aldéhyde 72

À une solution du phosphonate (386 mg, 1.12 mmol) dans le tétrahydrofurane (25 ml) a été ajouté l'éther couronne 18-C-6 (1.13 g, 4.3 mmol) suivi par une solution de potassium bis(triméthylesilyle)amide (0.5 M, 2.06 ml, 1.03 mmol) à -78°C . Après 30 min d'agitation à -78°C , une solution de l'aldéhyde **70** (162 mg, 0.86 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 ml) a

été ajoutée. Après 1 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été dissout dans le dichlorométhane (10 ml) à 0°C et une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 1.3 ml, 1.3 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été réchauffé à la température ambiante. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse de tartrate de potassium sodium (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite jusqu'à un volume de 10 ml. À la solution résultante le PCC (141 mg, 0.65 mmol) a été ajouté. Après 1 h 30 d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec du pentane (100 ml), agité 15 min puis filtré sur célite. Le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (20:80) pour donner l'aldéhyde **72** (81 mg, 41%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δppm): 10.12 (1H, s, CHO), 6.58 (1H, t, J = 7 Hz, CH=C), 3.72 (2H, t, J = 7 Hz, CH₂O), 2.77 (2H, m, CH-CH₂), 1.80 (3H, s, CH₃C), 0.89 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.02 (6H, s, (CH₃)₂Si).

Époxide **59**

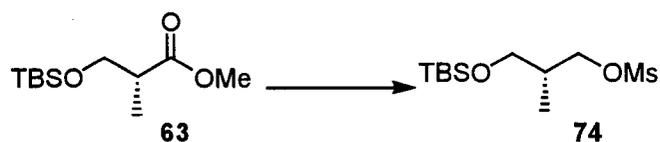


À une suspension de méthylène diphenylsulfurane dans le tétrahydrofurane (50 ml), a été ajouté le BuLi (1.55 M, 14 ml, 23 mmol) à 0°C. Après 10 min d'agitation l'aldéhyde **72** dans

le tétrahydrofurane (5 ml) a été ajouté. Après 1 h d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (20:80) pour donner l'époxide **59** (26 mg, 5%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δppm): 5.32 (1H, t, J = 7 Hz, CH=C), 4.66 (1H, m, CHO), 3.63 (2H, t, J = 7 Hz, CH₂O), 2.64 (2H, m, CH-CH₂), 1.76 (3H, s, CH₃C), 0.88 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.08 (6H, s, (CH₃)₂Si).

Mésylate **74**

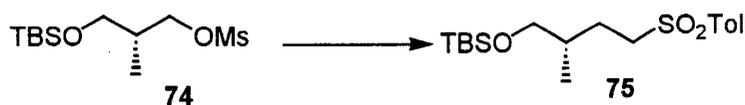


À une solution de l'ester **63** (172 mg, 0.75 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution d'hydruide de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 2.22 ml, 2.22 mmol). Après 2 h d'agitation à la température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse de tartrate de potassium sodium (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite jusqu'à un volume de 10 ml. À la solution résultante, la triéthylamine (0.2 ml, 1.48 mmol), le chlorure de mésyle (68 µl, 0.88 mmol) ont été ajoutés. Après 30 min d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase

aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (20:80) pour donner le mésylate **74** (209 mg, 99%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.18 (2H, m, CH_2OS), 3.78 et 3.66 (2H, 2X m, CH_2OSi), 3.00 (3H, s, SCH_3), 2.06 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 0.99 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3-CH), 0.89 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.09 (6H, s, 2X CH_3Si).

Sulfone **75**



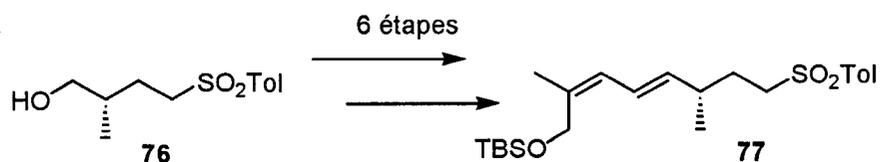
À une solution de méthyle-*p*-tolylsulfone (280 mg, 1.64 mmol) dans le toluène (15 ml) à la température ambiante, a été ajouté l'hydrure de sodium (60%, 63 mg, 1.58 mmol) suivi par le mésylate **74** (185 mg, 0.66 mmol). Après 2 h d'agitation à reflux, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (20:80) pour donner la sulfone **75** (150 mg, 65%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.76 et 7.33 (4H, 2X d, C_6H_4), 3.42 et 3.30 (2H, 2X m, CH_2OSi), 3.10 (2H, m, CH_2S), 2.44 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 1.85-1.50 (3H, m, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 0.88 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3-CH), 0.85 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), -0.02 (6H, s, 2X CH_3Si).

Alcool 76

À une solution de l'éther **75** (162 mg, 0.46 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 ml) a été ajoutée, lentement, une solution de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane (1.0 M, .68 ml, 0.68 mmol) à 0°C. Après 2 h d'agitation à la température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (20:80) pour donner l'alcool **76** (85 mg, 76%) sous forme d'une huile incolore.

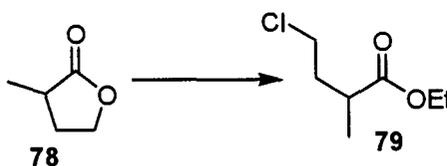
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.78 et 7.36 (4H, 2X d, C₆H₄), 3.44 (2H, m, CH₂OH), 3.12 (2H, m, CH₂S), 2.46 (3H, s, C₆H₄CH₃), 1.90-1.54 (3H, m, CH-CH₂-CH₂), 0.89 (3H, d, J = 7 Hz, CH₃-CH).

Sulfone 77

Procédure : voir **63** à **68**.

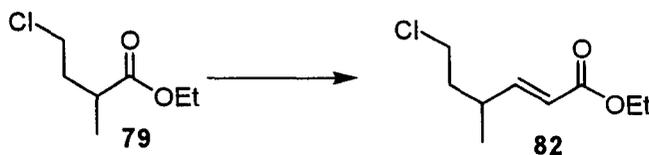
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.74 et 7.34 (4H, 2X d, C_6H_4), 6.20 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.74 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$), 5.24 (1H, dd, $J = 15$ Hz et 8.5 Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 4.20 (2H, s, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$), 2.98 (2H, m, CH_2S), 2.42 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.19 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.77 (3H, s, CH_3-C), 1.82-1.52 (2H, m, CH_2-CH), 0.99 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3-CH), 0.89 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.04 (6H, s, 2X CH_3Si).

Ester 79



Procédure et caractérisation : Voir Peterson, P.E. ; Bonazza, B.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5017.

Ester 82



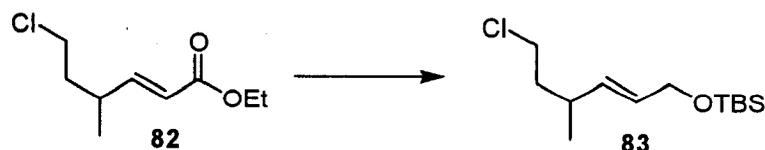
À une solution de l'ester **79** (1.53 g, 6.07 mmol) dans le dichlorométhane (100 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 18.21 ml, 18.21 mmol). Après 2 h d'agitation à la température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse de tartrate de potassium sodium (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite jusqu'à un volume

de 100 ml. À la solution résultante, le PCC (1.63 g, 9.11 mmol) a été ajouté. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec du pentane (100 ml), agité 15 min puis filtré sur célite. Le filtrat a été concentré sous pression réduite, sans chauffage, pour donner l'aldéhyde qui a été utilisé pour l'étape suivante sans purification.

À une solution de triéthylphosphonoacétate (2.02 g, 9.0 mmol) dans le tétrahydrofurane (50 ml) a été ajouté l'hydrure de sodium (60%, 360 mg, 9.0 mmol) à 0°C. Après 20 min d'agitation, une solution de l'aldéhyde dans le tétrahydrofurane (10 ml) a été ajoutée. Après 1 h d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner l'ester **82** (1.54 g, 87% pour 2 étapes) sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.78 (1H, dd, J = 15.5 Hz et J = 8.5 Hz, CH-CH=CH), 5.85 (1H, d, J = 15.5 Hz, CH-C(O)), 4.19 (2H, q, J = 7 Hz, OCH₂), 3.49 (2H, m, CH₂-Cl), 2.60 (1H, m, CH-CH₃), 1.82 (2H, q, J = 7 Hz, CH₂-CH), 1.25 (3H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 1.09 (3H, d, J = 7 Hz, CH₃-CH).

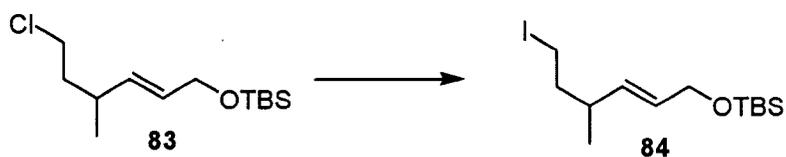
Chlorure **83**



À une solution de l'ester **82** (154 g, 8.0 mmol) dans le dichlorométhane (75 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution d'hydruure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 16 ml, 16.0 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé à la température ambiante. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse de tartrate de potassium sodium (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite jusqu'à un volume de 75 ml. À la solution résultante, a été ajouté le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle (1.33 g, 8.8 mmol) et l'imidazole (1.19 g, 17.6 mmol). Après 1 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (10:90) pour donner le chlorure **83** (1.65 g, 79%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.60-5.39 (2H, m, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 4.12 (2H, d, $J = 6$ Hz, CH_2O), 3.49 (2H, m, CH_2-Cl), 2.39 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.74 (2H, m, CH_2-CH), 1.00 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3-CH), 0.89 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.03 (6H, s, 2X CH_3Si).

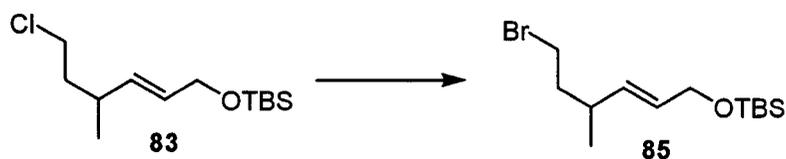
Iodure **84**



À une solution du chlorure **83** (350 mg, 1.33 mmol) dans l'acétone (20 ml) a été ajouté l'iodure de sodium (3.0 g, 20 mmol). Après 48 h d'agitation à reflux, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et de l'éther. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (5:95) pour donner l'iodure **84** (390 mg, 83%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.59 (1H, dt, $J = 15.5$ Hz et $J = 7$ Hz, CH-CH=CH), 5.42 (1H, dd, $J = 15.5$ Hz et $J = 8$ Hz, CH-CH=CH), 4.12 (2H, d, $J = 7$ Hz, CH_2O), 3.12 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-I}$), 2.28 (1H, m, CH-CH_3), 1.78 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 1.00 (3H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.04 (6H, s, 2X CH_3Si).

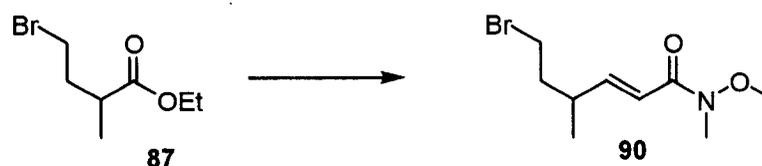
Bromure **85**



À une solution du chlorure **83** (1.0 g, 3.8 mmol) dans l'acétone (20 ml) a été ajouté le bromure de lithium (8.2 g, 95 mmol). Après 72 h d'agitation à reflux, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et de l'éther. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (5:95) pour donner le bromure **85** (696 mg, 70%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.58 (1H, dt, $J = 15.5$ Hz et $J = 7$ Hz, CH-CH=CH), 5.42 (1H, dd, $J = 15.5$ Hz et $J = 8$ Hz, CH-CH=CH), 4.12 (2H, d, $J = 7$ Hz, CH_2O), 3.36 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 2.34 (1H, m, CH-CH_3), 1.80 (2H, q, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 1.00 (3H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 0.89 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.05 (6H, s, $2\text{X CH}_3\text{Si}$).

Amide 90



À une solution de l'ester **87** (11.0 g, 52.6 mmol) dans le dichlorométhane (250 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 158 ml, 157 mmol). Après 2 h d'agitation à la température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse de tartrate de potassium sodium (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite jusqu'à un volume de 200 ml. À la solution résultante, le PCC (17.0 g, 78.9 mmol) a été ajouté. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec du pentane (200 ml), agité 15 min puis filtré sur célite. Le filtrat a été concentré sous pression réduite, sans chauffage, pour donner l'aldéhyde qui a été utilisé pour l'étape suivante sans purification.

À une solution de [(méthoxy-méthyle-carbamoyl)-méthyle]-phosphanoate d'éthyle (11.95 g, 50.0 mmol) dans le tétrahydrofurane (250 ml) a été ajouté l'hydrure de sodium (60%, 2.0 g, 50.0 mmol) à 0°C. Après 20 min d'agitation, une solution de l'aldéhyde dans le tétrahydrofurane (50 ml) a été ajoutée. Après 1 h d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression

réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner l'amide **90** (8.56 g, 65% pour 3 étapes) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.78 (1H, dd, $J = 15.5$ Hz et $J = 8.5$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 4.45 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, $\text{CH}-\text{C}(\text{O})$), 3.71 (3H, s, $\text{O}-\text{CH}_3$), 3.47-3.29 (2H, m, CH_2-Br), 3.25 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 2.64 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.92 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2-CH), 1.14 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3-CH).

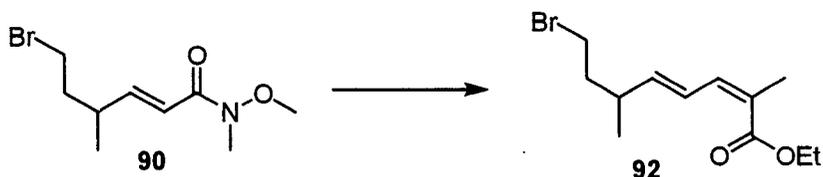
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 166.6, 150.4, 118.5, 61.7, 38.5, 35.2, 32.3, 31.5, 19.4.

IR (film, ν cm^{-1}): 2966, 2823, 1661, 1634, 1463, 1420, 1384, 1268, 1177, 1118, 1002, 925.

SM (m/e): 249 (M^+)

SMHR: théorique pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{BrN}$: 249.0364; expérimentale: 249.0369 ± 0.0007 .

Ester **92**



À une solution de l'amide **90** (2.04 g, 8.16 mmol) dans le tétrahydrofurane (100 ml) à -78°C , a été ajoutée une solution d'hydruure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 16.3 ml, 16.3 mmol). Après 2 h d'agitation à -78°C , la solution a été traitée avec une solution aqueuse d'acide tartarique (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite pour donner l'aldéhyde qui a été utilisé pour l'étape suivante sans purification.

À une solution du phosphonate (5.65 g, 16.3 mmol) dans le tétrahydrofurane (250 ml) a été ajouté l'éther couronne 18-C-6 (6.44 g, 24.5 mmol) suivi par une solution de potassium

bis(triméthylesilyle)amide (0.5 M, 31.0 g, 15.5 mmol) à -78°C . Après 30 min d'agitation à -78°C , une solution de l'aldéhyde dans le tétrahydrofurane (50 ml) a été ajoutée. Après 1 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (10:90) pour donner l'ester **92** (1.93 g, 86% pour 2 étapes) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.14 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 6.38 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$), 5.70 (1H, dd, $J = 15$ Hz et 8 Hz, $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 4.23 (2H, q, $J = 7$ Hz, $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3.44-3.30 (2H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{Br}$), 2.51 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$), 1.95 (3H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{C}$), 1.88 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}$), 1.33 (3H, t, $J = 7$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}_2$), 1.06 (3H, d, $J = 7$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}$).

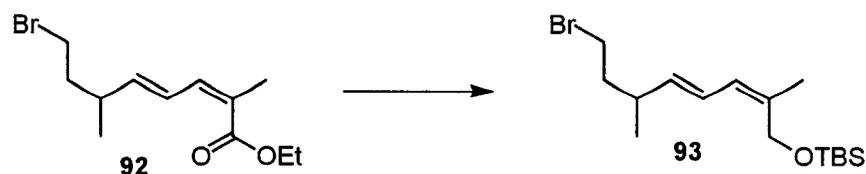
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 167.6, 144.7, 140.1, 127.1, 125.1, 60.2, 39.3, 35.7, 31.6, 20.7, 19.9, 14.3.

IR (film, ν cm^{-1}): 2968, 2872, 1710, 1639, 1605, 1455, 1373, 1224, 1181, 1110, 980.

SM (m/e): 274 (M^+)

SMHR: théorique pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$: 274.0568; expérimentale: 274.0573 ± 0.0008 .

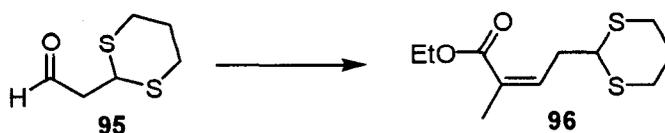
Bromure 93



À une solution de l'ester **92** (550 mg, 2.0 mmol) dans le dichlorométhane (75 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 6 ml, 6.0 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé à la température ambiante. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse de tartrate de potassium sodium (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite jusqu'à un volume de 75 ml. À la solution résultante, a été ajouté le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle (332 mg, 2.2 mmol) et l'imidazole (300 mg, 4.4 mmol). Après 1 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (5:95) pour donner le bromure **93** (457 mg, 65%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δppm): 6.34 (1H, dd, J = 15 Hz et J = 11 Hz, CH=CH-CH), 5.82 (1H, d, J = 11 Hz, CH=C), 5.36 (1H, dd, J = 15 Hz et 8.5 Hz, CH-CH=CH), 4.26 (2H, s, CH₂-O), 3.36 (2H, m, CH₂-Br), 2.42 (1H, m, CH-CH₃), 1.90-1.79 (2H, m, CH₂-CH), 1.82 (3H, s, CH₃-C), 1.02 (3H, d, J = 7 Hz, CH₃-CH), 0.91 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.08 (6H, s, 2X CH₃Si).

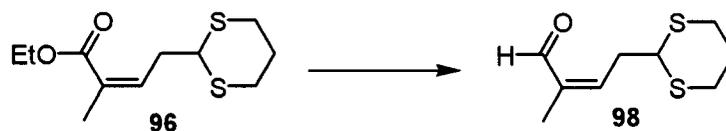
Ester **96**



À une solution du phosphonate (1.7 g, 5.0 mmol) dans le tétrahydrofurane (125 ml) a été ajouté l'éther couronne 18-C-6 (1.9 g, 7.5 mmol) suivi par une solution de potassium bis(triméthylesilyle)amide (0.5 M, 9.5 ml, 4.75 mmol) à -78°C . Après 30 min d'agitation à -78°C , une solution de l'aldéhyde **95** (406 mg, 2.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (50 ml) a été ajoutée. Après 1 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (30:70) pour donner l'ester **96** (375 mg, 60%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.05 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 4.19 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 4.11 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\text{S}-\text{CH}-\text{S}$), 2.93 (2H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 2.84 (4H, m, 2X CH_2-S), 2.10 et 1.84 (2X 1H, 2X m, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}$), 1.91 (3H, s, CH_3-C), 1.31 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_3-CH_2).

Aldéhyde **98**

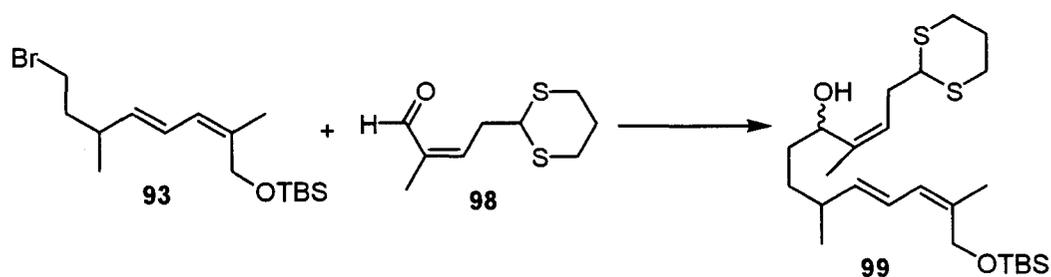


À une solution de l'ester **96** (262 mg, 1.07 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 ml) à 0°C , a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 3.2 ml, 3.2 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé à la température ambiante. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse de tartrate de potassium sodium (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques

combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées pour donner l'alcool qui a été utilisé immédiatement pour la réaction suivante. À une solution de cet alcool dans le dichlorométhane (50 ml), a été ajouté le périodinane de Dess-Martin (531 mg, 1.25 mmol). Après 45 min d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (40:60) pour donner l'aldéhyde **98** (113 mg, 56% pour 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 10.12 (1H, s, CHO), 6.54 (1H, t, J = 7 Hz, C=CH), 4.19 (1H, t, J = 7 Hz, S-CH₂-S), 3.02 (2H, t, J = 7 Hz, CH-CH₂), 2.92 (4H, m, 2X CH₂-S), 2.12 et 1.88 (2X 1H, 2X m, CH₂-CH₂-S), 1.86 (3H, s, CH₃-C).

Alcool **99**

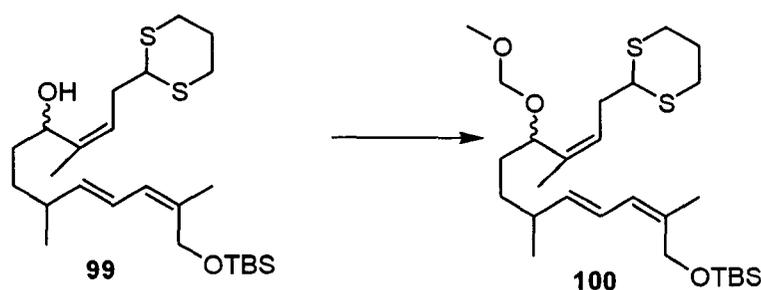


À une solution de *t*-butyllithium (1.7 M, 0.38 ml, 0.65 mmol) dans le l'éther (2 ml) à -78°C , a été ajouté le bromure **93** (100 mg, 0.29 mmol) dans l'éther (1 ml). Après 5 min d'agitation, le TMEDA (0.5 ml) a été ajouté suivi par l'aldéhyde **98** (55 mg, 0.27 mmol) dans l'éther (1

ml). Après 10 min d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner l'alcool **99** (110 mg, 85%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 6.22 (1H, m, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 5.79 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$), 5.40 (1H, m, $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 5.28 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$), 4.44 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\text{S}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{S}$), 4.22 (2H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$), 3.99 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}$), 2.82 (6H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{S}$ et $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 2.58 et 2.41 (2X 1H, 2X m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{S}$), 2.12 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$), 1.92-1.32 (4H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 1.72 et 1.65 (2X 3H, 2X s, 2X $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{C}$), 0.98 (3H, d, $J = 7$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}$), 0.90 (9H, s, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$), 0.02 (6H, s, 2X $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{Si}$).

Acétal **100**

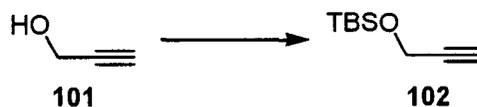


À une solution de l'alcool **99** (185 mg, 0.39 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) à 0°C , ont été ajoutés la diisopropyléthylamine (1.3 ml, 7.8 mmol) et le chlorométhyle méthyle éther (0.64 ml, 5.85 mmol). Après 18 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les

phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (30:70) pour donner l'acétal **100** (100 mg, 49%) sous forme d'une huile incolore.

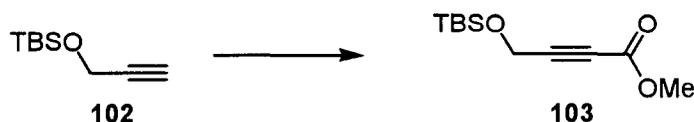
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 6.22 (1H, m, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 5.80 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$), 5.43 (2H, m, $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$ et $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$), 4.58 et 4.44 (2X 1H, 2X d, $J = 8$ Hz, $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$), 4.40 (1H, m, $\text{S}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{S}$), 4.24 (2H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{OSi}$), 4.02 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}$), 3.35 (3H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$), 2.84 (6H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{S}$ et $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 2.52 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{S}$), 2.12 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$), 1.92-1.20 (4H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 1.80 et 1.62 (2X 3H, 2X s, 2X $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{C}$), 0.98 (3H, d, $J = 7$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}$), 0.90 (9H, s, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$), 0.08 (6H, s, 2X $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{Si}$).

Silyl 102



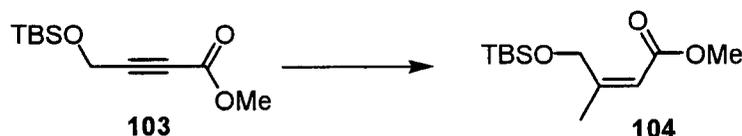
Procédure et caractérisation : Voir Magdzinski, L. ; Fraser-Reid, B. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2819.

Ester 103



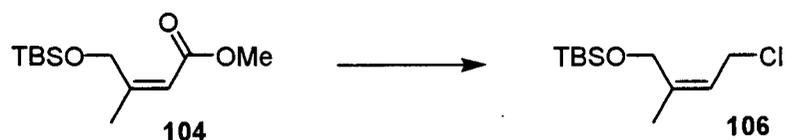
Procédure et caractérisation : Voir Koppisch, A.T. ; Blagg, B. S. J. ; Poulter, C. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 215.

Ester 104



Procédure et caractérisation : Voir Koppisch, A.T. ; Blagg, B. S. J. ; Poulter, C. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 215.

Chlorure 106

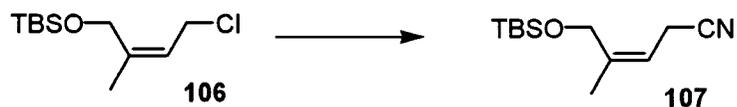


À une solution de l'ester **104** (380 mg, 1.26 mmol) dans le tétrahydrofurane (15 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution d'hydru de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 3.75 ml, 3.75 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé à la température ambiante. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse de tartrate de potassium sodium (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées pour donner l'alcool qui a été utilisé immédiatement pour la réaction suivante. À une solution de cet alcool dans le tétrahydrofurane (15 ml) à -30°C, a été ajouté la

triphénylphosphine (482 mg, 1.84 mmol) puis l'héxachloroacétone (0.27 ml, 1.73 mmol). Après 45 min d'agitation à -30°C , le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (10:90) pour donner le chlorure **106** (235 mg, 79% pour 2 étapes) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 5.48 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 4.21 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.16 (2H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 1.80 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}$), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.09 (6H, s, 2X CH_3Si).

Nitrile **107**



À une solution du chlorure **106** (486 mg, 2.08 mmol) dans l'acétonitrile (15 ml), ont été ajoutés le cyanure de potassium (1.35 g, 20.8 mmol) et l'iodure de sodium (154 mg, 1.04 mmol). Après 18 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner le nitrile **107** (240 mg, 50%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 5.22 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.15 (2H, s, CH_2-O), 3.22 (2H, d, $J = 7$ Hz, CH_2-CN), 1.76 (3H, s, CH_3-C), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.09 (6H, s, 2X CH_3Si).

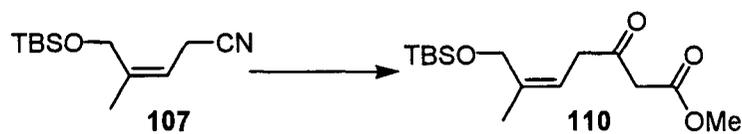
Alcool 108



À une solution du nitrile **107** (50 mg, 0.22 mmol) dans le méthanol (5 ml), a été ajouté la résine DOWEX (50 mg). Après 18 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été filtré sur gel de silice, rincé à l'éther et concentré sous pression réduite pour donner l'alcool **108** (25 mg, 99%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 5.31 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.19 (2H, s, CH_2-O), 3.20 (2H, d, $J = 7$ Hz, CH_2-CN), 1.82 (3H, s, CH_3-C).

β -cétoster 110

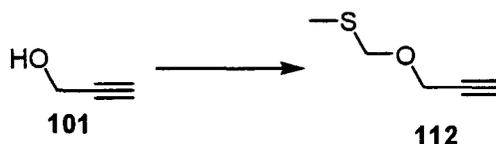


À une solution du nitrile **107** (225 mg, 1.00 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 ml), a été ajouté le zinc (327 mg, 5.0 mmol). La suspension a été chauffée à reflux puis une goutte de

1,2-dibromoéthane a été ajouté suivie par le méthylbromoacétate (0.95 ml, 10.0 mmol) dans le tétrahydrofurane (1 ml) sur une période d'une heure. Après 30 min d'agitation à reflux, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse d'acide hydrochlorique (1 N). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner le β -cétoster 110 (200 mg, 67%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.38 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.11 (2H, s, CH_2-O), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.48 (2H, s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.33 (2H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$), 1.80 (3H, s, CH_3-C), 0.91 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.08 (6H, s, 2X CH_3Si).

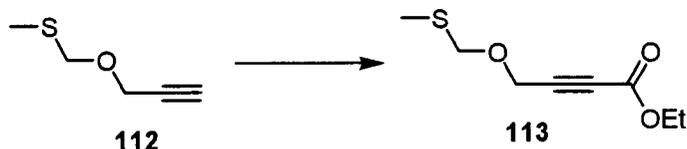
Alcyne 112



À une solution d'alcool propargylique (10 g, 178 mmol) dans le DME à 0°C, a été ajouté le NaH (60%, 14 g, 356 mmol) puis le NaI (25g, 178 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé à la température ambiante. Après 18 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (5:95) pour donner l'alcyne 112 (9.1 g, 44%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.72 (2H, s, S- CH_2 -O), 4.28 (2H, s, O- CH_2 C), 2.40 (1H, t, $J = 2$ Hz, CH), 2.13 (3H, s, CH_3 -S).

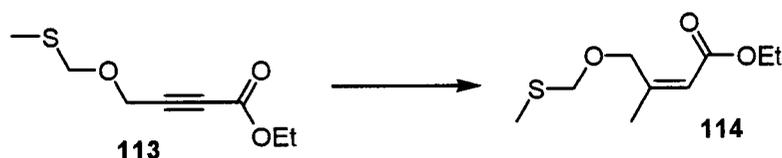
Ester 113



À une solution de l'alkyne **112** (1 g, 8.6 mmol) dans le tétrahydrofurane à -78°C , a été ajouté le BuLi (1.6 M, 6.45 ml, 10.3 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé à -20°C . Après 1 h d'agitation à -20°C , le chloroformate d'éthyle (2.47 ml, 25.8 mmol) a été ajouté. La solution a été agitée à -20°C pendant 30 min puis la solution a été réchauffée à la température ambiante. Après 1 h à température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner l'ester **113** (1.2 g, 75%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.72 (2H, s, S- CH_2 -O), 4.39 (2H, s, O- CH_2 C), 4.23 (1H, q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 2.14 (3H, s, CH_3 -S), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3).

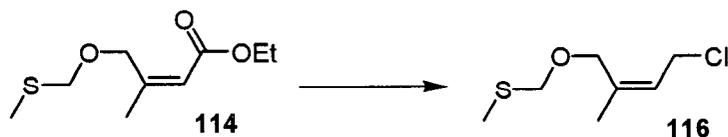
Alcène 114



À une suspension de CuI (2.12 g, 11.2 mmol) et de LiI (1.5 g, 11.2 mmol) dans le tétrahydrofurane (150 ml) à 0°C, a été ajouté le MeLi (1.4 M, 16 ml, 22.4 mmol). Après 5 min d'agitation à 0°C la solution a été refroidie à -78°C puis l'ester **113** (2.1 g, 11.2 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 ml) a été ajouté. Après 1 h à -78°C, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (30:70) pour donner l'alcène **114** sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.74 (1H, m, CHC(O)), 4.68 (2H, s, S-CH₂-O), 4.64 (2H, s, O-CH₂C), 4.12 (1H, q, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 2.16 (3H, s, CH₃-S), 1.96 (3H, s, CH₃C), 1.28 (3H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃).

Chlorure 116



À une solution de l'ester **114** dans le tétrahydrofurane (150 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 33.6 ml, 33.6

mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé à la température ambiante. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse de tartrate de potassium sodium (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées pour donner l'alcool qui a été utilisé immédiatement pour la réaction suivante. À une solution de cet alcool dans le tétrahydrofurane (100 ml) à -30°C , a été ajoutée la triphénylphosphine (4.7 g, 17.9 mmol) suivi par l'hexachloroacétone (2.5 ml, 16.8 mmol). Après 30 min d'agitation à -30°C , le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner le chlorure **116** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.66 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, CHCH_2), 4.60 (2H, s, $\text{S-CH}_2\text{-O}$), 4.16 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, CH_2Cl), 4.12 (2H, s, $\text{O-CH}_2\text{C}$), 2.16 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-S}$), 1.84 (3H, s, CH_3C).

Nitrile **117**

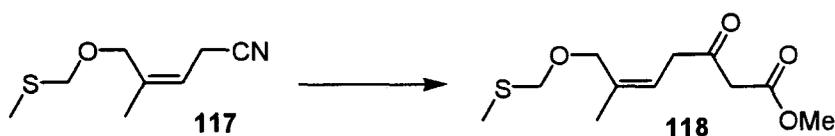


À une solution du chlorure **116** dans le DMF (100 ml) à la température ambiante, a été ajoutée le cyanure de potassium (7.3 g, 112 mmol). Après 18 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis extrait (3X) avec un mélange d'éther et d'hexane (1:1). Les phases

organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (30:70) pour donner le nitrile **117** (870 mg, 45% pour 4 étapes) sous forme d'une huile incolore.

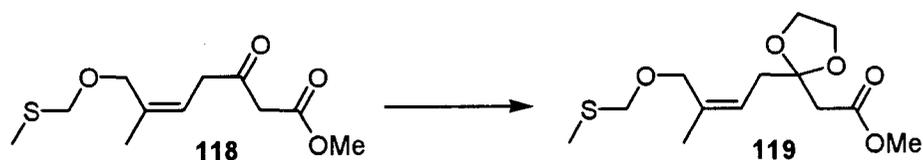
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.39 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, CHCH_2), 4.60 (2H, s, $\text{S-CH}_2\text{-O}$), 4.06 (2H, s, $\text{O-CH}_2\text{C}$), 3.19 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, CH_2CN), 2.12 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-S}$), 1.82 (3H, s, CH_3C).

β -cétoester **118**



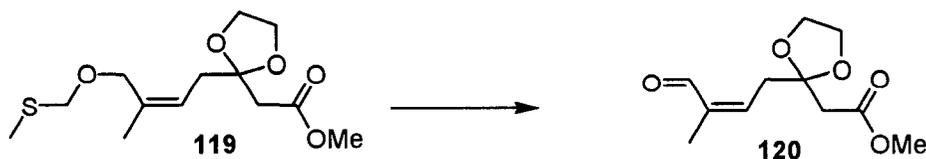
À une solution du nitrile **117** dans le tétrahydrofurane (5 ml) à la température ambiante, a été ajoutée la poudre de zinc activée (382 mg, 5.84 mmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux et une solution de bromoacétate de méthyle (1.1 ml, 11.7 mmol) dans le tétrahydrofurane (3 ml) a été ajoutée lentement sur une période d'une heure. Après 30 min d'agitation à reflux, le mélange réactionnel a été traité avec une solution d'acide hydrochlorique (1 M). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner le β -cétoester **118** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.56 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, CHCH_2), 4.58 (2H, s, $\text{S-CH}_2\text{-O}$), 4.04 (2H, s, $\text{O-CH}_2\text{C}$), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.48 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C(O)O}$), 3.37 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C(O)CH}_2$), 2.16 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-S}$), 1.83 (3H, s, CH_3C).

Cétal 119

À une solution du β -cétoester **118** (75 mg, 0.3 mmol) dans un mélange d'éthylène glycol (1 ml) et d'orthoformate d'éthyle (1 ml) à la température ambiante, a été ajoutée l'acide sulfurique concentré (1 trace). Après 3 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner le cétal **119** (54 mg, 63%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.46 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, CHCH_2), 4.59 (2H, s, $\text{S-CH}_2\text{-O}$), 4.08 (2H, s, $\text{O-CH}_2\text{C}$), 3.99 (4H, s, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.69 (3H, s, OCH_3), 2.66 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C(O)O}$), 2.60 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C(O)CH}_2$), 2.16 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-S}$), 1.78 (3H, s, CH_3C).

Aldéhyde 120

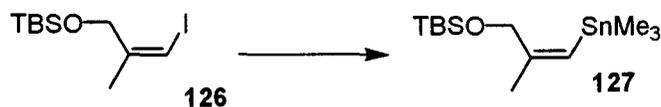
À une solution du cétal **119** (68 mg, 0.23 mmol) dans un mélange d'acétonitrile (5 ml) et d'eau (1.5 ml) à la température ambiante, a été ajouté le chlorure de mercure (95 mg, 0.35

mmol). Après 3 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite pour donner l'alcool qui a été utilisé immédiatement pour l'étape suivante.

À une solution de cet alcool dans le dichlorométhane (5 ml), a été ajouté le périodinate de Dess-Martin (147 mg, 0.35 mmol). Après 45 min d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner l'aldéhyde **120** (35 mg, 67% pour 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 10.09 (1H, s, CHO), 6.54 (1H, t, J = 7.5 Hz, CHCH₂), 4.00 (4H, m, O-CH₂-CH₂-O), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.12 (2H, d, J = 7.5 Hz, CH₂C(O)CH₂), 2.68 (2H, s, CH₂C(O)O), 1.81 (3H, s, CH₃C).

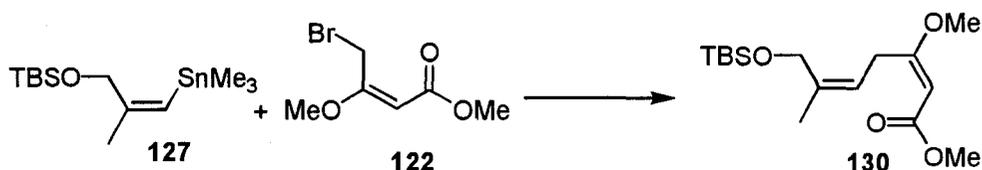
Stannane 127



À une solution de *t*-BuLi (1.55 M, 10 ml, 15.5 mmol) dans l'éther (50 ml) à -78°C , a été ajoutée, lentement, une solution de l'iodure **126** (2.0 g, 6.4 mmol) dans l'éther* (10 ml). Après 15 min d'agitation à -78°C , le chlorure de triméthylétain (1.4 mg, 7.0 mmol) a été ajouté à -78°C puis la solution a été réchauffée à la température ambiante. Après 30 min d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'hexane (100%) pour donner le stannane **127** (2.3 mg, 99%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.62 (1H, s, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 4.08 (2H, s, $\underline{\text{CH}_2}\text{O}$), 1.90 (3H, s, $\underline{\text{CH}_3}\text{C}$), 0.92 (9H, s, $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{C}$), 0.12 (9H, s, $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{Sn}$), 0.02 (6H, s, $(\underline{\text{CH}_3})_2\text{Si}$).

Énol 130

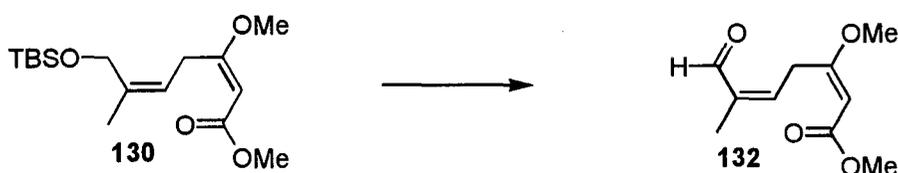


À une solution du stannane **127** (5.6 g, 16 mmol) et de bromure **122** (1.67 g, 8 mmol) dans le DME dégazé, ont été ajoutés le Pd_2dba_3 (1 pointe de spatule) et la triphénylarsine (2.45 g, 8 mmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 18 h. Le mélange réactionnel refroidi a été filtré sur sulfate de magnésium. Le filtrat a été évaporé et le résidu a été purifié

par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (10:90) pour donner l'énol **130** (1.74 g, 69%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.28 (1H, t, J = 7.5 Hz, C=CH), 4.98 (1H, s, CH-C(O)), 4.24 (2H, s, CH₂O), 3.68 (3H, s, CH₃OC(O)), 3.60 (3H, s, CH₃OC), 3.51 (2H, d, J = 7.5 Hz, CH₂CH), 1.74 (3H, s, CH₃C), 0.91 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.09 (6H, s, (CH₃)₂Si).

Aldéhyde **132**



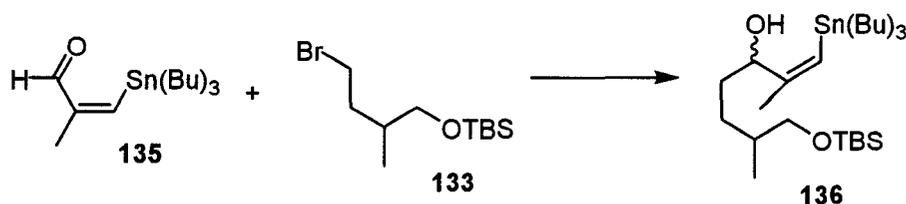
À une solution du silyl **130** (600 mg, 1.9 mmol) dans le tétrahydrofurane (40 ml) à la température ambiante, a été ajoutée une solution d'acide hydrochlorique (1.0 M, 10ml). Après 1 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été utilisé immédiatement pour la réaction suivante.

À une solution de cet alcool dans le dichlorométhane (50 ml), a été ajouté le périodine de Dess-Martin (1.28 g, 3.0 mmol). Après 45 min d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice

en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (40:60) pour donner l'aldéhyde **132** (215 mg, 57% pour 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 10.22 (1H, s, CHO), 6.55 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, C=CH), 5.10 (1H, s, CHC(O)), 4.18 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, CHCH_2), 3.70 (3H, s, $\text{CH}_3\text{OC(O)}$), 3.65 (3H, s, CH_3OC), 1.78 (3H, s, CH_3C).

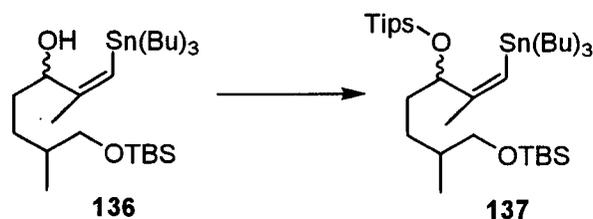
Alcool **136**



À une solution de *t*-butyllithium (1.0 M, 2.42 ml, 2.42 mmol) dans l'éther (7 ml) à -78°C , a été ajouté le bromure **133** (309 mg, 1.10 mmol) dans l'éther (3 ml). Après 5 min d'agitation, le TMEDA (2 ml) a été ajouté suivi par l'aldéhyde **135** (263 mg, 0.73 mmol) dans l'éther (3 ml). Après 10 min d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner l'alcool **136** (285 mg, 73%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.62 (1H, s, C=CH), 3.95 (1H, m, CHOH), 3.40 (2H, m, CH_2O), 1.86 (3H, s, CH_3C), 1.64-0.81 (44H, m, 4XCH_3 , 11XCH_2 , CH), 0.02 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

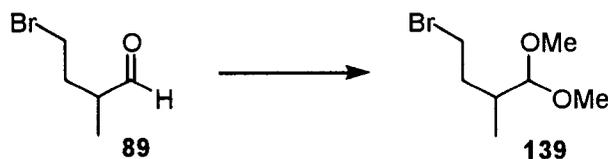
Silyl 137



À une solution de l'alcool **136** (152 mg, 0.28 mmol) dans le dichlorométhane (25 ml) à 0°C, ont été ajoutés la 2,6-lutidine (0.098 ml, 0.84 mmol) et le trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyl (0.153 ml, 0.57 mmol). Après 15 min d'agitation à 0°C, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 ml). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (5:95) pour donner l'alcool **136** (180 mg, 93%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.50 (1H, s, C=CH), 4.09 (1H, m, CHOSi), 3.40 (2H, m, CH₂O), 1.84 (3H, s, CH₃C), 1.52-1.75 (59H, m, 12XCH₃, 11XCH₂, CH), 0.02 (9H, 2Xs, (CH₃)₂Si et (CH)₃Si).

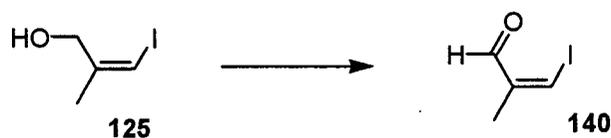
Bromure 139



À une solution de l'aldéhyde **89** (1.31 g, 7.94 mmol) dans un mélange de triméthylorthoformate (5 ml) et de méthanol (50 ml), a été ajouté de l'acide *p*-toluènesulfonique (1 pointe de spatule) à la température ambiante. Après 1 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (10:90) pour donner le bromure **139** (1.29 g, 72%) sous forme d'une huile incolore.

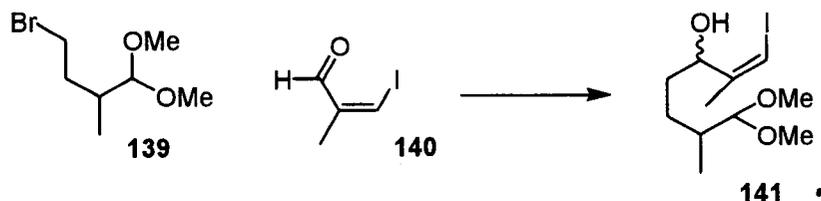
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.06 (1H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.45 (2H, m, CH_2Br), 3.35 (6H, s, $(\text{OCH}_3)_2$), 2.03 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 1.68 (1H, m, CHCH_3), 0.92 (3H, d, $J = 7$ Hz, CHCH_3).

Aldéhyde 140



Procédure et caractérisation : Voir Zenner, J. M. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **1999**, 7312.

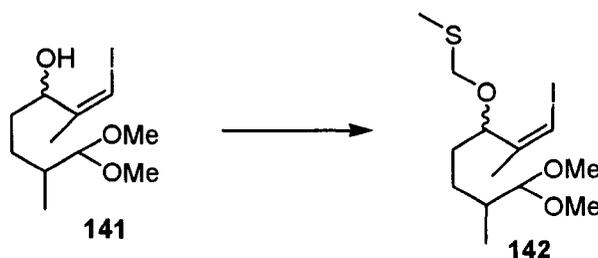
Alcool 141



À une suspension de tournures de magnésium (600 mg, 25 mmol) dans le tétrahydrofurane (25ml) a été ajouté un cristal d'iode et le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 45 min. Une solution du bromure **139** (1.66 g, 7.9 mmol) fraîchement purifié, dans le tétrahydrofurane (5 ml) a été ajoutée lentement à la suspension de magnésium activé. Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 1 h pour donner le dérivé organomagnésien. La solution du dérivé organomagnésien a été ajoutée lentement à une solution de l'aldéhyde **140** (1.17 g, 5.97 mmol) dans le tétrahydrofurane (75 ml) à -78°C . Après 45 min d'agitation à -78°C , le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner l'alcool **141** (1.07 g, 55%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.94 (1H, m, CH_I), 4.54 (1H, m, CHOH), 4.05 (1H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.36 (6H, s, $(\text{OCH}_3)_2$), 1.88 (3H, s, CH_3C), 1.82-1.41 (5H, m, CHCH_2CH_2), 0.93 (3H, 2Xd, $J = 7$ Hz, CHCH_3).

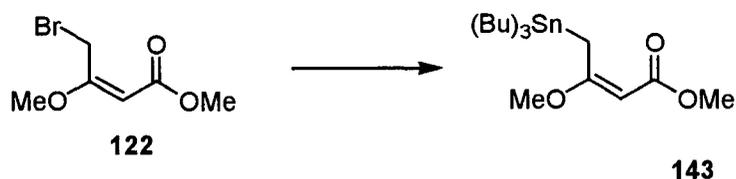
Thioether 142



À une solution de l'alcool **141** (400 mg, 1.22 mmol) dans l'acétonitrile (30 ml) à 0°C, a été ajoutée le DMS (713 μ l, 9.76 mmol) et, en deux portions, le peroxyde de benzoyle anhydre (1.18 g, 4.88 mmol). Après 18 h d'agitation à 4°C, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (1 N). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner le thioéther **142** (292 mg, 61%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.11 (1H, m, CH), 4.58 (1H, m, CHOCH_2), 4.60 et 4.30 (2H, 2X m, OCH_2S), 4.03 (1H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.35 (6H, s, $(\text{OCH}_3)_2$), 2.19 (3H, s, CH_3S), 1.79 (3H, s, CH_3C), 1.80-1.41 (5H, m, CHCH_2CH_2), 0.92 (3H, 2Xd, $J = 7$ Hz, CHCH_3).

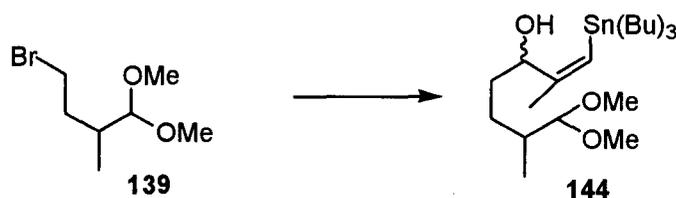
Stannane 143



Procédure : Voir Krohn, K.; Freund, C.; Flörke, U. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2713.

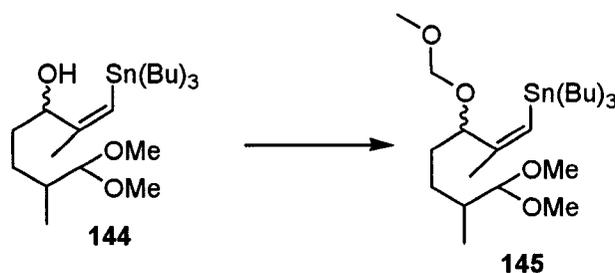
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.82 (1H, s, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 3.64 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 3.60 (3H, s, COCH_3), 2.56 (2H, s, CH_2C), 1.70-1.22 (12H, m, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.90 (15H, m, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

Alcool 144



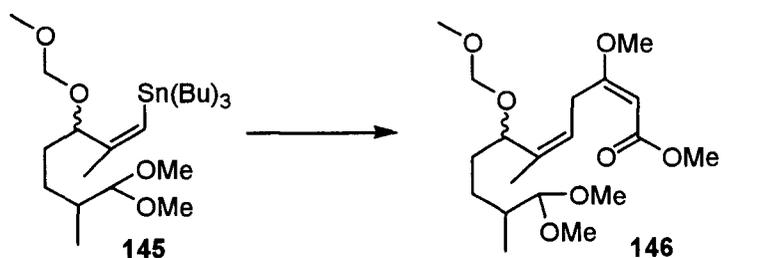
À une suspension de tournures de magnésium (355 mg, 15 mmol) dans le tétrahydrofurane (20ml) a été ajouté un cristal d'iode et le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 45 min. Une solution du bromure **139** (1.55 g, 7.4 mmol) fraîchement purifié, dans le tétrahydrofurane (5 ml) a été ajoutée lentement à la suspension de magnésium activé. Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 1 h pour donner le dérivé organomagnésien. La solution du dérivé organomagnésien a été ajoutée lentement à une solution de l'aldéhyde **135** (1.47 g, 4.1 mmol) dans le tétrahydrofurane (60 ml) à -78°C . Après 45 min d'agitation à -78°C , le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner l'alcool **144** (1.65 g, 81%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.60 (1H, m, CHSn), 4.02 (1H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.94 (1H, m, CHOH), 3.35 (6H, s, $(\text{OCH}_3)_2$), 1.84 (3H, s, CH_3C), 1.82-1.22 (17H, m, CHCH_2CH_2 et $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.99-0.84 (18H, m, CHCH_3 et $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

Éther 145

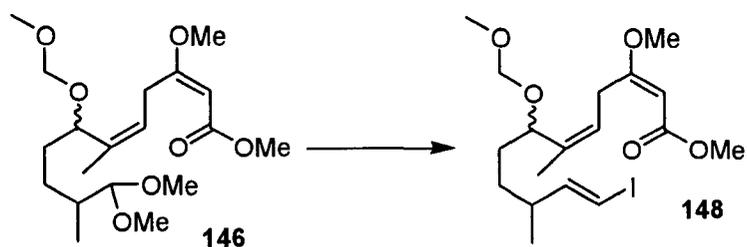
À une solution de l'alcool **144** (345 mg, 0.70 mmol) dans le dichlorométhane (50 ml) à 0°C, ont été ajoutés la diisopropyléthylamine (2.32 ml, 14 mmol) et le chlorométhyle méthyle éther (0.8 ml, 10.5 mmol). Après 18 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner l'éther **145** (318 mg, 84%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.71 (1H, m, CHSn), 4.58 et 4.45 (2H, 2X d, J = 8 Hz, OCH₂O), 4.02 (1H, d, J = 7 Hz, CH(OMe)₂), 3.84 (1H, m, CHOCH₂), 3.34 (9H, s, (OCH₃)₂ et CH₃OCH₂), 1.80 (3H, s, CH₃C), 1.79-1.22 (17H, m, CHCH₂CH₂ et Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 0.94-0.85 (18H, m, CHCH₃ et Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

Acétal 146

À une solution du stannane **145** (125 mg, 0.23 mmol) et de bromure **122** (60 mg, 0.28 mmol) dans le DME dégazé (10 ml), ont été ajoutés le Pd(PPh₃)₄ (1 pointe de spatule). Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 5 h. Le mélange réactionnel refroidi a été filtré sur sulfate de magnésium. Le filtrat a été évaporé et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner l'éther **146** (60 mg, 70%) sous forme d'une huile incolore.

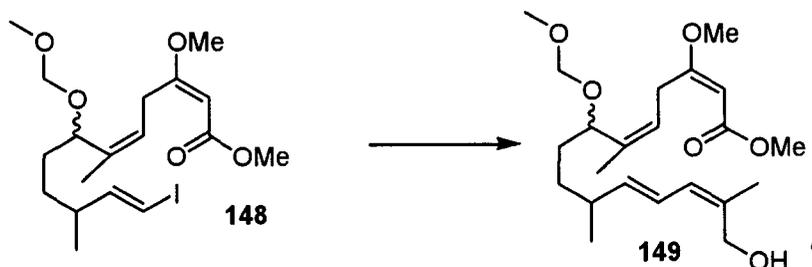
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.45 (1H, t, J = 7.5 Hz, C=CH), 4.99 (1H, s, CH-C(O)), 4.58 et 4.46 (2H, 2X d, J = 8 Hz, OCH₂O), 4.52 (1H, m, CHOCH₂), 4.02 (1H, d, J = 7 Hz, CH(OMe)₂), 3.70 (3H, s, CH₃OC(O)), 3.61 (3H, s, CH₃OC), 3.55 (2H, d, J = 7.5 Hz, C=CHCH₂), 3.34 (3H, s, CH₃OCH₂), 3.31 (6H, s, (OCH₃)₂), 1.62 (3H, s, CH₃C), 1.80-1.41 (5H, m, CHCH₂CH₂), 0.92 (3H, m, CHCH₃).

Iodure 148

À une solution de l'acétal **146** (340 mg, 0.91 mmol) dans un mélange de tétrahydrofurane (5 ml) et d'eau (1.5 ml) à température ambiante, a été ajouté l'acide acétique (10 gouttes). Après 1 h d'agitation à température ambiante, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été dissout dans le 1,4-dioxane (8 ml) puis l'iodoforme (147 mg, 0.39 mmol) a été ajouté. Cette solution a été transférée à l'aide d'une canule à une suspension de chlorure de chrome (160 mg, 1.3 mmol), préalablement séché à la flamme sous vide, dans le tétrahydrofurane (4 ml). Après 1 h 30 min d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (30:70) pour donner l'iodure **148** (310 mg, 75% pour 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

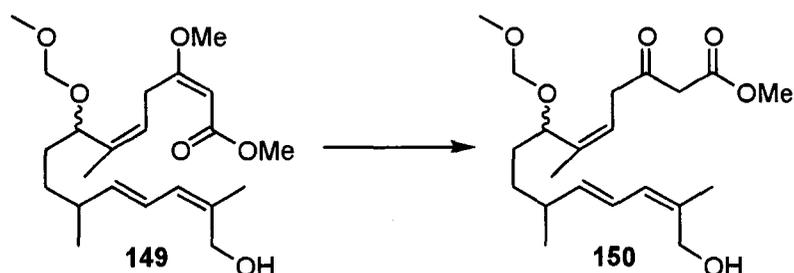
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.36, 1H, m, CH-CH=CH), 5.97 (1H, d, J = 15 Hz, CHI), 5.47 (1H, m, C=CH), 4.99 (1H, s, CH-C(O)), 4.53 et 4.44 (2H, 2X d, J = 8 Hz, OCH₂O), 4.52 (1H, m, CHOCH₂), 3.65 (3H, s, CH₃OC(O)), 3.60 (3H, s, CH₃OC), 3.54 (2H, m, C=CHCH₂), 3.33 (3H, s, CH₃OCH₂), 2.18 (1H, m, CHCH₃), 1.61 (3H, s, CH₃C), 1.44 (2H, m, CHCH₂CH₂), 1.24 (2H, m, CHCH₂CH₂), 0.99 (3H, m, CHCH₃).

Alcool 149



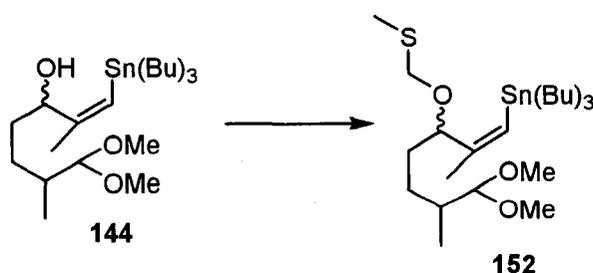
À une solution du stannane **134** (495 mg, 1.37 mmol) et de l'iodure **148** (310 mg, 0.68 mmol) dans le DME dégazé (50 ml), ont été ajoutés le Pd(PPh₃)₄ (1 pointe de spatule). Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 5 h. Le mélange réactionnel refroidi a été filtré sur sulfate de magnésium. Le filtrat a été évaporé et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner l'alcool **149** (146 mg, 55%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.23 (1H, m, CH=CH-CH), 5.88 (1H, d, J = 11 Hz, CH-CH=C), 5.47 (2H, m, C=CH-CH₂ et CH-CH=CH), 4.99 (1H, s, CH-C(O)), 4.58 et 4.42 (2H, 2X d, J = 8 Hz, OCH₂O), 4.52 (1H, m, CH₂OCH₂), 4.19 (2H, s, CH₂OH), 3.65 (3H, s, CH₃OC(O)), 3.60 (3H, s, CH₃OC), 3.54 (2H, m, C=CHCH₂), 3.34 (3H, s, CH₃OCH₂), 2.19 (1H, m, CHCH₃), 1.84 et 1.62 (2X 3H, s, 2X CH₃C), 1.60 (2H, m, CHCH₂CH₂), 1.40 (2H, m, CHCH₂CH₂), 0.99 (3H, d, J = 7 Hz, CHCH₃).

Alcool 150

À une solution de l'alcool **149** (146 mg, 0.37 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) à la température ambiante, a été ajoutée une solution aqueuse d'acide trifluoroacétique (50%, 2 ml). Après 2 h d'agitation, la solution a été traitée lentement avec du carbonate de potassium jusqu'à pH 8. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner l'alcool **150** (95 mg, 65%) sous forme d'une huile incolore.

Caractérisation : Voir composé **191**

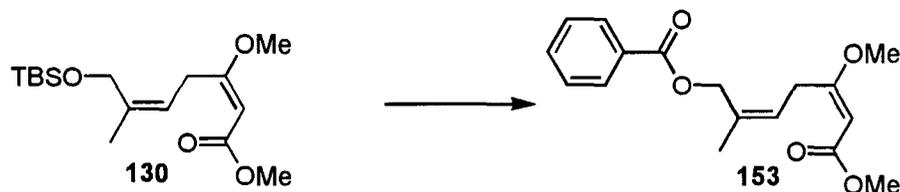
Stannane 152

À une solution de l'alcool **144** (68 mg, 0.14 mmol) dans l'acétonitrile (5 ml) à 0°C, a été ajoutée le DMS (81 µl, 1.11 mmol) et, en deux portions, le peroxyde de benzoyle anhydride

(136 mg, 0.56 mmol). Après 18 h d'agitation à 4°C, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (1 N). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (40:60) pour donner le thioéther **152** (35 mg, 46%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.73 (1H, m, CHSn), 4.62 et 4.36 (2H, 2X d, J = 8 Hz, OCH₂S), 4.02 (2H, m, CH(OMe)₂ et CHOCH₂), 3.31 (6H, s, (OCH₃)₂), 2.15 (3H, s, CH₃S), 1.74 (3H, s, CH₃C), 1.61-1.22 (17H, m, CHCH₂CH₂ et Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 0.97-0.85 (18H, m, CHCH₃ et Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

Benzoate **153**



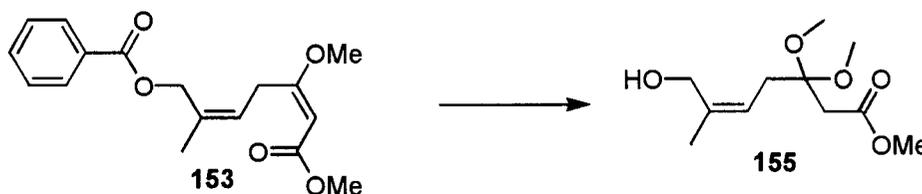
À une solution du silyl **130** (1.74 g, 5.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (40 ml) à la température ambiante, a été ajoutée une solution d'acide hydrochlorique (1.0 M, 10ml). Après 1 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été utilisé immédiatement pour la réaction suivante.

À une solution de l'alcool dans le dichlorométhane (100 ml) ont été ajoutés l'anhydride benzoïque (1.24 g, 5.5 mmol), la triéthylamine (1.15 ml, 8.25 mmol) et le DMAP (336 mg,

2.75 mmol) à la température ambiante. Après 3 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner le benzoate **153** (1.04 g, 62% pour 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.04 (2H, d, J = 8 Hz, Ph), 7.52 (1H, m, Ph), 7.40 (2H, t, J = 8 Hz, Ph), 5.54 (1H, t, J = 7.5 Hz, C=CH), 4.99 (1H, s, CH-C(O)), 4.93 (2H, s, CH₂O), 3.68 (3H, s, CH₃OC(O)), 3.65 (2H, d, J = 7.5 Hz, CH₂CH), 3.60 (3H, s, CH₃OC), 1.84 (3H, s, CH₃C).

Alcool **155**

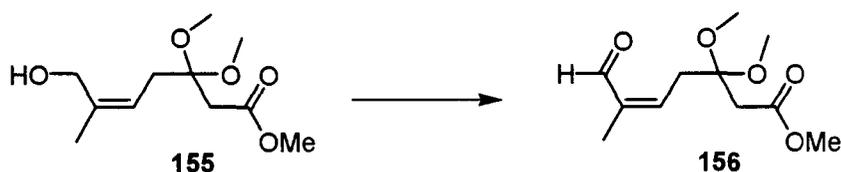


À une solution du benzoate **153** (1.04 g, 3.42 mmol) dans un mélange de triméthylorthoformate (50 ml) et de méthanol (50 ml), a été ajouté de l'acide *p*-toluènesulfonique (1 pointe de spatule) à la température ambiante. Après 18 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été utilisé immédiatement pour la réaction suivante.

L'alcool a été agité pendant 18 h dans une solution d'hydroxyde de sodium (1%, 50 ml). Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (50 ml) et du dichlorométhane (50 ml). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner pour donner l'alcool **155** (380 mg, 48% pour 2 étapes).

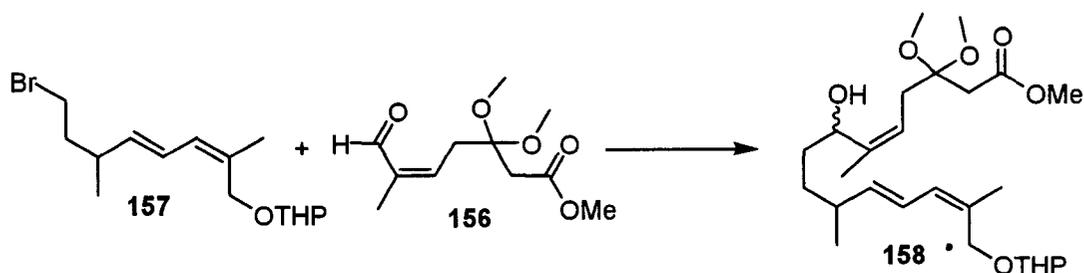
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.24 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 4.05 (2H, d, $J = 8$ Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$), 3.68 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3\text{OC}(\text{O})$), 3.24 (6H, s, 2X $\underline{\text{CH}}_3\text{OC}$), 2.64 (2H, s, $\underline{\text{CH}}_2\text{C}(\text{O})$), 2.58 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}$), 1.84 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}$).

Aldéhyde **156**



À une solution de l'alcool **155** (100 mg, 0.43 mmol) dans le dichlorométhane (20 ml) a été ajouté le PCC (186 mg, 0.86 mmol) à la température ambiante. Après 2h d'agitation à la température ambiante, le pentane (20 ml) a été ajouté et le mélange réactionnel a été filtré sur silice et rincé avec de l'éther. Le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner pour donner l'aldéhyde **156** (65 mg, 65%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 10.06 (1H, s, $\underline{\text{CHO}}$), 6.48 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 3.68 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3\text{OC}(\text{O})$), 3.26 (6H, s, 2X $\underline{\text{CH}}_3\text{OC}$), 3.11 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}$), 2.64 (2H, s, $\underline{\text{CH}}_2\text{C}(\text{O})$), 1.82 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}$).

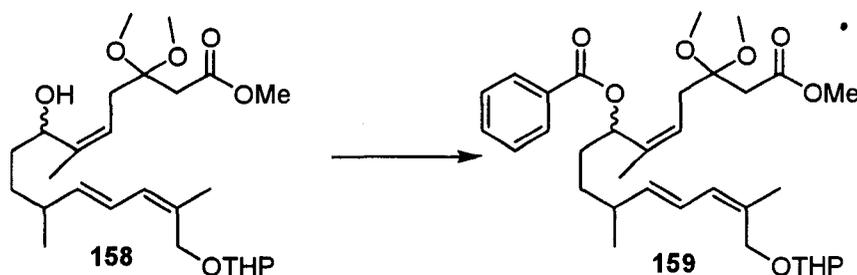
Alcool 158

À une suspension de tournures de magnésium (120 mg, 5 mmol) dans le tétrahydrofurane (5ml) a été ajouté un cristal d'iode et le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 45 min. Une solution du bromure **157** (260 mg, 0.82 mmol) fraîchement purifié, dans le tétrahydrofurane (5 ml) a été ajoutée lentement à la suspension de magnésium activé. Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 1 h pour donner le dérivé organomagnésien. La solution du dérivé organomagnésien a été ajoutée lentement à une solution de l'aldéhyde **156** (100 mg, 0.43 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 ml) à -78°C . Après 45 min d'agitation à -78°C , le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (20:80) pour donner l'alcool **158** (121 mg, 62% pour 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.32 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.96 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 5.50 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.18 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.58 (1H, t, $J = 4$ Hz, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 4.49 (1H, m, $\text{CH}-\text{OH}$), 4.19 (2H, s, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.89 et 3.49 (2X 1H, m, $\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.68 (3H, s, $\text{O}-\text{CH}_3$), 3.23 et 3.21 (2X 3H, 2X s, 2X CH_3OC), 2.75 et 2.70 (4H, m, 2X $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}$), 2.64 (2H, s, $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}$), 2.37 (2H, m, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{OH}$), 2.17 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.82 et

1.71 (2X 3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}$), 1.61-1.30 (6H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ et $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)$), 0.99 (3H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

Benzoate 159

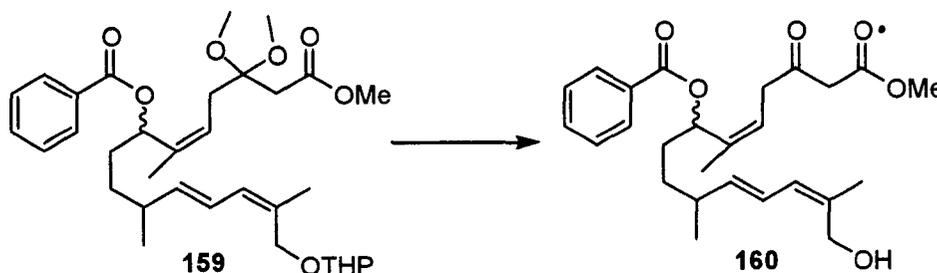


À une solution de l'alcool **158** (121 mg, 0.27 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) ont été ajoutés l'anhydride benzoïque (122 g, 0.54 mmol), la triéthylamine (0.15 ml, 1.08 mmol) et le DMAP (17 mg, 0.14 mmol) à la température ambiante. Après 3 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner le benzoate **159** (173 mg, 99%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8.01 (2H, m, Ar), 7.51 (1H, m, Ar), 7.40 (2H, m, Ar), 6.30 (1H, dd, $J = 15 \text{ Hz}$ et $J = 11 \text{ Hz}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.95 (1H, d, $J = 11 \text{ Hz}$, $\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 5.80 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5.45 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.30 (1H, m, $\text{CH}-\text{OC}(\text{O})$), 4.58 (1H, m, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 4.19 (2H, s, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.89 et 3.49 (2X 1H, m, $\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.64 (3H, s, $\text{O}-\text{CH}_3$), 3.22 (6H, s, 2X CH_3OC), 2.82 et 2.64 (4H, m, 2X $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}$), 2.66 (2H, s, CH_2 -

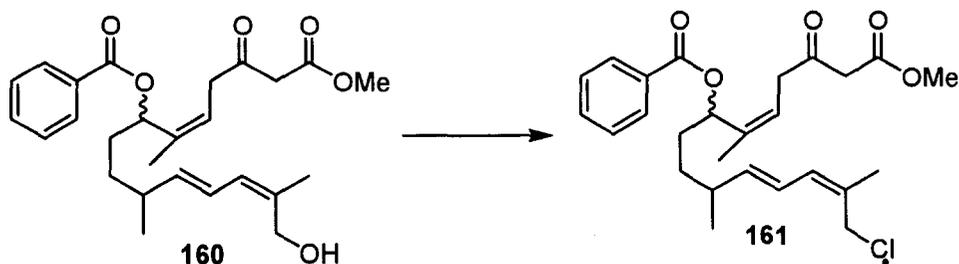
C(O)O), 2.17 (1H, m, CH-CH_3), 1.82 et 1.78 (2X 3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}$), 1.61-1.30 (6H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ et $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)$), 1.00 (3H, d, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

Alcool 160



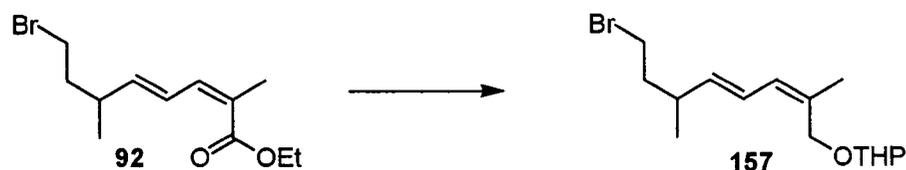
À une solution du benzoate **159** (73 mg, 0.13 mmol) dans l'acétone (3 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution froide (0°C) d'acide hydrochlorique (6.0 N, 1 ml). Après 15 min d'agitation à 0°C, la solution a été réchauffée à la température ambiante. Après 20 d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (80:20) pour donner l'alcool **160** (30 mg, 62%) sous forme d'une huile incolore

RMN 1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8.01 (2H, m, Ar), 7.53 (1H, m, Ar), 7.41 (2H, m, Ar), 6.30 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.88 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 5.63 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5.49 (2H, m, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$ et $\text{CHOC}(\text{O})$), 4.27 (2H, m, CH_2OH), 3.72 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 3.50 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$), 3.56-3.40 (2H, m, $\text{CH}-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 2.19 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.86 et 1.79 (2X 3H, 2X s, 2X $\text{CH}_3\text{-C}$), 1.60 et 1.23 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.01 (3H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_3$).

Chlorure 161

À une solution de l'alcool **160** (30 mg, 0.081 mmol) dans le tétrahydrofurane (3 ml) ont été ajoutés la 2,6-lutidine (10 mg, 0.09 mmol), la triphénylphosphine (50 mg, 0.19 mmol) et l'hexachloroacétone (50 mg, 0.19 mmol) à -40°C . Après 10 min d'agitation à -40°C , la solution a été traitée avec de l'eau (3 ml) et de l'éther (2 ml). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse de NaHSO_4 10%, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30:70) pour donner le chlorure **21** (20 mg, 63%) sous forme d'une huile jaune instable.

RMN 1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8.01 (2H, m, Ar), 7.54 (1H, m, Ar), 7.42 (2H, m, Ar), 6.22 (1H, m, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 5.92 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$), 5.62 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$), 5.56 (2H, m, $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$ et $\underline{\text{C}}\text{HOC}(\text{O})$), 4.18 (2H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$), 3.72 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.50 (2H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$), 3.56-3.40 (2H, m, $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}(\text{O})$), 2.22 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$), 1.89 et 1.79 (2X 3H, 2X s, 2X $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{C}$), 1.60 et 1.23 (4H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 1.04 (3H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Bromure 157

À une solution de l'ester **92** (3.5 g, 12.7 mmol) dans le dichlorométhane (200 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution d'hydruide de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 38 ml, 38.2 mmol). Le mélange réactionnel a été réchauffé à la température ambiante. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse de tartrate de potassium sodium (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite jusqu'à un volume de 200 ml. À la solution résultante le DHP (5.8 ml, 63.5 mmol) a été ajouté ainsi qu'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique. Après 1 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (10:90) pour donner le bromure **157** (3.5 g, 87% pour 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δppm): 6.37 (1H, dd, J = 15 Hz et J = 11 Hz, CH=CH-CH), 5.96 (1H, d, J = 11 Hz, CH=C), 5.41 (1H, dd, J = 15 Hz et 8.5 Hz, CH-CH=CH), 4.60 (1H, m, O-CH-O), 4.21 (2H, s, C-CH₂-O), 3.91 et 3.49 (2X 1H, m, O-CH₂-CH₂), 3.39-3.31 (2H, m, CH₂-Br), 2.42 (1H, m, CH-CH₃), 1.88-1.62 (4H, m, 2X CH₂-CH), 1.83 (3H, s, CH₃-C), 1.60-1.49 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.03 (3H, d, J = 7 Hz, CH₃-CH).

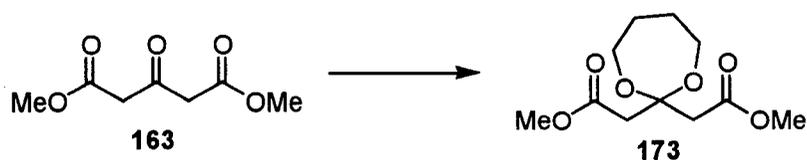
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 137.6, 133.0, 128.9, 125.4, 97.5, 65.4, 62.1, 39.6, 35.7, 31.9, 30.6, 25.5, 22.0, 20.3, 19.4.

IR (film, ν cm^{-1}): 2941, 2865, 1455, 1201, 1117, 1026, 1014, 979.

SM (m/e): 316 (M^+)

SMHR: théorique pour $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BrO}_2$: 316.1038; expérimentale: 316.1045 ± 0.0009 .

Cétal 173



À une solution du diméthyle 1,3-acétonedicarboxylate **163** (16.9 ml, 115 mmol) dans le benzène (150 ml), ont été ajouté le 1,4-butanediol (22 ml, 253 mmol) et une quantité catalytique d'acide *p*-toluenesulfonique. La solution a été portée à reflux avec un Dean-Stark pendant 24 h. La solution a été concentrée et une solution de méthoxide de sodium (8 g, 348 mmol de sodium dans 200 ml de méthanol) a été ajoutée. Après 48 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec de l'eau. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (70:30) pour donner le diester **173** (9.1 g, 32%) sous forme d'une huile incolore.

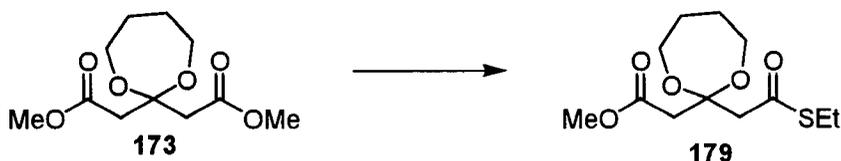
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.74-3.71 (2H, m, O- $\underline{\text{CH}}_2$), 3.69 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3$ -O), 3.02 (2H, s, C- $\underline{\text{CH}}_2$), 1.63-1.57 (2H, m, O- $\underline{\text{CH}}_2$ - $\underline{\text{CH}}_2$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 170.0, 100.4, 62.9, 51.6, 40.1, 29.3.

IR (film, ν cm^{-1}): 2952, 1735, 1636, 1438, 1325, 1102, 1058, 934.

SM (m/e): 215 (M^+ -OMe)

SMHR: théorique pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5$: 215.0919; expérimentale: 215.0913 ± 0.0006 .

Thioester 179

À une solution du diester **173** (9.1 g, 36.9 mmol) dans le méthanol (150 ml), a été ajoutée une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (1.0 M, 37 ml, 37 mmol). Après 24 h d'agitation à température ambiante, le méthanol a été évaporé sous pression réduite. Le résidu a été dilué avec de l'eau et extrait avec de l'éther (3X). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite pour donner le diester **173** non réagi (3.4 g, 13.8 mmol). La phase aqueuse a été acidifiée avec une solution d'acide hydrochlorique 1 M jusqu'à pH 1, saturée avec du chlorure de sodium et extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite pour donner l'acide **174** qui a été utilisé pour l'étape suivante sans purification.

À une solution de l'acide **174** dans le dichlorométhane (100 ml), ont été ajoutés l'éthanethiol (3.1 ml, 42.2 mmol), le DMAP (773 mg, 6.33 mmol) et le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (6.53 g, 31.7 mmol) à 0°C. Après 24 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été filtré sur gel de silice, rincé à l'éther et concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner le thioester **179** (4.53 g, 44% pour 2 étapes) sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.66 (4H, s (large), 2X O-CH₂), 3.62 (3H, s, CH₃-O), 3.15 (2H, s, CH₂-C(O)S), 2.92 (2H, s, CH₂-C(O)O), 2.81 (2H, q, J = 7 Hz, S-CH₂), 1.55 (4H, s (large), 2X O-CH₂-CH₂), 1.17 (3H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 195.2, 169.8, 100.4, 62.9, 48.2, 40.3, 29.3, 23.5, 14.5.

IR (film, ν cm⁻¹): 2949, 1741, 1686, 1458, 1438, 1317, 1229, 1202, 1106, 1058, 1024, 932.

SM (m/e): 245 (M⁺-OMe)

SMHR: théorique pour C₁₁H₁₇O₄S: 245.0847; expérimentale: 245.0843 ± 0.0007.

Aldéhyde 176



À une solution du thioester **179** (6.2 g, 22.4 mmol) dans l'acétone (150 ml), a été ajouté le tamis moléculaires 4Å (1 g), l'acétate de palladium(II) (250 mg, 1.12 mmol) et, lentement, le triéthylsilane (17.8 ml, 112 mmol). Après 1 h 30 min d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans l'éther, filtré sur gel de silice, rincé avec de l'éther et concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (70:30) pour donner l'aldéhyde **176** (4.0 g, 83%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.73 (1H, t, $J = 3$ Hz, $\text{C}(\text{O})\text{H}$), 3.72 (4H, s (large), 2X $\text{O}-\text{CH}_2$), 3.67 (3H, s, $\text{O}-\text{CH}_3$), 2.94 (2H, d, $J = 3$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$), 2.82 (2H, s, $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}$), 1.62 (4H, s (large), 2X $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$).

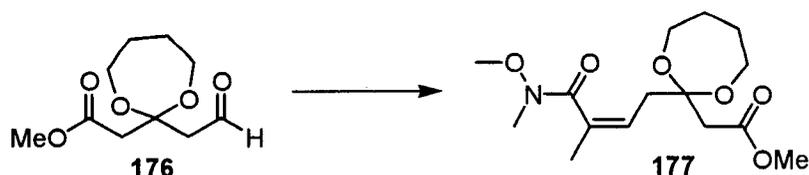
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 199.9, 169.5, 100.2, 63.0, 51.9, 49.1, 41.7, 29.3.

IR (film, ν cm^{-1}): 2950, 2847, 1734, 1720, 1432, 1200, 1107, 1055.

SM (m/e): 215 (M^+-H)

SMHR: théorique pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5$: 255.0919; expérimentale: 215.0915 \pm 0.0006.

Amide 177



À une solution du phosphonate **193** (2.4 g, 6.6 mmol) dans le tétrahydrofurane (100 ml) à 0°C, a été ajouté l'éther couronne 18-C-6 (2.0 g, 7.6 mmol) suivi par l'hydrure de potassium (245 mg, 6.1 mmol) fraîchement lavé avec de l'hexane. Après 20 min d'agitation à 0°C, la solution est refroidie à -78°C et une solution de l'aldéhyde **176** (1.1 g, 5.09 mmol) dans le tétrahydrofurane (25 ml) a été ajoutée. Après 30 min d'agitation à -78°C, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'éther (100%) pour donner l'amide **177** (1.16 g, 72%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.46 (1H, t, J = 7 Hz, CH-CH₂), 3.65 (4H, s (large), 2X O-CH₂), 3.63 (6H, s, O-CH₃), 3.21 (3H, s, N-CH₃), 2.66 (2H, s, CH₂-C(O)O), 2.57 (2H, d, J = 7 Hz, CH₂-CH), 1.91 (3H, s, CH₃-C), 1.56 (4H, s (large), 2X O-CH₂-CH₂).

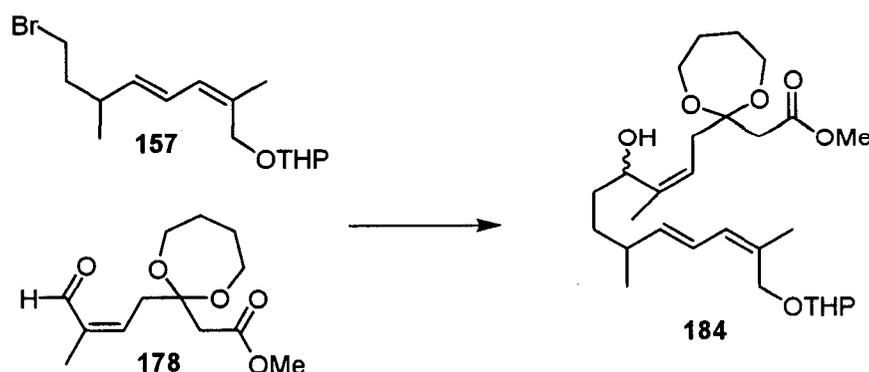
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 169.6, 134.0, 127.6, 124.6, 101.8, 62.6, 51.4, 48.2, 40.3, 35.2, 29.4, 20.4.

IR (film, ν cm⁻¹): 2947, 1736, 1654, 1438, 1297, 1173, 1106, 1059, 1022, 963.

SM (m/e): 215 (MH⁺) IC=NH₃

SMHR: théorique pour C₁₅H₂₆O₆N: 316.1760; expérimentale: 316.1777 ± 0.0009.

Alcool **184**



À une suspension de tournures de magnésium (605 mg, 25.2 mmol) dans le tétrahydrofurane (25ml) a été ajouté un cristal d'iode et le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 45 min. Une solution du bromure **157** (1.6 g, 5.04 mmol) fraîchement purifié, dans le tétrahydrofurane (20 ml) a été ajoutée lentement à la suspension de magnésium activé. Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 1 h pour donner le dérivé organomagnésien.

À une solution de l'amide **177** (1.25 g, 3.96 mmol) dans le tétrahydrofurane (75 ml) à -78°C , a été ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane (1.0 M, 12 ml, 11.9 mmol). Après 2 h d'agitation à -78°C , la solution a été traitée avec une solution aqueuse d'acide tartarique (1 M). Après 1 h d'agitation à température ambiante, les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées (sans chauffage) sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (le produit ne doit pas rester sur la colonne plus de 5 min) sur colonne de gel de silice (traité avec de la triéthylamine et lavé plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle) en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (80:20). Les fractions contenant l'aldéhyde **178** ont été concentrées (sans chauffage). Du tétrahydrofurane (150 ml) a été ajouté et la solution a été refroidie à -78°C . La solution du dérivé organomagnésien a été ajoutée lentement. Après 45 min d'agitation à -78°C , le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (40:60) pour donner l'alcool **184** (866 g, 63%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.35-6.21 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.94 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 5.48 (1H, quintuplet, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.25 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.58 (1H, t, $J = 4$ Hz, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 4.49 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\text{OH}$), 4.19 (2H, s, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.89 et 3.49 (2X 1H, m, $\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.72 (4H, s (large), 2X $\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$), 3.67 (3H, s, $\text{O}-\text{CH}_3$), 2.75 et 2.70 (4H, d, $J = 10$ Hz, 2X $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}$), 2.64 (2H, s, $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}$), 2.37 (2H, m, CH_2-

CH-OH), 2.16 (1H, m, CH-CH₃), 1.81 et 1.70 (2X 3H, s, CH₃-C), 1.61 (4H, s (large), CH₂-CH₂-O-C), 1.59-1.30 (6H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂ et CH₂-CH(CH₃)), 0.98 (3H, d, J = 6 Hz, CH₃-CH).

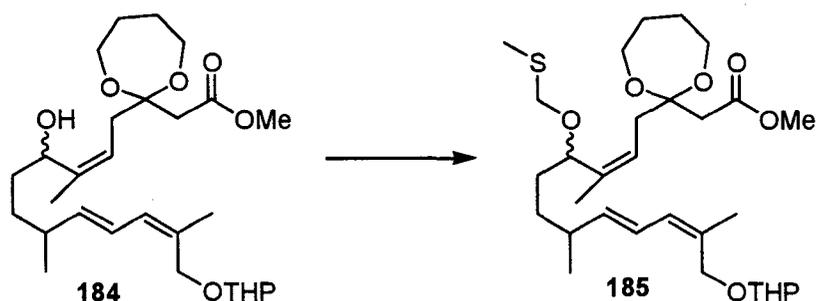
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 170.6, 170.5, 140.9, 140.7, 140.1, 132.0, 129.4, 124.2, 124.0, 121.7, 121.0, 102.6, 101.6, 97.6, 97.5, 97.4, 69.1, 65.5, 65.4, 63.0, 62.5, 62.3, 52.0, 51.9, 48.5, 48.1, 40.3, 39.0, 37.2, 37.1, 37.0, 33.2, 33.1, 32.7, 31.6, 31.5, 31.4, 30.6, 29.5, 21.9, 20.8, 20.5, 19.5, 17.9.

IR (film, ν cm⁻¹): 3476, 2944, 1740, 1439, 1321, 1235, 1202, 1115, 1058, 1013, 981.

SM (m/e): 512 (MNH₄⁺), CI=NH₃

SMHR: théorique pour C₂₈H₅₀NO₇: 512.3587; expérimentale: 512.3569 ± 0.0015.

Thioéther 185



À une solution de l'alcool **184** (200 mg, 0.40 mmol) dans l'acétonitrile (10 ml) à 0°C, a été ajoutée la 2,6-lutidine (48 µl, 0.44 mmol), le DMS (440 µl, 6.1 mmol) et, en deux portions, le peroxyde de benzoyle anhydre (387 mg, 1.6 mmol). Après 18 h d'agitation à 4°C, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (1 N). Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (40:60) pour donner le thioéther **185** (135 mg, 60%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.26 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.92 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 5.51-5.38 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.34 (1H, t, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.5-4.49 (2H, m, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ et $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}$), 4.17 (2H, s, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.87 et 3.50 (2H, m, $\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.69 (4H, s (large), 2X $\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$), 3.65 (3H, s, OCH_3), 2.64 (2H, s, $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}$), 2.70-2.56 (2H, m, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}$), 2.12 (3H, s, CH_3S), 1.79 et 1.62 (2X 3H, 2X s, 2X $\text{C}-\text{CH}_3$), 1.68-1.18 (8H, m, 4X CH_2), 1.59 (4H, s (large), $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$), 0.97 (3H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_3$).

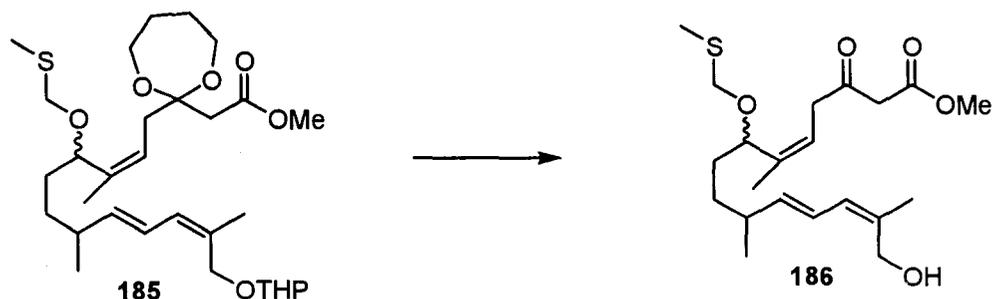
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 169.8, 169.6, 140.0, 132.0, 129.4, 129.3, 124.2, 124.1, 124.0, 123.4, 102.2, 101.3, 97.7, 97.5, 73.9, 73.8, 71.8, 65.5, 65.4, 62.7, 62.3, 51.7, 48.3, 40.4, 38.8, 37.1, 37.0, 33.3, 33.1, 31.8, 31.1, 30.6, 29.5, 25.5, 21.9, 20.7, 20.6, 19.6, 19.5, 17.9, 14.0.

IR (film, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2946, 1742, 1436, 1301, 1231, 1202, 1115, 1058, 1034, 980.

SM (m/e): 554 (M^+)

SMHR: théorique pour $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{SO}_7$: 554.3277; expérimentale: 554.3264 ± 0.0016 .

Alcohol 186



À une solution de l'éther **185** (250 mg, 0.45 mmol) dans l'acétone (8 ml) à 0°C , a été ajoutée une solution froide (0°C) d'acide hydrochlorique (6.0 N, 4 ml). Après 15 min d'agitation à 0°C , la solution a été réchauffée à la température ambiante. Après 20 d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de

sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (80:20) pour donner l'alcool **186** (100 mg, 89%) sous forme d'une huile incolore

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.27 (1H, m, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 5.89 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$), 5.58 (1H, t, $J = 7$ Hz, $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$), 5.48 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 8$ Hz, $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 4.62 et 4.27 (2 X 1H, 2 X d, $J = 12$ Hz, $\text{S}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$), 4.44 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{CH}_2$), 4.23 (2H, s, CH_2-OH), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.48 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$), 3.48-3.18 (2H, m, $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}(\text{O})$), 2.18 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$), 2.12 (3H, s, CH_3-S), 1.84 et 1.66 (2X 3H, 2X s, 2X CH_3-C), 1.61-1.10 (4H, m, $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 0.99 (3H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

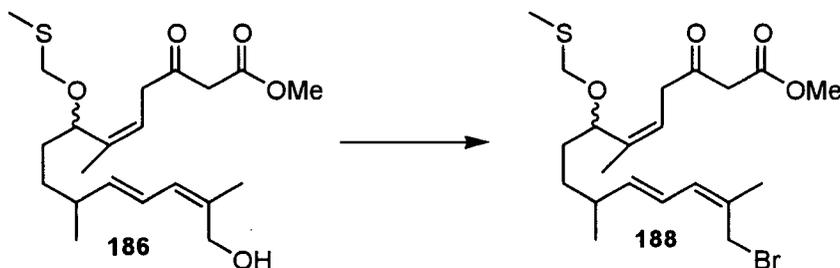
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 200.6, 167.5, 139.9, 138.0, 134.8, 128.1, 128.0, 124.0, 123.9, 120.7, 120.5, 72.6, 72.3, 71.6, 71.5, 61.7, 52.4, 48.7, 48.6, 41.5, 37.1, 36.7, 32.9, 32.7, 30.7, 30.6, 30.5, 21.4, 20.8, 17.9, 17.8, 13.7.

IR (film, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3393, 2946, 2867, 1750, 1718, 1438, 1326, 1272, 1196, 1137, 1076, 1032, 1014, 977.

SM (m/e): 380 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

SMHR: théorique pour $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{SO}_4$: 554.3277; expérimentale: 554.3264 ± 0.0016 .

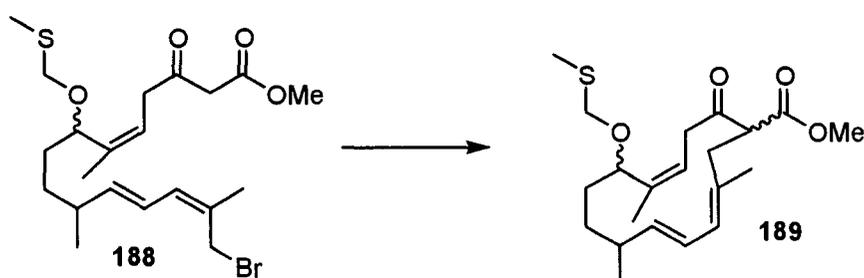
Bromure 188



À une solution de l'alcool **186** (30 mg, 75 μmol) dans le tétrahydrofurane (3 ml) à 0°C , a été ajouté le PBr_3 (7 μl , 75 μmol). Après 10 min d'agitation à 0°C , le mélange réactionnel a été

traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner le bromure **188** (15 mg, 44%) sous forme d'une huile jaune très instable qui a été utilisée immédiatement pour la réaction suivante.

Macrocycle **189**

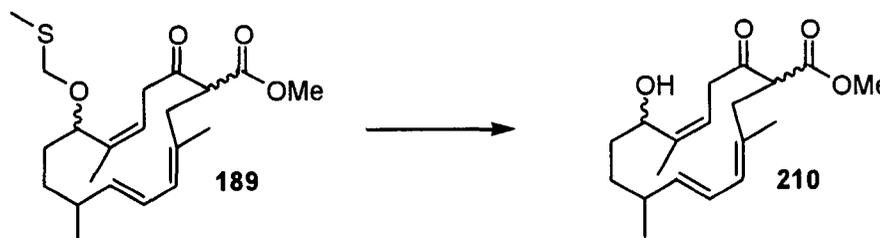


À une suspension de carbonate de césium (55 mg, 0.17 mmol) dans l'acétone (5 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution du bromure **188** (15 mg, 33 μ mol) dans l'acétone (2 ml) sur une période de 3 h. Après 30 min d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et de l'éther. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner le macrocycle **189** (10 mg, 80%) sous forme d'une huile incolore instable qui a été utilisée immédiatement pour la réaction suivante.

RMN 1H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.30 (1H, dd, J = 15 Hz et J = 11 Hz, CH=CH-CH), 5.88 (1H, d, J = 11 Hz, CH-CH=C), 5.47 (1H, m, C=CH-CH₂), 5.25 (1H, dd, J = 15 Hz et J =

8 Hz, CH-CH=CH), 4.68 et 4.28 (2 X 1H, 2 X d, J = 12 Hz, S-CH₂-O), 4.64 (1H, m, CH-O-CH₂), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.56 (1H, m, CH₂C(O)O), 3.30-3.18 (2H, m, CH-CH₂-C(O)), 2.54 (1H, m, CH-CH₃), 2.14 (3H, s, CH₃-S), 1.74 et 1.63 (2X 3H, 2X s, 2X CH₃-C), 1.51-1.14 (4H, m, CH₂-CH₂), 1.02 (3H, d, J = 7 Hz, CH-CH₃).

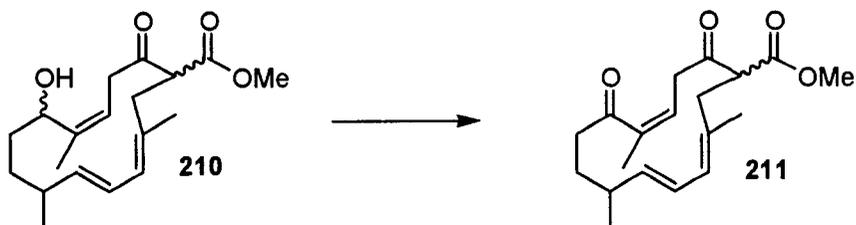
Alcool 210



À une solution du macrocycle **189** (10 mg, 26 μ mol) dans un mélange d'acétone (1 ml) et d'eau (0.5 ml) à température ambiante, a été ajoutée le HgCl₂ (36 mg, 131 μ mol). Après 3 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et de l'éther. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (40:60) pour donner l'alcool **210** (6 mg, 73%) sous forme d'une huile incolore.

RMN 1H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.30 (1H, dd, J = 15 Hz et J = 11 Hz, CH=CH-CH), 5.89 (1H, d, J = 11 Hz, CH-CH=C), 5.26 (2H, m, CH-CH=CH et C=CH-CH₂), 4.52 (1H, m, CH-OH), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.58 (1H, dd, J = 11 Hz et J = 4 Hz, CH=C(Me)CH₂), 3.48 (1H, m, CH₂C(O)O), 3.30-3.15 (2H, m, CH-CH₂-C(O)), 2.43 (1H, m, CH-CH₃), 2.32 (1H, dd, J = 11 Hz et J = 4 Hz, CH=C(Me)CH₂), 1.73 et 1.71 (2X 3H, 2X s, 2X CH₃-C), 1.41-1.10 (4H, m, CH₂-CH₂), 1.04 (3H, d, J = 7 Hz, CH-CH₃).

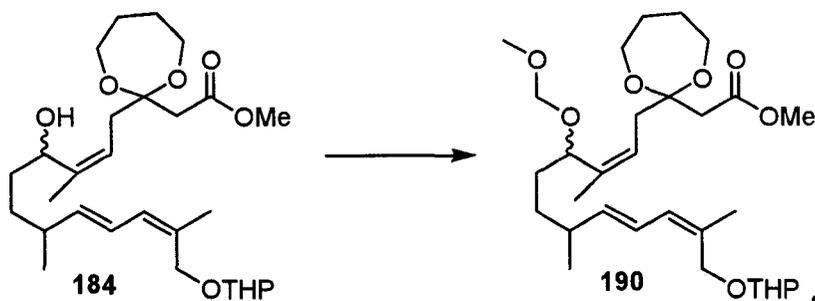
Énone 211



À une solution de l'alcool **210** (6 mg, 19 μmol) dans le dichlorométhane (2 ml), a été ajouté le périodinate de Dess-Martin (16 mg, 38 μmol). Après 45 min d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner l'énone **211** (5 mg, 84%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.12 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.82 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 5.58 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5.22 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 8$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.61 (1H, m, $\text{CH}=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2$), 3.52 (1H, m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$), 3.31-3.14 (2H, m, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$), 2.61 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.56 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.32 (1H, dd, $J = 11$ Hz et $J = 4$ Hz, $\text{CH}=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2$), 1.91 et 1.71 (2X 3H, 2X s, 2X CH_3-C), 1.38-1.18 (2H, m, CH_2-CH_2), 1.02 (3H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_3$).

Éther 190



À une solution de l'alcool **184** (550 mg, 1.11 mmol) dans le dichlorométhane (75 ml) à 0°C, ont été ajoutés la diisopropyléthylamine (3.7 ml, 22.2 mmol) et le chlorométhyle méthyle éther (1.8 ml, 16.7 mmol). Après 18 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (30:70) pour donner l'éther **190** (490 mg, 82%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.28 (1H, dd, J = 15 Hz et J = 11 Hz, CH=CH-CH), 5.95 (1H, d, J = 11 Hz, CH-CH=C), 5.54-5.30 (2H, m, CH-CH=CH et C=CH-CH₂), 4.60-4.53 (2H, m, O-CH-O et CH-O-CH₂-O), 4.45 (2H, m, O-CH₂-O), 4.20 (2H, s, C-CH₂-O), 3.90 et 3.50 (2H, m, CH-O-CH₂-CH₂), 3.71 (4H, s (large), 2X C-O-CH₂), 3.67 (3H, s, C(O)OCH₃), 3.35 (3H, s, CH₂-O-CH₃), 2.67 (2H, s, CH₂-C(O)O), 2.72-2.52 (2H, m, CH-CH₂-C), 2.17 (1H, m, CH-CH₃), 1.82 et 1.65 (2X 3H, 2X s, 2X C-CH₃), 1.61 (4H, s (large), CH₂-CH₂-O-C), 1.78-1.21 (8H, m, 4X CH₂), 1.00 (3H, d, J = 7 Hz, CH-CH₃).

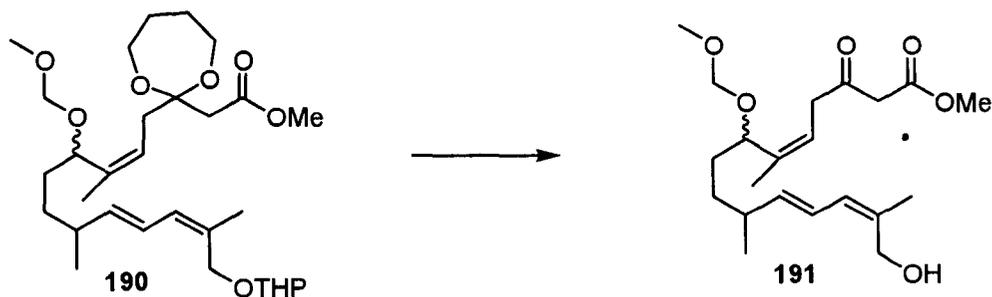
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 169.8, 169.6, 140.0, 132.0, 129.3, 124.2, 124.0, 123.4, 122.8, 122.7, 102.3, 101.3, 97.6, 97.5, 93.6, 73.4, 65.5, 65.4, 62.7, 62.2, 55.4, 51.7, 51.6, 48.3, 48.2, 40.3, 38.7, 37.1, 37.0, 33.3, 33.2, 33.0, 31.7, 31.3, 30.6, 29.5, 25.4, 21.9, 20.7, 20.6, 19.6, 19.5, 17.9.

IR (film, ν cm⁻¹): 2945, 1741, 1438, 1341, 1308, 1201, 1097, 1033, 979.

SM (m/e): 556 (MNH₄⁺), CI=NH₃

SMHR: théorique pour $C_{30}H_{54}NO_8$: 556.3849; expérimentale: 556.3861 ± 0.0017 .

Alcool 191



À une solution de l'éther **190** (225 mg, 0.418 mmol) dans l'acétone (6 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution froide (0°C) d'acide hydrochlorique (6.0 N, 3 ml). Après 15 min d'agitation à 0°C, la solution a été réchauffée à la température ambiante. Après 20 d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (80:20) pour donner l'alcool **191** (145 mg, 91%) sous forme d'une huile incolore

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 6.25 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 11$ Hz, $CH=CH-CH$), 5.86 (1H, d, $J = 11$ Hz, $CH-CH=C$), 5.54 (1H, t, $J = 7$ Hz, $C=CH-CH_2$), 5.45 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 8$ Hz, $CH-CH=CH$), 4.44 (2H, m, $O-CH_2-O$), 4.27 (1H, m, $CH-O-CH_2$), 4.20 (2H, s, CH_2-OH), 3.71 (3H, s, $C(O)OCH_3$), 3.45 (2H, s, $CH_2C(O)O$), 3.36-3.23 (2H, m, $CH-CH_2-C(O)$), 3.32 (3H, s, CH_3OCH_2), 2.15 (1H, m, $CH-CH_3$), 1.82 et 1.64 (2X 3H, 2X s, 2X CH_3-C), 1.43-1.15 (4H, m, CH_2-CH_2), 0.98 (3H, d, $J = 7$ Hz, $CH-CH_3$).

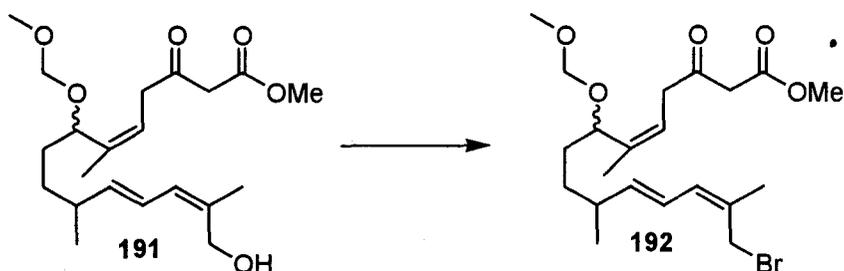
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 200.8, 200.7, 167.6, 140.0, 139.8, 138.4, 138.2, 134.8, 128.0, 124.0, 120.2, 120.1, 93.3, 93.2, 72.5, 72.3, 61.6, 55.4, 52.3, 48.5, 41.5, 37.1, 36.8, 32.8, 32.7, 30.8, 30.7, 21.4, 20.8, 20.7, 17.9.

IR (film, ν cm^{-1}): 3437, 2950, 1743, 1717, 1437, 1319, 1141, 1095, 1033, 962.

SM (m/e): 364 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

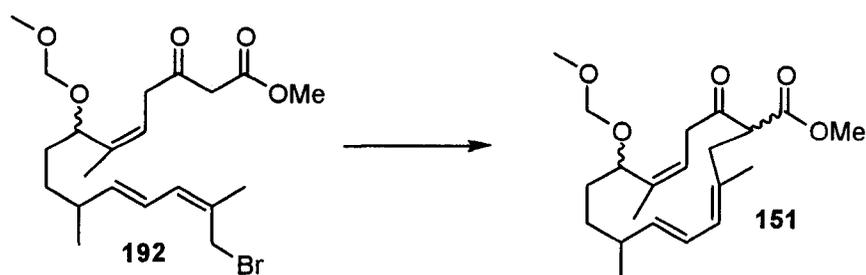
SMHR: théorique pour $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$: 364.2250; expérimentale: 364.2261 ± 0.0011 .

Bromure 192



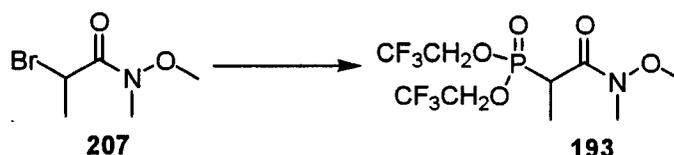
À une solution de l'alcool **191** (270 mg, 0.71 mmol) dans tétrahydrofurane (10 ml) à 0°C , a été ajouté le PBr_3 (67 μl , 0.71 mmol). Après 10 min d'agitation à 0°C , le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner le bromure **192** (170 mg, 54%) sous forme d'une huile jaune très instable qui a été utilisée immédiatement pour la réaction suivante.

Macrocycle 151



À une suspension de carbonate de césium (120 mg, 0.37 mmol) dans l'acétone (5 ml) à 0°C, a été ajoutée une solution du bromure **192** (33 mg, 74 µmol) dans l'acétone (5 ml) sur une période de 3 h. Après 30 min d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et de l'éther. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec de l'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner le macrocycle **151** (22 mg, 80%) sous forme d'une huile incolore instable qui a été utilisée immédiatement pour la réaction suivante.

Phosphonate **193**



À une solution du bromure **207** (5.57 g, 79.4 mmol) dans l'acétonitrile (50 ml) à été ajouté le KF/alumine (34.5 g, 2 : 3 m/m, 238 mmol) puis le mélange réactionnel a été chauffé à l'aide d'un bain d'huile à 100°C. Après 15 min d'agitation, le tris(2,2,2-trifluoroéthyl) phosphite (26.7 ml, 119.1 mmol) a été ajouté. Après 18 h d'agitation le mélange réactionnel a été refroidi, dilué avec de l'éther (100 ml) et filtré sur celite. Le solvant a été évaporé et le résidu a été purifié par distillation bulle à bulle (115-125°C, 0.1 mm Hg) pour donner le phosphonate **193** (9.59 g, 33%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.53-4.33 (4H, m, CF₃CH₂), 3.86-3.72 (1H, m, CH), 3.77 (3H, m, OCH₃), 3.23 (3H, s, NCH₃), 1.54-1.44 (3H, dd, J = 19.7 Hz et J = 7.2 Hz).

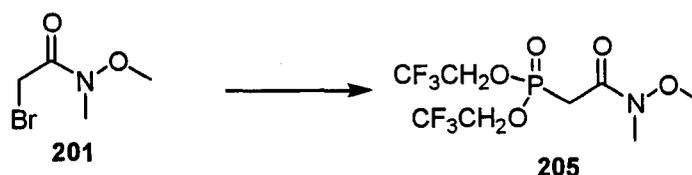
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 169.2, 122.8 (qq, J = 277 Hz et J = 8 Hz), 63.2 (q, J = 38 Hz), 61.7, 35.8 (d, J = 143 Hz), 32.1, 12.5.

IR (film, ν cm^{-1}): 2976, 2950, 1661, 1458, 1421, 1391, 1263, 1170, 1074, 987, 963, 846.

SM (m/e): 361 (M^+)

SMHR: théorique pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{PF}_6$: 361.0514; expérimentale: 361.0508 ± 0.0011 .

Phosphonate 205



À une solution du bromure **201** (5.0 g, 27.5 mmol) dans l'acétonitrile (15 ml) à été ajouté le KF/alumine (4.0 g, 2 : 3 m/m, 27.5 mmol) puis le mélange réactionnel a été chauffé à l'aide d'un bain d'huile à 100°C. Après 15 min d'agitation, le tris(2,2,2-trifluoroéthyl) phosphite (6.0 ml, 27.5 mmol) a été ajouté. Après 18 h d'agitation le mélange réactionnel a été refroidi, dilué avec de l'éther (100 ml) et filtré sur celite. Le solvant a été évaporé et le résidu a été purifié par distillation bulle à bulle (115-125°C, 0.1 mm Hg) pour donner le phosphonate **205** (2.27 g, 24%) sous forme d'une huile incolore.

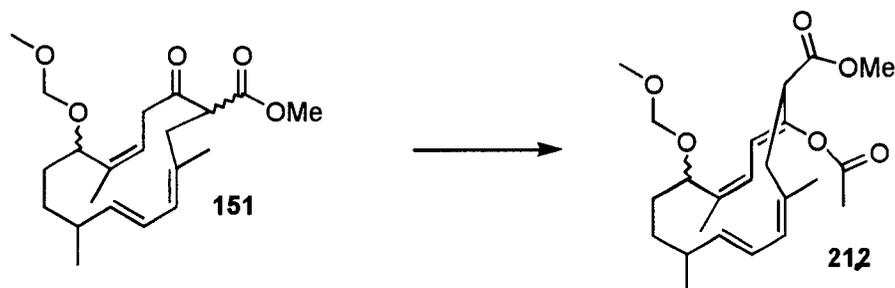
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.52-4.41 (4H, m, CF_3CH_2), 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.34 (2H, d, $J = 20.9$ Hz), 3.20 (3H, s, NCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 164.9, 122.6 (q, $J = 277$ Hz), 62.4 (q, $J = 38$ Hz), 61.5, 31.9, 31.6 (d, $J = 147$ Hz).

IR (film, ν cm^{-1}): 2977, 1667, 1422, 1297, 1266, 1172, 1073.

SM (m/e): 347 (M^+)

SMHR: théorique pour $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{PF}_6$: 347.0357; expérimentale: 347.0363 ± 0.0010 .

Acétate d'énol **212**

À une solution du macrocyle **151** (22 mg, 59 μ mol) dans un mélange de dichlorométhane (3 ml) et d'anhydride acétique (0.3 ml) à la température ambiante, a été ajouté le DMAP (37 mg, 0.30 mmol). Après 3 h d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été placé sous vide (0.1 Torr) pendant 30 min. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner l'acétate d'énol **212** (24 mg, 99%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.50 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 6.18-5.73 (3H, m, $\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$ et $\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{O})$), 5.48 et 5.23 (2X 1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 10$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 4.75 et 4.67 (2X 1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2$), 4.54-4.37 (2H, m, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.72 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 3.70-3.66 (1H, m, $\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 3.55-3.30 (2H, m, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}$), 3.41 et 3.42 (2X 3H, s, CH_3OCH_2), 3.20 (1H, m, $\text{CH}-\text{O}$), 2.16 et 2.14 (2X 3H, s, $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})$), 1.82-1.49 (4H, m, CH_2-CH_2), 1.79 et 1.78 (2X 3H, s, CH_3-C), 1.69 et 1.65 (2X 3H, s, CH_3-C), 1.04 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3-CH).

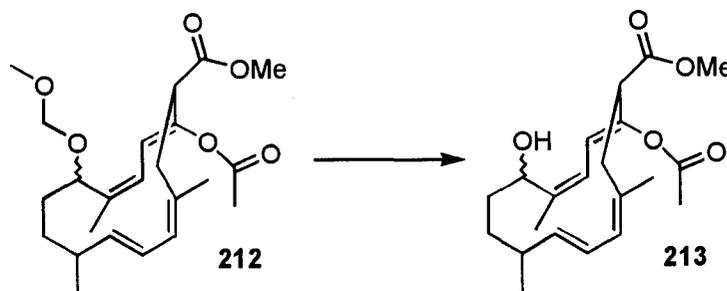
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 173.0, 172.7, 168.8, 168.7, 143.6, 143.5, 142.0, 141.3, 140.6, 137.8, 137.5, 131.9, 128.6, 127.5, 127.3, 126.8, 124.6, 124.0, 119.8, 119.2, 114.3, 113.5, 94.8, 73.9, 70.4, 56.3, 55.7, 52.5, 52.4, 52.2, 47.0, 46.0, 41.4, 35.6, 32.8, 31.8, 31.6, 31.5, 30.5, 30.1, 22.6, 22.5, 22.1, 21.9, 20.7, 20.6, 18.4, 18.3.

IR (film, ν cm^{-1}): 2951, 1755, 1741, 1435, 1369, 1279, 1200, 1163, 1095, 1033, 976.

SM (m/e): 406 (M^+)

SMHR: théorique pour $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6$: 406.2355; expérimentale: 406.2363 ± 0.0012 .

Alcohol 213



À une solution du macrocycle **212** (30 mg, 83 μmol) dans le dichlorométhane (2 ml), a été ajouté le bromotriméthylesilane (22 μl , 165 μmol). Après 5 min d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner l'alcool **213** (15 mg, 51%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.49 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}$), 6.13 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, $\underline{\text{CH}}=\text{C}-\text{O}$), 5.93 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\underline{\text{CH}}=\text{C}(\text{Me})-\text{CH}_2$), 5.73 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, $\underline{\text{CH}}-\text{CH}=\text{C}(\text{O})$), 5.25 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 10$ Hz, $\text{CH}(\text{Me})-\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 4.87 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, $\underline{\text{CH}}-\text{OH}$), 3.72 (3H, s, $\text{O}-\underline{\text{CH}}_3$), 3.52 (1H, m, OH), 3.20 (1H, t, $J = 14$ Hz, $\underline{\text{CH}}-\text{C}(\text{O})\text{OMe}$), 2.51 (1H, m, $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$), 2.17 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$), 1.91-1.51 (4H, m, $\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2$), 1.78 et 1.76 (2X 3H, s, $\underline{\text{CH}}_3-\text{C}$), 1.05 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}$).

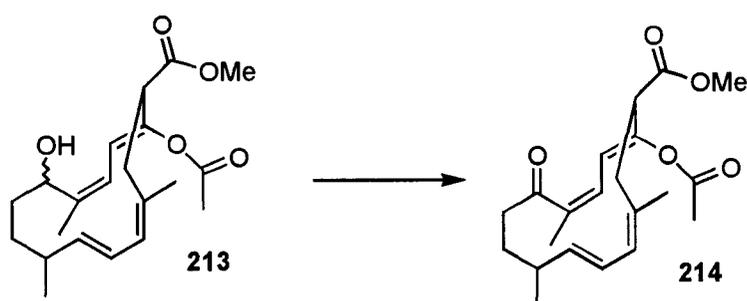
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 172.9, 168.9, 143.8, 143.1, 138.1, 131.8, 127.4, 126.6, 117.1, 113.7, 66.3, 52.5, 47.0, 35.9, 31.7, 31.6, 31.4, 22.5, 21.9, 20.7, 17.7.

IR (film, ν cm^{-1}): 3505, 2953, 1750, 1741, 1435, 1368, 1279, 1202, 1121, 1016, 909.

SM (m/e): 362 (M^+)

SMHR: théorique pour $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$: 362.2093; expérimentale: 362.2087 ± 0.0011 .

Énone 214



À une solution de l'alcool **213** (10 mg, 0.03 mmol) dans le dichlorométhane (2 ml), a été ajouté le périodinate de Dess-Martin (36 mg, 0.04 mmol). Après 45 min d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (50:50) pour donner l'énone **214** (6 mg, 60%) sous forme d'une mousse blanche.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.31 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 5.97-5.86 (3H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{O}$, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}(\text{Me})-\text{CH}_2$, $\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}-\text{O}$), 5.24 (1H, dd, $J = 15$ Hz et $J = 10$ Hz, $\text{CH}(\text{Me})-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 3.72 (3H, s, $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.58 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz et $J = 3$ Hz), 3.12 (1H, t, $J = 14$ Hz), 2.73-2.39 (3H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{O})$), 2.18 (3H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$), 1.90 et

1.76 (2X 3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}$), 1.37-1.26 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.04 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

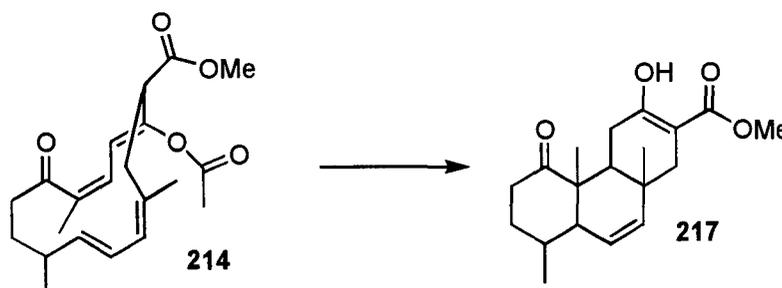
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 208.2, 172.3, 168.7, 145.0, 141.7, 137.6, 132.2, 127.2, 126.5, 120.2, 114.7, 52.5, 46.9, 38.8, 37.1, 31.4, 29.5, 22.3, 21.9, 21.2, 20.7.

IR (film, ν cm^{-1}): 2949, 2925, 1752, 1736, 1702, 1655, 1438, 1369, 1276, 1200, 1037.

SM (m/e): 360 (M^+)

SMHR: théorique pour $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$: 360.1937; expérimentale: 360.1939 ± 0.0011 .

Tricycle 217



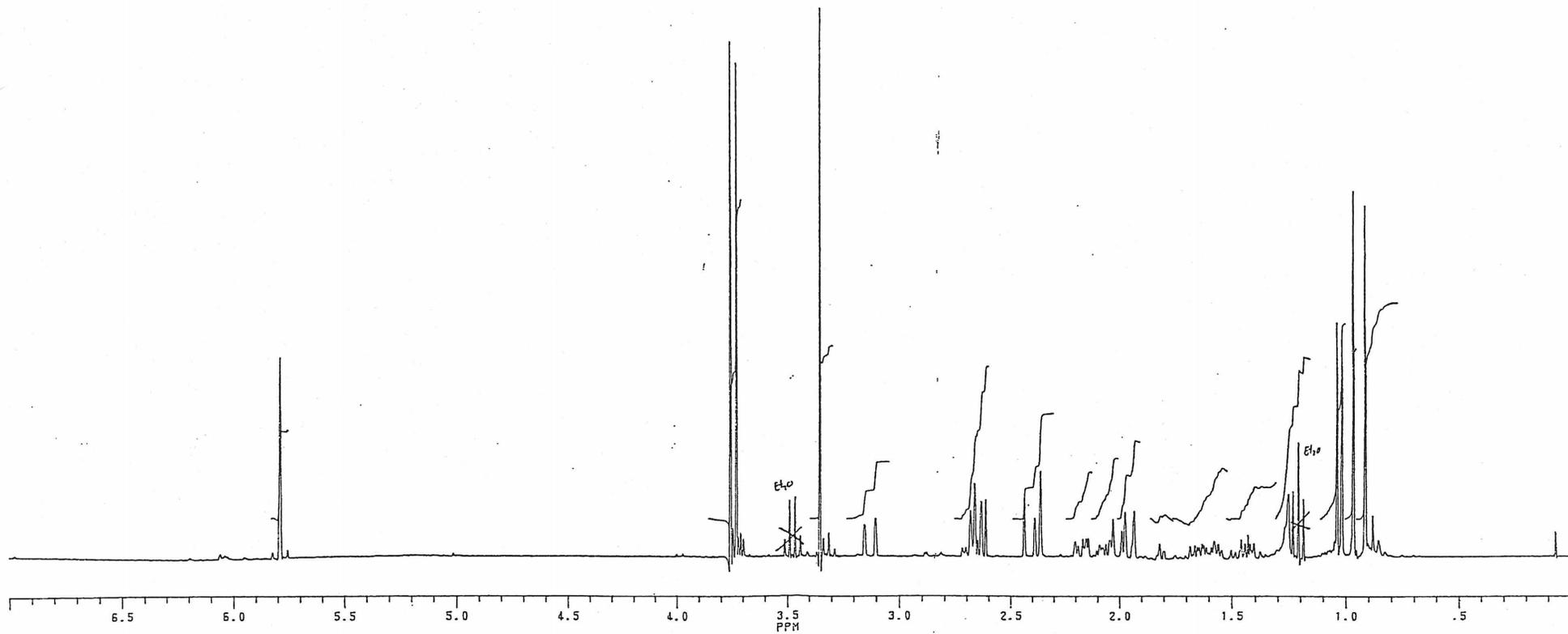
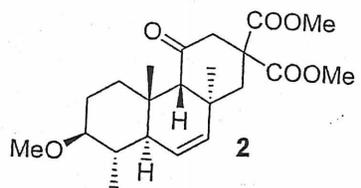
À une solution du l'énone **214** (5 mg, 14 μmol) dans le dichlorométhane (1 ml), a été ajouté le triméthylesilyltrifluorosulfonate (13 μl , 69 μmol) à 0°C . Après 1 h d'agitation à 0°C , le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Les phases ont été séparées puis la phase aqueuse a été extraite (3X) avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium, décantées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexane (5:95) pour donner le tricycle **217** (4 mg, 80%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6 , δ ppm): 12.83 (1H, s, OH), 6.03 (2H, s, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.45 (3H, s, OCH_3), 2.97 (2H, m), 2.80-2.40 (3H, m), 2.37-2.21 (3H, m), 2.12 (2H, m), 1.57 (1H, m), 1.16 (3H, s, CH_3C), 1.14 (3H, s, CH_3C), 1.03 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3CH).

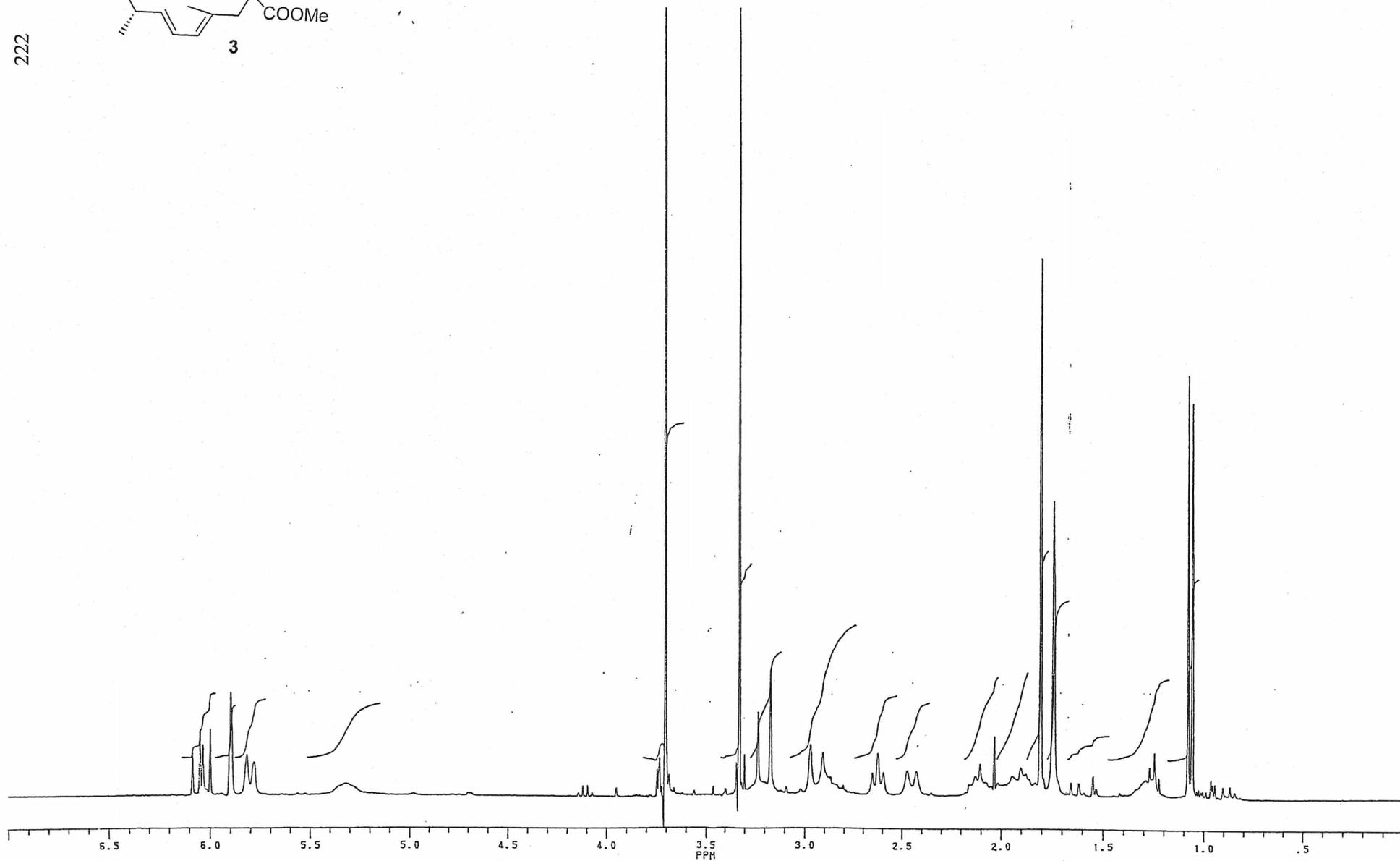
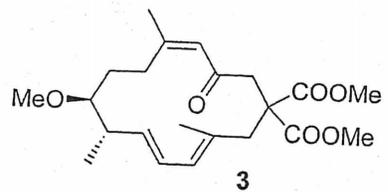
SM (m/e): 300 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

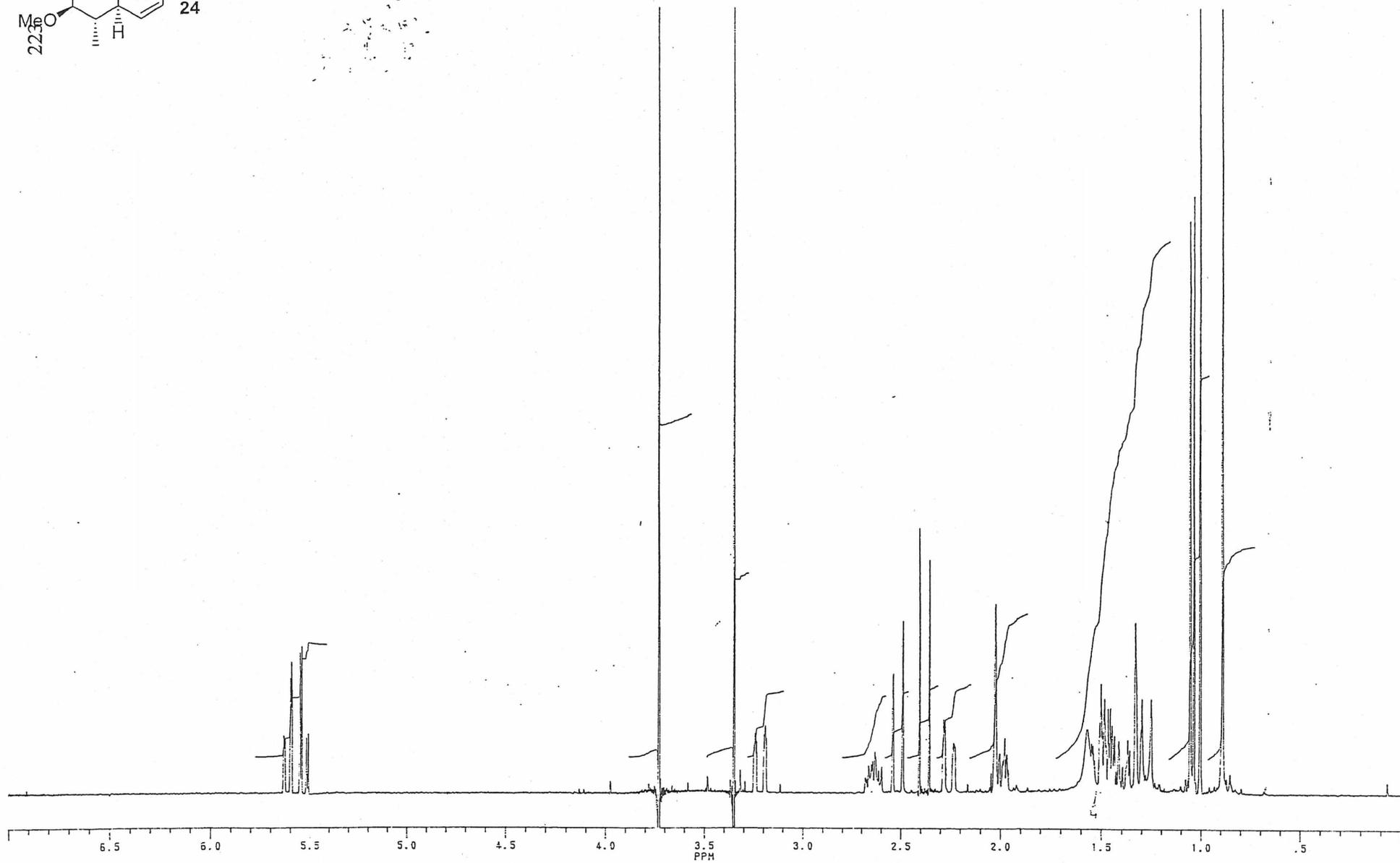
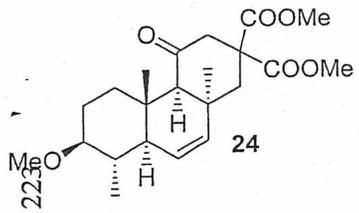
ANNEXE 1

SPECTRES RMN DES PROTONS

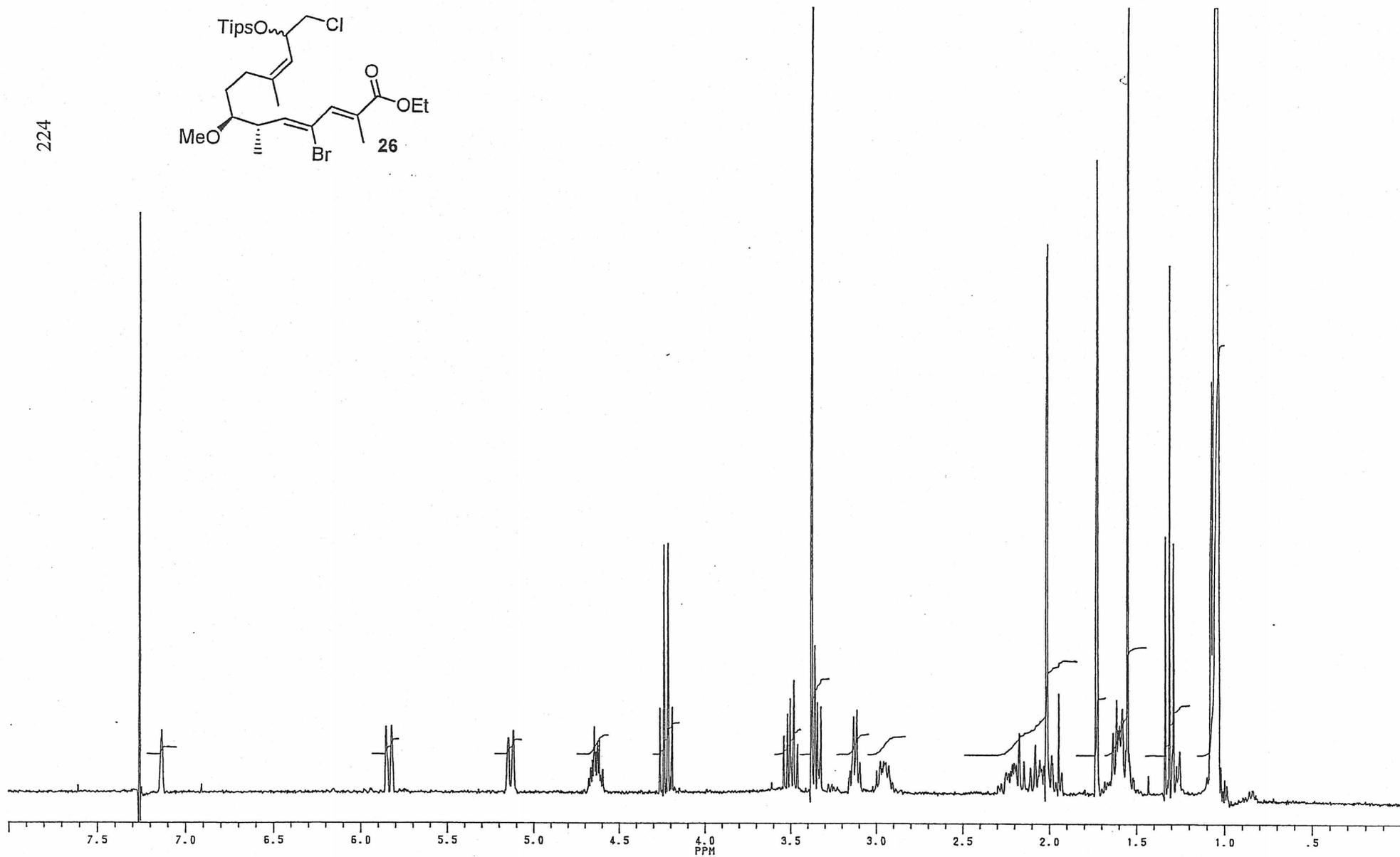
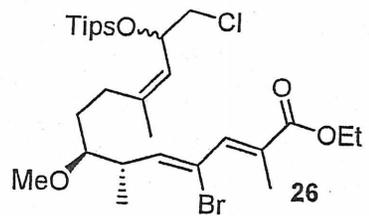


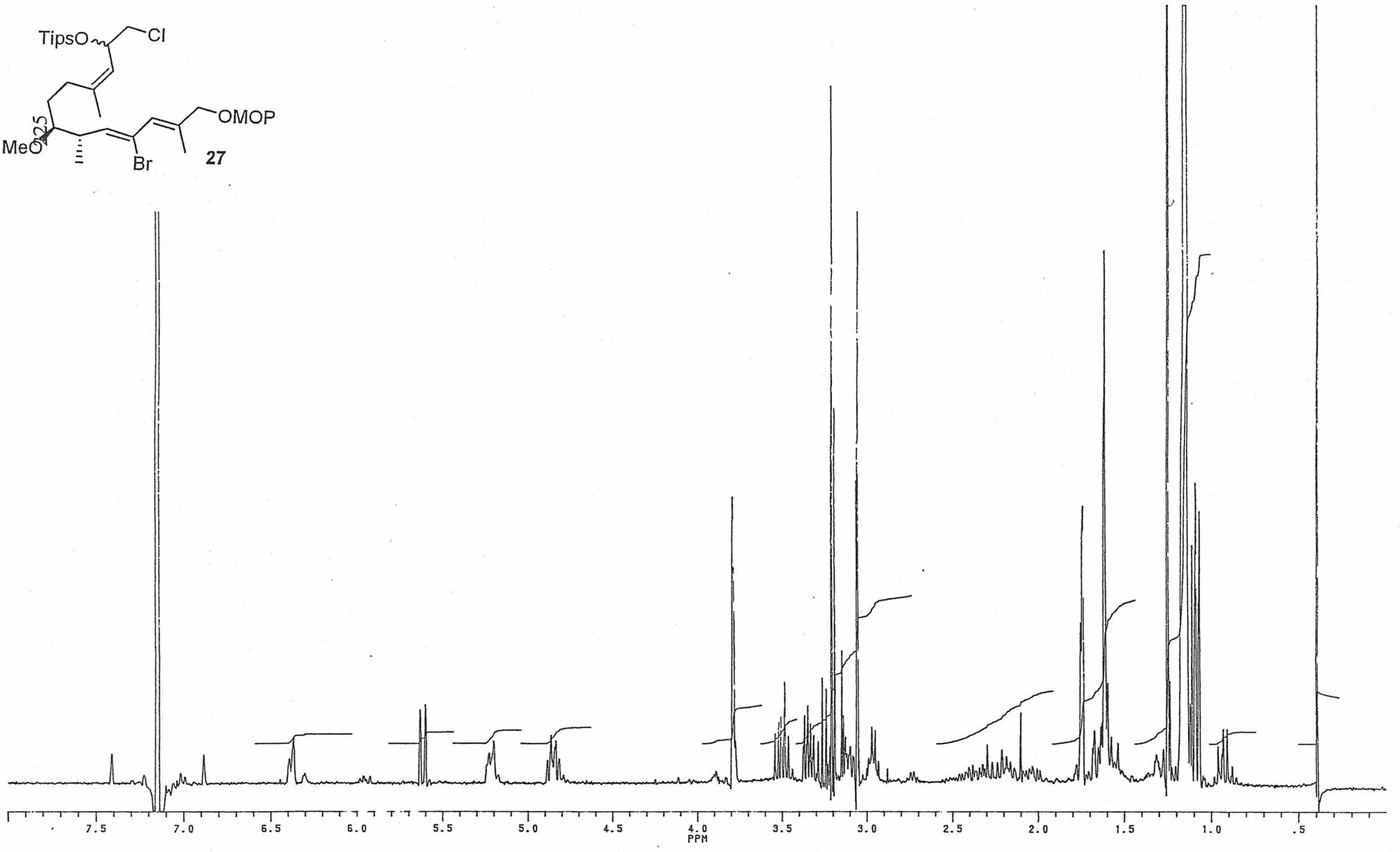
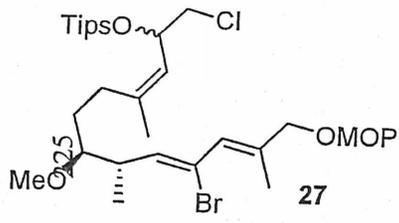
222



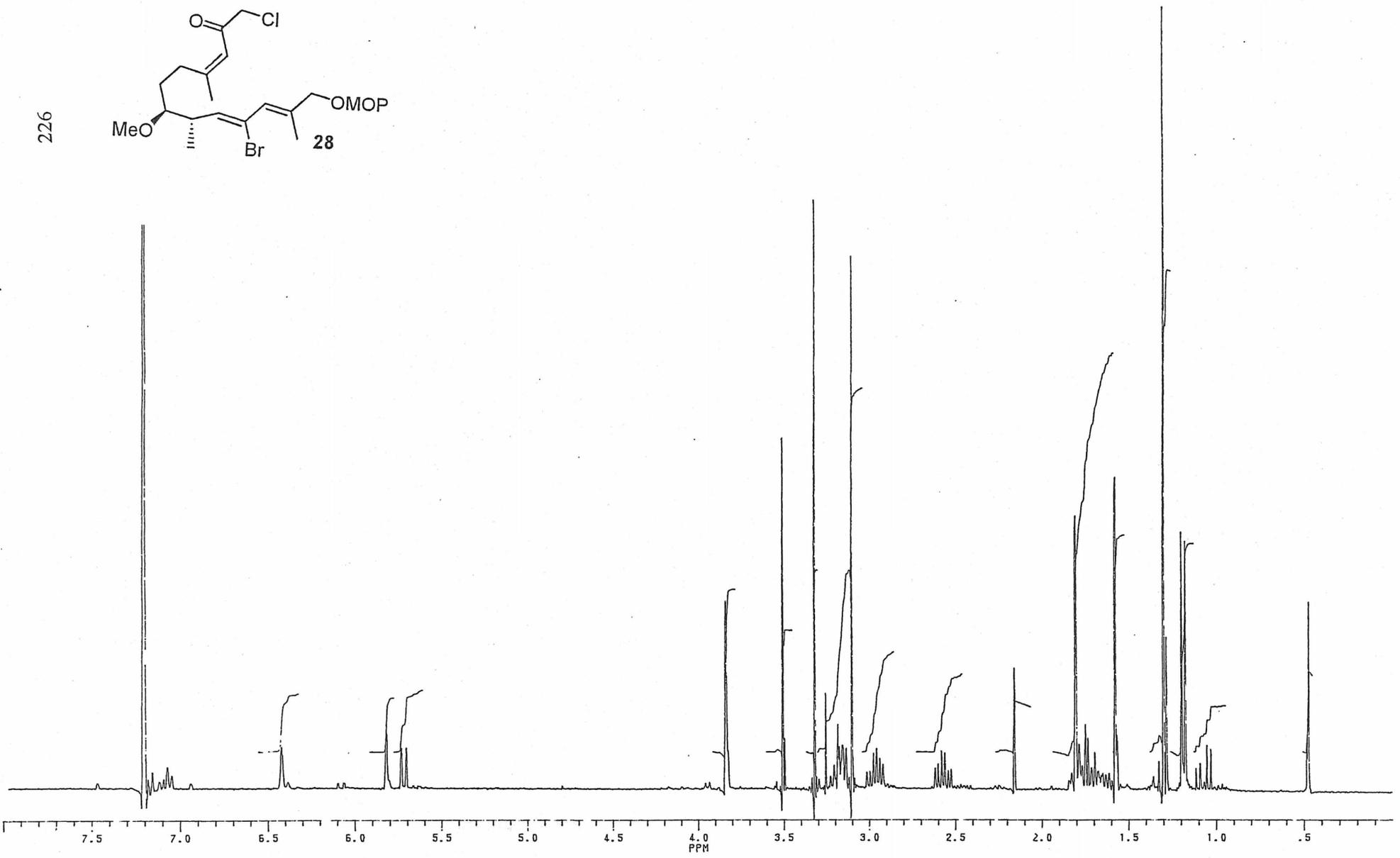
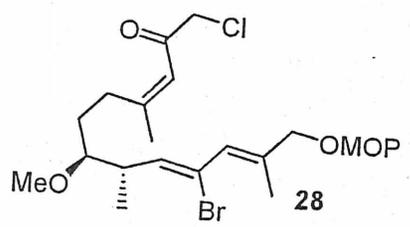


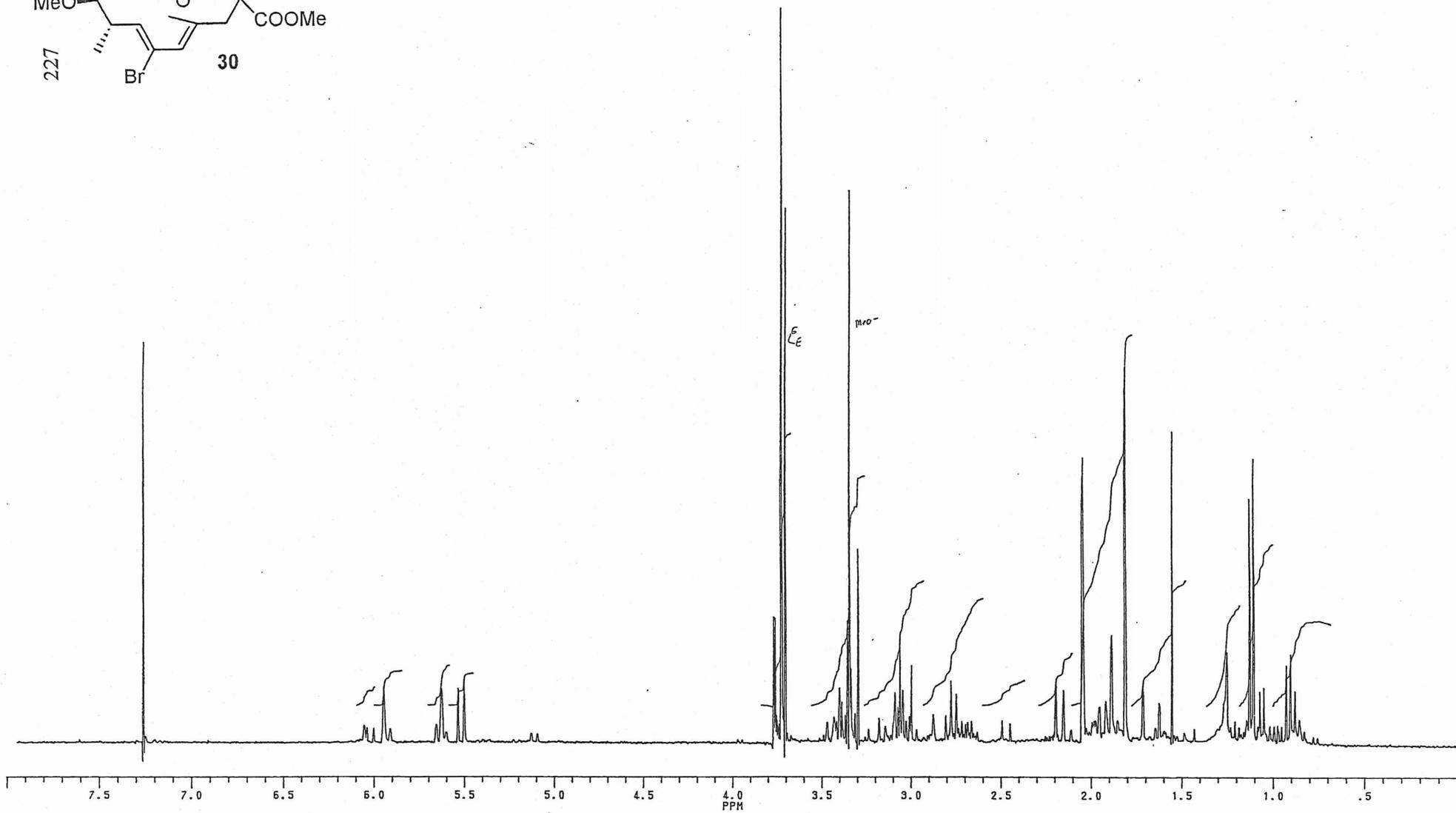
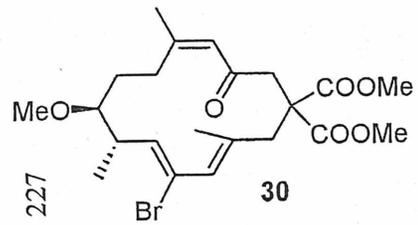
224



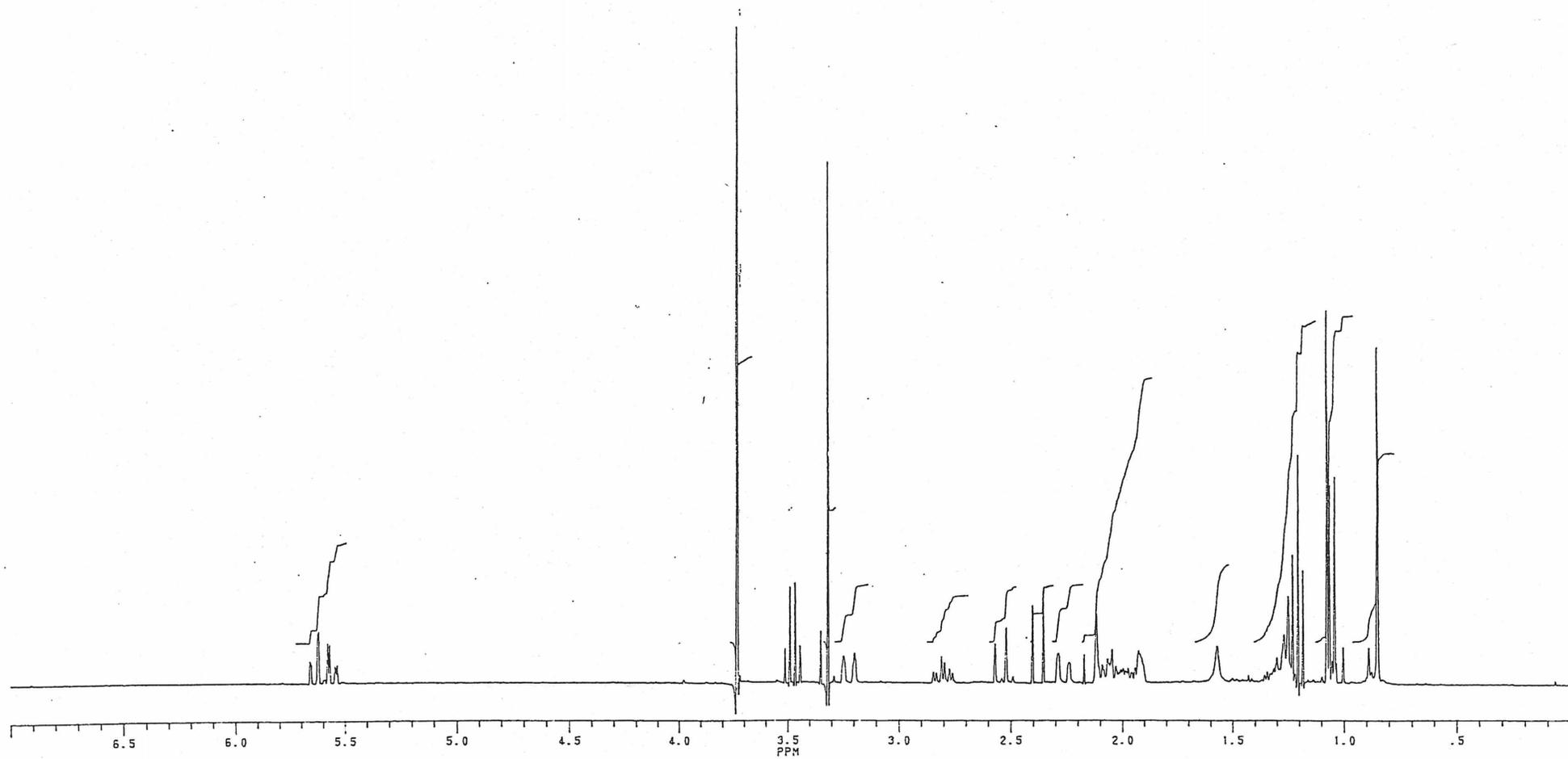
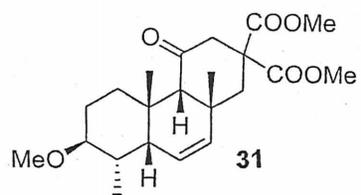


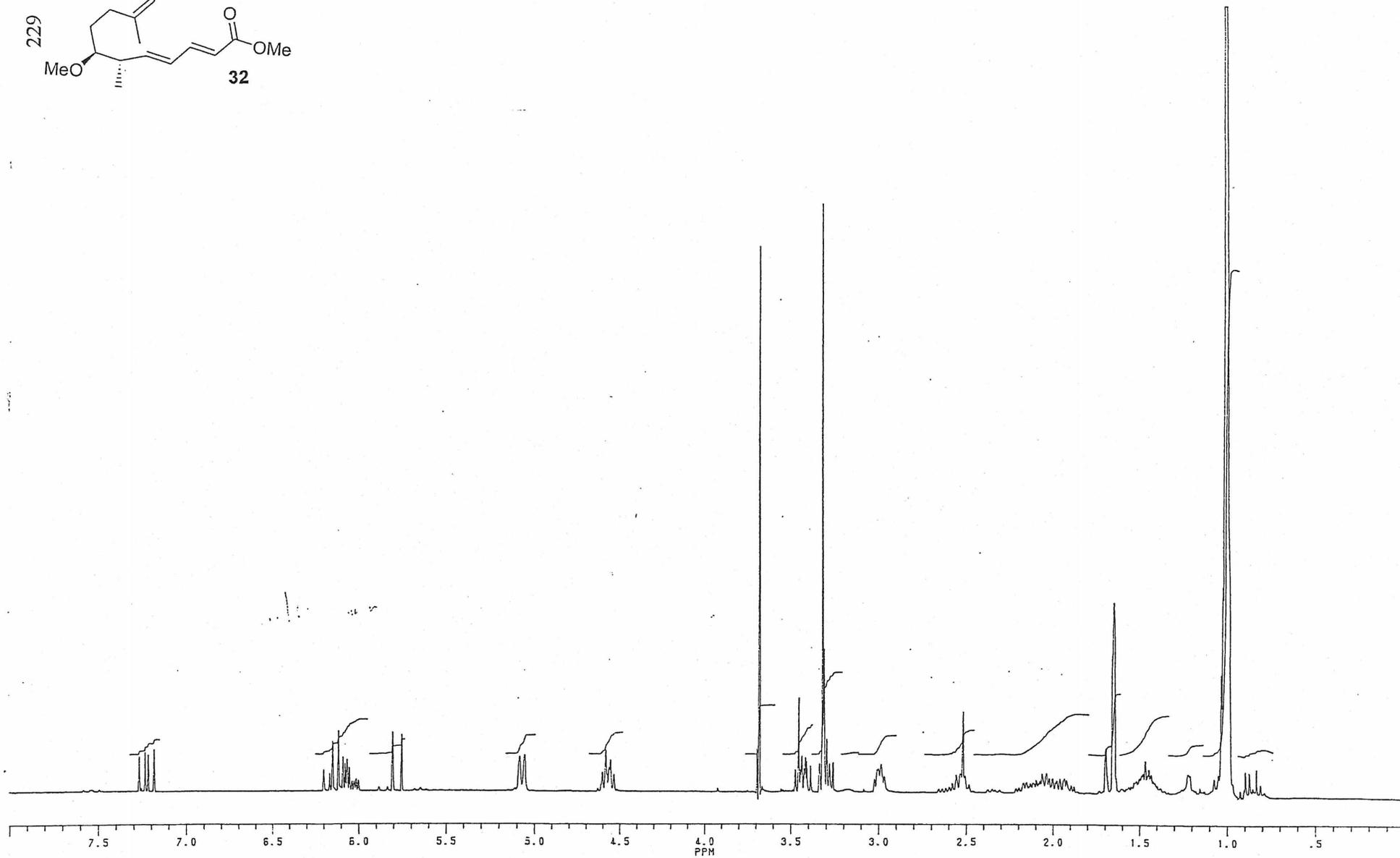
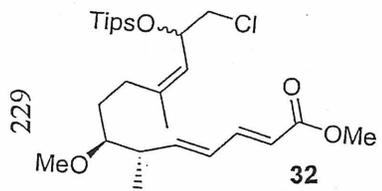
226

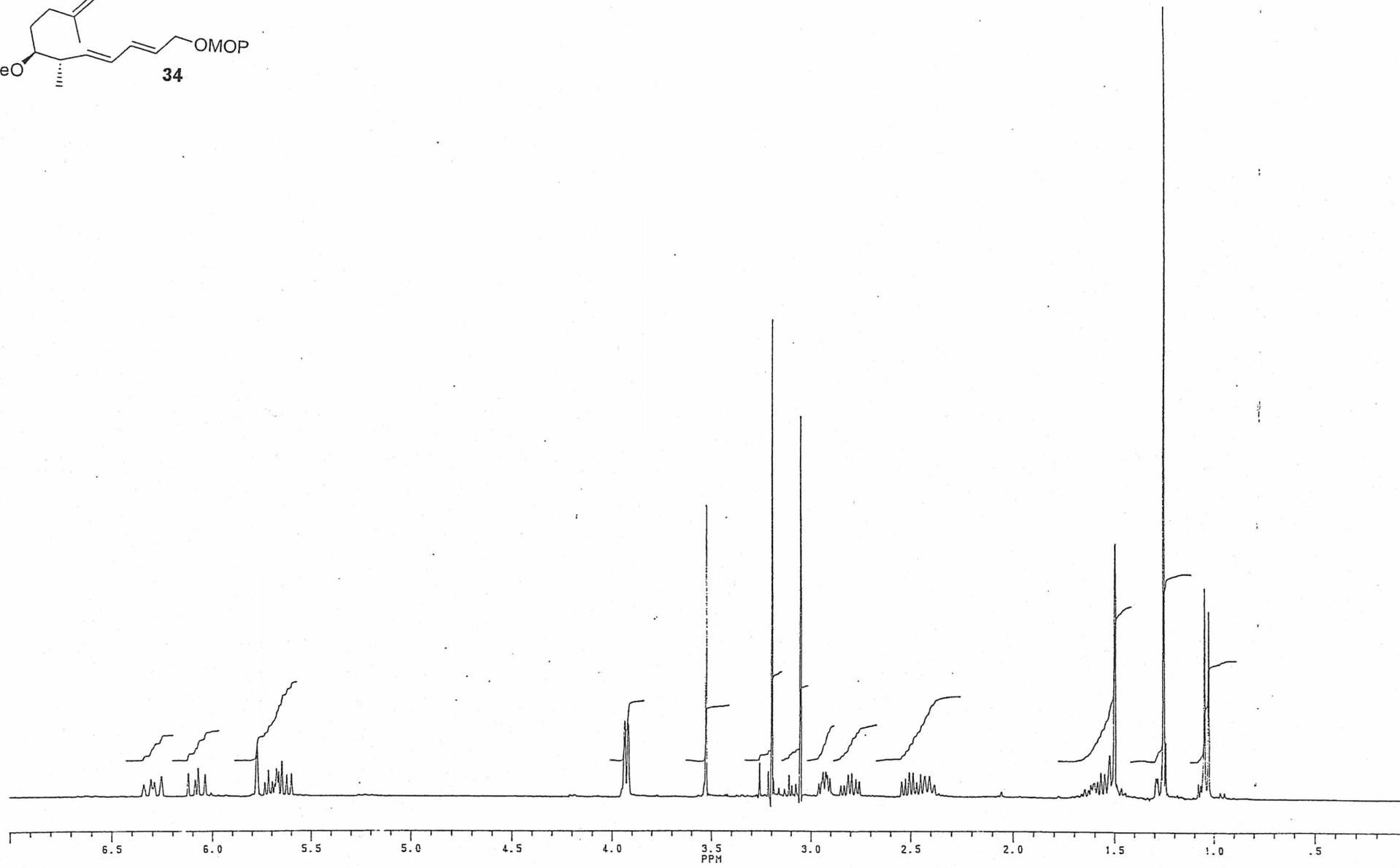
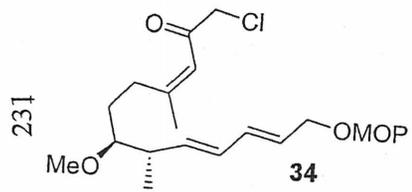




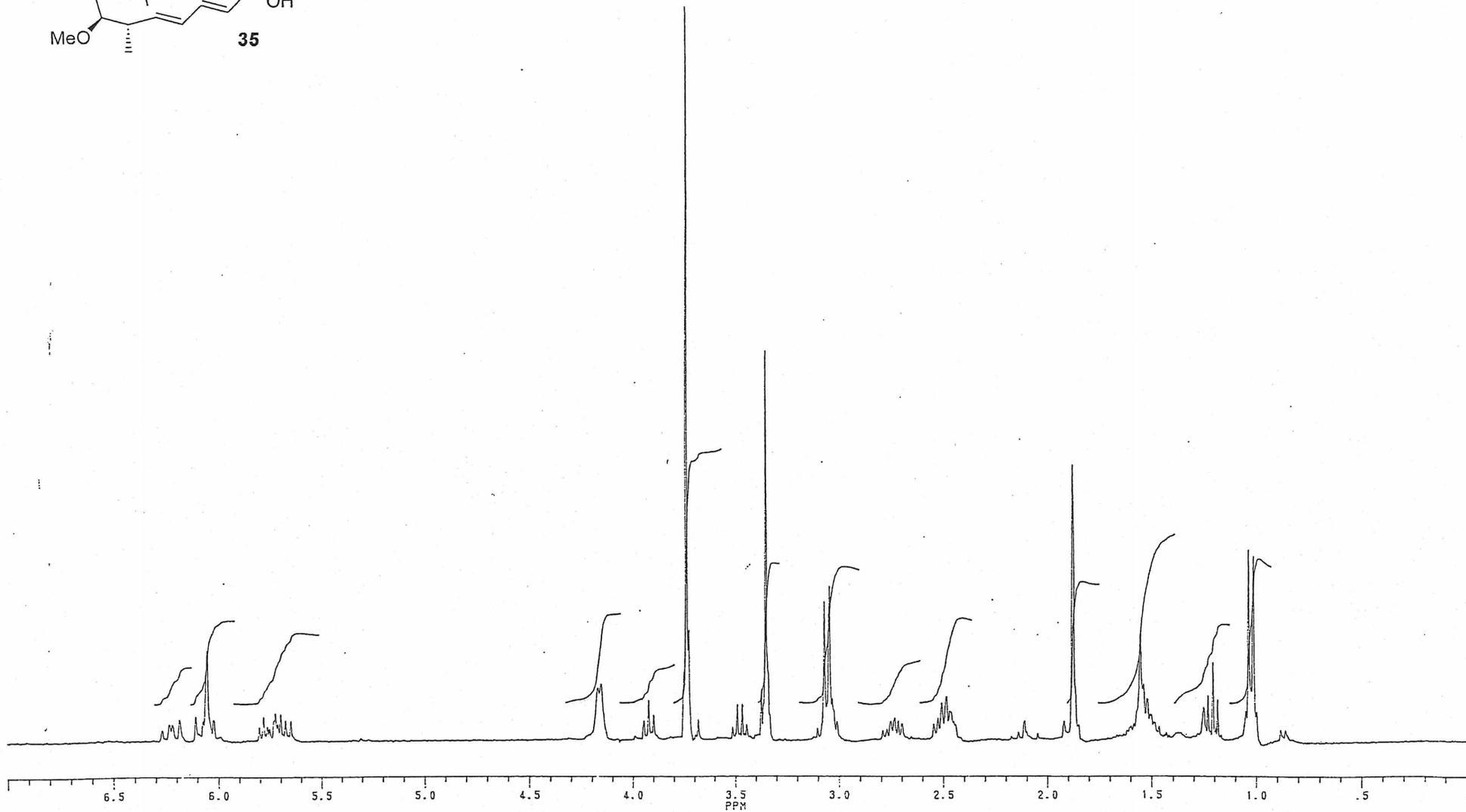
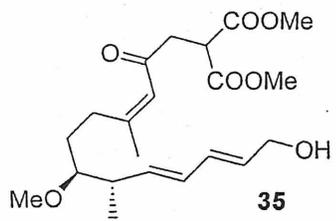
228

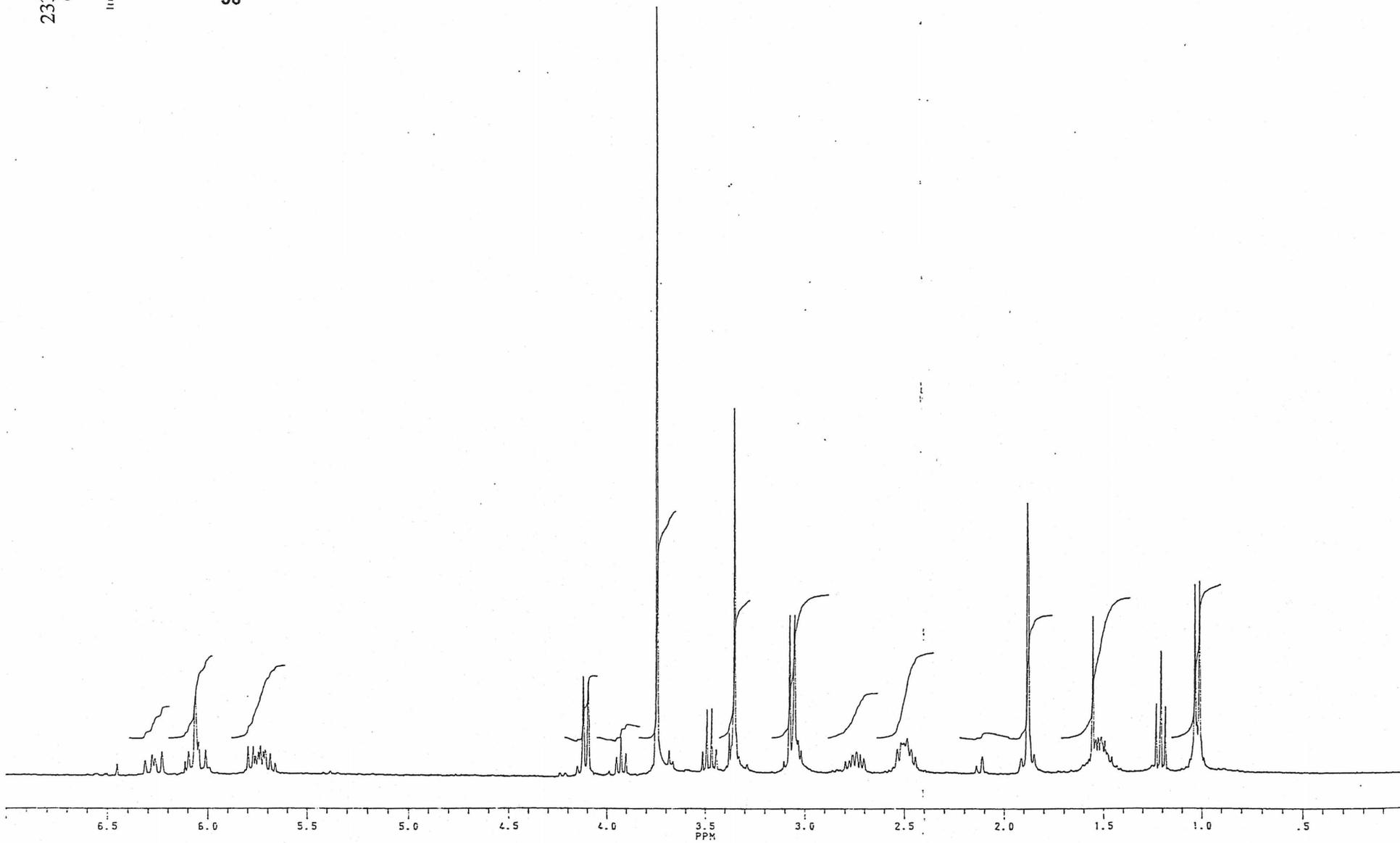
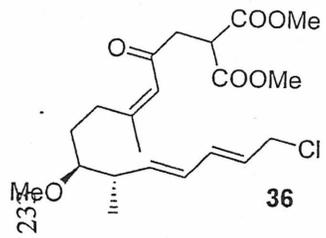




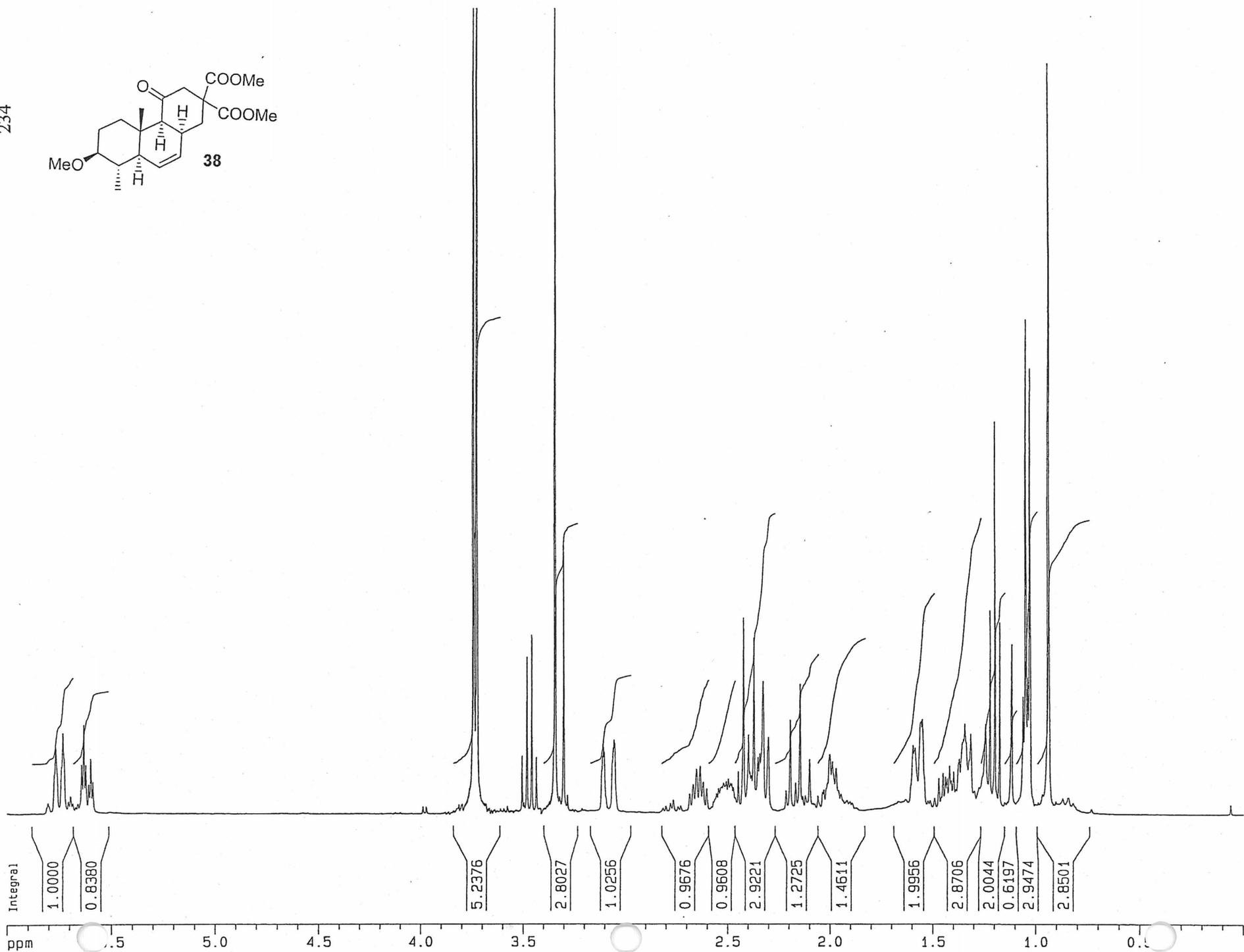
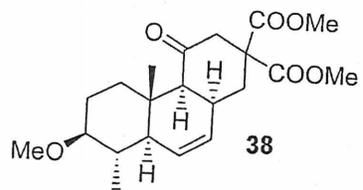


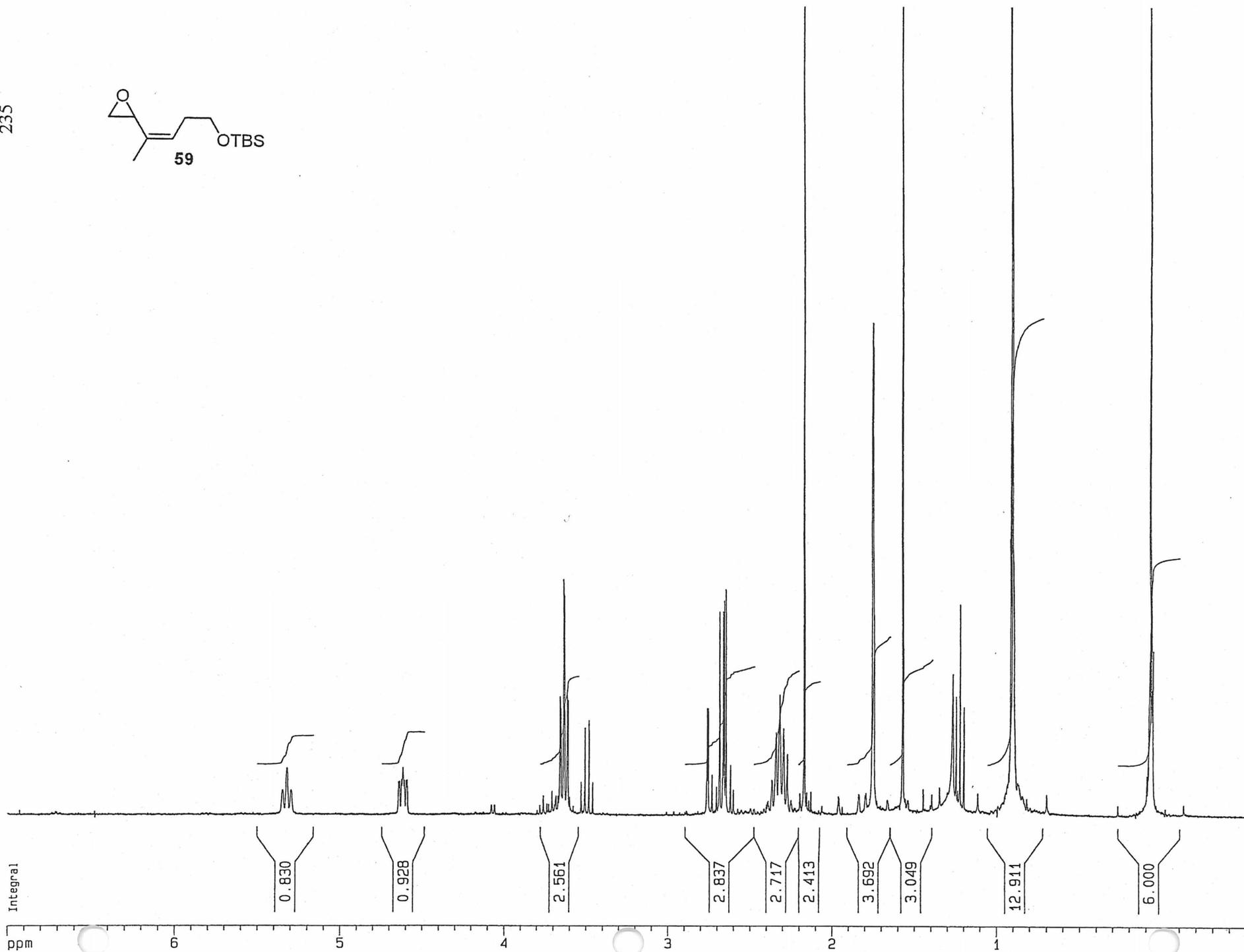
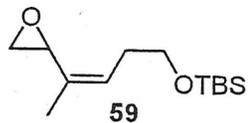
232

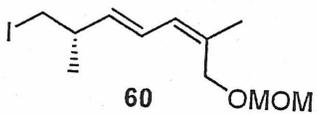




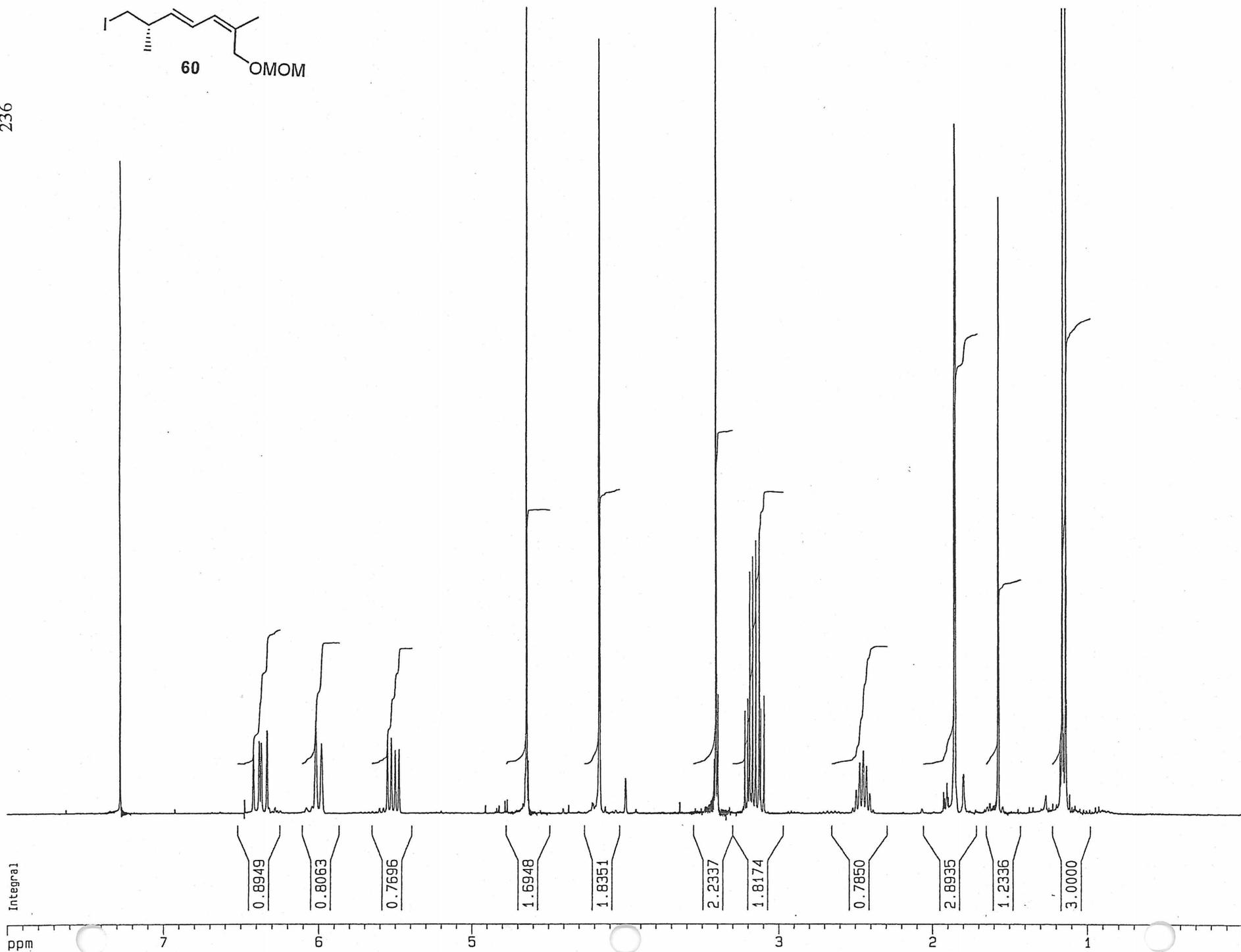
234







236



Integral

ppm

7

6

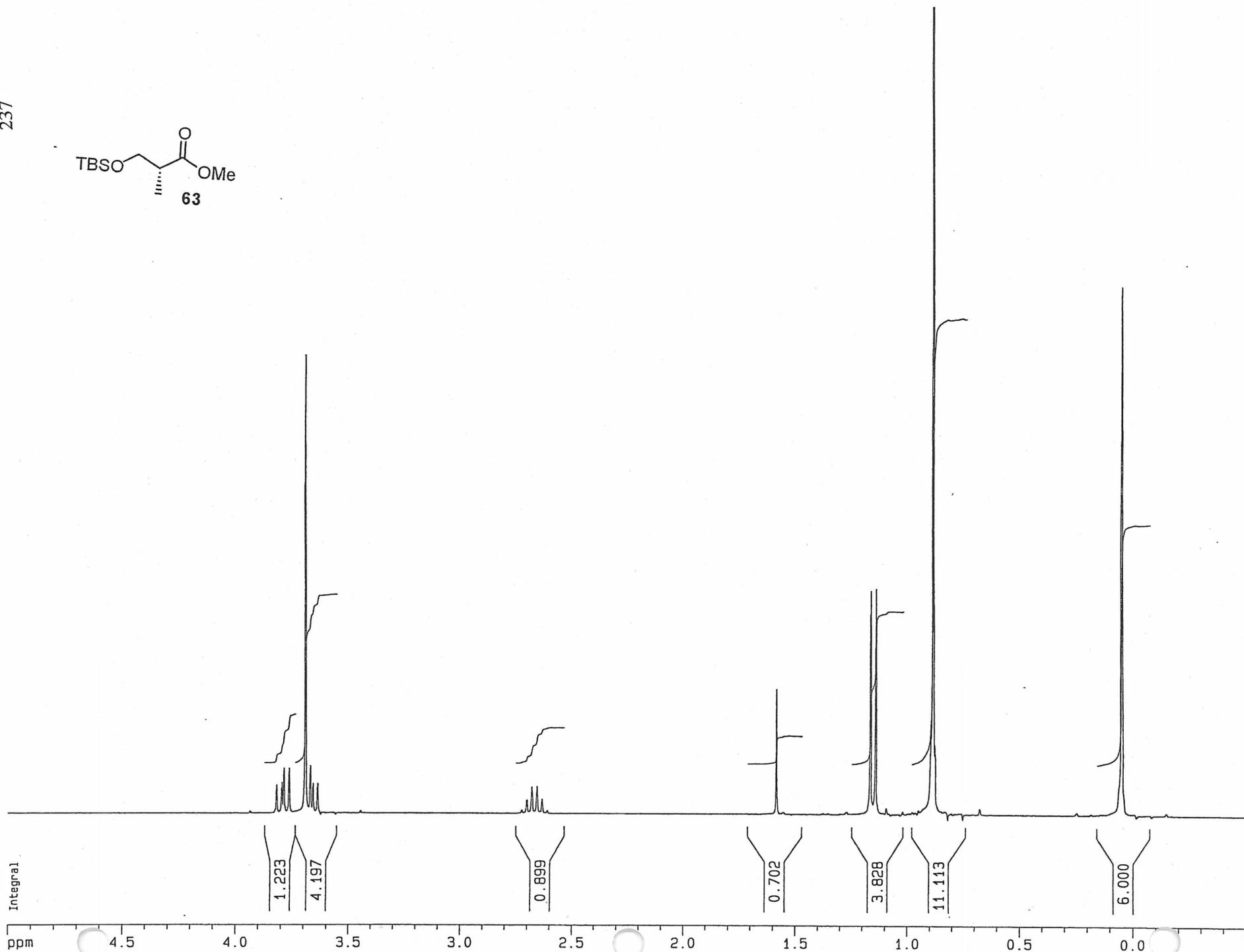
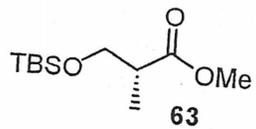
5

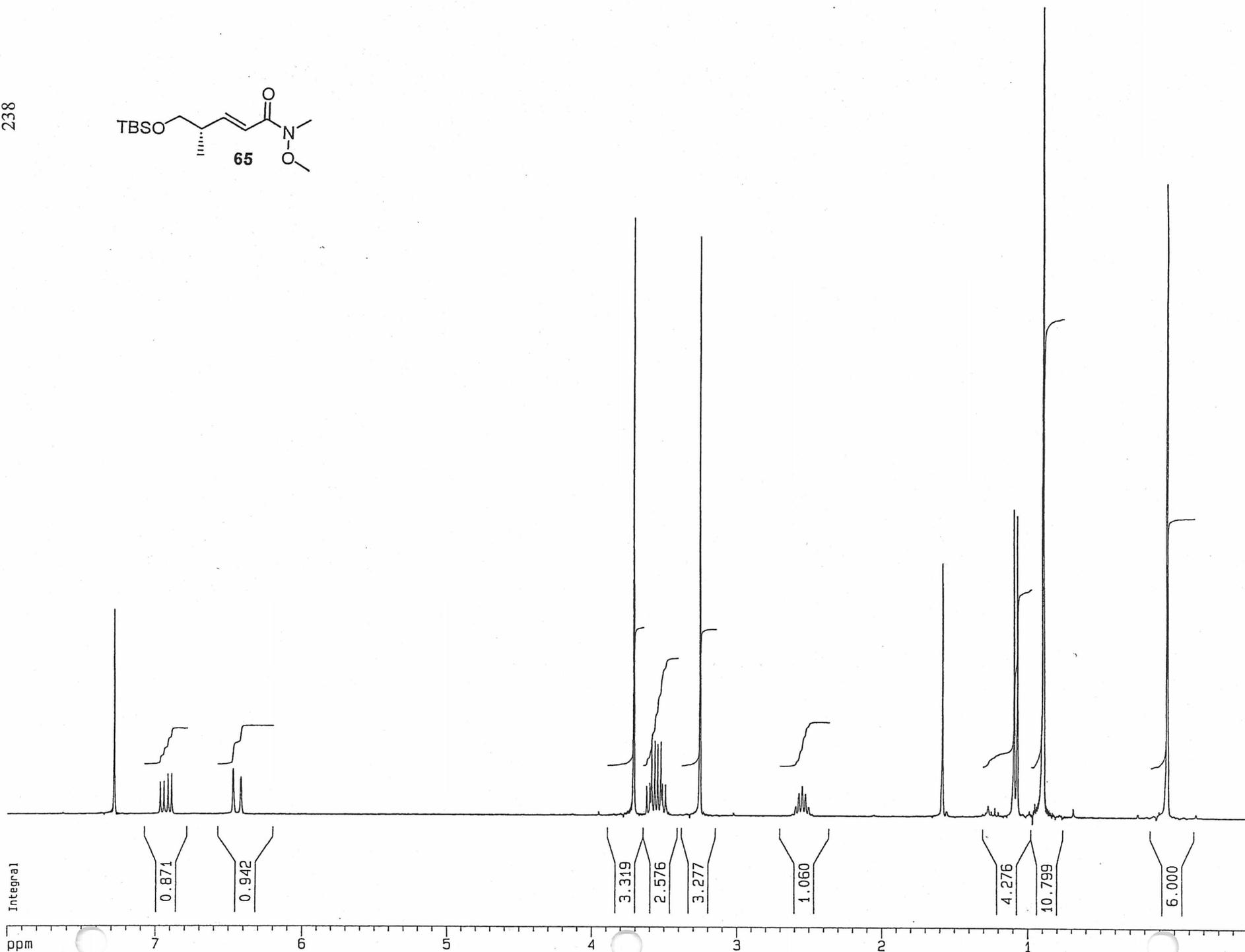
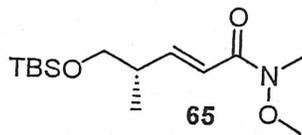
3

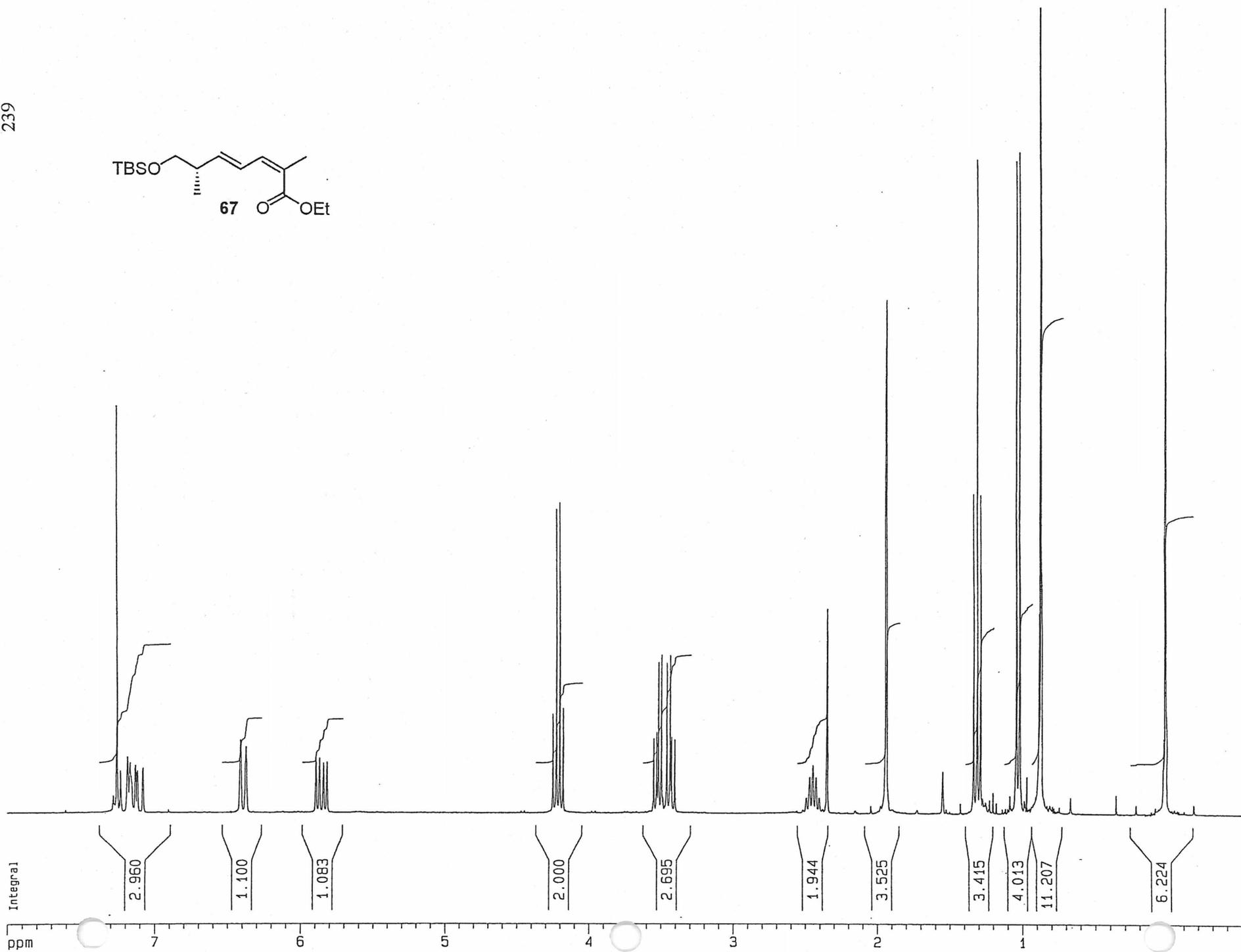
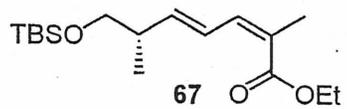
2

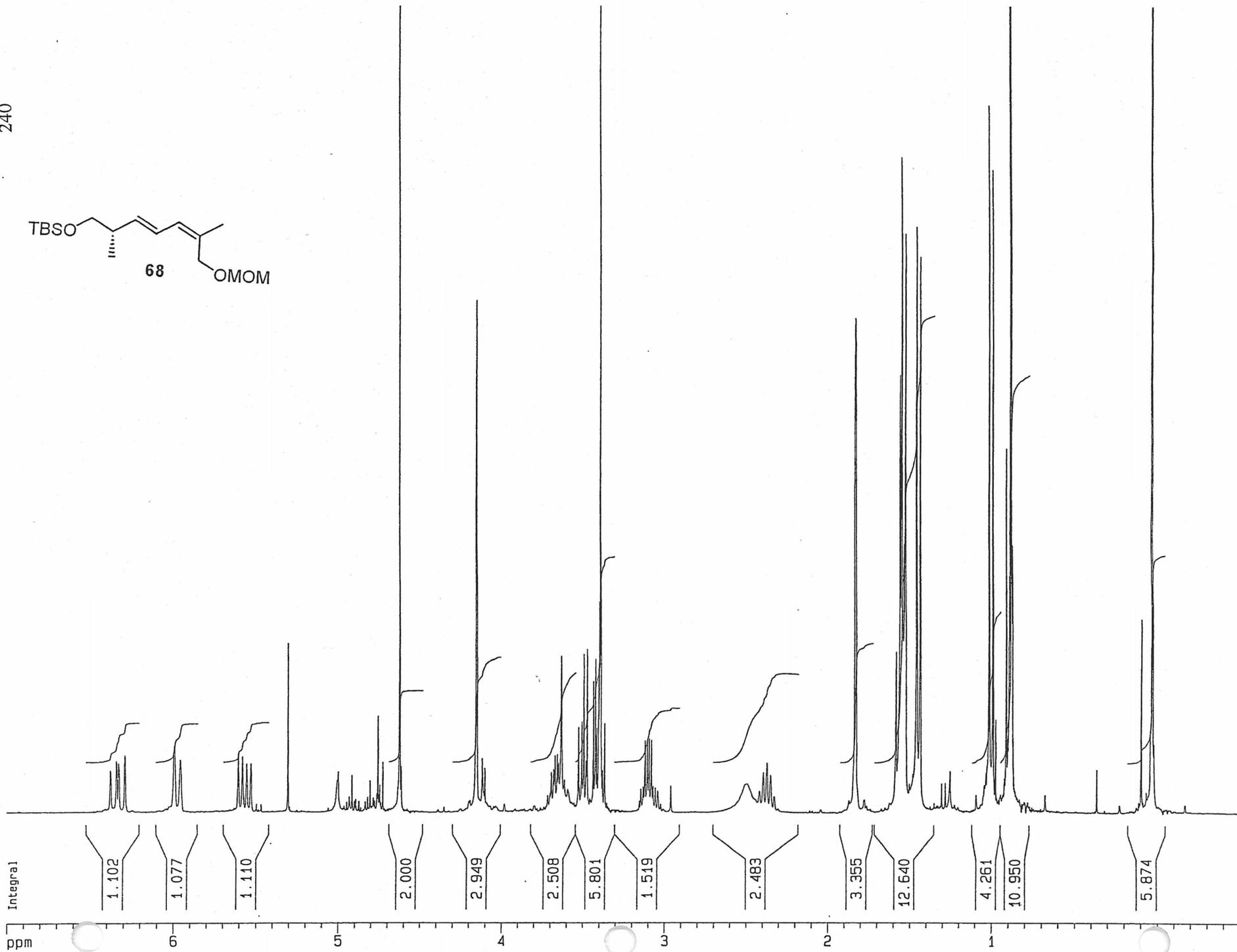
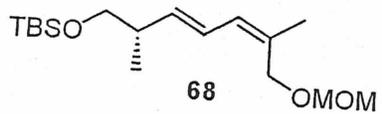
1

237

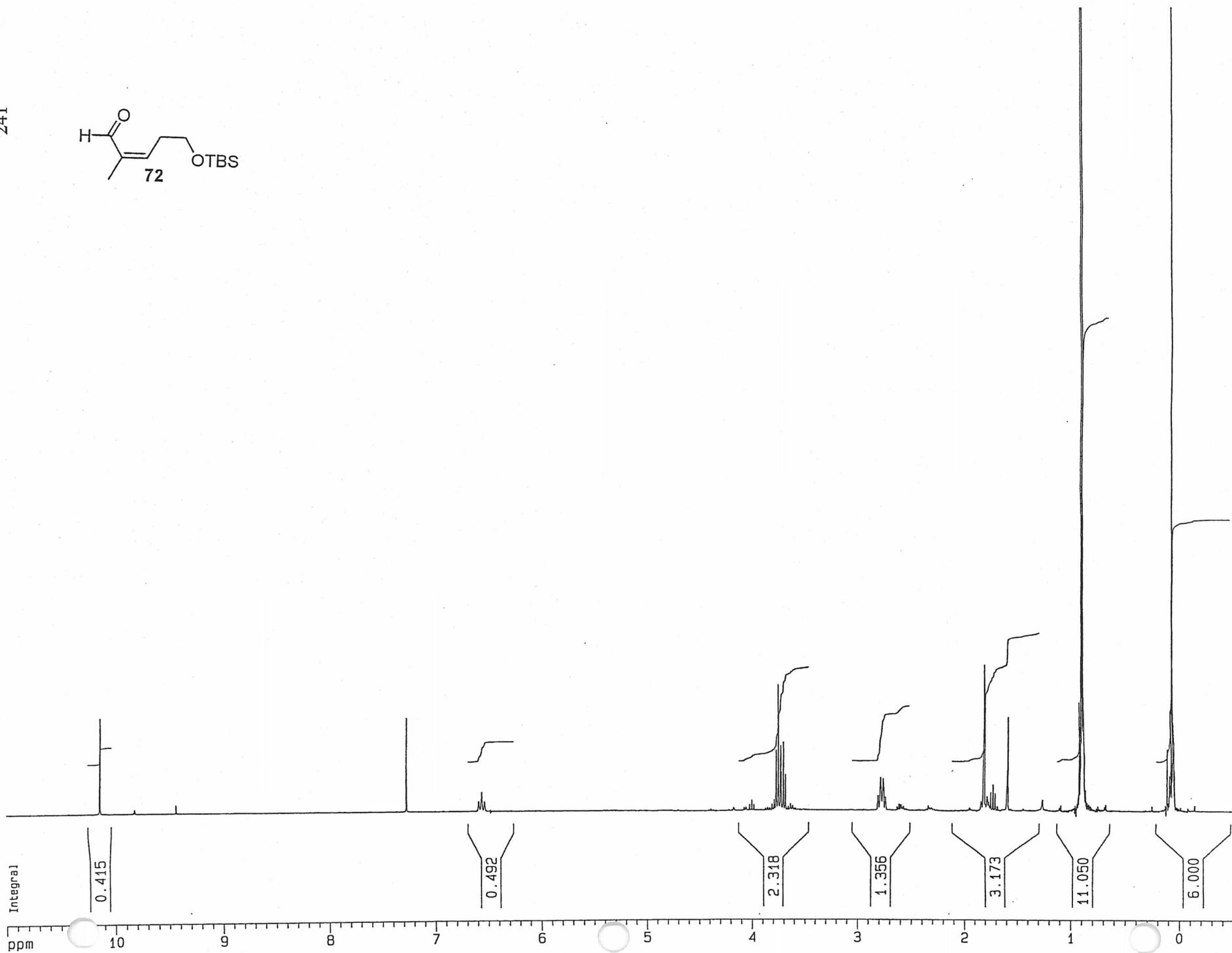
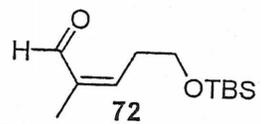




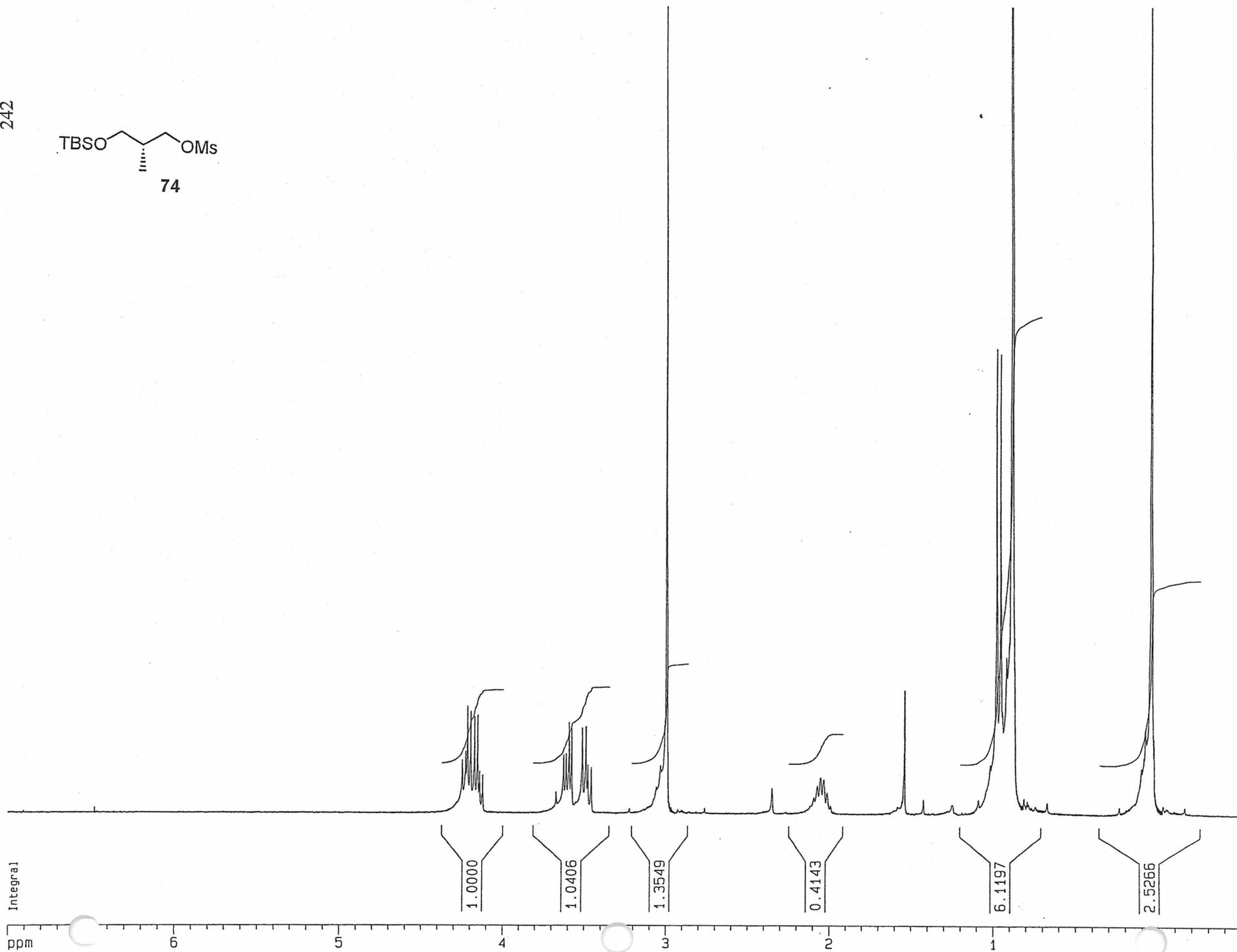
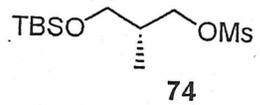


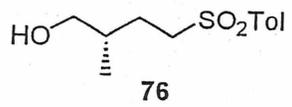


241

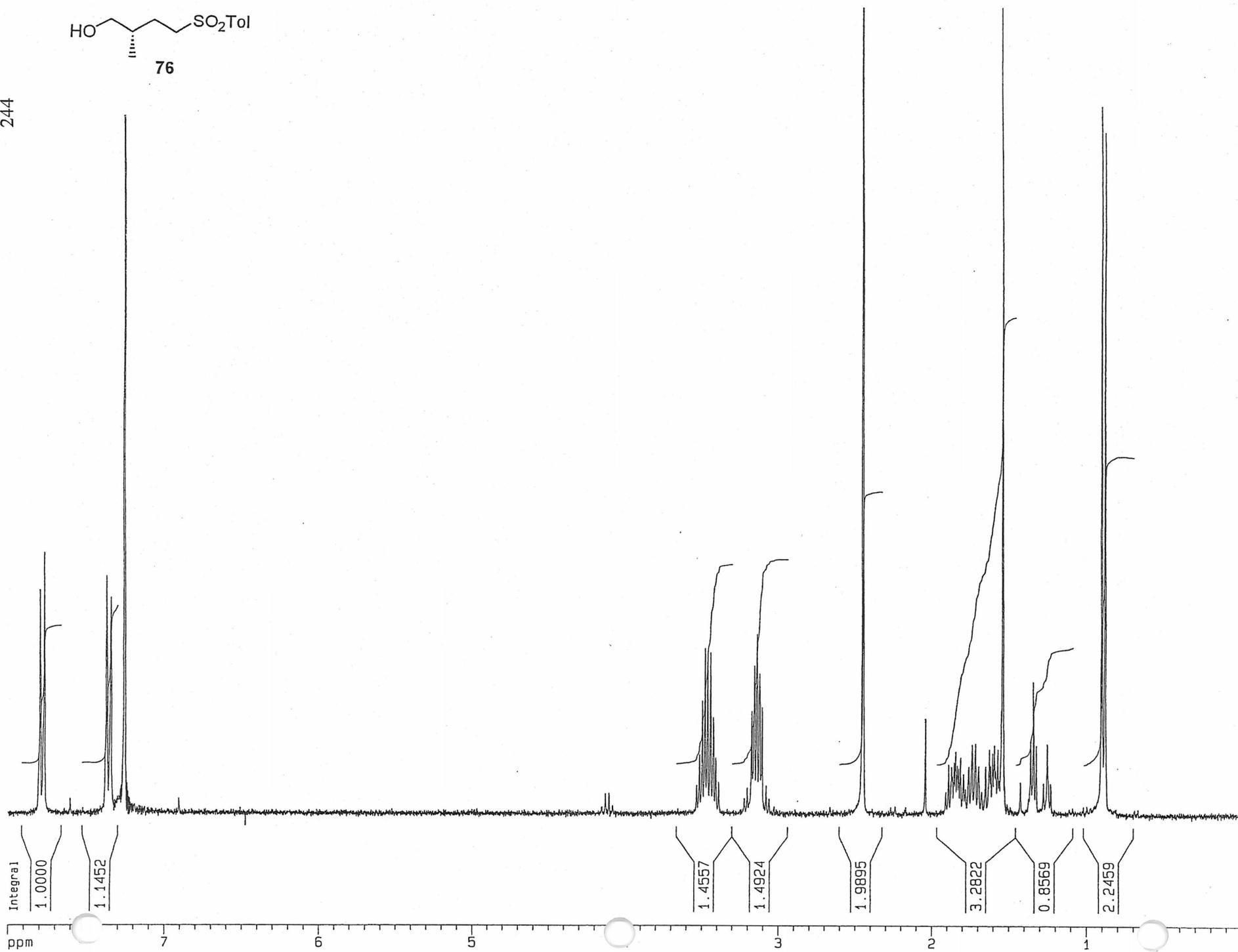


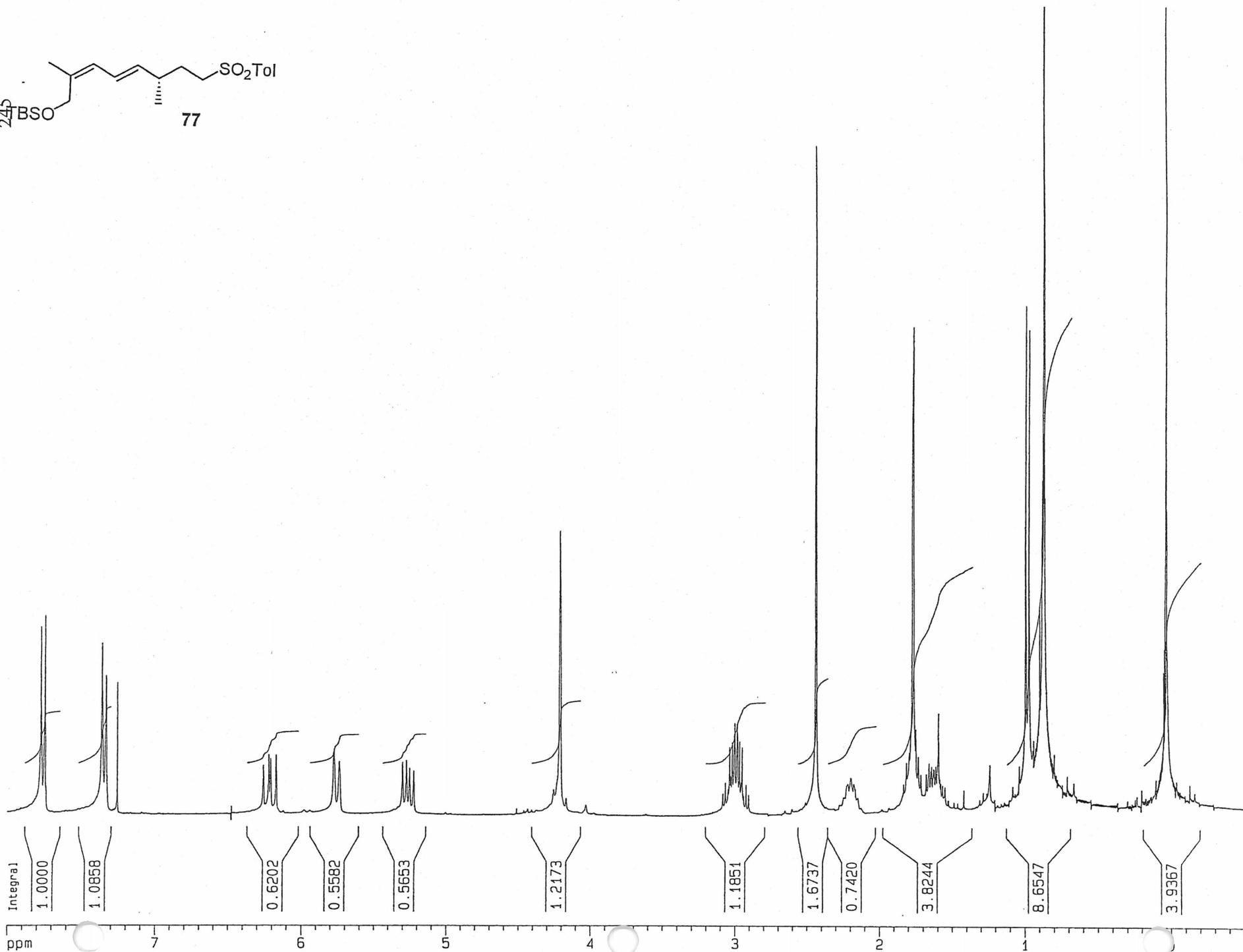
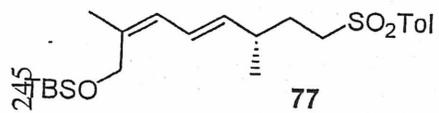
242



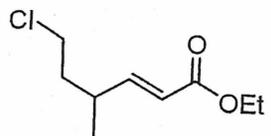


244

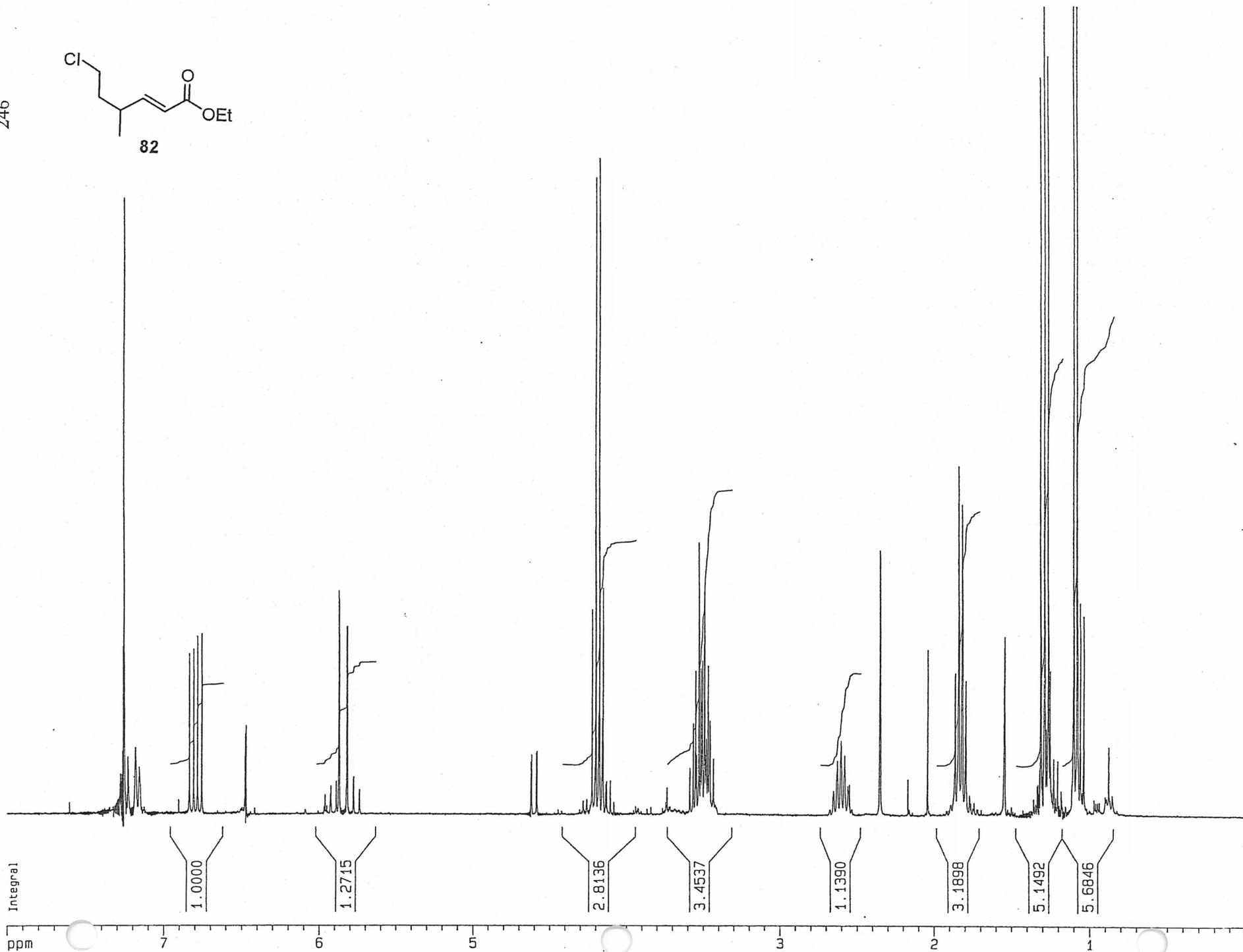


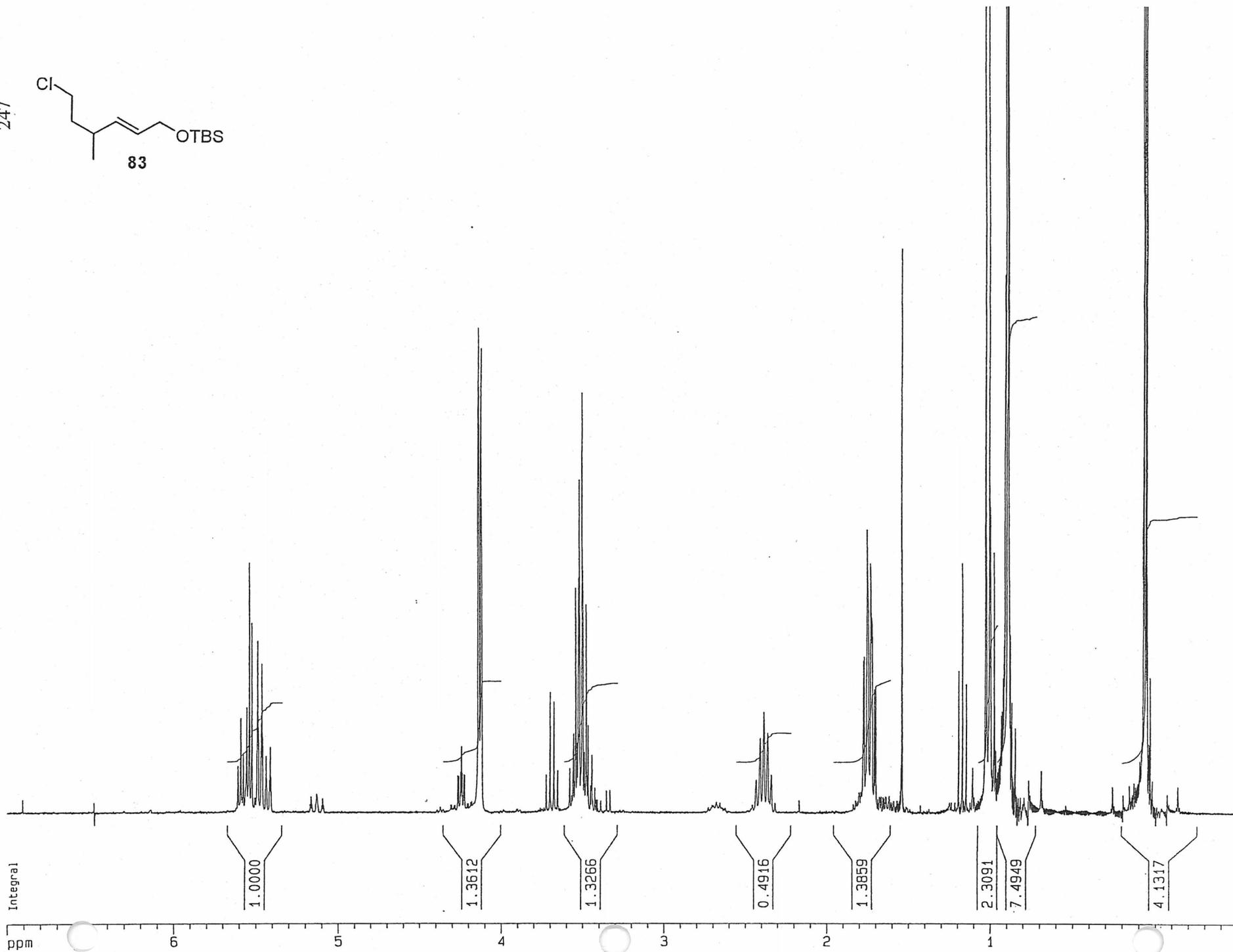
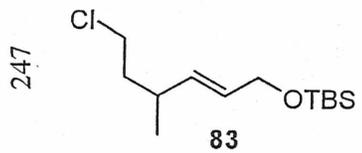


246

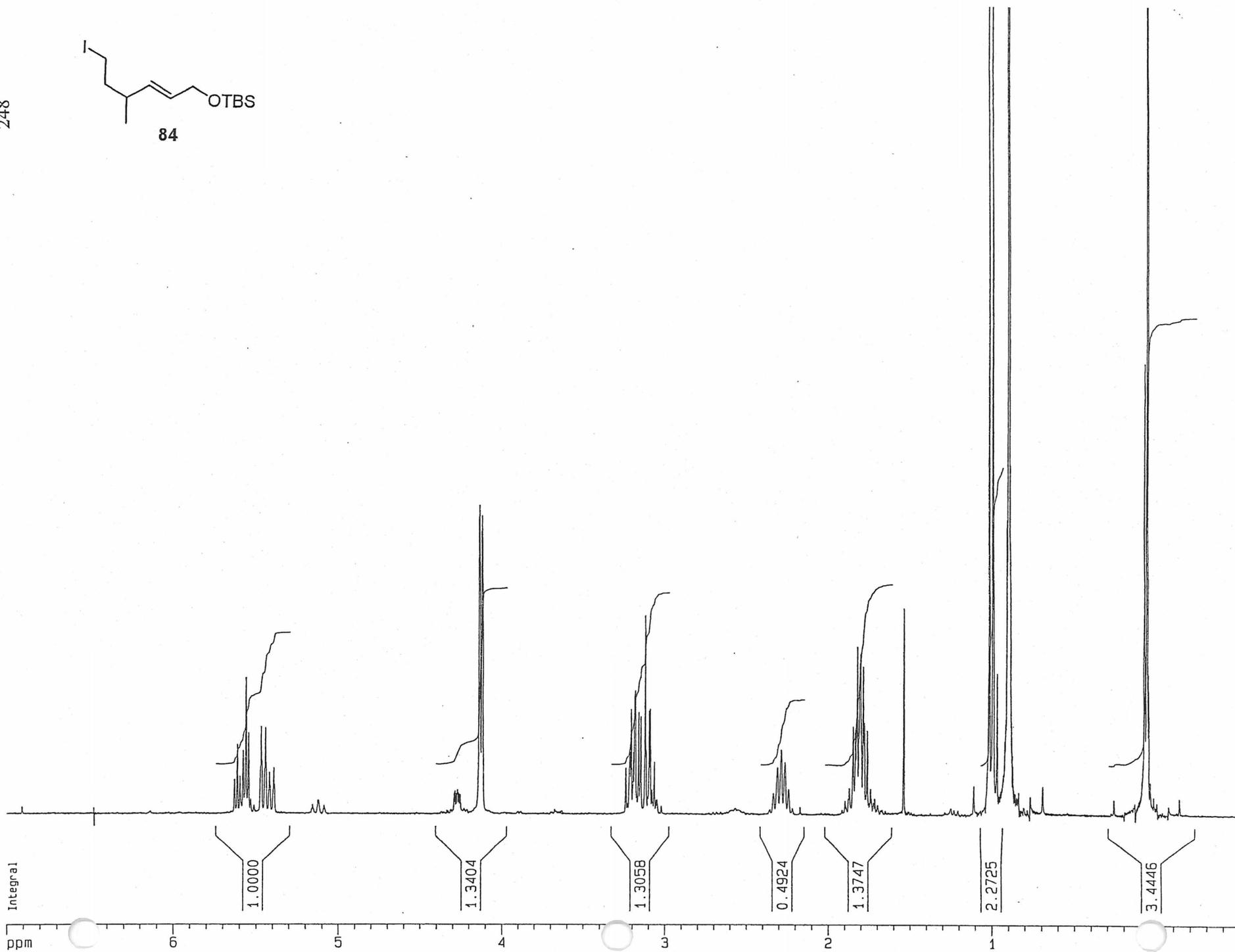
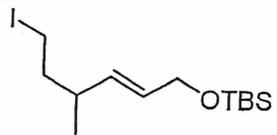


82

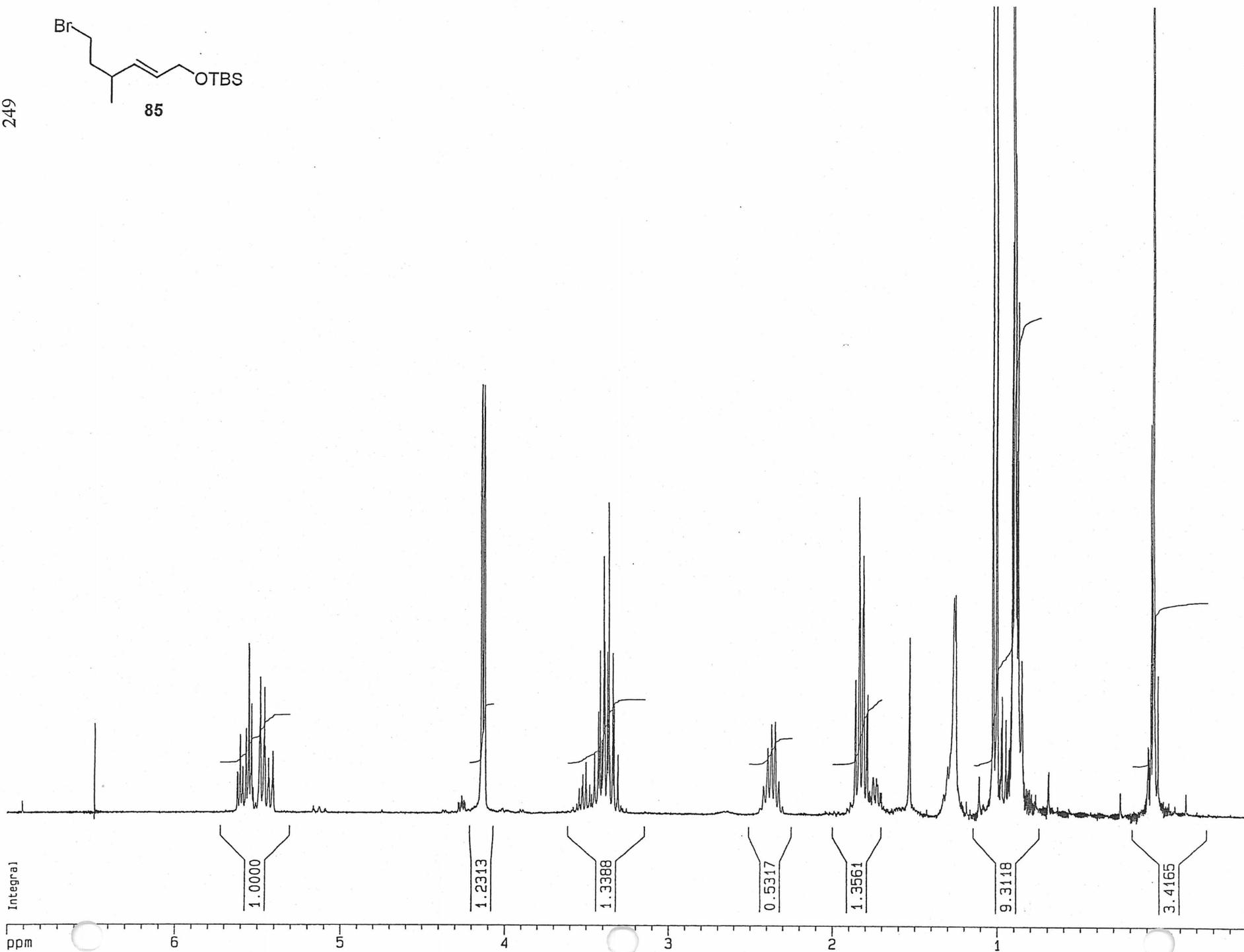
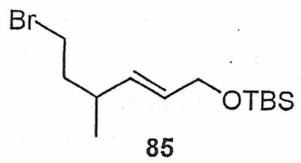




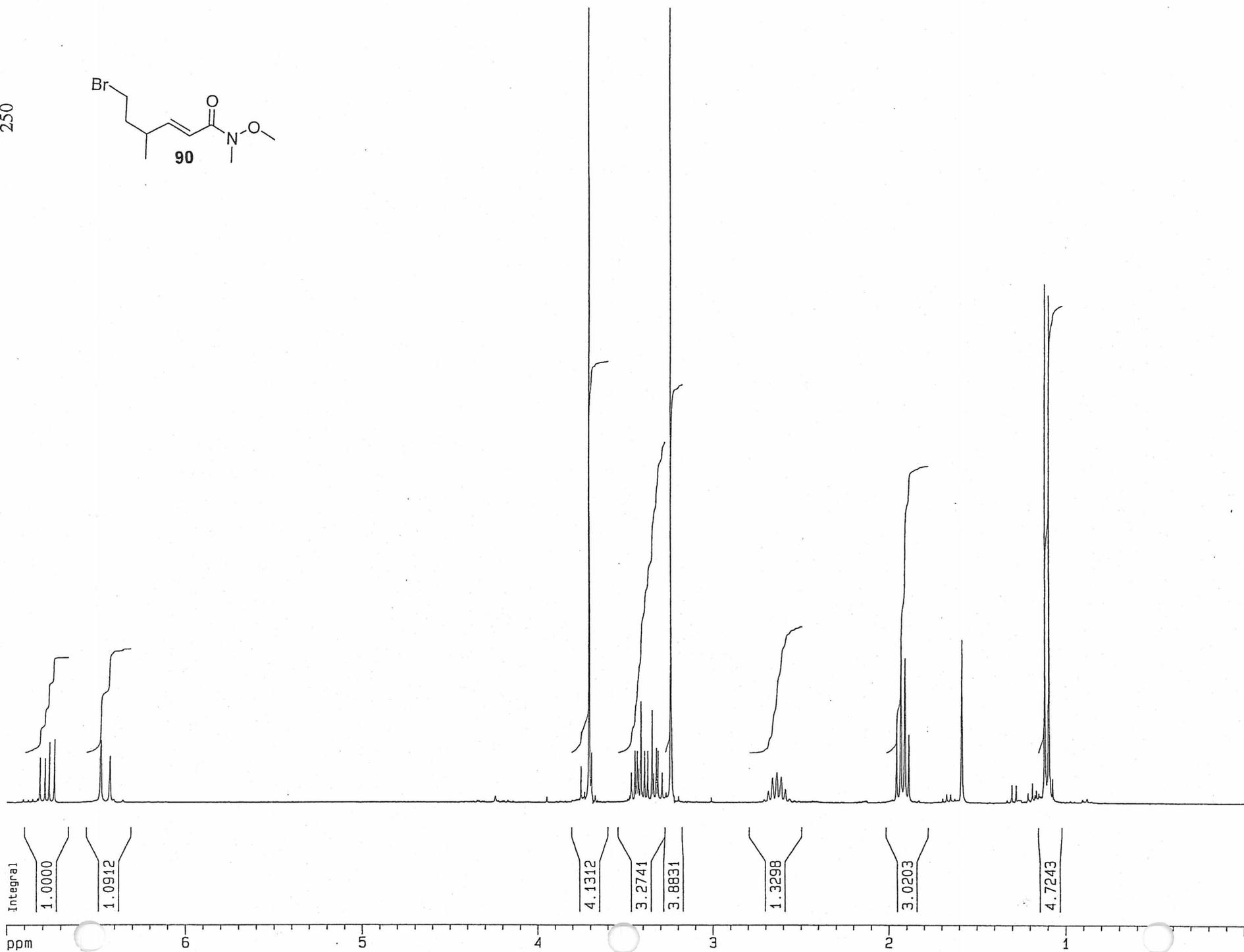
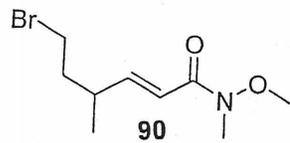
248

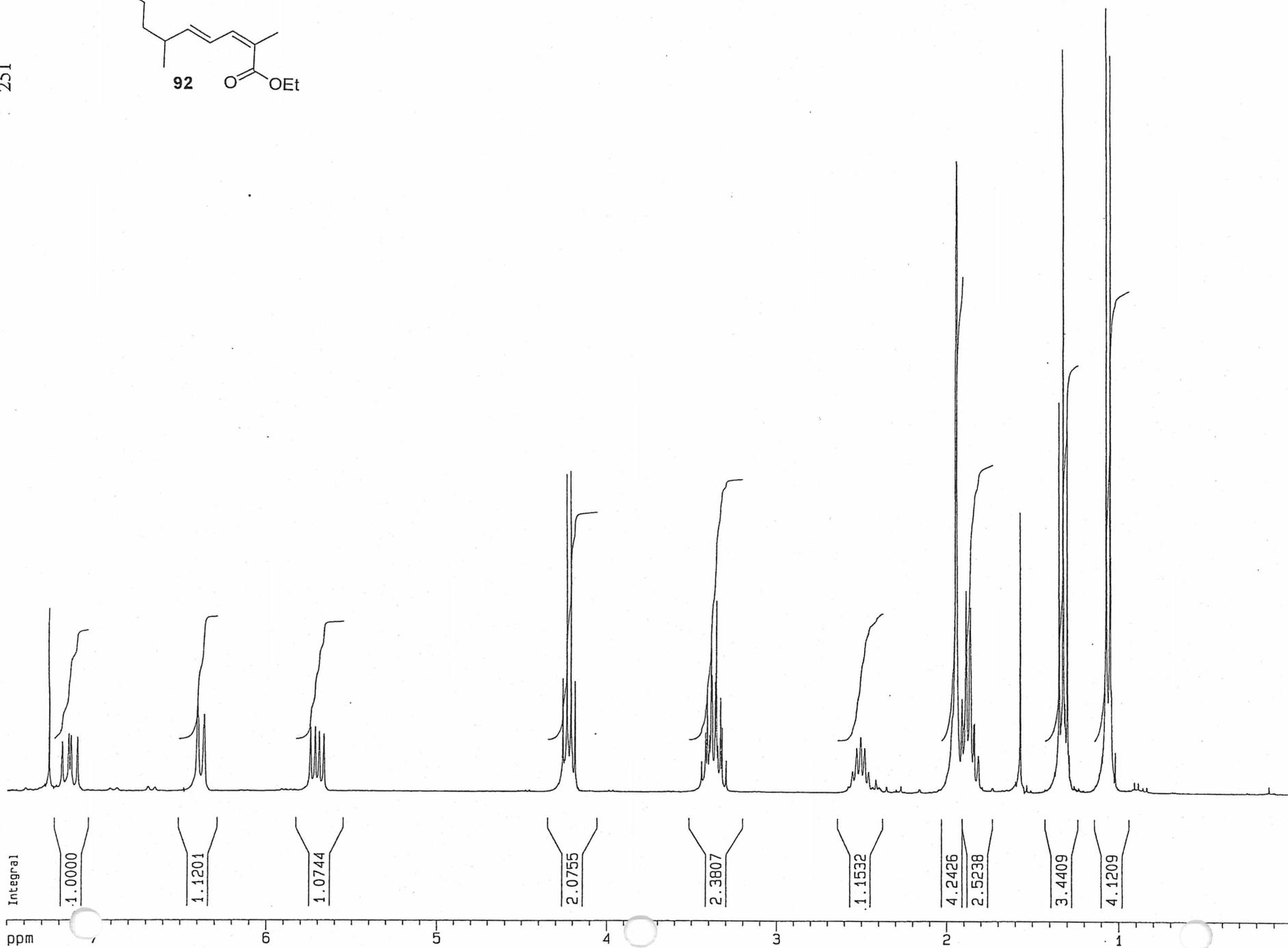
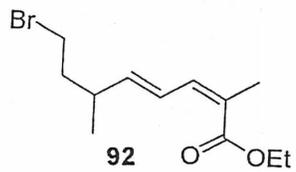


249

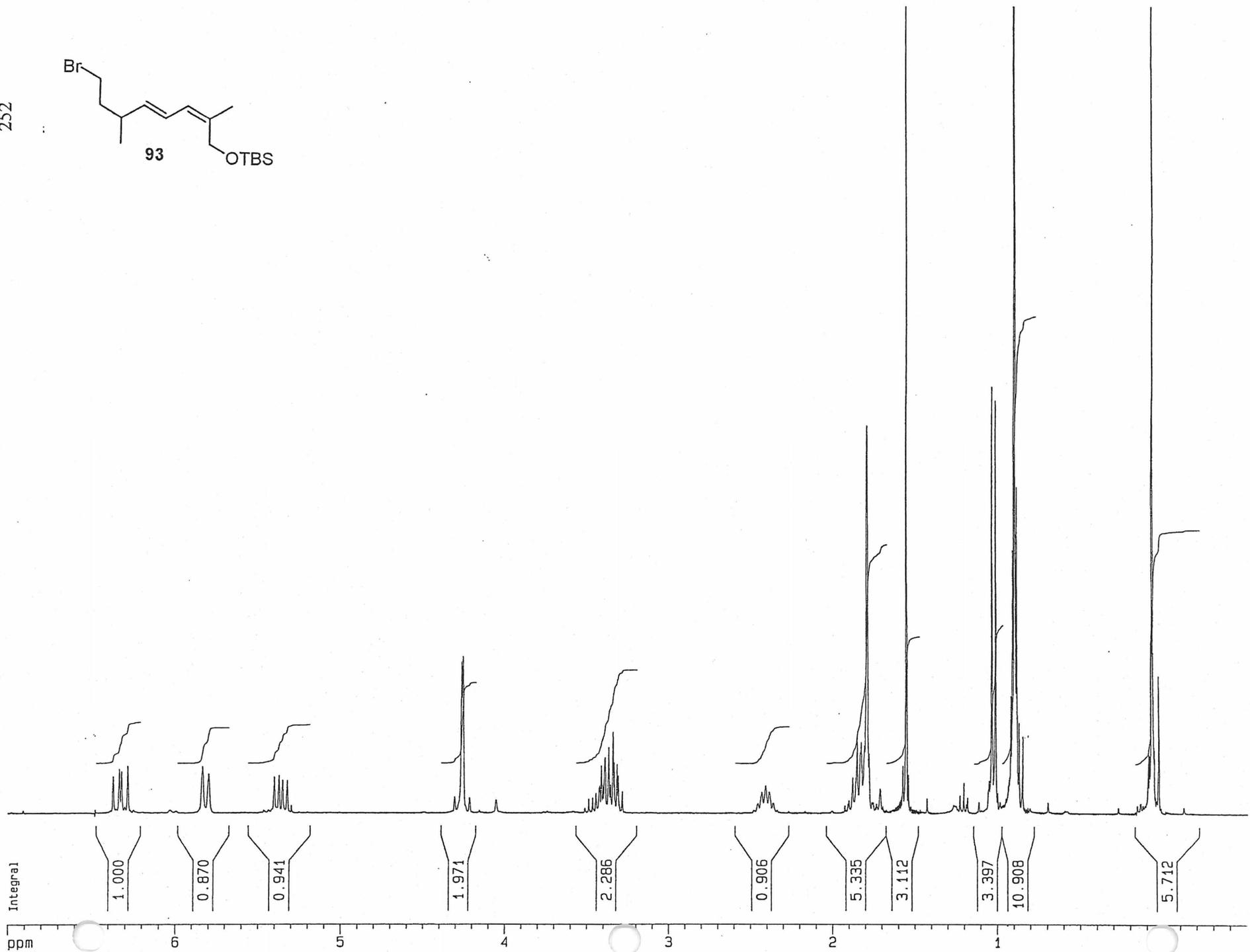
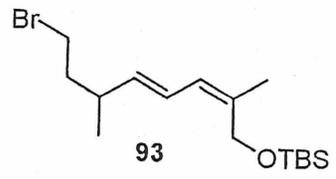


250





252



Integral

ppm

1.000

0.870

0.941

1.971

2.286

0.906

5.335

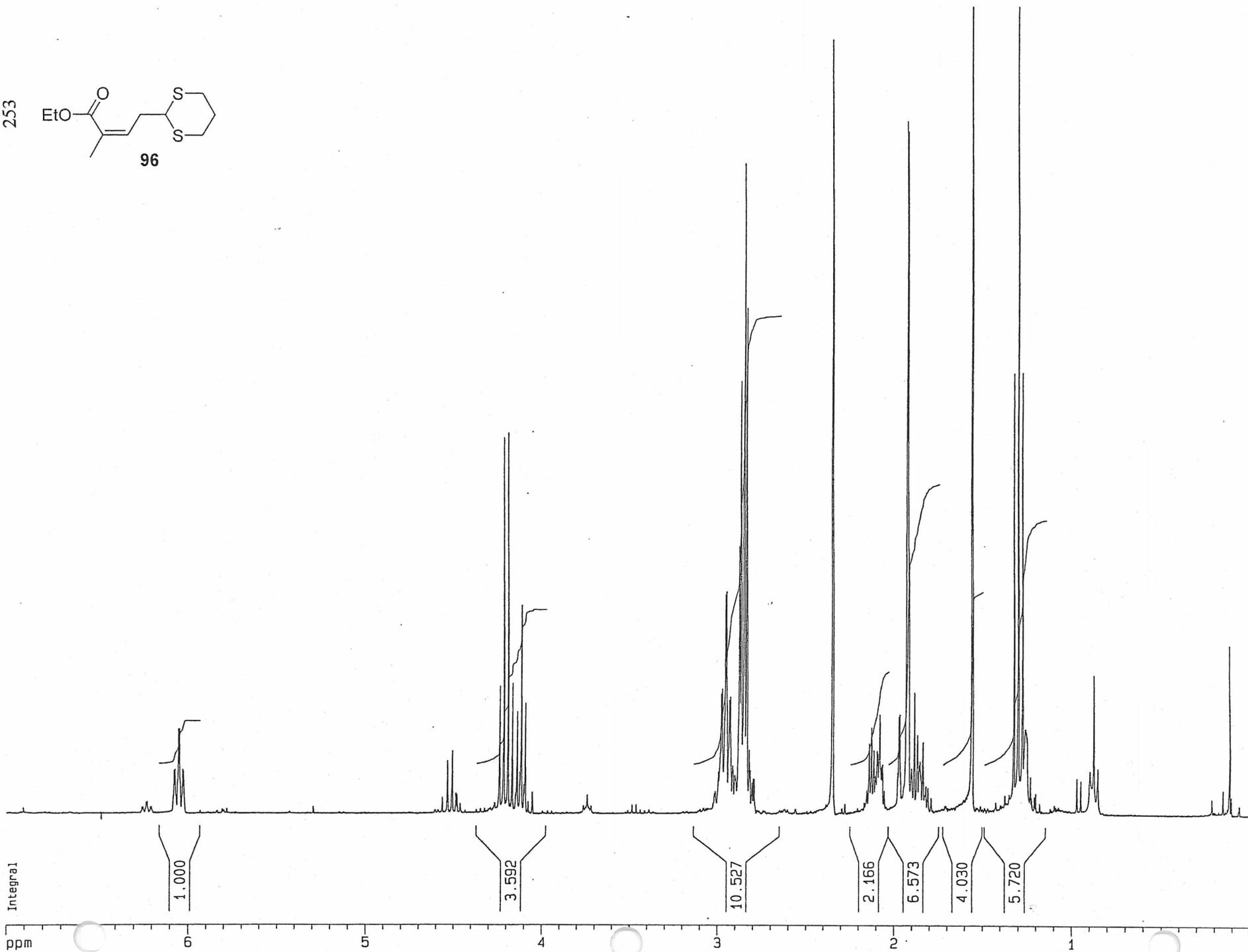
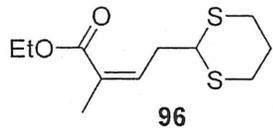
3.112

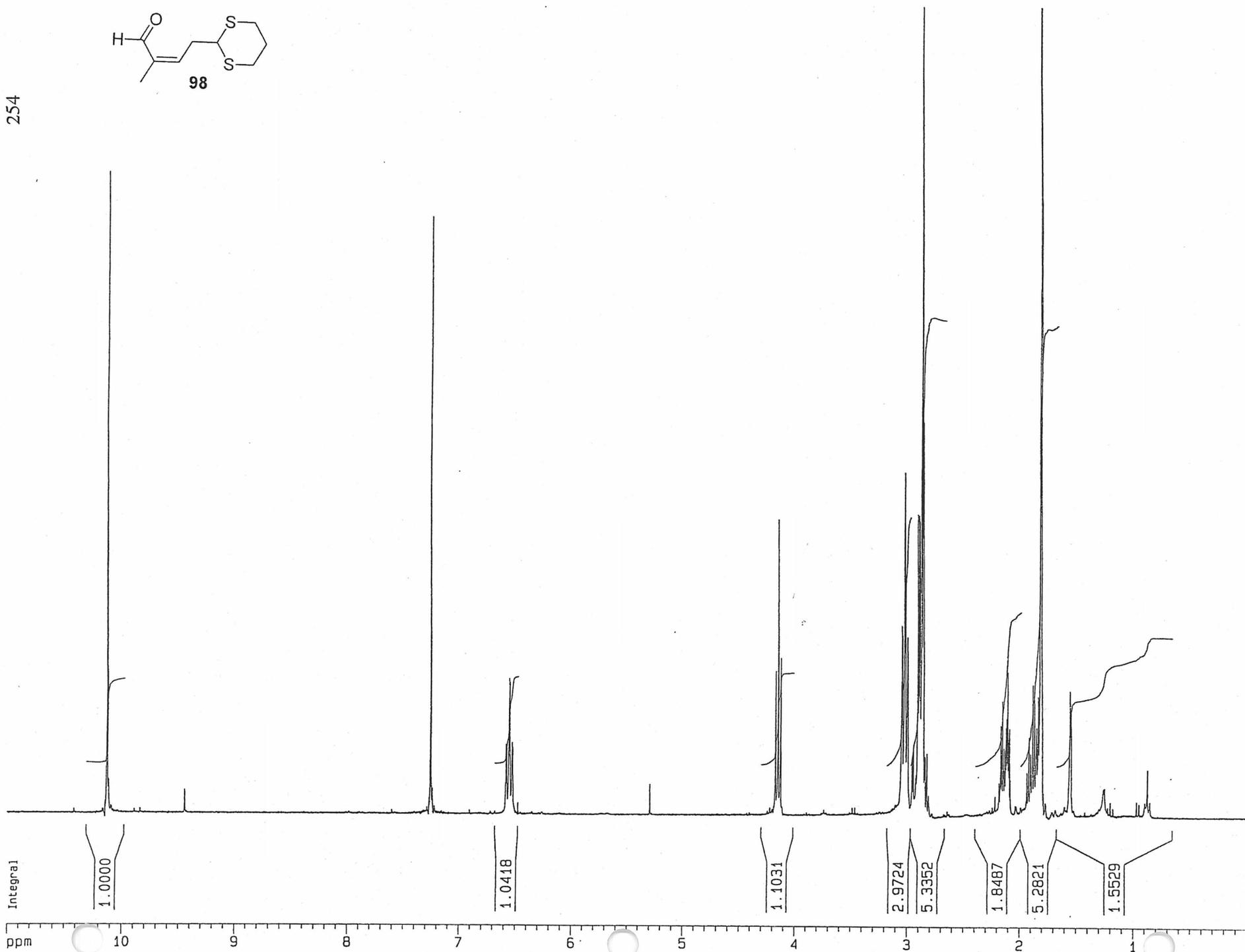
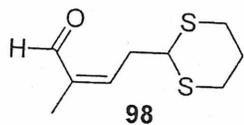
3.397

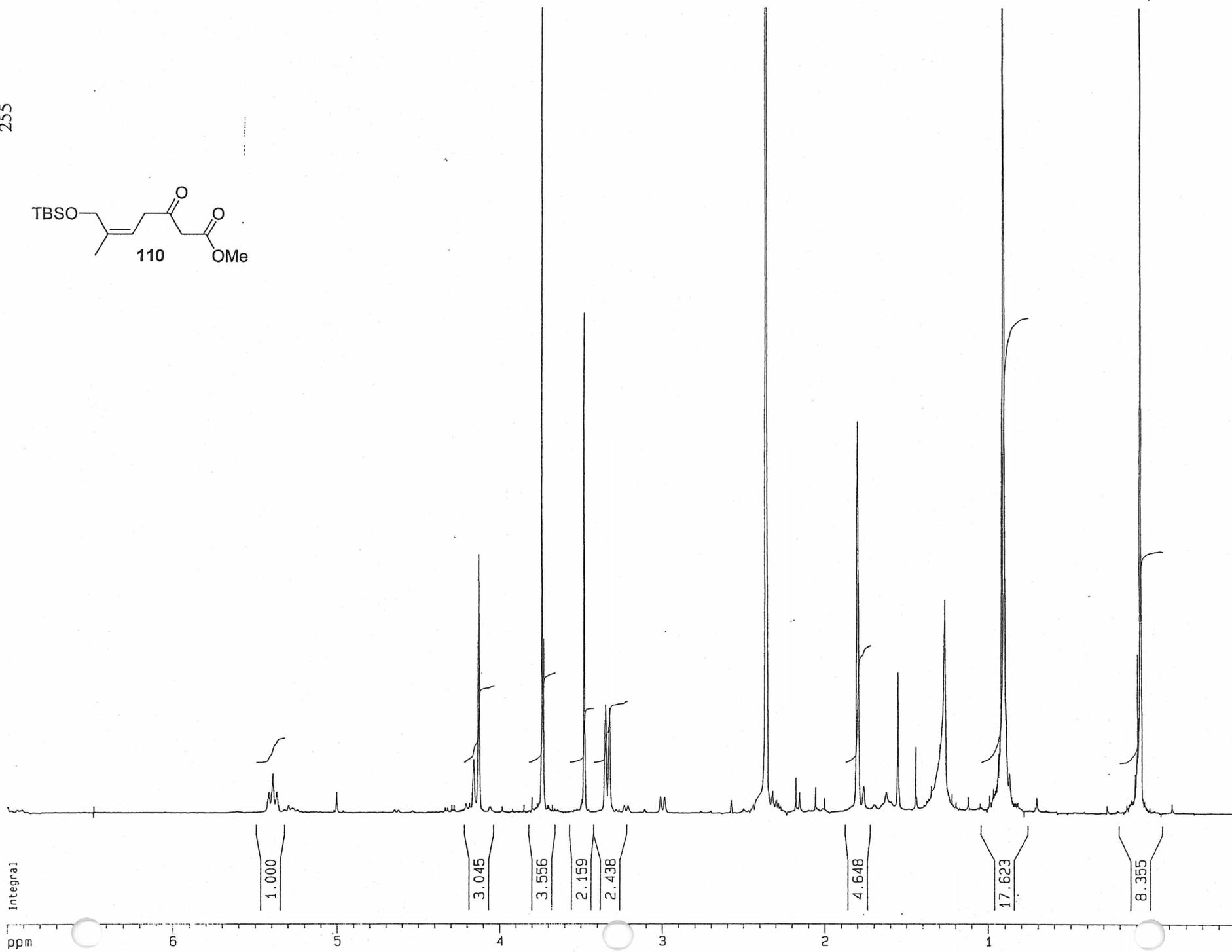
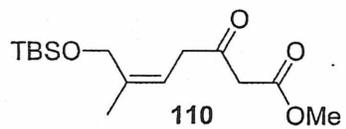
10.908

5.712

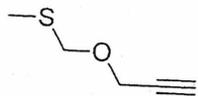
253



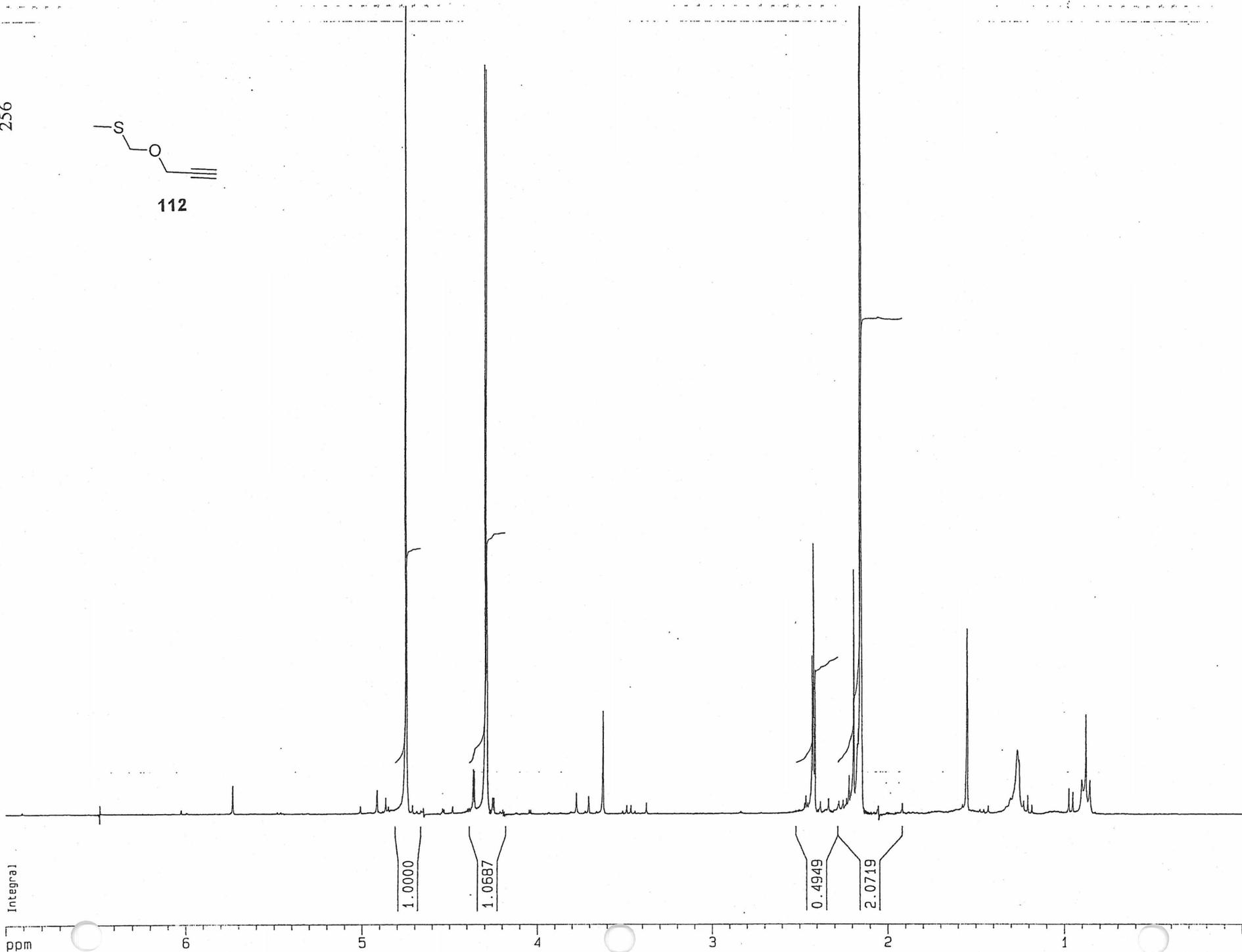




256



112



Integral

ppm

6

5

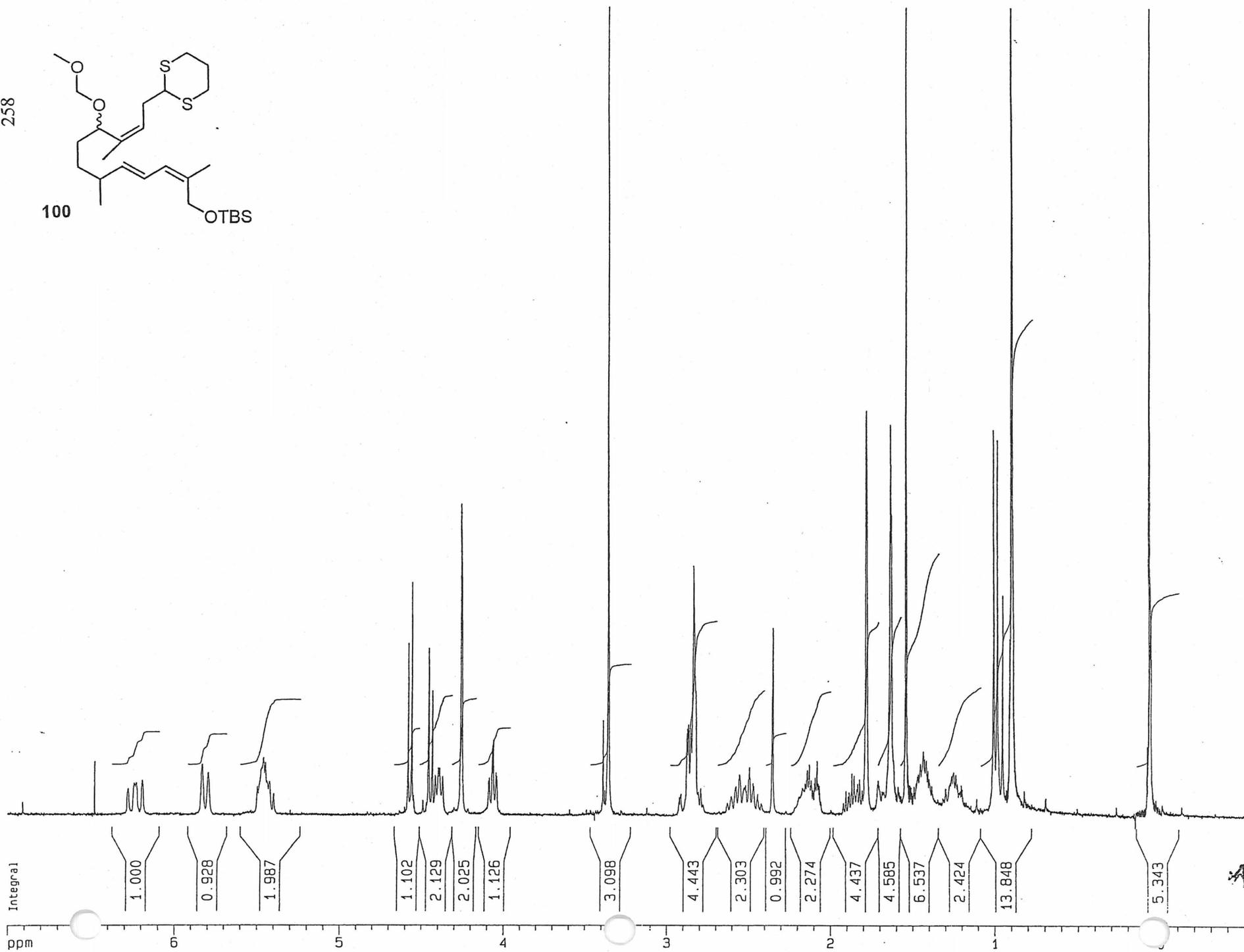
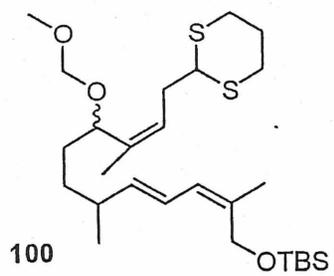
4

3

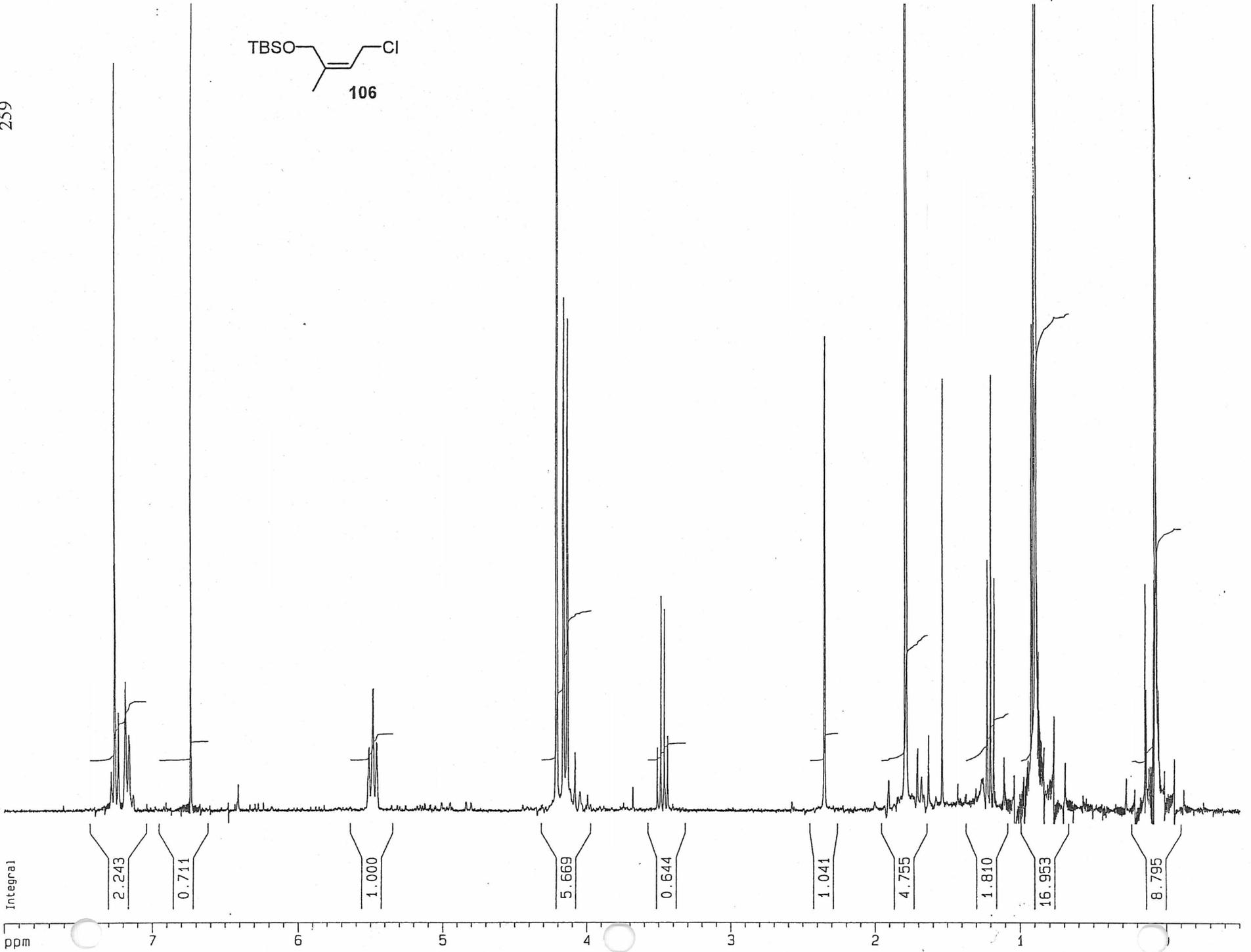
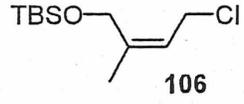
2

1

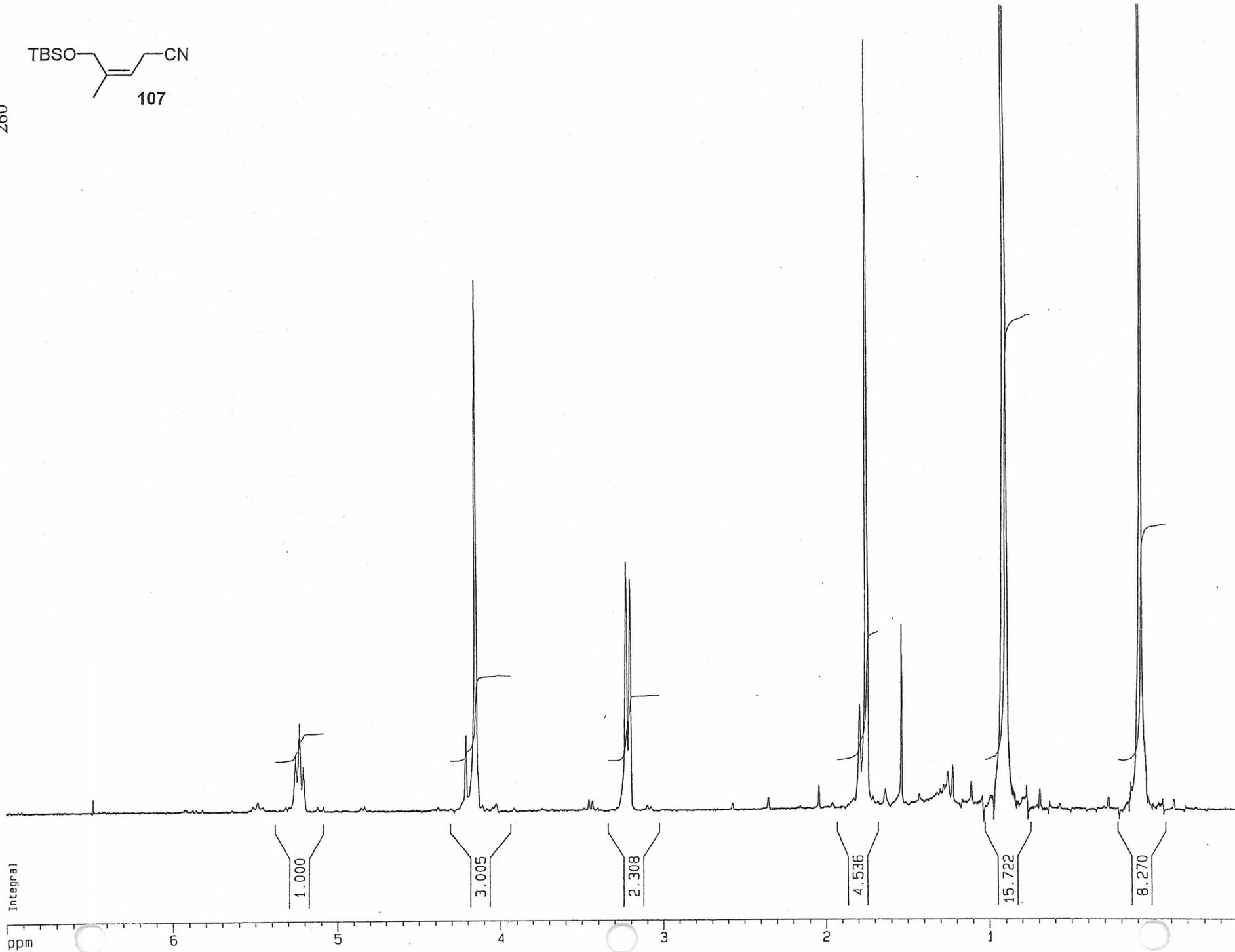
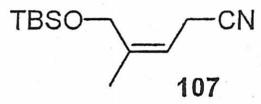
258



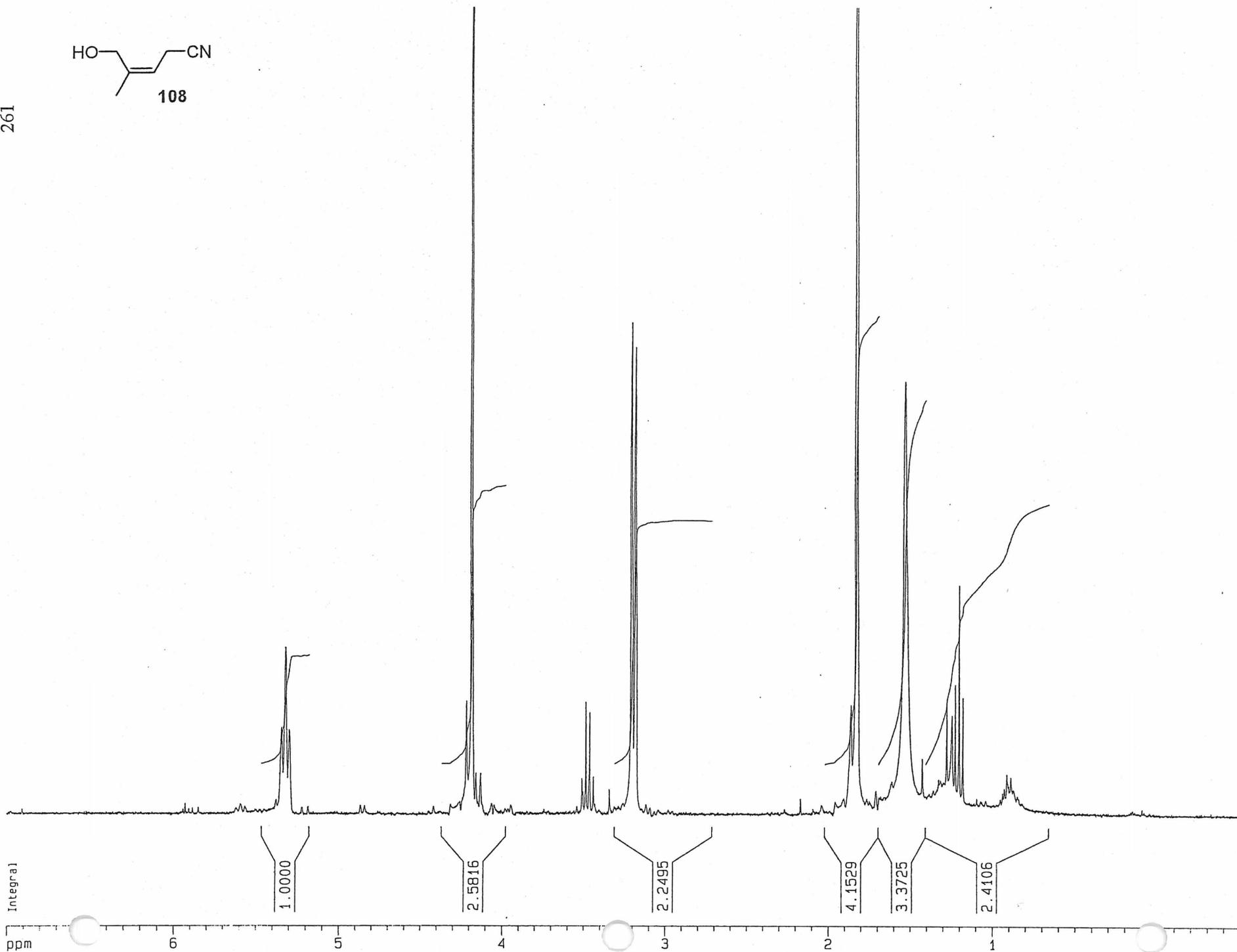
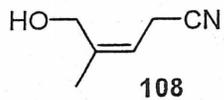
259

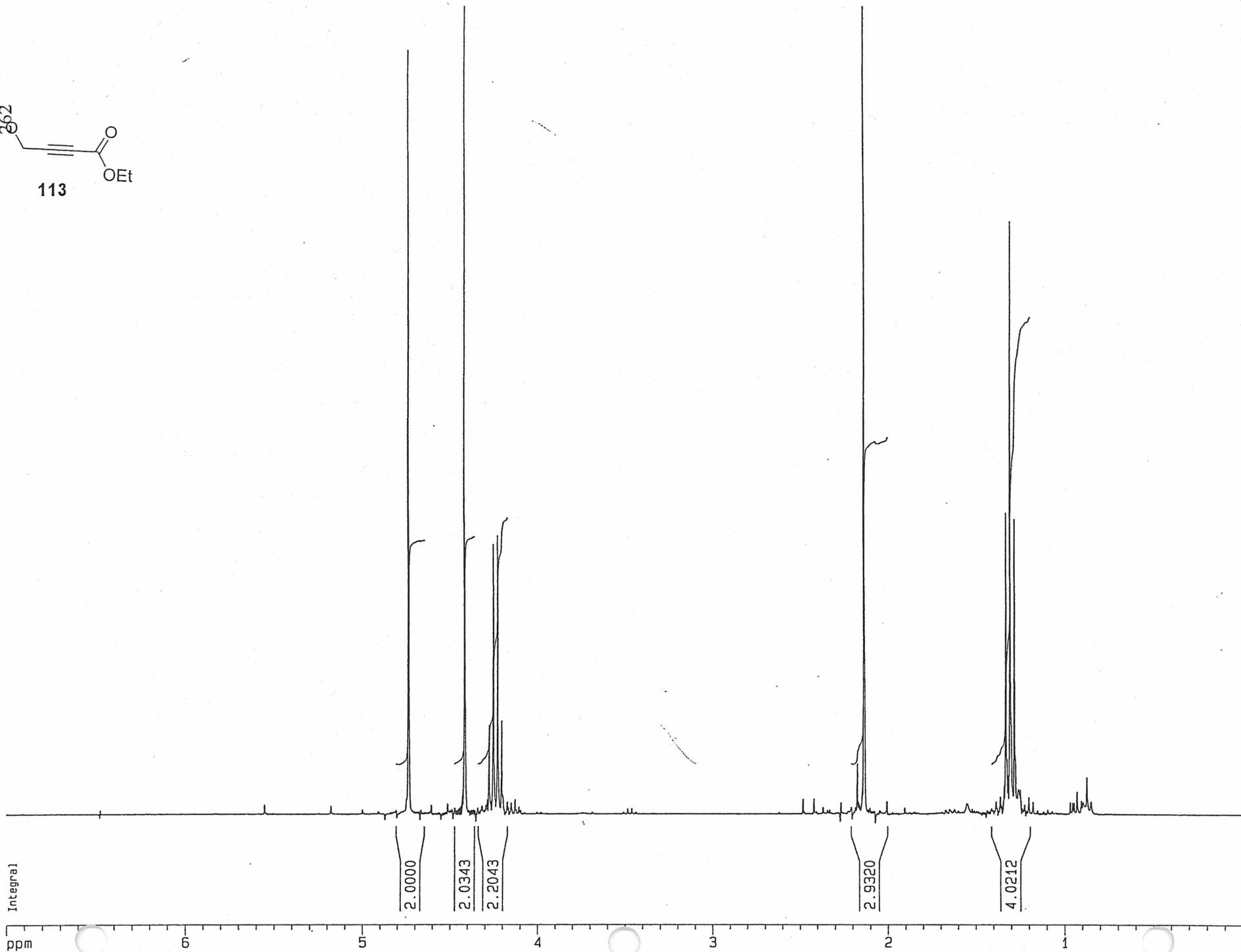
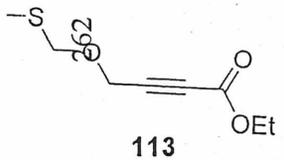


260

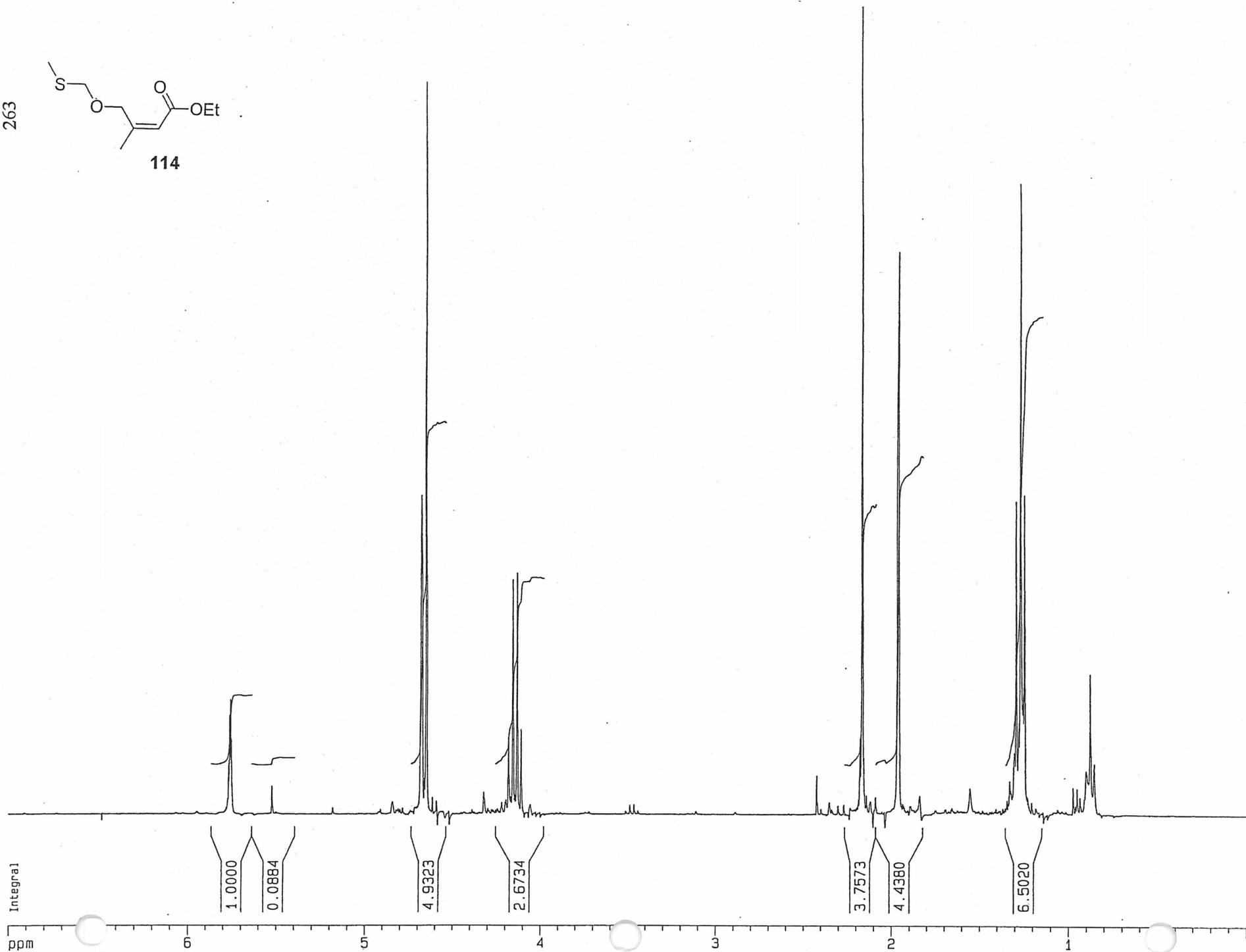
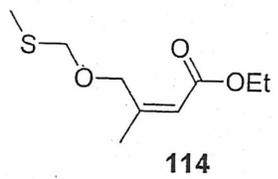


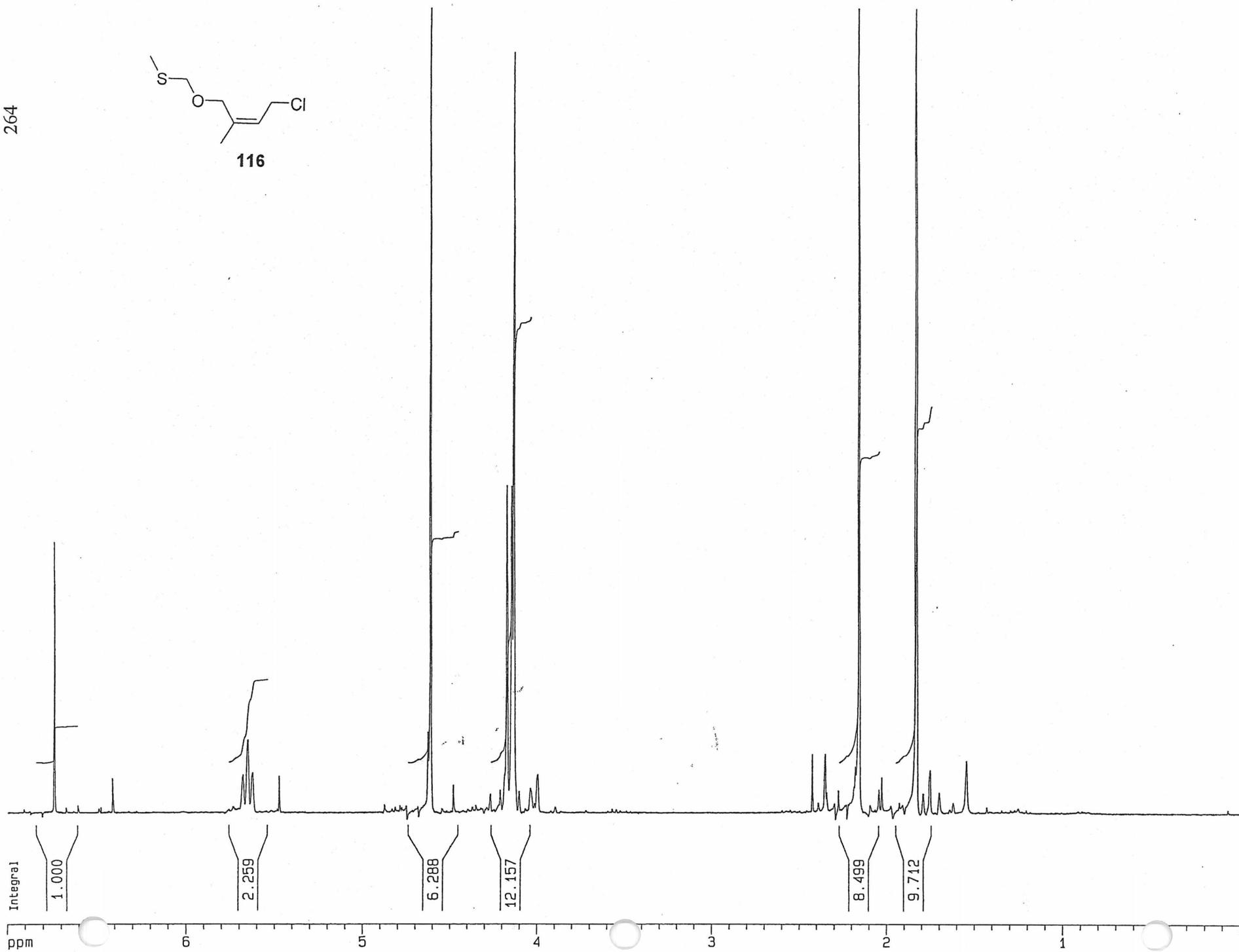
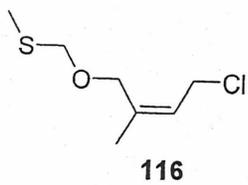
261



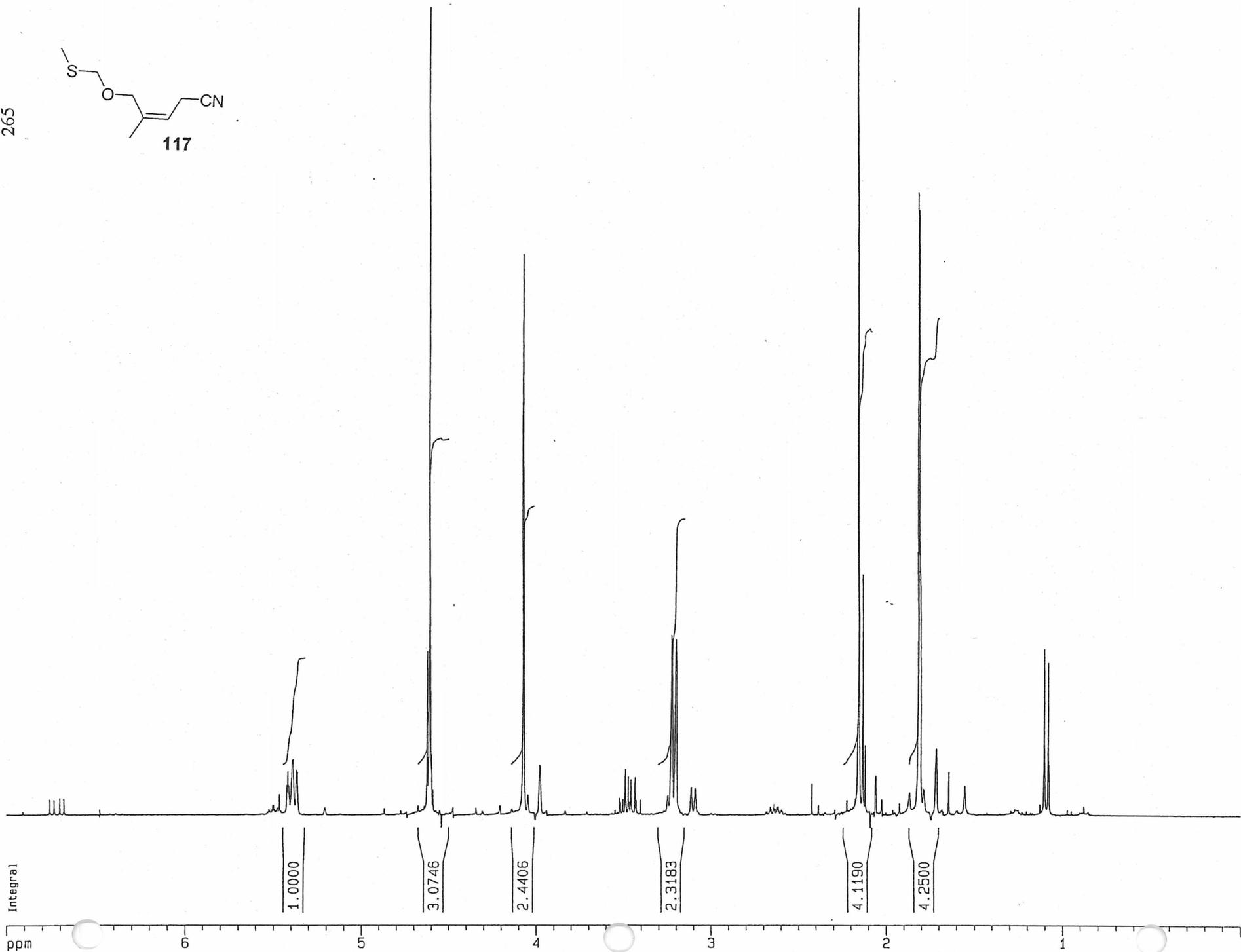
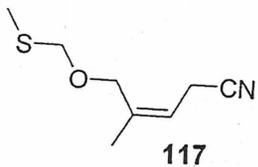


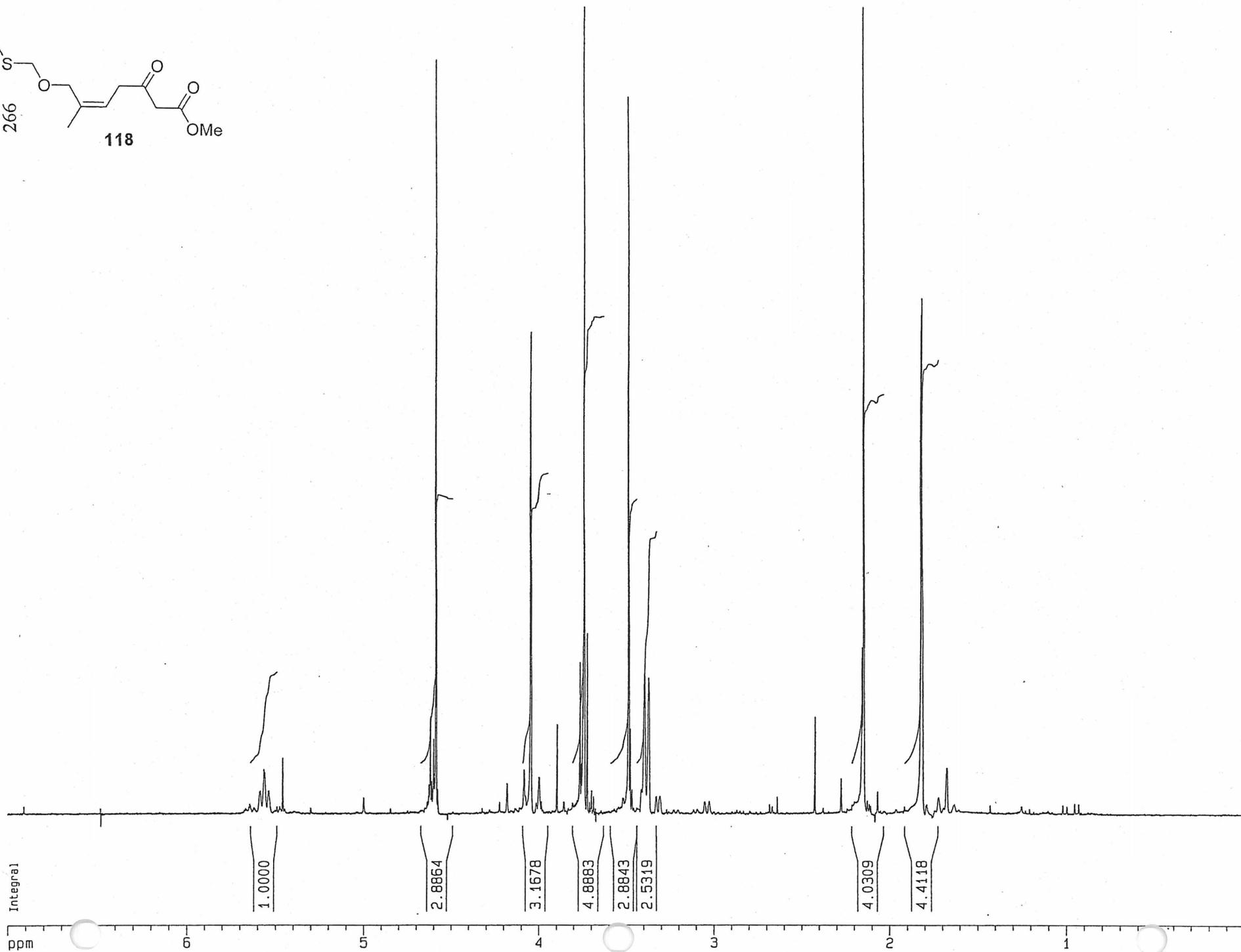
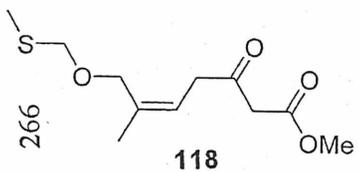
263



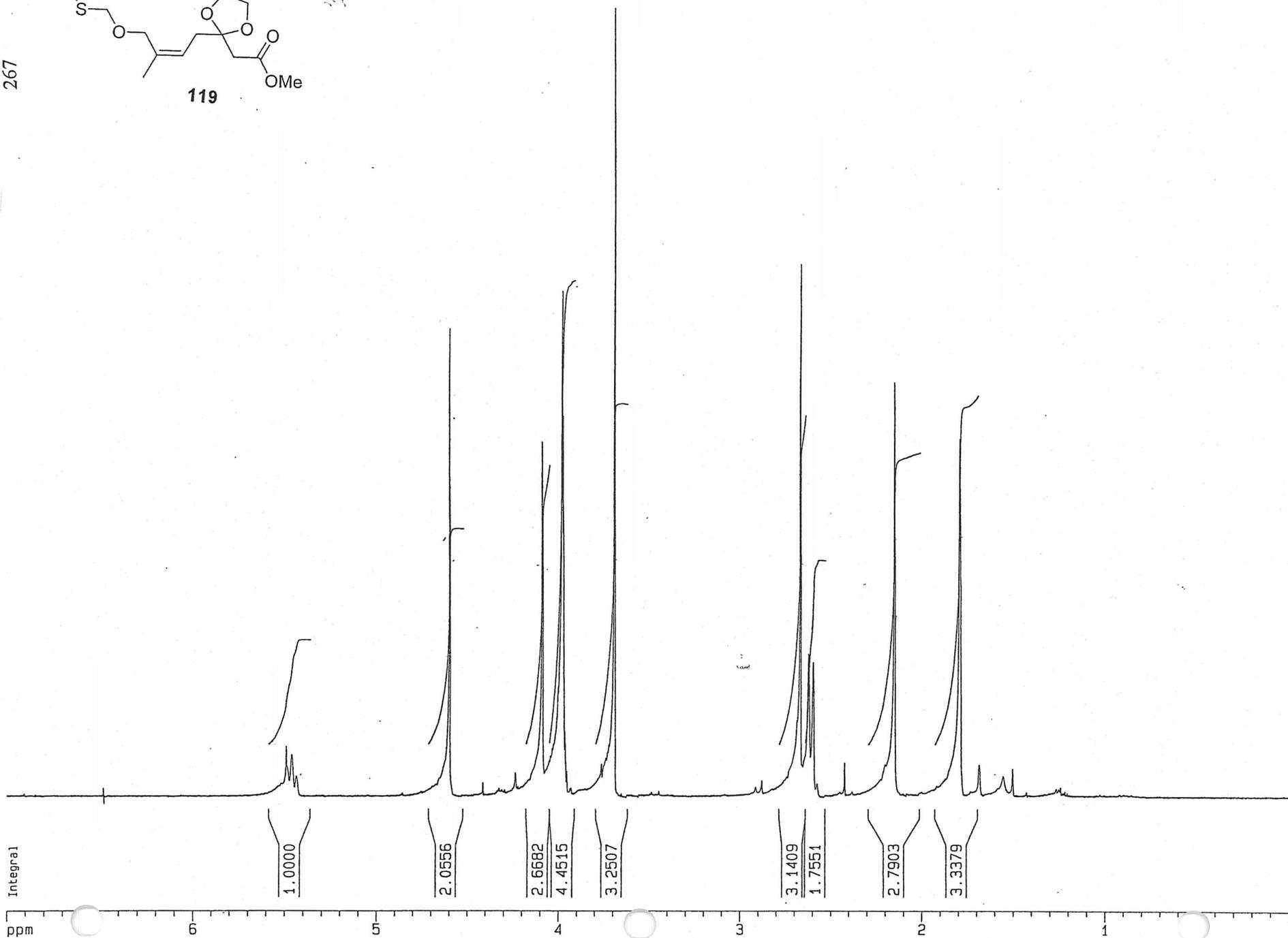
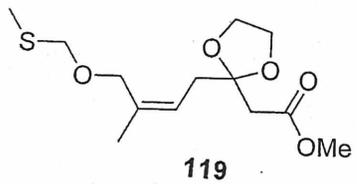


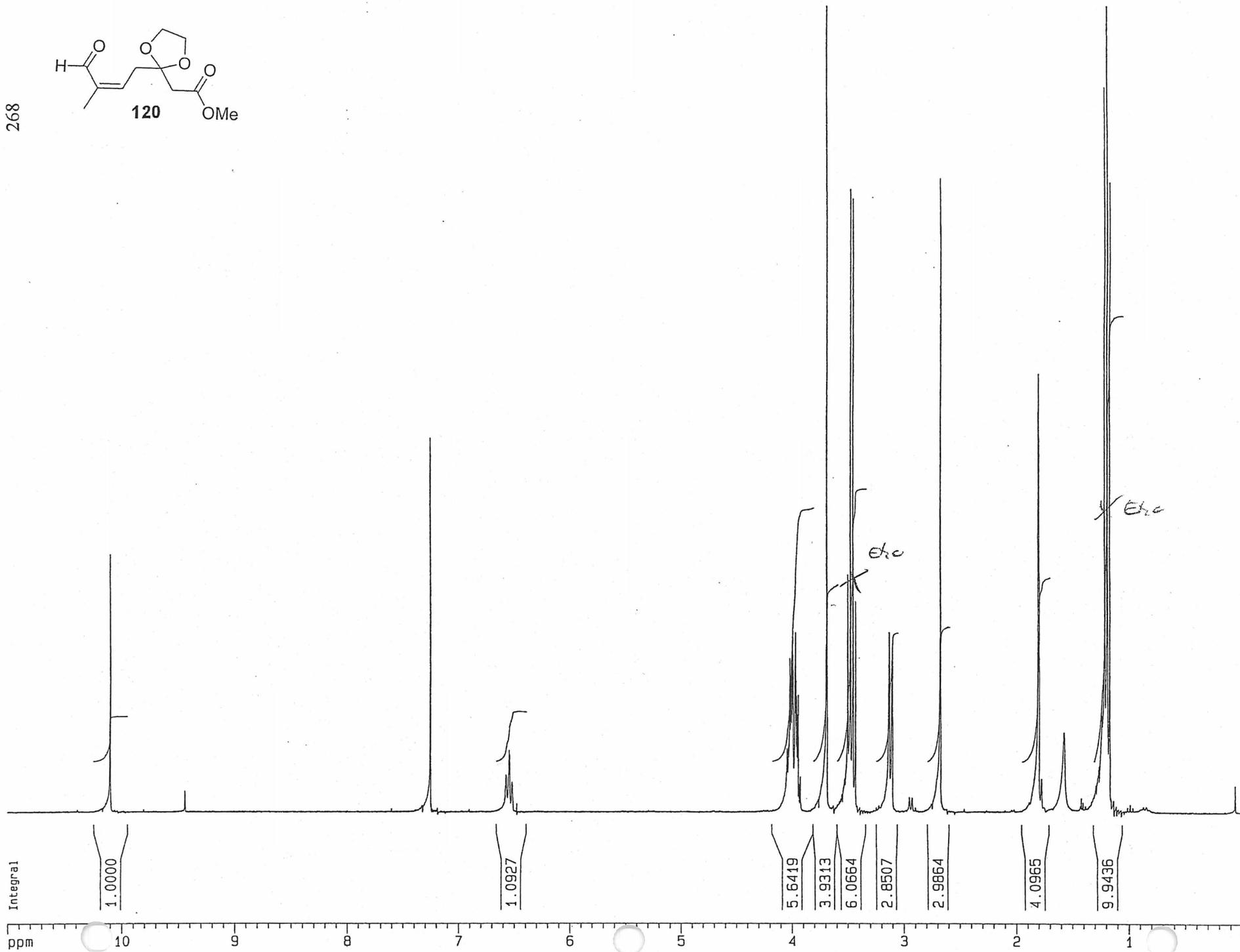
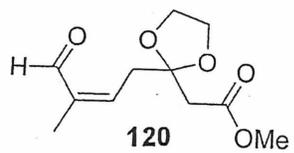
265

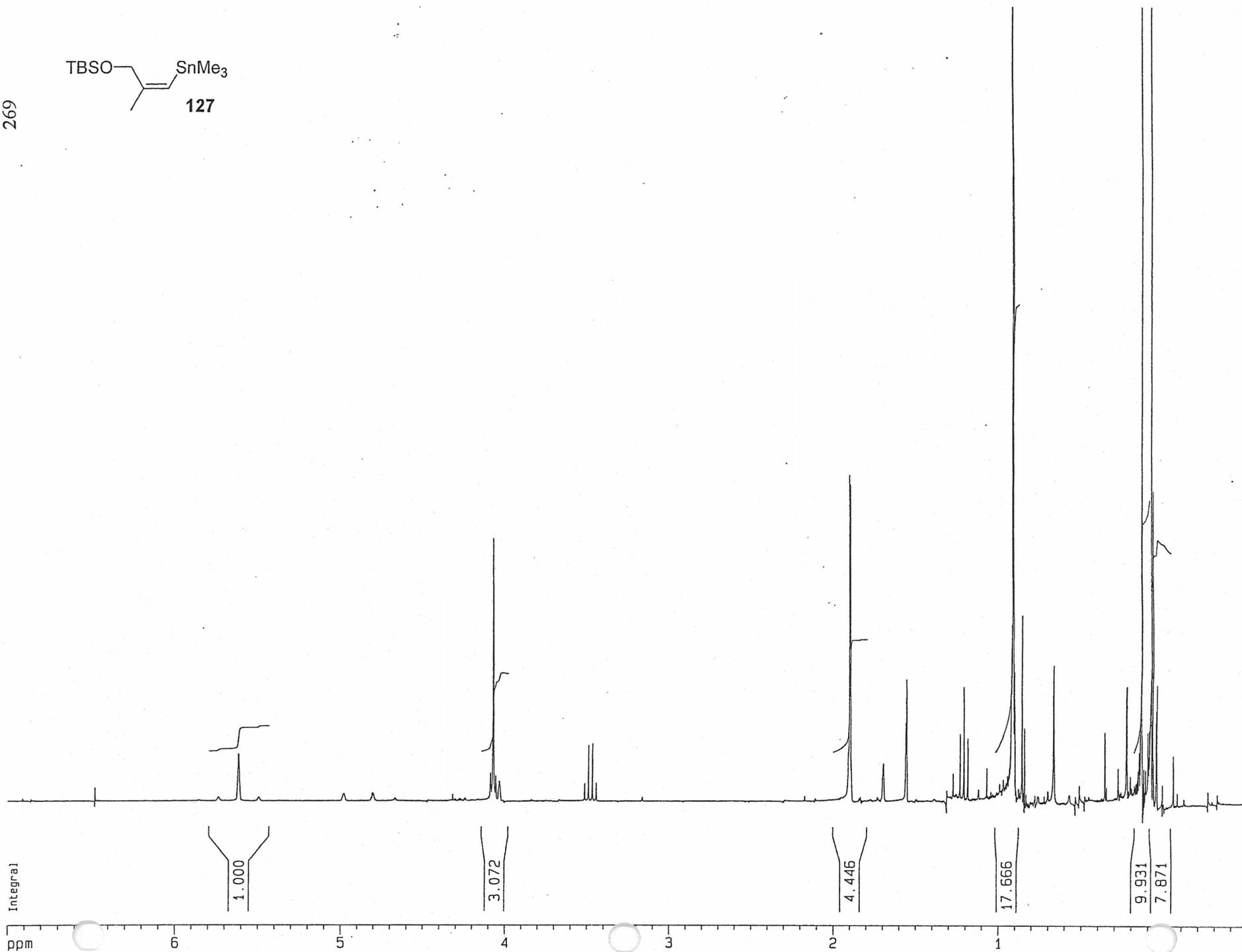
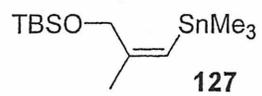




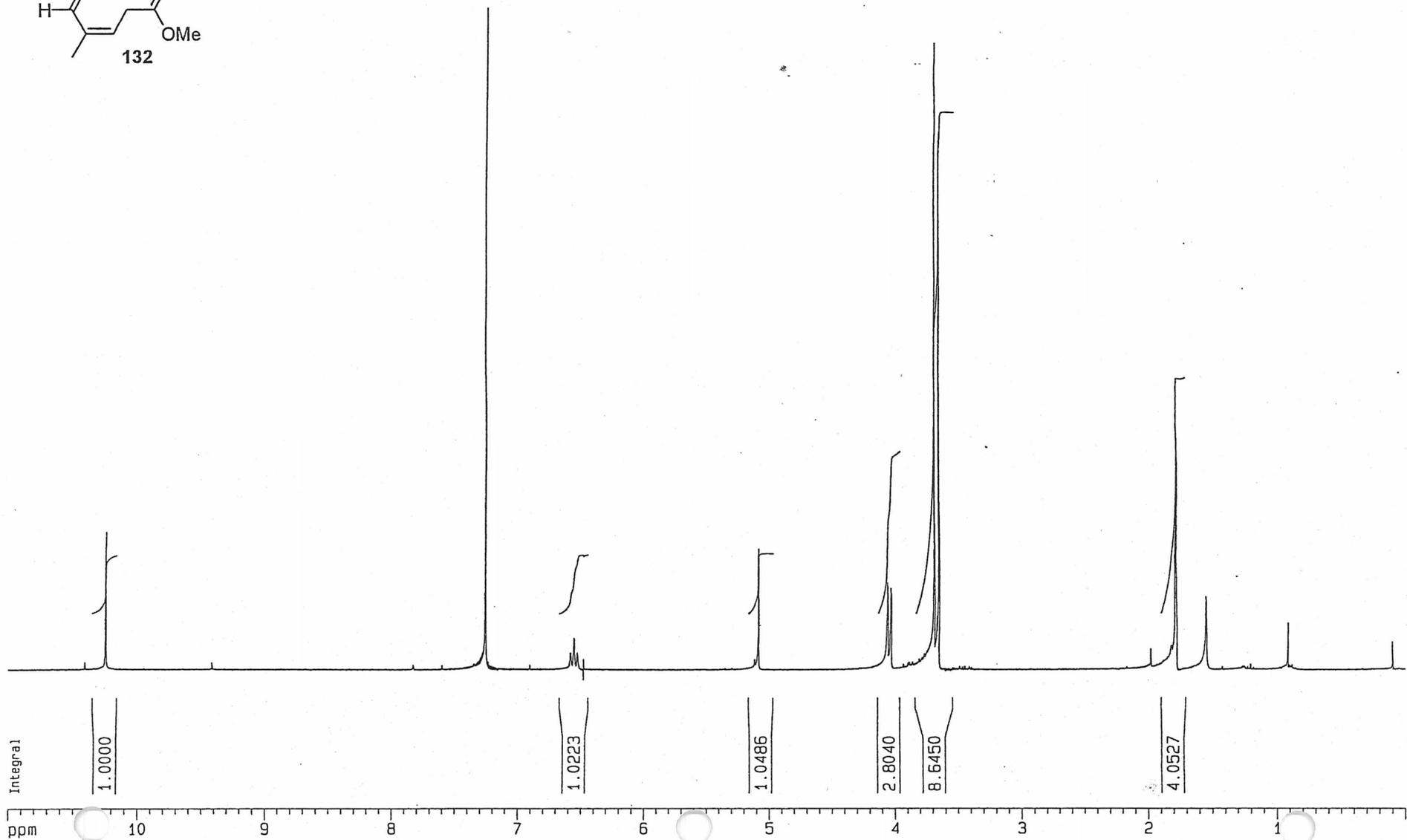
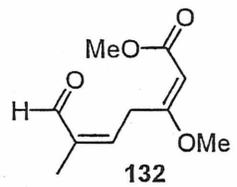
267



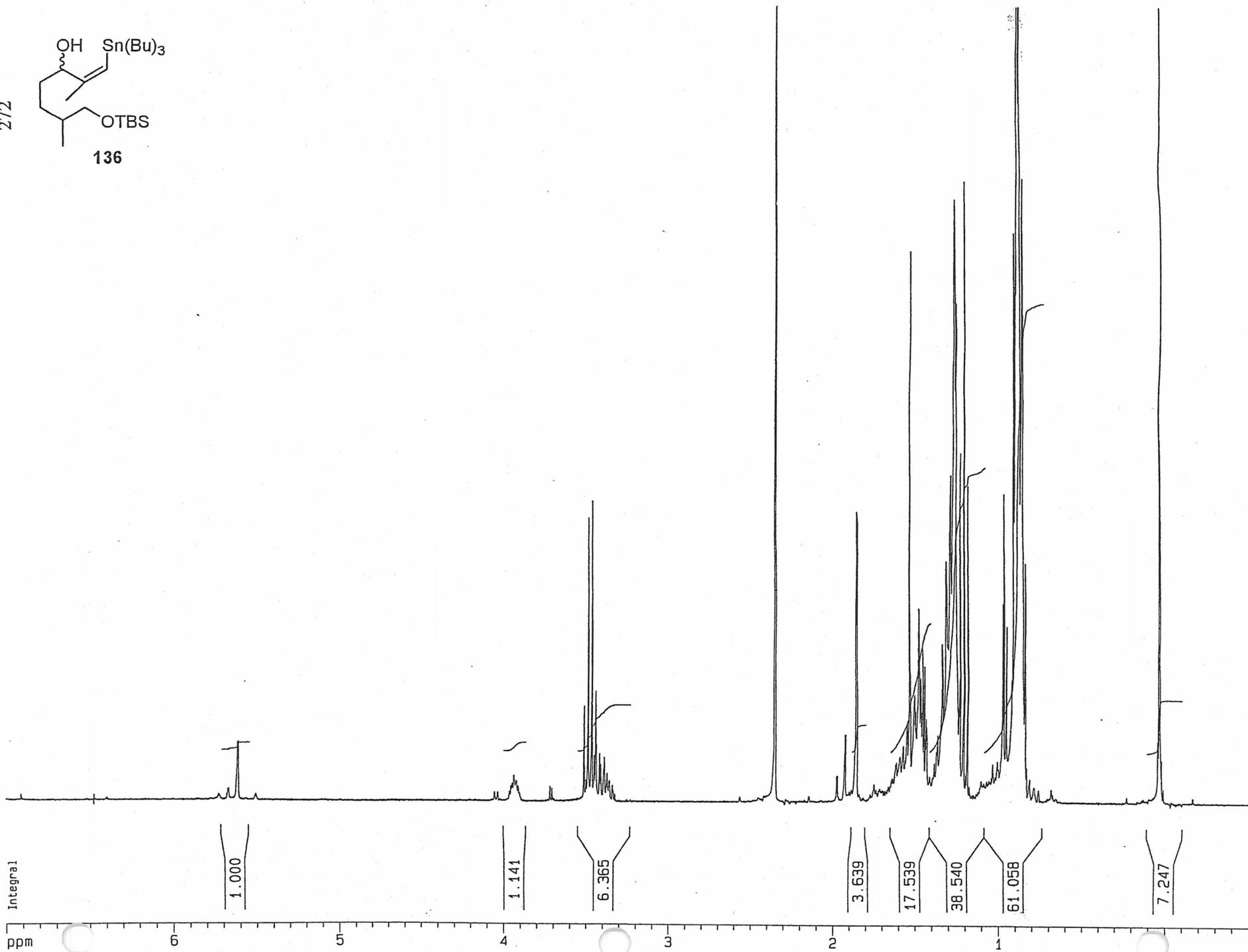
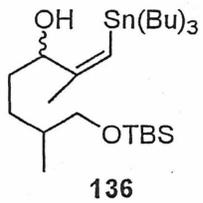


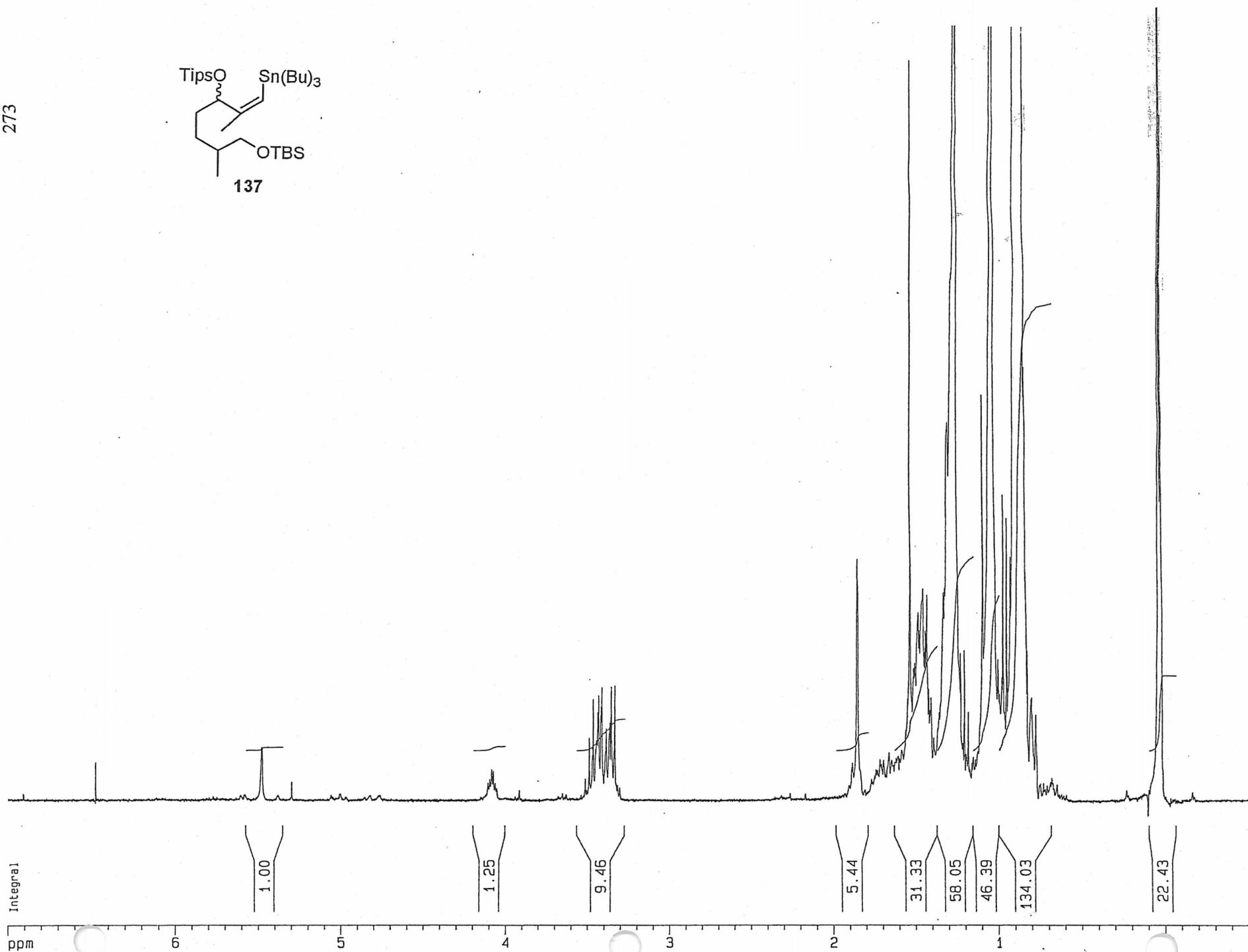
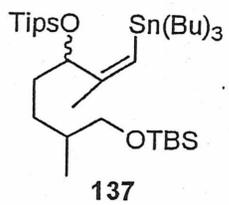


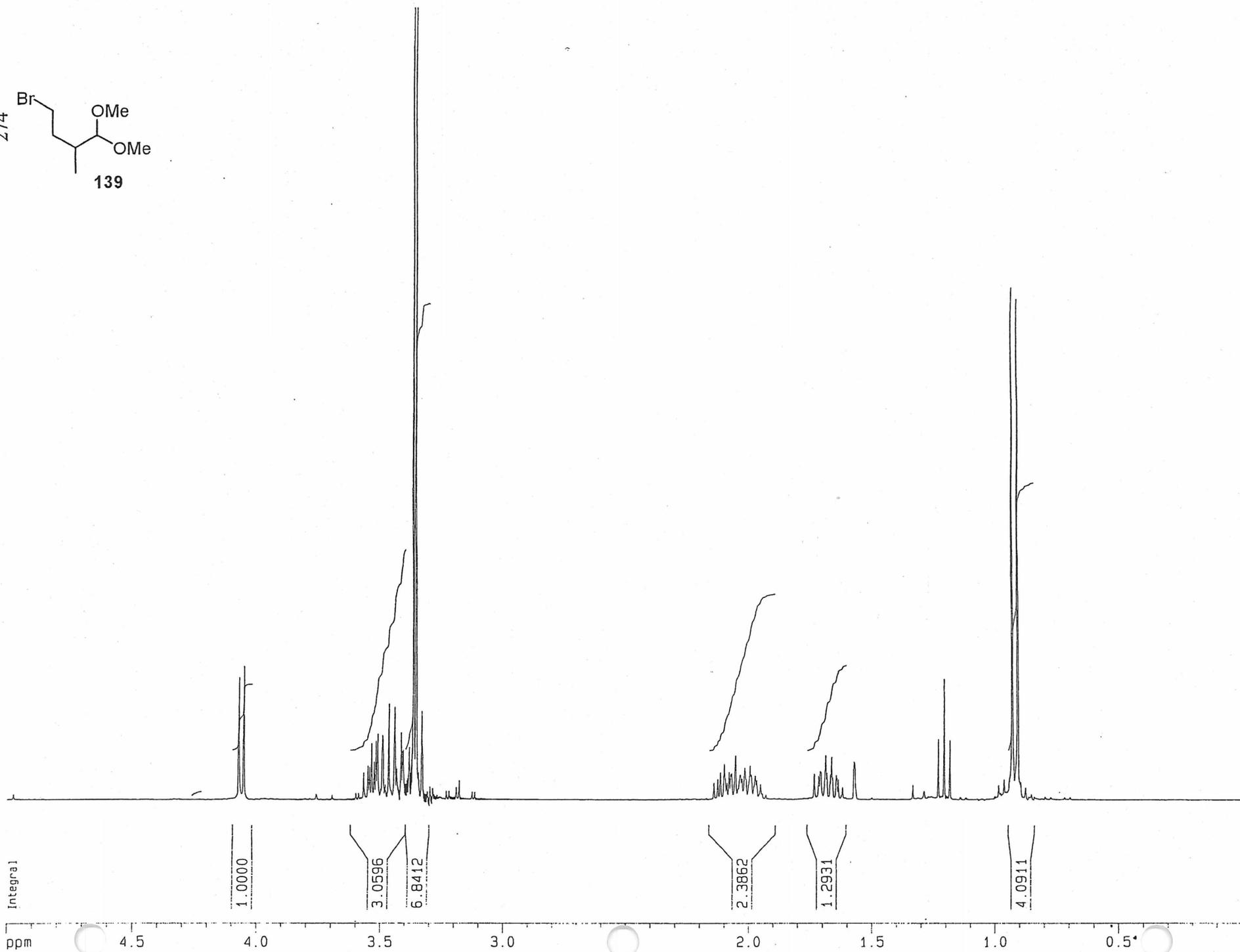
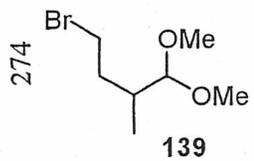
271

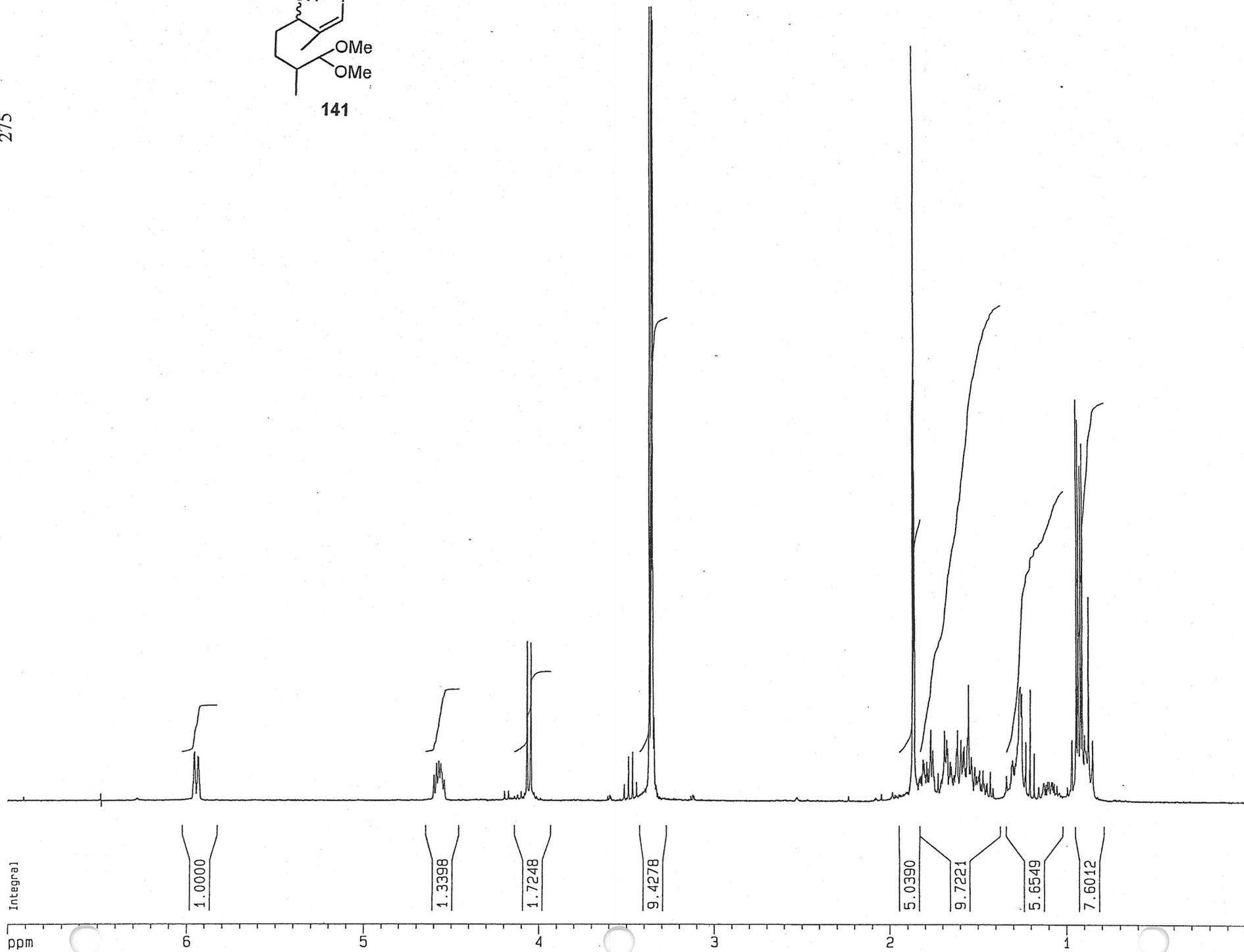
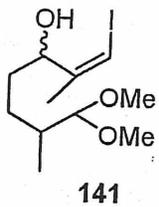


272

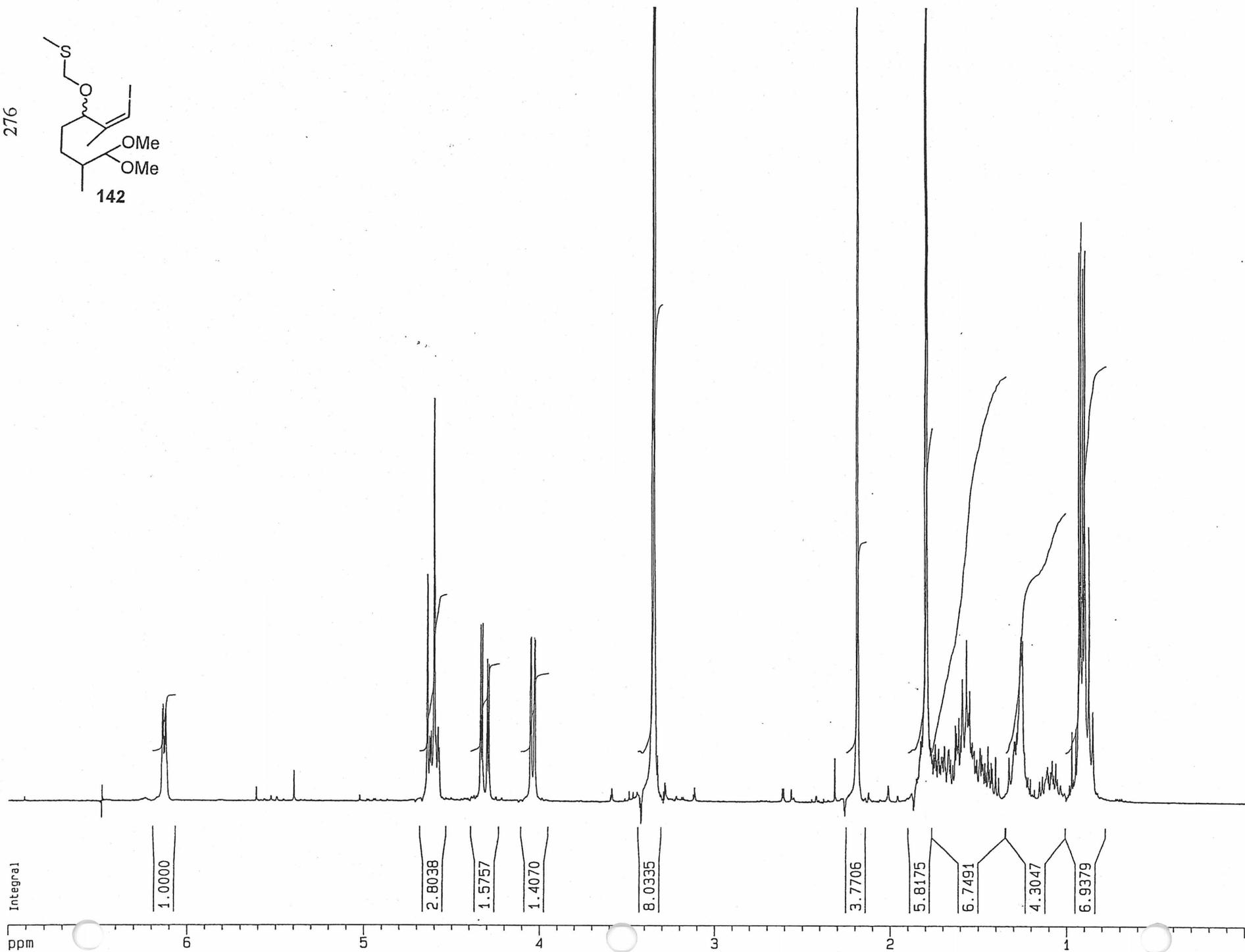
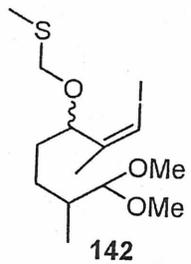




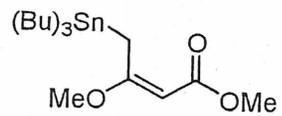




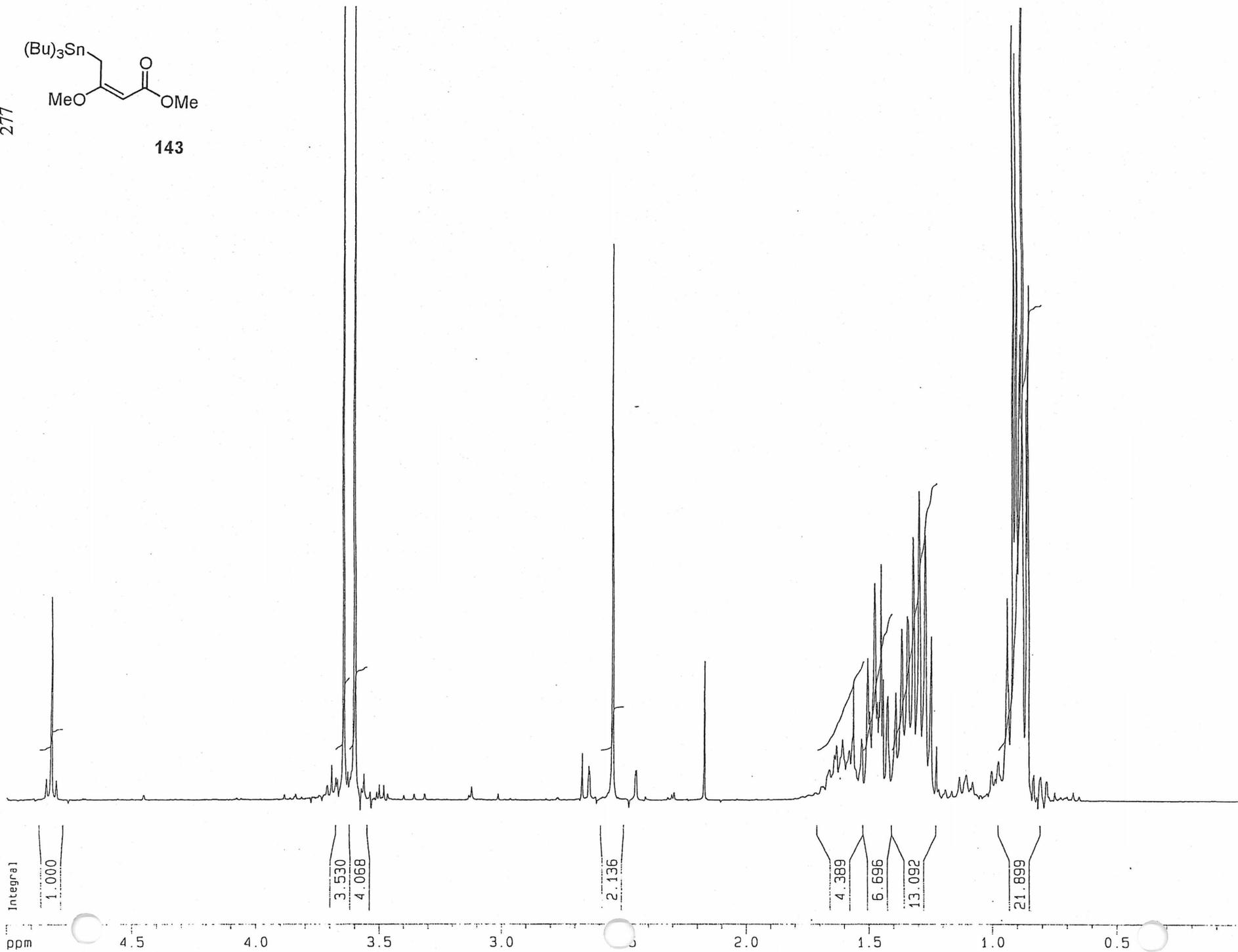
276



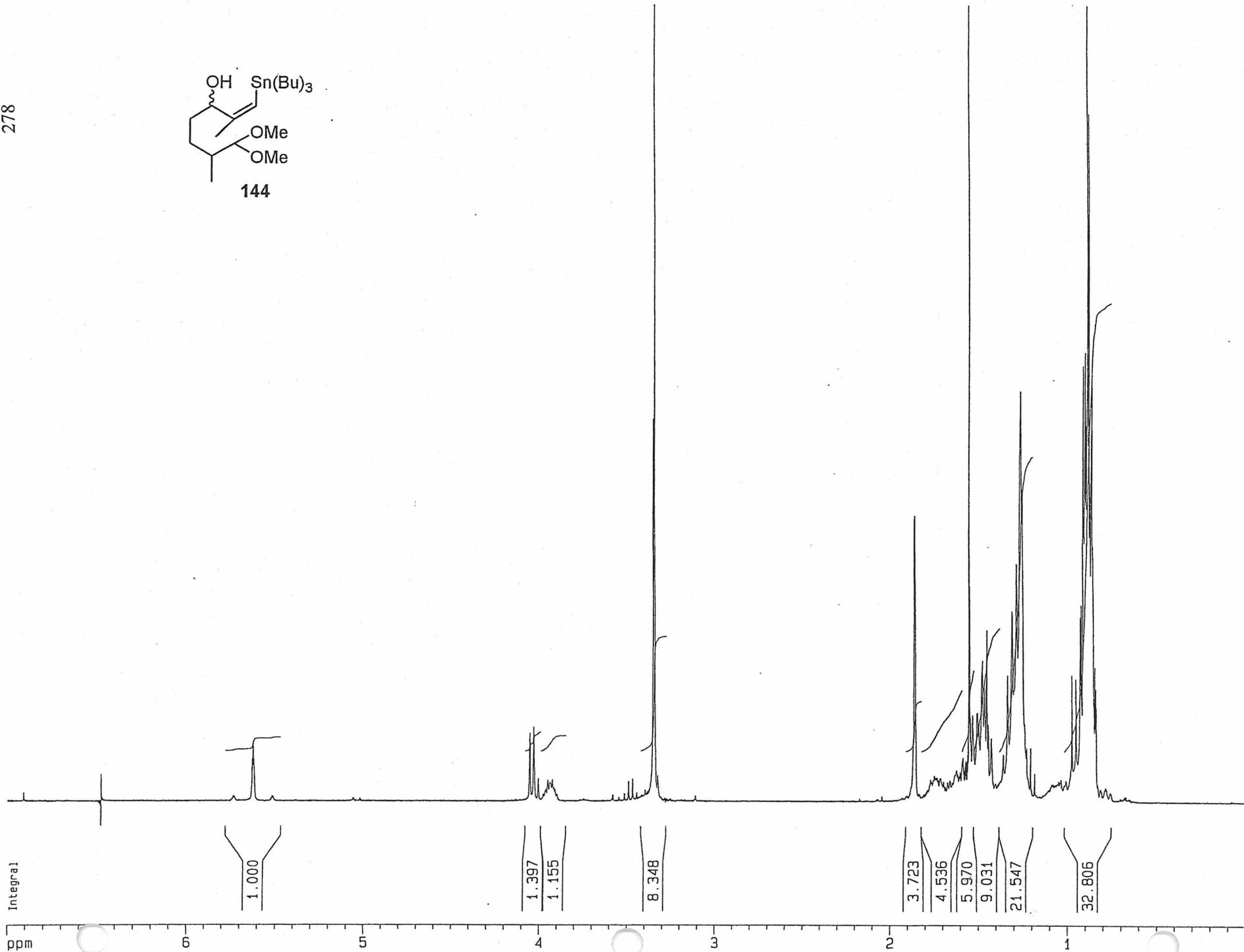
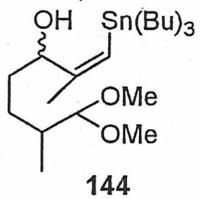
277



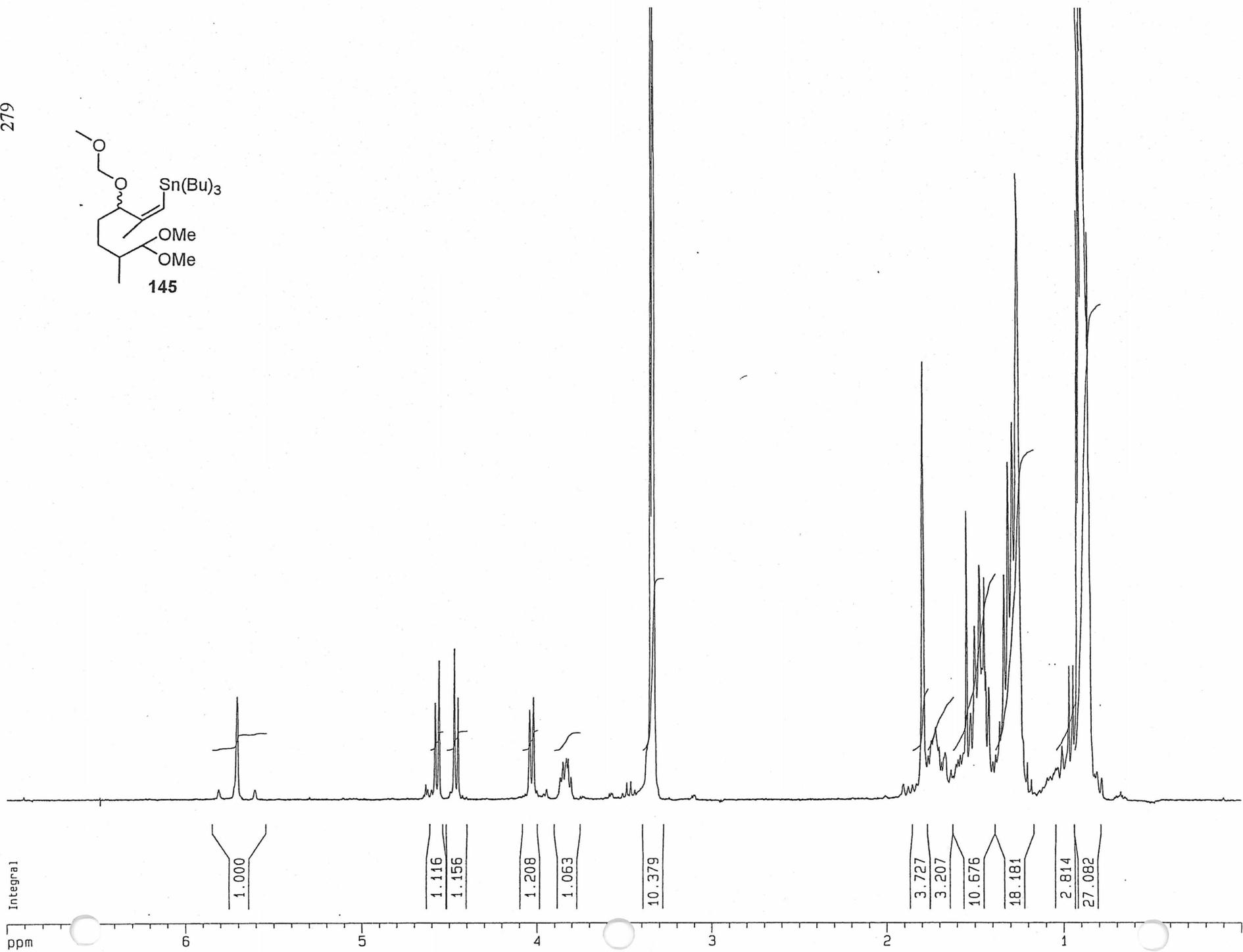
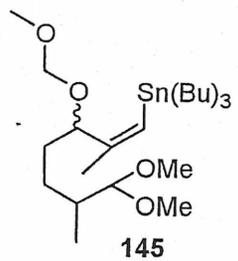
143

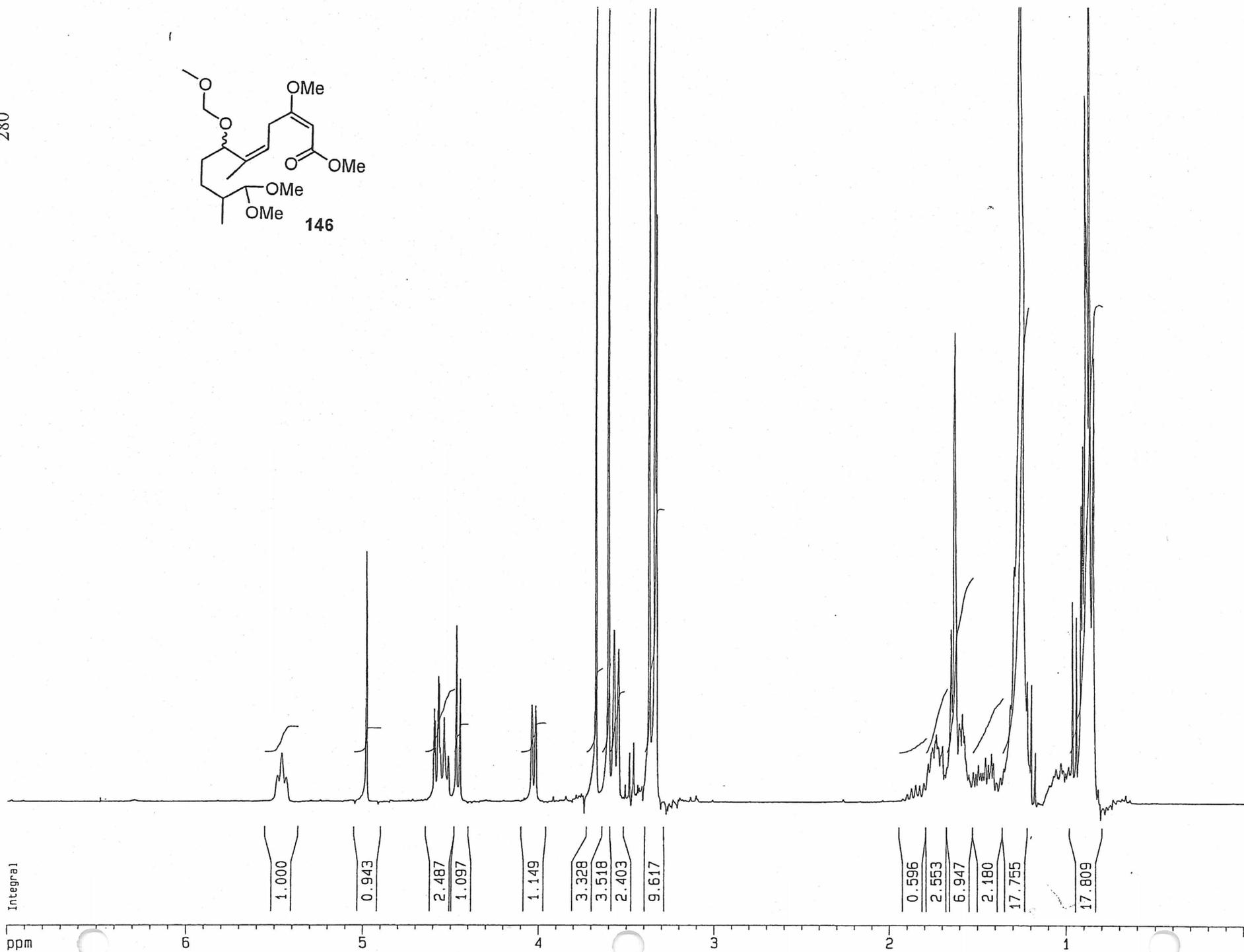
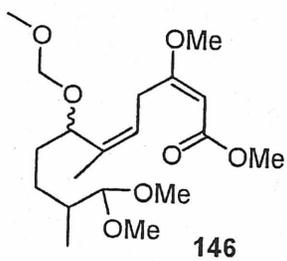


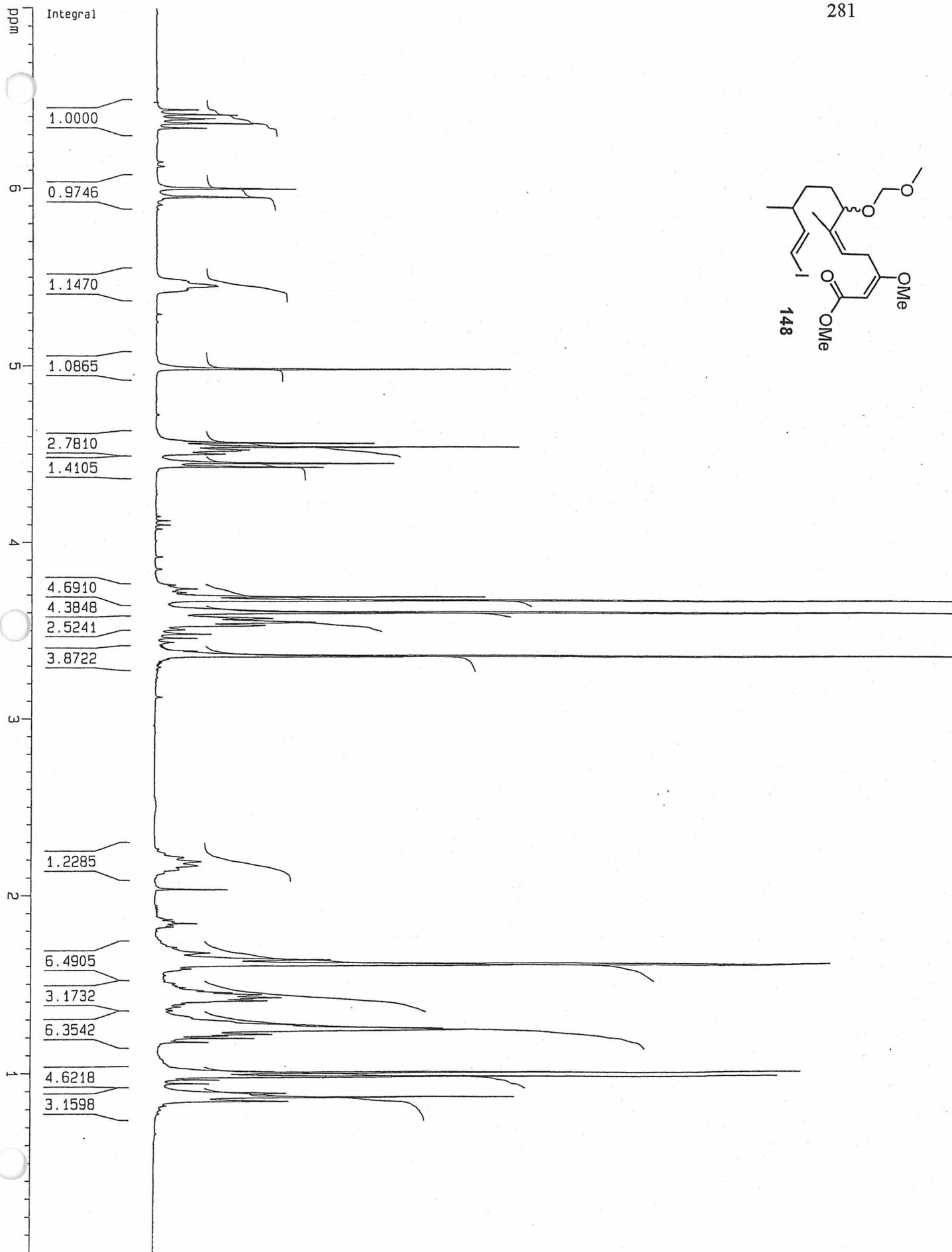
278

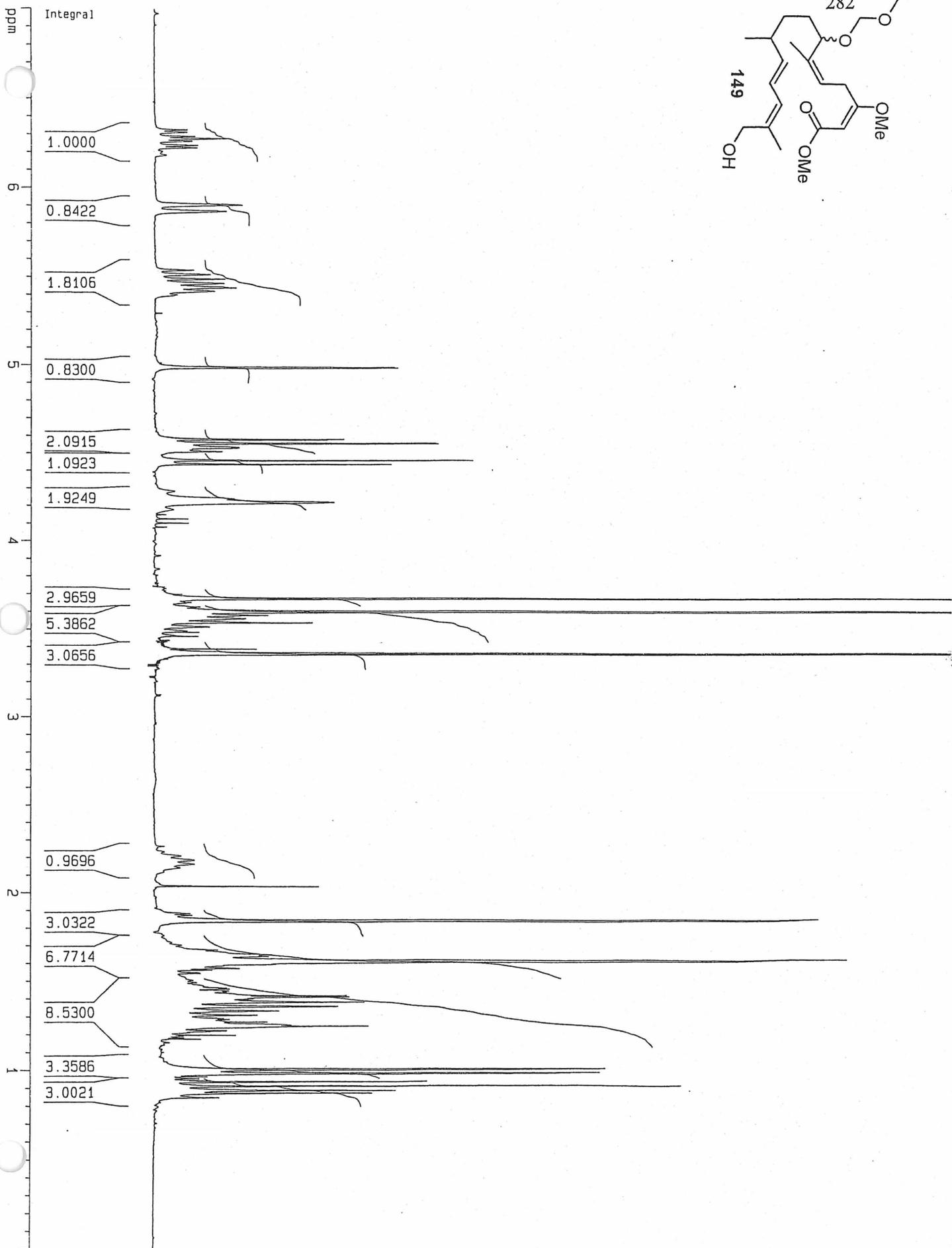
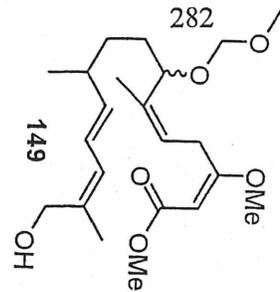


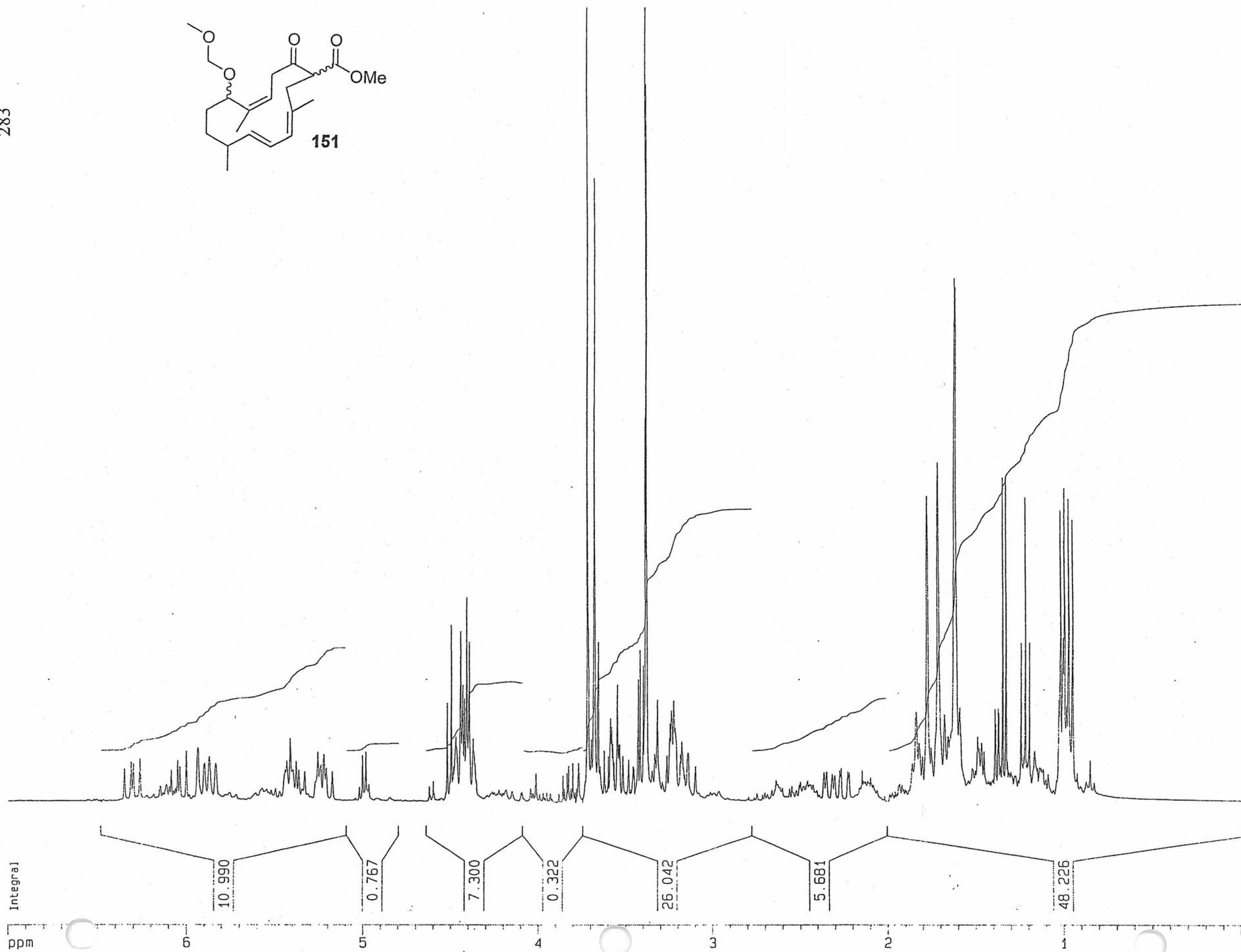
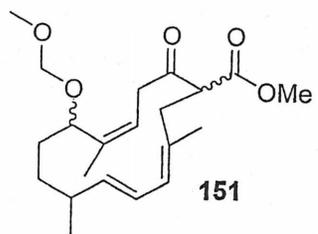
279



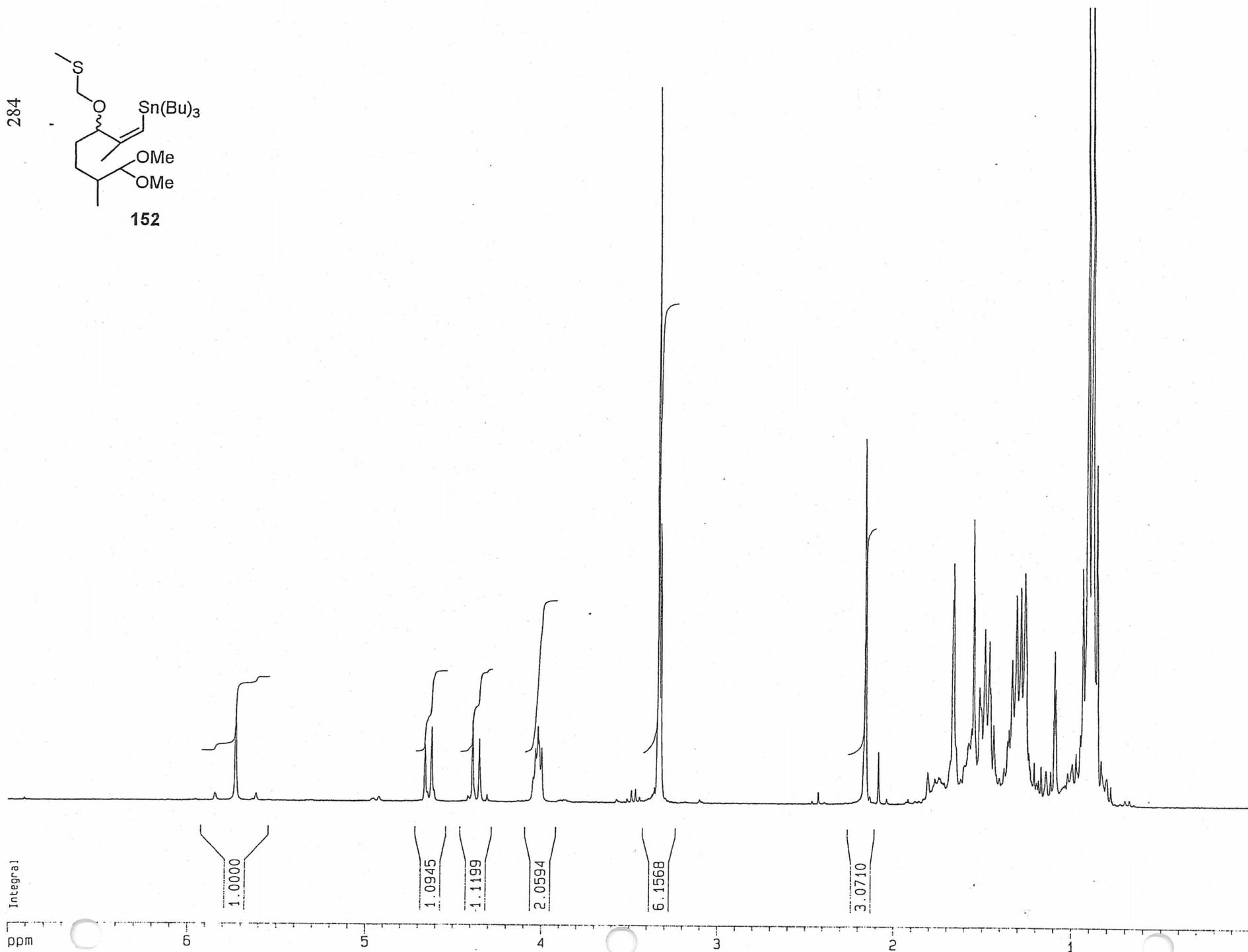
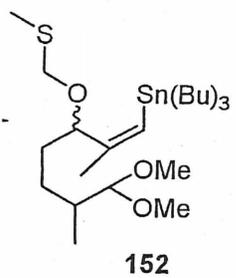


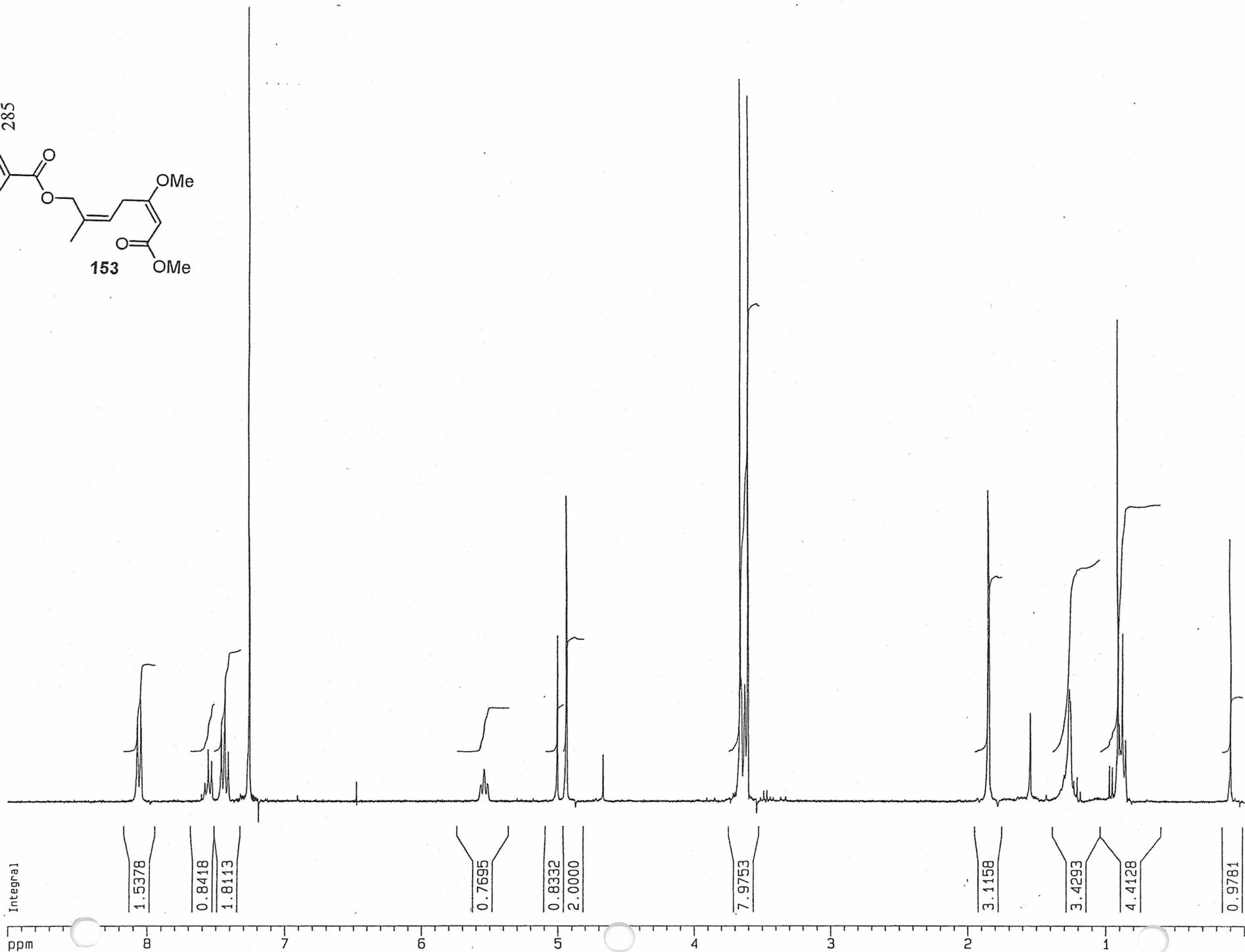
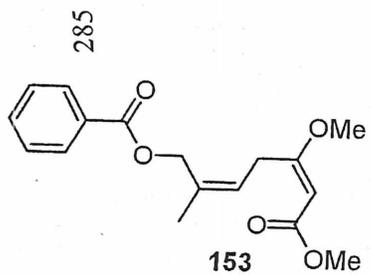


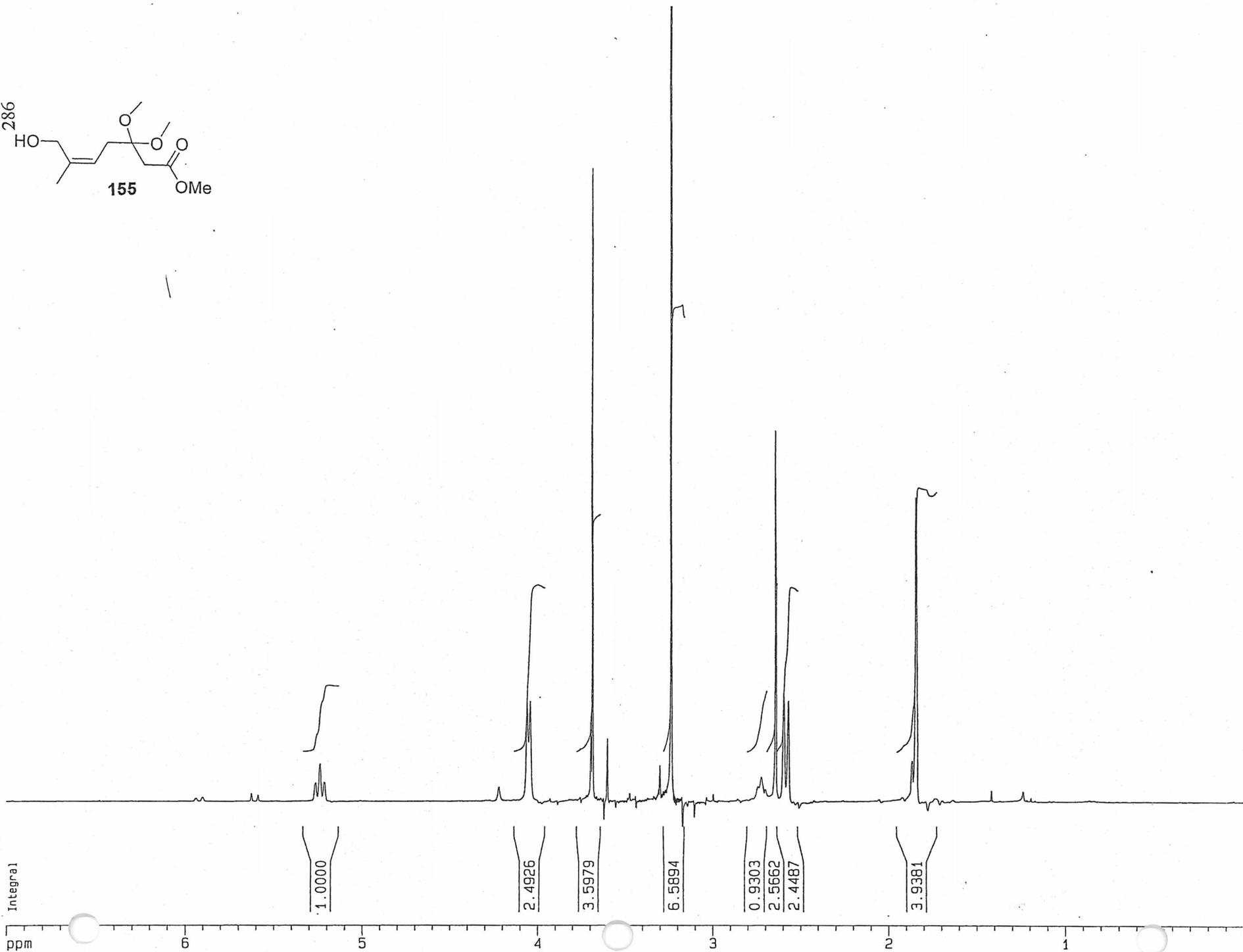
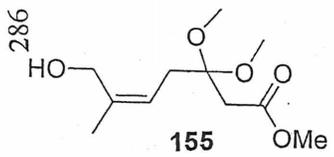


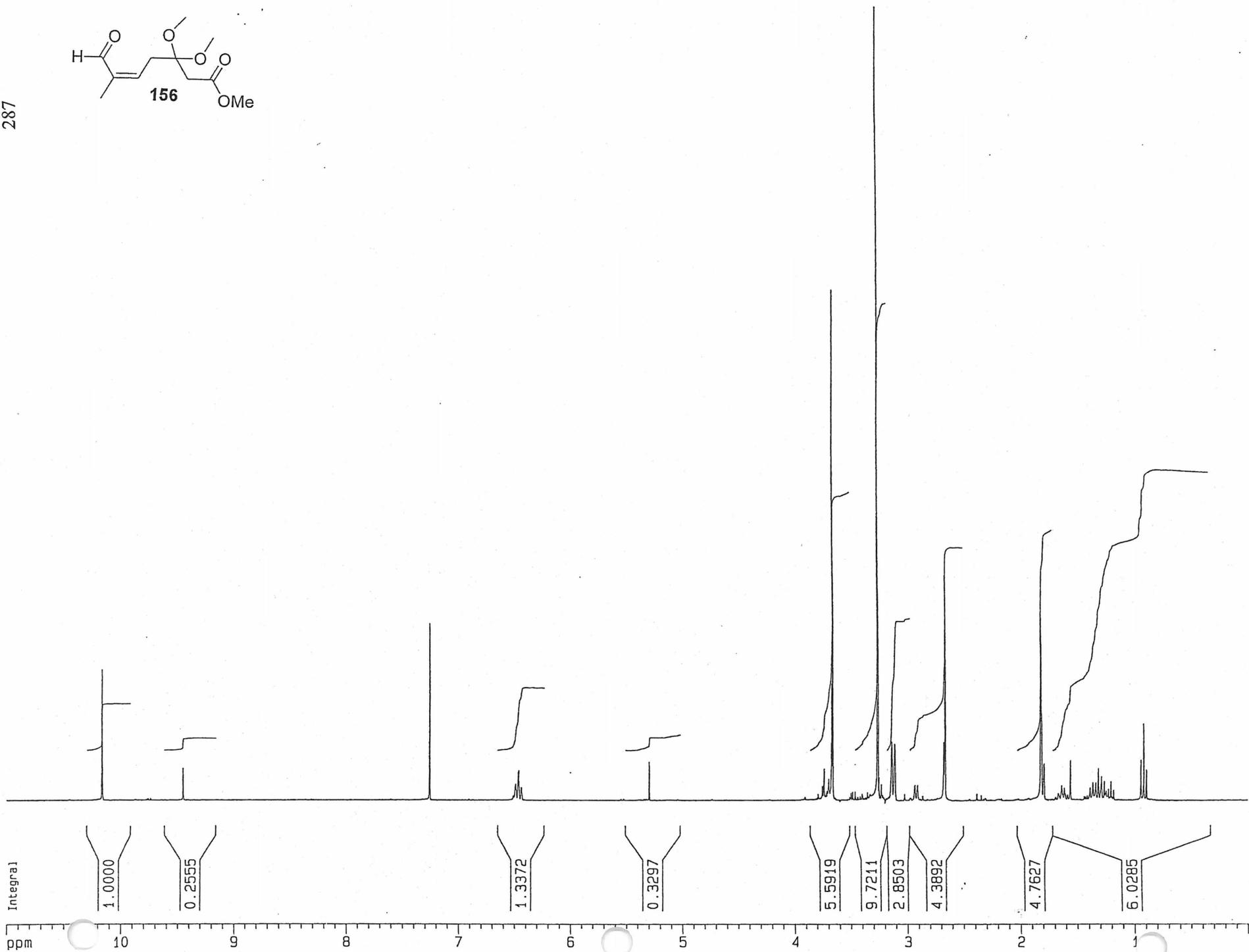
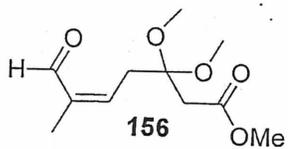


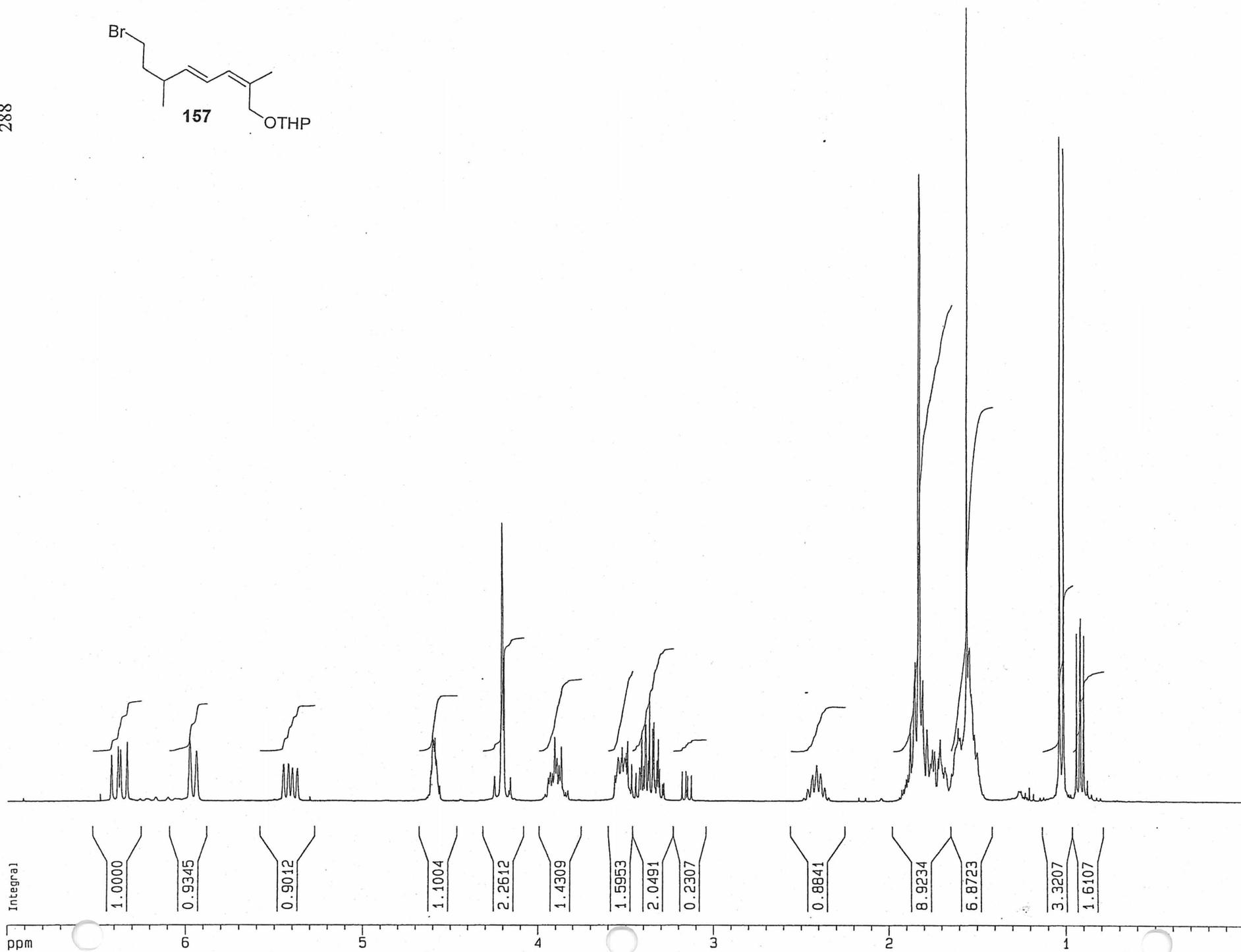
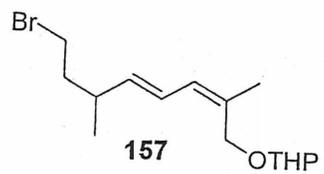
284

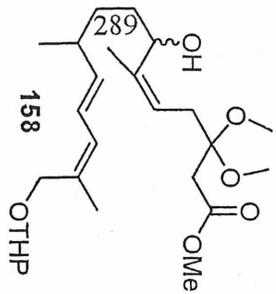
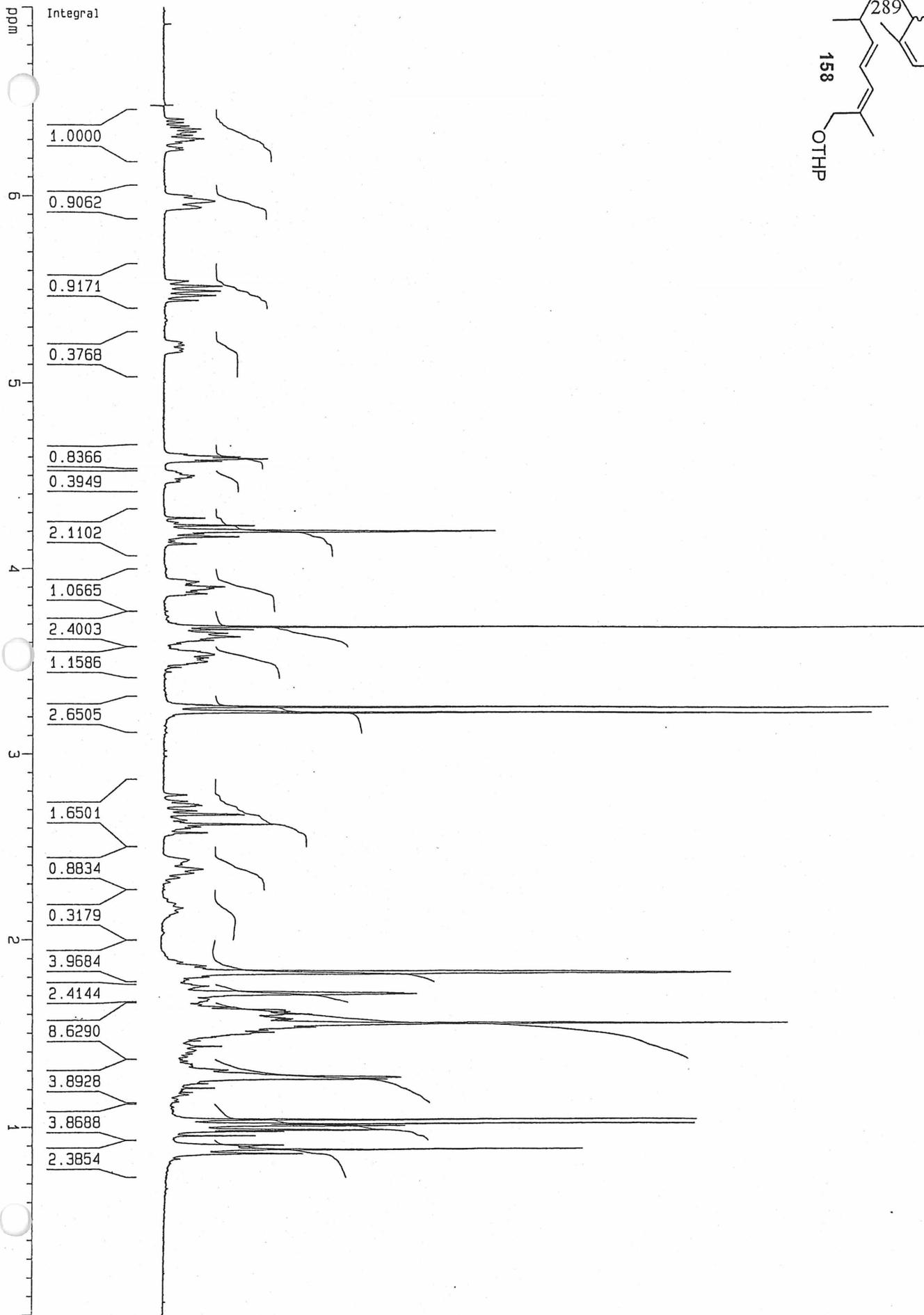


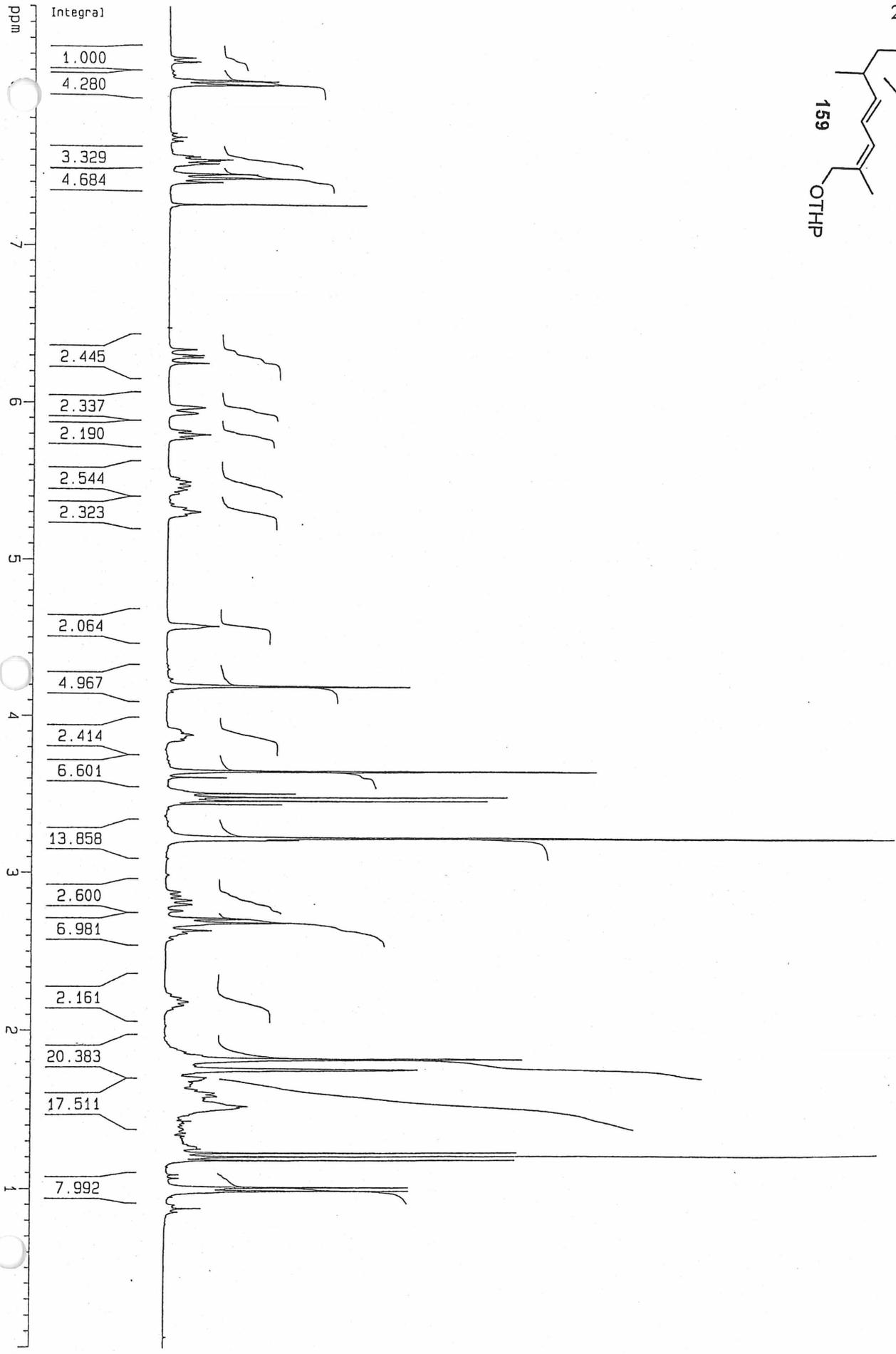
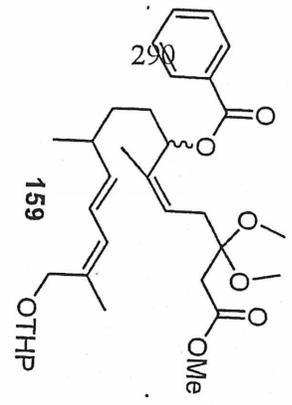


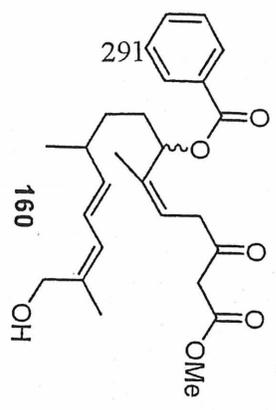
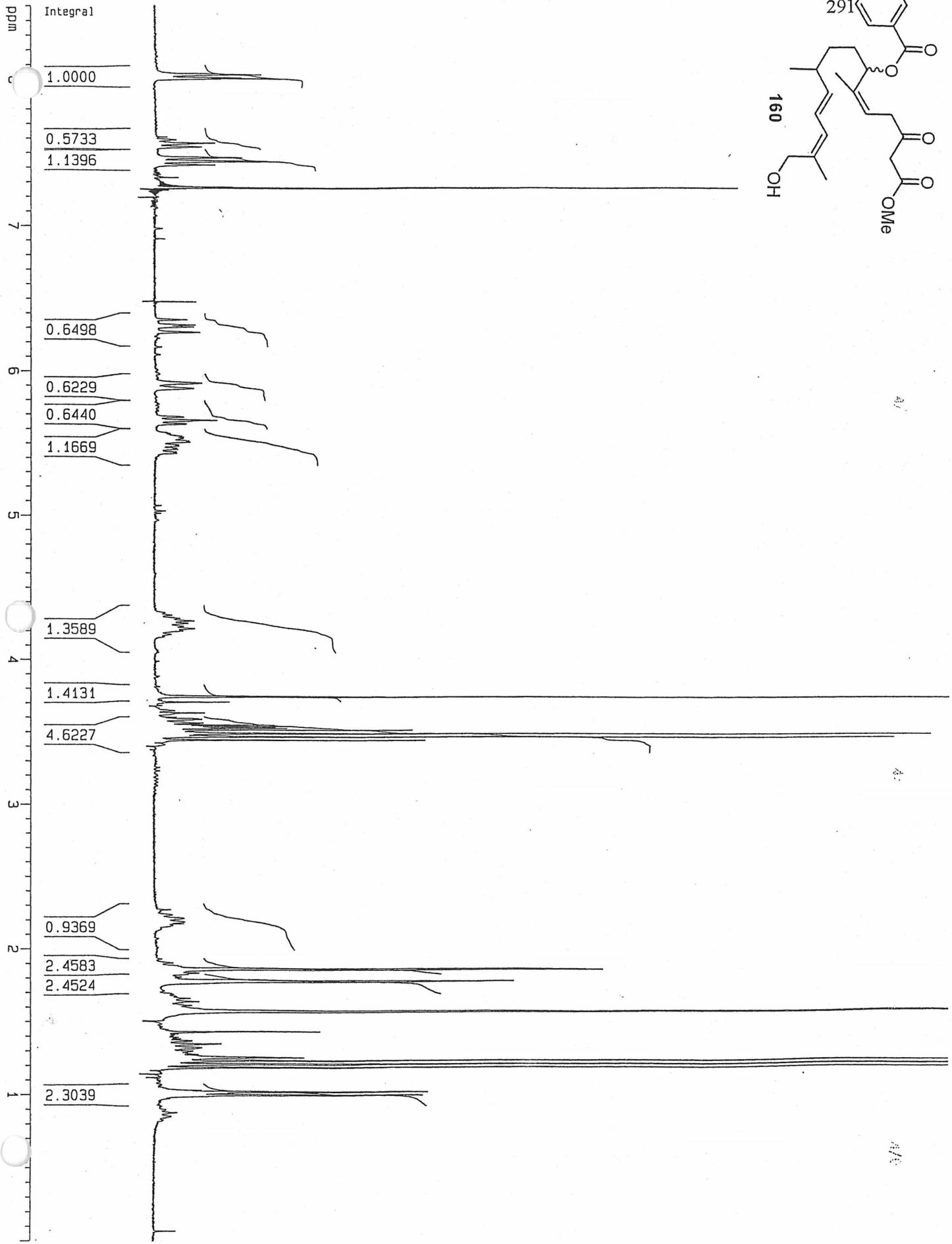


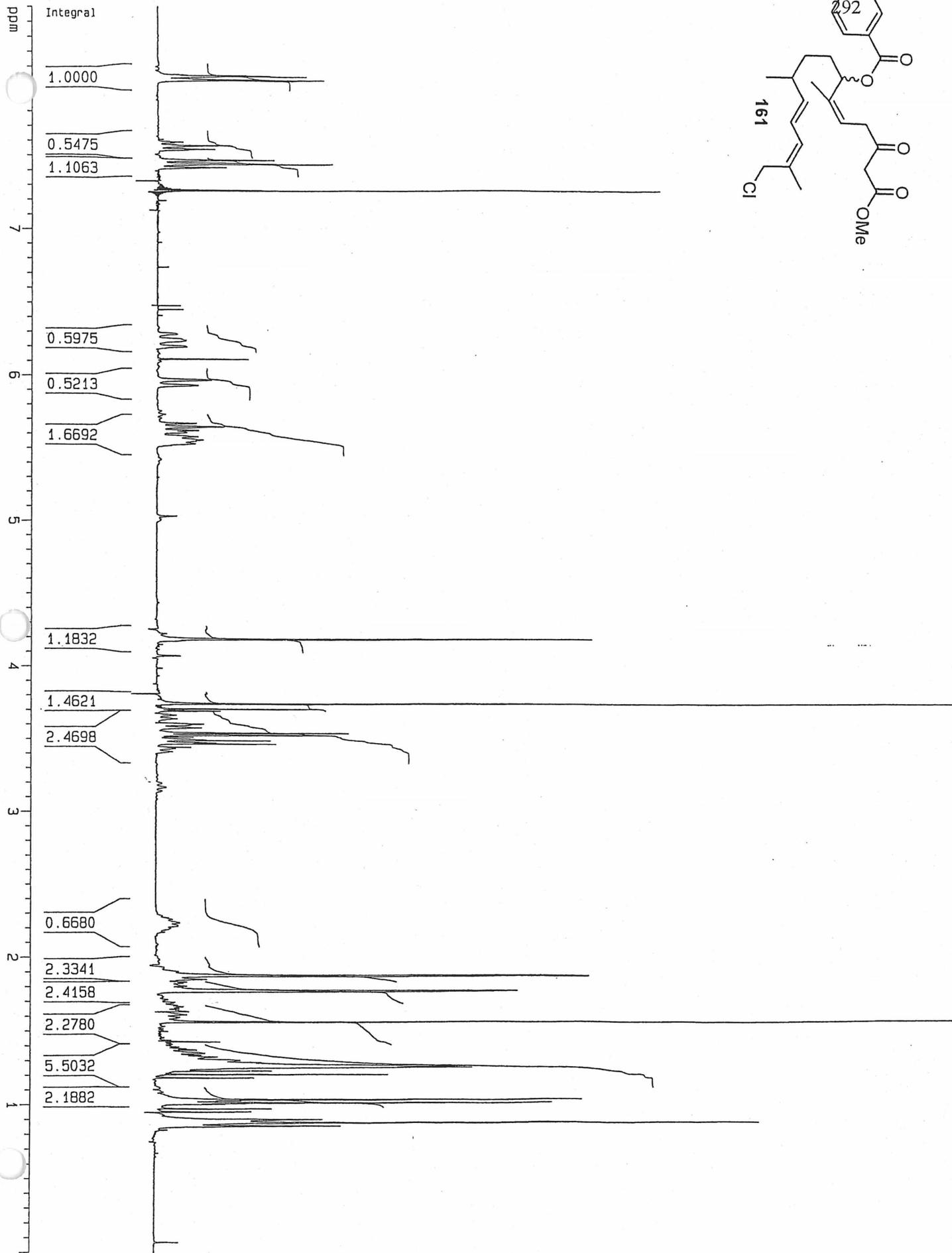


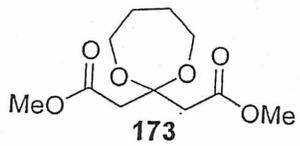




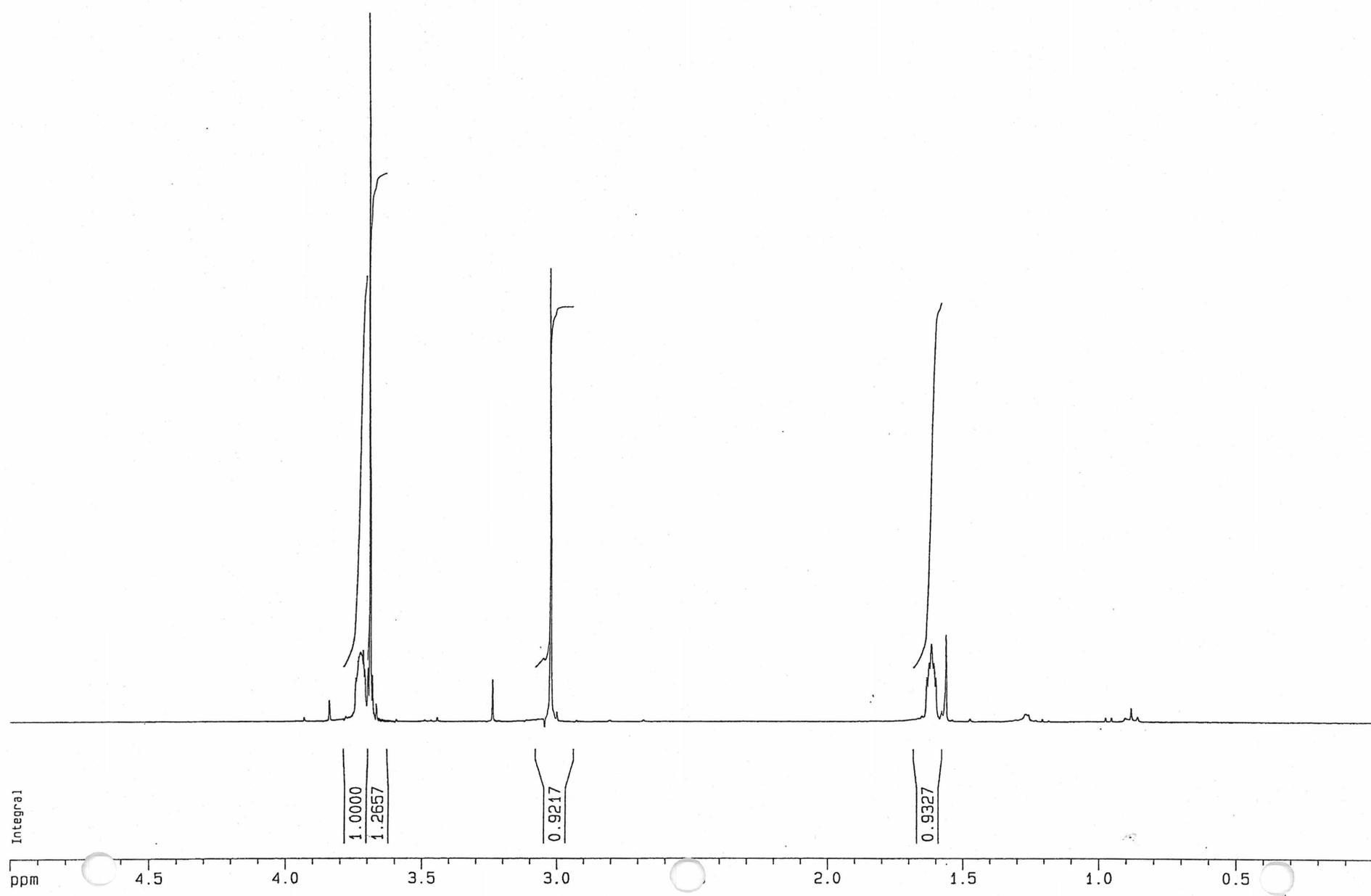




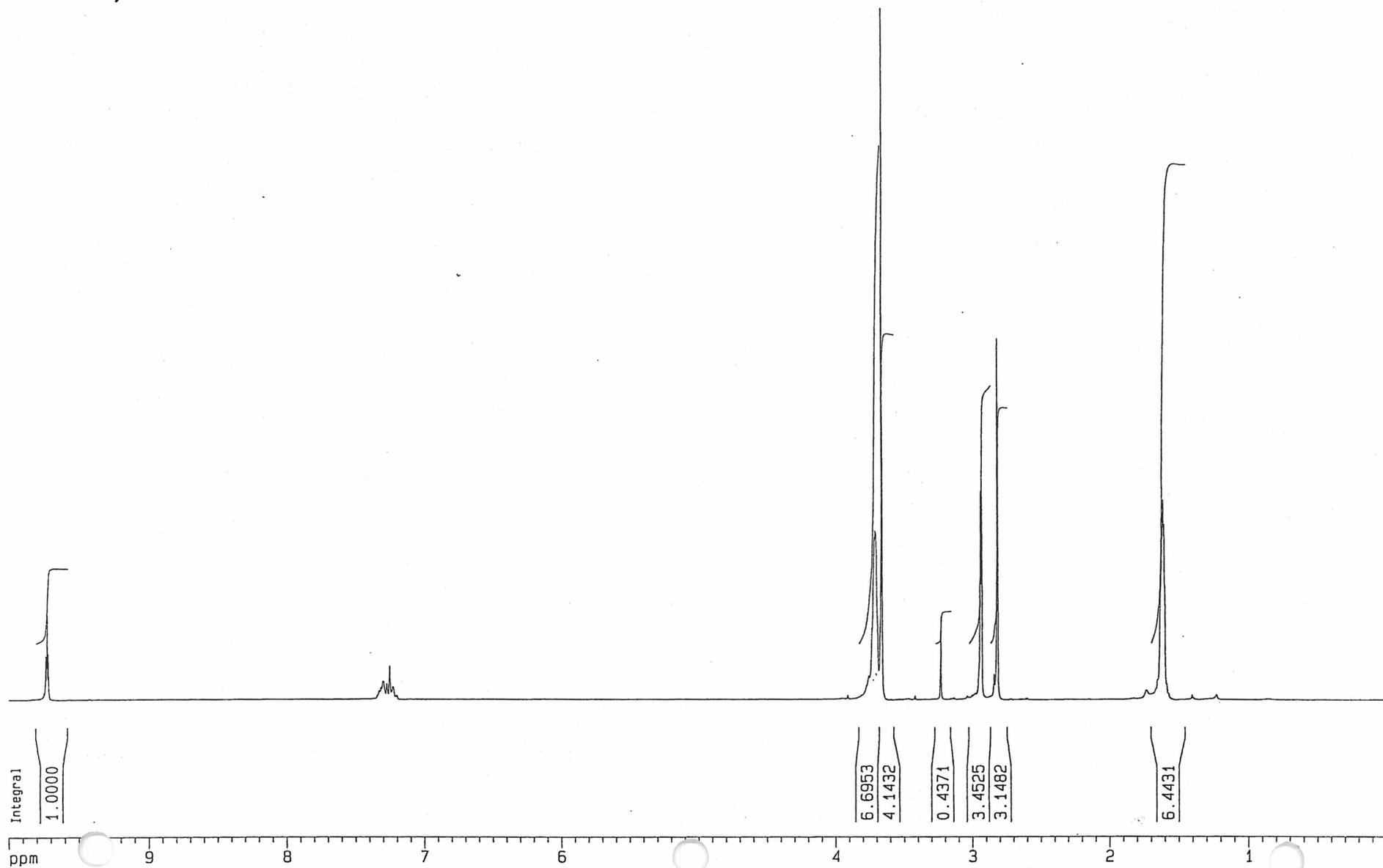
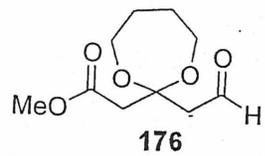


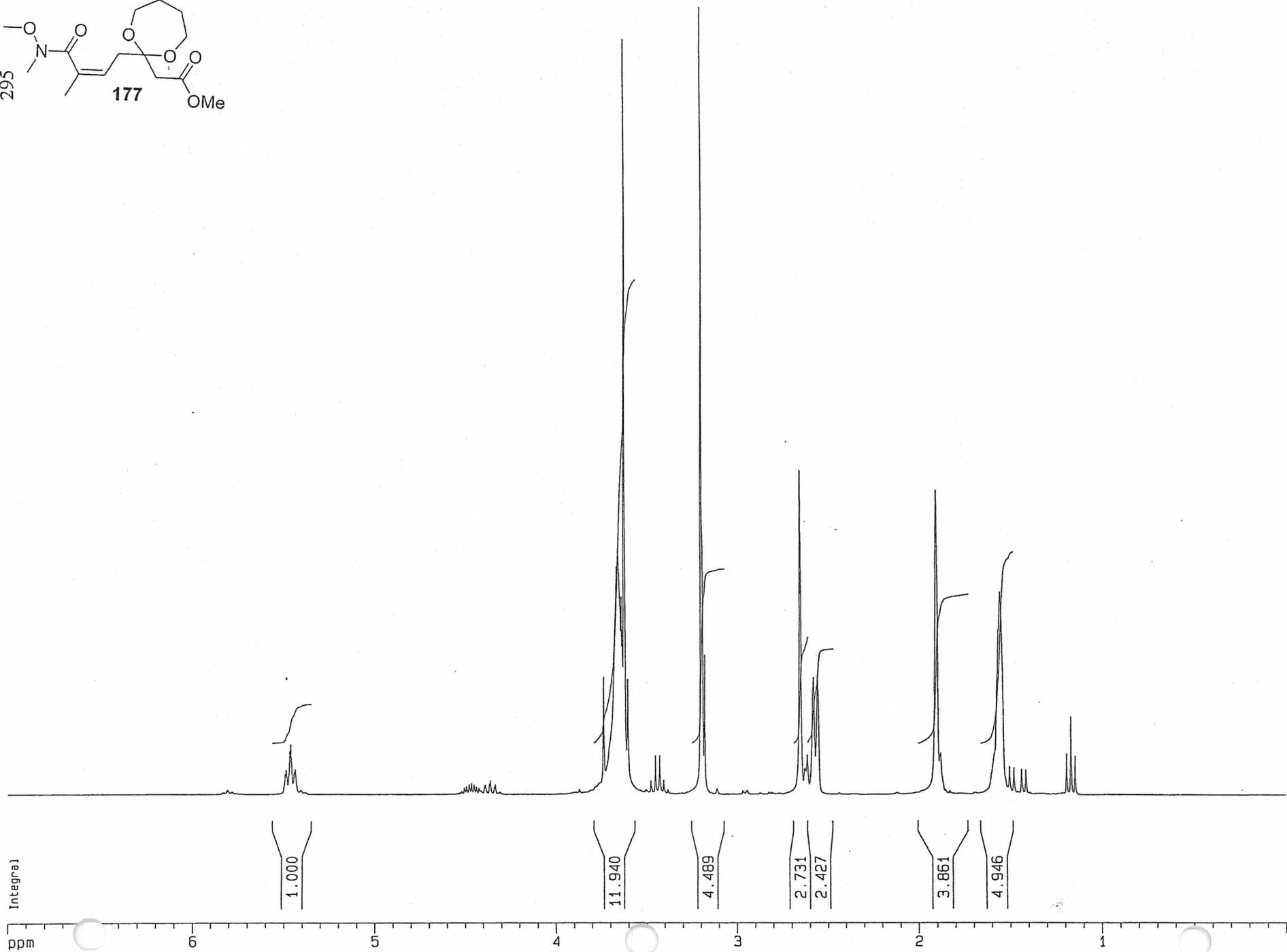
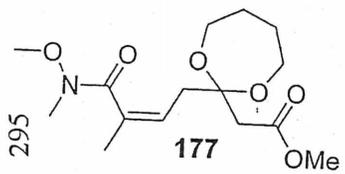


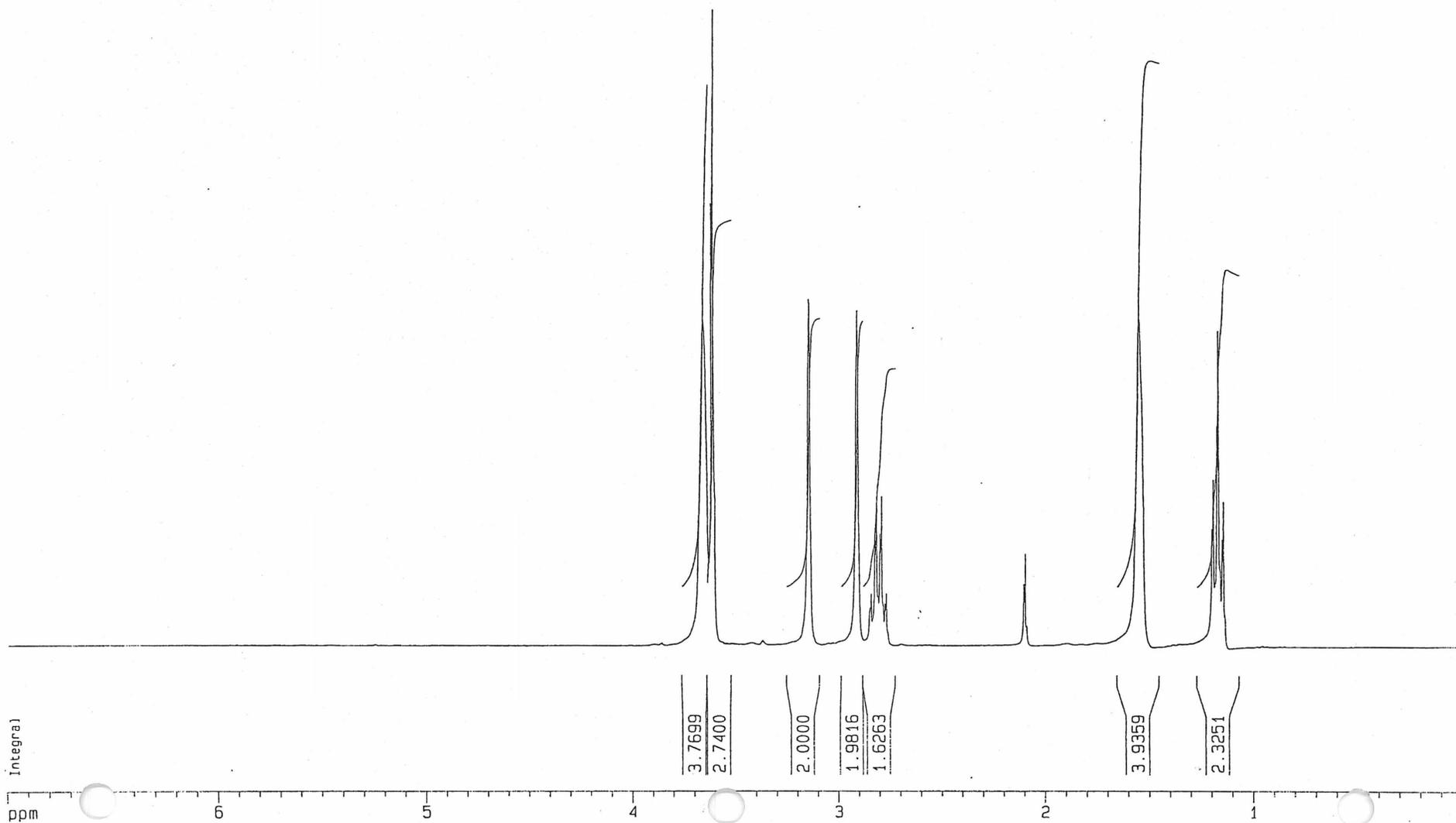
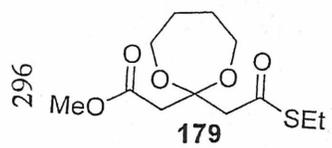
293



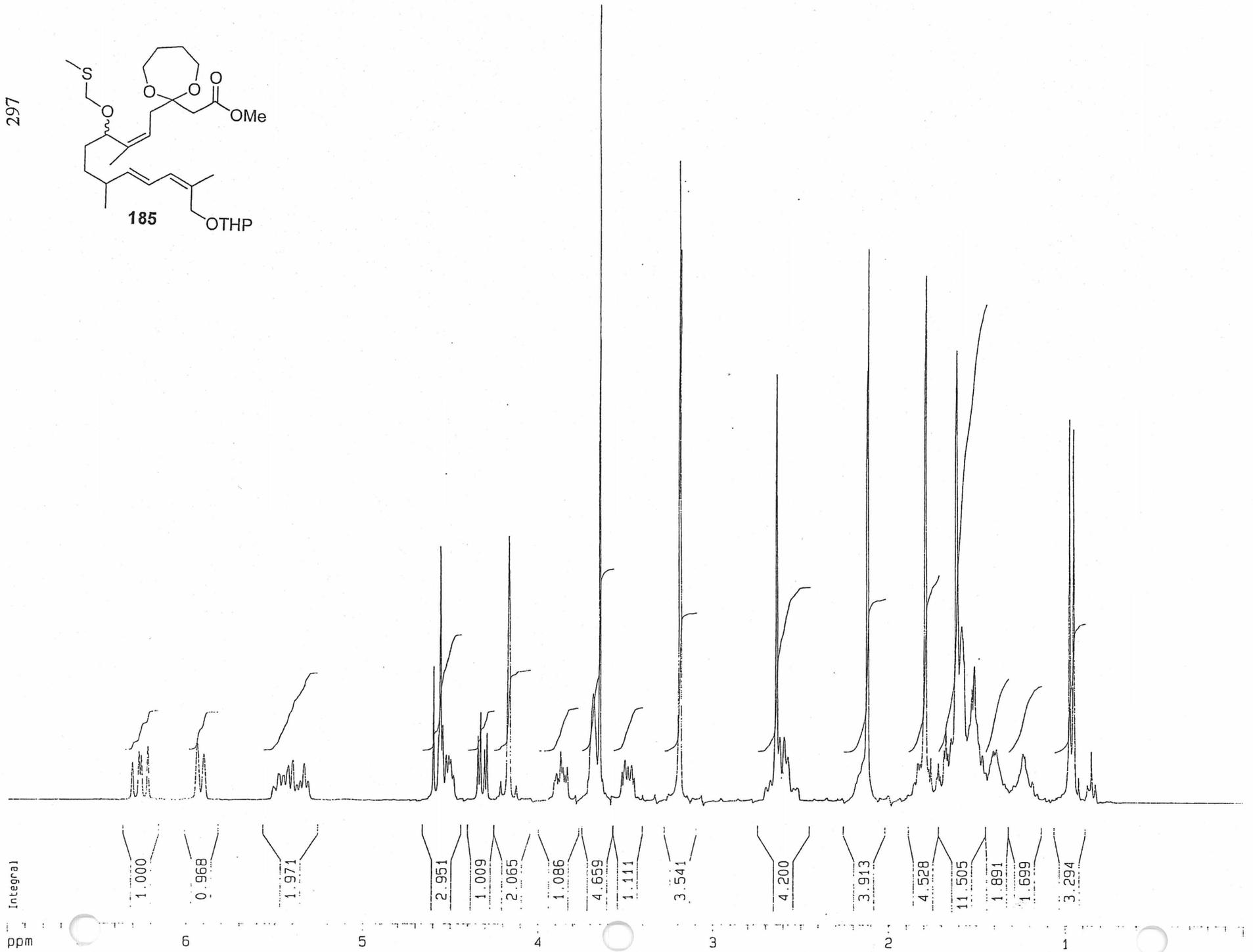
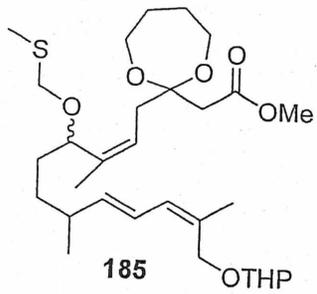
294



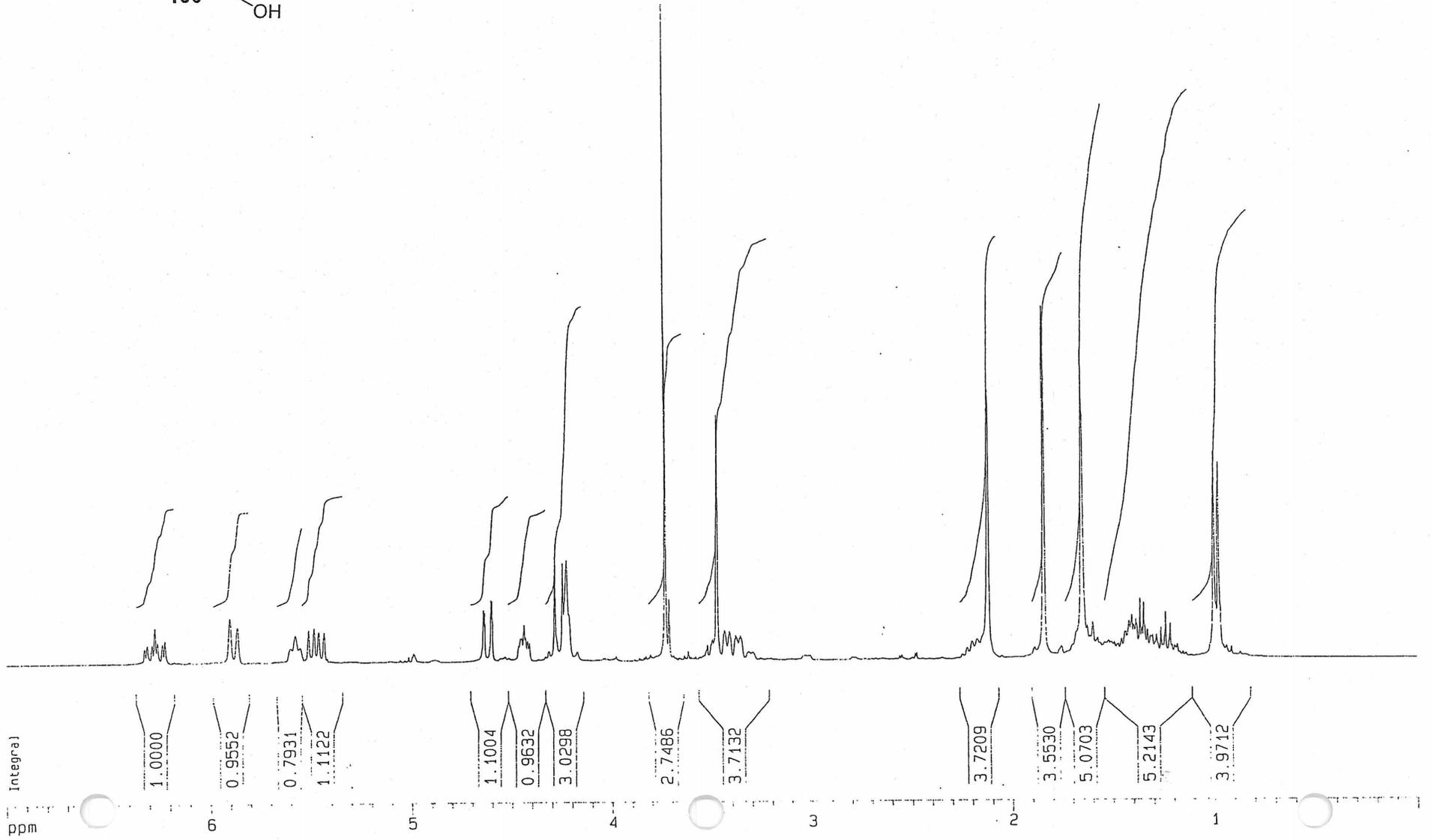
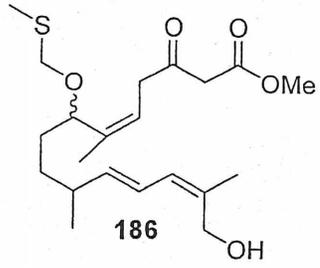


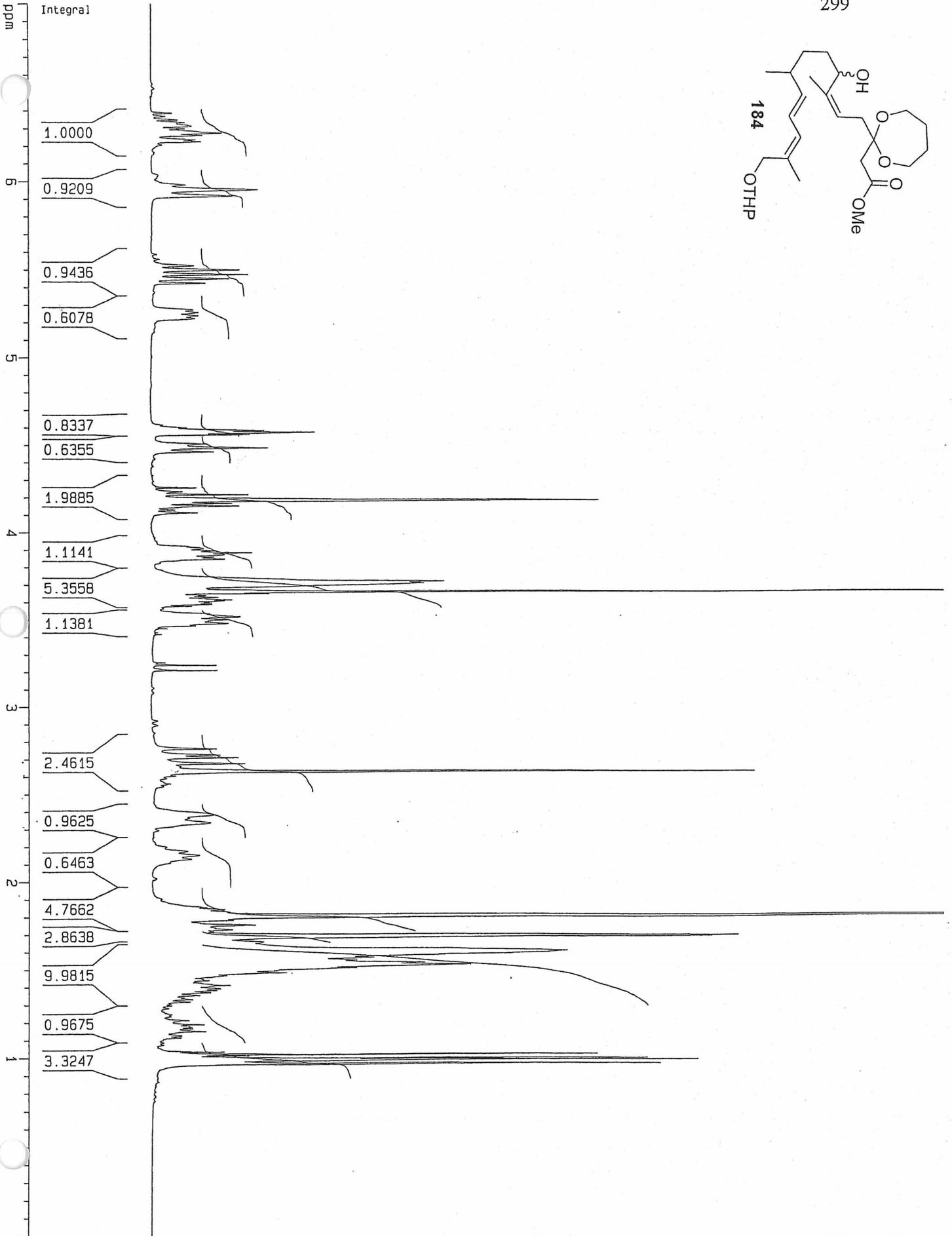
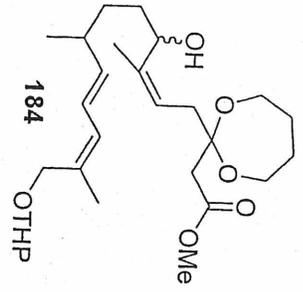


297

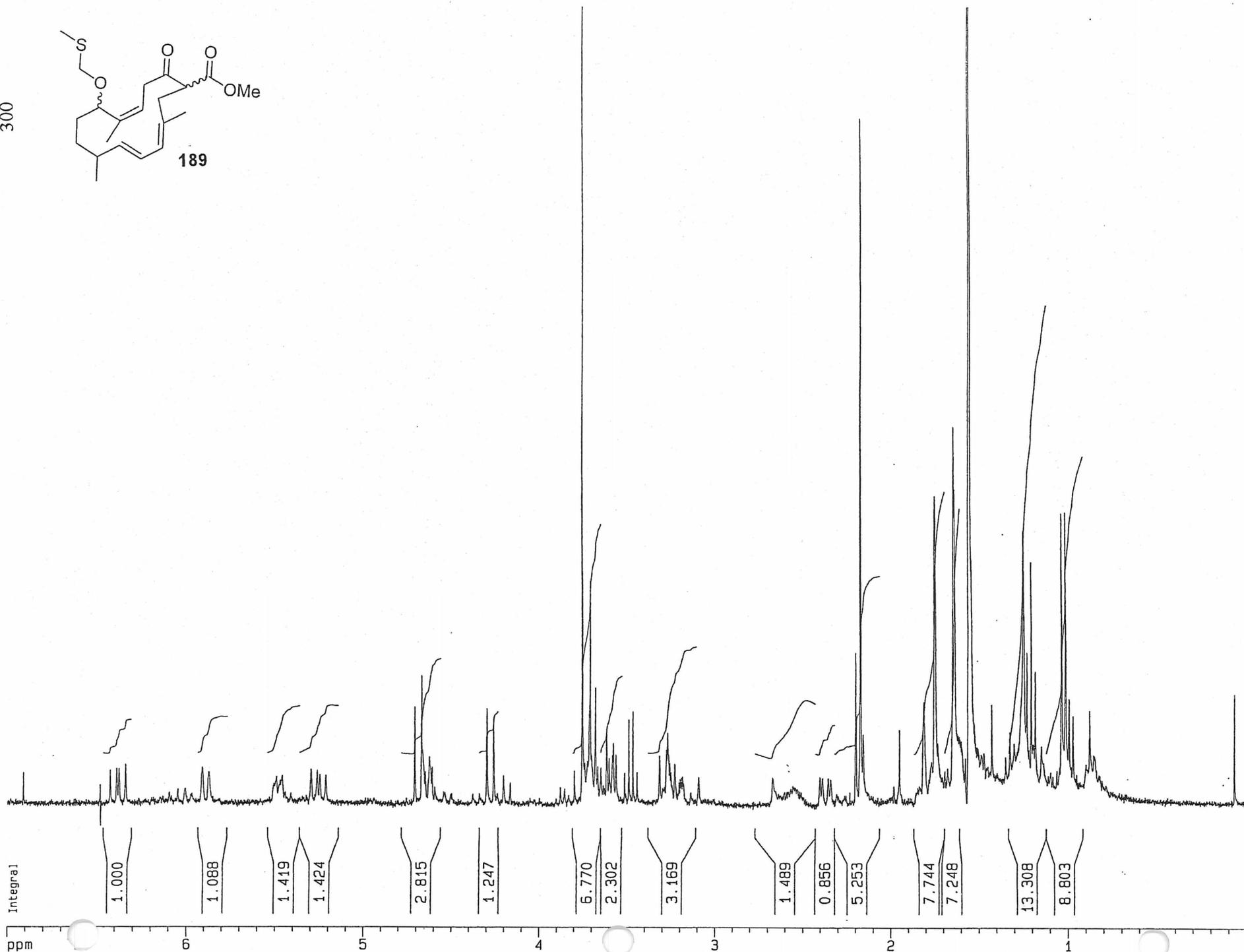
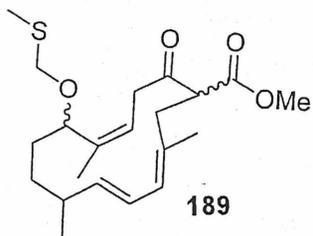


298

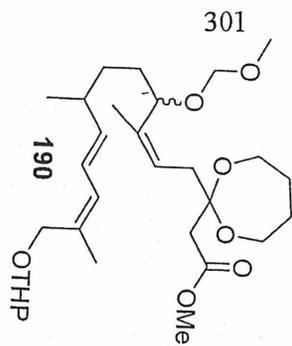
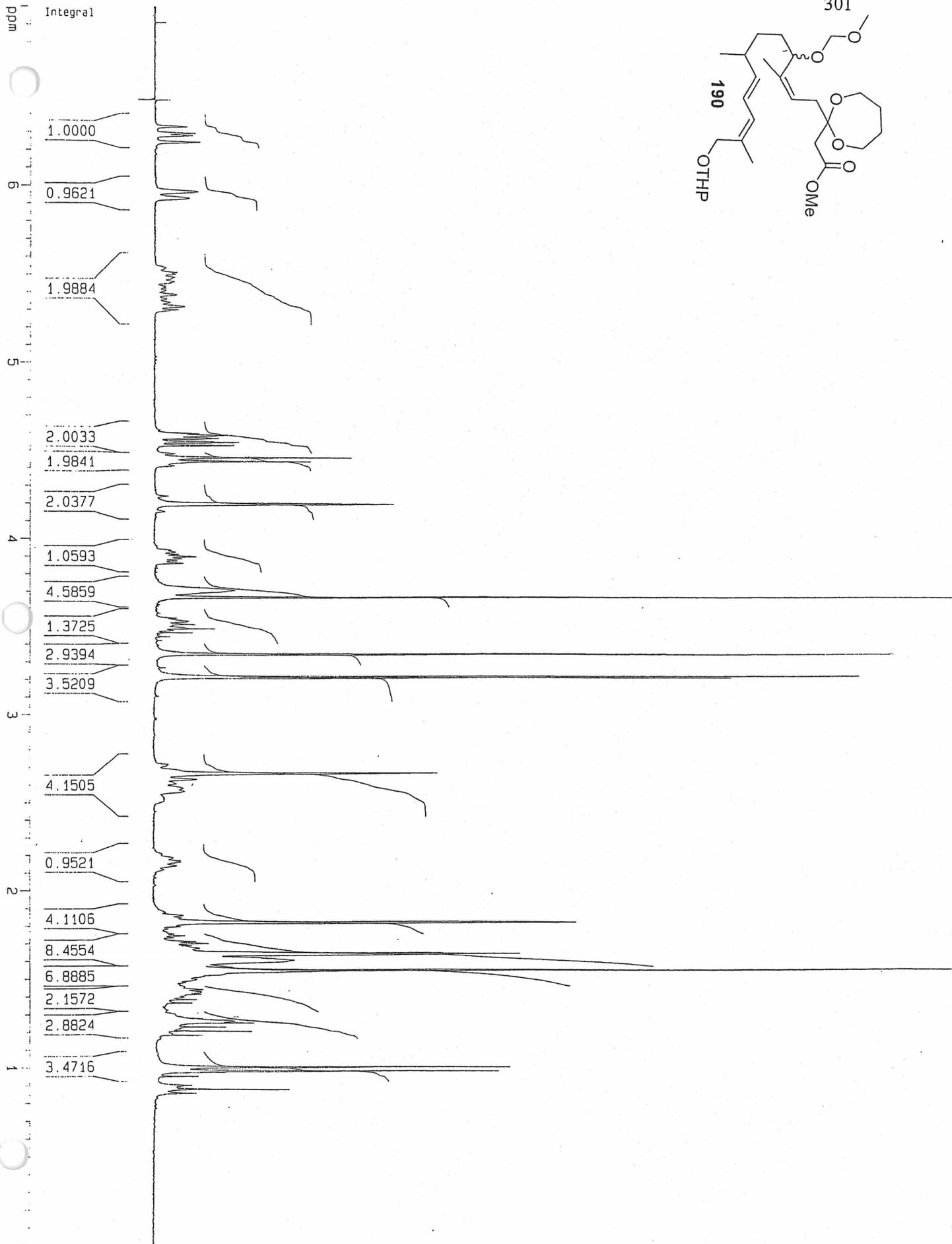




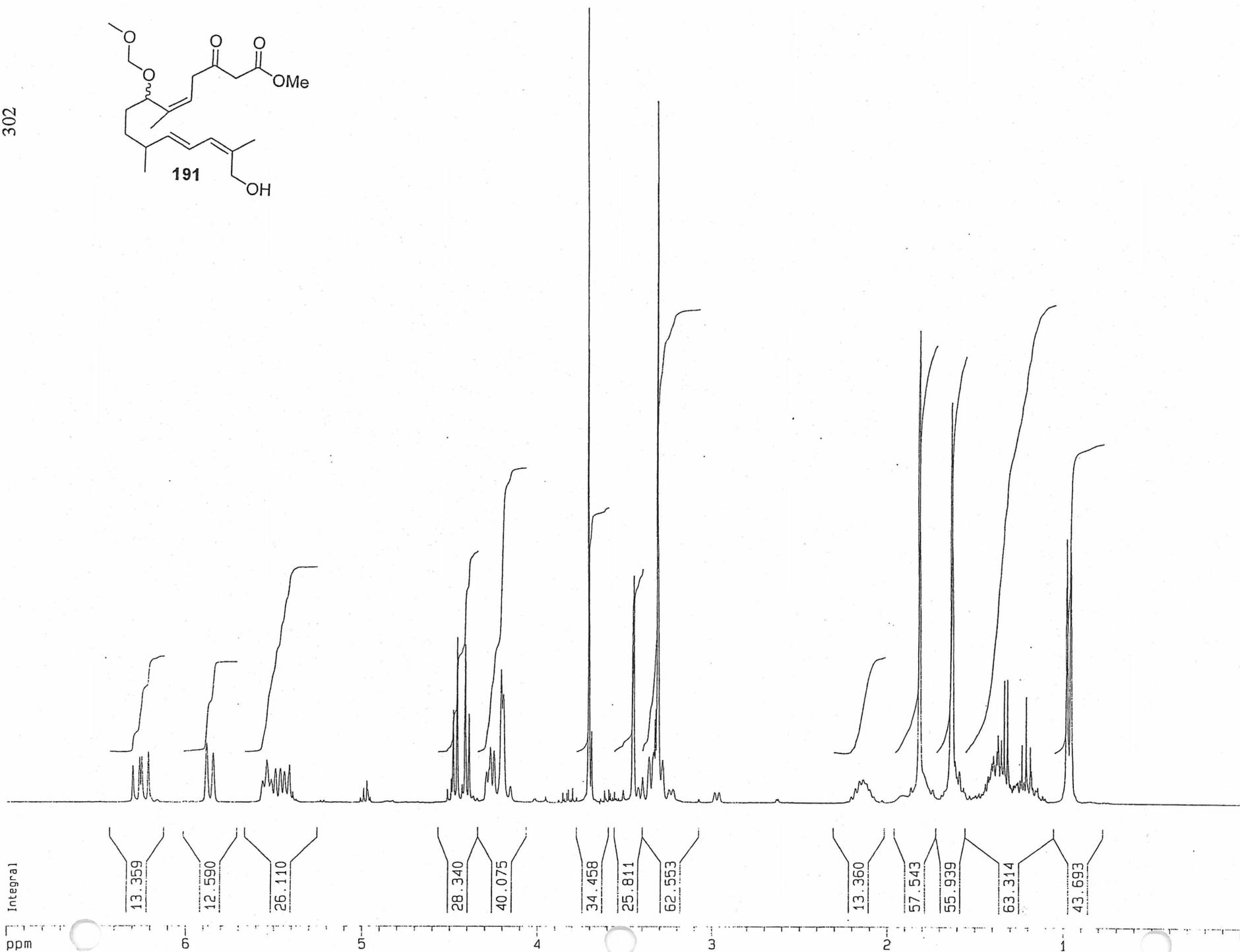
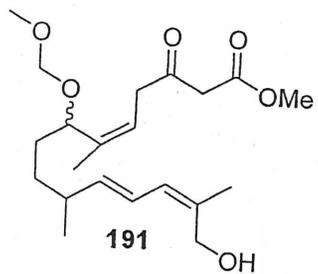
300

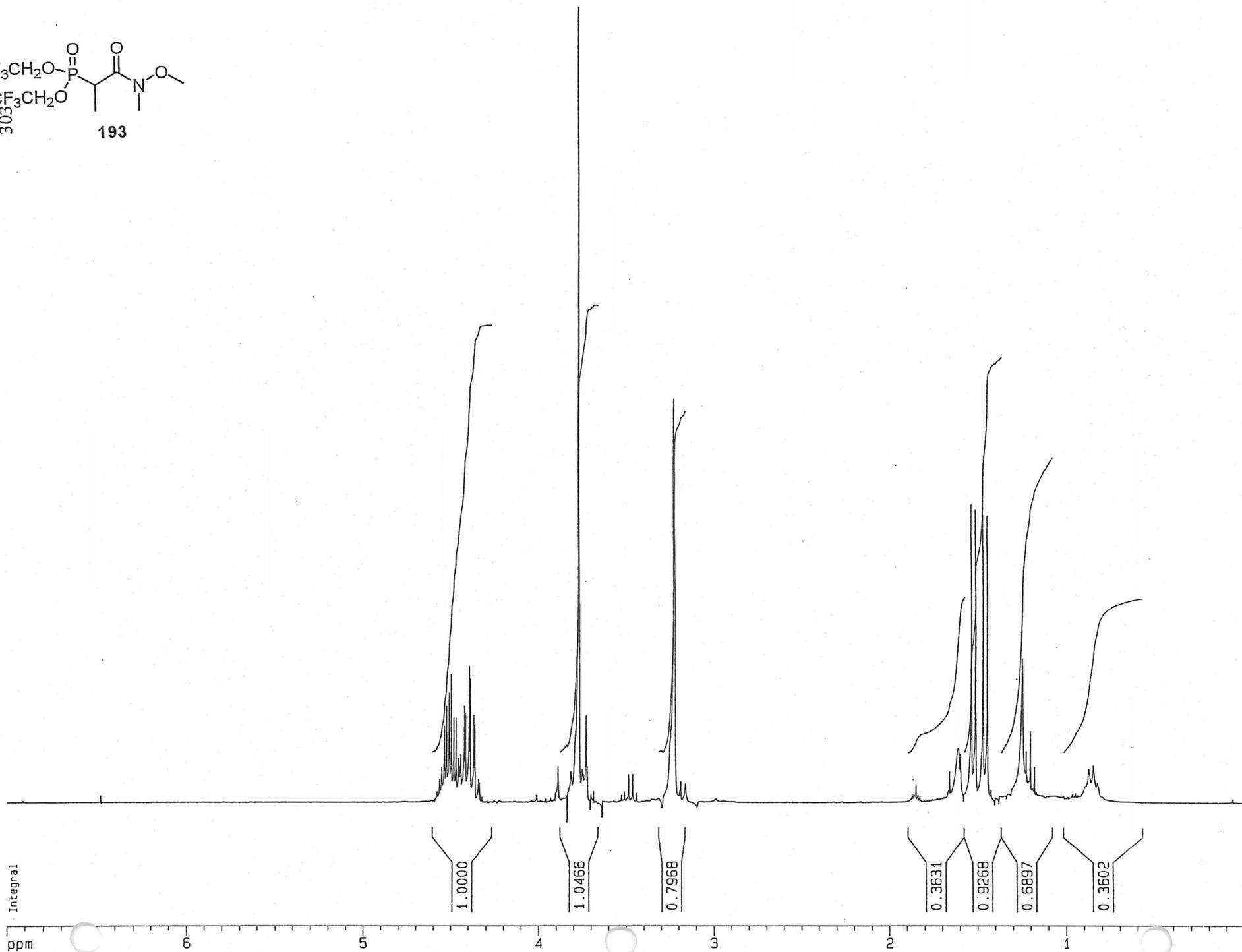
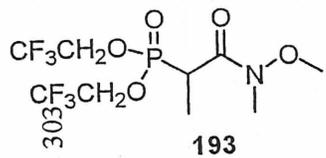


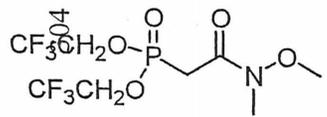
Integral



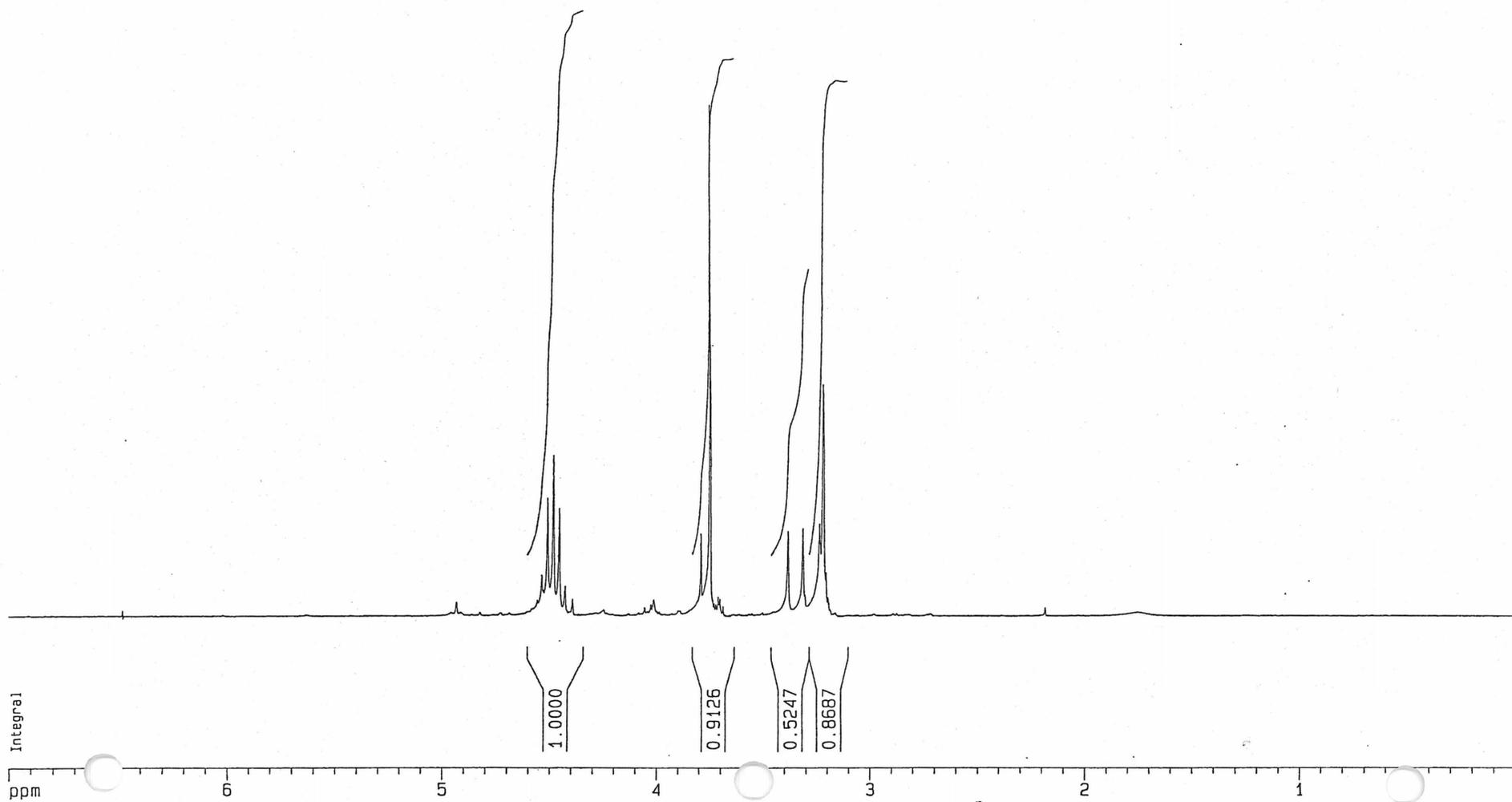
302

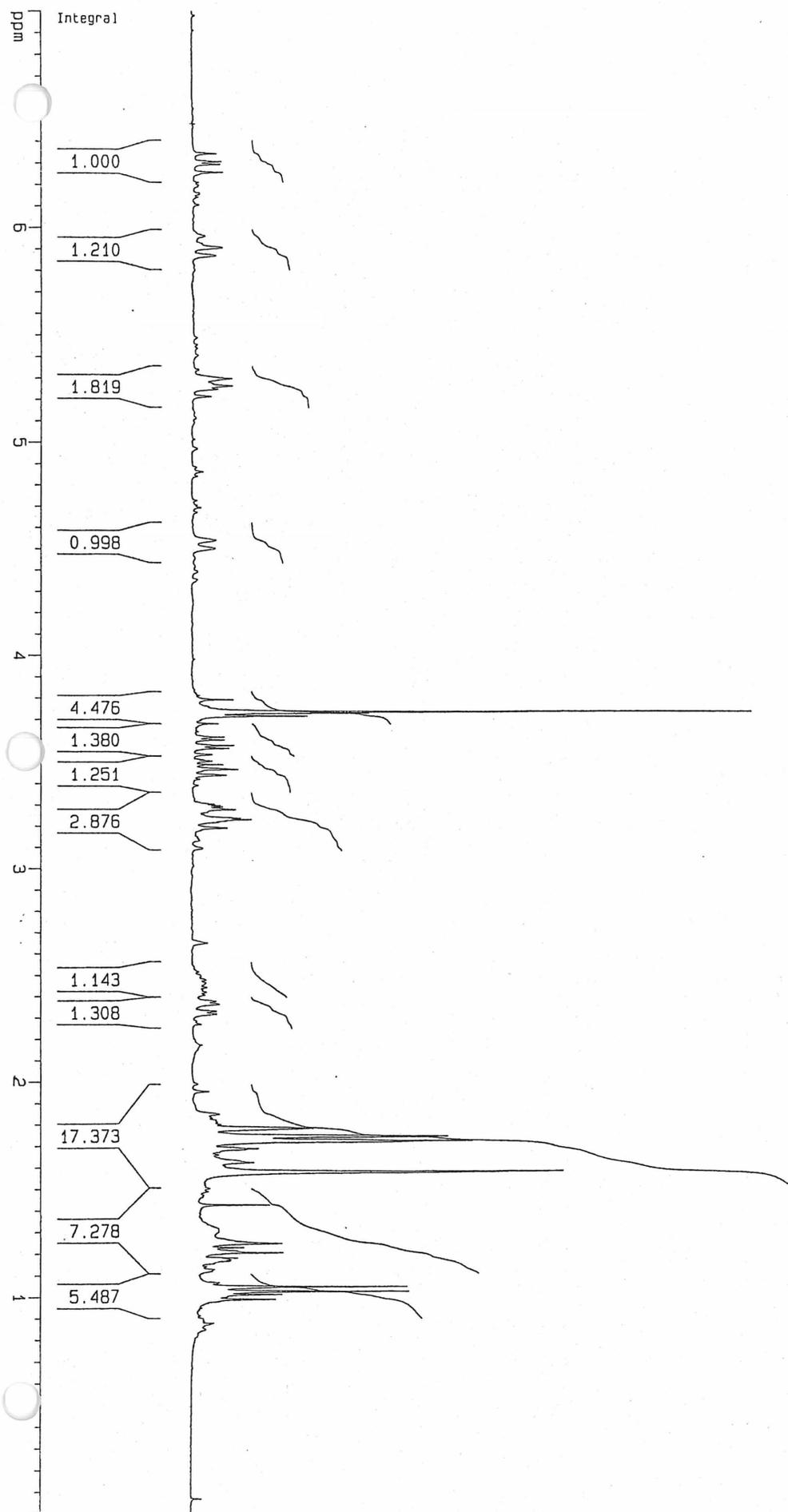
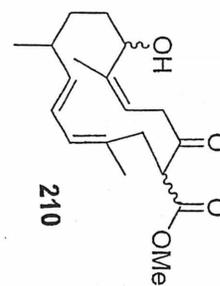




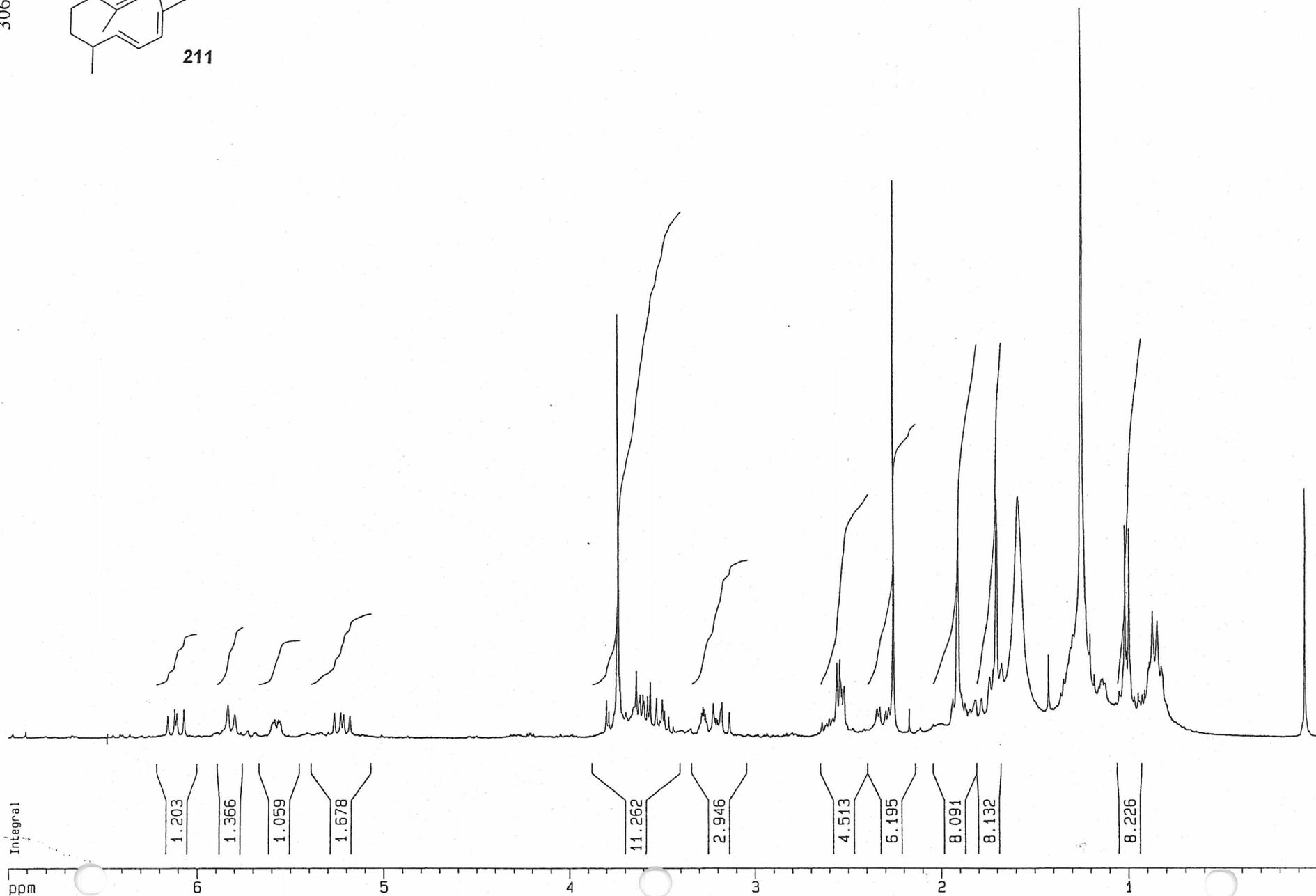
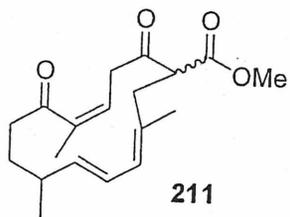


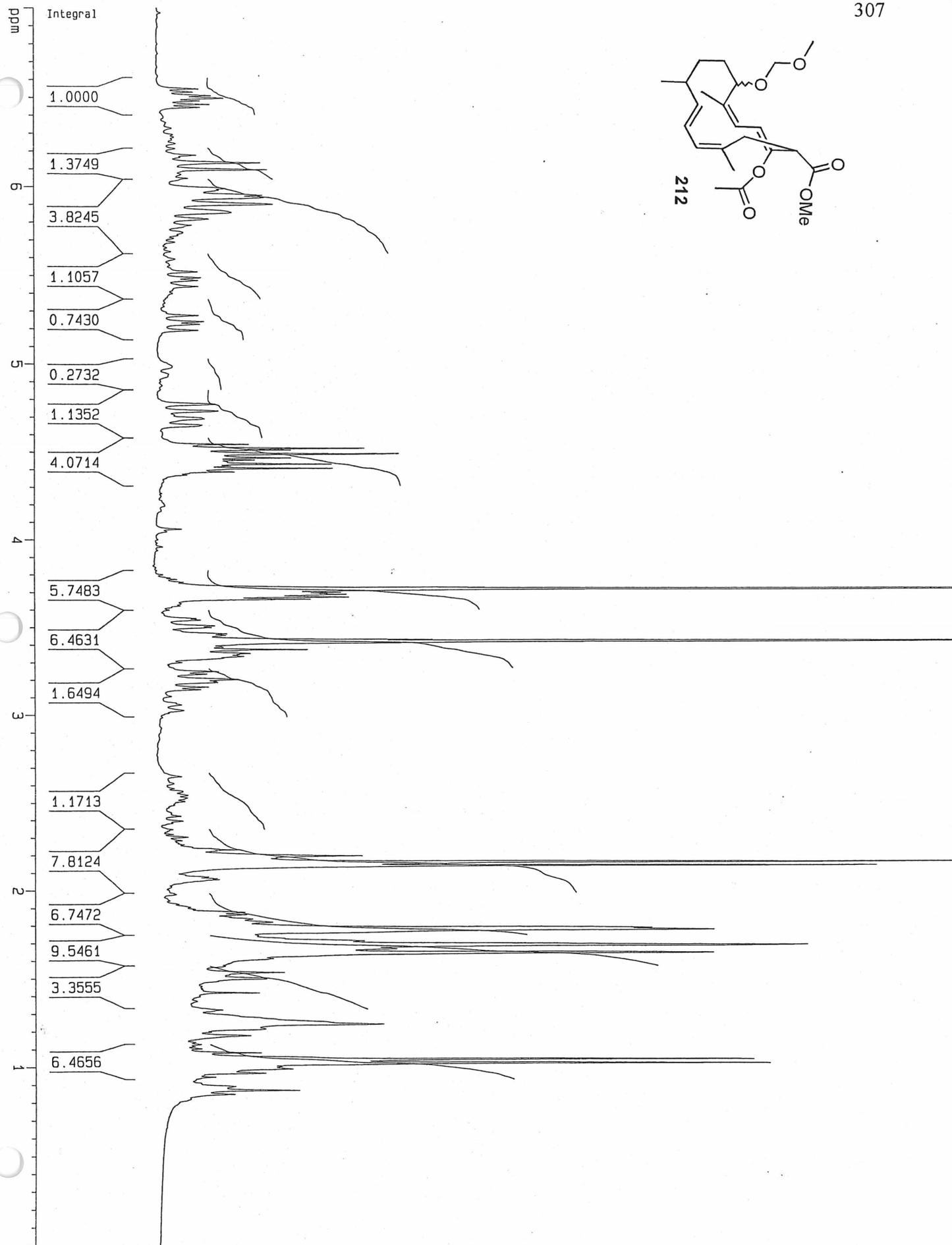
205

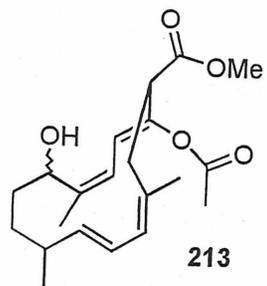




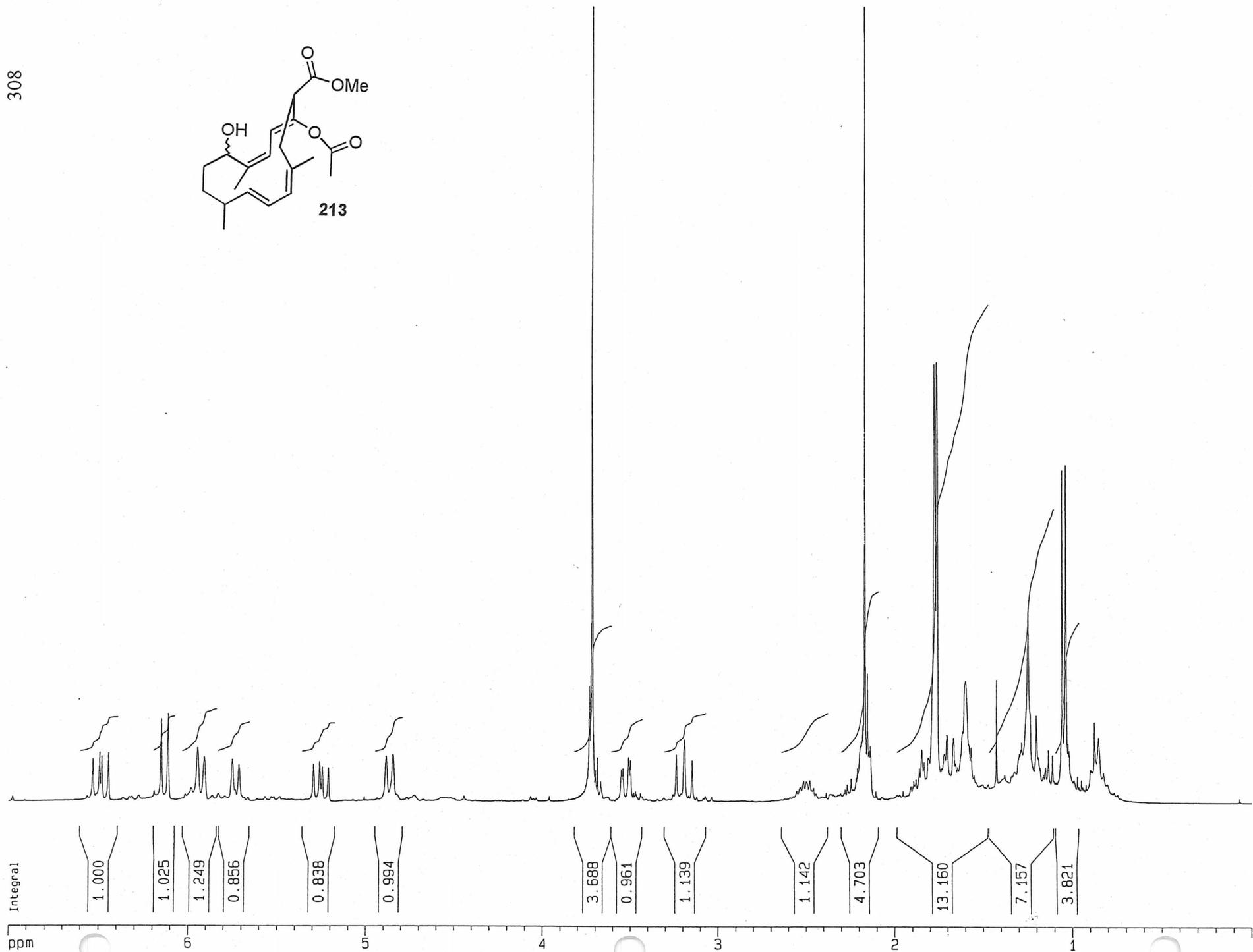
306



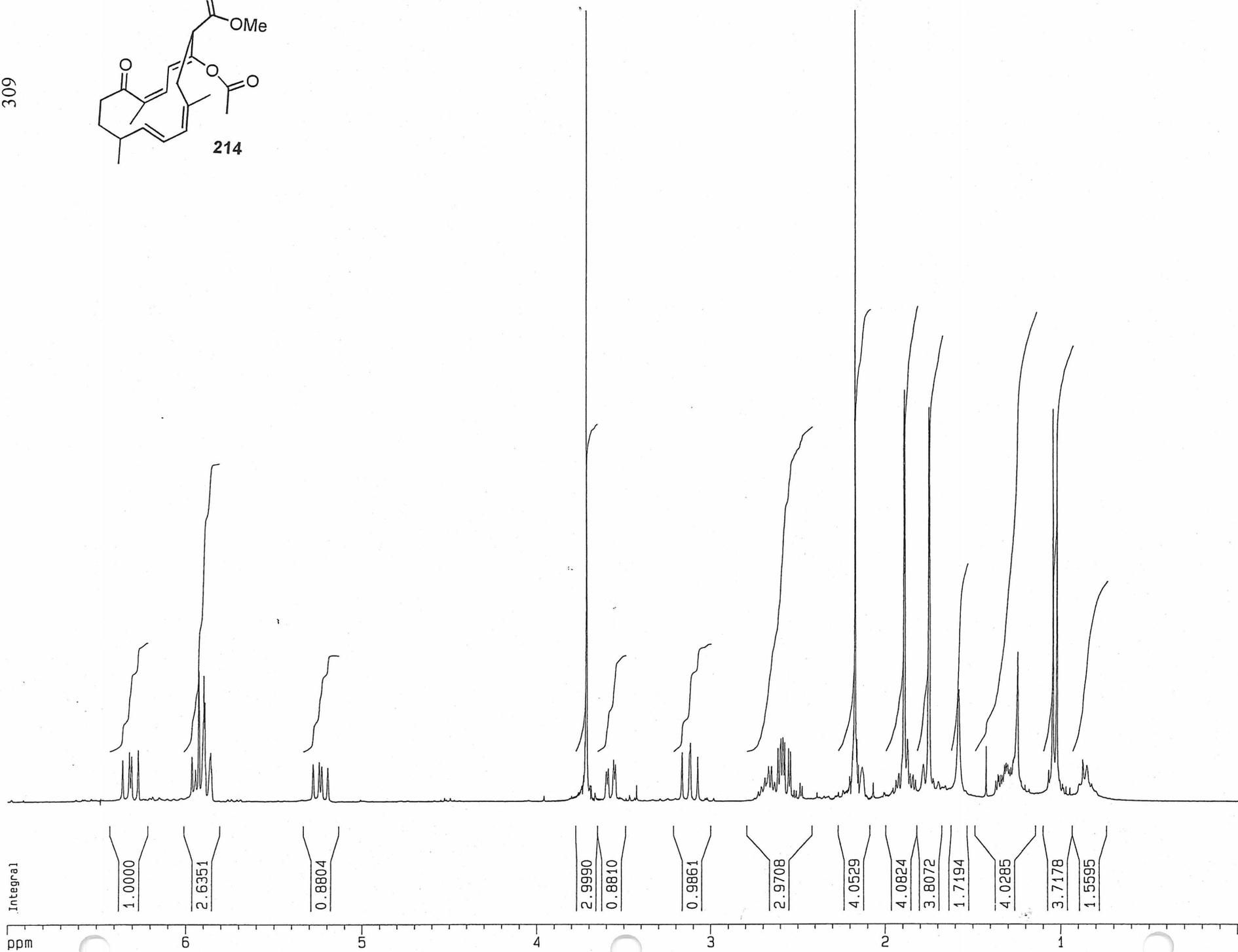
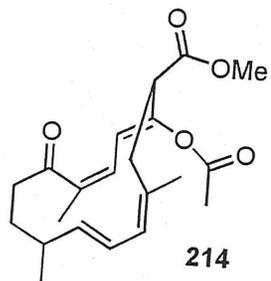


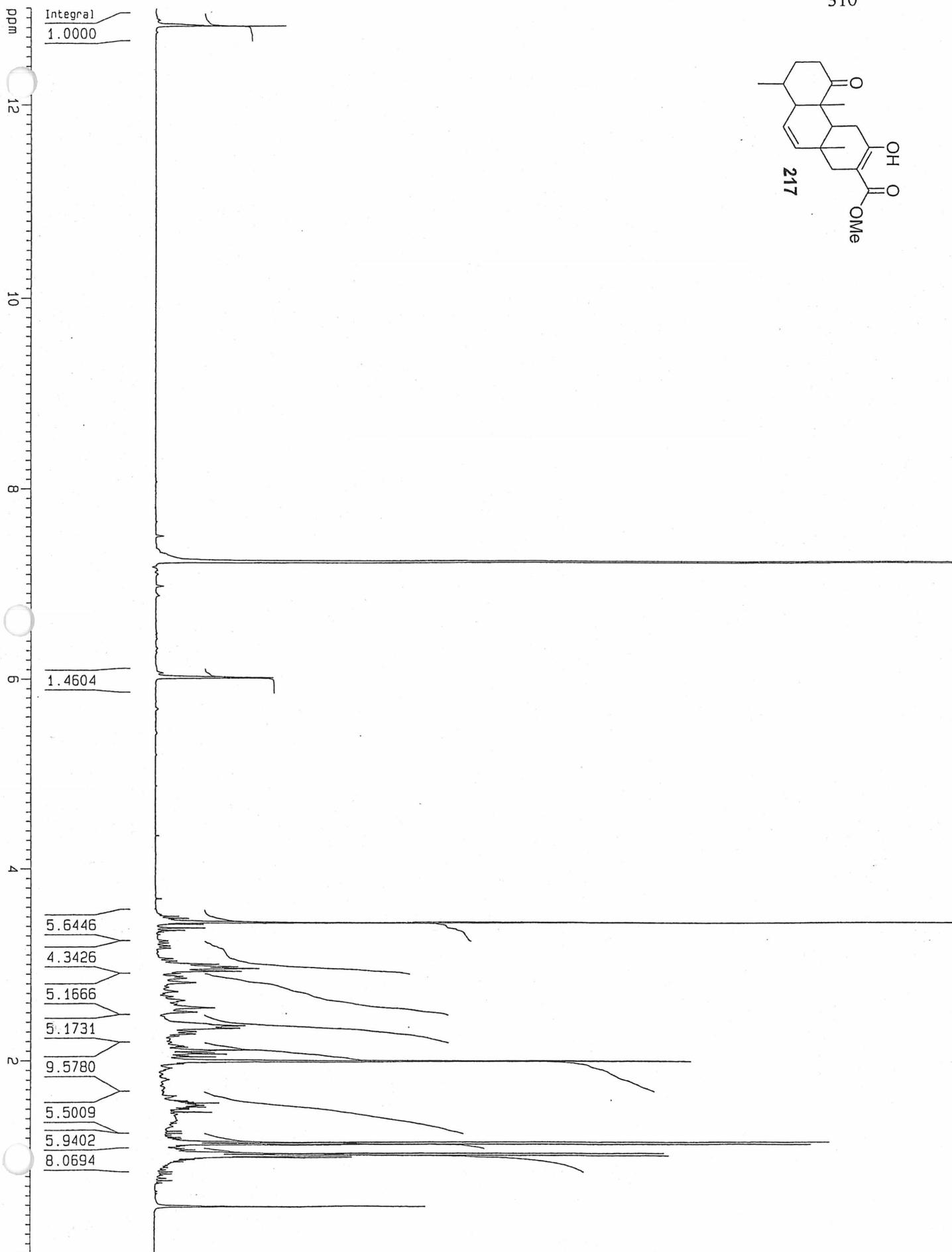
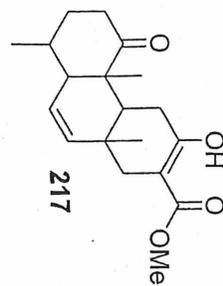


213



309





Bibliographie

- (1) Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98.
- (2) Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436.
- (3) Deslongchamps, P. *Pure and Appl. Chem.* **1991**, *24*, 23.
- (4) Marseault, E.; Toró, A.; Nowak, P.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Report #566*, **2001**, *57*, 4243.
- (5) Fortin, S.; Barriault, L.; Dory, Y. L.; Deslongchamps, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8210.
- (6) (a) Godtfredsen, W. O.; Vangedal, S. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1029 ; (b) Godtfredsen, W. O.; Von Daehne, W.; Vangedal, S.; Marquet, A.; Arigoni, D.; Melera, A. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3505.
- (7) Dauben, W. G.; Kessel, C. R.; Ki Shi, M.; Somei, M.; Tada, M.; Guillerm, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 303.
- (8) Tanaka, N.; Corcoran, J. W.; Hahn, F. E. *Antibiotics* **1975**, *3*, 436.
- (9) Barriault, L. *Thèse de doctorat*, **1997**, Université de Sherbrooke.
- (10) (a) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (b) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23.
- (11) Itoh, A.; Oshima, K.; Yamamoto, H. Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2050.
- (12) Swern, D.; Huang, S. L.; Mancuso, A. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *43*, 2480.

- (13) (a) Tarhouni, R.; Kirshleger, B.; Rambaud, M.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 835. (b) Sadhu, K. M.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 795.
- (14) Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455.
- (15) Ellison, R. A.; Lukenbach, E. R.; Chiu, C-W *Tetrahedron Lett.* **1975**, 499.
- (16) Pattenden, G.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 1984.
- (17) Griffith, W. P.; Ley, S.V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625.
- (18) Schreiber, S. L.; Meyer, S. D.; Miwa, T.; Nakatsuka, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5058.
- (19) Couturier, M.; Dory, Y. L.; Rouillard, F.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1529.
- (20) Lamothe, S.; Ndibwami, A.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1641.
- (21) Fleming, I. *Frontier Orbital and Organic Chemical Reaction*. John Wiley & Sons. **1976**.
- (22) García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 658.
- (23) (a) Kupchan, S. M.; Britton, R. W.; Ziegler, M. F.; Sigel, C. W. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 178. (b) Kupchan, S. M.; Britton, R. W.; Ziegler, M. F.; Sigel, C. W. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 648.
- (24) Hartwell, J. L. *Lloydia* **1971**, 34, 221.
- (25) VanderRoest, J. M.; Grieco, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5841.
- (26) Winckler, F. L. *Rep. Pharm.* **1835**, 4, 85.
- (27) Clark, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 2511.
- (28) London, E.; Robertson, A.; Worthington, H. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3431.

- (29) (a) Valenta, Z.; Papadopoulos, S.; Podesva, C. *Tetrahedron*, **1961**, *17*, 100. (b) Valenta, Z.; Gray, A. H.; Orr, D. E.; Papadopoulos, S.; Podesva, C. *Tetrahedron*, **1962**, *18*, 1433.
- (30) Grieco, P. A.; Ferrino, S.; Vidari, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7586.
- (31) Wieland, P.; Miescher, K. *Helv. Chim. Acta*, **1950**, 2215.
- (32) Stojanac, H.; Valanta, Z. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 853.
- (33) Kim, M.; Kawada, K.; Gross, R. S.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 504.
- (34) Shing, T. K. M.; Jiang, Q. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7059.
- (35) Charette, A. B.; Côté, B.; Monroc, S.; Prescott, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6888.
- (36) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405.
- (37) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 866.
- (38) Holmes, D. S.; Sherringham, J. A.; Dyer, U. C.; Russel, S. T.; Robinson, J. A. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 239.
- (39) Peterson, P. E.; Bonazza, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5017.
- (40) Collins, D. J.; James, A. M. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 223.
- (41) Nahm, W. C.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *22*, 3815.
- (42) Cambie, R. C.; Clarck, G. R.; Gallagher, S. R.; Rutledge, P. S.; Stone, M. J.; Woodgate, P. D. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *342*, 315.
- (43) Koppisch, A. T.; Blagg, B. S. J.; Poulter, C. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 215.
- (44) Ravikumar, V. T.; Cheruvallath, Z. S.; Cole, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6643.
- (45) Richert, C.; Wessels, J. M.; Müller, M.; Kisters, M.; Benninghaus, T.; Goetz, A. E. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2797.

- (46) Marseault, E.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3317.
- (47) Duboudin, J. G.; Jousseau, B.; Bonakdar, A. *J. Organometallic Chem.* **1979**, *168*, 227.
- (48) Fraser-Reid, B.; Magdzinski, L.; Molino, B. F.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4495.
- (49) Weinreb, S. M.; Auerbach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2503.
- (50) Rayner, C. M.; Astles, P. C.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3926.
- (51) Ziegler, F. E.; Sobolov, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 2749.
- (52) Liu, F.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8591.
- (53) Krohn, K.; Freund, C.; Flörke, U. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2713.
- (54) Medina, J. C.; Salomon, M.; Kyler, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3773.
- (55) Davenport, R. J.; Regan, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7619.
- (56) Fleet, G. W.; Harding, P. J. C. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 975.
- (57) Li, S.; Dory, Y. L.; Deslongchamps, P. *Israel J. Chem.* **2000**, *40*, 209.
- (58) Keck, G. E.; Boden, E. P.; Mabury, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 709.
- (59) Jutzi-Eme, A-M.; Nuninger, F.; Eberle, M. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7249.
- (60) Compagnone, R. S.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1713.
- (61) Corey, E. J.; Kirst, H. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6314.
- (62) Yu, W.; Su, M.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6725.
- (63) Whipple, W. L.; Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2911.
- (64) Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415.

- (65) Mechelke, M. F.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4339.
- (66) Tius, M. A.; Bush-Petersen, J. *Synlett* **1997**, 531.
- (67) Fortin, S.; Dupont, F.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5437.
- (68) Corey, E. J.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3269.
- (69) (a) Hanessian, S.; Delorme, D.; Dufresne, Y. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2515. (b) Woodward, R. B. et 48 autres *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213.