

Vers la synthèse totale de la macrolactine A. Nouvelles substitutions d'alcools propargyliques catalysées par de l'or(III).

Marie Georgy

▶ **To cite this version:**

Marie Georgy. Vers la synthèse totale de la macrolactine A. Nouvelles substitutions d'alcools propargyliques catalysées par de l'or(III).. Chimie organique. Ecole Polytechnique X, 2006. Français. NNT : . pastel-00002171

HAL Id: pastel-00002171
https://pastel.hal.science/pastel-00002171

Submitted on 29 Jul 2010

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

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

N° D' ORDRE

ECOLE POLYTECHNIQUE

THÈSE

présentée
pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES

DE L'ECOLE POLYTECHNIQUE

PAR

Marie GEORGY-DECOUVELAERE

SUJET : VERS LA SYNTHESE TOTALE DE LA MACROLACTINE A

NOUVELLES SUBSTITUTIONS D'ALCOOLS PROPARGYLIQUES CATALYSEES PAR UN COMPLEXE D'OR(III)

Soutenue le 20 novembre 2006 devant la Commission d'examen :

Mme	Joëlle PRUNET	Présidente
Mme	Françoise COLOBERT	Rapporteur
M.	Jean RODRIGUEZ	Rapporteur
M.	Hervé BOUCHARD	Examinateur
M.	Jean-Marc CAMPAGNE	Examinateur

Table des matières

REMERCIEMENTS 3
ABRÉVIATIONS 5

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE 1 : LES MACROLACTINES 9

I - STRUCTURE ET ACTIVITÉS BIOLOGIQUES 9
1 - Structure 9
2 - Activités biologiques 16
II - SYNTHÈSES ANTÉRIEURES 25
1 - Synthèses totales 25
2 - Etudes synthétiques et fragments 35
3 - Bilan des études synthétiques 45
III - ANALYSE RÉTROSYNTHÉTIQUE 47
1 - Séquence Johnson-Claisen / isomérisation sur alumine 48
2 - Isomérisation d'α-ynones en cétones diéniques 49
3 - Macrocyclisation par réaction de Heck 52

CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DES FRAGMENTS I ET II 57

I - FRAGMENT I 57
1 - Données bibliographiques 57
2 - Travaux antérieurs du laboratoire 59
3 - Synthèse du fragment I 62
II - FRAGMENT II 65
1 - Rétrosynthèse 65
2 - Première approche : désymétrisation de dialdéhydes méso 66
3 - Alcynylations énantiosélectives d'aldéhydes 70
4 - Deuxième approche du fragment II : β-cétoester 79
5 - Réaction de Johnson-Claisen et isomérisation 81
6 - Conclusion 85

CHAPITRE 3 : ASSEMBLAGE DES FRAGMENTS 87

I - ALLYLATION ASYMÉTRIQUE 88
1 - Rappels bibliographiques 88
2 - Réaction modèle 91
3 - Application à la synthèse de la macrolactine A 93
4- Protection de l'alcool homoallylique 98
II - COUPLAGE ET ISOMÉRISATION DE LA TRIPLE LIAISON 103
1 - Synthèse de l'aldéhyde 103
2 - Couplage des fragments et isomérisation 104
3 - Déprotection et formation du diol 1,3 trans 105
III - CONCLUSION 107

CONCLUSION ET PERSPECTIVES 109

DEUXIEME PARTIE

INTRODUCTION 113

CHAPITRE 1 : BIBLIOGRAPHIE 115

I - SUBSTITUTIONS NUCLÉOPHILES D'ALCOOLS PROPARGYLIQUES 115
1 - Réaction de Nicholas 115
2 - Catalyse par un complexe bimétallique de ruthénium 121
3 - Catalyse par un complexe de rhenium 126
4 - Conclusion 130
II - ACTIVATION DES ALCYNES PAR L'OR 131
1 - Introduction 131
2 - Nucléophiles azotés 132

3 - Nucléophiles oxygénés *136*
4 - Formation de liaisons carbone-carbone *139*
5 - Réactions dominos *147*
6 - Conclusion *148*

CHAPITRE 2 : SUBSTITUTIONS D'ALCOOLS PROPARGYLIQUES CATALYSEES PAR DE L'OR(III)…….151

I - RECHERCHE DU CATALYSEUR 152
II - CHAMP D'APPLICATION DE LA RÉACTION 155
1 - Variation des substrats *155*
2 - Variation des nucléophiles *156*
III - MÉCANISME 159
IV - CONCLUSION ET PERSPECTIVES 161

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE ET RÉARRANGEMENT DE 6-VINYLBICYCLO[3.1.0]HEX-2-ÈNES 163

I - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES 165
1 - Réarrangement des divinylcyclopropanes *165*
2 - Cas des 6-vinylbicyclo[3.1.0]hex-2-ènes *166*
3 - Synthèse des précurseurs bicycliques *167*
4 - Synthèse de produits naturels *171*
5 - Synthèse de bicyclo[3.1.0]hex-2-ènes catalysée par de l'or(I) *173*
II - SYNTHÈSE DU PRÉCURSEUR DE CYCLISATION 177
1 - Première stratégie : à partir du 1,5-ényne *177*
2 - Deuxième stratégie : réarrangement de Claisen *180*
III - SYNTHÈSE ET RÉARRANGEMENT DU 6-VINYLBICYCLO- [3.1.0]HEX-2-ÈNE 184
1 - Cycloisomérisation catalysée par de l'or(I) *184*
2 - Réarrangement *185*
IV - CONCLUSION ET PERSPECTIVES 186

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPÉRIMENTALE : MATÉRIEL ET MÉTHODES 189
PARTIE EXPÉRIMENTALE : PARTIE 1 - CHAPITRE 2 193
PARTIE EXPÉRIMENTALE : PARTIE 1 - CHAPITRE 3 215
PARTIE EXPÉRIMENTALE : PARTIE 2 - CHAPITRE 1 227
PARTIE EXPÉRIMENTALE : PARTIE 2 - CHAPITRE 2 229
PARTIE EXPÉRIMENTALE : PARTIE 2 - CHAPITRE 3 243

REFERENCES……..….251

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif sur Yvette et a été financé par le Ministère délégué à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche, avec le soutien du Fonds France-Berkeley pour mon séjour aux Etats-Unis.

Tout d'abord j'adresse mes remerciements au Professeur Jean-Yves Lallemand pour son accueil à l'ICSN et les excellentes conditions de travail dont j'ai pu bénéficier.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude au Docteur Jean-Marc Campagne, mon directeur de thèse. Ta disponibilité, ton soutien et la qualité de ton encadrement ont fait de cette thèse une expérience d'une grande valeur, que je n'oublierai jamais. Merci pour ta bonne humeur, tes excellentes idées et le tiramisu aux fraises.

Mes remerciements vont également à ceux qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail : le Docteur Joëlle Prunet, les Professeurs Françoise Colobert et Jean Rodriguez, ainsi que le Docteur Hervé Bouchard.

Le temps passé au laboratoire n'aurait pas été le même sans mes « coéquipiers » passés et présents. Nicolas, mon compagnon de route, merci pour ton soutien et les très fructueuses discussions tant chimiques que culinaires. Merci à Arnaud, Belén et Xavier pour leur accueil et à Bogdan pour sa bonne humeur. Merci à Valérie pour tout le travail réalisé sur les substitutions catalysées par l'or et pour sa précieuse amitié. Merci enfin à Garance et Julien, et bonne chance pour la suite.

Tout ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans les services d'analyses de l'ICSN et les personnes qui les font tourner et partagent si volontiers leur savoir-faire. Je tiens à remercier particulièrement Mme Marie-Françoise Bricot pour les microanalyses sur rendez-vous. Nous vous devons une fière chandelle ! Merci également à Jean-François Gallard, Marie-Thérèse Adeline et au service de spectrométrie de masse pour leur efficacité et leurs conseils.

J'ai côtoyé à l'ICSN beaucoup de personnes différentes qui ont chacune contribué à enrichir mon expérience. J'adresserai un message particulier à mes amis du CEI 2003-2004, que j'ai eu la joie de présider : Guillaume, Florence, Pierre, Thomas, Agnès, Mélanie, Nicolas, Angéline et Céline Moriou. Merci à Jean-Théophile pour les discussions philosophiques. Merci encore, dans le désordre, à Stéphanie, Floriane, Meryem, Angela, Suzanne, Céline Picherit, Virginie et bien d'autres pour leur écoute dans les moments de joie comme dans les plus difficiles. Merci à Laurence Stephen pour toute son aide, et pas seulement administrative. J'oublie encore tant de personnes, merci à tous…

Ces remerciements ne seraient pas complets sans les personnes extérieures au laboratoire qui m'ont accompagnée dans cette aventure. Je pense en particulier à Marie-Dominique Pujol et Claude Forsans qui m'ont aidé dans ma recherche d'emploi, merci pour vos si précieux conseils. Merci également à mes amis, chimistes ou pas qui m'ont si bien soutenue, certains même le jour de ma soutenance.

Enfin, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma famille, et en particulier mes à parents, Martine et Pierre, mon frère Sylvain et ma sœur Stéphanie : votre amour et votre soutien inconditionnels m'ont vraiment beaucoup aidée. « Last but not least », bien au contraire, mon mari Pierre-Luc est resté à mes côtés nuit et jour pendant ces quatre ans. Je ne pourrai jamais assez te remercier, je t'aime.

Abréviations

Ac	Acétyle (-C(O)CH_3)
APTS	Acide *p*-toluènesulfonique
aq.	Aqueux
Ar	Aryle
BINAP	2,2'-*Bis*(diphénylphosphino)-1-1'-binaphtyle
BINOL	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphtyl (binaphtol)
Bn	Benzyle
Boc	*tert*-Butylcarbonyle
BSA	Bistriméthylsilylacétamide (agent de silylation)
Bu	Butyle (linéaire)
Bz	Benzoyle
cat.	En quantité catalytique
coll.	Collaborateurs
CCM	Chromatographie sur couche mince
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBALH	Hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsolfoxyde
Δ	Par chauffage
E^+	Electrophile
ee	excès énantiomérique
éq.	Nombre d'équivalents
ESI	Ionisation par electrospray
Et	Ethyle
FT-IR	Spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier
h	Heure
HMPA	hexaméthylephosphoramide
HOMO	Orbitale moléculaire la plus haute occupée
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
IE	Ionisation par impact électronique
Imid.	Imidazole
i-Pr	Isopropyle
IR	Infrarouge
KAPA	3-aminopropanamidure de potassium
LDA	Isopropylamidure de lithium
LICA	Dicyclohexylamidure de lithium
LUMO	Orbitale moléculaire la plus basse vacante
Me	Méthyle
MEM	(2-Méthoxy)-éthoxyméthyle
min.	Minute
MOM	méthoxyméthyle
n-Bu	Butyle (linéaire)
n-BuLi	Butyllithium

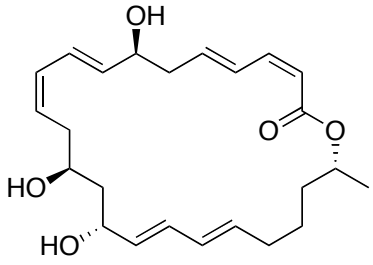
NMO	Oxyde de *N*-méthylmorpholine
NuH (Nu^-)	Nucléophile
PF	Point de fusion
Ph	Phényle
PMB	4-Méthoxybenzyle
ppm	partie par million
PPTS	*p*-toluènesulfonate de pyridinium
rd	rapport diastéréoisomérique
Rdt.	Rendement
R_f	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SN	Substitution nucléophile
t. a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	*tert*-Butyldiphénylsilyle
TBS	*tert*-Butyldiméthylsilyle
t-Bu	*tert*-Butyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TIPS	Triisopropylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
Tol	Tolyle
Tol-BINAP	2,2'-*Bis*(diphényltolylo)-1-1'-binaphtyle
Ts	Tosyle
UV	Ultraviolet

Introduction générale

Cette thèse a été effectuée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette. La vocation de ce laboratoire est de s'inspirer de la nature pour découvrir de nouveaux médicaments pour diverses maladies comme le cancer, le paludisme, ou le diabète. L'extraction de nouvelles molécules naturelles, à partir de plantes ou de microorganismes, ainsi que l'étude de leur activité biologique et de leur potentiel thérapeutique permet d'améliorer notre connaissance de diverses maladies et de développer de nouveaux traitements.

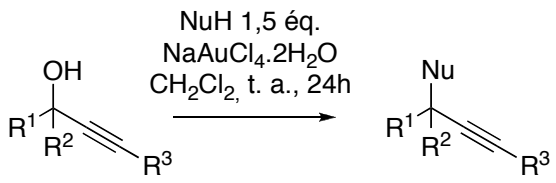
Dans cette recherche, le rôle du chimiste est triple. Il lui appartient à la fois d'élucider la structure chimique des produits naturels et de développer des voies de synthèse pour accéder à ces derniers et en fournir des quantités appréciables pour les tests biologiques. Mais pour réussir une de ces synthèses totales, il doit aussi développer de nouvelles méthodologies afin d'améliorer l'efficacité des réactions à mettre en oeuvre.

Cette thèse s'inscrit dans cette démarche. Le projet initial visait à développer une stratégie originale de la macrolactine A, dont l'activité antibiotique est reconnue. La première partie du manuscrit décrit cette approche synthétique dont la stratégie est basée sur deux réactions de réarrangement pour construire les systèmes diéniques.



Macrolactine A

De plus, durant la mise en œuvre de ce projet, l'une des étapes envisagées a donné un résultat inattendu dont nous avons voulu explorer les possibilités méthodologiques. La deuxième partie de la thèse concerne donc le développement d'une nouvelle application en catalyse pour le complexe $NaAuCl_4.2H_2O$: la substitution nucléophile d'alcools propargyliques.



18 exemples
33-88%

Première Partie :

Vers la synthèse de la macrolactine A

Chapitre 1 :
Les Macrolactines

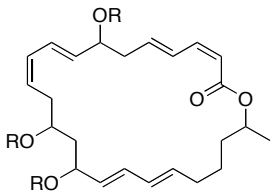
I - Structure et activités biologiques

1 - Structure

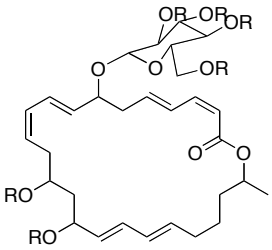
1.1 - Première découverte

La famille des macrolactines a été découverte en 1989 par l'équipe du Professeur Fenical du Scripps Research Institute de San Diego.[1] Les premiers travaux ont permis d'extraire quatorze molécules à partir d'un microorganisme des fonds marins de taxonomie inconnue. Ces structures ont été déterminées principalement par RMN et spectrométrie de masse haute résolution. La famille est généralement représentée par la macrolactine A (**1**), macrolactone à 24 chaînons comportant trois systèmes diéniques conjugués dont deux *(Z,E)* et quatre centres asymétriques oxygénés. Les macrolactines B (**2**) et C (**3**) sont des analogues glycosylés respectivement en C-7 et en C-15. La macrolactine D (**4**) comporte un sucre sur l'hydroxyle en C-7 dont l'une des fonctions est succinylée. La macrolactine E (**5**) porte une cétone en C-15, tout comme la macrolactine F (**6**), qui a de plus perdu la double liaison C16-C17. (Schéma 1)

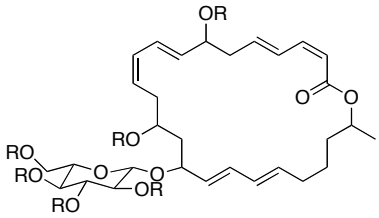
Les formes acétylées de toutes ces molécules, sauf la macrolactine E, ont également été extraites du même microorganisme, ainsi qu'un analogue méthylé de la macrolactine D (**4b**). Enfin, deux séco-acides, l'acide macrolactinique (**7**) et l'acide isomacrolactinique (**8**), analogues linéaires respectifs des macrolactines A et F, s'ajoutent à cette famille.



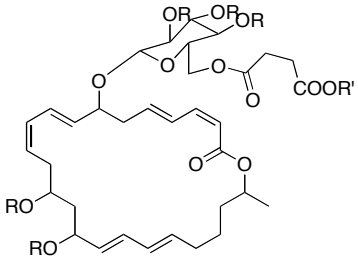
1, R = H Macrolactine A
Ac-1, R = Ac Macrolactine A triacétate



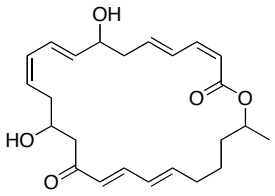
2 R = H : Macrolactine B
Ac-2, R = Ac Macrolactine B hexaacétate



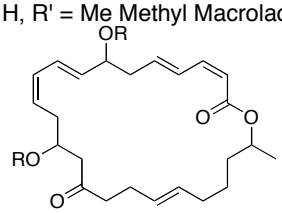
3, R = H Macrolactine C
Ac-3, R = Ac Macrolactine C hexaacétate



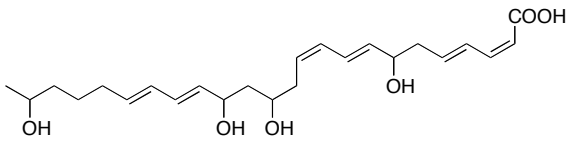
4a, R = R' = H Macrolactine D
Ac-4a, R = Ac, R' = Me Methyl-macrolactine D pentaacétate
4b R = H, R' = Me Methyl Macrolactine D



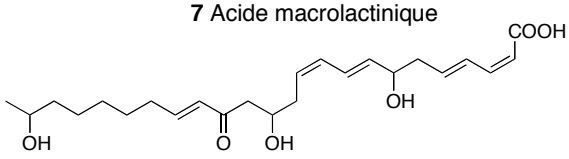
5, Macrolactine E



6, R = H Macrolactine F
Ac-6, R = Ac Macrolactine F diacétate



7 Acide macrolactinique



8 Acide isomacrolactinique

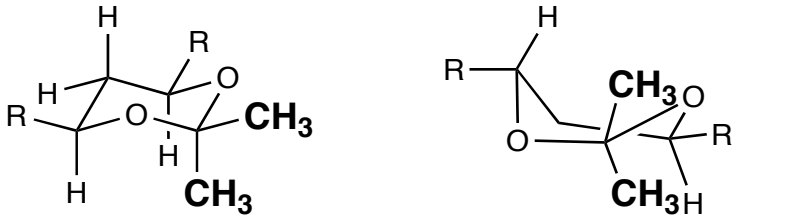
Schéma 1

D'après les auteurs, l'extraction donne un mélange complexe dont la composition et les proportions respectives des différents métabolites varient suivant les conditions de culture du microorganisme. Dans chaque mélange obtenu, la macrolactine A est le composant majoritaire, par contre aucun ne contient les huit molécules à la fois. En particulier, les macrolactines E et F, ainsi que les produits acycliques ne sont obtenus que si la culture excède 10 jours. Malheureusement, dans sa publication de 1992,[2] Fenical a révélé que la procédure de fermentation de son microorganisme n'était pas fiable et qu'il n'arrivait plus à obtenir de macrolactine A dans des quantités significatives.

1.2 - Stéréochimie des macrolactines

Les équipes de Fenical et Rychnovsky ont déterminé, en 1992, les stéréochimies des macrolactines B et F, à partir d'études de dégradation chimique.[2]

La stéréochimie relative du diol 1,3 (C13-C15) a été déterminée par l'analyse en RMN ^{13}C de l'acétonide correspondant à la macrolactine B.[3-5] En effet, l'acétonide d'un diol *syn* adopte une conformation chaise dans laquelle les deux méthyles sont respectivement en position axiale (20 ppm) et équatoriale (30 ppm) ; si le diol est *anti*, alors l'acétonide adopte une conformation bateau distordue, dans laquelle les méthyles sont tous les deux en position intermédiaire entre axiale et équatoriale, avec, par conséquent, le même déplacement chimique (25 ppm). (Schéma 2) Les auteurs ont réussi à contourner le problème de la sensibilité de cette méthode en utilisant de l'acétone enrichie en ^{13}C pour synthétiser l'acétonide.



Dioxane *cis* : ^{13}C = 20,30 ppm Dioxane *trans* : ^{13}C = 25, 25 ppm

Schéma 2

En pratique, la macrolactine B a été hydrogénée, puis hydrolysée pour donner l'ester linéaire saturé correspondant dont l'acétonide (**9**) a été synthétisé, dans une troisième étape. Le spectre ^{13}C de ce dernier montre que le diol est *anti*. D'autre part, pour comparaison, un

mélange des diols *syn* et *anti* a été obtenu à partir de la macrolactine F en la réduisant avec $NaBH_4$. L'analyse RMN du mélange des acétonides correspondants montre que l'isomère *syn* (**10**) est majoritaire dans ce cas. (Schéma 3)

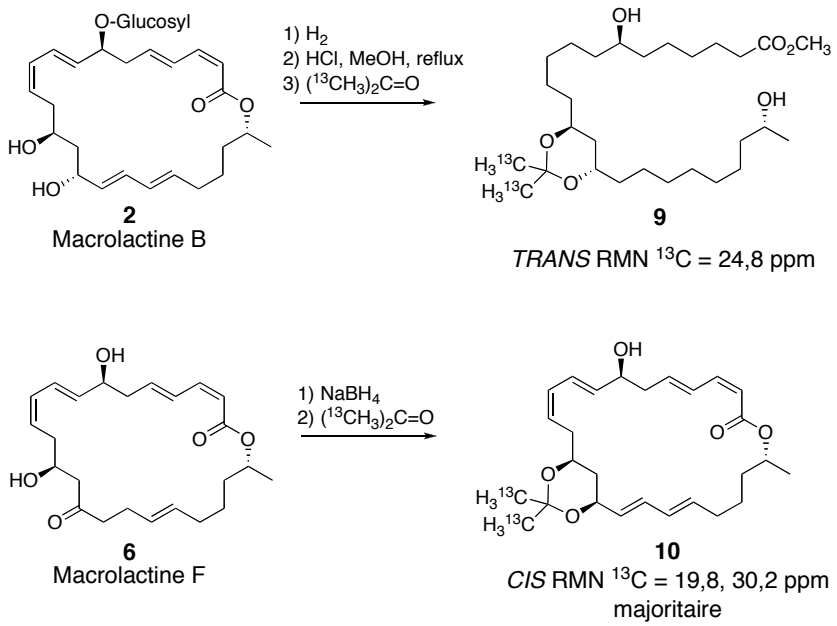


Schéma 3

Pour déterminer la configuration absolue des quatre centres oxygénés, les hydroxyles ont été estérifiés avec le chlorure de l'acide de Mosher de configuration *(R)*, puis des dégradations oxydantes ont donné des fragments comportant au plus deux centres asymétriques. Les différentes réactions sont résumées dans les schémas 4 et 5. Tous les stéréoisomères de tous les fragments obtenus ont ensuite été synthétisés par d'autres voies afin de comparer les spectres RMN ^1H. Ces travaux ont permis aux auteurs de conclure aux configurations suivantes pour les macolactines B et F :

- macrolactine B (**2**) : *7S, 13S, 15R, 23R*
- dihydromacrolactine F (**2*H*-6**): *7S, 13S, 15R,23R* (diol *syn* majoritaire)
- macrolactine F (**6**) : *7S, 13S, 23R*

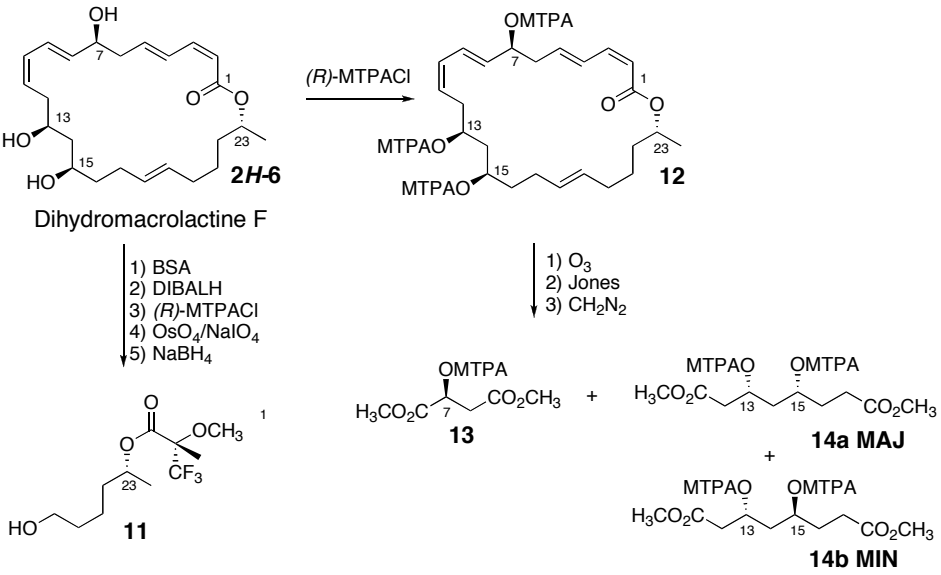


Schéma 4

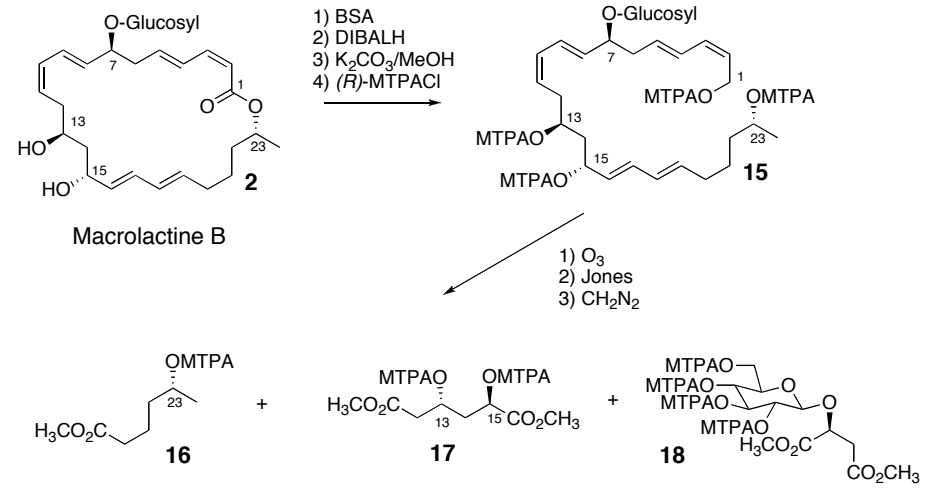


Schéma 5

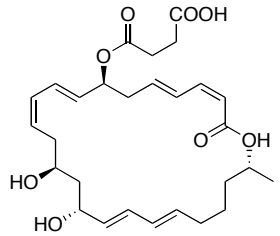
Les macrolactines B et F ont donc la même stéréochimie et il était raisonnable de penser qu'elle serait la même pour les autres membres de la famille. D'où les configurations des centres de la macrolactine A (*7S,13S,15R,23R*) qui ont été par la suite confirmées par les différentes synthèses totales.

1.3 - Nouvelles sources biologiques et nouvelles structures

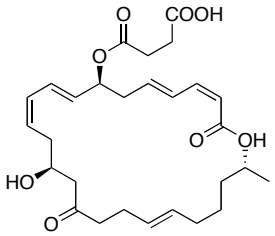
Après ces premiers travaux de l'équipe de Fenical, plusieurs équipes ont pu isoler des macrolactines à partir d'autres microorganismes terrestres et marins, ainsi que de nouvelles structures rattachées à cette famille.

En 1997, l'équipe coréenne de Yoo, qui travaillait sur le criblage de substances antioxydantes ou anti radicaux libres, a isolé la macrolactine A à partir d'un microorganisme terrestre du genre *Actinomadura*. Celle-ci était le produit majoritaire d'une fraction active contre la toxicité du L-glutamate pour les neurones lors du phénomène d'ischémie cérébrale (voir p. 17).[6]

En 2000, l'équipe de Suwanborirux en Thaïlande, a isolé la macrolactine F (**6**) et deux nouveaux dérivés de la famille à partir d'un microorganisme marin du genre *Bacillus* récolté au large de l'île Sichang dans le golfe de Thaïlande. Il s'agissait des dérivés 7-*O*-succinylés des macrolactines A (**19**) et F (**20**).[7] (Schéma 6)



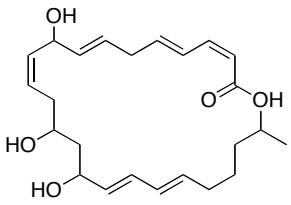
7-*O*-succinyl-macrolactine A **19**



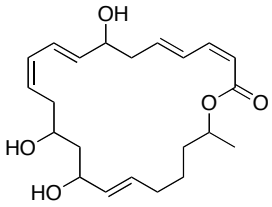
7-*O*-succinyl-macrolactine F **20**

Schéma 6

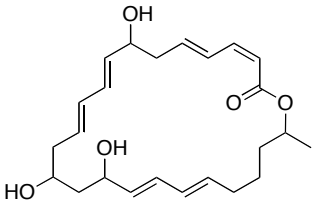
En 2001, la famille s'est considérablement agrandie avec la découverte, par l'équipe de Adachi, de 7 nouvelles molécules.[8] Elles ont été extraites d'une bactérie marine du genre *Bacillus*, provenant elle-même d'une algue récoltée au large du Japon. Parmi ces nouvelles structures, on compte deux isomères de double liaison de la macrolactine A (macrolactines I **23** et J **24**) et un de la macrolactine F (macrolactine K **25**). La macrolactine G (**21**) possède un hydroxyle en C-9 au lieu de C-7. La macrolactine H (**22**) n'a qu'un cycle à 22 chaînons, tandis que la macrolactine M (**27**) possède un 25ème carbone exocyclique. Enfin, la macrolactine L (**26**) est un dérivé bicyclique. (Schéma 7)



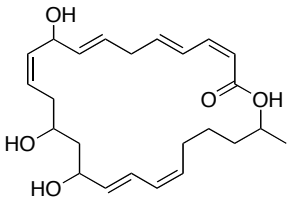
Macrolactine G **21**



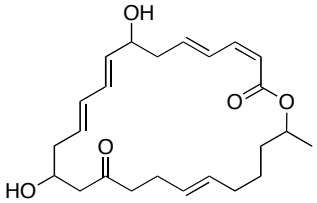
Macrolactine H **22**



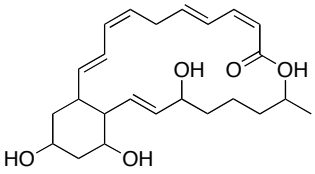
Macrolactine I **23**



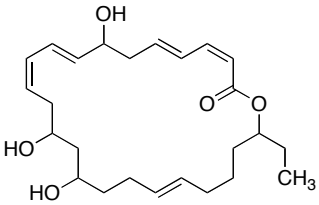
Macrolactine J **24**



Macrolactine K **25**



Macrolactine L **26**

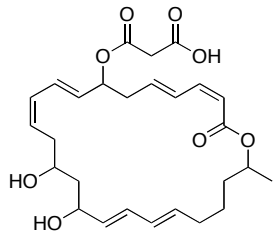


Macrolactine M **27**

Schéma 7

Récemment, plusieurs équipes coréennes ont extrait des macrolactines à partir de microrganismes divers. En 2003, L'équipe de Shin, qui cherchait des produits actifs sur la biosynthèse du cholestérol en Corée a pu extraire les macrolactines A et F à partir d'un champignon du genre *Streptomyces.*[9] En 2004, l'équipe de Park, a isolé, en criblant cent microorganismes terrestres pour leur activité antimicrobienne, une bactérie de la famille *Bacillus amyloquefaciens* qui contenait une substance stable à la chaleur et disposant d'une activité antifongique autant qu'antibiotique. Les analyses chimiques ont révélé que ce produit était la macrolactine A.[10] Enfin en 2005, l'équipe de Han, dont les recherches portent sur des traitements biologiques contre les maladies de la pomme de terre, a isolé la macrolactine A d'une bactérie du genre *Bacillus*.[11]

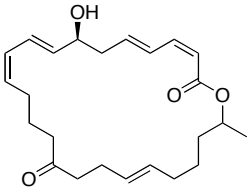
L'équipe de Molinari, en Allemagne, a extrait, en collaboration avec des indonésiens, la 7-*O*-malonyl macrolactine A (**28**). La source biologique est une souche de *Bacillus subtilis*. La même bactérie produit également la macrolactine A et la 7-*O*-succinyl macrolactine A (**19**).[12] (Schéma 8)



7-*O*-malonyl macrolactine A
28

Schéma 8

Enfin, la macrolactine N (**29**) est la dernière molécule de cette famille a avoir été découverte. Elle a été a été extraite très récemment d'une souche de *Bacillus subtilis* par l'équipe de Kim.[13] (Schéma 9)



macrolactine N
29

Schéma 9

Depuis la découverte de Fenical, en 1989, de nombreuses équipes ont ainsi isolé et travaillé sur des macrolactines. Il faut noter, en particulier, la variété des genres de microorganismes qui produisent ce type de métabolites. L'activité biologique de ces différentes molécules a été étudiée et les résultats sont présentés ci-après.

2 - Activités biologiques

Il ressort des études *in vitro* que la macrolactine A possède un spectre large d'activités contres des cibles biologiques diverses. La plus importante de ces propriétés reste l'activité antimicrobienne, partagée par les autres macrolactines.

2.1 - Activité antimicrobienne

Une première méthode d'évaluation de cette activité consiste à mesurer, directement sur une colonie de la bactérie, une zone d'inhibition autour d'un disque de papier de 6 mm de diamètre, imbibé d'une solution du produit testé et posé sur la culture. Pour une concentration donnée, plus le diamètre de la zone d'inhibition est grand, plus l'agent antibiotique est puissant. (Figure 1)

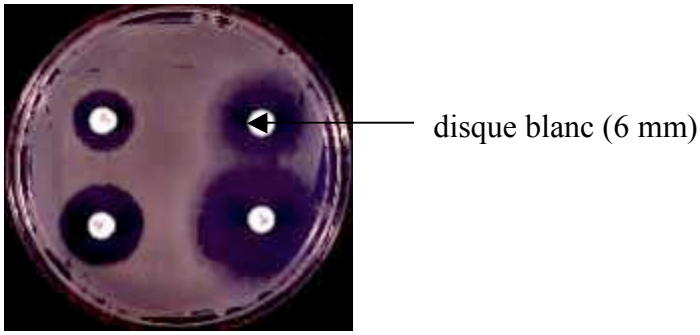


Figure 1 : Test de diffusion agar

Par cette méthode, dite « de diffusion », l'équipe de Fenical a constaté une certaine activité inhibitrice de la croissance de *Bacillus subtilis* et de *Staphylococcus aureus*, sans donner de valeur.[1] Les résultats de Suwanborirux[7] montrent que la macrolactine A inhibe, à des concentrations faibles, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Botrytis cinerea.* Park[10] donne ses résultats pour les macrolactines F (**6**), 7-*O*-succinyl A (**19**) et 7-*O*-succinyl F (**20**). La 7-*O*-succinyl macrolactine A et la macrolactine F possèdent une très bonne activité contre *S. aureus*, pas *B. subtilis*. La 7-*O*-succinyl macrolactine F n'inhibe que faiblement les deux souches testées. (Tableau 1)

Tableau 1 :

Macrolactine	Bactérie	Souche bactérie	Concentration (µg/disque)	Zone inhibition (mm)[a]	
A	*S. aureus*	KCTC1928	10	12	Très bon
A	*E. coli*	KCTC2593	10	11	Très bon
A	*Botrytis cinerea*		10	10	Très bon
F	*B. subtilis*	ATCC6633	100	8	Faible
F	*S. aureus*	ATCC25923	100	**28**	Très bon
7-*O*-succinyl-A	*B. subtilis*	ATCC6633	50	10	Faible
7-*O*-succinyl-A	*S. aureus*	ATCC25923	50	**24**	Très bon
7-*O*-succinyl-F	*B. subtilis*	ATCC6633	100	9	Faible
7-*O*-succinyl-F	*S. aureus*	ATCC25923	100	8	Faible

[a]Diamètre initial du disque : 6 mm

L'équipe de Molinari a également mené une étude complète d'activité antibiotique sur diverses souches microbiennes résistantes. Les résultats du test de diffusion, ainsi que les valeurs pour des antibiotiques de référence sont présentés dans le tableau 2.[12]

Tableau 2 :

Bactérie	Souche bactérie	Zone inhibition (mm, disque d'origine 6 mm)					
		Macrolactine A (50 µg/disque)	7-O-malonyl Macrolactine A (50 µg/disque)	7-O-succinyl Macrolactine A (50 µg/disque)	ERY[f] (78 µg/disque)	VAN[g] (30 µg/disque)	AMP[h] (10 µg/disque)
S. aureus	MSSA[a] DSM 1104	18	**26**[e]	**28**	30	20	30
S. aureus	MSSA[a] 32	**25**	**30**	**22**	40	27	41
S. aureus	MRSA[b] 2	**27**	**40**	**37**	0	24	0
S. aureus	MRSA[b] 3	**35**	**41**	**38**	0	24	0
Enterococcus faecalis	ATCC 29212	0	**25**	12	25	24	32
Enterococcus faecalis	VRAS[c] E305	0	15	0	0	0	35
Enterococcus faecium	VRAR[d] E315	0	15	20	25	0	0
Burkholderia cepacia	SCV 141	0	15	0	0	ND	0

[a]Sensible à la méthicilline. [b]Résistante à la méthycilline. [c]Résistante à la vancomycine, sensible à l'ampicilline. [d]Résistante à la vancomycine, résistante à l'ampicilline. [e]En gras, activité forte à excellente. [f]Erythromycine. [g]Vancomycine. [h]Ampicilline

Cette étude révèle la très bonne activité antibiotique *in vitro* des trois molécules sur les souches de *S. aureus*. Sur les autres souches testées, la macrolactine A n'est pas active. La 7-*O*-malonyl macrolactine A (**28**) est, de son côté, très active sur toutes les souches testées, et l'équipe a poussé ses investigations plus loin avec cette molécule. Paradoxalement, pour la plupart des souches, la concentration minimale conduisant à une inhibition totale de la croissance bactérienne est relativement élevée (128 μg/mL). Par contre, on observe tout de même une inhibition significative à des concentrations beaucoup plus faibles (entre 0,06 et 4 μg/mL) pour certaines souches. À ces concentrations, la 7-*O*-malonyl macrolactine A est en fait un agent bactériostatique, qui inhibe la croissance bactérienne sans tuer les bactéries ; celles-ci vieillissent et finissent par mourir. Enfin, des observations au microscope électronique ont révélé que la molécule inhibait un ou plusieurs stades de la division cellulaire.[12]

L'équipe de Adachi[8] donne, elle, les concentrations minimales inhibitrices pour les macrolactines A, F, et G à M sur les bactéries *Bacillus subtilis* (souche IFO3134) et *Staphylococcus aureus* (IFO12732). Il en ressort que la macrolactine J (**24**) est la plus active sur *B. subtilis,* et que toutes sont très actives sur *S. aureus*, sauf les macrolactines F (**6**) et K (**25**) qui sont peu actives sur les deux souches. Ces résultats concordent avec les travaux antérieurs. Cette même équipe n'a pas constaté d'activité sur *Escherichia coli* (IFO3301), ni sur *Salinivibrio costicola* (ATCC335008). (Tableau 3)

Tableau 3 :

Molécule	Concentration minimale inhibitrice (ppm)	
	***S. aureus* (IFO12732)**	***B. subtilis* (IFO3134)**
A	10	60
F	80	>100
G	10	60
H	10	60
I	10	60
J	**5**	30
K	>100	>100
L	10	60
M	10	60

Enfin, la macrolactine N s'est révélée active sur plusieurs souches bactériennes. Les auteurs ont notamment montré son activité inhibitrice de la peptide déformylase de *S.aureus* (CI_{50} de 7,5 μM).[13] Cette enzyme est essentielle pour la croissance bactérienne, mais n'est pas

présente dans les cellules de mammifères. Elle constitue donc une nouvelle cible sélective prometteuse pour les traitements antibactériens.

Ces résultats concernant les différentes molécules permettent de déterminer quelques éléments de relation structure-activité :
- l'hydroxyle en C-7 peut migrer en C9 (macrolactine G) sans chute de l'activité
- l'activité est augmentée lorsque ce même hydroxyle en C-7 est substitué (chaîne malonyle ou succinyle)
- par contre, la géométrie des doubles liaisons ne semble pas avoir d'influence.

Tous ces résultats montrent le potentiel thérapeutique de la famille des macrolactines dans le traitement des infections bactériennes. Dans ce domaine thérapeutique, les chercheurs sont appelés à chercher sans cesse de nouvelles molécules actives qui pourraient contrecarrer les problèmes de résistance aux traitements existants. Dans ce contexte, la découverte d'une toute nouvelle famille de molécules antimicrobiennes est un réel espoir de progrès.

2.2 - Autres activités biologiques

La macrolactine A a été testée sur d'autres cibles biologiques par les équipes de Fenical, Yoo, Han et Shin. Leurs résultats sont présentés brièvement ci-après.

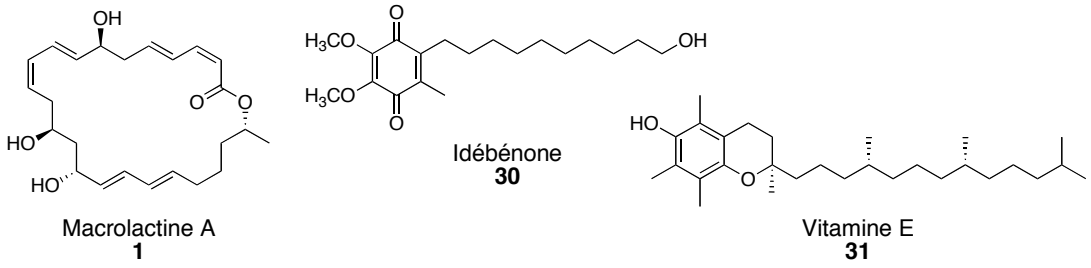
a) Antivirale et anticancéreuse

Fenical *et coll*. ont d'abord effectué des tests sur plusieurs virus.[1] Selon leur étude, la macrolactine A inhibe les virus *Herpes simplex* de mammifère de type I (lignée LL) et II (lignée G) avec des CI_{50} respectives de 5 μg/L (12 nM) et 8,3 μg/L (20 nM). D'autre part, ils ont mis en évidence une activité de protection des lymphoblastes T humains contre la réplication du virus VIH-1. La protection est maximale pour une concentration de 10 μg/L (24 nM).

Cette même équipe a testé la macrolactine A sur la lignée B16-F10 de mélanome murin avec pour résultat une CI_{50} de 3,5 μg/mL (8,7 nM), ce qui est assez prometteur.

b) Protection des cellules neuronales

Lorsqu'elle a isolé la macrolactine A, l'équipe de Yoo travaillait sur des agents anti-radicaux libres ou inhibiteurs de la toxicité du L-glutamate contre les neurones.[6] Celui-ci est relâché en grande quantité en cas d'ischémie cérébrale et induit la production de radicaux oxygènes, qui sont responsables d'un stress oxydant pour les cellules. Durant leur criblage, les auteurs ont isolé deux molécules inhibitrices de cette toxicité, dont la macrolactine A. Pour quantifier cette activité, ils ont donc mesuré la cytotoxicité du L-glutamate contre des cellules neuronales N18-RE-105, en présence de solutions de macrolactine A de différentes concentrations. La figure 2 donne les résultats en fonction de la concentration et compare les résultats de la macrolactine A avec deux autres molécules inhibitrices connues, l'idébénone (**30**) et la vitamine E (**31**). Cette étude permet de donner une valeur de CI_{50} de 0,5 µg/L (1,2 nM), ce qui est deux fois plus que pour l'idébénone et trois fois moins que pour la vitamine E. (Figure 2)



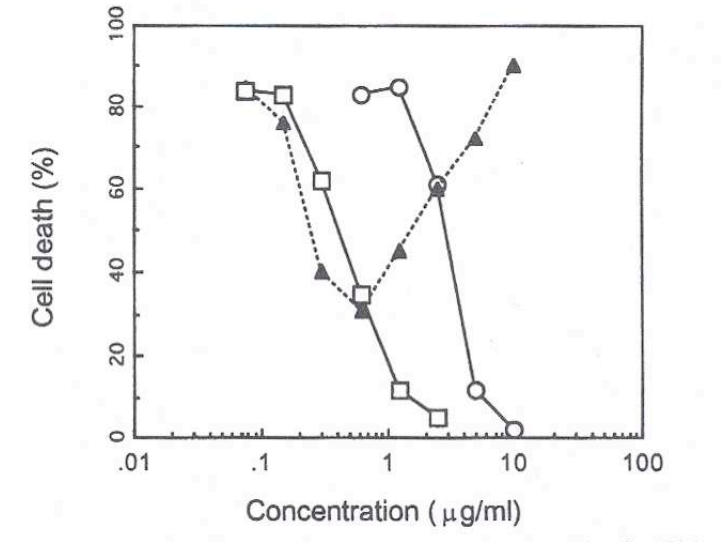


Figure 2 : Protection des cellules neuronales N18-RE-105 contre la toxicité du glutamate par la macrolactine A (□), la vitamine E (○) et l'idébénone (▲).

De plus, les molécules ayant ce type d'activité ont généralement des propriétés anti-oxydantes. Les auteurs ont donc voulu chercher si la macrolactine A possédait cette propriété. Pour cela, ils ont mesuré son activité inhibitrice de la péroxydation des lipides dans des microsomes de foie de rat. Aucune activité inhibitrice n'a été constatée, le mécanisme d'action de la macrolactine A reste donc à étudier.

c) Activité antifongique

Dans le cadre de ses travaux sur les traitements contre la gale commune de la pomme de terre, l'équipe de Han a isolé un microorganisme du genre *Bacillus* qui possédait une activité antagoniste à l'agent pathogène *Streptomyces scabiei*, responsable de cette maladie.[11] Ils ont réussi à isoler deux produits, dont le minoritaire est la macrolactine A. Celle-ci inhibe en fait à la fois la sporulation et la formation du mycelium. L'autre produit actif est l'iturine A, agent antifongique connu. Selon cette étude, le microorganisme isolé pourrait servir comme agent de traitement biologique et des essais sont actuellement en cours dans une plantation coréenne.

d) Activité contre l'hypercholestérolémie

En 2003, l'équipe de Shin a révélé une dernière propriété biologique notable des macrolactines A et F : leur capacité d'inhibition de la squalène synthase.[9] Cette enzyme intervient dans le processus de biosynthèse du cholestérol, en aval de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA (Hmg-CoA) réductase, qui est une des cibles privilégiées à l'heure actuelle dans les traitements contre l'hypercholestérolémie. Le fait de prendre la squalène synthase comme cible permettrait d'éviter les effets secondaires liés à l'inhibition de l'Hmg-CoA réductase. Lors de ses travaux, l'équipe de Shin a donc isolé les macrolactines A et F, à partir d'un microorganisme du genre *Streptomyces* et a mené une étude de l'activité de ces deux molécules. Les tests effectués sur des squalènes synthases de mamifères montrent l'activité prometteuse des deux macrolactines sur cette cible biologique. (Tableau 4)

Tableau 4 :

Sources d'enzymes	CI_{50} (µM)	
	Macrolactine A	**Macrolactine F**
Foie de porc	0,11	0,14
Foie de rat	1,66	1,53
Cellules humaines Hep G2	1,08	0,99
Levures	inactive	inactive

Des études d'activité en présence d'autres inhibiteurs connus de la squalène synthase ont révélé que le mécanisme d'action des macrolactines A et F était non compétitif. Ces résultats prometteurs font de ces deux molécules des candidats pour le traitement de l'hypercholestérolémie sanguine.

2.2 - Conclusion

La macrolactine A a un spectre assez large d'activité biologique *in vitro.* Son activité antibiotique a été démontrée sur différentes souches bactériennes, en particulier *S. aureus*, tout comme celle des autres macrolactines. Quelques éléments de relation structure-activité ont d'ailleurs pu être énoncés à partir de ces études. D'autre part, la macrolactine A possède une activité inhibitrice des virus *Herpes simplex* et de la réplication du VIH-1 humain et une certaine cytotoxicité sur des cellules cancéreuses de mélanome murin. Elle a également la propriété de protéger les neurones contre la toxicité du L-glutamate lors d'une ischémie cérébrale. Une équipe coréenne a montré son activité contre l'agent pathogène responsable de la gale commune de la pomme de terre. Et enfin, elle pourrait permettre de traiter l'hypercholestérolémie, en prenant pour cible la squalène synthase qui intervient dans la chaîne métabolique de biosynthèse du cholestérol.

Malheureusement, comme pour beaucoup de produits naturels, les études biologiques ont été freinées par la rareté de la molécule. En effet, les rendements d'extraction sont généralement faibles, quelle que soit la source et en tout cas pas suffisants pour fournir les biologistes avec des quantités significatives. De plus, en ce qui concerne le microorganisme étudié par Fenical, la quantité de macrolactine A extraite dépend fortement des conditions de culture de la bactérie ; les conditions optimales se sont révélées impossibles à reproduire.

Les biologistes ont donc passé le relais aux chimistes qui se sont intéressés à la synthèse de la macrolactine A, tant pour sa structure originale que pour en fournir des quantités appréciables.

II - Synthèses antérieures

De nombreux travaux ont été publiés sur la synthèse de la macrolactine A depuis sa découverte. Ces études ont utilisé des méthodologies variées, notamment pour construire de façon stéréosélective les trois systèmes diéniques conjugués. Nous commencerons par présenter les quatre synthèses totales publiées, avant de passer en revue plusieurs synthèses de fragments.

1 - Synthèses totales

1.1 - Synthèse de Pattenden

L'équipe de Pattenden a publié en 1996 la synthèse d'une forme protégée de la macrolactine A. Nous avons décidé d'inclure ces travaux dans les synthèses totales du macrolide, car il ne manquait aux auteurs qu'une seule étape de déprotection pour aboutir au produit naturel.[14]

Du point de vue stratégique, les auteurs ont souhaité utiliser des couplages croisés catalysés au palladium pour construire les systèmes diéniques, et notamment pour fermer le macrocycle. (Schéma 10)

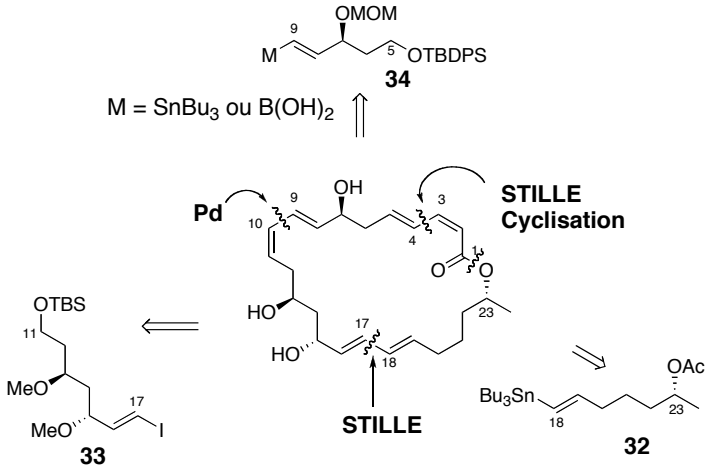


Schéma 10

Cette synthèse commence donc par l'élaboration des fragments **32** (C18-C24), **33** (C11-C17) et **34** (C5-C9). Le premier a été obtenu en quatre étapes à partir de l'époxyde

chiral **(*R*)-35**,[15] après hydrostannation et acétylation de l'alcool connu ***(R)*-36**. Le deuxième est issu du triol **37**, synthétisé lui-même d'après une méthode décrite par Sharpless.[16] Après protection des alcools libres, puis transformation du quatrième alcool en aldéhyde, une réaction de Takaï a permis de former le vinyl iodé voulu (**33**). Le troisième fragment (**34**) est obtenu à partir du triol protégé **39**. Les auteurs ayant d'abord envisagé un couplage de Stille, ils ont d'abord synthétisé le vinyl stannane (**34a**). Cependant les résultats du couplage, en terme de rendement et de sélectivité *Z/E,* ont été médiocres. Ils ont donc décidé d'utiliser un couplage de Suzuki, qui pouvait leur donner de meilleurs résultats. Le vinyl stannane **34a** a donc été transformé en acide boronique **34b**, avec un rendement correct. (Schéma 11)

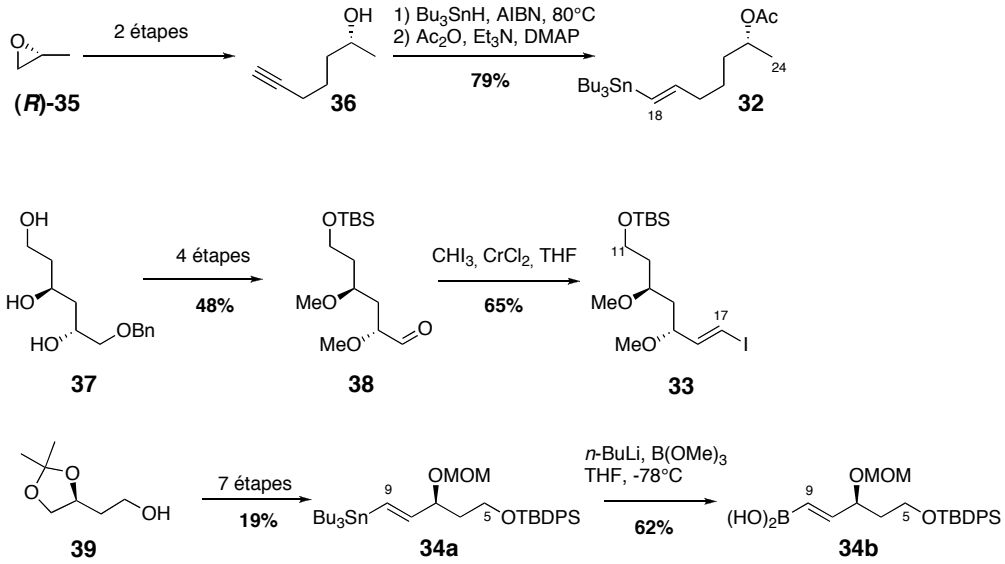


Schéma 11

Ces fragments ont ensuite été engagés dans les couplages croisés catalysés au palladium. Pour construire le diène (*E,E*), Pattenden *et coll*. ont utilisé une procédure décrite par Farina et Khrishnan utilisant comme ligand la triphénylarsine au lieu de la triphénylphosphine. Ce ligand semble accélérer la transmétallation - l'étape cinétiquement limitante - grâce à sa plus grande capacité à se dissocier du métal ; les auteurs invoquent un effet électronique, sans en préciser la nature.[17] Le couplage de Suzuki a été réalisé en présence d'hydroxyde de thallium, ce qui accélère également la réaction en formant un sel insoluble de iodure de thallium.[18] (Schéma 12)

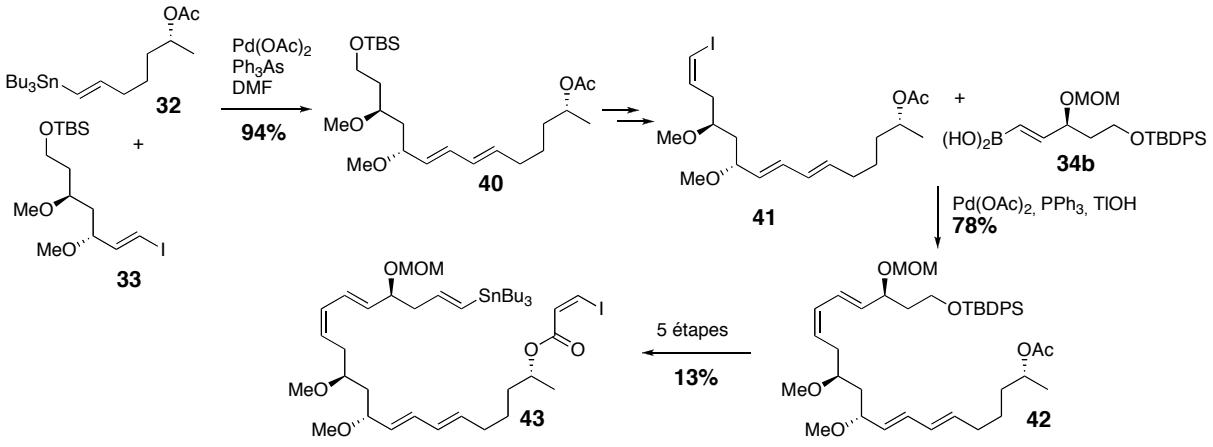


Schéma 12

L'intermédiaire **42** a ensuite été transformé en précurseur de cyclisation **43**, en 5 étapes (rendement 13%). La cyclisation a été réalisée par un couplage de Stille, dans les mêmes conditions que précédemment avec la triphénylarsine et un rendement correct de 58%. Malheureusement, Pattendent *et coll.* n'ont pas réussi à déprotéger complètement le produit obtenu, et n'ont obtenu qu'un mélange des dérivés méthylés en C-15 (**45a**) et en C-13 (**45b**). (Schéma 13)

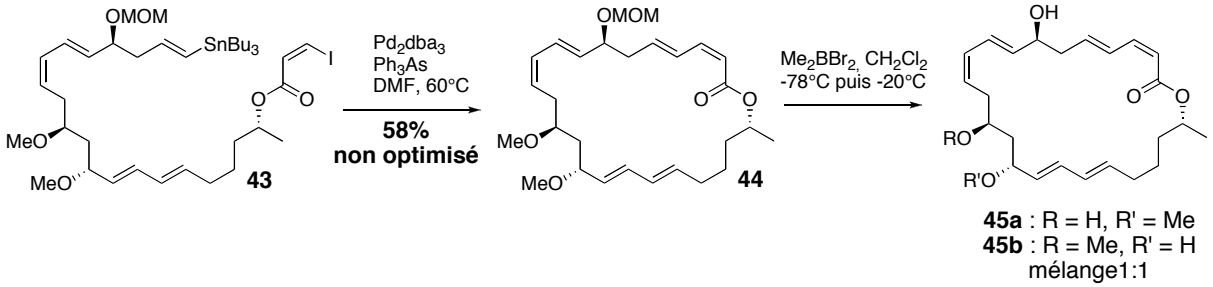


Schéma 13

Par cette synthèse en 28 étapes, dont 16 pour la séquence la plus longue, et 0,6% de rendement, Pattenden a surtout voulu illustrer le potentiel synthétique des couplages croisés au palladium, et notamment celui de Stille, en particulier pour réaliser des macrocyclisations. D'autres travaux similaires sont résumés dans une revue récente.[19] Dans les synthèses suivantes de la macrolactine A, les différentes équipes ont aussi beaucoup utilisé le couplage de Stille pour construire les systèmes diéniques.

1.2 - Synthèse de Smith

L'équipe de Smith a publié deux synthèses de la macrolactine A, dont nous ne présenterons ici que la deuxième.[20,21] Elles diffèrent par la tactique de macrocyclisation, réalisée par un couplage de Stille. Les étapes clés de cette synthèse sont donc trois couplages croisés et deux réactions d'allylation asymétrique, donnant les deux énantiomères d'un même fragment **46**. Ces deux énantiomères sont respectivement utilisés pour former les parties nord et ouest de la molécule. (Schéma 14)

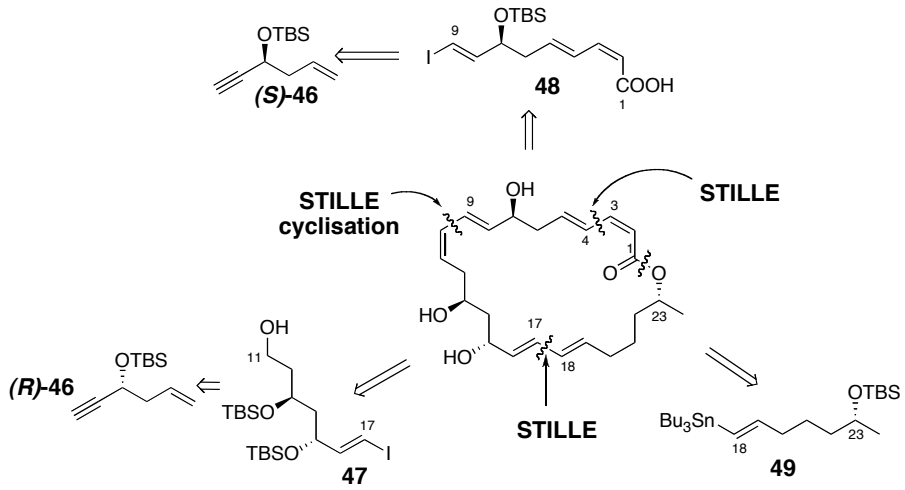


Schéma 14

Les fragments C1-C9 et C11-C17 proviennent donc tous les deux du propionaldéhyde **50**, dont l'allylation asymétrique avec les deux énantiomères de l'allyldiisocampheylborane a donné les deux énantiomères ***(R)*-46** et ***(S)*-46**. On notera l'utilisation de l'hydrure décrit par Evans pour obtenir le diol *anti*[22] ; la diastéréosélectivité de la réduction est contrôlée par l'hydroxyle déjà en place, *via* un état de transition cyclique à six chaînons, de conformation chaise. Le diène (*Z,E*) C2-C5 a été obtenu par un premier couplage de Stille. Le quatrième centre asymétrique a été construit *via* l'alcool ***(S)*-36**, dont l'hydrostannation a donné un mélange *E/Z* 4:1. (Schéma 15)

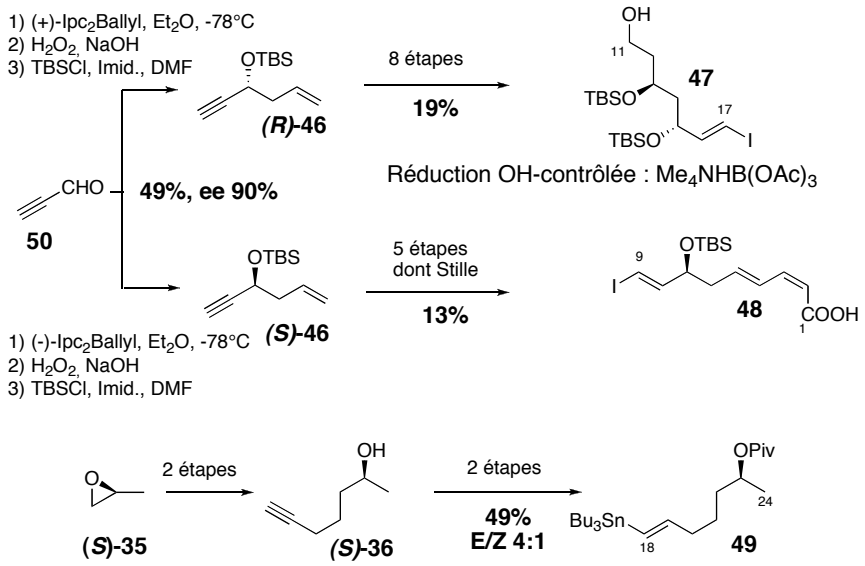


Schéma 15

Pour rassembler ces fragments, Smith a utilisé des couplages croisés au palladium. Le premier, entre **47** et **49** a été effectué dans des conditions classiques avec 63% de rendement et le produit de couplage **51** a été transformé en dérivé stannylé **52**. Le précurseur de cyclisation **53** a alors été obtenu par réaction de Mitsunobu avec l'acide **48**. Après plusieurs essais pour améliorer le rendement, la macrocyclisation a été réalisée par un dernier couplage de Stille dans des conditions particulières : milieu dilué, en présence de Ph_2PONBu_4 pour capter les résidus d'étain,[23] et avec la fonction $SnMe_3$, qui est plus réactive que $SnBu_3$. Le rendement de 67% obtenu était satisfaisant et la dernière étape de déprotection a finalement pu être réalisée pour donner la macrolactine A. (Schéma 16)

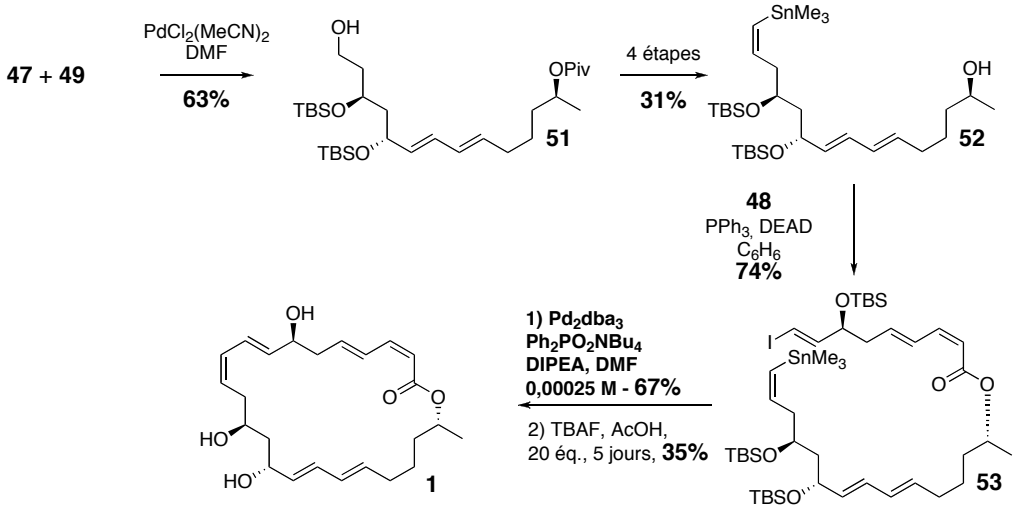


Schéma 16

Smith a ainsi réalisé la première synthèse totale de la macrolactine A, avec 25 étapes dont 17 dans la plus longue séquence linéaire (rendement 0,6%). Cette synthèse convergente utilise judicieusement une réaction asymétrique pour produire deux produits énantiomères servant chacun à former deux parties différentes de la molécule.[21]

1.3 - Synthèse de Carreira

Dans sa synthèse publiée en 1998, Carreira a utilisé la même stratégie que Smith pour installer trois des centres asymétriques[24]: une réaction d'aldolisation vinylogue catalytique et asymétrique lui a permis de former les deux énantiomères ***(R)*-56** et ***(S)*-56**, précurseurs respectifs des parties ouest et nord de la macrolactine A. Pour les trois systèmes diéniques, Carreira avait envisagé deux couplages de Stille (dont un pour la macrocyclisation), et une réaction de Still-Gennari.[25] (Schéma 17)

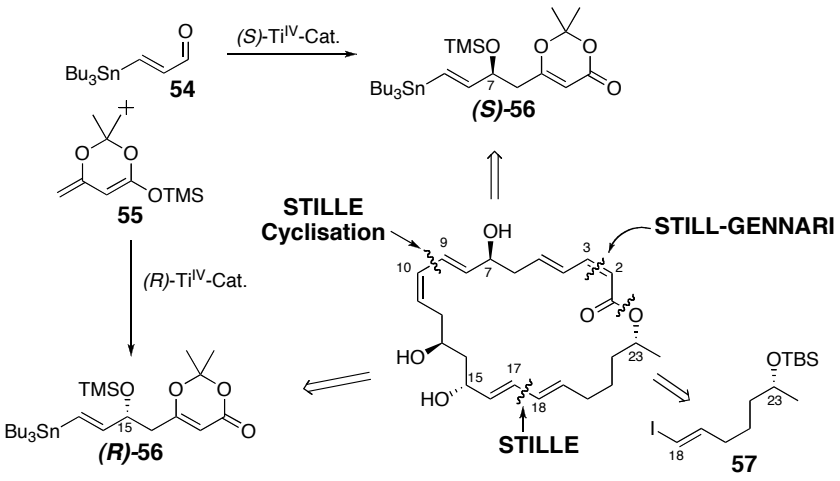


Schéma 17

En pratique, les auteurs ont donc obtenu leurs deux produits d'aldolisation avec 92 % d'excès énantiomérique. L'isomère *R* est le précurseur du fragment C11-C17 (**58**) portant le diol 1,3. Celui-ci a été obtenu par réduction contrôlée avec l'hydrure d'Evans[22] avec un rapport diastéréoisomérique de 14:1. Le premier couplage de Stille a alors été réalisé, avec un rendement de 69%, entre le produit **58** et le vinyl iodé **57**, préalablement synthétisé avec une sélectivité *E/Z* de 8:1. Le produit de couplage **59** a été transformé en cinq étapes pour introduire la double liaison *Z* C11-C12 iodée (par une réaction de Wittig), et le phosphonate fluoré en C-3 (**60**). (Schéma 18)

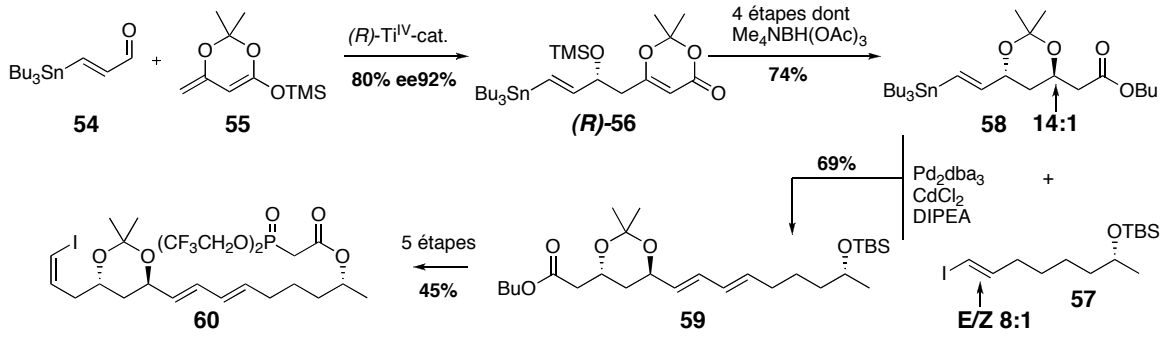


Schéma 18

Formé à partir de l'énantiomère ***(S)*-56,** l'aldéhyde **61** a ensuite été engagé dans l'oléfination de Still-Gennari avec le produit **60**. Celle-ci a été réalisée dans les conditions décrites à l'origine : avec comme base le KHMDS en présence d'éther couronne 18-C-6. Ces conditions permettent la décomposition de l'oxaphosphétane cinétique, de configuration *cis*, conduisant à la double liaison Z.[25] Le précurseur de cyclisation **62**, obtenu avec un rendement de 60%, a ensuite été engagé dans le dernier couplage de Stille intramoléculaire et, enfin, une déprotection a permis d'obtenir la macrolactine A. (Schéma 19)

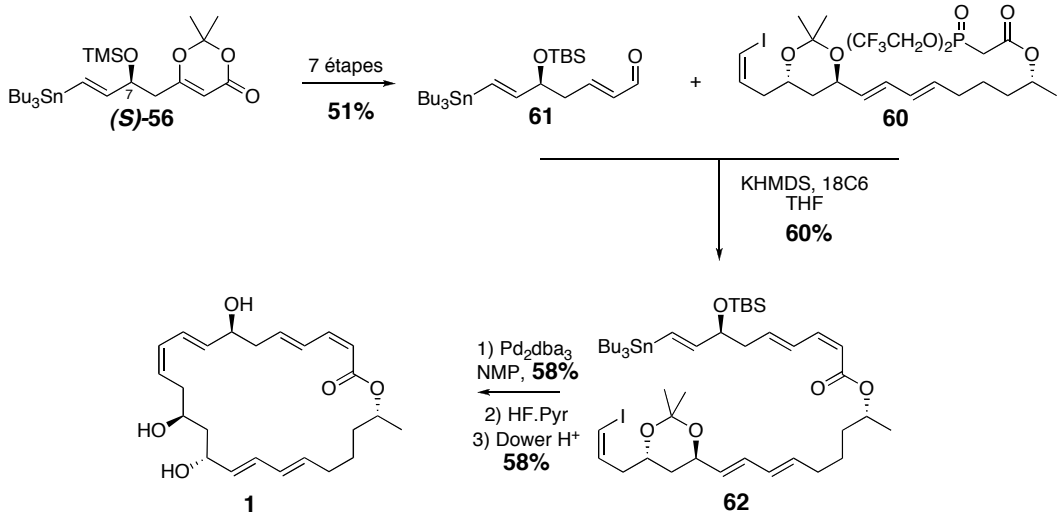


Schéma 19

Cette synthèse de 26 étapes, dont 16 pour la séquence linéaire la plus longue, a permis à l'équipe de Carreira d'obtenir 1,1 g de produit final, à partir de 15 g de *(R)*-3-hydroxybutyrate de méthyle (précurseur du diénolate intervenant dans l'aldolisation vinylogue). Le rendement global de cette synthèse est donc de 2,4%.[24]

1.4 - Synthèse de Marino

La dernière synthèse totale de la macrolactine A a été publiée par l'équipe de Marino en 2002.[26] Ces travaux utilisent deux méthodologies originales développées dans leur laboratoire.

La première méthodologie permet de synthétiser le sulfoxyde **67** ; ce dernier correspond au synthon envisagé par les auteurs pour la partie diol 1,3 de la macrolactine, avec deux positions électrophiles voisines des deux alcools. La stéréochimie des deux centres portant les oxygènes est déterminée par le choix des réactifs. L'un des centres provient du produit de départ chiral **63**. Le deuxième est construit par la réduction diastéréosélective du β-cétosulfoxyde décrite par l'équipe de Solladié ; en fonction des conditions expérimentales, les deux configuration relatives peuvent être obtenues.[27,28] Ici, l'isomère nécessaire à la synthèse de la macrolactine A, **67a**, a été obtenu en partant du *(R)*-5-chloro-3-hydroxybutanoate d'éthyle **(*R*)-63**, et en réduisant le β-cétosulfoxyde par du DIBALH en présence de $ZnCl_2$.[28] Cette dernière réaction a permis d'obtenir un rapport diastéréoisomérique de 97:3 (Schéma 20)

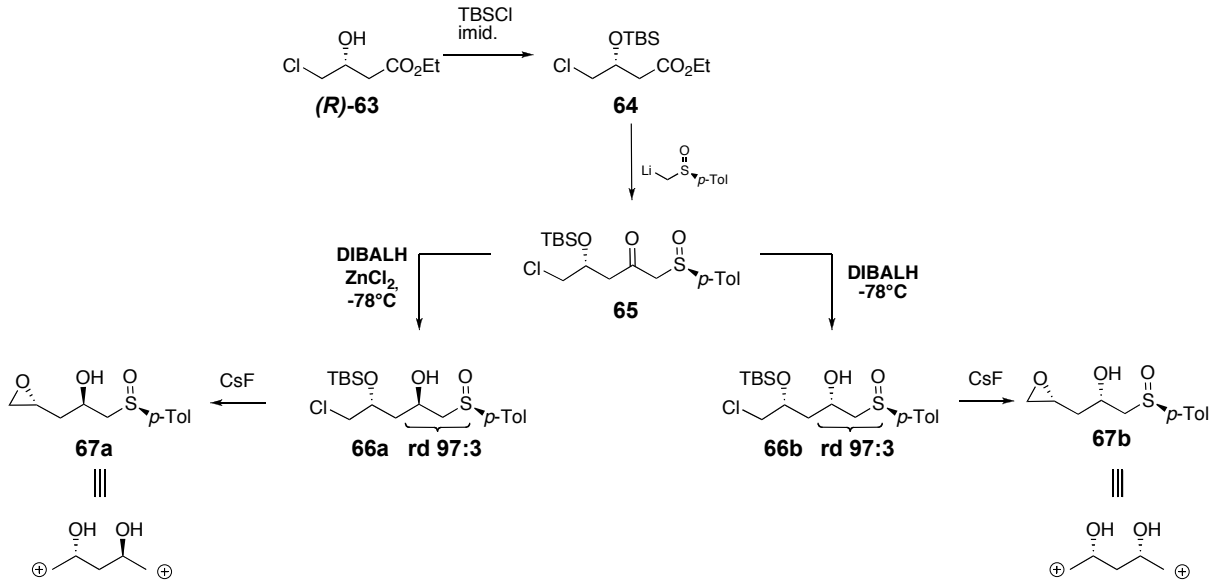


Schéma 20

La deuxième méthodologie utilisée par Marino fait intervenir le tellure vinylique **69,** dont la synthèse est décrite dans le schéma 21. Une transmétallation avec une sourece de

cuivre permet la formation du cuprate d'ordre supérieur **70**, qui peut lui-même s'additionner sur un électrophile, ici l'époxyde de **67a**.[29,30]

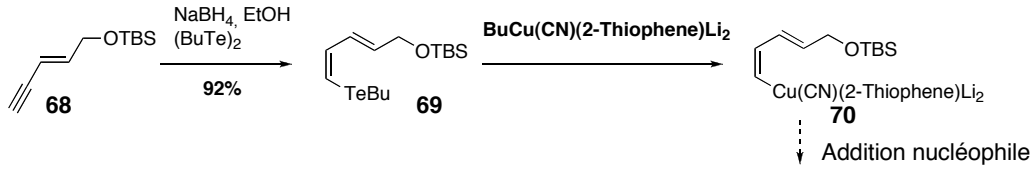


Schéma 21

Pour former les deux autres diènes, Marino avait envisagé un couplage de Stille (diène (*Z,E*) C2-C5) et une oléfination de Julia-Lythgoe (diène (*E,E*) C16-C19). Enfin, une réaction de macrolactonisation avait été envisagée pour terminer la synthèse. (Schéma 22)

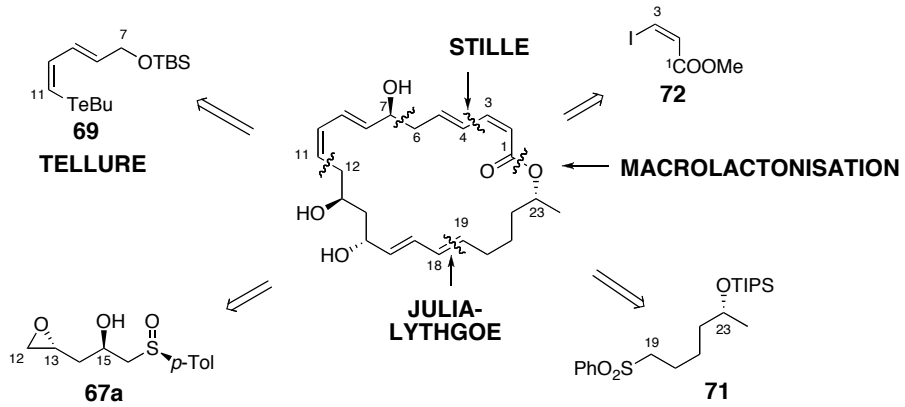


Schéma 22

La première étape-clé de cette synthèse était donc l'addition du tellure **69** sur la fonction époxyde de **67a**, en présence d'un cuprate, pour donner, après aménagement fonctionnel, le fragment ouest (**73**) de la macrolactine A, qui porte le diol 1,3 *trans* et un diène *Z,E* voisin. (Schéma 23)

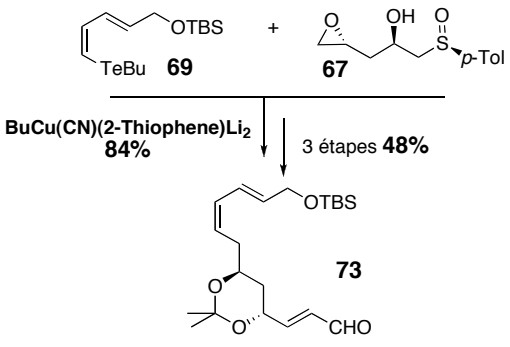


Schéma 23

Ensuite, la sulfone **71** a été synthétisée, à partir du β-cétosulfoxyde chiral **74**. Le centre stéréogène a été introduit par réduction diaséréosélective de ce sulfoxyde dans les conditions de Solladié.[31] Trois étapes supplémentaires ont conduit à la sulfone. (Schéma 24)

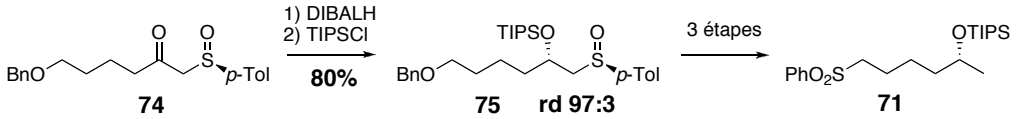


Schéma 24

Cette sulfone et l'aldéhyde insaturé **73** ont ensuite été mis en réaction dans les conditions de Julia-Lythgoe, pour donner le diène (*E,E*) de façon très majoritaire. Parmi les huit étapes menant au précurseur de macrolactonisation, on compte l'addition nucléophile asymétrique du bromure de propargyl zinc complexé à la *N*-méthyléphédrine sur l'aldéhyde en C-7. Cette réaction originale n'a malheureusement donné qu'une diastéréosélectivité moyenne (67:33). Le dernier système diénique a été formé par couplage de Stille avec le *(Z)*-3-iodopropénoate de méthyle. La macrolactonisation a été effectuée selon la procédure de Yamaguchi-Yonemitsu. (Schéma 25)

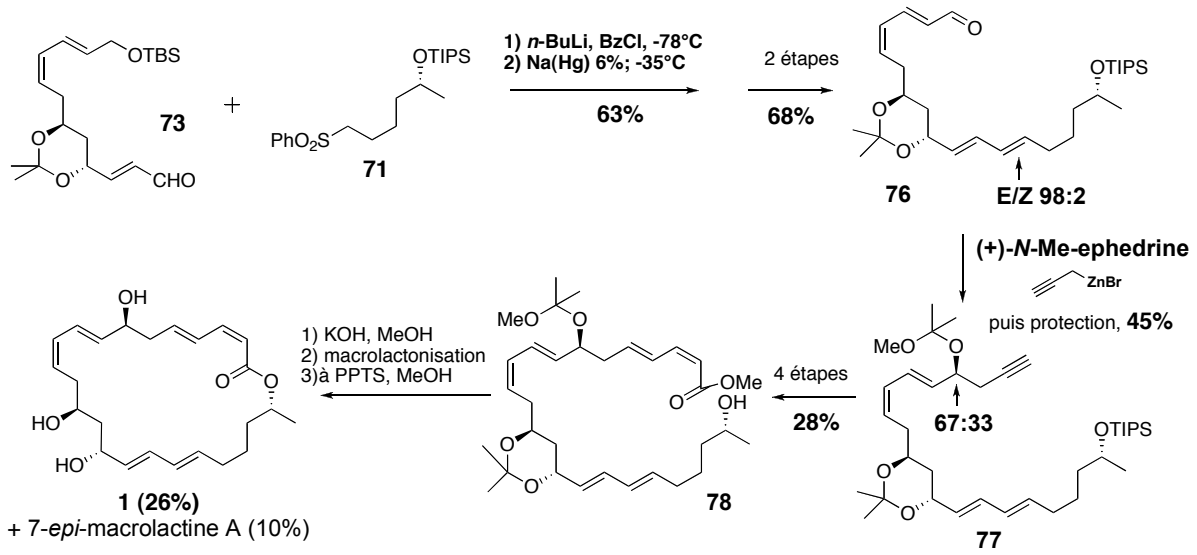


Schéma 25

Marino a donc obtenu un mélange de macrolactine A et de 7-*épi*-macrolactine A en 28 étapes, dont 21 dans la plus longue séquence réactionnelle, avec un rendement global de 0,3%. Cette synthèse utilise des méthodologies originales basées notamment sur les tellures vinyliques et la réduction diastéréosélective de β-sulfoxyde chiraux.[26]

2 - Etudes synthétiques et fragments

De nombreuses autres équipes ont travaillé sur la synthèse de fragments et d'analogues de la macrolactine A, avec des méthodologies variées. Nous nous limiterons ici à des exemples de synthèse de fragments, en les regroupant selon le type de méthodologie employé.

2.1 - Utilisation de complexes (diène)$Fe(CO)_3$

Inspirées par les trois systèmes 1,3-diéniques des macrolactines, plusieurs équipes ont songé à utiliser des complexes de fer coordiné aux diènes conjugués. Le fer joue alors le rôle de groupement protecteur du motif diène 1,3 et permet également d'exercer un contrôle de la stéréochimie lors de la formation des centres voisins.

René Grée a publié une synthèse du fragment C16-C24 présentée dans le schéma 26.[32] La réaction du complexe **79**, optiquement actif, avec le dérivé **80**, en présence de *t*-BuLi a donné le dérivé **82**. Après déoxygénation en α du complexe, celui-ci a été transformé en aldéhyde **83** (fragment C14-C24), sur lequel une addition nucléophile diastéréosélective peut être envisagée. (Schéma 26)

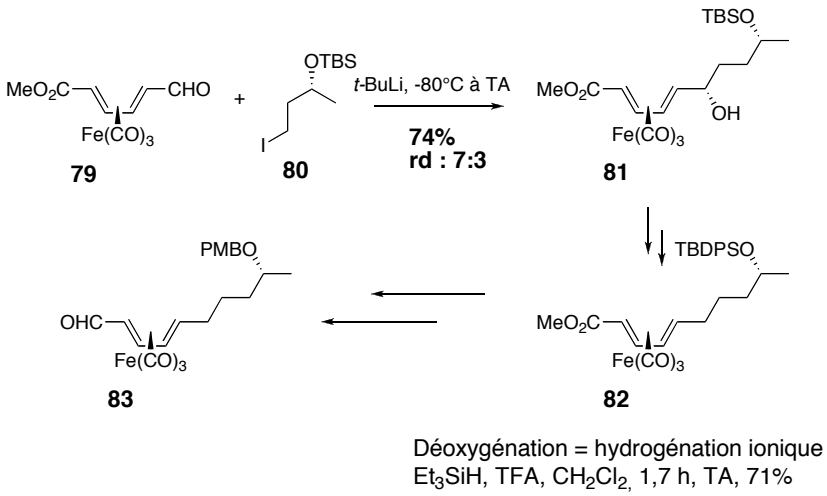


Schéma 26

Suite à ces travaux, l'équipe de Donaldson a présenté la synthèse du fragment C7-C24 de la macrolactine A en utilisant le même complexe de départ **79**.[33] Ce complexe est synthétisé à partir du (*R*)-glycéraldéhyde protégé **84**. Après protection de l'alcool primaire, les deux diastéréoisomères **86a** et **86b** sont séparables par chromatographie. La déprotection et la coupure oxydante de chaque diol permettent d'obtenir respectivement **(-)-79** et **(+)-79**.[34] (Schéma 27)

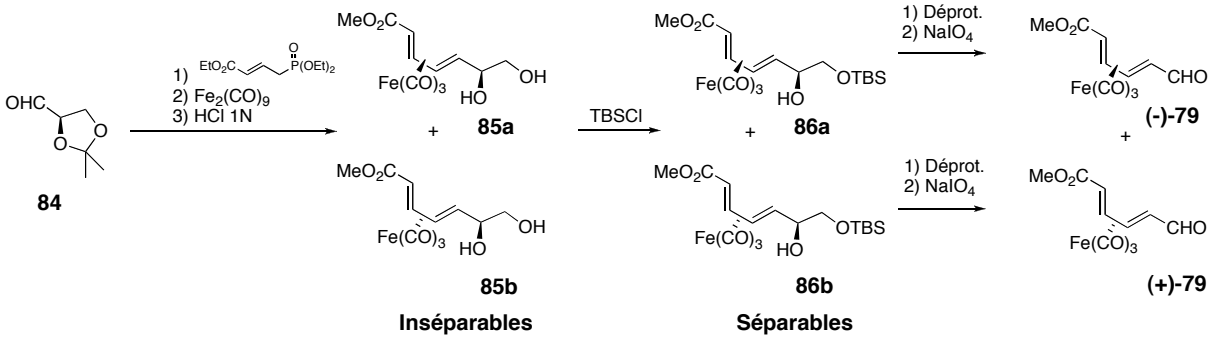


Schéma 27

La partie C14-C24 a pu être synthétisée à partir de l'isomère **(-)-79**, dont l'allylation asymétrique donne un diastéréoisomère majoritaire **87**. Le centre formé permet alors de contrôler la configuration du centre C-23 en dirigeant la diastéréosélectivité de l'alkylation du lactol **88**.[35] (Schéma 28)

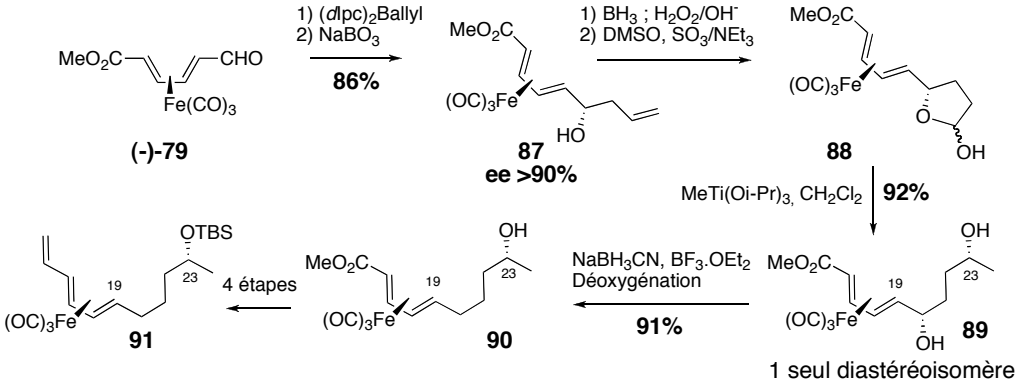


Schéma 28

De son côté, la partie C7-C13 a été construite à partir de l'énantiomère **(+)-79**, en passant par le complexe optiquement actif **93**. L'addition nucléophile sur ce complexe a donné deux produits qui sont en équilibre en milieu acide. Le premier, **94**, qui résulte de l'addition en β de l'ester est le produit cinétique. L'autre, **95**, provient de l'addition en position terminale et est le produit thermodynamique requis. L'équilibre lui est donc favorable, si on laisse réagir assez longtemps. L'action du TBAF sur ce dernier hydrolyse l'ester silylé et provoque la décarboxylation pour donner le produit **96**.[36] (Schéma 29)

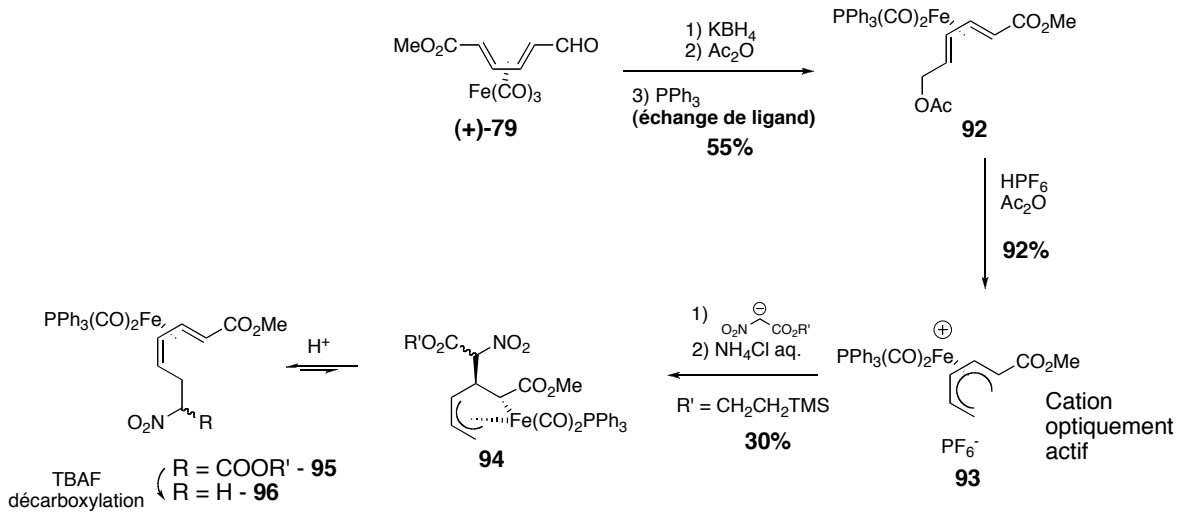


Schéma 29

Le couplage des deux fragments a été effectué par une cycloaddition [3+2] diastéréosélective, entre l'oxyde de nitrile dérivé du composé nitro **96** et la double liaison libre de **91**.[37] La diastéréosélectivité est dirigée par l'encombrement du noyau $Fe(CO)_3$. Ensuite, une hydrogénation sur nickel de Raney a permis de réduire l'isooxazoline en cétone

β-hydroxylée. La réduction de celle-ci par l'hydrure d'Evans a donné le diol 1,3 *trans*,[22] puis deux autres étapes ont donné le fragment C7-C24 (**98**) décomplexé. (Schéma 30)

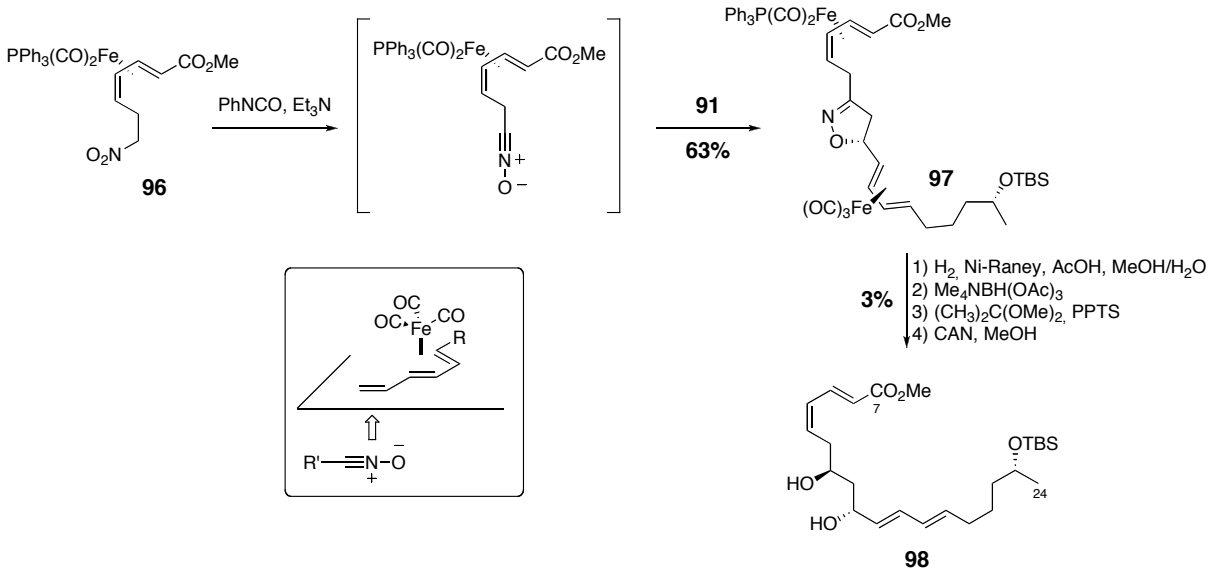


Schéma 30

Une troisième équipe, celle de Takemoto, a également utilisé ce type de complexe de fer dans une réaction d'addition nucléophile, dont le mécanisme est décrit dans la figure 3. Le complexe de départ **A** porte un alcool activé par un groupement phosphonate, qui part sous l'action d'un acide de Lewis, pour donner le complexe cationique **C**. Un nucléophile peut alors attaquer ce complexe pour former majoritairement le diène *Z/E* **D**. Dans cette réaction régio- et stéréosélective, les deux doubles liaisons ont formellement migré d'un carbone, d'où le nom de « migration 1,2 » donné par les auteurs.[38] (Figure 3)

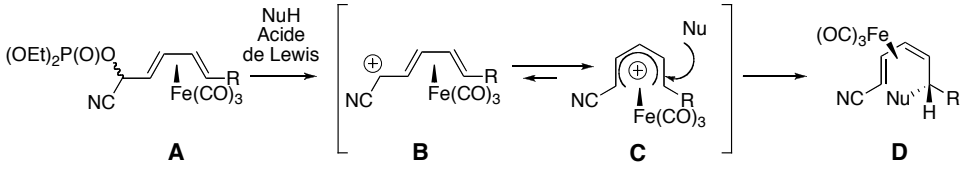


Figure 3 : réaction de « migration 1,2 », addition nucléophile sur un complexe cationique de fer

Cette réaction est l'étape clé de leur synthèse racémique du fragment C1-C15 à partir du complexe *méso* **99**.[39] Une aldolisation diastéréosélective, dirigée par le noyau $Fe(CO)_3$ (rd 4:1), a permis d'obtenir l'alcool **100**. Obtenu après aménagement fonctionnel, le nitrile **101** a été engagé dans la réaction de « migration 1,2 ». Cette dernière ne marche pas avec un simple

hydrure, mais a donné, avec le 4-fluorothiophénol, le complexe (*Z,E*) **102** désiré. Sept autres étapes, dont un couplage de Suzuki, permettent d'obtenir le produit **103**. Les auteurs ont alors fait plusieurs tentatives de couplage entre celui-ci avec le zincique **104**, sans succès, sans doute à cause du manque de réactivité de l'aldéhyde. En effet, cette même réaction donne un rendement de 50% avec le benzaldéhyde. (Schéma 31).

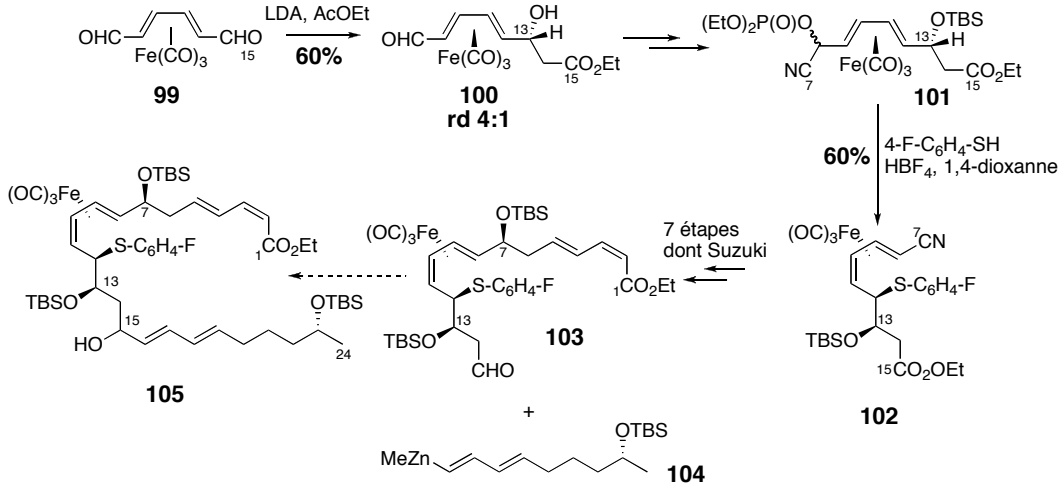


Schéma 31

Ces travaux montrent l'utilité synthétique des complexes de fer pour protéger les motifs diène conjugués et également pour contrôler la stéréochimie des centres formés en position voisine.

2.2 - Oléfinations de type Wittig

Deux équipes ont envisagé d'utiliser des réactions de Wittig et de Horner-Wadsworth-Emmons pour construire les systèmes diéniques. En 1996, l'équipe de Tanimori[40] a publié la synthèse des fragments C3-C9 (**109**) et C17-C24 (**114**) utilisant la procédure d'homologation de Takacs pour former des esters insaturés de configuration *E*.[41] Cette procédure « one-pot » prévoit la réduction contrôlée (-78°C) de l'ester par du DIBALH, suivie immédiatement de l'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons. (Schéma 32)

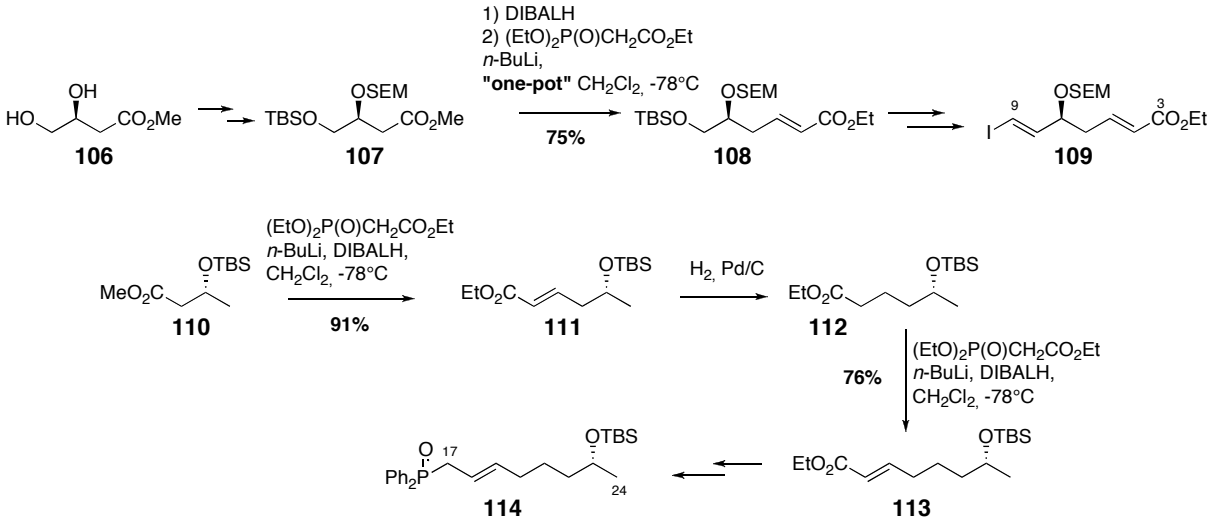


Schéma 32

L'équipe de Bai, a, de son côté, publié la synthèse d'un précurseur de cyclisation dans laquelle quatre doubles liaisons sur six sont formées par une variante de la réaction de Wittig.[42-44] L'aldéhyde **115** peut être synthétisé à partir du triol **37** connu. Une première réaction en présence de phosphonocrotonate d'éthyle (**116**) et de LiOH a ensuite permis de construire le diène (*E,E*) C16-C19 (**117**). Dans cette procédure, décrite aussi par Takacs,[45] le LiOH est une base relativement douce qui permet de ne pas dégrader l'aldéhyde fragile, et aucune hydrolyse de l'ester obtenu n'est observée. Le produit obtenu est couplé avec la sulfone **118** pour donner, après aménagements fonctionnels, le phosphonium **119**. (Schéma 33)

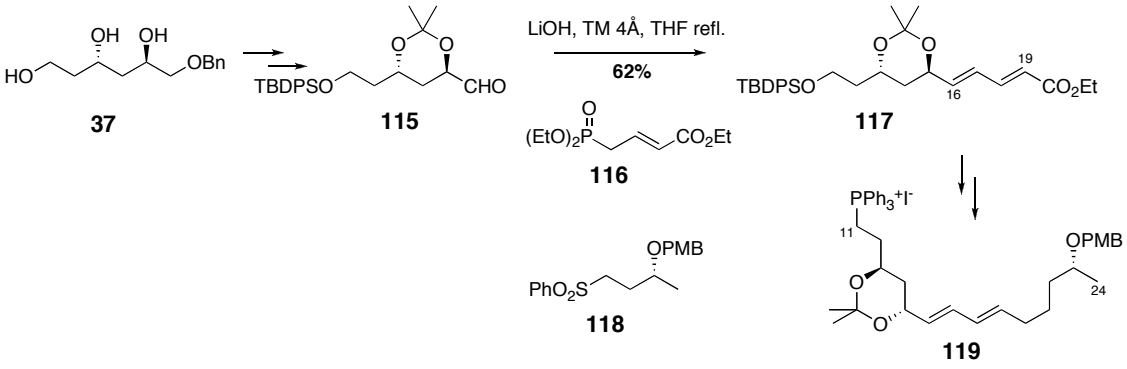


Schéma 33

Pour former le fragment C1-C8, Bai *et coll.* ont utilisé une réaction de Horner-Wadsorth-Emmons *Z*-sélective avec le phosphonate de Ando, **121**.[46] L'aldéhyde **120**, obtenu à partir de l'acide *(S)*-malique, a donc été mis en présence du phosphonate **121** et de NaH,

dans le THF pour donner le diène (*Z,E*) correspondant (**122**) avec une sélectivité de 5:1 ; la même réaction dans les conditions de Still-Gennari[25] leur avait donné une meilleure sélectivité mais un rendement moins bon. Ensuite, une réaction de Wittig leur a permis d'obtenir l'aldéhyde **123**. (Schéma 34)

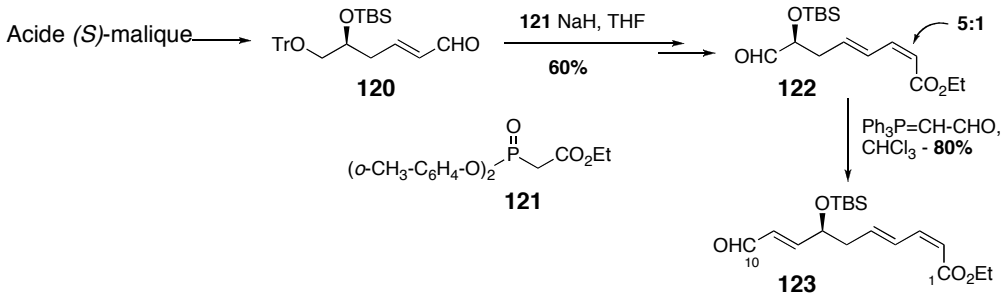


Schéma 34

Les deux fragments ont été couplés grâce à une réaction de Wittig, avec une excellente sélectivité *Z/E* de 98:2. Malheureusement, la déprotection du groupe PMB leur a posé quelques problèmes et ils n'ont pas pu jusqu'à présent réaliser la cyclisation. (Schéma 35)

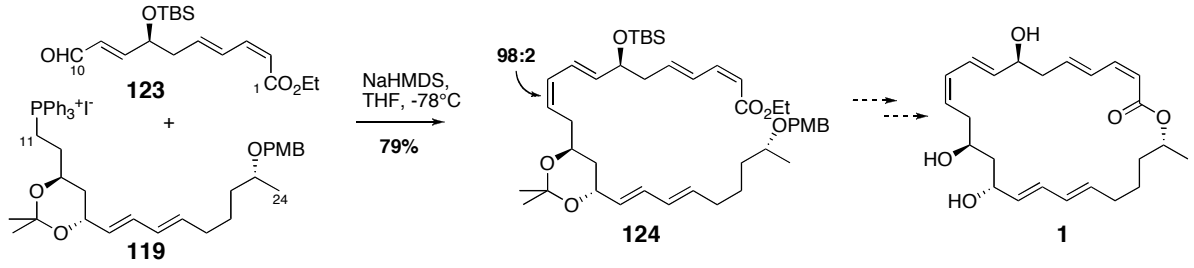


Schéma 35

2.3 - Elimination réductrice et réduction de β-cétosulfoxydes chiraux

En 2004, Bonini et Colobert et Solladié ont publié, en collaboration, une synthèse convergente du fragment C12-C24 de la macrolactine A, qui consistait à coupler les deux aldéhydes **126** et **128** avec le dérivé organométallique **127**.[47] (Schéma 36)

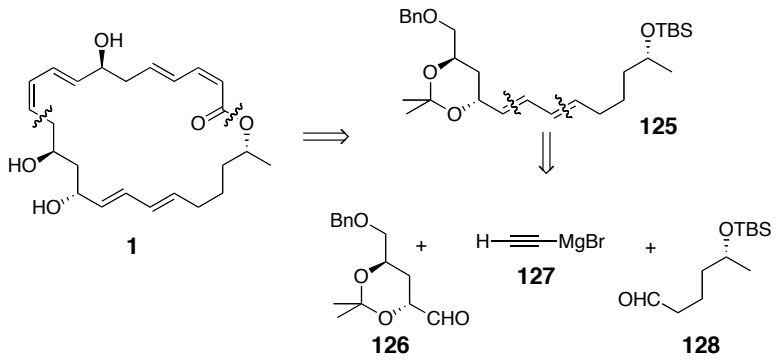


Schéma 36

Les étapes-clés de cette synthèse sont une réaction de réduction diastéréosélective d'un β-céto-sulfoxyde chiral, pour construire le centre C-23,[31,48] et une élimination réductrice permettant d'obtenir le diène (*E,E*) C16-C19 à partir du diol propargylique obtenu par le double couplage mentionné précédemment.

Ainsi, l'aldéhyde **128** a été obtenu à partir du sulfoxyde **129**, dont la réduction a donné une excellente diastéréosélectivité de 98:2. (Schéma 37)

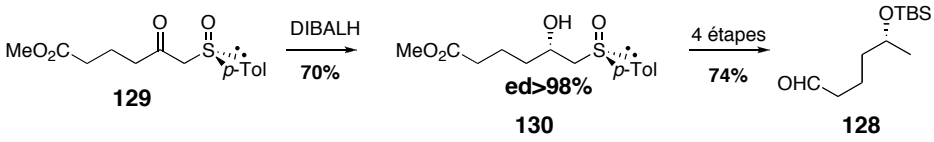


Schéma 37

L'aldéhyde **126** a été obtenu en 9 étapes à partir de l'époxyde optiquement actif **131**, avec un très bon rendement global de 46% et une diastéréosélectivité *anti/syn* de 98:2. (Schéma 38)

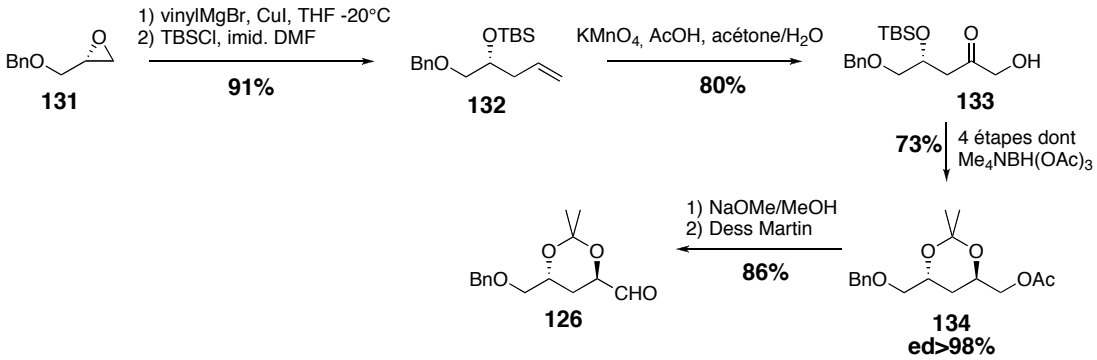


Schéma 38

Enfin les deux aldéhydes ont été couplés par deux alkylations successives pour donner le diol **136**. La triple liaison a été réduite sur palladium empoisonné au $BaSO_4$, puis la benzoylation des deux hydroxyles, suivie de leur élimination réductrice a donné le diène (*E,E*) avec une pureté isomérique de 98% et un rendement de 60% sur 3 étapes. (Schéma 39)

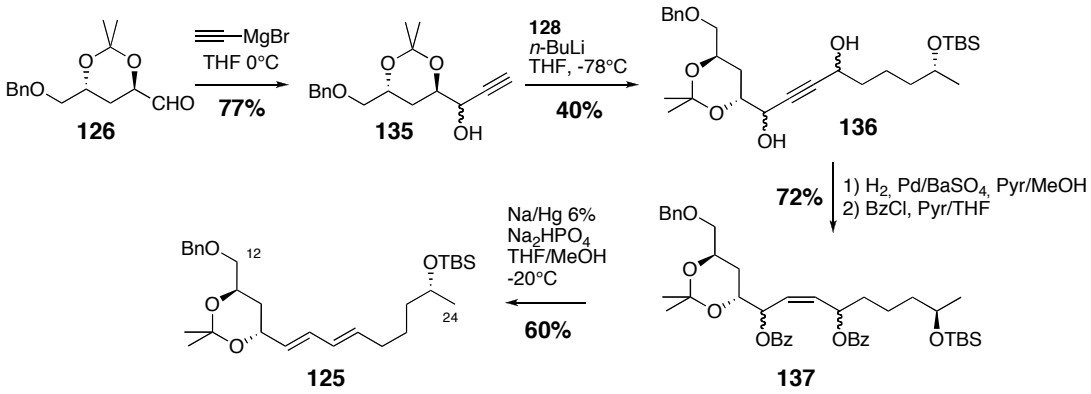


Schéma 39

2.4 - Autres stratégies de construction des centres asymétriques

a) Aldolisations stéréosélectives

On sait que les éthyl cétones se prêtent bien à des réactions d'aldolisation énantiosélectives qui permettent de produire efficacement des motifs polypropionates. Les polyacétates sont, de leur côté, plus difficilement accessibles par ce type de stratégie. L'équipe de Vilarrasa a voulu répondre à ce problème en proposant une stratégie utilisant des intermédiaires de type CH_3-(C=O)-Y, précurseurs d'énolates, dans deux réactions d'aldolisation énantiosélectives pour former les centres C-7 et C-15.[49] (Schéma 40)

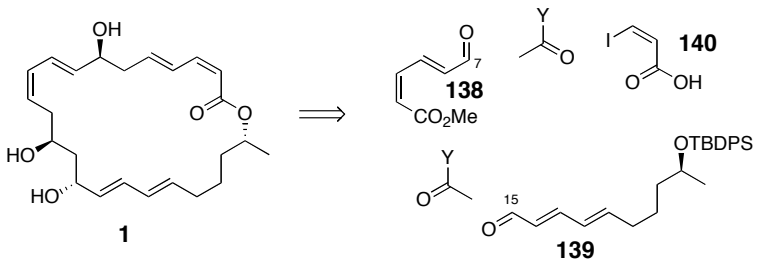
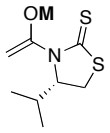
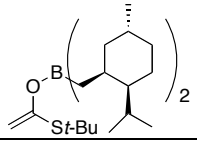
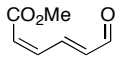
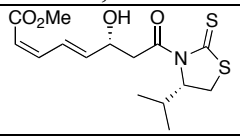
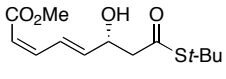
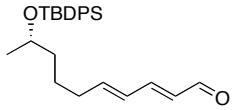
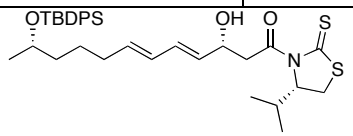
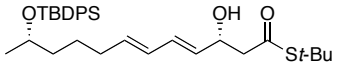


Schéma 40

Quatre types de procédures ont été utilisées. Les deux premières font intervenir des énolates portant les copules chirales de Nagao,[50] avec $Sn(OTf)_2$ ou $TiCl_4$ comme acide de Lewis. La troisième utilise un énolate de bore dérivé de la menthone développé par Gennari.[51] Enfin la dernière est une aldolisation de Mukaiyama catalysée par un complexe titane-BINOL, une réaction décrite par Keck.[52] Les résultats sur les aldéhydes **138** et **139** sont présentés dans le tableau 5. Les énolates de Nagao semblent avoir donné les meilleurs résultats. (Tableau 5)

Tableau 5 :

Enolate				 Ti(O*i*-Pr)$_4$ *(R)*-BINOL
Conditions	M = SnOTf *N*-éthylpipéridine CH_2Cl_2, -78°C	M = $TiCl_4$ DIPEA CH_2Cl_2,-40°C	Et_3N CH_2Cl_2- Et_2O 0°C	LDA, TMSCl Et_2O -78°C
 **138**				
	Rdt : 63% **97:3**	Rdt : 84% 95:5	Rdt 57% ee 92%	Rdt : 66% ee 89%
 **139**				
	Rdt : 90% 90:10	**Rdt 80%** **93:7**	Rdt 63% ed 80%	Rdt 54% ed 46%

b) Un précurseur cyclique du diol 1,3 *anti*

Avec la même volonté de résoudre le problème de formation stéréosélective des polyacétates, Hoffmann a publié, en 2001, la synthèse du dérivé **145** qui est un précurseur du fragment C11-C17 de la macrolactine A. Cette synthèse est basée sur la désymétrisation de la 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one (**141**).[53] (Schéma 41)

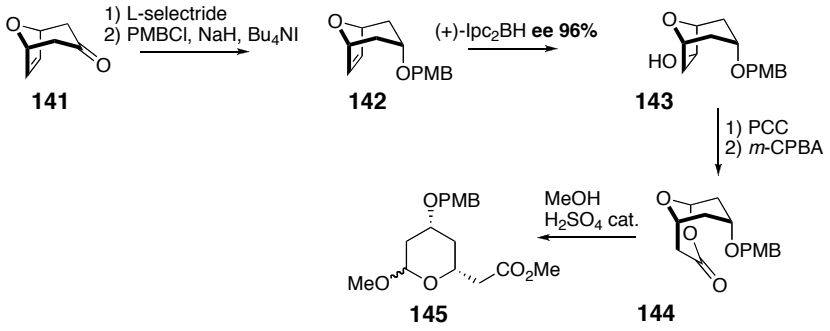


Schéma 41

La réduction de l'ester **145**, suivie de l'ouverture du cycle en présence de dithiane a fourni le fragment C11-C17 (**147**) de la macrolactine A, portant le diol 1,3 *anti*. Cette ouverture de cycle est concomitante avec la déprotection du groupe PMB, par assistance nucléophile du dithiane.[53] (Schéma 42)

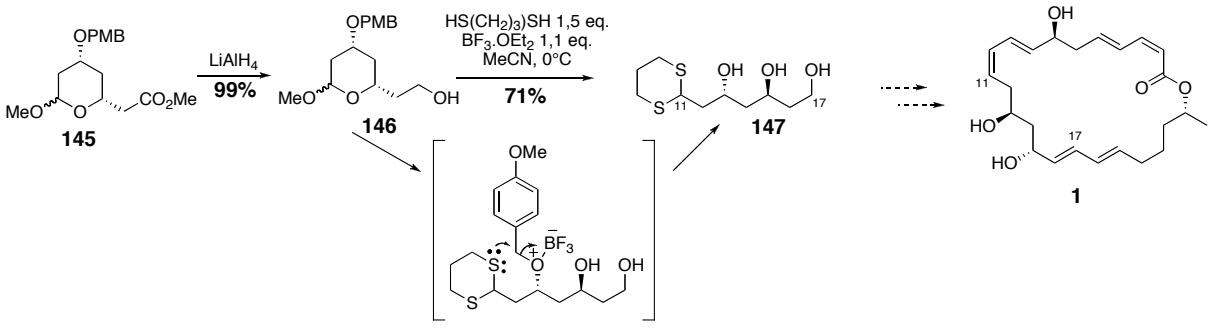


Schéma 42

3 - Bilan des études synthétiques

On a donc vu, dans ces dernières pages, les différents efforts menés en vue de la synthèse de la macrolactine A.

Les quatre synthèses totales ont été réalisées en un nombre comparable d'étapes (de 25 à 28), avec une convergence comparable également. Les quatre équipes ont utilisé en majorité des couplages croisés de Stille pour construire les systèmes conjugués, et également pour réaliser la macrocyclisation. Marino est le seul à avoir utilisé une réaction de macrolactonisation pour fermer le cycle. Pattenden a choisi de partir du pool chiral pour

obtenir les centres asymétriques. Les trois autres ont utilisé des réactions diastéréo- ou énantiosélectives.

D'autres équipes ont travaillé sur la synthèse de cette molécule, sans la mener à bout, mais avec des méthodes efficaces pour faire face aux problèmes posés, en particulier, par les systèmes diéniques. Parmi ces travaux, on peut mentionner l'utilisation concluante des réactions de Wittig et de Horner-Wadwsorth-Emmons par l'équipe de Bai, qui a obtenu en 21 étapes un précurseur de cyclisation. D'autres équipes ont montré le grand potentiel synthétique des complexes (diène)$Fe(CO)_3$. Enfin, les stratégies variées pour former les centres asymétriques passent majoritairement par le pool chiral ou un auxiliaire (complexe de fer, sulfoxyde chiral, copule de Nagao, etc.)

III - Analyse rétrosynthétique

Comme illustré dans la partie précédente, les systèmes diéniques de la macrolactine A ont été principalement obtenus par des couplages catalysés par du palladium, de type Stille ou Suzuki, ou par des oléfinations de type Wittig. Dans notre rétrosynthèse, nous avons envisagé de synthétiser ces systèmes diéniques avec des méthodologies différentes.

Ainsi la macrolactine A pourrait être obtenue à partir des deux fragments principaux **I** et **II**. Ces deux fragments pourraient être couplés par alkylation pour donner la cétone propargylique **148**. Cette dernière pourrait être isomérisée en cétone diénique pour donner le système conjugué C16-C19.[54] Après cela, les fragments **III** et **IV** pourraient être greffés par une réaction d'allylation asymétrique, une estérification et une réaction de Heck intramoléculaire. (Schéma 43)

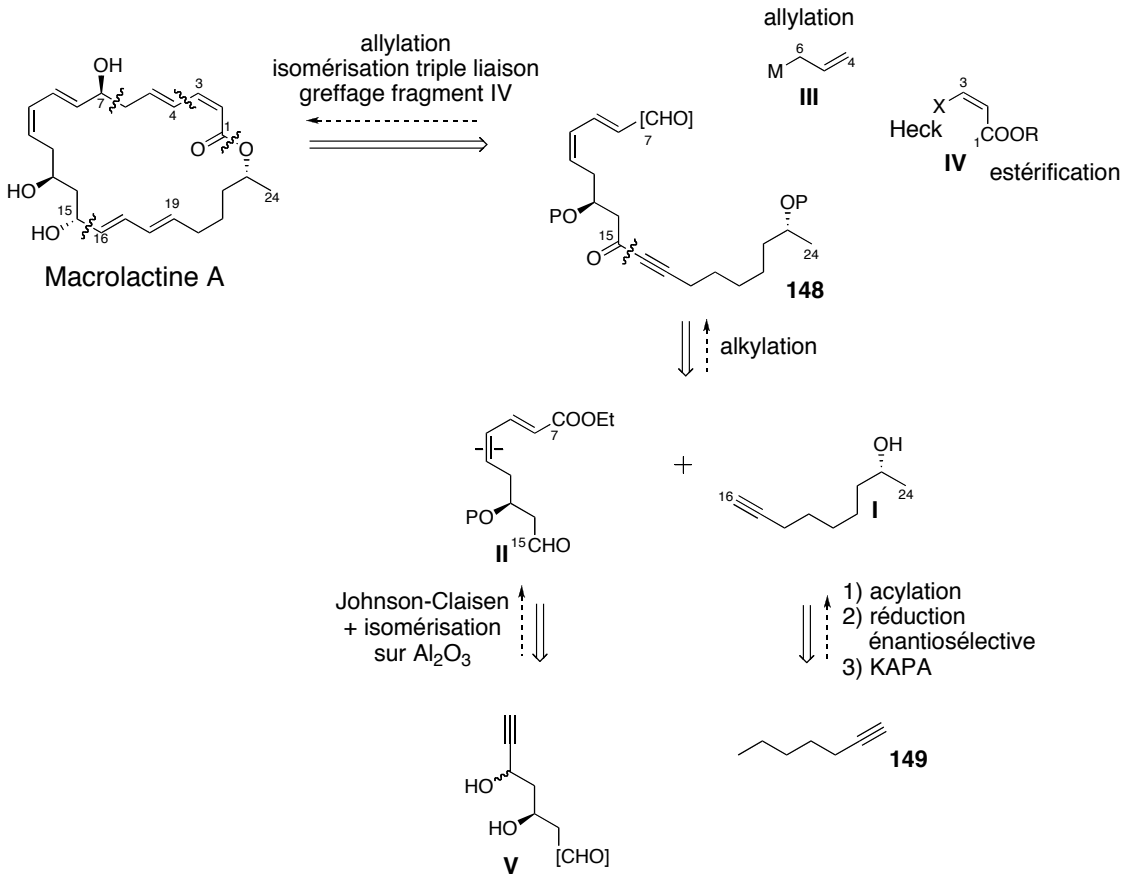


Schéma 43

Le fragment **I** est un alcynol connu, originellement synthétisé en quatre étapes à partir du 1-hexyne, avec 18% de rendement global et 83% d'excès énantiomérique.[55-57] Une séquence réactionnelle en trois étapes développée au laboratoire, nous permettrait d'obtenir cet alcool à partir du 1-heptyne **149** avec de meilleurs résultats.[58,59] Le fragment **II** pourrait être obtenu de façon stéréosélective à partir de l'alcool propargylique **V**, par une réaction de Johnson-Claisen, suivie du réarrangement de l'allène obtenu en présence d'alumine, comme décrit par Tsuboi *et al*.[60,61] Le diène C16-C19 proviendrait du réarrangement de la cétone propargylique **148** en présence de triphénylphosphine.[54] Le troisième système diénique pourrait être construit grâce à une réaction de Heck. Pour obtenir les centres asymétriques nous envisagions trois réactions de catalyse asymétriques, et une réduction contrôlée par l'hydrure d'Evans pour obtenir le diol 1,3 *anti*.[22]

Nous nous proposons maintenant de présenter brièvement les précédents bibliographiques des trois étapes clés envisagées.

1 - Séquence Johnson-Claisen / isomérisation sur alumine

Cette séquence, décrite par Tsuboi *et al.* en 1982,[60-62] permet d'obtenir des esters (*2E,4Z*)-diénoïques avec une grande stéréosélectivité pour la double liaison *Z*. Un alcool propargylique **A** est d'abord chauffé dans l'orthoacétate de triéthyle en présence d'une quantité catalytique d'acide propionique. L'intermédiaire obtenu **B** subit un réarrangement sigmatropique [3,3] pour donner l'allène **C**. Celui-ci peut être isomérisé en ester (*2E,4Z*)-diénoïque (**D**), en présence d'alumine dans le toluène ou le benzène. (Schéma 44)

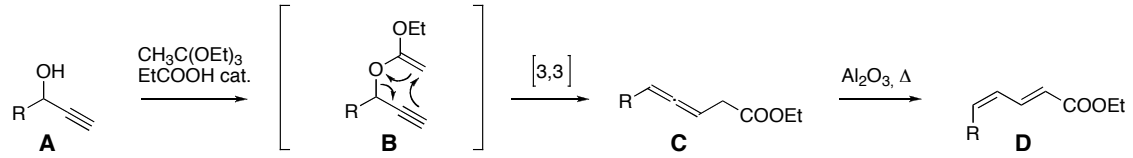


Schéma 44

Dans le mécanisme proposé par les auteurs, la fonction ester se coordine à l'alumine et un énolate intermédiaire se forme par déprotonation. Ce proton approche alors le carbone central de l'allène par le côté le moins encombré, ce qui donne une double liaison γ,δ de configuration *Z*. La dernière étape, qui permet d'éliminer l'énolate de la surface de l'alumine,

produit une double liaison α,β de configuration *E*, thermodynamiquement favorisée.[60] (Figure 4)

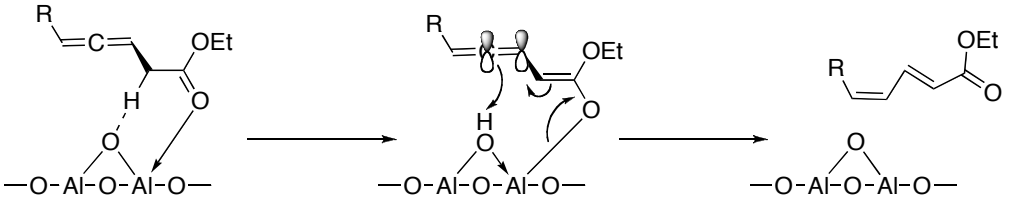


Figure 4 : mécanisme de l'isomérisation d'allènes sur alumine.

Cette procédure a été utilisée pour synthétiser des esters (*2E,4Z*)-diénoïques portant de longues chaînes aliphatiques. Ces produits sont des précurseurs de produits naturels odorants ou insecticides, ainsi que de phéromones.[60,63,64] Mori l'a également utilisée pour synthétiser un macrolide cyclique, le (-)-cladospolide A (**153**).[65] (Schéma 45)

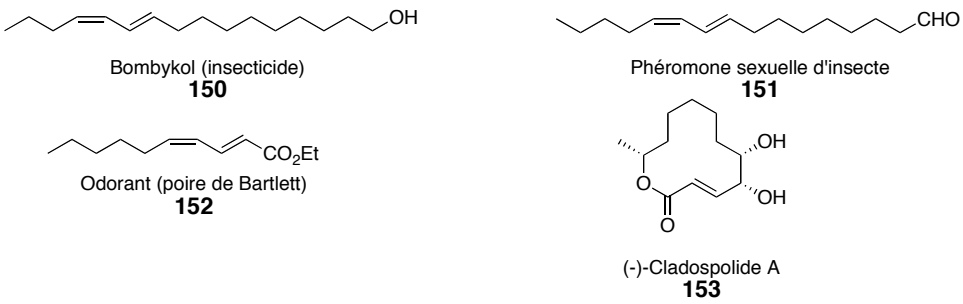


Schéma 45

Cette procédure n'a jamais été décrite sur des intermédiaires aussi fonctionnalisés que ceux que nous envisagions.

2 - Isomérisation d'α-ynones en cétones diéniques

Trost a publié en 1992 une méthode d'isomérisation des cétones propargyliques (**A**) en cétones α,β,γ,δ-insaturées (**B**), de configuration (*E,E*), catalysée par la triphénylphosphine.[54] (Schéma 46)

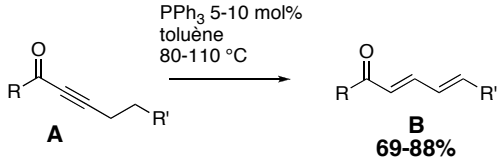


Schéma 46

Il avait commencé par décrire ce type de réaction comme étant catalysée par du palladium,[66] tandis qu'une équipe chinoise avait parallèlement décrit des catalyseurs au ruthénium et à l'iridium, et l'avait élargie aux esters.[67-70] Dans ces protocoles, les ligands employés étaient toujours des phosphines. Les deux équipes se sont finalement rendu compte que le métal n'était pas nécessaire dans cette réaction catalytique.[54,71,72]

En termes de mécanisme, Trost postule une série de prototropies déclenchée par l'addition nucléophile de la triphénylphosphine sur la triple liaison.[54] Dans le cas des esters, il est nécessaire d'ajouter un additif faiblement acide (acide acétique) pour favoriser ces échanges. En 1994, Rychnovsky a montré que le phénol pouvait aussi jouer ce rôle d'additif.[73] (Figure 5)

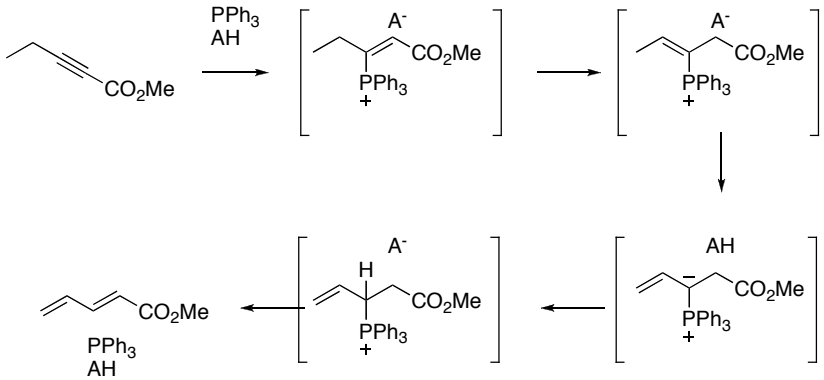


Figure 5 : mécanisme de l'isomérisation des cétones propargyliques catalysée par la triphénylphosphine.

Kazmaier a aussi montré que la réaction était très facile, et régiosélective sur les esters de pentafluorophénol (**154**). Il n'est pas nécessaire dans ce cas de rajouter un acide faible. Kazmaier a ainsi mis au point une séquence « one-pot » : la triple liaison est isomérisée puis l'ester de pentafluorophénol est transformé en amide (**155**).[74] (Schéma 47)

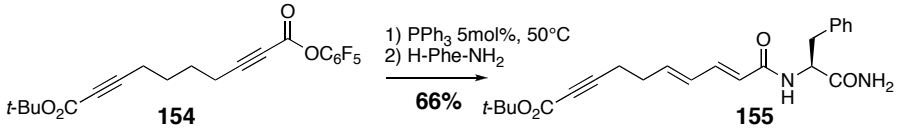


Schéma 47

Cette méthode d'isomérisation de triple liaison, facile à mettre en œuvre, a depuis été largement utilisée en synthèse sur des produits plus ou moins fonctionnalisés. On peut notamment mentionner les synthèses du (-)-vertinolide,[75] d'un fragment de l'octalactine A,[76] et d'un fragment du leucascandrolide A.[77] (Schéma 48)

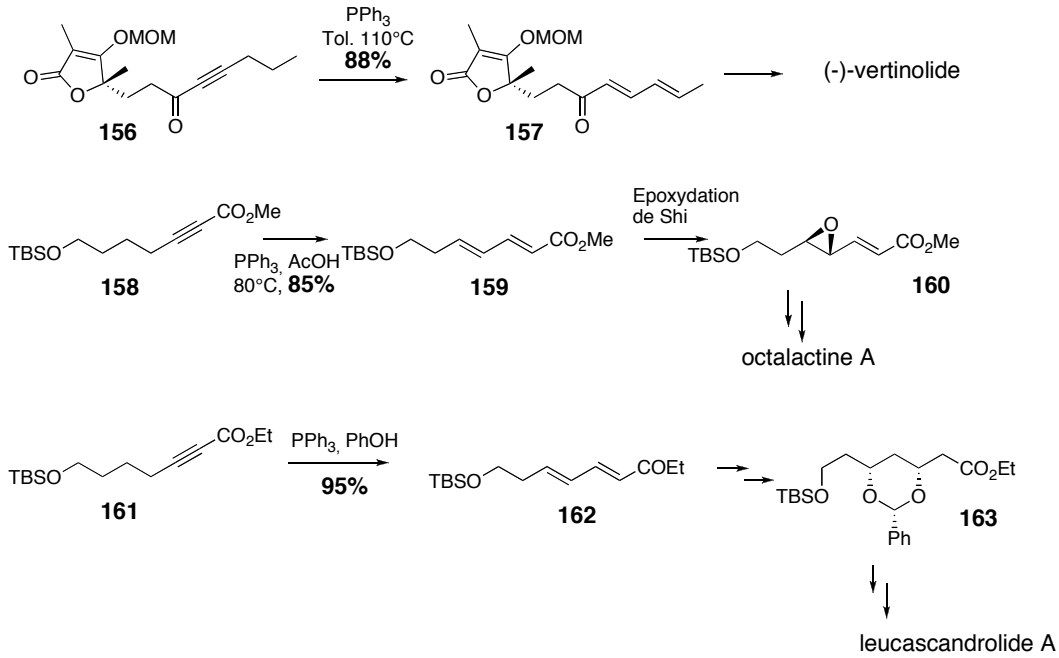


Schéma 48

On peut également noter l'utilisation de cette méthodologie pour la synthèse du système diénique C16-C19 d'un analogue (**166**) de la macrolactine A.[78] La publication de ces travaux, en 2004, est postérieure à notre proposition de rétrosynthèse. (Schéma 49)

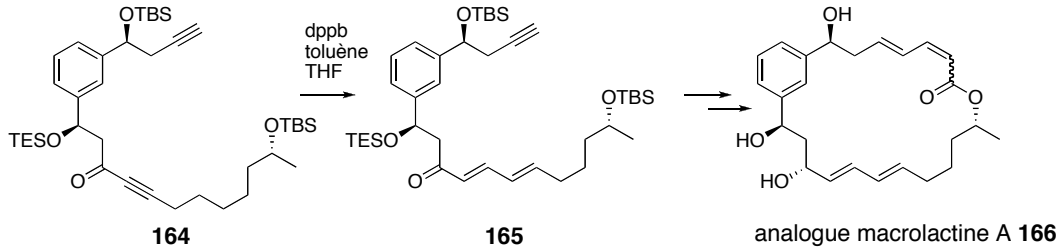


Schéma 49

3 - Macrocyclisation par réaction de Heck

Les réactions de Heck ont été beaucoup utilisées pour former des cycles à 6 ou 7 chaînons,[79] et, plus rarement pour la formation de cycles plus grands. On peut néanmoins citer la synthèse du cycle à 8 chaînons du taxol par Danishefsky.[80] (Schéma 50)

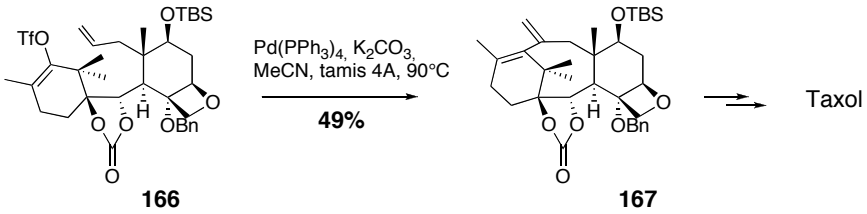


Schéma 50

Le premier exemple de macrocyclisation par réaction de Heck à été présenté par Ziegler *et coll*., en 1981.[81] Le produit **169** a été formé en présence d'un équivalent de palladium, avec un rendement de 55%. (Schéma 51)

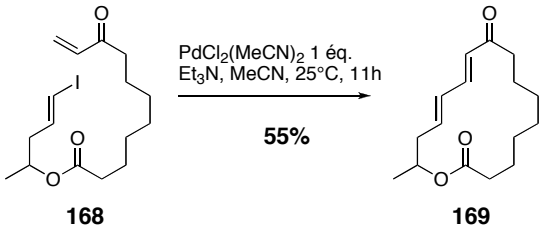


Schéma 51

On peut encore citer l'utilisation de cette réaction pour effectuer la macrocyclisation dans plusieurs synthèses totales, dont celle d'analogues de l'immunomodulateur FK-506 par Stocks *et coll.*,[82] d'un tripetide par Iqbal *et coll.*,[83] et d'un fragment du diazonamide A par Harran.[84] Ainsi, des cycles de 13 à 21 chaînons ont pu être formés, avec des rendements acceptables et une régiosélectivité *endo* dans tous les cas. (Schéma 52)

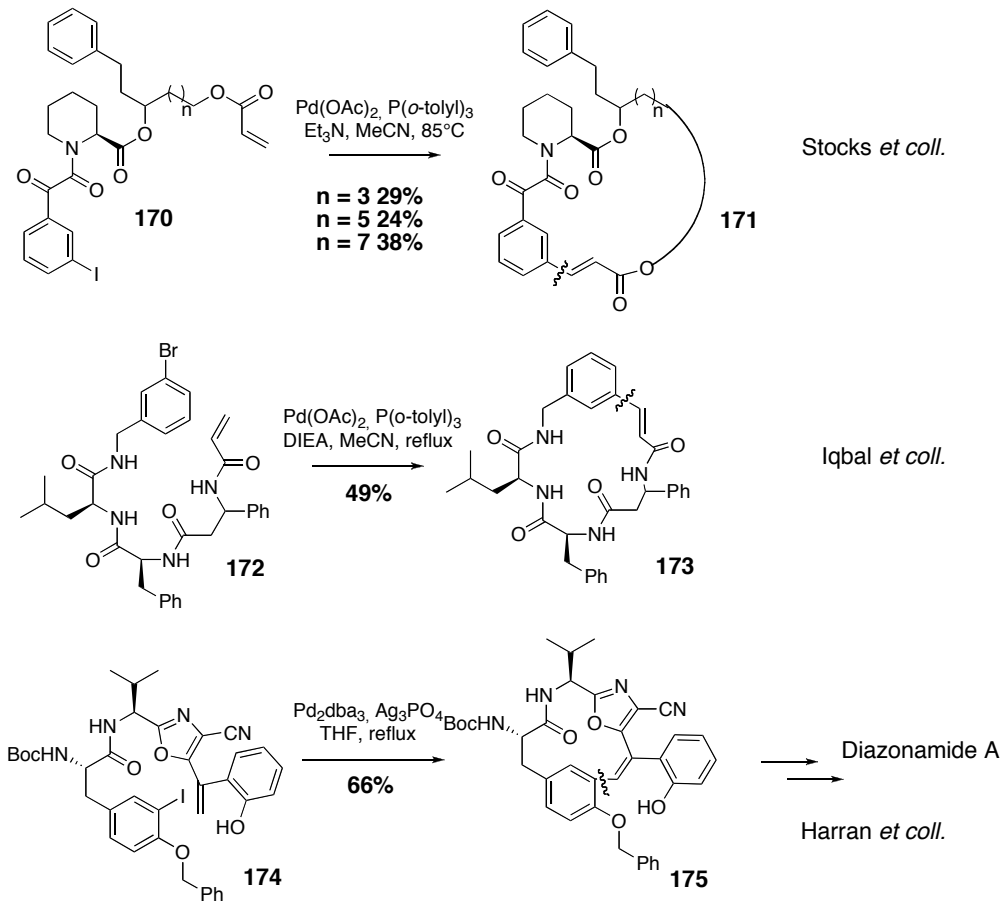


Schéma 52

De son côté Ojima a publié la synthèse des macrocycles taxoïdes **177** et **178**, avec, de façon surprenante, une régiosélectivité inversée suivant la position de l'atome d'iode intervenant dans la réaction.[85] Des études de modélisation moléculaire sont encore en cours pour expliquer ce phénomène. (Schéma 53)

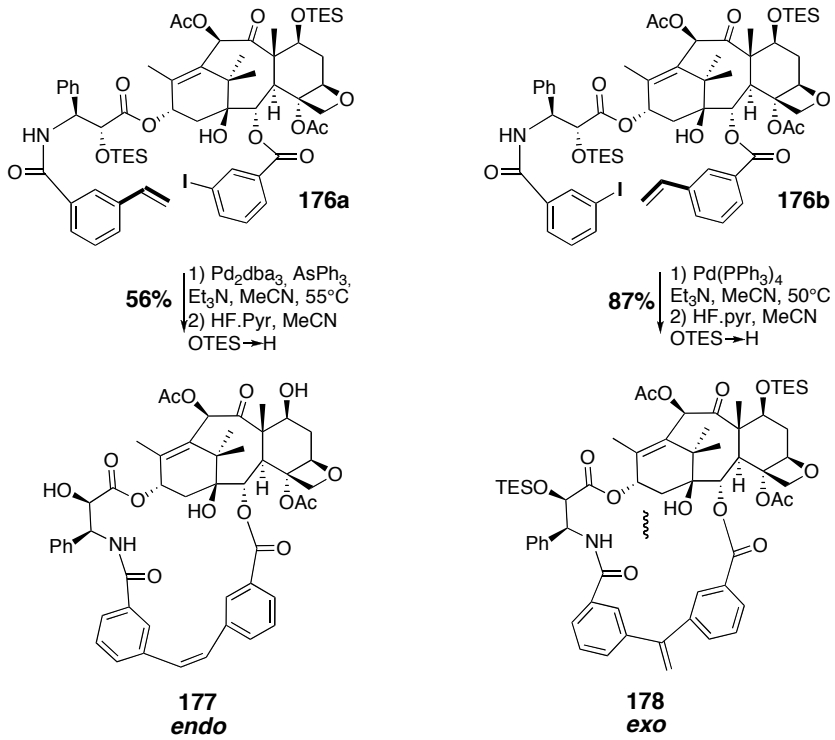


Schéma 53

On peut enfin mentionner les travaux des équipes de Hauske[86] et de Akaji[87] sur support solide : l'effet de pseudodilution permet d'augmenter les rendements. (Schéma 54)

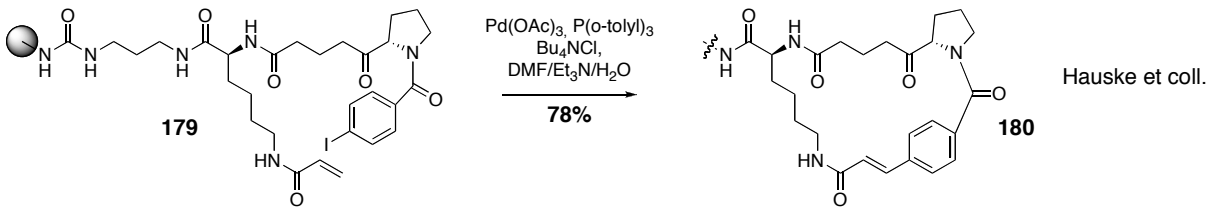


Schéma 54

Ces quelques exemples montrent qu'il est envisageable d'utiliser une réaction de Heck intramoléculaire pour fermer le cycle de la macrolactine A. Celle-ci a de bonnes chances d'être régiosélective sur la double liaison terminale C4-C5, qui est monosubstituée et donc moins encombrée. (Schéma 55)

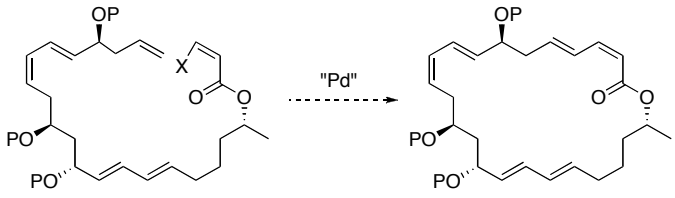


Schéma 55

Chapitre 2 :
Synthèse des fragments I et II

I - Fragment I

Le premier fragment envisagé dans notre rétrosynthèse est le *(R)*-non-8-yn-2-ol (fragment **I).** Avant de présenter notre propre synthèse, nous résumerons ici les travaux antérieurs décrits dans la littérature. (Schéma 56)

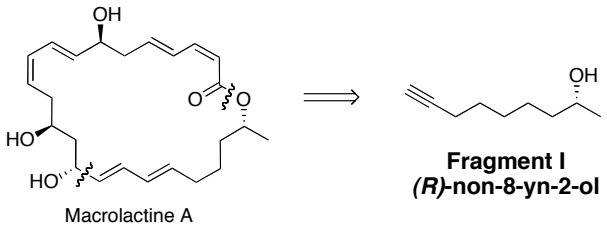


Schéma 56

1 - Données bibliographiques

Il existe deux synthèses du *(R)*-non-8-yn-2-ol publiées dans la littérature. Dans les deux cas, la cible est une phéromone d'insecte. L'équipe de Gehrlach a publié en 1994 la

synthèse de l'acide (*9R,2E*)-9-hydroxy-2-décénoïque (**183**).[55] Le fragment **I** a été obtenu efficacement, en deux étapes, à partir du *(R)*-méthyloxirane chiral **(*R*)-35**. L'addition nucléophile du 1-hexyne **181** sur l'époxyde a donné l'alcool homopropargylique **182** avec 95% de rendement. Ensuite, l'amidure de sodium du 1,3-diaminopropane a permis de faire migrer la triple liaison jusqu'à la position terminale avec 50% de rendement. Cette synthèse en deux étapes a permis d'obtenir le *(R)*-non-8-yn-2-ol avec 48 % de rendement global et 99% d'excès énantiomérique. Cependant, le produit chiral de départ étant onéreux, cette synthèse ne paraît pas très adaptée à une synthèse à grande échelle. (Schéma 57)

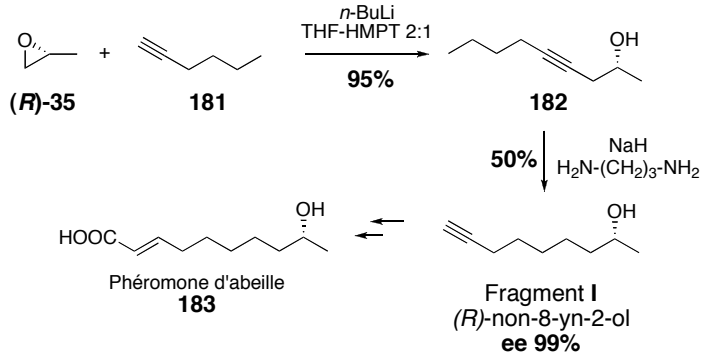


Schéma 57

La deuxième synthèse a été développée par l'équipe de Katsuki pour valoriser leur réaction d'époxydation asymétrique catalysée par un complexe manganèse-salen.[56,57] La cible était alors la lactone **188**. Ainsi, le *cis*-enyne **186** a été préparé par couplage du magnésien **184** avec le *(Z)*-1-bromopropène **185**, catalysé au palladium (0). L'époxydation asymétrique de l'enyne a donné un mélange d'époxydes **187** *cis* et *trans* (rapport non communiqué) dont la réduction par l'hydrure d'aluminium lithium a ensuite donné l'alcool homopropargylique **182**. Enfin, la triple liaison a été transférée en position terminale par l'amidure de potassium du 1,3-diaminopropane (réactif KAPA) pour donner le *(R)*-non-8-yn-2-ol. Cette synthèse assez longue, en quatre étapes, leur a permis d'obtenir l'alcool avec 18% de rendement global et 83% d'excès énantiomérique, qui confirme le potentiel synthétique de leur étape d'époxydation asymétrique. (Schéma 58)

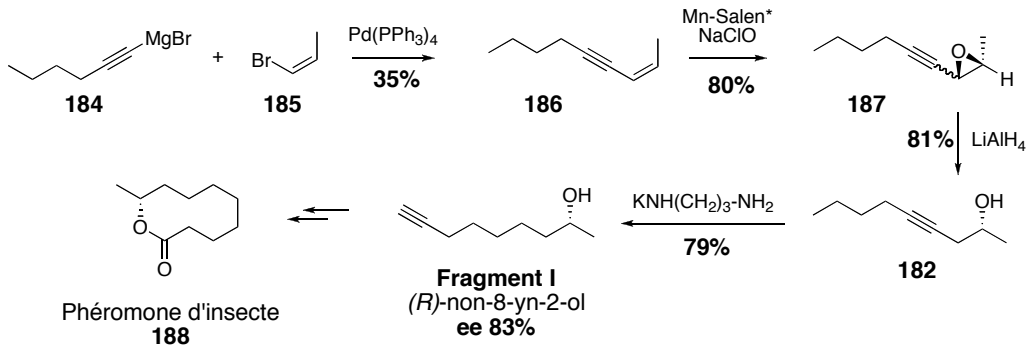


Schéma 58

2 - Travaux antérieurs du laboratoire

2.1 - Synthèse du *(R)*-hept-6-yn-2-ol

Dans le cadre d'un projet de synthèse totale de la dolastatine 14, notre équipe a travaillé à la synthèse du *(R)*-hept-6-yn-2-ol **(*R*)-36**.[58,59] La rétrosynthèse envisagée prévoyait de partir de la cétone propargylique **189**, elle-même produit d'acylation du 1-pentyne. La réduction énantiosélective de cette cétone, dans les conditions de Noyori,[88] suivie de la migration de la triple liaison avec le réactif KAPA[89,90] permettrait d'obtenir l'alcool chiral désiré. (Schéma 59)

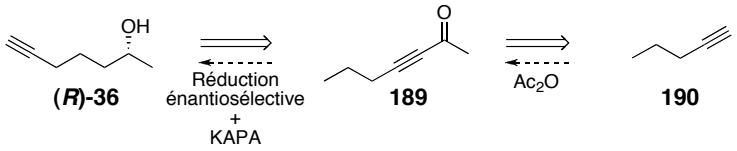


Schéma 59

Ainsi, le 1-pentyne a pu être acylé dans des conditions classiques, puis la cétone propargylique **189** a été réduite par transfert d'hydrure à partir de l'isopropanol, en présence de 1% du catalyseur de Noyori **192**.[88] La migration de la triple liaison jusqu'en position terminale a été réalisée grâce au réactif KAPA, préparé dans les conditions décrites par Abrams.[90] Cette synthèse a donc été réalisée en trois étapes avec un rendement global de 32 % et a permis d'obtenir 7,6 g de produit. (Schéma 60)

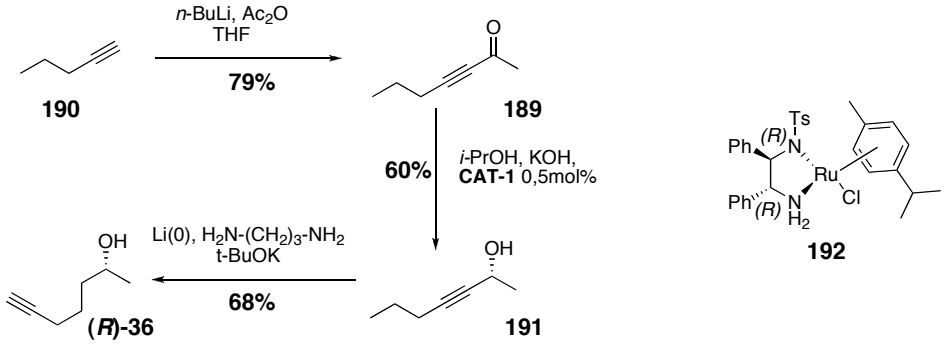
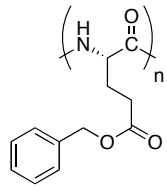


Schéma 60

Lors de cette synthèse, la mesure des excès énantiomériques des deux alcools a posé quelques problèmes. D'abord, l'HPLC chirale paraissait difficile à mettre en œuvre car les deux produits n'absorbent pas en UV. D'autre part, les différents essais de RMN avec des sels de lanthanides chiraux, ou les esters de Mosher n'ont pas donné de résultats exploitables. Aussi, nous sommes-nous tournés vers une méthode de mesure de l'excès énantiomérique par RMN en milieu cristal liquide chiral.

2.2 - Détermination de l'excès énantiomérique par RMN en milieu cristal liquide chiral

Cette méthode a été mise au point par l'équipe de Jacques Courtieu et Philippe Lesot.[59,91] Elle repose sur la capacité de certains polymères chiraux, ici le poly-γ-benzyl-L-glutamate (PLBG), à s'organiser sous forme d'hélices, en solution organique, pour former une phase cristal liquide chirale. (Schéma 61)



poly-γ-benzyl-L-glutamate

Schéma 61

Dans ce milieu anisotrope, le substrat subit des interactions diastéréosélectives qui permettent de différencier les deux énantiomères. Ces derniers n'ayant pas le même paramètre d'ordre, leurs spectres RMN ne sont plus superposables. (Figure 6)

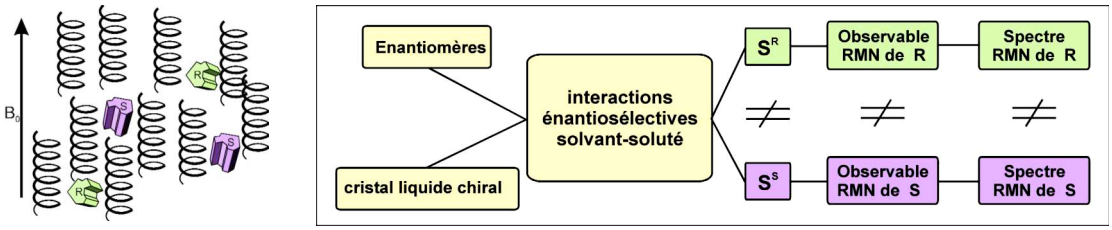


Figure 6

Il faut noter que ces interactions ont lieu quelle que soit la nature chimique du substrat, ce qui n'est pas le cas pour les techniques conventionnelles en RMN. De plus, la mésophase formée en solution organique par ces polymères est stable sur une large plage de température et permet de solubiliser une grande quantité de substrat (10 à 200 mg par tube RMN), ce qui est utile lorsqu'on désire observer un noyau de faible abondance isotopique comme le ^{13}C ou le deutérium.

Cette technique a donc été appliquée à la mesure de l'excès énantiomérique de l'alcool **191** par RMN du deutérium en abondance naturelle et par RMN ^{13}C, comme le montre la figure 7. En RMN du deutérium du produit racémique, on distingue les deux doublets quadrupolaires (couplages ^{2}H-^{2}H, spin I = 1) du méthyle C-1 correspondant à chaque énantiomère. Pour le produit énantiomériquement enrichi, l'intégration des pics a permis de conclure à un excès de 95%. Cette valeur a été confirmée par l'expérience de RMN ^{13}C. La configuration absolue de ce produit a été attribuée grâce à la mesure du pouvoir rotatoire.

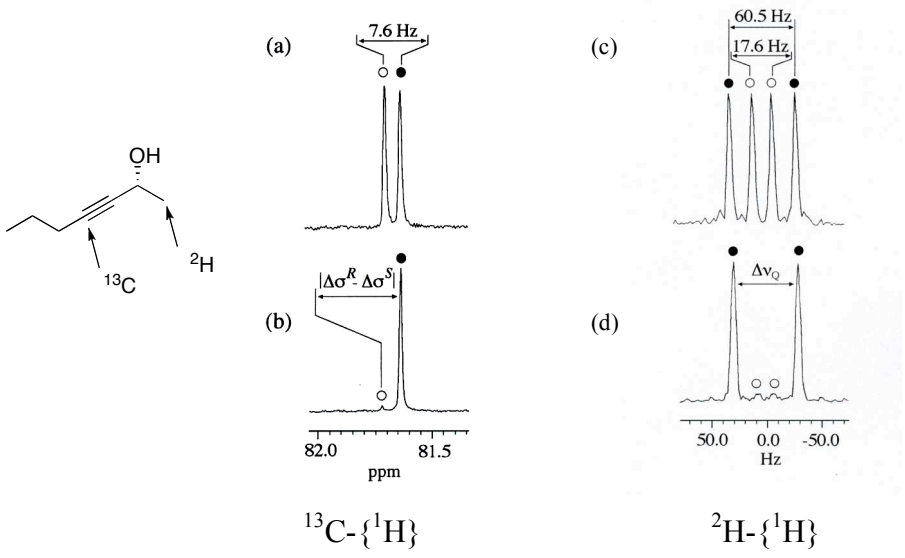


Figure 7 : a) racémique ^{13}C - b) enrichi ^{13}C, ee 95%
c) racémique ^{2}H - d) enrichi ^{2}H, ee 95%

Cette technique s'est révélée très utile également pour la mesure de l'excès énantiomérique de l'alcool **(*R*)-36**. En effet, il convenait de vérifier que la réaction de migration de la triple liaison par le réactif KAPA n'induisait pas de racémisation. Les spectres ^{13}C et ^{2}H-{^{1}H} ont donc été enregistrés dans la solution de cristal liquide. Le spectre ^{13}C n'a pas permis de conclure car les différences de déplacements chimiques n'étaient pas assez grandes. Par contre le spectre de deutérium a permis de conclure que l'excès énantiomérique était conservé. (Figure 8)

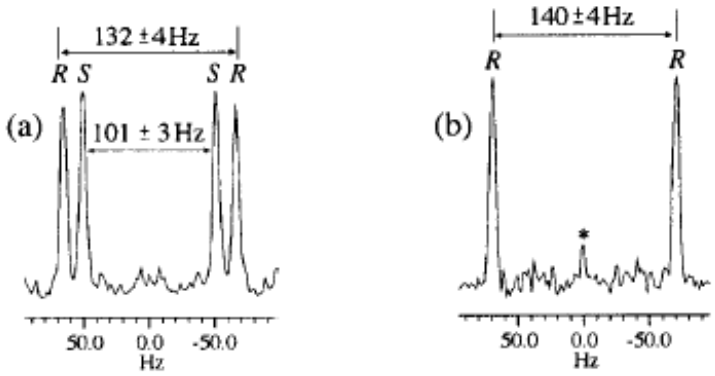


Figure 8 : Spectres ^{2}H-{^{1}H} de **36** a) racémique - b) enrichi, ee 95%

Ainsi, l'alcool **(*R*)-36** a été obtenu en trois étapes, sur une grande échelle, avec un bon rendement et un très bon excès énantiomérique. Ces travaux ont servi de base à notre synthèse du fragment **I** dans le cadre de la synthèse totale de la macrolactine A.

3 - Synthèse du fragment I

La séquence réactionnelle décrite plus haut a donc été appliquée à la synthèse du *(R)*-non-8-yn-2-ol, en partant du 1-heptyne **149**. La réaction avec l'anhydride acétique en présence de *n*-butyllithium a fourni la cétone propargylique **193** avec un rendement de 59 %. Celle-ci a ensuite été réduite en alcool **(*R*)-194**, en présence de 0,5 mol% du catalyseur de Noyori avec un bon rendement de 78%. (Schéma 62)

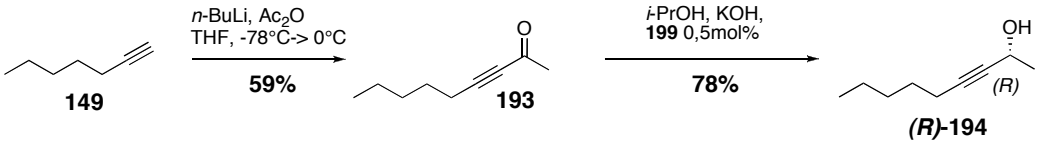


Schéma 62

L'excès énantiomérique de cet alcool propargylique a été mesuré par RMN ^{13}C en milieu cristal liquide chiral (PBLG). Sur le spectre du produit racémique, les deux pics correspondant à chaque énantiomère étaient bien visibles. (Figure 9) Sur le spectre du produit énantiomériquement enrichi, un seul pic était apparent. Pour vérifier qu'il ne s'agissait pas d'un phénomène de coalescence des deux pics, un spectre a été enregistré en présence de 5% du produit racémique : les deux pics apparaissaient alors clairement. Compte tenu de la précision des intégrations de pics, nous avons donc pu conclure à un excès énantiomérique supérieur à 96%. Aucune expérience en RMN du deutérium en abondance naturelle n'a pu être réalisée car l'alcool **194** n'est pas assez soluble dans le milieu.

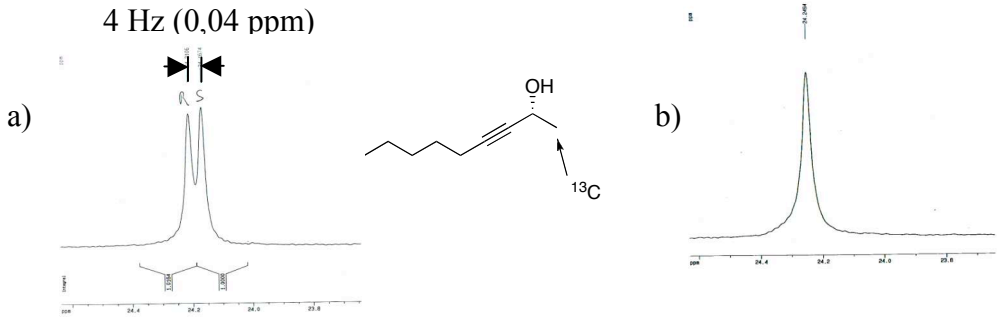


Figure 9 : RMN ^{13}C-{^{1}H} - a) racémique ^{13}C - b) enrichi ^{13}C, ee >96%

Après cette mesure d'excès énantiomérique, nous pouvions procéder à la dernière étape de synthèse de l'alcool **I** : la migration de la triple liaison. Nous avons obtenu un bon rendement de 73% en utilisant le réactif KAPA. (Schéma 63)

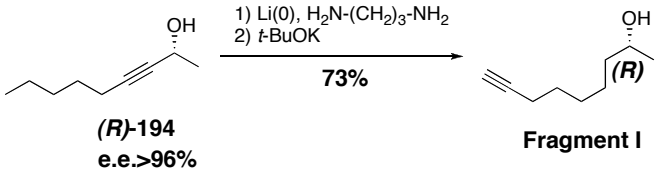


Schéma 63

Ainsi, nous avons pu mettre au point une synthèse efficace et peu onéreuse de cet alcool, en trois étapes, avec un rendement global de 34% et un excès énantiomérique supérieur à 96%. En particulier, la réduction énantiosélective a pu être réalisée sans difficulté sur une échelle de 6 g.

L'utilisation de ce fragment pour la synthèse de la macrolactine A implique la protection de l'hydroxyle : nous avons choisi pour cela le groupe *p*-méthoxybenzyle (PMB). La protection a été réalisée en présence du trichloroacétimidate de *p*-méthoxybenzyle et de $BF_3.OEt_2$ avec un rendement de 74%.[92] (Schéma 64)

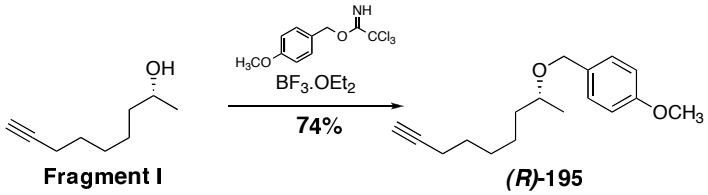


Schéma 64

II - Fragment II

Dans cette partie, nous allons présenter nos résultats concernant la synthèse du fragment **II** (C7-C15) de la macrolactine A. (Schéma 65) Après une analyse rétrosynthétique, nous détaillerons les deux approches abordées, avec les résultats obtenus dans chaque cas.

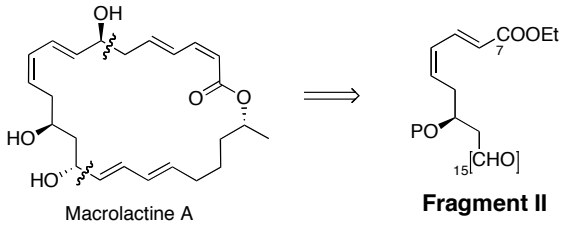


Schéma 65

1 - Rétrosynthèse

Nous envisagions pour la synthèse de ce fragment d'utiliser la séquence réactionnelle décrite par Tsuboi *et al*. en 1982, qui comprend une réaction de Johnson-Claisen suivie d'une isomérisation sur alumine.[61] Pour cela, il nous fallait donc synthétiser l'alcool propargylique **V** précurseur. Il pouvait provenir lui-même de l'addition du triméthylsilylacétylène sur un aldéhyde **VI**. (Schéma 66)

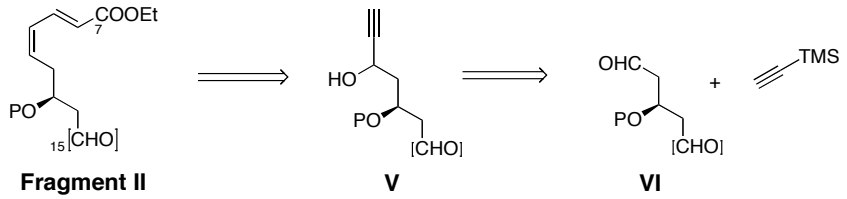


Schéma 66

La première idée pour aboutir à ce type de dérivé était de partir d'un dialdéhyde *méso* de type **196** et d'utiliser une réaction énantiosélective pour le désymétriser et obtenir le centre stéréogène C-13 avec la configuration voulue. (Schéma 67)

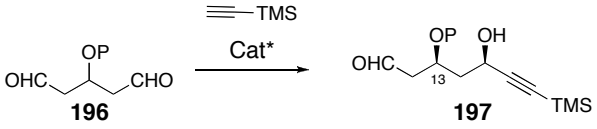


Schéma 67

Après un rappel bibliographique sur les désymétrisations de dialdéhydes, nous présenterons nos résultats obtenus par cette approche.

2 - Première approche : désymétrisation de dialdéhydes *méso*

2.1 - Données bibliographiques

La désymétrisation de molécules *méso* est devenue une des stratégies classiques de synthèse asymétrique aujourd'hui. Michael C. Willis a publié en 1999 une revue expliquant le concept et donnant de nombreux exemples utilisés en synthèse.[93]

L'action d'un agent ou d'un catalyseur chiral sur un produit *méso*, permet de différencier l'un des deux groupes énantiotopiques portés par ce produit, et ainsi de fixer un ou plusieurs centres stéréogènes. Après la désymétrisation, le composé obtenu comporte toujours une fonction réactive qui est utile pour continuer la synthèse en s'affranchissant d'un certain nombre d'étapes, notamment de protection et de déprotection. Les dialdéhydes *méso* sont des substrats très utiles dans ce type de stratégie, car ils permettent la formation aisée de nouvelles liaisons carbone-carbone, par exemple par alkylation ou oléfination.

Un exemple est présenté dans le schéma 68: Oppolzer a utilisé une réaction d'aldolisation asymétrique pour désymétriser le dialdéhyde *méso* **199**, lors de sa synthèse de la denticulatine A.[94] Cinq centres stéréogènes sont fixés en une seule étape et la fonction aldéhyde (masquée) restante a pu lui servir pour allonger la chaîne. (Schéma 68)

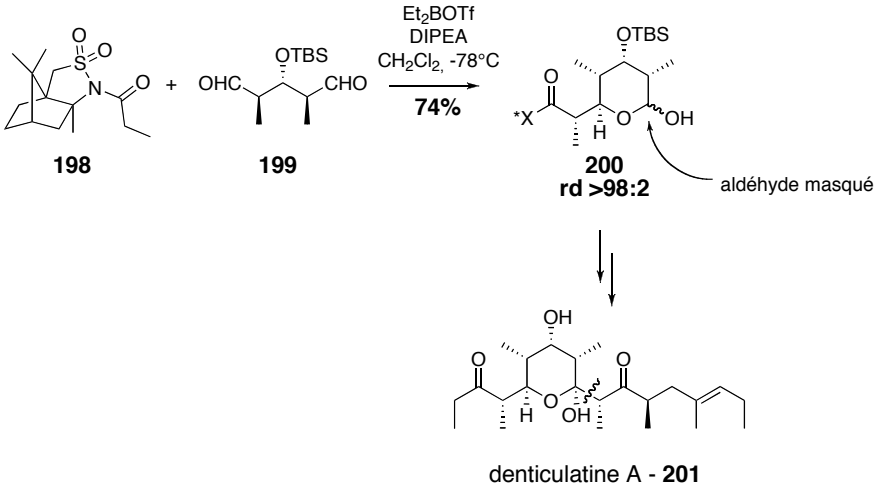


Schéma 68

D'autres équipes ont utilisé ce type de stratégie en synthèse totale. Rein a utilisé une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons asymétrique, dans les conditions de Still-Gennari,[25] pour désymétriser le dialdhyde **202**, lors de sa synthèse de la pyranicine (**205**), une molécule de la famille des acétogénines.[95] (Schéma 69).

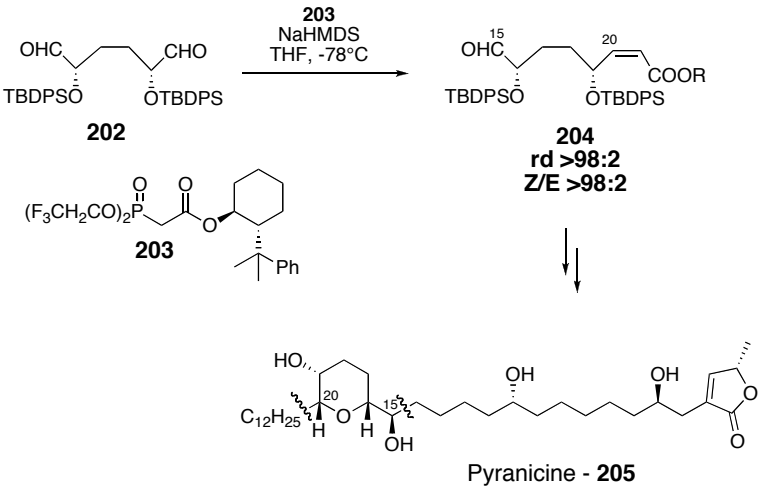


Schéma 69

L'équipe de Cossy a, pour sa part, utilisé une réaction de crotylation sur le dialdéhyde **206** comme étape-clé dans sa synthèse du fragment C15-C22 du discodermolide.[96,97] (Schéma 70)

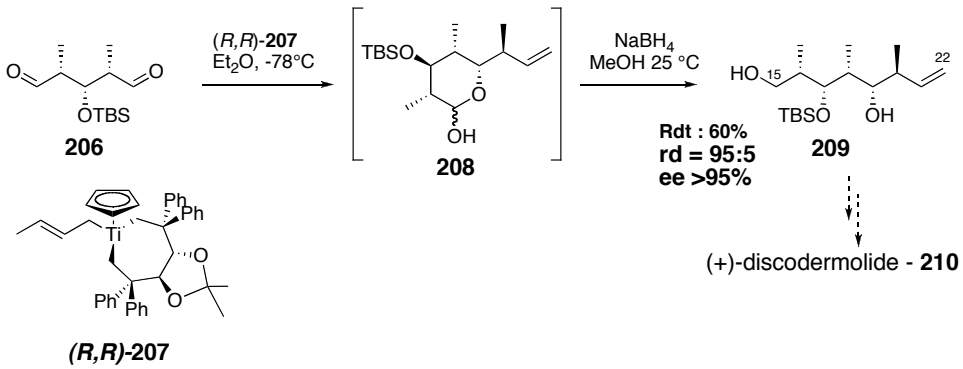


Schéma 70

Ces exemples montrent le grand potentiel synthétique de ce type de stratégie qui est très convergent. D'autres désymétrisations de dialdéhydes méso utilisant des réactions d'allylation,[98,99] d'aldolisation organocatalysée,[100] d'acétalisation,[101,102] et d'alkylation[103,104] ont été décrits. Nous souhaitions, pour notre part, utiliser une réaction d'alcynylation énantiosélective.

2.2 - Synthèse du dialdéhyde

Ce type de dialdéhyde a déjà été synthétisé en cinq étapes à partir du cyclopentadiène (**211**) par Buckley *et al.*,[101] et en deux étapes à partir du 1,6-heptadien-4-ol (**212**) par Shepherd.[102] Nous pensions l'obtenir directement à partir du diester **213**. (Schéma 71)

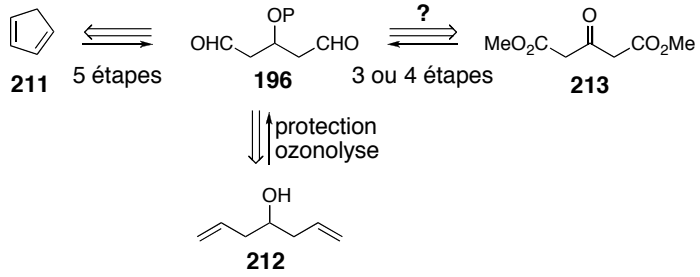


Schéma 71

En effet, après réduction de la cétone et protection de l'hydroxyle correspondant, les deux fonctions ester pourraient être réduites pour donner le dialdéhyde. Nous avons donc mis en œuvre cette séquence : le diester **215** a été obtenu avec un rendement de 86% sur deux étapes. (Schéma 72)

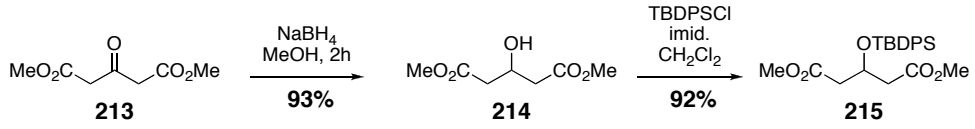
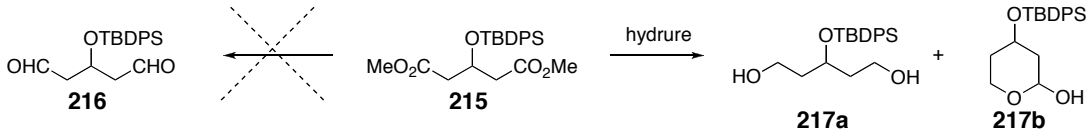


Schéma 72

Nous avons ensuite tenté la réduction avec le DIBALH et le $LiAlH_4$, mais aucun des deux réactifs n'a permis d'obtenir le dialdéhyde **216**: nous n'avons obtenu que des produits de sur-réduction (**217a** et **217b**), avec de mauvais rendements. De plus les traitements et purifications de ces expériences se sont révélés très difficiles. (Schéma 73)



DIBALH (2,5 eq), -78°C, CH_2Cl_2 : 18%

$LiAlH_4$ (1 eq.), -78°C, THF : 25% 25%

Schéma 73

Une autre idée consistait à passer par le diamide de Weinreb **218**, mais là encore, la réduction au DIBALH n'a pas permis d'obtenir le dialdéhyde désiré. (Schéma 74)

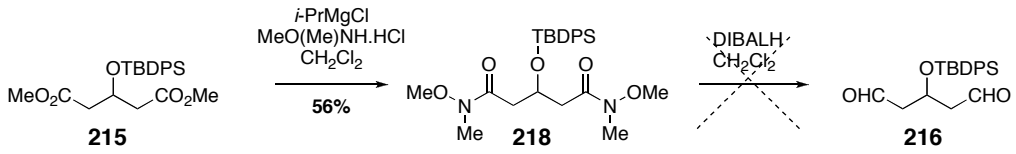


Schéma 74

Ces difficultés pourraient être dues à l'hydratation du dialdéhyde pendant le traitement. En effet, celle-ci conduirait au produit cyclique **219** qu'il est normalement possible de transformer en dialdéhyde par déshydratation, en présence de tamis moléculaire. Nous avons donc chauffé les produits de réduction au reflux du THF en présence de tamis moléculaire 4 Å, mais sans succès. (Schéma 75)

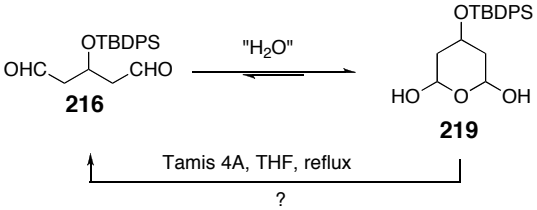


Schéma 75

Pour la désymétrisation de ce dialdéhyde, nous avions envisagé une réaction d'alcynylation asymétrique. Nous verrons dans le prochain paragraphe que les résultats obtenus sur des modèles ont été médiocres. Ceci nous a décidé à laisser de côté notre travail sur la synthèse du dialdéhyde de départ. Il existe néanmoins deux synthèses de ce type de dialdéhydes qui permettraient de l'obtenir en cas de reprise du projet.[101,102] (Schéma 76)

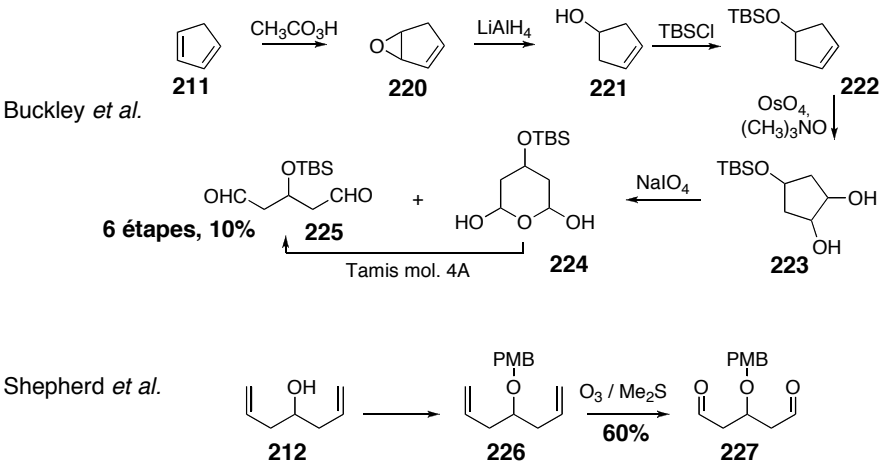


Schéma 76

3 - Alcynylations énantiosélectives d'aldéhydes

La réaction envisagée pour désymétriser le dialdéhyde *méso* **216** était une alcynylation énantiosélective. La méthode la plus utilisée pour ce type d'opération est l'addition d'un organozincique sur un aldéhyde en présence d'un catalyseur chiral. (Schéma 77)

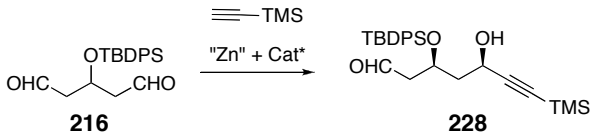


Schéma 77

Nous avions également envisagé ce type de réaction dans le cadre d'une autre stratégie de formation du diol 1,3 de la macrolactine A. Cette stratégie de formation de la partie C13-C19 devait passer par l'hydratation d'une triple liaison catalysée par de l'or (III). L'alcool propargylique asymétrique précurseur de cette réaction d'hydrataion pouvait être obtenu par alcynylation énantioélective d'un aldéhyde insaturé adéquat. (Schéma 78)

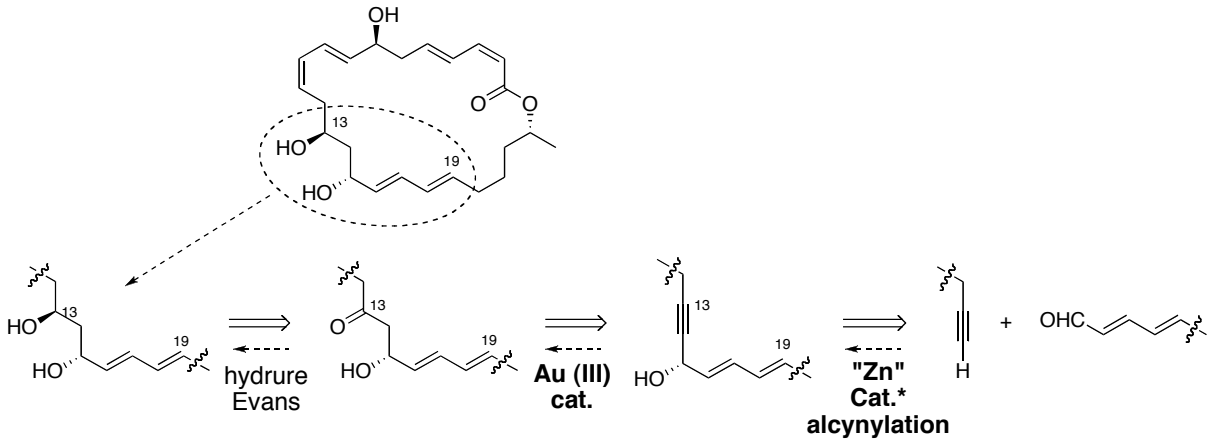


Schéma 78

Les résultats obtenus par cette voie ont donné lieu au développement d'une nouvelle méthodologie qui fait l'objet de la seconde partie de ce manuscrit.

Nous allons donc présenter ici une brève bibliographie des réactions d'alcynylation énantiosélectives, avant de montrer les résultats obtenus sur deux molécules modèles, l'une pour la désymétrisation du dialdéhyde *méso*, et l'autre pour l'alcynylation d'un aldéhyde insaturé.

3.1 - Données bibliographiques

De nombreuses équipes ont étudié la réaction énantiosélective d'un organozincique sur un aldéhyde et de nombreux ligands chiraux ont été développés. Pu a publié deux revues qui résument bien ces travaux menés depuis 1990.[105,106] Deux types de systèmes catalytiques ont été utilisés en grande majorité pour ces réactions : d'une part les aminoalcools chiraux, d'autre part les complexes de type Ti(IV)/BINOL. Par souci de clarté et pour comparer les deux méthodes, nous avons sélectionné, pour chacune, les résultats obtenus avec quelques aldéhydes représentatifs : le benzaldéhyde, le cinnamaldéhyde et des aldéhydes aliphatiques.

a) Aminalcools

Les aminoalcools sont certainement les ligands les plus utilisés dans ce type de réaction, comme le montre la diversité des structures développées. (Schéma 79)

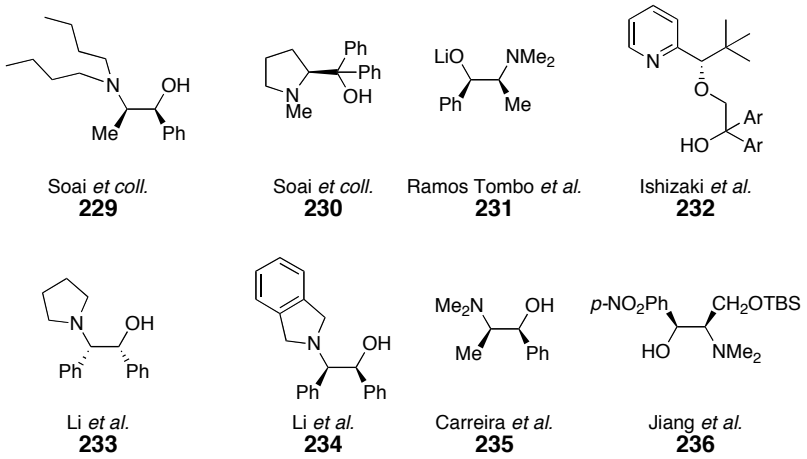
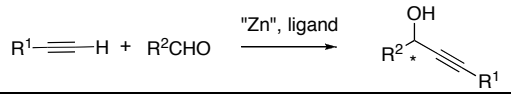


Schéma 79

Typiquement, le zincique est formé en faisant réagir l'alcyne terminal avec une source de zinc - $ZnEt_2$, $ZnMe_2$, ou $Zn(OTf)_2$ -, puis le ligand et l'aldéhyde sont ajoutés à température ambiante ou à basse température. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 6. Soai *et coll.* ont été les premiers à décrire la catalyse de l'addition d'un dérivé zincique du phénylacétylène sur le benzaldéhyde catalysée par les aminoalcools **229** et **230**, cependant l'énantiosélectivité obtenue restait médiocre (<43%).[107] Les équipes de Ramos Tombo,[108] de Ishizaki,[109] puis de Li[110] ont obtenu de meilleurs résultats comme le montrent les entrées 2 à 4. La plus grande avancée dans le domaine est due à Carreira qui a développé une méthode très efficace en utilisant la *N*-méthyléphédrine (**235**) et le sel $Zn(OTf)_2$ comme source de métal.[111] Les résultats sont biens meilleurs pour les aldéhydes aliphatiques (entrée 7) que pour les aldéhydes aromatiques et α,β-insaturés (entrée 5 et 6). L'équipe a d'ailleurs développé une méthode catalytique en ligand chiral pour l'alcynylation des aldéhydes aliphatiques α-substitués (entrée 8).[112] Les résultats ont été améliorés par Jiang et *al.*, en utilisant le même protocole avec le ligand **236**, (entrées 9-10).[113]

Tableau 6 :



Entrée	R^1	R^2	Source de Zn	Ligand	T°C	Rdt (%)	ee (%)
1	Ph	Ph	Ph-C≡C-Zn-Br	**231** (1 eq.)	-30	70	80
2	Ph	Ph	Et_2Zn	**232** (10%)	t. a.	88	63
3	Ph	Ph	Me_2Zn	**233** (10%)	-20	70	68
4	Ph	naphtyl	Me_2Zn	**234** (10%)	-20	87	75
5	Ph	Ph	$Zn(OTf)_2$- Et_3N	**235** (1 eq.)	t. a.	53	94
6	$Ph(CH_2)_2$	Cinnam.	$Zn(OTf)_2$- Et_3N	**235** (1 eq.)	t. a.	39	80
7	Ph	*i*-Pr	$Zn(OTf)_2$- Et_3N	**235** (1 eq.)	t. a.	90	95
8	Et_3Si	*c*-C_6H_{11}	$Zn(OTf)_2$- Et_3N	**235** (22%)	t. a.	85	96
9	Ph	Ph	$Zn(OTf)_2$- Et_3N	**236** (1 eq.)	t. a.	85	97
10	Ph	*i*-Pr	$Zn(OTf)_2$- Et_3N	**236** (1 eq.)	t. a.	99	98

Ce type de protocole, surtout celui de Carreira, a depuis été utilisé plusieurs fois en synthèse. La pratique a montré que les résultats étaient bons avec les aldéhydes aliphatiques, mais beaucoup moins avec les aldéhydes aromatiques ou α,β-insaturés.

En 2001, l'équipe de Chan a eu l'idée de greffer un groupement binaphtyle sur ses aminoalcools chiraux (**237**) dans l'espoir de combiner les capacités d'induction asymétrique des deux fragments. Les résultats obtenus étaient très prometteurs, compte tenu de la faible quantité de catalyseur utilisée.[114] (Schéma 80)

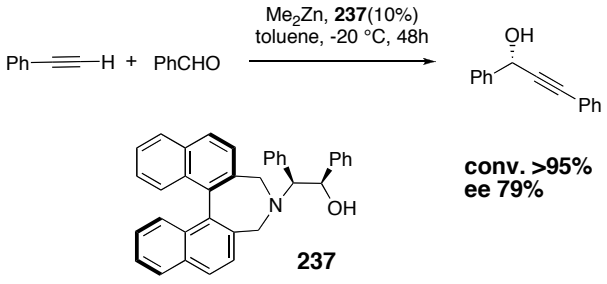
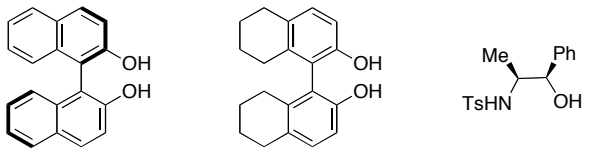


Schéma 80

Cette équipe et d'autres se sont ensuite attachées à développer une nouvelle méthode utilisant des complexes de type Ti(IV)/BINOL.

b) Complexes de type Ti(IV)/BINOL

Il s'agit du deuxième type de système catalytique le plus utilisé pour les additions énantiosélectives de zinciques sur les aldéhydes. Le protocole général fait réagir l'alcyne avec la source de zinc, puis le complexe et l'aldéhyde sont ajoutés. Chan et son équipe ont été les premiers à montrer l'efficacité des ligands BINOL (**238**) et H8-BINOL (**239**) (entrées 1-3).[115] Ils ont également montré que l'action conjointe du (*S*)-BINOL et du sulfonamide **240**, dérivé de l'éphédrine, en présence de Ti(O*i*-Pr)$_4$ donnait une excellente énantiosélectivité avec les aldéhydes aromatiques (entrée 4).[116] Peu après, Pu a optimisé les conditions d'utilisation du complexe titane(IV)/BINOL dans un mélange toluène-éther (entrée 5)[117] et a étendu la méthode aux aldéhydes α,β-insaturés et aliphatiques (entrée 6 et 7).[118] (Schéma 81 et Tableau 7)

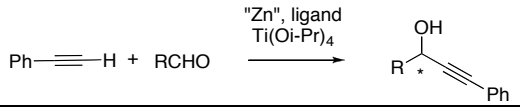


(*R*)-BINOL **(*R*)-238** (*R*)-H$_8$-BINOL **(*R*)-239** **240**

Schéma 81

Cette même équipe a tenté, sans succès d'obtenir d'aussi bonnes énantiosélectivités avec des ligands binaphtols plus encombrés.[119]

Tableau 7 :



Entrée	R	Solvant	Source de Zn	Ligand	T°C	Rdt (%)	ee (%)
1	Ph	THF	Me_2Zn	**(*R*)-238** (20%)	0	84	90
2	Ph	THF	Me_2Zn	**(*R*)-239** (20%)	0	85	92
3	*i*-Pr	THF	Me_2Zn	**(*R*)-239** (20%)	0	84	82
4	Ph	THF	Me_2Zn	**(*S*)-238** (10%) + **240** (10%)	0	81	97
5	Ph	Tol./Et_2O	Et_2Zn	**(*S*)-238** (20%)	t. a.	77	96
6	Cinnam.	Tol./Et_2O	Et_2Zn	**(*S*)-238** (20%)	t. a.	89	97
7	*i*-Pr	Tol./Et_2O	Et_2Zn	**(*S*)-238** (20%)	t. a.	84	97

Récemment, Shibasaki a obtenu de bons résultats en remplaçant le Ti(O*i*-Pr)$_4$ par $InBr_3$.[120] La réaction peut être réalisée à l'air et avec 2 % de catalyseur seulement. (Schéma 82)

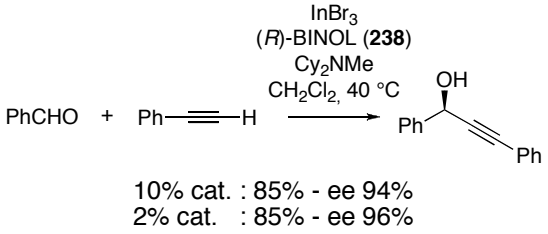


Schéma 82

D'autres types de ligands et de protocoles ont été développés pour tenter d'améliorer l'activité ou l'énantiosélectivité de l'alcynylation des aldéhydes. La plupart sont décrits dans les deux revues mentionnées précédemment.[105,106] Pour notre part, nous avons effectué des essais avec les deux principales méthodes : celle de Carreira et celle de Pu.

3.2 - Réaction modèle pour la désymétrisation

Parallèlement à nos essais de synthèse du dialdéhyde *méso* destiné à être engagé dans une réaction de désymétrisation, nous souhaitions vérifier la pertinence de notre choix en réalisant des essais d'alcynylations sur un composé modèle. Pour mimer notre dialdéhyde **216**, nous avons donc utilisé l'aldéhyde **241**. (Schéma 83)

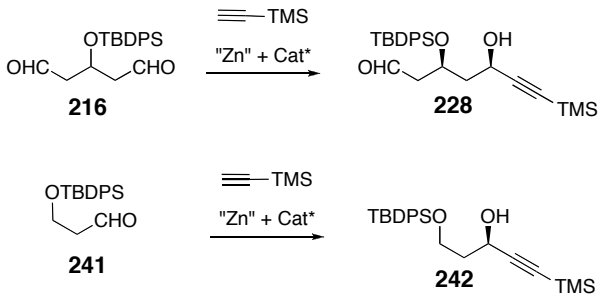


Schéma 83

La réaction en série racémique a été réalisée de façon classique avec du *n*-butyllithium. L'alcool **242** a été obtenu avec 83% de rendement. (Schéma 84)

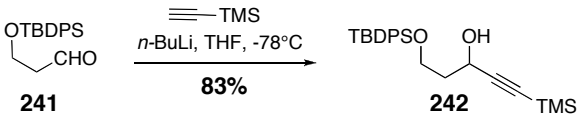


Schéma 84

Nous avons ensuite tenté la réaction asymétrique avec la méthode de Carreira qui est connue pour donner de bons résultats avec les aldéhydes aliphatiques. Malheureusement, l'alcool n'a pas pu être isolé par cette voie, bien que l'aldéhyde ait été entièrement consommé. (Schéma 85)

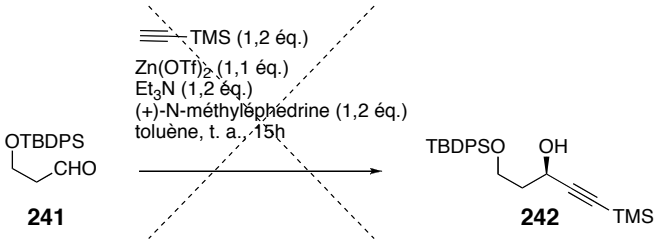


Schéma 85

Nous nous sommes alors tournés vers la méthode de Pu en suivant le protocole modifié spécifique des aldéhydes aliphatiques. Cette fois l'alcool a bien été formé, mais avec un mauvais rendement de 8% et avec plusieurs sous-produits. (Schéma 86)

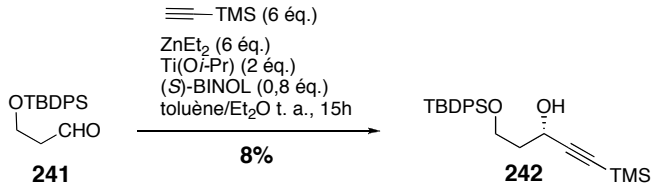


Schéma 86

L'excès énantiomérique a été évalué à 33% par analyse en RMN ^{1}H de l'ester de Mosher correspondant **243**.[121] (Schéma 87 et figure 10)

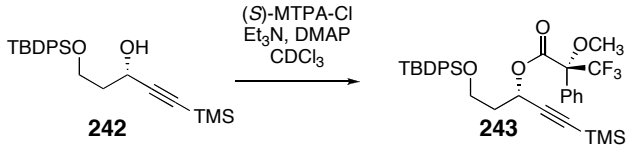
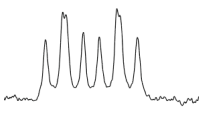
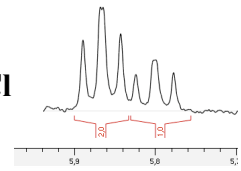


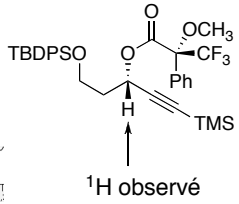
Schéma 87

Racémique + (*S*)-MTPA-Cl



Non racémique + (*S*)-MTPA-Cl





243

Figure 10 : Ester de Mosher de l'alcool **242**

Ces résultats nous donnaient peu d'espoir de réussir la synthèse du fragment **II** par cette voie.

3.3 - Réaction modèle pour l'aldéhyde α,β,γ,δ-insaturé

Nous envisagions aussi une alcynylation énantiosélective pour former l'alcool propargylique précusreur d'une réaction d'hydratation catalysée par de l'or(III), comme décrit p64 de ce mausctrit. (Schéma 88) Dans ce cadre, nous avons utilisé comme réaction modèle l'alcynylation du sorbaldéhyde **244** par le 1-heptyne (**149).**

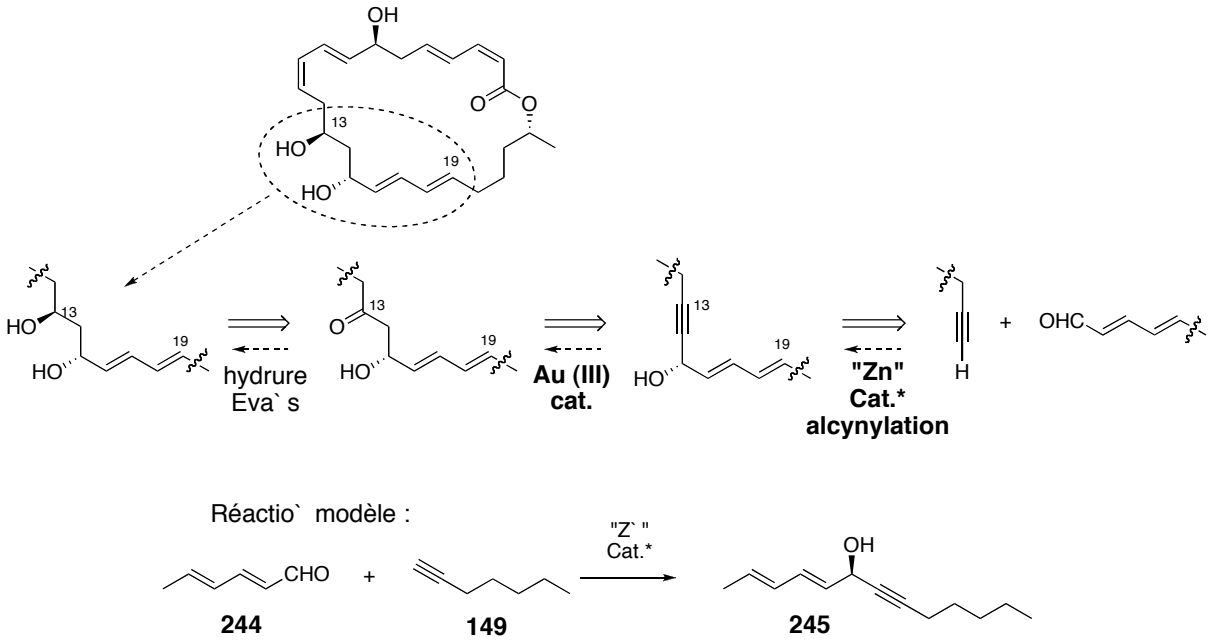


Schéma 88

Là aussi nous avons tenté la réaction dans les conditions de Carreira, sans pouvoir isoler l'alcool **245** désiré. Le protocole de Pu nous a par contre permis de l'isoler avec 53% de rendement. L'excès énantiomérique, mesuré par HPLC chirale n'était malheureusement que de 30%. (Schéma 89)

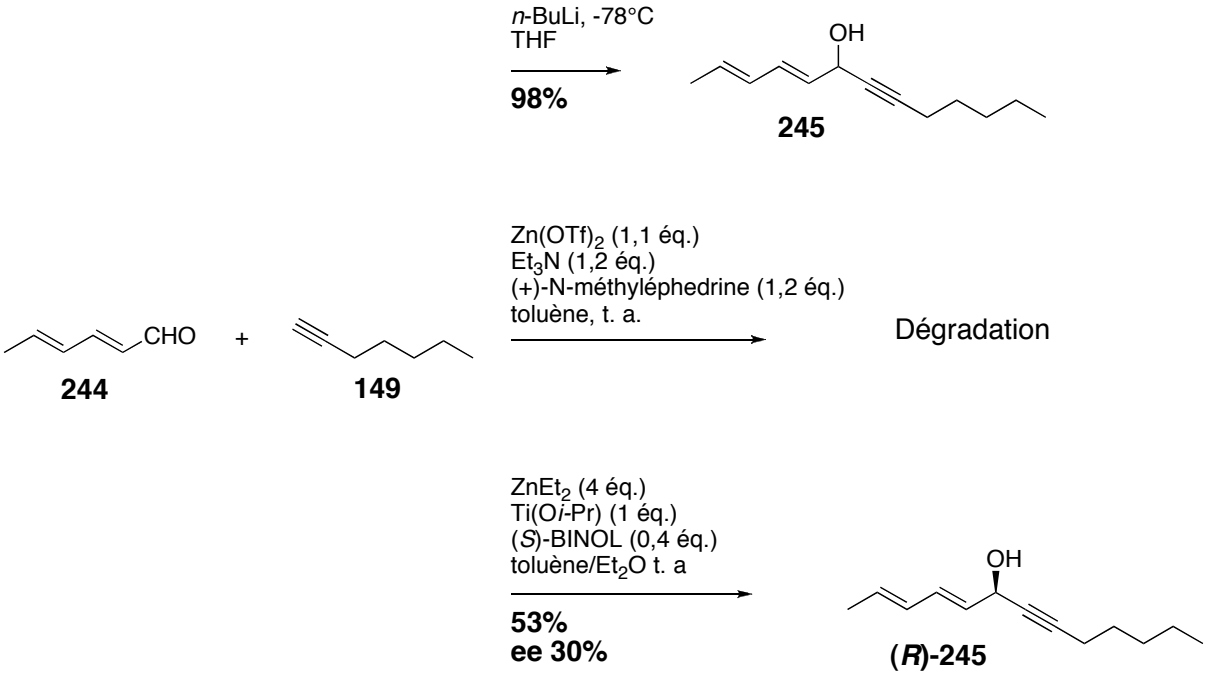


Schéma 89

Ce résultat méritait d'être amélioré, mais nous n'avons pas poursuivi ce travail, car l'hydratation catalysée par de l'or(III) n'a pas donné le produit escompté. Le résultat inattendu de cette réaction est à la base de la seconde partie de ce manuscrit. (Schéma 90)

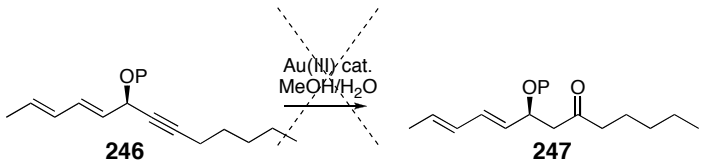


Schéma 90

3.4 - Conclusion

Comme illustré ci-dessus, les réactions d'alcynylations énantiosélectives d'aldéhydes nous ont posé quelques problèmes : les deux méthodes choisies se sont révélées difficiles à mettre en œuvre et les excès énantiomériques obtenus étaient très moyens. Ces difficultés nous ont poussés à chercher une autre voie de synthèse du fragment **II** qui est présentée dans le paragraphe suivant.

4 - Deuxième approche du fragment II : β-cétoester

4.1 - Analyse rétrosynthétique

La synthèse du dialdéhyde **223** ayant échoué, nous avons cherché un autre précurseur de l'alcool propargylique **V** nécessaire à la réaction de Johnson-Claisen. Un aldéhyde comme **248** pourrait être ce précurseur. Sa synthèse est décrite par Maier qui l'a utilisé comme intermédiaire dans la synthèse totale des salicylhalamides.[122] Il est synthétisé à partir du β-cétoester **249**. (Schéma 91)

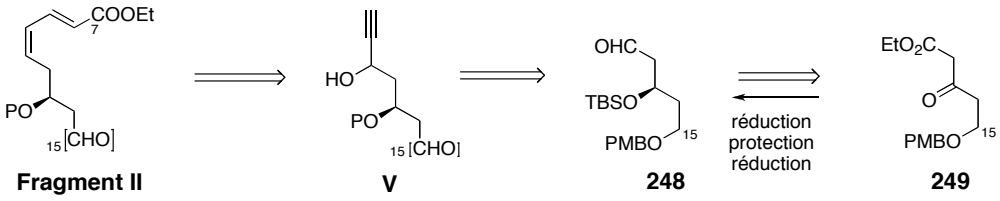


Schéma 91

4.2 - Synthèse de l'alcool propargylique

Nous avons donc synthétisé ce β-cétoester en partant du 1,3-propanediol **250**. La monoprotection en présence de PMBCl, de NaH et de NBu_4I donne l'alcool **251** avec des rendements corrects (mais qui sont néanmoins plus faibles à grande échelle). Après oxydation de Swern, l'aldéhyde obtenu **252** a été transformé en β-cétoester **249** grâce au diazoacétate d'éthyle, en présence de $SnCl_2$. (Schéma 92)

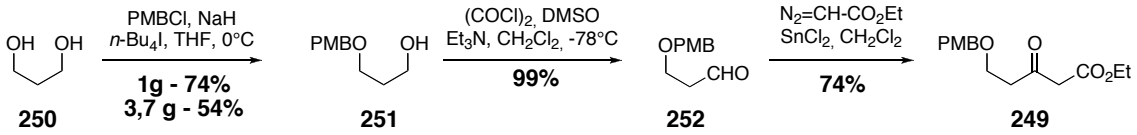


Schéma 92

Une réduction de Noyori sous pression d'hydrogène, en présence du catalyseur **254**[123] a permis de construire le centre stéréogène avec la bonne configuration et un excellent excès

énantiomérique de 98%, mesuré par HPLC chirale. Cette réaction a été réalisée sur 10 g de produit de départ avec un rendement de 86%. (Schéma 93)

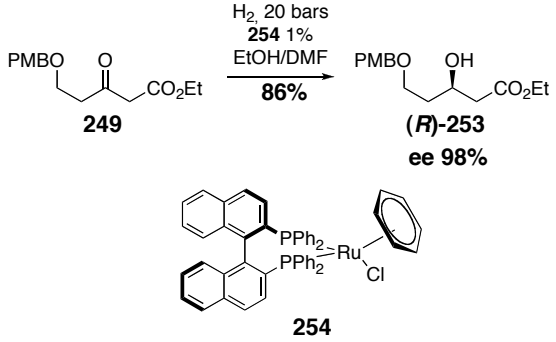


Schéma 93

Après protection de l'hydroxyle et réduction directe de la fonction ester avec du DIBALH, nous avons obtenu l'aldéhyde désiré, **248**, que nous avons alkylé avec le triméthylsilylacétylène en présence de *n*-butyllithium. La déprotection de la triple liaison a ensuite été réalisée dans le méthanol avec K_2CO_3. Les trois dernières étapes de cette séquence ont pu être réalisées sans purification intermédiaire, avec un rendement global de 78%, pour donner 8,4 g d'alcool propargylique **257**. (Schéma 94)

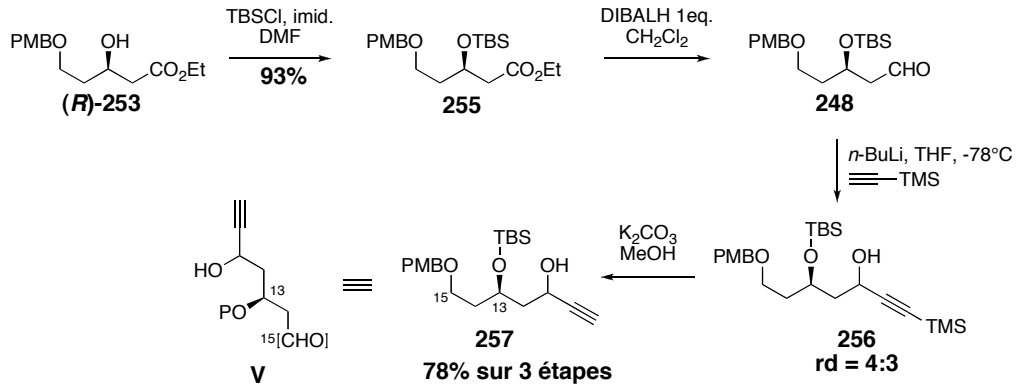


Schéma 94

Cet alcool correspondait au fragment **V** nécessaire pour tenter la séquence Johnson-Claisen / réarrangement sur alumine, développée ci-dessous.

5 - Réaction de Johnson-Claisen et isomérisation

Avec l'alcool propargylique en main, nous pouvions tenter la séquence de Tsuboi *et al.* qui nous permettrait de construire le diène (*Z,E*) C8-C11. Les deux réactions ont nécessité une optimisation et les résultats sont présentés ci-dessous. (Schéma 95)

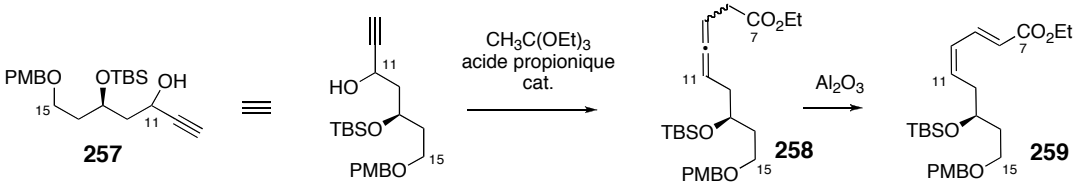
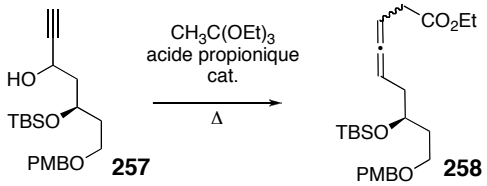


Schéma 95

5.1 - Résultats obtenus

La réaction de Johnson-Claisen a été réalisée avec le protocole décrit par les auteurs[61] : l'alcool propargylique **257** a été chauffé dans l'orthoacétate de triéthyle (10 équivalents au départ) en présence d'une quantité catalytique d'acide propionique. Toutes les deux heures l'éthanol formé était évaporé (évaporateur rotatif) et de l'acide propionique et de l'orthester (1 eq.) frais étaient rajoutés. Les résultats des différents essais sont résumés dans le tableau 8. A 140°C et après purification sur silice, nous avons obtenu un rendement de 57% (entrée 1). Pour tenter d'améliorer ce rendement, différents essais d'optimisation ont été menés en variant la température et le temps de réaction. De plus, l'allène **258** semblait instable sur la silice, aussi avons-nous utilisé plutôt de l'alumine neutre pour le purifier. L'entrée 2 montre que le produit n'est pas non plus stable à la chaleur, mais à température plus basse, la réaction est très ralentie (entrée 3 et 4). Finalement, les meilleurs résultats ont été obtenus à 140°C en huit heures, avec 10% d'acide propionique au départ. Après évaporation de l'orthoester et séchage sous vide, le produit brut est assez pur (rendement estimé 75%, entrée 5) et peut être utilisé dans la réaction d'isomérisation sur alumine. Enfin, nous avons constaté que l'allène ne se conservait pas, même au congélateur, et il convient donc de l'utiliser dans la semaine qui suit sa synthèse. (Tableau 8)

Tableau 8 :

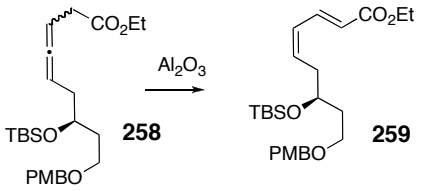


Toutes les deux heures, évaporation EtOH et ajout $CH_3(OEt)_3$ (1 eq.) et acide propionique

Entrée	Température (°C)	Quantité acide propionique à chaque ajout	Temps (h)	Purification	Rendement (%) pour 258
1	140	3%	6	SiO_2	57
2	140	3%	24	Al_2O_3	53
3	80	3%	16	Al_2O_3	27 (conv. 50%)
4	110	3%	7	Al_2O_3	62 (conv. 80%)
5	140	10%	8	Sans	75% estimé

L'isomérisation sur alumine pour obtenir l'ester diénique **259** a également nécessité une petite optimisation. (Tableau 9) Tsuboi *et al*. obtenaient de bons résultats avec 10 équivalents d'alumine.[61] Dans notre cas, il faut au moins 25 équivalents (entrée 1 et 2). La meilleure alumine pour cette réaction est l'alumine faiblement basique de type Brockman I de marque Aldrich. Elle doit être préalablement séchée sous vide (pompe à palettes) à 200°C pendant deux à trois heures. Alors, le diène peut être obtenu, de manière reproductible, en dix minutes et avec un rendement de 80%. Il peut être conservé sans dégradation ni isomérisation pendant plusieurs semaines.

Tableau 9 :



Entrée	Proportion alunime (éq.)	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)	Conversion (%)
1	10	110	1	39	66
2	25	110	15 min.	80	100
3	25	80	2	72	100
4	100	110		dégradation	-

Les produits de départ **258** et d'arrivée **259** ne peuvent être distingués sur CCM, mais la réaction peut être suivie par analyse infrarouge, car leurs liaisons C=O ne vibrent pas à la même longueur d'onde. (Figure 11)

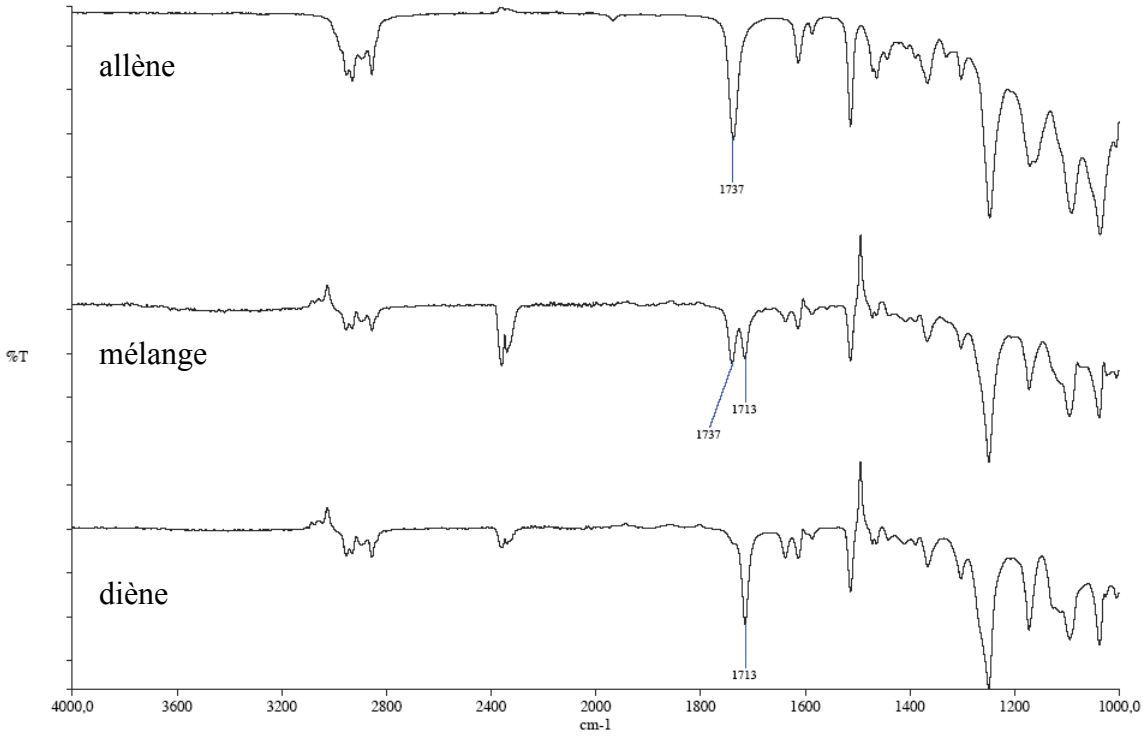


Figure 11 : Distinction par FT-IR de l'allène **265** et du diène **266**.

Ainsi, la procédure ayant donné les meilleurs résultats pour cette séquence est la suivante :

- réaction de Johnson-Claisen dans l'orthoacétate de triéthyle, avec 10 % d'acide propionique au départ, à 140°C.
- évaporation toutes les deux heures de l'éthanol formé et ajout d'acide propionique (10%) et d'orthoacétate de triéthyle (1 éq.) frais.
- après disparition du produit de départ (8 heures environ), évaporation de l'orthoacétate de triéthyle et séchage sous vide de l'allène.
- isomérisation sur alumine basique activée de l'allène brut, dans le toluène à 110°C, en suivant la progression par spectroscopie infrarouge.

Cette dernière réaction nécessite plusieurs heures lorsqu'on travaille sur 1 à 2 g de produit.

Tous ces essais ont donné un mélange 9:1 de diène *2E/4Z* et *2E/4E*. Les deux isomères sont séparables par HPLC en phase inverse, ce qui nous a permis de les caractériser

séparément et d'analyser la composition des mélanges. Une analyse en HPLC chirale, sur l'isomère *2E/4Z* a permis de vérifier que l'excès énantiomérique était conservé. Nous avons donc obtenu le diène **259**, qui correspond au fragment **II**, en 7 étapes à partir de l'ester **249**, avec un rendement global de 37%, un excès énantiomérique de 98% et une sélectivité de 9:1 en faveur de l'isomère *2E/4Z*. (Schéma 96)

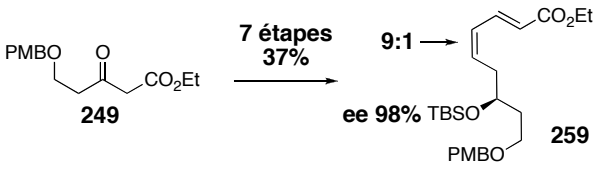


Schéma 96

Le diène **259** a ensuite été légèrement transformé pour pouvoir continuer la synthèse.

5.2 - Aménagements fonctionnels

L'étape clé suivante était l'allylation asymétrique permettant de greffer le fragment **III**. Aussi nous fallait-il synthétiser l'aldéhyde de départ **261**. Nous l'avons obtenu de manière efficace en réduisant l'ester avec du DIBALH, pour obtenir l'alcool primaire **260** avec 94% de rendement. Il a ensuite été oxydé par réaction de Swern avec 91% de rendement. (Schéma 97)

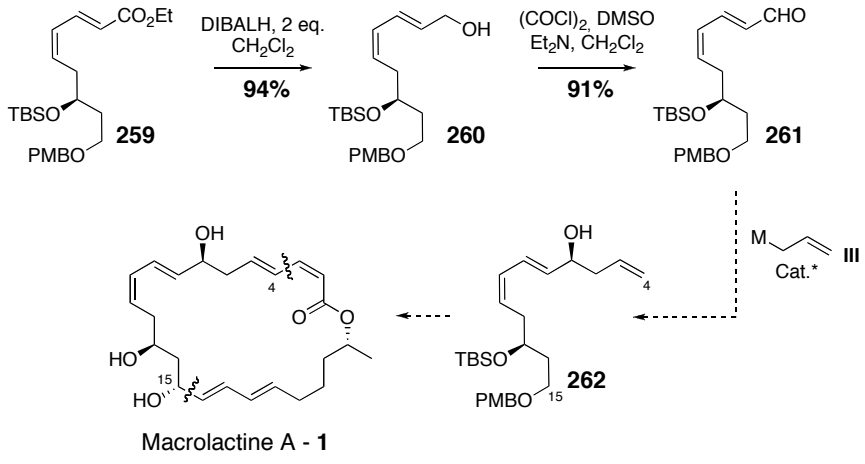


Schéma 97

6 - Conclusion

Dans cette partie, nous avons présenté les synthèses des deux principaux fragments envisagés dans notre rétrosynthèse de la macrolactine A.

Le fragment **I** a été obtenu en trois étapes, avec un rendement global de 34% et un excès énantiomérique supérieur à 96%. Nous avons choisi pour cet alcool le groupement protecteur PMB qui a été introduit avec un rendement de 74%. (Schéma 98)

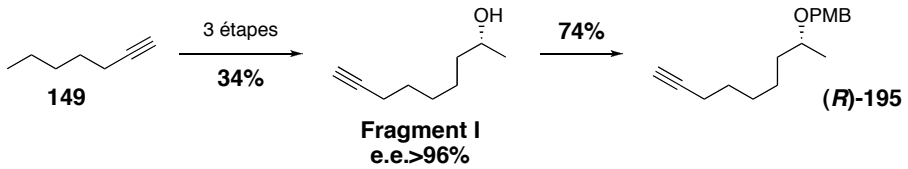


Schéma 98

En ce qui concerne le fragment **II**, deux approches avaient été envisagées. La première consistait à désymétriser le dialdéhyde **216** par une réaction d'alcynylation énantiosélective. Malheureusement, le dialdéhyde n'a pas pu être synthétisé (Schéma 99) et les essais d'alcynylation sur une molécule modèle n'ont donné que des résultats médiocres.

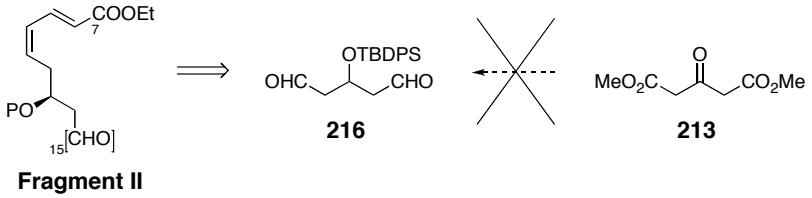


Schéma 99

Nous nous sommes alors tournés vers une autre voie de synthèse, en partant du β-céto-ester **249**. L'ester diénique a été obtenu en sept étapes avec un rendement global de 37%, un excellent excès énantiomérique de 98% et une bonne sélectivité *Z/E* - *E/E* de 9:1. (Schéma 100)

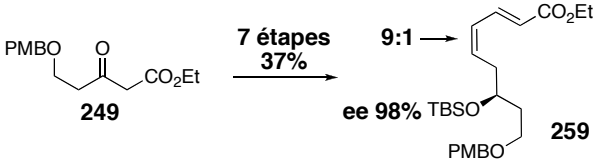


Schéma 100

En deux étapes supplémentaires, nous avons obtenu l'aldéhyde **261** qui nous servira pour la suite de la synthèse. Les deux prochaines étapes clés sont donc l'allylation asymétrique de cet aldéhyde et le couplage des deux fragments pour former la liaison C15-C16. (Schéma 101)

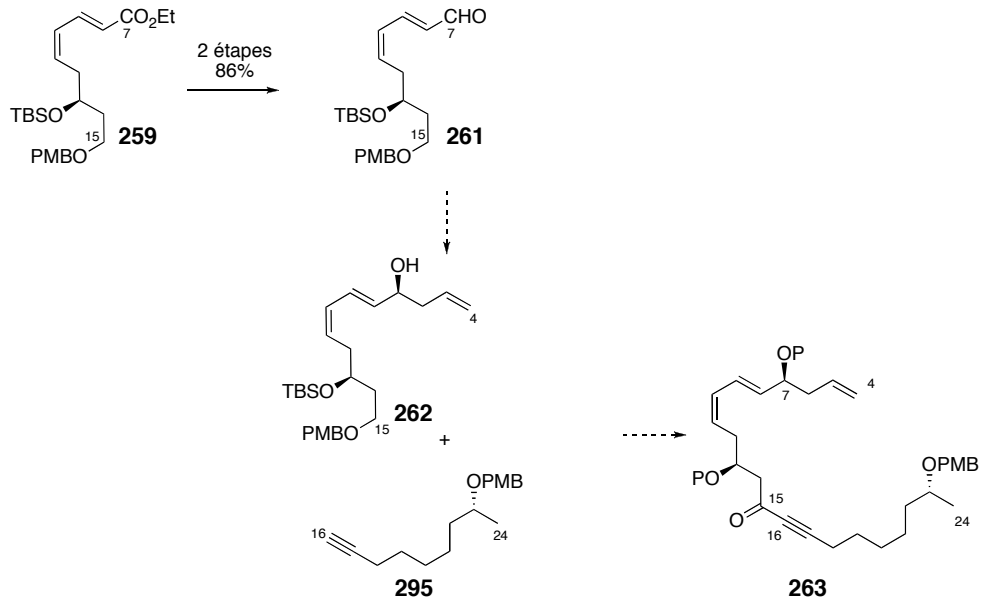


Schéma 101

Chapitre 3 :
Assemblage des fragments

Avec les deux principaux fragments de la macrolactine A à notre disposition, il nous restait à les combiner pour construire le squelette cyclique. Pour cela, nous comptions commencer par réaliser l'allylation asymétrique de l'aldéhyde **261 (**couplage **II-III)**, avant de construire la liaison C15-C16 par alkylation. Le fragment **IV** pourrait alors être greffé par estérification et réaction de Heck. (Schéma 102)

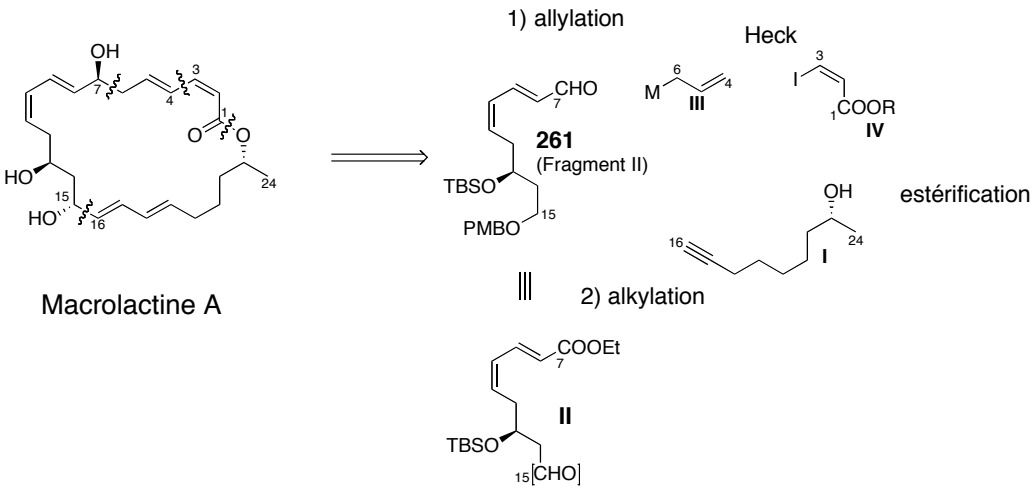


Schéma 102

I - Allylation asymétrique

Pour construire le centre asymétrique en C-7, nous avons choisi d'utiliser une réaction d'allylation asymétrique de l'aldéhyde correspondant (**261**). (Schéma 103)

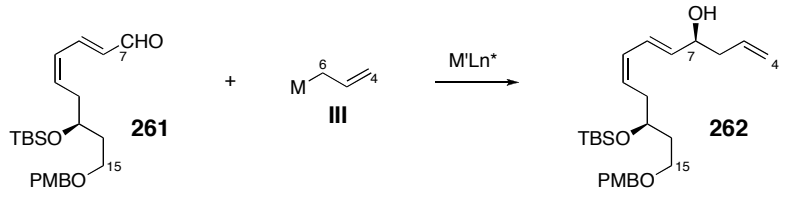


Schéma 103

De nombreuses méthodologies ont été développées pour réaliser ce type d'opération en utilisant notamment des dérivés organométalliques allyliques. Deux excellentes revues publiées par Denmark[124] et par Yoshinori Yamamoto[125] retracent tous ces travaux.

Pour réaliser ce type de réaction en version asymétrique, les méthodes classiques utilisent des dérivés allyliques chiraux du bore et du titane. L'inconvénient de ces méthodes est l'utilisation en quantité stoechiométrique du réactif chiral. Nous avons choisi d'effectuer cette réaction avec l'allyltributylétain, en présence d'un acide de Lewis chiral, qu'il est possible d'utiliser en quantité catalytique. De plus, les réactifs décrits pour cette méthode sont facilement accessibles, voire commerciaux. Après un bref rappel bibliographique sur les principaux travaux dans ce domaine, en insistant sur les méthodes les plus prometteuses dans notre cas, nous présenterons les résultats obtenus avec une réaction modèle, puis l'allylation du substrat propre à la synthèse de la macrolactine A.

1 - Rappels bibliographiques

De nombreux travaux ont été publiés sur l'addition énantiosélective des allylstannanes sur les aldéhydes, dont le premier exemple a été développé parallèlement par Hisashi Yamamoto[126,127] et Marshall[128] avec un acyloxyborane comme catalyseur.

Le système catalytique le plus répandu est sans conteste celui « de Keck » : un complexe titane(IV)/BINOL utilisé en présence de tamis moléculaire. Sa première utilisation a été décrite par Mikami[129] avant d'être généralisée par Keck[130-132] et Umani-Ronchi et Tagliavini.[133] (Schéma 104)

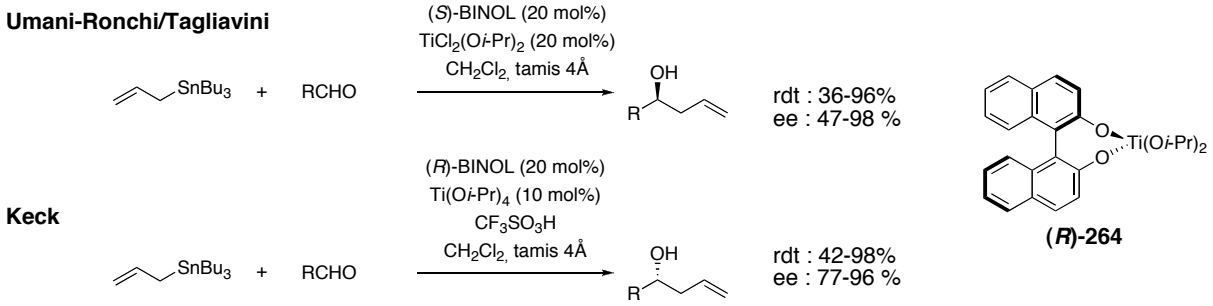
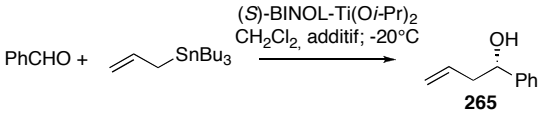


Schéma 104

Ces deux méthodes ont, depuis, prouvé leur portée et ont été largement utilisées en synthèse. Certains paramètres méritaient, cependant, d'être améliorés, en particulier le temps de réaction (72h) et la quantité de catalyseur (10-20%). Aussi, de nombreuses équipes ont apporté des modifications au mode opératoire pour répondre à ces problèmes.

Dans un premier temps, certains ont conservé le titane comme acide de Lewis et ont travaillé sur des ligands modifiés,[134-137] sur de nouveaux complexes,[138,139] ou seulement sur de légères modifications du protocole.[140] L'équipe de Yu a, notamment, étudié l'influence de plusieurs additifs susceptibles d'augmenter l'efficacité du catalyseur.[141,142] Ces additifs sont du type *i*-PrS-MR_2 où M est un métal soit acide de Lewis, soit ayant une certaine affinité avec l'oxygène. Selon leur hypothèse, la partie soufrée favoriserait le transfert d'allyle par la formation d'une liaison S-Sn, les deux éléments ayant beaucoup d'affinité. Le métal (Si, Al, B) accélèrerait, pour sa part, la régénération du catalyseur en favorisant la dissociation de l'alcool homoallylique du titane. Ils ont également constaté que le triméthoxyborane améliorait les performances du système catalytique.[143] La charge catalytique a ainsi pu être réduite jusqu'à 5%, et le temps de réaction jusqu'à cinq heures dans la plupart des cas. (Tableau 10) Yamamoto a également constaté l'effet bénéfique d'un dérivé du bore, le [4-(CF_3)-$C_6H_4BO]_3$.[144]

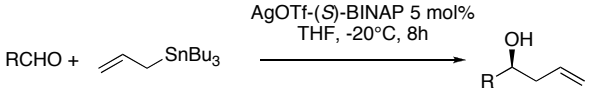
Tableau 10 :



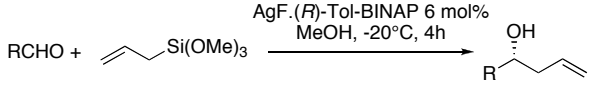
Entrée	Qté cat. (%)	Additif (eq.)	Temps (h)	Rdt (%)	ee (%)
1	10	*i*-PrSSiMe$_3$ (1,2)	5-8	91[a]	97
2	5	*i*-PrSSiMe$_3$ (1,2)	5-8	80[a]	95
3	2	*i*-PrSSiMe$_3$ (1,2)	5-8	58[a]	91
4	10	*i*-PrSBEt$_2$ (1,2)	5	89	96
5	5	*i*-PrSBEt$_2$ (1,2)	5	84	93
6	2	*i*-PrSBEt$_2$ (1,2)	5	71	91
7	10	*i*-PrSAlEt$_2$	5	92	93
8	5	*i*-PrSAlEt$_2$	5	81	79
9	5	B(OMe)$_3$ (0,5)[b]	11	85	91
10	2	B(OMe)$_3$ (0,5)[b]	26	77	90

[a] Rendement après désilylation (*n*-Bu$_4$NF). [b] Réaction réalisée à 0°C.

D'autres équipes ont changé le métal acide de Lewis pour utiliser, notamment, du zirconium,[145,146] du rhodium,[147] du zinc,[148-150] et du chrome.[151] Dans ce domaine, les travaux de Hisashi Yamamoto avec un complexe argent (I)/BINAP ont retenu notre attention car leurs résultats avec les aldéhydes α,β-insaturés étaient prometteurs et la mise en œuvre du protocole semblait relativement aisée.[152,153] (Schéma 105)



R = Ph, 2-CH_3-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-CH_3O-C_6H_4, 2-furyle : 59-95% - ee 93-97%
R = PhCH=CH (83%), $PhCH_2CH_2$ (47%) : ee 88%
R = *n*-C_3H_7CH=CH : 72% - ee 93%



R = Ph, , 4-Br-C_6H_4, 4-CH_3O-C_6H_4, 2-furyle : 67-90% - ee 83-94%
R = PhCH=CH : 93% - ee 78%

Schéma 105

L'équipe de Loh a également obtenu de bons résultats avec un complexe indium(III)/BINOL.[154] (Schéma 106)

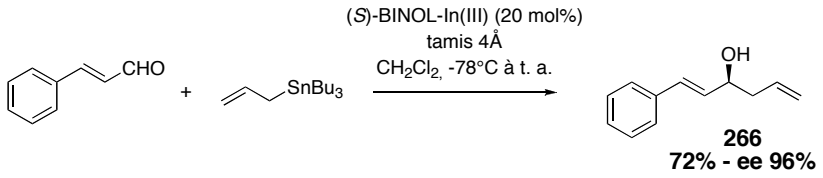


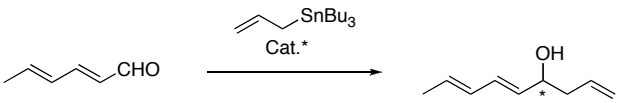
Schéma 106

Après examen de la littérature, nous avons décidé de tester quelques-unes des méthodes citées ci-dessus sur une réaction modèle afin de trouver le meilleur système catalytique pour notre synthèse.

2 - Réaction modèle

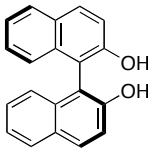
Nous avons utilisé comme modèle la réaction entre le sorbaldéhyde **244** et l'allyltributylétain qui donne l'alcool **267**. Les résultats obtenus avec les protocoles ayant retenu notre attention sont résumés dans le tableau 11. Les ligands utilisés sont tous du type binaphtyle : soit le BINOL, soit des diphosphines. (Schéma 107)

Tableau 11 :

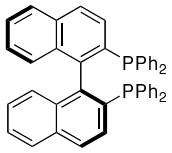


Entrée	Catalyseur	Additif	T (°C)	Temps (h)	Rdt (conv.)	ee[a] (%)
1[b]	Ti(O*i*-Pr)$_4$ (10%) (*S*)-BINOL (10%)	Tamis 4Å	-20	70	- (17)	46 (*S*)
2[b]	Ti(O*i*-Pr)$_4$ (5%) (*S*)-BINOL (10%)	Tamis 4Å $B(OMe)_3$ 50%	0	20	- (20)	28 (*S*)
3[a]	Ti(O*i*-Pr)$_4$ (30%) (*S*)-BINOL (30%)	Tamis 4Å	-20	73	16 (25)	68 (*S*)
4[c]	Ag(OTf) (5%) (*R*) -BINAP (5%)	-	-20	23	19 (50)	83 (*R*)
5[b]	**Ag(OTf) (30%) (*S*) -BINAP (30%)**	**-**	**-20**	**4**	**72**	**87 (*S*)**
6[d]	AgF (20%) (*S*)-Tol-BINAP (20%)	-	-20	3	43	63 (*S*)
7[e]	$InCl_3$ (20%) (*S*)-BINOL (22%)	Tamis 4Å	-78	16	69	44 (*S*)

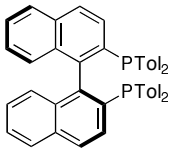
[a] Déterminé par HPLC chirale. [b]1,2 éq. allyltributylétain, solvant CH_2Cl_2 [c]1 éq. allyltributylétain, solvant THF. [d]allyltributylétain remplacé par allyltriméthoxysilane (1,5 éq.)., solvant MeOH. [e]2 éq. d'allyltributylétain, solvant CH_2Cl_2.



(*S*)-BINOL
(*S*)-238



(*S*)-BINAP
(*S*)-268



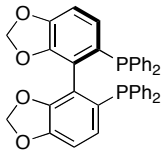
(*S*)-Tol-BINAP
(*S*)-269
Tol = 4-CH_3-C_6H_4

Schéma 107

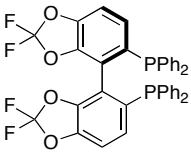
Dans les conditions décrites par Keck[132] (entrée 1) la conversion était faible, et l'excès énantiomérique moyen. Nous avons donc essayé d'activer le système catalytique avec du triméthoxyborane, dans les conditions décrites par Yu,[143] mais sans succès (entrée 2). Par contre en utilisant 30% de catalyseur, sans additif, l'excès énantiomérique était bien meilleur, même si la conversion restait faible. Nous avons ensuite testé les conditions décrites par Yamamoto[152] avec de l'argent(I) comme acide de Lewis (entrées 4 à 6). Les 5% de catalyseur décrits dans la publication d'origine n'ont pas suffi pour avoir une conversion correcte, mais l'énantiosélectivité était déjà satisfaisante (83%). Les meilleurs résultats - 72% de rendement et 87% d'excès énantiomérique - ont été obtenus en utilisant 30% de ce catalyseur (entrée 5). Le complexe d'indium décrit par Loh[154] n'a donné qu'un résultat moyen, tout comme la réaction avec le triméthoxyallylsilane et le complexe AgF.(S)-Tol-BINAP,[153] ce qui est surprenant comte tenu des résultats décrits avec le cinnamaldéhyde pour ces deux catalyseurs.

Notre choix s'est donc porté sur le complexe Ag(OTf)-BINAP puisqu'il donnait les meilleurs résultats.

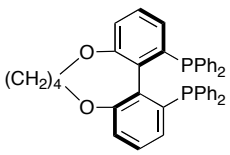
Il a été montré, en particulier dans les réactions d'hydrogénation asymétrique,[155] que l'excès énantiomérique pouvait être corrélé, indépendamment des propriétés électroniques du ligand, avec l'angle dièdre entre les deux groupes binaphtyles. Nous avons donc testé plusieurs ligands présentant des angles dièdres et des propriétés électroniques différentes. (Schéma 108 et Tableau 12)



(*R*)-SEGPHOS
(*R*)-270



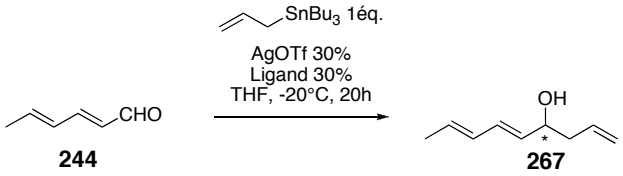
(*R*)-DIFLUORPHOS
(*R*)-271



(*R*)-C4-TUNAPHOS
(*R*)-272

Schéma 108

Tableau 12 :



Entrée	Ligand	θ (°)[a]	Rdt (%)	ee (%)
1	(*R*)-DIFLUORPHOS	67	-	63 (*R*)
2	(*R*)-SEGPHOS	67	64	67 (*R*)
3	(*S*)-BINAP	86	72	87 (*S*)
4	(*S*)-Tol-BINAP	-	76	89 (*S*)

[a]Estimés par modélisation moléculaire [155]

Il semblerait que dans notre cas, un grand angle dièdre soit le garant d'une bonne sélectivité. Il aurait été intéressant de tester un ligand comme de C4-TUNAPHOS (Schéma 108) dont l'angle dièdre est estimé à 88°,[156] mais faute de temps (ce ligand n'est pas commercial), cela n'a pas pu être réalisé. Néanmoins l'excès énantiomérique de 89% obtenu avec le (*S*)-Tol-BINAP nous est apparu suffisant pour poursuivre la synthèse.

Finalement, cette étude sur un composé modèle nous a permis de choisir un système catalytique pour l'allylation asymétrique de l'aldéhyde **261** et ainsi continuer la synthèse de la macrolactine A. Le catalyseur finalement retenu est le complexe Ag(OTf).(*S*)-Tol-BINAP. (Schéma 109)

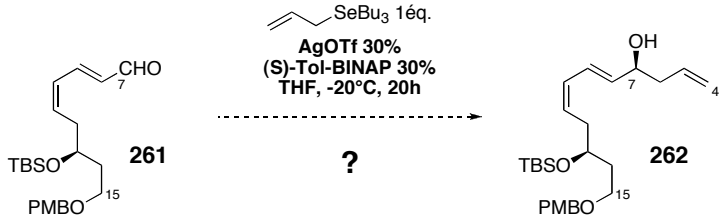


Schéma 109

3 - Application à la synthèse de la macrolactine A.

3.1 - Premiers résultats

L'allylation de l'aldéhyde **261** a donc été mise en œuvre dans les conditions décrites par Yamamoto, avec comme ligand le Tol-BINAP. Les premières tentatives ont été faites sur

un aldéhyde **261** d'excès énantiomérique 80%. Une expérience a été faite avec chaque énantiomère du ligand pour déceler un éventuel effet « match/mismatch » lié à ce centre asymétrique en C-13. (Schéma 110) Le rendement avec le (*S*)-Tol-BINAP est plus faible, mais il était difficile de dire à ce stade si c'était en raison d'un réel effet match/mismatch ou de difficultés de manipulation (élimination des dérivés d'étain).

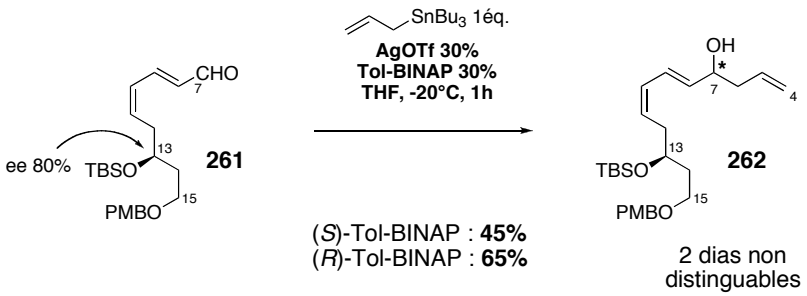


Schéma 110

Il est important de noter que les spectres RMN ^{1}H des produits issus des deux réactions sont identiques : les diastéréoisomères (*7S,13S*) et (*7S,13R*) ne sont donc pas distinguables.

3.3 - Mesure de la stéréosélectivité

La stéréosélectivité de la réaction a été déterminée grâce à la méthode de Mosher en utilisant la RMN ^{1}H.[121] (Schéma 111) Nous avons analysé les deux produits issus des allylations asymétriques avec chaque énantiomère du ligand, ainsi que le produit d'allylation non asymétrique. Dans les trois cas, nous avons préalablement séparé, par HPLC en phase inverse, les isomères de double liaison de l'alcool homoallylique, puisque les allylations avaient été faites sur des mélanges (*2E/4Z*) - (*2E/4E*) d'aldéhydes.

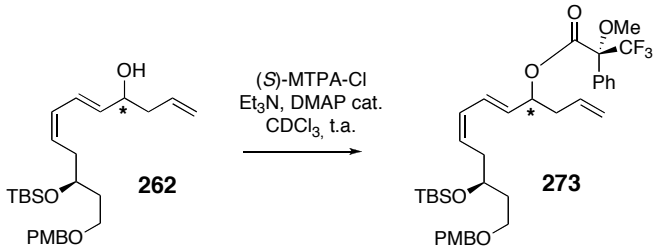


Schéma 111

La figure 12 montre les protons vinyliques attribués de l'ester de Mosher **273** formé à partir du produit de l'allylation non asymétrique (**262**). Seuls deux diastéréoisomères sont visibles ; donc on ne peut pas distinguer les isomères au niveau du centre C-13. Cette méthode pouvait donc être utilisée pour déterminer le rapport des isomères au niveau du centre C-7. (Figure 12)

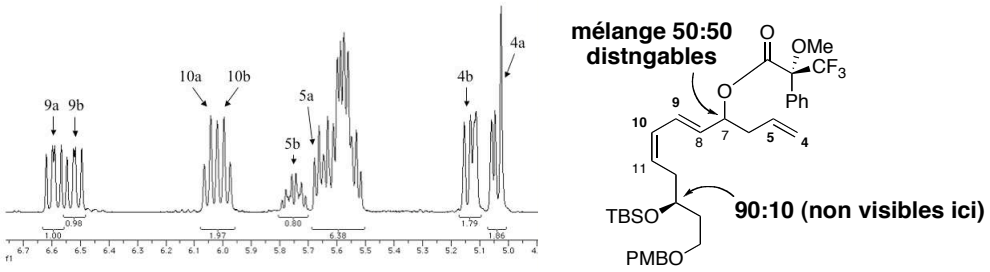
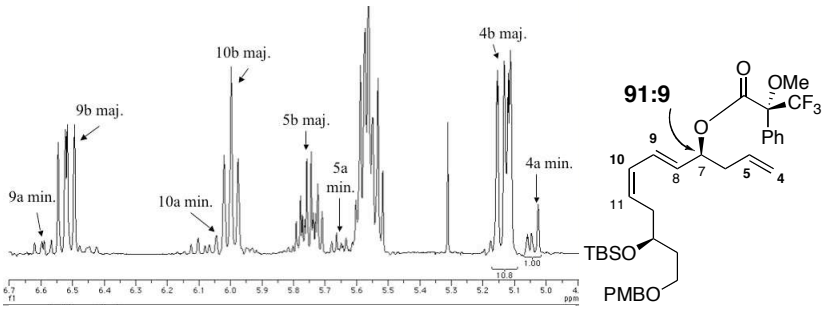


Figure 12 : Allylation non asymétrique (ester *R*)
a et b désignent les deux diastéréoisomères observés

La figure 11 montre les spectres des esters de Mosher des deux produits optiquement enrichis, obtenus avec le (*S*)-MTPA-Cl. Les alcools homoallyliques sont issus de l'allylation avec le (*S*) et le (*R*)-Tol-BINAP (respectivement spectres a) et b)). L'analyse de la stéréosélectivité peut se faire en regardant les protons vinyliques, en particulier ceux de la double liaison terminale (C-4). Les rapports diastéréoisomèriques sont de 95:5 pour le (*R*)-Tol-BINAP et de 9:91 pour le (*S*)-Tol-BINAP, nous sommes donc dans un cas de léger « mismatch » (Figure 13)

a) (*S*)-Tol-BINAP - (*S*)-MTPA-Cl (ester *R*)



b) (*R*)-Tol-BINAP - (*S*)-MTPA-Cl (ester *R*)

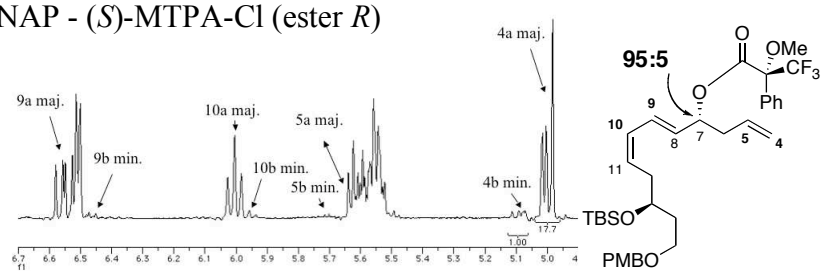


Figure 13 : Esters de Mosher des deux produits d'allylation (*R*) et (*S*)-Tol-BINAP

3.3 - Détermination de la configuration absolue du centre stéréogène

Nous avons également pu déterminer la configuration absolue du centre formé,[121] dans le cas de la réaction avec le (*R*)-tol-BINAP.

Mosher a mis au point une méthode pour cela, qui consiste à étudier les spectres RMN ^1H des deux diastéréoisomères issus de l'estérification de l'alcool à étudier avec chaque énantiomère du MTPA-Cl. Dans son modèle, les esters adoptent une conformation où le groupe CF_3 est éclipsé avec le carbonyle. Dans cette conformation, les déplacements chimiques des protons des groupes L_2 et L_3 dépendent du groupe par lequel ils sont éclipsés. En détail, le groupement méthoxy augmente le déplacement chimique du groupe qu'il éclipse, tandis que le phényle baisse ce déplacement chimique. La comparaison des spectres de chaque diastéréoisomère permet de déterminer la nature des deux groupe L_2 et L_3, et donc de connaître la configuration absolue du centre stéréogène. (Figure 14)

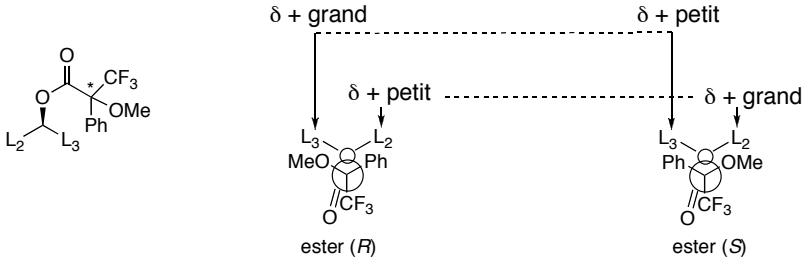


Figure 14 : Détermination de configuration absolue par la méthode de Mosher

La figure 15 montre les signaux des protons vinyliques des deux esters de Mosher diastéréoisomères, obtenus par estérification du même produit d'allylation, avec chacun des énantiomères du chlorure d'acyle de Mosher. L'alcool étudié provient lui-même de l'allylation asymétrique avec le ligand (*R*)-Tol-BINAP. Pour l'ester (*R*), le déplacement des protons 4 et en 5 est plus grand, que pour l'ester (*S*). Pour les protons 9 et 10 le phénomène est inverse. Le centre C-7 est donc ici de configuration *R*. La configuration absolue du centre formé est la même que celle du ligand ; c'est ce qui est généralement observé pour ce type d'allylation asymétrique. Nous pouvons en déduire que l'énantiomère *S* du ligand nous a permis de former le centre C-7 de configuration *S*. (Figure 15 et 16)

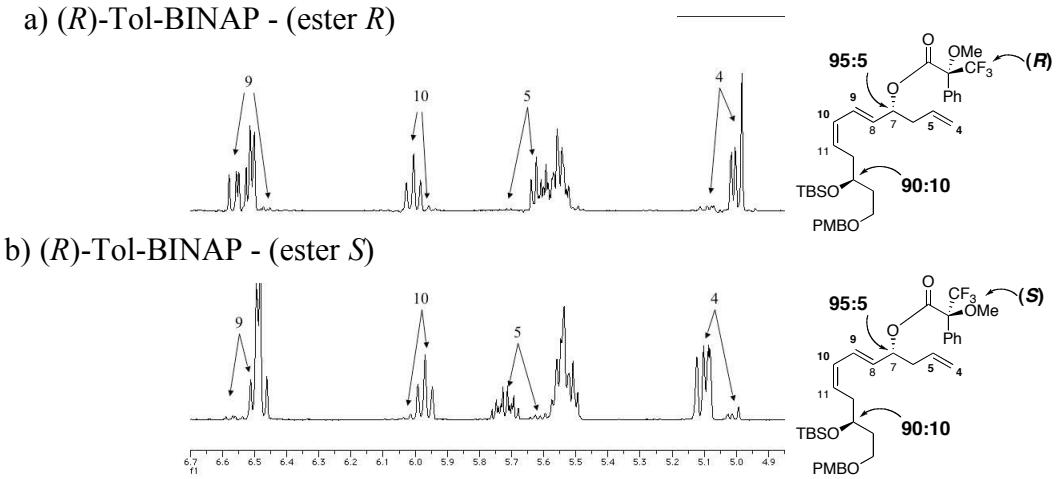


Figure 15 : Spectres des esters de Mosher (*R*) et (*S*) du produit d'allylation avec le ligand (*R*)-Tol-BINAP

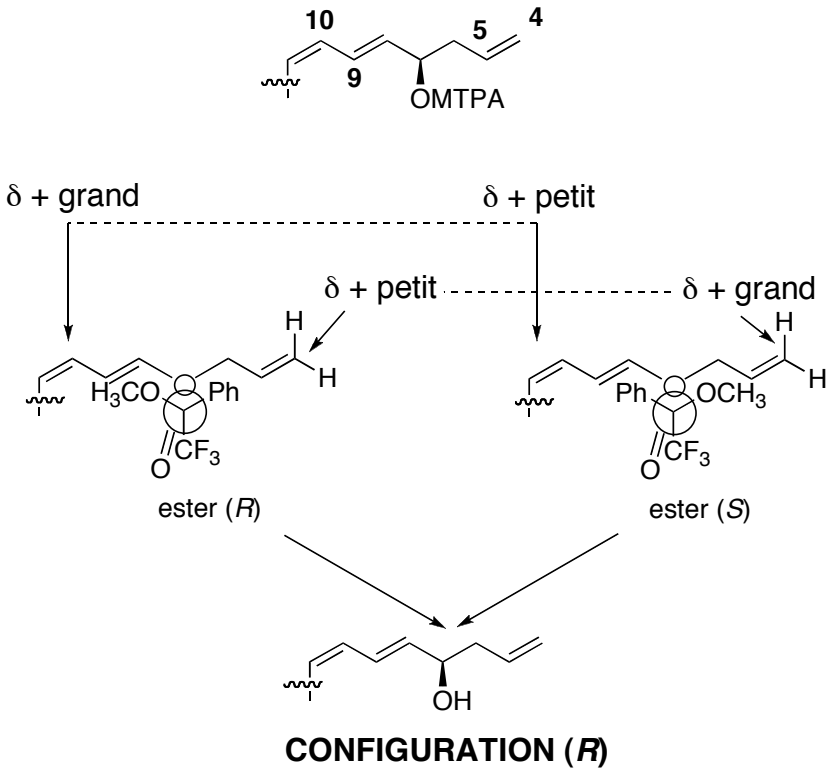


Figure 16 : Configuration du produit d'allylation avec le (*R*)-Tol-BINAP

Cette allylation asymétrique nous a donc permis d'obtenir l'alcool allylique de configuration *S* voulue, avec une stéréosélectivité correcte de 91:9, ce qui confirme les résultats de la réaction modèle. Sur des quantités plus importantes, le rendement a même pu

être amélioré jusqu'à 85%, malgré le léger effet « mismatch ». L'étape suivante, la protection de cet hydroxyle nouvellement formé fait l'objet de la partie suivante. (Schéma 112)

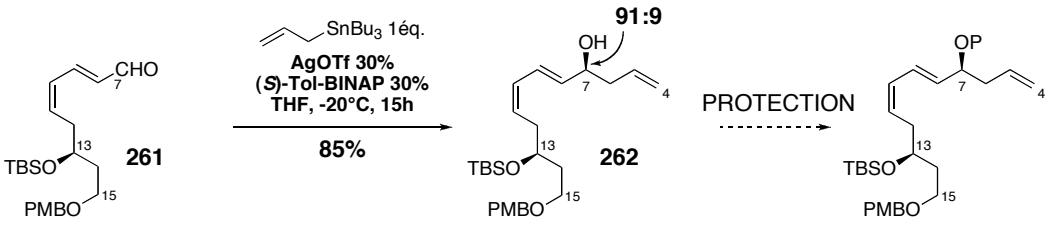


Schéma 112

4- Protection de l'alcool homoallylique

Après avoir réussi l'allylation asymétrique, il nous fallait choisir un groupement protecteur pour l'alcool **262** nouvellement formé. Ce groupement devait pouvoir résister à un certain nombre d'étapes, en particulier une alkylation en présence de *n*-butyllithium, une réduction par un hydrure, une estérification et une réaction de Heck. Ce groupement protecteur devait surtout résister à l'étape de désilylation de l'alcool en C-13. (Schéma 113)

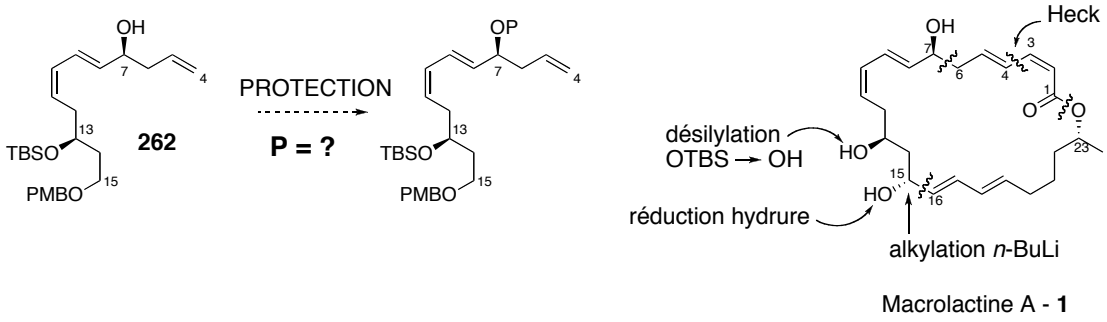


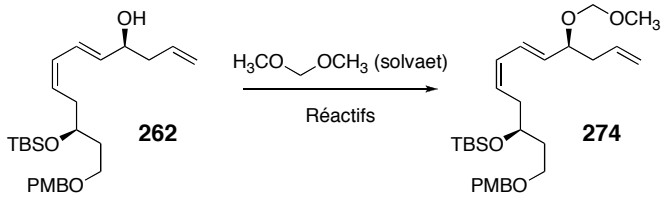
Schéma 113

Dans sa synthèse de la macrolactine A, Pattenden avait opté pour le groupement méthoxyméthyle (MOM) qu'il avait réussi à éliminer en fin de synthèse grâce au réactif Me_2BBr_2. Ce groupe nous semblait compatible avec les réactions envisagées, aussi avons-nous tenté de l'introduire sur notre alcool homoallylique.

4.1 - Première approche : protection MOM de l'alcool homoallylique

Nous ne disposions pas de chlorure de méthoxyméthyle qui est le réactif classique utilisé dans ce genre de réaction. Il est cancérigène et son utilisation est très réglementée. Nous avons donc tenté cette protection avec du diméthoxyméthane, en utilisant diverses conditions décrites dans la littérature et résumées dans le tableau 13.

Tableau 13 :



Entrée	Réactifs	T (°C), temps (h)	Résultat
1	TMSI cat.	t. a., 22h	Dégradation
2	AllylTMS 1,1 éq., I_2 cat.	t. a. 20h	Dégradation
3	P_2O_5 5 éq.	t. a. 24h	Dégradation
4	TsOH 1éq. tamis 4Å	t. a. 4h	19% + isomérisation C=C
5	TsOH 10%, LiBr 20%	t. a. 48h	Pas de réaction

Toutes ces tentatives ne nous ont donc pas permis d'isoler l'alcool protégé désiré. Le TMSI, qu'il soit commercial ou formé *in situ*, ne fait que dégrader le produit de départ, tout comme le P_2O_5. L'APTS, suivant les conditions, provoque l'isomérisation de la double liaison *Z*, ou ne réagit pas.

Nous n'avons pas eu plus de succès en milieu basique lorsque nous avons essayé d'introduire le groupement 2-méthoxyéthoxyméthyle (MEM). (Schéma 114)

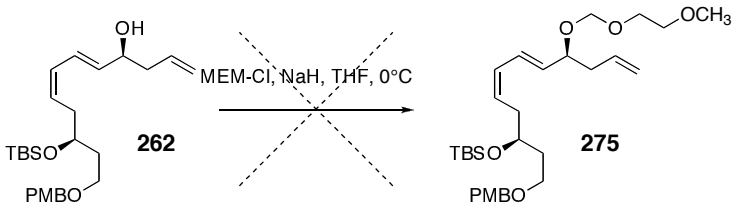


Schéma 114

Devant ces mauvais résultats, nous avons tenté d'introduire ce groupement protecteur, en changeant l'ordre des étapes de synthèse.

4.2 - Deuxième approche : protection de l'alcool primaire

Nous pensions que la protection de l'alcool primaire **260** devait être plus facile que celle de l'alcool homoallylique **262**. L'étape d'allylation nous semblait pouvoir être déplacée plus loin dans la synthèse (voie b), après la formation de la liaison C15-C16. (Schéma 115)

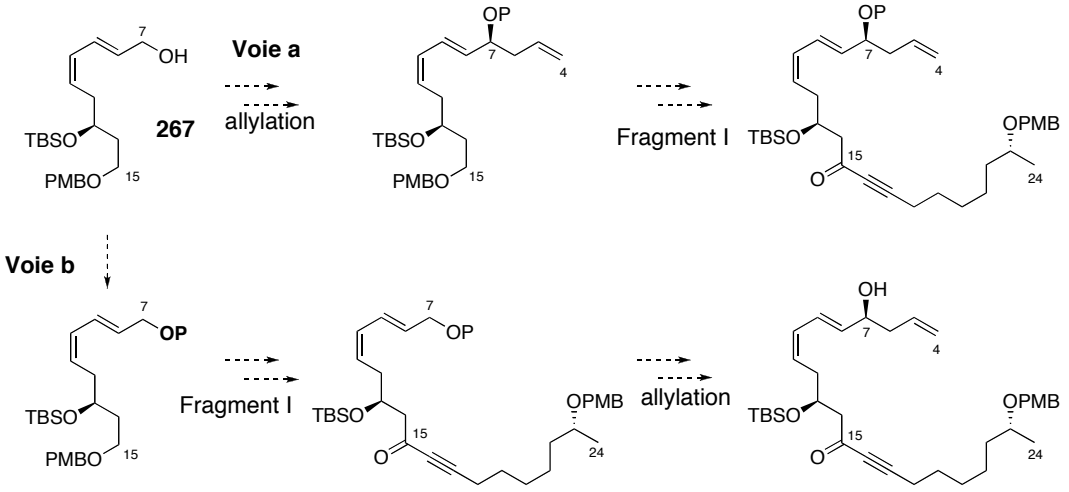
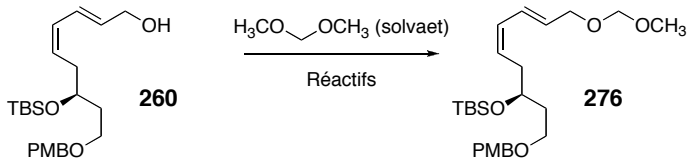


Schéma 115

Nous avons donc tenté la protection de cet alcool primaire avec le groupement MOM, en utilisant plusieurs conditions. (Tableau 14)

Tableau 14 :



Entrée	Réactifs	T (°C), temps (h)	Résultat
2	AllylTMS 1,1 éq., I_2 cat.	t. a. 20h	18%
3	P_2O_5 5 éq.	t. a. 5 min.	Dégradation
4	TsOH 1éq. tamis 4Å	t. a. 4h	Pas de réaction
5	TsOH 10%, LiBr 20%	t. a. 48h	53%

Les résultats étaient effectivement meilleurs et nous avons pu isoler l'alcool protégé, toutefois, avec un rendement de 53%, ce qui reste très moyen pour une étape de protection. Comme dans le cas précédent, nous avons tenté d'introduire le groupement MEM dans des conditions basiques et nous avons obtenu, cette fois-ci, l'alcool protégé avec un rendement beaucoup plus satisfaisant de 76%. (Schéma 116)

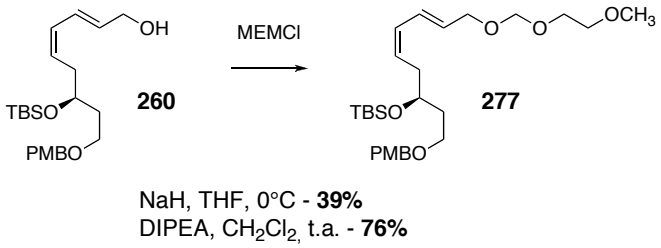


Schéma 116

Cet alcool protégé a été engagé dans l'étape suivante qui consistait à déprotéger la fonction alcool en C-15. Malheureusement, lors de cette tentative menée avec de la DDQ, dans des conditions classiques, le groupe MEM a été éliminé également. (Schéma 117)

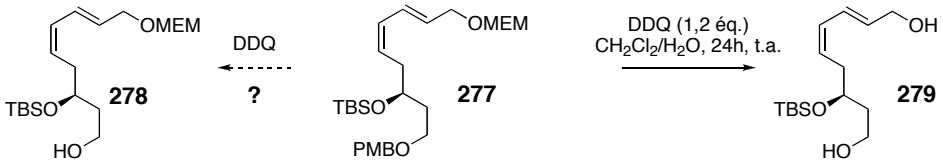


Schéma 117

Après ce résultat décevant, nous avons décidé de changer de groupement protecteur.

4.3 - Troisième approche : groupement protecteur silylé

Notre troisième idée reposait sur la possibilité d'effectuer des déprotections sélectives d'alcools silylés. Il existe en particulier de nombreux exemples d'élimination de groupes *t*-butyldiméthylsilyle (TBS) en présence de groupes silylés moins labiles en milieu acide tels que *t*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) ou triisopropylsilyle (TIPS). Nous avons donc choisi de protéger notre alcool homoallylique sous la forme d'un TBDPS, ce qui a été fait, dans des conditions classiques avec un excellent rendement de 96 %. (Schéma 118)

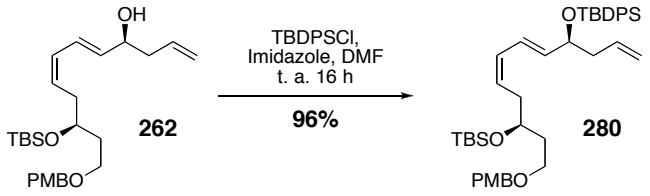


Schéma 118

Une fois cette protection réussie, il nous fallait réaliser, moyennant quelques aménagements fonctionnels, le couplage des deux principaux fragments qui est décrit dans la partie suivante. (Schéma 119)

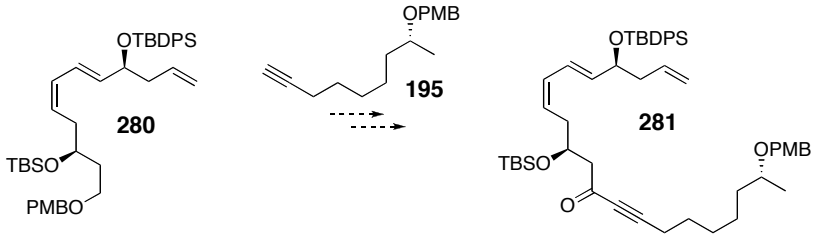


Schéma 119

II - Couplage et isomérisation de la triple liaison

Nous étions donc arrivés à l'étape clé de couplage entre les fragments **I** et **II+III**. Nous envisagions de réaliser une alkylation avec le dérivé lithié du produit **195**, sur l'aldéhyde en C-15 (**288**), puis d'oxyder l'alcool obtenu en cétone pour pouvoir ensuite isomériser la triple liaison. (Schéma 120)

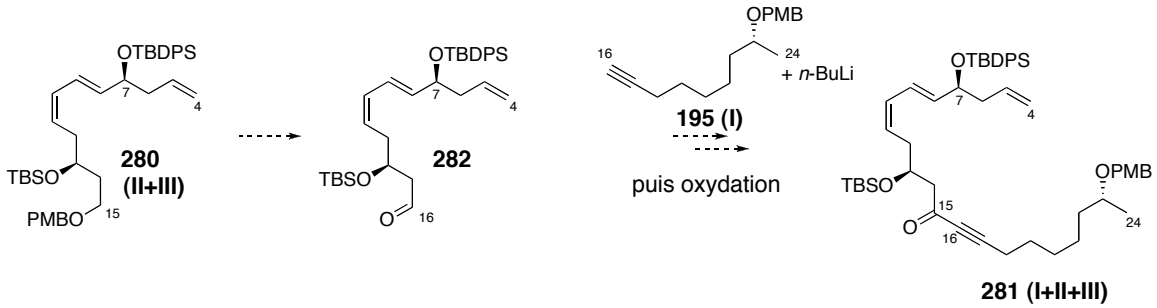


Schéma 120

1 - Synthèse de l'aldéhyde

Pour obtenir cet aldéhyde, nous devions d'abord déprotéger l'alcool en C-15. Cette réaction nous a posé quelques problèmes. Les conditions classiques, en présence de DDQ dans un mélange eau/dichlorométhane,[157] n'ont donné comme meilleur rendement que 53%. Le CAN n'a donné aucune réaction. Nous avons tout de même réussi à augmenter le rendement jusqu'à 65% (corrigé) en réalisant la réaction avec de la DDQ en milieu tamponné à pH = 8. Plusieurs équipes ont utilisé cette méthode (à pH = 7), notamment dans des synthèses totales très récentes,[158] pour éviter la dégradation de leurs produits par l'acidité du milieu. Dans notre cas particulier, l'un des sous-produits obtenus sans tamponner le milieu était dû à la déprotection du TBS. Le milieu tamponné nous permet de l'éviter. (Schéma 121)

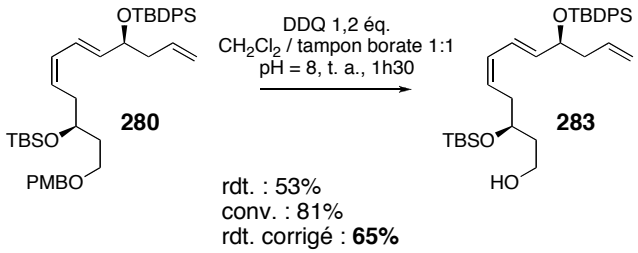


Schéma 121

La réaction a un autre désavantage : l'alcool désiré **283** est inséparable de l'anisaldéhyde qui est formé en même temps. Celui-ci ne peut donc être éliminé qu'après l'étape suivante d'oxydation.

A ce stade nous n'avions plus assez de produit pour pousser plus loin l'optimisation. D'autres méthodes existent et mériteraient d'être tentées, notamment des méthodes catalytiques en DDQ. Une revue récente recense brièvement les différentes méthodes les plus récentes - acide de Lewis, coupure oxydante, coupure réductrice.[159]

L'alcool **283** a ensuite été facilement oxydé en aldéhyde **282** grâce au périodinane de Dess-Martin avec un rendement de 75%. (Schéma 122)

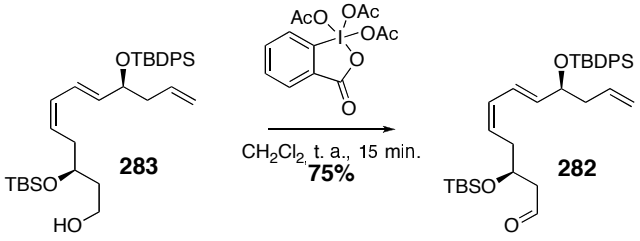


Schéma 122

2 - Couplage des fragments et isomérisation

A partir de l'aldéhyde **282**, nous devions synthétiser la cétone **281**. Nous y sommes parvenus sans difficulté *via* l'alcool **284** correspondant. L'addition nucléophile de l'alcyne **195** sur l'aldéhyde **282** a d'abord été réalisée dans des conditions classiques, en présence de *n*-butyllithium. L'alcool brut, obtenu après extraction, a ensuite été oxydé par le periodinane de Dess Martin, avec un rendement de 94% sur deux étapes. (Schéma 123)

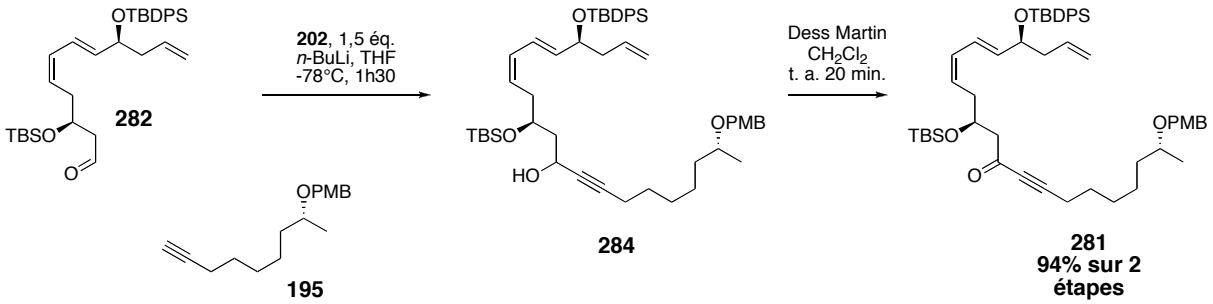
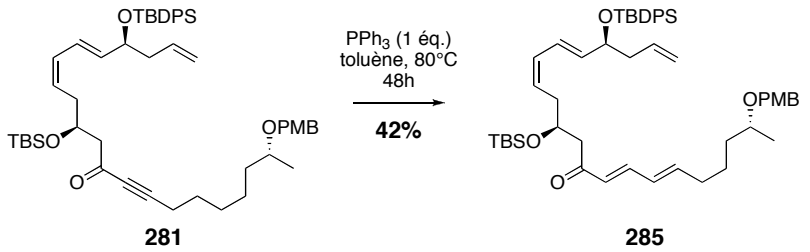


Schéma 123

Nous avons ensuite pu réaliser une tentative d'isomérisation de la triple liaison, en présence d'un équivalent de triphénylphosphine, dans le toluène à 80°C.[54] La cétone diénique **285** désirée a été obtenue avec un rendement non optimisé de 42%, ce qui reste prometteur. (Schéma 124)

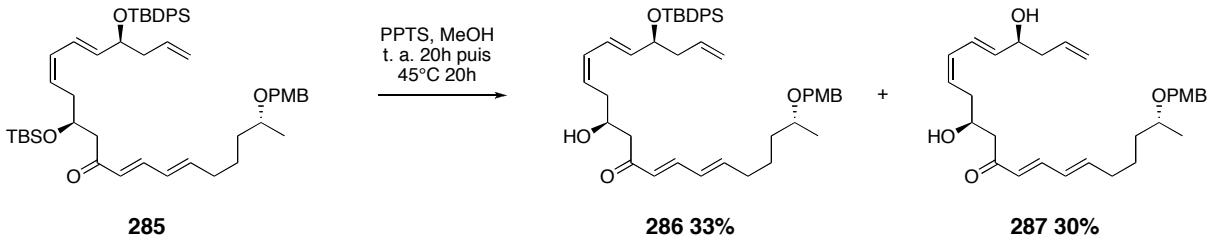


281 **285**

Schéma 124

3 - Déprotection et formation du diol 1,3 *trans*

Avant de pouvoir former le diol 1,3, il nous fallait éliminer le groupe TBS, ce que nous pensions pouvoir faire sans toucher à l'autre groupement silylé (TBDPS). Ce type de déprotection sélective a été décrit plusieurs fois, notamment dans des conditions acides. Nous avons choisi de le faire dans le méthanol en présence d'un équivalent de *p*-toluènesulfonate de pyridinium. (Schéma 125)



285 **286 33%** **287 30%**

Schéma 125

Après vingt heures à température ambiante, la réaction n'est pas complète. Par contre, en chauffant à 45°C pendant encore vingt heures, on observe la formation de deux produits : l'un est l'alcool désiré **286**, l'autre est le produit de double déprotection **287**. Cette méthode devrait donc convenir pour réaliser la mono-déprotection, en restant à température ambiante. D'autres acides pourraient également être utilisés, comme l'acide *p*-toluènesulfonique, ou l'acide camphorsulfonique. Nous n'avions plus assez de produit à ce stade pour réaliser les différents essais nécessaires.

Nous voulions ensuite former le diol 1,3 **288** de stéréochimie relative *trans* par réduction de la cétone. Le réactif de choix pour cette réaction est le triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium développé en 1988 par Evans.[22] Smith[21] et Carreira[24] l'ont d'ailleurs utilisé dans leurs synthèses de la macrolactine A. Nous ne disposions au laboratoire que de triacétoxyborohydrure de sodium, que nous avons utilisé en guise d'expérience préliminaire. Malheureusement aucune réaction n'a eu lieu avec ce sel, qui semble ne pas être assez actif. (Schéma 126)



286 **288**

Schéma 126

III - Conclusion

Nous sommes donc parvenus à assembler les trois premiers fragments envisagés avec des résultats satisfaisants. (Schéma 127)

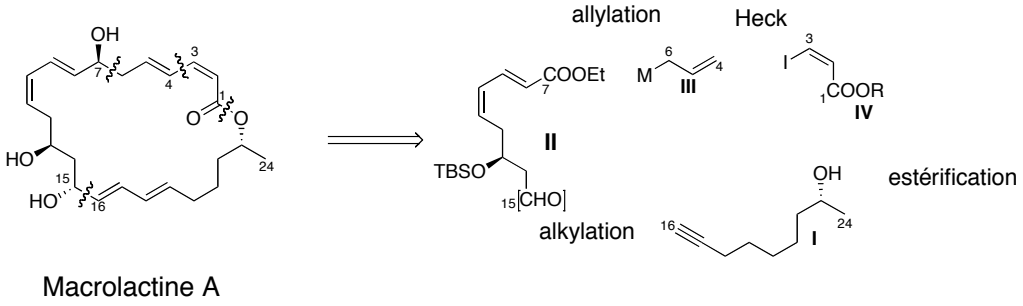


Schéma 127

L'allylation asymétrique de l'aldéhyde **261** a permis de former le centre C-7 avec un rapport de 91:9 et 85% de rendement. Après plusieurs essais de protection de l'alcool formé **262** par un groupe de type MOM, sans succès, nous avons opté pour un groupe TBDPS qui a été introduit facilement. (Schéma 128)

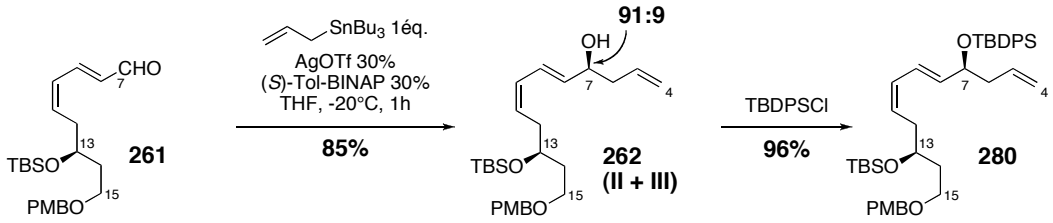


Schéma 128

La déprotection de l'oxygène en C-15 a été plus difficile que prévu, mais a tout de même fourni l'alcool libre **289** avec 65% de rendement corrigé, en milieu tamponné (pH 8). Après oxydation de cet alcool primaire en aldéhyde (**288**), la réaction de couplage avec le produit **202** a donné, après oxydation du produit brut, la cétone propargylique correspondante **287**, avec 94% de rendement sur deux étapes. L'isomérisation de la triple liaison a été réalisée avec un rendement non optimisé mais prometteur de 42%. (Schéma 129)

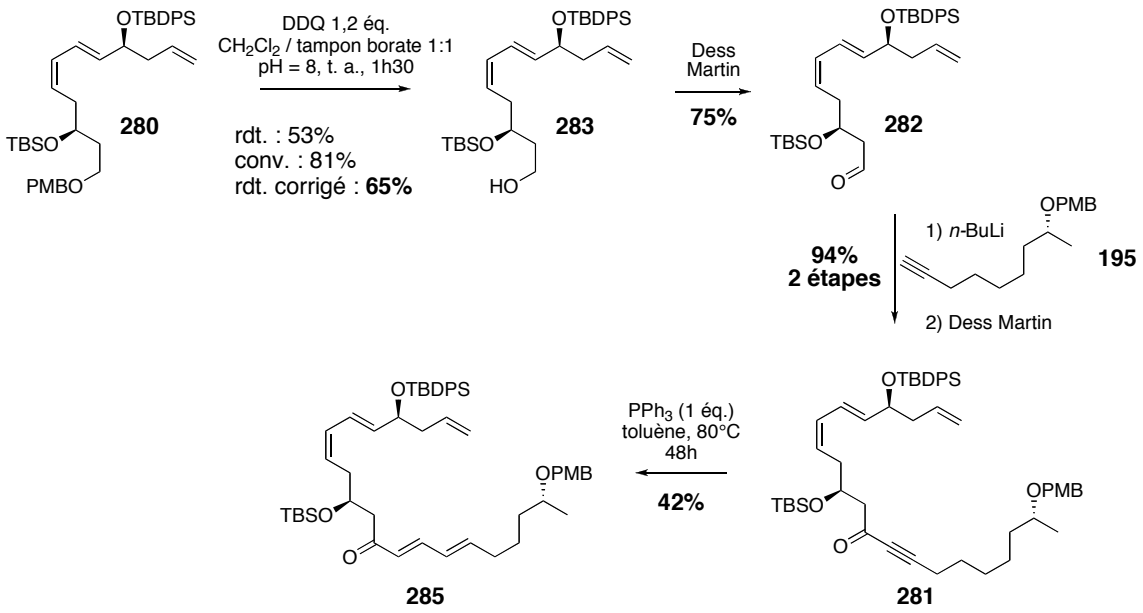


Schéma 129

Enfin, les deux étapes suivantes ont fait l'objet d'une tentative chacune. La déprotection sélective du groupe TBS a donné un rendement de 33% qui devrait facilement être amélioré. Par contre nous n'avons pas encore pu isoler le diol 1,3. (Schéma 130)

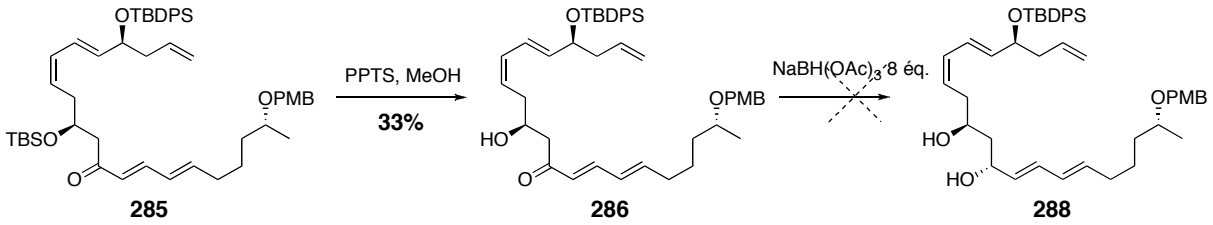


Schéma 130

Conclusion et Perspectives

Le fragment C4-C24 (**286**) de la macrolactine A a donc été synthétisé en 21 étapes, dont 17 dans la plus longue séquence linéaire. Les rendements sont généralement très satisfaisants, sauf pour les trois dernières étapes qui n'ont pas été optimisées (Schéma 131)

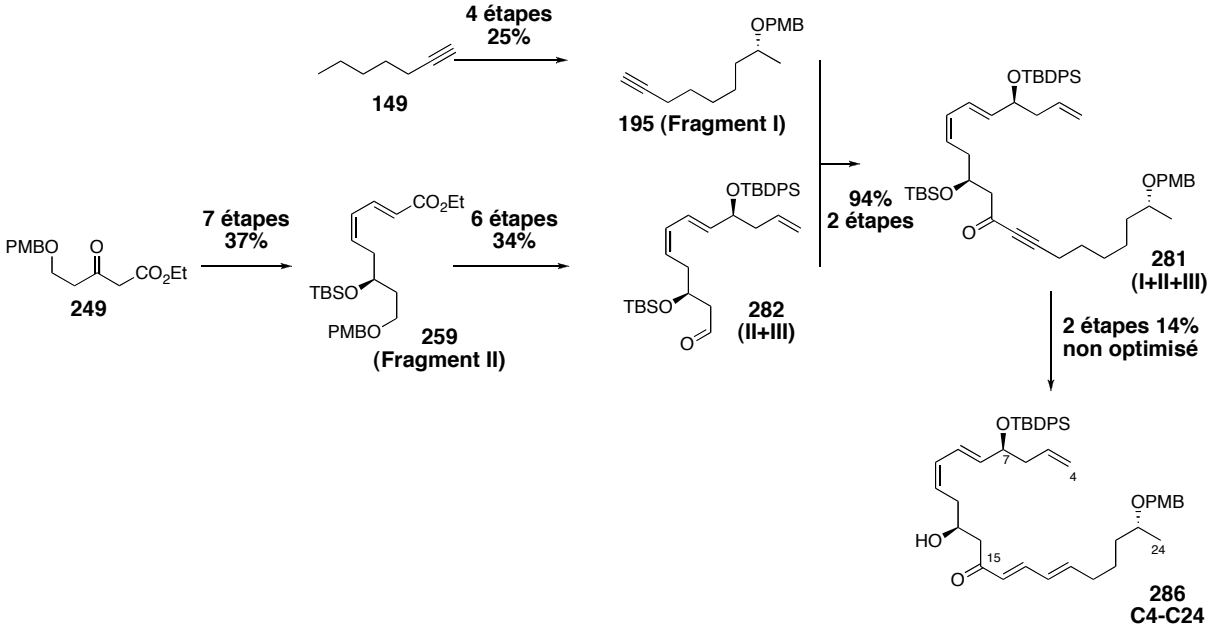
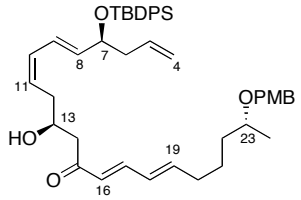


Schéma 131

Les trois centres asymétriques et les deux systèmes diéniques ont été formés avec des stéréochimies très satisfaisantes. (Tableau 15)

Tableau 15 :

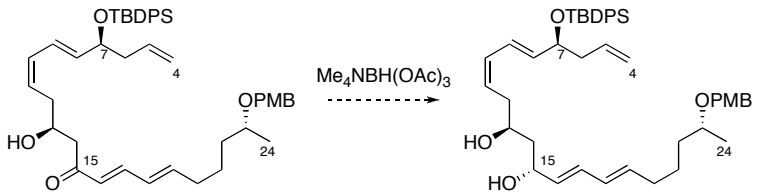


286

	Réaction	Rapport isomères	Rendement
C-7	Allylation catalytique asymétrique	91:9	85%
C-13	Noyori (H_2, 20 bars)	ee 98%	86%
C-23	Noyori (*i*-PrOH)	ee > 96%	78%
Diène C8-C11	Johnson-Claisen - Al_2O_3	(*8E,10Z*)/(*8E,10E*) 9:1	60% 2 étapes
Diène C16-C19	Isomérisation C≡C	(*16E,18E*) pur	42%

Les principales étapes clés envisagées ont donné les résultats escomptés comme le montre le tableau 15. Les deux centres asymétriques C-13 et C23 ont été obtenus avec des excès énantiomériques excellents. Celui du centre en C-7 est un peu moins bon car nous sommes dans un cas de « mismatch » ; il reste néanmoins satisfaisant. Le diène C8-C11 a été obtenu avec un bon rapport (*8E,10Z*)/(*8E,10E*) de 9:1, en appliquant sur un substrat assez complexe, la séquence réactionnelle Johnson-Claisen / isomérisation sur alumine développée par Tsuboi *et al.* Enfin, le diène (*E,E*) C16-C19 a été obtenu avec une stéréosélectivité totale par isomérisation de la cétone propargylique correspondante en présence de triphénylphosphine.

Pour terminer cette synthèse il faudrait d'abord former le diol 1,3 C13-C15 (**288**) de configuration relative *trans*. Ceci pourrait être fait par réduction de la cétone β-hydroxylée par le réactif d'Evans : $Me_4NBH(OAc)_3$.[22] Smith[21] et Carreira[24] ont tous les deux utilisé cette réaction dans leur synthèse, cependant à des stades plus précoces que nous l'envisageons. (Schéma 132)

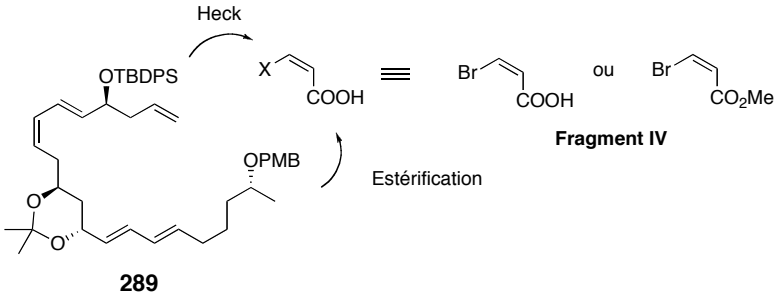


286
C4-C24

288

Schéma 132

Après protection de ce diol 1,3 sous forme d'un acétonide (**289**), il resterait à greffer le dernier fragment (**IV**). Nous pourrions par exemple utiliser le (*Z*)-bromoacrylate de méthyle, que nous pourrions ajouter par estérification et réaction de Heck. (Schéma 133)

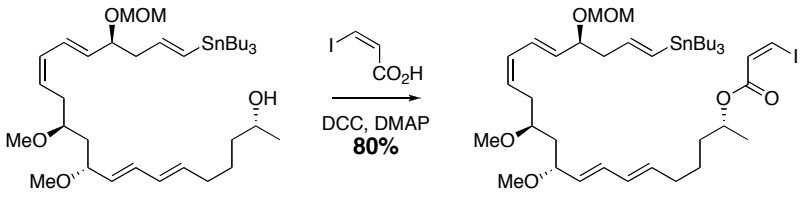


289

Schéma 133

A priori, l'ordre de ces deux réaction est indifférent. En effet, Pattenden décrit dans sa synthèse une estérification avec l'acide (*Z*)-iodoacrylique, en présence de DCC et de DMAP,[14] et plusieurs travaux mentionnent des macrocylisations par réaction de Heck, comme décrit à la fin du premier chapitre. (Schéma 134)

Pattenden *et coll.*



290

43

Schéma 134

D'un autre côté, nous pouvons envisager une macrolactonisation, par exemple dans les conditions décrites par Marino dans sa synthèse.[26] La réaction de Heck intermoléculaire pourrait être réalisée dans les conditions optimisées dans notre laboratoire dans le cadre de la synthèse de la dolastatine 14. (Schéma 135)

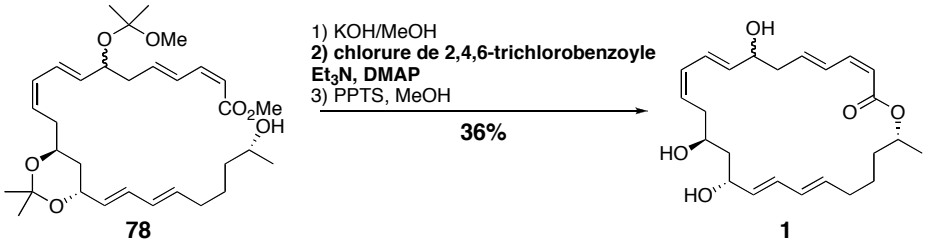


Schéma 135

La synthèse totale de la macrolactine A pourrait, ainsi, être complétée en cinq ou six étapes.

Deuxième Partie :

Substitutions d’alcools propargyliques catalysées par un complexe d’or(III)

Introduction

Les travaux décrits dans cette deuxième partie sont fondés sur un résultat inattendu obtenu lors de la synthèse de la macrolactine A. Nous avions envisagé, pour construire le motif diol 1,3, l'hydratation d'un alcool propargylique protégé. Selon les résultats de l'équipe de Utimoto, la réaction catalysée par un complexe d'or(III), le tétrachloroaurate de sodium, permet d'obtenir la cétone β-hydroxylée correspondante.[160,161] (Schéma 136)

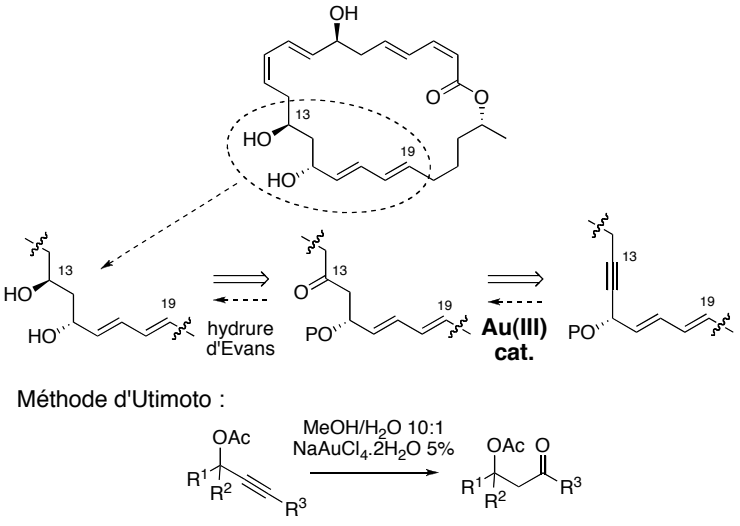


Schéma 136

Or, lorsque nous avons tenté la réaction sur le composé modèle **291**, nous n'avons pas obtenu la cétone **292** voulue, mais l'éther **293**. Celui-ci résulterait de l'attaque nucléophile du méthanol, solvant de la réaction, sur l'alcool activé par le complexe d'or. (Schéma 137)

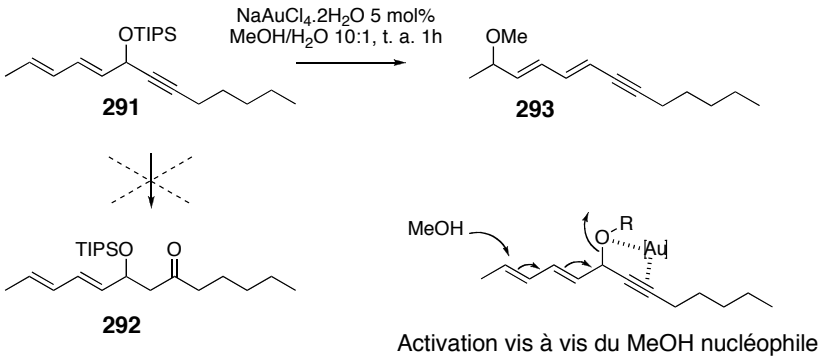


Schéma 137

Nous avons confirmé ce résultat en étudiant la réaction entre l'alcool **294** et l'allyltriméthylsilane, en présence de 5% de complexe, qui a donné le produit de substitution nucléophile de l'alcool (**295**), comme nous l'avions anticipé. Nous avons donc cherché à développer cette nouvelle méthodologie. (Schéma 138)

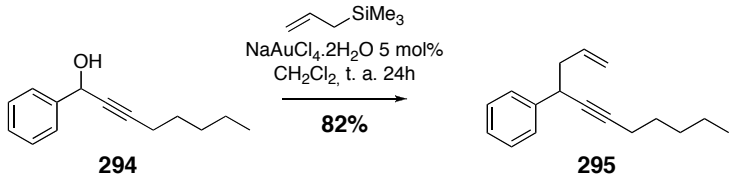


Schéma 138

Le premier chapitre de cette deuxième partie rappellera les méthodes existantes de substitution nucléophile des alcools propargyliques et donnera quelques repères bibliographiques sur l'utilisation des complexes d'or pour activer les alcynes. Ensuite nous décrirons les résultats obtenus avec notre méthodologie.

Ce projet a débouché sur une collaboration avec un laboratoire de l'Université de Berkeley qui concerne la synthèse et le réarrangement thermique de vinylbicyclo[3.1.0]hexènes : ce dernier sujet fera l'objet du dernier chapitre.

Chapitre 1 :
Bibliographie

I - Substitutions nucléophiles d'alcools propargyliques

La substitution nucléophile des alcools propargyliques est une réaction intéressante d'un point de vue synthétique pour fonctionnaliser les alcynes. Cette réaction a été beaucoup moins étudiée que son équivalent pour les alcools allyliques. Lorsque nous avons commencé notre projet de réaction catalysée par de l'or(III), il existait trois méthodologies principales qui sont présentées ci-dessous.

1 - Réaction de Nicholas

1.1 Principe

La première méthode de substitution des alcools propargyliques **A** par un nucléophile a été la réaction de Nicholas.[162,163] L'intermédiaire est un cation propargylique (**C**) stabilisé par un des atomes de cobalt complexés à la triple liaison. Après la substitution, la triple liaison doit être décomplexée : l'oxydation du complexe permet de régénérer la triple liaison (**E**) tandis que sa réduction permet d'obtenir l'oléfine **F** correspondante. (Schéma 139)

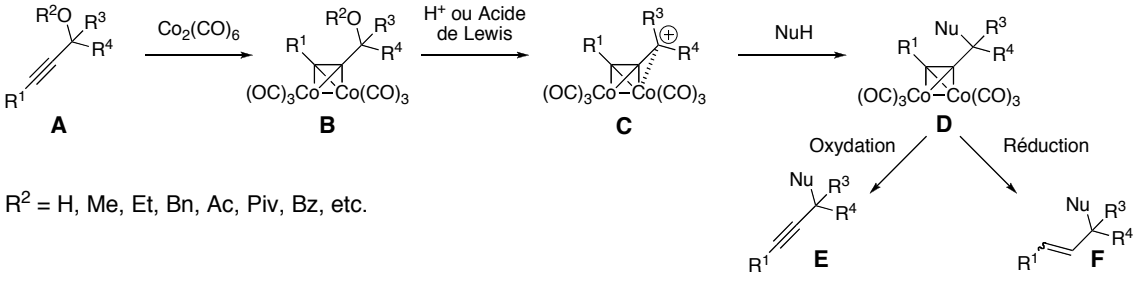


Schéma 139

En fait, la réaction ne se limite pas aux alcools propargyliques : le cation propargylique peut aussi être généré à partir d'éthers, d'époxydes, d'esters carboxyliques ou sulfoniques, d'acétals, voire d'halogénures propargyliques. Les aldéhydes et les 1,3-énynes peuvent également servir de précurseurs.

De nombreuses revues ont été publiées au fur et à mesure des progrès réalisés dans ce domaine, à commencer par celle de Nicholas lui-même en 1987, qui a fait connaître ce pan alors méconnu de la chimie organométallique.[164] Caffyn,[165] Green,[166] et Teobald[167] ont à leur tour fait état de l'avancement des travaux et démontré le potentiel synthétique de cette réaction. Müller a consacré sa revue aux versions asymétriques de cette méthodologie.[168]

1.2 - Champ d'application

Des nucléophiles très variés ont été utilisés pour cette réaction : aromatiques et alcènes riches en électrons, cétones, énolates, alcools, allylsilanes, allylstannanes, et, dans une moindre mesure, amines, thiols, hydrures et fluorures. (Schéma 140)

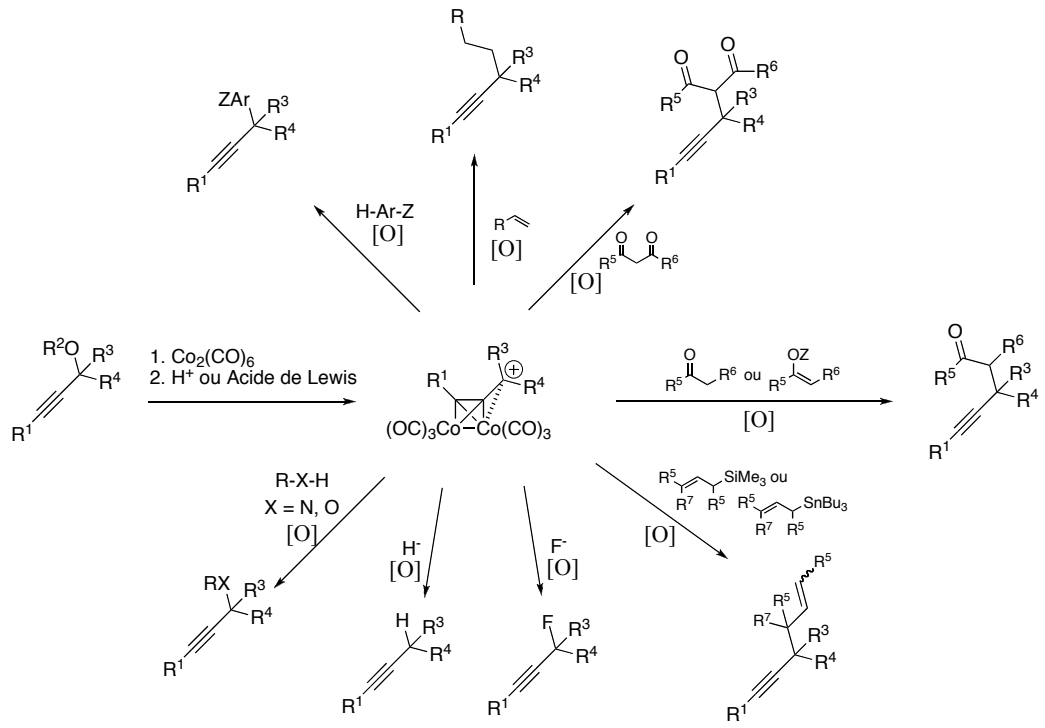


Schéma 140

Nous nous limiterons ici à quelques exemples choisis qui montrent le potentiel synthétique de cette réaction. Ainsi, Green a utilisé une double réaction de Nicholas entre le complexe **296** et des diallylmétaux pour obtenir des cycloheptynes complexés.[169] (Schéma 141)

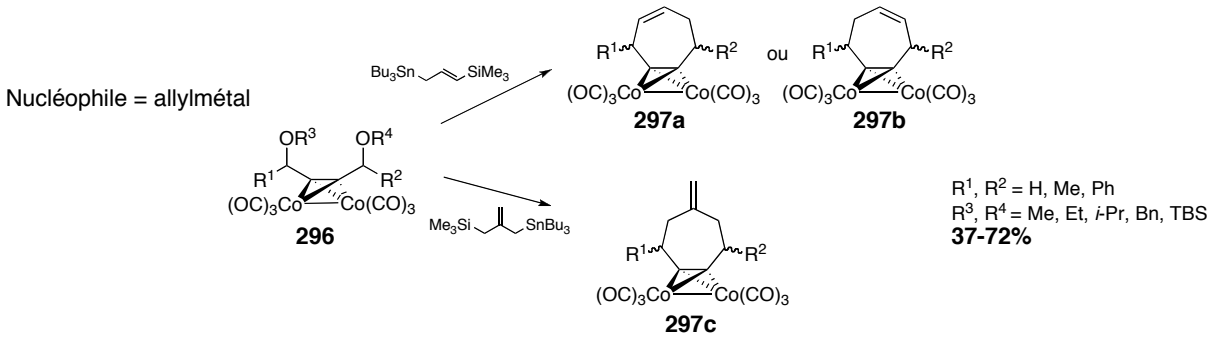


Schéma 141

Magnus a utilisé cette réaction comme étape-clé dans son approche synthétique des antibiotiques ènediynes : le schéma 142 montre la synthèse du cœur (**300**) de la dynémicine A (**301**).[170]

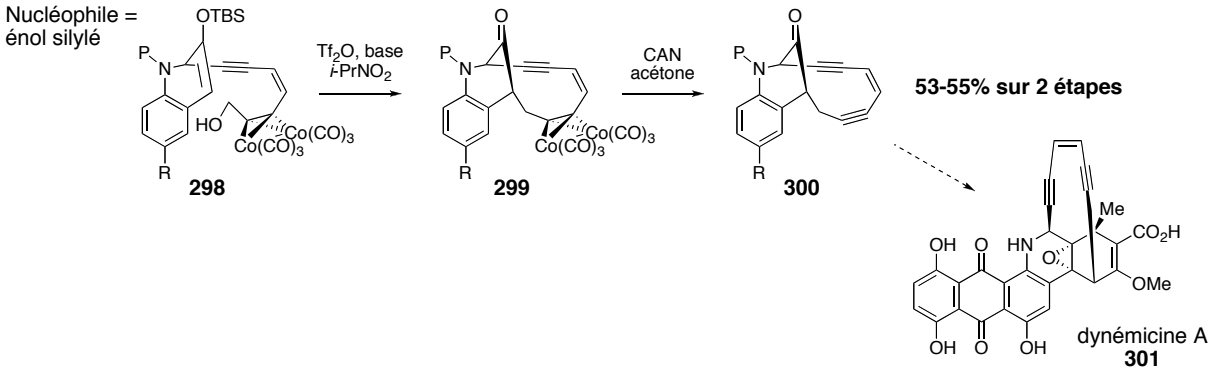


Schéma 142

Tyrrell a mis au point une synthèse de benzopyranes **305** à partir des alcools propargyliques **302**.[171] (Schéma 143)

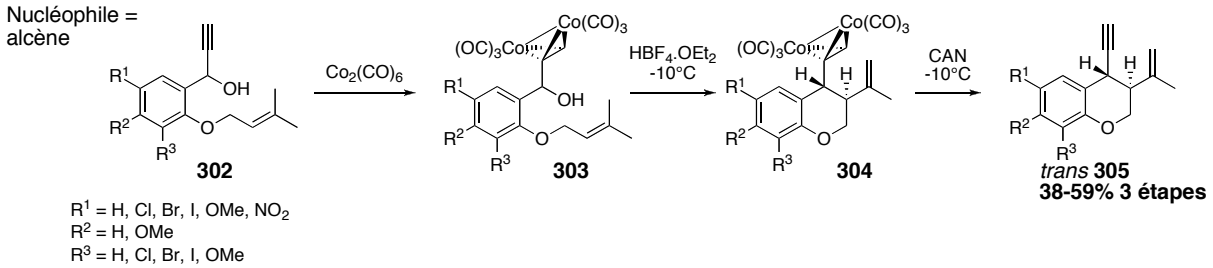


Schéma 143

Isobe a utilisé une méthodologie d'ouverture/fermeture de cycle pour former les cycles fusionnés A,B,C de la ciguatoxine.[172] (Schéma 144)

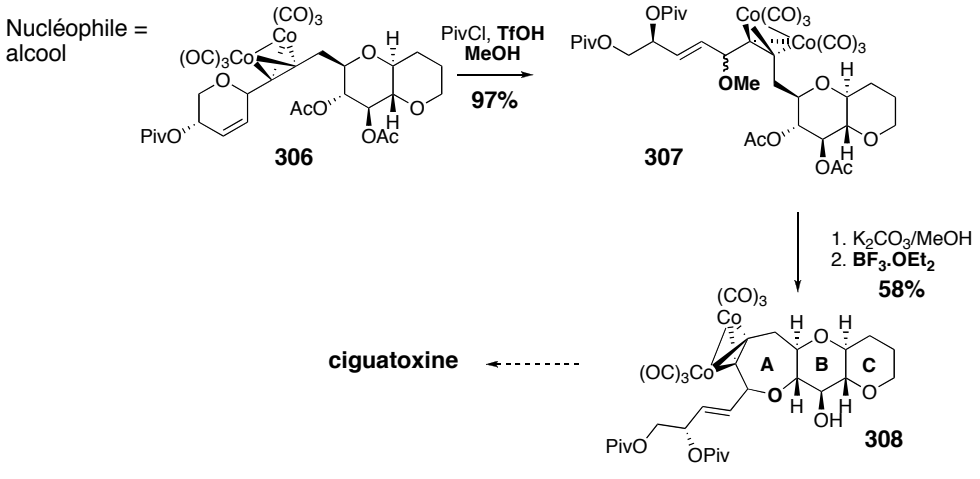


Schéma 144

Yeh *et coll.* ont mis au point une synthèse de pyrroles (**311** et **312**), *via* les amines propargyliques préparées par réaction de Nicholas,[173] tandis que Went *et coll.* ont réussi à synthétiser les complexes disulfures **314**.[174] (Schéma 145)

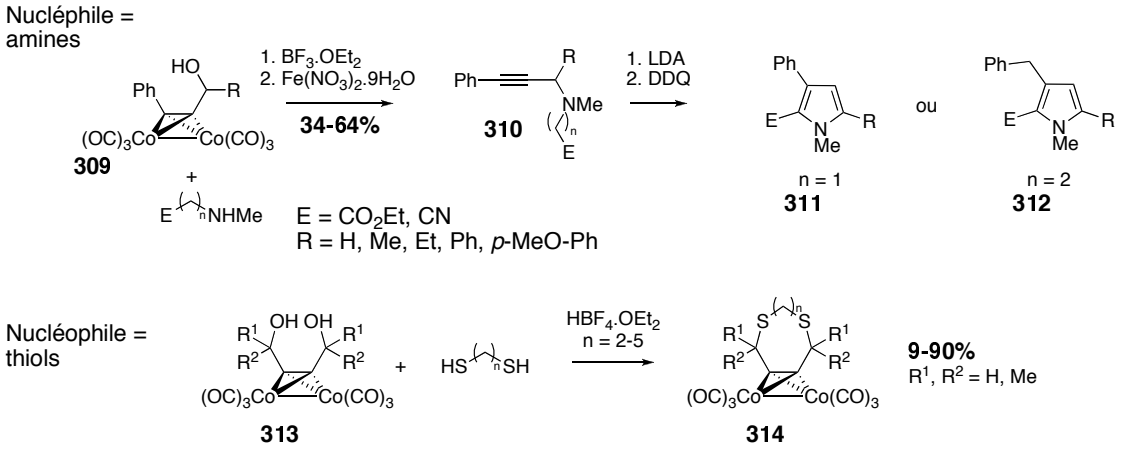


Schéma 145

La réaction de Nicholas a donc un champ d'application large et permet de construire des structures assez complexes. Les réactions intramoléculaires donnent des rendements particulièrement bons et restent les plus exploitées.

1.3 - Versions asymétriques

Cette réaction a également été utilisée pour la synthèse asymétrique. Les réactions intramoléculaires peuvent être facilement diastéréosélectives lorsqu'elles sont soumises à des états de transition contraints.

Le cas des réactions intermoléculaires est plus compliqué. Le cation propargylique subit des équilibres plus ou moins rapides, qui en principe empêchent la formation d'un centre asymétrique. Certaines équipes ont néanmoins réussi à résoudre le problème.[166,175] (Figure 17)

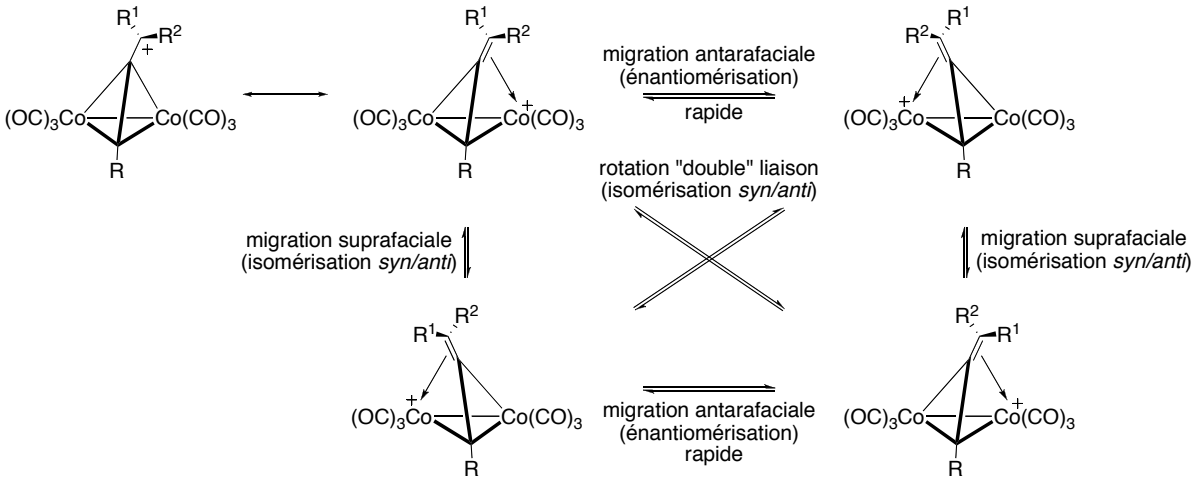
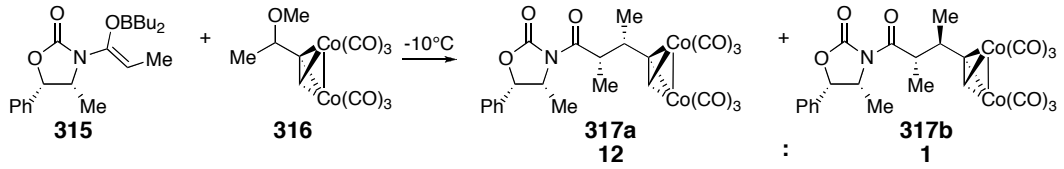


Figure 17 : équilibres d'isomérisation du cation propargylique complexé

Schreiber a par exemple utilisé des énolates chiraux (**315**) d' Evans pour réaliser une substitution diastéréosélective, avec de bons résultats. Il explique la diastéréosélectivité par un effet « match/mismatch » qui discrimine certaines formes du cation par rapport aux autres, avec lesquelles elles sont en équilibre.[175] (Schéma 146)



315 **316** **317a** **317b**
12 : **1**

Schéma 146

L'équipe de René Grée a pour sa part constaté l'influence de la complexation par le cobalt sur la fluoration des composés **318** et **320**.[176] La stéréochimie est inversée selon que la triple liaison est complexée ou non. En fait, le l'acétal portant des centre stéréogènes n'influence pas la diastéréosélectivité. Une interprétation serait donc, que la fluoration est rapide par rapport aux équilibres de diastéréoisomérisation du cation, y compris la migration antarafaciale. Le fluor a donc le temps d'attaquer sur la face non obstruée par le complexe métallique, avant que celui-ci ne s'isomérise. (Schéma 147)

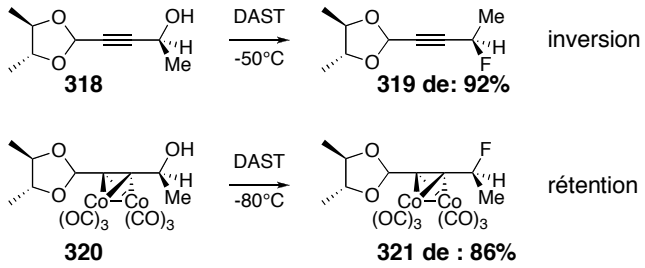


Schéma 147

1.3 - Conclusion

Ces différents exemples illustrent l'utilité de la réaction de Nicholas pour substituer les alcools propargyliques. Le champ d'application de la réaction est large et tolérant vis à vis de beaucoup de fonctions chimiques. Elle permet de construire des structures complexes. Il est également possible de réaliser des réactions stéréosélectives. Cette méthode comporte néanmoins quelques inconvénients. Elle nécessite trois étapes : la formation du complexe, la substitution, puis la décomplexation de la triple liaison. De plus, une quantité stœchiométrique de métal est indispensable. Enfin, la majorité des travaux menés dans ce domaine traite de réactions intramoléculaires qui semblent être beaucoup plus faciles que les intermoléculaires. Ainsi, d'autres équipes ont cherché des méthodes plus économiques et réalisables de façon intermoléculaire.

2 - Catalyse par un complexe bimétallique de ruthénium

2.1 - Principe

L'équipe de Uemura et Nishibayashi a développé un complexe bimétallique ponté de ruthénium **322** qui catalyse la substitution nucléophile des alcools propargyliques dont la triple liaison est terminale.[177] (Schéma 148)

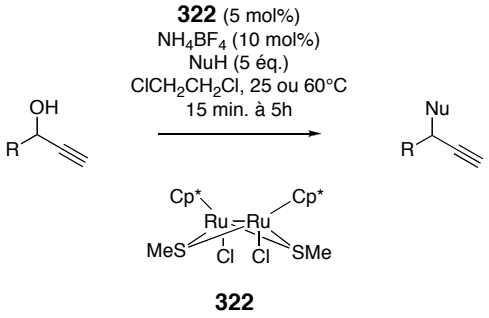


Schéma 148

Le cycle catalytique proposé par les auteurs fait intervenir comme espèce active un complexe allénylidène **B**. Il est formé par réaction du substrat avec le pré-catalyseur **321**, en présence d'un additif, typiquement NH_4BF_4, puis perte d'une molécule d'eau. Le nucléophile présent dans le milieu attaque le complexe **B** en position γ (**B** -> **C**), puis une nouvelle molécule d'alcool propargylique régénère l'espèce catalytique. (**E** -> **A**) (Figure 18)

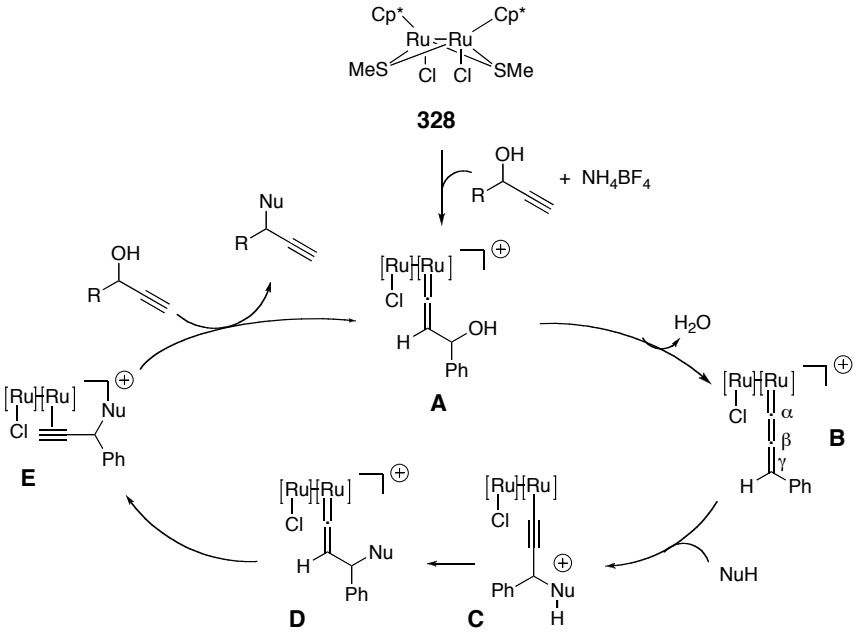


Figure 18 : cycle catalytique

2.2 - Champ d'application

Parmi les nucléophiles employés, on compte des alcools primaires,[178] des anilines et des amides,[177] l'oxyde de triphénylphosphine,[179] et des aromatiques riches en électrons.[180] (Schéma 149)

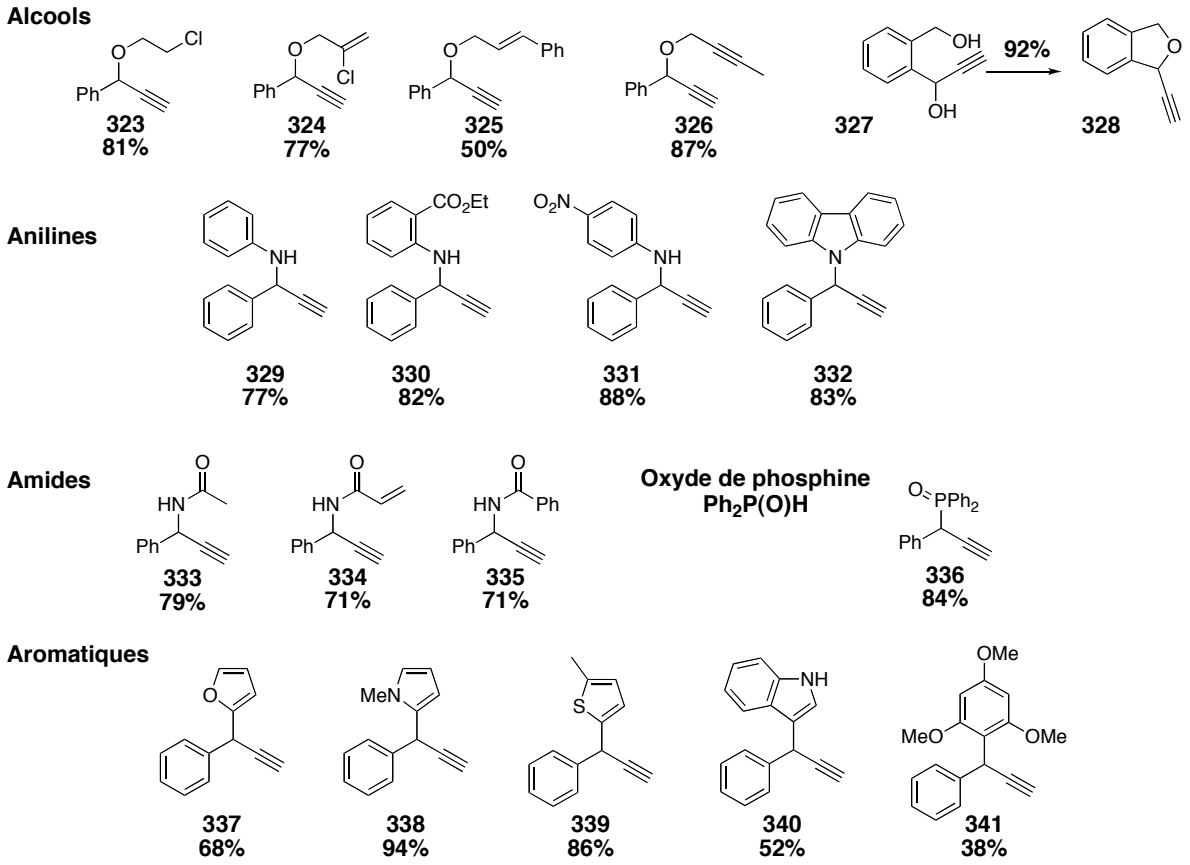
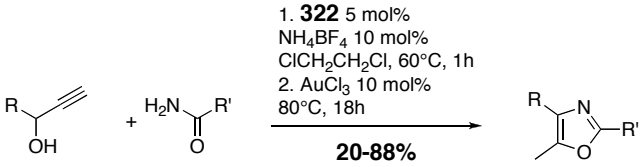


Schéma 149

La substitution par des amides permet notamment de synthétiser « one pot » des oxazoles, en additionnant séquentiellement le catalyseur bimétallique de ruthénium, puis du chlorure d'or(III).[181] (Schéma 150)



R = Ph, Ph_2C=C, 2-naphtyl, *p*-MeC_6H_4, *p*-ClC_6H_4
R' = Me, i-Pr, vinyl, CH_2=CHMePh, *p*-MeC_6H_4, *p*-ClC_6H_4

Schéma 150

Pour former des liaisons carbone-carbone on peut aussi utiliser comme nucléophiles des cétones.[182] Dans le cas des cétones non symétriques la régiosélectivité est dirigée par la formation de l'énol thermodynamique (produits **346** et **347**). (Schéma 151)

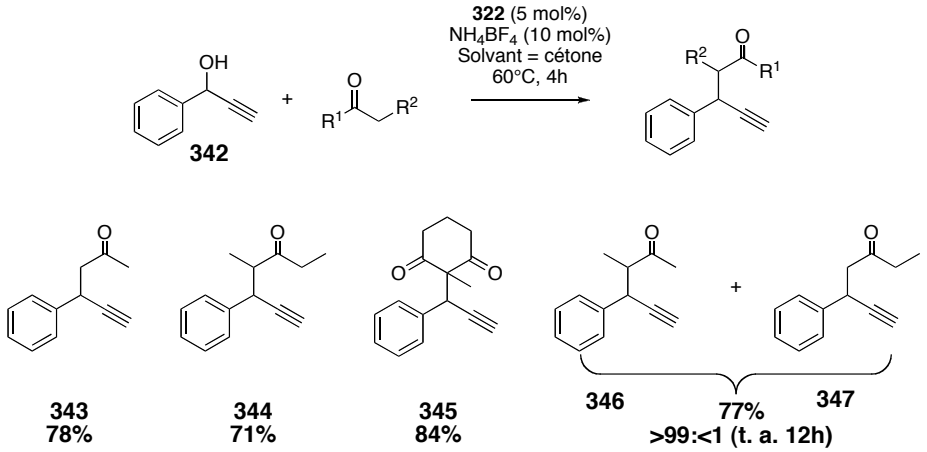


Schéma 151

Enfin, des 1,5-enynes de type **348** sont également accessibles par une réaction ène sur le complexe allénylidène.[183] (Schéma 152)

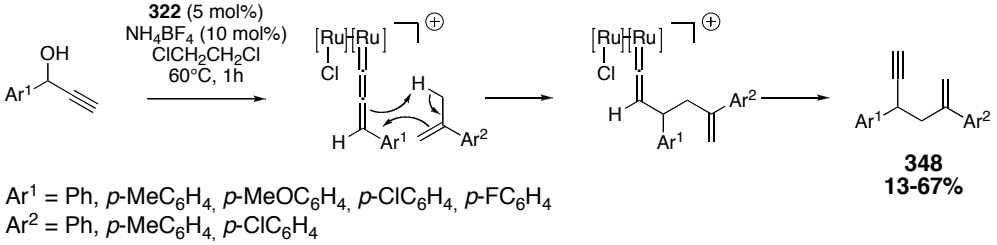


Schéma 152

En ce qui concerne les substrats, ces réactions donnent de bons résultats sur des alcools secondaires à la fois propargyliques et benzyliques ; le cycle aromatique peut être substitué par un groupement donneur ou un halogène.* Par contre, pour des raisons mécanistiques évidentes, la méthode se limite aux triples liaisons terminales.[177]

2.3 - Substitution par des thiols

Dans le cadre de ces travaux, l'équipe de Nishibayiashi/Uemura a également étendu la méthode aux nucléophiles soufrés.[184] Ils on mis au poins une substitution des alcools propargyliques par des thiols dont le catalyseur est, cette fois, le complexe bimétallique cationique **349.** (Schéma 153)

* Lorsque le nucléophile est un alcool primaire, la réaction marche également sur des alcools propargyliques tertiaires ne portant pas de groupement aromatique.

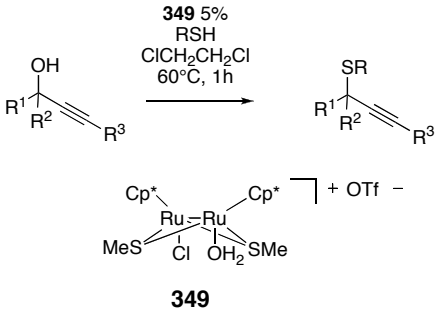


Schéma 153

Cette réaction marche avec des triples liaisons terminales ou disubstituées, ce qui implique un mécanisme différent de celui décrit précédemment. (Schéma 154) Les auteurs ont montré que les intermédiaires réactionnels sont trop labiles pour être identifiés. Ils proposent néanmoins le passage par une espèce η-propargylruthénium.

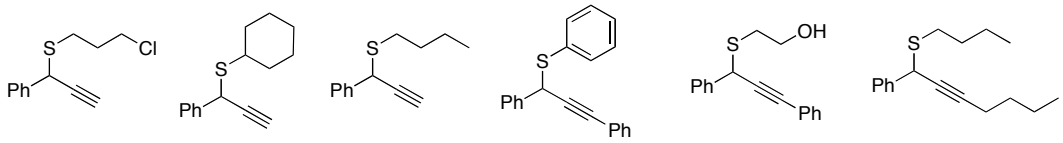


Schéma 154

2.4 - Version asymétrique

Une version asymétrique de la réaction avec les cétones a pu être mise au point grâce à un catalyseur chiral au niveau des ponts sulfures (**356**). Les auteurs justifient la stéréosélectivité par une interaction π–π, dans le complexe allénylidène, entre le groupe R* et l'aromatique du substrat : cette interaction induit une discrimination faciale.[185] (Schéma 155)

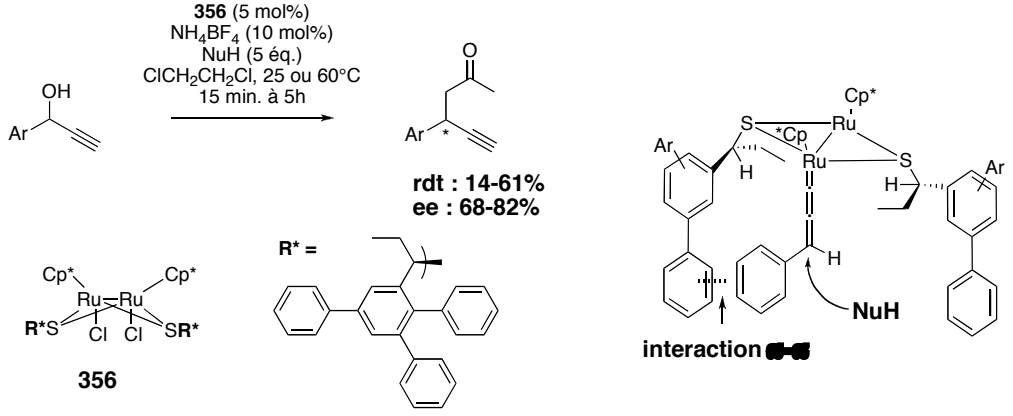


Schéma 155

Cette réaction catalytique en métal permet donc la substitution d'alcools propargyliques en une seule étape, avec des nucléophiles très variés. Une version asymétrique a même été développée dans le cas de la réaction avec des cétones. Elle possède néanmoins deux inconvénients : dans la plupart des cas, cette réaction se limite aux alcools propargyliques non substitués sur la triple liaison, et d'autre part, il est nécessaire de préparer le catalyseur.

3 - Catalyse par un complexe de rhenium

3.1 - Principe et champ d'application

Après Uemura et Nishibayashi, l'équipe de Toste a développé une troisième méthode de substitution des alcools propargyliques aromatiques catalysée par le complexe oxo (dppm)$ReOCl_3$.[186] Il est important de noter que ce complexe, qui vient d'être commercialisé par Sigma-Aldrich, n'est sensible ni à l'air, ni à l'humidité. (Schéma 156)

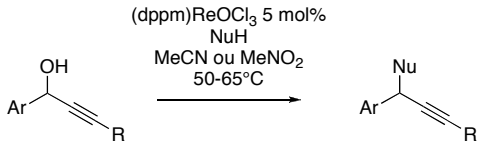


Schéma 156

Le groupe hydroxyle peut être substitué par des alcools primaires fonctionnalisés,[186] l'allyltriméthylsilane,[187] ou encore des aromatiques riches en électrons.[188] (Schéma 157)

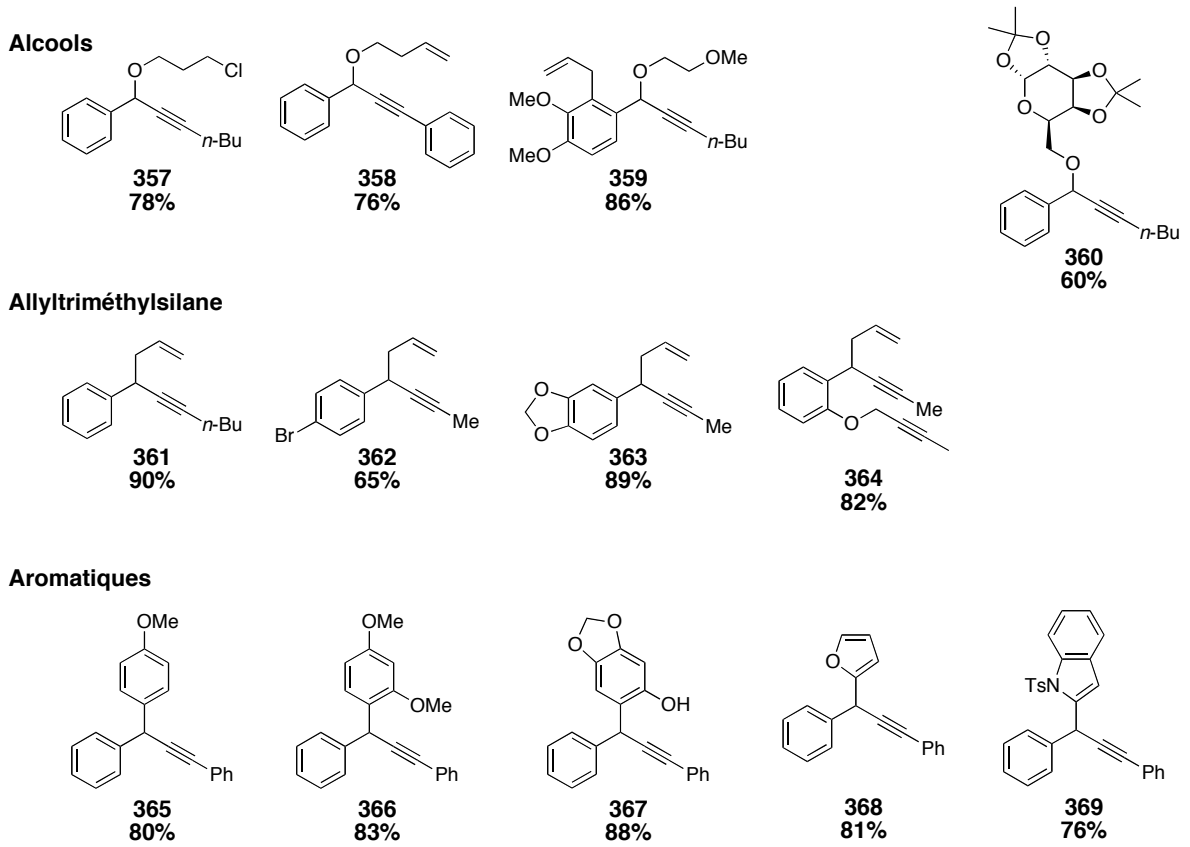


Schéma 157

Cette dernière application a permis aux auteurs de mettre au point une synthèse formelle de la (±)-podophyllotoxine.[188] (Schéma 158)

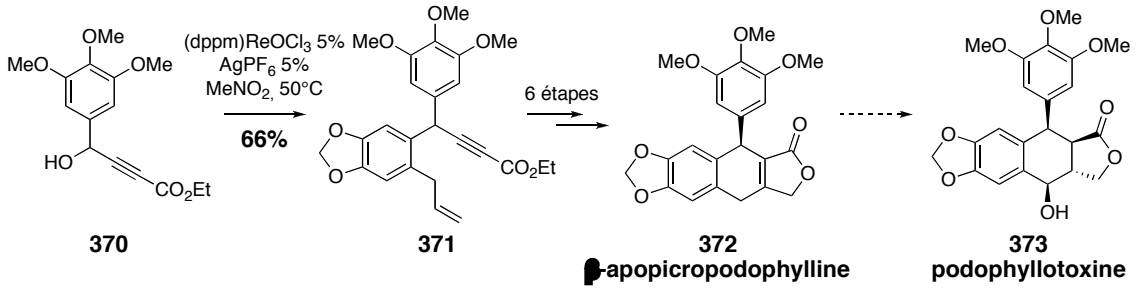


Schéma 158

Dernièrement cette méthode a été étendue aux carbamates et aux sulfonamides.[189] Cette dernière réaction a notamment été appliquée à la synthèse de la pentabromopseudodiline (**376**) et de plusieurs analogues. Ces produits sont des inhibiteurs potentiels de la lipooxygénase humaine, une cible intéressante pour le traitement de l'asthme et certains cancers. (Schéma 159)

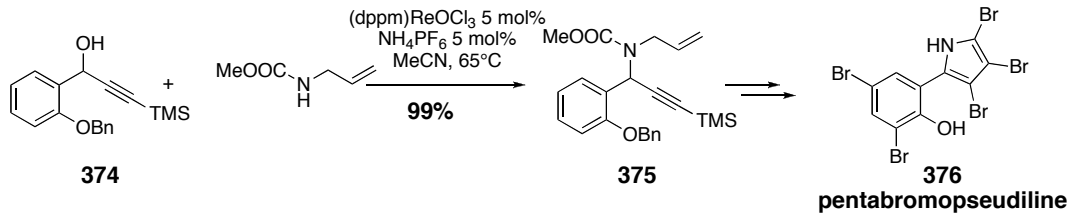


Schéma 159

Tous ces exemples utilisent des substrats portant un noyau aromatique riche en électrons, et la triple liaison doit être di-substituée.

3.2 - Stéréosélectivité de la réaction

En se basant sur de précédentes études sur les complexes métal-oxo, les auteurs ont proposé le mécanisme suivant[186] : l'espèce coordinée au métal **B** subirait un réarrangement sigmatropique pour donner l'allénolate intermédiaire **C**. L'attaque nucléophile de ce dernier conduirait au produit de substitution **D**. (Figure 19)

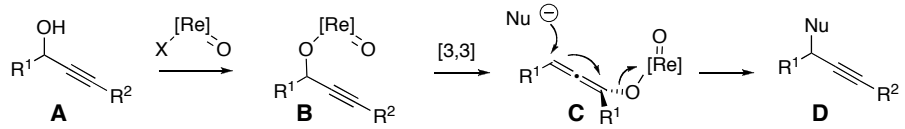


Figure 19 : proposition de mécanisme pour a substitution catalysée par le rhénium

Dans leur première publication sur la synthèse d'éthers, les auteurs ont tenté la réaction sur un substrat optiquement actif (**(*R*)-377**, ee 86%), pour détecter un éventuel transfert de chiralité, mais le produit a été obtenu sous forme racémique.[186] Ce résultat peut suggérer le passage par un carbocation intermédiaire, mais n'exclut pas pour autant leur proposition de mécanisme. (Schéma 160)

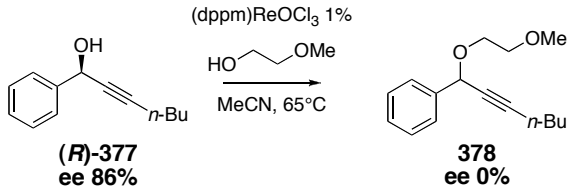


Schéma 160

Par contre la réaction avec des allylsilanes γ-substitués est diastéréosélective si le substrat est assez encombré.[187] (Schéma 161)

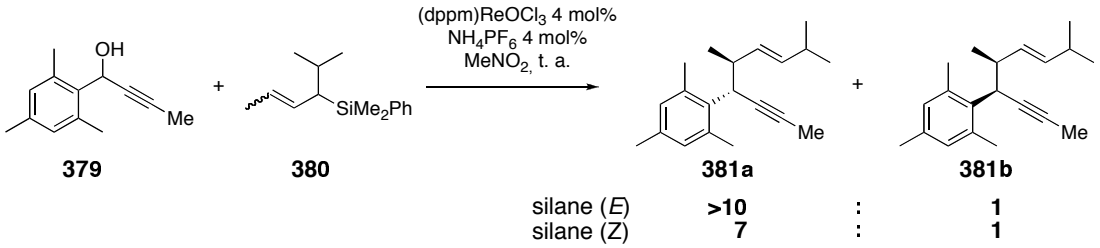


Schéma 161

Lorsque l'allylsilane est optiquement actif, la chiralité est intégralement transférée. (Schéma 162)

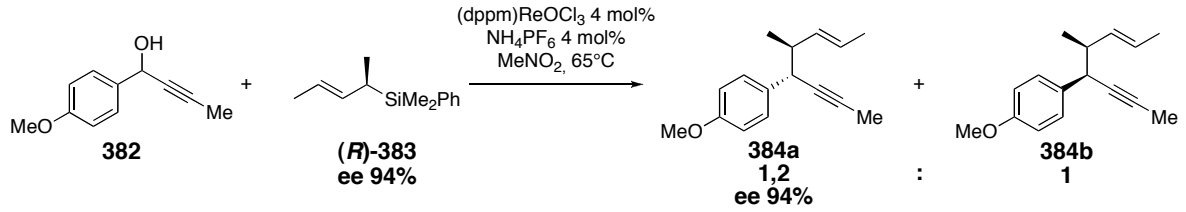


Schéma 162

Le principal avantage de cette méthode est la stabilité du catalyseur qui n'est sensible, ni à l'air, ni à l'humidité. La mise en œuvre est donc aisée et applicable à un grand nombre d'alcools propargyliques aromatiques, et à des nucléophiles variés. Le complexe (dppm)$ReOCl_3$ vient d'être commercialisé par Sigma Aldrich, ce qui affranchit les utilisateurs de son étape de préparation. La seule limitation concerne les alcools propargyliques non substitués sur la triple liaison, qui donnent des rendements très moyens.

4 - Conclusion

Ces trois méthodes sont les principaux outils disponibles pour réaliser des substitutions nucléophiles des alcools propargyliques. Elles sont toutes trois efficaces et complémentaires.

* La réaction de Nicholas, qui est la plus ancienne, a le spectre le plus large, notamment au niveau des substrats, mais elle est nécessite trois étapes distinctes et est stoechiométrique en métal.

* La méthode de Nishibayashi/Uemura est catalytique en métal, et permet d'introduire des nucléophiles variés, mais elle se limite aux substrats dont la triple liaison est terminale et le catalyseur nécessite quelques étapes pour sa préparation.

* Enfin la méthodologie développée par Toste permet la substitution catalytique des alcools propargyliques à triple liaison interne, mais elle n'a été appliquée qu'à des substrats aromatiques, dont la position propargylique est donc doublement activée. De plus elle n'est pas applicable en version asymétrique.

Après un rappel bibliographique sur l'activation des alcynes par les complexes d'or, nous présenterons les résultats de notre nouvelle méthodologie.

II - Activation des alcynes par l'or

1 - Introduction

L'or est un métal de configuration électronique : $[Xe](4f)^{14}(6s)^{2}(5d)^{9}$ dont les degrés d'oxydation les plus courants sont +I et +III . Les complexes Au(I) sont le plus souvent di-coordinés linéaires : AuCl, PPh_3AuCl, PPh_3AuMe, $[(PPh_3Au)_3O]BF_4$. Les complexes Au(III) sont le plus souvent tétracoordinés et plan carrés : Au_2Cl_6 ($AuCl_3$), $Na^+AuCl_4^-$, $H^+AuCl_4^-$.

L'or est un métal « mou » selon la théorie HSAB et se coordine donc préférentiellement avec des ligands mous comme les phosphines et les ligands carbonés. Contrairement à d'autres métaux comme le palladium, l'or a une très faible tendance à la β-élimination. Par contre, la protodémétallation des composés Au-C est très rapide. Les catalyseurs à l'or sont donc susceptibles d'avoir une sélectivité propre, très intéressante pour la synthèse organique.

La catalyse homogène par de l'or a connu de nombreux développements depuis les années 1980, et en particulier dans le domaine des réactions impliquant des alcynes. La principale raison est la capacité des complexes d'or (I) et (III) à activer les alcynes vis à vis des nucléophiles. La triple liaison C≡C possède deux orbitales π hautes en énergie, chacune remplie de deux électrons. Elle peut donc réagir facilement avec des électrophiles. En revanche, la LUMO, bien que basse en énergie, ne peut réagir qu'avec de forts nucléophiles comme les alcoolates. La coordination de la HOMO par interaction π avec les orbitales *d* de l'or, métal électrophile, déplace la densité électronique et rend la triple liaison plus électrophile, donc sensible à des nucléophiles plus faibles.[190] (Figure 20)

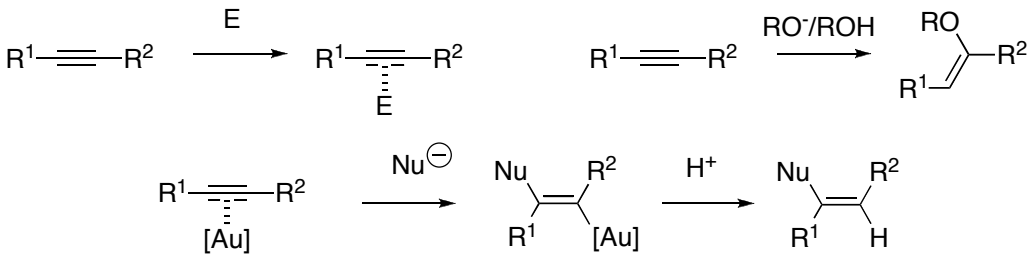


Figure 20 : activation des alcynes vis à vis des nucléophiles

Les premiers travaux montrant la supériorité de l'or sur le mercure pour activer les triples liaisons vis à vis de l'eau et des ions chlorures datent de 1976.[191] Hutchings a été le premier à étudier le potentiel de l'or en catalyse et ses travaux ont débouché sur la mise au point d'une technique d'hydrochloration de l'acétylène par catalyse hétérogène par de l'or en 1985.[192] (Schéma 163)

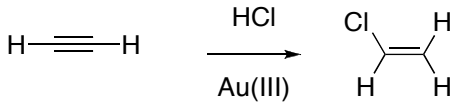


Schéma 163

Depuis, de nombreux travaux ont été publiés en catalyse homogène, dont la plus grande partie sont recensés dans les excellentes revues de Hashmi,[190,193,194] Arcadi,[195,196] Dyker,[197] et Krause.[198] Nous les résumerons en les triant par type de nucléophile et en insistant sur les travaux les plus récents.

2 - Nucléophiles azotés

2.1 - Amines et énamines

Utimoto a constaté le premier la formation d'imines cycliques à partir d'alcynylamines sous l'action du complexe $NaAuCl_4.2H_2O$.[199,200] Selon la longueur de la chaîne carbonée la réaction conduit à des tétrahydropyridines (**386**) ou à des dihydropyrroles (**389**). (Schéma 164)

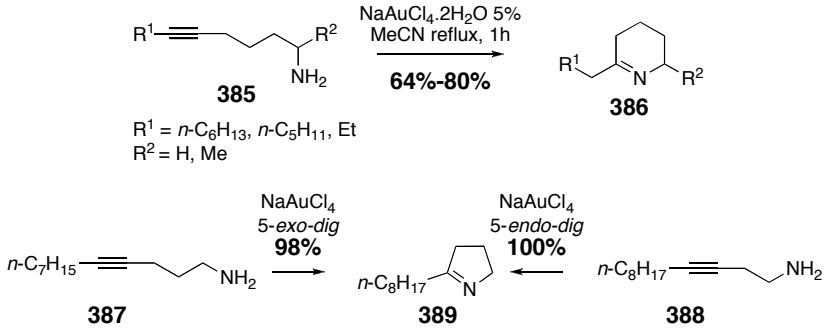


Schéma 164

Selon le mécanisme proposé, l'or activerait la triple liaison qui serait attaquée en *anti* par la fonction amine nucléophile (**B->C**). La protodémétallation du complexe **C** obtenu,

suivie d'une isomérisation conduit au composé cyclique **E** à double liaison interne. La réaction doit être réalisée dans un milieu très dilué pour éviter la désactivation du catalyseur par la coordination de l'amine. (Figure 21)

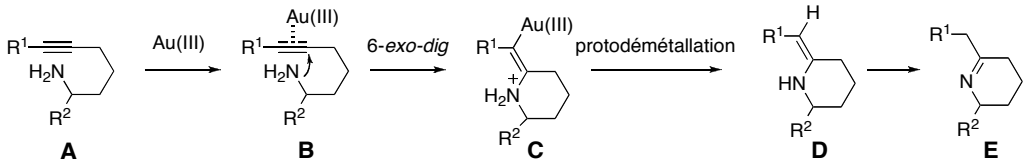


Figure 21 : Formation d'hétérocycles azotés catalysée par Au(III) à partir d'alcynylamines

Plusieurs types d'hétérocycles azotés sont accessibles suivant le même principe, en fonction du substrat de départ, notamment les indoles,[201,202,203] et des dérivés d'oxazoles.[204] L'équipe de Dyker a mis au point récemment une séquence réaction de Ugi - cyclisation catalysée par de l'or(III). La cyclisation n'est dans ce cas pas régiosélective et donne accès aux isoindoles **394** (5-*exo-dig*) et aux dihydroquinolines **392** (6-*endo-dig*). [205] (Schéma 165)

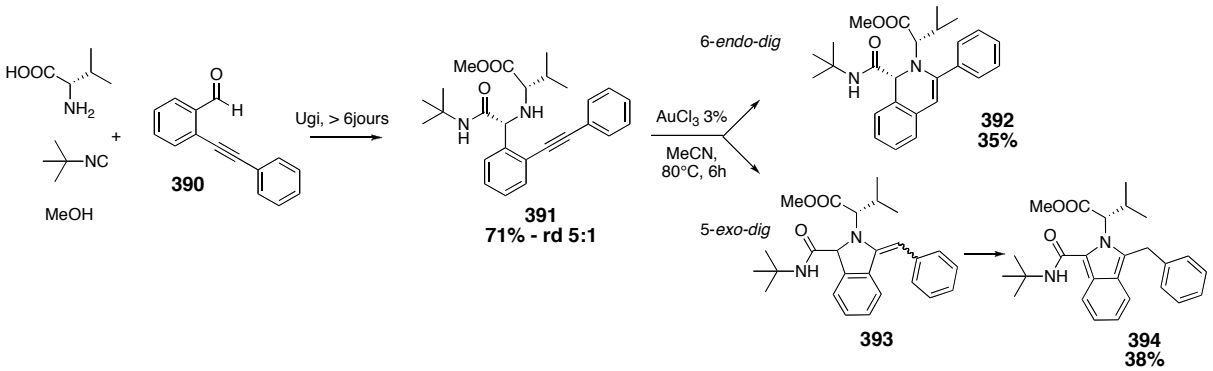


Schéma 165

L'équipe d'Arcadi a développé une réaction « one-pot » conduisant à des pyrroles (**399**) à partir de cétones (**395**). Le complexe d'or catalyse la formation d'une énamine (**397**), puis sa cyclisation selon le schéma 164.[206,207] En utilisant des amines de départ chirales, ils ont pu obtenir des pyrroles liés directement par l'azote à un centre asymétrique. Ce type de dérivé est particulièrement intéressant pour la chimie médicinale. Cette méthode permet également la synthèse de pyridines fonctionnalisées.[208] (Schéma 166) Plus récemment l'équipe de Dake a développé le même type de réaction catalysée par de l'or (I).[209]

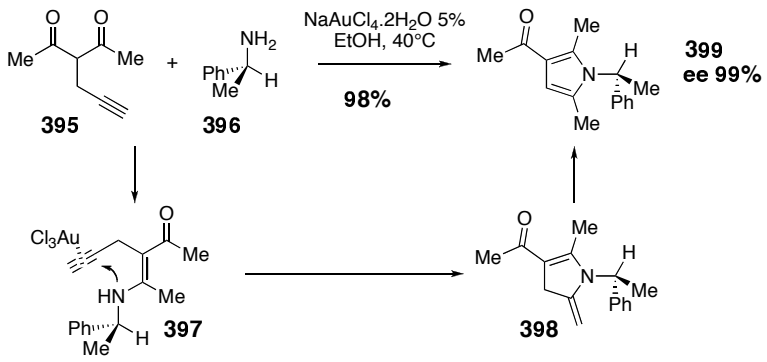


Schéma 166

La seule version intermoléculaire d'addition d'un nucléophile azoté sur une triple liaison a été développée par l'équipe de Tanaka.[210] Une très faible quantité de catalyseur PPh_3AuCH_3 (0,01 à 0,2 %), avec 1% de co-catalyseur acide, permet la formation d'imines à partir d'alcynes et d'amines. La réaction ne nécessite pas de solvant et est applicable à des alcynes aromatiques, mono ou disubstitués. Par contre, seules les amines aromatiques plutôt pauvres en électrons peuvent être utilisées. (Schéma 167)

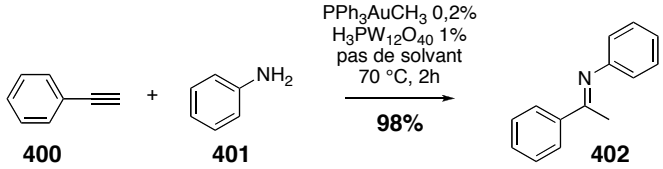


Schéma 167

D'autres catalyseurs à base de métaux de transition (palladium, platine, ruthénium, etc.) existent pour ce type de réaction, mais l'or possède dans la plupart des cas une meilleure activité et donne de meilleurs rendements.

2.2 - Synthèse de pyrroles à partir d'azotures

L'équipe de Toste a utilisé un complexe d'or(I) pour catalyser la formation de pyrroles à partir d'azotures selon une réaction de Schmidt.[211] (Schéma 168)

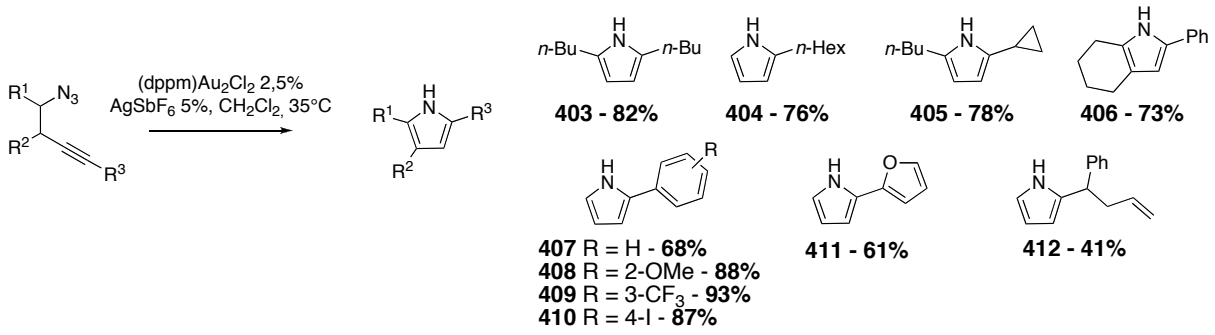


Schéma 168

Le mécanisme est ici différent des exemples précédents. L'attaque nucléophile d'un azote sur la triple liaison activée par le métal permet la cyclisation (**A**->**B**). Ensuite, les auteurs proposent, par analogie avec des travaux antérieurs,[212] une rétrodonation de l'or vers le carbone qui provoque le départ d'une molécule d'azote (**B**->**C**). Le carbène d'or **C** obtenu subit ensuite une migration 1,2 d'hydrure. (Figure 22)

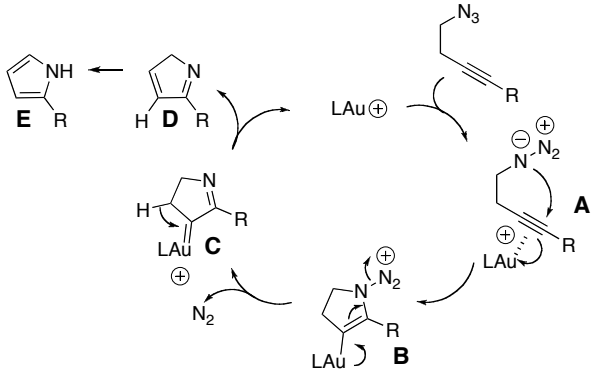


Figure 22 : formation de pyrroles à partir d'azotures

Suivant le substrat, d'autres groupement que l'hydrure peuvent migrer de cette façon comme le montre la réaction d'extension de cycle suivante.[211] (Schéma 169)

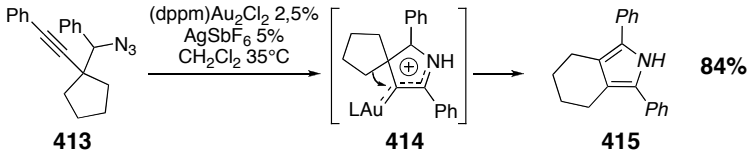


Schéma 169

On retrouvera ce type de mécanisme plus loin dans la partie sur les cycloisomérisations d'énynes.

3 - Nucléophiles oxygénés

3.1. - Addition intermoléculaire d'eau et de méthanol

Auparavant, l'hydratation des alcynes était réalisée principalement grâce à des sels de mercure (II), dont les performances étaient reconnues, mais qui sont toxiques, et nécessitent des conditions acides dures. En 1991, l'équipe de Utimoto a découvert l'utilité de l'or comme catalyseur pour cette réaction.[161] Ils ont ainsi développé une méthode de synthèse de cétones à partir d'alcynes assez variés, comme le montre le schéma 170. La réaction n'est régiosélective que dans le cas des triples liaisons terminales et favorise la formation de la cétone (produit Markovnikov). En l'absence d'eau, le méthanol s'additionne pour former l'acétal correspondant. (Schéma 170)

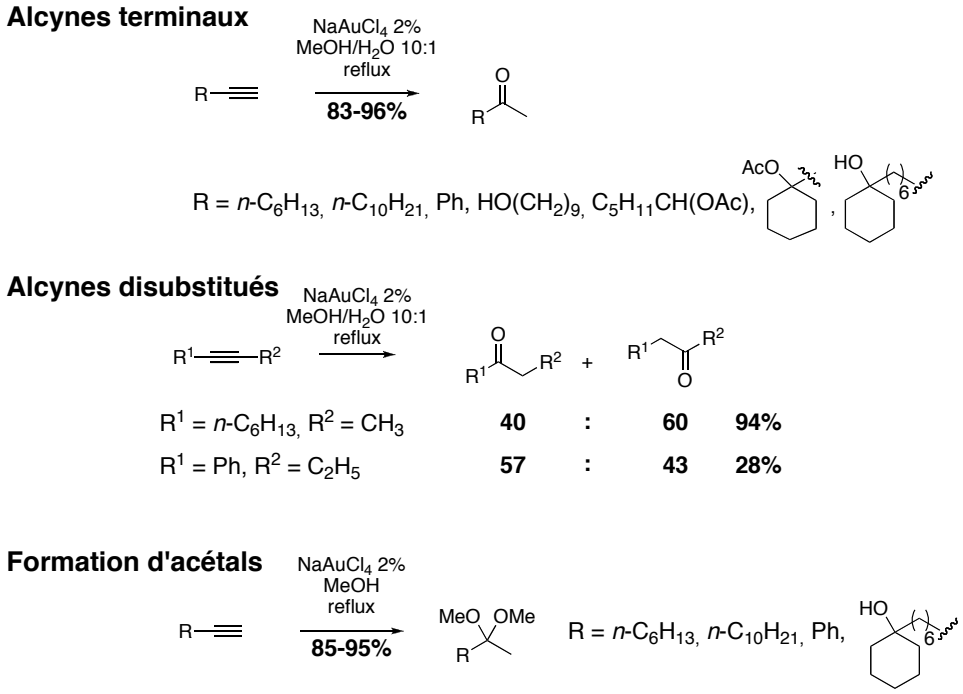
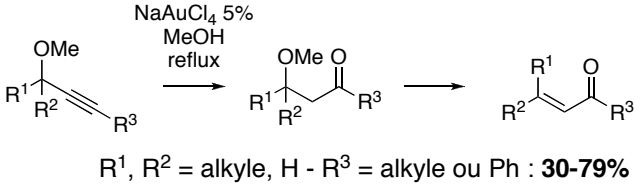


Schéma 170

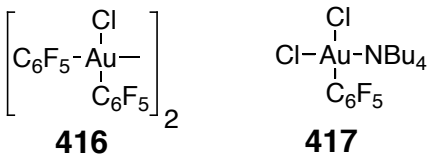
Dans le cas des éthers propargyliques, la régiosélectivité est dirigée par l'oxygène et le produit finalement obtenu est la cétone α,β-insaturée.[160] (Schéma 171)



R^1, R^2 = alkyle, H - R^3 = alkyle ou Ph : **30-79%**

Schéma 171

Suite à ces travaux, plusieurs équipes ont cherché des catalyseurs plus performants. Laguna a développé, pour cette même réaction deux catalyseur d'or(III) organométallique, l'un neutre (**416**) et l'autre anionique (**417**), qui possèdent une activité catalytique remarquable.[213] (Schéma 172)



416 **417**

Schéma 172

Teles[214] et Tanaka[215] ont de leur côté montré la supériorité du complexe cationique d'or (I) PPh_3AuCH_3. La charge catalytique peut être baissée jusqu'à 0,2%, contre 2% pour $NaAuCl_4$, sans perte de rendement. La régiosélectivité reste inchangée. Plus tard, l'équipe de Schmidbaur a utilisé des complexes du même type avec comme contres-ions des sulfonates et des carboxylates fluorés.[216] (Schéma 173)

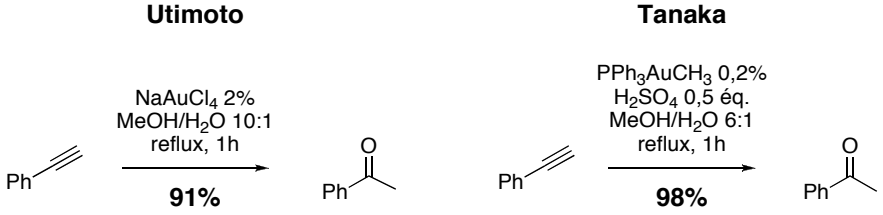


Schéma 173

Très récemment, Floreancig a adopté ce type de réaction pour une synthèse « one-pot » diastéréosélective d'hétérocycles (**421**) : l'hydratation d'un éther homopropargylique **418** donne la cétone α,β-insaturée correspondante **419**. Celle-ci subit une addition de Michael de la part d'un autre hydroxyle présent sur la chaîne.[217] (Schéma 174)

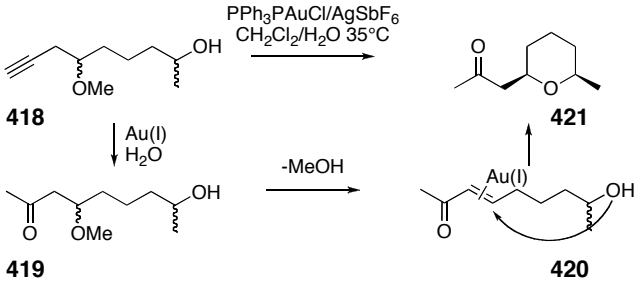


Schéma 174

Ce dernier exemple nous amène logiquement aux réactions intramoléculaires développées ces dernières années.

3.2 - Réactions intramoléculaires

De manière analogue aux réactions avec les nucléophiles azotés décrites précédemment, plusieurs types d'hétérocycles peuvent être synthétisés grâce à l'attaque nucléophile intramoléculaire d'un oxygène sur une triple liaison. Ainsi, les oxazoles et les furanes sont accessibles sous l'action de complexes d'or(III), à partir des substrats adéquats : amides propargyliques (**422**),[218] cétones homopropargyliques (**424** et **426**), [219,220] et époxydes propargyliques (**428**).[221] (Schéma 175)

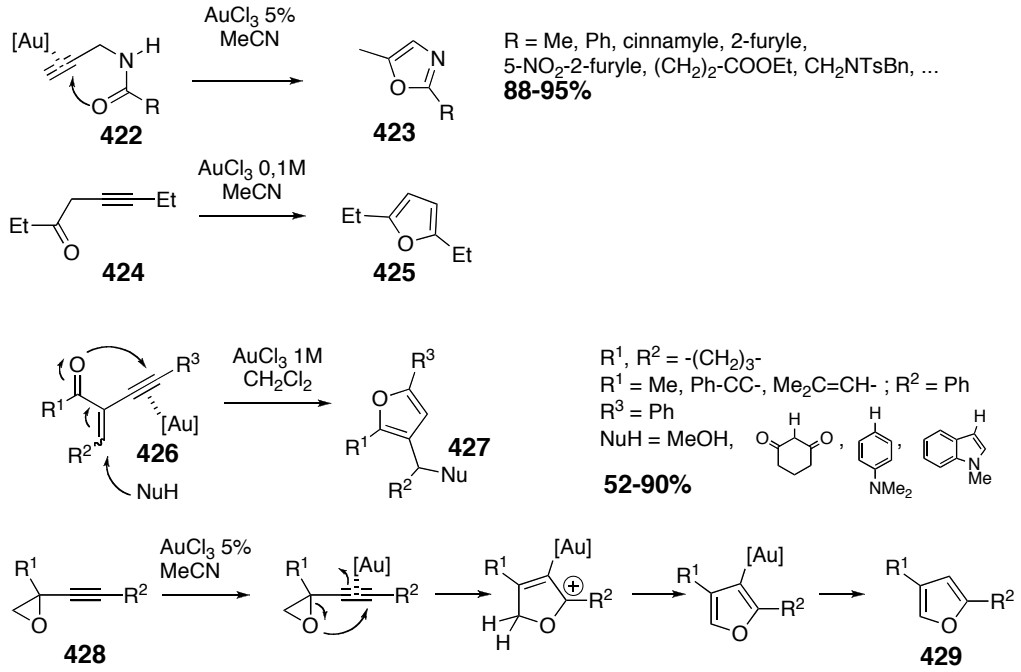


Schéma 175

Yamamoto a mis au point la synthèse d'anthraniles **431** à partir de 2-alcynylnitrobenzènes (**430**). C'est l'un des rares exemples d'utilisation du complexe $AuBr_3$, qui ici accélère beaucoup la réaction par rapport à son équivalent chloré.[222] (Schéma 176)

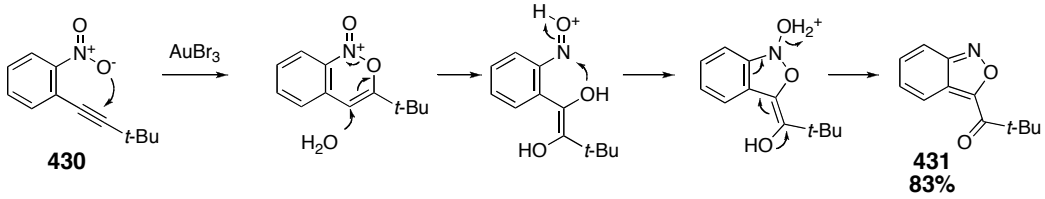


Schéma 176

Les *o*-alcynylbenzylcétones[223] ou aldéhydes[224] peuvent cycliser en présence d'or(III). Porco a ainsi développé une synthèse d'un membre de la famille des azaphilones (**435**). (Schéma 177)

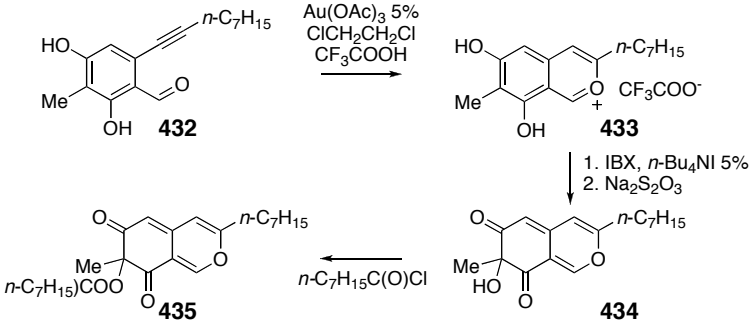


Schéma 177

Récemment, l'équipe de Genêt a décrit la synthèse d'acétals bicycliques **437** à partir de diols du type **436**.[225] (Schéma 178)

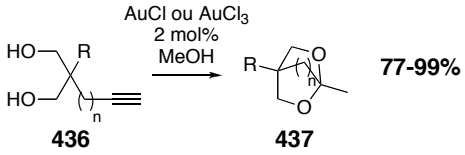


Schéma 178

4 - Formation de liaisons carbone-carbone

Ce domaine a été relativement peu étudié jusqu'à 2003 car la part belle était faite à d'autres métaux comme le platine, le palladium, le ruthénium, etc. Pourtant les propriétés uniques de l'or se sont révélées très utiles pour réaliser certaines réactions, notamment avec une séléctivité propre à ce métal. De très nombreux travaux ont ainsi été publiés ces trois dernières années, dont une grande majorité concernent les hydroarylations d'alcynes et les cycloisomérisations d'énynes. Plus récemment, certains chercheurs ont cherché à exploiter les principales propriétés des complexes d'or pour catalyser des réactions déjà connues.

4.1 - Hydroarylation des alcynes

Les deux équipes de Reetz[226] et de He[227] ont travaillé sur l'hydroarylation intermoléculaire des alcynes. $AuCl_3$, en combinaison avec un sel d'argent pour échanger les contre-ions, permet de coupler des aromatiques riches en électrons avec différents alcynes

aromatiques ou des carbonyles propargyliques. La régiosélectivité de la réaction dépend de l'alcyne : le produit 1,1 est obtenu avec alcynes aromatiques, et le 1,2 dans l'autre cas. L'équipe de Reetz a montré qu'un complexe d'or(I) pouvait également catalyser l'hydroarylation du propionate d'éthyle avec de bons résultats. (Schéma 179)

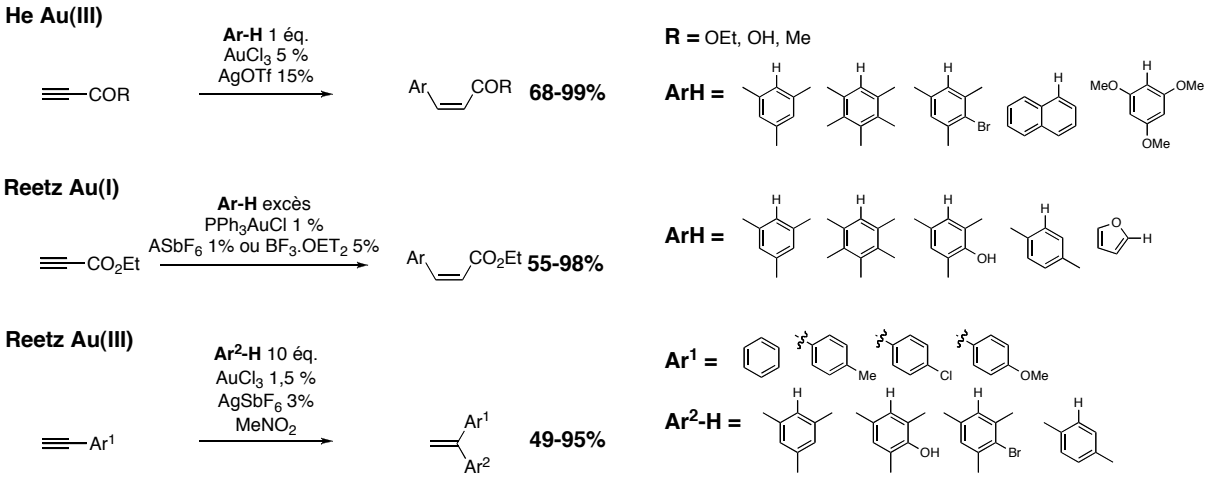


Schéma 179

Deux mécanismes sont possibles pour cette réaction. Soit l'or joue le rôle d'acide de Lewis pour rendre la triple liaison plus électrophile. Soit il active la liaison C-H de l'aromatique, qui s'additionne ensuite par réaction de Michael. Les études n'ont pas permis d'exclure complètement l'un des deux mécanismes. (Figure 23)



Figure 23 : mécanismes d'hydroarylation des alcynes

Des versions intramoléculaires ont été décrites, notamment par Hashmi,[219] He[227] et Echavarren.[228,229] Lorsque la triple liaison et l'aromatique sont séparés par deux carbones, la cyclisation 6-*endo-dig* semble préférée à la 5-*exo-dig*.[228] Lorsqu'ils sont séparés par trois carbones ou plus, la cyclisation *exo-dig* est généralement préférée. Une seule exception a été décrite par Echavarren : une cyclisation 8-*endo-dig* des indoles comme **441** avec $AuCl_3$ comme catalyseur.[229] (Schéma 180)

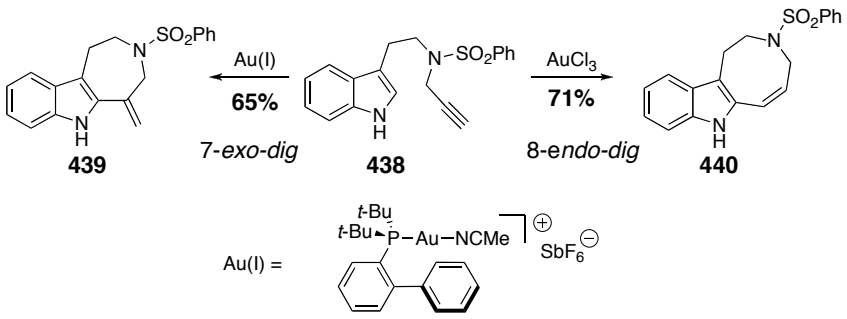


Schéma 180

4.2. - Cycloisomérisation des enynes

De nombreuses équipes ont travaillé ces dernières années sur des réactions de cycloisomérisation des énynes. Celles-ci permettent d'accéder en une seule étape à des composés cycliques variés, parfois en augmentant de façon conséquente la complexité moléculaire.[230,231] Ce type de réaction nécessite la catalyse par un métal de transition électrophile. Les différents catalyseurs développés sont donc des complexes de platine(II), de palladium(II), de ruthénium(II), de rhodium(II), et, ces deux dernières années, d'or(I). Ce dernier possède souvent une activité supérieure aux autres métaux et une sélectivité propre. Ses complexes sont, de plus, stables et faciles à manipuler.[232]

Le tout premier exemple de ce type d'isomérisation catalysée par de l'or a été décrit par Dankwardt en 2001, avec $AuCl_3$.[233] Les rendements sont cependant nettement moins bons qu'avec d'autres métaux. (Schéma 181)

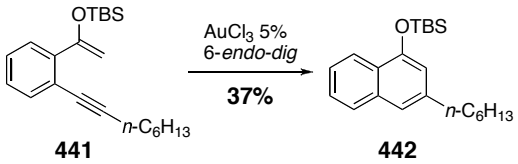


Schéma 181

D'autres ont ensuite montré la supériorité des complexes cationiques d'or(I). Dans le mécanisme généralement admis, l'attaque nucléophile de la double liaison sur l'alcyne activé par le métal (**B**) produit l'intermédiaire cyclique **C** qui se transforme en complexe carbénique de type **D**. L'évolution de ce complexe dépend fortement du substrat mis en jeu et des conditions de la réaction. [232] (Figure 24)

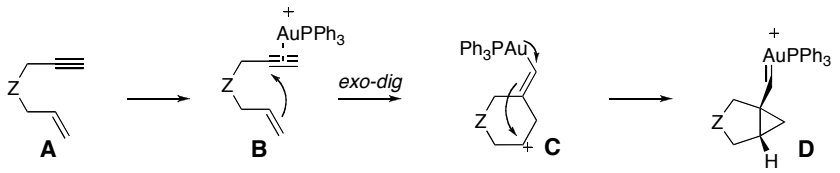


Figure 24

Dans le cas des 1,6-énynes à triple liaison terminale, et en l'absence d'autre nucléophile dans le milieu, Echavarren propose le mécanisme suivant : deux migrations successives provoquent un réarrangement du squelette pour donner le produit **444** dont les deux doubles liaisons sont conjuguées. Dans la même étude, il a montré que la régiosélectivité de la cyclisation (5-*exo-dig* ou 6-*endo-dig*) dépend du substrat, en particulier du groupe Z et de la substitution de la double liaison.[234] (Schéma 182)

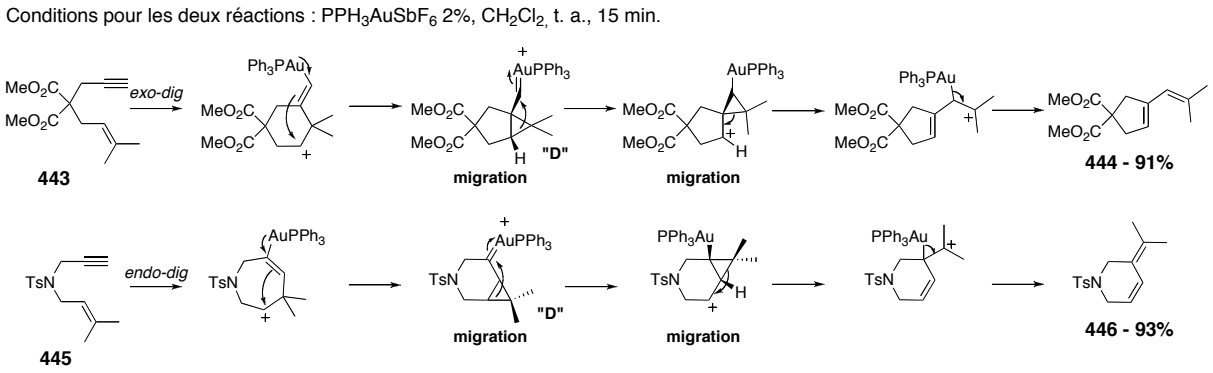


Schéma 182

Dans leurs travaux sur les 1,5-enynes de type **447**, Toste *et coll*. ont constaté que l'intermédiaire carbénique subissait immédiatement une migration 1,2 d'hydrure conduisant à l'intermédiaire bicyclique **451**.[212] Kozmin,[235] Fürstner,[236] et Gagosz[237] ont observé des comportements similaires. (Schéma 183)

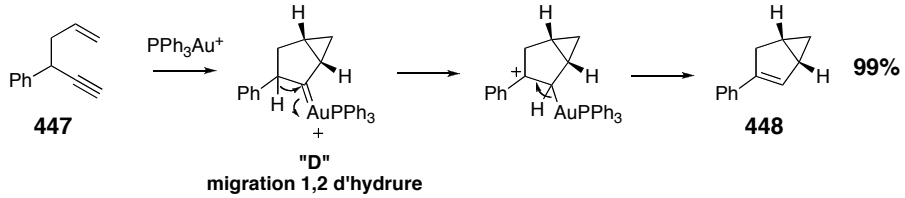


Schéma 183

Les substituants du 1,5-ényne ont toutefois leur importance comme le montre l'observation de Kozmin dans le cas particulier des siloxy1,5-énynes de type **449**. La présence de l'atome d'oxygène provoque deux migrations de liaisons C-C qui conduisent au cycle à six chaînons **450**.[235] (Schéma 184)

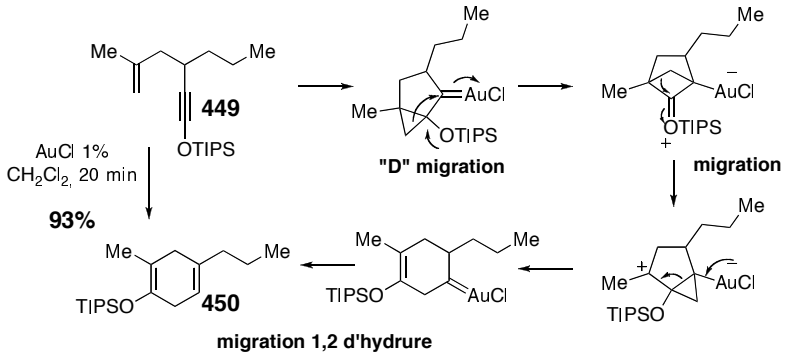


Schéma 184

Plus généralement, une autre fonction nucléophile présente dans le milieu ou portée par le substrat, - un hydroxyle [234,238,239] ou une double liaison par exemple [234,240] - est capable d'intervenir dans la réaction en piégeant le complexe intermédiaire. (Schéma 185)

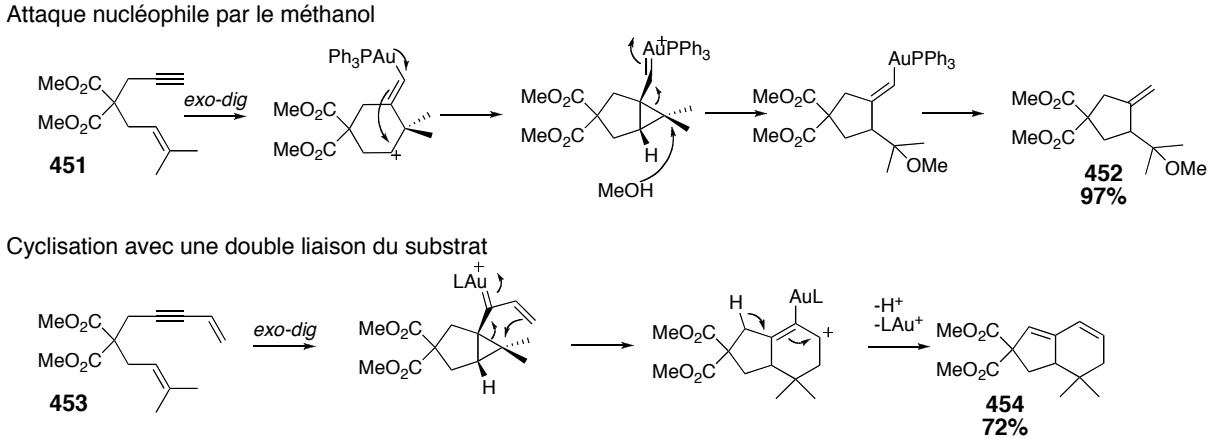


Schéma 185

On voit la diversité des structures accessibles par ces réactions, pour lesquelles les complexes cationiques d'or(I) sont des catalyseurs particulièrement efficaces et sélectifs. La principale difficulté de ce type de stratégie reste néanmoins la prévision du ou des produits de la réaction, tant la nature chimique du substrat, et les conditions de réaction influent sur le mécanisme.

4.3 - Autres réactions

En 2002, lors de ses travaux sur la formation de furanes catalysée par de l'or(III), Hashmi a constaté que le cycle nouvellement formé pouvait subir une cycloaddition [4+2] intramoléculaire avec une deuxième triple liaison correctement positionnée.[241] Cette réaction donne accès à des phénols bicycliques **456** qui sont intéressants comme précurseurs de synthèse. Cette réaction a notamment été appliquée à la synthèse du jugianol (**457**).[242] (Schéma 186)

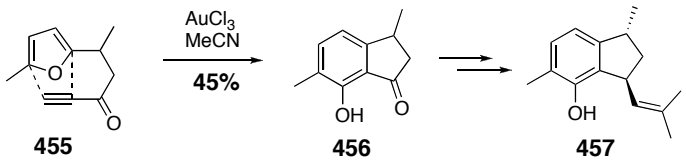


Schéma 186

Depuis quelques années, l'équipe de Toste a étudié la capacité des complexes d'or(I) à catalyser un certain nombre de réactions déjà connues auparavant, dans l'optique de perfectionner les méthodes d'accès à quelques squelettes intéressants du point de vue synthétique. Ces études sont principalement basées sur la carbophilie de l'or et sur sa capacité à activer la triple liaison vis à vis des attaques nucléophiles.

Ils ont ainsi montré la grande efficacité du complexe PPh_3AuOTf pour catalyser la réaction de Conia-ène.[243,244] Les précédentes versions nécessitaient généralement deux étapes, dont une basique pour générer l'énolate **459**. L'équipe de Malacria avait également développé un protocole en une opération, utilisant du cobalt(I) comme catalyseur dans des conditions photochimiques.[245] Le protocole décrit par Toste avec de l'or(I) permet de réaliser la cyclisation dans des conditions neutres. Ils ont également décrit une version asymétrique, catalysée par un complexe chiral de palladium. Aucune induction asymétrique n'a pu être observée avec des complexes chiraux d'or(I).[246] (Schéma 187)

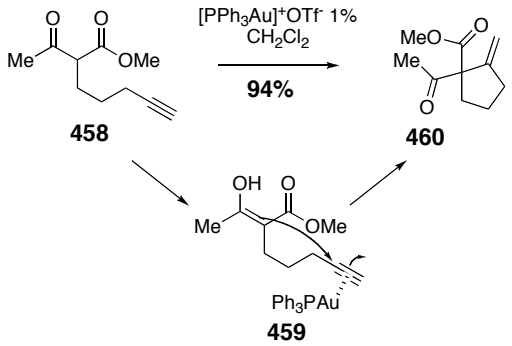


Schéma 187

Un autre complexe d'or(I), $[(PPh_3Au)_3O]BF_4$, leur a permis de catalyser un réarrangement de Claisen acétylénique. Ici, l'or peut jouer le rôle d'acide de Lewis pour activer la triple liaison, sans être désactivé par l'oxygène, ce qui est le cas avec les autres catalyseurs employés. Un état de transition cyclique permet à la réaction d'être stéréosélective - la chiralité centrale de l'alcool est transférée sur l'axe de l'allène obtenu. La chimiosélectivité est en faveur de la triple liaison.[247] (Schéma 188)

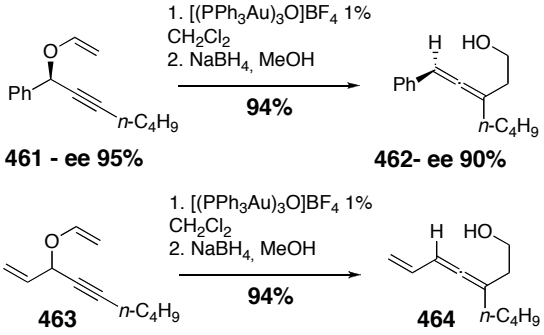


Schéma 188

Des 2-cyclopenténones chirales de type **466**, substituées en positions 3 et 4, sont accessibles par réarrangement de Rautenstrausch catalysé par PPh_3AuOTf. Les précédents développements de ce réarrangement utilisaient déjà des catalyseurs métalliques, et notamment des complexes de palladium, mais la réaction se limitait à la formation de cyclopenténones achirales substituées en positions 2 et 3. L'or permet ici d'en étendre légèrement le champ d'application. Un état de transition cyclique permet à la réaction d'être stéréosélective.[248] (Schéma 189)

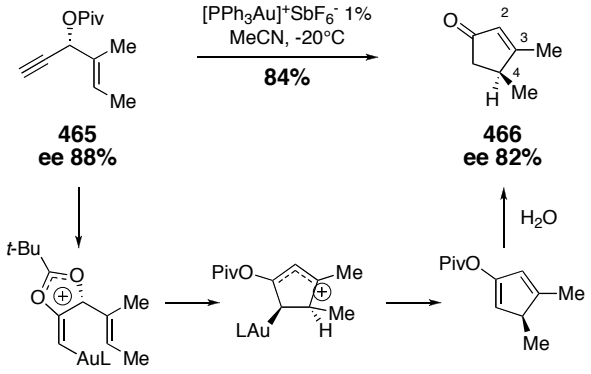


Schéma 189

Enfin, le complexe $(p\text{-}CF_3C_6H_4)_3PAu^+SbF_6^-$ permet de catalyser une extension de cycle sur des cyclopropanols et cyclobutanols propargyliques.[249] (Schéma 190)

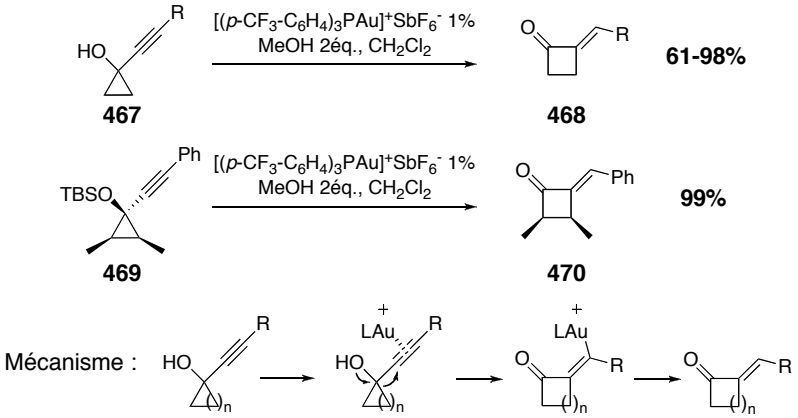


Schéma 190

Pour exploiter la capacité de l'or(I) à former des complexes carbéniques, l'équipe a tenté de réaliser la cyclopropanation d'oléfines.[250] Le précurseur du carbène est l'alcool propargylique **471**. La réaction est fortement diastéréosélective en faveur du cyclopropane *cis*, et un catalyseur chiral a permis d'obtenir des produits avec des excès énantiomériques très corrects. (Schéma 191)

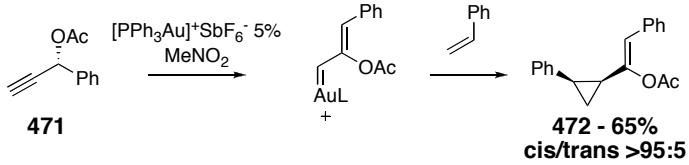


Schéma 191

Dans toutes ces réactions, l'utilisation de l'or comme catalyseur permet d'éviter un certain nombre de problèmes posés par les précédentes versions. La plupart du temps, les conditions de réactions sont plus douces, et le protocole plus simple. Parfois le champ d'application de la réaction est également étendu.

5 - Réactions dominos

La tendance en chimie organique est à présent tournée vers l'efficacité synthétique et le développement de méthodes plus douces pour l'environnement. Le développement de séquences réactionnelles « one-pot » participe à ce mouvement et l'or paraît être un bon candidat comme catalyseur pour ce type de stratégie. Plusieurs équipes ont ainsi développé des séquences « one-pot » combinant une première réaction, typiquement une attaque nucléophile sur une triple liaison, avec une cycloaddition. Ces séquences permettent l'accès en une seule étape et une seule opération à des produits assez complexes.

Dès 1993, Gasparrini *et coll.* ont obtenu des isoxazoles de type **475**.[251] Le complexe $Bu_4N^+AuCl_4^-$ catalyse la formation de l'oxyde de nitrile **474**, puis la cycloaddition de celui-ci sur une deuxième molécule d'alcyne. Le seul solvant permettant cette réaction est un mélange biphasique eau/nitrométhane. (Schéma 192)

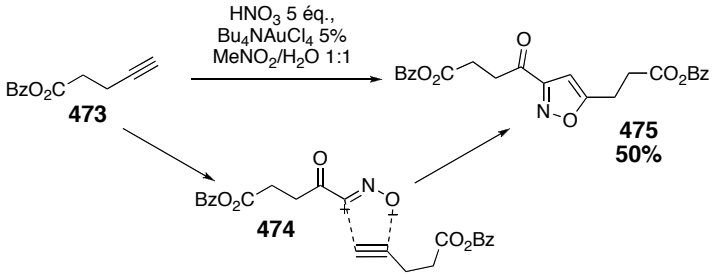


Schéma 192

De même, Yamamoto[252] et Dyker[253] ont développé, en parallèle, une séquence cyclisation/cycloaddition intermoléculaire qui leur donne accès à des cétones complexes. (Schéma 193)

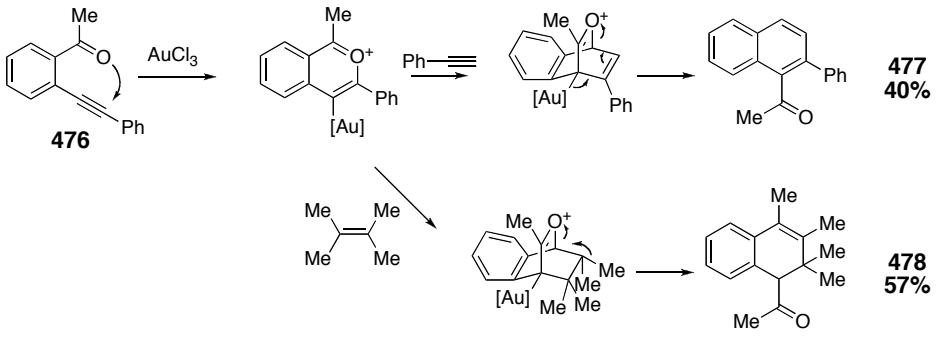


Schéma 193

6 - Conclusion

L'or, autrefois considéré comme inerte, a aujourd'hui prouvé son utilité en catalyse homogène. Son premier avantage, non des moindres, est sa facilité d'utilisation. Les nouvelles méthodes développées utilisent en effet souvent des complexes facilement accessibles, voire commerciaux, robustes (souvent stables à l'air), et dans des conditions douces et peu contraignantes.

Si, à l'heure actuelle, les propriétés générales du métal sont bien connues, les aspects mécanistiques de la plupart des réactions doivent encore être compris et démontrés. L'abondance des exemples décrits permet néanmoins de dégager des principes généraux qui permettent de rationaliser le développement de nouvelles réactions. Les différentes équipes travaillant dans le domaine ont ainsi montré l'affinité de l'or pour le carbone et en particulier les liaisons carbone-carbone multiples. Il se comporte comme un acide de Lewis et à active efficacement les triples liaisons vis à vis des nucléophiles. Dans le domaine des cycloisomérisations d'énynes, en particulier, un mécanisme général a pu être proposé : il permet de prévoir l'issue de la réaction, en examinant soigneusement, toutefois, l'influence éventuelle des conditions de la réaction. Enfin, certains chercheurs ont mis en évidence la capacité de l'or à former des complexes carbéniques qui peuvent être exploités pour des réactions de cyclopropanation, par exemple.

L'activation des alcynes vis à vis des nucléophiles reste à ce jour le domaine le plus exploré de ce type de catalyse, mais de récentes avancées avec des alcènes et des allènes, non

détaillés ici, offrent de belles perspectives. L'activation de liaisons C-H augmente également les possibilités de fonctionnalisation des aromatiques riches en électrons.

D'un autre côté, de nombreuses équipes travaillent à la synthèse de nouveaux complexes. On peut par exemple citer les travaux de Fabien Gagosz et Nicolas Mézailles sur le nouveau composé : PPh_3AuNTf_2.[254] Ce complexe cristallin, stable à l'air et à l'humidité et très facilement à manipuler, est actif pour bon nombre des réactions catalysées par l'or(I) citées dans cette bibliographie. La catalyse à l'or est, on le voit, un domaine en pleine expansion qui promet encore de nombreuses découvertes et applications.

Chapitre 2 :
Substitutions d'alcool propargyliques catalysées par de l'or(III)

La réaction de substitution propargylique a été assez peu étudiée par rapport à son équivalent allylique. Le chapitre précédent décrit les travaux réalisés dans ce domaine par Nicholas, Nishibayashi/Uemura et Toste. Les résultats obtenus sont très satisfaisants, mais la méthode de Nicholas nécessite trois étapes et une quantité stœchiométrique de métal ; les deux autres méthodes utilisent des catalyseurs nécessitant une préparation préalable.

Nous avons voulu développer une nouvelle méthodologie à partir des résultats expérimentaux que nous avions obtenus. (Schéma 194) Ce travail a commencé par l'optimisation des conditions de la réaction sur un modèle, et notamment par la recherche du meilleur catalyseur. Puis nous avons exploré son champ d'application et tenté d'élucider le mécanisme.

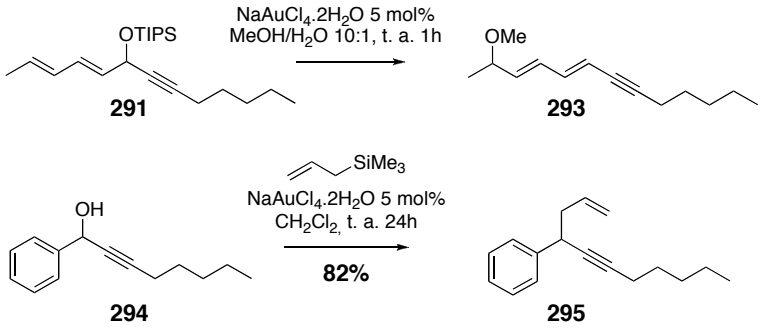
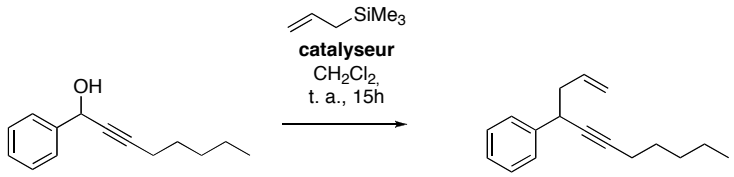


Schéma 194

I - Recherche du catalyseur

Nous avons choisi comme modèle la réaction entre le 1-phényl-oct-2-yn-1-ol (**294**) et l'allyltriméthylsilane. Les essais ont été réalisés dans le dichlorométhane à température ambiante avec différents complexes métalliques. (Tableau 16)

Tableau 16 :



294 **295**

Entrée	Catalyseur (%)	Rendement (%)
1	$NaAuCl_4 \cdot 2H_2O$ (5)	82
2	$AuBr_3$ (5)	68
3	$AuCl_3$ (5)	65
4	$HAuCl_4 \cdot 2H_2O$ (5)	60 [a]
5	AuCl	30
6	Ph_3PAuCl	-
7	$PdCl_2(PhCN)_2$ (5)	-
8	$PtCl_2$(5)	-
9	$NaAuCl_4 \cdot 2H_2O$ (1)	71

[a] avec 11% de bicycle **482**, voir schéma 195

Plusieurs complexes d'or(III) commerciaux catalysent efficacement la réaction (entrées 1 à 4), mais les meilleurs résultats sont obtenus avec $NaAuCl_4.2H_2O$ (entrée 1). La charge de catalyseur a même été diminuée jusqu'à 1% avec un rendement satisfaisant (entrée 9). Les complexes d'or(I) testés n'ont pas donné de bons rendements (entrées 5 et 6). Nous avons également testé deux complexes de platine et de palladium qui n'ont donné aucune réaction (entrées 7 et 8).

Ainsi les conditions optimisées utilisées pour tous les autres essais sont les suivantes :

- 1,5 équivalents de nucléophile (sauf dans certain cas précis)
- 5% de $NaAuCl_4.2H_2O$
- dans le dichlorométhane (0,25 M d'alcool propargylique)
- à température ambiante pendant la nuit

En présence du complexe $HAuCl_4.3H_2O$, une petite quantité de bicycle **479** a été observée (entrée 4). (Schéma 195)

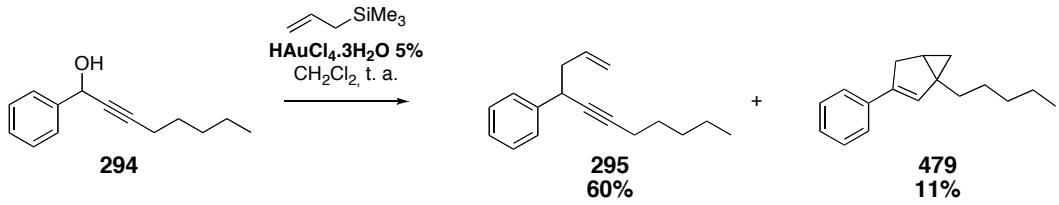


Schéma 195

Ce produit pourrait résulter de l'isomérisation *in situ* de l'ényne **295**. Ce type de réarrangement a été développé par Toste avec des complexes d'or(I) comme catalyseurs.[212] (Schéma 196) Ces réactions seront détaillées de façon plus précise dans le chapitre suivant.

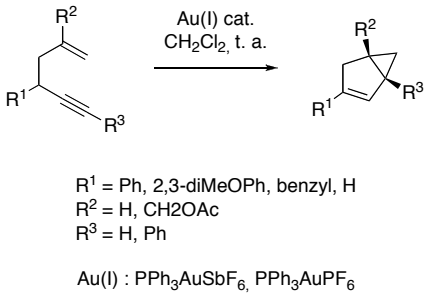


Schéma 196

Toste a par la suite développé un protocole « one-pot » à partir des alcools propargyliques. Par addition successive du complexe de rhénium, puis du complexe d'or(I), ce protocole combine la substitution nucléophile de l'alcool par l'allyltriméthylsilane[187] avec la cycloisomérisation de l'enyne correspondant. (Schéma 197)

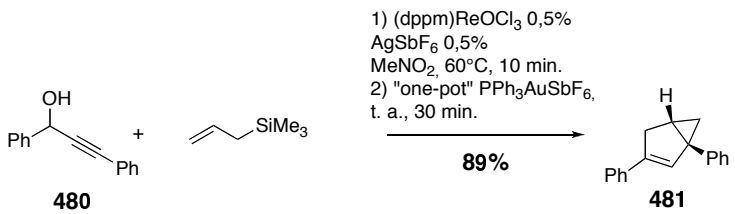
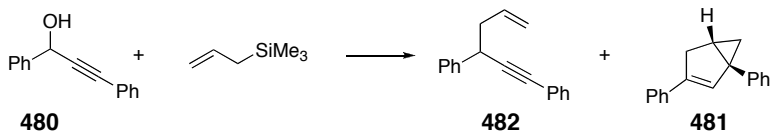


Schéma 197

Par analogie avec ce résultat, nous avons essayé de développer un accès en une seule étape vers ces bicycles en combinant des complexes d'or(III) et d'or(I). En présence d'un

mélange des deux types de complexes, à température ambiante (conditions a), la conversion est incomplète et nous avons obtenu un mélange 30:70 des produits **482** et **481**, avec un rendement global de 64%. Il semble plus efficace de procéder en deux étapes « one-pot » par addition successive du complexe d'or(III), puis d'or(I). Nous avons alors obtenu le bicycle **481** avec 71% de rendement. (Schéma 198)



480 **482** **481**

Conditions a : $AuCl_3$ 5%, PPhAuCl 5%, $AgSbF_6$ 5%, CH_2Cl_2, t. a.,15h	30	:	70	64%
Conditions b : 1) $AuCl_3$ 5%, CH_2Cl_2,t. a., 5h 2) PPh_3AuCl 5%, $AgSbF_6$ 5%, t. a.,15h	--	:	100	71%

Schéma 198

II - Champ d'application de la réaction

1 - Variation des substrats

Nous avons commencé par examiner la variété des substrats susceptibles de subir cette réaction. Nous avons ainsi synthétisé un certain nombre d'alcools propargyliques, à partir des carbonyles correspondants. (Schéma 199)

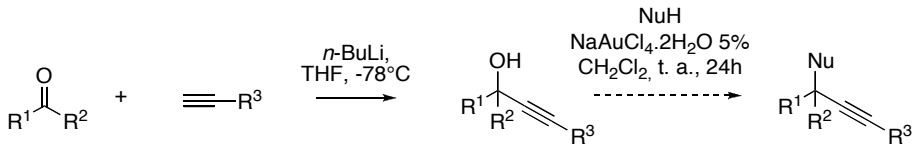
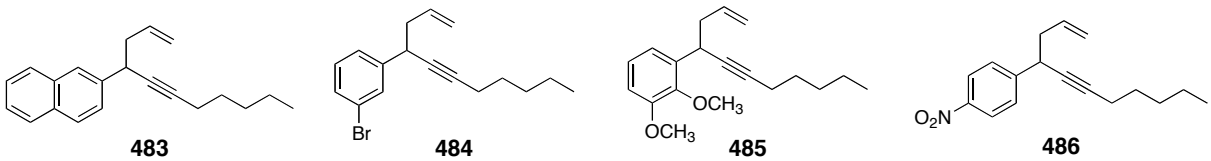


Schéma 199

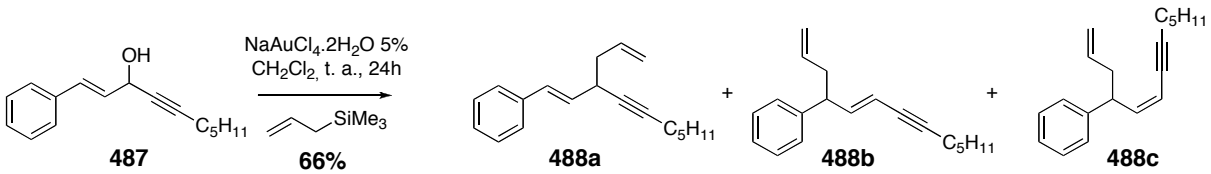
La substitution propargylique donne de bons rendements avec des substrats aromatiques riches ou modérément appauvris en électrons. Par contre le produit **486**, avec un groupe nitro en *para*, n'a pas pu être formé. (Schéma 200)



483 **83%** — **484** **71%** — **485** **85%** — **486** **-**

Schéma 200

Avec l'alcool **487** portant le groupe cinnamyle, la réaction donne un mélange inséparable de trois isomères ; le produit de la substitution simple (**488a**) et deux produits de la SN' (**488b** et **488c**). (Schéma 201)

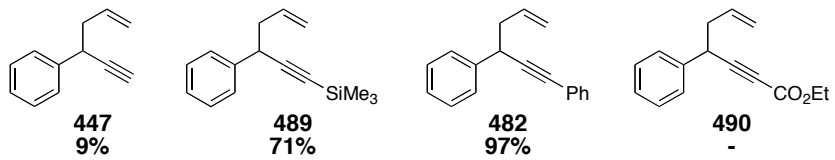


487 — **66%** — **488a** + **488b** + **488c**

mélange 2 : 1 : 1

Schéma 201

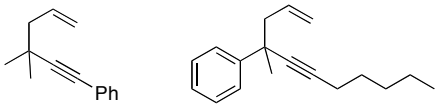
La substitution de la triple liaison a aussi été examinée. Les groupes aromatiques (**482**), silylés (**489**) et alkyles sont très bien tolérés. Par contre les groupements électroattracteurs comme les esters empêchent toute réaction (**490**). Lorsque la triple liaison est terminale, le mélange obtenu est très complexe et ne comporte que 9% de l'ényne désiré **447**. (Schéma 202)



447 9% | **489** 71% | **482** 97% | **490** -

Schéma 202

Enfin, les deux énynes **491** et **492** ont pu être isolés avec des rendements moyens, probablement à cause de l'encombrement stérique. Ceux-ci sont néanmoins corrects et montrent que les alcools propargyliques tertiaires peuvent être engagés dans la réaction, même s'ils ne portent pas de groupe aromatique. (Schéma 203)



491 59% | **492** 33%

Schéma 203

Ces observations montrent la variété des substrats qui peuvent être employés. Les deux seules contraintes sont que la triple liaison doit être interne et que la position propargyliques doit être activée (tertiaire ou benzylique). Le champ d'application est en fait le même que celui de la méthode décrite par Toste,[187] mais la réaction se fait à température ambiante et dans le dichlorométhane, qui est plus accessible que le nitrométhane.

2 - Variation des nucléophiles

Nous avons ensuite examiné la portée de la réaction en ce qui concerne les nucléophiles. Les alcools primaires permettent de synthétiser des éthers propargyliques, avec une bonne tolérance fonctionnelle comme le montrent les résultats pour les produits **494** et **495**. (Schéma 204)

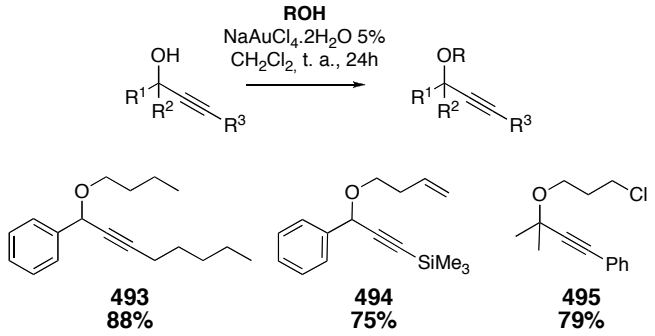


Schéma 204

Avec l'éthanol, on obtient un éther éthylique (**496**) qui subit aussitôt une hydratation régiosélective catalysée par le même complexe et donne, après élimination, la cétone α,β-insaturée **497**. Utimoto avait déjà décrit cette séquence avec le même catalyseur en 1991.[159] La réaction peut être arrêtée au stade de l'éther éthylique **496** en diminuant la quantité de catalyseur. (Schéma 205)

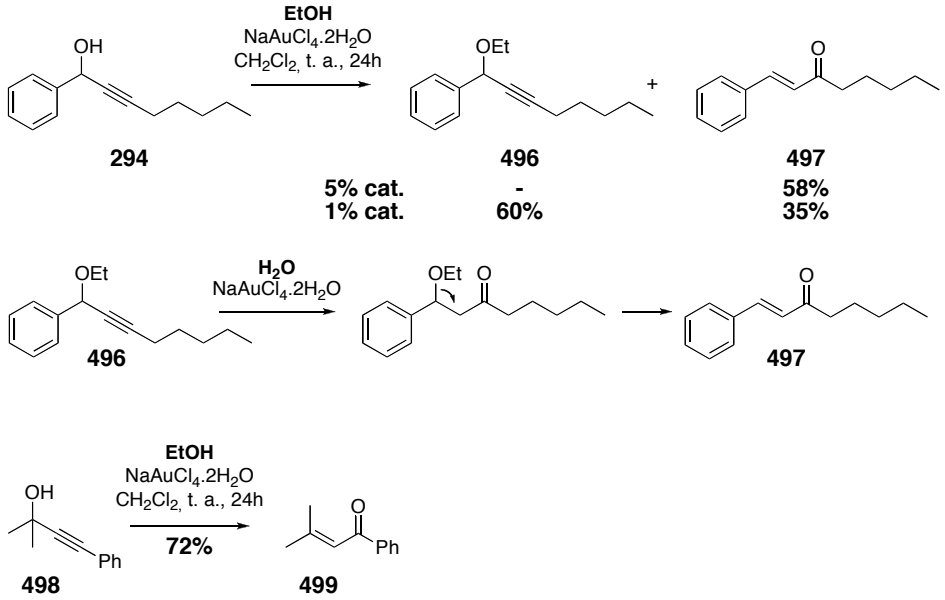
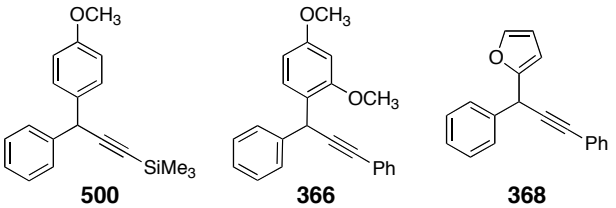


Schéma 205

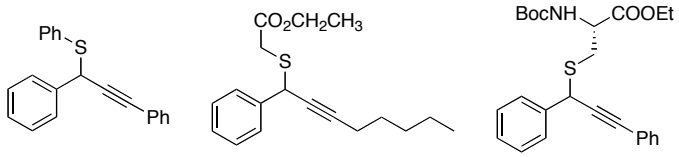
Les aromatiques riches en électrons peuvent servir de nucléophiles dans la réaction pour donner par exemple les produits **366**, **368** et **500**. Les rendements et la régiosélectivité sont bons. (Schéma 206)



500 **65%** | **366** **75%** ***p/o,m* 10:1** | **368** **46%**

Schéma 206

Enfin, plusieurs thiols ont été engagés dans la réaction pour donner des résultats assez prometteurs. La réaction avec le thiophénol conduit au produit de substitution attendu **353** avec un rendement de 50%. Dans le cas de la cystéine protégée, un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères **502** est obtenu. (Schéma 207)



353 **50%** | **501** **66%** | **502** **35%**

Schéma 207

Ainsi, le spectre de la réaction est large et tout à fait comparable aux autres méthodes existantes. Les alcools, thiols, aromatiques et l'allyltriméthylsilane peuvent se substituer aux alcools propargyliques pour donner une grande variété de produits. Les conditions sont douces et tolérantes vis à vis de beaucoup de groupes fonctionnels comme le montrent, en particulier, les résultats obtenus avec les alcools et les thiols.

III - Mécanisme

L'étude du champ d'application de la réaction donne déjà une idée du mécanisme de la réaction. Les substrats donnant un bon rendement comportent tous une position propargylique doublement activée par la triple liaison et par un noyau aromatique, ou parce que l'alcool est tertiaire. D'autre part, la réaction ne marche pas avec des substrats portant des groupements électroattracteurs sur la triple liaison ou sur le noyau aromatique. Ces observations concordent avec l'hypothèse du passage par un carbocation. L'or jouerait ici le rôle d'acide de Lewis pour activer l'alcool vis à vis de la substitution nucléophile. (Figure 25)

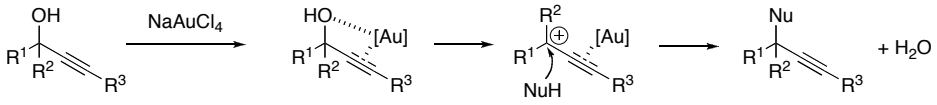


Figure 25

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons engagé l'alcool chiral connu **(*R*)-480**.[255] Le produit de la réaction, **482** est racémique. (Schéma 208)

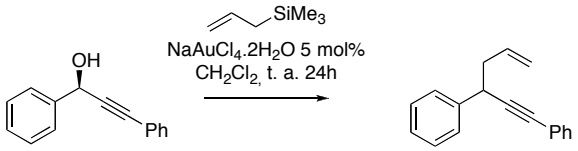


Schéma 208

Avec les aromatiques comme nucléophiles, on ne peut encore exclure un mécanisme faisant intervenir une métallation directe du noyau,[227] avec formation d'un proton qui activerait l'alcool. (Schéma 209)

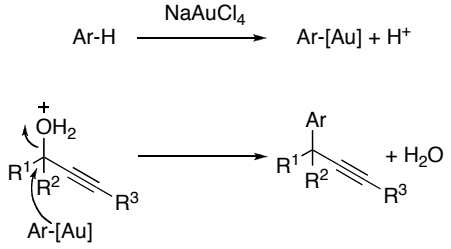


Schéma 209

On sait aussi que le complexe $NaAuCl_4.2H_2O$ peut réagir avec l'eau présente dans le milieu et former de l'acide chlorhydrique. Pour vérifier que le véritable catalyseur de la réaction n'est pas l'acide, nous avons effectué plusieurs essais avec des quantités catalytique et stoechiométriques. Les résultats ne sont pas comparables avec les précédents. La sélectivité n'est d'ailleurs pas bonne car nous avons observé une réaction de Friedel-Crafts du substrat sur lui-même. Ainsi, le complexe $NaAuCl_4.2H_2O$ est-il indispensable, dans ces conditions, pour réaliser sélectivement la substitution nucléophile. (Schéma 210)

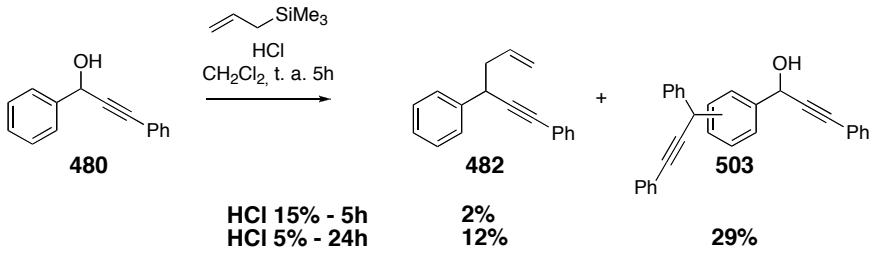


Schéma 210

De plus, nous n'avons observé aucune réaction avec le butanol, en présence d'un excès d'acide chlorhydrique. (Schéma 211)

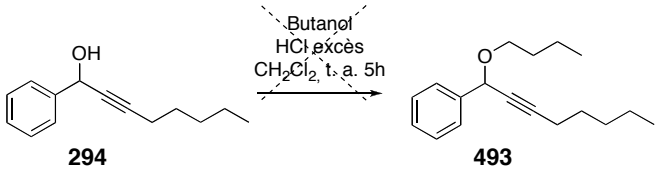


Schéma 211

D'autres études sont nécessaires pour élucider complètement le mécanisme de cette réaction. Il serait en particulier intéressant de savoir si l'or reste coordiné à la triple liaison. Si c'est le cas, une version asymétrique serait alors envisageable. (Figure 26)

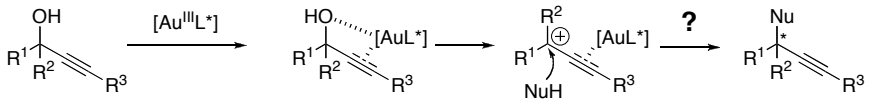
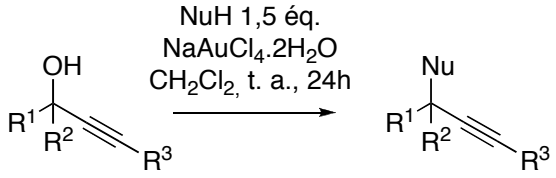


Figure 26

IV - Conclusion et perspectives

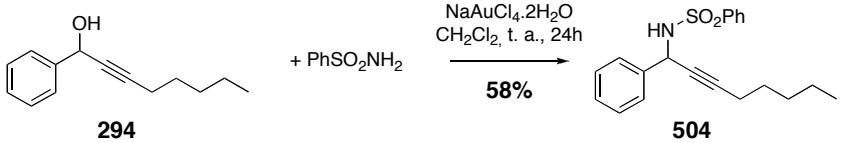
Nous avons décrit une nouvelle méthode, douce et efficace de substitution nucléophile des alcools propargyliques. De manière analogue au catalyseur au rhénium de l'équipe de Toste,[186-189] le complexe d'or(III) $NaAuCl_4.2H_2O$ catalyse la réaction de divers substrats avec des alcools, des aromatiques et des thiols. Le catalyseur est commercial, non toxique et stable à l'air et à l'eau, ce qui facilite grandement la mise en œuvre de la réaction. Seuls les substrats à triple liaison interne donnent des résultats satisfaisants. Ceci dit, la triple liaison terminale peut facilement être régénérée à partir du produit silylé correspondant. Le mécanisme est encore à l'étude, mais plusieurs observations concordent avec l'hypothèse du passage par un carbocation intermédiaire. (Schéma 212)



NuH = ROH, RSH, Ar-H, allyl-TMS
R^1 = Aryle, R^2 = H, Me
$R^1 = R^2$ = Me
R^3 = Alkyle, Ph, $SiMe_3$
33-88%

Schéma 212

Un essai préliminaire avec un sulfonamide a donné un rendement correct de 58% pour le produit **504**. La réaction pourrait donc être étendue aux nucléophiles azotés, pourvu que l'azote soit assez appauvri en électrons pour ne pas désactiver le catalyseur.[189] Par contre, l'acétonitrile ne réagit pas dans les mêmes conditions. (Schéma 213)



294 **504**

Schéma 213

Après la publication de nos travaux, deux équipe ont décrit la même réaction avec comme catalyseurs l'APTS[256] et $BiCl_3$.[257] Leurs résultats sont comparables aux nôtres, voire

supérieurs dans certains cas, et les deux catalyseurs sont bien moins chers. Par contre les deux méthodes utilisent comme solvant l'acétonitrile et nécessitent un chauffage (60 à 80°C). Notre méthode peut donc rester applicable dans des cas particuliers de substrats sensibles, à la chaleur ou à ces catalyseurs.

De plus, l'affinité de l'or pour la triple liaison pourrait être un avantage pour orienter la sélectivité de la réaction si plusieurs positions sont possibles pour la substitution nucléophile. A titre d'exemple on peut citer le résultat obtenu par Dyker pour la réaction de Friedel-Crafts entre les deux produits **505** et **506**. La réaction donne deux produits avec une sélectivité différente suivant que le catalyseur est $AuCl_3$ ou l'APTS.[258] (Schéma 214)

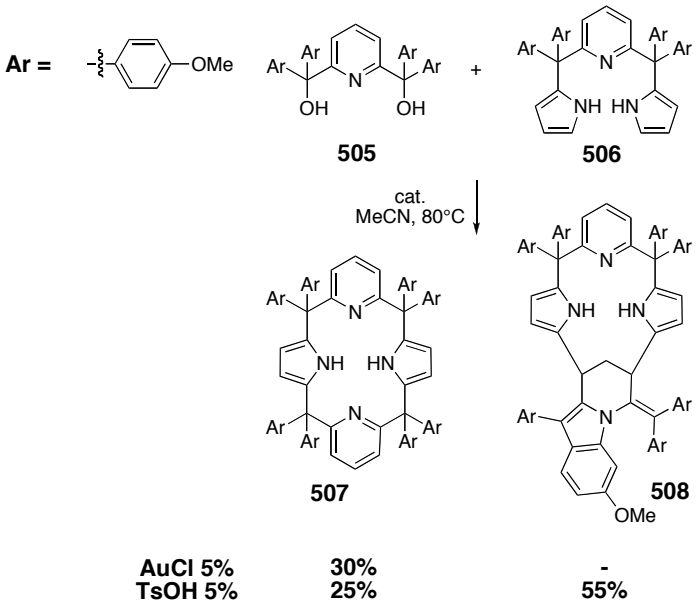


Schéma 214

Chapitre 3 :
Synthèse et réarrangement de 6-vinylbicyclo[3.1.0]hex-2-ènes

Ce chapitre est issu d'un travail en collaboration avec l'équipe du Professeur Toste de l'Université de Berkeley, qui a reçu le soutien du fonds France-Berkeley, et qui m'a permis de séjourner pendant deux semaines dans son groupe.

Les 1,2-divinylcyclopropanes (**509**) sont connus pour subir un réarrangement de Cope conduisant à des 1,4-cycloheptadiènes (**510**).[259-261] De même, les 6- vinylbicyclo[3.1.0]hex-2-ènes de type **512** peuvent donner des cycloheptadiènes pontés (**513**) utiles en synthèse. Dans le cadre de cette collaboration, nous pensions pouvoir exploiter la méthode de Toste[212] pour synthétiser ces 6-vinylbicyclo[3.1.0]hex-2-ènes et ainsi obtenir des produits de réarrangement diversement substitués. (Schéma 215)

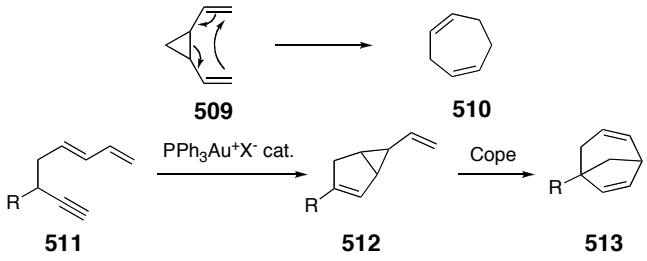


Schéma 215

Après un bref rappel bibliographique sur le réarrangement des divinylcyclopropanes et sur la synthèse des composés bicycliques du type **512**, nous présenterons nos résultats concernant ce projet.

I - Rappels bibliographiques

1 - Réarrangement des divinylcyclopropanes

La découverte de cette réaction date des années 1960.[262] Ainsi le *cis*-divinycyclopropane *cis*-**509** se réarrange spontanément à basse température, tandis qu'il faut chauffer le *trans*-divinylcyclopropane (*trans*-**509**) à 195°C pour obtenir le même produit **510**.[263] (Schéma 216)

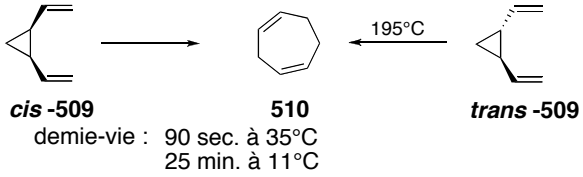


Schéma 216

De nombreux travaux ont été publiés depuis cette découverte, autant pour étudier le fonctionnement de la réaction que pour l'appliquer en synthèse.[259-261] Le mécanisme généralement admis est un réarrangement concerté passant par un état de transition bateau, avec les deux doubles liaisons situées au dessus du cyclopropane. (Schéma 217) Dans certains cas, notamment dans des conditions photochimiques, le passage par un diradical intermédiaire est invoqué.

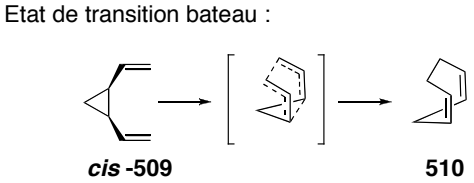


Schéma 217

Pour pouvoir adopter la conformation bateau dans l'état de transition, le *trans*-divinylcyclopropane ***trans*-509** doit d'abord s'isomériser en cyclopropane *cis*, d'où la nécessité de chauffer. (Schéma 218)

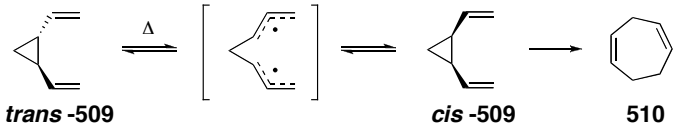


Schéma 218

2 - Cas des 6-vinylbicyclo[3.1.0]hex-2-ènes

L'isomère *endo* du 6-vinylbicyclo[3.1.0]hex-2-ène **514** se réarrange avec une demie-vie d'environ un jour à 25°C.[264] L'isomère *exo* **515** est beaucoup plus stable, mais se réarrange néanmoins à 195°C pour donner le bicyclo[3.2.1]octadiène **516**.[265] (Schéma 219)



Schéma 219

Baldwin et Gilbert ont montré, en étudiant le comportement des produits optiquement actifs **(-)-514** et **(-)-515**, que l'isomérisation du produit *exo* en *endo* se faisait par une épimérisation à un centre en C-6 (voie a). L'isomérisation à deux centres C-1 et C-5 (voie b) entraînerait la formation de l'énantiomère **(+)-515** qui n'est pas observé. Le réarrangement est donc énantiospécifique.[265] (Schéma 220)

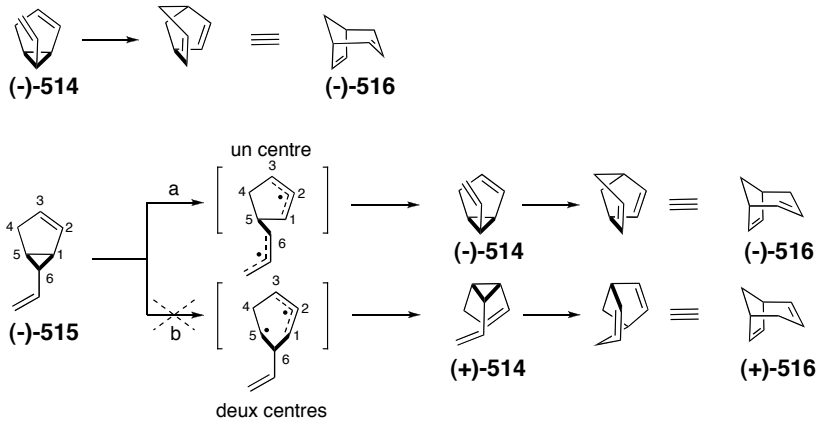


Schéma 220

De nombreux travaux ont étudié la formation des 6-vinylbicyclo[3.1.0]hex-2-ènes et leur réarrangement depuis les années 80. Cette transformation possède un grand potentiel synthétique, notamment asymétrique, et donne accès à un motif présent dans de nombreux produits naturels.

3 - Synthèse des précurseurs bicycliques

Nous passerons ici en revue les différentes méthodes utilisées pour synthétiser ces dérivés bicycliques précurseurs du réarrangement, avant de montrer son application à la synthèse de quelques produits naturels. Les différentes stratégies employées peuvent être classées en trois catégories : à partir de l'aldéhyde **521**, par substitution nucléophile intramoléculaire, et par cyclopropanation inter- ou intramoléculaire catalysée par un métal de transition.

3.1 - A partir de l'aldéhyde 524

L'aldéhyde **521** a servi de précurseur dans plusieurs études.[265,266] Il est, en effet, facilement accessible par époxydation en milieu acide du norbornadiène **517**. En milieu acide, le monoéxpoxyde **518** se réarrange, via le carbocation **520**, par un mécanisme analogue à la coupure d'un diol 1,3.[267] Une oléfination de Wittig permet ensuite de transformer aisément l'aldéhyde **521** en divinylcyclopropane **522**, qui se réarrange facilement. (Schéma 221)

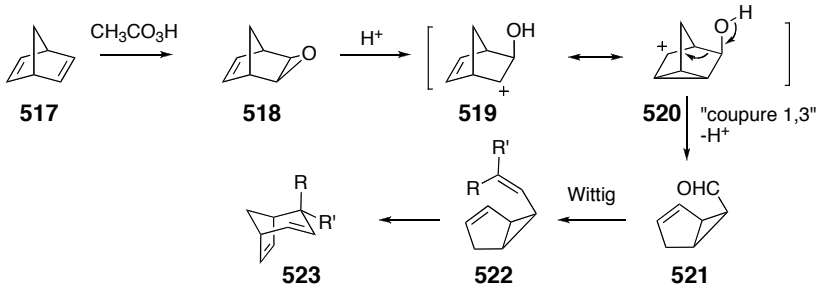


Schéma 221

3.2 - Substitution nucléophile intramoléculaire

Une deuxième approche consiste à réaliser la substitution intramoléculaire d'un groupe partant par un énolate ; on obtient alors des cétones bicycliques. Myers a ainsi réalisé une addition conjuguée sur la 2-cyclopenténone par l'anion soufré **524**. L'énolate intermédiaire **525** cyclise en présence de cuivre(I) pour former le cyclopropane **526** en éliminant du thiophénol.[268] (Schéma 222)

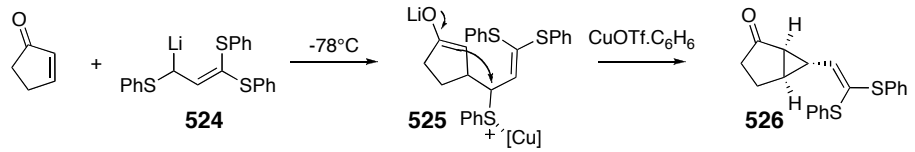


Schéma 222

Dans le même ordre d'idée, Hanessian a développé une méthode asymétrique avec le phosphonamide chiral **(*E*)-527**. L'addition 1,4 asymétrique sur la cyclopenténone **528**, puis la fermeture du cyclopropane par substitution nucléophile intramoléculaire permet de former le dérivé bicyclique **529** avec un excellent rapport diastéréoisomérique de 96:4.[269] Quelques étapes supplémentaires permettent de transformer le produit obtenu en précurseur de réarrangement **530**. Le phosphonamide **(*Z*)-527** donne l'épimère **531**. (Schéma 223)

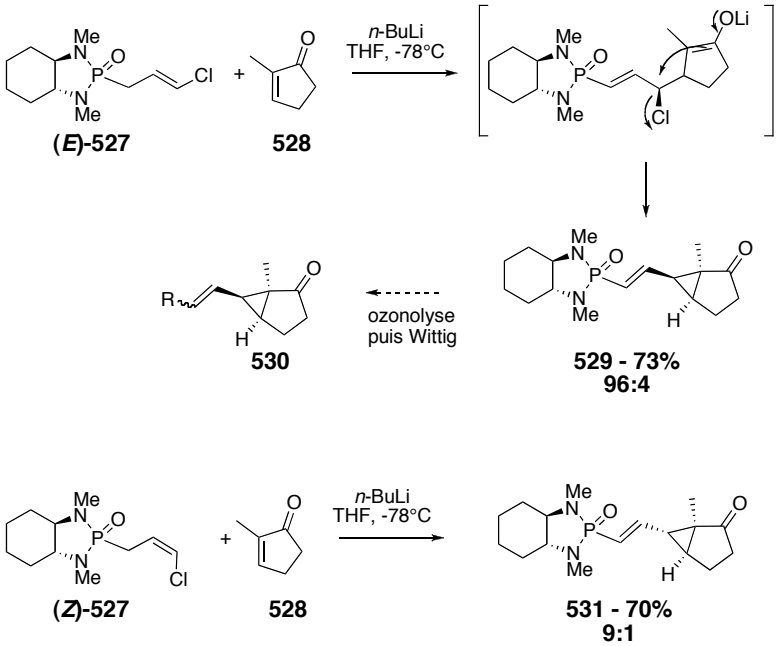


Schéma 223

Enfin, on peut compter dans ce type de stratégie la formation de la cétone bicyclique **532** catalysée par $Pd(PPh_3)_4$.[270] (Schéma 224)

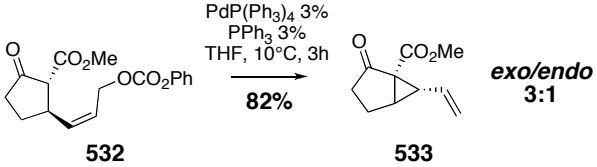
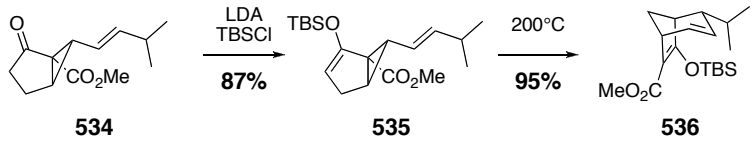


Schéma 224

Les éthers d'énols silylés (**535**) des cétones obtenues par ces trois dernières réactions peuvent facilement se réarranger, comme l'a montré Piers.[271] (Schéma 225)



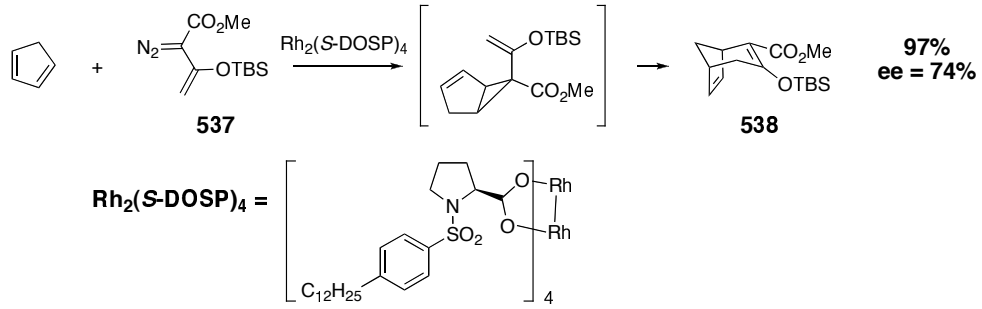
534 **535** **536**

Schéma 225

3.3 - Cyclopropanation d'oléfines

Le dernier type de stratégie, de loin le plus utilisé, consiste en une séquence tandem cyclopropanation/réarrangement qui permet d'obtenir en une seule étape le cycloheptadiène ponté. L'équipe de Davies a travaillé sur la réaction entre les composés diazo comme **537** et les dérivés du cyclopentadiène, en présence d'un complexe de rhodium(II). Appliquée au cyclopentadiène,[272,273] au furane[274] ou au pyrrole,[275] cette méthode permet de former stéréosélectivement le composé bicyclique *endo* correspondant, qui se réarrange facilement dans le même pot pour donner le cycloheptadiène ponté.

Des versions énantiosélectives de la réaction ont été développées et sont présentées dans les schémas suivants. La réaction avec le cyclopentadiène est réalisée avec un catalyseur chiral, Rh_2(*S*-DOSP)$_4$.[276] (Schéma 226)



537 **538**

Schéma 226

Dans le cas du furane[277] et du pyrrole, [275] la chiralité est induite grâce à une copule chirale portée par le diazoester (**539** et **541**). (Schéma 227)

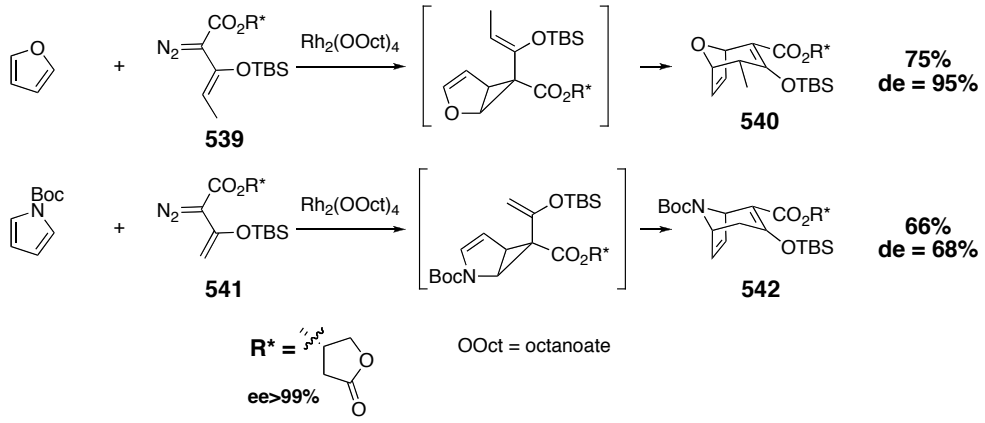


Schéma 227

Piers a utilisé une stratégie similaire en version intramoléculaire, catalysée par du cuivre, pour obtenir les cétones cycliques *exo* comme **534**, dont les énolates silylés peuvent se réarranger par chauffage.[271] (Schéma 228)

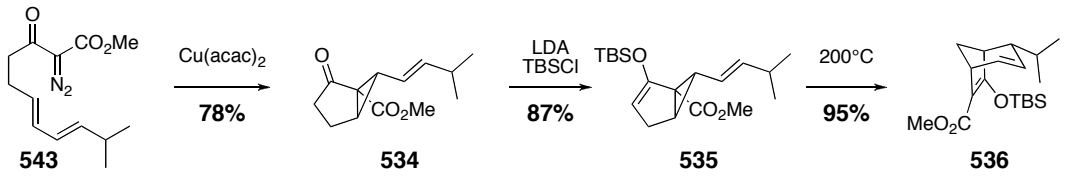


Schéma 228

Les équipes de Moriarty et de Müller ont, pour leur part, utilisé des ylures d'iodonium comme **545a** et **545b** comme précurseurs de carbènes.[278-280] Leur décomposition catalysée par du cuivre(I) permet de réaliser des cyclopropanations d'alcènes. Ces dérivés de l'iode hypervalent sont moins dangereux que leurs analogues diazo. Müller a tenté de mettre au point une version asymétrique de la réaction, mais n'a pu dépasser 68% d'excès énantiomérique.[279,280] (Schéma 229)

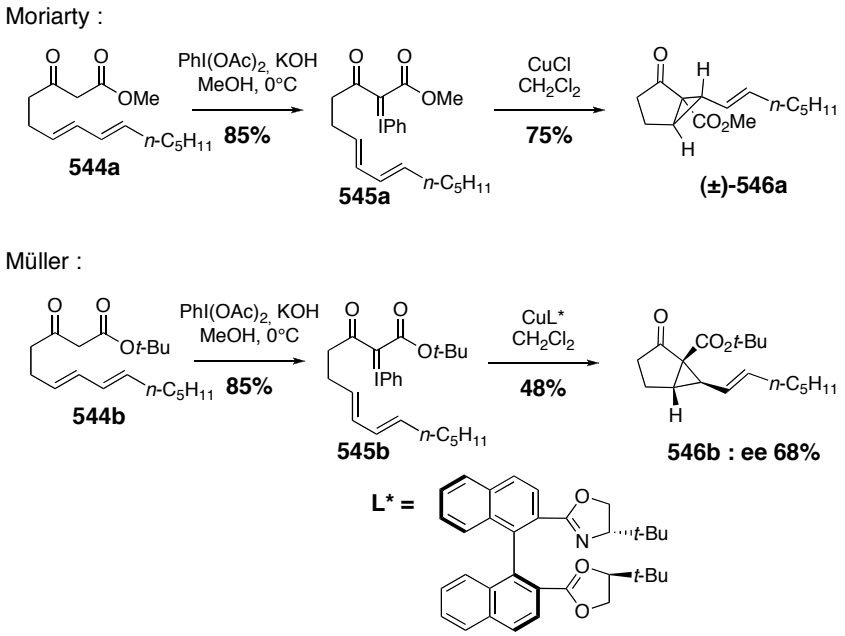


Schéma 229

4 - Synthèse de produits naturels

Les synthèses énantiosélectives de tropanes et d'hétérocycles oxygénés décrites par Davies[274-277] ont un intérêt évident pour la synthèse de produits naturels. Quelques études ont été également menées pour construire des squelettes carbonés. Piers a, par exemple, publié une synthèse formelle racémique de la quadrone **552** en 1985.[281] La cyclopropanation catalysée par du rhodium du produit **547** donne l'ester **548**, qui après transformation donne le composé tricyclique **549** ; celui-ci comporte le motif divinylcyclopropane. Son réarrangement à 175°C, en cinq heures, donne le produit tricyclique **550** qui possède trois cycles du squelette de la quadrone (**552**). Six étapes supplémentaires conduisent à l'aldéhyde **551** dont la transformation en quadrone est connue.[282] (Schéma 230)

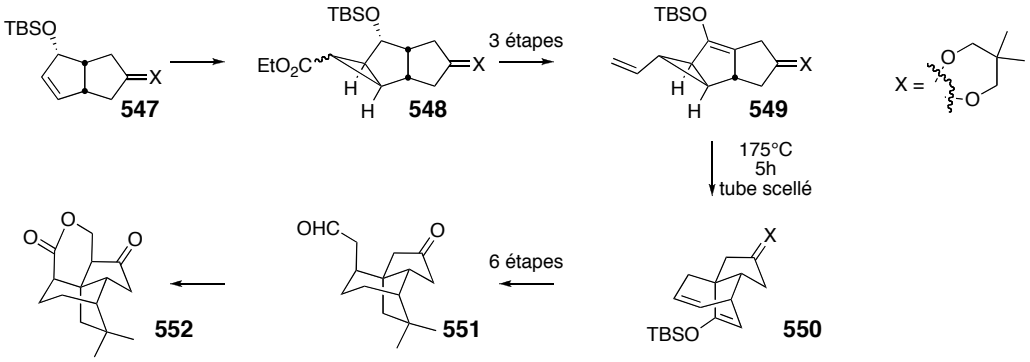


Schéma 230

La même équipe a réussi les synthèses racémiques du sinularène (**555**),[283] du prézizanol (**558**) et du prézizaène (**559**).[284] (Schéma 231)

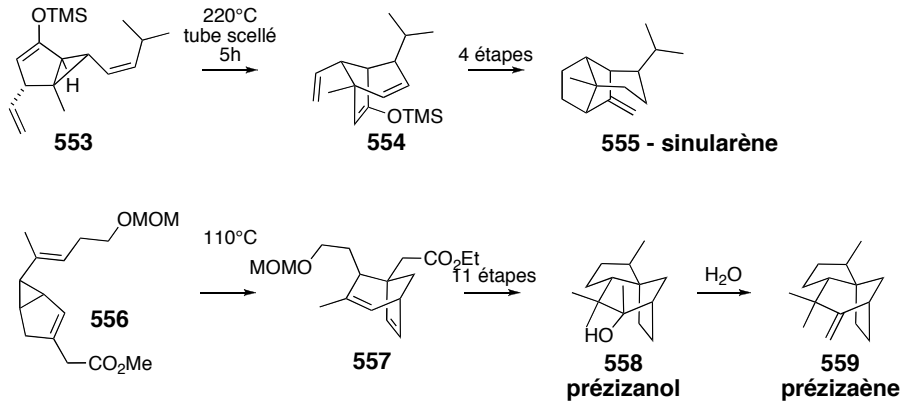


Schéma 231

En 1996 Fukuyama a publié une synthèse énantiosélective de la (+)-gelsémine **568** dont l'étape-clé est le réarrangement du cyclopropane chiral **566**.[285] Une cycloaddition énantioélective permet d'obtenir le dérivé du norbornène **562** qui est transformé en époxyde **563**. L'action d'un acide de Lewis sur ce dernier permet d'obtenir l'aldéhyde chiral **564**, par le mécanisme détaillé précédemment.[267] (Schéma 221) La condensation de Knoevenagel entre ce dernier et le 4-iodooxindole permet d'obtenir le motif divinylcylopropane. L'atome d'iode en position *ortho* sert, par encombrement stérique, à obtenir stéréosélectivement l'isomère *Z* du produit **565**. Le réarrangement du produit **566** s'opère proprement à 90°C, pour donner le produit **567**, puis 10 étapes supplémentaires conduisent à la (+)-gelsémine (**568**). (Schéma 232)

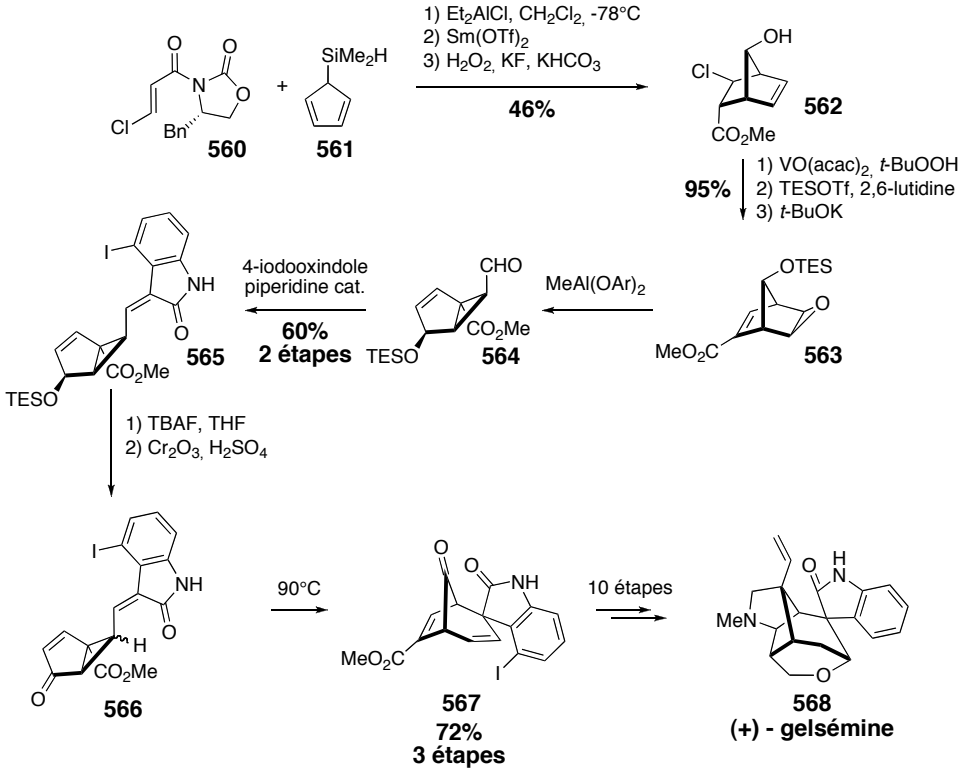


Schéma 232

Ces exemples montrent que des structures polycycliques complexes sont accessibles par ce type de stratégie, d'où l'intérêt de développer des méthodes d'accès au motif 6-vinylbicyclo[3.1.0]hex-2-ène.

5 - Synthèse de bicyclo[3.1.0]hex-2-ènes catalysée par de l'or(I)

Toste a publié en 2005 ses travaux sur une réaction de cycloisomérisation des 1,5-enynes catalysée par de l'or(I).[212] (Schéma 233) Cette réaction, déjà mentionnée dans le chapitre 1 de cette partie, leur a permis l'accès à des bicyclo[3.1.0]hex-2-ènes diversement substitués comme le montre le tableau 17.

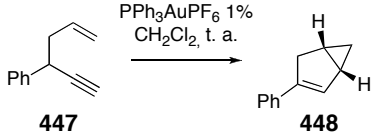
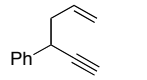
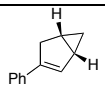
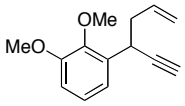
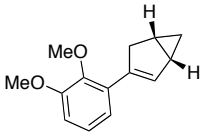
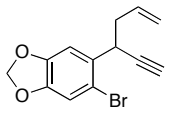
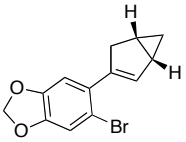
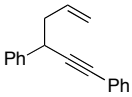
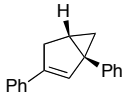
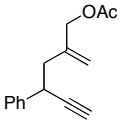
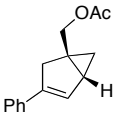
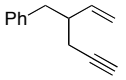
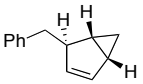
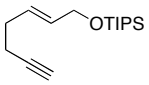
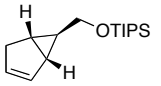
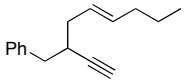
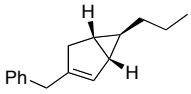
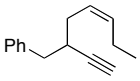
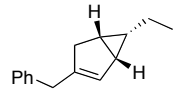
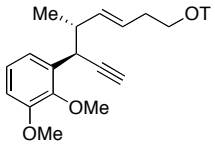
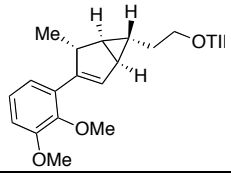


Schéma 233

Tableau 17 :

Entrée	Substrat		Catalyseur (mol%)	Produit		Rdt (%)
1		**447**	1% PPh_3AuPF_6		**448**	99%
2		**569**	2% PPh_3AuPF_6		**570**	99%
3		**571**	1% PPh_3AuSb_6		**572**	95%
4		**482**	1% PPh_3AuSb_6		**481**	94%
5		**573**	3% PPh_3AuSb_6		**574**	96%
6		**575**	3% PPh_3AuSb_6		**576**	82% (rd - 10:1)
7		**577**	2% PPh_3AuSb_6		**578**	61% (rd > 99:1)
8		**579**	1% PPh_3AuSb_6		**580**	98% (rd > 99:1)
9		**581**	1% PPh_3AuSb_6		**582**	96% (rd > 97:3)
10		**583**	3% PPh_3AuPF_6		**584**	99% (rd > 99:1) (ee 99%)

La position propargylique peut être substituée ou non (entrées 6 et 7), tout comme la position allylique (entrées 7 et 10). On ne constate pas d'hydroarylation compétitive lorsque le substrat comporte un aromatique nucléophile (entrée 2 et 3).[226] La triple liaison peut être interne (entrée 4) ou terminale. Enfin la double liaison peut aussi être disubstituée, et la réaction est alors diastéréospécifique : l'oléfine (*E*) **579** donne le cyclopropane *trans* **580** (entrée 8), tandis que l'isomère (*Z*) **581** produit le cyclopropane *cis* **582** (entrée 9). Le substrat énantiomériquement enrichi **583** cyclise avec un excellent transfert de chiralité (entrée 10).

Le mécanisme proposé est décrit dans la figure ci-dessous. Le complexe cationique d'or(I) active la triple liaison vis à vis de l'attaque nucléophile de la double liaison (**B**), formant de manière concertée le complexe carbénique **D**. En l'absence d'autre nucléophile

dans le milieu, celui-ci subit une migration 1,2 d'hydrure qui génère le bicycle **E**. Les auteurs justifient la stéréosélectivité par un état de transition pseudo - chaise (**C**) où les substitutants encombrants occupent des positions pseudoéquatoriales. (Figure 27)

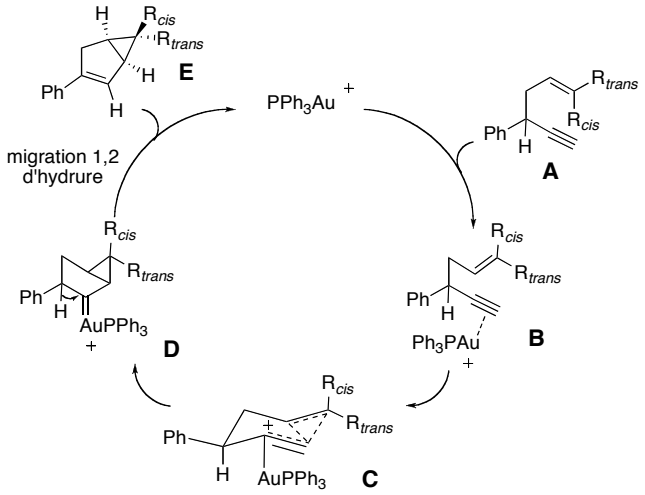


Figure 27 : mécanisme proposé pour la cycloisomérisation des 1,5-enynes

Dans le cas où la migration d'hydrure est ralentie ou difficile, le complexe carbénique peut être piégé par un nucléophile présent dans le milieu (**491** -> **585**), comme décrit par Echavarren pour les 1,6-énynes.[234] Cette réaction fonctionne donc lorsque le carbone propargylique est quaternaire, comme illustré avec le substrat **491**. On observe également des migrations 1,2 d'alkyles comme dans la réaction des dérivés **586** qui subissent une cycloisomérisation tandem avec une extension de cycle. (Schéma 234)

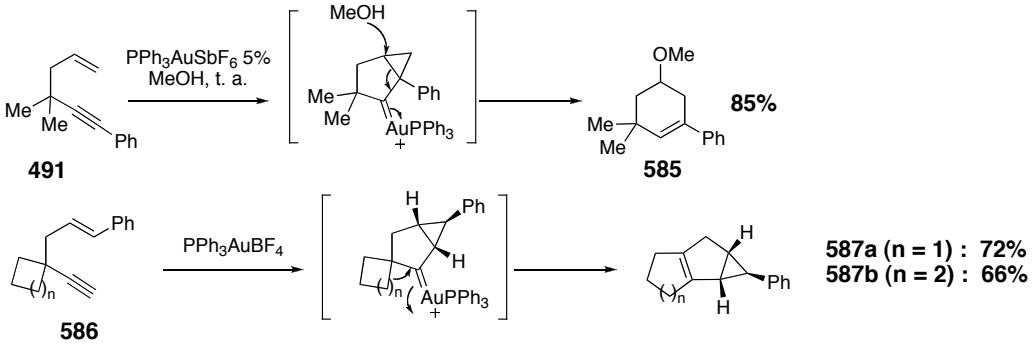


Schéma 234

Ainsi, Toste et son équipe ont mis au point une méthode rapide, efficace et stéréosélective de formation des bicyclo[3.1.0]hex-2-ènes. La procédure est réalisable à l'air libre et peut être combinée avec la formation *in situ* du 1,5-ényne précurseur par allylation propargylique catalysée par du rhénium.[187,212] (Schéma 235)

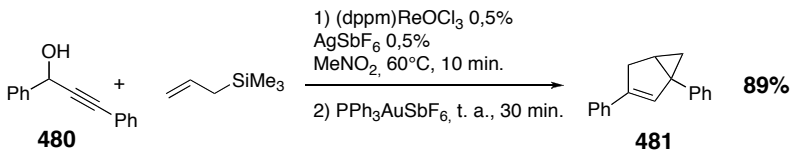


Schéma 235

Cette réaction peut être une bonne alternative à la cyclopropanation inter ou intramoléculaire pour obtenir les motif 6-vinylbicyclo[3.1.0]hex-2-ène **512** à partir de produits comme **511**. La suite du chapitre traite donc de nos résultats sur la synthèse des précurseurs de cycloisomérisation (**511**), puis de leur cyclisation catalysée par de l'or(I) et de leur réarrangement. (Schéma 236)

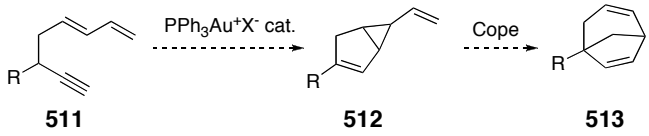


Schéma 236

II - Synthèse du précurseur de cyclisation

1 - Première stratégie : à partir du 1,5-ényne

Pour ce projet, nous avons choisi comme modèle le produit **588** dont la cyclisation devrait permettre d'obtenir le 6-vinylbicyclo[3.1.0]hex-2-ène **589** correspondant. (Schéma 237)

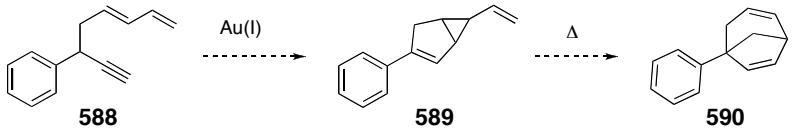


Schéma 237

Une première rétrosynthèse fait intervenir comme intermédiaire le 1,5-ényne **489** que nous pouvons facilement obtenir par substitution catalysée par de $NaAuCl_4.2H_2O$.[286] Le 1,5-ényne devrait pouvoir être transformé en aldéhyde **591** par coupure oxydante, puis une réaction d'oléfination, par exemple de Wittig, donnerait le 1,3-diène **588**. (Schéma 238)

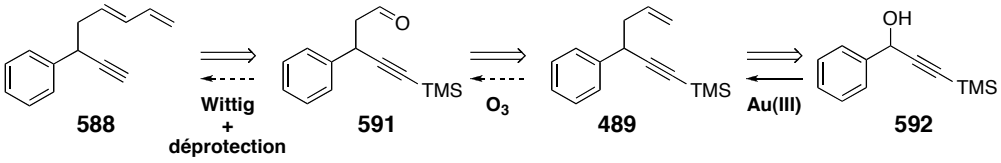


Schéma 238

1.1 - Synthèse de l'aldéhyde

Nous avons donc commencé par synthétiser l'aldéhyde **591** à partir de l'ényne **489**. L'ozonolyse n'a pas donné le résultat escompté. Par contre, la dihydroxylation par une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium en présence de *N*-méthylmorpholine *N*-oxyde a permis d'obtenir le diol **593**. Ensuite la coupure oxydante par le tétraacétate de plomb a donné l'aldéhyde **591** avec un bon rendement de 63% sur les deux étapes. (Schéma 239)

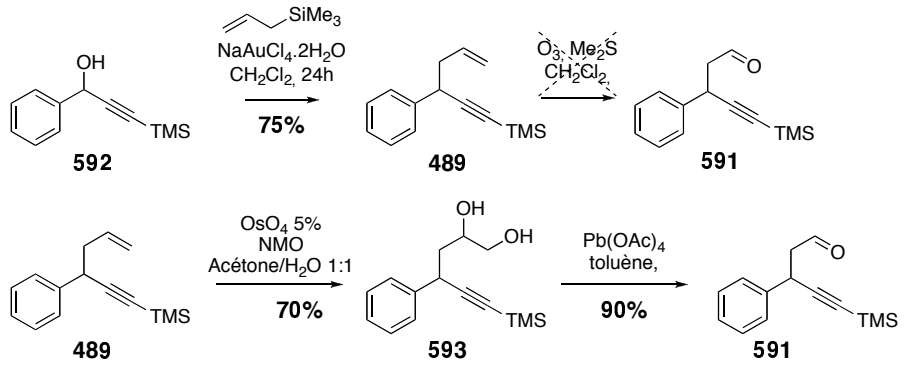


Schéma 239

1.2 - Synthèse du diène par oléfination de type Wittig

West a publié en 2002 un protocole pour obtenir les diènes 1,3 par oléfination de Horner-Wadsorth-Emmons, en présence de butyllithium et de HMPA.[287] Nous avons tenté d'appliquer cette méthode à l'aldéhyde **591**, mais nous n'avons jamais obtenu plus de 20% de rendement pour le produit **594**. La réaction donne des produits secondaires non identifiés. (Schéma 240)

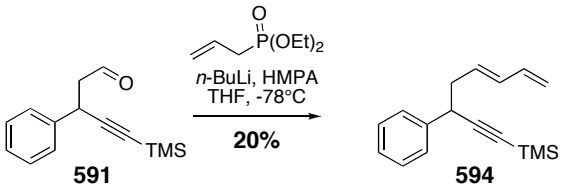


Schéma 240

De même, la réaction de Wittig correspondante, avec le bromure d'allyltriphénylphosphonium, n'a fait que dégrader l'aldéhyde sans former le produit désiré. (Schéma 241)

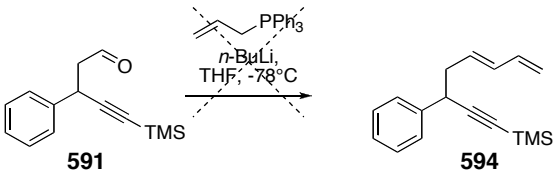


Schéma 241

Devant l'échec de cette réaction, nous nous sommes tournés vers une autre méthode.

1.3 - Synthèse du diène par élimination

Nous avons alors pensé obtenir le diène 1,3 était par l'élimination de l'alcool **595**, que l'on pourrait obtenir par allylation de l'aldéhyde. (Schéma 242)

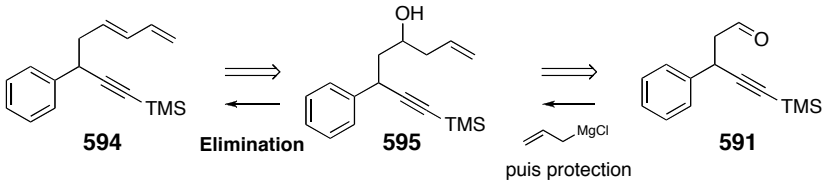


Schéma 242

Nous avons ainsi synthétisé l'acétate **596** en deux étapes, avec un rendement très satisfaisant. Par contre aucune élimination n'a eu lieu en milieu basique. (Schéma 243)

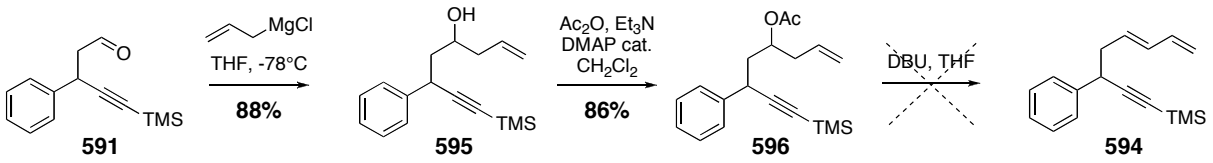


Schéma 243

Nous avons aussi tenté de synthétiser le tosylate **597** pour l'éliminer en milieu acide, mais nous n'avons observé aucune réaction. (Schéma 244)

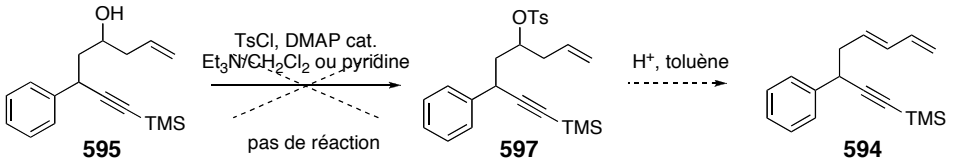


Schéma 244

Devant l'échec de ces deux schémas de synthèse, qui passent par l'aldéhyde **591** et l'ényne **489**, nous avons décidé de changer complètement de stratégie. D'autres réactions sont néanmoins envisageables pour cette voie, notamment l'oléfination de Julia ou celle de Peterson. Cette dernière aurait comme avantage de donner soit le diène *E*, soit le *Z* suivant les conditions ; par contre le substrat silylé de départ pourrait être difficile à préparer.

2 - Deuxième stratégie : réarrangement de Claisen

2.1 - Principe de la stratégie

Cette stratégie est fondée sur la possibilité de construire la triple liaison terminale à partir de l'aldéhyde **598** correspondant. On reconnaît dans ce dernier un produit de réarrangement sigmatropique de Claisen. (Schéma 245)

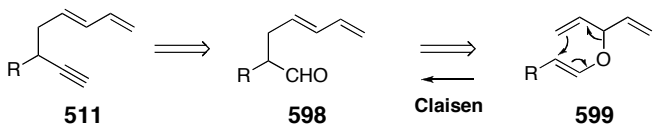


Schéma 245

Cette stratégie permet *a priori* l'accès à des produits diversement substitués. L'équipe de Kulkarni a notamment publié une méthode de synthèse d'allylvinyléthers substitués par réaction de Wittig.[288] Nous pourrions envisager d'utiliser cette méthode pour synthétiser des aldéhydes de type **603**, à partir du 1,4-pentadién-3-ol **600**. (Schéma 246)

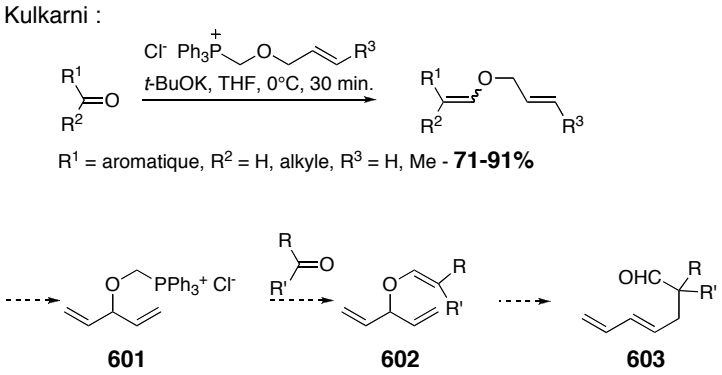


Schéma 246

L'aldéhyde **598** est également accessible par réaction d'Ireland-Claisen à partir d'esters comme **606**.[289-291] (Schéma 247)

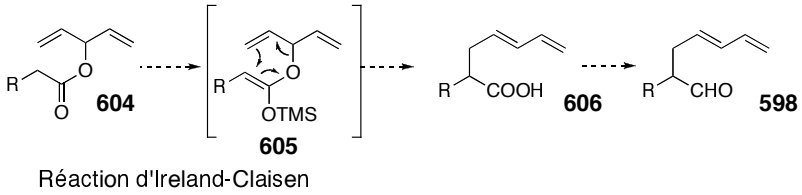


Schéma 247

Enfin, Yamamoto a publié une méthode pour effectuer le réarrangement régiosélectif d'allylvinyléthers de type **607**.[292] La réaction est dirigée par l'encombrement du complexe d'aluminium **609**, promoteur de la réaction. Cette réaction permettrait d'obtenir des précurseurs de cyclisation substitués en position allylique. (Schéma 248)

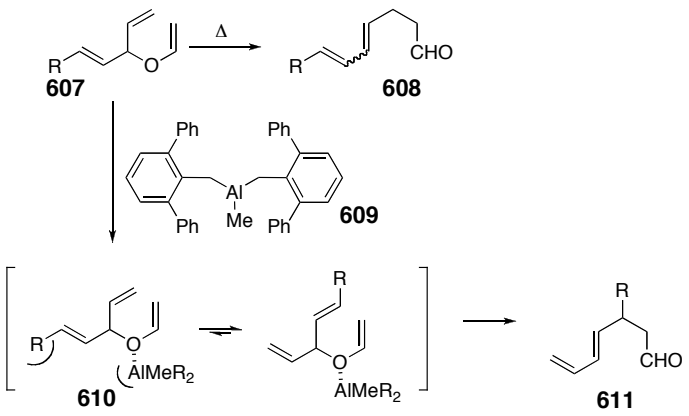


Schéma 248

Ces différentes réactions offrent la possibilité de synthétiser des substrats diversement substitués pour la cycloisomérisation. Cette stratégie nous semblait donc judicieuse. Pour en explorer la faisabilité, nous avons commencé par la synthèse du produit **588**, à partir de l'ester **612**. (Schéma 249)

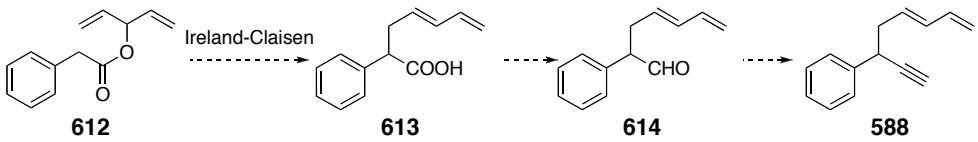


Schéma 249

2.1 - Résultats

L'ester **612** a été synthétisé dans des conditions classiques à partir du 1,4-pentadién-3-ol **600** et du chlorure d'acyle **615**. (Schéma 250)

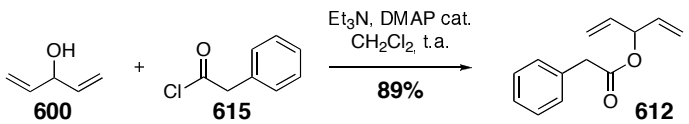


Schéma 250

Le réarrangement sigmatropique a ensuite été réalisé dans les conditions décrites par Ireland.[289] Le meilleur rendement obtenu est de 53% malgré de nombreuses tentatives d'optimisation. La RMN permet de vérifier que la stéréosélectivité est totale en faveur de la double liaison *E*. (Schéma 251)

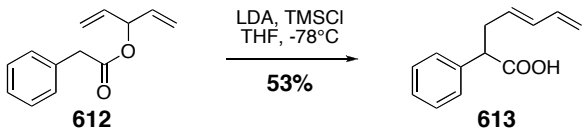


Schéma 251

L'aldéhyde **614** a été obtenu en deux étapes à partir de l'acide carboxylique, avec 60% de rendement, en passant par l'alcool **616** correspondant. (Schéma 252)

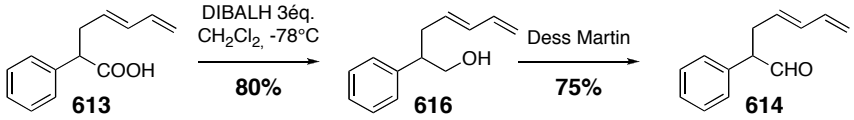


Schéma 252

Il existe plusieurs méthodes de formation des alcynes vrais **II** à partir d'aldéhydes. La méthode de Corey-Fuchs[293] prévoit la formation d'un alcène dibromé **I** par une réaction similaire à celle de Wittig. Puis deux équivalents de butyllithium permettent d'éliminer les deux atomes de bromes et de former la deuxième liaison π. (Schéma 253)

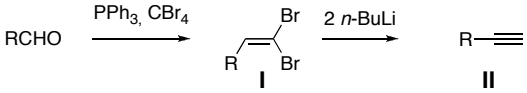


Schéma 253

Le diazophosphonate de Gilbert **III**,[294] et son analogue acylé **IV** développé par Bestmann[295] et Ohira[296] permettent de former un dérivé azoté de type **V** qui se réarrange spontanément en alcyne avec départ d'une molécule d'azote. (Schéma 254)

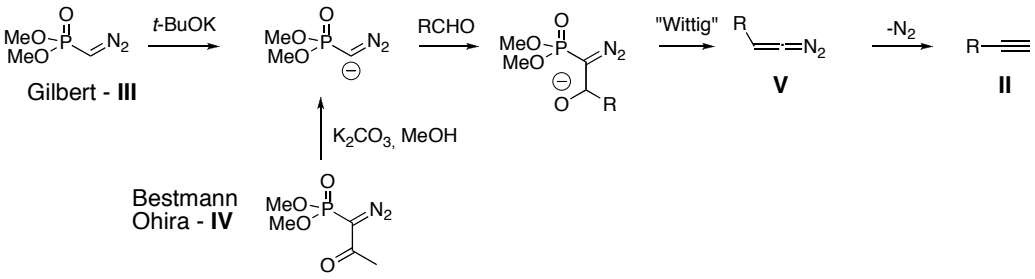


Schéma 254

Enfin, le triméthylsilyldiazométhane **VI** donne le même dérivé azoté **V** par oléfination de type Peterson.[297] (Schéma 255)

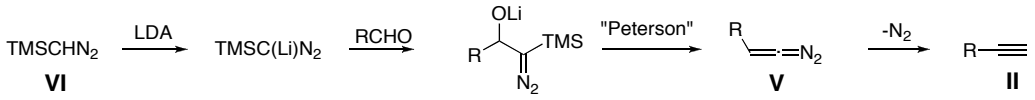


Schéma 255

Dans notre cas, ni la méthode de Corey-Fuchs, ni le triméthylsilyldiazométhane n'ont permis de former l'alcyne désiré **588**. Par contre, le réactif de Bestmann-Ohira nous a permis de l'obtenir avec un bon rendement de 80%. (Schéma 256)

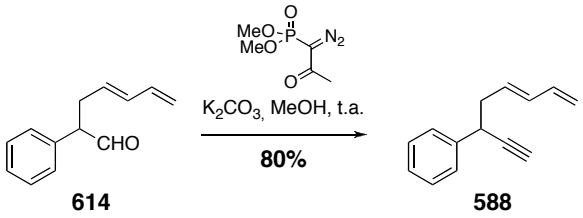


Schéma 256

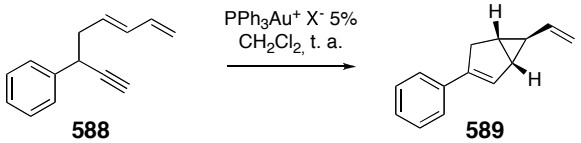
Cette dernière étape concluait notre synthèse du précurseur de cycloisomérisation, obtenu en cinq étapes avec un rendement global de 23%. Nous pouvions donc passer à la réaction de cyclisation.

III - Synthèse et réarrangement du 6-vinylbicyclo-[3.1.0]hex-2-ène

1 - Cycloisomérisation catalysée par de l'or(I)

La réaction a été mise en œuvre dans les conditions décrites par Toste,[212] en variant le contre-ion du catalyseur. Les résultats sont résumés dans le tableau 18.

Tableau 18 :



588 **589**

Entrée	Catalyseur	Temps de réaction	Rdt (%)
1	PPh_3AuCl	20h	Pas de réaction
2	PPh_3AuSbF_6	30 min.	25%
3	PPh_3AuSbF_6	20h	0%[a]
4	PPh_3AuPF_6	2h30	25% (conv.50%)
5	PPh_3AuBF_4	1h30	58%
6	PPh_3AuOTf	2h30	0%[a]

[a] sous-produits non identifiés.

Sans surprise, la réaction n'a lieu que lorsque l'atome de chlore du pré-catalyseur est remplacé par un contre-ion faiblement coordinant pour donner un catalyseur cationique (entrée 1). Ce contre-ion a cependant une influence. Avec PPh_3AuSbF_6, la réaction a bien lieu (entrée 2), mais le bicycle formé subit une autre réaction dans le milieu pour former un produit non identifié (entrée 3). Le même phénomène est observé avec PPh_3AuOTf (entrée 6). Au contraire, la réaction avec PPh_3AuPF_6 est trop lente et ne permet pas de convertir tout le produit de départ. Le meilleur résultat, 58% de rendement, est finalement obtenu avec PPh_3AuBF_4 (entrée 5).

Avec le diène de configuration *E*, le produit obtenu doit être *exo*, conformément aux prévisions de l'équipe de Toste, Nous l'avons vérifié par l'analyse du spectre NOESY. (Figure 28)

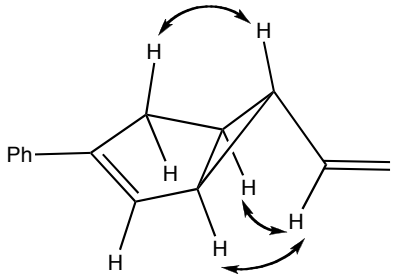


Figure 28 : corrélations NOE observées pour le produit **589** *exo*

2 - Réarrangement

Le produit **589** obtenu est *exo* et doit donc être chauffé pour se réarranger. Un seul essai a été réalisé. A 100°C, aucune réaction n'a été observée après vingt quatre heures. Par contre, à 150°C, le produit de départ était converti au bout de quelques heures. (Schéma 257)

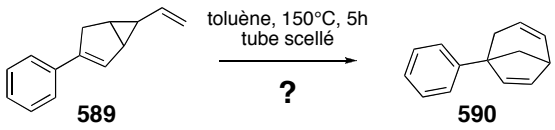


Schéma 257

Le spectre proton montre la présence de deux produits inséparables. Malheureusement la quantité obtenue était trop faible pour caractériser les deux structures.

IV - Conclusion et perspectives

Le précurseur diénique de la cycloisomérisation **588** s'est révélé plus difficile que prévu à synthétiser, mais la voie utilisant la réaction d'Ireland-Claisen puis le réactif de Bestmann-Ohira fonctionne assez bien pour obtenir le produit *E*-**588**. (Schéma 258) Les autres méthodes décrites précédemment pour produire des allylvinyléthers devraient pouvoir permettre de synthétiser différents substrats pour élargir le champ d'application.

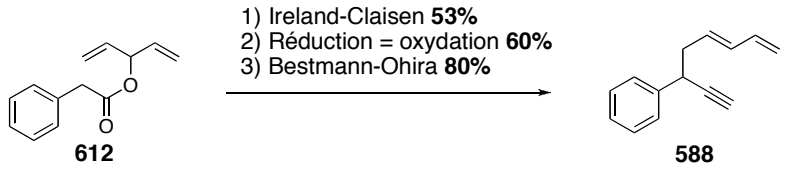


Schéma 258

Il serait également utile de synthétiser des produits de configuration *Z* pour obtenir les produits bicycliques *endo* après la cycloisomérisation. Pour cela, nous pourrions envisager de partir de lactones α,β-insaturées comme **617**. Ces dernières peuvent être aisément obtenues par aldolisation de Mukaiyama vinylogue.[298] Une réduction puis une réaction de Wittig permettraient d'obtenir l'alcool **618** qui comporte le diène *Z*.[299] Enfin, une substitution nucléophile permettrait d'introduire la triple liaison pour obtenir, après déprotection, le produit voulu ***Z*-594**.[300] La cycloisomérisation de ce dernier donnerait alors le bicycle *endo*, dont le réarrangement de Cope devrait être plus facile. (Schéma 259)

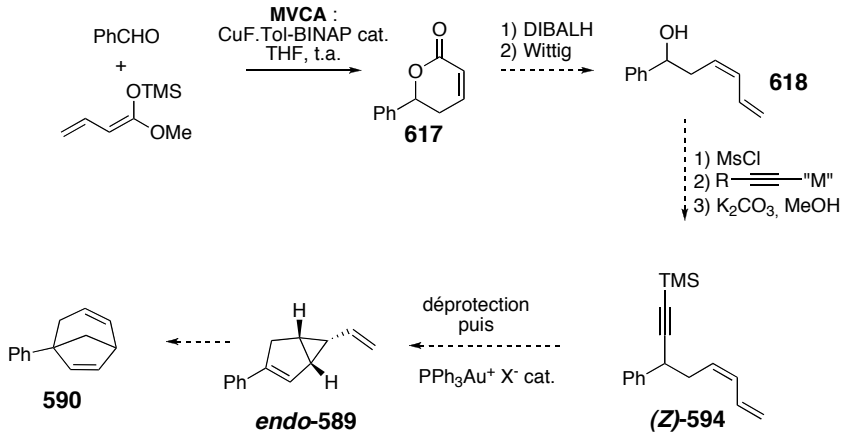


Schéma 259

En ce qui concerne cette réaction de cycloisomérisation, le catalyseur le plus efficace est PPh_3AuBF_4 ; il nous a permis d'obtenir le produit ***exo*-589** avec 58% de rendement. Nous comptons aussi tester le catalyseur de Fabien Gagosz et Nicolas Mézailles, PPh_3AuNTf_2, pour voir si nous pouvons améliorer ce résultat.[254] (Schéma 260)

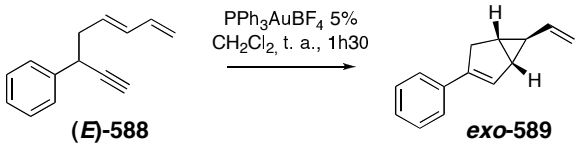


Schéma 260

Enfin, le réarrangement proprement dit du divinylcyclopropane **589** reste à examiner, puisque le seul essai que nous avons réalisé ne nous a pas permis de conclure. Nous devons déterminer les produits de la réaction et trouver de bonnes conditions pour la mettre en oeuvre. (Schéma 261)

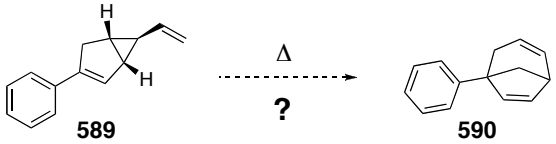


Schéma 261

En cas de succès, nous aurons alors mis au point une séquence aisée à mettre en œuvre permettant d'accéder à des bicyclo[3.2.1]octadiènes substitués, en un nombre raisonnable d'étapes.

Partie expérimentale

Partie expérimentale : matériel et méthodes

1 - Purification des solvants et réactifs

Les solvants ont été purifiés avant emploi selon les méthodes classiques :

- Le THF et l'éther ont été distillés sur sodium et benzophénone
- Le dichlorométhane a été distillé sur CaH_2
- Le DMF a été distillé sous pression réduite, sur CaH_2
- Le toluène a été distillé sur sodium
- L'isopropanol, l'éthanol et le méthanol ont été distillés sur magnésium
- La triéthylamine a été distillée sur CaH_2
- Le diaminopropane a été distillé sur BaO puis stocké sur tamis moléculaire 4Å activé

Pour les réactions sous atmosphère inerte (argon), la verrerie était préalablement séchée à l'étuve. Le tamis moléculaire a été activé par séchage à l'étuve.

Sauf mention contraire, les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification préalable.

2 - Chromatographie

Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) à l'aide de plaques de silice 60 F_{254} (Merck), ou d'alumine neutre 60 F_{254} (Merck). Les plaques étaient d'abord révélées sous lumière ultraviolette (254 nm), puis selon le cas par une solution d'acide phosphomolybdique (éthanol), ou une solution d'anisaldéhyde (éthanol et acide sulfurique concentré).

Les chromatographies flash ont été réalisées avec de la silice Merck (Geduran Si 60 40-63 μm)

3 - HPLC analytique

Les chromatogrammes HPLC ont été enregistrés au service de chromatographie liquide haute performance de l'ICSN sur des stations Alliance de Waters.

HPLC chirale : L'échantillon a été dissout dans l'isopropanol à une concentration de 1 mg/mL
Colonnes utilisées : Chiralpak® OD ou AD - 250x4,6 mm - porosité 10 μm

HPLC phase inverse : L'échantillon a été dissout dans l'acétonitrile à une concentration de 1 mg/mL
Colonne utilisée : Hypercarb® - 100x4,6 mm - porosité 5 μm

4 - Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker Avance-300 et Avance-500. Le chloroforme deutéré ($CDCl_3$) et le toluène deutéré (C_6D_6) ont été utilisés comme solvants. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) en prenant comme référence le signal résiduel du solvant ($CDCl_3$: 7,27 ppm et C_6D_6 : 7,15 ppm). Les constantes de couplage *J* sont exprimées en Hertz (Hz). Les abbréviations suivantes ont été utilisées pour exprimer la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint. (quintuplet), dd (doublet dédoublé), td (triplet dédoublé, etc… m (multiplet), sl (singulet large).

L'attribution des signaux a été réalisée grâce aux techniques de RMN à une dimension (^{1}H, ^{13}C-{^{1}H}, ^{13}C-DEPT) et à deux dimensions (corrélation homonucléaire ^{1}H-^{1}H COSY et NOESY ; corrélation hétéronucléaire ^{1}H-^{13}C HMQC et HMBC). Les attributions sont faites selon la numérotation précisée sur chaque figure.

5 - Autres analyses

IR-FT : Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un appareil à transformée de Fourier Perkin-Elmer Spectrum-BX. La mesure est effectuée sur le dispositif Dura SampIR II en déposant l'échantillon pur sur le diamant.

Pouvoirs rotatoires : Ils ont été enregistrés sur un polarimètre JASCO P-1010. La source lumineuse monochromatique est la raie D du sodium (598 nm).

Analyse élémentaire : Les analyses élémentaires ont été effectuées dans le laboratoire de microanalyse de l'ICSN pour les éléments C et H.

Spectrométrie de masse : Les spectres ont été enregistrés au service de spectrométrie de masse de l'ICSN. Pour les spectres basse résolution les appareils utilisés sont :

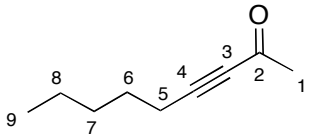
- pour l'impact électronique (IE) : Automass Multi de Thermo-Finnigan
- pour l'electrospray (ESI) : LCT de Micromass

Les spectres en haute résolution ont été enregistrés sur le LCT de Micomass (ESI)

Les produits sont nommés d'après les règles IUPAC.

Partie expérimentale : Partie 1 - Chapitre 2

Non-3-yn-2-one (193)



L'hept-1-yne (10 mL, 75 mmol.) est mis en solution dans le THF (50 mL) à 0°C, sous argon, et le *n*-butyllithium (1,6 M dans hexane, 47 mL, 75 mmol.) est ajouté goutte à goutte à l'aide d'une ampoule de coulée. La solution jaune est agitée à 0°C pendant une heure. Elle est ensuite est canulée dans une solution d'anhydride acétique (72 mL, 750 mmol) dans le THF (75 mL), préalablement refroidie à –78°C. Le mélange est ramené à 0°C et agité pendant 20 heures, puis versé dans une solution saturée de $NaHCO_3$ et agité pendant 48 heures. Après extraction à l'éther et lavage au NaCl saturé, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le produit brut est distillé au four à boules (90-105 °C, 12 mbar) pour donner 6,15 g du produit désiré.

$C_9H_{14}O$

Rdt : 59%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,6 (heptane/AcOEt 8:2) - révélation UV et acide phosphomolybdique

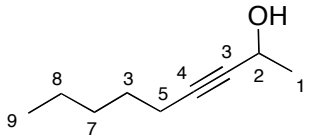
IR-FT (pur) cm^{-1}
3334 ; 2934 ; 2863 ; 2209 ; 1678 ; 1466 ; 1423 ; 1358 ; 1327 ; 1283 ; 1107 ; 1072 ; 1043 ; 1018 ; 962 ; 910 ; 836 ; 731 ; 681 ; 657 ; 581 ; 525

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,91 (t, *J* = 6,9Hz, 3H, H9) ; 1,27-1,44 (m, 4H, H7 - H8) ; 1,54-1,63 (m, 2H, H6) ; 2,33 (s, 3H, H1) ; 2,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, H5)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
13,9 (C9) ; 19,0 (C5) ; 22,2 (C8) ; 27,5 (C6) ; 31,1 (C7) ; 32,9 (C1) ; 81,5 (C4) ; 94,25 (C3) ; 185,0 (C2)

Données conformes à la littérature.[1]

(±)-Non-3-yn-2-ol (194)



L'hept-1-yne (5 mL, 37,9 mmol.) est mis en solution dans 25 mL de THF, sous argon et à 0°C. Le *n*-butyllithium (1,6 M dans hexane, 24 mL, 38,4 mmol.) est ajouté à l'aide d'un pousse-seringue (40 mL/heure). La solution jaune est agitée à 0°C pendant 1h30 puis refroidie à –78°C. Une solution d'acétaldéhyde (10,5 mL, 190 mmol.) dans 10 mL de THF à 0°C est canulée dans le mélange réactionnel. Le tout est agité à –78°C pendant 30 minutes puis à 0°C pendant 45 minutes. Le mélange est ensuite versé dans 100 mL de $NaHCO_3$ saturé et la phase

[1] Bellina, F.; Carpita, A.; Ciucci, D.; De Santis, M.; Rossi, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4677

aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée au NaCl saturé et séchée sur $MgSO_4$ puis le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 9:1 - 8:2 - 6:4) pour donner 4,75 g du produit désiré .

$C_9H_{16}O$

Rdt : 95%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,4 (heptane/acétate d'éthyle 8:2) - révélation acide phosphomolybdique

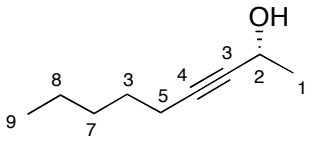
IR-FT (pur) cm^{-1}
3338 (OH) ; 2933 ; 2861 (C≡C); 2732 ; 2571 ; 2440 ; 2312 ; 2248 ; 1953 ; 1715 ; 1634 ; 1458 ; 1369 ; 1330 ; 1286 ; 1156 ; 1077 ; 1021 ; 1002 ; 974 ; 926 ; 877 ; 838 ; 724 ; 706 ; 563 ; 530

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,91 (t, *J* = 6,9Hz, 3H, H9) ; 1,24-1,54 (m, 6H, H6 - H7 - H8) ; 1,44 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, H1) ; 1,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, OH) ; 2,20 (td, *J* = 1,7, *J* = 7 Hz, 2H, H5) ; 4,47-4,57 (m, 1H, H2)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
14,1 (C9) ; 18,8 (C5) ; 22,3 (C8) ; 24,9 (C1) ; 28,5 (C6) ; 31,2 (C7) ; 58,8 (C2) ; 82,3 (C4) ; 84,9 (C3)

Données conformes à la littérature.[2]

(*R*)-Non-3-yn-2-ol ((*R*)-194)



Le $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$ (54 mg, 0,086 mmol.) et la monotosyl-diphényléthylènediamine (63 mg, 0,17 mmol.) sont mis en solution dans 3,5 mL d'isopropanol sous argon. La solution est dégazée par la méthode de Schlenck*, puis chauffée à 80°C pendant une heure et devient rouge sombre. La potasse (24 mg, 0,43 mmol.), préalablement séchée sous vide à la flamme, est ajoutée et le catalyseur devient marron. La cétone **193** (950 mg, 6,9 mmol.), en solution dans l'isopropanol (30 mL), est dégazée* puis canulée dans la solution de catalyseur. Le tout est agité à température ambiante pendant 40 heures puis l'isopropanol est évaporé. Le produit brut est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 9:1 – 85:15 – 8:2) pour donner 774 mg du produit attendu.

* Dégazage par la méthode de Schlenck : la solution est congelée à l'azote liquide sous argon, puis ramenée à température ambiante sous vide. Répété trois fois.

$C_9H_{16}O$

Rdt : 78%

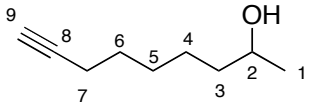
Aspect : huile incolore

$[\alpha]_D$ = +23,0 ($CHCl_3$, c = 1, 25°C) - **ee>96%** déterminé par RMN cristal liquide chiral ^{13}C
Valeur de la littérature : $[\alpha]_D$ = +15,5 ($CHCl_3$, c = 1,5, 25°C) - ee 68%

Données conformes à la littérature.[2]

[2] Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J Am Chem Soc* **1996**, *118*, 10938

(±)-Non-8-yn-2-ol (Fragment I)



Le lithium (158 mg, 22,8 mmol.) est mis en suspension dans le diaminopropane (15 mL) préalablement distillé sur BaO. Le tout est chauffé à 80°C jusqu'à complète dissolution du lithium (environ 1h30). La suspension, d'abord noire, devient blanchâtre. Elle est ramenée à température ambiante. Le *t*-BuOK (1,7 g, 15,2 mmol.) est ajouté et la suspension devient jaune. Après 30 minutes d'agitation l'alcool propargylique **194** (542 mg, 3,8 mmol.) est ajouté et la solution devient rouge sombre. Après 30 minutes d'agitation, le mélange est versé dans de l'eau glacée, puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (300mL). La phase organique est lavée par du HCl 1N, puis $NaHCO_3$ saturé, et enfin NaCl saturé. Après séchage sur $MgSO_4$, l'éther est évaporé et le produit brut est purifié sur colonne de silice (éluant : pentane/éther 9:1 – 8:2) pour donner 404 mg du produit attendu.

$C_9H_{16}O$

Rdt : 73%

Aspect : huile jaune

R_f = 0,2 (heptane/AcOEt 8:2) - révélation acide phosphomolybdique

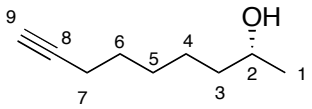
IR-FT (pur) cm^{-1}
3922 ; 3357 (OH) ; 3308 ; 2933 ; 2860 (C≡C); 2729 ; 2671 ; 2360 ; 2117 ; 1463 ; 1432 ; 1374 ; 1327 ; 1204 ;1163 ; 1129 ; 1096 ; 1045 ; 1006 ; 941 ; 896 ; 849 ; 812

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
1,19 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, H1) ; 1,32-1,59 (m, 8H, H3 - H4 - H5 - H6) ; 1,66 (bs, 1H, OH) ; 1,95 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H, H9) ; 2,20 (dd, *J* = 2,6, *J* = 6,9 Hz, 2H, H7) ; 3,75-3,85 (m, 1H, H2)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
18,3 (C7) ; 23,5 (C1) ; 25,5 (C4) ; 28,4 (C5) ; 28,7 (C6) ; 39,1 (C3) ; 68,0 (C2) ; 68,2 (C9) ; 84,6 (C8)

Données conformes à la littérature.[3]

(*R*)-Non-8-yn-2-ol (Fragment I)



Mode opératoire identique à partir de **(*R*)-194**

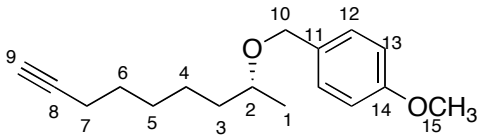
Rdt : 73%

$[\alpha]_D$ = -7,3 ($CHCl_3$, c = 1,02, 25°C) - ee>96%.
Valeur de la littérature : $[\alpha]_D$ = ($CHCl_3$, c = 2,5, 25°C) = -10,8

Données conformes à la littérature. [3]

[3] Schweitzer, S.; Voβ, G.; Gerlach, H. *Liebigs Ann Chem* **1994**, 189 ; Hamada, T.; Daikai, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2441

(*R*)-1-Méthoxy-4-((non-8-yn-2-yloxy)méthyl)benzène (*R*)-195)



L'alcool **I** (130 mg, 0,91 mmol.) et le *p*-méthoxybenzyl-trichloroacétimidate (450 mg, 1,6 mmol.) sont dissous dans le cyclohexane (3 mL) et le dichlorométhane (1,5 mL) sous argon et refroidis à 0°C. A l'addition du $BF_3.Et_2O$ (1 µL, 1mol%) un solide blanc précipite. La suspension est ramenée lentement à température ambiante et agitée pendant 2 heures, puis filtrée sur célite. Après lavage de la célite par un mélange 1:2 de cyclohexane/dichlorométhane, le filtrat est concentré sous vide et le résidu purifié sur colonne de silice (éluant : pentane/éther 9:1) pour donner 148 mg du produit désiré.

$C_{17}H_{24}O_2$

Rdt : 62%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,63 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation acide phosphomolybdique

$[\alpha]_D$ = -13 ($CHCl_3$, c = 2,0, 28°C)

M (ESI) (m/z) : 283,2 (100, $[MNa]^+$) ; 284,2 (3, $[MHNa]^+$)

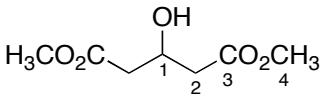
Analyse élémentaire : C, 78,21; H, 9,45 ; calc. pour $C_{17}H_{24}O_2$: C, 78,42 ; H, 9,29

IR-FT (pur) cm^{-1}
3292 ; 2933 ; 2858 ; 2118 ; 1612 ; 1585 ; 1511 ; 1463 ; 1372 ; 1300 ; 1244 ; 1171 ; 1133 ; 1063 ; 1034 ; 819 ; 751 ; 636

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
1,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, H1) ; 1,29-1,47 (m, 6H, H3 – H4 – H5) ; 1,51 – 1,62 (m, 2H, H6) ; 1,95 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H, H9) ; 2,19 (td, *J* = 2,6 Hz, *J* = 7 Hz, 2H, H7) ; 3,46-3,52 (m, 1H, H2) ; 3,81 (s, 3H, H15) ; 4,39 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H10) ; 4,51 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H10') ; 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H13) ; 7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H12).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
18,5 (C7) ; 19,8 (C1) ; 25,2 (C4) ; 28,6 (C5) ; 29,0 (C6) ; 36,7 (C3) ; 55,4 (C15) ; 68,3 (C9) ; 70,1 (C10) ; 74,6 C10) ; 84,9 (C8) ; 113,9 (2C, C13) ; 129,3 (2C, C12) ; 131,4 (C11) ; 159,2 (C14)

3-Hydroxypentanedioate de diméthyle (214)



L'acétonedicarboxylate de diméthyle **213** (2 mL, 13 mmol.) est dissous dans le méthanol sous argon et le $NaBH_4$ (246 mg, 6,5 mmol.) est ajouté par portions. On observe un dégagement gazeux. Après deux heures d'agitation, la solution est traitée avec 5 mL d'eau et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Après séchage sur $MgSO_4$, la phase organique est concentrée sous vide et le résidu est utilisé sans autre purification (2,21 g).

Purification pour analyses : chromatographie sur silice

$C_7H_{12}O_5$

Rdt : 93%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,19 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation acide phosphomolybdique (blanc)

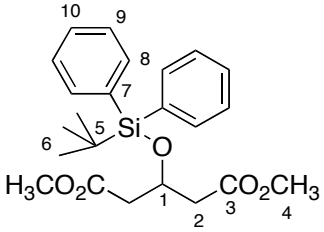
IR-FT (pur) cm^{-1}
3507 (OH) ; 3000 ; 2955 ; 2849 ; 2614 ; 2254 ; 1733 (C=O) ; 1651 ; 1428 ; 1274 ; 1200 ; 1045 ; 990 ; 913 ; 873 ; 733 ; 606

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
2,55 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H, H2) ; 3,47 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H, OH) ; 3,70 (s, 6H, H4) ; 4,45 (quint. de d, *J* = 4,2 Hz, *J* = 6,3 Hz, 1H, H1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
40,6 (2C, C2) ; 51,9 (2C, C4) ; 64,8 (C1) ; 172,3 (2C, C3)

Données conformes à la littérature.[4]

3-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)pentanedioate de diméthyle (215)



L'alcool **214** (2,01 g, 11,4 mmol.), est dissous dans le dichlorométhane sous argon à température ambiante. On ajoute l'imidazole (1,56 g, 22,8 mmol.), puis le TBDPSCl (4,5 mL, 17 mmol.) avec précaution. Après 15 heures d'agitation le mélange est dilué à l'éther et traité avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, avant d'être filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant heptane/AcOEt 9:1 500 mL - 8:2 500 mL - 7:3 500 mL) pour donner 4,37 g de produit désiré.

$C_{23}H_{30}O_5Si$

Rdt : 92%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,35 (heptane/AcOEt 7 :3) - révélation UV et acide phosphomolybdique (blanc)

M (ESI) (m/z) 437,1 (100, $[MNa]^+$), 438,1 (30, $[MHNa]^+$)

HRMS (ESI) $[MNa]^+$ 437,1730 ; calc. pour $C_{23}H_{30}O_5NaSi$: 437,1760.

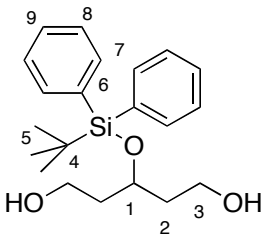
IR-FT (pur) cm^{-1}
3059 ; 2951 ; 2857 ; 1736 (C=O) ; 1428 ; 1371 ; 1313 ; 1265 ; 1197 ; 1157 ; 1104 ; 998 ; 891 ; 821 ; 740 ; 700 ; 610

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
1,03 (s, 9H, H6) ; 2,56 (dd, *J* = 5,9 Hz, *J* = 15,5 Hz, 2H, H2) ; 2,62 (dd, *J* = 6,4 Hz, *J* = 15,5 Hz, H2') ; 3,56 (s, 6H, H4) ; 4,54 (quint, *J* = 6,2 Hz, 1H, H1) ; 7,37 - 7,45 (m, 6H, H9 - H10) ; 7,68 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 7,6 Hz, 4H, H8)

[4] Santaniello, E.; Chiari, M.; Ferraboschi, P.; Trave, S. *J Org Chem* **1988**, *53*, 1567

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
19,3 (C5) ; 26,9 (3C, C6) ; 41,7 (2C, C2) ; 51,6 (2C, C4) ; 67,3 (C1) ; 127,7 (4C, C8) ; 129,9 (2C, C10) ; 133,5 (2C, C7) ; 136,0 (4C, C9) ; 171,3 (2C, C3)

3-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)pentane-1,5-diol (217a)



L'hydrure de lithium aluminium (22 mg, 0,55 mmol.) est mis en suspension dans le THF (6 mL), sous argon, à -78°C. On ajoute une solution de diester **215** (208 mg, 0,5 mmol.) dans le THF (1 mL) et on agite à -78°C pendant 20 minutes. Le mélange est ensuite traité séquentiellement par de l'eau (23 µL), NaOH 15% (23 µL) et encore de l'eau (69 µL). Après filtration sur célite (lavage avec 50 mL de dichlorométhane), le filtrat est condensé sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 7:3 100 mL puis AcOEt seul) pour donner 45 mg du produit désiré.

$C_{21}H_{30}O_3Si$

Rdt : 25%

Aspect : solide blanc

PF : 76,2 °C

R_f = 0,4 (AcOEt) - révélation UV et acide phosphomolybdique

M (ESI) (m/z) 381,2 (100, $[MNa]^+$), 382,2 (10, $[MHNa]^+$)

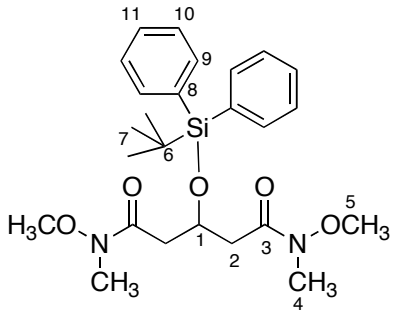
HRMS (ESI) (m/z) $[MNa]^+$ 381,1864 ; calc. pour $C_{21}H_{30}O_3NaSi$: 381,1862.

IR-FT (pur) cm^{-1}
3231 (OH) ; 2930 ; 2881 ; 2856 ; 1589 ; 1485 ; 1469 ; 1426 ; 1362 ; 1305 ; 1258 ; 1192 ; 1103 ; 1035 ; 996 ; 917 ; 821 ; 741 ; 722 ; 698 ; 685 ; 633 ; 605

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
1,08 (s, 9H, H5) ; 1,68 (bs, 2H, OH) ; 1,72 (dq, *J* = 5,6 Hz, *J* = 14,3 Hz, 2H, H2) ; 1,87 (ddt, *J* = 6 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 14,3, 2H, H2') ; 3,57 - 3,70 (m, 4H, H3) ; 4,15 (quint., *J* = 5,6 Hz, 1H, H1) ; 7,38 - 7,71 (m, 6H, H8 - H9) ; 7,72 (dd, *J* = 1,7 Hz, *J* = 7,7 Hz, 4H, H7)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
19,4 (C4) ; 27,1 (3C, C5) ; 38,6 (2C, C2) ; 59,6 (2C, C3) ; 70,1 (C1) ; 127,9 (4C, C7) ; 130,1 (2C, C9) ; 133,7 (2C, C6) ; 136,1 (4C, C8)

3-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-*N*1,*N*5-diméthoxy-*N*1,*N*5-diméthylpentanediamide (218)



L'hydrochlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine (25 mg, 0,25 mmol) est mis en solution dans 0,32 mL de THF à -78°C sous argon et on ajoute le chlorure d'isopropylmagnésium (2 M dans THF, 0,25 mL, 0,5 mmol.). Après 20 minutes d'agitation, le diester **215** (34 mg, 0,1 mmol.) est ajouté en solution dans 0,2 mL de THF et le tout est encore agité pendant 45 minutes. La solution est ramenée lentement à température ambiante. Le mélange est traité par NH_4Cl aqueux saturé et extrait à l'éther. Après lavage avec NaCl aqueux saturé et séchage sur $MgSO_4$, les solvants sont évaporés. Le résidu est purifié par colonne de silice (éluant pentane/éther : 5:2, 70 mL - 1:1, 70 mL - puis éther seul, 150 mL) pour donner 21 mg du diamide.

$C_{25}H_{36}N_2O_5Si$

Rdt : 56%

Aspect : huile visqueuse incolore

R_f = 0,05 (pentane/éther 1:1) - révélation UV et acide phosphomolybdique

M (ESI) (m/z) 473,2 (7, $[MH]^+$) ; 495,2 (100, $[MNa]^+$) ; 497,2 (7, $[MHNa]^+$)

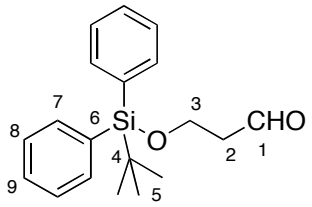
HRMS (ESI) $[MNa]^+$ 495,2278 ; calc. pour $C_{25}H_{36}N_2O_5SiNa$: 495,2291

IR-FT (pur) cm^{-1}
3054 ; 2931 ; 2856 ; 1658 ; 1465 ; 1426 ; 1383 ; 1177 ; 1103 ; 993 ; 935 ; 872 ; 821 ; 731 ; 701 ; 607

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm
1,03 (s, 9H, H7) ; 2,69 (dd, *J* = 6,1 Hz, *J* = 14,4 Hz, 2H, H2) ; 2,78 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H, H2') ; 3,08 (s, 6H, H4) ; 3,48 (s, 6H, H5) ; 4,79 (sl, 1H, H1) ; 7,37 - 7,44 (m, 6H, H10 - H11) ; 7,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 4H, H9)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
19,5 (C6) ; 27,0 (3C, C7) ; 32,1 (2C, C4) ; 39,8 (2C, C2) ; 61,2 (2C, C5) ; 67,5 (C1) ; 127,7 (4C, C10) ; 129,7 (2C, C11) ; 134,1 (2C, C8) ; 136,1 (4C, C9) ; 171,8 (2C, C3)

3-*tert*-Butyldiphénylsilyloxypropanal (241)



Le 3-*tert*-butyldiphénylsilyloxypropan-1-ol (100 mg, 0,32 mmol.) est mis en solution dans le dichlorométhane (0,8 mL) et le periodinane de Dess Martin est ajouté (solution 15% wt. dans CH_2Cl_2, 0,82 mL, 0,38 mmol.) est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante pendant 15 minutes puis filtré sur silice (lavage au dichlorométhane) pour donner 80 mg de l'aldéhyde désiré.

$C_{19}H_{24}O_2Si$

Rdt : 80%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,84 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et acide phosphomolybdique

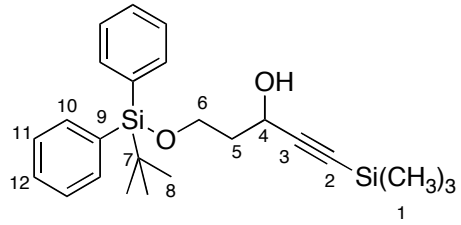
IR-FT (pur) cm^{-1}
3069 ; 2930 ; 2856 1726 (C=O) ; 1586 ; 1471 ; 1427 ; 1389 ; 1361 ; 1256 ; 1186 ; 1104 ; 997 ; 970 ; 935 ; 822 ; 739 ; 699 ; 611

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
1,06 (s, 9H, H5) ; 2,62 (td, *J* = 2,1 Hz, *J* = 6,1 Hz, 2H, H2) ; 4,04 (t, *J* = 6 Hz, 2H, H3) ; 7,38 - 7,46 (m, 6H, H8 - H9) ; 7,67 - 7,69 (m, 4H, H7) ; 9,84 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H, H1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
19,3 (C4) ; 26,9 (3C, C5) ; 46,5 (C2) ; 58,5 (C3) ; 127,9 (4C, C8) ; 130,0 (2C, C9) ; 133,4 (2C, C6) ; 135,7 (4C, C7) ; 202,0 (C1)

Données conformes à la littérature.[5]

(±)-5-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-1-(triméthylsilyl)pent-1-yn-3-ol (242)



Le triméthylsilylacétylène (35 µL, 0,24 mmol.) est dissous dans le THF (1 mL) à -78°C sous argon et le *n*-butyllithium (1,6 M dans hexane, 120 µL, 0,19 mmol.) est ajouté goutte à goutte. Après 20 minutes d'agitation, une solution de l'aldéhyde **241** (50 mg, 0,16 mmol.) dans le THF (0,4 mL) est canulée dans le mélange. Le tout est agité pendant deux heures puis traité par NH_4Cl aqueux saturé (3 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (20 mL), puis la phase organique est lavée par NaCl saturé et séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation des solvants, le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : pentane 100 mL - pentane/éther 98:2 100 mL - pentane/éther 8:2 100 mL) pour donner 54 mg de l'alcool désiré.

$C_{24}H_{34}O_2Si_2$

[5] Blanchette, M. A.; Malamas, M. S.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S.; Kageyama, M.; Tamura, T. *J Org Chem* **1989**, *54*, 2817

Rdt : 83%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,65 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et acide phosphomolybdique

M (ESI) (m/z) 433,1 (100, $[MNa]^+$) ; 434,1 (20, $[MHNa]^+$)

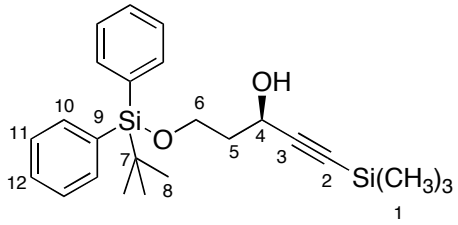
HRMS (ESI) $[MNa]^+$ 433,2003 ; calc. pour $C_{24}H_{34}O_2NaSi_2$: 433,1995

IR-FT (pur) cm^{-1}
3426 (OH) ; 3069 ; 2956 ; 2856 ; 2170 (C≡C) ; 1586 ; 1471 ; 1426 ; 1390 ; 1361 ; 1249 ; 1188 ; 1104 ; 1088 ; 1006 ; 974 ; 939 ; 912 ; 840 ; 822 ; 758 ; 735 ; 700 ; 613

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,20 (s, 9H, H1) ; 1,08 (s, 9H, H8) ; 1,93 (dtd, *J* = 4,1 Hz, *J* = 6,4 Hz, *J* = 13,9 Hz, 1H, H5) ; 2,05 (ddt, *J* = 4,5 Hz, *J* = 7,9 Hz, *J* = 14,2 Hz, 1H, H5') ; 3,24 (d, *J* = 6,1 Hz, *J* = 6,1 Hz, 1H, OH) ; 3,85 (ddd, *J* = 4,4 Hz, *J* = 5,9 Hz, *J* = 10,4 Hz, 1H, H6) ; 4,07 (ddd, *J* = 4,1 Hz, *J* = 7,8 Hz, *J* = 10,4 Hz, 1H, H6') ; 4,72 (td, *J* = 4,8 Hz, *J* = 6,3 Hz, 1H, H4) ; 7,38 - 7,48 (m, 6H, H11- H12) ; 7,68 - 7,73 (m, 4H, H10)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
-0,1 (3C, C1) ; 19,1 (C7) ; 26,8 (3C, C8) ; 38,8 (C5) ; 61,9 (C4) ; 62,0 (C6) ; 89,4 (C2) ; 106,3 (C3) ; 127,8 (4C, C11) ; 129,8 (2C, C12) ; 133,1 (2C, C9) ; 135,5 (4C, C10)

(*R*)-5-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-1-(triméthylsilyl)pent-1-yn-3-ol ((*R*)-242)



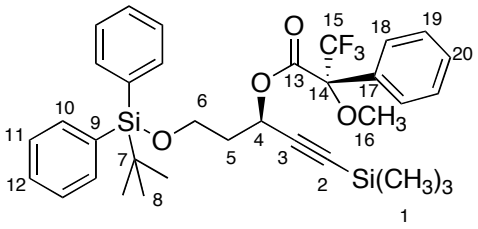
Le triméthylsilylacétylène (136 µL, 0,96 mmol.) et le diéthylzinc (15% wt, 0,87 mL, 0,96 mmol.) sont dissous dans le toluène (0,5 mL) sous argon et chauffés à reflux pendant 1h30, puis ramenés à température ambiante. Le (*S*)-BINOL (37 mg, 0,128 mmol.), l'éther (3 mL) et le Ti(O*i*-Pr)$_4$ (96 µL, 0,32 mmol.) sont alors ajoutés successivement et le mélange est agité à température ambiante pendant une heure. Enfin, l'aldéhyde **241** (50 mg, 0,16 mmol) est ajouté et la solution est agitée pendant 12 heures. Le mélange est traité par de l'acide tartrique 1M. Après 45 minutes d'agitation, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est ensuite lavée par NaCl aqueux saturé, puis concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : gradient pentane/éther, +5% d'éther tous les 50 mL) pour donner 5 mg de l'alcool désiré.

$C_{24}H_{34}O_2Si_2$

Rdt : 8%

ee = 33% (ester de Mosher, voir ci-dessous)

Ester de Mosher (243)



L'alcool **242** (4 mg, 0,01 mmol.) est mis en solution dans le $CDCl_3$ (0,1 mL) à température ambiante, sous argon. On ajoute successivement le (*S*)-MTPACl (5 µL), la triéthylamine (5 µL) et la DMAP (1 cristal). Après 20 minutes, la réaction est complète (CCM). Le produit brut est analysé directement en RMN ^1H pour déterminer l'excès diastéréoisomérique.

Purification pour analyses : chromatographie sur silice (éluant heptane/AcOEt 9:1)

$C_{34}H_{41}F_3O_4Si_2$

Rdt : quantitatif

Aspect : huile incolore

R_f = 0,9 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et acide phosphomolybdique

M (ESI) (m/z) 649,2 (100, $[MNa]^+$) ; 650,2 (25, $[MHNa]^+$)

HRMS (ESI) $[MNa]^+$ 649,2380 ; calc. pour $C_{34}H_{41}F_3O_4NaSi_2$: 649,2393

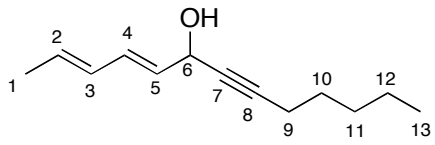
IR-FT (pur) cm^{-1}
2956 ; 2925 ; 2857 ; 1752 (C=O) ; 1426 ; 1250 ; 1186 ; 1170 ; 1112 ; 1015 ; 843

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
(*R,R*) : 0,13 (s, 9H, H1) ; 1,02 (s, 9H, H8) ; 1,96 - 2,09 (m, 2H, H5) ; 3,55 (s, 3H, H16) ; 3,56 - 3,78 (m, 2H, H6) ; 5,87 (dd, *J* = 6,7 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H, H4) ; 7,29 - 7,40 (m, 9H, H11 - H12 - H19 - H20) ; 7,47 - 7,52 (m, 2H, H18) ; 7,57 - 7,63 (m, 4H, H10)

(*S,R*) : 0,11 (s, 9H, H1) ; 1,02 (s, 9H, H8) ; 1,96 - 2,09 (m, 2H, H5) ; 3,43 (s, 3H, H16) ; 3,56 - 3,78 (m, 2H, H6) ; 5,80 (dd, *J* = 6,7 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H, H4) ; 7,29 - 7,40 (m, 9H, H11 - H12 - H19 - H20) ; 7,47 - 7,52 (m, 2H, H18) ; 7,57 - 7,63 (m, 4H, H10)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
-0,2 (3C, C1) ; 19,3 (C7) ; 27,0 (3C, C8) ; 37,4 (C5) ; 55,6 (C16) ; 59,3 (C6) ; 63,6 (C4) ; 77,6 (C14) ; 92,1 (C2) ; 101,1 (C3) ; 127,6 (2C, C18) ; 127,9 (4C, C11) ; 128,5 (2C , C19) ; 129,7 (C20) ; 129,9 (2C, C12) ; 132,3 (C17) ; 133,6 (2C, C9) ; 135,6 (C10) ; 165,7 (C13)

(±)-(2*E*,4*E*)-tridéca-2,4-dién-7-yn-6-ol (245)



Le 1-heptyne (0,41 mL, 3,12 mmol.) est mis en solution dans le THF (8 mL) à -78°C sous argon et le *n*-butyllithium (1,6 M, dans hexane, 1,95 mL, 3,12 mmol.) est ajouté goutte à goutte. Après 10 minutes, le sorbaldéhyde **244** (0,23 mL, 2,1 mmol.) est ajouté et le mélange est de nouveau agité pendant une heure. Après traitement par NH_4Cl aqueux saturé, et extraction de la phase aqueuse à l'éther, la phase organique est lavée par NaCl aqueux saturé et séchée sur $MgSO_4$. Les solvants sont évaporés et le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : pentane/éther 9 :1) pour donner 395 mg de l'alcool désiré.

$C_{13}H_{20}O$

Rdt : 98%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,35 (heptane/AcOEt 8:2) - révélation acide phosphomolybdique

M (IE) (m/z) 649,2 (100, $[MNa]^+$) ; 650,2 (25, $[MHNa]^+$)

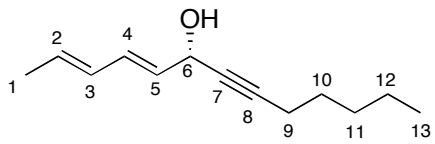
HRMS (ESI) $[MNa]^+$ 649,2380 ; calc. pour $C_{34}H_{41}F_3O_4NaSi_2$: 649,2393

IR-FT (pur) cm^{-1}
3323 (OH) ; 2930 ; 2858 ; 2237 (C≡C) ; 1661 ; 1625 ; 1452 ; 1433 ; 1377 ; 1330 ; 1300 ; 1263 ; 1217 ; 1141 ; 1090 ; 1065 ; 982 ; 922 ; 860 ; 806 ; 724 ; 636

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,9 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, H13) ; 1,28 - 1,41 (m, 4H, H11 - H12) ; 1,48 - 1,57 (m, 2H, H10) ; 1,77 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H1) ; 1,91 (sl, 1H, OH) ; 2,23 (td, *J* = 2,1 Hz, *J* = 6,9 Hz, 2H, H9) ; 4,88 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H6) ; 5,66 (dd, *J* = 5,9 Hz, *J* = 15,4 Hz, H5) ; 5,77 (dq, *J* = 6,9 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H2) ; 6,07 (ddd, *J* = 1,4 Hz, *J* = 10,9 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H3) ; 6,35 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J* = 15,4 Hz, 1H, H4)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
14,1 (C13) ; 18,3 (C1) ; 18,9 (C9) ; 22,3 (C12) ; 28,4 (C10) ; 31,2 (C11) ; 63,1 (C6) ; 79,4 (C8) ; 87,2 (C7) ; 129,6 (C2) ; 130,4 (C4) ; 131,5 (C3) ; 132,1 (C5)

(*S*)-(2*E*,4*E*, 6*S*)-tridéca-2,4-dién-7-yn-6-ol ((*S*)-245)



Le 1-heptyne (0,3 mL, 2,2 mmol.) et le diéthylzinc (15% wt, 2,3 mL, 2 mmol.) sont dissous dans le toluène (2 mL) sous argon et chauffés à reflux pendant 1h30, puis ramenés à température ambiante. Le (*R*)-BINOL (58 mg, 0,2 mmol.), l'éther (8 mL) et le $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$ (0,15 mL, 0,5 mmol.) sont alors ajoutés successivement et le mélange est agité à température ambiante pendant une heure. Enfin, le sorbaldéhyde **244** (55 µL, 0,5 mmol) est ajouté et la solution est agitée pendant 12 heures. Le mélange est traité par NH_4Cl aqueux saturé, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est ensuite lavée par NaCl aqueux saturé, puis concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : pentane/éther 9:1) pour donner 51 mg de l'alcool désiré.

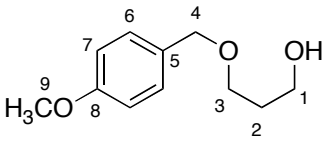
$C_{13}H_{20}O$

Rdt : 53%

Aspect : huile incolore

HPLC chirale colonne AD Hexane/iPrOH 97:3 - 1 mL/ minute – t_R = 10,6 min. (maj.) ; 11,4 min. (min.)
ee = 30%

3-(4-Méthoxybenzyloxy)propan-1-ol (251)



Le NaH (60% wt suspension dans graisses, 624 mg, 15,6 mmol.) est lavé à l'hexane puis mis en suspension dans le THF (90 mL), sous argon à 0°C. Le 1,3-propanediol (1 g, 13 mmol.) est dilué dans du THF (8 mL) et ajouté goutte à goutte au pousse-seringue (39 mL/heure). Un précipité blanc se forme et la suspension est agitée à 0°C pendant une heure. Le *n*-Bu_4NI (980 mg, 2,6 mmol.) est alors ajouté, ainsi que le PMBCl (2,16 mL, 15,6 mmol.). Le mélange est ramené à température ambiante et agité pendant 19 heures avant d'être traité au NH_4Cl aqueux saturé (20 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (250 mL). La phase organique est ensuite lavée successivement avec NH_4Cl aqueux saturé (20 mL), eau (20 mL) et NaCl aqueux saturé (20 mL), puis séchée sur $MgSO_4$ avant d'être concentrée sous vide. Le produit brut est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 6:4) pour donner le produit désiré (1,89 g).

$C_{11}H_{16}O_3$

Rdt : 74%

Aspect : Huile incolore

R_f = 0,09 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et acide phosphomolybdique

IR-FT (pur) cm^{-1}
3406 (OH) ; 3034 ; 3000 ; 2937 ; 2864 ; 2838 ; 1613 ; 1586 ; 1514 ; 1464 ; 1442 ; 1421 ; 1364 ; 1302 ; 1248 ; 1174 ; 1090 ; 1034 ; 820

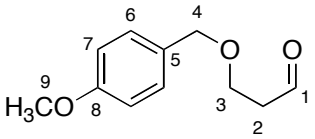
RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz) δ ppm
1,86 (quint, *J* = 5,7 Hz, 2H, H2) ; 2,33 (bs, 1H, OH) ; 3,65 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, H1) ; 3,78 (bs, 2H, H3) ; 3,81 (s, 3H, H9) ; 4,46 (s, 2H, H4) ; 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H7) ; 7,26 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H6)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
32,2 (C2) ; 55,5 (C9) ; 62,2 (C3) ; 69,4 (C1) ; 73,1 (C4) ; 114,0 (2C, C7) ; 129,5 (2C, C6) ; 130,3 (C5) ; 159,4 (C8)

Données conformes à la littérature.[6]

[6] Coelho, F.; Diaz, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1647

3-(4-Méthoxybenzyloxy)propanal (252)



Le DMSO (10,8 mL, 141 mmol) est mélangé au dichlorométhane (200 mL) à –78°C sous argon, et le chlorure d'oxalyle (6,2 mL, 70 mmol) est ajouté avec précaution. S'ensuit un fort dégagement gazeux. Le tout est agité à –78°C pendant 30 minutes. L'alcool **251** (9,2 g, 47 mmol) en solution dans le dichlorométhane (60 mL) est ensuite ajouté, suivi une heure plus tard par la triéthylamine. Le mélange est alors ramené à température ambiante et agité pendant 1h20. La fin de la réaction est contrôlée par CCM (heptane/acétate d'éthyle 6:4). La réaction est arrêtée par ajout de NH_4Cl aqueux saturé (100 mL) et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Une simple filtration sur silice donne l'aldéhyde désiré (9 g).

$C_{11}H_{14}O_3$

Rdt : 99%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,4 (heptane/AcOEt 6 : 4) - révélation UV et acide molybdique
0,67 (éther)

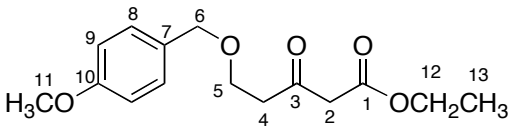
IR-FT (pur) cm^{-1}
3034 ; 3002 ; 2957 ; 2936 ; 2862 ; 2838 ; 2737 ; 1725 (C=O) ; 1613 ; 1586 ; 1514 ; 1464 ; 1443 ; 1421 ; 1395 ; 1363 ; 1302 ; 1248 ; 1210 ; 1174 ; 1093 ; 1033 ; 820

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz) δ ppm
2,69 (td, *J* = 1,7 Hz, *J* = 6,1 Hz, 2H, H2) ; 3,79 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, H3) ; 3,82 (s, 3H, H9) ; 4,47 (s, 2H, H4) ; 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H7) ; 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H6) ; 9,79 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H, H1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
44,0 (C2) ; 55,4 (C9) ; 63,6 (C3) ; 73,0 (C4) ; 114,0 (2C, C7) ; 129,5 (2C, C6) ; 130,1 (C5) ; 159,4 (C8) ; 201,4 (C1)

Données conformes à la littérature.[7]

5-(4-Méthoxybenzyloxy)-3-oxopentanoate d'éthyle (249)



Le $SnCl_4$ (56 mg, 0,30 mmol.) est mis en suspension dans le dichlorométhane (4,3 mL) à température ambiante et le diazoacétate d'éthyle (275 mL, 2,62 mmol.) est ajouté. L'aldéhyde **252** (360 mg, 1,86mmol.) est alors dissous dans du dichlorométhane (200 mL) et ajouté goutte à goutte au mélange. On observe un dégagement gazeux. Après deux heures, le mélange est traité par NaCl aqueux saturé et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Après évaporation du solvant, le produit brut est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 6:4) pour donner le produit désiré (378 mg).

$C_{15}H_{20}O_5$

[7] Herb, C.; Maier M. E. *J Org Chem* **2003**, *68*, 8129

Rdt : 73%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,74 (éther) - révélation UV et acide phosphomolybdique
0,44 (heptane/AcOEt 6:4)

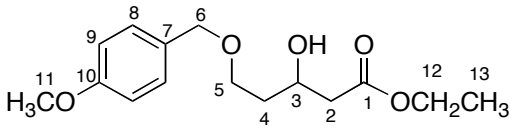
IR-FT (pur) cm^{-1}
2937 ; 2907 ; 2869 ; 1742 (C=O ester) ; 1721 (C=O cétone) ; 1613 ; 1513 ; 1463 ; 1407 ; 1366 ; 1304 ; 1176 ; 1099 ; 1033 ; 934 ; 825

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz) δ ppm
1,27 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H13) ; 2,82 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H4) ; 3,48 (s, 2H, H2) ; 3,73 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H5) ; 3,80 (s, 3H, H11) ; 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H12) ; 4,44 (s, 2H, H6) ; 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H9) ; 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H8)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
14,2 (C13) ; 43,3 (C4) ; 49,9 (C2) ; 55,4 (C11) ; 61,5 (C12) ; 64,8 (C5) ; 73,1 (C6) ; 113,9 (2C, C9) ; 129,5 (2C, C8) ; 130,1 (C7) ; 159,4 (C10) ; 167,2 (C1) ; 201,6 (C3)

Données conformes à la littérature.[7]

(±)-3-Hydroxy-5-(4-méthoxybenzyloxy)pentanoate d'éthyle (253)



L'ester **249** (218 mg, 0,78 mmol.) est mis en solution dans l'éthanol à température ambiante et sous argon. Le $NaBH_4$ (15 mg, 0,4 mmol.) est ajouté par portions puis le mélange est agité pendant trois heures. Après traitement par de l'eau puis extraction à l'éther, la phase organique est lavée par NaCl aqueux saturé et séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le produit brut est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 7:3) pour donner Le produit désiré (136 mg).

$C_{15}H_{22}O_5$

Rdt : 62%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,29 (heptane/AcOEt 6:4) - révélation UV et acide phosphomolybrique

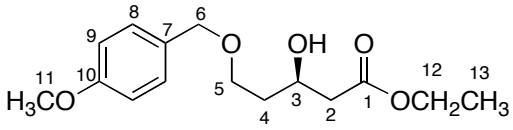
IR-FT (pur) cm^{-1}
3491 (OH) ; 2936 ; 2864 ; 1732 (C=O) ; 1613 ; 1586 ; 1513 ; 1464 ; 1444 ; 1408 ; 1371 ; 1248 ; 1208 ; 1175 ; 1095 ; 1033 ; 943 ; 821 ; 756

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H13) ; 1,76-1,81 (m, 2H, H4) ; 2,48 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, H2) ; 3,40 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, OH) ; 3,60-3,72 (m, 2H, H5) ; 3,81 (s, 3H, H11) ; 4,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, H12) ; 4,20-4,28 (m, 1H, H3) ; 4,45 (s, 2H, H6) ; 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H9) ; 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H8)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
14,2 (C13) ; 36,0 (C4) ; 41,6 (C2) ; 55,3 (C11) ; 60,6 (C12) ; 67,1 (C5) ; 67,7 (C3) ; 73,0 (C6) ; 113,9 (2C, C9) ; 129,3 (2C, C8) ; 130,1 (C7) ; 159,3 (C10) ; 200,0 (C1)

Données conformes à la littérature.[7]

(*R*)-3-hydroxy-5-(4-méthoxybenzyloxy)pentanoate d'éthyle ((*R*)-253)



Le $[RuCl_2(C_6H_6)]_2$ (92 mg, 0,18 mmol) et le (*R*)-BINAP (230 mg, 0,36 mmol) sont placés sous atmosphère d'argon et dissous dans le DMF (6 mL) préalablement dégazé*. La solution rouge sombre est chauffée à 100°C pendant 10 minutes puis ramenée à température ambiante et canulée dans une solution d'ester **249** (9,96 g, 35,5 mmol) dans l'éthanol (20 mL) préalablement dégazée*. Le mélange est placé dans un autoclave sous 20 bars d'hydrogène et agité à température ambiante pendant 62h. Après évaporation et purification sur colonne de silice (heptane/AcOEt 6:4) le β-hydroxyester désiré est obtenu (8,62 g)

*Dégazage par a méthode de Schlenck : la solution est congelée à l'azote liquide sous argon, puis ramenée à température ambiante sous vide. Répété trois fois.

$C_{15}H_{22}O_5$

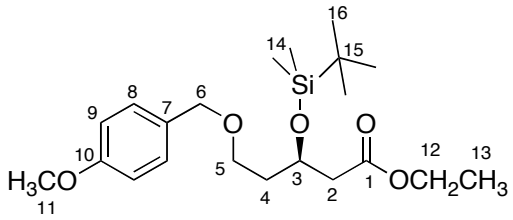
Rdt : 86%

$[\alpha]_D$ = -14,5 (CH_2Cl_2, c = 0,78, 26°C) - ee 98%
Valeur de la littérature : $[\alpha]_D$ = -3,8 (CH_2Cl_2, c = 1, 23°C) - ee 90%

HPLC chirale colonne OD Hexane/iPrOH 98:2 - 1 mL/ minute – t_R = 10,2 min. (maj.) ; 13,2 min. (min.)
ee = 98%

Données conformes à la littérature.[7]

(*R*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-5-(4-méthoxybenzyloxy)pentanoate d'éthyle (255)



L'ester **253** (8,6 g, 30,5 mmol.) et l'imidazole (3 g, 45,7 mmol.) sont mis en solution dans le DMF (100 mL) sous argon. Le TBDMSCl (7 g, 45,7 mmol.) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures. Il est ensuite traité par NH_4Cl aqueux saturé (100 mL) et la phase aqueuse est extraite à l'éther (500 mL). Après lavage de la phase organique par de l'eau, puis NaCl aqueux saturé et séchage sur $MgSO_4$, le solvant est évaporé et le produit brut est déposé sur colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 9:1) pour donner le produit désiré (11,3 g).

$C_{21}H_{36}O_5Si$

Rdt : 93%

Aspect : huile incolore
R_f = 0,76 (heptane/AcOEt 6:4) - révélation UV et acide phosphomolybdique

$[\alpha]_D$ = -10 (CH_2Cl_2, c = 1,28, 26°C)
Valeur de la littérature : $[\alpha]_D$ = -2,5 (CH_2Cl_2, c = 1,11, 23°C) - ee 90%

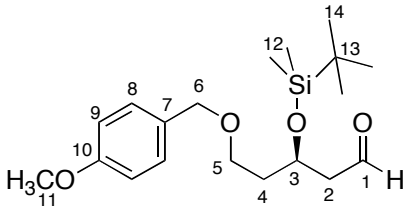
IR-FT (pur) cm^{-1}
2955 ; 2931 ; 2899 ; 2857 ; 1736 (C=O) ; 1613 ; 1586 ; 1514 ; 1465 ; 1373 ; 1302 ; 1250 ; 1174 ; 1097 ; 1037 ; 941 ; 836 ; 777 ; 708 ; 664

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm
0,05 (s, 3H, H14) ; 0,06 (s, 3H, H14) ; 0,86 (s, 9H, H16) ; 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H13) ; 1,83 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H, H4) ; 2,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, H2) ; 3,52 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H5) ; 3,81 (s, 3H, H11) ; 4,0,6-4,17 (m, 2H, H12) ; 4,30 (quint, *J* = 6,1 Hz, 1H, H3) ; 4,40 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H, H6) ; 4,44 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H, H6') ; 6,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H9) ; 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H8)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
-4,7 (C14) ; -4,5 (C14) ; 14,4 (C13) ; 18,1 (C15) ; 25,9 (3C, C16) ; 37,5 (C4) ; 43,16 (C2) ; 55,4 (C11) ; 60,4 (C12) ; 66,4 (C5) ; 67,1 (C3) ; 72,7 (C6) ; 113,9 (2C, C9) ; 129,4 (2C, C8) ; 130,7 (C7) ; 159,3 (C10) ; 171,8 (C1)

Données conformes à la littérature.[7]

(*R*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-5-(4-méthoxybenzyloxy)pentanal (248)



L'ester **255** (11,3 g, 28,5 mmol.) est mis en solution dans du dichlorométhane (200 mL) sous argon, à – 78°C et le DIBALH (1 M dans hexanes, 31,3 mL, 31,3 mmol.) est ajouté goutte à goutte. Après une heure, la solution est diluée au dichlorométhane et traitée avec du tartrate de potassium et sodium aqueux saturé. Le mélange est agité pendant 14 heures en remontant à température ambiante, puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec NaCl aqueux saturé et séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le produit brut est utilisé sans autre purification (9,9 g).

Purification pour analyses : chromatographie sur silice (éluant heptane/AcOEt 9:1)

$C_{19}H_{32}O_4Si$

Aspect : huile incolore

R_f = 0,64 (heptane/AcOEt 6:4) - révélation UV et acide phosphomolybdique

$[\alpha]_D$ = + 7 (CH_2Cl_2, c = 1,04, 25°C)
Valeur de la littérature : $[\alpha]_D$ = +7,1 (CH_2Cl_2, c = 1, 23°C) - ee 90%

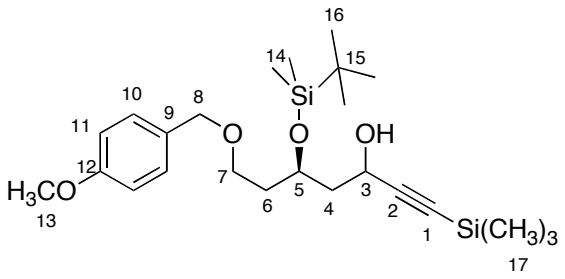
IR-FT (pur) cm^{-1}
2954 ; 2929 ; 2895 ; 2856 ; 2725 ; 1725 (C=O) ; 1613 ; 1586 ; 1513 ; 1471 ; 1463 ; 1361 ; 1302 ; 1249 ; 1173 ; 1096 ; 1037 ; 1005 ; 938 ; 837

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm
0,07 (s, 3H, H12) : 0,08 (s, 3H, H12) ; 0,88 (s, 9H, H14) ; 1,79-1,90 (m, 2H, H4) ; 2,53 (ddd, *J* = 2,9 Hz, *J* = 5,9 Hz, *J* = 15,7 Hz, 1H, H2) ; 2,59 (ddd, *J* = 2,0, *J* = 5,2Hz, *J* = 15,7 Hz, 1H, H2') ; 3,52 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, H5) ; 3,81 (s, 3H, H11) ; 4,34-4,40 (m, 1H, H3) ; 4,39 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, H6) ; 4,44 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, H6') ; 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H9) ; 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H8) ; 9,80 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H, H1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
-4,5 (2C, C12) ; 18,1 (C13) ; 25,8 (3C, C14) ; 37,8 (C4) ; 51,2 (C11) ; 55,4 (C2) ; 65,8 (C5) ; 66,2 (C3) ; 72,8 (C6) ; 113,9 (2C, C9) ; 129,4 (2C, C8) ; 130,5 (C7) ; 159,3 (C10) ; 202,3 (C1)

Données conformes à la littérature.[7]

(5*R*)-5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-7-(4-méthoxybenzyloxy)-1-(triméthylsilyl)hept-1-yn-3-ol (256)



Le triméthylsilylacétylène (5 mL, 34 mmol.) est mis en solution dans le THF (200 mL), sous argon à –78°C et le *n*-butyllithium (1,6 M, 27,2 mL, 34 mmol.) est ajouté avec précaution. Après une heure, une solution d'aldéhyde **248** (9,9 g, 28 mmol.) est canulée dans le mélange, qui est ramené doucement à température ambiante. Après agitation pendant 16 heures, la solution est traitée avec du NH_4Cl aqueux saturé. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x200 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées par NaCl aqueux saturé et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation, l'huile obtenue est utilisée sans autre purification (12,3 g).

Purification pour analyses : chromatographie sur silice (éluant heptane/AcOEt 8:2)

$C_{24}H_{42}O_4Si_2$

Aspect : huile incolore

R_f = 0,65 et 0,70 (2 dias) (heptane/acétate d'éthyle 6 : 4) - rélélation UV et anisaldéhyde (marron clair)

M (ESI) = (m/z) 473,1 (100, $[MNa]^+$) ; 474,2 (80, $[MHNa]^+$)

Analyse élémentaire : C 63,95 ; H 9,43. Calc. pour $C_{24}H_{42}O_4Si_2$ **:** C, 63,95 ; H, 9,39

IR-FT (pur) cm^{-1}
3412 ; 2954 ; 2928 ; 2896 ; 2855 ; 2170 ; 1612 ; 1586 ; 1513 ; 1463 ; 1407 ; 1360 ; 1301 ; 1274 ; 1172 ; 1086 ; 1034 ; 834 ; 774 ; 758 ; 699 ; 665

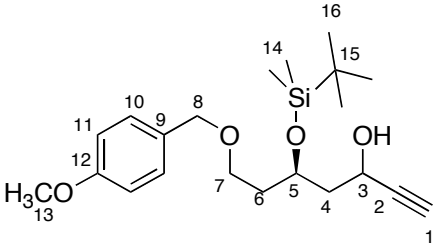
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
1er diastéréoisomère : 0,10 (s, 3H, H14) ; 0,14 (s, 3H, H14) ; 0,18 (s, 9H, H17) ; 0,89 (s, 9H, H16) ; 1,80-1,98 (m, 4H, H4 – H6) ; 3,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, OH) ; 3,50 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H7) ; 3,81 (s, 3H, H13) ; 4,21-4,29 (m, 1H, H5) ; 4,40 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H8) ; 4,44 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H8') ; 4,56-4,62 (m, 1H, H3) ; 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H11) ; 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H10)

2éme diastéréoisomère : 0,08 (s, 3H, H14) ; 0,09 (s, 3H, H14) ; 0,17 (s, 9H, H17) ; 0,88 (s, 9H, H16) ; 1,80-1,96 (m, 4H, H4 – H6) ; 2,66 (d, *J* = 4 Hz, 1H, OH) ; 3,51 (t, *J* = 6, 3 Hz, 2H, H7) ; 3,81 (s, 3H, H13) ; 4,06-4,14 (m, 1H, H5) ; 4,40 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H8) ; 4,44 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H8') ; 4,50-4,56 (m, 1H, H3) ; 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H11) ; 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H10)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
1er diastéréoisomère **:** -4,4 (2C, C14) ; 0,04 (3C, C17) ; 18,1 (C15) ; 26,0 (3C, C16) ; 37,0 (C6) ; 43,4 (C4) ; 55,4 (C13) ; 60,5 (C3) ; 66,3 (C7) ; 68,3 (C5) ; 72,8 (C8) ; 89,1 (C1) ; 106 8 (C2) ; 113,9 (2C, C11) ; 129,4 (2C, C10) ; 130,6 (C9) ; 159,3 (C12)

2éme diastéréoisomère **:** -4,5 (C14) ; -4,3 (C14) ; 0,02 (3C, C17) ; 18,1 (C15) ; 26,0 (3C, C16) ; 37,7 (C6) ; 44,3 (C4) ; 55,4 (C13) ; 61,4 (C3) ; 66,3 (C7) ; 68,7 (C5) ; 72,8 (C8) ; 89,7 (C1) ; 106 7 (C2) ; 113,9 (2C, C11) ; 129,4 (2C, C10) ; 130,6 (C9) ; 159,3 (C12)

(5*R*)-5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-7-(4-méthoxybenzyloxy)hept-1-yn-3-ol (257)



L'alcyne protégé **256** (12,3 g, 27,2 mmol.) est mis en solution dans le méthanol (200 mL) sous argon, à 0°C, et le K_2CO_3 est ajouté (8,2 g, 59 mmol.). Le mélange est lentement ramené à température ambiante et agité pendant 19 heures. Il est ensuite traité avec du NH_4Cl aqueux saturé. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau et NaCl aqueux saturé, puis séchée sur $MgSO_4$. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant heptane/AcOEt 8:2 – 6:4) pour donner l'alcool propargylique attendu (8,4 g).

$C_{21}H_{34}O_4Si$

Rdt : 82%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,52 et 0,54 (2 dias) (heptane/AcOEt 6:4) - révélation UV et anisaldéhyde (marron clair)

M (ESI) = (m/z) 401,2 (100, $[MNa]^+$) ; 402,2 (30, $[MHNa]^+$)

HRMS (ESI) m/z $[MNa]^+$ 401,2129 ; calc.pour $C_{21}H_{34}O_4SiNa$: 401,2124

IR-FT (pur) cm^{-1}
3406 ; 3307 ; 2952 ; 2928 ; 2884 ; 2855 ; 1612 ; 1512 ; 1462 ; 1407 ; 1360 ; 1301 ; 1173 ; 1084 ; 1033 ; 1005 ; 938 ; 833 ; 773 ; 710 ; 661 ; 636

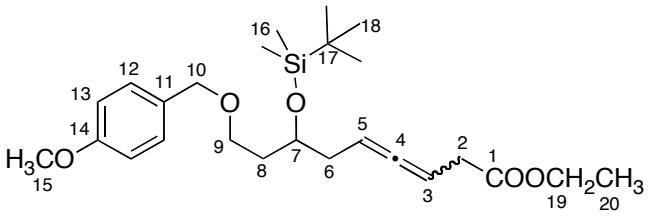
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
1er diastéréoisomère : 0,10 (s, 3H, H14) ; 0,14 (s, 3H, H14) ; 0,89 (s, 9H, H16) ; 1,78-1,93 (m, 4H, H4 – H6) ; 2,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, H1) ; 3,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, OH) ; 3,50 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H7) ; 3,82 (s, 3H, H13) ; 4,21-4,29 (m, 1H, H7) ; 4,40 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, H8) ; 4,44 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, H8') ; 4,57-4,62 (m, 1H, H5) ; 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H11) ; 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H10)

2éme diastéréoisomère : 0,08 (s, 3H, H14) ; 0,09 (s, 3H ; H14) ; 0,88 (s, 9H, H16) ; 1,80-1,96 (m, 4H, H4 – H6) ; 2,48 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H H1) ; 2,82 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H, OH) ; 3,51 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H7) ; 3,81 (s, 3H, H13) ; 4,06-4,14 (m, 1H, H5) ; 4,40 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, H8) ; 4,44 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, H8') ; 4,50-4,56 (m, 1H, H3) ; 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H11) ; 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H10)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
1er diastéréoisomère : -4,5 (C14) ; -4,4 (C14) ; 18,1 (C15) : 26,0 (3C, C16) ; 38,8 (C6) ; 43,0 (C4) ; 55,4 (C13) ; 59,8 (C3) ; 66,2 (C7) ; 68,3 (C5) ; 72,6 (C8) ; 72,8 (C1) ; 85,1 (C2) ; 113,9 (2C, C11) ; 129,4 (2C, C10) ; 130,5 (C9) ; 159,3 (C12)

2éme diastéréoisomère : -4,6 (C14) ; -4,3 (C14) ; 18,1 (C15) : 26,0 (3C, C16) ; 37,6 (C6) ; 44,3 (C4) ; 55,4 (C13) ; 60,7 (C3) ; 66,2(C7) ; 68,8 (C5) ; 72,8 (C8) ; 73,1 (C1) ; 85,0 (C2) ; 113,9 (2C, C11) ; 129,4 (2C, C10) ; 130,5 (C9) ; 159,3 (C12)

(7*S*)-7-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(4-méthoxybenzyloxy)nona-3,4-diénoate d'éthyle (258)



Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant l'alcool propargylique **257** (170 mg, 0,45 mmol) est mis en solution dans l'orthoacétate de triéthyle (0,58 mL, 3 mmol). Une goutte d'acide propionique est ajoutée et le mélange est chauffé à 110°C sous argon. Toutes les deux heures, de l'orthoacétate de triéthyle (0,2 mL, 1 mmol) et une goutte d'acide propionique sont ajoutés. Après 7 heures le produit de départ n'est plus visible sur CCM. Le mélange est alors ramené à température ambiante et évaporé sous vide. Le produit désiré est séché sous vide pour éliminer l'orthoacéate de triéthyle, puis utilisé sans autre purification (125 mg).

Purification pour analyses : colonne d'alumine neutre (heptane/AcOEt 95:5)

$C_{25}H_{40}O_5Si$

Rdt : 62%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,68 (heptane/AcOEt 6:4) - révélation UV et anisaldéhyde (bleu sombre)

$[\alpha]_D$ = +7 (CH_2Cl_2, c = 1,03, 23°C)

M (ESI) = (m/z) 471,2 (100, $[MNa]^+$) ; 472,2 (30, $[MHNa]^+$)

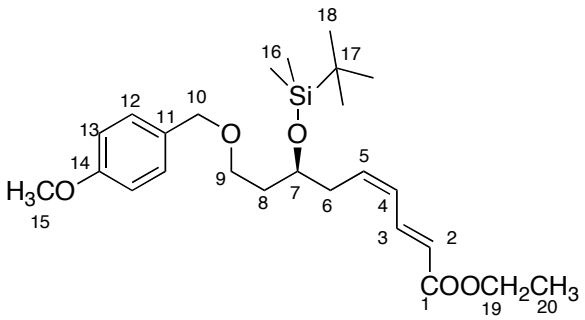
HRMS (ESI) m/z $[MNa]^+$ 471,2527 ; calc. pour $C_{25}H_{40}O_5SiNa$: 471,2543

IR-FT (pur) cm^{-1}
2952 ; 2928 ; 2854 ; **1969 (C=C=C)** ; **1736 (C=O)** ; 1612 ; 1513 ; 1462 : 1365 ; 1301 ; 1246 ; 1171 ; 1090 ; 1034 ; 938 ; 833 ; 773 ; 665

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,05 (s, 3H, H16) ; 0,06 (s, 3H, H16) ; 0,89 (s, 9H, H18) ; 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H20) ; 1,69-1,86 (m, 2H, H8) ; 2,11-2,27 (m, 2H, H6) ; 2,99-3,03 (m, 2H, H2) ; 3,51 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H9) ; 3,81 (s, 3H, H15) ; 3,87-3,96 (m, 1H, H7) ; 4,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, H19) ; 4,39 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H10) ; 4,44 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H10') ; 5,14-5,25 (m, 2H, H3 – H5) ; 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H13) ; 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H12)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
-4,3 (C16) ; -4,6 (C16) ; 14,3 (C20) ; 18,2 (C17) ; 25,8 (3C, C18) ; 35,0 (C2) ; 37,3 C6) ; 37,33 (C8) ; 55,4 (C15) ;; 60,9 (C19) ; 66,8 (C9) ; 69,1 (C7) ; 72,8 (C10) ; 83,7 (C3) ; 88,2 (C5) ; 113,9 (2C, C13) ; 129,4 (2C, C12) ; 130,8 (C11) ; 131,7 (C4) ; 159,3 (C14) ; 171,7 (C1)

(*S*,2*E*,4*Z*)-7-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(4-méthoxybenzyloxy)nona-2,4-diénoate d'éthyle (259)



L'alumine (710 mg, 7 mmol.) est séchée sous vide à 200°C en présence de P_2O_5 pendant deux heures, puis une solution d'allène **258** (125 mg, 0,28 mmol.) dans le toluène (1,5 mL) est ajoutée et le tout est chauffé à 100°C. La réaction est suivie par spectroscopie infrarouge (disparition de la bande C=O à 1736 cm^{-1} et apparition d'une autre à 1714 cm^{-1}). Quand la réaction est terminée, l'alumine est filtrée et rincée avec du dichlorométhane. Après évaporation du filtrat, le diène désiré est obtenu comme mélange (*2E-4Z*)/(*2E-4E*) 9:1 (99 mg).

Purification pour analyses : colonne de silice (heptane/AcOEt 9:1)

$C_{25}H_{40}O_5Si$

Rdt : 80%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,68 (heptane/AcOEt 6:4) - révèlation UV et anisaldéhyde (vert sombre)

$[\alpha]_D$ = +7 (CH_2Cl_2, c = 1,03, 23°C)

M (ESI) = (m/z) 471,2 (100, $[MNa]^+$) ; 472,2 (30, $[MHNa]^+$)

Analyse élémentaire : C 66,96 ; H 8,88 ; calc. pour $C_{25}H_{40}O_5Si$: C, 66,92 ; H, 8,99.

IR-FT (pur) cm^{-1}
2952 ; 2928 ; 2855 ; 2358 ; **1714 (C=O)** ; 1636 ; 1611 ; 1586 ; 1512 ; 1462 ; 1410 ; 1365 ; 1302 ; 1247 ; 1171 ; 1088 ; 1035 ; 1003 ; 910 ; 869 ; 833 ; 773 ; 731 ; 664 ; 647

RMN ^{1}H (C_6D_6, 500 MHz) δ ppm
2E-4Z : 0,04 (s, 3H, H16) ; 0,05 (s, 3H, H16) ; 0,95 (s, 9H, H18) ; 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H20) ; 1,6 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, H8) ; 2,28 (dd, *J* = 6,1 et 7,0 Hz, 2H, H6) ; 3,31 (s, 3H, H15) ; 3,34 (dt, *J* = 5,7 Hz, *J* = 9,2 Hz, 1H, H9) ; 3,43 (dt, *J* = 6,5 Hz, *J* = 9,2 Hz, 1H, H9') ; 3,88 (quint, *J* = 5,8 Hz, 1H, H7) ; 4,05 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H19) ; 4,28 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H10) ; 4,34 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H10') ; 5,75 (dt, *J* = 7,8 Hz, *J* = 10,7 Hz, 1H, H5) ; 5,94 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, H2) ; 5,98 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H, H4) ; 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H13) ; 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H12) ; 7,87 (dd, *J* = 11,6 Hz, *J* = 15,6 Hz, 1H, H3)

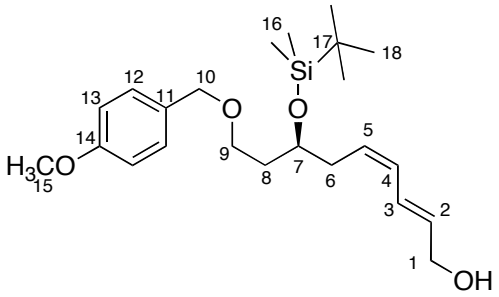
2E-4E : 0,04 (s, 3H, H16) ; 0,05 (s, 3H, H16) ; 0,95 (s, 9H, H18) ; 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H20) ; 1,6 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, H8) ; 2,28 (dd, *J* = 6,1 et 7,0 Hz, 2H, H6) ; 3,31 (s, 3H, H15) ; 3,34 (dt, *J* = 5,7 Hz, *J* = 9,2 Hz, 1H, H9) ; 3,43 (dt, *J* = 6,5 Hz, *J* = 9,2 Hz, 1H, H9') ; 3,88 (quint, *J* = 5,8 Hz, 1H, H7) ; 4,05 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H19) ; 4,28 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H10) ; 4,34 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H10') ; 5,82 (dt, *J* = 7,3Hz, *J* = 15,3, 1H, H5) ; 5,88 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H2) ; 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H13) ; 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H12) ; 7,47 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J* = 15,4 Hz, 1H, H3).
Le proton vinylique H4 n'a pas pu être identifié ; il est certainement masqué par l'isomère *2E-4Z* majoritaire

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
2E-4Z : -4,3 (C16) ; -4,5 (C16) ; 14,5 (C20) ; 18,2 (C17) ; 26,0 (3C, C18) ; 36,48 (C6) ; 37,15 (C8) ; 55,4 (C15) ; 60,4 (C19); 66,7 (C9) ; 68,9 (C7) ; 72,8 (C10) ; 113,9 (2C, C13) ; 121,9 (C2) ; 128,3 (C4) ; 129,5 (2C, C12) ; 130,7 (C11) ; 137,2 (C5) ; 139,5 (C3) ; 159,3 (C14) ; 167,3 (C1)

HPLC phase inverse colonne hypercarb AcOEt/MeOH 8:2 - 1 mL/ minute – t_R = 9,5 min. (maj. *2E-4Z*) ; 13,8 min. (min. *2E-4E*) - proportions (*2E-4Z*)/(*2E-4E*) 9:1

HPLC chirale isomère *2E-4Z* colonne OD Hexane/iPrOH 99:1 - 1 mL/ minute – t_R = 7,4 min. (maj.) ; 8,7 min. (min.)

(*S*,2*E*,4*Z*)-7-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(4-méthoxybenzyloxy)nona-2,4-dièn-1-ol (260)



L'ester **259** (50 mg, 0,11 mmol.) est mis en solution dans le dichlorométhane (1 mL) et le DIBALH est ajouté (1 M, 0,21 mL, 0,21 mmol.). Après 5 minutes, la réaction est complète (CCM). Le mélange est traité par une solution aqueuse saturée de tartrate de potassium et sodium et agité pendant 30 minutes. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec NaCl aqueux saturé puis séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est déposé sur une colonne de silice (éluant heptane/AcOEt 7:3) pour donner l'alcool attendu (42 mg).

$C_{23}H_{38}O_4Si$

Rdt : 94%

Aspect : huile jaune

R_f = 0,33 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (violet)

$[\alpha]_D$ = +20,5 (CH_2Cl_2, c = 1,51, 27°C)

M (ESI) = (m/z) 429,2 (100, $[MNa]^+$) ; 430,2 (30, $[MHNa]^+$)

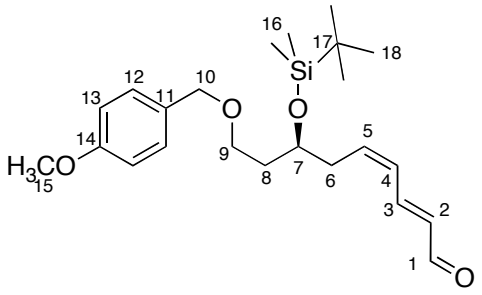
Analyse élémentaire : C, 67,57 ; H, 9,64 ; calc. pour $C_{23}H_{38}O_4Si$: C, 67,94 ; H, 9,42.

IR-FT (pur) cm^{-1}
3401 (OH) ; 2951 ; 2926 ; 2854 ; 1612 ; 1512 ; 1470 ; 1462 ; 1360 ; 1301 ; 1246 ; 1082 ; 1035 ; 1004 ; 985 ; 951 ; 938 ; 833

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,06 (s, 3H, H16) ; 0,07 (2 s, 3H, H16) ; 0,89 (s, 9H, H18) ; 1,44 (bs, 1H, OH) ; 1,64-1,83 (m, 2H, H8) ; 2,37 (ddd, *J* = 1,2 Hz, *J* = 6,1 Hz, *J* = 7 Hz, 2H, H6) ; 3,52 (dd, *J* = 6,2 Hz, *J* = 6,7 Hz, 2H, H9) ; 3,82 (s, 3H, H15) ; 3,88-3,96 (m, 1H, H7) ; 4,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H, H1) ; 4,39 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H10) ; 4,46 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H10') ; 5,51 (dt, *J* = 7,8 Hz, *J* = 10,8 Hz, 1H, H5) ; 5,82 (dt, *J* = 5,9 Hz, *J* = 15,1 Hz, 1H, H2) ; 6,09 (t, *J* = 11 Hz, 1H, H4) ; 6,49 (ddd, *J* = 1,2 Hz, *J* = 8,7 Hz, *J* = 15,1 Hz, 2H, H3) ; 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H13) ; 7,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H12)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
-4,3 (C16) ; -4,5 (C16) ; 18,2 (C17) ; 26,0 (3C, C18) ; 36,1 (C6) ; 37,0 (C8) ; 55,4 (C15) ; 63,7 (C1) ; 66,9 (C9) ; 69,2 (C7) ; 72,7 (C10) ; 113,9 (2C, C13) ; 127,0 (C3) ; 128,5 (C5) ; 129,4 (2C, C12) ; 129,5 (C4) ; 130,7 (C11) ; 132,3 (C2) ; 159,2 (C14)

(*S*,2*E*,4*Z*)-7-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(4-méthoxybenzyloxy)nona-2,4-diénal (261)



Le DMSO (23 µL, 0,3 mmol.) et le chlorure d'oxalyle (13 µL, 0,15 mmol.) sont mis en solution dans le dichlorométhane (1 mL) à -78°C. Après 30 minutes d'agitation, une solution d'alcool **260** (38 mg, 0,09 mmol.) dans le dichlorométhane (0,4 mL) est ajoutée avec précaution. La solution est agitée pendant une heure à -78 °C puis la triéthylamine (41 µL, 0,3 mmol.) est ajoutée. La réaction est contrôlée par CCM et, après 15 minutes, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée. Après séparation des deux phases, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$ puis le solvant est évaporé. Le résidu est déposé sur une colonne de silice (éluant heptane/AcOEt 9:1) pour donner l'aldéhyde attendu (34 mg).

$C_{23}H_{36}O_4Si$

Rdt : 91%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,47 (heptane/AcOEt 7 : 3) - révélation UV et anisaldéhyde (vert)

$[\alpha]_D$ = +12 (CH_2Cl_2, c = 1,03, 25°C)

M (ESI) = (m/z) 427,2 (100, $[MNa]^+$) ; 428,2 (30, $[MHNa]^+$)

HRMS (ESI) (m/z) $[MNa]^+$ 427,2264 ; calc. pour $C_{23}H_{36}O_4NaSi$: 427,2281.

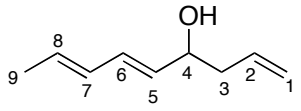
IR-FT (pur) cm^{-1}
2928 ; 2854 ; 1681 (C=O) ; 1638 ; 1612 ; 1512 ; 1462 ; 1360 ; 1301 ; 1246 ; 1172 ; 1158 ; 1091 ; 1034 ; 1008 ; 987 ; 832 ; 773 ; 664 ; 618

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,06 (s, 3H, H16) ; 0,07 (s, 3H, H16) ; 0,88 (s, 9H, H18) ; 1,75 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H, H8) ; 2,51 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H6) ; 3,52 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H9) ; 3,81 (s, 3H, H15) ; 4,01 (quint., *J* = 5,9 Hz, 1H, H7) ; 4,38 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H10) ; 4,46 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H10') ; 6,07 (dt, *J* = 7,9 Hz , *J* = 10,9 Hz, 1H, H5) ; 6,14 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 15,2 Hz, 1H, H2) ; 6,35 (t, *J* = 11 Hz, 1H, H4) ; 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H13) ; 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H12) ; 7,38 (dd, *J* = 11,5 Hz, *J* = 15,2 Hz, 2H, H3) ; 9,55 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
-4,6 (C16) ; -4,3 (C16) ; 18,2 (C17) ; 25,9 (3C, C18) ; 36,7 (C6) ; 37,3 (C8) ; 55,4 (C15) ; 66,5 (C9) ; 68,9 (C7) ; 72,8 (C10) ; 113,9 (2C, C13) ; 128,5 (C4) ; 129,4 (2C, C12) ; 130,5 (C11) ; 132,2 (C2) ; 139,9 (C5) ; 147,0 (C3) ; 159,2 (C14) ; 194,1 (C1)

Partie expérimentale : Partie 1 - Chapitre 3

(±)-(5*E*,7*E*)-Nona-1,5,7-trièn-4-ol (267)



Le sorbaldéhyde **244** (0,25 mL, 2,26 mmol.), préalablement distillé (62 °C, 12 mbar), est mis en solution dans le THF à 0°C sous argon. Le chlorure d'allylmagnésium (2M dans THF, 3,4 mL, 6,8 mmol.) est ajouté avec précaution et le mélange est agité à 0°C pendant 30 minutes. On traite ensuite avec NH_4Cl aqueux saturé. La phase aqueuse est extraite à l'éther (100 mL). La phase organique est lavée successivement avec NH_4Cl aqueux saturé et NaCl aqueux saturé, puis séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 85:15) pour donner l'alcool désiré (255 mg).

$C_9H_{14}O$

Aspect : liquide incolore

R_f = 0,36 (heptane/AcOEt 8:2) - révèlation UV et anisaldéhyde (bleu sombre)

M (IE) = (m/z) 121 (5), 97 (16), 81 (50), 71 (34), 69 (100), 41 (51)

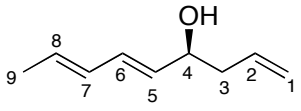
Analyse élémentaire : C 77,76 ; H 10,26 ; calc. pour $C_9H_{14}O$ **:** C, 78,21 ; H, 10,21.

IR-FT (pur) cm^{-1}
3340 (OH) ; 3079 ; 3017 ; 2976 ; 2913 ; 2858 ; 1664 ; 1640 ; 1434 ; 1413 ; 1377 ; 1302 ; 1120 ; 1031 ; 983 ; 912 ; 864 ; 772 ; 721 ; 672 ; 641

RMN ^{1}H (C_6D_6, 300 MHz) δ ppm
1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, H9) ; 2,17 (dd, *J* = 6,5 Hz, *J* = 6,9 Hz, 2H, H3) ; 3,97 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H, H4) ; 4,98 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H1 *cis*) ; 4,99 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 5,42 – 5,56 (m, 2H, H5 – H8) ; 5,74 (ddt, *J* = 7,1 Hz, *J* = 9,6 Hz, *J* = 16,8 Hz, 1H, H2) ; 5,95 (dd, *J* = 10,1 Hz, *J* = 15,2 Hz, 1H, H7) ; 6,13 (dd, *J* = 10,1 Hz, *J* = 15,2 Hz, 1H, H6)

RMN ^{13}C (C_6D_6, 75 MHz) δ ppm
18,1 (C9) ; 42,5 (C3) ; 71,64 (C4) ; 117,6 (C1) ; 129,1 (C8) ; 130,7 (C6) ; 131,7 (C7) ; 133,5 (C5) ; 134,9 (C2)

*(S,5E,7*E)-Nona-1,5,7-trièn-4-ol (267)



Méthode A : Le *(S)*-BINOL (57 mg, 0,2 mmol.) est dissous dans le dichlorométhane (2 mL) et on ajoute le tamis moléculaire broyé (800 mg) et le Ti(O*i*-Pr)$_4$ (60 μL, 0,2 mmol.). La suspension rouge sombre est chauffée au reflux pendant une heure puis ramenée à température ambiante. Une solution de sorbaldéhyde **244** (0,22 mL, 2 mmol.) dans le dichlorométhane (0,6 mL) est alors ajoutée, suivie après 5 minutes de l'allyltributylétain (0,75 mL, 2,4 mmol.). Le mélange est placé au congélateur (-18°C) sans agitation pendant trois jours. Ensuite, après retour à température ambiante, le mélange est traité par $NaHCO_3$ aqueux saturé et agité pendant une heure. Après filtration sur célite la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis la phase organique est séchée sur

$MgSO_4$. Après évaporation, le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : pentane seul 250 mL puis pentane/éther 95:5 200 mL - pentane/éther 9:1 100 mL). 3 mg de produit sont obtenus.

Méthode B : Le *(S)*-BINOL (30 mg, 0,1 mmol.) est dissous dans le dichlorométhane (2 mL) et on ajoute le tamis moléculaire broyé (400 mg) et le $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$ (15 µL, 0,05 mmol.). La suspension rouge sombre est chauffée au reflux pendant 4 heures puis refroidie à 0°C. Une solution de sorbaldéhyde **244** (0,11 mL, 1 mmol.) dans le dichlorométhane (0,5 mL) est alors ajoutée, suivie après 5 minutes de l'allyltributylétain (0,37 mL , 1,2 mmol.), puis du $B(OMe)_3$ (56 µL, 0,5 mmol). Le mélange est agité pendant 20h en le laissant revenir lentement à température ambiante. On traite alors par $NaHCO_3$ aqueux saturé, puis on filtre sur célite. Après séparation des phases du filtrat, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation, le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : pentane seul 250 mL puis pentane/éther 95:5 200 mL - pentane/éther 9:1 100 mL). 3 mg de produit sont obtenus.

Méthode C : Le (*S*)-BINAP (96 mg, 0,15 mmol) et le AgOTf (41 mg, 0,15 mmol.) sont dissous dans le THF (1,5 mL) à température ambiante, sous argon et à l'abri de la lumière. Après 15 minutes, on ajoute une solution de sorbaldéhyde **244** (55 µL, 0,5 mmol.) dans le THF (0,5 mL). La solution est alors refroidie à -20°C grâce à un cryostat et l'allyltributylétain (0,16 mL, 0,51 mmol.) est ajouté. L'agitation à -20°C est maintenue pendant 20 heures, puis on ramène à température ambiante. Le mélange est traité avec HCl 1N (2,5 mL) et KF (0,5 mg) et agité encore à température ambiante pendant 4 heures. Un précipité blanc apparaît et on le filtre sur silice (lavage éther 50 mL). Le filtrat est séché sur $MgSO_4$ puis concentré sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : pentane seul 150 mL puis pentane/éther 9:1) pour donner 50 mg de l'alcool désiré.

Méthode D : Le (*S*)-Tol-BINAP (34 mg, 0,05 mmol) et le AgF (6 mg, 0,05 mmol.) sont dissous dans le méthanol (0,5 mL) à température ambiante, sous argon et à l'abri de la lumière. Après 15 minutes, on ajoute le sorbaldéhyde **244** (28 µL, 0,25 mmol.). La solution est alors refroidie à -20°C grâce à un cryostat et l'allyltriméthoxysilane (63 µL, 0,375 mmol.) est ajouté. L'agitation à -20°C est maintenue pendant trois heures, puis on ramène à température ambiante. Le mélange est traité par NH_4Cl aqueux saturé et filtré sur célite (lavage à l'éther). Le filtrat est séché sur $MgSO_4$ puis concentré sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : pentane/éther 9:1) pour donner 15 mg de l'alcool désiré.

Méthode E : Le $InCl_3$ (22 mg, 0,1 mmol.) est placé dans un ballon et rincé avec du THF puis placé sous vide pour être séché. L'opération est répétée trois fois, puis le ballon est purgé à l'argon. On ajoute alors le dichlorométhane (1,5 mL), *le (S)*-BINOL (31 mg, 0,11 mmol.), et le tamis moléculaire broyé (30 mg). Après agitation à température ambiante pendant 2 heures, la solution est refroidie à -78°C et on ajoute l'allyltributylétain (0,31 mL, 1 mmol.) et le sorbaldéhyde **244** (55 µL, 0,5 mmol.). L'agitation est maintenue pendant 16 heures durant lesquelles on laisse remonter à température ambiante. Le mélange est alors traité avec $NaHCO_3$ aqueux saturé. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis la phase organique est lavée avec NaCl aqueux saturé et séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation des solvants, le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant ; pentane seul 150 mL puis pentane/éther 9 :1) pour donner 48 mg d'alcool désiré.

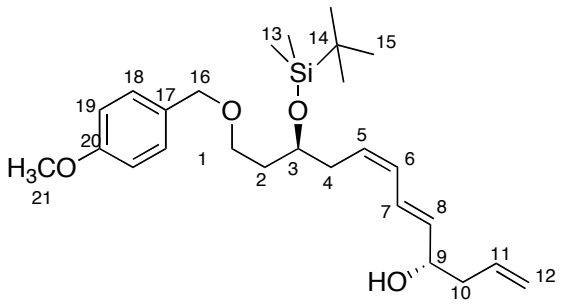
$[\alpha]_D$ = -10 ($CHCl_3$, c = 0,97 , 26°C) - **ee 87%** énantiomère *S*

HPLC chirale colonne OD Hexane/iPrOH 99,5:0,5 - 1 mL/ minute – t_R = 17,7 min. (min.) ; 27,1 min. (maj.)

Résultats :

	Complexe	**Ligand**	**% catalyseur**	**Additif**	**Rdt (%)**	**ee (%)**
Méthode A	$Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$	*(S)*-BINOL	10	-	1	46 *(S)*
Méthode A	$Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$	*(S)*-BINOL	30	-	16	68 *(S)*
Méthode B	$Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$	*(S)*-BINOL	5	$B(OMe)_3$	2	28 *(S)*
Méthode C	AgOTf	*(R)*-BINAP	5	-	19	83 *(R)*
Méthode C	AgOTf	*(S)*-BINAP	30	-	72	87 *(S)*
Méthode C	AgOTf	*(R)*-SEGPHOS	30	-	64	67 *(R)*
Méthode C	AgOTf	*(S)*-Tol-BINAP	30	-	76	89 *(S)*
Méthode C	AgOTf	*(R)*-DIFLUORPHOS	30	-	ND	63 *(R)*
Méthode D	AgF	*(S)*-Tol-BINAP	20	-	43	83 *(S)*
Méthode E	$InCl_3$	*(S)*-BINOL	20	-	69	44 *(S)*

(4*S*,5*E*,7*Z*,10*S*)-10-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-12-(4-méthoxybenzyloxy)dodéca-1,5,7-trièn-4-ol (262)



Le triflate d'argent (AgOTf, 51 mg, 0,2 mmol.) et le *(S)*-Tol-BINAP (126 mg, 0,2 mmol.) sont mis en solution dans le THF (8mL) et la solution est agitée à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 20 minutes. Le mélange est ensuite refroidi à -20°C. L'aldéhyde **261** (410 mg, 1,01 mmol.) et l'allyltributylétain (0,32 mL, 1,03 mmol.) sont ajoutés avec précaution. Le tout est agité pendant 20 heures à -20°C au moyen d'un cryostat. Ensuite, le mélange est dilué avec de l'éther et traité avec $NaHCO_3$ aqueux saturé et agité pendant 1h30. Après filtration sur célite et séchage du filtrat sur $MgSO_4$, les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice en commençant par laver au pentane seul (éluant : pentane seul 250mL puis pentane/éther 9:1 250 mL - 8:2 250 mL - 7:3 200mL) pour donner l'alcool attendu (381 mg).

$C_{26}H_{42}O_4Si$

Rdt : 85%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,41 (heptane/AcOEt 7 : 3) - révélation UV et anisaldéhyde (bleu sombre)

M (ESI) = (m/z) 469,2 (100, $[MNa]^+$) ; 470,3 (10, $[MHNa]^+$)

Analyse élémentaire : C, 69,89 ; H, 9,55 ; calc. pour $C_{26}H_{42}O_4Si$: C, 69,91 ; H, 9,48

IR-FT (pur) cm^{-1}
3424 (OH) : 2928 ; 2854 ; 1641 ; 1612 ; 1587 ; 1512 ; 1462 ; 1360 ; 1301 ; 1246 ; 1172 ; 1084 ; 1034 ; 987 ; 951 ; 915 ; 832 ; 773 ; 664

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm
5E-7Z : 0,05 (s, 3H, H13) ; 0,06 (s, 3H, H13) ; 0,89 (s, 9H, H15) ; 1,63 – 1,83 (m, 2H, H2) ; 1,68 (bs, 1H, OH) ; 2,22 – 2,41 (m, 4H, H4 – H10) ; 3,51 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, H1) ; 3,81 (s, 3H, H21) ; 3,87 – 3,95 (m, 1H, H3) ; 4,17-4,25 (m, 1H, H9) ; 4,39 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H16) ; 4,45 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H16') ; 5,15 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H12 *cis*) ; 5,16 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H, H12 *trans*) ; 5,50 (dt, *J* = 7,7 Hz, J = 10,8 Hz, 1H, H5) ; 5,70 (dd, *J* = 6,4 Hz, *J* = 15,1 Hz, 1H, H8) ; 5,82 (ddt, *J* = 7,4 Hz, *J* = 10,4 Hz, *J* = 16,9 Hz, 1H, H11) ; 6,06 (t, *J* = 11 Hz, 1H, H6) ; 6,48 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 15,2 Hz, 1H, H7) ; 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H19) ; 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H18)

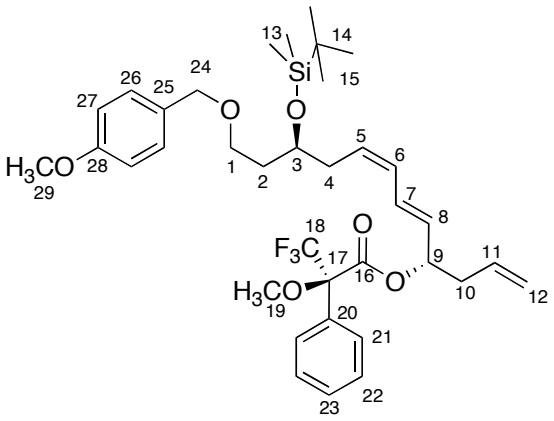
5E-7E **:** 0,05 (s, 6H, H13) ; 0,89 (s, 9H, H15) ; 1,67 – 1,80 (m, 2H, H2) ; 2,20 – 2,38 (m, 4H, H4 – H10) ; 3,51 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, H1) ; 3,82 (s, 3H, H21) ; 3,87 – 3,91 (m, 1H, H3) ; 4,19 – 4,23 (m, 1H, H9) ; 4,39 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H16) ; 4,45 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H16') ; 5,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H12 *cis*) ; 5,16 (d, *J* = 18,6 Hz, 1H, H12 *trans*) ; 5,60 (dd, *J* = 6,5 Hz, *J* = 15,2 Hz, 1H, H8) ; 5,69 (dt, *J* = 7,3 Hz, *J* = 15,2 Hz 1H, H5) ; 5,82 (ddt, *J* = 7,4 Hz, *J* = 10,4 Hz, *J* = 16,9 Hz, 1H, H11) ; 6,03 (dd, *J* = 10,5 Hz, *J* = 15,1 Hz, 1H, H6) ; 6,21 (dd, *J* = 10,5 Hz, *J* = 15,2 Hz, 1H, H7) ; 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H19) ; 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H18).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
5E-7Z : -4,6 (C13) ; -4,2 (C13) ; 18,2 (C14) ; 26,0 (3C, C15) ; 36,2 (C4) ; 37,0 (C2) ; 42,1 (C10) ; 55,4 (C21) ; 66,9 (C1) ; 69,3 (C3) ; 71,6 (C9) ; 72,8 (C16) ; 113,9 (2C, C19) ; 118,4 (C12) ; 126,1 (C7) ; 128,6 (C5) ; 129,4 (2C, C18) ; 129,5 (C6) ; 130,8 (C17) ; 134,3 (C11) ; 135,4 (C8) ; 159,2 (C20).

5E-7E **:** -4,6 (C13) ; -4,2 (C13) ; 18,2 (C14) ; 26,0 (C15) ; 37,1 (C2) ; 41,2 (C10) ; 42,1 (C4) ; 55,4 (C21) ; 66,9 (C1) ; 69,2 (C3) ; 71,6 (C9) ; 72,8 (C16) ; 113,9 (C18) ; 118,4 (C12) ; 129,4 (C19) ; 130,7 (C7) ; 130,9 (C5) ; 131,3 (C6) ; 131,9 (C8) ; 133,2 (C17) ; 134,3 (C11) ; 159,2 (C20).

HPLC phase inverse : Colonne hypercarb (4,6 mm) – 1 mL/min. - Acétonitrile – t_R = 11,8 min. (*5E-7Z*); t_R = 17,6 min. *(5E-7E)*

Ester de Mosher (273)



L'alcool **262** (5 mg, 0,011 mmol.), le *(R)*-MTPACl (4 µL, 0,022 mmol.) et la triéthylamine (3 µL, 0,022 mmol.) sont dissous dans le $CDCl_3$ (0,1 mL) sous argon à température ambiante. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à disparition de la tache de l'alcool sur la CCM (trois heures). L'échantillon est ensuite directement analysé en RMN.

Purification pour analyses : chromatographie sur silice (éluant : pentane/éther 9:1)

$C_{36}H_{49}F_3O_6Si$

Rdt : 96%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,77 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (marron sombre)

M (ESI) = (m/z) 685,3 (100, $[MNa]^+$) ; 686,3 (20, $[MHNa]^+$)

HRMS (ESI) (m/z) $[MNa]^+$ 685,3145 ; calc. pour $C_{36}H_{49}F_3O_6NaSi$: 685,3148.

IR-FT (pur) cm^{-1}
2951 ; 2930 ; 2855 ; 1745 (C=O) ; 1643 ; 1612 ; 1584 ; 1513 ; 1463 ; 1360 ; 1246 ; 1168 ; 1082 ; 1018 ; 988 ; 953 ; 918 ; 833 ; 774 ; 717 ; 696 ; 667 ; 646

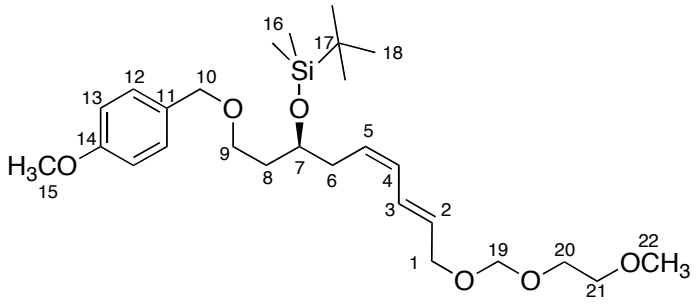
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm
(S,S) : 0,05 (s, 6H, H13) ; 0,88 (s, 9H, H15) ; 1,67 – 1,78 (m, 2H, H2) ; 2,21 – 2,52 (m, 4H, H4 – H10) ; 3,50 – 3,56 (m, 3H, H1 - H9) ; 3,54 (s, 3H, H19) ; 3,81 (s, 3H, H29) ; 3,90 – 3,95 (m, 1H, H3) ; 4,39 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, H24) ; 4,44 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H24') ; 5,04 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H, H12 *cis*) ; 5,04 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H, H12 *trans*) ; 5,53-5,68 (m, 3H, H5 - H8 - H11) ; 6,05 (t, *J* = 11 Hz, 1H, H6) ; 6,60 (dd, *J* = 11,2 Hz, *J* = 14,8 Hz, 1H, H7) ; 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H27) ; 7,26 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H26) ; 7,37 – 7,40 (m, 3H, H22 – H23) ; 7,50 – 7,54 (m, 2H, H21)

(S,R) : 0,05 (s, 6H, H13) ; 0,88 (s, 9H, H15) ; 1,67 – 1,78 (m, 2H, H2) ; 2,21 – 2,52 (m, 4H, H4 – H10) ; 3,50 – 3,56 (m, 3H, H1 - H9) ; 3,54 (s, 3H, H19) ; 3,81 (s, 3H, H29) ; 3,90 – 3,95 (m, 1H, H3) ; 4,39 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, H24) ; 4,44 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H24') ; 5,14 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H, H12 *trans*) ; 5,15 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H, H12 *cis*) ; 5,27-5,68 (m, 2H, H5 - H8) ;5,71 (m, 1H, H11) ; 6,00 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H, H6) ; 6,52 (dd, *J* = 11,1 Hz, *J* =

14,6 Hz, 1H, H7) ; 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H27) ; 7,26 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H26) ; 7,37 – 7,40 (m, 3H, H22 – H23) ; 7,50 – 7,54 (m, 2H, H21)

RMN ^{13}C (CDCl3, 75 MHz) δ ppm
(S,S) : -4,6 (C13) ; -4,2 (C13) ; 18,2 (C14) ; 26,0 (3C, C15) ; 36,2 (C4) ; 37,2 (C2) ; 38,9 (C10) ; 55,4 (C29) ; 55,6 (C19) ; 66,8 (C1) ; 69,1 (C3) ; 72,8 (C24) ; 77,4 (C9) ; 85,0 (C17) ; 113,9 (2C, C27) ; 118,8 (C12) ; 127,6 (2C, C21) ; 128,5 (2C, C22) ; 128,9 (C6) ; 129,2 (C8) ; 129,4 (2C, C26) ; 129,7 (C23) ; 130,0 (C5) ; 130,5 (C25) ; 130,8 (C7) ; 132,5 (C11) ; 132,6 (C20) ; 159,3 (C28) ; 165,9 (C16)

(*S*,9*E*,11*Z*)-14-(2-(4-méthoxybenzyloxy)éthyl)-16,16,17,17-tetraméthyl-2,5,7,15-tetraoxa-16-silaoctadéca-9,11-diène (277)



L'alcool **260** (406 mg, 1 mmol.) est dissous dans le dichlorométhane (4 mL) à température ambiante sous argon et la DIPEA (0,25 mL, 1,5 mmol.) et le MEMCl (0,17 mL, 1,5 mmol.) sont ajoutés. Après 6 heures d'agitation, le mélange est traité avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 8:2 + Et_3N 1,5%) pour donner 375 mg d'alcool protégé.

$C_{27}H_{46}O_6Si$

Rdt : 76%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,39 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (violet)

$[\alpha]_D$ = +15 (CH_2Cl_2, c = 1,51, 27°C)

M (ESI) = (m/z) 517,3 (100, $[MNa]^+$) ; 518,3 (20, [MHNa])

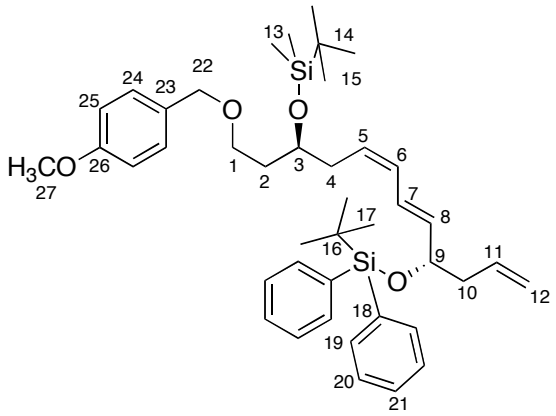
HRMS (ESI) (m/z) [MNa] 517,2932 ; calc. pour $C_{27}H_{46}O_6NaSi$: 517,2961.

IR-FT (pur) cm^{-1}
2926 ; 2854 ; 1612 ; 1584 ; 1512 ; 1462 ; 1403 ; 1361 ; 1301 ; 1246 ; 1201 ; 1171 ; 1085 ; 1031 ; 982 ; 952 ; 933 ; 833 ; 773 ; 721 ; 663

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,05 (s, 3H, H16) ; 0,06 (S, 3H, H16) ; 0,88 (s, 9H, H18) ; 1,63 - 1,83 (m, 2H, H8) ; 2,36 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, H6) ; 3,41 (s, 3H, H22) ; 3,51 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H9) ; 3,56 - 3,59 (m, 2H,) ; 3,70 - 7,73 (m, 2H, H) ; 3,81 (s, 3H, H15) ; 3,88 - 3,95 (m, 1H, H7) ; 4,13 (d, *J* = 6,9 Hz,H1) ; 4,38 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, H10) ; 4,44 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, H10') ; 4,75 (s, 2H, H19) ; 5,49 (dt, *J* = 7,8 Hz, *J* = 10,4 Hz, 1H, H5) ; 5,75 (dt, *J* = 6,1 Hz, *J* = 15 Hz, H2) ; 6,07 (t, *J* = 11 Hz, 1H, H4) ; 6,51 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H3) ; 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H13) ; 7,26 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H12)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
-4,6 (C16) ; -4,2 (C16) ; 18,2 (C17) ; 26,0 (3C, C18) ; 36,2 (C6) ; 37,0 (C8) ; 55,4 (C15) ; 59,2 (C22) ; 66,9 (C9) ; 67,0 (C21) ; 68,0 (C20) ; 69,2 (C7) ; 72,0 (C19) ; 72,8 (C10) ; 94,9 (C19) ; 113,9 (2C, C13) ; 128,4 (C3) ; 128,6 (C5) ; 129,4 (C2) ; 129,4 (2C, C12) ; 129,6 (C2) ; 130,8 (C11) ; 159,3 (C14)

(5*S*,6*E*,8*Z*,11*S*)-5-allyl-11-(2-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)-2,2,13,13,14,14-hexamethyl-3,3-diphenyl-4,12-dioxa-3,13-disilapentadeca-6,8-diene (280)



L'alcool **262** (313 mg, 0,7 mmol.) et l'imidazole (57 mg, 0,83 mmol.) sont dissous dans le DMF (3 mL) sous argon à température ambiante. Le TBDPSCl (390 mL, 1,5 mmol.) est ensuite ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures. Après traitement par NH_4Cl aqueux saturé, la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est séchée au $MgSO_4$ puis les solvants sont évaporés sous vide. Une chromatographie sur colonne (éluant heptane 200 mL - heptane/AcOEt 9:1 150 mL) permet d'obtenir le produit désiré (440 mg).

$C_{42}H_{60}O_4Si_2$

Rdt : 96%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,77 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (marron sombre)

M (ESI) = (m/z) 707,4 (100, $[MNa]^+$) ; 708,4 (30, $[MHNa]^+$)

Analyse élémentaire : C, 73,84 ; H, 9,01 ; calc. pour $C_{42}H_{60}O_4Si_2$: C, 73,63 ; H, 8,83

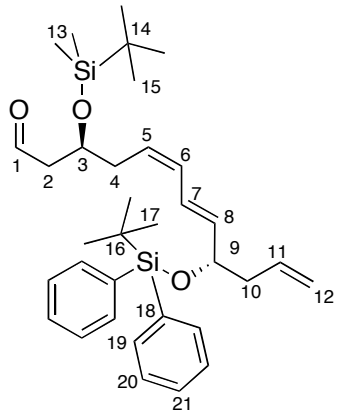
IR-FT (pur) cm^{-1}
2957 ; 2928 ; 2896 ; 2855 ; 1612 ; 1588 ; 1512 ; 1471 ; 1427 ; 1360 ; 1301 ; 1247 ; 1172 ; 1105 ; 1038 ; 1004 ; 913 ; 821 ; 773 ; 738 ; 699 ; 608 ; 513

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm
5E-7Z : 0,03 (s, 6H, H13) ; 0,88 (s, 9H, H15) ; 1,08 (s, 9H, H17) ; 1,58 – 1,78 (m, 2H, H2) ; 2,20 – 2,28 (m, 4H, H4 – H10) ; 3,46 – 3,53 (m, 2H, H1) ; 3,81 (s, 3H, H31) ; 3,83 – 3,90 (m, 1H, H3) ; 4,25 (q, *J* = 6 Hz, 1H, H9) ; 4,37 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, H26) ; 4,43 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H26') ; 4,93 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H, H12 *trans*) ; 4,97 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H, H12 *cis*) ; 5,39 (dt, *J* = 7,8 Hz, *J* = 10,8 Hz, 1H, H5) ; 5,61 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 15,3 Hz, 1H, H8) ; 5,71 (ddt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 9,9 Hz, *J* = 16,8 Hz, 1H, H11) ; 5,94 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H, H6) ; 6,15 (dd, *J* = 11,1 Hz, *J* = 14,7 Hz, 1H, H7) ; 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H25) ; 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H24) ; 7,33 – 7,42 (m, 6H, H20 – H21) ; 7,63 – 7,75 (m, 4H, H19)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
5E-7Z : -4,6 (C13) ; -4,2 (C13) ; 18,2 (C14) ; 19,5 (C16) ; 26,0 (3C, C15) ; 27,2 (3C, C17) ; 36,2 (C4) ; 37,1 (C2) ; 42,8 (C10) ; 55,4 (C27) ; 66,9 (C1) ; 69,2 (C3) ; 72,7 (C22) ; 74,7 (C9) ; 113,9 (2C, C25) ; 117,2 (C12) ; 125,8 (C7) ; 127,5 (2C, C20) ; 127,6 (2C, C20) ; 127,9 (C5) ; 129,4 (2C, C24) ; 129,6 (C21) ; 129,7 (2C, C21) ;

129,8 (C6) ; 130,9 (C23) ; 134,3 (2C, C18) ; 134,5 (C18) ; 135,0 (C11) ; 135,7(C8) ; 136,1 (4C, C19) ; 159,3 (C26)

(3*S*,5*Z*,7*E*,9*S*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)dodéca-5,7,11-triénal (282)



L'alcool protégé **280** (80 mg, 0,12 mmol.) est dissous dans 0,6 mL de dichlorométhane et 0,6 mL d'une solution tampon borate (pH = 8). La DDQ (45 mg, 0,2 mmol.) est ajoutée et la suspension noire est agitée à température ambiante pendant 1h30. La suspension devient blanche. Le mélange est filtré sur célite avec du dichlorométhane et le filtrat est séché sur $MgSO_4$ avant d'être concentré sous vide. Une purification sur colonne de silice (éluant heptane/AcOEt 95:5) permet d'obtenir un mélange 1:1 d'anisaldéhyde et d'alcool **283** (53%) ainsi que 16 mg du produit de départ toujours protégé (20%). Rendement corrigé : 65%.
Le mélange anisaldéhyde-alcool **283** est dissous dans le dichlorométhane (1 mL) et le periodinane de Dess Martin est ajouté (solution 15% wt dans CH_2Cl_2, 1,2 mL, 0,57 mmol). Un précipité blanc apparaît. Après agitation à température ambiante pendant 20 minutes, la suspension est filtrée sur silice (dichlorométhane). Le filtrat est concentré sous vide et le résidu déposé sur une colonne de silice (éluant heptane/AcOEt 9:1) pour donner l'aldéhyde (160 mg, 60%).

$C_{42}H_{60}O_4Si_2$

Rendement sur 2 étapes : 32%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,72 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (bleu sombre)

M (ESI) = (m/z) 585,3 (5, $[MNa]^+$) ; 617,4 (100, $[M+MeOH+Na]^+$)

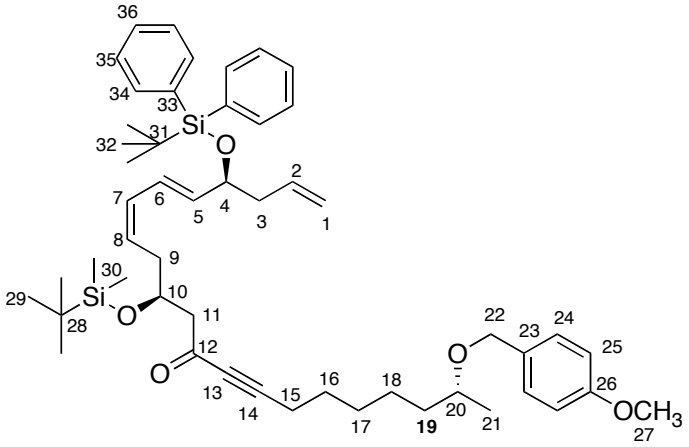
HRMS (ESI) (m/z) $[M+MeOH+Na]^+$ 585,3226 ; calc. pour $C_{34}H_{50}O_3NaSi_2$: 585,3196.

IR-FT (pur) cm^{-1}
3069 ; 2928 ; 2856 ; 2718 ; 1726 (C=O) ; 1640 ; 1589 ; 1471 ; 1427 ; 1390 ; 1360 ; 1253 ; 1103 ; 1003 ; 951 ; 913 ; 834 ; 775 ; 738 ; 699 ; 609

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm
5Z-7E : 0,06 (s, 3H, H13) ; 0,07 (s, 3H, H13) ; 0,88 (s, 9H, H15) ; 1,09 (s, 9H, H17) ; 2,25 – 2,31 (m, 4H, H4 – H10) ; 2,30 (ddd, *J* = 2,0 Hz, *J* = 4,6 Hz, *J* = 15,7 Hz, 1H, H2) ; 2,48 (ddd, *J* = 2,7 Hz, *J* = 7,3 Hz, *J* = 15,7 Hz, 1H, H2) ; 4,18 – 4,30 (m, 2H, H3 – H9) ; 4,95 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H12 *trans*) ; 4,99 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H12 *cis*) ; 5,35 (dt, *J* = 7,8 Hz, *J* = 10,5 Hz, 1H, H5) ; 5,66 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 14,7 Hz, 1H, H8) ; 5,72 (ddt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 10,2 Hz, *J* = 17,4 Hz, 1H, H11) ; 6,00 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H, H6) ; 6,14 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 14,7 Hz, 1H, H7) ; 7,35 – 7,44 (m, 6H, H20 – H21) ; 7,64 – 7,75 (m, 4H, H19) ; 9,75 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, H1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
5Z-7E : -4,7 (C13) ; -4,3 (C13) ; 18,1 (C14) ; 19,5 (C16) ; 26,0 (3C, C15) ; 26,7 (3C, C17) ; 36,1 (C4) ; 42,7 (C10) ; 50,6 (C2) ; 68,0 (C3) ; 73,9 (C9) ; 117,3 (C12) ; 125,2 (C7) ; 126,2 (C5) ; 127,5 (2C, C20) ; 127,6 (2C, C20) ; 129,7 (C21) ; 129,8 (C21) ; 130,8 (C6) ; 134,4 (2C, C18) ; 134,4 (C11) ; 136,1 (4C, C19) ; 136,7 (C8) ; 202,0 (C1)

(2*R*,12*S*,14*Z*,16*E*,18*S*)-12-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-18-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)henicosa-14,16,20-trièn-8-yn-10-one (281)



L'alcyne **195** (13 mg, 0,05 mmol.) est mis en solution dans le THF (0,4 mL) à -78°C sous argon et le *n*-butyllithium (1,6 M, 30 µL, 0,048 mmol.) est ajouté goutte à goutte. Après 20 minutes, une solution d'aldéhyde **282** (15 mg, 0,034 mmol.) dans le THF (0,3 mL) est canulée dans le mélange réactionnel et le tout est agité à -78°C pendant 1h30. Après traitement au NH_4Cl aqueux saturé (1 mL) et extraction à l'éther (5 mL), la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et les solvants sont évaporés sous vide. Le produit brut (35 mg) est repris dans du dichlorométhane et une solution saturée de périodinane de Dess Martin (15% wt. 0,11 mL, 0,05 mmol.) est ajoutée. Après 10 minutes un précipité blanc s'est formé et le produit de départ n'est plus visible en CCM. Le dichlorométhane est évaporé et le résidu est purifié par colonne de silice (éluant pentane/éther 9:1) pour donner 26 mg de cétone **281**.

$C_{51}H_{72}O_5Si_2$

Rendement sur 2 étapes : 94%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,63 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (marron)

M (ESI) (m/z) 843,4 (100, $[MNa]^+$) ; 844,5 (45, $[MHNa]^+$)

HRMS (ESI) $[MNa]^+$ 843,4809, calc. pour $C_{51}H_{72}O_5NaSi_2$ 843,4816

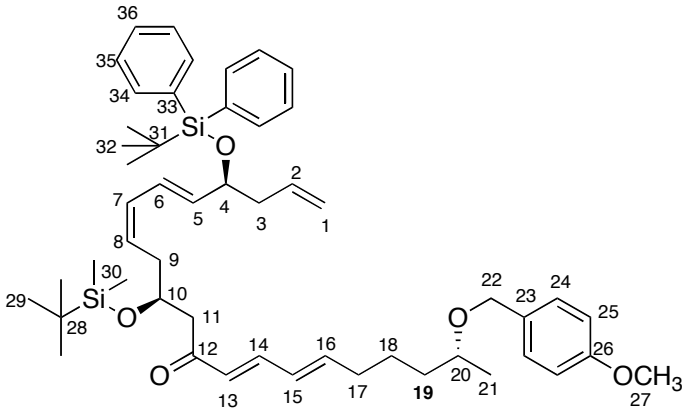
Analyse élémentaire : C, 74,27 ; H, 9,04 ; calc. pour $C_{51}H_{72}O_5Si_2$: C, 75,58 ; H, 8,84

IR-FT (pur) cm^{-1}
3074 ; 2929, 2855 ; 2211 ; 1673 ; 1612 ; 1512 ; 1462 ; 1427 ; 1360 ; 1301 ; 1246 ; 1170 ; 1103 ; 1066 ; 1036 ; 997 ; 913 ; 823 ; 775 ; 739 ; 700 ; 610

RMN ^{1}H (C_6D_6, 500 MHz) δ ppm
0,05 (s, 3H, H30) ; 0,06 (s, 3H, H30) ; 0,86 (s, 9H, H29) ; 1,08 (s, 9H, H32) ; 1,18 (d, *J* = 6 Hz, 3H, 21) ; 1,30-1,46 (m, 6H, H17 – H18 – H19) ; 1,55 – 1,61 (m, 2H, H16) ; 2,24 – 2,28 (m, 4H, H3 – H9) ; 2,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H15) ; 2,49 (dd, *J* = 4 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H11) ; 2,65 (dd, *J* = 4 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H11) ; 3,49 (sext, *J* = 6 Hz, 1H, H20) ; 3,81 (s, 3H, H27) ; 4,24 – 4,27 (m, 1H, H4 – H10) ; 4,27 – 4,31 (m, 1H, H4 – H10) ; 4,38 (d, *J* =

11,5 Hz, H22) ; 4,50 (d, *J* = 11,5 Hz, H22) ; 4,94 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 4,98 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H1 *cis*) ; 5,36 (dt, *J* = 7,5 Hz, *J* = 11 Hz, 1H, H8) ; 5,64 (dd, *J* = 7 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H5) ; 5,72 (ddt, *J* = 7 Hz, *J* = 10,5 Hz, *J* = 17,5 Hz, 1H, H2) ; 5,97 (t, *J* = 11 Hz, 1H, H7) ; 6,12 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H6) ; 6,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H25) ; 7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H24) ; 7,33 – 7,44 (m, 6H, H35 – H36) ; 7,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H, H34) ; 7,69 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H, H34)

(2*R*,6*E*,8*E*,12*S*,14*Z*,16*E*,18*S*)-12-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-18-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)henicosa-6,8,14,16,20-pentaén-10-one (285)



La cétone **281** (100 mg, 0,12 mmol.) est mise en solution dans le toluène (0,5 mL) à 80°C avec de la triphénylphosphine (36 mg, 0,15 mmol.). Après 48 heures d'agitation, le mélange est traité avec de l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant pentane/éther - gradient + 2% d'éther tous les 50 mL) pour donner 42 mg de cétone diénique **285**.

$C_{51}H_{72}O_5Si_2$

Rdt : 42%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,63 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (violet)

M (ESI) (m/z) 843,5 (100, $[MNa]^+$) ; 844,6 (35, $[MHNa]^+$)

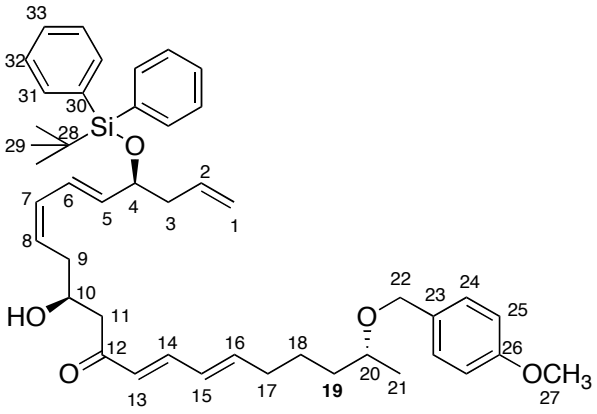
HRMS (ESI) $[MNa]^+$ 843,4832 ; calc. pour $C_{51}H_{72}O_5NaSi_2$ 843,4816

IR-FT (pur) cm^{-1}
3074 ; 2929, 2855 ; 2211 ; 1673 ; 1612 ; 1512 ; 1462 ; 1427 ; 1360 ; 1301 ; 1246 ; 1170 ; 1103 ; 1066 ; 1036 ; 997 ; 913 ; 823 ; 775 ; 739 ; 700 ; 610

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm
0,02 (s, 3H, H30) ; 0,04 (s, 3H, H30) ; 0,84 (s, 9H, H29) ; 1,07 (s, 9H, H32) ; 1,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, 21) ; 1,42-1,50 (m, 2H, H18) ; 1,53 – 1,62 (m, 2H, H19) ; 2,15 – 2,19 (m, 2H, H17) ; 2,25 – 2,33 (m, 4H, H3 – H9) ; 2,43 (dd, *J* = 4,4 Hz, *J* = 14,9 Hz, 1H, H11) ; 2,72 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H11) ; 3,50 (sext, *J* = 5,7 Hz, 1H, H20) ; 3,81 (s, 3H, H27) ; 4,21 – 4,28 (m, 2H, H4 – H10) ; 4,38 (d, *J* = 11,4 Hz, H22) ; 4,51 (d, *J* = 11,4 Hz, H22) ; 4,94 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 4,97 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H, H1 *cis*) ; 5,40 (dt, *J* = 7,9 Hz, *J* = 10,7 Hz, 1H, H8) ; 5,63 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 15,2 Hz, 1H, H5) ; 5,71 (ddt, *J* = 7,3 Hz, *J* = 10,3 Hz, *J* = 17 Hz, 1H, H2) ; 5,98 (t, *J* = 11 Hz, 1H, H7) ; 6,06 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, H13) ; 6,13 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 14,6 Hz, 1H, H6) ; 6,17 – 6,16 (m, 2H, H14 – H16) ; 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H25) ; 7,05 (m, 1H, H15) ; 7,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H24) ; 7,32 – 7,44 (m, 6H, H35 – H36) ; 7,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, H34) ; 7,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, H34)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
-4,8 (C30) ; -4,6 (C30) ; 18,0 (C28) ; 19,4 (C31) ; 19,6 (C21) ; 25,9 (3C, C29) ; 27,0 (3C, C32) ; 33,2 (C18) ; 36,1 (C19) ; 36,3 (C9) ; 42,6 (C3) ; 47,3 (C11) ; 55,3 (C27) ; 69,3 (C10) ; 70,0 (C20) ; 73,9 (C22) ; 74,1 (C4) ; 113,8 (2C, C25) ; 117,1 (C1) ; 125,4 (C6) ; 126,9 (C13) ; 127,4 (C35) ; 127,5 (4C, C35) ; 129,1 (C8) ; 129,2 (2C, C24) ; 129,5 (2C, C36) ; 129,6 (C7) ; 130,2 (C15) ; 131,1 (C23) ; 134,1 (2C, C33) ; 134,3 (C2) ; 136,0 (4C, C34) ; 136,0 (C8) ; 143,5 (C16) ; 145,5 (C14) ; 159,1 (C26) ; 199,7 (C12)

(2*R*,6*E*,8*E*,12*S*,14*Z*,16*E*,18*S*)-18-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-12-hydroxy-2-(4-methoxybenzyloxy)henicosa-6,8,14,16,20-pentaen-10-one (286)



L'alcool protégé **285** (35 mg, 0,04 mmol.) est mis en solution dans le méthanol (0,5 mL) à température ambiante et le pyridinium *p*-toluènesolfonate (11 mg, 0,04 mmol.) est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 heures. Le produit de départ n'étant pas consommé (CCM), on chauffe à 80 °C pendant 24 heures. Après évaporation du méthanol, le résidu est purifié directement sur colonne de silice (éluant pentane/éther 8:2 150 mL - 6 :4 100 mL) pour donner 10 mg de produit **286** (33%) et 6 mg (30%) de diol déprotégé **287**.

$C_{45}H_{58}O_5Si$

Rdt : 33%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,33 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (violet)

M (ESI) (m/z) 729,5 (100, $[MNa]^+$) ; 730,5 (25, $[MHNa]^+$)

HRMS (ESI) $[MNa]^+$ 729,3971 ; calc. pour $C_{45}H_{58}O_5NaSi$ 729,3951

IR-FT (pur) cm^{-1}
3441 (OH) ; 2928 ; 2852 ; 1715 (C=O) ; 1633 ; 1588 ; 1512 ; 1460 ; 1426 ; 1359 ; 1301 ; 1245 ; 1171 ; 1104 ; 1036 ; 996 ; 911 ; 821 ; 738 ; 700 ; 610

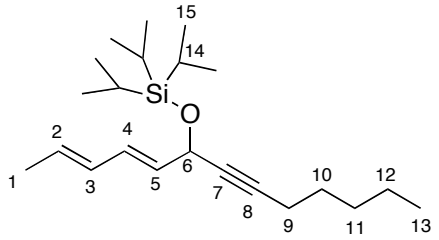
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm
1,08 (s, 9H, H29) ; 1,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, 21) ; 1,23 - 1,33 (m, 4H, H18 - H19) ; 2,16 – 2,20 (m, 2H, H17) ;; 2,23 – 2,31 (m, 4H, H3 – H9) ; 2,58 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 17,1 Hz, 1H, H11) ; 2,68 (dd, *J* = 2,7 Hz, *J* = 17,1 Hz, 1H, H11') ; 3,20 (bs, 1H, OH) ; 3,80 (s, 3H, H27) ; 4,09 (m, 1H, H10) ; 4,13 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H, H20) ; 4,28 (q, J = 5,9 Hz, 1H, H4) ; 4,37 (d, *J* = 11,4 Hz, H22) ; 4,51 (d, *J* = 11,4 Hz, H22) ; 4,94 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 4,98 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H1 *cis*) ; 5,42 (dt, *J* = 7,9 Hz, *J* = 10,8 Hz, 1H, H8) ; 5,66 (dd, *J* = 6,3 Hz, *J* = 14,9 Hz, 1H, H5) ; 5,72 (ddt, *J* = 7,3 Hz, *J* = 10,1 Hz, *J* = 17,1 Hz, 1H, H2) ; 6,03 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H, H7) ; 6,05 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H13) ; 6,13 - 6,20 (m, 2H, H 15 - H16) ;6,22 (dd, *J* = 11,1, *J* = 14,5 Hz, 1H, H6) ; 6,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H25) ; 7,13 (dd ; *J* = 9,5 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H14) ; 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H24) ; 7,33 – 7,44 (m, 6H, H32 – H33) ; 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H, H31)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz) δ ppm

19,7 (C28) ; 22,5 (C21) ; 24,8 (C18) ; 27,2 (3C, C29) ; 33,3 (C17) ; 34,8 (C19) ; 36,4 (C9) ; 42,7 (C3) ; 46,0 (C11) ; 55,4 (C27) ; 67,1 (C10) ; 70,1 (C20) ; 73,8 (C22) ; 74,3 (C4) ; 113,9 (2C, C25) ; 117,3 (C1) ; 125,3 (C6) ; 126,6 (C8) ; 127,5 (2C, C32) ; 127,6 (2C, C32) ; 128,1 (C13) ; 129,0 (C15) ; 129,3 (2C, C24) ; 129,6 (C7) ; 129,8 (2C, C33) ; 130,7 (C23) ; 134,4 (C2) ; 136,1 (4C, C31) ; 136,5 (C5) ; 144,2 (C14) ; 146,6 (C16) ; 159,1 (C26) ; 172,5 (C12)

Partie Expérimentale : Partie 2 - Chapitre 1

Triisopropyl((2*E*,4*E*)-trideca-2,4-dién-7-yn-6-yloxy)silane (291)



L'alcool **245** est mis en solution dans le DMF sous argon, puis l'imidazole et le TIPSCl sont ajoutés successivement. Le tout est agité à température ambiante pendant 17 heures. Après traitement par de l'eau, la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est alors lavée par NaCl aqueux saturé, puis séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation des solvants, le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant pentane/éther 9:1 + Et_3N 1%)

$C_{22}H_{40}OSi$

Rdt : 61%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,84 (heptane/AcOEt 8:2) - révélation acide phosphomolybdique

M (ESI) (m/z) 175,1 (5) ; 371,3 (100, $[MNa]^+$) ; 393,3 (30)

HRMS (ESI) $[MNa]^+$ 371,2746 ; calc. pour $C_{22}H_{40}ONaSi$: 371,2746

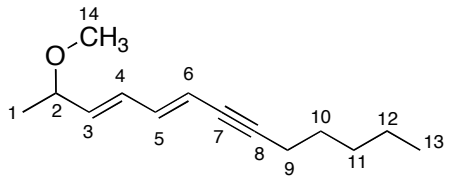
Analyse élémentaire : C, 76,05 ; H, 11,61 ; calc. pour $C_{22}H_{40}OSi$: C, 75,79 ; H, 11,56

IR-FT (pur) cm^{-1}
3023 ; 2936 ; 2864 ; 2237 (C≡C) ; 1661 ; 1463 ; 1380 ; 1339 ; 1310 ; 1271 ; 1248 ; 1160 ; 1096 ; 1045 ; 1013 ; 983 ; 919 ; 881 ; 812 ; 679 ; 659

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,9 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H13) ; 1,10 (d, *J* = 5,7 Hz, 18H, H15) ; 1,12 (m, 3H, H14) ; 1,28 - 1,42 (m, 4H, H11 - H12) ; 1,46 - 1,55 (m, 2H, H10) ; 1,76 (dd, *J* = 1,2 Hz, *J* = 6,9 Hz, 3H, H1) ; 2,21 (td, *J* = 2,1 Hz, *J* = 7,1 Hz, 2H, H9) ; 4,99 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H6) ; 5,63 (dd, *J* = 5,7 Hz, *J* = 15 Hz, H5) ; 5,72 (dq, *J* = 7 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H2) ; 6,07 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H3) ; 6,29 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H4)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
12,4 (3C, C14) ; 14,1 (C13) ; 18,2 (6C, C15) ; 18,3 (C1) ; 18,9 (C9) ; 22,4 (C12) ; 28,4 (C10) ; 31,2 (C11) ; 63,5 (C6) ; 80,5 (C8) ; 85,9 (C7) ; 130,1 ; 130,2 ; 130,8 ; 131,1

(3*E*,5*E*)-2-méthoxytrideca-3,5-dién-7-yne (293)



L'alcool protégé **297** (33 mg, 0,1 mmol) est mis en solution dans un mélange de méthanol (1mL) et d'eau (0,1 mL) à température ambiante. On ajoute $NaAuCl_4.2H_2O$ (5 mol%, 2 mg, 0,005 mmol.). La solution devient jaune puis organe vif au bout d'une heure. Après deux heures d'agitation, Le solvant est évaporé et le résidu est repris dans de l'éther et séché sur $MgSO_4$. Après évaporation de l'éther, le produit est purifié sur colonne de silice (éluant heptane/AcOEt 96:4) pour donner 15 mg du produit **293**.

Mélange inséparable 3:1des isomères (*3E,5E*) et (*3E,5Z*)

$C_{14}H_{22}O$

Rdt : 84%

Aspect : huile incolore

R_f = (heptane/AcOEt 8:2) - révélation acide phosphomolybdique

IR-FT (pur) cm^{-1}
2963 ; 2934 ; 2866 ; 2820 ; 2213 (C≡C) ; 1845 ; 1683 ; 1599 ; 1579 ; 1464 ; 1369 ; 1338 ; 1275 ; 1259 ; 1215 ; 1197 ; 1159 ; 1127 ; 1105 ; 1071 ; 985 ; 919 ; 883 ; 843 ; 752 ; 676 ; 540

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
(*3E,5E*) : 0,9 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H13) ; 1,10 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H, H1) ; 1,28 - 1,39 (m, 4H, H11 - H12) ; 1,48 - 1,53 (m, 2H, H10) ; 2,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H9) ; 3,27 (s, 3H, H14) ; 3,77 (quint. *J* = 6,6 Hz, 1H, H2) ; 5,62 (dd, *J* = 7,1 Hz, *J* = 14,8 Hz, H3) ; 5,63 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H, H6) ; 6,07 (dd, *J* = 10,5 Hz, *J* = 14,8 Hz, 1H, H5) ; 6,30 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H4)
(*3E,5Z*) : 0,9 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H13) ; 1,10 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H, H1) ; 1,28 - 1,39 (m, 4H, H11 - H12) ; 1,48 - 1,53 (m, 2H, H10) ; 2,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, H9) ; 3,29 (s, 3H, H14) ; 3,83 (quint. *J* = 6,6 Hz, 1H, H2) ; 5,46 (d, *J* = 11,3 Hz, H6) ; 5,75 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H3) ; 6,19 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H, H5) ; 6,50 (dd, *J* = 11,2 Hz, *J* = 15,4 Hz, 1H, H4)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
(*3E,5E*) : 13,4 (C13) ; 18,0 (C9) ; 21,0 (C1 - C12) ; 21,6 (C10) ; 22,2 (C11) ; 56,1 (C14) ; 77,7 (C2) ; 79,7 (C7) ; 93,4 (C8) ; 112,2 (C6) ; 130,8 (C5) ; 136,6 (C3) ; 139,7 (C4)
(*3E,5Z*) : 12,3 (C13) ; 18,0 (C9) ; 21,2 (C1 - C12) ; 21,7 (C10) ; 22,2 (C11) ; 56,2 (C14) ; 77,7 (C2) ; 79,7 (C7) ; 93,4 (C8) ; 110,2(C6) ; 128,8 (C5) ; 137,6 (C3) ; 137,9 (C4)

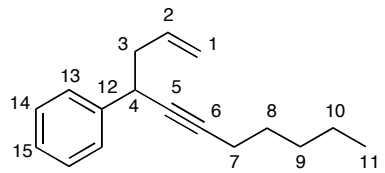
Partie Expérimentale : Partie 2 - Chapitre 2

1 - Mode opératoire typique pour les substitutions catalysées par de l'or(III) :

A une solution d'alcool propargylique (1 eq.) dans le dichlorométhane (0,2 M) est ajouté le nucléophile (1,5 éq. à 5 éq.) suivi de $NaAuCl_4.2H_2O$ (5 mol%). Le mélange est agité à température ambiante et la réaction est suivie par CCM. Après 15 heures, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par colonne de silice avec le mélange adéquat de pentane et d'éther pour donner le produit de substitution.

2 - Description des produits

Undec-1-én-5-yn-4-ylbenzène (295)



$C_{17}H_{22}$

Rdt : 82%

Aspect : huile incolore

R_f = 0.75 (Heptane/EtOAc 8:2) - révélation UV et acide phosphomolybdique

M (IE) (m/z) 185 (34) ; 115 (25) ; 105 (37) ; 91 (100, $[PhCH_2]^+$) ; 77 (73, $[Ph]^+$) ; 55 (29) ; 41 (39, $[CH_2{=}CH{-}CH_2]^+$)

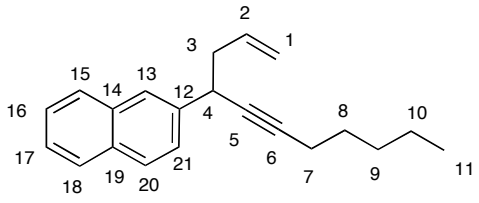
Analyse élémentaire : C, 90,31; H, 10,15 ; calc. pour $C_{17}H_{22}$: C, 90,20 ; H, 9,80

IR-FT (pur) cm^{-1}
3063 ; 3028 ; 2955 ; 2929 ; 2858 ; 2357 ; 1718 ; 1640 ; 1600 ; 1493 ; 1452 ; 1415 ; 1378 ; 1372 ; 1105 ; 1072 ; 1029 ; 994 ; 912 ; 839

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, H11) ; 1,27-1,45 (m, 4H, H9 - H10) ; 1,49-1,59 (m, 2H, H8) ; 2,23 (td, *J* = 2,2, *J* = 7 Hz, 2H, H7) ; 2,47 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H3) ; 3,68 (tt, *J* = 2,2, *J* = 7 Hz, 1H, H4) ; 5,04 (d, *J* = 10,5 Hz 1H, H1 *cis*) ; 5,05 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 5,87 (ddt, *J* = 7 Hz, *J* =10,3 Hz, *J* = 16,8 Hz, 1H, H2) ; 7,20-7,39 (m, 5H, Ph)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
14,2 (C11) ; 19,0 (C7) ; 22,4 (C10) ; 28,9 (C8) ; 31,2 (C9) ; 38,2 (C4) ; 43,2 (C3) ; 81,2 (C5) ; 84,0 (C6) ; 116,8 (C1) ; 126,7 (C15) ; 127,6 (2C, C13) ; 128,5 (2C, C14) ; 136,0 (C2) ; 142,3 (C12)

2-(Undec-1-én-5-yn-4-yl)naphthalène (483)



$C_{21}H_{24}$

Rdt : 83 %

Aspect : Huile incolore

R_f = 0.20 (pentane) - révélation UV et acide phosphomolybdique

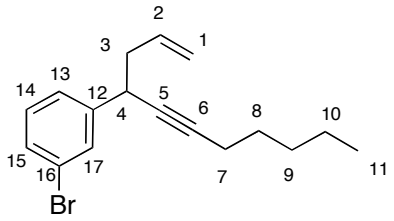
Analyse élémentaire : C, 91,17 ; H, 8,57 ; calc. pour $C_{21}H_{24}$: C, 91,25 ; H, 8,75.

IR-FT (pur) cm^{-1}
3055 ; 2928 ; 2857 ; 1639 ; 1600 ; 1507 ; 1465 ; 1435 ; 1366 ; 1329 ; 1269 ; 1138 ; 1017 ; 993 ; 912 ; 854 ; 815 ; 771 ; 670 ; 654

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,93 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H11) ; 1,41 (m, 4H, H9 – H10) ; 1,56 (m, 2H, H8) ; 2,27 (td, *J* = 2,2 Hz, *J* = 7 Hz, 2H, H7) ; 2,60 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H3) ; 3,85 (m, *J* = 7 Hz, 1H, H4) ; 5,05 (d, *J* = 10 Hz, 1H, H1 *cis*) ; 5,06 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 5,90 (ddt, *J* = 7 Hz, *J* =10 Hz, *J* = 17 Hz, 1H, H2) ; 7,47 (m, 3H, naph); 7,8 (m, 4H, naph).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
14,0 (C11) ; 18,9 (C7); 22,2 (C10) ; 28,8 (C8) ; 31,1 (C9) ; 38,2 (C4) ; 42,9 (C3) ; 81,1 (C5) ; 84,1 (C6) ; 116,8 (C1); 125,5 ; 125,9 ; 126,0 ; 127,6 ; 127,8 ; 128,0 ; 132,4 -133,5 (C13 à C20) ; 135,8 (C2) ; 139,6 (C12).

1-Bromo-3-(undec-1-én-5-yn-4-yl)benzène (484)



$C_{17}H_{21}Br$

Rdt : 71 %

Aspect : huile incolore

R_f = 0,20 (pentane) - révélation UV et acide phosphomolybdique

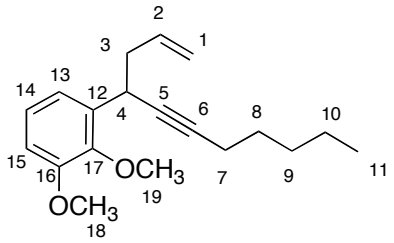
Analyse élémentaire : C, 66,68 ; H, 7,17 ; calc. pour $C_{17}H_{21}Br$: C, 66,89 ; H, 6,93.

IR-FT (pur) cm^{-1}
3055 ; 2928 ; 2857 ; 1639 ; 1600 ; 1507 ; 1465 ; 1435 ; 1366 ; 1329 ; 1269 ; 1138 ; 1017 ; 993 ; 912 ; 854 ; 815 ; 771 ; 670 ; 654

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,92 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H11) ; 1,37 (m, 4H, H9 – H10) ; 1,50 (m, 2H, H8) ; 2,23 (td, *J* = 2,2 Hz, *J* = 7 Hz, 2H, H7) ; 2,46 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H3) ; 3,64 (td, *J* = 2,1 Hz, *J* = 7 Hz, 1H, H4) ; 5,04 (d, *J* = 10 Hz, 1H, H1 *cis*) ; 5,05 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 5,84 (ddt, *J* = 7 Hz, *J* =10 Hz, *J* = 17 Hz, 1H, H2) ; 7,23 (m, 1H, H17) ; 7,37 (m, 2H, 13 - H14) ; 7,52 (m, 1H, H15).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
14.1 (C11) ; 18,9 (C7) ; 22,3 (C10) ; 28,8 (C9) ; 31,2 (C8) ; 37,8 (C4) ; 43,0 (C3) ; 80,4 (C5) ; 84,6 (C6) ; 117,2 (C1) ; 122,5 (C16) ; 126, 3 (C13) ; 129,8 (C15) ; 130,0 (C15) ; 130,8 (C17) ; 135,4 (C2) ; 144,6. (C12)

1,2-Diméthoxy-3-(undec-1-én-5-yn-4-yl)benzène (485)



$C_{19}H_{26}O_2$

Rdt : 85 %. Preparé avec 1.5 eq. d'allyltrimethylsilane

Aspect : Huile incolore

R_f = 0.18 (pentane) - révélation UV et acide phosphomolybdique

Analyse élémentaire : C, 79,63 ; H, 9,28 ; calc. pour $C_{19}H_{26}O_2$: C, 79,68 ; H, 9,15

IR-FT (film) cm^{-1}
2929 ; 2857 ; 1640 ; 1585 ; 1477 ; 1429 ; 1326 ; 1218 ; 1168 ; 1085 ; 1068 ; 1008 ; 911 ; 809 ; 786 ; 745 ; 706 ; 603

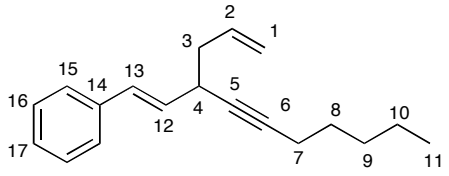
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,92 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H11) ; 1,37 (m, 4H, H9 – H10) ; 1,54 (m, 2H, H8) ; 2,22 (td, *J* = 2,2 Hz, *J* = 7 Hz, 2H, H7) ; 2,45 (m, 2H, H3) ; 3,86 (s, 3H, H18) ; 3,87 (s, 3H, H19) ; 4.10 (m, 1H, H4) ; 5,04 (d, *J* = 10 Hz, 1H, H1 *cis*) ; 5,05 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 5,90 (ddt, *J* = 7 Hz, *J* =10 Hz, *J* = 17 Hz, 1H, H2) ; 6,80 (d, *J* = 1,5 Hz, *J* = 8 Hz, 1H, H15) ; 7,05 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H14) ; 7,13 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 7,8 Hz, 1H, H13).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
14,0 (C11) ; 18,8 (C7) ; 22,2 (C10) ; 28,8 (C8) ; 31,1 (C9) ; 31,4 (C4) ; 41,8 (C3) ; 55,7 – 60,8 (C18 – C19) ; 81,5 (C5) ; 82,8 (C6) ; 110,8 (C15) ; 116,4 (C1) ; 120,5 (C14) ; 123,8 (C13) ; 136,0 (C12) ; 136,2 (C2) ; 146,1 (C16) ; 152,5 (C17).

Réaction avec le (*E*)-1-phényldec-1-én-4-yn-3-ol

La réaction conduit à un mélange inséparable 2 :1 :1 de trois isomères.

(*E*)-(3-Allyldec-1-én-4-ynyl)benzène (488a)



$C_{19}H_{24}$

Rdt : 66 %

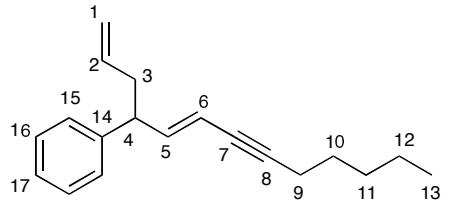
Aspect : huile incolore

R_f = 0,18 (pentane) - révélation UV et acide phosphomolybdique

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,90 (m, 3H; H11) ; 1,34 (m, 4H, H9 – H10) ; 1,53 (m, 2H, H8) ; 2,34 – 2,39 (m, 4H, H3 – H7) ; 3,28 (m, 1H, H4) ; 5,44 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 5,49 ((d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H1 *cis*) ; 5,91 (ddt, *J* = 7 Hz, *J* = 10,2 Hz, *J* = 17 Hz, 1H, H2) ; 6,15 (dd, *J* = 6,3 Hz, *J* = 15,7 Hz, 1H, H12) ; 6,64 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H13) ; 7,16 - 7,39 (m, 5H, H15 - H16 - H17).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
14,0 (C11) ; 18,8 (C7) ; 22,2 (C10) ; 28,8 (C8) ; 31,1 (C9) ; 34,9 (C4) ; 40,5 (C3) ; 80,2 (C5) ; 84,3 (C6) ; 116,8 (C1) ; 126,3 (C17) ; 127,0 (C12) ; 128,5 (2C, C15) ; 130,1-130,2 (3C, C13–C16) ; 135,7 (C2) ; 137,3 (C14)

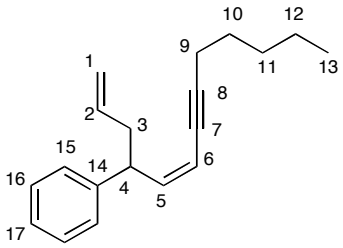
(*E*)-Tridéca-1,5-dién-7-yn-4-ylbenzène (488b)



$C_{19}H_{24}$

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,90 (m, 3H, H13) ; 1,34 (m, 4H, H11 – H12) ; 1,53 (m, 2H, H10) ; 2,24 (td, *J* = 2,2 Hz, *J* = 7 Hz, 2H, H9) ; 2,47 – 2,52 (m, 2H, H3) ; 3,39 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H, H4) ; 4,99 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H1 *cis*) ; 5,03 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 5,45 (d, *J* = 15,8 Hz, H6) ; 5,73 (ddt, *J* = 6,9 Hz, *J* = 10,2 Hz, *J* = 17 Hz, 1H, H2) ; 6,20 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 15,8 Hz, 1H, H5) ; 7,16 - 7,39 (m, 5H, Ph).

(*Z*)-Tridéca-1,5-dién-7-yn-4-ylbenzène (488c)

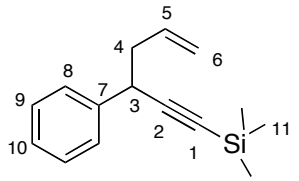


$C_{19}H_{24}$

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,90 (m, 3H; H13) ; 1,34 (m, 4H, H11– H12) ; 1,53 (m, 2H, H10) ; 2,27 (td, *J* = 1,9 Hz, *J* = 7 Hz, 2H, H9) ; 2,49 – 2,60 (m, 2H, H3) ; 4,04 (dt, *J* = 7,4 Hz, *J* = 9,6 Hz, 1H, H4) ; 4,99 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H1 *cis*) ; 5,03 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 5,06 – 5,14 (m, 1H, H6) ; 5,73 (ddt, *J* = 6,9 Hz, *J* = 10,2 Hz, *J* = 17 Hz, 1H, H2) ; 5,91 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H, H5) ; 7,16 - 7,39 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) Mélange 1:1 des Isomères *E* (ALC196b) et *Z* (ALC196c) δ ppm
14, 0 (C13) ; 19,4 – 19,6 (C9) ; 22,2 – 22,3 (C12) ; 28,5 (C10) ; 31,1 (C11) ; 39,7 – 39,9 (C3) ; 45,8 – 48,9 (C4) ; 77,3 - 80,2 - 90,1 – 95,2 (C7-C8) ; 109,5 – 110,3 (C5) ; 116,1 – 116,5 (C1) ; 126,3 – 127,2 – 127,4 – 128,5 (C15 - C17) ; 136,2- 136,5 (C2) ; 142,9 – 143,7 (C14) ; 144,6 - 145,2 (C6)

Triméthyl(3-phénylhex-5-én-1-ynyl)silane (489)



$C_{15}H_{20}Si$

Rdt : 71 %

Aspect : huile incolore

R_f = 0,20 (pentane) - révélation UV et acide phosphomolybdique

IR-FT (film) cm^{-1}
3064 ; 3029 ; 2958 ; 2173 ; 1641 ; 1601 ; 1493 ; 1453 ; 1248 ; 1054 ; 1030 ; 995 ; 915 ; 878 ; 820 ; 756 ; 696 ; 646

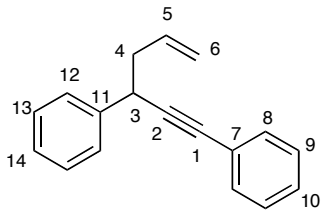
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,23 (s, 9H, H11) ; 2,55 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, H4) ; 3,72 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H3) ; 5,04 (d, *J* = 11 Hz, 1H, H6 *cis*) ; 5,07 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H6 *trans*) ; 5,85 (m , 1H, H5) ; 7,30-7,35 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
0,2 (C11) ; 38,8 (C3) ; 42,7 (C4) ; 87,7 (C2) ; 107,5 (C1) ; 116,8 (C6) ; 126,6 (C10) ; 127,4 (2C, C8) ; 128,2 (2C, C9) ; 135,1 (C5) ; 140,9 (C7).

Données en accord avec la littérature.[8]

[8] Luzung, M. R.; Toste, F. D. *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 15760.

Hex-5-én-1-yne-1,3-diyldibenzène (482)



$C_{18}H_{16}$

Rdt : 97 %

Aspect : huile incolore

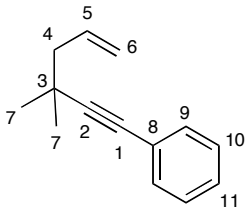
R_f = 0,22 (pentane) - révélation UV et acide phosphomolybdique

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
2,62 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H4) ; 3,94 (t, *J* = 7 Hz, 1H, H3) ; 5,13 (m, 2H, H6) ; 5,96 (ddt, *J* = 7 Hz, *J* = 10,1 Hz, *J* = 17,1 Hz, 1H, H5) ; 7,30-7,49 (m, 10H, H7 à H14).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
38,6 (C3) ; 42,8 (C4) ; 83,8 (C2) ; 90,9 (C1) ; 117,1 (C6) ; 123,7 (C7) ; 125,9 (C14) ; 126,3 (14) ; 126,8 (C10) ; 127,3 (2C, C8) ; 127,6 (2C, C12) ; 127,8 (2C, C13) ; 131,9 (2C, C9) ; 135,5 (C5) ; 141,4 (C11).

Données en accord avec la littérature.[8]

(3,3-Diméthylhex-5-én-1-ynyl)benzène (491)



$C_{14}H_{16}$

Rdt : 59 %

Aspect : huile incolore

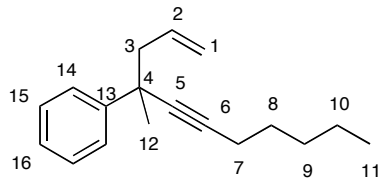
R_f = 0,64 (pentane) - révélation UV et acide phosphomolybdique

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm
1,31 (s, 6H), 2,29 (d, *J* =7,2Hz, 2H), 5,14 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 16,8Hz, 1H), 6,04 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,42 (m, 2H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
29,0 (C7) ; 31,5 (C3) ; 47,9 (C4) ; 80,7 (C2) ; 97,1 (C1) ; 117,5 (C6) ; 124,2 (C11) ; 127,5 (2C, C9) ; 128,5 (2C, C10) ; 131,8 (C5) ; 135,5 (C8)

Données en accord avec la littérature.[8]

(4-Méthylundec-1-én-5-yn-4-yl)benzène (492)



$C_{18}H_{24}$

Rdt : 33 %

Aspect : huile incolore qui se décompose rapidement à température ambiante

R_f = 0,24 (pentane) - révélation UV et acide phosphomolybdique

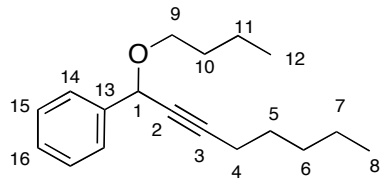
IR-FT (pur) cm^{-1}
2956 ; 2928 ; 2858 ; 1640 ; 1599 ; 1494 ; 1445 ; 1372 ; 1329 ; 1292 ; 1184 ; 1076 ; 1028 ; 993 ; 912 ; 760 ; 710 ; 641

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,93 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H11) ; 1,40 (m, 4H, H9-H10) ; 1,54 (s, 3H, H12) ; 1,55 (m, 2H, H8) ; 2,27 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, H7) ; 2,52 (m, 2H, H3) ; 5,00 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 5,01 (d, *J* = 12 Hz, 1H, H1 *cis*) ; 5,80 (m, 1H, H2) ; 7,23 (m, 3H, H15-H16) ; 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, H14).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
14,0 (C11) ; 18,8 (C7) ; 22,2 (C10) ; 28,8 (C89) ; 29,5 (C12) ; 31,1 (C9) ; 40,0 (C4) ; 48,9 (C3) ; 84,0 (C5) ; 84,9 (C6) ; 117,2 (C1) ; 126,2 (3C, C14 – C16) ; 128,0 (2C, C15) ; 135,2 (C2) ; 146,0 (C13).

Compte tenu de l'instabilité de ce produit, nous n'avons pas été en mesure d'effectuer une analyse élémentaire.

(1-Butoxyoct-2-ynyl)benzène (493)



$C_{18}H_{27}O$

Rdt : 88 %. Preparé avec 1.2 eq. de 1-butanol et 1% de $NaAuCl_4.2H_2O$.

Aspect : huile jaune

R_f = 0,63 (heptane/AcOEt 9:1) - révélation UV et acide phosphomolybdique

M (IE) = (m/z) 259 (9, $[MH]^+$) ; 258 (26, $[M]^+$) ; 201 (13) ; 192 (65) ; 188 (53) ; 185 (11) ; 16079) ; 118 (100) ; 91 (79, $[PhCH_2]^+$) ; 77 (29, $[Ph]^+$) ; 69 (52) ; 57 (49) ; 55 (42) ; 51 (36)

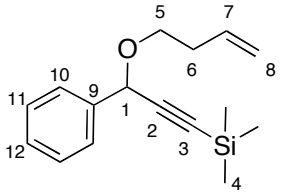
Analyse élémentaire : C, 83,84 ; H, 10,01 ; calc. pour $C_{18}H_{27}O$: C,83,67 ; H, 10,14

IR-FT (pur) cm^{-1}
3063 ; 3030 ; 2956 ; 2930 ; 2860 ; 2223 ; 1602 ; 1494 ; 1453 ; 1378 ; 1329 ; 1304 ; 1193 ; 1132 ; 1080 ; 1042 ; 1029 ; 1005 ; 916 ; 842 ; 727 ; 695 ; 638

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,91 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H8) ; 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, H12) ; 1,29-1,46 (m, 6H, H6 – H7 – H11) ; 1,51-1,66 (m, 4H, H5 – H10) ; 2,28 (td, *J* = 2,2 Hz, *J* = 7,0 Hz, 2H, H4) ; 3,48 (dt, *J* = 6,7, *J*= 9 Hz, 1H, H9) ; 3,64 (dt, *J* = 6,7 Hz, *J* = 8,9 Hz, 1H, H9') ; 5,15 (s,1H, H1) ; 7,31-7,39 (m, 3H, H15 – H16) ; 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H, H14)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
14,0 (C12) ; 14,1 (C8) ; 19,0 (C4) ; 19,5 (C11) ; 22,3 (C7) ; 28,5 (C5) ; 31,2 (C6) ; 31,9 (C10) ; 68,0 (C9) ; 71,8 (C1) ; 78,3 (C2) ; 88,3 (C3) ; 127,5 (2C, C14) ; 128,2 (C16) ; 128,5 (2C, C15) ; 139,8 (C13)

(3-(But-3-ényloxy)-3-phénylprop-1-ynyl)triméthylsilane (494)



$C_{16}H_{12}OSi$

Rdt : 75 %

Aspect : huile incolore

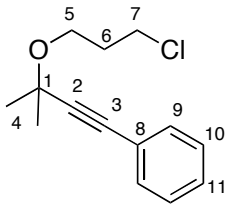
R_f = 0,57 (heptane/EtOAc 9:1) - révélation UV et acide phosphomolybdique

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,22 (s, 9H, H4) ; 2,40 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H, H6) ; 3,57 (dt, *J* = 7,1 Hz, *J* = 8,5 Hz, 1H, H5) ; 3,71 (dt, *J* = 6,9 Hz, *J* = 8,8 Hz, 1H, H5') ; 5,05 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H8 *cis*) ; 5,12 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H, H8 *trans*) ; 5,21 (s, 1H, H1) ; 5,85 (ddt, *J* = 6,7 Hz, *J* = 10,3 Hz, *J* = 17 Hz, 1H, H7) ; 7,31-7,39 (m, 3H, H11 – H12) ; 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H10).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
0,06 (C4) ; 34,2 (C6) ; 67,6 (C5) ; 72,0 (C1) ; 92,7 (C2) ; 103,3 (C3) ; 116,5 (C8) ; 127,6 (2C, C10) ; 128,4 (C12) ; 128,5 (2C, C11) ; 135,4 (C7) ; 138,6 (C9).

Données en accord avec la littérature.[9]

(3-(3-Chloropropoxy)-3-méthylbut-1-ynyl)benzène (495)



$C_{14}H_{17}OCl$

Rdt : 79 %

Aspect : huile incolore

R_f = 0,5 (heptane/éther 25:1) - révélation UV et acide phosphomolybdique

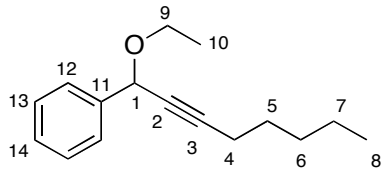
[9] Sherry, B. D.; Radosevich, A. T.; Toste, F. D. *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 6076

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
1,56 (s, 6H, H4) ; 2,07 (~pent, *J* = 6,1 Hz, 2H, H6) ; 3,70 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H7) ; 3,78 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, H5) ; 7,32 (m, 3H, H10 – H11) ; 7,44 (m, 2H, H9).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
28,6 (C4) ; 33,3 (C6) ; 42,2 (C7) ; 60,6 (C5) ; 70,5 (C1) ; 84,0 (C2) ; 91,6 (C3) ; 122,9 (C8) ; 128,2 (C11) ; 128,3 (2C, C9) ; 131,7 (2C, C10).

Données en accord avec la littérature.[9]

(1-Ethoxyoct-2-ynyl)benzène (496)



Préparé avec 1% de $NaAuCl_4.2H_2O$

$C_{16}H_{22}O$

Rdt : 60 %

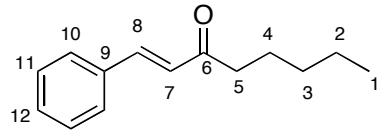
Aspect : huile incolore

R_f = 0,35 (Heptane/AcOEt 85:15) - révélation UV et acide phosphomolybdique

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,91 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H8) ; 1,2 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H10) ; 1,37 (m, 4H, H6 – H7) ; 1,57 (m, 2H, H5) ; 2,29 (td, *J* = 1,9 Hz, *J* = 7 Hz, 2H, H4) ; 3,5 (m, 1H, H9) ; 3,70 (m, 1H, H9') ; 5,1 (s, 1H, H1) ; 7,30-7,40 (m, 3H, H13 – H14) ; 7,53 (m, 2H, H12).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
14,1 (C8) ; 15,2 (C10) ; 18,8 (C4) ; 22,2 (C7) ; 28,3 (C5) ; 31,1 (C6) ; 63,5 (C9) ; 71,6 (C1) ; 78,2 (C2) ; 88,2 (C3) ; 127,4 (C12) ; 128,1 (C14) ; 128,4 (C13) ; 139,6 (C11).

(*E*)-1-Phényloct-1-én-3-one (497)



Préparée avec 5% de $NaAuCl_4.2H_2O$

$C_{14}H_{18}O$

Rdt : 58 %

Aspect : huile incolore

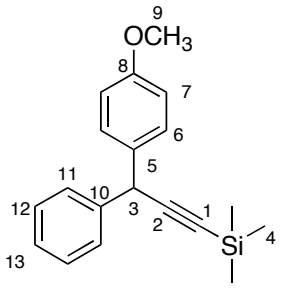
R_f = 0,35 (Heptane/AcOEt 85:15) - révélation UV et acide phosphomolybdique

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm

0,93 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H1) ; 1,37 (m, 4H, H2 – H3) ; 1,70 (m, 2H, H5) ; 2,67 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H5) ; 6,70 (d, *J* = 16 Hz, H7) ; 7,30-7,40 (m, 3H, H11 – H12) ; 7,53 (m, 2H, H10) ; 7,56 (d, *J* = 16 Hz, H8)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
13,9 (C1) ; 22,5 (C2) ; 24,1 (C4) ; 29,7 (C3) ; 40,9 (C5) ; 126,3 (C7) ; 128,2 (2C, C10) ; 128,9 (2C, C11) ; 130,4 (C12) ; 134,6 (C9) ; 142,3 (C8) ; 200,7 (C6)

Données en accord avec la littérature.[10]

(3-(4-Méthoxyphényl)-3-phénylprop-1-ynyl)triméthylsilane (500)



$C_{19}H_{12}OSi$

Rdt : 65 %. Preparé avec 1.1 éq. d'anisole.

Aspect : huile incolore

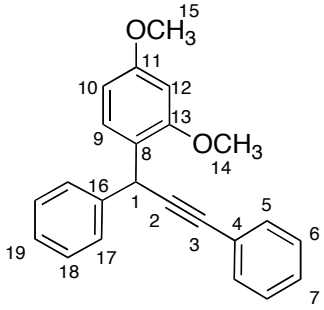
R_f = 0,20 (pentane) - révélation UV et acide phosphomolybdique

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,27 (s, 9H, H4) ; 2,96 (s, 3H, H9) ; 5,00 (s, 1H, H3) ; 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H6) ; 7,20 -7,33 (m, 5H, H7 - H12 - H13) ; 7,38 (m, 2H, H11).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
0,1 (3C, C4) ; 43,3 (C3) ; 55,3 (C9) ; 88,9 (C2) ; 107,1 (C1) ; 114,1 (2C, C6) ; 126,7 (C13) ; 127,8 (2C, C11) ; 128,5 (2C, C12) ; 128,8 (2C, C7) ; 133,8 (C5) ; 141,9 (C10) ; 158,5 (C8)

Données en accord avec la littérature. [11]

(3-(2,4-Diméthoxyphényl)prop-1-yne-1,3-diyl)dibenzène (366)



$C_{23}H_{20}O_2$

[10] Katritzky, A. R.; Feng, D.; Lang, H. *J Org Chem* **1997**, *62*, 706
[11] Ishikawa, T.; Okano, M.; Aikawa, T.; Saito, S. *J Org Chem* **2001**, *66*, 4635

Rdt : 75%. Préparé avec 5 éq. de 1,3-diméthoxybenzène.

Aspect : solide blanc

PF = 68°C

R_f = 0,45 (heptane/AcOEt 9:1) - révélation UV et acide phosphomolybdique

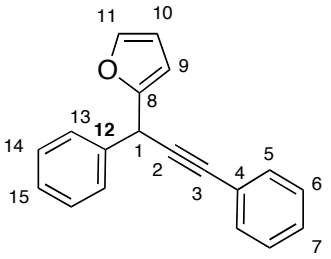
IR-FT (pur) cm^{-1}
3057 ; 3024 ; 2923 ; 2836 ; 1610 ; 1585 ; 1502 ; 1488 ; 1468 ; 1451 ; 1416 ; 1337 ; 1287 ; 1260 ; 1212 ; 1190 ; 1175 ; 1157 ; 1114 ; 1074 ; 1042 ; 1033 ; 910 ; 834 ; 783 ; 770 ; 751 ; 740 ; 697 ; 687

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
3,82 (s, 3H, H15) ; 3,83 (s, 3H, H14) ; 5,63 (s, 1H, H1) ; 6,48 (d, *J* = 2,4Hz, 1H, H12) ; 6,53 (dd, *J* = 2,4Hz, *J* = 8,4Hz, 1H, H10) ; 7,19-7,24 (m, 1H, H7) ; 7,29-7,34 (m, 5H, H8 - H18 - H19) ; 7,47-7,54 (m, 4H, H5 - H17) ; 7,54 (d, *J* = 8,3Hz, 1H, H9).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
36,3 (C1) ; 55,6 (C15) ; 55,8 (C14) ; 83,6 (C3) ; 91,4 (C2) ; 98,8 (C12) ; 104,8 (C10) ; 123,1 (C8) ; 124,0 (C4) ; 126,6 (2C, C17) ; 128,0 (2C, C18) ; 128,4 (2C, C5) ; 128,5 (2C, C6) ; 129,7 (C9) ; 131,9 (C7) ; 142,3 (C16) ; 157,3 (C13) ; 160,1 (C11).

Données en accord avec la littérature.[12]

2-(1,3-Diphénylprop-2-ynyl)furane (368)



$C_{19}H_{14}O$

Rdt : 46%

Aspect : huile jaune

R_f = 0,48 (heptane/AcOEt 9:1) - révélation UV et acide phosphomolybdique

IR-FT (pur) cm^{-1}
3059 ; 3027 ; 2922 ; 1596 ; 1488 ; 1452 ; 1442 ; 1256 ; 1221 ; 1176 ; 1136 ; 1069 ; 1027 ; 1002 ; 988 ; 914 ; 884 ; 811 ; 754 ; 718 ; 688

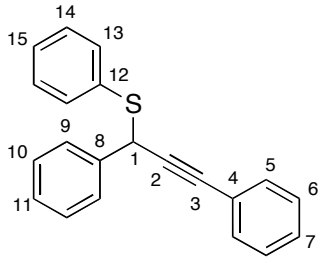
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
5,29 (s, 1H, H1) ; 6,30 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H9) ; 6,34 (dd, *J*= 1,9Hz, *J* = 3,2Hz, 1H, H10) ; 7,29-7,41 (m, 7H, H6 - H7 - H14 - H15) ; 7,48-7,52 (m, 4H, H5 - H13 - H11)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
38,0 (C1) ; 84,1(C3) ; 87,6 (C2) ; 106,8 (C10) ; 110,5 (C9) ; 123,3 (C4) ; 127,5 – 128,0 – 128,4 – 128,8 – 131,9 (Ph) ; 139,0 (C12) ; 142,4 (C11) ; 153,9 (C8).

Données en accord avec la litérature.[12]

[12] Kennedy-Smith, J. J.; Young, L. A.; Toste, F. D. *Org Lett* **2004**, *6*, 1325

(1,3-Diphénylprop-2-ynyl)(phényl)sulfane (353)



$C_{21}H_{16}S$

Rdt : 50 %

Aspect : huile incolore

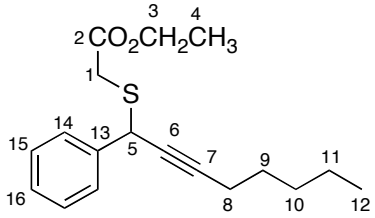
R_f = 0,52 (Heptane/EtOAc 9:1) - révélation UV et anisaldéhyde

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
5,24 (s, 1H, H1) ; 7,29-7,37 (m, 9H, H6 - H7 - H10 - H11 - H14 - H15) ; 7,39-7,42 (m, 2H, H9) ; 7,45-7,50 (m, 4H, H5 - H13)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
44,4 (C1); 87,0 (C2) ; 87,5 (C3) ; 123,1 (C12) ; 128,0 - 128,2 - 128,4 - 128,4 - 128,6 - 128,6 - 128,8 - 131,8 (Ph) ; 133,5 (C4) ; 134,6 (C12) ; 138,2 (C8)

Données en accord avec la littérature.[13]

2-(1-Phényloct-2-ynylthio)éthanoate d'éthyle (501)



$C_{18}H_{24}O_2S$

Rdt : 66 %

Aspect : huile incolore.

R_f = 0,70 (Heptane/EtOAc 9:1) - révélation UV et acide phosphomolybdique

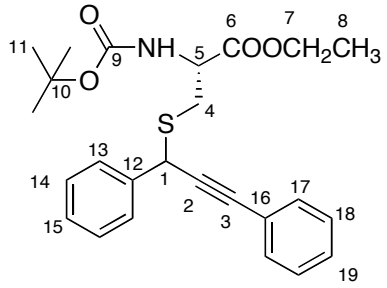
Analyse élémentaire : C, 71,01 ; H, 8,37 - calc. pour $C_{18}H_{24}O_2S$: C, 71,01 ; H, 7,95.
IR - FT (pur) cm^{-1}
2956 ; 2930 ; 2860 ; 1731 (C=O) ; 1598 ; 1449 ; 1366 ; 1264 ; 1204 ; 1174 ; 1153 ; 1125 ; 1095 ; 1026 ; 910 ; 750 ; 688 ; 647

[13] Inada, Y.; Nishibayashi, Y.; Hidai, M.; Uemura, S. *J Am Chem Soc* **2002**, *124*, 15172

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
0,92 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H12) ; 1,24-1,44 (m, 4H, H10 – H11) ; 1,30 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H4) ; 1,60 (m, 2H, H9) ; 2,30 (td, *J* = 2,2 Hz, *J*= 7 Hz, 2H, H8) ; 3,23 (d, *J* = 15 Hz, 1H, H1) ; 3,50 (d, *J* = 15 Hz, 1H, H1') ; 4,19 (q, *J* = 7 Hz, 2H, H3) ; 5,01 (s, 1H, H5) ; 7,30 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H16) ; 7,52 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, H15) ; 7,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, H14)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
14,1 (C12) ; 14,3 (C4) ; 19,0 (C8) ; 22,3 (C11) ; 28,6 (C9) ; 31,2 (C10) ; 33,8 (C1) ; 39,7 (C5) ; 61,5 (C3) ; 77,0 (C6) ; 87,6 (C7) ; 127,5 (C16) ; 128,2 (2C, C14) ; 128,7 (2C, C15) ; 138,2 (C13) ; 170,4 (C2)

(2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(1,3-diphénylprop-2-ynylthio)propanoate d'éthyle (502)



La réaction conduit à un mélange inséparable 1:1 de diastéréoisomères

$C_{25}H_{29}NO_4S$

Rdt : 35 %

Aspect : huile incolore

R_f = 0,47 (Heptane/EtOAc 7:3) - révélation UV et acide phosphomolybdique

IR-FT (pur) cm^{-1}
3358 (NH) ; 2976 ; 2928 ; 1736 (C=O) ; 1711 (C=O) ; 1697 ; 1488 ; 1453 ; 1366 ; 1341 ; 1246 ; 1159 ; 1051 ; 1024 ; 859

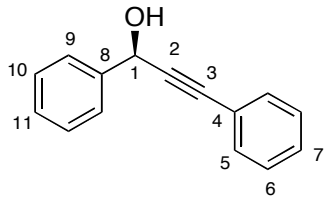
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
1er diastéréoisomère : 1,25 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, H8) ; 1,46 (s, 9H, H11) ; 2,93 (dd, *J* = 7 Hz, *J*= 13,9 Hz, 1H, H4) ; 3,43 (dd, *J* = 3,9 Hz, *J* = 13,9 Hz, 1H, H4) ; 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H7) ; 4,65 (bs, 1H, H5) ; 5,21 (s, 1H, H1) ; 5,35 (t, J = 7,7 Hz, NH) ; 7,31-7,40 (m, 6H, H14 - H15 - H18 - H19) ; 7,50-7,60 (m, 4H, H13 - H17)

2nd diastéréoisomère : 1,27 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, H8) ; 1,45 (s, 9H, H11) ; 3,07 (dd, *J* = 7 Hz, *J*= 13.9 Hz, 1H, H4) ; 3,31 (dd, *J* = 5,1 Hz, *J* = 14 Hz, 1H, H4) ; 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H7) ; 4,60 (bs, 1H, H5) ; 5,21 (s, 1H, H1) ; 5,35 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, NH) ; 7,31-7,40 (m, 6H, H14 - H15 - H18 - H19) ; 7,50-7,60 (m, 4H, H13 - H17)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
1er diastéréoisomère : 14,3 (C8) ; 28,5 (3C, C11) ; 34,8 (C4) ; 39,6 (C1) ; 53,1 (C5) ; 61,9 (C7) ; 80,2 (C10) ; 86,7 (C2) ; 86,9 (C3) ; 122,7 (C16) ; 128,1 (2C, C18) ; 128,1 (C15) ; 128,4 (2C, C14) ; 128,5 (C19) ; 128,8 (2C, C13) ; 131,9 (2C, C17) ; 137,8 (C12) ; 155,3 (C9) ; 171,1 (C6)

2nd diastéréoisomère : 14,3 (C 8) ; 28,5 (C11) ; 34,5 (C4) ; 39,9 (C1) ; 53,2 (C5) ; 61,9 (C7) ; 80,2 (C10) ; 86,5 (C2) ; 86,6 (C2) ; 122,8 (C16) ; 128,1 (2C, C18) ; 128,2 (C15) ; 128,4 (2C, C14) ; 128,6 (C19) ; 128,8 (2C, C13) ; 131,9 (2C, C17) ; 137,9 (C12) ; 155,4 (C9) ; 171,2 (C6)

Synthèse du (*R*)-1,3-diphényl-2-propyn-1-ol ((*R*)-480)



Une solution de (*R*)-Alpine-Borane® (0,5 M dans THF, 4,3 mL, 2,15 mmol.) est placée dans un ballon de 100 mL sous argon. Le solvant est ensuite évaporé sous vide pour donner une huile jaune pâle. L'atmosphère d'argon est rétablie et l'huile est refroidie à 0°C. La 1,3-diphenylprop-2-yn-1-one (0,4g, 1.94 mmol.) est alors ajoutée à la seringue et le mélange est ramené à température ambiante et agité pendant quatre jours. Après traitement à l'acétaldéhyde (0,5mL, 8.95 mmol.), le mélange est agité pendant une heure, puis dilué avec du THF (1 mL), et on ajoute une solution de NaOH 15% (1,3 mL) et une solution de H_2O_2 à 30% (1,3 mL). Le ballon, équipe d'un réfrigérant, est alors chauffé à 40 °C pendant 4 heures, puis le mélange est ramené à température ambiante. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée par NaCl aqueux saturé et séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation des solvants, le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant heptane/AcOEt 95:5) pour donner 231 mg du produit désiré.

$C_{15}H_{12}O$

Rdt : 35 %

Aspect : huile incolore

R_f = 0,14 (Heptane/EtOAc 85:15) - révélation UV et acide phosphomolybdique

IR-FT (pur) cm^{-1}
3323 (OH) ; 3060 ; 3031 ; 2870 ; 2228 (C≡C) ; 1883 ; 1597 ; 1488 ; 1453 ; 1442 ; 1378 ; 1278 ; 1188 ; 1070 ; 1029 ; 996 ; 959 ; 915 ; 820 ; 753 ; 718 ; 688 ; 637

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm
2,3 (d, *J* = 6 Hz, 1H, OH) ; 5,72 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H1) ; 7,30-7,50 (m, 8H, H6 - H7 - H9 - H10 - H11) ; 7.64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm
65,1 (C1) ; 86,7 (C3) ; 88,7 (C2) ; 122,4 (C4) ; 126,8 (C9) ; 128,3 (C10) ; 128,46 (C11) ; 128,6 (C7) ; 128,7 (C6) ; 131,8 (C5) ; 140,7 (C8)

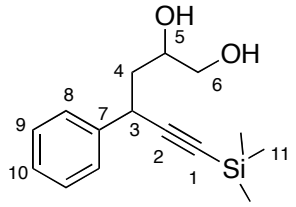
HPLC chirale[14] colonne OD Hexane/iPrOH 90:10 - 1 mL/ minute – t_R = 11,5 min. (maj.) ; 19,4 min. (min.)
ee = 96%

Données en accord avec la littérature.[15]

[14] Moore, D.; Pu, L. *Org Lett* **2002**, *4*, 1855
[15] Midland, M. M.; Tramontano, A.; Kazubski, A.; Graham, R. S.; Tsai, D. J. S.; Cardin, D. B. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371

Partie Expérimentale : Partie 2 - Chapitre 3

4-Phényl-6-(triméthylsilyl)hex-5-yne-1,2-diol (593)



A une solution de tétraoxyde d'osmium (305 mg, 0,03 mmol) et d'oxyde de *N*-méthylmorpholine (78 mg, 0,66 mmol) dans l'eau (0,6 mL) est ajoutée une solution de l'ényne **492** (130 mg, 0,6 mmol) dans l'acétone (0,6 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 45 minutes jusqu'à la fin de la réaction (CCM), puis traité avec Na_2SO_3 (40 mg). Après 45 minutes d'agitation supplémentaires, la solution est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par NaCl aqueux saturé puis séchée sur $MgSO_4$ avant d'être concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : Hexane/AcOEt 1:1) pour donner 110 mg du diol désiré sous la forme d'un mélange 1:1 de deux diastéréosimoères.

$C_{15}H_{22}O_2Si$

Rdt : 70%

Aspect : Solide blanc

PF = 72°C

R_f = 0,34 (heptane/AcOEt 1:1) - révélation UV et anisaldéhyde (bleu sombre)

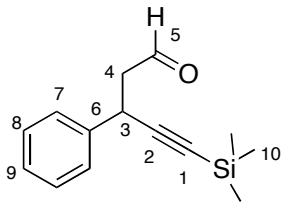
M (ESI) = (m/z) 285 (100, $[MNa]^+$)

IR-FT (pur) cm^{-1}
3268 (OH) ; 2953 ; 2918 ; 2170 (C≡C) ; 1600 ; 1493 ; 1452 ; 1247 ; 1097 ; 1063 ; 1045 ; 965 ; 925 ; 892 ; 835 ; 757 ; 695 ; 666 ; 548

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz) δ ppm
1er diastéréoisomère : 0,20 (s, 9H, H11) ; 1,71 - 1,90 (m, 2H, H4) ; 3,46 - 3,53 (m, 1H, H6) ; 3,64 (td, *J* = 3,3 Hz, *J* = 10 Hz, 1H, H6') ; 3,99 (dd, *J* = 4,7 Hz, *J* = 10 Hz, 1H, H3) ; 4,02 - 4,1 (m, 1H, H5) ; 7,22 - 7,41 (m, 5H, H8 - H9 - H10)
2ème diastéréoisomère : 0,20 (s, 9H, H11) ; 1,80 - 2,05 (m, 2H, H4) ; 3,46 - 3,53 (m, 1H, H6) ; 3,64 (td, *J* = 3,3 Hz, *J* = 10 Hz, 1H, H6') ; 3,75 - 3,83 (m, 1H, H3) ; 3,87 (dd, *J* = 7,4 Hz, *J* = 7,9 Hz) ; 7,22 - 7,41 (m, 5H, H8- H9 - H10)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
1er diastéréoisomère : 0,15 (3C, C11) ; 35,3 (C3) ; 42,0 (C4) ; 66,6 (C6) ; 70,4 (C5) ; 89,9 (C1) ; 107,4 (C2) ; 127,0 (C10) ; 127,4 (2C, C8) ; 128,8 (2C, C9) ; 141,0 (C7)
2ème diastéréoisomère : 0,24 (3C, C11) ; 35,9 (C3) ; 42,0 (C4) ; 67,0 (C6) ; 70,7 (C5) ; 88,9 (C1) ; 107,4 (C2) ; 127,4 (C10) ; 127,6 (2C, C8) ; 128,8 (2C, C9) ; 141,4 (C7)

3-Phényl-5-(triméthylsilyl)pent-4-ynal (591)



A une solution du diol **595** (150 mg, 0,57 mmol.) dans le toluène (10 mL) est ajouté le tétraacétate de plomb (380 mg, 0,86 mmol.). Après 2h30 de réaction à témparature ambiante le mélange est traité avec de la silice, puis agité encore pendant 45 minutes. Après évaporation du toluèe, le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 7:3) pour donner 118 mg du produit désiré.

$C_{14}H_{18}OSi$

Rdt : 90%

Aspect : huile incolore

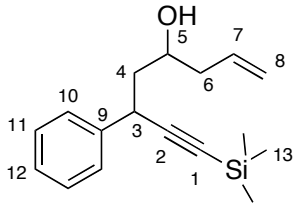
R_f = 0,65 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (jaune)

IR-FT (pur) cm^{-1}
2954 ; 2897 ; 2725 ; 2171 (C≡C) ; 1724 (C=O) ; 1601 ; 1493 ; 1453 ; 1406 ; 1248 ; 1068 ; 1028 ; 956 ; 913 ; 837 ; 757 ; 696 ; 648

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz) δ ppm
0,20 (s, 9H, H10) ; 2,81 (ddd, *J* = 1,9 Hz, *J* = 6,2 Hz, *J* = 16,7 Hz, 1H, H4) ; 2,90 (ddd, *J* = 1,9 Hz, *J* = 7,9 Hz, *J* = 16,7 Hz, 1H, H4') ; 4,24 (dd, *J* = 6,3 Hz, *J* = 7,8 Hz, 1H, H3) ; 7,25 - 7,42 (m, 5H, H7 - H8 - H9) ; 9,81 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, H5)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
0,15 (3C, C10) ; 32,9 (C3) ; 51,3 (C4) ; 89,0 (C1) ; 106,0 (C2) ; 127,4 (C7) ; 129,1 (3C, C8 - C9) ; 140,0 (C6) ; 200,3 (C5)

6-Phényl-8-(triméthylsilyl)oct-1-èn-7-yn-4-ol (595)



L'aldéhyde **593** (82 mg, 0,36 mmol.) est mis en solution dans le THF (1,5 mL) à -78°C sous argon. Le chlorure d'isopropyl magnésium (2M dans THF, 0,5 mL, 1 mmol) est ajouté avec précaution et le mélange est agité pendant une heure, puis ramené à température ambiante. Après traitement avec NH_4Cl aqueux saturé, la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée par NaCl aqueux saturé, puis séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant heptane/AcOEt 95:5) pour donner 86 mg de l'alcool désiré.

$C_{17}H_{24}OSi$

Rdt : 88%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,53 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (vert)

M (ESI) = (m/z) 295,1 (100, $[MNa]^+$)

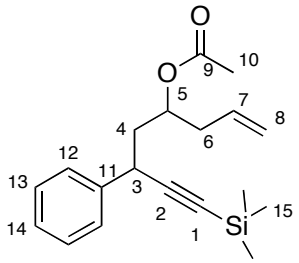
HRMS (ESI) = (m/z) $[MNa]^+$ 295,1480 calc. pour $C_{17}H_{24}ONaSi$ 295,1494

IR-FT (pur) cm^{-1}
3364 (OH) ; 3069 ; 3028 ; 2957 ; 2919 ; 2170 (C≡C) ; 1640 ; 1602 ; 1493 ; 1453 ; 1405 ; 1248 ; 1050 ; 992 ; 914 ; 837 ; 756 ; 697 ; 652 ; 620

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz) δ ppm
1er diastéréoisomère : 0,20 (s, 9H, H13) ; 1,88 (ddd, *J* = 3,5 Hz, *J* = 7,3 Hz, *J* = 13,8 Hz, 1H, H4) ; 2,93 (dt, *J* = 8,4Hz, *J* = 13,8 Hz, 1H, H4') ; 2,19 - 2,34 (m, 2H, H6) ; 3,72 (m, 1H, H5) ; 3,85 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, H3) 5,11 - 5,15 (m, 2H, H8) ; 5,77 - 5,88 (m, 1H, H7) ; 7,23 - 7,27 (m, 1H, H12) ; 7,32 - 7,40 (m, 4H, H10 - H11)
2ème diastéréoisomère : 0,20 (s, 9H, H13) ; 1,80 - 1,84 (m, 2H, H4) ; 2,03 (s large, 1H, OH) ; 2,19 - 2,34 (m, 2H, H6) ; 4,00 (dd, *J* = 5,5 Hz, *J* = 9,4 Hz, 1H, H3) ; 4,02 (m, 1H, H5) ; 5,11 - 5,15 (m, 2H, H8) ; 5,77 - 5,88 (m, 1H, H7) ; 7,23 - 7,27 (m, 1H, H12) ; 7,32 - 7,40 (m, 4H, H10 - H11)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
1er diastéréoisomère : 0,17 (3C, C13) ; 35,6 (C3) ; 42,0 (C4) ; 45,4 (C6) ; 68,9 (C5) ; 89,3 (C1) ; 108,7 (C2) ; 118,3 (C8) ; 126,9 (C12) ; 127,1 (2C, C10) ; 128,8 (2C, C11) ; 134,5 (C7) ; 138,2 (C9)
2ème diastéréoisomère : 0,26 (3C, C13) ; 36,2 (C3) ; 42,3 (C4) ; 45,7 (C6) ; 69,4 (C5) ; 89,3 (C1) ; 108,7 (C2) ; 118,3 (C8) ; 127,1 (C12) ; 127,7 (2C, C10) ; 128,8 (2C, C11) ; 134,5 (C7) ; 138,2 (C9)

Ethanoate de 6-Phényl-8-(triméthylsilyl)oct-1-èn-7-yn-4-yle (596)



L'alcool **597** (20 mg, 0,07 mmol.) est mis en solution dans le dichlorométhane (0,5 mL) à température ambiante sous argon. L'anhydride acétique (35 µL, 0,37 mmol.), la triéthylamine (52 µL, 0,37 mmol.) et la DMAP (un cristal) sont ajoutés tour à tour et le mélange est agité pendant 30 minutes. Le dichlorométhane est alors évaporé et le résidu est puriffié sur colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 95:5) pour donner 19 mg du produit désiré.

$C_{19}H_{26}O_2Si$

Rdt : 86%

Aspect : huile incolore

R_f = 0,70 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (vert)598)

M (ESI) = (m/z) 337,1 (100, $[MNa]^+$) ; 338,1 (5, $[MHNa]^+$)

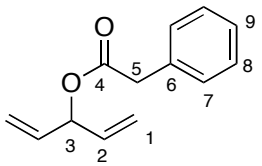
HRMS (ESI) = (m/z) $[MNa]^+$ 337,1582 calc. pour $C_{19}H_{26}O_2NaSi$ 337,1600

IR-FT (pur) cm^{-1}
3080 ; 3023 ; 2958 ; 2914 ; 2170 (C≡C) ; 1738 (C=O) ; 1640 ; 1599 ; 1493 ; 1452 ; 1372 ; 1229 ; 1129 ; 1029 ; 992 ; 917 ; 838 ; 757 ; 697 ; 667 ; 652 ; 618

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz) δ ppm
1er diastéréoisomère : 0,19 (s, 9H, H15) ; 1,88 - 2,00 (m, 4H, H4 - H6) ; 2,04 (s, 3H, H10) ; 3,77 (dd, *J* = 5,1 Hz, *J* = 10,5 Hz, 1H, H3) ; 5,07 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H8 *cis*) ; 5,08 (d, *J* = 15,7 1H, H8 *trans*) ; 5,20 (ddt, *J* = 3,7 Hz, *J* = 5,8 Hz, *J* = 9,5 Hz, 1H, H5) ; 5,75 (m, 1H, H7) ; 7,25 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H, H14) ; 7,30 - 7,37 (m, 4H, H12 - H13)
2ème diastéréoisomère : 0,19 (s, 9H, H15) ; 1,99 (s, 3H, H10) ; 2,14 (ddd, *J* = 7 Hz, *J* = 8 Hz, *J* = 14 Hz, 1H, H6) ; 2,27 - 2,40 (m ; 3H, H4 - H6') ; 3,72 (t, *J* = 7,35 Hz, 1H, H3) ; 4,93 (ddt, *J* = 5 Hz, *J* = 5,3 Hz, *J* = 8,3 Hz, 1H, H5) ; 5,07 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H8 *cis*) ; 5,08 (d, *J* = 15,7 1H, H8 *trans*) ; 5,75 (m, 1H, H7) ; 7,25 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H, H14) ; 7,30 - 7,37 (m, 4H, H12 - H13)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
1er diastéréoisomère : 0,1 (3C, C15) ; 21,4 (C10) ; 35,4 (C3) ; 38,5 (C4) ; 41,9 (C6) ; 71,1 (C5) ; 88,4 (C1) ; 106,9 (C2) ; 118,1 (C8) ; 127,0 (C14) ; 127,4 (2C, C12) ; 128,7 (2C, C13) ; 133,4 (C7) ; 141,5 (C11) ; 170,5 (C9)
2ème diastéréoisomère : 0,1 (3C, C15) ; 21,4 (C10) ; 35,8 (C3) ; 39,0 (C4) ; 42,5 (C6) ; 71,9 (C5) ; 87,5 (C1) ; 107,7 (C2) ; 118,1 (C8) ; 127,1 (C14) ; 127,6 (2C, C12) ; 128,7 (2C, C13) ; 133,4 (C7) ; 140,9 (C11) ; 170,5 (C9)

2-Phényléthanoate de penta-1,4-dièn-3-yle (612)



Le 1,4-penten-3-ol (2 mL, 20 mmol.) et le chlorure de phenylacétyle (3,3 mL, 24,6 mmol.) sont dissous dans le CH_2Cl_2 à température ambiante. La triéthylamine (3,5 mL, 24,6 mmol.) et la DMAP (122 mg, 1 mmol.) sont ajoutées et la solution est agitée pendant une heure. Le mélange est ensuite traité avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2. La phase organique est lavées par NH_4Cl aqueux saturé et NaCl aqueux saturé puis séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 95:5 – 9:1) pour donner le produit désiré (3,6 g, 89%).

$C_{13}H_{14}O_2$

Rdt : 89%

Aspect : Huile incolore

R_f = 0,44 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (bleu sombre)

M (ESI) = (m/z) 147,1 (55) ; 225,1 (100, $[MNa]^+$)

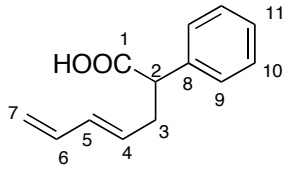
A**nalyse élémentaire :** C, 77,25; H, 7,04 ; calc. pour $C_{13}H_{14}O_2$ C, 77,20 ; H, 6,98**.**

IR-FT (pur) cm^{-1}
3088 ; 3067 ; 3030 ; 2991 ; 2927 ; 1731 (C=O) ; 1640 ; 1495 ; 1454 ; 1412 ; 1245 ; 1140 ; 1030 ; 974 ; 928 ; 762 ; 694 ; 613

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz) δ ppm
3,67 (s, 2H, H5) ; 5,21 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H, H1 *cis*) ; 5,26 (d, *J* = 16,6 Hz, 2H, H1 *trans*) ; 5,72 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H, H3) ; 5,83 (ddd, *J* = 6,2 Hz , *J* = 10,4Hz, *J* = 17,1 Hz, 2H, H2) ; 7,25 – 7,36 (m, 5H, H7 – H8 – H9)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
41,7 (C5) ; 76,4 (C3) ; 117,6 (C1); 127,4 (C9); 128,8 (2C, C8) ; 129,4 (C2) ; 134,1 (C6) ; 135,0 (2C, C7) ; 170,2 (C4)

Acide (*E*)-2-phénylhepta-4,6-diénoique (613)



L'isopropylcyclohexylamine (0,6 mL, 4,25 mmol.) préalablement distillée sur CaH_2 est mise en solution dans le THF à 0°C et le *n*-BuLi (1,35M dans hexane, 2,9 mL, 3,9 mmo.) est ajouté goutte à goutte. Après 10 minutes d'agitation à 0°C le mélange est refroidi à -78°C et une solution d'ester **612** (717 mg, 3,54 mmol.) dans le THF (4 mL) est canulée, suivie du TMSCl (0,5 mL, 3,9 mmol.). Le mélange est chauffé) 67 °C pendant deux heures puis ramené à température ambiante et traité avec du MeOH (1 mL) et NaOH aqueux 5% (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther, puis acidifiée (HCl concentré jusqu'à pH~1) et de nouveau extraite au CH_2Cl_2. Le propduit obtenu (360 mg, 50%) est utilisé sans autre purification.

$C_{13}H_{14}O_2$

Rdt : 50%

Aspect : Huile incolore

$\mathbf{R_f}$ = 0,44 (heptane/AcOEt 7:3) - révélation UV et anisaldéhyde (bleu sombre)

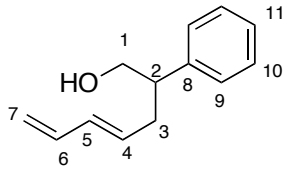
HRMS (ESI) = (m/z) $[M-H]^-$ 201,0916 calc. $C_{13}H_{13}O$ pour 201,0916 ; [M] 202,1006 calc. pour $C_{13}H_{14}O$ 202,0994

IR-FT(pur) cm^{-1}
3088 ; 3035 ; 2922 ; 2646 ; 1701 (C=O) ; 1600 ; 1495 ; 1453 ; 1412 ; 1280 ; 1002 ; 950 ; 900 ; 756 ; 724 ; 696 ; 615

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 500 MHz) δ ppm
2,57 (dt, *J* = 7 Hz, *J* = 14,5 Hz, 1H, H3) ; 2,87 (dt, *J* = 7,7 Hz, *J* = 14,4 Hz, 1H, H3) ; 3,65 (dd, *J* = 7 Hz, *J* = 8,3 Hz, 1H, H2) ; 5,00 (d, *J* = 10 Hz, 1H, H7 *cis*) ; 5,11 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H7 *trans*) ; 5,60 (dt, *J* = 7,3 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H4) ; 6,11 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J* = 15,2 Hz, 1H, H5) ; 6,25 (dt, *J* = 10,2 Hz, *J* = 17 Hz, 1H, H6) ; 7,28 – 7,36 (m, 5H, H9 – H10 – H11)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
36,1 (C3) ; 51,7 (C2) ; 116,3 (C7) ; 127,7 (C11) ; 128,1 (2C, C10) ; 128,9 (2C, C9) ; 130,7 (C4) ; 133,5 (C5) ; 136,8 (C6); 137,9 (C8) ; 179,5 (C1)

(*E*)-2-Phénylhepta-4,6-dièn-1-ol (616)



L'acide **613** (54 mg, 0,27 mmol.) est dissous dans du dichlorométhane (2 mL) à -78 °C et le DIBALH (1M dans hexane, 0,8 mL, 0,8 mmol.) est ajouté avec précaution. Après 20 heures, le mélange est traité avec une solution aqueuse saturée de tartrate de potassium et sodium. Le tout est agité pendant 3 heures à température ambiante, puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Après lavage à l'eau et séchage sur $MgSO_4$, le solvant est évaporé et le produit obtenu est utilisé sans autre purification.

$C_{13}H_{16}O$

Rdt : 80%

Aspect : Huile incolore

R_f = 0,40 (heptane/AcOEt 1:1) - révélation UV et anisaldéhyde (bleu sombre)

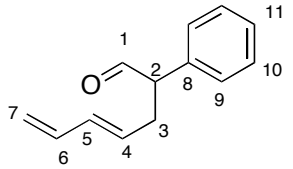
HRMS (ESI) = (m/z) $[MNa]^+$ 211,1128 ; calc. pour $C_{13}H_{16}ONa$ 211,1099

IR-FT (pur) cm^{-1}
3340 (OH) ; 3084 ; 3027 ; 2921 ; 1774 ; 1650, 1601 ; 1493 ; 1452 ; 1415 ; 1379 ; 1308 ; 1182 ; 1156 ; 1002 ; 950 ; 897 ; 828 ; 757 ; 697

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 500 MHz) δ ppm
2,43 (dt, *J* = 7,1 Hz, *J* = 14,3 Hz, 1H, H3) ; 2,52 (dt, *J* = 7,1 Hz, *J* = 14,3 Hz, 1H, H3') ; 2,89 (quint, *J* = 6,9 Hz, 1H, H2) ; 3,75 (dt, *J* = 7,1 Hz, *J* = 10,7 Hz, 1H, H1) ; 3,81 (dt, *J* = 5,6 Hz, *J* = 11,1 Hz, 1H, H1') ; 4,96 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H, H7 *cis*) ; 5,08 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H, H7 *trans*) ; 5,60 (dt, *J* = 7,3 Hz, *J* = 15,1 Hz, 1H, H4) ; 6,07 (dd, *J* = 11,1 Hz, *J* = 14,7 Hz, 1H, H5) ; 6,25 (dt, *J* = 10,2 Hz, *J* = 16,9 Hz, 1H, H6) ; 7,21 – 7,36 (m, 5H, H9 – H10 – H11)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
35,5 (C3) ; 48,5 (C2) ; 67,0 (C1) ; 115,6 (C7) ; 127,0 (C11) ; 128,1 (2C, C10) ; 128,8 (2C, C9) ; 132,4 (C4) ; 132,9 (C5) ; 137,1 (C6); 141,9 (C8)

(*E*)-2-Phénylhepta-4,6-diénal (614)



L'alcool **616** (41 mg, 0,2 mmol.) est mis en solution dans du dichlorométhane (0,5 mL) à température ambiante et le réactif de Dess Martin (solution saturée dans dichlorométhane 15%wt, 0,61 mL, 0,3 mmol.) est ajoutée. Après agitation pendant 1h30 le mélange est filtré sur silice (dichlorométhane) et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est purifié par colonne de silice (éluant : pentane/éther 9 :1) pour donner l'aldéhyde désiré (28 mg, 75%).

$C_{13}H_{14}O$

Rdt : 75%

Aspect : Huile incolore

R_f = 0,77 (heptane/AcOEt 1:1) - révélation UV et anisaldéhyde (bleu sombre)

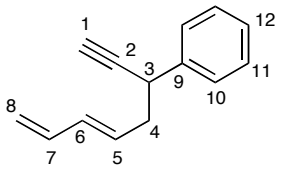
HRMS (ESI) = (m/z) $[M+MeOH+Na]^+$ 241,1216 calc. pour $C_{14}H_{18}O_2Na$ 241,1204

IR-FT (pur) cm^{-1}
3029 ; 2920 ; 2822 ; 2719 ; 1823 ; 1720 (C=O) ; 1651 ; 1600 ; 1492 ; 1452 ; 1390 ; 1260 ; 1123 ; 1003 ; 952 ; 900 ; 805 ; 756 ; 698 ;

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 500 MHz) δ ppm
2,54 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 14,4 Hz, 1H, H3) ; 2,88 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 14,4 Hz, 1H, H3) ; 3,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, H2) ; 4,99 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H7 *cis*) ; 5,10 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H7 *trans*) ; 5,60 (dt, *J* = 7,1 Hz, *J* = 15,3 Hz, 1H, H4) ; 6,08 (dd, *J* = 10,5 Hz, *J* = 15,1 Hz, 1H, H5) ; 6,24 (dt, *J* = 10,1 Hz, *J* = 17 Hz, 1H, H6) ; 7,20 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, H9) ; 7,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H11) ; 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H10) ; 9,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, H1)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
33,0 (C3) ; 59,21(C2) ; 116,2 (C7) ; 127,9 (C11) ; 129,0 (2C, C10) ; 129,2(2C, C9) ; 130,8 (C4) ; 133,5 (C5) ; 135,8 (C8); 136,8 (C6) ; 200,1 (C1)

(*E*)-3-Phénylocta-4,6-dién-1-yne (588)



L'aldéhyde **614** (150 mg, 0,8 mmol.) est mis en solution dans le méthanol (13 mL) sous argon à 0°C, puis une solution de diméthyl 1-diazo-2oxopropylphosphonate (186 mg, 0,97 mmol.) dans du méthanol (3 mL) est ajoutée par canule. Le K_2CO_3 est alors ajouté et le mélange est ramené à température ambiante et agité pendant deux heures. Il est ensuite traité par un solution saturée de Na_2CO_3. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée par NaCl aqueux saturé puis séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. Le résidu est purifié par colonne de silice (éluant : pentane) pour donner l'alcyne désiré (116 mg, 80%).

$C_{14}H_{14}$

Rdt : 80%

Aspect : Huile incolore

R_f = 0,77 (heptane/AcOEt 1:1) - révélation UV et anisaldéhyde (bleu virant vert à l'air libre)

MS (IE) = (m/z) 182 (5, $[M]^+$) ; 115 (100) ; 91 (45, $[PhCH_2]^+$), 81 (50), 67 (75), 41 (80, $[CH_2=CH-CH_2]^+$)

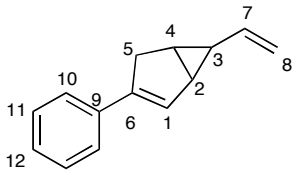
Analyse élémentaire : C, 92,28 ; H, 7,79 ; calc. pour $C_{14}H_{14}$ C, 92,26 ; H, 7,74

IR-FT (pur) cm^{-1}
3296 ; 3029 ; 2909 ; 2118 (C≡C) ; 1948 ; 1873 ; 1811 ; 1651 ; 1601 ; 1493 ; 1451 ; 1306 ; 1002; 951 ; 900 ; 752 ; 697 ; 634

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 500 MHz) δ ppm
2,32 (d, J = 2,7 Hz, H1) ; 2,56 (t, J = 7,1 Hz, 2H, H4) ; 3,71 (td, J = 2,8 Hz, J = 7,3 Hz, 1H, H3) ; 5,02 (d, J = 10 Hz, 1H, H8 cis) ; 5,13 (d, J = 17 Hz, 1H, H8 trans) ; 5,75 (dt, J = 7,1 Hz, J = 15,4 Hz, 1H, H5) ; 6,11 (dd, J = 10,3 Hz, J = 15,1 Hz, 1H, H6) ; 6,33 (dt, J = 10,3 Hz, J = 17 Hz, H7) ; 7,26 (t, J = 6,8 Hz, 1H, H12) ; 7,32 – 7,38 (m, 4H, H10 – H11)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
38,1 (C4) ; 41,4 (C3) ; 71,4 (C1) ; 85,4 (C2) ; 116,1 (C8) ; 127,1 (C12) ; 127,6 (2C, C10) ; 128,7 (2C, C11) ; 131,1 (C5) ; 133,5 (C6) ; 137,0 (C7) ; 140,9 (C9)

3-Phényl-6-vinylbicyclo[3.1.0]hex-2-ène (589)



Le tétrafluoroborate d'argent (I) (0,5 mg, 0,003mmol.) est mis en solution dans du dichlorométhane et suivi de PPh_3AuCl (1,4 mg, 0,003 mmol.). L'alcyne **588** (9,5 mg, 0,052 mmol.), en solution dans le

dichlorométhane est ajouté. Le tout est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (1h30). Le mélange est ensuite purifié sur colonne de silice (éluant : pentane) pour donner 5,5 mg du bicycle.

$C_{14}H_{14}$

Rdt : 58%

Aspect : Huile incolore

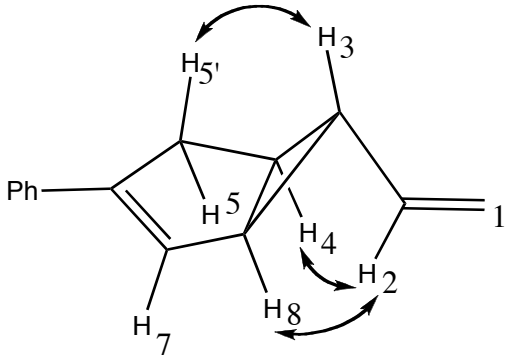
R_f = 0,77 (heptane/AcOEt 1:1) - révélation UV et anisaldéhyde (bleu virant vert à l'air libre)

MS (IE) = (m/z) 182 (5, $[M]^+$) ; 105 (30) ; 91 (50, $[PhCH_2]^+$)

IR-FT (pur) cm^{-1}
3080 ; 3032 ; 2909 ; 2832 ; 1945 ; 1873 ; 1805 ; 1630 ; 1603 ; 1568 ; 1491 ; 1444 ; 1325 ; 1303 ; 1238 ; 1186 ; 1161 ; 1136 ; 1074 ; 1049 ; 1015 ; 983 ; 959 ; 894 ; 842 ; 807 ; 687 ; 662 ; 649

RMN ^{1}H ($CDCl_3$ 500 MHz) δ ppm
1,2 (t, *J* = 7Hz, 1H, H3) ; 1,82 (td, *J* = 3,4 Hz, *J* = 6,6 Hz, 1H, H4) ; 2,04 - 2,08 (m, 1H, H8) ; 2,82 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, H5) ; 3,08 (dd, *J* = 7,4 Hz, *J* = 17,4 Hz, 1H, H5') ; 4,89 (dd, *J* = 1,7 Hz, *J* = 10,4 Hz, 1H, H1 *cis*) ; 5,03 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 17,1 Hz, 1H, H1 *trans*) ; 5,48 (ddd, *J* = 9,1 Hz, *J* = 10,1 Hz, *J* = 17,2 Hz, 1H, H2) ; 6,40 (q, *J* = 1,9 Hz, 1H, H7) ; 7,21 (t, *J* = 7 Hz, 1H, H12) ; 7,30 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, H11) ; 7,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, H10)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75 MHz) δ ppm
25,0 (C4) ; 33,9 (C8) ; 35,1 (C3) ; 36,6 (C5) ; 111,9 (C1) ; 125,3 (2C, C11) ; 127,1 (C12) ; 128,1 (C7) ; 128,5 (2C, C10) ; 136,4 (C9) ; 139,8 (C2) ; 141,0 (C6)



Effets NOE observés

Références

(1) Gustafson, K.; Roman, M.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, *111*, 7519.
(2) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J.; Pathirana, C.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 671.
(3) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 945.
(4) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 7099.
(5) Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Rawson, D. I.; Shahidi, P.; Wightman, R. H. *Carbohydr. Res.* **1982**, *100*, 75.
(6) Hyeon-Ho, K.; Kim, W.-G.; Ryoo, I.-J.; Kim, C.-J.; Suk, J.-E.; Han, K.-H.; Hwang, S.-Y.; Yoo, I.-D. *J. Microbiol. Biotechnol.* **1997**, *7*, 429.
(7) Jaruchoktaweechai, C.; Suwanborirux, K.; Tanasupawatt, S.; Kittakoop, P.; Menasveta, P. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 984.
(8) Nagao, T.; Adachi, K.; Sakai, M.; Nishijima, M.; Sano, H. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 333.
(9) Choi, S. W.; Bai, D. H.; Yu, J. H.; Shin, C. S. *Can. J. Microbiol.* **2003**, *49*, 663.
(10) Seung-Je, L.; Cho, J.-Y.; Cho, J.-I.; Moon, J.-H.; Park, K. D.; Lee, Y. J.; Park, K.-H. *J. Microbiol. Biotechnol*. **2004**, *14*, 525.
(11) Han, J. S.; Cheng, J. H.; Yoon, T. M.; Song, J.; Rajkarnikar, A.; Kim, W. G.; Yoo, I. D.; Yang, Y. Y.; Suh, J. W. *J. Appl. Microbiol.* **2005**, *99*, 213.
(12) Romero-Tabarez, M.; Jansen, R.; Sylla, M.; Lunsdorf, H.; Haussler, S.; Santosa, D. A.; Timmis, K. N.; Molinari, G. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2006**, *50*, 1701.
(13) Yoo, J.-S.; Zheng, C.-J.; Lee, S.; Kwak, J.-H.; Kim, W.-G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4889.
(14) Boyce, R. J.; Pattenden, G. *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 3501.
(15) Millar, J. G.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2332.
(16) Ma, P.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Viti, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1378.
(17) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
(18) Uenishi, J.; Beau, J.-M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756.
(19) Pattenden, G.; Sinclair, D. J. *J. Organometallic. Chem.* **2002**, *653*, 261.
(20) Smith III, A. B.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095.
(21) Smith III, A. B.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3935.
(22) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
(23) Srogl, J.; Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376.
(24) Kim, Y.; Singer, R. A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1261.
(25) Still, W. C.; Gennari, C. *Tet. Lett.* **1983**, *26*, 4405.
(26) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664.
(27) Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié-Cavallo, A. *Tet. Lett.* **1982**, *23*, 5047.
(28) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tet. Lett.* **1985**, *26*, 435.
(29) Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1989**, *8*, 1661.
(30) Tucci, F. C.; A., C.; Comasseto, J. V. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4975.
(31) Solladié, G.; Maestro, M. C.; Rubio, A.; Pedregal, C.; Carreño, M. C.; Garcià-Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2317.
(32) Benvegnu, T. J.; Schio, L.; Le Floc'h Y.; Grée, R. L. *Synlett* **1994**, 505.
(33) Li, S.; Donaldson, W. A. *Synthesis* **2003**, 2064.
(34) Godula, K.; Bärmann, H.; Donaldson, W. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3590.
(35) Prahlad, V.; Donaldson, W. A. *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 9169.
(36) Bärmann, H.; Prahlad, V.; Tao, C.; Yun, K. Y.; Whang, Z.; Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2283.

(37) El-Ahl, A.-A. S.; Young, K. Y.; Donaldson, W. A. *Inorganica Chimica Acta* **1999**, *296*, 261.
(38) Takemoto, Y.; Yoshikawa, N.; Baba, Y.; Iwata, C.; Tanaka, M.; Ibuka, T.; Ohishi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9143.
(39) Fukuda, A.; Kobayashi, Y.; Kimachi, T.; Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9305.
(40) Tanimori, A.; Morita, Y.; Tsubota, M.; Nakayama, M. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 559.
(41) Takacs, J. M.; Helle, M. A.; Franklin, L. S. *Tet. Lett.* **1986**, *27*, 1257.
(42) Li, S.; Xiao, X.; Yan, X.; Liu, X.; Xu, R.; Bai, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11291.
(43) Li, S.; Xu, R.; Bai, D. *Tet. Lett.* **2000**, *41*, 3463.
(44) Xiao, X.; Li, S.; X., Y.; Liu, X.; Xu, R.; Bai, D. H. *Chem. Lett.* **2005**, *37*, 906.
(45) Takacs, J. M.; Jaber, M. R.; Clement, F.; Walters, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6757.
(46) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1930.
(47) Bonini, C.; Chiummiento, L.; Pullez, M.; Solladié, G.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5015.
(48) Solladié, G.; Huser, N.; Garcià-Ruano, J. L.; Adrio, J.; Carreño, M. C. *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 5297.
(49) Gonzàlez, A.; Aiguadé, J.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 8949.
(50) Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391.
(51) Gennari, C.; Moresca, D.; Vieth, S.; Vulpetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1618.
(52) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363.
(53) Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 177.
(54) Trost, B. M.; Kazmaier, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7933.
(55) Schweitzer, S.; Voβ, G.; Gerlach, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 189.
(56) Hamada, T.; Daikai, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1995**, 407-.
(57) Hamada, T.; Daikai, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 2441.
(58) Pétry, N.; Parenty, A.; Campagne, J.-M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, *15*, 1199.
(59) Parenty, A.; Campagne, J.-M.; Aroulanda, C.; Lesot, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1663.
(60) Tsuboi, S.; Masuda, T.; Takeda, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4478.
(61) Tsuboi, S.; Masuda, T.; Mimura, S.; Takeda, A. *Org. Synth.* **1987**, *66*, 22.
(62) Tsuboi, S.; Masuda, T.; Makino, H.; Takeda, A. *Tet. Lett.* **1982**, *23*, 209.
(63) Tsuboi, S.; Wu, X. H.; Maeda, S.; Ono, S.; Kuroda, A.; Kawazu, K.; Takeda, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1103.
(64) Passaro, L. C.; Webster, F. X. *Synthesis* **2003**, 1187.
(65) Mori, K.; Maemoto, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 863.
(66) Trost, B. M.; Schmidt, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2301.
(67) Ma, D.; Lin, Y.; Lu, X.; Yu, Y. *Tet. Lett.* **1988**, *29*, 1045.
(68) Ma, D.; Lu, X. *Tet. Lett.* **1989**, *30*, 843.
(69) Ma, D.; Yu, Y.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1105.
(70) Guo, C.; Lu, X. *Tet. Lett.* **1991**, *32*, 7549.
(71) Guo, C.; Lu, X. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1921.
(72) Guo, C.; Lu, X. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 394.
(73) Rychnovsky, S. D.; Kim, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2659.
(74) Kazmaier, U. *Chem. Commun.* **1997**, 2305.
(75) Matsuo, K.; Sakaguchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1620.
(76) Bluet, G.; Campagne, J.-M. *Synlett* **2000**, 221.
(77) Hunter, T. J.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1049.
(78) Kobayashi, Y.; Fukuda, A.; Kimachi, T.; Ju-ichi, M.; Takemoto, Y. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 677.

(79) Gibson, S. E.; Middleton, R. J. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 447.
(80) Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1723.
(81) Ziegler, F. E.; Chakraborty, U. R.; Weisenfeld, R. B. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4035.
(82) Stocks, M. J.; Harrison, R. P.; Teague, S. J. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 6555.
(83) Reddy, P. R.; Baljaru, V.; Madhavan, G. R.; Banerji, B.; Iqbal, J. *Tet. Lett.* **2003**, *44*, 353.
(84) Jeong, S.; Chen, X.; Harran, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8640.
(85) Geng, X.; Miller, M. L.; Lin, S.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3733.
(86) Hiroshige, M.; Hauske, J. R.; Zhou, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11590.
(87) Akaji, K.; Teruya, K.; Akaji, M.; Aimoto, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2293.
(88) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738.
(89) Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 891.
(90) Abrams, S. R.; Shaw, A. C. *Org. Synth.* **1993**, *8*, 146.
(91) Lesot, P. *Lettre des Sciences Chimiques* **2002**, *78*, 13.
(92) Audia, J. E.; Boivert, L.; Patten, A. D.; Villalobos, A.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738.
(93) Willis, M. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1765.
(94) Oppolzer, W.; De Brabander, J.; Walther, E.; Bernardinelli, G. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 4413.
(95) Strand, D.; Norrby, P.-O.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1879.
(96) Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett*. **2001**, *3*, 3995.
(97) Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Synlett* **2004**, 2034.
(98) Roush, W. R.; Park, J. C. *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 4707.
(99) Bouzbouz, S.; Popkin, M. E.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3449.
(100) Mans, D. M.; Pearson, W. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3305.
(101) Buckley, S. L. J.; Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Macias-Sanchez, A. *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 3593.
(102) Shepherd, J. N.; Myles, D. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1027.
(103) Takemoto, Y.; Baba, Y.; Noguchi, I.; Iwata, C. *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 3345.
(104) Takemoto, Y.; Baba, Y.; Honda, A.; Nakao, S.; Noguchi, I.; Iwata, C.; Tanaka, T.; Ibuka, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15567.
(105) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873.
(106) Lu, G.; Li, Y.-M.; Li, X.-S.; Chan, A. S. C. *Coordination Chemistry Reviews* **2005**, *249*, 1736.
(107) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Perkin Trans. 1* **1990**, 937.
(108) Ramos Tombo, G. M.; Didier, E.; Loubinoux, B. *Synlett* **1990**, 547.
(109) Ishizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, *5*, 1901.
(110) Li, Z.; Upadhyay, V.; DeCamp, A. E.; DiMichele, L.; Reider, P. J. *Synthesis* **1999**, 1453.
(111) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806.
(112) Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687.
(113) Jiang, B.; Chen, Z.; Xiong, W. *Chem. Commun.* **2002**, 1524.
(114) Lu, G.; Li, X.; Zhou, Z.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, *112*, 2147.
(115) Lu, G.; Li, X.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2002**, 172.
(116) Li, X.; Lu, G.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12636.
(117) Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1855.
(118) Gao, G.; Moore, D.; Xie, R.-G.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4143.

(119) Moore, D.; Huang, W.-S.; Xu, M.-H.; Pu, L. *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 8831.
(120) Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760.
(121) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
(122) Herb, C.; E., M. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8129.
(123) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Org. Synth.* **1992**, *71*, 1.
(124) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763.
(125) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
(126) Furuta, K.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, 561.
(127) Ishihara, K.; Mouri, M.; Gao, Q.; Maruyama, T.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490.
(128) Marshall, J. A.; Tang, Y. *Synlett* **1992**, 653.
(129) Aoki, S.; Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1783.
(130) Keck, G. E.; Geraci, L. S. *Tet. Lett.* **1993**, *34*, 7827.
(131) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467.
(132) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. J. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 12.
(133) Costa, A. L.; Piazza, M. G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001.
(134) Lipschutz, B. H.; James, B.; Vance, S.; Carrico, I. *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 753.
(135) Bandin, M.; Casolari, S.; Cozzi, P. G.; RProni, G.; Schmohel, E.; Spada, G. P.; Tagliavini, E.; Umani-Ronchi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 491.
(136) Brenna, E.; Scaramelli, L.; Serra, S. *Synlett* **2000**, 357.
(137) Yamago, S.; Furukawa, M.; Azuma, A.; Yoshida, J.-I. *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 3783.
(138) Kii, S.; Maruoka, K. *Tet. Lett.* **2001**, *42*, 1935.
(139) Hanawa, H.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1708.
(140) Kurosu, M.; Lorca, M. *Synlett* **2005**, 1109.
(141) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Jung, W.-H.; Lee, S.-S. *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 7095.
(142) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Jung, W.-H.; Kim, H.-J.; Shin, J. *Chem. Commun.* **1997**, 761.
(143) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Yoon, S.-K.; Jung, W.-H. *Synlett* **1997**, 889.
(144) Xia, G.; Shibatomi, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **2004**, 2437.
(145) Bedeschi, P.; Casolari, S.; Costa, A. L.; Tagliavini, E.; Umani-Ronchi, A. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 7897.
(146) Kurosu, M.; Lorca, M. *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 1765.
(147) Motoyama, Y.; Narusawa, H.; Nishiyama, H. *Chem. Commun.* **1999**, 131.
(148) Cozzi, P. G.; Orioli, P.; Tagliavini, E.; Umani-Ronchi, A. *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 145.
(149) Kwong, H.-L.; Lau, K.-M.; Lee, W.-S.; Wong, W.-T. *New. J. Chem.* **1999**, *23*, 629.
(150) Imai, Y.; Zhang, W.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3326.
(151) Kwiatkowski, P.; Chaladaj, W.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5116.
(152) Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723.
(153) Yanagisawa, A.; Kageyama, H.; Nakatsuka, Y.; Asakawa, K.; Matsumoto, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3701.
(154) Teo, Y.-C.; K.-T., T.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2005**, 1318.
(155) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320.
(156) Zhang, Z.; Gian, H.; Longmire, J.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6223.
(157) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tet. Lett.* **1982**, *23*, 885.
(158) Fuwa, H.; Ebine, M.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9648.
(159) Weissmann, S. A.; Zewge, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7833.

(160) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2013.
(161) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729.
(162) Nicholas, K. M.; Pettit, R. *Tet. Lett.* **1971**, *37*. 3475.
(163) Nicholas, K. M.; Pettit, R. *J. Organomet Chem.* **1972**, *44*, C21-C24.
(164) Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207.
(165) Caffyn, A. J. M.; Nicholas, K. M. *Comprehensive Organometallic Chemistry II: A Review of the Literature* **1995**, *12*, 685.
(166) Green, J. R. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 809.
(167) Teobald, B. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4133.
(168) Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2021.
(169) Green, J. R. *Chem. Commun.* **1998**, 1751.
(170) Magnus, P.; Eisenbels, S. A.; Fairhurst, R. A.; Iliadis, T.; Magnus, N. A.; Parry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5591.
(171) Berge, J.; Claridge, S.; Mann, A.; Muller, C.; Tyrrell, E. *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 685.
(172) Saeeng, R.; Isobe, M. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 1911.
(173) Wang, J.-L.; Ueng, C.-H.; Yeh, M.-C. P. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 2823.
(174) Gelling, A.; Mohmand, G. F.; Jeffery, J. C.; Went, M. J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 1857.
(175) Schreiber, S. L.; Klims, M. T.; Sammakia, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5749.
(176) Grée, D.; Madiot, V.; Grée, R. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 6399.
(177) Nishibayashi, Y.; Milton, M. D.; Inada, Y.; Yoshikawa, M.; Wakiji, I.; Hidai, M.; Uemura, S. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1433.
(178) Nishibayashi, Y.; Wakiji, I.; Hidai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11019.
(179) Milton, M. D.; Onodera, G.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3993.
(180) Inada, Y.; Yoshikawa, M.; Milton, M. D.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 881.
(181) Milton, M. D.; Inada, Y.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **2004**, 2712.
(182) Nishibayashi, Y.; Wakiji, I.; Ishii, Y.; Uemura, S.; Hidai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3393.
(183) Nishibayashi, Y.; Inada, Y.; Hidai, M.; Uemura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6060.
(184) Inada, Y.; Nishibayashi, Y.; Hidai, M.; Uemura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15172.
(185) Inada, Y.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7715.
(186) Sherry, B. D.; Radosevich, A. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6076.
(187) Luzung, M. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15760.
(188) Kennedy-Smith, J. J.; Young, L. A.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1325.
(189) Ohri, R. V.; Radosevich, A. T.; Hrovat, K. J.; Musich, C.; Huang, D.; Holman, T. R.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2501.
(190) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3.
(191) Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1976**, 1983.
(192) Hutchings, G. J. *J. Catal.* **1985**, *96*, 292.
(193) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6990.
(194) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51.
(195) Arcadi, A.; Di Giuseppe, S. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *36*, 3.
(196) Arcadi, A.; Bianchi, G. *Targets in Heterocyclic Systems* **2004**, *8*, 82.
(197) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4237.
(198) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387.
(199) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, *25*, 297.

(200) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis* **1991**, 975.
(201) Iritani, K.; Matsubara, S.; Utimoto, K. *Tet. Lett*. **1988**, *29*, 1799.
(202) Arcadi, A.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *Synthesis* **2004**, 610.
(203) Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem ;* **2003**, *68*, 4764.
(204) Kang, J.-E.; Kim, H.-B.; Lee, J.-W.; Shin, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3537.
(205) Kadzimirsz, D.; Hildebrandt, D.; Merz, K.; Dyker, G. *Chem. Commun.* **2006**, 661.
(206) Arcadi, A.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F.; Rossi, E. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 443.
(207) Arcadi, A.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F.; Rossi, E. *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, *12*, 2715.
(208) Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bianchi, G.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F.; Rossi, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6959.
(209) Harrison, T. J.; Kozak, J. A.; Corbella-Pane, M.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4525.
(210) Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349.
(211) Gorin, D. J.; Davis, N. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.
(212) Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858.
(213) Casado, R.; Contel, M.; Laguna, M.; Romero, P.; Sanz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11925.
(214) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.
(215) Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563.
(216) Roembke, P.; Schmidbaur, H.; Cronje, S.; Raubenheimer, H. *J. Mol. Catal. A : Chemical* **2004**, *212*, 35.
(217) Jung, H. H.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1949.
(218) Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Frey, W.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391.
(219) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285.
(220) Yao, T.; Zhang, L.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7679.
(221) Hashmi, A. S. K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432.
(222) Asao, N.; Sato, K.; Yamamoto, Y. *Tet. Lett.* **2003**, *44*, 5675.
(223) Zhu, J.; Germain, A. R.; Porco Jr., J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1239.
(224) Yao, X.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1953.
(225) Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976.
(226) Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485.
(227) Shi, Z.; He, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669.
(228) Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155.
(229) Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105.
(230) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813.
(231) Lloyd-Jones, G. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 215.
(232) Ma, S.; Yu, S.; Gu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200.
(233) Dankwardt, J. W. *Tet. Lett.* **2001**, *42*, 5809.
(234) Nieto-Oberhuber, C.; Paz Muñoz, M.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Càrdenas, D. J..; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402.
(235) Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11806.
(236) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654.
(237) Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4129.
(238) Muñoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1293.
(239) Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962.

(240) Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178.
(241) Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553.
(242) Hashmi, A. S. K.; Ding, L.; Bats, J. W.; Fischer, P.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4339.
(243) Kennedy-Smith, J. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526.
(244) Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350.
(245) a) Cruciani, P.; Stammler, R.; Aubert, C.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2699. b) Cruciani, P.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 6677. c) Renaud, J.-L.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5113.
(246) Corkey, B. K.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17168.
(247) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978.
(248) Shi, X.; Gorin, D. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802.
(249) Markham, J. P.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *2005*, 27.
(250) Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.
(251) Gasparrini, F.; Giovannoli, M.; Misiti, D.; Natile, G.; Palmieri, G.; Maresca, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4401.
(252) Asao, N.; Takahashi, K.; Lee, S.; Kasahara, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650.
(253) Dyker, G.; Hildebrandt, D.; Liu, J.; Merz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4399.
(254) Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.
(255) Midland, M. M.; Tramontano, A.; Kazubski, A.; Graham, R. S.; Tsai, D. J. S.; Cardin, D. B. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371.
(256) Sanz, R.; Martinez, A.; Alvarez-Gutierrez, J.; Rodriguez, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1383.
(257) Zhan, Z.-P.; Yang, W.-Z.; Yang, R.-F.; Yu, J.-L.; Li, J.-P.; Liu, H.-J. *Chem. Commun.* **2006**, 3352.
(258) Liu, J.; Muth, E.; Flörke, U.; Henkel, G.; Merz, K.; Sauvageau, J.; Schwake, E.; Dyker, G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 456.
(259) Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem Rev* **1989**, *89*, 165.
(260) Piers, E. *Comp. Org. Synth.* ; Ed. Trost, B. M. ; Pergamon Press : Oxford **1991**, *5*, 971.
(261) Hudlicky, T.; Fan, R.; Reed, J. W.; Gadamasetti, K. G. *Org. React.* **1992**, *41*, 1.
(262) Vogel, E. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 4.
(263) Arai, M.; Crawford, R. J. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2158.
(264) Brown, J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1965**, 226.
(265) Baldwin, J. E.; Gilbert, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8283.
(266) Cupas, C.; Watts, W. E.; van R. Schleyer, P. *Tet. Lett.* **1964**, *5*, 2503.
(267) Meinwald, J.; Labana, S. S.; Chadha, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 582.
(268) Cohen, T.; Myers, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 457.
(269) Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10393.
(270) Hashimoto, S.-I.; Shinoda, T.; Ikegami, S. *Tet. Lett.* **1986**, *27*, 2885.
(271) Piers, E.; Jung, G. L.; Ruediger, E. H. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 670.
(272) Davies, H. M. L.; Smith, H. D.; Korkor, O. *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 1853.
(273) Davies, H. M. L.; Clark, T. J.; Smith, H. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3817.
(274) Davies, H. M. L.; Clark, D. M.; Smith, T. K. *Tet. Lett.* **1985**, *26*, 5659.

(275) Davies, H. M. L.; Matasi, J. J.; Hodges, L. M.; Huby, N. J. S.; Thornley, C.; Kong, N.; Houser, J. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1095.
(276) Davies, H. M. L.; Ahmed, G.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10774.
(277) Davies, H. M. L.; Stafford, D. G.; Doan, B. D.; Houser, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3326.
(278) Moriarty, R. M.; May, E. J.; Guo, L.; Prakash, O. *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 765.
(279) Müller, P.; Boléa, C. *Synlett* **2000**, 826.
(280) Müller, P.; Boléa, C. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1093.
(281) Piers, E.; Moss, N. *Tet. Lett ;* **1985**, *26*, 2735.
(282) Burke, S. D.; Murtiashaw, C. W.; Saunders, J. O.; Oplinger, J. A.; Dike, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4558.
(283) Piers, E.; Jung, G. L. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1668.
(284) Piers, E.; Jean, M.; Marrs, P. S. *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 5075.
(285) Yokoshima, S.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4073.
(286) Georgy, M.; Boucard, V.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14180.
(287) Wang, Y.; West, F. G. *Synthesis* **2002**, 99.
(288) Kulkarni, M. G.; Pendharkar, D. S.; Rasne, R. M. *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 1459.
(289) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.
(290) Ireland, R. E.; Willard, A. K. *Tet. Lett.* **1975**, *46*, 3975.
(291) Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897.
(292) Nonoshita, K.; Banno, H.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316.
(293) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tet. Lett.* **1972**, 3769.
(294) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997.
(295) Müller, S.; Leiepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521.
(296) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.
(297) Miwa, K.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 107.
(298) Bluet, G.; Bazan-Tejeda, B.; Campagne, J.-M. *Org. Lett.* **2001**, *2*, 3807.
(299) Bazan-Tejeda, B.; Georgy, M.; Campagne, J.-M. *Synlett* **2004**, 720.
(300) Sofia, M. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 230.

Résumé

La première partie décrit une approche synthétique de la macrolactine A, molécule naturelle à l'activité antibiotique. La stratégie de synthèse est basée sur deux réactions originales pour construire les systèmes diéniques. Une séquence réactionnelle Johnson-Claisen / isomérisation sur alumine a permis de construire le motif diénique (*E*)-8,(*Z*)-11. L'isomérisation d'une cétone propargylique en présence de triphénylphosphine a permis d'obtenir le diène (*E*)-16,(*Z*)-19. Les centres asymétriques C-13 et C-23 ont été construits grâce à deux réductions énantiosélectives de Noyori, tandis qu'une allylation asymétrique a permis de former le centre C-7. Le fragment C7-C24 a ainsi été synthétisé en 21 étapes.

La deuxième partie de la thèse concerne le développement d'une nouvelle application pour le complexe $NaAuCl_4.2H_2O$ en catalyse. Dix huit exemples de substitution nucléophile d'alcools propargyliques sont décrits. Ce projet a donné lieu à une collaboration avec une équipe américaine sur la synthèse et le réarrrangement sigmatropique de 6-vinylbicyclo[3.1.0]-hex-2-ènes.

Mots-clés : Macrolactine, antibiotique, Johnson-Claisen, synthèse asymétrique, catalyse, or, substitution nucléophile