



Université de Reims
Champagne-Ardenne

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE ARDENNE

ECOLE DOCTORALE Sciences-Technologies-Santé

Doctorat

Chimie Organique

NICOLAS PROBST

Séquence Réarrangement d'Ireland – Claisen/Métathèse

Application à la synthèse de molécules d'intérêt biologique

Thèse dirigée par le Pr. Arnaud Haudrechy et le Dr. Karen Plé

Soutenue le 14 décembre 2009

Jury :

Dr. Bruno Linclau,	Rapporteur
Dr. Nadège Lubin-Germain,	Rapporteur
Dr. Craig Harris,	Examineur
Pr. Richard Plantier-Royon,	Examineur
Dr. Karen Plé,	Co-directeur de thèse
Pr. Arnaud Haudrechy,	Directeur de thèse

Remerciements

Une synthèse totale (ou partielle) s'avère être un exercice de style périlleux dans lequel le chimiste ne s'accorderait pas de limites dans le choix des réactions auxquelles il aurait accès, pour n'avoir qu'une idée centrale, synthétiser une cible. Et pourtant les limites existent, c'est bien souvent contre les siennes que l'on doit se battre, physiques ou intellectuelles. Car une synthèse est une partie d'échec dans laquelle les pions seraient autant de molécules, qui à chaque instant, peuvent vous faire avancer ou tout reprendre au début. La thèse est finalement un chemin initiatique au cours duquel le doctorant doit de se convaincre et convaincre les autres qu'il peut devenir autonome, et poursuivre un projet scientifique, le maîtriser et le faire partager à sa communauté.

Je voudrais tout d'abord remercier la société AstraZeneca, représentée par Laurent Hennequin, et le CNRS en tant qu'institution, qui ont décidé de mettre en place une collaboration de recherche et sans qui cette thèse n'aurait pu se faire.

Je voudrais remercier ensuite les membres du jury d'avoir accepté de juger ces travaux ; le Dr. Bruno Linclau, le Dr. Nadège Lubin-Germain, le Pr. Richard Plantier-Royon et le Dr. Craig Harris.

Au cours de cette thèse que j'ai effectuée au laboratoire de glycosynthèse, la possibilité m'a été donnée de travailler et d'échanger avec des personnes que je voudrais remercier ci-après.

A commencer par les personnes que j'ai côtoyées quotidiennement et qui m'ont fait évoluer scientifiquement et personnellement, Arnaud Haudrechy et Karen Plé, pour leur bonne humeur, et leur soutien scientifique, le Dr Antoine Joosten pour les nombreuses parties de squash perdues qui ont animé mon esprit revanchard et guerrier, Anne Humbert et sa jovialité indéfectible en toutes circonstances, même les plus renversantes ; les doctorants et post-docs de l'ICMR, Fabien Accabled, Anas Allam, Leslie Boudesocque, Sébastien Balieu (le George Brassens de la chimie), Florent Bouxin, Nicolas Coïa, Pierrot-Olivier Delaye, Rabi Jahjah, Mickael Krzeminski, Saskia Mamzed, Bernard Pagoaga, Ali, et Guillaume, pour leur générosité, leur bonne humeur et le recul qu'ils ont pu me donner pendant cette thèse ; les maîtres de conférence, Fabienne Grellepois, pour son soutien et sa bienveillance, Emmanuel

Riguet, son enthousiasme et ses discussions animées, Jean-Luc Vasse et sa magnanimité, Annie Liard, pour sa constance, et enfin les anciens doctorants, aujourd'hui docteurs, et post-docts, Jean, Marie, Emilie, Benjamin et Philippe.

A l'ensemble des personnes qui a aidé au nettoyage du laboratoire lorsqu'il a fallu le faire...

A l'ensemble du personnel technique et administratif de l'ICMR, mais plus particulièrement à Jacqueline Keller, Sylvie Lanthony, du service d'analyse, Christian Delafontaine, Dominique Harakat, du service de spectrométrie de masse, Christelle Kowandi, Hervé Kaplan, Aurélien Lebrun et Agathe Martinez, qui ont participé à l'assignement de structure et qui ont été d'une aide précieuse,

Eric Hénon pour l'initiation en modélisation moléculaire et son aide apporté dans le choix des bases de calcul, Jean-Hugues Renault pour sa présence et son aide,

Aux deux étudiants que j'ai pu encadrés Alpha et Pierre,

A l'ensemble des professeurs de l'institut et de la faculté des sciences de Reims pour leur disponibilité et leur discussion formatrice.

Table des matières

A. INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE	1
A.1. Réarrangement d'Ireland-Claisen	1
A.2. Nomenclature	4
A.3. Configuration des énolates	5
A.3.1. Configuration des énolates et des acétals de cétènes silylés associés	6
A.3.1.1. Enolates de cétones ou d'esters	6
A.3.2. Modèle de formation d'énolate : Effet électronique vs. effet stérique	9
A.3.2.1. Modèle d'Ireland	10
A.3.2.2. Influence de la base	11
A.3.2.3. Base chirale : énolisation stéréosélective	12
A.3.3. Enolates d'esters α -alkoxylés	13
A.3.3.1. Conditions thermodynamiques vs. Conditions cinétiques	15
A.3.3.2. Effet du solvant	15
A.3.3.3. Effet de substituants	16
A.3.3.4. Acétals de cétène silylés E d'esters α -O-silylés	17
A.3.3.5. Applications en synthèse totale	18
A.3.4. Esters α -alkoxylés α -substitués	19
A.4. Etat de transition du réarrangement	20
A.4.1. Effet de substituants	23
A.4.2. Etat de transition de type « bateau »	23
A.4.3. Transfert de chiralité	25
A.5. Séquence réarrangement d'Ireland-Claisen/Métathèse (ICM)	27
A.5.1. Différents cas possibles	27
A.5.2. La synthèse de carbo- et d'hétérocycles	29
A.5.3. Synthèse de β -lactames	30
A.5.4. Synthèse totale de produits naturels	31
A.5.5. Les travaux du laboratoire	32
A.6. Conclusion	35
<u>B. SYNTHÈSE DE CYCLOPENTÈNES PAR REARRANGEMENT D'IRELAND-CLAISEN DIASTERÉOSELECTIF SUIVI D'UNE MÉTATHÈSE (ICM)</u>	<u>37</u>
B.1. Introduction	37

B.2. Synthèse des alcools allyliques	38
B.3. Synthèse des acides insaturés	39
B.3.1. Acides α -alkoxylés	39
B.3.2. Série silylée	41
B.3.3. Synthèse d' α -amido acides	43
B.4. Réaction d'Ireland-Claisen : diastéréosélectivité et métathèse	44
B.4.1. Optimisation des conditions pour le réarrangement d'Ireland-Claisen	44
B.4.2. Réarrangement des esters allyliques α -amido substitués	45
B.4.3. Séquence sur les esters chiraux	46
B.4.3.1. Etats de transition et intermédiaires réactionnels	50
B.4.3.2. Série TBDPS	51
B.5. Détermination structurale des configurations des centres asymétriques des cyclopentènes chiraux	52
B.5.1. Détermination des configurations relatives des carbones 1 et 2	53
B.5.2. Détermination de la configuration du carbone 2	55
B.6. Conclusion	59
<u>C. SYNTHÈSE TOTALE DE L'ACIDE 1,5-DICAFEYLOUINIQUE</u>	<u>61</u>
C.1. Préambule	61
C.2. Structure	61
C.3. Origine naturelle	62
C.4. Activités anti-oxydantes	64
C.5. Activités antivirales	65
C.5.1. Mode de réplication du HIV-1	66
C.6. Synthèses connues à partir de l'acide quinique	68
C.7. Analyse rétrosynthétique	71
C.7.1. Synthons envisagés	71
C.7.2. Etats de transition et intermédiaires réactionnels	72
C.8. Voie de synthèse de l'alcool chiral	73
C.8.1. Synthèse de l'alcool chiral 1,2-isopropylidène	73

C.8.2.	Alcools chiraux silylés	74
C.9.	Etude préliminaire par QUIRAL pour la rétrosynthèse de l'acide	75
C.9.1.	Description du logiciel	75
C.9.2.	Analyse des structures pentoses par QUIRAL	77
C.9.2.1.	Voie A : D-xylose	78
C.9.2.2.	Voies B et C : L-arabinose	79
C.9.2.3.	Voie D : D-ribose	80
C.9.3.	Analyse des structures hexoses par QUIRAL	81
C.9.3.1.	Voie B' : D-galactose	84
C.10.	Différentes approches pour la synthèse du fragment A	86
C.10.1.	Par catalyse asymétrique	86
C.10.2.	A partir d'un dérivé du glycérol	89
C.10.3.	Synthèse du fragment A à partir du D-xylose	90
C.10.3.1.	Synthèse de Nicolaou	91
C.10.3.2.	Synthèse de White : Première approche Synthétique	94
C.10.3.3.	Synthèse de White : Deuxième approche Synthétique	97
C.10.4.	Synthèse du fargment A à partir de la γ -D-galactono-1,4-lactone	102
C.10.4.1.	L'utilisation de la 3-désoxylactone dans la littérature	103
C.10.4.2.	Stratégie à partir de la γ -D-galactonolactone	105
C.11.	Réaction de réarrangement d'Ireland-Claisen et Métathèse	108
C.11.1.	Optimisation du réarrangement	108
C.11.2.	Optimisation de la métathèse	113
C.12.	Déprotection des groupements PMB et TBDPS	118
C.13.	Confirmation des structures	120
C.14.	Synthèse du fragment A à partir du D-glucose	121
C.14.1.	Introduction	121
C.14.2.	Réarrangements de furanose et stéréodifférenciation	122
C.14.3.	Synthèse des précurseurs	124
C.14.4.	Réarrangement d'Ireland-Claisen	126
C.15.	Conclusion	129
<u>D.</u>	<u>REARRANGEMENT D'ALLYLSILANES</u>	<u>131</u>
D.1.	Des cyclopentènes davantage fonctionnalisés	131
D.2.	Le réarrangement d'allylsilanes dans la littérature	132

D.3.	Synthèse des alcools allyliques chiraux	132
D.4.	Réarrangement des allylsilanes	133
D.5.	Extension aux composés vinyliques halogénés	136
D.6.	Conclusion	138
<u>E.</u>	<u>CONCLUSION</u>	<u>139</u>
<u>F.</u>	<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	<u>141</u>
<u>G.</u>	<u>ANNEXE</u>	<u>209</u>
<u>H.</u>	<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	<u>213</u>

Abréviations

Ac :	Acétate
AD mix :	Mélange pour la dihydroxylation asymétrique de Sharpless
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AIBN :	Azabisisobutyronitrile
AMA :	Arylméthoxyacétyle
APTS :	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar :	Aryle
ARN :	Acide ribonucléique
Bn :	Benzyle
Boc :	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Bu :	Butyle
CAN :	Nitrate de cérium et d'ammonium
cat. :	Catalyseur
CCM :	Chromatographie sur couche mince
CD4 :	Cluster de différenciation 4
Cp :	Cyclopentadiényle
CSA :	Acide camphorsulfonique
DBU :	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC :	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DCM :	Dichlorométhane
DDQ :	1,2-Dichloro-4,5-dicyanobenzoquinone
DFT :	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DIBAL :	Hydruure de diisobutylaluminium
diCQA :	Acide dicaféoylquinique
DMAP :	4-Diméthylaminopyridine
DMF :	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMP :	2,2-Diméthoxypropane
DMPU :	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMSO :	Diméthylsulfoxyde
dr :	Ratio diastéréoisomérique
E ₂ :	Élimination d'ordre 2
de :	Excès diastéréoisomérique
EDC :	<i>N</i> -(3-Diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide
ee :	Excès énantiomérique
EP :	Ether de pétrole
éq. :	Equivalent(s)
er :	Ratio énantiomérique
ESI :	Ionisation par électrospray
Et :	Ethyle
GP :	Groupe protecteur
HF :	Hartree Fock (modélisation)
HMDS :	Hexaméthylidisilazane
HMPT :	Hexaméthylphosphotriamide
HRMS :	Spectrométrie de masse haute résolution
Hz :	Herz

IC ₅₀ :	Concentration minimale inhibitrice à 50 % de l'activité
ICM :	Réarrangement sigmatropique d'Ireland-Claisen/Métathèse
IR :	Infrarouge
K :	Degré Kelvin
KHMDS :	<i>bis</i> (Triméthylsilyl)amidure de potassium
LAH :	Hydruure d'aluminium et de lithium
LDA :	<i>bis</i> (Isopropyl)amidure de lithium
LICA :	Isopropylcyclohexylamidure de lithium
LiHMDS :	<i>bis</i> (Triméthylsilyl)amidure de lithium
LTMP :	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine de lithium
Me :	Méthyle
MeCN :	Acétonitrile
MEM :	Méthoxyéthoxyméthyle
MPA :	Acide α -méthoxyphénylacétique
MS :	Spectrométrie de masse
MTPA :	Acide α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétique
NMO :	Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
Piv :	Pivaloyle
PMB :	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
PMBTCA :	Trichloroacétimide de <i>para</i> -méthoxybenzyle
PNB :	<i>para</i> -nitrobenzyle
Pr :	Propyle
quant.	Quantitatif
Rdt. :	Rendement
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
SIDA :	Syndrome de l'immunodéficience acquise
S _N 2 :	Substitution nucléophile d'ordre 2
t.a. :	Température ambiante
TBAF :	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAI :	Iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDMS :	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDMSCl :	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS :	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TBDPSCl :	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TEA :	Triéthylamine
TEMPO :	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine 1-oxyle
Tf :	Triflate (trifluorométhanesulfonyle)
TFAA :	Acide trifluoroacétique
THF :	Tétrahydrofurane
TMS :	Triméthylsilyle
TMSCl :	Chlorure de triméthylsilyle
t _R :	Temps de rétention
Ts :	Tosyle (<i>para</i> -toluènesulfonyle)
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine

A. Introduction bibliographique

A.1. Réarrangement d'Ireland-Claisen

Depuis la première publication du réarrangement de l'oxyde d'allyle et de vinyle **1** par conversion thermique en pent-4-éanal **2** par Claisen¹ en 1912 (Schéma 1), le mécanisme et les aspects configurationnels et synthétiques de la réaction ont été intensément explorés.

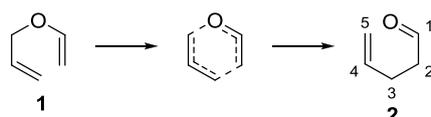


Schéma 1

La première publication décrivant le réarrangement d'un énolate d'ester apparut en 1937. Tseou et Wang² décrivent la formation avec un faible rendement de l'acide pent-4-énoïque **4** en chauffant l'acétate d'allyle **3** avec du sodium métallique (Schéma 2). Pendant les 35 années qui suivent, de nombreuses publications décrivent les réarrangements de Claisen d'énolates d'esters générés par le sodium métallique, NaH ou encore Et₂NMgBr. Ces réactions ont souvent des rendements médiocres et sont effectuées à haute température.³

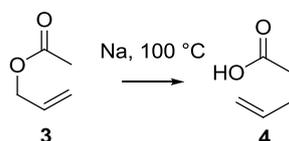


Schéma 2

Une amélioration particulièrement efficace, permettant un réarrangement dans des conditions douces, a été décrite pour la première fois en 1972 par Ireland et Mueller (Schéma 3).⁴ Bien que le réarrangement de l'ester **5** ait été diastéréosélectif, les configurations relatives concernant les groupements alkyles n'étaient pas importantes pour la synthèse de la dihydrojasmone. Dans ce cas, avec un énolate dérivé d'un acétate simple, les réactions

¹ Claisen L., *Chem. Ber.* **1912**, 45, 3157.

² Tseou H. F., Wang Y-T. *J. Chin. Chem. Soc.* **1937**, 5, 224-229.

³ Chai Y., Hong S., Lindsay H. A., McFarland C., McIntosh M. C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2905-2928.

⁴ Ireland R. E., Mueller R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897.

secondaires, comme la décomposition de l'énolate via un cétène ou la condensation de type aldolique, qui sont en concurrence avec le réarrangement de Claisen, ont pu être évitées. L'énolate est piégé par un chlorure de trialksilyle pour donner l'acétal de cétène silylé **6** avant d'effectuer le réarrangement, bien qu'il ait été montré⁵ que ceci ne soit pas une obligation pour que le réarrangement ait lieu puisque dans plusieurs cas l'énolate peut lui-même être sujet au réarrangement.

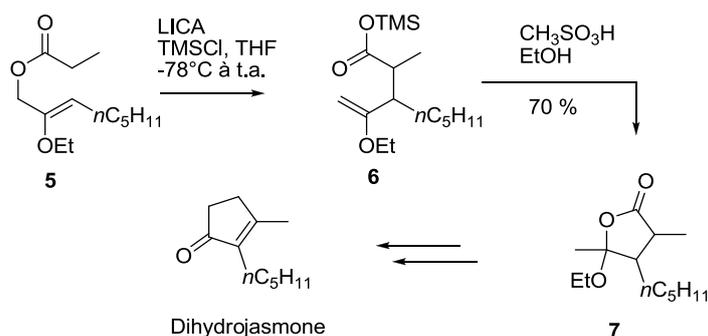


Schéma 3

Depuis son introduction en 1972, le réarrangement d'Ireland-Claisen a été abondamment utilisé dans la synthèse d'une large gamme de composés d'origine naturelle. La popularité de cette réaction est due à plusieurs facteurs (Schéma 4) :

- la facilité de synthèse de dérivés d'esters insaturés **8**, obtenus par condensation d'un alcool allylique et d'un acide carboxylique ;
- le contrôle de la configuration de l'acétal de cétène **9** *Z* ou *E* et par conséquent des configurations relatives des centres C2 et C3 de l'acide final **11** ;
- le haut transfert de chiralité souvent observé entre le stéréocentre de l'alcool allylique secondaire et le(s) centre(s) nouvellement formé(s) en C2 et/ou en C3 ;
- et généralement le haut niveau de stéréocontrôle de l'alcène *Z* ou *E*.

⁵ Wuts P. G. M., Sutherland C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3987-3990.

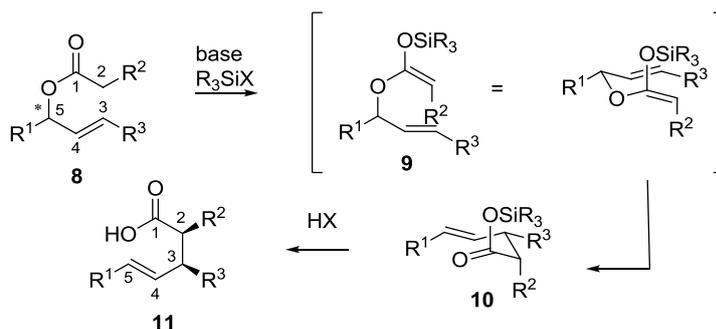


Schéma 4

Par comparaison avec d'autres réarrangements de Claisen tels que les variantes de Eschenmoser⁶ (réarrangement de l'acétal d'amide **12** en amide **13**) et de Johnson⁷ (réarrangement de l'ortho-ester **14** en ester γ,δ -insaturé **15**) (Schéma 5), le protocole d'Ireland présente l'avantage d'effectuer la réaction à plus basse température, d'être sous conditions basiques plutôt qu'acides et de requérir un rapport stœchiométrique 1/1 d'alcool allylique et de dérivé carboxylé.⁸ De plus, les conditions du réarrangement d'Ireland-Claisen permettent la préparation de structures polyfonctionnalisées comme des vinylstannanes⁹ ou vinylsilanes.¹⁰

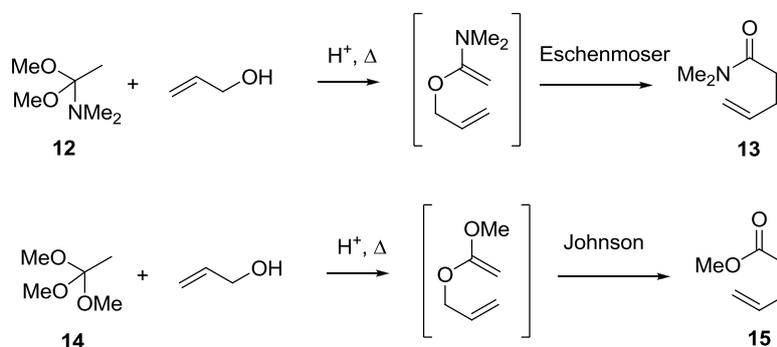


Schéma 5

Ireland a démontré que l'utilisation d'un groupement triméthylsilyloxy abaisse en moyenne de 37 kJ/mol l'énergie d'activation par rapport à l'éther d'allyle et de vinyle

⁶ Wick A. E., Felix D., Steen K., Eschenmoser A. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, *47*, 2425-2429.

⁷ Johnson W. S., Werthemann L., Bartlett W. R., Brocksom T. J., Li T.-T., Faulkner J. D., Petersen M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.

⁸ Martín Castro A. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.

⁹ Ritter K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 869-872.

¹⁰ Mohamed M., Brook M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 191-193.

correspondant. Le groupe de Gajewski¹¹ attribue ce résultat à l'existence d'un état de transition dans lequel la rupture de la liaison C-O serait plus avancée en raison de la stabilisation de la liaison π du fragment oxa-allyle dans une structure limite de type radicalaire (Figure 1).

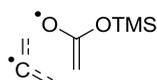


Figure 1

L'ester allylique **8** (Schéma 4) peut donc provenir d'une synthèse hautement convergente dans laquelle les deux entités sont liées par une liaison carbone - oxygène et former une liaison carbone - carbone dans le produit obtenu après réarrangement. De plus un haut niveau de diastéréosélectivité peut être aussi envisagé en contrôlant les configurations du précurseur et de son intermédiaire. Ce sont donc autant de raisons pour lesquelles le réarrangement d'Ireland-Claisen est utilisé dans de nombreuses synthèses totales de produits naturels.^{12,13,14,15,16}

A.2. Nomenclature

La numérotation de l'énolate **16** (ou de l'acétal de cétène silylé dérivé) et des acides pent-4-énoïques **17** correspondants (Figure 2) est différente et peut prêter à confusion quand la sigmatropie est effectuée au cours du réarrangement. Par convention, la numérotation de l'énolate (ou de l'acétal de cétène silylé dérivé) commence avec le carbone terminal de l'énolate indépendamment des substituants supplémentaires. La numérotation de l'acide commence quant à elle avec le carbone du carbonyle.

¹¹ Gajewski J. J., Emrani J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5733-5734.

¹² Ireland R. E., Mueller R. H., Willard A. K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 986-996.

¹³ Ireland R. E., Vevert J. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4259-4260.

¹⁴ Ireland R. E., Anderson R. C., Fitzsimmons B. J., McGarvey G. C., Thaisrivongs S., Wilcox C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1988-2006.

¹⁵ Ireland R. E., Norbeck D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3279-3285.

¹⁶ Di Florio R., Rizzacca M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8595-8598.

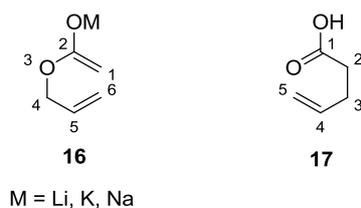


Figure 2

Pour les substituants en C2 de l'énolate **16**, la priorité est toujours donnée au groupement OM, sauf lorsque le métal est le lithium. Pour les substituants en C1 de l'énolate, les règles de Cahn-Ingold-Prelog s'appliquent. Ainsi les acétals de cétène silylés (*Z*)-**19** posséderont le substituant en C1 *cis* par rapport au groupe OSiR₃ et réciproquement les acétals de cétène silylés (*E*)-**19** auront ces substituants en *trans* (Schéma 6). Il faut noter qu'à cause de la place du lithium dans la classification de Cahn-Ingold-Prelog, l'énolate (*E*)-**18** devient l'acétal de cétène silylé (*Z*)-**19**, et inversement l'énolate (*Z*)-**18** devient l'acétal de cétène (*E*)-**19**.

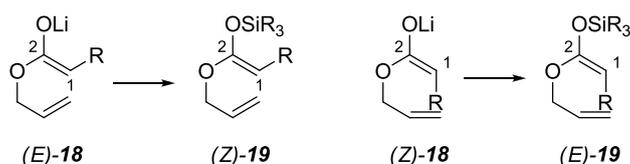


Schéma 6

A.3. Configuration des énolates

La stéréosélectivité du réarrangement d'Ireland-Claisen permet la formation du composé dérivé de l'acide pent-4-énoïque *syn* ou *anti* à partir de l'acétal de cétène silylé allylique correspondant. Les configurations relatives dépendent de trois aspects qui seront détaillés :

- La configuration de l'acétal de cétène silylé et donc de l'énolate,
- L'état de transition type « chaise » ou « bateau »,
- La configuration de l'alcène allylique.

A.3.1. Configuration des énolates et des acétals de cétones silylés associés

A.3.1.1. Enolates de cétones ou d'esters

L'étude stéréochimique des énolates a été largement développée par un bon nombre de groupes, pour des réactions d'aldolisation,^{17,18} de réarrangements de Claisen et des réactions d'alkylations.^{19,20} De nombreux paramètres ont été étudiés, permettant au chimiste de diriger la stéréochimie du produit.

Le ratio des énolates *Z/E* est influencé :

- par la base,
- le contre-cation^{21,22}
- le solvant,
- et la nature des groupements substituants.

Les données actuelles permettent de faire certaines généralisations :

- La formation de l'énolate *E* est favorisée dans des conditions cinétiques, par l'utilisation de contre-cations coordinants, des groupements en α du carbonyle peu encombrés, des bases encombrées, et des solvants non polaires qui favorisent un état de transition organisé. La composition en produit final est déterminée par les vitesses relatives de formation k_E et k_Z des énolates *Z* et *E* (Schéma 7).

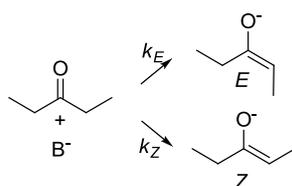


Schéma 7

¹⁷ Heathcock C. H., Lampe J. **1983**, 48, 4330-4337.

¹⁸ Meyers A. I., Reider P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2501-2502.

¹⁹ Rathke M. W., Lindert A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2318-2320.

²⁰ Evans D. A., Ennis M. D., Mathre D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737-1739.

²¹ House H. O., Trost B. M. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1341-1348.

²² Nakamura E., Hashimoto K., Kuwajima I. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2079-2082.

- L'isomère *Z* est formé dans des conditions thermodynamiques (TMSCl, TEA, DMF),²³ ou cinétiques avec des groupements en α du carbonyle encombrés, l'utilisation de bases peu encombrées, de contre-cations peu coordinants, et des solvants qui complexent le cation. La composition en produit final est influencée par la stabilité relative des énolates formés et la constante d'équilibre *K* (Schéma 8).

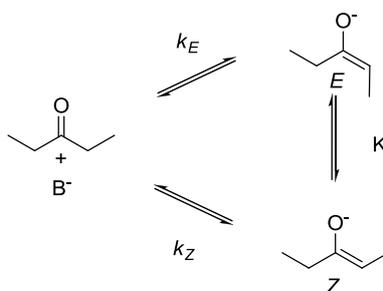


Schéma 8

Le système le plus étudié pour l'énolisation stéréosélective est celui de la 3-pentanone. En présence d'une base encombrée telle que la LTMP ou le LDA, l'énolate majoritaire est alors l'isomère cinétique (*E*)-**20** (Schéma 9). Dans des conditions qui résultent d'un équilibre entre énolates, l'énolate thermodynamique (*Z*)-**20** est privilégié, Rathke attribuant cette observation à la réaction d'addition-inversion d'aldol (Schéma 9).²⁴ Ainsi un équilibre est possible lorsqu'il y a un léger excès de cétone (1,1 éq.), le ratio initialement de 87/13 (*E/Z*) favorise rapidement (30 min à 0 °C) la forme *Z* la plus stable (16/84). La vitesse d'isomérisation augmente par ajout de HMPT ou de DMPU (< 10 min).

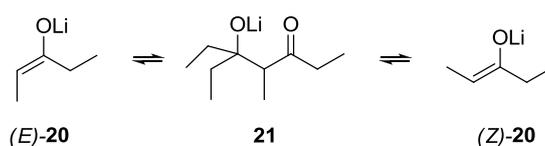


Schéma 9

Le ratio d'énolates *Z* ou *E* est influencé par un équilibre thermodynamique favorisant l'énolate (*Z*)-**20** le plus stable (en présence d'un excès d'ester ou de DMSO), mais selon Ireland, à cause d'une résolution cinétique, un agent piégeant tel que le TBDMSCl va réagir

²³ House H. O., Czuba L. J., Gall M., Olmstead H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324-2336.

²⁴ Fataftah Z. A., Kopka I. E., Rathke M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3959-3960.

plus rapidement avec l'énolate le plus réactif (*E*)-**20** favorisant la formation de l'acétal de cétène silylé *Z*.

La nature de la base joue un rôle substantiel dans la formation de l'énolate (*Z*)-**23** ou (*E*)-**23** (Tableau 1). Le LDA ($pK_a \approx 35$) et le LTMP donnent des résultats pratiquement similaires en faveur de l'énolate (*E*)-**23** pour des systèmes peu contraints.

Lorsqu'une base telle que le LiHMDS ($pK_a \approx 26$), est employée pour générer l'énolate, l'énolate (*Z*)-**23** est favorisé. L'état de transition est probablement moins resserré et le ratio *Z/E* est contrôlé par la stabilité relative des produits qui se forment.

De plus, lorsque le groupement R est stériquement plus contraignant (Schéma 10, Tableau 1), le ratio en faveur de l'énolate (*Z*)-**23** augmente indépendamment des bases utilisées.^{25,26}

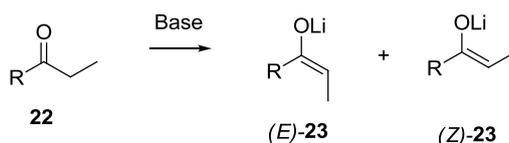


Schéma 10

	R	LTMP	LDA	LiHMDS
1	CH ₃ O		5	
2	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	4	8	87
3	C ₂ H ₅	16	30	66
4	<i>i</i> -C ₃ H ₇	32	56	100
5	(<i>i</i> -C ₃ H ₇) ₂ N	52	81	
6	C ₆ H ₅	100	100	100
7	<i>t</i> -C ₄ H ₉	100	100	100

Tableau 1 : Proportion d'énolate *Z* (en %)

Dans un processus de déprotonation cinétique, le ratio en produits est déterminé par l'énergie relative des états de transitions conduisant aux deux isomères. Plusieurs états de transition ont été proposés pour expliquer les observations expérimentales, notamment celui

²⁵ Heathcock C. H., Buse C. T., Kleschick, W. A., Pirrung, M. A., Sohn J. E., Lampe J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066-1081.

²⁶ Moreland D. W., Dauben W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2264-2273.

de Moreland²⁶ et Heathcock²⁵ qui regardent la stabilité relative du dérivé carbonyle énolisable dans son état de transition et celui d'Ireland²⁹ qui implique un état de transition à six centres avec le LDA.

A.3.2. Modèle de formation d'énolate : Effet électronique vs. effet stérique

On peut discuter le processus de déprotonation à partir des projections de Newman du (Schéma 11) pour expliquer ces résultats. Le conformère le plus stable est celui où le groupement méthyle éclipe le carbonyle pour des cétones et aldéhydes aliphatiques saturés (conformère **24**) car cette conformation permet aux deux groupes alkyles d'adopter l'orientation *anti*.²⁷ Par exemple, si l'on prend le propionaldéhyde, la différence d'énergie entre les conformères **24** et **25** est de 3,35 kJ.mol⁻¹, et augmente avec les cétones et esters. Cette différence d'énergie entre les deux conformères résulte d'une interaction gauche entre le groupement méthyle et R.

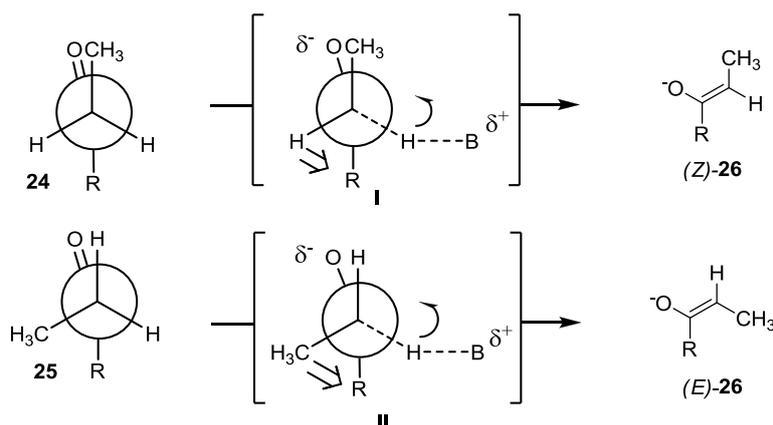


Schéma 11

Lors de la déprotonation du conformère **25**, la base crée pendant le processus de déprotonation une interaction gauche entre le groupement R et le méthyle en les ramenant dans un même plan (état de transition **II**). Ceci implique la création d'un énolate (*E*)-**26** relativement moins stable que son isomère (*Z*)-**26**. Si une base forme préférentiellement l'énolate (*E*)-**26** à partir du conformère **25**, c'est qu'il existe une interaction entre le dérivé carbonyle énolisable et la base telle que le LDA, expliquée par le modèle d'Ireland.

²⁷ Karabatsos G. J., His N. *J. Am Chem. Soc.* **1965**, 87, 2864-2870.

A.3.2.1. Modèle d'Ireland

En 1975, Ireland²⁸ a décrit que les énolates des esters propioniques **27** pouvaient être stéréosélectivement générés pour donner l'énolate *Z* ou l'énolate *E* (Schéma 12, Tableau 2). Quand le THF est utilisé en tant que solvant, l'énolate lithié *Z* est piégé par le TBDMSCl pour conduire à l'acétal de cétène silylé (*E*)-**28**. Lorsqu'un mélange de 23 % de HMPT dans le THF est utilisé, l'énolate *E* est piégé en acétal de cétène silylé (*Z*)-**28**. Les sélectivités observées sont généralement élevées (91/9 à 97/3), à l'exception du cas du phénylacétate de méthyle.

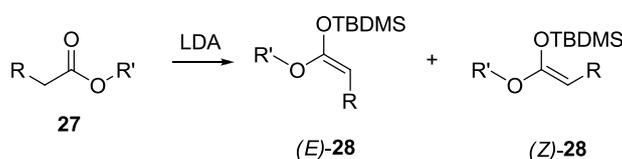


Schéma 12

R	R'	(<i>E</i>)- 28 / <i>(Z)</i> - 28 (THF)	(<i>E</i>)- 28 / <i>(Z)</i> - 28 (23% vol% HMPT, THF)
Et	Me	91/9	16/84
<i>t</i> -Bu	Me	97/3	9/91
Et	<i>t</i> -Bu	95/5	23/77
Ph	Me	29/71	5/95

Tableau 2

Cette stéréosélectivité peut être expliquée par deux états de transition péricycliques à six centres **III** et **IV** (Schéma 13) pouvant coexister pendant la déprotonation.²⁹ Dans le THF, solvant considéré comme peu coordinant, l'état de transition **III** est plus resserré. L'énolate *Z* est privilégié à cause de l'interaction 1,3 diaxiale avec le motif isopropyle de la base et ce malgré une interaction A_{1,3} défavorable entre R et OR'.³⁰ A l'opposé en présence d'HMPT, l'état de transition **IV** est moins organisé et la base plus distante. L'interaction A_{1,3} impose la formation de l'énolate *E* le plus stable, l'interaction 1,3 diaxiale étant maintenant plus faible.

²⁸ Ireland R. E., Willard A. K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 3975-3978.

²⁹ Ireland R. E., Mueller R. H., Willard A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868-2877.

³⁰ Hoffmann R. W. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1841-1860.

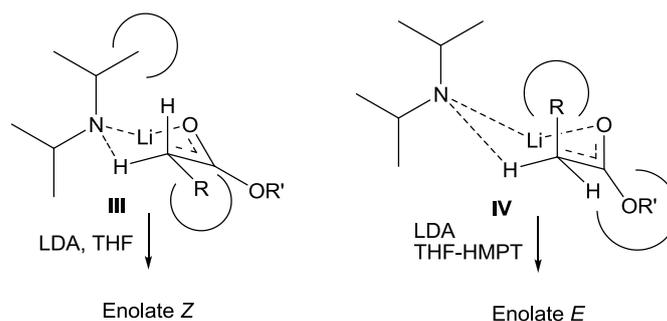


Schéma 13

Un additif tel que le HMPT rend plus lâche la coordination du métal avec l'oxygène du carbonyle car ce co-solvant chélate fortement l'ion métallique. Les facteurs stériques favorisant la formation d'un énolate *Z* diminuent ainsi fortement, ce qui tend à laisser penser que le processus est acyclique. Par conséquent, la distance oxygène - lithium augmenterait en raison de la perte du caractère acide de Lewis du cation lithium en présence de ce ligand basique de Lewis qu'est le HMPT. Un état de transition **IV** plus « lâche » dans lequel R éclipse l'oxygène du carbonyle serait privilégié. Ainsi l'énolate thermodynamique *E* serait formé préférentiellement.

A.3.2.2. Influence de la base

La sélectivité pour l'énolate *Z* du pentanone est accrue lorsque la charge sur l'azote est fortement délocalisée, où un état de transition est beaucoup plus lâche que dans le cas du LDA. Xie et coll. ont montré que si la densité électronique est abaissée sur l'azote (avec des groupements phényles ou triméthylsilyles par exemple), de fortes sélectivités en faveur de l'énolate *Z* sont observées (Figure 3).³¹ Cette hypothèse a été étayée avec des amidures d'aryles portant des groupements fortement accepteurs (du type X-C₆H₄NHLi).³²

³¹ Xie L., Vanlandeghem K., Isenberger K. M., Bernier C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 641-643.

³² Xie L., Isenberger K. M., Held G., Dahl L. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7516-7519.

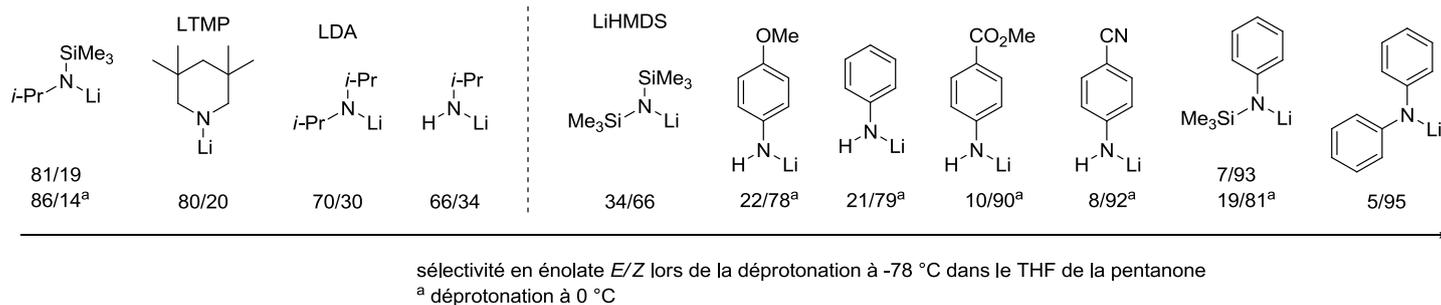


Figure 3

Le changement de réactivité peut être dû à une modification de l'état d'agrégation des amidures de lithium. En effet les composés organolithiés sont souvent décrits schématiquement en tant qu'espèces monomériques avec un atome de lithium et un groupe carbanionique. Cependant la structure de ces composés est beaucoup plus compliquée et dépend de trois facteurs : les interactions électrostatiques avec le contre-ion (localisé ou délocalisé), la sphère de coordination de l'atome de lithium (le solvant ou des bases de Lewis) et l'influence stérique de groupements sur le carbone lithié et/ou sur le ligand.³³ Des études sur les états d'agrégations ayant d'ailleurs été publiées par Collum et coll.^{34,35,36,37}

A.3.2.3. Base chirale : énolisation stéréosélective

Zakarian a décrit l'utilisation d'un amidure de lithium chiral de type Koga lors de la synthèse de la pinnatoxine A (Schéma 14).³⁸ La base chirale impose la géométrie de l'énolate de l'ester **29** en différenciant les deux chaînes alkyles probablement par effet match-mismatch et forme l'acide **30** avec 94 % de rendement.

³³ Gessner V. H., Däschlein C., Strohmam C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3320-3334.

³⁴ Rutherford J. L., Collum D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 199-202.

³⁵ Sun X., Collum D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2452-2458.

³⁶ Aubrecht K. B., Lucht B. L., Collum D. B. *Organometallics* **1999**, *18*, 2981-2987.

³⁷ Remenar J. F., Lucht B. F., Collum D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5567.

³⁸ Stivala C. E., Zakarian A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3774-3776.

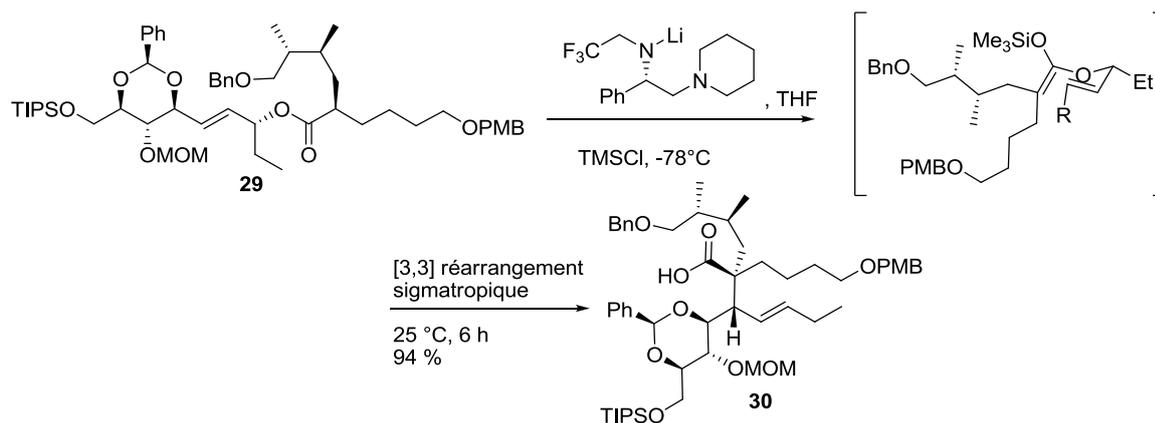


Schéma 14

Cette méthode a été appliquée par le même auteur en 2009 pour la synthèse d'un fragment de la spirolide C avec le même type de base (amidure chiral).³⁹

A.3.3. Enolates d'esters α -alkoxylés

La configuration d'un énolate peut être grandement influencée par la présence d'un hétéroatome en α du carbonyle. La réaction de réarrangement d'Ireland-Claisen d'esters allyliques α -alkoxylés **31** a été étudiée par Kallmerten^{40,41,42} et Burke⁴³ et donne de meilleurs résultats en comparaison avec des glycolates ne présentant pas de groupement protecteur sur l'alcool (ester allylique α -hydroxylé).⁴⁴ A cause de l'effet chélatant du lithium,⁴⁵ l'énolate de géométrie (*E*)-**32** est préférentiellement généré puis converti en acétal de cétène silylé *Z* (Schéma 15). Le ratio en produit *syn*-**33** et *anti*-**33** reflète la géométrie des énolates intermédiaires (*E*)-**32** et (*Z*)-**32** avant le réarrangement des acétals de cétène silylés correspondants. Aussi, les deux produits de réarrangements stéréoisomères *syn*-**33** et *anti*-**33** peuvent être obtenus, en fonction de la géométrie de la double liaison utilisé (ester de crotyle *E* ou *Z*), ce que nous verrons dans le prochain paragraphe (§A.4).

³⁹ Stivala C. E., Zakarian A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 839-842.

⁴⁰ Kallmerten J., Gould T.J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5177-5180.

⁴¹ Kallmerten J., Wittman M.D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2443-2446.

⁴² Gould T.J., Balestra M., Wittman M.D., Gary J.A., Rossano L.T., Kallmerten J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3889-3901.

⁴³ Burke S. D., Fobare, W. F., Pacofsky G. J. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5221-5228.

⁴⁴ Sato T., Tajima K., Fujisawa T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 729-730.

⁴⁵ Arnett E. M., Nichols M. A., McPhail A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7059-7060.

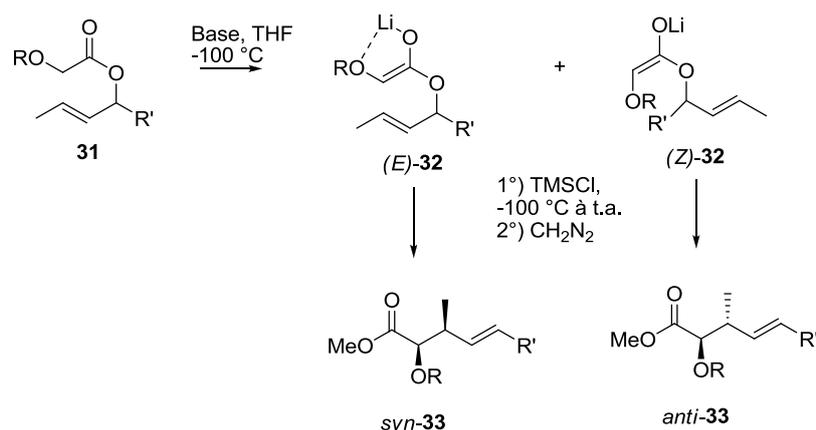


Schéma 15

L'énoxy-lithien formé est ainsi dirigé par le métal via une chélation avec le groupement alkoxy, l'état de transition est donc différent de celui d'Ireland (Schéma 13) et n'impliquerait donc pas ou peu d'influence d'ordre stérique de la base sur le substrat. Le produit de réarrangement majoritaire est donc toujours celui qui résulte d'une chélation avec l'hétéroatome en α du carbonyle, indépendamment de la base utilisée et des substituants R et R' (Tableau 3).

Entrée	R	R'	Base	Rdt. (%)	Ester
					<i>syn-33/anti-33</i>
1	H	H	LDA	38	2,4/1
2	Me	H	LDA	65	10,2/1
3	Bn	H	LDA	77	9,6/1
4	MEM	H	LDA	70	7,2/1
5	Me	Me	LDA	91	13/1
6	Me	Me	KHMDS	72	> 40/1
7	<i>p</i> -anisyl	Me	LiHMDS	88	10/1
8	<i>p</i> -anisyl	Me	KHMDS	51	12/1

Tableau 3

Enfin, le ratio en diastéréoisomères dépend aussi du groupement protecteur qui peut exercer une influence sur la chélation avec le métal. Sur le tableau 3, la sélectivité augmente dans cet ordre MEM < Bn < Me (Entrées 2, 3 et 4).

A.3.3.1. Conditions thermodynamiques vs. Conditions cinétiques

En suivant des conditions sous contrôle thermodynamique, l'ajout de la base sur le substrat permet dans certains cas d'améliorer la diastéréosélectivité en établissant un équilibre thermodynamique entre les énolates (*E*)-**32** et (*Z*)-**32** (Schéma 15). A l'opposé, dans des conditions sous contrôle cinétique, impliquant l'ajout de l'ester sur un excès de base, l'équilibre entre les énolates paraît improbable (tout du moins dans les premiers instants de la réaction). Dans le cas de l'ester de glycolate **34** (Schéma 16), l'ajout du LDA a permis d'augmenter significativement la diastéréosélectivité de la réaction en faveur de l'ester méthylique *syn*-**35**.⁴⁰

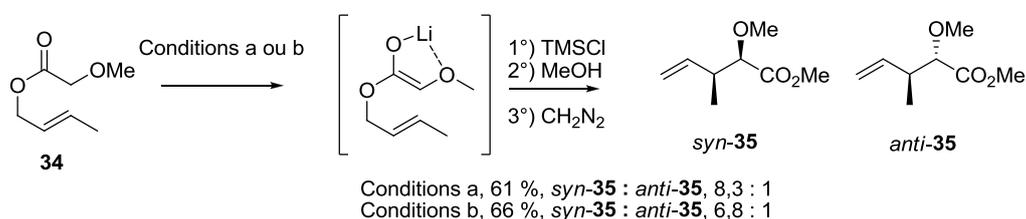


Schéma 16

Conditions a : LDA ajouté à l'ester **34**, -78 °C, THF,

Conditions b : Ester **34** ajouté au LDA, -78 °C, THF.

A.3.3.2. Effet du solvant

La polarité du solvant joue un rôle important sur la sélectivité de formation des énolates. Un solvant moins polaire, comme l'éther diéthylique ou non polaire, comme le *n*-pentane, affecte la compression des espèces lors de l'état de transition et confère une meilleure sélectivité (cf. énolate de bore d'Evans⁴⁶). De plus, la présence d'un solvant dipolaire (comme le HMPT) augmente la vitesse d'énolisation des esters avec des bases plus « molles » type hexaméthylidisilylamidure.⁴⁷ Le HMPT augmenterait la nucléophilie de telles bases en solvatant davantage le contre-cation.

Pour un énolate de lithium, House a montré que lorsque les propriétés dissociantes d'un solvant augmentent ($\text{Et}_2\text{O} < \text{THF} < \text{DME} < \text{THF} + 3,9 \text{ éq. HMPT}$) la polarisation de la

⁴⁶ Evans D. A., Vogel E., Nelson J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120-6123.

⁴⁷ Ireland R. E., Wipf P., Armstrong J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650-657.

liaison O-Li augmente elle-même, entraînant l'augmentation de la densité électronique sur le carbone en α . Cet effet est aussi observé pour la série lithium, sodium, potassium. Ainsi un énolate serait plus réactif dans un solvant dissociant, lors d'une réaction d'alkylation par exemple.⁴⁸

A.3.3.3. Effet de substituants

Des rendements et diastéréosélectivités optimaux ont été observés en utilisant des conditions thermodynamiques pour la formation de l'acétal de cétène silylé Z du glycolate de crotyle par le groupe de Kallmerten sur toute une série d'esters de glycolate diversement substitués et protégés. Tout d'abord, il est à noter que le contre-ion de la base ne joue pas un rôle important. KHMDS peut être utilisé à la place du LiHMDS ou du LDA. De plus, une amélioration significative de la diastéréosélectivité est observée lorsque le système allylique de départ est substitué en α par des groupements alkyles (Schéma 17). Le réarrangement des esters de glycolate **36** et **38** permet une augmentation significative en produit *syn* (*syn*-**37** vs. *syn*-**39**) lorsque le groupement méthyle est présent.

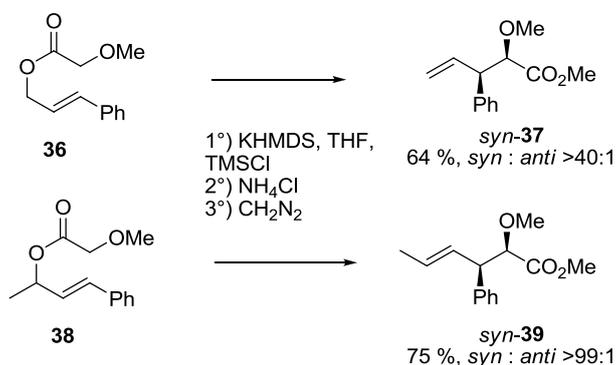


Schéma 17

Le groupe de Takano a utilisé un motif de type lactate lors de la synthèse totale du calcitriol, un métabolite de la vitamine D3. L'acide α -alkoxylé est obtenu avec un rendement supérieur à 95 % et un excès diastéréoisomérique de 85 %. Lorsque le groupement PMB (R = PMB) est remplacé par un groupement benzyle (R = Bn), la sélectivité chute à 70 %. Les

⁴⁸ House H. O., Prabhu A. V., Phillips W. V. J. *Org. Chem.* **1976**, *41*, 1209-1214.

auteurs suggèrent que ce résultat correspond à une moins bonne chélation de l'énolate lithié en raison de la diminution de la basicité de Lewis du groupement alkoxy.⁴⁹

Cette capacité de l'oxygène à participer à une chélation avec un acide de Lewis est directement rattachée à l'angle dièdre que forme l'oxygène. Plus l'angle est aigu, plus les doublets non liants de l'oxygène seront inaptes à participer à une chélation avec un acide de Lewis, rendant ainsi les groupements silylés de mauvais groupements pour privilégier la formation d'un acétal de cétène silylé *Z*.⁵⁰

A.3.3.4. Acétals de cétène silylés *E* d'esters α -O-silylés

A contrario, l'acétal de cétène silylé (*E*)-**41** peut être généré dans certaines conditions où les effets stériques l'emportent sur les effets électroniques. Ceci a pu être observé dans le cas de la déprotonation d'un α -silyloxy ester **40** par une base encombrée, le LICA, dans des conditions cinétiques (ester ajouté sur la base) (Schéma 18).⁵¹ Une nette baisse de sélectivité est par ailleurs observée pour l'acétal de cétène silylé *E* lorsque l'ester méthylique est remplacé par des groupements plus volumineux, tel que le groupement TBDMS, source d'une interaction $A_{1,3}$. Sous contrôle thermodynamique, l'acétal de cétène silylé (*Z*)-**42** est généré sélectivement par chélation avec le lithium, et ce malgré la moins bonne aptitude du groupement TBDMS à générer une chélation.^{52,53}

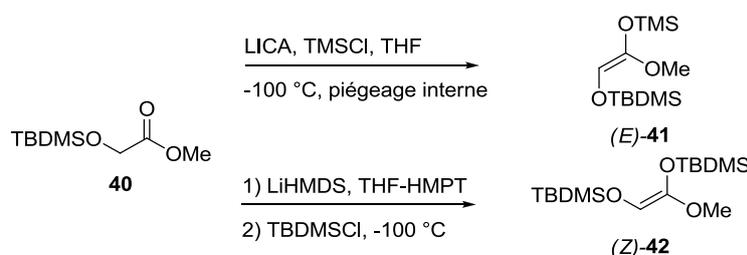


Schéma 18

Il est à noter que la génération d'un acétal de cétène silylé inhabituel *E* avec une bonne sélectivité reste difficile à obtenir. Un exemple concerne la synthèse de la chaîne latérale de

⁴⁹ Hatakeyama S., Sugawara M., Kawamura M., Takano S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1229-1231.

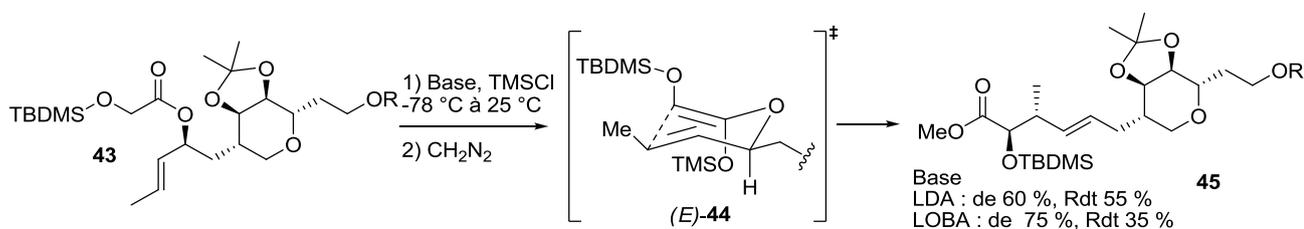
⁵⁰ Kahn S. D., Keck G. E., Hehre W. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 279-280.

⁵¹ Hattori K., Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5301-5303.

⁵² Keck G. E., Castellino S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 281-284.

⁵³ Shambayati S., Schreiber S. T., Blake J. F., Wierschke S. G., Jorgensen W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 697-703.

l'acide pseudomonique qui valorise le réarrangement d'un ester de glycolate silylé **43** (Schéma 19) où l'acétal de cétène silylé (*E*)-**44** est généré avec une assez bonne diastéréosélectivité. Des conditions de déprotonation dans lesquelles le TMSCl est ajouté après la base donnent de moins bonnes sélectivités, indiquant qu'un équilibre avec l'énolate chélaté peut intervenir.⁵⁴



Cette perte de chélation a été en outre décrite sur une réaction d'allylation d'un allylstannane sur un α -silyloxy aldéhyde.⁵⁵

A.3.3.5. Applications en synthèse totale

Le réarrangement d'Ireland-Claisen d'esters alkoxyallyliques a trouvé de nombreuses applications en synthèse totale de produits naturels. Les états de transition supposés impliquent une chélation par le lithium ou le potassium suite à l'utilisation de LiHMDS, KHMDS ou du LDA (principalement dans le THF) et un piégeage en acétal de cétène silylé par le TMSCl. On peut citer les synthèses de l'avénaciolide,⁵⁶ de la chaîne latérale du tocophérol,⁵⁷ de l'acide pseudomonique C,⁵⁸ de l'asteltoxine,⁵⁹ du squelette du taxane,⁶⁰ de la bréfédine,⁶¹ de l'éthisolide et ses dérivés.^{62,63}

⁵⁴ Barrish J.C., Lee H., Baggiolini E.G., Uskokovic M.R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1372-1375.

⁵⁵ Keck G. E., Boden E. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 265-268.

⁵⁶ Kallmerten J., Gould T. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1128-1131.

⁵⁷ Kallmerten J., Balestra M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2855-2857.

⁵⁸ Barrish J. C., Lee H. L., Baggiolini E. G., Uskokovic M. R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1372-1375.

⁵⁹ Mulzer J., Mohr J.-T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1160-1165.

⁶⁰ Jackson R. W., Shea K. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1317-1320.

⁶¹ Kim D., Lim J. I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5035-5036.

⁶² Burke S. D., Pacofsky G. J., Piscopio A. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3345-3348.

⁶³ Burke S. D., Pacofsky G. J., Piscopio A. D. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2228-2235.

A.3.4. Esters α -alkoxylés α -substitués

Une difficulté supplémentaire survient lorsque l'esther est doublement substitué en α du carbonyle (groupements OR et R'') (Schéma 20). En effet la chélation avec le métal favorise la formation de l'énolate (*E*)-**47**, mais une répulsion $A_{1,3}$ peut intervenir entre les groupements R'' et OR', favorisant la formation de l'énolate (*Z*)-**47**. Dans un état de transition « lâche » avec la base, la sélectivité de formation des énolates pourrait donc diminuer.

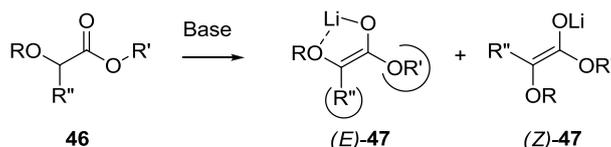


Schéma 20

En effet, dans l'exemple de l'esther **48**, un cas particulièrement intéressant a pu être observé par l'équipe de Langlois lors de la synthèse de la fumagilline (Schéma 21).⁶⁴

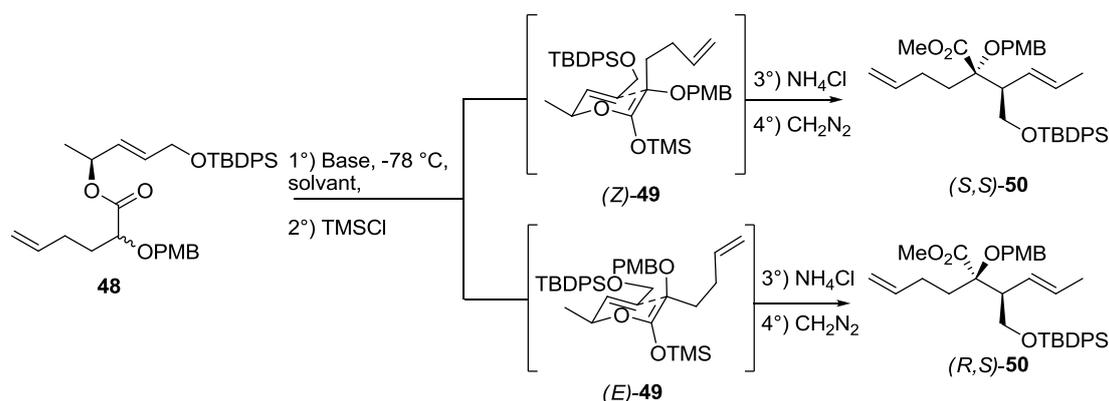


Schéma 21

En utilisant LDA comme base, les meilleurs résultats et diastéréosélectivités ont été obtenus dans les solvants les moins polaires tels que l'éther ou le toluène (Tableau 4, entrées 2 et 3). Il semblerait que la nature du contre-cation n'ait en fait aucune influence sur la diastéréosélectivité comme observé auparavant⁴² (entrées 4 et 5).

Curieusement l'utilisation de HMPT dans le THF (entrée 6) inverse la sélectivité pour conduire à un mélange en faveur d'un énolate *E*, *id est* pouvant impliquer une chélation

⁶⁴ Picoul W., Urchegui R., Haudrechy A., Langlois Y. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, 40, 4797-4800.

intramoléculaire alors que le pouvoir chélatant du milieu est renforcé. Toutefois un tel co-solvant est aussi connu pour favoriser l'énolate thermodynamiquement le plus stable. Il semblerait donc que le produit thermodynamique soit le même produit que celui résultant d'une chélation dans ce cas.

L'utilisation de toluène, combiné à la base KHMDS a permis d'augmenter considérablement la diastéréosélectivité ainsi que le rendement en produit résultant d'une chélation (Tableau 4, entrée 5).

Entrée	Solvant	Base	Ratio (<i>S,S</i>)-50/(<i>R,S</i>)-50	Rdt. (%)
1	THF	LDA	25/75	50
2	Ether	LDA	61/39	53
3	Toluène	LDA	83/17	42
4	Toluène	LiHMDS	>95/5	41
5	Toluène	KHMDS	>95/5	90
6	THF/HMPT	LDA	70/30	60

Tableau 4

Ce travail vient encore une fois appuyer l'hypothèse selon laquelle un solvant non dissociant favorise la chélation par un ion métallique, impliquant le resserrement de l'état de transition lors du réarrangement.

Le potassium et le lithium ne sont pas les seuls ions métalliques utilisés dans la littérature. Lors du réarrangement d'un ester allylique α -hydroxylé en présence de $MgCl_2$, la diastéréosélectivité s'est vue significativement augmenter (de > 90%), comparativement au cas où le réarrangement a lieu uniquement en présence de LICA (de = 80 %). Un tel métal exercerait donc un pouvoir chélatant supérieur au lithium, cependant le rendement s'est vu lui aussi dramatiquement chuter à 20 %.⁶⁵

A.4. Etat de transition du réarrangement

La stéréosélectivité observée peut être expliquée par le modèle proposé par Ireland en 1976.²⁹ En l'absence de contraintes inhabituelles (comme la présence d'un cycle), le

⁶⁵ Bartlett P. A., Tanzella D. J., Barstow J.F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3941-3945.

réarrangement s'opère via un état de transition cyclique de type « chaise » (états de transition **V** et **VI**) (Schéma 22).⁶⁶ Une fois l'acétal de cétène silylé **51** formé (*E* ou *Z*), le réarrangement s'opère via l'état de transition **VI** où les répulsions stériques 1,3 diaxiales sont les plus faibles et où le groupement R est en position pseudo équatoriale. L'état de transition **VI** de type « chaise », lors du réarrangement des acétals de cétène silylés, impose la configuration relative des centres formés.

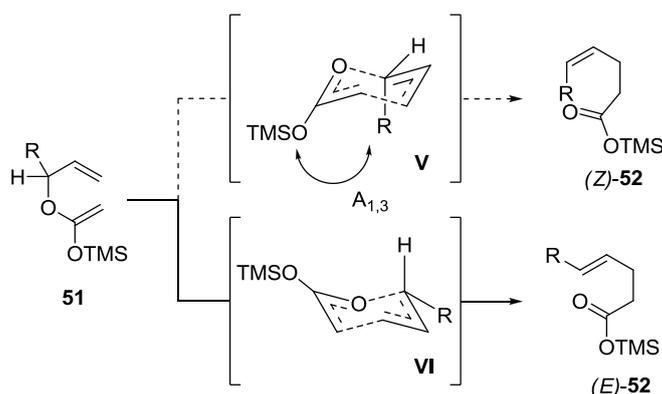


Schéma 22

Afin de déterminer la proportion d'énolate *Z* ou *E* formé, il est admis que si le réarrangement passe par un état de transition de type « chaise », alors le ratio *syn/anti* de produit formé reflète la géométrie de la double liaison de l'énolate. Le réarrangement de propionates de crotyle *E* et *Z* a été utilisé pour vérifier cette supposition.²⁹

L'acétal de cétène silylé *E* d'un ester **53** avec une double liaison allylique de configuration *E* [(*E,E*)-**54**] conduit à un acide *anti*-**55** (Schéma 23). De même, dans le cas d'un ester **53** avec une double liaison allylique de configuration *Z*, l'acétal de cétène silylé *Z* [(*Z,Z*)-**54**] donne également l'acide *anti*-**55**.²⁸

⁶⁶ Hansen H.-J., Schmid H. *Tetrahedron*. **1974**, 30, 1959-1969.

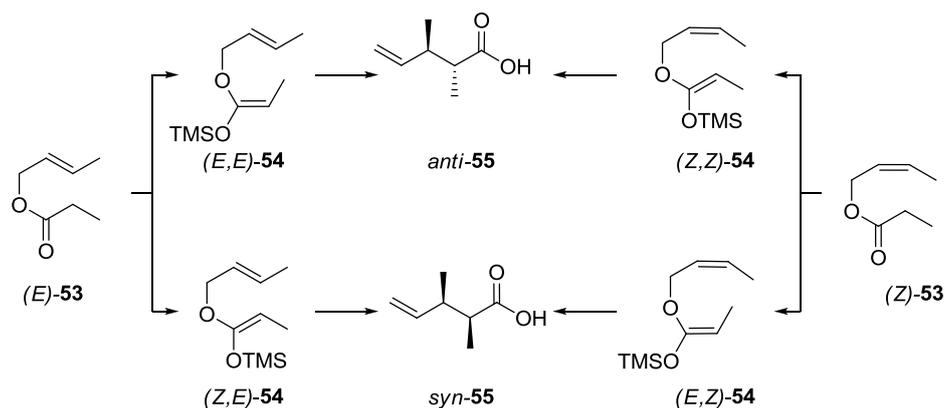


Schéma 23

Ireland a démontré que la polarité du solvant affectait le ratio *syn/anti* des produits obtenus lors du réarrangement (Tableau 5). L'ester de crotyle (*E*)-**53**, lorsqu'il est déprotonné dans le THF, donne sélectivement l'acide *anti*. *A contrario*, dans un système plus coordinant, (23 % HMPT-THF), la formation de l'énolate prend un chemin différent et l'acide *syn* est privilégié. Le réarrangement des propionates de crotyle *Z* donne la diastéréosélectivité inverse.

Ester	Conditions	Configuration de l'acétal de cétène silylé	Acide <i>anti</i> - 55 / <i>syn</i> - 55
 (<i>E</i>)- 53	LDA, -78 °C, THF	(<i>E,E</i>)- 54	92/8
 (<i>E</i>)- 53	LDA, -78 °C, 23 % HMPT-THF	(<i>Z,E</i>)- 54	13/87
 (<i>Z</i>)- 53	LDA, -78 °C, THF	(<i>E,Z</i>)- 54	11/89
 (<i>Z</i>)- 53	LDA, -78 °C, 23 % HMPT-THF	(<i>Z,Z</i>)- 54	86/14

Tableau 5

L'étape qui détermine les configurations relatives du produit est donc la formation de l'énolate, influencée par la polarité du solvant. De plus, l'intégrité de la configuration de l'énolate étant conservée durant le réarrangement, le ratio *anti*-**55**/*syn*-**55** des produits est donc directement relié à la configuration de l'acétal de cétène silylé et donc de l'énolate (il est admis que la géométrie est conservée durant la silylation d'un énolate).

A.4.1. Effet de substituants

Dans une étude publiée par Ireland, la vitesse de réarrangement augmente significativement avec les substitutions de groupements alkyles en positions C1, C4 ou C6 (Tableau 6).^{4,29} Ces résultats sont confortés par les calculs de modélisation et des études expérimentales des éthers de vinyloxy et d'allyloxy parents.

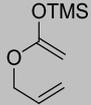
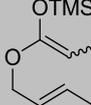
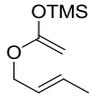
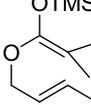
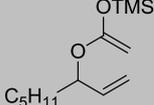
Acétal de cétène	$t_{1/2}$, min	Acétal de cétène	$t_{1/2}$, min
	210 ± 30		5 ± 1
	150 ± 30		$\ll 1$
	6 ± 1		

Tableau 6

A.4.2. Etat de transition de type « bateau »

Dans des systèmes acycliques, les réarrangements de Claisen montrent une nette préférence pour un état de transition de type chaise. Dans le cas des systèmes cycliques (les propanoates de dérivés carbocycliques et d'hétérocycles par exemple), (Schéma 24) les contraintes conformationnelles peuvent abaisser la barrière énergétique de l'ordre de 1 à 2 kcal/mol en faveur de l'état de transition de type « bateau ».⁶⁷ Des interactions entre le groupement silyloxy de l'acétal de cétène silylé et le cycle favorisent alors un état de transition bateau. Cet effet est particulièrement prononcé dans des systèmes de type glycol **56** et **58**. En effet, pour compenser l'augmentation du caractère dipolaire dans ce type de système, l'état de transition type « bateau » est davantage privilégié.

⁶⁷ Ireland R. E., Wipf P., Xiang J. N. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3572-3582.

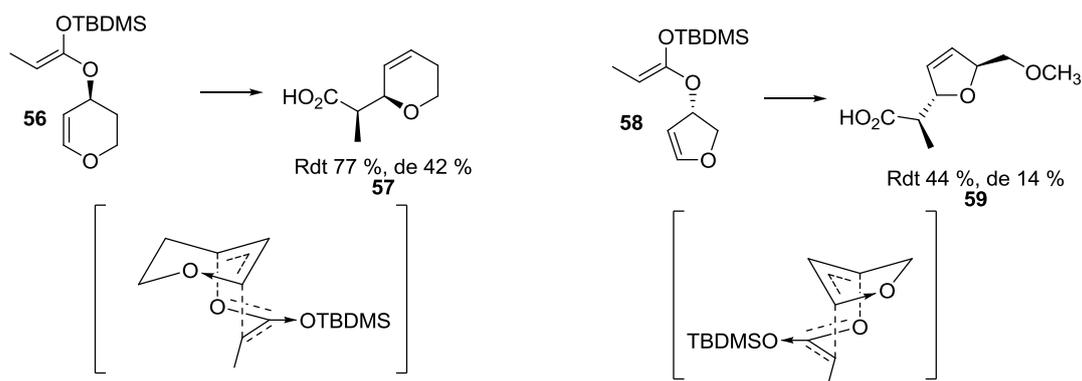


Schéma 24

Yamaguchi⁶⁸ a montré sur le substrat acyclique **60** (Schéma 25) qu'en présence d'un additif stériquement contraignant (MLn), l'étape de réarrangement pouvait conduire au produit résultant d'un état de transition de type bateau (Figure 4).

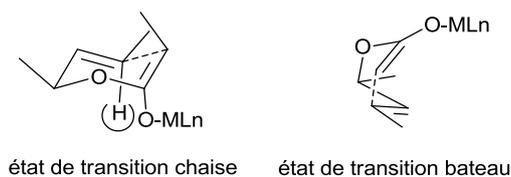


Figure 4

En effet, les ligands cyclopentadiényles du complexe d'hafnium Cp_2HfCl_2 induisent une contrainte stérique avec la double liaison allylique, conduisant majoritairement au produit *syn*-**61** (Schéma 25, Tableau 7).

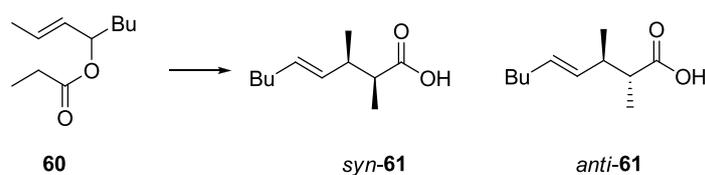


Schéma 25

Additif	Rendement (%)	Ratio <i>syn</i> - 61 / <i>anti</i> - 61
TMSCl	80	7/93
Cp_2HfCl_2	90	70/30

Tableau 7

⁶⁸ Uchiyama H., Kawano M., Katsuki T., Yamaguchi M. *Chem. Lett.* **1987**, 16, 351-354.

A.4.3. Transfert de chiralité

Lorsqu'un alcool optiquement pur est utilisé, le transfert de chiralité peut se faire de l'alcool secondaire vers les carbones C2 et/ou C3 du produit de type acide pent-4-énoïque. Le premier exemple de ce type de réarrangement a été décrit par Ireland qui utilise en C4 un groupement TBDMS dirigeant le transfert de chiralité vers le produit.⁶⁹ Les deux types d'acétals de cétène silylés (*Z*)-**63** et (*E*)-**63** conduisent respectivement aux acides *syn*-**64** et *anti*-**64**.

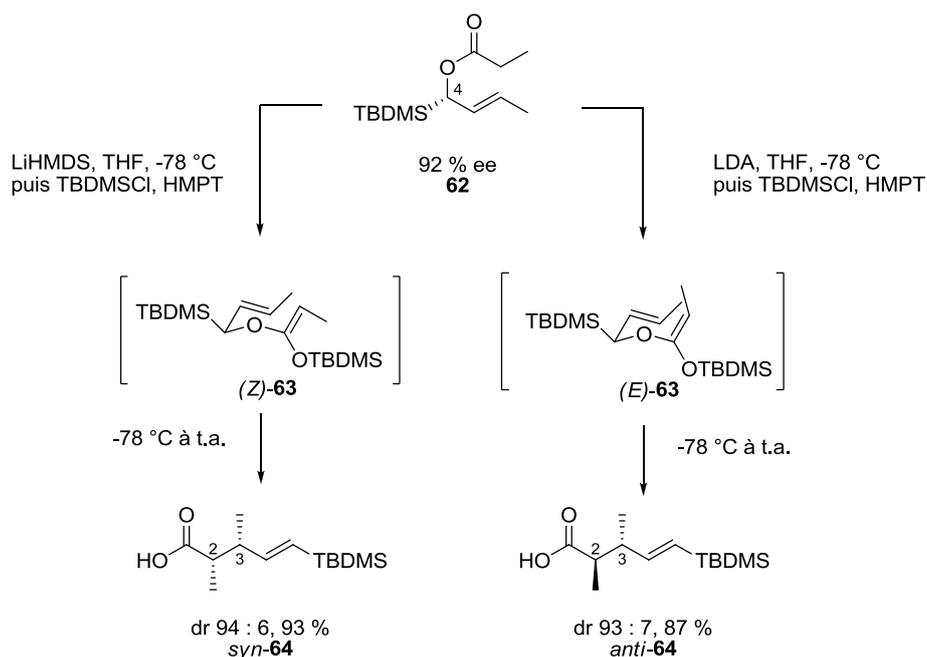


Schéma 26

Le comportement de la base est important comme évoqué précédemment (§A.3.2.2), mais le plus intrigant est la génération d'un acétal de cétène silylé (*E*)-**63** avec le LDA avec l'ajout du HMPT lors de la silylation avec TBDMSCl. On peut supposer que l'énolate étant formé par la base en l'absence d'HMPT, la silylation fige sa configuration et l'HMPT n'entraîne pas d'équilibre. Le rôle du HMPT ne serait là que pour faciliter la S_N2 sur le silicium en augmentant la polarité globale du solvant.

⁶⁹ Ireland R.E., Varney M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3668-3670.

Paterson et coll.⁷⁰ ont décrit un réarrangement d'Ireland-Claisen sur l'ester **65** lors de la synthèse totale des (-)-ebelactones A et B. La réaction présente la particularité de tolérer la co-existence d'une cétone énolisable. Le piégeage rapide *in situ* de l'énolate cinétique par du TMSCl permet la formation de l'acétal de cétène silylé (*E*)-**66** sans épimérisation des centres en α de la cétone.

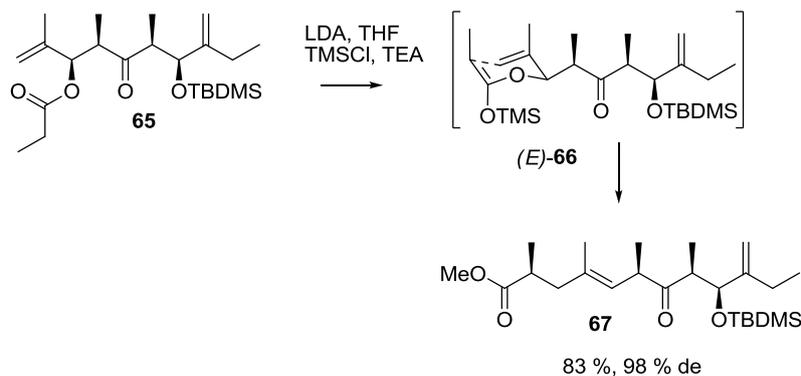


Schéma 27

Kim et coll. ont utilisé deux fois le réarrangement d'Ireland-Claisen par contrôle de chélation dans la synthèse de la bréfédine A.⁷¹ Dans une des premières étapes de cette synthèse, un ester glycolique **68** est soumis aux conditions du réarrangement pour fournir un ester α -alkoxylé- γ,δ -insaturé **69** de manière hautement stéréosélective (Schéma 28). Après réduction de la double liaison par du diimide et diverses fonctionnalisations, l'ester résultant **70** est converti en un ester insaturé **71** encore plus élaboré en réitérant le réarrangement d'Ireland-Claisen sous contrôle cinétique.

⁷⁰ Paterson I., Hulme A. N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3288-3300.

⁷¹ Kim D., Lim J. I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5035-5036.

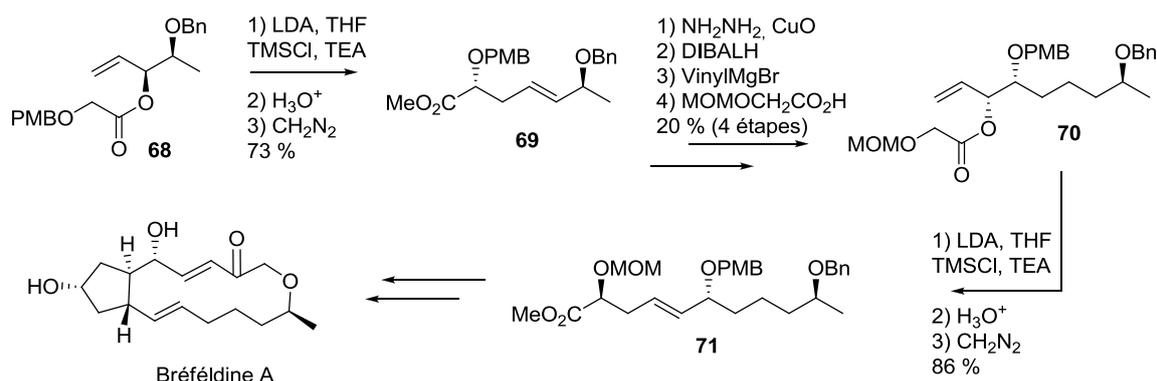


Schéma 28

A.5. Séquence réarrangement d'Ireland-Claisen/Métathèse (ICM)

Le réarrangement d'Ireland-Claisen est une réaction puissante pour la formation stéréosélective de liaisons carbone-carbone, compatible avec un nombre important de fonctions organiques. Lorsque le réarrangement d'Ireland-Claisen est associé avec une fermeture de cycle par métathèse, une puissante séquence de réactions donne accès à un large panel de carbocycles ou hétérocycles insaturés.

A.5.1. Différents cas possibles

Plusieurs possibilités existent lors de la mise en œuvre de cette séquence :

- La fermeture de cycle par métathèse se fait avec la double liaison terminale dans le substrat (Schéma 29), et dans ce cas il y a formation d'un cycle d'au moins cinq chaînons possédant un centre asymétrique quaternaire. La fermeture de cycle subséquente offre un accès simple à des cycles oléfiniques de différentes tailles ($n = 5$

à 7) oléfiniques.^{72,73,74,75,76,77,78} ou de spirocycles.^{79,80} En outre, la fermeture de cycle par métathèse peut être de type ène-yne si un alcyne est présent.⁸¹

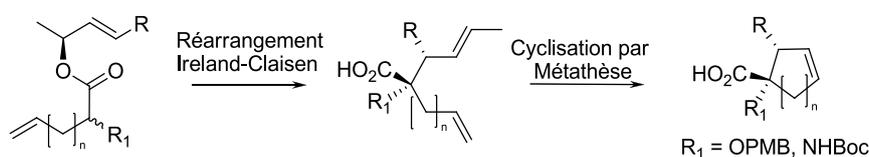


Schéma 29

- La fermeture de cycle par métathèse peut aussi permettre l'incorporation d'un hétéroatome, pour former des hétérocycles d'au moins six chaînons (Schéma 30) oxygéné,^{85,82} soufré ou azoté.^{86,83}

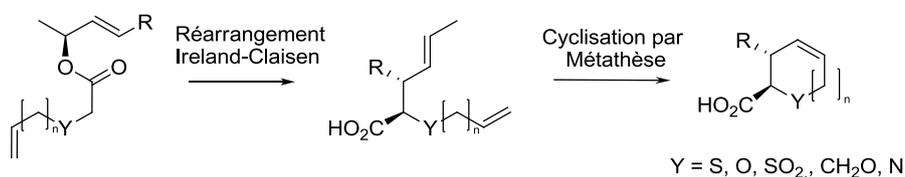


Schéma 30

Le réarrangement d'un ester α -O-vinyle donnant des cycles à 5 chaînons ($n = 0$, $Y = O$) n'est pas inenvisageable bien qu'il ne soit pas décrit.

- Le réarrangement d'esters N -allylés est décrit dans la littérature⁸⁴ mais le motif généré n'est pas incorporé directement dans une cyclisation. La séquence est donc fragmentée pour permettre de greffer ultérieurement un groupement allylique puis faire la cyclisation (Schéma 31). Les esters α -amido de départ sont protégés par des groupements protecteurs usuels comme le Boc.

⁷² Srikrishna A., Khan I. A., Babu R. R., Sajjanshetty A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12616-12620.

⁷³ Srikrishna A., Babu R. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6916-6919.

⁷⁴ Srikrishna A., Lakshmi B. V., Mathews M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2103-2106.

⁷⁵ Srikrishna A., Lakshmi B. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4879-4881.

⁷⁶ Srikrishna A., Lakshmi B. V. *Synlett* **2005**, 1173-1175.

⁷⁷ Français A., Bedel O., Picoul W., Meddour A., Courtieu J., Haudrechy A. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16, 1141-1155.

⁷⁸ Probst N. P., Haudrechy A., Plé K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4338-4341.

⁷⁹ Beaulieu P., Ogilvie W. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 49, 8883-8885.

⁸⁰ Srikrishna A., Lakshmi B. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7029-7031.

⁸¹ Bedel O., Français A., Haudrechy A. *Synlett*, **2005**, 2313-2316.

⁸² Fujiwara K., Goto A., Sato D., Kawai H., Suzuki T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 45, 3464-3468.

⁸³ Mues H., Kazmaier U. *Synthesis* **2001**, 487-498.

⁸⁴ Tsunoda T., Sasaki O., Itô S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 727-730.

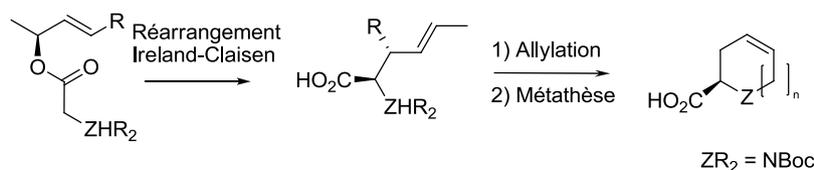


Schéma 31

A.5.2. La synthèse de carbo- et d'hétérocycles

En 1998, les groupes de Burke et Piscopio ont simultanément publié cette séquence pour la première fois. Burke et coll. ont décrit la synthèse de dihydropyrane-2-carboxylates substitués **75** avec des excès diastéréomériques compris entre 4/1 et 20/1 à partir d'un glycolate **72** protégé par un groupement allyle (Schéma 32).⁸⁵ L'acétal de cétène (*Z*)-**73** est obtenu grâce à la chélation du cation métallique entre les deux atomes d'oxygène.

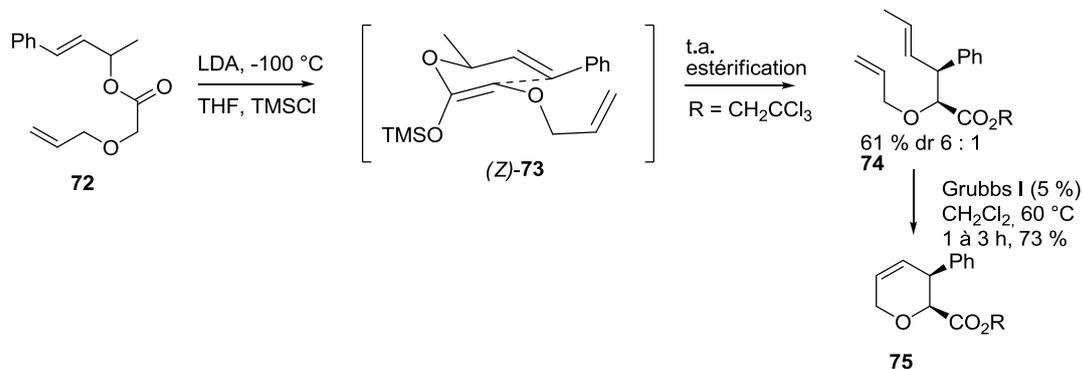


Schéma 32

L'ajout de HMPT s'est révélé essentiel pour augmenter la diastéréosélectivité pour des substrats contenant un groupe benzyloxy supplémentaire tel que les esters **76** et **79** (Schéma 33). En effet pour ces derniers, les diastéréosélectivités étaient très faibles ($\approx 1/1$) avec un protocole standard (LDA, THF) et une quantité significative de produit *C*-silylé était isolée. La présence de groupements chélatants comme ces groupements benzyles semblent en effet induire une compétition entre énolates *Z* et *E*. La cyclisation par métathèse avec le catalyseur de Grubbs de première génération a été étudiée sur les dioléfines **77** et **80**, requérant des temps de réaction assez longs (4-5 jours).

⁸⁵ Burke S. D., Ng R. A., Morrison J. A., Alberti M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3160-3161.

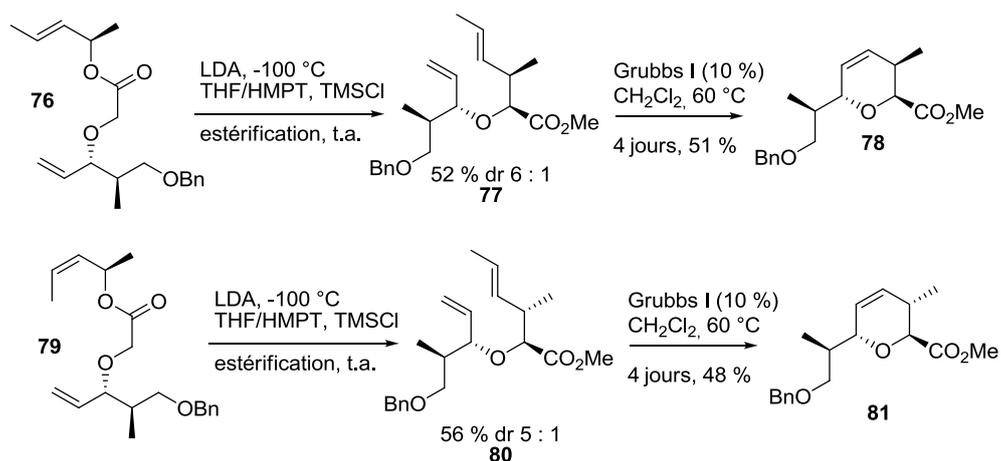


Schéma 33

Piscopio et coll. ont quant à eux décrit cette approche avec des substrats non chiraux pour la synthèse de divers systèmes cycliques racémiques incluant des carbo- et hétérocycles, un oxacycle à 7 chaînons et des dérivés d'acide pipécoliniques **84** (Schéma 34) avec de hautes diastéréosélectivités, encore une fois due à la participation d'un métal chélatant, le zinc.^{86,87}

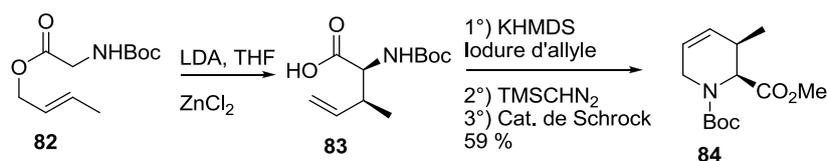


Schéma 34

A.5.3. Synthèse de β-lactames

Barrett et coll. ont employé la stratégie dans une synthèse de bicycles β-lactames utilisant des glycines **85** dans lesquels l'atome d'azote est contenu dans un cycle β-lactame (Schéma 35).⁸⁸ Le réarrangement a lieu avec un excellent rendement mais aucune diastéréosélectivité au niveau de la position 2 de l'ester **86**, phénomène probablement dû aux contraintes engendrées par le cycle β-lactame. La fermeture de cycle entre les deux oléfines terminales est quantitative en présence de catalyseur de Grubbs de première génération.

⁸⁶ Miller J. F., Termin A., Koch K., Piscopio A. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3158-3159.

⁸⁷ Kazmaier U., *Angew. Chem.* **1994**, *33*, 998-999.

⁸⁸ Barrett A. G. M., Ahmed M., Baker S. P., Baugh S. P. D., Braddock D. C., Procopiou P. A., White A. J. P., Williams D. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3716-3721.

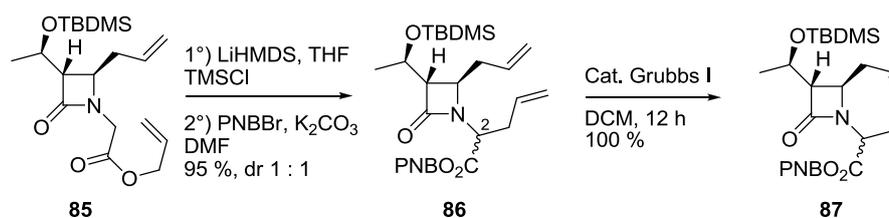


Schéma 35

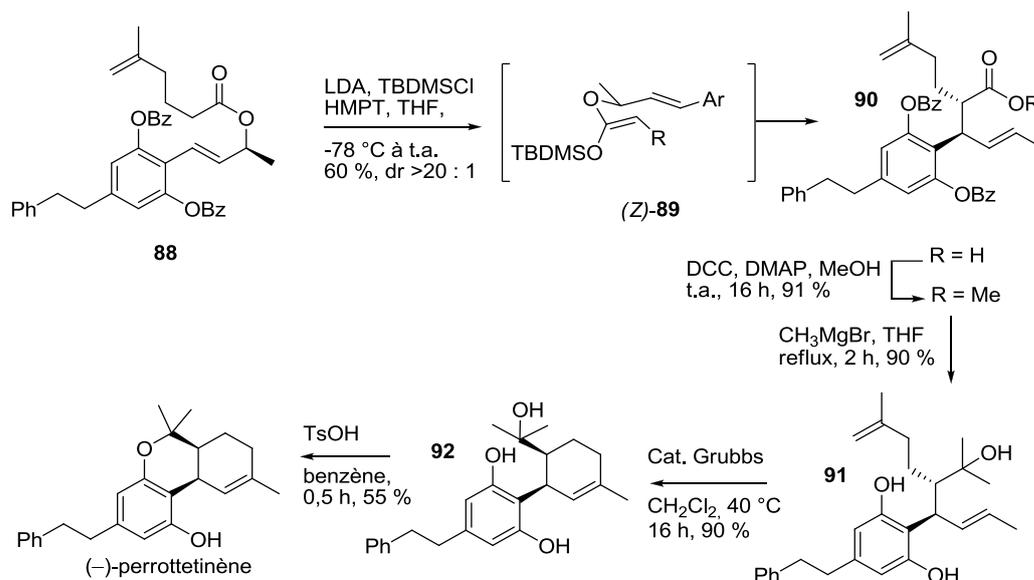
A.5.4. Synthèse totale de produits naturels

Cette séquence peut être incluse dans la synthèse totale de produits d'origine naturelle : le (\pm)-laurokamurène B,⁷² des dérivés de l'acorénole,⁷³ du chamigrène,⁷⁴ de l'herbertane^{75,76} et la pancratistatine.⁸⁹

En 2008, Kim et coll. ont décrit la synthèse totale de la (-)-perrottétinène (Schéma 36), une molécule d'origine naturelle de la famille des tétrahydrocannabinols. L'étape clé de la synthèse est la séquence réarrangement d'Ireland-Claisen sur l'ester insaturé **88** suivi d'une métathèse sur le diène **91**. Cette méthodologie constitue une bonne route pour la synthèse de dérivés du tétrahydrocannabinol avec une jonction *cis*, thermodynamiquement défavorable par rapport à leurs homologues *trans*. Pour obtenir le bon diastéréoisomère, l'acétal de cétène (*Z*)-**89** est généré sélectivement en présence de LDA et de TBDMSCl dans un mélange 20% HMPT dans le THF.⁹⁰

⁸⁹ Ko H., Kim E., Park J. E., Kim D., Kim S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 112-121.

⁹⁰ Song Y., Hwang S., Gong P., Kim D., Kim S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 269-271.



A.5.5. Les travaux du laboratoire

Cette stratégie a été utilisée par notre laboratoire pour la synthèse totale du fumagillol (Schéma 37),^{64,91,92} inhibiteur de la néoangiogenèse, composé prometteur pour le traitement de cellules tumorales solides. La structure du fumagillol est caractérisée par la présence de six centres stéréogéniques contigus, d'un diol *cis* fonctionnalisé et de deux époxydes. L'étape clé implique le réarrangement de l'ester **93** en présence de KHMDS dans le toluène, ce qui optimise le ratio diastéréoisomérique à 95/5 en comparaison avec les conditions standards qui donnaient préférentiellement le diastéréoisomère de l'ester **94** (LDA, THF, dr 25/75).

⁹¹ Picoul W., Bedel O., Haudrechy A., Langlois Y. *Pure and Appl. Chem.* **2003**, 75, 235-249.

⁹² Bedel O., Haudrechy A., Langlois Y. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3813-3819.

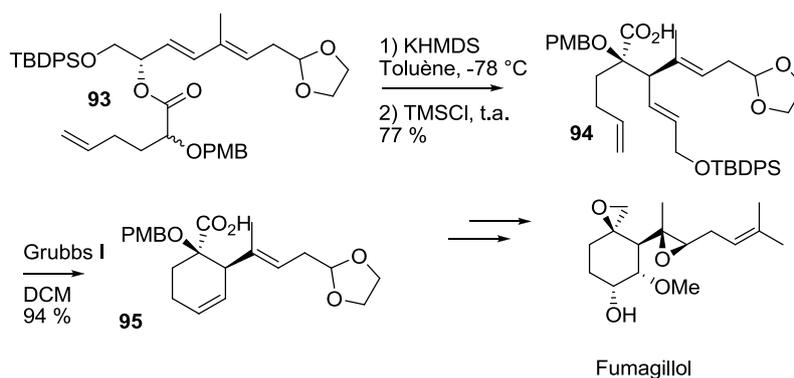


Schéma 37

Suivant le même principe général, l'ester chiral **96** est engagé dans cette séquence, en présence d'un alcyne protégé par un groupement TMS (la non-protection entraîne une chute de diastéréosélectivité attribuée à la déprotonation de l'alcyne, perturbant la réaction) (Schéma 38). Ceci permet de construire le fragment **99** constitutif de la quartromicine (Figure 5),⁸¹ substance antivirale à large spectre d'activité. La fermeture de cycle du composé **97** est effectuée grâce à une métathèse ène-yne, donnant ainsi un alcène *trans*-**98** fonctionnalisé par la suite.

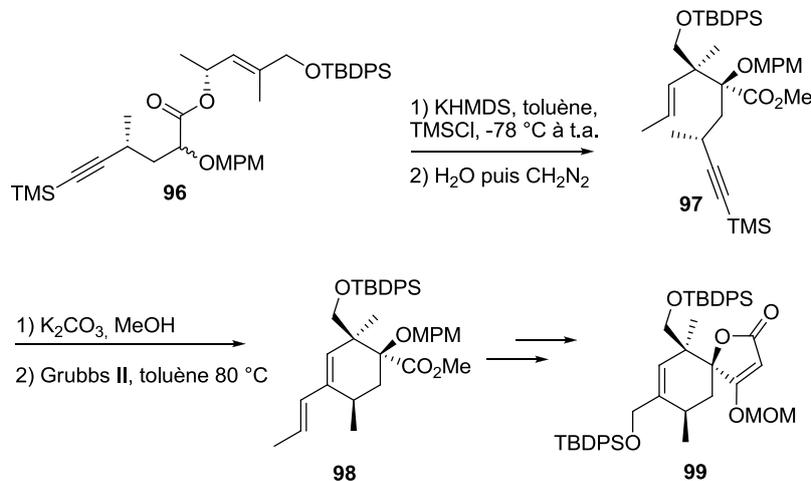


Schéma 38

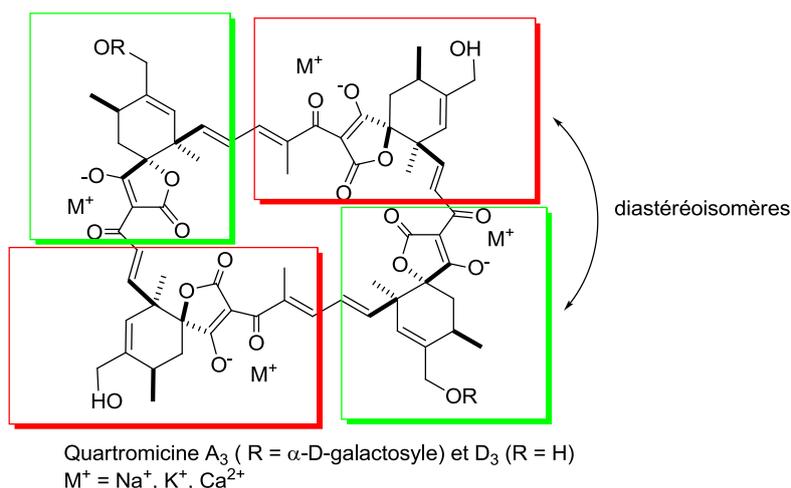


Figure 5

Des cycles de différentes tailles ont également été synthétisés par le Dr. Bedel, allant de 5 à 7 chaînons montrant ainsi la grande diversité possible qu'offre cette séquence (Schéma 39).⁹³ La cyclisation par métathèse donne de bons rendements avec le catalyseur de Grubbs de première génération, la présence du centre quaternaire induisant certainement une conformation de précyclisation favorable par effet Thorpe-Ingold.

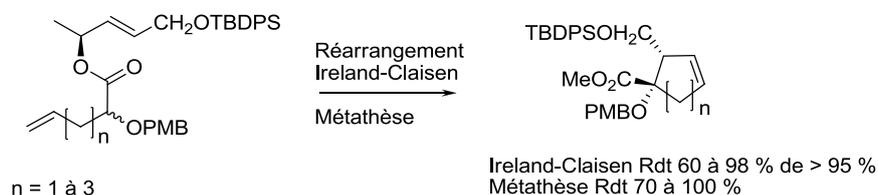


Schéma 39

L'avantage de cette méthode réside en l'installation possible dans les carbocycles d'un centre stéréogène en α de la double liaison. Celle-ci pourra donc subir des fonctionnalisations ultérieures diastéréosélectives telles que, par exemple, une dihydroxylation, une hydroboration ou une époxydation (Schéma 40).

⁹³ Français A., Bedel O., Picoul W., Meddour A., Courtieu J., Haudrechy A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1141-1155.

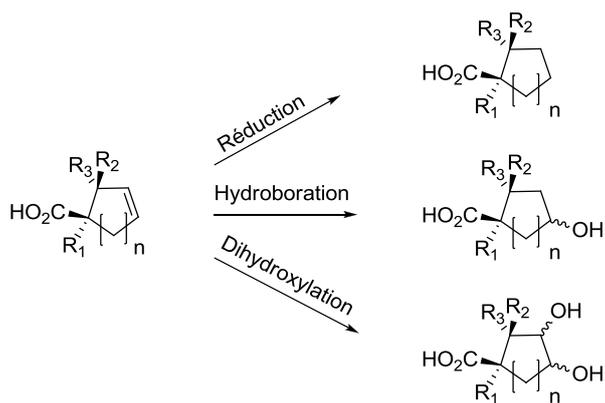


Schéma 40

Au final, une stratégie basée sur une séquence ICM suivie d'une fonctionnalisation de l'insaturation permet d'obtenir à partir d'un dérivé acyclique ne comportant qu'un seul carbone asymétrique, un composé cyclique possédant entre deux et quatre centres stéréogènes contigus de configurations contrôlées.

A.6. Conclusion

Les résultats obtenus pour la synthèse des carbocycles portant deux centres stéréogéniques contigus méritent d'être étendus aux autres diastéréoisomères, afin d'être univoque concernant les configurations des esters formés. Ainsi nous aurons en main toutes les configurations possibles pour pouvoir utiliser cette méthode dans un autre contexte, une synthèse totale par exemple. C'est pourquoi les conditions expérimentales développées par le Dr. Picoul ont été reprises, notamment l'utilisation du toluène comme solvant, pour savoir si les diastéréosélectivités observées sont similaires dans tous les cas.

B. Synthèse de cyclopentènes par réarrangement d'Ireland-Claisen diastéréosélectif suivi d'une métathèse (ICM)

B.1. Introduction

Un bon nombre de cycles carbonés α -alkoxylés ou α -aminés de 5 à 7 chaînons ont été synthétisés par le Dr. Bedel (Schéma 41). Cependant la configuration de l'alcool allylique chiral était invariable et toutes les possibilités configurationnelles n'étaient pas explorées de façon systématique, le choix s'étant porté surtout sur la diversité de la taille des cycles et des substituants, servant par là même d'étude modèle pour la synthèse du fragment **99** de la quartromicine (Schéma 38).

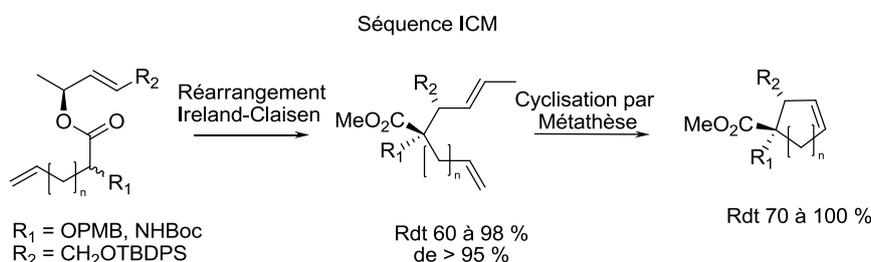


Schéma 41

Pour compléter ce travail et appuyer le choix des configurations des esters de départ, une seconde étude méthodologique a été entreprise. Elle vise à démontrer le contrôle de diastéréosélectivité du réarrangement d'Ireland-Claisen dans le cas d'esters α -alkoxylés ou α -aminés insaturés, et former des cyclopentènes chiraux. Les esters de départ proviennent du couplage entre un alcool allylique chiral et un acide α -alkoxylé (ou α -aminé) protégé qui ont été synthétisés au laboratoire (Schéma 42).

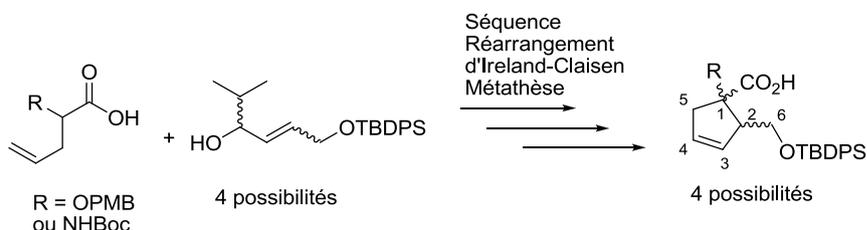


Schéma 42

B.2. Synthèse des alcools allyliques

Les alcools allyliques chiraux dirigent le réarrangement de deux façons, comme nous l'avons vu précédemment, tout d'abord, de par la position pseudo-équatoriale du groupement alkyle (dans l'état de transition) puis par la configuration de la double liaison. Le Dr Plé a privilégié la méthode développée par Carreira et coll. pour la synthèse énantiosélective d'alcools propargyliques, celle-ci impliquant l'alcynylation stéréocontrôlée d'un aldéhyde.⁹⁴ L'isobutyraldéhyde est couplé à l'alcyne terminal **100**⁹⁵ en présence de (-) ou (+)-*N*-méthyl-éphédrine afin d'obtenir les deux énantiomères (*R*)-**101** et (*S*)-**101** (Schéma 43).

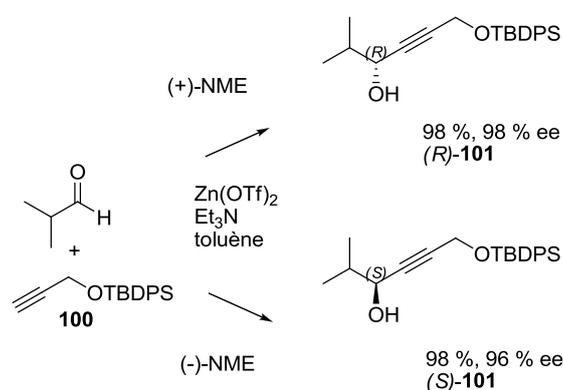


Schéma 43

Les alcènes sont ensuite obtenus par réduction partielle des alcynes (*R*)-**101** et (*S*)-**101** par hydrogénation en présence de catalyseur de Lindlar (donnant ainsi l'oléfine (*Z*)-**102**)⁹⁶ ou traitement avec le Red-Al[®] (donnant alors l'oléfine (*E*)-**102**)⁹⁷ (Schéma 44).

⁹⁴ Frantz D. E., Fässler R., Carreira E. M *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807.

⁹⁵ Bekele T., Brunette S. R., Lipton M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8471-8479.

⁹⁶ Enev V. S., Drescher M., Kählig H., Mulzer J. *Synlett* **2005**, 2227-2229.

⁹⁷ Boisvert L., Beaumier F., Spino C. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1290-1293.

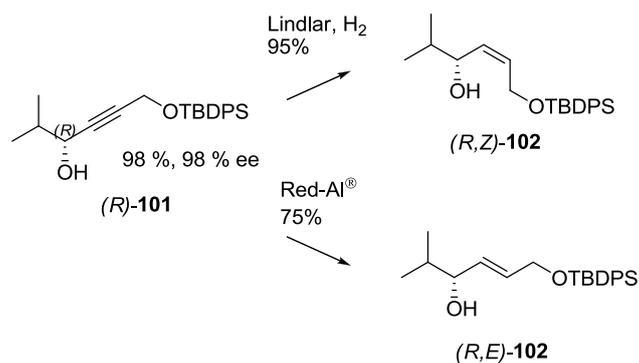


Schéma 44

B.3. Synthèse des acides insaturés

Avec l'alcool chiral insaturé en main, il nous reste à synthétiser la partie acide et nous avons choisi comme précurseurs, les acides α -alkoxylés ou α -aminés insaturés. L'hétéroatome sera chargé de diriger la formation de l'énolate en *Z* par chélation et le groupement allylique aura pour but de former le cycle par métathèse.

B.3.1. Acides α -alkoxylés

Il est possible de synthétiser l'acide **105** en peu d'étapes par une réaction d'Ireland-Claisen sur l'ester allylique **103**. L'alcool *para*-méthoxybenzyle est alkylé par l'acide bromoacétique⁹⁸ puis l'ester d'allyle **103** est formé dans les conditions de Steglich avec le DCC et DMAP (Schéma 45). L'ester **103** est mis en présence d'une base forte et de TMSCl et donne après réarrangement d'Ireland-Claisen l'acide **105**. Ce dernier étant difficile à purifier directement par chromatographie sur colonne en phase normale, le produit est méthylé en présence de diazométhane. L'ester méthylique **104** devient alors aisé à purifier sur colonne de silice et est ensuite saponifié à l'aide d'hydroxyde de lithium pour donner après extraction acido-basique l'acide **105** avec 98 % de rendement.

⁹⁸ Stockley M., Clegg W., Fontana G., Golding B. T., Martin N., Rigoreau L. J. M., Smith G. C. M., Griffin R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2837-2841.

B. Synthèse de cyclopentènes par réarrangement diastéréosélectif

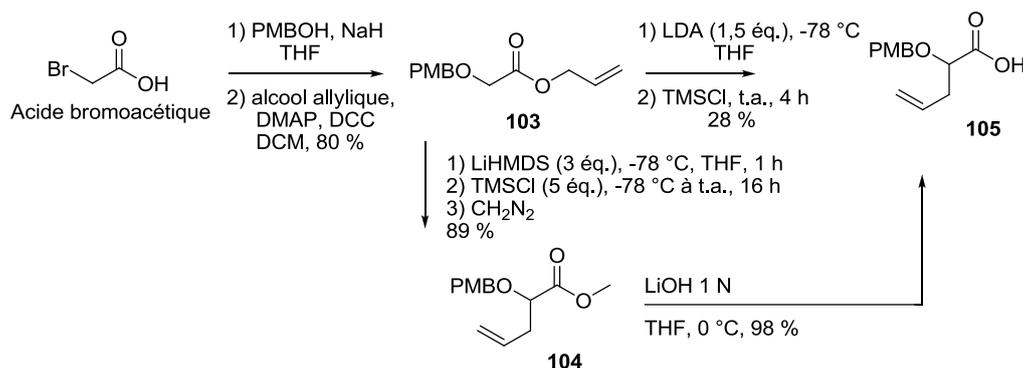


Schéma 45

Différentes conditions pour le réarrangement d'Ireland-Claisen conduisant à l'ester méthylique **104** sont exposées (Tableau 8). La conversion en ester **104** est dépendante du type d'addition : normale (base sur l'ester) ou inverse (ester sur la base) et du type de base. Les bases plus « molles » telles que LiHMDS ou KHMDS donnent un meilleur rendement par rapport au LDA qui possède une charge plus localisée.

Entrée	Base	Addition	Produit d'auto-condensation	Rendement en 104 (%)
1	KHMDS	Normale	Majoritaire	n.d.
2	LDA	Inverse	Minoritaire	47
3	KHMDS	Inverse	Absence	70
4	LiHMDS	Inverse	Trace	89

Tableau 8

Lorsque KHMDS est ajouté à l'ester (Entrée 1, addition « normale ») un produit d'auto-condensation **106** est isolé (Figure 6) de façon majoritaire. Le fait que l'autocondensation se produise n'est pas surprenant puisque dans ces conditions un équilibre entre énolates peut s'établir. Mais la structure est somme toute assez inattendue car un acétal silylé est *a priori* facilement hydrolysable. La structure a été confirmée par spectrométrie de masse, [MS (m/z, intensité relative): 567,0 (100, [M+Na]⁺)] et RMN. L'adduit s'est révélé suffisamment stable pour être silylé et ne pas donner lieu à l'expulsion attendue d'un

alcoolate, analogue à ce qui se produit habituellement lors d'une auto-condensation des esters⁹⁹ (condensation de Claisen) pour donner des β -cétoesters.

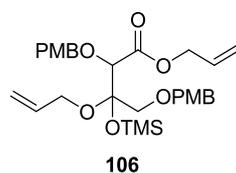
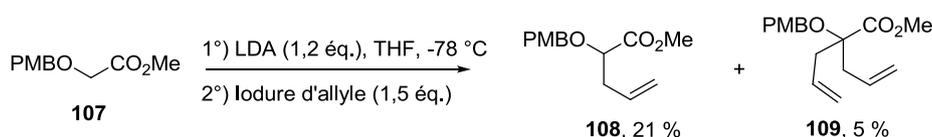


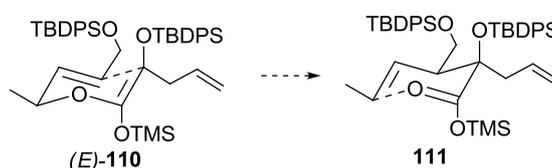
Figure 6

Le passage par un réarrangement d'Ireland-Claisen sur l'ester d'allyle **103** avec LiHMDS dans le THF s'est révélée préférable pour générer rapidement des acides α -allyliques (possédant un α -O-PMB) à une réaction d'allylation directe d'énolate d'ester, posant des problèmes de réactivités.



B.3.2. Série silylée

En vue de réaliser différents essais portant sur la stéréosélectivité du réarrangement d'Ireland-Claisen, nous avons synthétisé l'acide α -silyloxy insaturé (protégé par un groupement TBDPS). Vraisemblablement inadapté pour la chélation, ce dernier devrait conduire à un acétal de cétène silylé (*E*)-**110** et par conséquent à l'inversion de la configuration du carbone asymétrique en α du carbonyle (Schéma 47).



⁹⁹ Briese R.R., McElvain S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 1697-1700.

L'acide glycolique est estérifié par de l'alcool allylique en présence d'une quantité catalytique d'APTS pour donner l'ester allylique¹⁰⁰ **112** purifié par distillation. L'ester allylique α -hydroxylé **93** est ensuite soumis aux mêmes conditions du réarrangement d'Ireland-Claisen que précédemment évoqué conduisant à l'acide carboxylique **113**. L'acide carboxylique est estérifié en présence de diazométhane (pour éviter l'utilisation d'un équivalent supplémentaire de dérivé silylé et la formation d'ester silylé) et forme l'ester α -hydroxylé **114**.

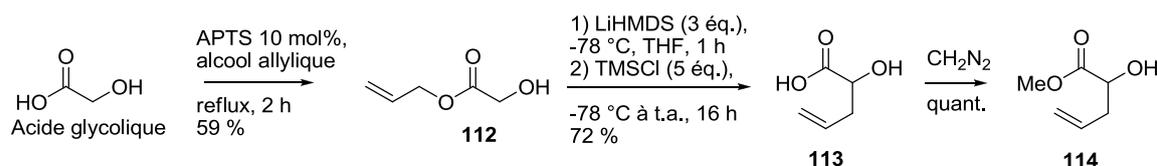


Schéma 48

Le réarrangement de l'ester allylique α -hydroxy **112** est connu et décrit par Ager,¹⁰¹ qui l'obtient avec 79 % de rendement avec le LDA. La réaction requiert au moins deux équivalents de base étant donné qu'un dianion est formé intermédiairement.

L'ester α -hydroxylé **114** est protégé par le groupement TBDMS pour former l'ester silylé **115** (Schéma 49). Cependant la saponification de l'ester **115**, synthétisé par réarrangement d'Ireland-Claisen, s'est révélée difficile, l'acide formé étant particulièrement instable. Nous avons donc opté pour le groupement TBDPS, connu pour mieux tolérer un pH acide.

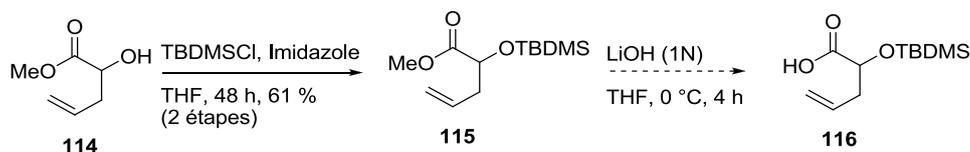


Schéma 49

La voie de synthèse choisie pour l'acide **117** (Schéma 50) passe par un réarrangement d'Ireland-Claisen identique au précédent. L'acide **113** est purifié par extraction acido-basique

¹⁰⁰ Schobert R., Gordon G. J., Bieser A., Milius W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3637-3647.

¹⁰¹ Ager D., Cookson R. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 33, 3419-3420.

puis directement protégé pour conduire à l'acide **117**, le traitement suffisant à saponifier l'ester silylé et à générer l'acide **117**.

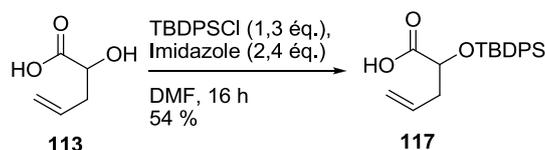


Schéma 50

On peut envisager enfin une séquence plus courte pour synthétiser **117** et utiliser comme agent silylant le TBDPSCI au lieu du TMSCl lors du réarrangement d'Ireland-Claisen. Le TBDMSCl est connu pour former des acétals de cétène silylés stables, et l'utilisation de TBDPS est à étudier pour former ce genre d'acétal. L'ester silylé devrait être hydrolysé par simple lavage à la soude.

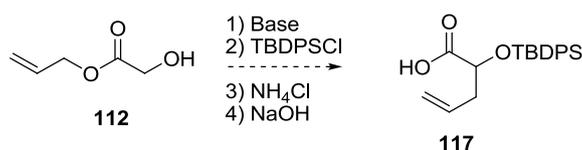


Schéma 51

B.3.3. Synthèse d' α -amido acides

La synthèse de l' α -amido acide **119**, effectuée par le Dr Plé, se fait simplement à partir de l'acide DL-2-amino-4-penténoïque **118** et de di-*tert*-butyldicarbonate en utilisant le protocole de Toniolo (Schéma 52).¹⁰²

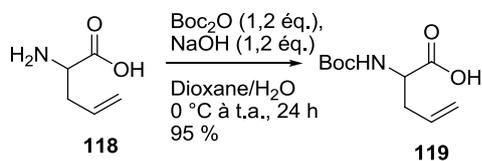


Schéma 52

¹⁰² Kaptein B., Broxterman Q. B., Schoemaker H. E., Rutjes F. P. J. T., Veerman J. J. N., Kamphuis J., Peggion C., Formaggio F., Toniolo C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6567-6577.

B.4. Réaction d'Ireland-Claisen : diastéréosélectivité et métathèse

B.4.1. Optimisation des conditions pour le réarrangement d'Ireland-Claisen

L'ester **120** (Schéma 53) est synthétisé à partir d'un l'alcool insaturé chiral précédemment synthétisé au laboratoire. Cet ester **120** va servir à tester les conditions du réarrangement d'Ireland-Claisen en suivant différents modes opératoires pour montrer le rôle du contre-ion et du solvant dans cette réaction.

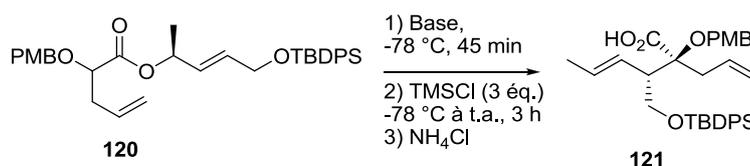


Schéma 53

L'énolate d'ester est généré en présence d'une base encombrée de type amidure, typiquement l'hexaméthylidisilylamidure de potassium (commercial) ou de lithium (préparé), pendant 45 min. Après traitement avec TMSCl, l'acétal de cétène silylé correspondant est généré puis se transpose pendant la remontée en température. L'acide silylé est obtenu après neutralisation par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. L'acide **121** est purifié sans difficulté sur colonne de silice.

Entrée	Base	Addition	Solvant	Rendement en 121	de
1	KHMDS (1,5 éq.)	Normale	THF	52 %	>98 %
2	KHMDS (1,5 éq.)	Normale	Toluène	77 %	>94 %
3	KHMDS (1,5 éq.)	Inverse	Toluène	86 %	>96 %
4	LiHMDS (3 éq.)	Inverse	THF	46 % (54 %*)	>96 %
5	LiHMDS (3 éq.)	Inverse	Toluène	91 %**	>96 %

Tableau 9 : Résultats du réarrangement d'Ireland-Claisen de l'ester 121

(*ester de départ,**TMSCl distillé en présence de quinoléine)

Il est à noter que le solvant et le type d'addition ont très peu d'influence sur l'excès diastéréoisomérique (Tableau 9). Cependant, le rendement augmente de façon significative

lorsque le toluène est employé comme solvant. Les comportements de LiHMDS (entrées 4 et 5) et KHMDS (entrées 1 et 2) seraient donc différents si l'on se place dans le THF, solvant légèrement plus dissociant que le toluène si l'on compare leurs constantes diélectriques¹⁰³ ($\epsilon_{\text{THF}} = 7,6$, $\epsilon_{\text{Benzène}} = 2,3$). De plus, l'excès diastéréoisomérique reste supérieur à 94% quel que soit le type d'addition, ce qui implique que soit l'équilibre céto-énolique n'a pas le temps de se produire ou soit le produit le plus stable est effectivement le produit de chélation. Enfin, le rôle du contre-ion lithié ou potassé est similaire en ce qui concerne la diastéréosélectivité (entrées 3 et 5).

Aussi, il a été montré par analyse structurale RMN et par spectrométrie de masse (MS $[\text{M}+\text{K}]^+ = 641,3$) que l'ester de départ subissait également une α -hydroxylation inattendue à la hauteur d'environ 10 % (Figure 7). Il semble que le KHMDS commercial puisse contenir des peroxydes qui réagissent avec l'énolate formé. C'est pourquoi le LiHMDS généré *in situ* par déprotonation du HMDS par le *n*-BuLi constitue la base de choix pour cette réaction. Il est à noter que l'attaque du peroxyde ne semble pas diastéréosélective d'après le dédoublement de pics des protons aromatiques du groupement PMB.

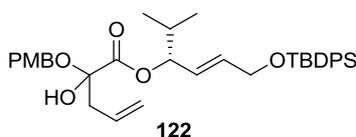


Figure 7

B.4.2. Réarrangement des esters allyliques α -amido substitués

Comme les esters allyliques α -alkoxylés substitués, les esters α -amido substitués analogues sont capables de former des énolates d'esters chélatés (Figure 8). L'état de transition se révèle similaire pour les esters substitués en α par un hétéroatome possédant une paire d'électrons libres (tels que l'oxygène ou le soufre). Toutefois le mode opératoire est un peu différent de par l'utilisation d'un métal de degré d'oxydation II comme ZnCl_2 , ceci afin d'obtenir une meilleure diastéréosélectivité.⁸⁷

¹⁰³ Reichardt C. *Angew. Chem. Int. Ed Eng.* **1979**, *18*, 98-110.

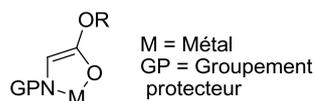


Figure 8

Ces énolates chélatés aboutissent souvent à de meilleures diastéréosélectivités que leurs analogues non chélatés du fait de l'existence d'une espèce di-anionique. Contrairement à ces derniers, les énolates chélatés tolèrent d'être chauffés à température ambiante sans décomposition.¹⁰⁴

B.4.3. Séquence sur les esters chiraux

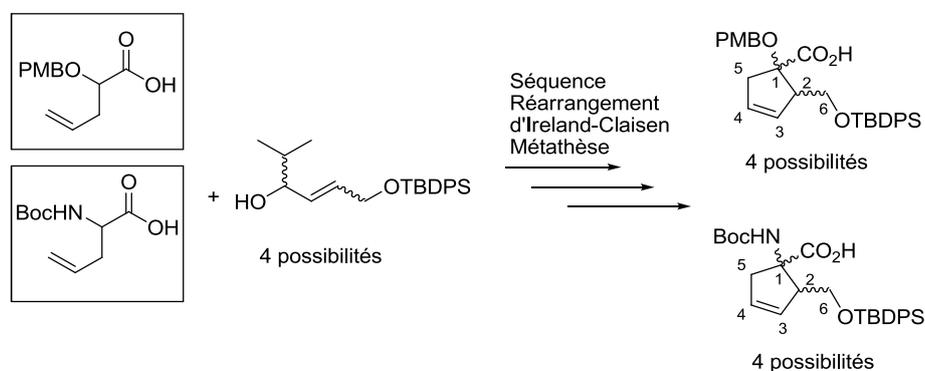


Figure 9 : Séquence Ireland-Claisen/Métathèse

Le couplage des acides α -alkoxy substitués **105** et α -amido substitués **119** avec quatre alcools **102** optiquement actifs est effectué avec un protocole standard utilisant le DCC et la DMAP (réaction de Steglich) avec des rendements variant de 89 à 95 % (Schéma 54).¹⁰⁵

¹⁰⁴ Kazmaier U., Maier S., Zumpé F. L. *Synlett* **2000**, 1523-1535.

¹⁰⁵ Neises B., Steglich W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, 17, 522-524.

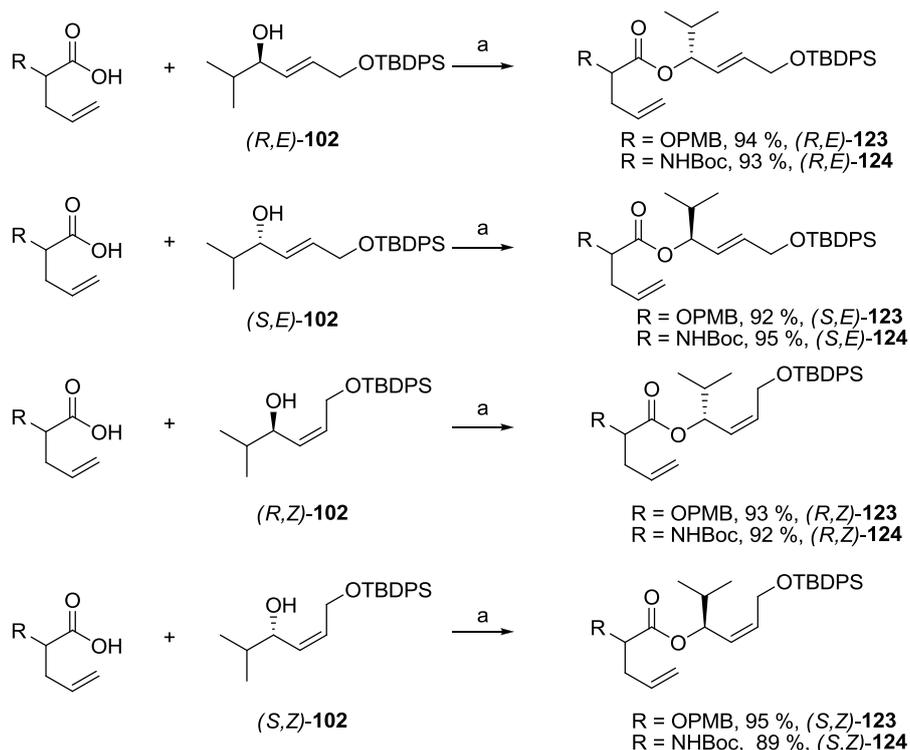


Schéma 54

a) DCC 2 éq., DMAP (10 mol%), acide 1,2 éq. (119, R = NHBoc, 105, R = OPMB), DCM, 0 °C à t.a., 16 h.

Les protocoles sont différents selon que l'hétéroatome est un oxygène ou un azote. Pour un ester α -alkoxylé, l'énolate est généré à -78 °C dans le toluène et silylé avec TMSCl, l'acétal de cétène silylé subissant un réarrangement sigmatropique pendant la remontée en température (le réarrangement commence vers -20 °C) (Schéma 55).

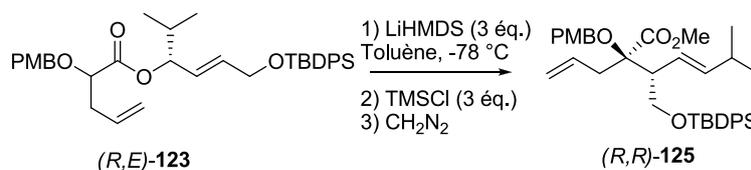


Schéma 55

Pour un ester α -amido substitué, l'énolate de zinc est généré *in situ* par utilisation de LDA en présence de ZnCl_2 et stabilisé par la génération d'un chélate avec le zinc II. Le réarrangement s'opère durant la remontée en température (vers 0 °C) (Schéma 56).

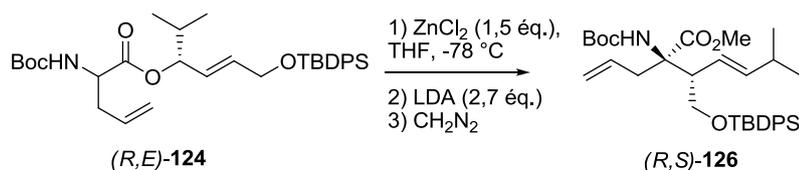


Schéma 56

Les rendements et diastéréosélectivités du réarrangement d'Ireland-Claisen sont exposés schéma 57 pour les deux séries.

La cyclisation par métathèse en présence de réactif de Grubbs I sur les systèmes diéthyléniques **125** et **126** permet d'obtenir les cyclopentènes chiraux correspondants **127** et **128** (Schéma 57).

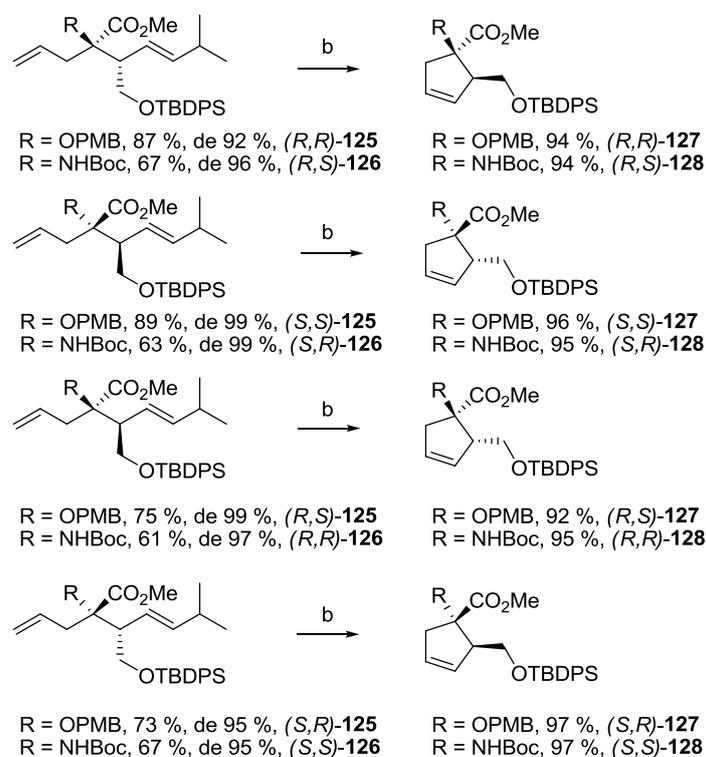


Schéma 57

b) Cat. Grubbs I , toluène, 40 °C, 1,5 h.

On peut remarquer qu'il est curieux que les excès diastéréoisomériques soient différents lors du réarrangement d'esters énantiomères (entre $(R,R)\text{-125}$ et $(S,S)\text{-125}$ par exemple, Schéma 57). Ces résultats peuvent être de diverses origines :

- Des variations dans les conditions expérimentales, telles que la molarité de la solution d'ester ajoutée (entre 0,1 et 0,2 M), et la molarité de la solution de base, la température, peuvent influencer le rendement et l'excès diastéréoisomérique. Les réarrangements ont tous été effectués dans des conditions cinétiques (ester sur la base). Néanmoins, même s'il y a trois moles de bases pour une mole d'ester, dans les premiers instants de l'addition, un équilibre peut s'opérer entre les énolates. Tous ces paramètres peuvent faire dévier des conditions strictement cinétiques.
- La déviation sur la mesure expérimentale des masses engagées (déviations sur la balance $d = 0,1$ mg) ajoute une imprécision sur le calcul de rendement. La déviation sur l'intégration des pics de protons servant à calculer l'excès diastéréoisomérique qui dépend du bruit de fond (puissance du champ du spectromètre) et surtout des bornes d'intégrations des pics.
- Enfin rappelons que les esters de départ représentent un mélange d'épimères car quant bien même un diastéréoisomère posséderait une cinétique de déprotonation différente par rapport à un autre, ils forment le même énolate **131**. Cet énolate ne perdrait pas sa configuration lors de la silylation, bien qu'Ireland ait obtenu des excès diastéréoisomériques différents lors de réarrangements d'énolates et des acétals de cétène silylés respectifs.^{28,29} Il pourrait y avoir différenciation entre **129** et **130** et probablement un effet match-mismatch si la base est chirale comme exposé précédemment (§A.3.2.3) ou dans le cas d'un borane, acide de Lewis chiral.¹⁰⁶

¹⁰⁶ Corey E. J., Kania R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1229-1230.

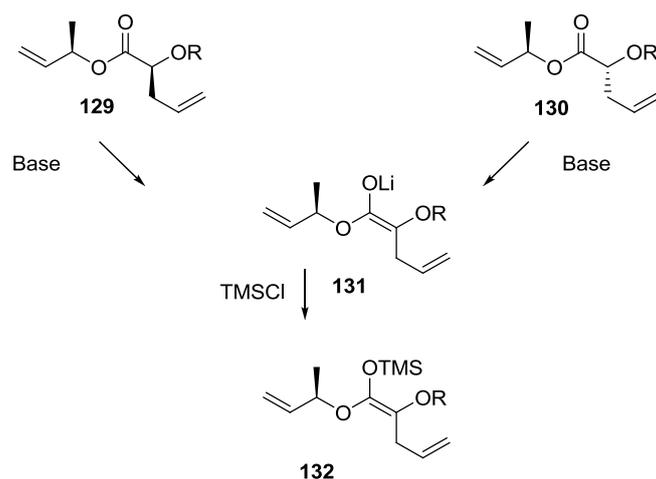


Schéma 58

Il a été démontré qu'il y a rétention de configuration entre l'énolate formé et l'acétal de cétène silylé, en comparant les structures rayon X des deux intermédiaires (de manière intéressante, l'acétal de cétène silylé du propanoate de méthyle est isolable et cristallise en présence d'hexane à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$).^{107,108}

B.4.3.1. Etats de transition et intermédiaires réactionnels

Dans l'intermédiaire réactionnel de conformation type « pré-chaîse » à six centres, le groupement isopropyle se place en position équatoriale afin de minimiser les interactions 1,3 diaxiales. L'énolate formé est de type *Z* et implique une chélation entre le métal et l'oxygène portant le groupement PMB (Schéma 59).

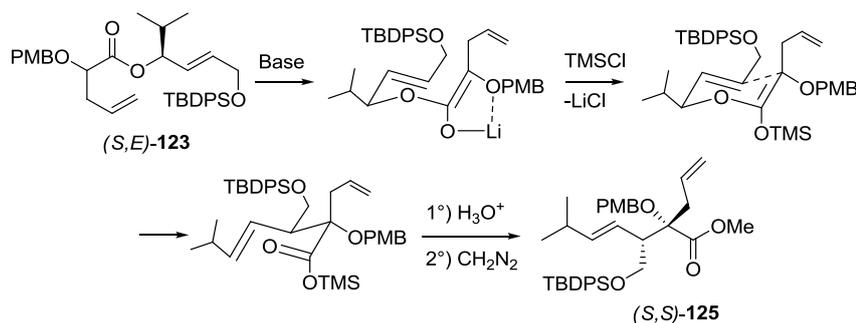


Schéma 59

¹⁰⁷ Babston R. E., Lynch V., Wilcox C. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 447-450.

¹⁰⁸ Seebach D., Amstutz R., Laube T., Schweizer W. B., Dunitz J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5403-5409.

En faisant varier la configuration de l'alcool de départ et/ou la configuration de l'alcène, nous avons donc pu synthétiser de manière anticipée les quatre stéréoisomères possibles, donnant à volonté l'un des quatre stéréoisomères avec de très bons rendements.

B.4.3.2. Série TBDPS

La synthèse d'esters protégés par deux groupements TBDPS aurait dû en toute logique montrer que le réarrangement pouvait se faire avec une configuration inversée au niveau du carbone 2. Yamamoto et Hattori ont montré que l'acétal de cétène *E* dérivé du glycolate pouvait être sélectivement formé si l'oxygène était protégé par un groupement silylé encombré et que le LTMP était utilisé en tant que base avec TMSCl pour former l'acétal de cétène silylé.¹⁰⁹

En effet, les groupements silylés (en α du carbonyle) sont défavorables pour l'effet de chélation par le lithium, et privilégient la formation de l'acétal de cétène *E*. Les contraintes stériques avec la base dirigerait la diastéréosélectivité de la réaction sous conditions cinétiques (Schéma 60). Dans notre cas, cette sélectivité peut se trouver plus compliquée avec une substitution supplémentaire en α du carbonyle.

Malheureusement, le réarrangement d'Ireland-Claisen de l'ester (*S,E*)-**133** n'a pas eu lieu, même après chauffage à reflux pendant 1 heure, le groupement silylé étant trop contraignant stériquement pour des bases comme le LDA ou LiHMDS.

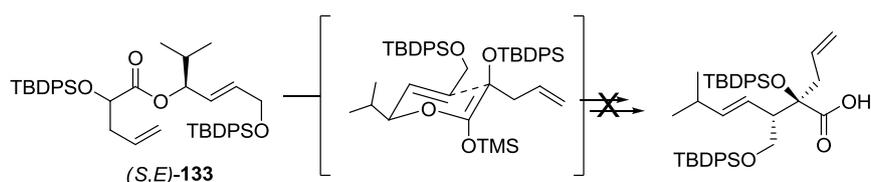


Schéma 60

¹⁰⁹ Hattori K., Yamamoto H. *Tetrahedron* **1994**, 50, 3099-3112.

B.5. Détermination structurale des configurations des centres asymétriques des cyclopentènes chiraux

Lors de l'étude conduite par le Dr. Bedel sur la synthèse de carbocycles de différentes tailles, la détermination des centres configurationnels a été effectuée par spectroscopie RMN du deutérium en milieu cristal liquide chiral,¹¹⁰ montrant un transfert de chiralité total.

Nous avons choisi une autre voie qui est détaillée ci-après et qui repose sur la formation d'esters chiraux de type Mosher¹¹¹ pour la détermination de la configuration absolue d'un alcool primaire.^{112,113}

La déprotection du groupement TBDPS par le TBAF directement sur les esters **125** forme les lactones **136** indépendamment du positionnement relatif (*cis* ou *trans*) des groupements esters et éther silylé (Schéma 61). Il n'est donc pas possible de former l'alcool primaire libre linéaire **134** pour coupler les auxiliaires chiraux et former les esters **135**. L'étude est aussi effectuée sur les amides **126**.

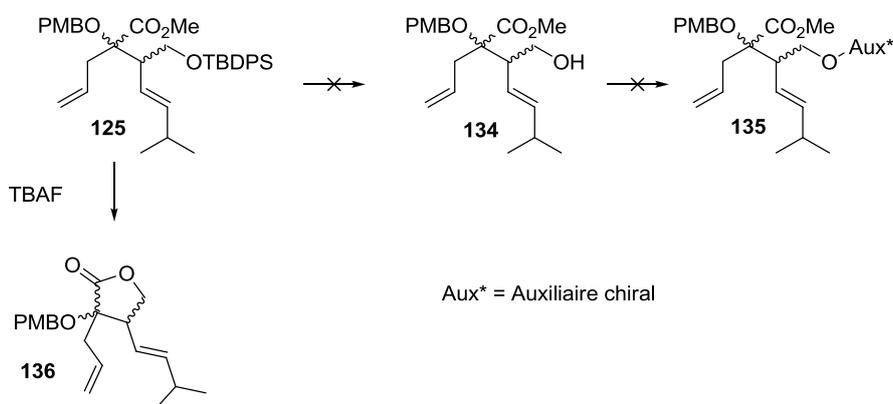


Schéma 61

Il existe également des méthodes de déprotection à base de fluorure « acide » qui éviteraient cette lactonisation mais elles ne sont pas nécessaires ici (discutées au prochain chapitre §C.12).

¹¹⁰ Canet I., Meddour A., Lowestein A., Péchiné J. M., Courtieu J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6520-6526.

¹¹¹ Dale J. A., Mosher H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.

¹¹² Latypov S.K., Ferreiro M.J., Quinoa E., Riguera R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4741-4751.

¹¹³ Seco J.M., Quinoa E., Riguera R. *Tetrahedron. Asym.* **2001**, *12*, 2915-2925.

Les esters linéaires **125** sont engagés dans une réaction de cyclisation par métathèse puis le groupement silylé des cyclopentènes **127** est clivé en présence de TBAF (Schéma 62). Si les groupements ester méthylique et éther silylé sont positionnés en *cis* sur l'ester **127** une lactonisation intervient et forme la lactone **139**. Si ces groupements sont positionnés en *trans* la déprotection forme l'alcool primaire **137** qui peut être couplé à un auxiliaire chiral pour former les diastéréoisomères correspondants **138**.

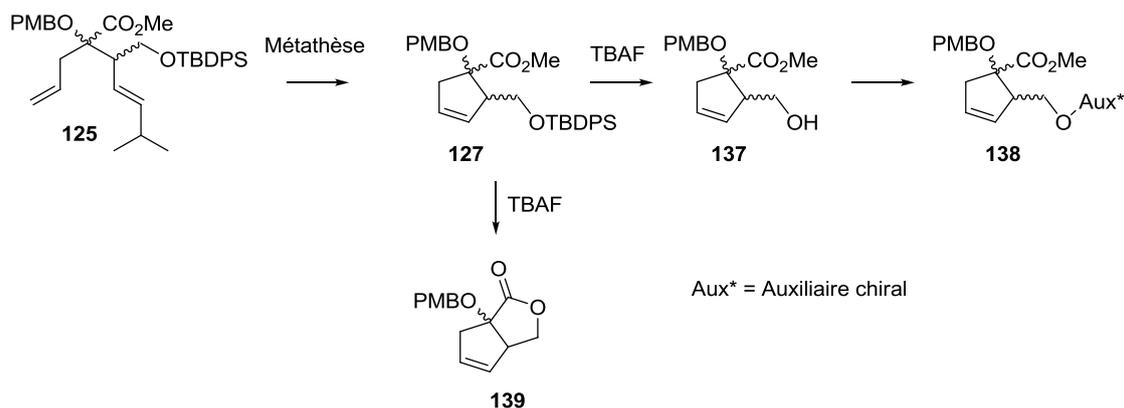


Schéma 62

B.5.1. Détermination des configurations relatives des carbones 1 et 2

La lactonisation intervient plus facilement si l'ester méthylique et l'alcool primaire porté par le carbone 2 sont dans une configuration relative *cis*. Si les deux groupements sont disposés en *trans*, la lactonisation n'intervient pas en raison des contraintes stériques impliquées par la fermeture de cycle. En effet, la tension de cycle serait trop importante pour supporter une jonction *trans* reliant deux carbones sp^3 , les carbones sp^2 du cyclopentène imposant une certaine planéité. Il existe très peu d'exemples synthétiques de lactones bicycliques *trans* dans la littérature. Par exemple, la lactonisation du γ -hydroxy acide **140** n'est pas aisée pour former la lactone **141** avec une jonction *trans* (Schéma 63).¹¹⁴

¹¹⁴ Pass M., Bolton R. E., Coote S. J., Finch H., Hindley S., Lowdon A., McDonald E., McLaren J., Owen M., Pegg N. A., Mooney C. J., Tang C., Parry S., Patel C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 431-436.

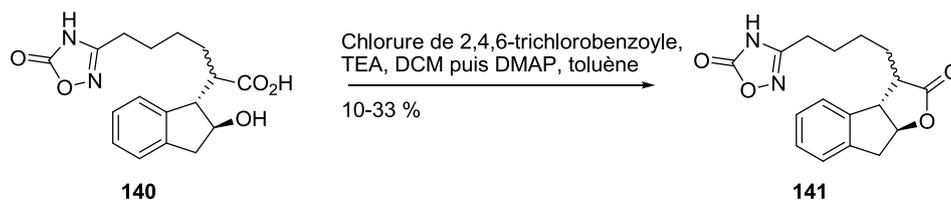


Schéma 63

Nonobstant, des exemples de molécules d'origine naturelle, comportant une jonction bicyclique *trans* existent : les baenzigérides A et B (Figure 10).¹¹⁵ La biogénèse supposée implique la lactonisation du γ -hydroxy acide correspondant.

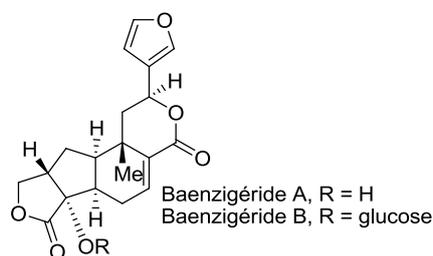


Figure 10

Pour conforter cette hypothèse de différence de stabilité entre les deux diastéréoisomères, un calcul de minimisation d'énergie est appliqué aux deux lactones avec des jonctions *cis* et *trans* (Figure 11) à partir du logiciel de calcul GAMESS. Pour alléger le calcul, le groupement PMB a été remplacé par un hydrogène. La méthode de calcul choisie est HF-DFT(B3LYP) dans la base d'orbitales atomiques 6-31G(d,p) (choisie par le chimiste modélisateur de l'ICMR, Eric Hénon). La différence d'énergie est de 19,1 kcal/mol (79,8 kJ/mol) entre les deux molécules et est imputée entre autre à une énergie de torsion qui force la molécule à une conformation contrainte à cause de la configuration imposée. La lactone la plus stable énergétiquement est donc le cyclopentène avec jonction de cycle *cis*.

¹¹⁵ Tuntiwachwuttikul P., Boonrasri N., Bremner J. B., Taylor W. C. *Phytochemistry* **1999**, 52, 1335-1340.

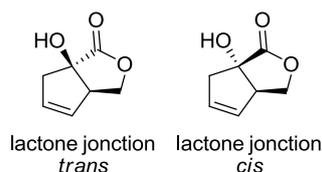


Figure 11

La configuration relative *cis* ou *trans* des deux groupements (ester méthylique et éther silylé) est donc déterminée par la formation éventuelle des lactones **139** et **143** (cadre rouge). Chaque cas est étudié pour rationaliser l'étude (Schéma 64).

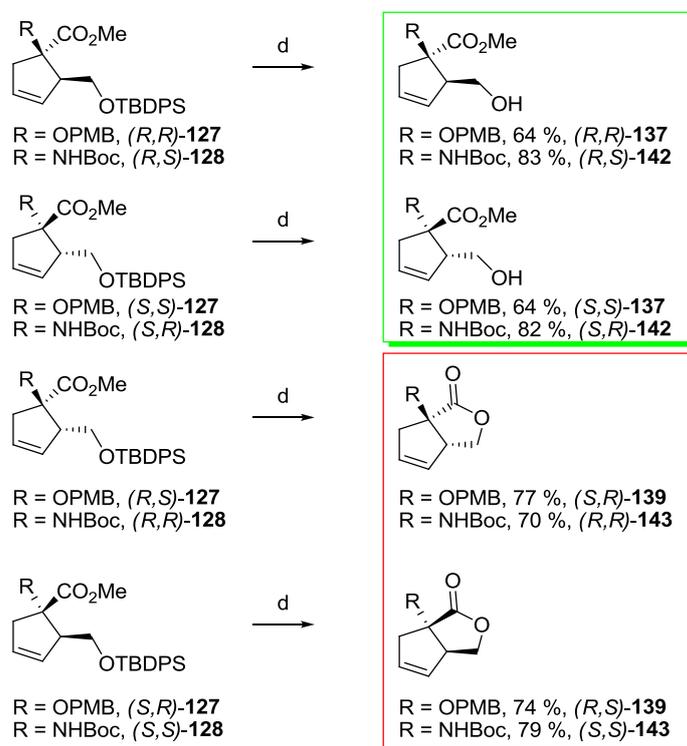


Schéma 64

(d) TBAF (1,2 éq), THF, t.a., 4h.

Il ne reste plus qu'à établir de façon absolue la configuration du carbone 2 (en greffant un auxiliaire chiral sur l'alcool primaire) et par ricochet, celle du carbone 1 en découlera.

B.5.2. Détermination de la configuration du carbone 2

Les configurations du carbone 2 ont été déterminées par RMN différenciant l'environnement chimique autour de l'alcool primaire, grâce à un auxiliaire chiral. Cette

méthode est basée sur le fait que le signe est systématiquement positif ou négatif selon l'arrangement spatial des substituants, de la même manière que l'on détermine la configuration d'alcools secondaires avec les esters de Mosher. Les auxiliaires chiraux utilisés habituellement comme le MPA ou le MTPA¹¹⁶, trouvent une limitation quand il s'agit de déterminer la configuration de centres asymétriques en β .^{117,118}

En revanche, un auxiliaire chiral portant un groupement anthryle aura suffisamment d'interaction avec la partie alcoolique de la molécule.¹¹⁹ C'est pourquoi les cyclopentènes **137** (R = OPMB) et **142** (R = NHBoc), déprotégés en présence de TBAF, ont été couplés aux acides (*R*) et (*S*)-9-anthrylméthoxyacétique en présence d'EDC et de DMAP (Schéma 65). Nous remercions à ce propos le professeur Riguera de l'Université de Saint-Jacques De Compostelle en Espagne pour nous avoir fourni les auxiliaires chiraux qui nous ont été d'une aide précieuse.

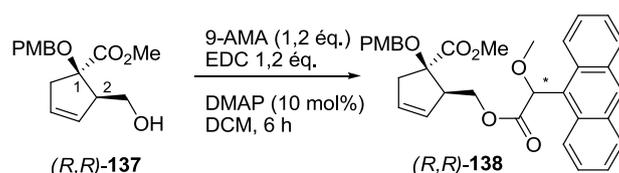


Schéma 65

L'auxiliaire chiral (9-AMA) contraint le cyclopentène à adopter une conformation *Anti* plus stable (la liaison C6-H *anti* par rapport à la liaison C2-O), lui-même adoptant une conformation *anti* (la liaison C1'-O *anti* par rapport à la liaison C2'-O) (Figure 12). L'étude¹¹⁹ sur les différentes conformations du formate d'isobutyle montre en effet que le conformère *anti/anti* est le plus significatif en RMN. Il est dès lors possible de prévoir l'influence du cône d'anisotropie du groupement anthryle sur les protons de l'alcool primaire et donc la configuration du carbone portant l'alcool primaire. Le cône d'anisotropie aura un effet blindant sur les protons voisins (diminuant le déplacement chimique), représentés par une couleur rouge dans le cas du (*R*)-9-AMA et bleue dans le cas du (*S*)-9-AMA. Pour être tout à fait certain de la conformation la plus stable, il aurait fallu calculer la différence d'énergie

¹¹⁶ Latypov S. K., Seco J. M., Quinoà E., Riguera R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569-8577.

¹¹⁷ Latypov S. K., Seco J. M., Quinoà E., Riguera R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 504-515.

¹¹⁸ Seco J. M., Latypov Sh. K., Quinoà E., Riguera R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8541-8564.

¹¹⁹ Latypov S. K., Ferreiro M. J., Quinoà E., Riguera R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4741-4751.

$\Delta E^{a/g}$ entre les conformères *anti* et *gauche* et vérifier que cette dernière était inférieure à 1,5 kcal/mol. Néanmoins, la méthode a pu être vérifiée pour des structures cycliques chirales similaires et nous sommes donc confiants sur cette attribution.

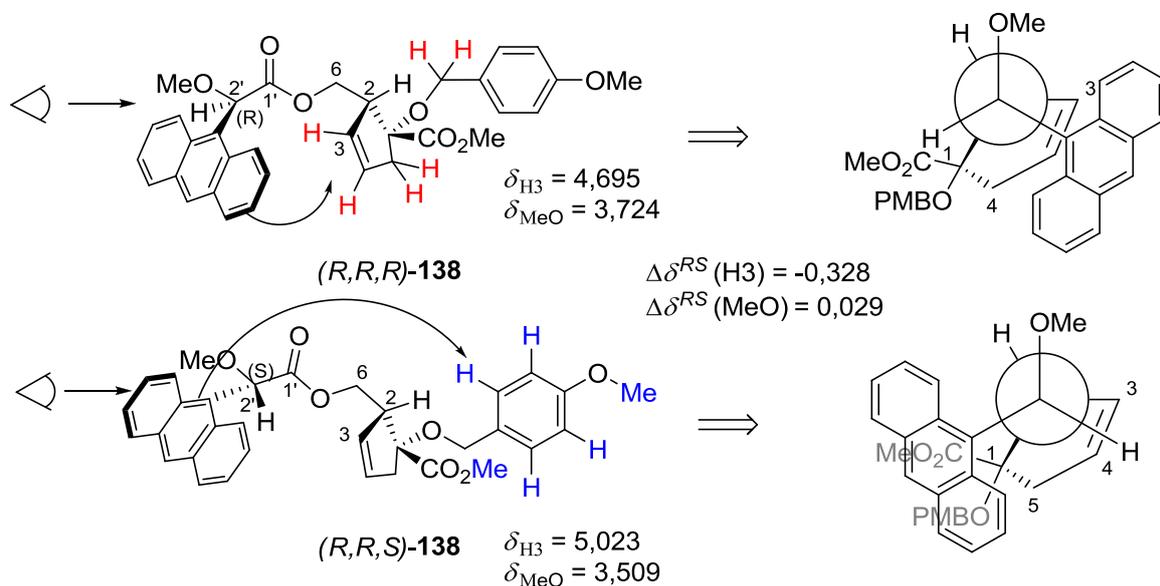


Figure 12

Les déplacements chimiques correspondant à chacun des protons des esters **138** couplés à l'auxiliaire chiral sont répertoriés dans le Tableau 10 ci-dessous. Pour chaque proton, la différence $\Delta\delta$ est calculée, elle correspond à la différence de déplacement chimique du même proton couplé au (*R*)-9-AMA et au (*S*)-9-AMA ($\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$).

	$\delta(RRR)$	$\delta(RRS)$	$\Delta\delta^{RS}$	$\delta(SSR)$	$\delta(SSS)$	$\Delta\delta^{RS}$
H5	1,464	2,098	-0,635	2,094	1,469	0,625
H5'	2,355	2,633	-0,278	2,630	2,357	0,273
CO₂Me	3,518	3,509	0,009	3,507	3,519	-0,011
MeO(PMB)	3,724	3,695	0,029	3,693	3,724	-0,032
CH_AH_BPMB	3,794	3,808	-0,014	3,807	3,797	0,010
CH_AH_BPMB	3,983	4,010	-0,027	4,009	3,985	0,024
H3	4,695	5,023	-0,328	5,010	4,695	0,315
H4	4,885	5,392	-0,507	5,386	4,886	0,500
PMB Ar	6,743	6,663	0,081	6,661	6,744	-0,083
PMB Ar	6,992	6,862	0,130	6,860	6,993	-0,133

Tableau 10

Déplacement chimique des cyclopentènes **138** en ppm (500 MHz, 298 K).

Il est à noter que les protons du cycle possèdent des $\Delta\delta^{RS}$ concordant avec le modèle (Figure 12), puisque d'un côté ou de l'autre du cycle, les signes de $\Delta\delta^{RS}$ sont opposés, avec toutefois une exception pour les protons CH_2Ar qui sont blindés par le (*R*)-9-AMA, mais avec un $\Delta\delta^{RS}$ faible. De manière générale, les protons du cycle ont une plus forte interaction avec l'auxiliaire chiral alors que les protons extra-cycliques, plus éloignés, voient leurs $\Delta\delta^{RS}$ diminués (Figure 13).

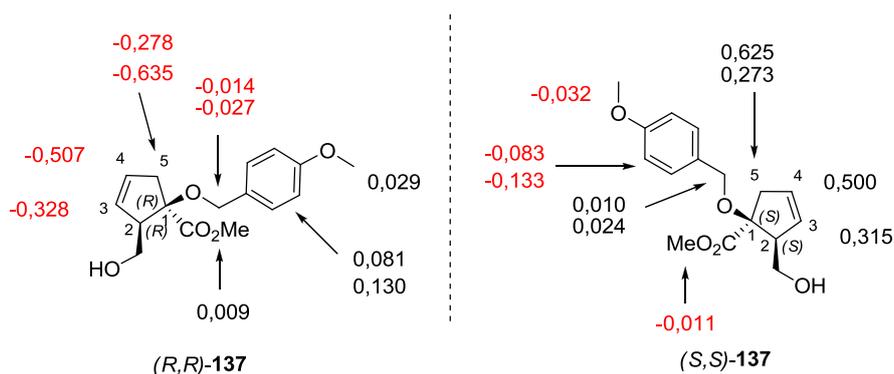


Figure 13

La même interprétation a été effectuée sur les amides **142** conduisant à des résultats similaires (Figure 14), avec toutefois quelques restrictions concernant le déplacement chimique du proton échangeable de l'amine, dont la valeur n'est pas exploitable, et le $\Delta\delta^{RS}$ de l'ester méthylique qui n'est pas significatif. La plus grande proximité de l'auxiliaire chiral avec les protons H-3 et H-4 des esters amido **142** par rapport aux esters alkoxylés **137** et des valeurs de $\Delta\delta^{RS}$ plus faibles avec les protons H-5, indiquent une disposition dans l'espace plus éclipsée pour les esters chiraux amido **142**.

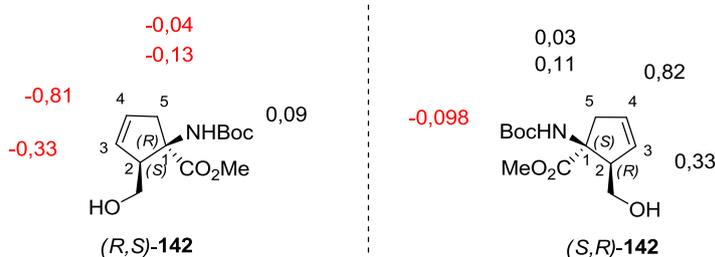


Figure 14

B.6. Conclusion

Nous avons montré la haute diastéréosélectivité du réarrangement d'Ireland-Claisen sur des esters allyliques α -alkoxylés et α -amido et son intégration dans une séquence avec fermeture de cycle par métathèse. L'étude a porté sur toutes les configurations possibles d'alcools allyliques chiraux, afin de conforter les modèles d'état de transition sur ce type de structure. Les configurations des centres asymétriques se sont révélées en adéquation avec la détermination structurale par les auxiliaires chiraux (9-AMA), tirant également parti de la lactonisation de cyclopentènes à jonction *cis*. Les extensions sur des synthèses totales sont dès lors envisageables pour tous les types de structures présentant deux centres asymétriques contigus.

Il est aussi possible d'envisager une plus grande fonctionnalisation pour ce type de structure et un nombre plus important de centres asymétriques contrôlés. Le développement de cet axe de recherche sera discuté au chapitre D.

C. Synthèse totale de l'acide 1,5-dicaféoylquinique

C.1. Préambule

La synthèse totale d'une molécule d'origine naturelle est souvent un exercice de style qui permet de diversifier les types de réaction et bien souvent se révèle être un défi pour le chimiste organicien de par la complexité de la molécule cible. Avec la synthèse développée dans ce chapitre, nous avons cherché à valoriser la séquence ICM comme étape pouvant former deux centres asymétriques contigus avec un haut degré de diastéréosélectivité et obtenir une oléfine cyclique qui peut être fonctionnalisée.

C.2. Structure

L'acide 1,5-diCQA (Figure 15) est constitué d'un noyau acide quinique et de deux esters α,β -insaturés phénoliques sur les positions 1 et 5 (numérotation IUPAC). Il fait parti d'une famille d'acides de structure chimique similaire à l'acide chlorogénique (5-CQA) (Figure 15), étudié depuis plus d'un siècle en tant que composé phénolique principal des grains de café vert.¹²⁰

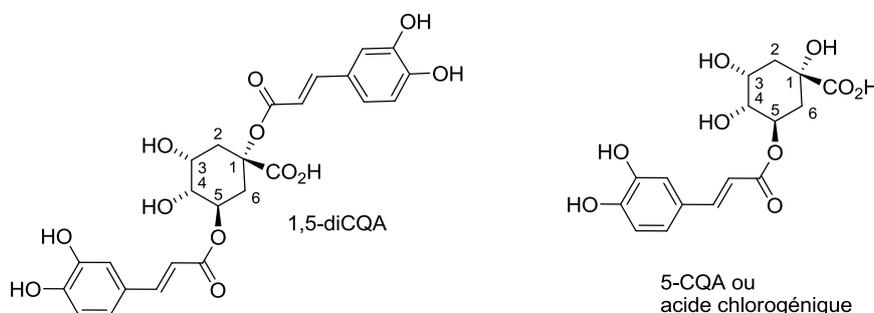


Figure 15

Les acides chlorogéniques incluent différents groupes de composés et de structure analogues formés par estérification d'une molécule d'acide quinique et une ou plusieurs molécules d'acide caféique, férulique ou *para*-coumarique (Figure 16).

¹²⁰ Farah A., Donangelo C. M. *Brazilian Journal of Plant Physiology* **2006**, 18, 23-36.

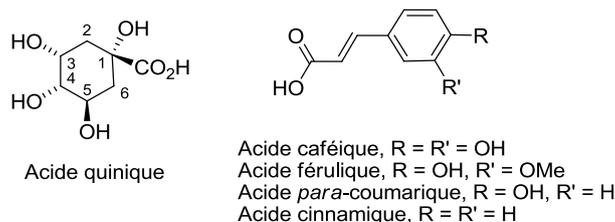


Figure 16

C.3. Origine naturelle

Les acides dicaféoylquiniques (diCQAs) représentent une classe de composés polyphénoliques largement répandue dans les plantes, les légumes et les fruits.¹²¹ Parmi la large distribution de ces composés polyphénoliques dans le règne végétal, le café vert est connu pour en être la plus grande source. En effet, certains grains de café peuvent contenir jusqu'à 2 % en matière sèche de dérivé du diCQA. Mais le composé le plus abondant est le 5-CQA qui peut représenter plus de la moitié des acides chlorogéniques totaux (acide quinique mono ou polysubstitué).

Dans le tableau 11 ci-dessous sont répertoriées de façon non exhaustive les origines naturelles des dérivés de l'acide quinique avec la nomenclature suivante QA = acide quinique, C = caféique, F = férulique, S = succinique, pCo = *para*-coumarique.

Tableau 11

Entrées	Source naturelle	Nom botanique	Acides chlorogéniques
1	 Bouton de fleurs, feuilles et tiges	<i>Lonicera confusa</i>	3-CQA, 3,5-diCQA, QA ¹²²
2	 Grains de café verts		3-, 4-, 5-CQA, 3,4-, 3,5-, 4,5-diCQA, 3-, 4-, 5-FQA, 3-, 4-, 5-pCoQA, CFQA ¹²⁰
3	 Feuilles	<i>Cratoxylum formosum</i>	3-CQA, diCQA, FCQA ¹³⁶

¹²¹ Clifford M. N. *J. Sci. Food Agric.* **1999**, 79, 362-372.

¹²² Yao X., Jiang G., Chen G. *Biomedical Chromatography* **2006**, 20, 1192-1199.

4		Racines de bardane	<i>Arctium lappa</i>	1,5-diCQA, 1,5-diC-3-SQA, 1,5-diC-4-SQA, 1,5-diQ-3,4-diSQA, 1,3,5-TriC-4-SQA ¹³⁹
5		Café filtre		3-, 4-, 5-CQA, 3-, 4-, 5-FQA, 3,4-3,5-, 4,5-diCQA ¹³⁷
6		Herbe médicinale	<i>Youngia japonica</i>	3,4-, 3,5-diCQA ¹²³
7		Feuille de laitue	<i>Lactuca sativa var. crispata L.</i>	3,5-, 4,5-, 3,4-diCQA, 3,4,5-triCQA ¹²⁴
8		Feuille rouge de laitue	<i>Lactuca sativa L.</i>	CQA, diCQA ¹²⁵
9		Bouton de fleurs	<i>Aster ageratoides Turcz</i>	pCoQA, CQA, FQAd, diCQA, diFQA, pCoCQA, pCoFQA, CFQA ¹²⁶
10		Feuilles séchées	<i>Cynara cardunculus</i>	5-CQA, 1,5-diCQA ¹²⁷
11		Confiture de coing	<i>Cydonia oblonga Miller</i>	3-, 4-, 5-CQA, 3,5-diCQA ¹²⁸
12		Coing	<i>Cydonia oblonga Miller</i>	3-, 4-, 5-CQA, 3,5-diCQA ¹²⁹

¹²³ Ooi L. S. M., Wang H., He Z., Ooi V. E. C., *Journal of Ethnopharmacology* **2006**, *106*, 187-191.

¹²⁴ Tamura H., Akioka T., Ueno K., Chujyo T., Okazaki K.-I., King P. J., Robinson Jr. W. E. *Molecular Nutrition and Food Res.* **2006**, *50*, 396-400.

¹²⁵ Caldwell C. R. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 4589-4595.

¹²⁶ Clifford M. N., Zheng W., Kuhnert N., *Phytochemical Analysis* **2006**, *17*, 384-393.

¹²⁷ Slanina J., Taborska E., Bochorakova H., Slaninova I., Humpa O., Robinson Jr. W. E., Schram K. H. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 3383-3385.

¹²⁸ Silva B. M., Andrade P. B., Martins R. C., Seabra R. M., Ferreira M. A. *Food Chemistry* **2006**, *94*, 504-512.

¹²⁹ Silva B. M., Andrade P. B., Martins R. C., Valentão P., Ferreres F., Seabra R. M., Ferreira M. A. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 111-122.

13		Racines	<i>Chaerophyllum hirsutum</i>	3,5-diCQA, 3,5-diCQA ester méthylique, 3-CQA ¹³⁰
14		Artichaut	<i>Cynara scolimus</i>	3,5-diCQA, 3-CQA, QA ¹³¹
15		Aubergine	<i>Solanum melongena L.</i>	5-, 3-, 4-CQA, 5-CQA isomère <i>cis</i> , 3,5-, 4,5-diCQA, 3-OAc-5-CQA- 3-OAc-4-CQA ¹³²
16		Plante sauvage comestible	<i>Lactuca indica</i>	QA, 3,5-diCQA ¹³³
17		Poire de terre	<i>Smallanthus sonchifolius</i>	3-CQA, 3,5-diCQA ¹³⁴
18		Herbes	<i>Eleutherococcus senticosus</i>	5-CQA, 1,5-, 3,5-, 4,5-diCQA ¹³⁵

Les isomères les plus abondants dans le milieu naturel sont les 5-CQA, 4-CQA, 3-CQA, 3,5-diCQA, 4,5-diCQA, 3,4-diCQA, 5-FQA, 4-FQA, 3-FQA, dans l'ordre d'abondance dans les grains de café vert. Le 1,5-diCQA quant à lui n'est présent que pour une minorité de sources végétales (Entrées 4, 10 et 18) en tant que composé non majoritaire.

C.4. Activités anti-oxydantes

Les composés analogues de l'acide chlorogénique possèdent des activités anti-oxydantes intéressantes puisqu'ils piègent des radicaux libres générés *in situ* en s'oxydant en quinone.^{136,137} Le 1,3-diCQA par exemple possède une activité anti-oxydante environ deux fois

¹³⁰ Dall'Acqua S., Viola G., Piacente S., Cappelletti E. M., Innocenti G. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1588-1590.

¹³¹ Sánchez-Rabaneda F., Jáuregui O., Lamuela-Raventós R. M., Bastida J., Viladomat F., Codina C. *Journal of Chromatography A* **2003**, 1008, 57-72.

¹³² Whitaker B. D., Stommel J. R. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 3448-3454.

¹³³ Wang S.-Y., Chang Y.-N., Lin K.-T., Lo C.-P., Yang N.-S., Shyur L.-F. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 1506-1512.

¹³⁴ Takenaka M., Yan X., Ono H., Yoshida M., Nagata T., Nakanishi T. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 793-796.

¹³⁵ Tolonen A., Joutsamo T., Mattila S., Kämäräinen T., Jalonen J. *Phytochem. Anal.* **2002**, 13, 316-328.

¹³⁶ Maisuthisakul P., Pongsawatmanit R., Gordon M. H. *Food Chemistry* **2007**, 100, 1620-1629.

plus élevée ($IC_{50} = 12 \pm 0,4 \mu\text{M}$) comparée au standard, le trolox ($IC_{50} = 25 \pm 0,02 \mu\text{M}$), ou à l'acide caféique ($IC_{50} = 30 \pm 0,07 \mu\text{M}$).¹³⁸ L'activité anti-oxydante de cette classe de composés croît en fonction du nombre de groupements caféoyles présents sur le noyau quinique,¹³⁹ bien qu'elle change en fonction du système étudié.

C.5. Activités antivirales

Les 3,4- et 3,5-diCQA ont montré une activité antivirale intéressante sur le virus syncytial respiratoire avec une IC_{50} de 0,5 g/mL *in vitro*. Le virus syncytial respiratoire est la cause la plus fréquente, dans le monde, d'infections respiratoires des jeunes enfants.¹²³

Mais les diCQAs sont aussi des inhibiteurs prometteurs de l'intégrase du VIH-1. La majeure partie des inhibiteurs décrits jusqu'alors n'était pas ou peu sélectif et très peu étaient actifs à des concentrations inférieures à 1 μM .¹⁴⁰ Les diCQAs bloquent la réplication virale à des concentrations non toxiques *in vitro*¹⁴¹ entre 150 et 840 nM¹⁴² et dans les tissus cellulaires entre 1 et 4 μM .¹⁴³ De même, le 3,4,5-triCQA montre une IC_{50} très inférieure aux autres dérivés de l'acide chlorogénique, de l'ordre du nanomolaire (63 nM) sur un test *in vitro* (d'après Robinson Jr. et coll.) ce qui représente la plus haute valeur d'effet inhibiteur pour cette famille de composés.¹²⁴ De plus amples études *in vivo* chez le rat et sur le plasma humain¹⁴⁴ ont montré la faible biodisponibilité du 1,5- diCQA due à une métabolisation par méthylation et glucuronidation.¹⁴⁵ Cependant les métabolites résultants ont aussi montré une activité inhibitrice comparable ou un peu plus faible vis-à-vis de l'intégrase. L'activité inhibitrice serait bien due à la présence des substituants caféoyles sur le noyau acide quinique puisque l'acide quinique ne montre aucune activité inhibitrice vis-à-vis de l'intégrase du HIV-1, de même que l'acide caféique (> 278 nM) ou le 5-CQA. Une inhibition irréversible impliquant le domaine central de l'intégrase a été supposée.¹⁴¹ En résumé, les isomères du

¹³⁷ Fujioka K., Shibamoto T. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2006**, 54, 6054-6058.

¹³⁸ Danino O., Gottlieb H. E., Grossman S., Bergman M. *Food Res. International* **2009**, 42, 1273-1280.

¹³⁹ Maruta Y., Kawabata J., Niki R. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1995**, 43, 2592-2595.

¹⁴⁰ Hong H., Neamati N., Wang S., Nicklaus M. C., Mazumder A., Zhao H., Burke Jr. T. R., Pommier Y., Milne G. W. A. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 930-936.

¹⁴¹ Zhu K., Cordeiro M. L., Atienza J., Robinson Jr. W. E., Chow S. A. *Journal of Virology* **1999**, 73, 3309-3316.

¹⁴² McDougall B., King P. J., Wen Wu B., Hostomsky Z., Reinecke M. G., Robinson Jr W. E. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1998**, 42, 140-146.

¹⁴³ Robinson Jr. W. E., Reinecke M. G., Abdel-Malek S., Jia Q., Chow S. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, 93, 6326-6331.

¹⁴⁴ Gu R., Dou G., Wang J., Dong J. Meng Z. *Journal of Chromatography B* **2007**, 852, 85-91.

¹⁴⁵ Yang B., Meng Z., Dong J., Yan L., Zou L., Tang Z., Dou G. *Drug Metab. Dispos.* **2005**, 33, 930-936.

diCQA constituent dans leur ensemble des composés majeurs pour améliorer la recherche des anti-intégrases.

C.5.1. Mode de répllication du VIH-1

L'intégrase est l'une de trois enzymes du VIH (transcriptase inverse, protéase et intégrase) nécessaires à la reproduction du virus. Ces trois enzymes agissent à des étapes distinctes du cycle de répllication du VIH (Figure 17). Après s'être fixé et avoir fusionné avec la cellule hôte, le VIH utilise l'enzyme transcriptase inverse pour transcrire les instructions codées dans l'ARN viral simple brin afin de créer une copie d'ADN viral double brin, que la cellule hôte peut décoder pour produire de nouveaux virus.

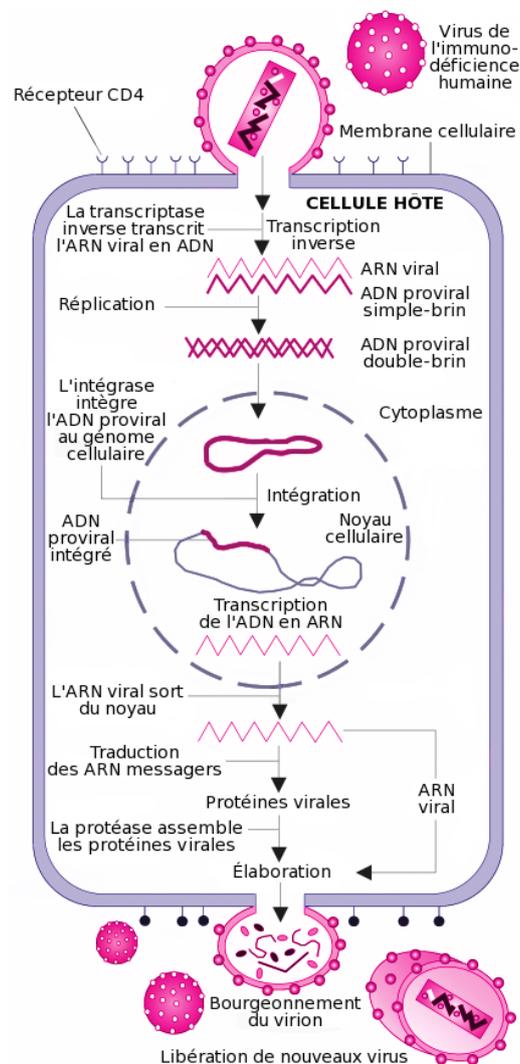


Figure 17

L'ADN viral est transporté dans le noyau cellulaire où il est inséré (ou intégré) dans l'ADN de la cellule hôte par l'enzyme intégrase. Il faut d'abord que l'ADN viral s'intègre dans l'ADN de la cellule hôte au moyen de l'intégrase et que la cellule soit activée pour que la machinerie cellulaire puisse utiliser l'ADN viral afin de produire les éléments nécessaires à l'assemblage de nouvelles particules de VIH. La troisième enzyme du VIH, la protéase, agit comme des ciseaux pour modeler les éléments d'assemblage afin qu'ils puissent s'imbriquer correctement et former des virus capables de propager l'infection à d'autres cellules.

Les inhibiteurs de l'intégrase forment une nouvelle classe de médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH/SIDA. Leur mode d'action consiste à inhiber l'insertion de l'ADN viral dans l'ADN humain.¹⁴⁶

Il aura fallu à peine sept années de recherche depuis les premiers inhibiteurs de l'intégrase en 1993 pour voir apparaître les premiers inhibiteurs sélectifs du transfert de brins et environ autant pour que de cette famille d'inhibiteurs émerge le premier médicament anti-VIH ciblant cette enzyme. Les ressources naturelles (principalement végétales)¹⁴⁷ nous ont fourni plusieurs inhibiteurs non spécifiques (polyphénols)¹⁴⁸ agissant sur plusieurs cibles du cycle de réplication du virus alors que la recherche pharmaceutique nous a conduits à la découverte d'antiviraux inhibant sélectivement l'étape d'intégration.^{149,150}

Deux inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 sont actuellement utilisés chez des patients infectés par le VIH-1. Les résultats d'efficacité antirétrovirale de cette nouvelle classe en cours de développement sont très positifs bien que des mutations sur le gène de l'intégrase ont été mises en évidence *in vitro* comme associées à la résistance aux inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1.¹⁵¹

- Le raltégravir (Figure 18) est un inhibiteur de l'intégrase du VIH qui a obtenu son AMM européenne le 20 décembre 2007.¹⁵²

¹⁴⁶ Tubiana R. *Virologie* **2007**, *11*, 183-92.

¹⁴⁷ Yang S. S., Cragg G. M., Newman D. J., Bader J. P. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 265-277.

¹⁴⁸ Cos P., Maes L., Vanden Berghe D., Hermans N., Pieters L., Vlietinck A. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 284-293.

¹⁴⁹ Cotellet P., Queffélec C. *Virologie* **2007**, *11*, 163-73.

¹⁵⁰ Dubey S., Satyanarayana Y. D. Lavani H. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1159-1168.

¹⁵¹ Roquebert B., Descamps D. *Virologie* **2007**, *11*, 175-82.

¹⁵² Evering T. H., Markowitz M., Diamond A. *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2008**, *17*, 413-422.

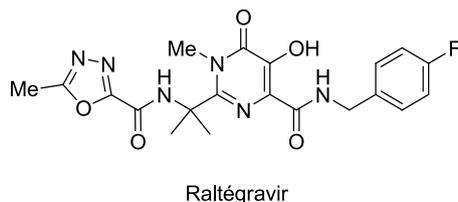


Figure 18

- L'elvitégravir (Figure 19), actuellement en essais cliniques de phase III, ne semble pas provoquer d'effets secondaires mais offre malheureusement un profil de résistance similaire à celui du raltegravir.

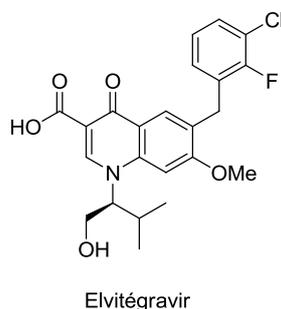


Figure 19

C.6. Synthèses connues à partir de l'acide quinique

L'acide quinique constitue une molécule bon marché du pool chiral (95 €/50 g, Aldrich 2009). Sa structure polyoxygénée a pu être utilisée notamment en chimie combinatoire¹⁵³ ou en synthèse de produits biologiquement actifs.^{154,155} Bewley et coll.¹⁵⁶ l'ont utilisé pour la synthèse du macrolide **147** qui possède une activité inhibitrice vis-à-vis de cellules tumorales. La synthèse débute par le traitement de l'acide quinique avec le 2,2-diméthoxypropane et l'APTS pour donner la lactone intermédiaire acétal **144** (Schéma 66). Le traitement de cet intermédiaire avec l'allylamine en présence de 2-hydroxypyridine ouvre la lactone pour donner l'amide **145** avec de bons rendements. Pour générer le macrolide à 12 chaînons **147**, l'alcool en position 5 est estérifié chimiosélectivement avec l'acide pent-4-

¹⁵³ Phoon C. W., Abell C. J. *Comb. Chem.* **1999**, *1*, 485-492.

¹⁵⁴ Ulibarri G., Nadler W., Skrydstrup T., Audrain H., Chiaroni A., Riche C., Grierson D. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2753-2761.

¹⁵⁵ Enev V. S., Drescher M., Kählig H., Mulzer J. *Synlett* **2005**, 2227-2229.

¹⁵⁶ Metaferia B. B., Chen L., Baker H. L., Huang X., Bewley C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2434-2435.

énoïque en présence d' EDC/DMAP, et l'alcool en position 1 silylé avec TESCl pour donner l'éther silylé **146**. La fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs deuxième génération et les étapes de déprotections donne le macrolide **147** avec d'excellents rendements.

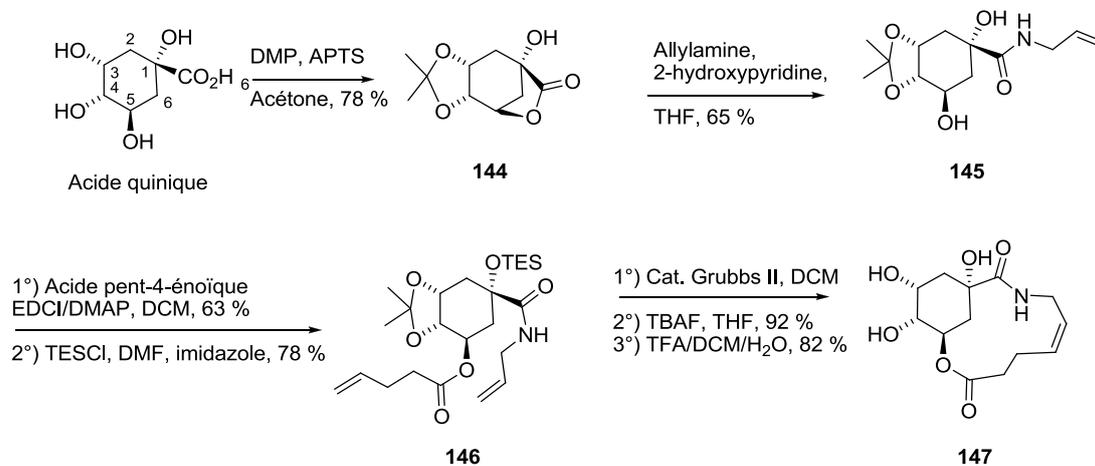


Schéma 66

Enfin, Sefkow et coll. ont pu synthétiser les quatre isomères du CQA : les 1-, 3-, 4- et 5-CQA.^{157,158} Leur stratégie repose sur des protections régiosélectives de l'acide quinique et l'estérification avec le chlorure d'acyle **152**. Lors d'une acétalisation dans des conditions thermodynamiques, la lactone **144** est formée majoritairement (Schéma 67). Il est à noter que le passage par l'acide quinique *per*-triméthylsilylé **149** et la protection avec TMS-OTf dans un mélange acétone/DMP dans des conditions cinétiques conduit au composé **148** avec un rendement de 82 %. Les deux esters protégés **150** et **151** sont ensuite hydrolysés pour conduire respectivement aux 1- et 5-CQA.

¹⁵⁷ Sefkow M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1137-1141.

¹⁵⁸ Sefkow M., Kelling A., Schilde U. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2735-2742.

C. Synthèse totale de l'acide 1,5-dicaféoylquinique

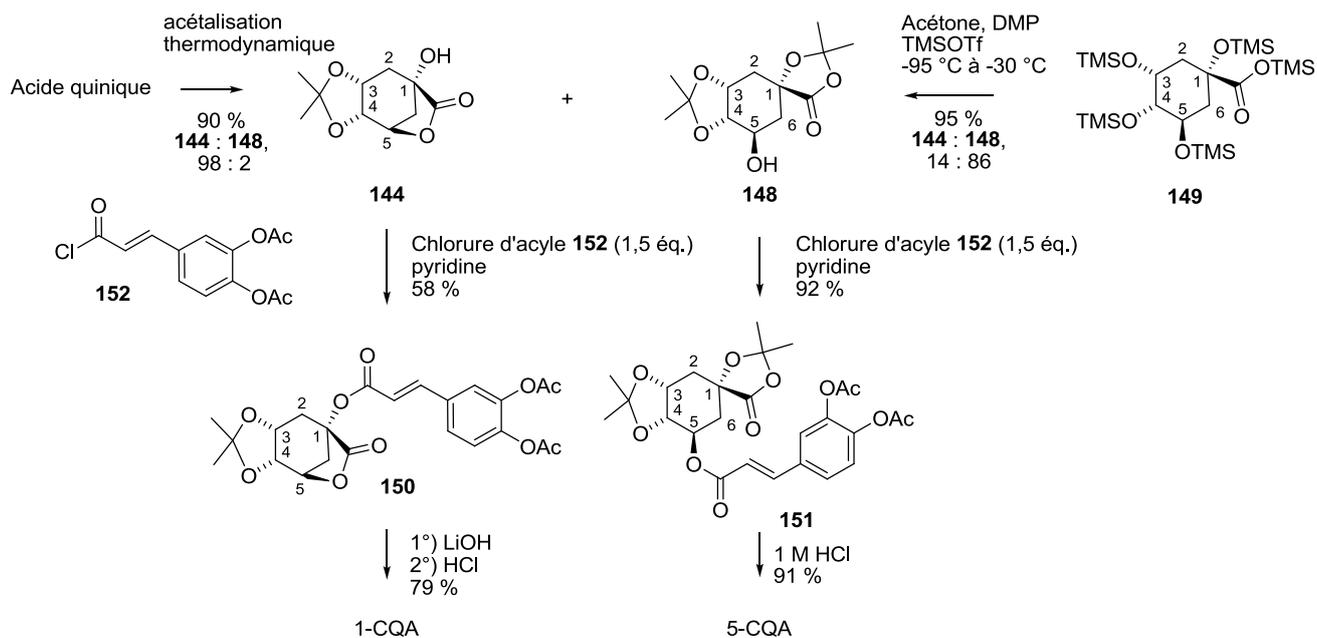


Schéma 67

Le 4-CQA est obtenu à partir de la lactone **153** par protection régiosélective de l'hydroxyl en position 3 avec le groupement TBDMS (Schéma 68).¹⁵⁹ La lactone **154** est ensuite estérifiée régiosélectivement sur l'alcool secondaire et conduit au 4-CQA après hydrolyse acide.

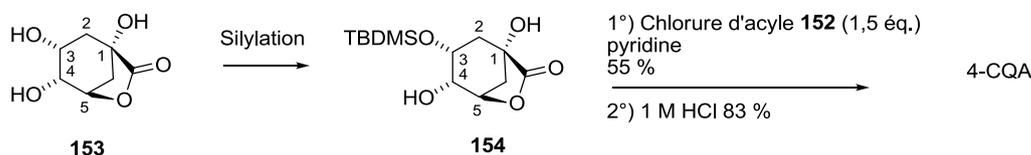


Schéma 68

L'accès au 3-CQA est rendu possible par la protection des positions 4 et 5 de l'acide quinique avec le 2,2,3,3-tétraméthoxybutane en présence de CSA¹⁶⁰ pour former le composé **155** qui est ensuite hydrolysée pour former directement le 3-CQA (Schéma 69).

¹⁵⁹ Manthey M. K., González-Bello C., Abell C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 625-628.

¹⁶⁰ Montchamp J.-L., Tian F., Hart M. E., Frost J. W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3897-3899.

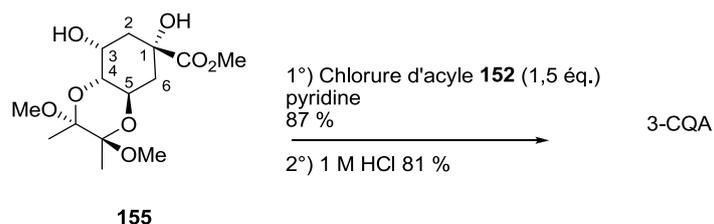


Schéma 69

Les synthèses énumérées démontrent que toutes les positions de l'acide quinique sont individualisables grâce aux intermédiaires régiosélectivement protégés **144**, **148**, **154** et **155**. L'accès au 3,4-diCQA serait sans doute rendu possible par l'estérification de la lactone **153**, et le 1,5-diCQA par ouverture de la lactone **150** (Schéma 67) qui n'est pas décrit dans la littérature. L'intérêt synthétique de ces molécules est donc limité si l'on se réfère à la relative facilité avec laquelle nous accéderions à la cible 1,5-diCQA. L'intérêt est ailleurs et porte sur la valorisation de la séquence ICM et sa flexibilité pour installer des configurations imposées par une cible avec une diastéréosélectivité élevée.

C.7. Analyse rétrosynthétique

C.7.1. Synthons envisagés

Une voie de synthèse a été élaborée avec pour étape clé la séquence ICM appliquée à l'ester chiral **156** possédant deux carbones de configurations imposées (Schéma 70). L'un contrôle l'intermédiaire réactionnel et l'autre est imposé par la structure du produit naturel. L'ester **156** provient d'une estérification du fragment A avec le fragment B. Le fragment A présente deux fonctions hydroxylées protégées par deux groupements protecteurs (GP₁ et GP₂), dont la différenciation sera à envisager, et le fragment B est un alcool allylique chiral. La suite de la synthèse après la séquence ICM vise à oxyder par osmylation stéréocontrôlée l'alcène **157** puis à greffer les groupements caféoyles.

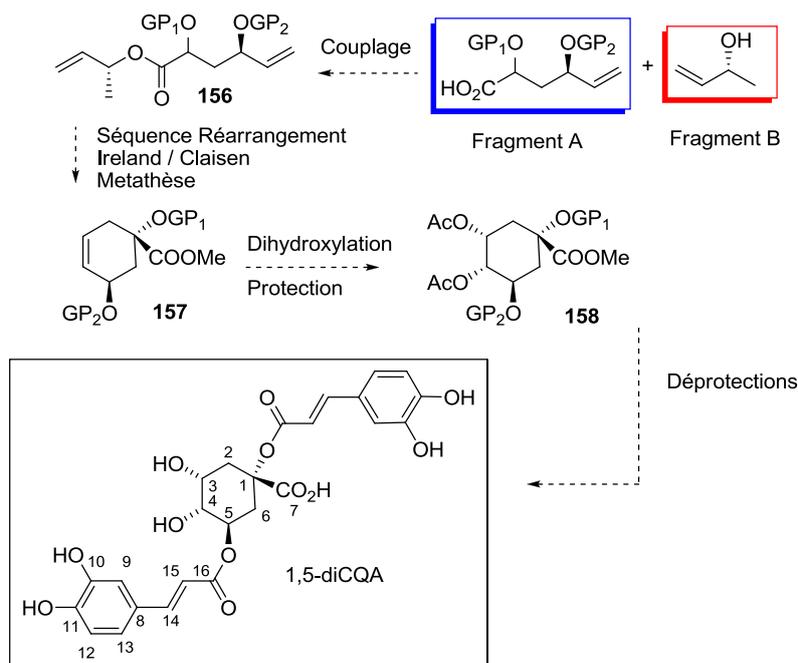


Schéma 70

C.7.2. Etats de transition et intermédiaires réactionnels

Le réarrangement d'Ireland-Claisen met en place le centre quaternaire de la cible (Schéma 71). Le second centre asymétrique en position 5 du cyclohexène **157** est imposé par la cible et n'intervient pas de façon directe lors du réarrangement. L'alcool chiral dirige l'état de transition de par sa configuration et impose celle du centre quaternaire. Le groupement méthyle est orienté en équatorial et le groupement OGP₁ participe à une chélation avec le lithium. Après métathèse, le noyau contient déjà la moitié des centres asymétriques nécessaires.

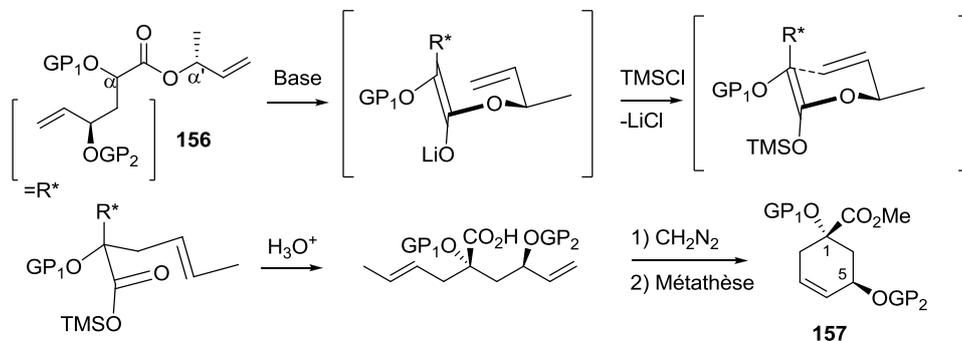
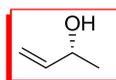


Schéma 71

Il est à noter qu'il n'est pas nécessaire de fixer la configuration du carbone en α du carbonyle de l'ester **156**, puisqu'on forme théoriquement le même énolate quelle que soit la configuration du centre en α . Cependant, ce carbone pourrait influencer sur la diastéréosélectivité de la réaction, car deux diastéréoisomères ont souvent deux réactivités différentes, il n'est donc pas exclu d'observer une cinétique de déprotonation différente d'un diastéréoisomère par rapport à un autre.

C'est par conséquent le carbone en α' qui oriente l'état de transition en positionnant le groupement méthyle en équatorial (Schéma 71). Toutefois, pour des raisons d'identification structurale, il est plus facile de travailler avec un synthon énantiopur (également sur la partie carboxylique) et donc d'avoir aussi la configuration du carbone en α non pas sous forme de mélange mais d'une unique configuration unique.

C.8. Voie de synthèse de l'alcool chiral



Fragment B

Figure 20

C.8.1. Synthèse de l'alcool chiral 1,2-isopropylidène

Le 3,4-*O*-isopropylidène-D-arabinose est préparé à partir du D-arabinose sans purification puis traité par le periodate de sodium pour obtenir le 2,3-*O*-isopropylidène-D-érythrose **159** (Schéma 72).¹⁶¹ L'alcool chiral **160** est accessible via une réaction d'oléfination de Wittig en présence de LiHMDS¹⁶² qui donne accès à l'alcool primaire après ouverture du lactol. L'alcool secondaire **161** est finalement obtenu en transposant l'acétonide vers l'alcool terminal en présence d'une résine acide dans l'acétone pendant 5 jours.¹⁶³

¹⁶¹ Chapman T.M., Courtney S., Hay P., Davis B.G. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3397-3414.

¹⁶² Berlin J.M., Goldberg S.D., Grubbs R.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7591-7595.

¹⁶³ Vanhessche K., Van der Eycken E., Vandewalle M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2337-2340.

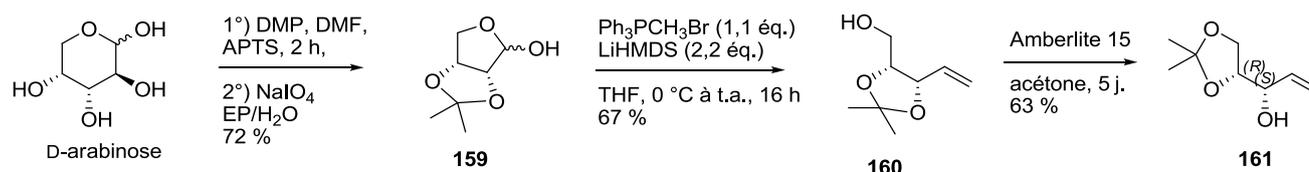


Schéma 72

C.8.2. Alcools chiraux silylés

Cette deuxième voie vise à synthétiser un alcool de configuration identique avec un substituant différent, moins volatil que l'alcool **161** précédemment préparé. L'acide D-tartrique est estérifié par le chlorure de thionyle dans le méthanol puis le diol **162** est protégé par un acétonide,¹⁶⁴ le diester **163** résultant étant distillé à 120 °C sous 0,1 mbar (Schéma 73). Le diol primaire **165** est formé par réduction du diester avec l'hydruire de lithium et d'aluminium et désorbé dans l'éther à l'aide d'un Soxhlet. Le diol **164** est distillé à 150 °C sous 0,1 mbar et protégé par un groupement TBDPS.¹⁶⁵ L'alcool primaire **165** est ensuite converti en dérivé iodé suivi d'une réaction de Vasella¹⁶⁶ pour la mise en place de la double liaison.

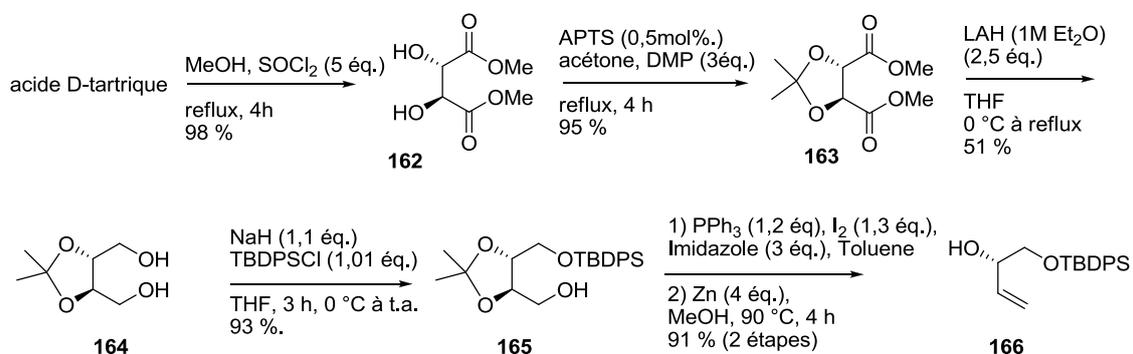


Schéma 73

Deux autres alcools allyliques chiraux, protégés par un groupement *tert*-butyldiméthylsilylé, (*S*)-**167** et (*R*)-**167** ont été synthétisés par la même voie que précédemment pour des raisons de déprotections régiosélectives que nous verrons dans la suite du manuscrit (Figure 21). Ces derniers sont malheureusement plus volatils que leurs

¹⁶⁴ Kim B. M., Bae S. J., So S. M., Yoo Y. T., Chang S. K., Lee J.H., Kang J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2349-2351.

¹⁶⁵ Fürstner A., Wuchrer M. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 76-89.

¹⁶⁶ Bernet B., Vasella A. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1328-1347.

homologues diphénylsilylés. L'alcool allylique (*S*)-**167** donnera le cyclohexène dérivé du composé naturel (*S*)-**168** tandis que l'alcool allylique (*R*)-**167** fournira le diastéréoisomère non naturel (*R*)-**168**.

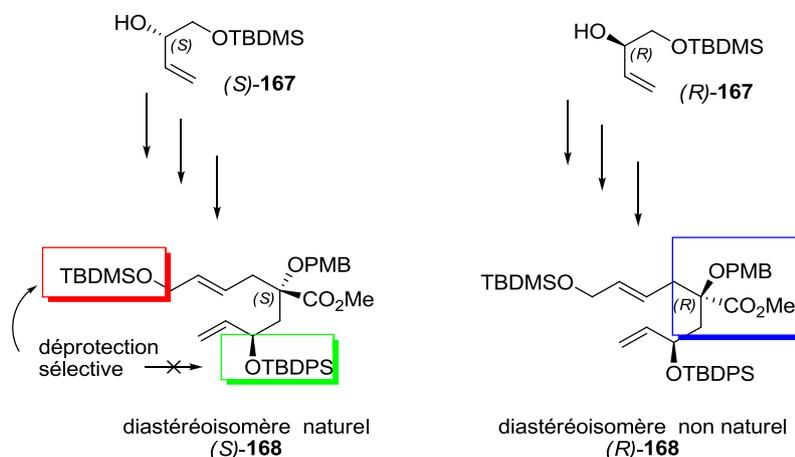


Figure 21

C.9. Etude préliminaire par QUIRAL pour la rétrosynthèse de l'acide

La synthèse de molécules énantiopures peut se faire selon deux stratégies différentes : soit par catalyse asymétrique où les centres sont générés *de novo*, soit en valorisant le pool chiral. Dans cette deuxième approche, les centres asymétriques des produits de départ sont réutilisés dans l'élaboration de la molécule cible. Parmi les nombreux composés naturels chiraux les sucres constituent des molécules de premier intérêt, hautement fonctionnalisés.

Afin d'identifier les sucres potentiels dans un schéma rétrosynthétique pour synthétiser le fragment A, le programme informatique QUIRAL a permis de comparer les configurations des carbones des structures cibles à celles de divers aldoses.^{167,168} Ce programme propose également des procédés pour préparer des sucres rares dont les centres chiraux coïncident avec ceux de la molécule cible.

C.9.1. Description du logiciel

Voici quelques définitions utiles pour se familiariser avec le programme :

¹⁶⁷ Nuzillard J.-M., Haudrechy A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2311-2313.

¹⁶⁸ Nuzillard J.-M., Banchet A., Haudrechy A. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, 47, 1979-1985.

- $C^\#$ désigne un carbone asymétrique lié à deux atomes de carbone, un atome d'hydrogène et un atome X, où X peut être un atome d'oxygène, d'azote, de soufre ou un halogène.
- Les sucres cibles (ici les substrats de départ) sont les aldoses, ils contiennent p atomes de carbone, avec p compris entre 3 et 6, et n atomes $C^\#$ adjacents, avec $n = p - 2$.
- A (Anomeric) représente le carbone aldéhydique et NA (Non Anomeric) indique le carbone portant l'alcool primaire.
- Afin d'éviter toute confusion avec les configurations des carbones R et S des structures proposées, une nouvelle notation T et U a été introduite qui qualifie la configuration des atomes de carbone du sucre correspondant : dans le sucre, la configuration d'un carbone R correspond à la notation T et la configuration S à U. Les configurations des carbones chiraux seront données par une succession de T et de U à compter du premier carbone asymétrique $C^\#$ lié au carbone aldéhydique, noté A. Ainsi pour le D-glucose la notation est A-TUTT-NA (Figure 22).

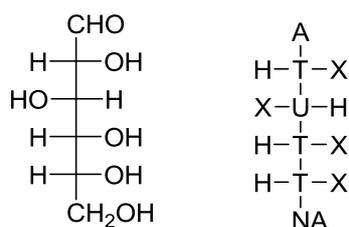


Figure 22

Il faut noter que si l'atome X, lié au carbone $C^\#$, n'est pas un oxygène, alors sa configuration est automatiquement inversée car l'introduction de ce dernier peut résulter d'une substitution nucléophile avec inversion de configuration.

Le programme prend en compte la rareté du sucre et propose des changements de configuration pour se rapprocher des sucres usuels :

- L'inversion d'un seul $C^\#$ (réaction de Mitsunobu, par exemple).
- L'inversion de deux centres adjacents $C^\#$ (formation et ouverture d'époxyde).
- L'échange des fonctions A et NA.
- La coupure oxydante entre deux $C^\#$ portant la fonction A ou NA.

- L'addition d'un atome de carbone à l'une des extrémités A ou NA. Pour cette dernière réaction, la formation éventuelle d'un nouveau centre chiral C[#] avec une configuration T ou U est envisagée.

Plusieurs structures sont proposées au programme afin d'être analysées.

C.9.2. Analyse des structures pentoses par QUIRAL

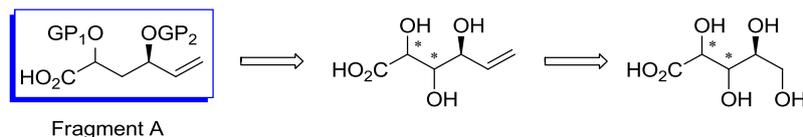


Schéma 74

Afin de savoir sur quels sucres baser la synthèse du fragment A, plusieurs structures de base sont proposées au programme QUIRAL.

Tout d'abord les squelettes de type « pentoses » sont analysés (Figure 23). La configuration du carbone 4 étant imposée, il reste 2 possibilités de variation sur les autres centres asymétriques, donc 2² possibilités (cibles A à D), et sachant qu'un sucre peut être regardé soit d'un côté soit de l'autre, 8 possibilités recensées existent (Tableau 12).

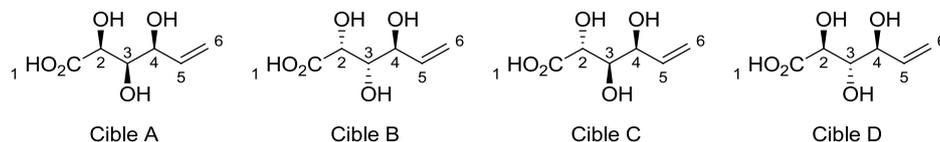


Figure 23

Entrées	Cibles	Sucres	Extrémité Anomérique	C [#] s	Extrémité non-anomérique	Référence
1	A	D-Xylose	5	4-3-2	1	TUT
2	A	L-Xylose	1	2-3-4	5	UTU
3	B	L-Lyxose	5	4-3-2	1	TTU
4	B	L-Arabinose	1	2-3-4	5	TUU
5	C	L-Arabinose	5	4-3-2	1	TUU
6	C	L-Lyxose	1	2-3-4	5	TTU

7	D	D-Ribose	5	4-3-2	1	TTT
8	D	L-Ribose	1	2-3-4	5	UUU

Tableau 12

Les résultats sont répertoriés ci-dessus (Tableau 12). En excluant les sucres rares tels le L-xylose, L-lyxose et L-ribose (Entrées 2, 3, 6 et 8), on arrive à trois sucres sont sélectionnés pour servir de produit de départ pour la synthèse du fragment A : le D-xylose (Entrée 1), le L-Arabinose (Entrées 4 et 5) et le D-Ribose (Entrée 7). Le carbone anomérique du sucre correspondant est indiqué par \circ (Figure 24).

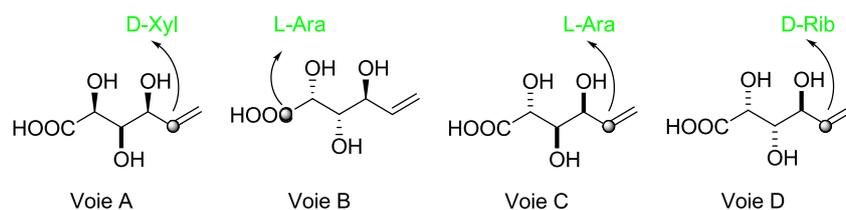


Figure 24

Les pentoses les plus accessibles qui ressortent de l'analyse par le programme QUIRAL sont donc le D-xylose, le L-arabinose, et le D-ribose (Figure 25). Analysons plus en détail les possibilités que nous offrent ces produits de départ.

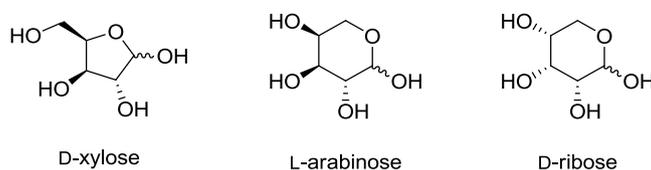


Figure 25

C.9.2.1. Voie A : D-xylose

S'il est envisagé de partir du D-xylose (Schéma 75), le carbone 3 est à différencier pour être désoxygéné (la numérotation est celle du sucre associé). La littérature nous indique qu'il est facile d'individualiser la position 3 de ce sucre en passant par le 1,2-3,5-diisopropylidène-D-xylose qui est ensuite converti en 1,2-isopropylidène-D-xylose.^{169,170} L'alcool primaire de la position 5 est ensuite protégé régiosélectivement (par un groupement

¹⁶⁹ Levene P. A., Raymond A. L. *J. Biol. Chem.* **1933**, *102*, 331-339.

¹⁷⁰ Sowa W. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 1586-1589.

trityle^{171,172}, ou benzoyle¹⁷³) et la réaction de Barton¹⁷⁴ sur la position 3 est également bien référencée.

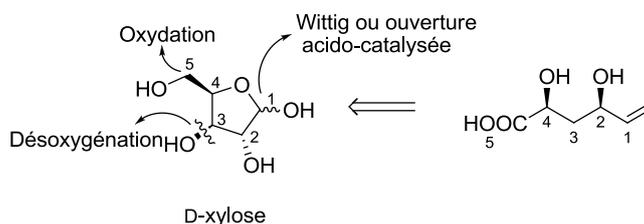


Schéma 75

Ensuite l'hémiacétal doit être engagé dans une réaction d'oléfination de Wittig ou ouvert par un hydrure et le carbone 5 oxydé en acide. Il est à noter que la réaction de Wittig sur cet hémiacétal n'offre de bons rendements qu'avec des ylures stabilisés de type méthyl(triphénylphosphoranylidène)-acétate¹⁷⁵ ou dans les conditions d'Horner avec un oxyde de phosphane¹⁷⁶ ce qui s'avère handicapant dans notre cas.

C.9.2.2. Voies B et C : L-arabinose

La littérature nous indique que le dérivé 5-*O*-TBDPS-1,2-diisopropylidène-3-désoxy-D-arabinofuranose est facilement accessible,^{177,178} ce qui est évidemment transposable aisément au L-arabinose. Avec le L-arabinose, l'individualisation de la position 3 est possible (Schéma 76). En fait le L-arabinose pourrait se comporter comme une molécule avec un axe de symétrie C₂ une fois l'ouverture par un hydrure effectué (NaBH₄ par exemple).

¹⁷¹ Witczak Z. J., Whistler R. L. *Carbohydr. Res.* **1982**, *110*, 326-329.

¹⁷² Ballini R., Marcantoni E., Petrini M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 490-491.

¹⁷³ Jacobson K. A., Siddiqi S. M., Olah M. E., Ji X-D, Melman N., Bellamkonda K., Meshulam Y., Stiles G. L., Kim H. O. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1720-1735.

¹⁷⁴ Barton D. H. R., McCombie S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, *107*, 1574-1585.

¹⁷⁵ Popsavin V., Krstića I., Popsavin M., Srećoa B., Benedeković G., Kojić V., Bogdanović G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11044-11053.

¹⁷⁶ Arnès X., Díaz Y., Castellón S. *Synlett* **2003**, 2143-2146.

¹⁷⁷ Dahlman O., Garegg P. J., Mayer H., Schramek S. *Acta Chem. Scand.* **1986**, *B40*, 15-20.

¹⁷⁸ Chamberlain S. D., Biron K. K., Dornsife R. E., Averett D. R., Beauchamp L., Koszalka J. *Med. Chem.*, **1994**, *37*, 1371-1377.

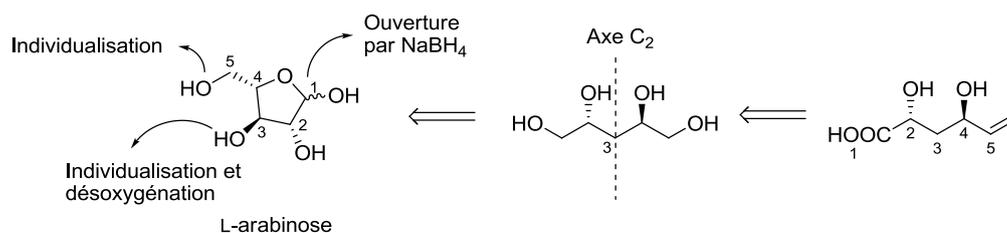


Schéma 76

La réaction de Wittig avec un ylure non stabilisé est décrite^{179,180} mais paraît plus difficile sur un hémiacétal porteur d'un diol sur les positions 1 et 2 (Schéma 77).

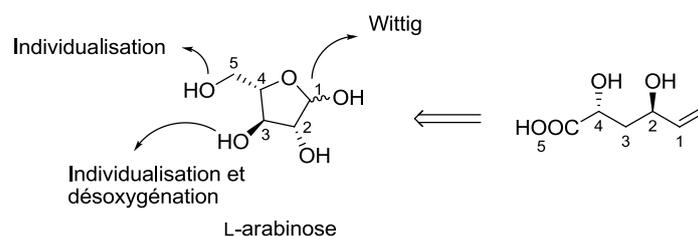


Schéma 77

C.9.2.3. Voie D : D-ribose

Les positions 2 et 3 du D-ribose (Schéma 78) sont fonctionnalisables par un groupement isopropylidène.¹⁸¹ En outre il existe une référence où la réaction de Wittig a lieu en présence d'un oxyde de phosphore sur un hémiacétal.¹⁷⁶ Cependant l'individualisation de la position 3 du sucre semble problématique.

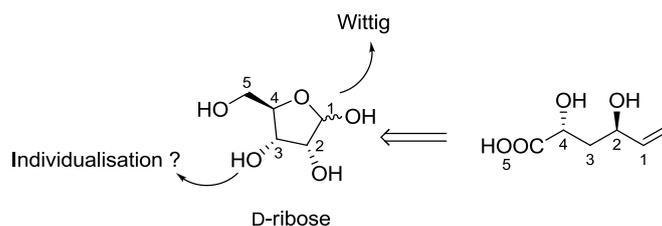


Schéma 78

¹⁷⁹ Pearson W. H., Hines J. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5785-5793.

¹⁸⁰ Maryanoff B. E., Nortey S. O., Inners R. R., Campbell S.A., Reitz A. B. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 259-278.

¹⁸¹ Krishna U. M., Deodhar K. D., Trivedi G. K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4829-4836.

C.9.3. Analyse des structures hexoses par QUIRAL

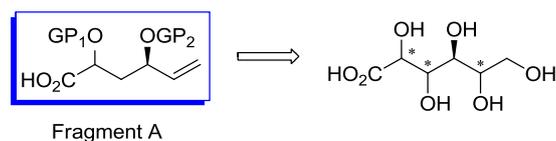


Schéma 79

De la même manière les hexoses peuvent offrir des voies de synthèse pour le fragment A. Dans ce cas, si l'on rajoute un carbone asymétrique, nous avons 4 C[#]s dont un fixé (imposé par le produit) (Schéma 79), donc 2³ possibilités, et par voie de conséquence puisqu'un sucre peut être regardé dans les deux sens, cela amène naturellement à 16 possibilités ! Les huit cibles envisagées sont divisées en quatre cibles correspondant à deux configurations du carbone 5 (Figure 26, Figure 28).

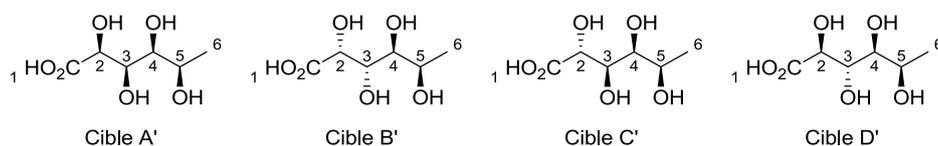


Figure 26

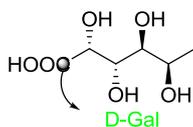
En excluant les sucres rares suivants : L-xylose, D-idose, D-lyxose, L-galactose, L-glucose, D-gulose, L-ribose, D-altrose, D-talose, seuls subsistent les sucres aisément accessibles (en gras dans le tableau 13 ci-dessous). Recoupant les résultats précédents, le D-xylose (Entrée 3), le L-arabinose (Entrée 10 et 15), et D-ribose (Entrée 21) possèdent les mêmes extrémités anomériques.

Entrées	Cibles	Sucres	Extrémité anomérique	C [#] s	Extrémité		Référence
					non-anomérique	anomérique	
1	A'	L-Xylose	6	5-4-3	2	UTU	
2	A'	D-Xylose	2	3-4-5	6	TUT	
3	A'	D-Xylose	5	4-3-2	1	TUT	
4	A'	L-Xylose	1	2-3-4	5	UTU	
5	A'	D-Idose	6	5-4-3-2	1	UTUT	
6	A'	D-Idose	1	2-3-4-5	6	UTUT	

7	B'	D-Arabinose	6	5-4-3	2	UTT
8	B'	D-Lyxose	2	3-4-5	6	UUT
9	B'	L-Lyxose	5	4-3-2	1	TTU
10	B'	L-Arabinose	1	2-3-4	5	TUU
11	B'	L-Galactose	6	5-4-3-2	1	UTTU
12	B'	D-Galactose	1	2-3-4-5	6	TUUT
13	C'	L-Xylose	6	5-4-3	2	UTU
14	C'	D-Xylose	2	3-4-5	6	TUT
15	C'	L-Arabinose	5	4-3-2	1	TUU
16	C'	L-Lyxose	1	2-3-4	5	TTU
17	C'	L-Glucose	6	5-4-3-2	1	UTUU
18	C'	D-Gulose	1	2-3-4-5	6	TTUT
19	D'	D-Arabinose	6	5-4-3	2	UTT
20	D'	D-Lyxose	2	3-4-5	6	UUT
21	D'	D-Ribose	5	4-3-2	1	TTT
22	D'	L-Ribose	1	2-3-4	5	UUU
23	D'	D-Altrose	6	5-4-3-2	1	UTTT
24	D'	D-Talose	1	2-3-4-5	6	UUUT

Tableau 13

Les extrémités anomériques en position 5 ou en position 1 sont préférables car plus facile à fonctionnaliser en vue d'effectuer une réaction d'oxydation ou une oléfination de Wittig, et par conséquent seront exclues les entrées 2, 7, 14 et 19. Un candidat intéressant est le D-galactose (Entrée 12) dont le carbone anomérique se situe en position 1 (Figure 27), cas favorable pour une oxydation en acide. Cette hypothèse sera étudiée au prochain paragraphe.



Voie B'

Figure 27

Les quatre autres cibles A'', B'', C'' et D'' correspondant à la configuration opposée du carbone 5 sont analysées (Figure 28) de la même manière que précédemment.

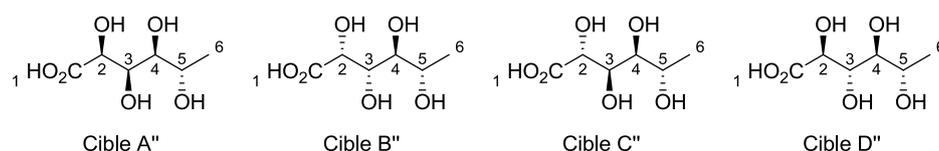


Figure 28

En excluant les sucres rares : (en plus des sucres rares précédents), soit les L-allose, D-allose, L-mannose, L-lyxose, L-altrose, L-talose, et les structures précédemment trouvées (Entrées 3, 10 15 et 21) il ne reste que des sucres difficilement envisageables pour cette rétrosynthèse (Entrées 2, 7, 14 et 19). En effet, si l'extrémité anomérique est en position 2 il faut rallonger la chaîne pour obtenir l'acide et si l'extrémité anomérique est en position 6, il faut la raccourcir.

Entrées	Cibles	Sucres	Extrémité anomérique	C [#] s	Extrémité non-anomérique	Référence
1	A''	L-Lyxose	6	5-4-3	2	TTU
2	A''	L-Arabinose	2	3-4-5	6	TUU
3	A''	D-Xylose	5	4-3-2	1	TUT
4	A''	L-Xylose	1	2-3-4	5	UTU
5	A''	D-Gulose	6	5-4-3-2	1	TTUT
6	A''	L-Glucose	1	2-3-4-5	6	UTUU
7	B''	D-Ribose	6	5-4-3	2	TTT
8	B''	L-Ribose	2	3-4-5	6	UUU
9	B''	L-Lyxose	5	4-3-2	1	TTU
10	B''	L-Arabinose	1	2-3-4	5	TUU
11	B''	L-Talose	6	5-4-3-2	1	TTTU
12	B''	L-Altrose	1	2-3-4-5	6	TUUU
13	C''	L-Lyxose	6	5-4-3	2	TTU
14	C''	L-Arabinose	2	3-4-5	6	TUU
15	C''	L-Arabinose	5	4-3-2	1	TUU
16	C''	L-Lyxose	1	2-3-4	5	TTU
17	C''	L-Mannose	6	5-4-3-2	1	TTUU
18	C''	L-Mannose	1	2-3-4-5	6	TTUU
19	D''	D-Ribose	6	5-4-3	2	TTT

20	D''	L-Ribose	2	3-4-5	6	UUU
21	D''	D-Ribose	5	4-3-2	1	TTT
22	D''	L-Ribose	1	2-3-4	5	UUU
23	D''	D-Allose	6	5-4-3-2	1	TTTT
24	D''	L-Allose	1	2-3-4-5	6	UUUU

Tableau 14

L'hexose le plus accessible qui ressort de l'analyse par le programme QUIRAL est ainsi le D-galactose (Figure 29). Nous allons voir les possibilités offertes par ce sucre dans le prochain paragraphe.

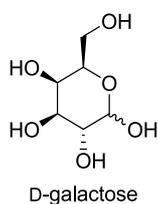


Figure 29

C.9.3.1. Voie B' : D-galactose

Les possibilités d'individualisation de la position 3 et l'ouverture de l'hémiacétal sont décrits dans la littérature.

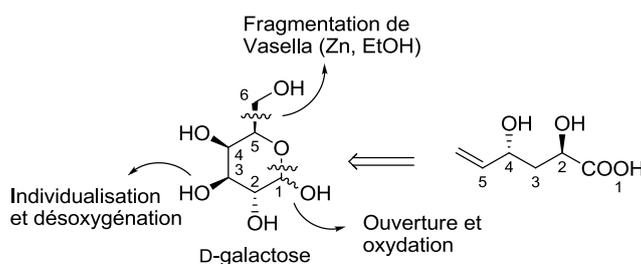


Schéma 80

La position 3 a été individualisée par Magnusson et coll.¹⁸² en partant du β -D-galactopyranoside et en protégeant les alcools des carbones 4 et 6 par un groupement benzylidène (Schéma 81). La suite de la synthèse permet de former sélectivement le xanthate **170** sur la position 3 plus réactive, et de protéger la position 2 par un groupement acétyle

¹⁸² Kihlberg J., Frejd T., Jansson K., Magnusson G. *Carbohydr. Res.* **1986**, 152, 113-130.

avant la réaction de désoxygénation de Barton sur le xanthate **171**. Cependant, l'ouverture de l'acétal **172** n'est pas décrite.

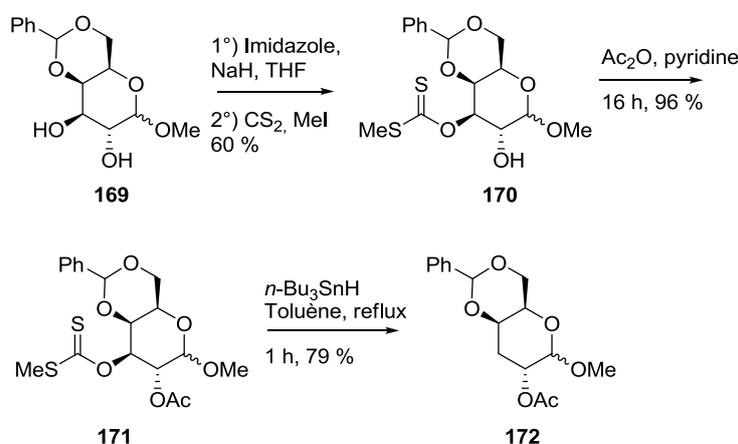


Schéma 81

Par une autre voie décrite par Danishefsky et coll.,¹⁸³ l'ouverture du sucre protégé peut s'effectuer avec le dérivé iodé **173** qui est fragmenté dans les conditions de Vasella¹⁶⁶ et donne directement l'aldéhyde et l'oléfine terminale **174** (Schéma 82).

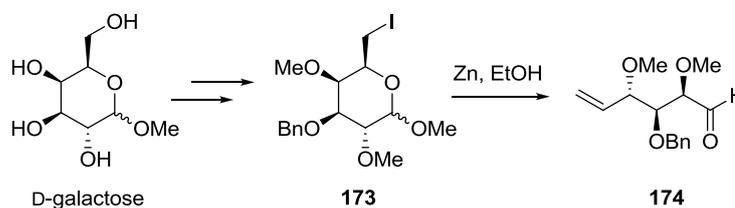


Schéma 82

Même si une approche rétrosynthétique avec QUIRAL permet de balayer de façon systématique les possibilités de produits de départ et d'envisager des rétrosynthèses, il n'en reste pas moins essentiel de faire appel à la littérature et à l'imagination du chimiste organicien. Les structures spatiales correspondant aux sucres choisis sont reportées en annexe.

¹⁸³ Villalobos A., Danishefsky S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2776-2786.

C.10. Différentes approches pour la synthèse du fragment A

C.10.1. Par catalyse asymétrique

La première approche envisagée pour former le fragment A (acide α,γ -dialkoxylé) exploite le fait que le carbone en α n'a pas besoin d'être de configuration définie (Schéma 83).

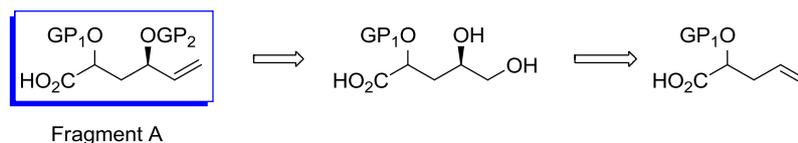
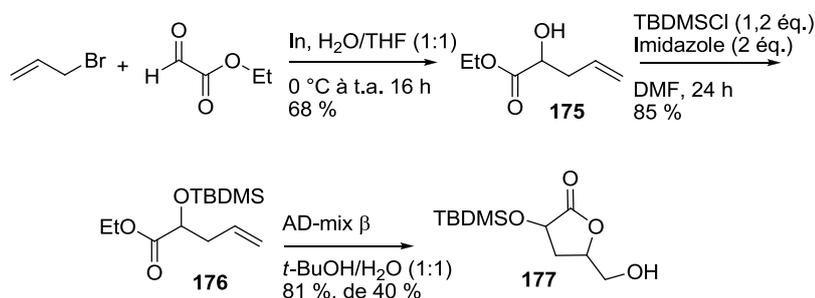


Schéma 83

Cette voie commence par l'allylation du glyoxalate d'éthyle en présence d'indium (Schéma 84).¹⁸⁴ L'allylation est également envisageable avec de l'allyl-tri-*n*-butylétain sur l'acide glyoxylique, nécessitant l'activation de l'aldéhyde avec de l'acide triflique.¹⁸⁵ Cependant, elle semble présenter des problèmes de mise à l'échelle pour des quantités supérieures à 1 mmol.¹⁸⁶ L'ester α -hydroxylé **175** est protégé par un groupement TBDMS en présence d'imidazole. Le centre asymétrique est installé par dihydroxylation asymétrique de Sharpless de l'ester **176** en présence d'AD-mix β , la présence de K_2CO_3 dans l'AD-mix entraînant une lactonisation du diol. La réaction ne montre pas une conversion totale et plusieurs produits (correspondant aux diols et à la lactone) sont observés. L'excès diastéréoisomérique est très faible (environ 40 %) et les produits sont difficilement séparables, ce qui n'a pas permis de caractériser complètement les produits.



¹⁸⁴ Loh T.P., Lang J.Y., Feng L.C., Zhou Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7193-7196.

¹⁸⁵ Loh T. P., Xu J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2431-2434.

¹⁸⁶ Olivier Bedel, Thèse de doctorat, 2004, Université Paris XI Orsay.

Schéma 84

L'induction asymétrique d'une dihydroxylation asymétrique est connue pour être plus faible sur les oléfines terminales. Les alcènes avec un seul substituant allylé du type $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{X}$ [$\text{X} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{OC}(\text{O})\text{R}, \text{OTs}, \text{halogènes}$] donnent généralement des excès énantiomériques inférieurs à 70 %.¹⁸⁷ Les aryl allyl éthers montrent de meilleurs résultats et constituent d'excellents précurseurs de glycérides chiraux (il sera question de dérivés du glycérol au prochain paragraphe).

L'osmylation suivie d'une lactonisation a été exploitée par K. Burger et coll.¹⁸⁸ dans la synthèse des pentoses 2-C-trifluorométhylés (*R*)-**179** et (*S*)-**179** (Schéma 85). En partant des esters méthyliques γ,δ -insaturés fonctionnalisés (*R*)-**178** et (*S*)-**178**, les lactones correspondantes sont obtenues un excès diastéréoisomérique supérieur à 99 %. L'excellente diastéréosélectivité de la réaction semble due à l'effet stérique du groupement *O*-*tert*-Bu en position allylique mais également à l'effet électronique du groupement CF_3 en position homoallylique qui orientent l'osmylation sur la face α avec $\text{K}_2[\text{OsO}_2(\text{OH})_4]$. Dans ce cas, ni la dihydroxylation catalytique, ni l'époxydation de Sharpless ne donnaient satisfaction.

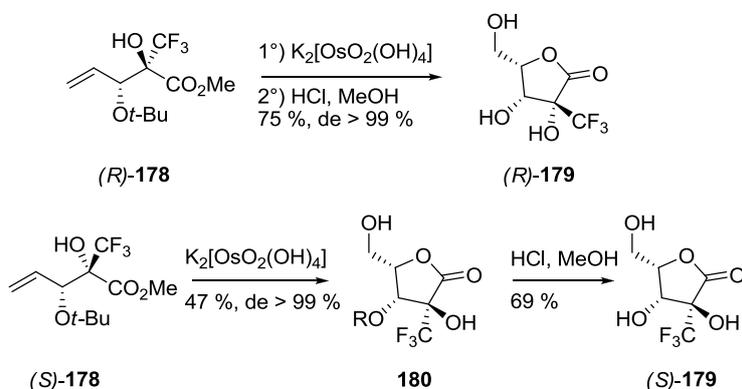


Schéma 85

Malgré cela, la dihydroxylation de Sharpless a été utilisée sur un alcool homoallylique dérivé du glycérol par Chattopadhyay et coll.¹⁸⁹ L'oléfine terminale est mise en présence soit d'AD mix α , soit d'AD mix β , produisant les diols (*R*)-**182** et (*S*)-**182** avec de bons rendements et, dans les deux cas, la dihydroxylation intervient préférentiellement sur la face β

¹⁸⁷ Kolb H. C., VanNieuwenhze M. S., Sharpless K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

¹⁸⁸ Logothetisa T. A., Eilitza U., Hillerb W., Burger K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14023-14030.

¹⁸⁹ Chattopadhyay A., Salaskar A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 785-789.

(Schéma 86). Cependant, la réaction avec l'AD mix α conduit au mélange (*R*)-**182** et (*S*)-**182**, produits respectivement majoritaire et minoritaire [(*R*)-**182**/*(S)*-**182**, 77,5/22,5], tandis que l'AD mix β produit (*R*)-**182** avec une bonne sélectivité [(*R*)-**182**/*(S)*-**182**, 95,5/4,5]. Nous avons clairement affaire à un effet match/mismatch.

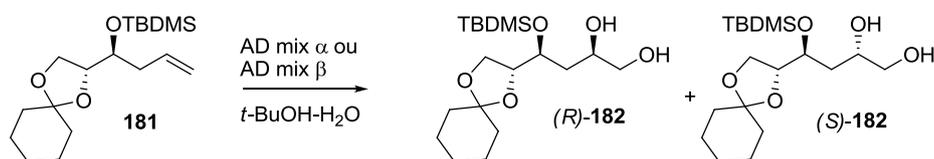


Schéma 86

Il est intéressant de constater que l'AD mix α et l'AD mix β donnent le même diastéréoisomère majoritaire (*R*)-**182**, car habituellement on observe une inversion de sélectivité. En outre, dans le cas de la dihydroxylation de Sharpless étudiée sur l'alcool homoallylique **183**, Herdewijn et coll.^{190,191} ont constaté une légère variation entre les deux AD mix, l'AD mix α favorisant l'attaque sur la face β comme précédemment {AD mix α [(*R*)-**184**/*(S)*-**184**, 67/33], AD mix β [(*R*)-**184**/*(S)*-**184**, 50/50]} (Schéma 87). La dihydroxylation asymétrique de Sharpless est d'autant plus sous contrôle du substrat que l'asymétrie est proche de la double liaison.

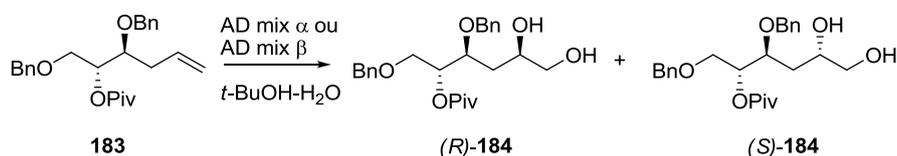


Schéma 87

Cette voie a donc été mise de côté puisque dans le cas de molécules mono-substituées homo-allyliques fonctionnalisées, la dihydroxylation asymétrique de Sharpless rencontre ses limites. De plus, l'allylation du glyoxalate d'éthyle n'étant pas conduite de façon asymétrique, l'effet « match-mismatch » se compenserait. Nous avons donc choisi de partir d'un composé accessible et chiral, et l'utilisation de lactones optiquement pures sera exploitée dans la suite du manuscrit.

¹⁹⁰ Hossain N., Rozenski J., De Clercq E., Herdewijn P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2442-2447.

¹⁹¹ Hossain N., Rozenski J., De Clercq E., Herdewijn P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13655-13670.

C.10.2. A partir d'un dérivé du glycérol

Dans l'optique d'utiliser des dérivés chiraux du glycérol, une approche en partant du glycérol a été envisagée (Schéma 88).

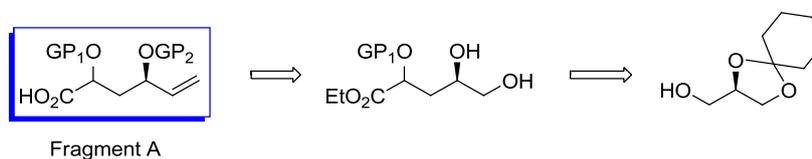


Schéma 88

Cette voie est tout d'abord essayée en série achirale. Le cyclohexylidèneglycérol **185** achiral est engagé dans une oxydation de Swern puis mis en présence d'un ylure de phosphore stabilisé dans une réaction de Wittig-Horner-Emmons,¹⁹² avec 55 % de rendement sur les deux étapes. La double liaison de l'ester α,β -insaturé **186** est hydrogénée en présence de palladium sur charbon. L'énolate d'ester est formé par déprotonation de l'ester **187** avec du KHMDS puis mis en présence de la *N*-sulfonyloxaziridine **188** en tant qu'équivalent d'oxygène électrophile.^{193,194,195} Le composé est benzylé *in situ* de façon inattendue, d'après ce que laisse supposer la spectrométrie de masse, et la détermination de la structure par spectrométrie RMN s'est avérée compliquée par l'existence de quatre diastéréoisomères.

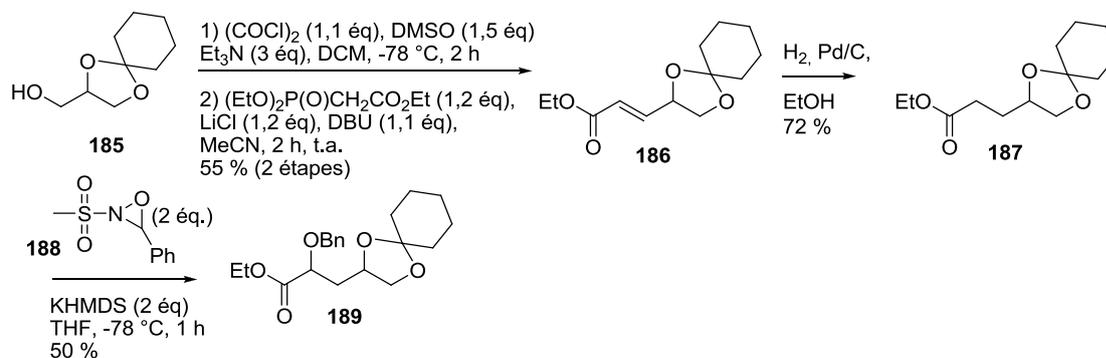


Schéma 89

¹⁹² Haigh D., Birrell H.C., Cantello B.C.C., Hindley R.M., Ramaswamy A., Ramy H.K., Stevens N.C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1335-1351.

¹⁹³ Davis F. A., Lamendola Jr. J., Nadir U., Kluger E. W., Sedergran T.C., Panunto T. W., Billmers R., Jenkins Jr. R., Turchi Y. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000-2005.

¹⁹⁴ Davis F. A., Sheppard A. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5703-5742.

¹⁹⁵ Davis F. A., Vishwakarma L. C., Billmers J. G., Finn J. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241-3243.

Lors de l'attaque de type S_N2 de l'énolate **190** sur l'oxygène électrophile de l'oxaziridine **188** (Schéma 90), l'adduit formé **191** élimine l' α -hydroxyester **192** par rupture de la liaison C-O au cours de la réaction, avec formation de la sulfonimine **193**. Le produit **189** observé précédemment résulterait quant à lui d'une rupture étonnante de liaison C-N, mettant en jeu une réduction non encore élucidée.

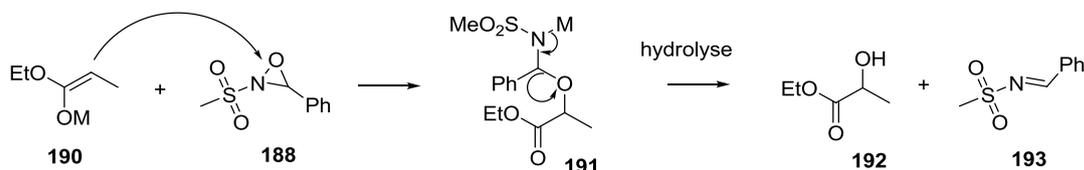


Schéma 90

D'autres essais d'oxydation en α de ce composé carboné auraient pu être tentés, notamment avec le réactif de Vedejs¹⁹⁶ ou l'hydroxylation de carbanions par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle lithié jouant le rôle d'oxénoïde.¹⁹⁷ Cette idée a été abandonnée car d'autres voies plus prometteuses ont été engagées de façon concomitante avec les sucres (de façon énantio pure) et nous avons décidé de les privilégier.

C.10.3. Synthèse du fragment A à partir du D-xylose

Le D-xylose est un sucre très accessible et largement employé en synthèse totale. Comme nous l'avons vu précédemment la position 3 du D-xylose est individualisable, il s'avère donc un réactif de départ de choix.

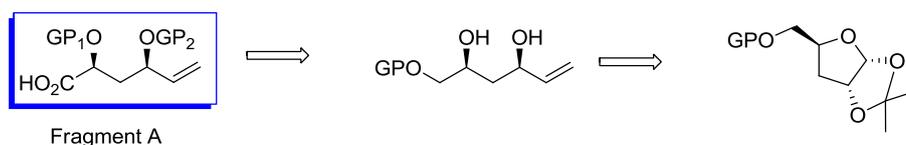


Figure 30

¹⁹⁶ Vedejs E., Engler D. A., Telschow J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188-196.

¹⁹⁷ Julia M., Pfeuty-Saint Jalmes V., Plé K., Verpeaux J.-N. Hollingworth G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 15-24.

C.10.3.1. Synthèse de Nicolaou

En 1987, K. C. Nicolaou et coll.^{198,199} utilisent un intermédiaire clé pour la synthèse de l'amphotéricine B, un antifongique d'origine naturelle possédant une structure macrocyclique avec 14 centres asymétriques. Les intermédiaires de la synthèse sont les diols 1,3 **194** et **195** synthétisés respectivement à partir du D-xylose et du L-xylose (Schéma 91). Cette synthèse est attrayante car elle permet d'accéder rapidement à un diol-1,3 énantiopur possédant une oléfine terminale. Il est à noter que le groupement TBDPS a été échangé par un groupement benzyle en série L-xylose. Une seconde voie utilise une époxydation asymétrique de Sharpless de l'alcool allylique prochiral **196** pour former les énantiomères (*S,S*)-**197** et (*R,R*)-**197**.²⁰⁰

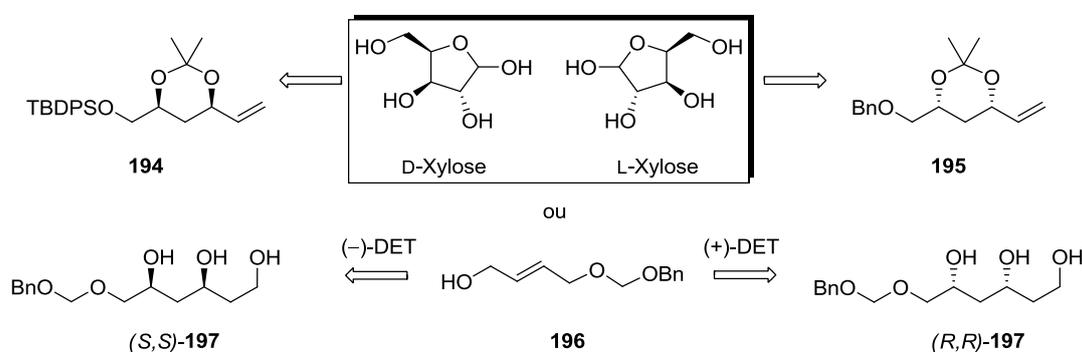


Schéma 91

La protection sélective du D-xylose en positions 1,2 et la silylation en position 5 par un groupement TBDPS pour former l'alcool **198** sont bien connues. Ce dernier est désoxygéné en position 3 par la méthode de Robins et Wilson pour former le 3-désoxy-D-xylofuranose protégé **199** (Schéma 92).²⁰¹ Cette désoxygénation de type Barton-McCombie permet de former directement le xanthate par simple acylation en présence de pyridine, évitant l'utilisation d'iodure de méthyle et disulfure de carbone. L'acétonide de **199** est sélectivement coupé à l'aide de BCl_3 .

¹⁹⁸ Nicolaou K. C., Daines R. A., Uenishi J., Li W. S., Papahatjis D. P., Chakraborty T. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2205-2208.

¹⁹⁹ Nicolaou K. C., Daines R. A., Uenishi J., Li W. S., Papahatjis D. P., Chakraborty T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4672-4685.

²⁰⁰ Nicolaou K. C., Uenishi J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1292-1293.

²⁰¹ Robins M. J., Wilson J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 932-933.

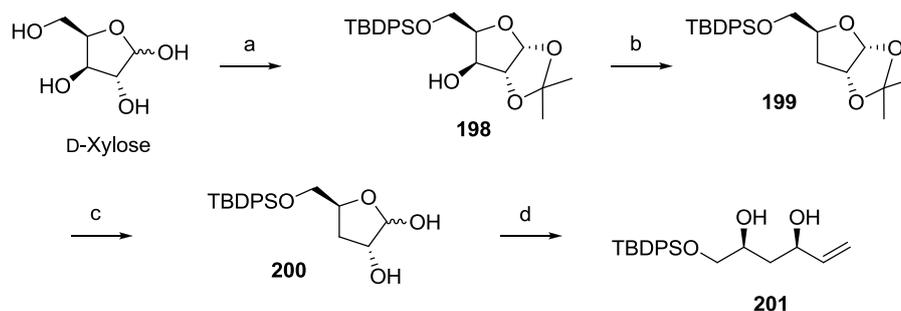


Schéma 92

a) (a) (i) Me_2CO , H_2SO_4 conc. (cat.), $25\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h, puis H_2SO_4 dil. MeOH , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 50 % (2 étapes), (ii) TBDPSCl (1,1 éq.), imidazole (4 éq.), DMF , $0\text{-}25\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 96 %.

b) PhOC(S)Cl (1,5 éq.), pyr. (2,5 éq.), DMAP (cat.), CH_2Cl_2 , $0\text{-}25\text{ }^\circ\text{C}$, 15 h, 94 % puis $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (1,1 éq.), AIBN (cat.), toluène, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 77 %.

c) BCl_3 (1 éq.), CH_2Cl_2 - n -hexane (1/2), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min, 90 %.

d) NaH (1 éq.) puis $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ (3,2 éq.) (à partir de $\text{CH}_3\text{PPh}_3^+\text{Br}^-$ et $n\text{-BuLi}$, THF), THF , -30 à $25\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, 67 %.

Cette synthèse a été reprise au laboratoire. Le D-xylose est tout d'abord protégé par deux groupements isopropylidènes puis on effectue une déprotection régiosélective du 1,2-3,5-diisopropylidène-D-xylose en présence de HCl à 0,2 N pendant 1 h, ce qui donne accès au 1,2-isopropylidène-D-xylose **202** (Schéma 93).²⁰² L'alcool en position 5 du 1,2-isopropylidène-D-xylose **202** est ensuite protégé par un groupement silylé.

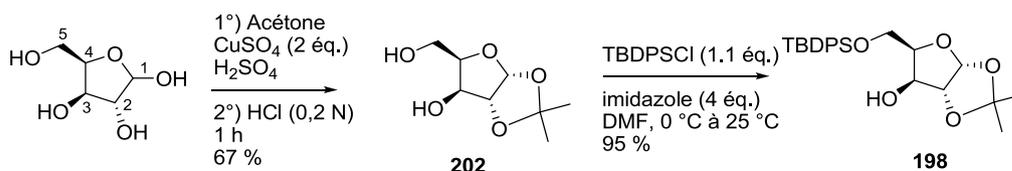


Schéma 93

La réduction du thiocarbonate **203** est effectuée par une réaction de Barton-McCombie en présence de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ et d' AIBN (Schéma 94). L'avancée de la réaction est suivie par chromatographie gazeuse ($t_{\text{R}}(\text{désoxy}) = 8,4\text{ min}$ et $t_{\text{R}}(\text{thiocarbonyle}) = 13,6\text{ min}$, $T_{\text{i}} = 100\text{ }^\circ\text{C}$, $T_{\text{f}} = 300\text{ }^\circ\text{C}$, $25\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$) car les produits ne sont pas séparables ni sur CCM ni par chromatographie sur

²⁰² Tae Cho B, Kim N. *Synthetic Communication* **1995**, 25, 167-175.

colonne. Le brut réactionnel est engagé directement dans la réaction de déprotection de l'isopropylidène en raison des traces persistantes du réactif stannylé.

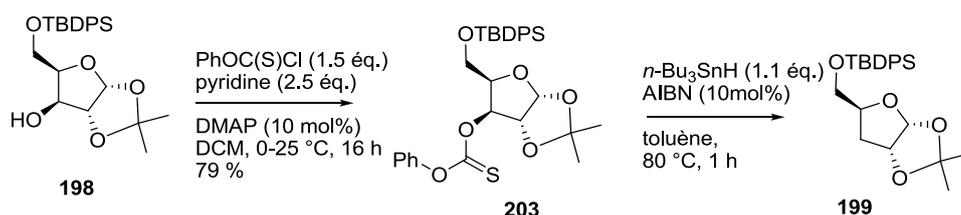


Schéma 94

La déprotection de l'acétal **199** en positions 1 et 2 s'est avérée difficile puisque les conditions décrites par Nicolaou n'ont pas conduit aux résultats escomptés. La déprotection de l'acétonide par BCl_3 n'est pas totale, contrairement à ce qui était décrit. De nombreuses autres conditions ont été testées pour déprotéger régiosélectivement l'acétonide (AcOH 80 % ; AcOH 90 % ; CAN, MeCN, H_2O ; AcOH, TFAA ; TFAA 50 % ; HCl 1N, 3N, 4N THF ; résine Amberlite 15), sans succès.

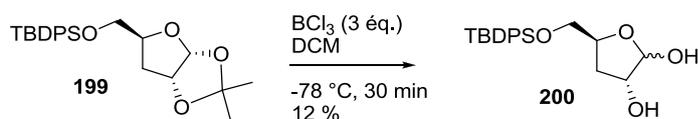


Schéma 95

La position anomérique étant apparemment difficile à déprotéger, ces conditions conduisent toujours à la formation d'un produit désilylé, quelles que soient les conditions employées, si les temps de réaction sont prolongés. C'est pourquoi le changement du groupement TBDPS par un groupement plus résistant aux conditions acides a été envisagé, en dépit du fait que sa compatibilité avec des conditions de clivage acide ait été décrite dans la littérature.²⁰³

Malgré tous nos efforts pour reprendre la voie explorée par K.C. Nicolaou pour accéder au lactol **200**, nous n'avons pas pu déprotéger sélectivement l'isopropylidène par BCl_3 .

²⁰³ Hanessian S., Lavallée P. *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 2975-2977.

Nous aurions pu déprotéger totalement l'acétal **199** et former le triol **204** puis reprotéger une seconde fois sélectivement l'alcool primaire pour reformer le lactol **200**. Cependant en raison de l'inélégance de cet aller-retour, nous avons préféré changer de groupement protecteur.

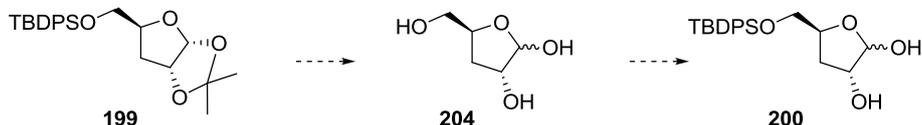


Schéma 96

La synthèse décrite de White permet cette modification, comme nous allons le constater.

C.10.3.2. Synthèse de White : Première approche Synthétique

La synthèse du *O*-5-pivaloyl-3-désoxy-D-xylofuranose **208** a été décrite par White et coll. (Schéma 99).²⁰⁴ Le groupement silylé en position 5 précédent est remplacé par un groupement *tert*-butylcarbonyle qui semble plus résistant aux conditions acides. Le chemin de synthèse précédent est repris avec une modification dans la synthèse du xanthate **212** pour que celle-ci s'effectue sur plus grande échelle (Schéma 97).²⁰⁵

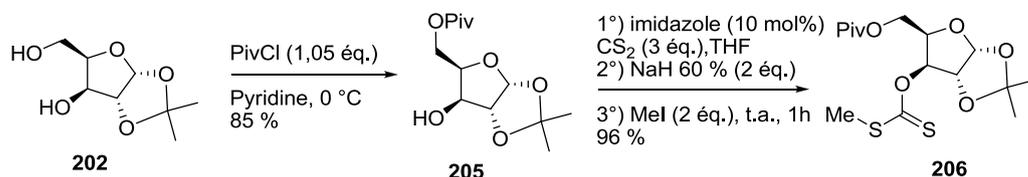


Schéma 97

Il faut noter que pour éviter la migration du groupement pivaloyle sur la position 3, donnant le xanthate **207**, NaH doit être ajouté en présence de disulfure de carbone pour éviter la formation du produit de migration (Schéma 98).

²⁰⁴ White J. D., Jeffrey, S. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2600-2601.

²⁰⁵ Iacono S., Rasmussen J. R. *Organic Syntheses* **1990**, *7*, 139.

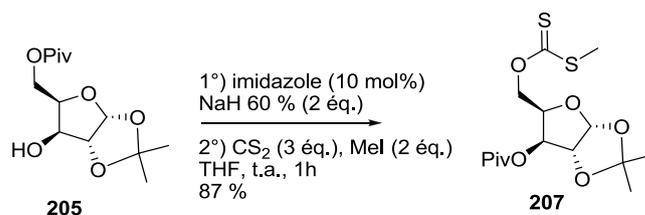


Schéma 98

La désoxygénation de Barton-McCombie de **206** s'effectue avec un rendement de 67 % (avec le sous-produit de migration du groupement protecteur sur la position 3 provenant probablement de la réaction précédente). La déprotection de l'acétonide **208** s'effectue maintenant avec un rendement correct de 66 %, avec cependant la formation de triol **204** comme sous-produit si la conversion est totale (Schéma 99).

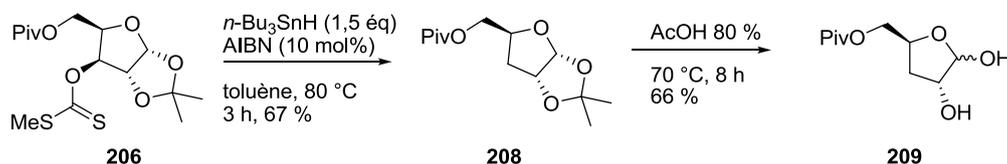


Schéma 99

La réaction de Wittig sur le lactol **209** est assez problématique pour ce type de substrat car la déprotonation des fonctions alcools nécessite d'ajouter au moins trois équivalents de base pour former une espèce intermédiaire avec deux alcoolates de lithium (Schéma 100).

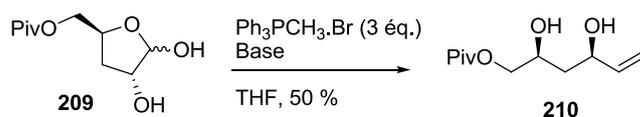


Schéma 100

Les halogénures d'alkyltriphénylphosphonium ne sont que faiblement acides et habituellement une déprotonation par des bases fortes, comme des réactifs organolithiens, le sel sodique du DMSO, l'ion amidure ou des anions amidures substitués comme l'ion hexaméthylidisilylamidure est nécessaire.

Diverses bases ont été utilisées pour la réaction de Wittig, donnant de 0 à 50 % de rendement en diol **210** (Tableau 15).

Base	Equivalent de PPh ₃ CH ₃ .Br	Rendement
<i>n</i> -BuLi (3 éq.)	3	30 %
LiHMDS (5éq.)	4	50 %
<i>t</i> -BuOK (3 éq.)	3	0 %
NaH (1 éq.), <i>n</i> -BuLi (3 éq.)	3	30 %

Tableau 15

De plus, le groupement pivaloyle migre de façon minoritaire ($\approx 15\%$ de **211** isolé) sur l'alcool en position 2 lors de la réaction si un excès de base est employé. En spectroscopie RMN, le diol **211** possède des protons en position 3 fortement séparés et le déplacement chimique du proton en position 4 augmente (Figure 31).

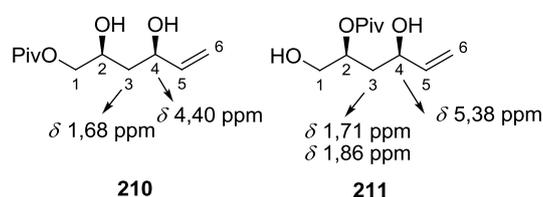


Figure 31

Ensuite, le diol **210** est protégé par deux groupements *para*-méthoxybenzyle²⁰⁶ et le groupement pivaloyle est déprotégé avec une solution de DIBAL.

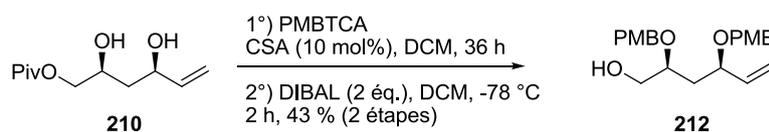


Schéma 101

L'alcool primaire **212** résultant est oxydé en aldéhyde dans les conditions de Swern²⁰⁷ puis en acide carboxylique par une solution tamponnée de chlorite de sodium²⁰⁸ et enfin estérifié avec l'alcool allylique **166** dans les conditions de Steglich.

²⁰⁶ Wessel H.-P., Iversen T., Bundle D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2247-2250.

²⁰⁷ Mancuso A. J., Huang S.-L., Swern D. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480-2482.

²⁰⁸ Dalcanale E., Montanari F. *J. Org. Chem.* **1986**, 51,567-569.

L'ester **213** sera engagé dans les conditions habituelles du laboratoire pour le réarrangement d'Ireland-Claisen, comme nous le verrons plus tard dans le manuscrit (§C.11).

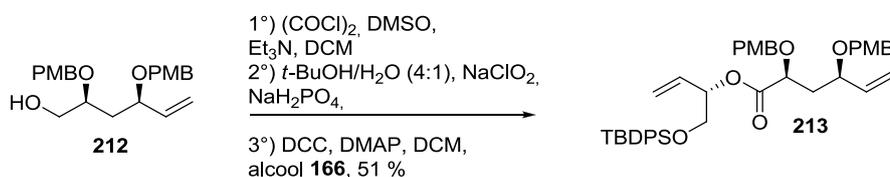


Schéma 102

C.10.3.3. Synthèse de White : Deuxième approche Synthétique

Deux améliorations ont été apportées à la synthèse précédente par White. Tout d'abord la migration en milieu basique du groupement pivaloyle a été limitée en ouvrant l'acétal dans des conditions acides, puis l'oléfination de Wittig se déroulant désormais sur un aldéhyde, les conditions ont été simplifiées.

Le dérivé **208** est traité par un excès d'éthanethiol en présence d'acide chlorhydrique 6 N, conduisant au dithioacétal **214** (Schéma 103). Le diol est ensuite protégé par un groupement isopropylidène pour former **215** en présence d'APTS.

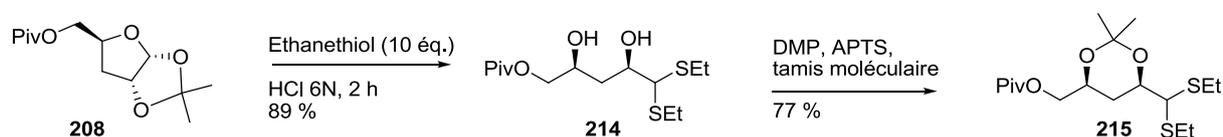


Schéma 103

La migration en faible quantité du groupement pivaloyle en β (< 5 %) et la protection du diol résultant, formant un cycle à sept chaîons ont été observées (Figure 32).

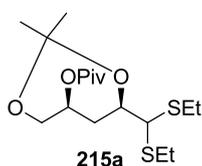


Figure 32

Le dithioacétal **215** est hydrolysé en présence de HgCl_2 dans les conditions décrites par Corey²⁰⁹ pour conduire à un aldéhyde instable, immédiatement transformé en alcène **216** avec le méthylènetriphénylphosphorane dans l'éther à température ambiante pour conduire à l'alcène terminal avec 81 % de rendement sur les deux étapes, reproductible quelle que soit l'échelle (Schéma 104). L'ylure de phosphonium est généré à l'aide de l'anion sodé du DMSO qui joue le rôle de base, le DMSO étant un cosolvant très polaire.^{210,211} L'avantage de cette méthode est la génération d'un anion sodé du DMSO ($\text{pK}_a = 33$) avec l'hydrure de sodium en chauffant à 70 °C pendant 1 h. Cet effet de solvant permet l'exaltation du caractère nucléophile de nombreux anions dans des solvants polaires aprotiques, en comparaison avec les solvants protiques.²¹² Des cations comme K^+ ou Na^+ sont en effet fortement solvatés par des solvants polaires aprotiques tels que le DMSO ou le DMF. L'acétonide est ensuite déprotégé en présence d'acide acétique à 60 % dans l'eau de façon quantitative pour accéder au diol-1,3 **210**.

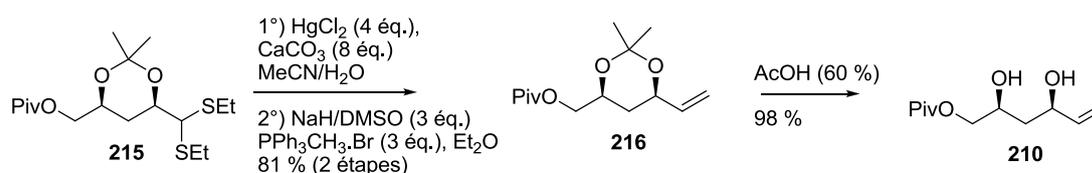


Schéma 104

Le diol **210** est protégé régiosélectivement sur la position allylique pour former l'alcool allylique silylé **217** (Schéma 105, Tableau 16). Afin d'individualiser les deux fonctions alcools secondaires, divers essais de protection sélective ont été menés. Cette protection sélective est raisonnable car la densité électronique de l'alcool en position allylique développe un coefficient plus élevé que l'alcool adjacent en position 2.

Cependant, la conversion en produit silylé n'excède pas 58 % dans le meilleur des cas (Entrée 3) qui est dû à la fois à la faible régiosélectivité de la réaction, mais également à la disilylation concurrente.

²⁰⁹ Corey E. J., Erickson B. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553-3560.

²¹⁰ Kinoshita M., Taniguchi M., Morioka M., Takami H., Mizusawa Y. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1988**, *61*, 2147-2156.

²¹¹ Corey E. J., Chaykovsky M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 866-867.

²¹² Parker A. J. Q. *Rev. Chem. Soc.*, **1962**, *16*, 163-187.

La sélectivité (formation de **218/217**) peut être légèrement améliorée grâce à une baisse de la température (Entrées 1 et 3). Les réactions conduites à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ montrent une très légère augmentation de la sélectivité, même si toutefois la réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$ commence significativement dans notre cas vers $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Le rendement en **217** basé sur la conversion est similaire (71 %) si la quantité de réactif silylant est divisée par deux (Entrées 1 et 2). Ceci signifie que pour 0,5 et 1 équivalent de TBDPSCI (Entrées 1 et 2), la proportion de ce qui a réagi pour former **217** est identique. L'utilisation du DMF comme solvant (Entrée 4) n'augmente pas la réactivité des espèces, puisqu'il faut 3 équivalents de TBDPSCI pour consommer le diol, ce qui est surprenant. Pour ce type de réaction, la conversion efficace et totale du produit de départ **210** semble exclu, toutefois le diol est aisément recyclable après chaque réaction. Finalement, les conditions optimisées sont celles de l'addition d'une solution de TBDPSCI dans le dichlorométhane à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

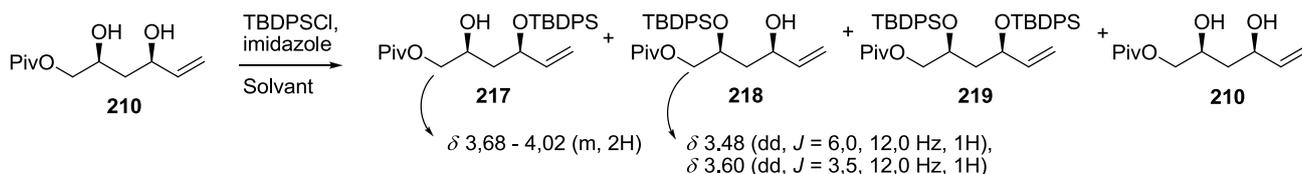


Schéma 105

Entrées	Conditions	Molarité en 210	Rdt en 217 isolé (%)	Rdt en 218 isolé (%)	Rdt en 219 isolé (%)	Rdt en 210 isolé (%)
1	TBDPSCI (1 éq.), imidazole (2 éq.), DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à t.a., 16 h.	0,2 M	49 71 (basé sur la conversion)	trace	18	31
2	TBDPSCI (0,5 éq.), imidazole (2 éq.), DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à t.a., 2 h	0,35 M	33 72 (basé sur la conversion)	trace	3	54
3	TBDPSCI (1,2 éq., 0,3 M sol.), imidazole (3 éq.), DCM, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ à t.a., 16 h.	0,13 M	58 84 (basé sur la conversion)	7	4	31
4	TBDPSCI (3 éq.), imidazole (4 éq.), DMF, t.a., 16 h.	0,11 M	50 55 (basé sur la conversion)	trace	6	9

Tableau 16

Parallèlement, le diol **215** a été silylé et un bien meilleur rendement est obtenu, en comparaison avec son homologue oléfinique **210** (Schéma 105). Cependant, la protection ultérieure de l'alcool **220** n'a pas marché, tant en catalyse acide (PMBTCA, CSA) qu'en milieu basique [PMBCl (1,5 éq.), NaH (1,5 éq.), TBAI (10 mol%), DMF].

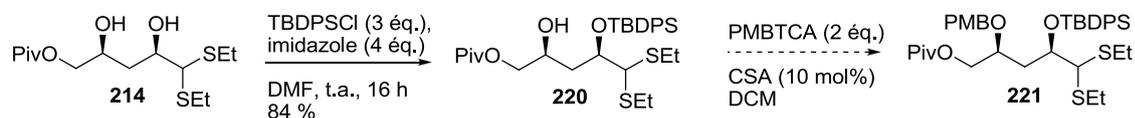


Schéma 106

La modélisation avec le logiciel de modélisation MOPAC par un calcul semi-empirique (MP6) indique que la densité électronique sur l'oxygène allylique du diol **210** est la plus élevée (Figure 33) présentant une différence de $\Delta_1 = 0,000838$. Pour le composé dithio **214** la différence est plus élevée ($\Delta_2 = 0,012013$) ce qui vient appuyer la meilleure sélectivité pour ce composé si la réaction est sous contrôle de charge.

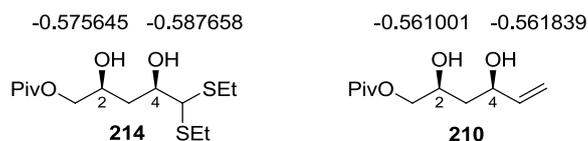


Figure 33

Toutefois, d'un point de vue plus mécanistique, le soufre étant plus nucléophile que l'oxygène, il est également possible de suggérer une assistance du soufre dans la réaction aidant à la formation de l'alcool **220** (Schéma 107).

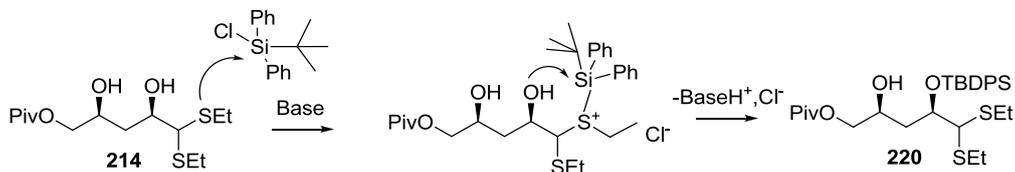


Schéma 107

L'hydroxyle secondaire restant sur **217** est protégé par un groupement PMB, conduisant à composé complètement protégé **222**. Une migration du groupement pivaloyle a été une nouvelle fois observée dans ces conditions de catalyse acide, ce qui expliquerait le

rendement toutefois bon de 77 %. Le groupement pivaloyle est enlevé par du DIBAL et pour former l'alcool primaire **223** (Schéma 108).

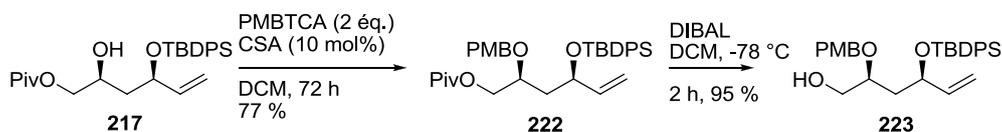


Schéma 108

L'alcool primaire résultant est oxydé par une réaction de Swern puis sur-oxydé en présence de chlorite de sodium et l'acide couplé à l'alcool allylique **166** dans les conditions d'estérification de Steglich.

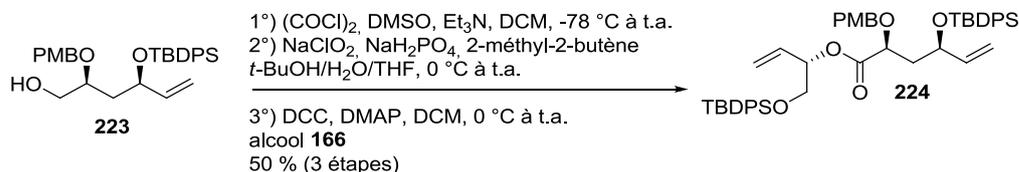


Schéma 109

D'autres conditions d'oxydation d'alcool primaire en acide existent et ont montré des rendements globaux similaires, comparés à la méthode précédente où l'aldéhyde est formé intermédiairement par une réaction de Swern. Dans le protocole de Zhao,²¹³ le TEMPO est utilisé en quantité catalytique et le chlorite de sodium (NaClO_2) en tant qu'oxydant stoechiométrique (Schéma 110), fournissant le produit attendu avec 68 % de rendement. Toutefois, la réaction nécessite d'être activée transitoirement par l'hypochlorite de sodium (NaOCl), réactif présentant le défaut d'être un agent de chloration, notamment sur les cycles aromatiques.

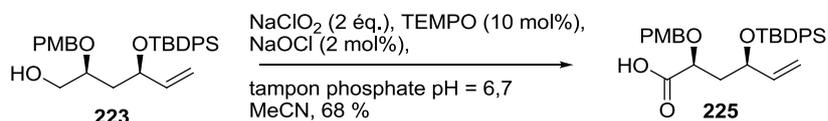


Schéma 110

²¹³ Zhao M., Li J., Mano E., Song Z., Tschaen D. M., Grabowski E. J. J., Reider P. J. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2564-2566.

Cette synthèse permet d'accéder à l'acide **225** en 12 étapes à partir du D-xylose avec 4,5 % de rendement global, cependant elle nécessite l'utilisation de réactifs toxiques tels que des agents alkylants (iodure de méthyle), des composés stannylés ($n\text{-Bu}_3\text{SnH}$), ou le chlorure mercurique (HgCl_2). Enfin, la silylation du diol **210** pose des problèmes de conversion et de régiosélectivité.

C.10.4. Synthèse du fragment A à partir de la γ -D-galactono-1,4-lactone

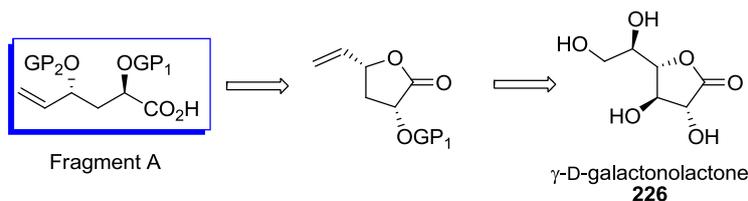


Figure 34

Le fragment A peut résulter d'une ouverture de lactone en milieu basique et former directement l'acide. Etudions l'accessibilité de ce type de lactone et les possibilités de d'ouverture.

En solution, le D-glucose, le D-mannose et le D-galactose sont présents majoritairement en tant que mélange anomérique sous leurs formes pyranoses.²¹⁴ Les lactones sont typiquement synthétisées avec du dibrome, étape suivie d'une cristallisation fractionnée. Pour le D-glucose, le produit d'oxydation cinétique, la δ -D-gluconolactone **227** (forme pyranose), peut être isolée, mais dans tous les cas les γ -lactones, c'est-à-dire les formes furanoses, sont les produits d'oxydation thermodynamiques. En solution aqueuse, la δ -lactone **227** du D-galactose (Schéma 111) se révèle beaucoup moins stable et s'isomérise sous la forme γ **226**. La forme pyranose n'a été observée uniquement qu'en tant que produit intermédiaire de la déshydrogénation enzymatique par la déshydrogénase du D-galactose.

²¹⁴ Collins P., Ferrier R., Monosaccharides, John Wiley & Sons, Toronto, 1995.

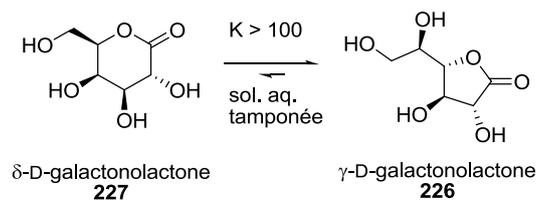


Schéma 111

La γ -D-galactono-1,4-lactone (Schéma 111) peut être préparée en oxydant le D-galactose par un complexe de rhodium hydridotétrakis(triphénylphosphine)²¹⁵ {cis-[RuH(PPh₃)₄]} avec 90 % de rendement.²¹⁶ Il est aussi possible de traiter le D-galactose avec une solution aqueuse d'hydroxyde de calcium pendant 4 semaines afin d'accéder directement à la 3-désoxy-D-galactono-1,4-lactone **226** avec un rendement de 14 %.²¹⁷ Cette dernière voie est particulièrement intéressante, d'un point de vue environnemental, ainsi qu'en raison du faible coût du D-galactose.

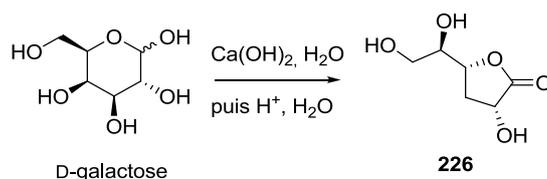


Schéma 112

C.10.4.1. L'utilisation de la 3-désoxylactone dans la littérature

La 3-désoxy-D-galactonolactone **226** a été utilisée pour la synthèse de la carnitine par Bols et coll.²¹⁸ et pour celle d'azépanes hydroxylées par Anderson et coll.²¹⁹ Elle a aussi prouvé son intérêt dans la synthèse de bulgecinines et d'autres prolines et pyrrolidines hautement substituées.²²⁰

²¹⁵ Levison J. J., Robinson S. D. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2947-2954.

²¹⁶ Isaac I., Stasik I., Beaupère D., Uzan. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 383-386.

²¹⁷ Whistler R. L., BeMiller J. N. *Method Carbohydr.* **1963**, 2, 484-485.

²¹⁸ Bols M., Lundt I., Pedersen C. *Tetrahedron* **1992**, 48, 319-324.

²¹⁹ Andersen S. M., Ekhardt C., Lundt I., Stütz A. E. *Carbohydr. Res.* **2000**, 326, 22-33.

²²⁰ Punzo F., Watkin D. J., Hotchkiss D., Fleet G. W. J. *Acta Cryst.* **2006** E62, 1344-1346.

La 3-désoxylactone **228** (énantiomère de **226**) a été utilisée par Nicolaou et coll.²²¹ en tant que synthon dans la synthèse de l'apoptolidine (Schéma 113). Cette dernière est successivement protégée puis ouverte par un excès de morpholine afin de former l'amide **231**.

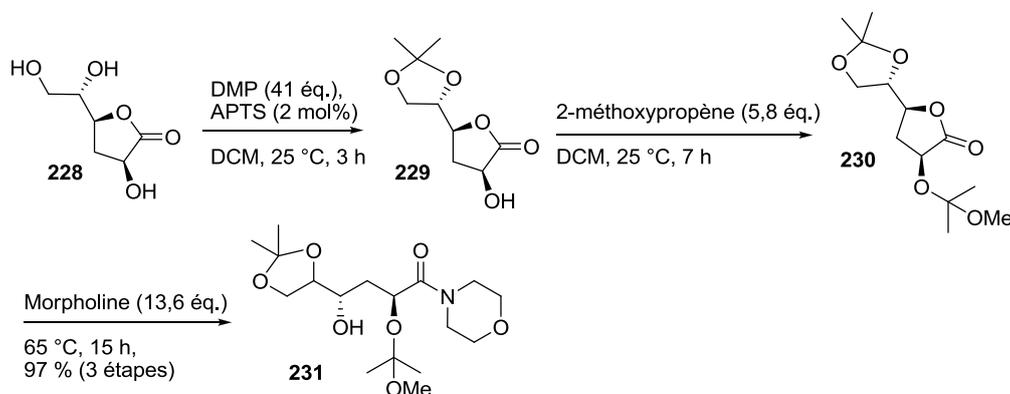


Schéma 113

La 3-désoxylactone **228** est aisément synthétisée à partir de l'acide L-ascorbique en trois étapes quantitatives (Schéma 114).²²² L'hydrogénation de l'acide L-ascorbique conduit à la lactone **232**, diastéréoisomère de la γ -D-galactono-1,4-lactone **226**, qui est peracétylée. La lactone **233** ainsi protégée est hydrogénée en présence de triéthylamine, formant un intermédiaire insaturé, hydrogéné *in situ* sur la face α plus accessible, conduisant à la 3-désoxylactone **234**.

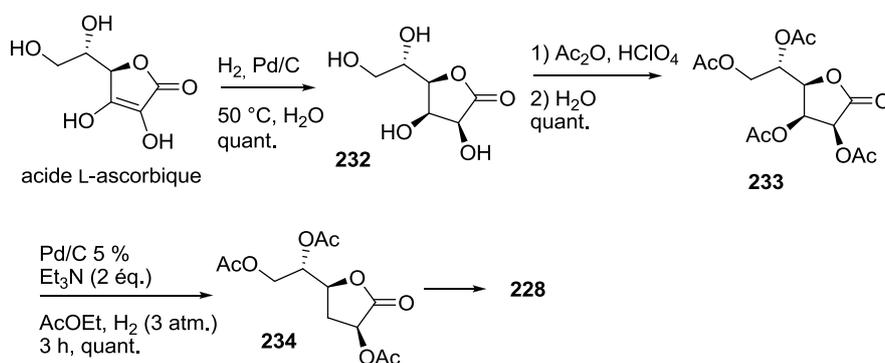


Schéma 114

²²¹ Nicolaou K. C., Fylaktakidou K. C., Monenschein H., Li Y., Weyershausen B., Mitchell H. J., Wei H., Guntupalli P., Hepworth D., Sugita K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433-15442.

²²² Andrews G. C., Crawford T. C., Bacon B. E. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2976-2977.

Malheureusement la configuration du carbone en position 4 diffère de celle qui nous est imposée, et nous ne pouvons donc pas utiliser l'acide L-ascorbique.

C.10.4.2. Stratégie à partir de la γ -D-galactonolactone

Nous avons préféré partir du composé commercial, (γ -D-galactonolactone, **226**), et avons repris la chimie de Pedersen et coll.²²³ qui décrivent la préparation de 3-désoxyaldonolactones par élimination-hydrogénation de lactones peracétylées. La γ -D-galactono-1,4-lactone **226** est peracétylée en présence d'anhydride acétique et d'acide perchlorique en quantité catalytique (Schéma 115). L'hydrogénation sous pression (10 bars dans un autoclave) de la tétra-O-acétyl-D-galactono-1,4-lactone **235** en présence de triéthylamine et de palladium sur charbon mène à la 3-désoxy-D-galactono-1,4-lactone **237** après élimination et réduction *in situ* de l'énol **236** sur la face β .

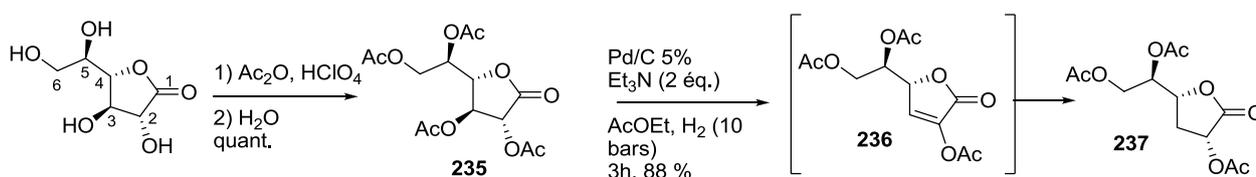


Schéma 115

Après désacétylation de la lactone **237** à l'aide d'une solution d'hydroxyde de potassium dans un mélange éthanol/eau (1/1), le composé est filtré sur une résine acide et il cristallise alors très facilement sous forme de solide blanc. Le triol **226** ainsi obtenu est protégé régiosélectivement par un groupement isopropylidène²²⁴ individualisant l'alcool en position 2.

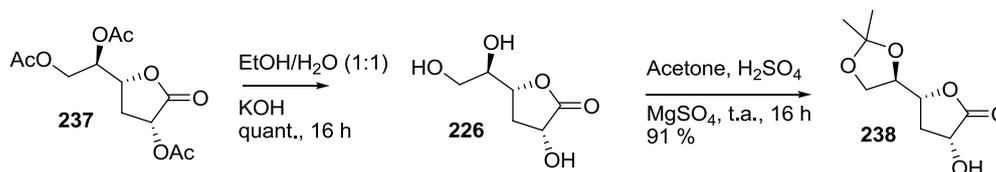


Schéma 116

²²³ Bock K., Lundt I., Pedersen C. *Acta Chem. Scand. B* 35 **1981**, 155-162.

²²⁴ Pedersen C. *Carbohydr. Res.* **1999**, 315, 192-197.

L'alcool **238** est protégé avec le PMBTCA, réaction catalysée par le CSA. L'isopropylidène du composé **239** est éliminé en chauffant dans une solution d'acide acétique à 60 % à 60 °C pendant 6 h pour donner le composé **240** (Schéma 117).

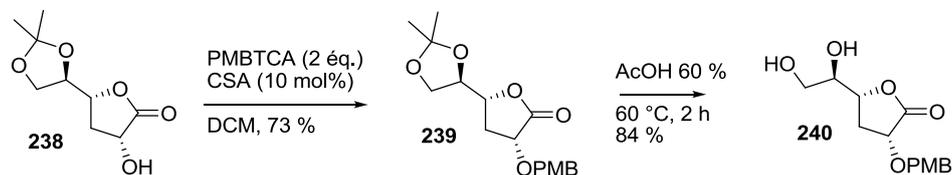


Schéma 117

A noter qu'il est possible de conduire la synthèse sans chromatographier le produit sur les cinq premières étapes de la synthèse et d'obtenir la 3-désoxylactone **239** protégée avec 66 % de rendement global.

L'alcène **241** est formé par la réaction de Garegg-Samuëlsson avec un excès de triphénylphosphine et de diiode dans le THF à reflux avec un rendement de 96 % (Schéma 118).²²⁵ La réaction a été effectuée sur le triol **226** mais elle n'a pas conduit à l'alcène vraisemblablement en raison d'une trop faible solubilité du composé de départ dans le THF.

La lactone **241** est saponifiée en présence d'hydroxyde de lithium dans le méthanol, puis la solution est neutralisée avec la résine Amberlite IR 120 acide. L'acide intermédiaire est traité avec du diazométhane pour former l'ester **242**.

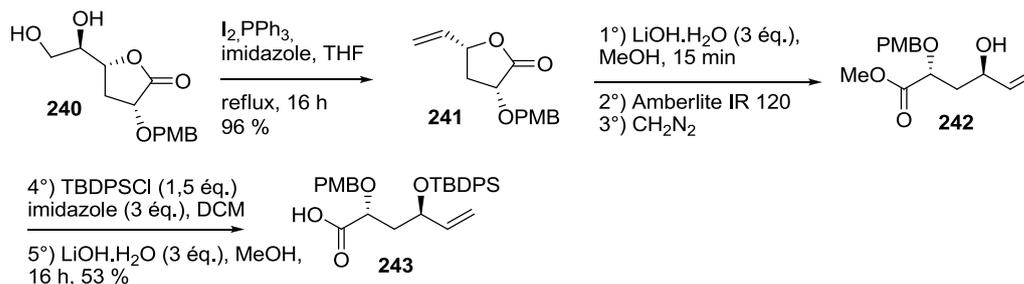


Schéma 118

Lors de la silylation, une quantité non négligeable d'ester méthylique se lactonise. Seuls 53 % d'acide sont récupérés à chaque fois, et il faut donc répéter l'opération trois fois

²²⁵ Garegg P.J., Samuëlsson B. *Synthesis* **1979**, 469-470.

pour isoler au final 95 % d'acide **243**. Il est à noter que si l'acide intermédiaire n'est pas estérifié en ester méthylique **242**, l'ester silylé **244** se forme et un rendement similaire est obtenu (57 %) (Schéma 119), ce dernier étant d'ailleurs beaucoup plus rapide à saponifier (10 min) que son homologue **242**. C'est pourquoi il est préférable d'estérifier l'acide avec du diazométhane pour éviter l'utilisation d'un équivalent supplémentaire de TBDPSCI, réactif coûteux.

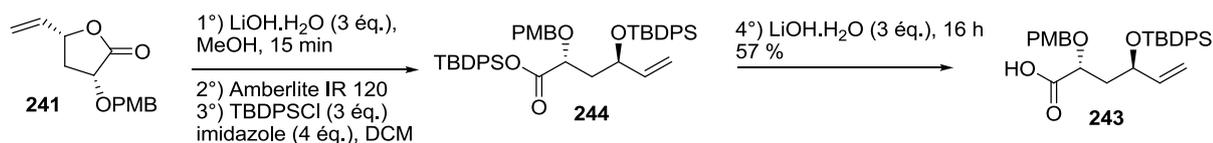


Schéma 119

Il existe toutefois une autre manière d'ouvrir les lactones. On peut en effet utiliser un acide de Lewis tel que AlMe_3 et $\text{Me}(\text{MeO})\text{NH}_2\text{Cl}$, afin de former l'amide de Weinreb **245** puis de saponifier ceux-ci en présence d'une base inorganique après protection de l'alcool en position 4. Cependant la protection de l'alcool libéré ne s'est pas révélée concluante, nous avons donc privilégié la voie précédente.

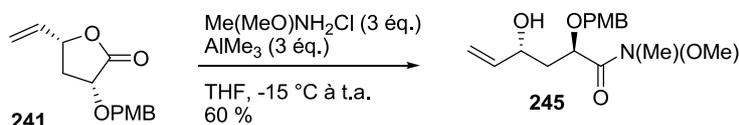


Schéma 120

D'après la littérature, en présence de base telle que NaOMe dans le méthanol, la lactone **246** se saponifie assez aisément, ce qui permet d'accéder directement à l'ester méthylé.²²⁶ Cette base a été essayée mais n'a pas permis l'ouverture de notre lactone **241**.

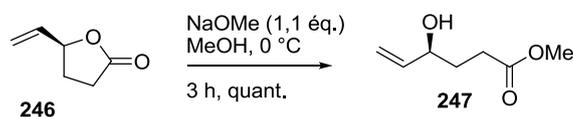


Schéma 121

²²⁶ Song J., Rawle I. Hollingsworth *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 387-391.

Il est également relaté qu'en présence de méthanol et d'un acide de Lewis comme $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, les lactones sont converties en hydroxy-esters, cependant la relactonisation est possible lorsque ces hydroxy-esters sont purifiés sur silice (également traités en conditions acides).²²⁷

En conclusion, l'acide α, γ -dialcoxylé **243** est synthétisé en 8 étapes à partir de la γ -D-galactonolactone avec 27 % de rendement global. L'ouverture de la lactone **241** apparaît comme l'étape limitante de cette voie. Toutefois, il n'y a pas de dégradation du produit et ce dernier peut être recyclé dans la synthèse.

Nous avons donc en main deux acides diastéréoisomères pouvant être couplés aux différents alcools allyliques chiraux synthétisés précédemment (§C.8).

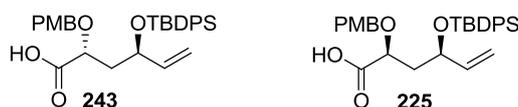


Figure 35

C.11. Réaction de réarrangement d'Ireland-Claisen et Métathèse

C.11.1. Optimisation du réarrangement

L'acide **243** synthétisé auparavant est couplé à l'alcool allylique **161** dérivé du D-arabinose en présence de DCC et de DMAP pour donner le dérivé **248** avec 50 % de rendement.

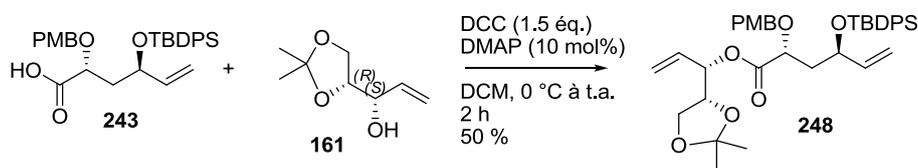


Schéma 122

Le réarrangement a lieu sur l'ester **248** dans les conditions cinétiques développées auparavant (§B.4.1) permettant d'obtenir le dérivé attendu avec 78 % de rendement et un

²²⁷ Dauban P., Dubois L., Tran Huu Dau M. L., Dodd R. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2035-2043.

excès diastéréoisomérique de 53 % décevant par rapport aux résultats observés précédemment pour ce type de réaction (Schéma 123).



Schéma 123

La proportion des deux diastéréoisomères est mesurée par spectroscopie RMN (Figure 36). Les protons CH₂Ar du groupement para-méthoxybenzyle sont suffisamment différenciés pour que leurs intégrations respectives servent de base pour le calcul de l'excès diastéréoisomérique.

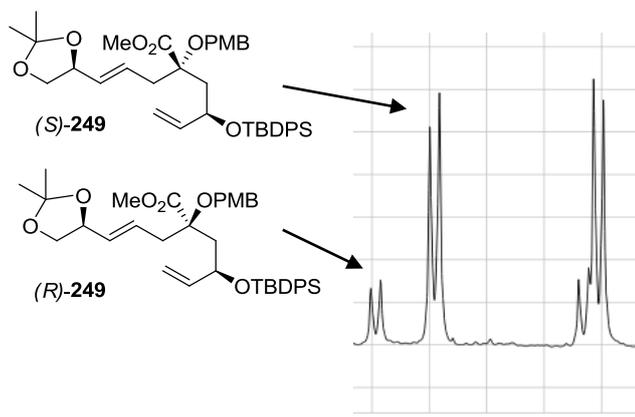


Figure 36

L'influence du centre asymétrique supplémentaire porté par la chaîne latérale de l'alcool allylique ne semble pas responsable de la baisse de sélectivité du réarrangement de l'ester **248**, puisque Burke et coll.²²⁸ ont utilisé le réarrangement d'Ireland-Claisen sur l'ester **250** (Schéma 124) pour la synthèse de la rhyzoxine, observant un excès diastéroisomérique de 93 %. Le réarrangement passe également dans leur cas par l'acétal de cétène silylé (*Z*)-**251**.

²²⁸ Burke S. D., Hong J., Lennox J. R., Mongin A. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6952-6967.

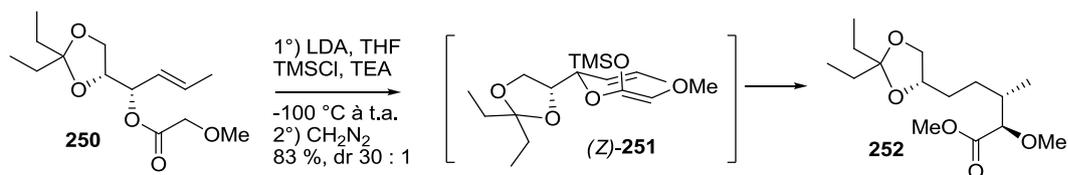


Schéma 124

Le réarrangement de l'ester **248** présente donc un excès diastéréoisomérique assez faible (de 53 %), assez décevant au regard des études modèles que nous avons menées. La baisse de sélectivité pourrait être imputée à la formation d'un acétal de cétène silylé *Z* et un réarrangement via un état de transition bateau (Figure 37). Cette hypothèse paraît improbable pour ce genre de substrat puisqu'il est habituellement plutôt réservé à des molécules contraintes (cf. §A.4.2, page 23).

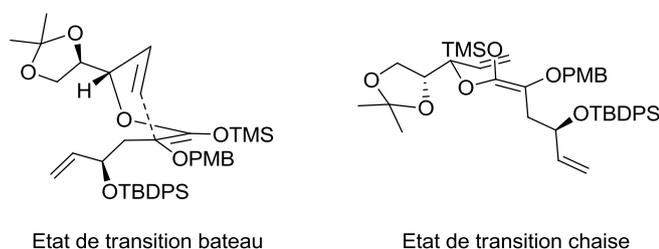


Figure 37

Si une perte de sélectivité se produit durant la formation de l'énolate, l'alcool allylique de type « glycérol » semble avoir une influence sur l'état de transition en chélatant de manière concurrente le métal, entraînant une compétition entre les énolates *Z* et *E*. Ceci peut faire baisser la diastéréosélectivité (Schéma 125), mais il nous semble qu'une telle chélation reste peu probable.

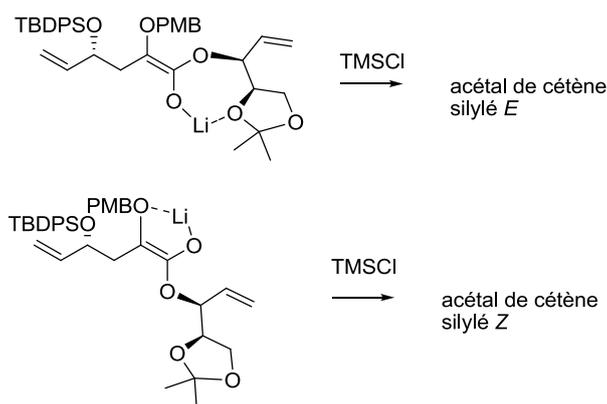


Schéma 125

Une dernière hypothèse, la plus probable, invoque la phase de déprotonation par la base LiHMDS qui formerait davantage d'acétal de cétène silylé *E*. Rappelons qu'une telle base est connue pour déprotonner avec un état de transition plus « lâche ». Un contrôle thermodynamique est donc envisageable. Pour ce genre de substrat doublement substitué en α , le produit le plus stable n'est pas forcément le produit d'une chélation à cause des répulsions stériques entre chaînes.

Pour tenter d'améliorer l'excès diastéréoisomérique et pour confirmer si le motif diol protégé par un 1,2-isopropylidène défavorise le réarrangement, la partie alcoolique est remplacée par un simple groupe alcool portant un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle.

L'ester **213** est engagé dans les conditions habituelles développées au laboratoire pour le réarrangement d'Ireland-Claisen, et cette fois-ci un excellent ratio diastéréoisomérique de 97/3 est observé mais le rendement est moyen (36 %).

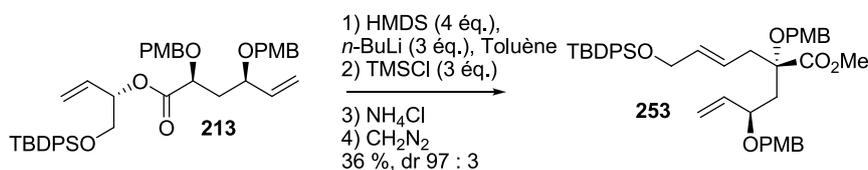


Schéma 126

Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer ce résultat : une mauvaise formation de l'énolate car la base a une accessibilité réduite ou la base forme effectivement l'énolate puis l'acétal de cétène mais le réarrangement n'a pas lieu. Malgré l'ajout de jusqu'à cinq équivalents de base LiHMDS le rendement n'a pas augmenté. De plus, le spectre RMN

proton de l'ester de départ n'indique pas d'épimérisation. Il semblerait donc que l'accessibilité de la base soit en cause. Pour tenter d'élucider cette problématique, nous avons tenté le réarrangement sur d'autres esters avec des groupements protecteurs différents.

L'ester **224** formé précédemment (page 101) est transposé selon les conditions développées au laboratoire, il possède le groupement TBDPS en position 4 de différent par rapport à l'ester précédent **213** et possède une partie alcool différente de l'ester **248**. Le réarrangement donne 76 % de rendement et un excès diastéréoisomérique supérieur à 90 % (Schéma 127). Dans ce cas analogue, le groupement silylé encombrant en position 4 permet au réarrangement de s'effectuer convenablement.

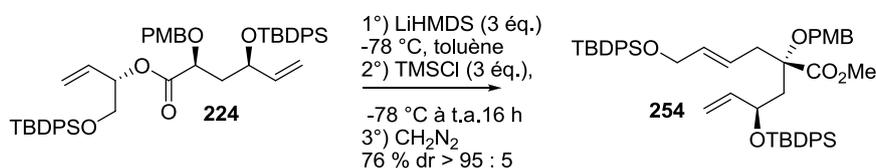


Schéma 127

Dans des conditions où la base est additionnée à l'ester, un équilibre entre énolates est possible et une perte de diastéréosélectivité peut être observée (Schéma 128). Si à une échelle de l'ordre de 0,5 mmole, la différence entre addition inverse et addition normale n'est pas significative. A l'échelle de plusieurs mmoles, une perte de diastéréosélectivité est observée, si la base est additionnée à l'ester (Schéma 128). En effet le temps pour arriver à l'équilibre thermodynamique doit être plus élevé que l'addition en elle-même pour ne pas risquer une perte de diastéréosélectivité. Le temps pour que l'équilibre thermodynamique soit atteint est de l'ordre de 30 min à 0 °C, pour les énolates de propanone (cf. observations §A.3.1.1, page 7).

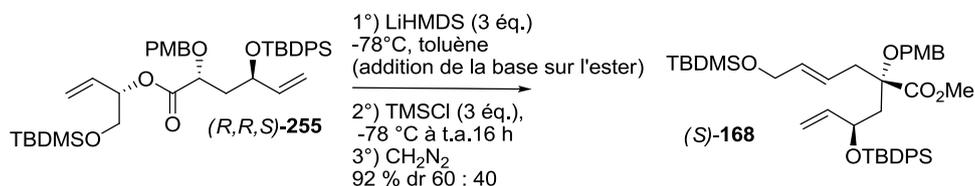


Schéma 128

Une substitution supplémentaire en α du carbonyle aurait une influence sur la formation de l'énolate lors d'un réarrangement sous conditions thermodynamiques. Un équilibre entre les énolates (*Z*)-**256** et (*E*)-**256** s'établirait alors (Figure 38).

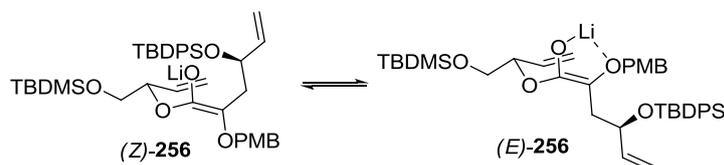


Figure 38

Contrairement à ce qui a été observé, des conditions thermodynamiques ont permis d'améliorer la diastéréosélectivité du réarrangement d'esters α -alkoxylés (cf. §A.3.3.1, page 15). Ces derniers ne portant de substituants supplémentaires en α du carbonyle, le produit cinétique est similaire au produit thermodynamique.

C.11.2. Optimisation de la métathèse

Le produit **249** synthétisé auparavant avec un faible excès diastéréoisomérique est engagé dans une réaction de cyclisation par métathèse avec le catalyseur de Grubbs II. La réaction est assez difficile, nécessite un long temps de chauffage et obtient toutefois un rendement de 80 % en cyclohexène (*S*)-**257** (Schéma 129).

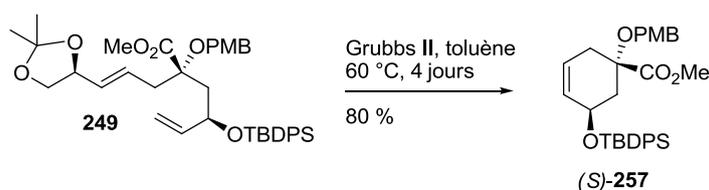


Schéma 129

La même réaction de métathèse effectuée sur le diène **254** ne se déroule pas bien, même en présence de catalyseur de Grubbs II, en chauffant à reflux dans le toluène ou assistée de micro-ondes pendant 1 h à 140 °C (300 W).

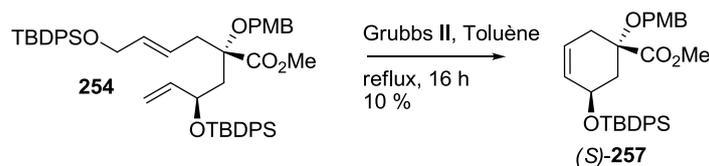


Schéma 130

Ceci suggère que l'encombrement stérique du groupement silylé empêche tout accès du dérivé du ruthénium sur l'oléfine terminale. Toutefois, le produit de cyclisation a été purifié et caractérisé par spectroscopie RMN (en faible quantité). Aucun essai de déprotection sélective du groupement TBDPS en position terminale de **254** n'a été tenté. Nous avons préféré changer le groupement protecteur de l'alcool pour qu'il soit déprotégé régiosélectivement avec le TBAF. En effet, la déprotection avec un seul équivalent de fluorure n'aurait sans doute pas été sélective car l'alcool primaire est certes plus accessible mais moins enrichi par rapport à la position allylique de l'alcool secondaire.

Il a donc fallu trouver un compromis entre la très bonne sélectivité du réarrangement avec un groupement silylé encombrant et le fait de pouvoir effectuer une métathèse sans trop de difficultés. Pour se faire, il a été décidé de changer le groupement TBDPS pour un groupement TBDMS sur l'alcool de départ, groupement plus labile dans des conditions acides. Ainsi, il sera possible de déprotéger sélectivement l'éther silylé terminal et greffer un groupement protecteur.

Malgré le fait que les catalyseurs de Grubbs de première génération tolèrent la présence de fonctions alcools ou amines,²²⁹ il convient souvent de greffer un groupement pour faciliter la métathèse et éviter les difficultés précédemment rencontrées. Le groupement allyléther sur l'alcool terminal peut jouer le rôle de relais (Schéma 131). Le ruthénium complexe l'allyléther en premier (intermédiaire **2594**) et libère le 2,5-dihydrofurane, laissant place à une réaction de métathèse entre les deux oléfines terminales (intermédiaire **260**).^{230,231}

En outre, les catalyseurs à base de ruthénium sont difficilement séparables du substrat, c'est pourquoi il convient de faire un traitement qui va complexer le métal (avec du DMSO

²²⁹ Trnka T. M., Grubbs R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.

²³⁰ Hoye T. H., Jeffrey C. S., Tennakoon M. A., Wang J., Zhao H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10210-10211.

²³¹ K. Fujiwara, Kawamura N., Kawai H., Suzuki T. *Tetrahedron Lett.* **2009** 1236-1239.

par exemple).²³² Diverses méthodes de piégeage existent, notamment avec le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$,²³³ du charbon actif ou encore du di(éthylène glycol) vinyl éther.²³⁴

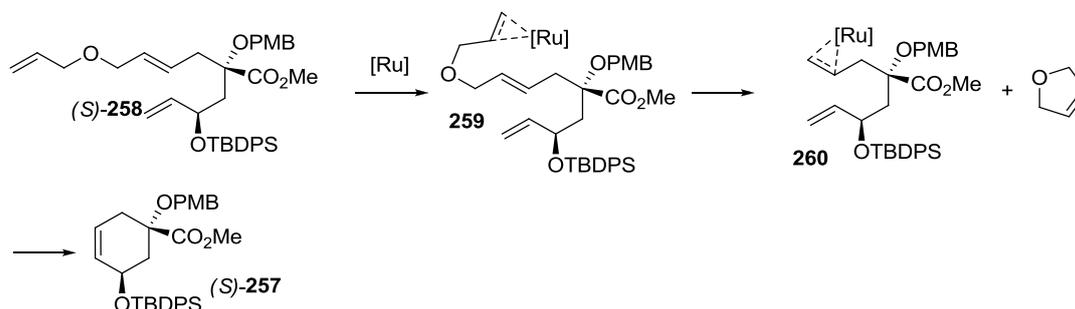


Schéma 131

Pour mettre cette stratégie en place, l'acide **225** est estérifié par deux alcools allyliques chiraux silylés énantiomères **167** avec des rendements moyens (Schéma 132). L'ester de départ et l'alcool sont difficilement séparables, c'est pourquoi une seconde estérification est menée avec l'acide acétique (pour consommer l'alcool en excès) permettant de purifier convenablement les produits. Les deux esters (*S,R,S*)-**255** et (*S,R,R*)-**255** ainsi formés sont engagés dans un réarrangement d'Ireland-Claisen et permettent d'obtenir 74 % et 66 % respectivement pour (*S*)-**168** et (*R*)-**168**, avec des de supérieurs à 95/5.

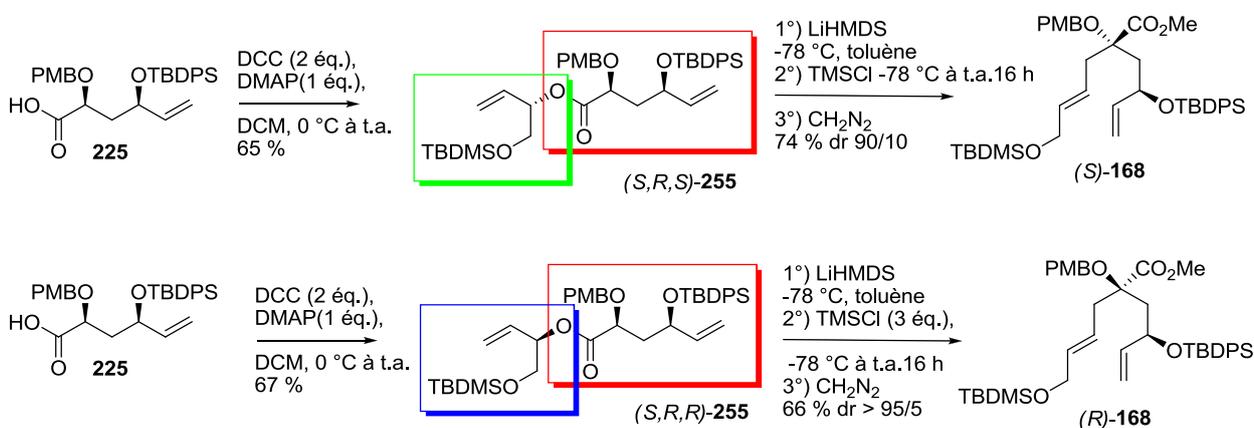


Schéma 132

²³² Ahn Y. M., Yang K., Georg G. I. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1411-1413.

²³³ Paquette L. A., Schloss J. D., Efremov I., Fabris F., Gallou F., Méndez-Andino J., Yang J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1259-1261.

²³⁴ Liu W., Nichols P. J., Smith N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6103-6105.

Ces réarrangements ont également été effectués sur les diastéréoisomères provenant de l'acide **243** avec des rendements légèrement plus faibles et des diastéréosélectivités similaires (Schéma 133). Il ne semble donc pas y avoir d'influences significatives sur la formation des énolates, en travaillant sur des diastéréoisomères différents.

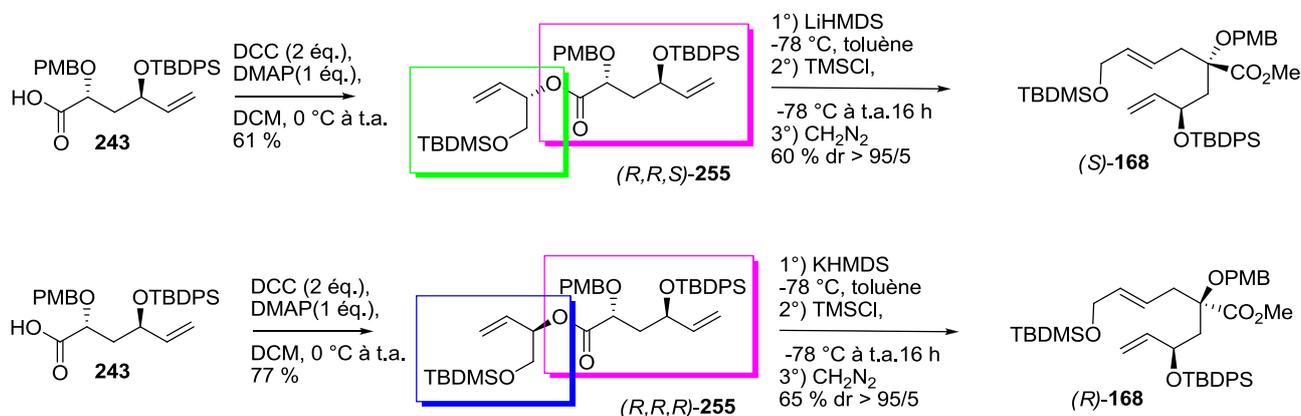


Schéma 133

Ensuite le groupement TBDMS est déprotégé avec de la résine amberlite IR 120 dans le méthanol pendant 16 h (Schéma 134). A ce stade, d'alcool allylique, les diastéréoisomères résiduels sont facilement séparables. L'alcool primaire est alors protégé sous forme d'éther allylique dans les conditions de Williamson.

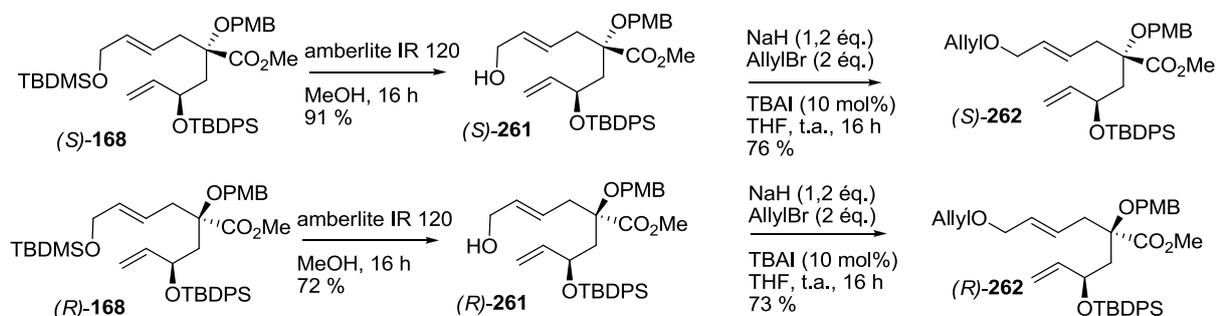


Schéma 134

La métathèse est effectuée avec le catalyseur de Grubbs de première génération sur les oléfines **262** (Schéma 135). La réaction est tellement favorisée thermodynamiquement qu'elle commence déjà sans chauffage. La réaction est cependant chauffée à 60 °C pour accélérer la cyclisation. Le cyclohexène est ensuite osmylé sélectivement sur la face la moins

encombrée grâce au groupement TBDPS avec une meilleure sélectivité pour le cyclohexène (*S*)-**257** avec un dr de 91/9.

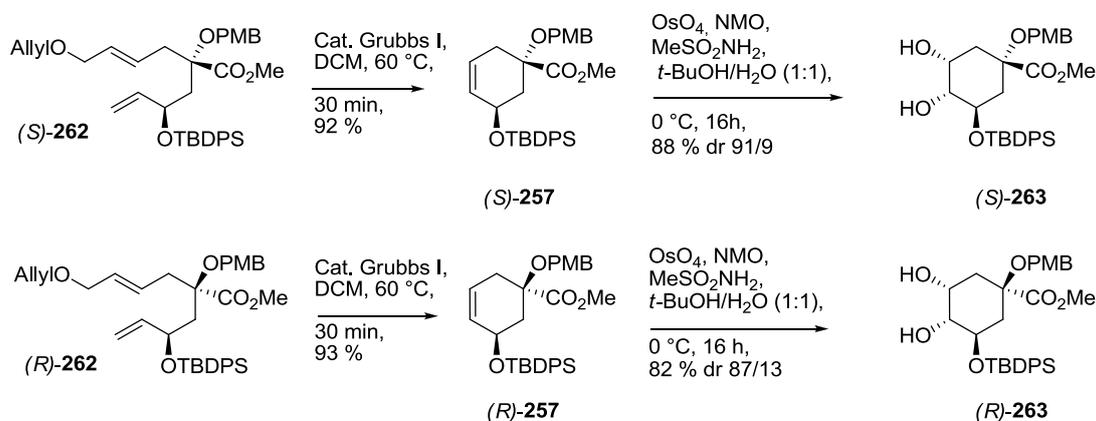


Schéma 135

Les diols **263** sont ensuite acétylés dans des conditions standards afin de fournir les composés **264**, totalement protégés (Schéma 136).

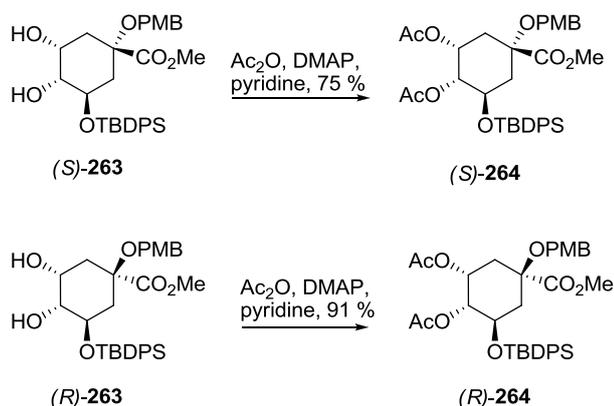


Schéma 136

Nous aurions pu nous affranchir de la déprotection régiosélective des éthers silylés **168** (Schéma 134) en protégeant dès le début de la synthèse par le groupement allyle et ainsi anticiper la fermeture de cycle par métathèse (Schéma 137). La diastéréosélectivité du réarrangement ne devrait pas souffrir d'un tel changement et ce groupement, en plus d'être protecteur, constituerait une amélioration de la séquence ICM pour des oléfines davantage substituées.

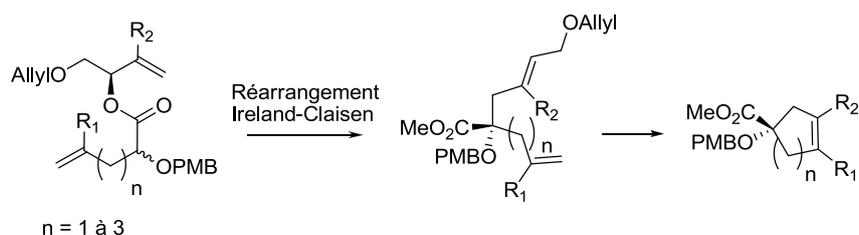


Schéma 137

C.12. Déprotection des groupements PMB et TBDPS

Les deux dernières étapes visent à déprotéger sélectivement les groupements PMB et TBDPS. Le groupement PMB est normalement coupé par un oxydant tel que le DDQ, mais ce réactif n'a pas permis cette déprotection. En revanche, l'éthanethiol en présence d'un acide de Lewis tel que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a permis le clivage dans des conditions douces avec de bons rendements (Schéma 138).²³⁵

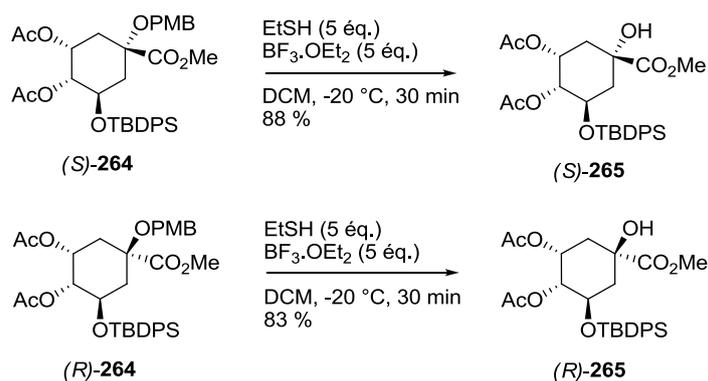


Schéma 138

La déprotection des éthers silylés par le TBAF peut poser des problèmes due à sa haute basicité qui peut entraîner des réactions indésirables comme la β -élimination²³⁶ ou la formation d'énolate. Paquette et coll décrivent la formation de la lactone **268** par l'attaque d'un alcoolate (Schéma 139).²³⁷ La formation de cette dernière a pu être évitée par l'utilisation de l'acide fluorhydrique ou de fluorure de benzyltriméthylammonium dans l'acétonitrile sur les éthers silylés **266** et **271**.

²³⁵ Bouzide A., Sauvé G. *Synlett* **1997**, 1153-1154.

²³⁶ Toshima K., Tatsuta K., Kinoshita M. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1988**, 61, 2369-2381.

²³⁷ Paquette L. A., Doherty A. M., Rayner C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3910-3926.

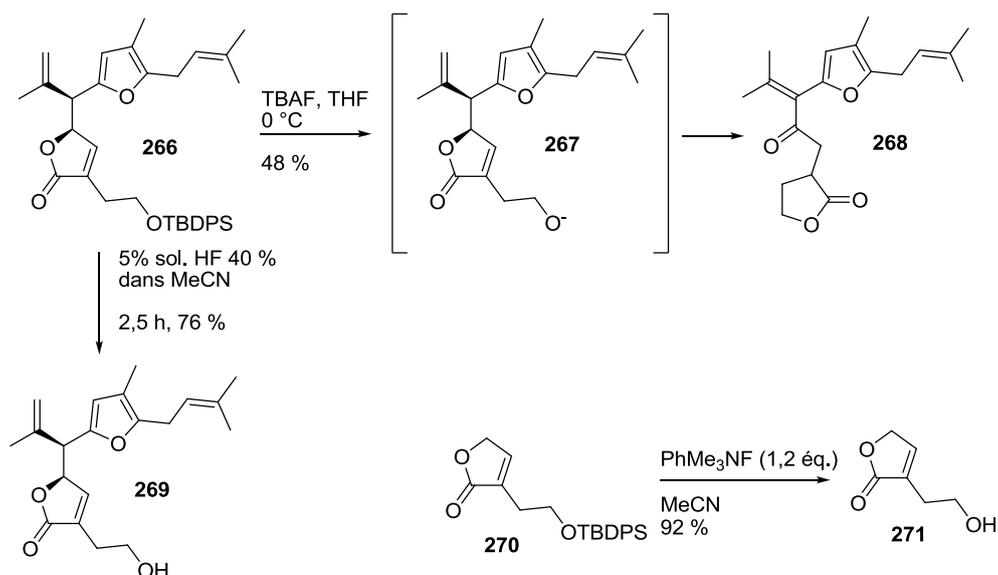


Schéma 139

Le fluorure d'ammonium clive les éthers silylés en raison de l'assistance électrophile de son contre-ion ammonium légèrement acide qui participe (via une liaison hydrogène avec l'oxygène) à l'attaque nucléophile sur le silicium (Schéma 140).²³⁸

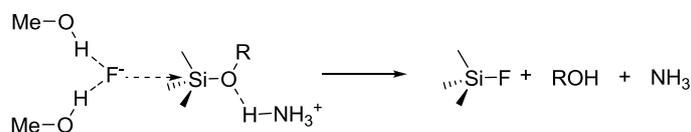


Schéma 140

Malheureusement, l'éther silylé de l'ester (*S*)-**265** n'a pu être déprotégé par NH₄F dans le méthanol. Seul l'ester (*R*)-**265** a été déprotégé en présence de TBAF conduisant au diol (*S*)-**272** avec 48 % de rendement (Schéma 141).

²³⁸ Zhang W., Robins M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1177-1180.

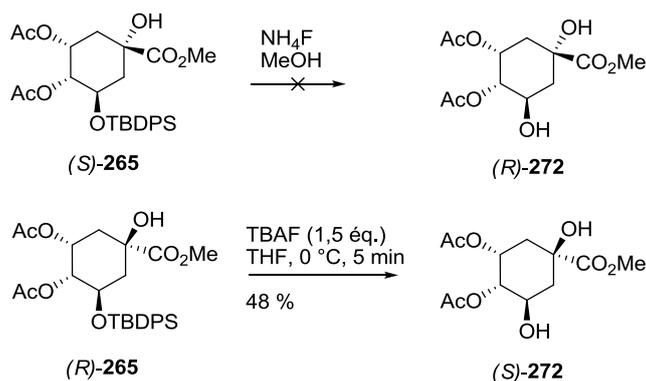


Schéma 141

Malgré la déprotection du TBDPS sur l'ester *(S)*-265 qui n'a pas pu être effectuée, cette voie constitue malgré tout une synthèse formelle du 1,5-diCQA et d'un épimère.

C.13. Confirmation des structures

La structure relative a pu être confirmée par NOESY sur le dérivé protégé *(R)*-264 (Figure 39). Les protons du groupement PMB corrélient avec le proton H-3, confirmant la configuration relative du centre quaternaire et la diastéréosélectivité du réarrangement. Le groupement *tert*-butyle porté par le silicium a également une interaction spatiale avec les protons H-3 et H-4, confirmant la sélectivité de la dihydroxylation. La NOESY sur son diastéréoisomère *(S)*-264 ne montre pas de corrélations exploitables. Par contre, une fois le PMB du diastéréoisomère *(S)*-264 enlevé, l'expérience NOESY est possible et montre des corrélations notamment avec les groupements acétyles sur le composé *(S)*-265 (Figure 40).

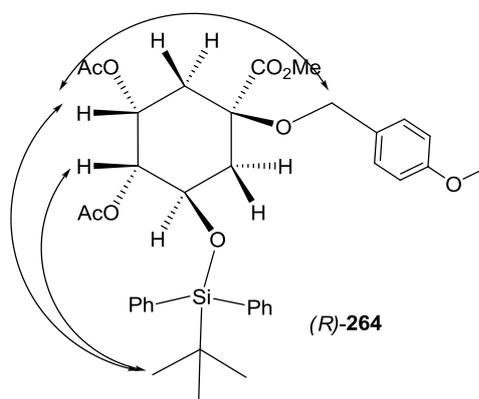


Figure 39

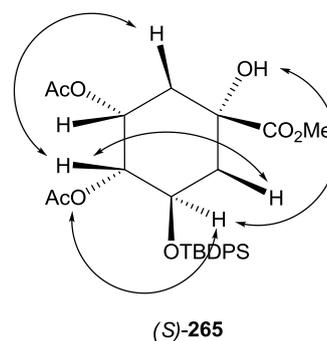


Figure 40

De même l'expérience NOESY sur le diol (*R*)-**272** (Figure 41) confirme encore une fois la position *Syn* des alcools en position 1 et 5. L'alcool en position 1 corrèle avec les protons H-3 et H-4 et celui en position 5 avec le proton H-3.

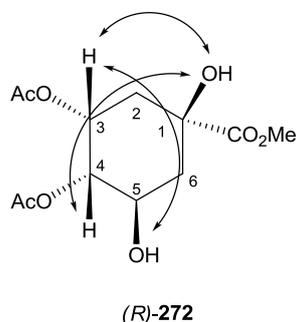


Figure 41

C.14. Synthèse du fragment A à partir du D-glucose

C.14.1. Introduction

Cette voie a également pour but de synthétiser les diastéréoisomères du diCQA et à été effectuée parallèlement à la synthèse précédente par la γ -D-galactono-1,4-lactone. Cette fois-ci, le réarrangement d'Ireland-Claisen intervient sur un dérivé tétrahydrofurane substitué **273** afin de former le carbone quaternaire en position 4 du cycle **274** (Schéma 142).

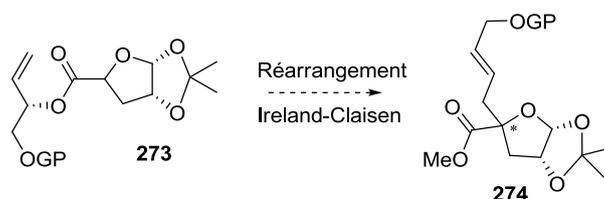


Schéma 142

La suite de la synthèse consiste à déprotéger l'acétonide et à ouvrir l'hémiacétal **275** par une oléfination de Wittig, formant la dioléfine **276** (Schéma 143). La protection des alcools ne serait pas nécessaire pour la cyclisation par métathèse et devrait fournir directement le composé **277**.

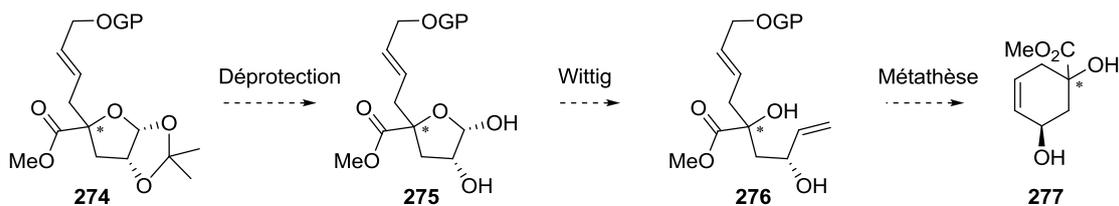


Schéma 143

Cette voie de synthèse constituerait un accès rapide au cyclohexène **277** et partirait du D-glucose, un sucre accessible.

C.14.2. Réarrangements de furanose et stéréodifférenciation

Rizzacasa et coll.²³⁹ ont utilisé le réarrangement d'Ireland-Claisen du dérivé furanose **278** avec du LDA en présence d' HMPT et de TMSCl à $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour donner l'ester **279** (Schéma 144).

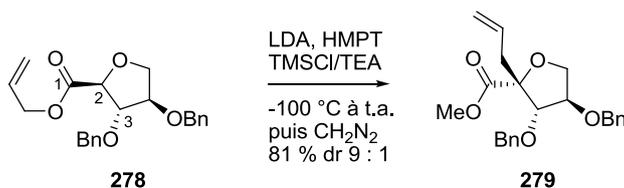


Schéma 144

Le succès de la réaction est tributaire en outre de la préparation du TMSCl. Le surnageant d'un mélange centrifugé de TMSCl distillé et de TEA anhydre dans le THF est additionné avant la déprotonation (la triéthylamine venant piéger la formation éventuelle d'HCl).²⁴⁰ La silylation intervient donc immédiatement après l'addition du LDA et ce pour compenser une β élimination concurrente qui intervient et forme le produit α,β -insaturé **281** (Schéma 145).

²³⁹ Florio R. D., Rizzacasa M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8595-8598.

²⁴⁰ Langer S. H., Connell S., Wender I. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 50-58.

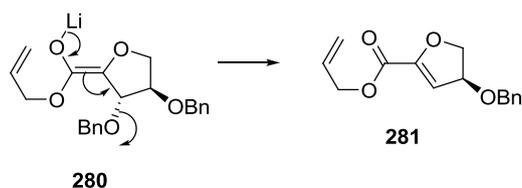


Schéma 145

Ainsi, les conditions cinétiques de formation de l'acétal de cétène sont respectées, malgré l'ajout du LDA sur l'ester. Plusieurs groupes ont adopté ce mode de préparation du TMSCl.^{15,70,85}

Pour ce type d'ester, une réaction de β-élimination²⁴¹ intervient plus favorablement lorsqu'il existe une relation *trans* entre le groupement OBn et l'hydrogène en position 2 du substrat de départ alors qu'une relation *cis* retarde une élimination de type E2.²⁴²

Le réarrangement de l'ester **282** procède aussi via un état de transition chaise sur la face β (Schéma 146) imposée par la configuration de l'alcool de départ. Dans ces conditions la réaction de β-élimination est limitée et le réarrangement procède via la face β la plus dégagée, opposée au groupement OBn en position 3.²⁴³

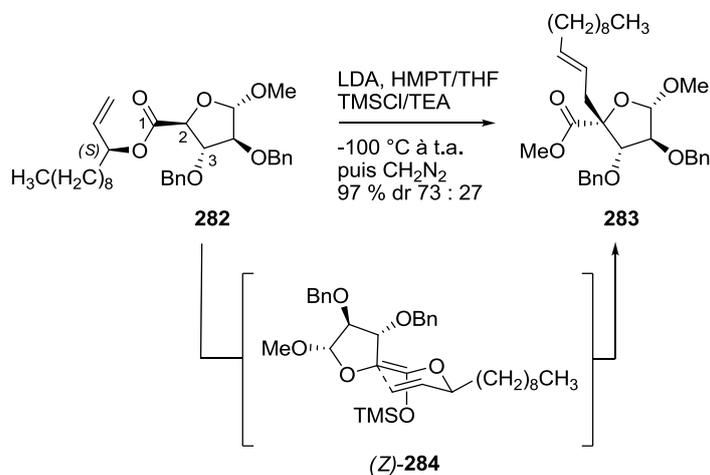


Schéma 146

²⁴¹ Ireland R.E., Norbeck D.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3279-3285.

²⁴² Mann R. K., Parsons J. G., Rizzacasa M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1283-1294.

²⁴³ Cuzzupe A. N., Di Florio R., Rizzacasa M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4392-4398.

L'ester diastéréoisomère **285** se réarrange quant à lui par la face α avec une perte de diastéréosélectivité imputable au stéréocentre en position 3 par effet mismatch (Schéma 147).

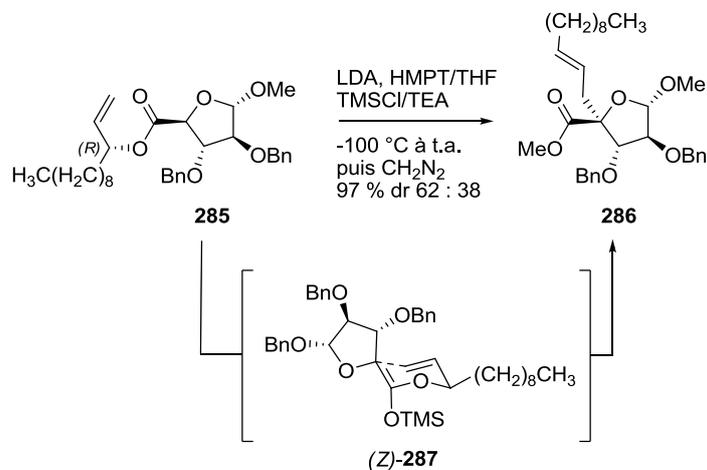


Schéma 147

Il est étonnant de constater que la stéréodifférenciation est moins bonne par effet match de l'ester **282** que dans le cas de l'ester précédent **278** où l'alcool allylique ne possède pas de chiralité pour diriger le réarrangement.

C.14.3. Synthèse des précurseurs

Dans le cas de notre précurseur, l'ester **288** ne possède pas de groupement en position 3 susceptible de diriger le réarrangement. Il faut donc utiliser un alcool allylique chiral de configuration R pour diriger l'état de transition pour correspondre à la bonne configuration du carbone quaternaire du diCQA.

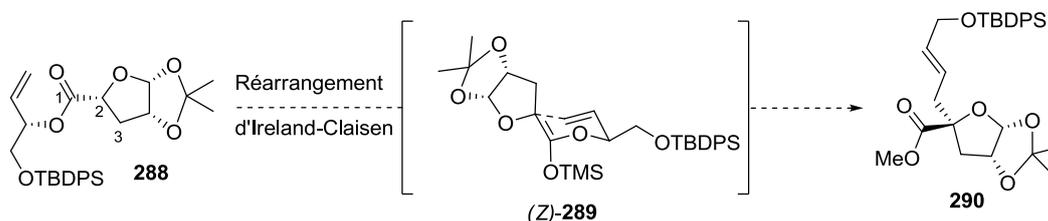


Schéma 148

Afin de tester le réarrangement de ces structures furaniques, l'ester **288** et son épimère qui diffèrent par la configuration du carbone 2 sont synthétisés. Deux voies de synthèse sont élaborées à partir du D-glucose. Ce sucre est protégé par deux groupements isopropylidènes

sur les positions 1,2 et 5,6 dans l'acétone en présence de ZnCl_2 et d'acide phosphorique, formant le 1,2-5,6-diisopropylidène-D-glucofuranose **291** (Schéma 149). L'alcool en position 3 est protégé par un groupement triflate, qui en présence de DBU, forme le produit d'une élimination E2' **292**.²⁴⁴

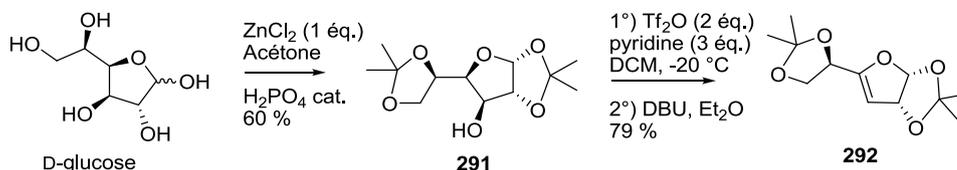


Schéma 149

L'alcène **292** est réduit stéréosélectivement sur la face β en présence de nickel de Raney pour conduire au 3-désoxy-diisopropylidène-D-galactofuranose **293** (Schéma 150). L'acétonide terminal est régiosélectivement déprotégé par une solution d'acide acétique à 40 % formant le diol **294** avec un rendement modeste de 30 % (à cause de la déprotection en 1,2).²⁴⁵

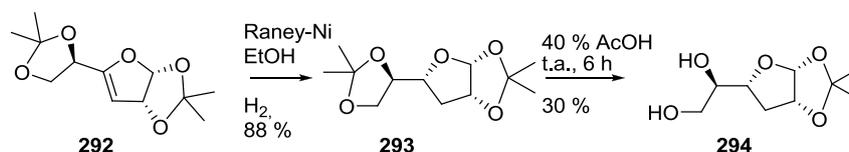


Schéma 150

Le diol **294** subit une coupure oxydante par le periodate de sodium et une sur-oxydation par RuCl_3 formant l'acide intermédiaire qui est estérifié avec l'alcool chiral insaturé **166**. Cette voie permet d'accéder rapidement à l'ester **288** précurseur du réarrangement d'Ireland-Claisen.

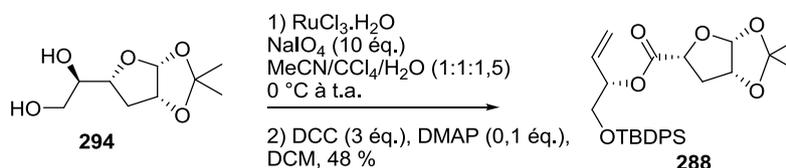


Schéma 151

²⁴⁴ Flechtner T. W. *Carbohydr. Res.* **1979**, 77, 262-266.

²⁴⁵ Yadav J. S., Prathap I., Padmaja Tadi B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3773-3776.

Le diastéréoisomère de l'ester **288** est synthétisé à partir du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose **291** (Schéma 152). L'alcool individualisé de **291** est converti en xanthate **295** qui est ensuite désoxygéné dans les conditions de Barton-McCombie fournissant le 3-désoxy-diisopropylidène-D-glucofuranose **296** qui est purifié à l'étape suivante.

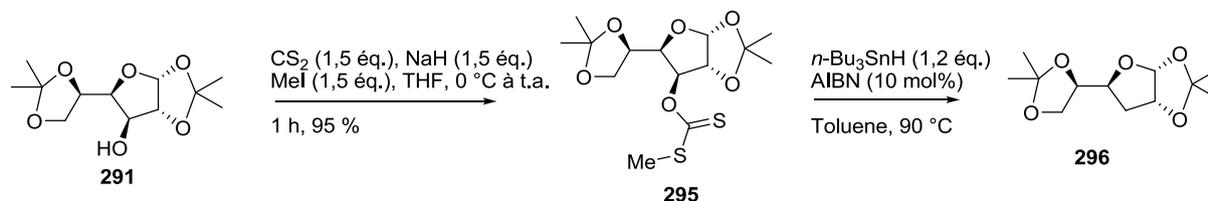


Schéma 152

L'acétone terminal du 3-désoxy-diisopropylidène-D-glucofuranose **296** est déprotégé de manière plus régiosélective que son diastéréoisomère **293**, malgré des conditions d'hydrolyse acide plus dures (Schéma 153).²⁴⁶ Le diol est converti en acide carboxylique par la même méthode que détaillée précédemment et ce dernier est directement couplé au même alcool allylique chiral **166** avec un rendement de 72 %.

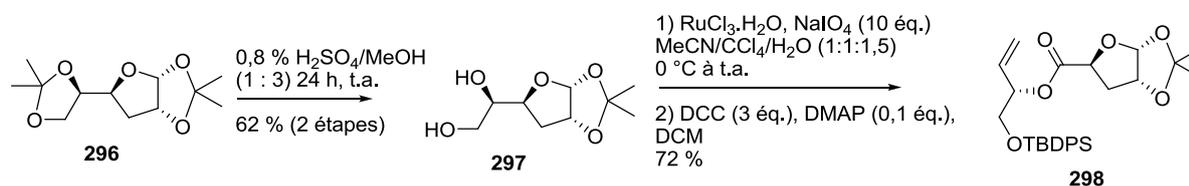


Schéma 153

C.14.4. Réarrangement d'Ireland-Claisen

Nous avons donc à disposition les deux diastéréoisomères susceptibles de servir d'intermédiaires réactionnels pour la synthèse du diCQA. La réaction a été engagée sur les deux esters pentacycliques **288** et **298** dans les conditions développées au laboratoire afin de vérifier une différence de réactivité (Schéma 154). Cependant, au lieu de former l'ester réarrangé **299**, l'alcool allylique **166** provenant de l'hydrolyse de l'ester de départ est presque exclusivement récupéré.

²⁴⁶ Deshmukh A. R. A. S., Jayanthi A., Thiagarajan K., Puranik V. G., Bhawal B. M. *Synthesis* **2004**, 2965-2974.

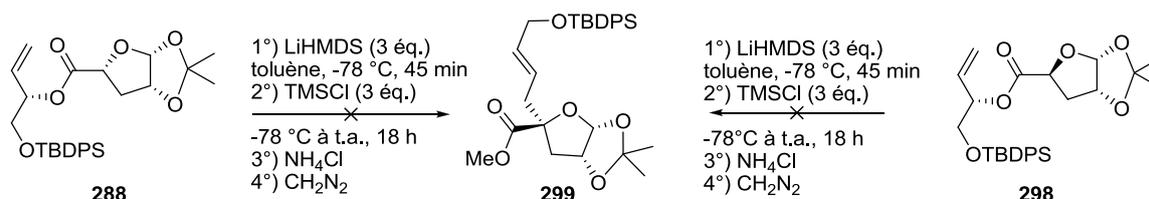


Schéma 154

La réaction de β élimination énoncée auparavant est ici impossible étant donné qu'il n'existe pas de groupement partant. Le faible caractère nucléophile de LiHMDS semble suffisant pour engendrer le produit d'une substitution nucléophile avec la base et la perte de l'alcool dans ces conditions. La silylation (TMSCl ajouté avant l'ester) de l'énolate et la conduite à plus basse température ($-100\text{ }^{\circ}\text{C}$) du réarrangement sont des voies envisageables pour minimiser la formation de réactions secondaires, mais n'ont pas été essayées.

La suite de la synthèse a été tentée en déprotégeant l'acétonide de l'ester **288** mais l'ouverture du lactol résultant **300** dans les conditions de Wittig ne permet pas de former l'alcène terminal, mais élimine l'alcool **166** une fois de plus.

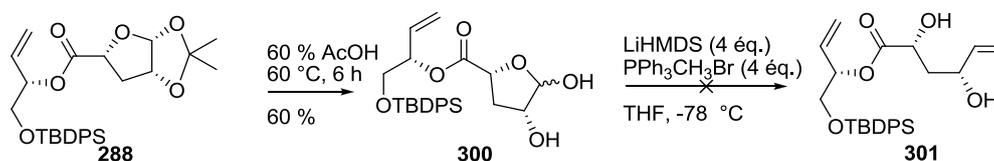


Schéma 155

Les intermédiaires désoxy **296** et **293** sont toutefois valorisés pour être utilisés de la même façon que dans le cas de la synthèse partant du D-xylose. L'acide periodique permet de cliver l'acétonide terminal et également d'effectuer *in situ* la coupure oxydante du diol intermédiaire.²⁴⁷ Après filtration et concentration, l'aldéhyde est réduit par le borohydrure de sodium. Les alcools **302** et **303** sont formés avec de bons rendements [correspond au précurseur **208** (page 95) de la voie D-xylose].

²⁴⁷ Xie M., Berges D. A., Robins M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5178-5179.

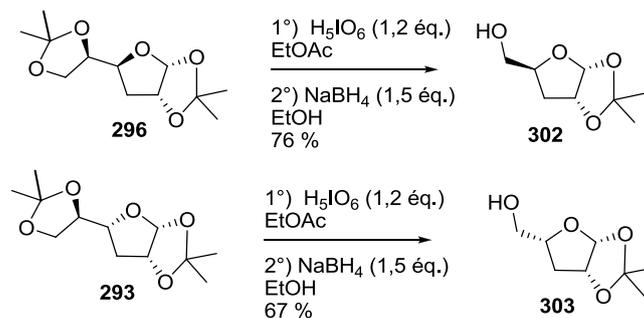


Schéma 156

Une chimie similaire à la série D-xylose est appliquée sur l'alcool **303**. Ce dernier est protégé par un groupement pivaloyl formant le composé **304** qui est ouvert en milieu acide en présence d'éthanethiol, formant le diol **305** avec 67 % de rendement et son régioisomère **306** en quantité minoritaire (10 %) (Schéma 157).

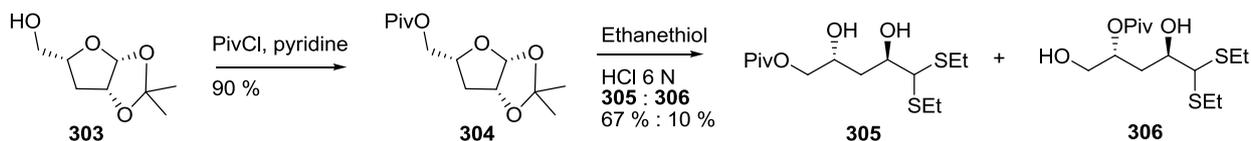


Schéma 157

Le diol **305** est protégé par un acétonide en présence de diméthoxypropane, formant le composé protégé **307**. L'aldéhyde est généré en présence de chlorure de mercure (II) et l'aldéhyde intermédiaire est engagé dans une oléfination de Wittig formant l'oléfine terminale **308**. Aucune réaction supplémentaire n'a été engagée sur ces produits à cause de la synthèse efficace de produits similaires par d'autres voies (γ -D-galactono-1,4-lactone) (cf. page 106, composé **243**).

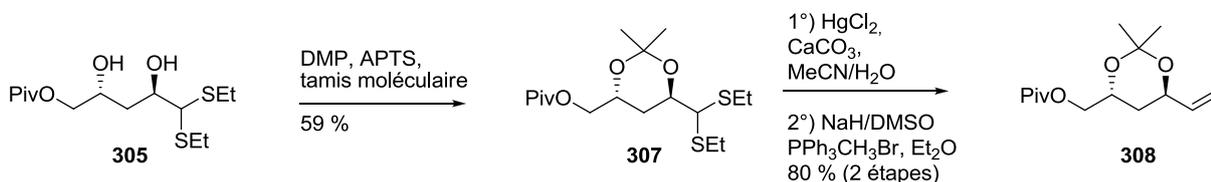


Schéma 158

Même si le réarrangement de structures contraintes (cycliques) montre parfois des rendements et des diastéréosélectivités intéressantes, le réarrangement de telles structures pose souvent des problèmes dûs à des réactions secondaires.

C.15. Conclusion

Les multiples possibilités qu'offre cette synthèse dans les choix des produits de départ a permis de nombreuses voies d'accès. Les résultats obtenus lors de l'étude modèle précédente a permis de conforter nos prédictions concernant les diastéréosélectivités et configurations obtenues lors du réarrangement d'Ireland-Claisen. Cela nous permis de nous focaliser davantage sur l'optimisation de la synthèse en elle-même et d'adapter le substrat pour une haute diastéréosélectivité et des conditions favorables pour une cyclisation par métathèse. Cette synthèse pourrait être raccourcie par l'utilisation d'un alcool allylique chiral directement protégé par un groupement allylique permettant ainsi une cyclisation par métathèse grandement facilitée par le relais que constitue ce groupement. La séquence ICM s'en trouverait élargie à des oléfines davantage substituées.

Le réarrangement d'Ireland-Claisen appliqué aux esters furaniques aurait pu constituer une voie originale car ce type de composé cyclique est rapidement accessible à partir des sucres. Mais les conditions opératoires n'ont pas permis de contrer la dégradation concurrente du produit de départ.

D. Réarrangement d'allylsilanes

Suite à la synthèse du diCQA précédente, une méthodologie visant à augmenter le nombre de centres asymétriques sur les cyclopentènes et à augmenter le nombre de fonctions présentes lors du réarrangement a été développée.

D.1. Des cyclopentènes davantage fonctionnalisés

Le réarrangement d'allylsilanes constituerait un moyen de synthétiser des cyclopentènes présentant trois centres asymétriques contigus fonctionnalisés différents. Si l'ester **309** est engagé dans le réarrangement d'Ireland-Claisen suivi d'une métathèse, nous accèderions au cyclopentène silylé **311** possédant deux centres asymétriques.



Schéma 159

Pour rajouter un troisième centre asymétrique, l'ester d'allyle doit être davantage substitué. Le substrat **312** permettrait cet ajout de centre asymétrique pour former un éther silylé sur le cyclopentène **314** après cyclisation. Ainsi, ce dernier produit serait constitué du maximum de centres asymétriques possibles, en dehors des réactions diastéréosélectives sur la double liaison.



Schéma 160

De plus, le groupement diméthylphénylsilyle servirait de fonction hydroxy cachée.²⁴⁸ Il serait donc possible de créer des carbocycles polyols ou des mimes de sucres rares. Voyons comment accéder à cette chimie et à la synthèse de ces produits.

D.2. Le réarrangement d'allylsilanes dans la littérature

Panek est le premier à avoir décrit la synthèse stéréosélective de crotylsilanes par un réarrangement d'Ireland-Claisen de vinylsilanes chiraux.²⁴⁹ Le réarrangement du glycolate d'allyle silylé **315** se produit via l'acétal de cétène silylé *Z* pour former l'acide carboxylique *syn*. La formation de l'énolate thermodynamique implique une chélation par le lithium qui participe à la très bonne diastéréosélectivité (Schéma 161).

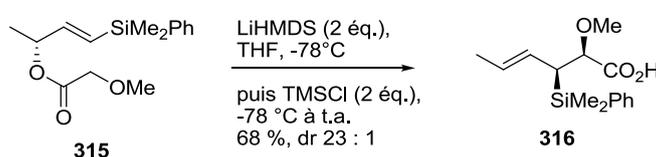


Schéma 161

Le remplacement de la base LiHMDS par le LDA dans le THF permet d'augmenter le rendement en acide carboxylique **316** jusqu'à 81 % avec une diastéréosélectivité équivalente.

D.3. Synthèse des alcools allyliques chiraux

L'alcool propargylique racémique a été engagé dans une résolution cinétique utilisant la lipase AK Amano en présence d'acétate de vinyle dans le *n*-hexane.²⁵⁰ L'enzyme est filtrée et peut être recyclée. La résolution donne un alcool propargylique énantiomériquement enrichi (*S*)-**319** (48 %, ee 90 %) et un alcool acétylé **318** (46 %). L'alcool acétylé **318** est hydrolysé en présence de la lipase et d'un tampon phosphate pour conduire à l'alcool propargylique (*R*)-**319** de configuration *R* (72 %, ee > 99 % HPLC chiral).

²⁴⁸ Fleming I., Henning R., Parker D. C., Plaut H. E., Sanderson P. E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 317-337.

²⁴⁹ Sparks M. A., Panek J. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3431-3438.

²⁵⁰ Brawn R. A., Panek J. S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2689-2692.

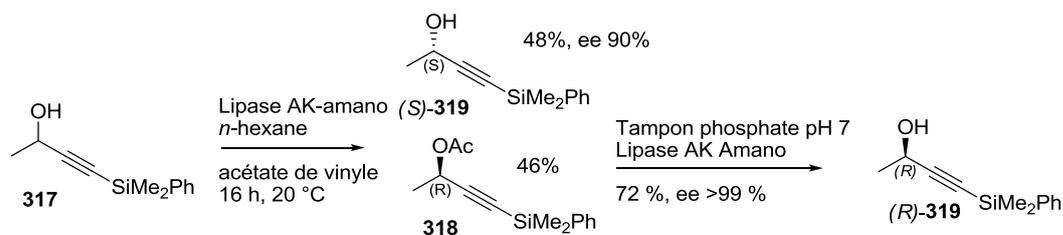


Schéma 162

L'idée de résoudre cinétiquement tout l'alcool propargylique en un seul énantiomère a pu être réalisée par Bäckvall et coll.²⁵¹ Les complexes de ruthénium pentaphénylcyclopentadiényl sont d'excellents catalyseurs pour la racémisation d'alcools secondaires à température ambiante. La combinaison de ce procédé avec la résolution enzymatique des alcools donne une synthèse d'acétates énantiomériquement purs de façon très efficace avec des temps de réactions assez courts.

L'alcyne **(S)-319** est réduit en alcène *E* par le Red-Al[®] donnant le vinylsilane **(E)-320**²⁵² qui peut être directement couplé à un acide carboxylique par réaction de Steglich.

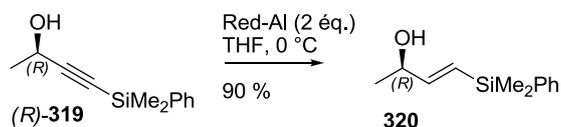


Schéma 163

D.4. Réarrangement des allylsilanes

L'alcool **320** est couplé à l'acide 2-(4-méthoxybenzyloxy)acétique, formant l'ester **321** précurseur du réarrangement d'Ireland-Claisen.

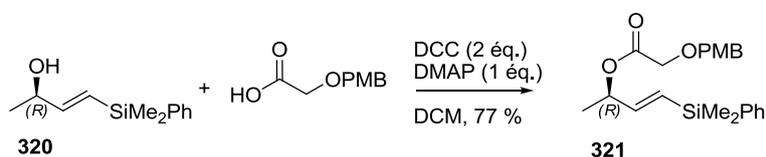


Schéma 164

²⁵¹ Martín-Matute B., Edin M., Bogár K., Kaynak F. B., Bäckvall J.-E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8817-8825.

²⁵² Panek J. S., Yang M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5755-5758.

L'ester est engagé dans les conditions développées au laboratoire (LiHMDS, Toluène, TMSCl) mais l'acide carboxylique **322** n'a pas été observé. Le toluène semble ne pas être compatible avec ce type de substrat, si l'on compare ces conditions avec celles développées par Panek (§D.2). Le faible caractère dissociant du toluène pouvant diminuer la basicité de l'hexaméthylidisilylamidure, la formation de l'énolate peut s'en trouver ralentie. L'utilisation de base hexaméthylidisilylamidure lithié ou potassé dans le THF ne permet pas non plus d'accéder au produit de réarrangement, le produit de départ étant retrouvé inchangé.

Par contre, le changement de base et de solvant (LDA, THF) et le piégeage *in situ* de l'acétal de cétène permet de former l'acide **322** avec un rendement de 60 % (Schéma 165). Si TMSCl n'est pas présent pendant la formation de l'énolate, il en résulte une dégradation complète du produit.

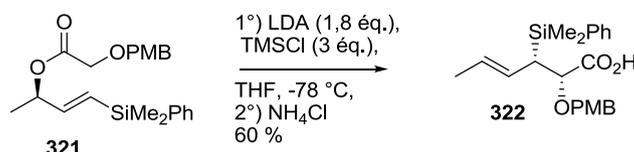


Schéma 165

L'acide carboxylique α -alkoxylé β -silylé **322** peut ensuite être couplé aux alcools allyliques chiraux (*S*)-**167** et (*S,E*)-**102** précédemment synthétisés afin de former le troisième centre asymétrique (Schéma 166).

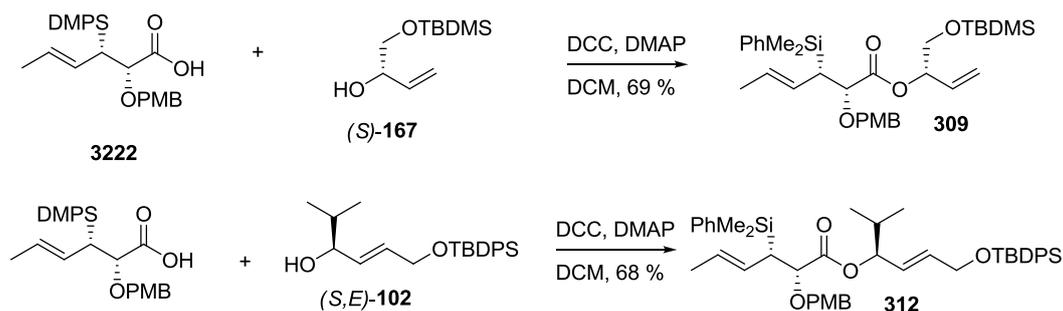
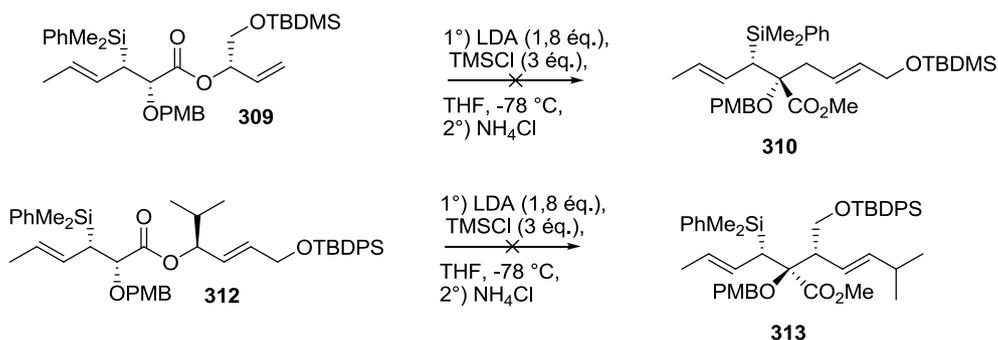


Schéma 166

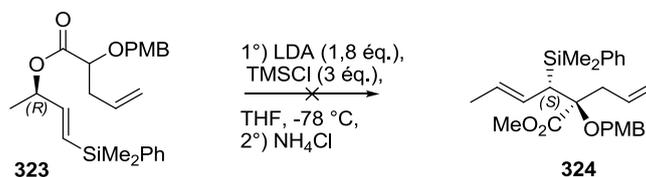
Les esters hautement fonctionnalisés **309** et **312** sont engagés dans les conditions opératoires précédentes (LDA, piégeage *in situ* par TMSCl, THF) mais aucun produit de réarrangement n'a été isolé, les esters de départ sont intégralement récupérés (Schéma 167).



Sch\u00e9ma 167

Le fait de r\u00e9cup\u00e9rer uniquement du produit de d\u00e9part signifie que la base ne forme pas l'\u00e9nolate, \u00e9tant donn\u00e9 que le centre en α du carbonyle ne s'\u00e9pim\u00e9rise pas. A supposer que la base forme l'\u00e9nolate et l'ac\u00e9tal de c\u00e9t\u00e8ne silyl\u00e9, apr\u00e8s hydrolyse nous devrions obtenir un m\u00e9lange d'\u00e9pim\u00e8re si le r\u00e9arrangement n'avait pas lieu.

Etant donn\u00e9 que l'ester **321** peut se r\u00e9arranger (Sch\u00e9ma 165), nous nous sommes propos\u00e9s d'augmenter le degr\u00e9 de substitution en α du carbonyle. L'ester **323** est engag\u00e9 dans les conditions de Panek mais le r\u00e9arrangement ne s'est pas produit et l'int\u00e9gralit\u00e9 du produit de d\u00e9part est r\u00e9cup\u00e9r\u00e9e apr\u00e8s traitement (sans \u00e9pim\u00e9risation), m\u00eame apr\u00e8s chauffage \u00e0 60 $^\circ\text{C}$ (Sch\u00e9ma 168).



Sch\u00e9ma 168

Il semble donc que le degr\u00e9 de substitution en α du carbonyle pose probl\u00e8me pour le r\u00e9arrangement. Une interaction st\u00e9rique d\u00e9favorable pourrait en effet emp\u00eacher le rapprochement entre l'\u00e9nolate et l'\u00e9ther d'allyle lorsqu'un substituant en α du carbonyle est pr\u00e9sent (Figure 42).

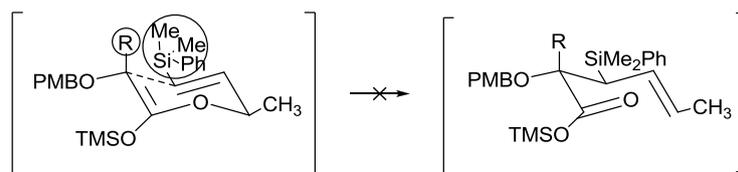


Figure 42

Il y a en effet tout lieu de penser que le groupement DMPS soit à l'origine de l'échec du réarrangement. Si l'on compare cette étude avec les résultats issus de la méthodologie précédente (chapitre B), où le groupement CH_2OTBDPS venait en remplacement du DMPS, le carbone permettait une flexibilité conformationnelle plus importante. Toutefois cette méthodologie pourrait être adaptée pour des composés halogénés en remplacement du groupement DMPS, comme nous allons le proposer maintenant.

D.5. Extension aux composés vinyliques halogénés

Parmi les extensions possibles, la synthèse d'esters β -halogénés chiraux n'a pas encore été développée et ce type de précurseur permettrait la synthèse de molécules naturelles possédant un centre asymétrique en β porteur d'un halogène (Schéma 169). Le réarrangement d'Ireland-Claisen sur l'ester se produirait à partir de l'ester **325** via l'acétal de cétène silylé (Z)-**326** pour former l'ester α -alkoxy- β -halogéné **327**.

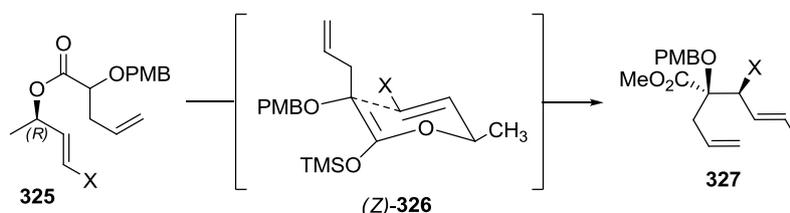


Schéma 169

Le réarrangement de tel esters est inconnu dans la littérature, toutefois la synthèse d'acide α -halogénés a pu être effectuée par Welch et coll.^{253,254} à partir d'esters α -fluoré et par Nakai et coll.²⁵⁵ à partir d'esters α -chlorés. L'utilisation d'un triflate silylé (en lieu et place du dérivé silylé chloré) a amélioré la diastéréosélectivité ainsi que le rendement pour le

²⁵³ Welch J. T., Samartino J. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3663-3665.

²⁵⁴ Arakia K., Welch J. T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2251-2254.

²⁵⁵ Kobayashi M., Masumoto K., Nakai E., Nakai T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3005-3008.

réarrangement de fluoroacétates d'allyles. Le réarrangement de Claisen de l'acétate de crotyle (*Z*)-**328** dans les conditions de Nakai²⁵⁶ s'effectue via l'acétal de cétène silylé thermodynamique (*Z*)-**329**, produisant l'isomère *anti* **330** avec un très bon rendement et une haute diastéréosélectivité (Schéma 170).

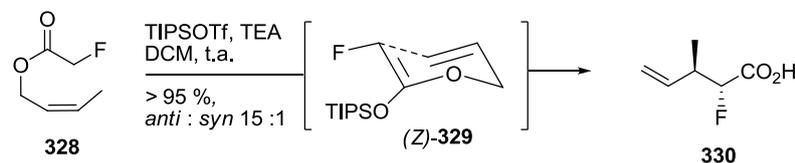


Schéma 170

Le réarrangement de Claisen de l'acétate de crotyle (*E*)-**331** dans les conditions d'Ireland s'effectue via l'acétal de cétène silylé cinétique (*E*)-**332** et donne également l'isomère *anti* avec soit un très bon rendement, soit une haute diastéréosélectivité.

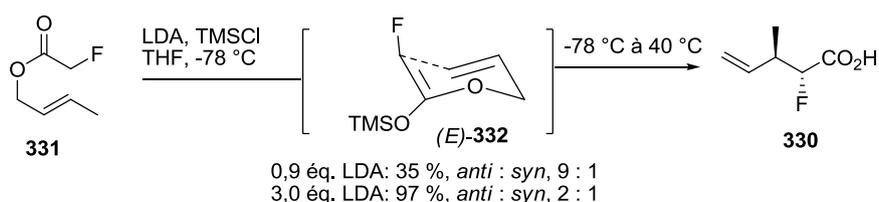


Schéma 171

D'un point de vue plus théorique, il a été montré qu'un groupement électro donneur (MeO, CH₃) sur les positions 4 et 6 pouvait stabiliser la charge partielle positive en développement. Il serait donc légitime de penser qu'un halogène sur la position 6 pourrait induire une amélioration dans la cinétique du réarrangement.^{257,258}

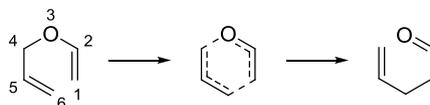


Schéma 172

²⁵⁶ Yokozawa T., Nakai T., Ishikawa N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3991-3994.

²⁵⁷ Aviyente V. *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 383-391.

²⁵⁸ Yoo H. Y., Houk K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2877-2884.

Ces substrats comportant un centre asymétrique halogéné en α ou en β peuvent se révéler particulièrement intéressants pour la synthèse de produits halogénés d'origine marine. En particulier, les métabolites de l'algue marine rouge (Rhodophyceae) contiennent des motifs bromés ou chlorés portés des carbones asymétriques (Figure 43). L'acétate de thyriféryle **333**, l'halomone **334**, la ma'ilione **335**, des furanones telles que **336**, des sesquiterpènes cyclisés tels que **337** et **338**, et des acétogénines telles que **339** possèdent des activités biologiques telles que des fonctions antitumorales ou cytotoxiques ainsi que de larges activités antimicrobiennes ou antivirales.^{259,260}

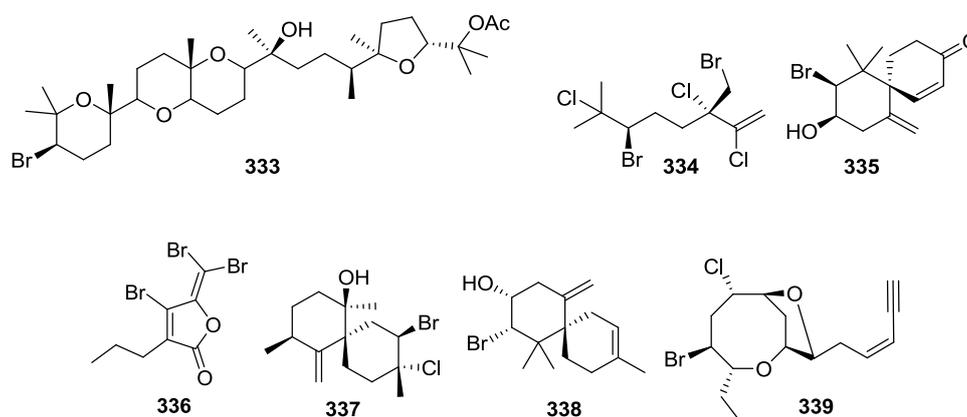


Figure 43

D.6. Conclusion

Le réarrangement d'esters allyliques hautement substitués en α aurait pu aboutir à des composés comportant trois centres asymétriques dont le contrôle était amené par le substrat. Les contraintes qu'engendre ce type de réarrangement sigmatropique se sont révélées des limites pour la synthèse de ce genre de produits très fonctionnalisés. Les dérivés de type « halogénures vinyliques » pourraient constituer de bons précurseurs pour un réarrangement de Claisen dans les conditions d'Ireland ou de Nakai et permettraient d'ajouter une fonctionnalisation nouvelle dans le cadre général de nos études.

²⁵⁹ Faulkner D. *J. Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1-49.

²⁶⁰ Carter-Franklin J. N., Butler A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15060-15066.

E. Conclusion

Le travail effectué au cours de ces trois années est découpé en trois parties différentes.

Le travail méthodologique sur la séquence ICM appliquée à des esters α -alkoxylés et α -amido a permis d'étendre à tous les diastéréoisomères possibles, la synthèse de cyclopentènes fonctionnalisés. Les très bonnes inductions rencontrées ont démontré qu'il était possible de partir de n'importe quelle configuration d'alcool allylique pour synthétiser à convenance l'un des quatre cyclopentènes et ce en série oxygéné ou amido. Ce travail achevé, cette stratégie a pu être étendue à d'autres types d'esters davantage fonctionnalisés pour correspondre à une cible bien particulière.

Il subsiste encore des interrogations quand à la sélectivité de formations des énolates pour les esters α -alkoxylés- α -substitués. En effet, la formation de tels énolates est rendue complexe par le nombre de substituants et les interactions stériques et/ou électroniques qui peuvent exister durant la phase de déprotonation. Même si les sélectivités rencontrées sont souvent correctes à excellentes, l'influence de la base sur son substrat reste parfois difficilement interprétable.

La synthèse totale du 1,5-diCQA s'est révélée particulièrement riche en possibilités de voies de synthèse. Toutefois, la voie de synthèse avec la D-galactono-1,4-lactone s'est révélée la plus efficace en termes de rendement et la moins nocive quand on la compare avec celle du D-xylose qui requiert des réactifs toxiques. La nécessité de protéger les fonctions alcools par des groupements protecteurs aurait pu être contournée par le réarrangement d'esters tétrahydrofuraniques et la cyclisation par métathèse par un catalyseur tolérant des fonctions alcools libres, tel que le réactif de Grubbs de première génération. Cette voie combinée à un groupement protecteur « relais » comme un éther allylique aurait pu raccourcir davantage la synthèse de ce genre de composés cyclohexéniques fonctionnalisés.

Toutefois, si la synthèse totale du 1,5-diCQA n'est pas arrivée à son terme, elle a permis de synthétiser deux diastéréoisomères avec de fortes diastéréosélectivités, présentant toutes les fonctions alcools de la cible avec les bonnes configurations selon les NOESY, réalisées quand cela était possible, correspondant au produit naturel et à un épimère sur le

carbone quaternaire. Cette voie constitue donc une synthèse formelle vers les structures apparentées à l'acide quinique.

Cette séquence ICM doit maintenant trouver des enrichissements fonctionnels qui doivent permettre de complexifier les produits qui en sont issus par le nombre de carbones asymétriques et/ou par l'étendue fonctionnelle. Le réarrangement de dérivés vinylsilanes n'a malheureusement pas permis cette étendue fonctionnelle. Cependant la stratégie ICM pourra s'agréments de nouvelles fonctions quand elle sera étendue aux acides β -halogénés afin d'accéder à toute une famille de composé halogénés asymétriques.

F. Partie Expérimentale

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (^1H RMN) et du carbone (^{13}C RMN) ont été enregistrés sur des appareils Bruker AC 250 et AC 500. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au signal du TMS (0 ppm) ou du chloroforme (7,24 ppm, 77,23 ppm pour le carbone) pris comme références.²⁶¹ Les constantes de couplages J sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité des signaux est symbolisée comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), l (large).

L'attribution des protons et des carbones a été effectuée grâce aux corrélations deux dimensions (COSY, HMQC, HMBC) et corrélation spatiale (NOESY) lorsqu'il y avait possibilité de le faire et pour les composés d'intérêt synthétique.

La spectrométrie de masse (MS) est effectuée sur un appareil Micromass Q-TOF micro (température de source = 80 °C). L'ionisation est obtenue par électrospray en mode positif. Les masses molaires sont exprimées en g/mol et le terme MS sera indiqué si l'analyse a été faite à basse résolution et HRMS si elle a été faite à haute résolution.

Les analyses élémentaires ont été effectuées sur un appareil flash EA 1112 series.

Les spectres infrarouges (IR) ont été réalisés sur un appareil à transformé de Fourier AVATAR 320 FT-IR soit sous forme de pastille au bromure de potassium, soit sous forme de film (net).

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer modèle 341 à lampe de sodium ($\lambda = 589$ nm, notée D). $[\alpha]_D^{\text{température } (^\circ\text{C})} =$, (concentration en g/100 mL, solvant).

Les points de fusion (Pf) ont été déterminés en tube capillaire à l'aide d'un appareil Büchi 510.

²⁶¹ Budavari S., O'Neil M. J., Smith A., Heckelman P. E. *The Merck Index, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals - Eleventh Edition*, Merck Co., Inc. Rahway, NJ, **1989**.

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice MERCK ART 5554 DC ALUFOLIEN FIESELGEL 60PF₂₅₄. Les rapports frontaux sont notés *R_f* (éluant). Les produits sont révélés avec une lampe UV à 254 nm et avec l'un des réactifs suivants : solution d'acide phosphomolybdique, de permanganate de potassium, ou d'anisaldéhyde. La purification des produits est réalisée par chromatographie sur colonne sur gel de silice MERCK ART 9385KIESELGEL 60 (15-40 μm) à l'aide d'une machine Spot ARMEN.

Les solvants et les réactifs ont été purifiés suivant les méthodes décrites par Li Lin Chai et Armarego.²⁶² Le THF et l'éther diéthylique sont distillés sur sodium et benzophénone, le dichlorométhane, le toluène, le DMF, le DMSO sur hydrure de calcium, la pyridine, la triéthylamine et l'hexaméthylsilazane sur pastille de soude. Le méthanol est de qualité CLHP.

Rqe : La numérotation du nom de la molécule ne correspond pas toujours à la numérotation qui figure sur la molécule et à celle correspondant à l'interprétation des spectres RMN.

²⁶² Li Lin Chai C., Armarego W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*, 5^{ème} édition Ed. Pergamon Press, 2003.

Procédure générale d'estérification avec le DCC :

L'alcool chiral (1 mmol) et l'acide carboxylique (1,1 mmol) sont dissous dans du DCM anhydre (10 mL), puis le mélange est refroidi à 0 °C. Du DCC (2 éq.) et de la DMAP (10 mol%) sont ajoutés par portion. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à t.a.. Le mélange est filtré sur silice (3 cm) et rincé avec du DCM (25 mL). Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt) pour obtenir l'ester désiré sous forme d'huile incolore.

Procédure générale pour le réarrangement d'Ireland-Claisen :

Une solution de *n*-BuLi (3 éq., 2,3 M solution dans l'hexane) est ajoutée à une solution de HMDS (4 éq.) dans le toluène anhydre (10 mL) à 0 °C sous argon, puis agitée pendant 15 min. La solution est refroidie à -78 °C avant qu'une solution d'ester (1 mmol) dans le toluène anhydre (10 mL) soit additionnée goutte à goutte à l'aide d'une canule. Le mélange réactionnel est agité pendant 45 min avant que du TMSCl (3 éq.) (fraîchement distillé en présence de CaH₂ 10 % w/w, puis distillé une seconde fois en présence de quinoléine 10 % v/v) soit ajouté à l'aide d'une seringue. Le mélange réactionnel est maintenu à cette température pendant 10 min supplémentaires puis réchauffé graduellement à température ambiante, puis agité pendant 3 h. Une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (20 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite par Et₂O (3 × 25 mL), les phases organiques sont rassemblées puis séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'acide est traité avec une solution de diazométhane dans Et₂O donnant l'ester correspondant qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt).

Procédure générale pour la réaction de cyclisation par métathèse :

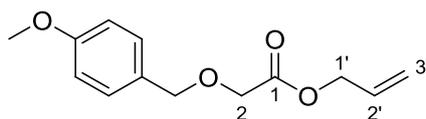
La dioléfine (1 mmol) est dissoute dans le DCM (5 mL). Le catalyseur de Grubbs de première génération est additionné (0,1 éq.) et la réaction est chauffée à 40 °C pendant 1 heure. Après avoir refroidi le mélange, le solvant est traité avec du DMSO (500 µL) pendant 16 h. Le brut réactionnel est ensuite concentré à l'évaporateur rotatif et purifié par chromatographie sur colonne de silice flash, pour obtenir le cycle correspondant.

Procédure générale pour le clivage du groupement protecteur TBDPS :

Une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1,0 M dans le THF, 1,1 éq.) est additionnée à une solution d'éther silylé (1 mmol) dans le THF (10 mL) à 0 °C. L'agitation est poursuivie

pendant 4 h à cette température. Après addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (10 mL), la phase aqueuse est extraite par Et_2O (3×20 mL) et les phases organiques rassemblées sont séchées (MgSO_4), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt) pour fournir l'alcool primaire ou la lactone correspondante.

2-(4-Méthoxybenzyloxy)-éthanoate d'allyle



103

A une solution de NaH (3,4 g, 143,5 mmol, 2,5 éq.) dans du THF anhydre (75 mL) est ajouté de l'acide bromoacétique (7,9 g, 57,4 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à ce que le dégagement de gaz s'arrête. Une solution d'alcool *para*-méthoxybenzyle (8,0 g, 58,0 mmol, 1,01 éq.) dans du THF anhydre (150 mL) est additionnée à 0 °C, et le mélange réactionnel résultant est agité à 25 °C jusqu'à ce que le dégagement de gaz s'arrête. Du bromure de tétrabutylammonium (1 g, 3 mmol) est ajouté et la réaction est chauffée à reflux pendant 4 h. Le mélange est ensuite refroidi à 0 °C, neutralisé par EtOH puis concentré à l'évaporateur rotatif. L'huile est diluée avec Et_2O (100 mL), et la phase organique est extraite avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (3×100 mL). La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH = 1 par une solution aqueuse à 10 % en H_2SO_4 , puis extraite avec Et_2O (3×200 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4), filtrées et concentrées pour obtenir l'acide intermédiaire sous forme de solide jaune pâle (9,96 g).

L'acide est dissous dans le DCM anhydre (150 mL) et refroidi à 0 °C. De l'alcool allylique (86 mmol, 5,8 mL, 1,5 éq.) est ajouté à la solution de l'acide, puis du DCC (17,7 g, 86 mmol, 1,5 éq.) et de la DMAP (700 mg, 5,7 mmol, 10 mol%) sont ajoutés par portions, une suspension se forme. La réaction est agitée pendant une nuit. Le mélange est ensuite filtré sur silice, rincé avec du DCM (100 mL) et concentré. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (90/10 éther de pétrole/AcOEt) pour fournir l'ester allylique **103** sous forme d'huile incolore (10,8 g, 80 %).

R_f 0,37 (EP/AcOEt, 80/20),

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 3,80 (s, 3H, OMe), 4,09 (s, 2H, H-2), 4,57 (s, 2H, CH_2Ar), 4,66 (dd, $J = 1,2, 5,7$ Hz, 2H, H-1'), 5,26 (ddt, $J = 1,2, 2,7, 10,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{cis-3'}$), 5,33 (ddt, J

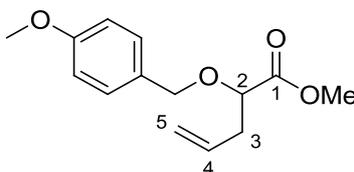
= 1,2, 2,7, 17,2 Hz, 1H, H_{trans}-3'), 5,92 (ddt, $J = 5,7, 10,3, 17,2$ Hz, 1H, H-2'), 6,88 (dd, $J = 2,7, 8,8$ Hz, 2H, H_{mé}ta PMB), 7,29 (dd, $J = 2,7, 8,8$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 55,2 (MeO), 65,4 (C1'), 66,7 (C2), 72,9 (CH₂Ar), 113,8 (C_{mé}ta PMB), 118,8 (C3'), 129,0 (Cq PMB), 129,7 (C_{ortho} PMB), 131,7 (C2'), 159,5 (Cq PMB), 170,1 (C1),

IR (net) ν_{\max} 3079, 2998, 2938, 2909, 2837, 1755, 1613, 1586, 1515 cm⁻¹,

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₁₃H₁₆O₄ [M+Na]⁺ : 259,0946, trouvée : 259,0950.

2-(4-Méthoxybenzyloxy)pent-4-énoate de méthyle



104

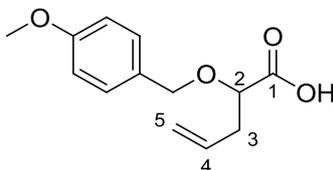
Une solution de *n*-BuLi (2,2 M dans l'hexane, 22,1 mL, 48,7 mmol) est ajoutée à une solution de HMDS (13,6 mL, 64,9 mmol) dans le THF anhydre (50 mL) à 0 °C et agitée pendant 15 min. La solution est refroidie à -78 °C et l'ester d'allyle **103** (3,8 g, 16,2 mmol) dans le THF anhydre (100 mL) à 0 °C est ajouté goutte à goutte à l'aide d'une canule pendant 40 min. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à -78 °C avant que le TMSCl (10,4 mL, 81 mmol) soit ajouté. Le mélange réactionnel est maintenu une heure supplémentaire à cette température, puis graduellement réchauffé à température ambiante sur 16 h. La réaction est neutralisée à 0 °C avec une solution d'HCl 1 N et concentré à l'aide d'un évaporateur rotatif. La phase aqueuse résiduelle est extraite par du DCM (3 × 100 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (MgSO₄) et concentrées à l'évaporateur rotatif pour fournir 3,74 g d'acide brut. Ce dernier est dilué dans Et₂O et traité avec du diazométhane. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (95/5 à 90/10 éther de pétrole/AcOEt) pour fournir l'ester méthylique (3,6 g, 89 %).

R_f 0,73 (EP/AcOEt, 80/20),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 2,54 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, H-3), 3,76 (s, 3H, OMe), 3,81 (s, 3H, OMe), 4,41 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,67 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 5,06-5,12 (m, 1H, H_{cis}-5), 5,12-5,20 (m, 1H, H_{trans}-5), 5,85 (ddt, $J = 7,0, 10,1, 17,1$ Hz, 1H, H-4), 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{mé}ta PMB), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 36,7 (C3), 51,1 (CO_2Me), 54,5 (MeO), 71,3 (CH_2Ar), 76,7 (C2), 113,1 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 117,2 (C5), 128,8 (C_q PMB), 129,0 (C_{ortho} PMB), 132,4 (C4), 158,7 (C_{para} PMB), 172,0 (C1).

Acide 2-(4-méthoxybenzyloxy)-pent-4-énoïque



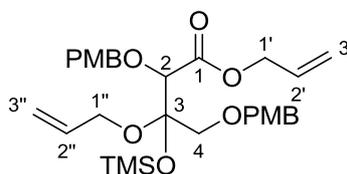
105

L'ester **104** (3,46 g, 13,82 mmol) est dilué dans le THF (50 mL) et refroidi à 0 °C. Une solution aqueuse de LiOH (1M, 50 mL, 50 mmol) est ajoutée et le mélange réactionnel est agité pendant 1 h. Le solvant est partiellement évaporé, et la phase aqueuse est lavée avec du DCM (50 mL). La phase aqueuse est acidifiée avec une solution d'HCl 1 M jusqu'à pH = 1. La phase aqueuse est extraite par du DCM (3 × 50 mL), séchée (MgSO_4), et concentrée pour obtenir l'acide **105** en tant qu'huile incolore (3,2 g, 98 %).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (m, 2H, H-3), 3,78 (s, 3H, MeO), 4,03 (dd, $J = 5,4, 6,5$ Hz, 1H, H-2), 4,43 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,67 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 5,16 (m, 2H, H-5), 5,83 (ddt, $J = 6,9, 9,9, 16,8$ Hz, 1H, H-4), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{méta}}$ PMB), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 11,38 (s, 1H, CO_2H),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 36,8 (C3), 55,1 (MeO), 72,0 (CH_2Ar), 76,7 (C2), 113,7 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 118,2 (C5), 128,9 (C_q PMB), 129,7 (C_{ortho} PMB), 132,5 (C4), 159,3 (C_{para} PMB), 177,6 (C1).

3-(Allyloxy)-2,4-bis(4-méthoxybenzyloxy)-3-(triméthylsilyloxy)butanoate d'allyle



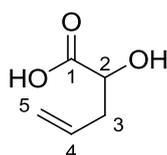
106

La procédure est la même que pour la synthèse du composé **104**, mise à part que l'addition d'une solution de KHMDS (1 M dans le toluène) est effectuée sur une solution d'ester dans le THF (addition inverse).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ -0,06-0,07 (m, 7H), 3,70 (m, 6H), 3,86-4,03 (m, 2H), 4,04-4,11 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,44-4,57 (m, 4H), 4,99-5,20 (m, 4H), 5,64-5,96 (m, 2H), 6,67-6,87 (m, 4H), 7,16 (m, 4H),

MS (ESI) $m/z = 567,03$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Acide 2-hydroxypent-4-énoïque

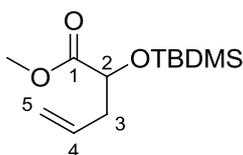


113

Une solution de *n*-BuLi (2,0 M dans l'hexane, 29,1 mL, 58,2 mmol, 3 éq.) est ajoutée à une solution de HMDS (16,4 mL, 77,6 mmol, 4 éq.) dans le THF anhydre (40 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 min à cette température avant qu'une solution d'ester d'allyle **112** (2,26 g, 19,4 mmol) dans le THF anhydre (50 mL) soit ajoutée goutte à goutte à l'aide d'une canule dans la solution de LiHMDS préalablement refroidie à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h avant que le TMSCl fraîchement distillé (12,4 mL, 97,0 mmol, 5 éq.) soit ajouté goutte à goutte à la seringue puis agité une heure supplémentaire à cette température. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 16 h. Le carboxylate est extrait avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (3 \times 50 mL), puis les phases aqueuses sont rassemblées et acidifiées avec une solution aqueuse d'HCl 1M jusqu'à pH = 1. L'acide carboxylique est extrait par de l'AcOEt (6 \times 100 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'acide carboxylique **113** est séché sous pression réduite pour obtenir un solide jaune pâle (1,63 g, 72 %) qui peut être estérifié avec du diazométhane pour obtenir l'ester méthylique **114**.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 2,17 (s, 1H, OH), 2,46 (m, 1H, H_A -3), 2,61 (m, 1H, H_B -3), 4,33 (dd, $J = 4,6, 6,5$ Hz, 1H, H-2), 5,15 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H_{cis} -5), 5,17 (s, $J = 17, 2$ Hz, 1H, H_{trans} -5), 5,79 (ddt, $J = 7,1, 10,0, 17,2$ Hz, 1H, H-4), 7,02 (sl, 1H, CO_2H),

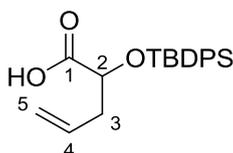
^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 38,5 (C3), 69,9 (C2), 119,5 (C5), 132,2 (C4), 178,7 (C1).

2-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-énoate de méthyle**115**

TBDMSCl (2,87 g, 19,03 mmol, 1,1 éq.) est ajouté à une solution d'alcool **113** (2,25 g, 17,3 mmol) et d'imidazole (3,53 g, 51,90 mmol, 3 éq.) dans le THF anhydre puis le mélange réactionnel est agité pendant 3 h. La réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl (25 mL) puis l'ester est extrait par Et₂O (3 × 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/Et₂O, 95/5) pour obtenir l'ester **115** désiré (2,57 g, 61 %) sous forme d'huile incolore.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 0,02 (s, 3H, MeSi), 0,05 (s, 3H, MeSi), 0,87 (s, 9H, *t*-Bu), 2,33-2,55 (m, 2H, H-3), 3,69 (s, 3H, MeO), 4,22 (dd, *J* = 5,2, 6,9 Hz, 1H, H-2), 5,01-5,05 (m, 1H, H-5), 5,09 (m, 1H, H-5), 5,78 (ddt, *J* = 7,1, 10,2, 17,2 Hz, 1H, H-4),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ -5,1 (MeSi), -4,8 (MeSi), 18,5 (Cq *t*-Bu), 25,9 (*t*-Bu), 40,0 (C3), 52,0 (MeO), 72,4 (C2), 118,2 (C5), 133,7 (C4), 173,8 (C1).

Acide 2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)pent-4-énoïque**117**

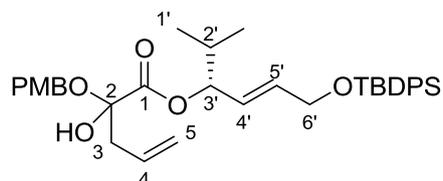
Du TBDPSCl (4,52 mL, 17,39 mmol, 1,3 éq.) est ajouté à une solution d'hydroxy acide **113** (1,55 g, 13,38 mmol) et d'imidazole (2,19 g, 32,11 mmol, 2,4 éq.) dans le DMF anhydre (20 mL) puis le mélange réactionnel est agité pendant 48 h. La réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse de NH₄Cl (30 mL) puis l'ester est extrait avec Et₂O (3 × 30 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/Et₂O, 95:5 à 50:50) pour obtenir l'acide désiré **117** (2,57 g, 54 %) sous forme d'huile incolore.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (s, 9H, *t*-Bu), 2,28-2,51 (m, 2H, H-3), 4,33 (m, 1H, H-2), 5,07 (m, 2H, H-5), 5,77 (m, 1H, H-4), 7,28-7,55 (m, 6H), 7,55-7,77 (m, 4H), 8,46 (s, 1H,

CO₂H),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 19,8 (Cq *t*-Bu), 27,3 (*t*-Bu), 39,5 (C3), 72,8 (C2), 119,4 (C5), 128,3 (*C*_{ortho} Ph), 130,6 (*C*_{para} Ph), 130,6 (*C*_{para} Ph), 132,4 (C4), 136,3 (*C*_{mé}*t*a Ph), 176,8 (C1).

2-Hydroxy-2-(4-méthoxybenzyloxy)pent-4-énoate de (3*R*,*E*)-6-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-méthylhex-4-én-3-yle



122

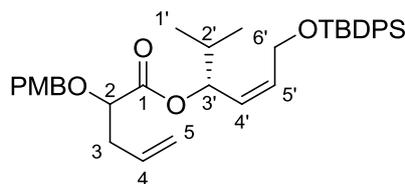
Procédure générale du réarrangement d'Ireland-Claisen avec pour base, KHMDS commercial.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 0,80-0,92 (m, 6H, H-1'), 1,04 (s, 9H, *t*-Bu), 1,85 (m, 1H, H-2'), 2,58-2,80 (m, 2H, H-3), 3,80 (s, 3H, MeO), 4,29-4,49 (m, 2H, H-6'), 4,58 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H, *CH*_A*H*_BAr), 4,69 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, *CH*_A*H*_BAr), 5,07-5,13 (m, 2H, H-5), 5,21 (m, 1H, H-3'), 5,32 (m, 1H, H-4'), 5,59-5,74 (m, 1H, H-4), 5,80 (m, 1H, H-5'), 6,80-6,95 (m, 2H, PMB), 7,22-7,47 (m, 8H, Ar), 7,60-7,73 (m, 4H, Ph).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 17,8 (C1'), 17,9 (C1'), 18,1 (C1'), 19,1 (Cq *t*-Bu), 26,8 (*t*-Bu), 32,0 (C2'), 32,1 (C2'), 38,3 (C3), 38,5 (C3), 55,3 (MeO), 60,5 (C6'), 60,5 (C6'), 65,8 (CH₂Ar), 66,3 (CH₂Ar), 77,0 (C3'), 106,2 (C2), 113,8 (*C*_{mé}*t*a PMB), 113,9 (*C*_{mé}*t*a PMB), 119,6 (C5), 119,6 (C5), 125,8 (C4'), 126,0 (C4'), 127,7 (Ph), 129,2, 129,3, 129,6, 129,8, 130,0, 133,5 (C4), 134,6, 134,9 (C5'), 135,5 (Ph), 159,3 (*C*_{para} PMB), 166,7 (C1), 166,8 (C1).

MS (ESI) *m/z* = 641,3 [M+Na]⁺.

2-(4-Méthoxybenzyloxy)pent-4-énoate de (3*R*,*Z*)-6-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-méthylhex-4-en-3-yle



(*R*,*Z*)-123

L'acide **105** (175 mg, 0,74 mmol) est couplé à l'alcool (*R,Z*)-**102** (249 mg, 0,68 mmol) d'après la procédure générale de couplage avec le DCC pour obtenir l'ester (*R,Z*)-**123** (366 mg, 93 %) sous forme d'huile incolore.

R_f 0,69 (EP/AcOEt, 90/10),

L'attribution est effectuée sur un mélange d'épimères (1:1).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 0,83 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, H-1'), 0,86 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, H-1'), 1,05 (s, 9H, *t*-Bu), 1,77-1,83 (m, 1H, H-2'), 2,46 (m, 2H, H-3), 3,77 (s, 3H, MeO), 3,90 (m, 1H, H-2), 4,29 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,37 (m, 1H, H_A-6'), 4,44 (m, 1H, H_B-6'), 4,60 (dd, $J = 11,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 5,06 (m, 2H, H-5), 5,20 (m, 1H, H-3'), 5,34 (m, 1H, H-4'), 5,76 (m, 1H, H-4), 5,80 (m, 1H, H-5'), 6,86 (2 \times d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{méta}}$ PMB), 7,23 (2 \times d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,36-7,42 (m, 6H, Ph), 7,67-7,71 (m, 4H, Ph),

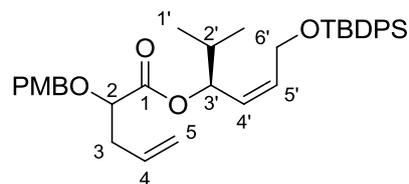
^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 18,1 (C1'), 18,3 (C1'), 18,3 (C1'), 19,4 (Cq *t*-Bu), 27,0 (*t*-Bu), 32,3 (C2'), 37,5 (C3), 55,5 (MeO), 60,7 (C6'), 60,8 (C6'), 71,9 (CH_2Ar), 71,9 (CH_2Ar), 75,5 (C3'), 75,6 (C3'), 77,6 (C2), 114,0 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 118,1 (C5), 126,7 (C4'), 127,9 (C_{ortho} Ph), 127,9 (C_{ortho} Ph), 129,7 (Cq PMB), 129,8 (C_{ortho} PMB), 129,8 (C_{para} Ph), 133,3 (C4), 133,4 (C4), 133,8 (Cq Ph), 133,9 (Cq Ph), 134,5 (C5'), 134,5 (C5'), 135,8 ($\text{C}_{\text{méta}}$ Ph), 159,5 (C_{para} PMB), 171,4 (C1), 171,5 (C1).

IR (net) ν_{max} 3072, 2960, 2932, 2857, 1746, 1613, 1514, 1249 cm^{-1} ,

MS (ESI) $m/z = 609,4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$: C 73,68, H 7,90, trouvée : C 73,62, H 7,91.

2-(4-Méthoxybenzyloxy)pent-4-énoate de (3*S*,*Z*)-6-(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)-2-méthylhex-4-en-3-yle



(*S*,*Z*)-123

L'acide **105** (214 mg, 0,91 mmol) est couplé à l'alcool (*S*,*Z*)-**102** (304 mg, 0,82 mmol) d'après la procédure générale de couplage avec le DCC pour obtenir l'ester (*S*,*Z*)-**123** (458 mg, 95 %) sous forme d'huile incolore.

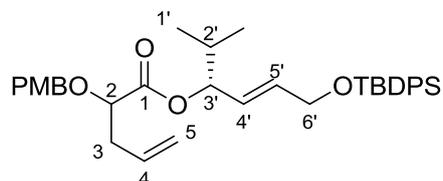
R_f 0,69 (EP/AcOEt, 90/10),

IR (net) ν_{\max} 3072, 2960, 2932, 2857, 1745, 1613, 1513 cm^{-1} ,

MS (ESI) $m/z = 609,4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$,

Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$: C 73,68, H 7,90, trouvée : C 73,72, H 7,94.

2-(4-Méthoxybenzyloxy)pent-4-énoate de (3*R*,*E*)-6-(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)-2-méthylhex-4-én-3-yle



(*R*,*E*)-123

L'acide **105** (113 mg, 0,48 mmol) est couplé à l'alcool (*R*,*E*)-**102** (163 mg, 0,44 mmol) d'après la procédure générale de couplage avec le DCC pour obtenir l'ester (*R*,*E*)-**123** (244 mg, 94 %) sous forme d'huile incolore.

R_f 0,65 (EP/AcOEt, 90/10),

L'attribution est effectuée sur un mélange de diastéréoisomère (1:1).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 0,95 (d, $J = 3,50$ Hz, 3H, H-1'), 0,92 (d, $J = 3,59$ Hz, 3H, H-1'), 1,06, 1,07 ($2 \times$ s, 9H, *t*-Bu), 1,92 (m, 1H, H-2'), 2,52 (m, 2H, H-3), 3,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H, MeO), 3,98 (m, 1H, H-2), 4,22 (m, 2H, H6'), 4,36 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,66 ($2 \times$ d, $J = 11,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 5,04-5,14 (m, 2H, H-5), 5,20 (m, 1H, H-3'), 5,75-5,85 (m, 3H, H-4, H-4', H-5'), 6,85 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{méta}}$ PMB), 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,34-7,44 (m, 6H, Ph), 7,65-7,74 (m, 4H, Ph),

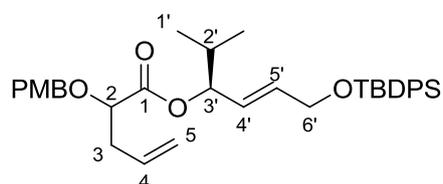
^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 18,0 (C1'), 18,1 (C1'), 19,2 (Cq *t*-Bu), 26,7 (*t*-Bu), 32,0 (C2'), 37,3 (C3), 55,1 (MeO), 63,3 (C6'), 63,4 (C6'), 71,7 (CH_2Ar), 77,5 (C2), 79,3 (C3'), 79,4 (C3'), 113,7 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 117,8 (C5), 125,6 (C4'), 125,7 (C5'), 127,6 (Ph), 129,5 (Ph), 129,6 (C_{ortho} PMB), 133,0 (C4), 133,1 (C4), 133,4 (Cq Ph), 135,4 (Ph), 159,2 (C_{para} PMB), 171,4 (C1), 171,4 (C1),

IR (net) ν_{max} 3072, 2960, 2932, 2857, 1746, 1613, 1514 cm^{-1} ,

MS (ESI) m/z = 609,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$,

Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$: C 73,68, H 7,90, trouvée : C 73,47, H 7,89.

2-(4-Méthoxybenzyloxy)pent-4-énoate de (3*S*,*E*)-6-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-méthylhex-4-en-3-yle



(*S*,*E*)-**123**

L'acide **105** (220 mg, 0,93 mmol) est couplé à l'alcool (*S*,*E*)-**102** (235 mg, 0,64 mmol) d'après la procédure générale de couplage avec le DCC pour obtenir l'ester (*S*,*E*)-**123** (347 mg, 92 %) sous forme d'huile incolore.

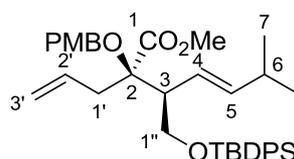
R_f 0,65 (EP/AcOEt, 90/10),

IR (net) ν_{max} 3072, 3050, 2960, 2931, 2857, 1744, 1613, 1514 cm^{-1} ,

MS (ESI) m/z = 609,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$,

Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$: C 73,68, H 7,90, trouvée : C 73,93, H 7,96.

(2*R*,3*S*,*E*)-2-Allyl-3-(*tert*-butyldiphénylsilyloxyméthyl)-2-(4-méthoxybenzyloxy)-6-méthyl-hept-4-énoate de méthyle



(*R*,*S*)-**125**

L'ester (*R,Z*)-**123** (366 mg, 0,62 mmol) est engagé dans un réarrangement d'Ireland-Claisen d'après la procédure générale pour obtenir l'ester (*R,S*)-**125** (281 mg, 75 %, de 99 %) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} - 15,8$ (*c* 0,69, CHCl₃),

R_f 0,63 (EP/AcOEt, 90/10),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 6H, H-7), 1,02 (s, 9H, *t*-Bu), 2,33 (m, 1H, H-6), 2,70 (m, 3H, H-3, H-1'), 3,61 (s, 3H, MeO), 3,70 (dd, $J = 7,9, 9,9$ Hz, 1H, H_A-1''), 3,79 (s, 3H, MeO), 4,06 (dd, $J = 3,8, 9,9$ Hz, 1H, H_A-1''), 4,41 (s, 2H, CH₂Ar), 5,08 (m, 1H, H-3'), 5,14 (m, 1H, H-3'), 5,34 (dd, $J = 9,5, 15,3$ Hz, 1H, H-4), 5,55 (dd, $J = 6,7, 15,3$ Hz, 1H, H-5), 5,79 (m, 1H, H-2'), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, PMB, H_{mé}ta PMB), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,30-7,43 (m, 6H, Ph), 7,64-7,67 (m, 4H, Ph),

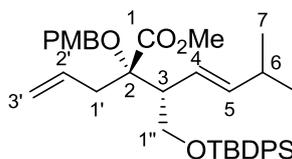
¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 19,2 (Cq *t*-Bu), 22,4 (C7), 22,6 (C7), 26,8 (*t*-Bu), 31,4 (C6), 37,1 (C1'), 51,5 (C3), 51,9 (MeO), 55,2 (MeO), 63,0 (C1''), 66,1 (CH₂Ar), 82,9 (C2), 113,5 (C_{mé}ta PMB), 118,6 (C3'), 124,1 (C4), 127,5 (C_{ortho} Ph), 128,6 (C_{ortho} PMB), 129,4 (C_{para} Ph), 130,8 (Cq PMB), 132,5 (C2'), 133,8 (Cq Ph), 133,9 (Cq Ph), 135,6 (C_{ortho} Ph), 142,1 (C5), 158,8 (C_{para} PMB), 172,7 (C1),

IR (net) ν_{\max} 2956, 2931, 2858, 1737, 1514 cm⁻¹,

MS (ESI) $m/z = 623,3$ [M+Na]⁺,

Analyse élémentaire calculée pour C₃₇H₄₈O₅Si : C 73,96, H 8,05, trouvée : C 74,27, H 8,07.

(2*S*,3*R*,*E*)-2-Allyl-3-(*tert*-butyldiphénylsilyloxyméthyl)-2-(4-méthoxybenzyloxy)-6-méthyl-hept-4-énoate de méthyle



(*S,R*)-125

L'ester (*S,Z*)-**123** (458 mg, 0,78 mmol) est engagé dans un réarrangement d'Ireland-Claisen d'après la procédure générale pour obtenir l'ester (*S,R*)-**125** (344 mg, 73 %, de 95 %) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} +16,4$ (*c* 0,74, CHCl₃),

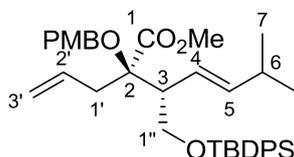
R_f 0,63 (EP/AcOEt, 90/10),

IR (net) ν_{\max} 2956, 2931, 2858, 1736, 1514 cm⁻¹,

MS (ESI) $m/z = 623,3 [M+Na]^+$,

Analyse élémentaire calculée pour $C_{37}H_{48}O_5Si$: C 73,96, H 8,05, trouvée : C 73,92, H 8,05.

(2*R*,3*R*,*E*)-2-Allyl-3-(*tert*-butyldiphénylsilyloxyméthyle)-2-(4-méthoxybenzyloxy)-6-méthyl-hept-4-énoate de méthyle



(*R,R*)-125

L'ester (*R,E*)-**123** (222 mg, 0,38 mmol) est engagé dans un réarrangement d'Ireland-Claisen d'après la procédure générale pour obtenir l'ester (*R,R*)-**125** (186 mg, 87 %, de 92 %) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} +6,0$ (c 0,99, $CHCl_3$),

R_f 0,70 (EP/AcOEt, 90/10),

L'attribution est effectuée sur un mélange de diastéréoisomère (1:1).

1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 0,98 (s, 3H, H-7), 1,00 (s, 3H, H-7), 1,01 (s, 9H, *t*-Bu), 2,31 (m, 1H, H-6), 2,62 (m, 2H, H-1'), 2,87 (td, $J = 4,9, 8,5$ Hz, 1H, H-3), 3,58 (s, 3H, MeO), 3,70 (dd, $J = 8,3, 9,8$ Hz, 1H, H_A-1''), 3,78 (s, 3H, MeO), 3,79 (m, 1H, H_B-1''), 4,55 (s, 2H, CH_2Ar), 5,03 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, $H_{cis-3'}$), 5,04 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H, $H_{trans-3'}$), 5,34 (dd, $J = 9,2, 15,4$ Hz, 1H, H-4), 5,55 (dd, $J = 6,6, 15,4$ Hz, 1H, H-5), 5,83 (m, 1H, H-2'), 6,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, $H_{méta}$ PMB), 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,30-7,40 (m, 6H, Ph), 7,63-7,66 (m, 4H, Ph),

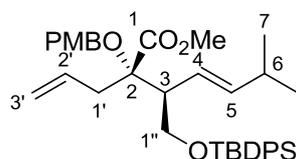
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$) δ 19,2 (Cq *t*-Bu), 22,5 (C7), 22,6 (C7), 26,8 (*t*-Bu), 31,4 (C6), 39,2(C1'), 51,4 (MeO), 53,1 (C3), 55,2 (MeO), 63,8 (C1''), 66,7 (CH_2Ar), 83,3 (C2), 113,5 (C_{ortho} PMB), 118,0 (C3'), 123,6 (C4), 127,5 (C_{ortho} Ph), 128,5 ($C_{méta}$ PMB), 129,4 (C_{para} Ph), 131,3 (Cq PMB), 133,6 (C2'), 133,8 (Cq Ph), 133,8 (Cq Ph), 135,6 ($C_{méta}$ Ph), 142,5 (C5), 158,8 (C_{para} PMB), 173,3 (C1),

IR (net) ν_{max} 2955, 2931, 2858, 1742, 1514 cm^{-1} ,

MS (ESI) $m/z = 623,3 [M+Na]^+$,

Analyse élémentaire calculée pour $C_{37}H_{48}O_5Si$: C 73,96, H 8,05, trouvée : C 74,19, H 8,13.

(2*S*,3*S*,*E*)-2-Allyl-3-(*tert*-butyldiphénylsilyloxyméthyl)-2-(4-méthoxybenzyloxy)-6-méthyl-hept-4-énoate de méthyle



(*S,S*)-125

L'ester (*S,E*)-**123** (307 mg, 0,52 mmol) est engagé dans un réarrangement d'Ireland-Claisen d'après la procédure générale pour obtenir l'ester (*S,S*)-**125** (271 mg, 89 %, de 99 %) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} - 5,8$ (*c* 1.16, CHCl₃),

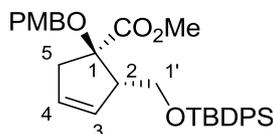
R_f 0,70 (EP/AcOEt, 90/10),

IR (net) ν_{\max} 2955, 2931, 2858, 1742, 1514 cm⁻¹,

MS (ESI) $m/z = 623,3$ [M+Na]⁺,

Analyse élémentaire calculée pour C₃₇H₄₈O₅Si : C 73,96, H 8,05, trouvée : C 73,62, H 8,01.

(1*R*,2*S*)-2-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxyméthyl)-1-(4-méthoxybenzyloxy)-cyclopent-3-ène-carboxylate de méthyle



(*R,S*)-127

La dioléfine (*R,S*)-**125** (133 mg, 0,22 mmol) est engagée dans une cyclisation par métathèse d'après la procédure générale pour obtenir le cyclopentène (*R,S*)-**127** (108 mg, 92 %) sous forme d'huile incolore.

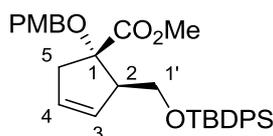
$[\alpha]_D^{20} - 95,5$ (*c* 0,93, CHCl₃),

R_f 0,74 (EP/AcOEt, 80/20),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (s, 9H, *t*-Bu), 2,76 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H, H_A-5), 3,14 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H, H_B-5), 3,19 (m, 1H, H-2), 3,65 (s, 3H, MeO), 3,66 (m, 2H, H-1'), 3,77 (s, 3H, MeO), 4,43 (d, $J = 11,37$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,52 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 5,61 (m, 1H, H-3), 5,78 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H-4), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{méa} PMB), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,34-7,42 (m, 6H, Ph), 7,64 (m, 4H, Ph),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,2 (Cq *t*-Bu), 26,8 (*t*-Bu), 41,1 (C5), 51,9 (MeO), 55,3(MeO), 59,0 (C2), 63,3 (C1'), 66,9 (CH_2Ar), 88,7 (C1), 113,7 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 127,6 (C_{ortho} Ph), 128,9 (C_{ortho} PMB), 128,9 (C4), 129,6 (C3), 129,8 (C_{para} Ph), 131,0 (Cq PMB), 133,6 (Cq Ph), 133,7 (Cq Ph), 135,6 ($\text{C}_{\text{méta}}$ Ph), 135,6 ($\text{C}_{\text{méta}}$ Ph), 159,1 (C_{para} PMB), 172,6 (CO),
HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 553,2386, trouvée : 553,2384.

(1*S*,2*R*)-2-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxyméthyl)-1-(4-méthoxybenzyloxy)-cyclopent-3-ène-carboxylate de méthyle



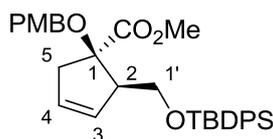
(*S*,*R*)-127

La dioléfine (*S*,*R*)-**125** (188 mg, 0,31 mmol) est engagé dans une cyclisation par métathèse d'après la procédure générale pour obtenir le cyclopentène (*S*,*R*)-**127** (168 mg, 97 %) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 94,8$ (c 0,95, CHCl_3),

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 553,2386, trouvée : 553,2388.

(1*R*,2*R*)-2-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxyméthyl)-1-(4-méthoxybenzyloxy)-cyclopent-3-ène-carboxylate de méthyle



(*R*,*R*)-127

La dioléfine (*R*,*R*)-**125** (609 mg, 1,01 mmol) est engagé dans une cyclisation par métathèse d'après la procédure générale pour obtenir le cyclopentène (*R*,*R*)-**127** (503 mg, 94 %) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 27,5$ (c 0,94, CHCl_3),

R_f 0,74 (EP/AcOEt, 80/20),

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (s, 9H, *t*-Bu), 2,80 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H, H_A -5), 3,01 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H, H_B -5), 3,28 (m, 1H, H-2), 3,70 (s, 3H, MeO), 3,77 (s, 3H, MeO), 3,83 (dd, $J = 7,3, 9,9$ Hz, 1H, H_A -1'), 3,99 (dd, $J = 5,9, 9,9$ Hz, 1H, H_B -1'), 4,36 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,45 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 5,77 (m, 2H, H-3, H-4), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz,

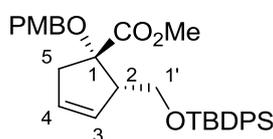
2H, $H_{\text{méta}}$ PMB), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,27-7,38 (m, 6H, Ph), 7,65 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H, Ph),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,2 (Cq $t\text{-Bu}$), 26,7 ($t\text{-Bu}$), 39,8 (C5), 52,1 (MeO), 55,2 (MeO), 56,7 (C2), 62,4 (C1'), 67,5 (CH_2Ar), 87,5 (C1), 113,5 ($C_{\text{méta}}$ PMB), 127,5 (C_{ortho} Ph), 128,0 (C4), 128,5 (C_{ortho} PMB), 129,4 (C_{para} Ph), 130,5 (C3), 130,8 (Cq PMB) 133,7 (Cq Ph), 133,8 (Cq Ph), 135,6 ($C_{\text{méta}}$ Ph), 135,6 ($C_{\text{méta}}$ Ph), 158,8 (C_{para} PMB), 174,7 (CO),

IR (net) ν_{max} 3070, 3051, 3012, 2998, 2952, 2931, 2891, 2857, 1737, 1613, 1524, 1428 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 553,2386, trouvée : 553,2379.

(1*S*,2*S*)-2-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxyméthyl)-1-(4-méthoxybenzyloxy)-cyclopent-3-ène-carboxylate de méthyle



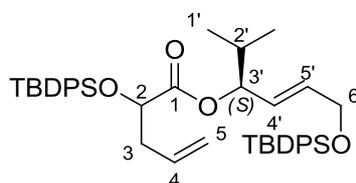
(*S,S*)-127

La dioléfine (*S,S*)-**125** (196 mg, 0,33 mmol) est engagée dans une cyclisation par métathèse d'après la procédure générale pour obtenir le cyclopentène (*S,S*)-**127** (160 mg, 97 %) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 23,1$ (c 0,97, CHCl_3),

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 553,2386, trouvée : 553,2390.

2-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)pent-4-énoate de (*S,E*)-6-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-méthylhex-4-én-3-yle



(*S,E*)-133

L'acide **117** (300 mg, 0,85 mmol) est couplé à l'alcool (*S,E*)-**133** (223 mg, 0,61 mmol) d'après la procédure générale de couplage avec le DCC pour obtenir l'ester (372 mg, 87 %) sous forme d'huile incolore.

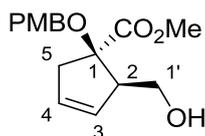
L'attribution est effectuée sur un mélange de diastéréoisomère (1/1).

R_f 0,9 (EP/AcOEt, 90/10),

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 0,72 (2 \times d, $J = 7,3$ Hz, 6H, H-1'), 1,05 (2 \times s, 9H, *t*-Bu), 1,08 (2 \times s, 9H, *t*-Bu), 1,66 (m, 1H, H-2'), 2,40 (m, 2H, H-3), 4,12-4,47 (m, 3H, H-2, H-6'), 4,86-5,30 (m, 4H, H-4', H-3', H-5), 5,74 (m, 2H, H-5', H-4), 7,28-7,51 (m, 12H, Ph), 7,57-7,78 (m, 8H, Ph),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 18,0 (C1'), 18,0 (C1'), 18,1 (C1'), 18,2 (C1'), 19,4 (Cq *t*-Bu), 19,6 (Cq *t*-Bu), 27,0 (*t*-Bu), 27,1 (*t*-Bu), 32,2 (C2'), 32,3 (C2'), 39,8 (C3), 40,0 (C3), 60,7 (C6'), 60,7 (C6'), 72,5 (C2), 75,2 (C3'), 75,4 (C3'), 118,3 (C5), 118,3 (C5), 126,5 (C4'), 126,7 (C4'), 127,7 (C_{mé}ta Ph), 127,7 (C_{mé}ta Ph), 127,8 (C_{mé}ta Ph), 127,9 (C_{mé}ta Ph), 127,9 (C_{mé}ta Ph), 129,8 (C_{para} Ph), 129,9 (C_{para} Ph), 130,0 (C_{para} Ph), 130,0 (C_{para} Ph), 133,1 (C4), 133,1 (C4), 133,3, 133,3, 133,7, 133,8, 133,8, 133,9, 133,9, 134,0, 135,8, 136,1, 136,1, 136,2, 171,6 (C1), 171,7 (C1).

(1*R*,2*R*)-2-(Hydroxyméthyl)-1-(4-méthoxybenzyloxy)-cyclopent-3-ène-carboxylate de méthyle



(*R,R*)-137

L'éther silylé (*R,R*)-**127** (111 mg, 0,21 mmol) est converti d'après la procédure générale de déprotection avec le TBAF en alcool (*R,R*)-**137** (39 mg, 64 %) sous forme d'huile jaune.

$[\alpha]_D^{20} - 11,5$ (*c* 1,16, CHCl_3), R_f 0,2 (EP/AcOEt, 80/20),

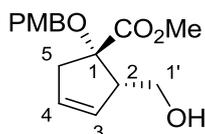
^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 2,78 (m, 2H, OH, H_A-5), 3,15 (m, 2H, H_B-5, H-2), 3,79 (s, 3H, MeO), 3,80 (s, 3H, MeO), 3,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H, H-1'), 4,40 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,46 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 5,55 (m, 1H, H-3), 5,80 (m, 1H, H-4), 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_{mé}ta PMB), 7,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 39,4 (C5), 52,7 (MeO), 55,4 (MeO), 57,5 (C2), 61,8 (C1'), 68,2 (CH₂Ar), 89,1 (C1), 114,1 (C_{mé}ta PMB), 129,0 (C4), 129,0 (C_{ortho} PMB), 129,2 (C3), 130,1 (Cq PMB), 159,4 (C_{para} PMB), 174,6 (CO),

IR (net) ν_{max} 3547, 3450, 3061, 3000, 2952, 2882, 2838, 1735, 1613, 1514 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 315,1208, trouvée : 315,1212.

(1*S*,2*S*)-2-(Hydroxyméthyl)-1-(4-méthoxybenzyloxy)-cyclopent-3-ène-carboxylate de méthyle



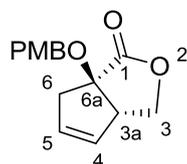
(*S,S*)-137

L'éther silylé (*S,S*)-**127** (117 mg, 0,22 mmol) est converti d'après la procédure générale de déprotection avec le TBAF en alcool (*S,S*)-**137** (41 mg, 64 %) sous forme d'huile jaune.

$[\alpha]_D^{20} + 12,2$ (*c* 1,05, CHCl₃),

HRMS (ESI) *m/z* calculée pour C₁₆H₂₀O₅ [M+Na]⁺ : 315,1208, trouvée : 315,1210.

(3*aS*,6*aR*)-6*a*-(4-Méthoxybenzyloxy)-3,3*a*,6,6*a*-tétrahydro-cyclopenta[*c*]furan-1-one



(*S,R*)-139

L'éther silylé (*R,S*)-**127** (104 mg, 0,20 mmol) est converti d'après la procédure générale de déprotection avec le TBAF en lactone (*S,R*)-**139** (40 mg, 77 %) sous forme de solide jaune.

Pf = 84 °C,

R_f 0,37 (EP/AcOEt, 80/20),

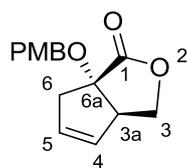
$[\alpha]_D^{20} + 0,6$ (*c* 1,28, CHCl₃),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 2,77 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H, H_A-6), 3,03 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H, H_B-6), 3,54 (m, 1H, H-3a), 3,79 (s, 3H, MeO), 4,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H_A-3), 4,50 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H_B-3), 4,66 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, CH_AH_BAr), 5,60 (m, 1H, H-5), 5,79 (m, 1H, H-4), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{méta} PMB), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{ortho} PMB),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 39,7 (C6), 51,1 (C3a), 55,2 (MeO), 68,4 (CH₂Ar), 70,5 (C3), 86,8 (C6a), 113,8 (C_{méta} PMB), 129,5 (C_{ortho} PMB), 129,5 (C5), 131,0 (C4), 159,3 (C_{para} PMB), 176,8 (C1),

IR (net) *v*_{max} 3099, 3075, 3035, 3015, 2999, 2941, 2915, 2863, 2740, 1755, 1610 cm⁻¹,

HRMS (ESI) *m/z* calculée pour C₁₅H₁₆O₄ [M+Na]⁺ : 283,0946, trouvée : 283,0952.

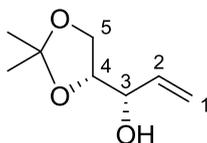
(3aR,6aS)-6a-(4-Méthoxybenzyloxy)-3,3a,6,6a-tétrahydro-cyclopenta[c]furan-1-one**(R,S)-139**

L'éther silylé (*S,R*)-**127** (100 mg, 0,19 mmol) est converti d'après la procédure générale de déprotection avec le TBAF en lactone (*R,S*)-**139** (39 mg, 79 %) sous forme de solide jaune.

Pf = 86 °C,

$[\alpha]_D^{20} - 0,7$ (*c* 1,18, CHCl₃),

HRMS (ESI) *m/z* calculée pour C₁₅H₁₆O₄ [M+Na]⁺ : 283,0946, trouvée : 283,0946.

(3S,4R)-4,5-O-Isopropylidènylpentén-3-ol**161**

A une solution d'alcool secondaire **160** (1,18 g, 7,26 mmol), synthétisé à partir du D-arabinose,²⁶³ dans l'acétone anhydre (20 mL) est ajouté de la résine acide amberlyte® 15 (≈ 2 g). La réaction est contrôlée par chromatographie en phase gazeuse et poursuivie jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'évolution (5 jours). La réaction est filtrée et concentrée à l'évaporateur rotatif. L'huile incolore résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 50/50) pour conduire à l'alcool primaire **161** (703 mg, 60 %) en tant qu'huile incolore dont les spectres ¹H et ¹³C correspondent à ceux de la littérature.²⁶⁴

R_f = 0,9 (EP/AcOEt, 90/10),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (s, 3H, Me), 1,45 (s, 3H, Me), 2,57 (s, 1H, OH), 3,91 (dd, *J* = 6,7, 8,3 Hz, 1H, H-5), 3,97 (dd, *J* = 6,3, 8,3 Hz, 1H, H-5), 4,11 (td, *J* = 4,6, 6,5 Hz, 1H, H-4), 4,22-4,31 (m, 1H, H-3), 5,24 (dt, *J* = 1,5, 10,6 Hz, 1H, H-2), 5,38 (dt, *J* = 1,6, 17,3 Hz, 1H, H-2), 5,85 (ddd, *J* = 5,5, 10,6, 17,3 Hz, 1H, H-1),

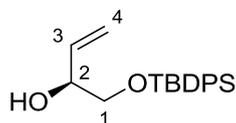
²⁶³ León F., Brouard I., Rivera A., Torres F., Rubio S., Quintana J., Estévez F., Bermejo F. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5830-5839.

²⁶⁴ Kamal A., Reddy P. V., Prabhakar S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1120-1124.

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 25,5 (Me), 26,8 (Me), 65,3 (C5), 72,3 (C3), 78,5 (C4), 109,8 (C1), 117,3 (Cq), 136,3 (C2),

CPG 50 °C à 150 °C 5 °C/min $t_{163} = 10,0$ min (81 %), $t_{162} = 10,5$ min (19%).

(S)-1-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)but-3-én-2-ol



(S)-166

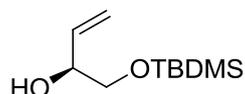
Du PPh_3 (12,7 g, 48,7 mmol, 1,2 éq.), et de l'imidazole (8,3 g, 121,7 mmol, 3 éq.) sont ajoutés à une solution d'alcool primaire **165** (16,25 g, 40,56 mmol) dans le toluène anhydre (200 mL). Le mélange est chauffé à 80 °C, puis I_2 (13,38 g, 52,73 mmol, 1,3 éq.) est additionné par portion. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 h. La réaction est refroidie à l'aide d'un bain de glace et une solution aqueuse saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec du Et_2O (3 \times 300 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4), et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le dérivé iodé est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 98/2 à 97/3) pour conduire au dérivé iodé intermédiaire qui est engagé dans la réaction suivante.

Le dérivé iodé est dissous dans MeOH (250 mL), puis du zinc est ajouté (10,6 g, 162 mmol, 4 éq.) au mélange. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 h au bout desquelles le mélange est ramené à température ambiante et filtré sur célite. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif puis le brut purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 97,5/2,5 à 97/3) pour fournir l'alcool chiral (S)-**166** (12,1 g, 91 %).

$R_f = 0,5$ (EP/AcOEt, 90/10),

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (s, 9H, *t*-Bu), 2,63 (s, 1H, OH), 3,54 (dd, $J = 7,5, 10,1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{A}-1}$), 3,70 (dd, $J = 3,8, 10,1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{B}-1}$), 4,18 (s, 1H, H-2), 5,16 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{cis}-4}$), 5,31 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{trans}-4}$), 5,79 (ddd, $J = 5,6, 10,5, 17,1$ Hz, 1H, H-3), 7,30-7,52 (m, 6H, Ph), 7,67 (m, 4H, Ph),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,4 (Cq *t*-Bu), 27,0 (*t*-Bu), 67,8 (C1), 73,2 (C2), 116,7 (C4), 128,0 (C_{ortho} Ph), 130,0 (C_{para} Ph), 133,2 (Cq Ph), 133,3 (Cq Ph), 135,7 ($\text{C}_{\text{méta}}$ Ph), 135,7 ($\text{C}_{\text{méta}}$ Ph), 136,8 (C3).

(S)-1-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)but-3-én-2-ol**(S)-167**

Du PPh₃ (14,1 g, 53,8 mmol, 1,2 éq.), et de l'imidazole (9,2 g, 134,6 mmol, 3 éq.) sont ajoutés à une solution d'alcool primaire (12,4, 44,86 mmol) dans le DCM anhydre (200 mL). Le mélange est chauffé à reflux, puis I₂ (14,8 g, 58,3 mmol, 1,3 éq.) est additionné par portion. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 h. La réaction est refroidie à l'aide d'un bain de glace et une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ (300 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec du Et₂O (3 × 300 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄), et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le dérivé iodé est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 98/2 à 97/3) pour conduire au dérivé iodé intermédiaire qui est engagé dans la réaction suivante.

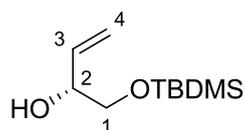
Le dérivé iodé est dissous dans MeOH (150 mL), puis du zinc est ajouté (11,7 g, 179 mmol, 4 éq.) au mélange. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 h au bout desquelles le mélange est ramené à température ambiante et filtré sur célite. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif puis le brut purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 97,5/2,5 à 97/3) pour fournir l'alcool chiral (S)-**167** (8,17 g, 90 %).

$R_f = 0,7$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} + 4,0$ (c 1,11, CHCl₃),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 0,00 (s, 6H, Me₂Si), 0,78 (s, 9H, *t*-Bu), 2,42 (sl, 1H, OH), 3,37 (dd, $J = 7,7, 9,9$ Hz, 1H, H_A-1), 3,58 (dd, $J = 3,7, 10,0$ Hz, 1H, H_B-1), 3,95-4,25 (m, 1H, H-2), 5,11 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, H_{cis}-4), 5,26 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H, H_{trans}-4), 5,62-5,85 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ -5,2 (Me₂Si), 22,9 (Cq *t*-Bu), 26,1 (*t*-Bu), 67,2 (C1), 73,2 (C2), 116,7 (C4), 136,8 (C3).

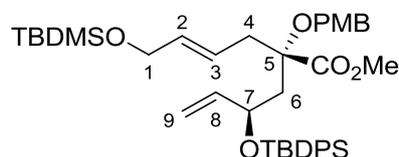
(R)-1-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)but-3-én-2-ol**(R)-167**

D'après la même procédure que pour obtenir (S)-**167** alcool chiral insaturé.

$[\alpha]_D^{20} -5,0$ (c 1,07, CHCl₃),

La configuration du carbone est confirmée par les esters de Mosher, la littérature ne donnant qu'une valeur absolue du pouvoir rotatoire.²⁶⁵

(*S,E*)-6-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-2-[(*R*)-2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)but-3-ényl]-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-4-énoate de méthyle



(*S*)-168

L'ester (*S,R,S*)-**255** (564 mg, 0,82 mmol) est engagé dans un réarrangement d'Ireland-Claisen selon les conditions générales pour conduire à l'ester (*S*)-**168** (426 mg, 74 %) avec un dr 90/10.

$R_f = 0,66$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} -19,5$ (c 1,16, CHCl_3),

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0,04-0,06 (m, 6H, Me_2Si), 0,90 (s, 9H, *t*-Bu), 1,02 (s, 9H, *t*-Bu), 2,15-2,27 (m, 2H, H-6), 2,44 (dd, $J = 4,0, 16,1$ Hz, 1H, H_A -4), 2,63-2,70 (m, 1H, H_B -4), 3,55 (s, 3H, MeO), 3,78 (s, 3H, MeO), 4,05 (m, 2H, H-1), 4,23-4,32 (m, 3H, H-7, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,74 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H, H_{trans} -9), 4,78 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, H_{cis} -9), 5,49-5,58 (m, 2H, H-2, H-3), 5,78 (ddd, $J = 7,5, 10,0, 17,4$ Hz, 1H, H-8), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{méta}}$ PMB), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,29-7,43 (m, 6H, Ph), 7,59-7,70 (m, 4H, Ph),

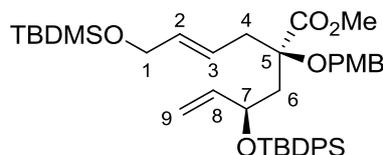
$^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ -5,2 (Me_2Si), 18,4 (Cq *t*-Bu), 19,3 (Cq *t*-Bu), 26,0 (*t*-Bu), 27,0 (*t*-Bu), 37,1 (C4), 43,2 (C6), 51,6 (MeO), 55,3 (MeO), 63,7 (C1), 65,7 (CH_2Ar), 71,9 (C7), 81,0 (C5), 113,6 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 115,2 (C9), 124,3 (C2), 127,3 (Ph), 127,5 (Ph), 129,2 (C_{ortho} PMB), 129,5 (Ph), 129,6 (Ph), 130,4 (Cq PMB), 133,5 (C3), 134,0 (Cq Ph), 134,1 (Cq Ph), 136,0 (Ph), 136,1 (Ph), 140,5 (C8), 159,0 (C_{para} PMB), 173,2 (CO),

IR (net) ν_{max} 3072, 3048, 2998, 2954, 2931, 2895, 2857, 1739, 1514, 1250, 1112, 837, 703 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{NaSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 725,3670, trouvée : 725,3657.

²⁶⁵ Yadav J. S., Reddy B. V. S., Reddy K. S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5333-5336.

(*R,E*)-6-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-2-[(*R*)-2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)but-3-ényl)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-4-énoate de méthyle



(*R*)-168

L'ester (*R,R,R*)-**255** (499 mg, 0,72 mmol) est engagé dans un réarrangement d'Ireland-Claisen selon les conditions générales pour conduire à l'ester (*R*)-**168** (329 mg, 65 %) avec un dr > 95/5.

$R_f = 0,6$ (EP/AcOEt, 90/10),

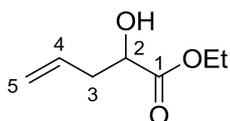
$[\alpha]_D^{20} -10,2$ (c 1,00, CHCl₃),

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,14 (s, 6H, Me₂Si), 0,99 (s, 9H, *t*-Bu), 1,13 (s, 9H, *t*-Bu), 2,25 (dd, $J = 8,7, 14,4$ Hz, 1H, H_A-6), 2,36 (dd, $J = 4,4, 14,3$ Hz, 1H, H_B-6), 2,60-2,70 (m, 2H, H-4), 3,67 (s, 3H, MeO), 3,87 (s, 3H, MeO), 4,16 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H, H-1), 4,25 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, CH_AH_BPh), 4,44 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, CH_AH_BPh), 4,49 (dd, $J = 7,9, 12,2$ Hz, 1H, H-7), 4,92 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H, H_{trans}-9), 4,93 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, H_{cis}-9), 5,56-5,69 (m, 2H, H-2, H-3), 5,85 (ddd, $J = 7,6, 10,2, 17,5$ Hz, 1H, H-8), 6,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H_{méta} PMB), 7,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H, Ph), 7,44-7,56 (m, 2H, Ph), 7,69-7,81 (m, 4H, Ph),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ -4,8 (Me₂Si), 18,8 (Cq *t*-Bu), 19,7 (Cq *t*-Bu), 26,4 (*t*-Bu), 27,4 (*t*-Bu), 38,7 (C4), 43,9 (C6), 51,9 (MeO), 55,7 (MeO), 64,1 (C1), 65,6 (CH₂Ar), 71,9 (C7), 81,3 (C5), 114,0 (C_{méta} PMB), 115,9 (C9), 124,6 (C2), 127,8 (Ph), 127,9 (Ph), 129,3 (C_{ortho} PMB), 129,9 (Ph), 130,0 (Ph), 131,0 (Cq PMB), 133,9 (C3), 134,5 (Cq Ph), 136,4 (Ph), 136,4 (Ph), 140,2 (C8), 159,3 (C_{para} PMB), 173,8 (CO),

IR (net) ν_{\max} 3072, 3048, 2954, 2931, 2895, 2857, 1744, 1514, 1428, 1250, 1112, 837, 702 cm⁻¹,

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₄₁H₅₈O₆NaSi₂ [M+Na]⁺ : 725,3670, trouvée : 725,3660.

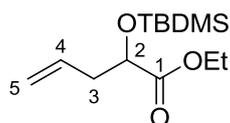
2-Hydroxypent-4-énoate d'éthyle**175**

Une solution de glyoxalate d'éthyle (7,2 mL, 36,6 mmol, 50 % dans le toluène) est diluée dans un mélange THF/H₂O, puis refroidie à 0 °C. Du bromure d'allyle (4,7 mL, 55 mmol) est ajouté, ainsi que des copeaux d'indium (4,2 g, 36,6 mmol) par portions. Le bain de glace est laissé jusqu'à ce que la réaction exothermique ait cessée, puis le mélange réactionnel est agité pendant 16 h. Le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif pour obtenir une huile. Du DCM (100 mL) et de l'eau (100 mL) sont ajoutés puis le tout est filtré sur célite, rincé avec du DCM (50 mL). Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 × 100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif pour obtenir une huile jaune pâle (4,56 g) qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 90/10). L'alcool **175** est obtenu sous forme d'huile incolore (3,6 g, 68 %).

$R_f = 0,65$ (EP/AcOEt, 80/20),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH₃CH₂), 2,37-2,52 (m, 1H, H_A-3), 2,52-2,68 (m, 1H, H_B-3), 2,97 (2 × s, 1H, OH), 4,12-4,37 (m, 3H, CH₃CH₂, H-2), 5,09-5,22 (m, 2H, H-5), 5,82 (ddt, $J = 7,1, 10,1, 17,4$ Hz, 1H, H-4),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 14,4 (CH₃), 38,8 (C3), 61,8 (CH₂), 70,1 (C2), 118,8 (C5), 132,7 (C4), 174,6 (C1).

2-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-énoate d'éthyle

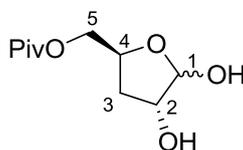
176

A une solution d'ester **175** (827 mg, 5,73 mmol) dans le DMF (5 mL) à 0 °C, sont ajoutés de l'imidazole (781 mg, 11,5 mmol, 2 éq.) et du TBDMSCl (1,04 g, 6,8 mmol, 1,2 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h. Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (10 mL) est ajoutée et puis la phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 × 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄) et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/Et₂O 95/5). L'ester protégé **176** est obtenu sous forme d'huile incolore (1,27 g, 85 %)

$R_f = 0,9$ (EP/AcOEt, 90/10),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (2 × s, 9H), 1,21 (2 × t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH₃CH₂), 2,41 (m, 2H, H-3), 4,00-4,26 (m, 3H, CH₃CH₂, H-2), 5,04 (m, 2H, H-4), 5,76 (m, 1H, H-4).

3-Désoxy-5-pivaloate-D-xylofuranose



209

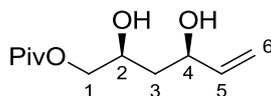
Le composé protégé **208** (7,47 g, 28,92 mmol) est dissous dans une solution d'acide acétique à 80 % (200 mL) et chauffé à 70 °C pendant 8 h. L'avancée de la réaction est contrôlée par CCM jusqu'à disparition du produit de départ. Le mélange réactionnel est concentré et purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 40/60) pour conduire à l'aldol **209** (4,14 g, 66 %) sous forme de mélange d'anomères ($\alpha/\beta \approx 1/1$).

$R_f = 0,52$ (AcOEt), $R_f = 0,40$ (Et₂O),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,06-1,33 (m, 9H, *t*-Bu), 1,86-2,18 (m, 2H, H-3), 3,62-4,37 (m, 4H, H-2, H-5, OH), 4,51 (m, 1H, H-4), 5,31 (m, 2H, H-1, OH),

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 27,1 (*t*-Bu), 33,8 (C3), 34,0 (C3), 38,8 (Cq *t*-Bu), 66,0 (C5), 67,4 (C5), 71,3 (C2), 74,3 (C4), 75,9 (C2), 77,2 (C4), 97,1 (C1), 102,8 (C1), 178,7 (CO), 178,9 (CO).

Pivalate de (2*S*,4*R*)-2,4-dihydroxyhex-5-ényle



210

Le composé **216** (487 mg, 1.85 mmol) est dissous dans une solution aqueuse d'acide acétique à 60 % (10 mL) et agité pendant 4 h. Le mélange réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif et séché azéotropiquement avec du toluène. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 to 50/50) pour conduire au diol **210** sous forme d'huile incolore (361 mg, 90 %).

$R_f = 0,55$ (EP/AcOEt, 60/40),

$[\alpha]_D^{20} +5,8$ (c 1,15, CHCl_3),

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 1,59-1,78 (m, 2H, H-3), 3,44 (s, 2H, OH), 4,24-3,94 (m, 3H, H1, H-2), 4,40 (dd, $J = 12,8, 6,0$ Hz, 1H, H-4), 5,13 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, H-6), 5,28 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H, H-6), 5,88 (ddd, $J = 16,7, 10,4, 6,0$ Hz, 1H, H-5),

$^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 27,59 ($t\text{-Bu}$), 39,28 (C3), 39,74 (Cq $t\text{-Bu}$), 68,68 (C1), 70,55 (C2), 73,24 (C4), 115,36 (C6), 140,68 (C5), 179,25 (CO),

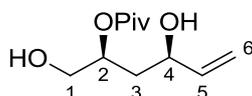
IR (net) ν_{max} 3412, 2975, 2911, 2874, 1731, 1481, 1399, 1286, 1165, 991, 925 cm^{-1} ,

MS (ESI) m/z (%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 239 (100),

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 239,1259, trouvée : 239,1260,

Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C 61,09, H 9,32, trouvée : C 61,26, H 9,46.

Pivalate de (2*S*,4*R*)-1,4-dihydroxyhex-5-én-2-yle



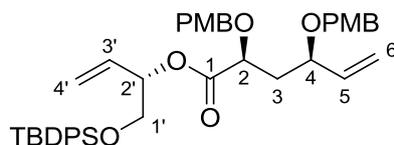
211

Produit de migration de la réaction de Wittig sur le lactol **209**.

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,12-1,28 (m, 9H, $t\text{-Bu}$), 1,61-1,78 (m, 1H, $\text{H}_A\text{-3}$), 1,79-1,95 (m, 1H, $\text{H}_B\text{-3}$), 3,36-3,84 (m, 4H, H-1, H-2, OH), 5,16-5,28 (m, 2H, H-6), 5,38 (m, 1H, H-4), 5,82 (ddd, $J = 6,4, 10,5, 17,1$ Hz, 1H, H-5),

$^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 27,2 ($t\text{-Bu}$), 37,7 (C3), 38,9 (Cq $t\text{-Bu}$), 66,6 (C1), 69,2 (C2 ou C4), 72,4 (C2 ou C4), 117,2 (C6), 136,1 (C5), 178,1 (CO).

(2*S*,4*R*)-2,4-bis(4-Méthoxybenzyloxy)hex-5-énoate de (S)-1-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)but-3-én-2-yle



213

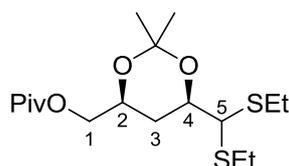
L'alcool primaire **212** (64 mg, 0,172 mmol) est converti en ester **213** (61 mg, 51 %) sous forme d'huile incolore selon la procédure décrite pour obtenir le composé **224**.

$R_f = 0,30$ (EP/AcOEt, 95/5),

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 9H, *t*-Bu), 1,94 (ddd, $J = 4,4, 7,7, 13,8$ Hz, 1H, H_A -3), 2,14-2,23 (m, 1H, H_B -3), 3,77 (s, 3H, MeO), 3,78 (s, 3H, MeO), 3,68-3,81 (m, 2H, H -1'), 3,94-4,03 (m, 2H, H -2, H -4), 4,23 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, $\text{C}2\text{-OCH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,26 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, $\text{C}4\text{-OCH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,44 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, $\text{C}4\text{-CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,60 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, $\text{C}2\text{-CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 5,09 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{trans}}\text{-6}$), 5,17 (dd, $J = 1,0, 10,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{cis}}\text{-4}'$), 5,19-5,24 (m, 1H, $\text{H}_{\text{cis}}\text{-6}'$), 5,27 (dd, $J = 1,1, 17,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{trans}}\text{-4}'$), 5,49 (dd, $J = 6,5, 10,7$ Hz, 1H, H -2'), 5,64-5,71 (m, 1H, H -5), 5,74 (ddd, $J = 6,3, 10,6, 17,2$ Hz, 1H, H -3'), 6,79-6,85 (m, 4H), 7,17-7,23 (m, 4H), 7,33-7,44 (m, 6H, Ph), 7,67 (m, 4H, Ph).

$^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 19,3 (Cq *t*-Bu), 26,8 (*t*-Bu), 38,5 (C3), 55,2 (MeO), 65,3 ($\text{C}1'$), 70,0 (CH_2Ar), 71,8 (CH_2Ar), 74,7 (C2), 75,6 ($\text{C}2'$), 77,1 (C4), 113,7 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 113,7 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 118,3 (C6), 118,6 ($\text{C}4'$), 127,7 (Ph), 129,4 (C_{ortho} PMB), 129,7 (Ph), 129,8 (Ph), 129,8 (Ph), 130,6 (Cq Ph), 132,9 ($\text{C}3'$), 133,2 (Cq PMB), 133,2 (Cq PMB), 135,5 (Ph), 135,6 (Ph), 138,0 (C5), 159,0 (C_{para} PMB), 159,3 (C_{para} PMB), 171,8 (C1).

Pivalate de (2*S*,4*R*)-5-bis(éthylthio)-2,4-*O*-isopropylidènylpentyle



215

A une solution de diol décrit par la synthèse de White²⁰⁴ **214** (2,34 g, 7,20 mmol) dans du DMP (5 mL) est ajouté de l'APTS (137 mg, 0,72 mmol, 0,1 éq.) et du tamis moléculaire (3Å). Le mélange est agité pendant 8 h à température ambiante puis filtré sur papier filtre et rincé avec de l'AcOEt (50 mL). Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (50 mL) est ajoutée puis

les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 × 50 mL), et les phases organiques combinées, séchées (MgSO₄), puis concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile brune résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 80/20) pour conduire à l'acétonide **215** sous forme d'huile incolore (2,01 g, 77 %).

R_f 0,66 (EP/ AcOEt 90/10),

$[\alpha]_D^{20}$ -6,0 (c 1,05, CHCl₃),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,21(s, 9H, *t*-Bu), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,41 (s, 3H, Me), 1,43 (s, 3H, Me), 1,67 (m, 2H, H-3), 2,57-2,80 (m, 4H, CH₂CH₃), 3,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H, H-5), 4,21-3,98 (m, 4H, H-1, H-2, H-4),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 14,9 (CH₂CH₃), 15,0 (CH₂CH₃), 20,0 (Me), 26,1 (CH₂CH₃), 27,5 (Me), 30,2 (C3), 30,8 (CH₂CH₃), 39,1 (Cq *t*-Bu), 55,8 (C5), 67,0 (C1), 67,7 (C2), 73,4 (C4), 99,5 (Cq), 178,6 (CO),

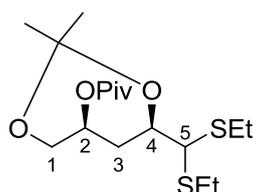
FTIR (net) ν_{\max} 2970, 2929, 2871, 1732, 1480, 1380, 1285, 1202, 1159, 994 cm⁻¹,

MS (ESI) m/z 403 [M+K]⁺, 387 [M+Na]⁺, 347 (base),

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₁₇H₃₂O₄S₂Na [M+Na]⁺ : 387,1640, trouvée : 387,1628,

Analyse élémentaire calculée pour C₁₇H₃₂O₄S₂ : C 56,01, H 8,85, S 17,59, trouvée : C 55,80, H 8,82, S 17,30.

Pivalate de (2*S*,4*R*)-5-bis(éthylthio)-1,4-*O*-isopropylidènylpentan-2-yle



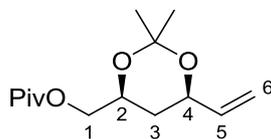
215a

Produit de migration lors de réaction pour former le composé **215**.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (s, 9H, *t*-Bu), 1,23 (m, 6H, CH₃CH₂), 1,31 (s, 3H, Me), 1,37 (s, 3H, Me), 1,87 (ddd, J = 3,7, 10,5, 14,6 Hz, 1H, H_A-3), 2,12 (d, J = 14,6 Hz, 1H, H_B-3), 2,53-2,86 (m, 4H, CH₃CH₂), 3,70-3,92 (m, 3H), 4,29 (dd, J = 5,1, 10,1 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 14,6 (CH_2CH_3), 14,6 (CH_2CH_3), 24,7 (Me), 25,3 (Me), 25,5 (CH_2CH_3), 26,0 (CH_2CH_3), 27,3 (*t*-Bu), 38,1 (C3), 39,1 (Cq *t*-Bu), 56,2 (C5), 62,6 (C1), 70,2 (C2 ou C4), 71,0 (C2 ou C4), 101,3 (Cq), 177,9 (CO).

Pivalate de (2*S*,4*R*)-2,4-*O*-isopropylidènylpent-5-ényle



216

A une solution du dithioacétal **215** (1,26 g, 3,44 mmol) dans un mélange MeCN/ H_2O (4/1, 58 mL) sont additionnée du CaCO_3 (2,75 g, 27,52 mmol, 8 éq.) et de l' HgCl_2 (3,74 g, 13,76 mmol), puis le mélange réactionnel est agité pendant 6 h à température ambiante. Le mélange est filter sur célite et rince avec du DCM (100 mL). Les phases organiques sont successivement lavées avec une solution aqueuse de NH_4AcO (5 M) and et de saumure, puis séchées (Na_2SO_4) et concentré sous pression réduite pour obtenir l'aldéhyde qui est utilisé dans la réaction suivante. Une solution à 4 M de méthylsulfoxyde méthylure de sodium dans le DMSO (2,6 mL, 10,32 mmol, 3 éq.), (prepare à partir de NaH et de DMSO, chauffé à 70 °C pendant 30 min) est ajoutée à une suspension de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\cdot\text{Br}$ (3,69 g, 10,32 mmol, 3 éq.) dans l' Et_2O anhydre (34 mL) à température ambiante. Le mélange est agité pendant 30 min, et à la suspension jaune d'ylure, est ajoutée la solution d'aldéhyde dans l' Et_2O anhydre (34 mL) à l'aide d'une canule, puis le mélange réactionnel est agité pendant 16 h. La réaction est arrêtée par ajout d'eau (50 mL), et les composés organiques sont extraits à l' Et_2O (3×50 mL). Les phases organiques combines sont séchées (Na_2SO_4), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 80/20) pour conduire à l'oléfine **216** sous forme d'huile incolore (718 mg, 81 %).

R_f 0,53 (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} + 15,9$ (*c* 1,11, CHCl_3),

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (s, 9H, *t*-Bu), 1,29 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H, H-3), 1,36 (s, 3H, Me), 1,40 (s, 3H, Me), 1,49 (dt, $J = 12,5, 2,5$ Hz, 1H, H-3), 3,88-4,18 (m, 3H, H-2, H-1), 4,30 (m, 1H, H4), 5,07 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{cis-6}}$), 5,20 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{trans-6}}$), 5,76 (ddd, $J = 16,6, 10,4, 5,8$ Hz, 1H, H-5),

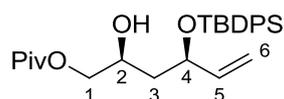
^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 18,65, 26,13, 28,99, 32,07, 37,78, 65,65, 66,04, 68,75, 97,77, 114,69, 137,38, 177,25,

FTIR (net) ν_{max} 2982, 2914, 1735, 1481, 1380, 1285, 1152 cm^{-1} ,

MS (ESI) m/z (%) 279 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 239 (100),

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 279,1572, trouvée : 279,1579.

Pivalate de (2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)-2-hydroxyhex-5-ényle



217

A une solution de diol **210** (289 mg, 1,34 mmol) et d'imidazole (273 mg, 4,02 mmol, 3 éq.) dans le DCM anhydre (10 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de TBDPSCl (410 μL , 1,61 mmol, 1,2 éq.) dans le DCM anhydre (5 mL) puis le mélange réactionnel est agité pendant 16 h sous argon. Le mélange est traité avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (20 mL) et extrait avec du (3 \times 25 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (Na_2SO_4), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 90/10) pour conduire à l'alcool **217** sous forme d'huile dense incolore [356 mg, 58 %, (84 % basé sur le taux de conversion du produit de départ)].

$R_f = 0,46$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} -16,3$ (c 1,15, CHCl_3),

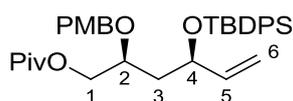
^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 9H, *t*-Bu), 1,10 (s, 9H, *t*-Bu), 1,50 (ddd, $J = 2,9, 6,9, 14,0$ Hz, 1H, H-3), 1,57-1,82 (m, 1H, H-3), 2,20 (s, 1H, OH), 3,68-4,02 (m, 3H, H-1, H-2), 4,33 (m, 1H, H-4), 4,85 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, H-6), 4,90 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H, H-6), 5,72 (ddd, $J = 6,7, 10,4, 17,1$ Hz, 1H, H-5), 7,18-7,47 (m, 6H), 7,47-7,73 (m, 4H),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,4 (Cq TBDPS), 27,2 (CH_3 TBDPS), 27,4 (CH_3 Piv), 39,0 (Cq Piv), 41,2 (C3), 67,6 (C2), 68,5 (C1), 73,2 (C4), 115,6 (C6), 127,6 (*Cortho* Ph), 127,8 (*Cortho* Ph), 129,8 (*Cpara* Ph), 130,0 (*Cpara* Ph), 133,9 (Cq Ph), 136,0 (*Cméta* Ph), 136,1 (*Cméta* Ph), 140,2 (C5), 178,7 (CO),

IR (net) ν_{max} 3496, 3072, 2959, 2932, 2858, 1731, 1428, 1285, 1163, 1112, 702 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{NaSi}$ 477,2437, trouvée : 477,2434.

Pivalate de (2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-5-ényle



222

A une solution d'alcool secondaire **217** (2,0 g, 4,40 mmol) dans le DCM (20 mL) sous argon est ajouté du PMBTCA (2,5 g, 8,80 mmol) et du CSA (102 mg, 0,44 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 72 h, puis une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (25 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 × 25 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 98/2 à 90/10) pour conduire à l'oléfine **222** sous forme d'huile incolore (1,96 g, 77 %).

$R_f = 0,70$ (EP/AcOEt, 95/5),

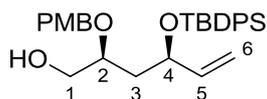
$[\alpha]_D^{20} - 25,4$ (c 1,04, CHCl₃),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (s, 9H, *t*-Bu), 1,19 (s, 9H, *t*-Bu), 1,63 (dt, $J = 5,3, 13,5$ Hz, 1H, H-3), 1,92 (ddd, $J = 4,7, 8,4, 13,4$ Hz, 1H, H-3), 3,58 (m, 1H, H-2), 3,78 (s, 3H, MeO), 3,94 (dd, $J = 5,7, 11,6$ Hz, 1H, H-1), 4,11 (dd, $J = 3,8, 11,6$ Hz, 1H, H-1), 4,27 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, CH_ACH_BAr), 4,29 (m, 1H, H-4), 4,44 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H, CH_ACH_BAr), 4,76 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H, H_A-6), 4,91 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, H_B-6), 5,73 (ddd, $J = 7,1, 10,2, 17,2$ Hz, 1H, H-5), 6,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{mé}ta PMB), 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,28-7,47 (m, 6H, Ph), 7,64 (m, 4H, Ph),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 19,7 (C_qTBDPS), 27,5 (CH₃ TBDPS), 27,7 (CH₃ Piv), 39,2 (C_q Piv), 40,7 (C3), 55,7 (MeO), 66,4 (C1), 71,4 (CH₂Ar), 72,7 (C4), 73,7 (C2), 114,1 (C_{mé}ta PMB), 115,8 (C6), 127,8 (TBDPS), 128,0 (TBDPS), 129,6 (C_{ortho} PMB), 130,0 (TBDPS), 130,1 (TBDPS), 131,0 (C_q PMB), 134,4 (C_q TBDPS), 134,5 (C_q TBDPS), 136,3 (TBDPS), 136,4 (TBDPS), 140,7 (C5), 159,5 (C_{para} PMB), 178,8 (CO),

IR (net) ν_{\max} 3072, 3048, 2958, 2932, 2858, 1731, 1613, 1514, 1427, 1248, 1161, 1112, 1036, 822, 702 cm⁻¹,

HRMS (ESI) m/z calculée pour [M+Na]⁺ : C₃₆H₄₆O₅NaSi 597,3012, trouvée : 597,3015.

(2*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-5-én-1-ol**223**

Une solution de DIBAL (1M dans le toluène, 3,5 mL, 3,51 mmol, 1,5 éq.) est ajoutée à une solution d'ester **222** (1,35 g, 2,34 mmol) dans le DCM (25 mL) à -78 °C, puis agité pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite traité avec une solution aqueuse saturée en tartrate de potassium et de sodium (50 mL), et agité vigoureusement pendant 6 h. Les matières organiques sont extraites avec du DCM (3 × 25 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/2 à 60/40) pour conduire à l'alcool primaire **223** sous forme d'huile incolore (1,11 g, 95 %).

$R_f = 0,55$ (EP/AcOEt, 80/20),

$[\alpha]_D^{20} - 16,7$ (c 1,03, CHCl₃),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (s, 9H, *t*-Bu), 1,49-1,78 (m, 1H, H_A-3), 1,78-2,04 (m, 1H, H_B-3), 2,25 (s, 1H, OH), 3,33 (dd, $J = 4,8, 10,9$ Hz, 1H, H_A-1), 3,41-3,65 (m, 2H, H_B-1, H-2), 3,73 (s, 3H, MeO), 4,24-4,43 (m, 3H, H-4, CH₂Ar), 4,88 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H, H_{trans}-6), 4,94 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H, H_{cis}-6), 5,78 (ddd, $J = 6,7, 10,4, 17,1$ Hz, 1H, H-5), 6,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{mé}ta PMB), 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,21-7,50 (m, 6H, Ph), 7,66 (m, 4H, Ph),

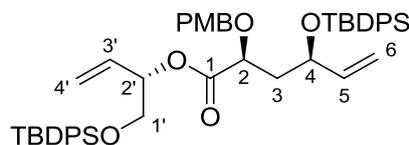
¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 19,4 (Cq *t*-Bu), 27,1 (*t*-Bu), 39,5 (C3), 55,3 (MeO), 64,3 (C1), 70,8 (CH₂Ar), 72,4 (C4), 76,0 (C2), 113,8 (C_{mé}ta PMB), 115,2 (C6), 127,5 (C_{ortho} Ph), 127,7 (C_{ortho} Ph), 129,4 (C_{ortho} PMB), 129,7 (C_{para} Ph), 129,8 (C_{para} Ph), 130,5 (Cq PMB), 133,9 (Cq Ph), 134,0 (Cq Ph), 136,0 (C_{mé}ta Ph), 136,1 (C_{mé}ta Ph), 140,4 (C5), 159,2 (C_{para} PMB),

IR (net) ν_{\max} 3439, 3071, 3048, 2999, 2931, 2857, 1612, 1513, 1427, 1248, 1112, 1037, 822 cm⁻¹,

MS (ESI) m/z (%) [M+Na]⁺ : 513 (100),

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₃₀H₃₈O₄NaSi [M+Na]⁺ : 513,2437, trouvée : 513,2440.

4-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-5-énoate de (2*S*,4*R*)-(S)-1-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)but-3-én-2-yle



224

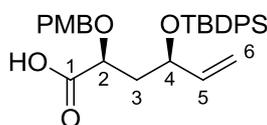
A une solution de $(\text{COCl})_2$ (284 μL , 3,36 mmol, 5 éq.) dans le DCM (10 mL) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ est ajouté du DMSO (480 μL , 6,72 mmol, 10 éq.), puis le mélange est agité pendant 20 min. Une solution d'alcool primaire **223** (330 mg, 0,672 mmol) dans le DCM (5 mL) est ajoutée à l'aide d'une canule dans le mélange réactionnel qui est agité pendant 1 h supplémentaire. Puis, de la Et_3N (2,06 mL, 14,78 mmol, 22 éq.) est ajoutée et le mélange réactionnel est réchauffé à $0\text{ }^\circ\text{C}$ et agité pendant 1 h au bout de laquelle une solution aqueuse saturée en NaCl (40 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite au DCM ($3 \times 40\text{ mL}$), et les phases organiques combinées sont séchées (Na_2SO_4), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif pour fournir l'aldéhyde intermédiaire qui est utilisé immédiatement. Le brut est dissous dans un mélange *t*-BuOH/ H_2O /THF (1/1/1, 15 mL) et refroidi à $0\text{ }^\circ\text{C}$. A cette solution sont ajoutés successivement du méthyl-2-butène (4 mL, 6,72 mmol, 10 éq.), puis du NaClO_2 (455 mg, 4,03 mmol, 6 éq.), et du $\text{NaHPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (556 mg, 4,03 mmol, 6 éq.) dans H_2O (5 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 3 h à $0\text{ }^\circ\text{C}$, puis H_2O (20 mL) est ajouté, puis extrait avec de l'AcOEt ($3 \times 25\text{ mL}$). Les phases organiques combinées sont séchées (Na_2SO_4), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est séchée azéotropiquement avec du toluène puis estérifiée avec l'alcool **166** d'après la procédure générale avec du DCC. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 95/5) pour fournir l'ester **224** (264 mg, 50 %) sous forme d'huile incolore.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (s, 18H, *t*-Bu), 1,92-2,04 (ddd, $J = 2,4, 9,2, 13,8\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_A\text{-3}$), 2,15 (ddd, $J = 3,8, 10,5, 14,0\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_B\text{-3}$), 3,75 (dd, $J = 4,3, 11,0\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_A\text{-1}'$), 3,80 (s, 3H, MeO), 3,81 (dd, $J = 6,0, 11,0\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_B\text{-1}'$), 3,97 (dd, $J = 2,4, 10,4\text{ Hz}$, 1H, H-2), 4,15 (d, $J = 11,1\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,34 (ddd, $J = 3,7, 7,6, 9,2\text{ Hz}$, 1H, H-4), 4,54 (d, $J = 11,1\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,63 (d, $J = 17,2\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{trans}}\text{-6}$), 4,90 (d, $J = 10,5\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{cis}}\text{-6}$), 5,26 (d, $J = 10,6\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{cis}}\text{-4}'$), 5,33 (d, $J = 17,3\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{trans}}\text{-4}'$), 5,50-5,54 (ddd, $J = 4,3, 6,0, 6,4\text{ Hz}$, 1H, H-2'), 5,80 (ddd, $J = 6,4, 10,6, 17,0\text{ Hz}$, 1H, H-3'), 6,78 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 2H,

$H_{méta}$ PMB), 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,30-7,49 (m, 12H, Ph), 7,62-7,77 (m, 8H, Ph),

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 19,4 (Cq t -Bu), 26,9 (t -Bu), 27,2 (t -Bu), 41,0 (C3), 55,4 (MeO), 65,5 (C1'), 71,8 (CH_2Ar), 72,6 (C4), 74,8 (C2), 75,8 (C2'), 113,8 ($C_{méta}$ PMB), 116,0 (C6), 118,8 (C4'), 127,5 (Ph), 127,7 (Ph), 128,0 (Ph), 128,2 (Ph), 129,7 (C_{ortho} PMB), 129,8 (Ph), 129,9 (Cq PMB), 129,9 (Ph), 130,0 (Ph), 133,2 (C3'), 133,3 (Cq Ph), 133,4 (Cq Ph), 134,1 (Cq Ph), 134,3 (Cq Ph), 135,7 (Ph), 135,8 (Ph), 136,1 (Ph), 136,2 (Ph), 139,8 (C5), 159,4 (C_{para} PMB), 172,3 (C1).

Acide (2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-5-énoïque



225

Un mélange d'alcool primaire **223** (2,81 g, 5,73 mmol), de TEMPO (89 mg, 0,57 mmol, 10 mol%), dans un mélange de MeCN (0,2 M, 28 mL) et d'une solution de tampon phosphate (22 mL, 0,26 M, pH = 6,7) est chauffé à 35 °C. Ensuite une solution de NaClO_2 (1,05 g, 11,46 mmol) dans H_2O (4,6 mL) et une solution de NaOCl [0,11 mmol, 3,0 mL d'une solution de 600 μL à 9,4% NaOCl dans H_2O (20 mL)] sont additionnées simultanément pendant une durée de 3 h. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM jusqu'à disparition de l'alcool. Le mélange réactionnel est dilué avec H_2O (20 mL), et le pH est ajusté à 8,0 avec une solution aqueuse de NaOH à 2 N. Une solution aqueuse de Na_2SO_3 (1,22 g dans 20 mL de H_2O) refroidie est introduite et le mélange est agité pendant 30 min. Le pH de la solution est ajusté à 3-4 avec une solution d'HCl 1 N. Les composés organiques sont extraits avec de l' Et_2O (3 \times 50 mL).

Les phases organiques combinées sont séchées (MgSO_4), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 80/20) pour conduire à l'acide carboxylique **225** sous forme d'huile incolore (1,97 g, 68 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 42,0$ (c 1,07, CHCl_3),

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 9H, t -Bu), 1,89-2,14 (m, 2H, H-3), 3,79 (s, 3H, MeO), 3,97 (dd, $J = 3,6, 8,6$ Hz, 1H, H-2), 4,24 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,31 (m, 1H, H-4), 4,52 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,67 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H, $\text{H}_{trans-6}$), 4,89 (d, $J = 10,4$ Hz,

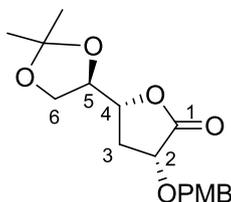
^1H , $\text{H}_{\text{cis-6}}$, 5,73 (ddd, $J = 7,3, 10,3, 17,2$ Hz, 1H, H-5), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{méta}}$ PMB), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,36 (m, 6H, Ph), 7,55 – 7,76 (m, 4H, Ph),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,7 (Cq *t*-Bu), 27,4 (*t*-Bu), 41,1 (C3), 55,7 (MeO), 72,5 (CH_2Ph), 72,5 (C4), 74,8 (C2), 114,2 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 116,3 (C6), 127,8 (Ph), 128,0 (Ph), 129,6 (Cq PMB), 130,0 (Ph), 130,1 (Ph), 130,2 (PMB), 134,2 (Cq Ph), 134,4 (Cq Ph), 136,4 (Ph), 136,4 (Ph), 140,0 (C5), 159,8 (C_{para} PMB), 178,3 (CO),

IR (net) ν_{max} 3072, 3048, 2958, 2932, 2894, 2858, 1718, 1612, 1514, 1427, 1249, 1112, 822, 702 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{NaSi}$ 527,2230, trouvée : 527,2242.

3-Désoxy-5,6-isopropylidène-2-(4-méthoxybenzyloxy)- γ -D-galactono-1,4-lactone



239

A une solution 3-désoxy-5,6-isopropylidène- γ -D-galactono-1,4-lactone **238** (3,86 g, 19,09 mmol) dans le DCM (125 mL) sous argon sont ajouté du PMBTCA (10,8 g, 38,18 mmol, 2 éq.) et du CSA (440 mg, 1,91 mmol, 10 mol%). Le mélange réactionnel est agité pendant 24 h, puis une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (150 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3×200 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (Na_2SO_4), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 50/50 à 20/80) pour conduire au composé **239** sous forme de solide blanc (4,48 g, 73 %).

$R_f = 0,6$ (EP/AcOEt, 50/50),

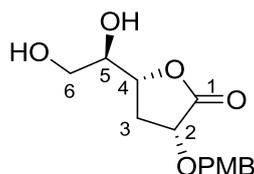
Pf = 73,9 °C,

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 24,8$ (c 1,03, CHCl_3),

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (s, 3H, Me), 1,42 (s, 3H, Me), 2,09 (ddd, $J = 3,7, 11,3, 12,7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{A-3}}$), 2,44 (ddd, $J = 6,0, 8,5, 14,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{B-3}}$), 3,80 (s, 3H, MeO), 3,84 (dd, $J = 6,0, 8,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{A-6}}$), 4,06 (dd, $J = 6,8, 8,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{B-6}}$), 4,15-4,42 (m, 2H, H-2, H-4), 4,21 (m, 1H, H-5), 4,67 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}\text{Ph}$), 4,87 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}\text{Ph}$), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{méta}}$ PMB), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 25,7 (MeO), 26,7 (MeO), 31,4 (C3), 55,7 (MeO), 65,3 (C6), 72,4 (CH_2PMB), 73,0 (C4), 76,2 (C5), 76,6 (C2), 110,7 (Me_2OC), 114,3 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 129,3 (C_q PMB), 130,3 (C_{ortho} PMB), 160,0 (C_{para} PMB), 174,8 (C1),
 IR (net) ν_{max} 3010, 2985, 2974, 2957, 2933, 2869, 2838, 1767, 1613, 1515, 1252, 1135 cm^{-1} ,
 HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 345,1314 trouvée : 345,1313.

3-Désoxy-2-(4-méthoxybenzyloxy)- γ -D-galactono-1,4-lactone



240

Une solution de 3-désoxy-5,6-isopropylidène-3-(4-méthoxybenzyloxy)- γ -D-galactono-1,4-lactone **239** (4,27 g, 13,25 mmol) dans l'acide acétique à 60 % (100 mL) est agitée à 60 °C pendant 2 h. Le mélange réactionnel est ensuite concentré et séché azéotropiquement avec le toluène. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 20/80 à 0/100) pour conduire au diol **240** sous forme de solide blanc (3,13 g, 84 %).

$R_f = 0,28$ (AcOEt 100),

Pf = 75,4 °C,

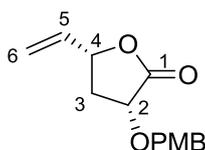
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 30,6$ (c 1,08, CHCl_3),

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 2,12 (dd, $J = 10,3, 22,5$ Hz, 1H, H_A -3), 2,30-2,58 (m, 1H, H_B -3), 3,33 (s, 1H, OH), 3,65 (m, 3H, H-5, H-6), 3,78 (s, 3H, MeO), 3,91 (s, 1H, OH), 4,27 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H, H-2), 4,39 (m, 1H, H-4), 4,64 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,82 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{méta}}$ PMB), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 31,6 (C3), 55,7 (MeO), 63,2 (C6), 72,5 (CH_2Ar), 73,2 (C5), 73,7 (C2), 77,5 (C4), 114,4 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 129,3 (C_q PMB), 130,3 (C_{ortho} PMB), 160,0 (C_{para} PMB), 176,0 (C1),

IR (net) ν_{max} 3370, 2936, 2842, 1773, 1613, 1517, 1457, 1306, 1252, 825, 817 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 305,1001, trouvée : 305,1004.

(2*R*,4*R*)-2-(4-Méthoxybenzyloxy)-4-vinylbutyrolactone**241**

Du PPh₃ (10,6 g, 40,5 mmol, 4 éq.), et de l'imidazole (1,5 g, 40,52 mmol, 4 éq.) sont ajoutés à une solution de diol **240** (2,86 g, 10,13 mmol) dans le THF anhydre (100 mL), puis I₂ (1,5 g, 40,52 mmol, 4 éq.) est additionné par portion. Le mélange est chauffé à reflux pendant 16 h. La réaction est refroidie à l'aide d'un bain de glace puis concentrée à l'évaporateur rotatif. De l'AcOEt (200 mL) est ajouté et la phase organique est successivement lavée avec une solution de NaOH 5 % (100 mL), une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ (100 mL) et une solution de saumure (100 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 80/20) pour conduire à l'oléfine **241** sous forme de solide jaune pâle (2,42 g, 96 %).

$R_f = 0,43$ (EP/AcOEt, 80/20),

Pf = 70,2 °C,

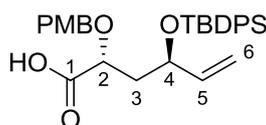
$[\alpha]_D^{20} + 48,2$ (*c* 1,16, CHCl₃),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,92-2,09 (m, 1H, H_A-3), 2,60 (ddd, $J = 5,8, 8,0, 13,6$ Hz, 1H, H_B-3), 3,81 (s, 3H, MeO), 4,26 (dd, $J = 8,1, 10,1$ Hz, 1H, H-2), 4,60-4,81 (m, 1H, H-4), 4,68 (d, $J = 11,4$ Hz, CH_AH_BAr), 4,89 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 5,28 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, H_A-6), 5,37 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H, H_B-6), 5,88 (ddd, $J = 6,8, 10,3, 17,1$ Hz, 1H, H-5), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{mé}ta PMB), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 38,1 (C3), 57,4 (MeO), 74,1 (C2), 75,1 (CH₂Ar), 79,2 (C4), 116,1 (C_{mé}ta PMB), 120,9 (C6), 131,1 (C_q PMB), 132,0 (C_{ortho} PMB), 137,3 (C5), 161,7 (C_{para}PMB), 176,9 (C1),

IR (net) ν_{\max} 3086, 3008, 2944, 2889, 2840, 1787, 1612, 1514, 1248, 1144, 1023, 945, 821 cm⁻¹,

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₁₄H₁₆O₄Na [M+Na]⁺ : 271,0946 trouvée : 271,0949.

Acide (2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-5-énoïque**243**

La lactone **241** (1,98 g, 7,99 mmol) est dissoute dans le méthanol (30 mL) et LiOH.H₂O (1,0 g, 24,0 mmol, 3 éq.) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 min, puis traité avec une résine acide Amberlite[®] IR 120. Le mélange est filtré et concentré à l'évaporateur rotatif. L'acide intermédiaire est traité avec une solution de diazométhane dans l'Et₂O et concentré à l'évaporateur rotatif. Le brut est dissous dans le DCM anhydre (50 mL). De l'imidazole (1,6 g, 24,0 mmol, 3 éq.) et du TBDPSCl (3,06 mL, 12,0 mmol, 1,5 éq.) sont ajoutés, puis le mélange réactionnel est agité pendant 6 h. Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (100 mL) est ajoutée, puis les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 × 100 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 90/10 à 80/20). La lactone **241** de départ est recyclée tandis que l'ester méthylique intermédiaire est dissous dans le méthanol (30 mL) en présence de LiOH.H₂O (1,0 g, 24,0 mmol, 3 éq.) puis agité pendant 16 h. Le mélange est traité avec une résine acide Amberlite[®] IR 120 puis filtré, concentré à l'évaporateur rotatif, séché azéotropiquement avec du toluène pour fournir l'acide carboxylique **243** sous forme de solide blanc cassé (2,14 g, 53 %).

Pf = 119,7 °C,

$[\alpha]_D^{20}$ -18,5 (*c* 1,13, CHCl₃),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (s, 9H, *t*-Bu), 1,74-1,98 (m, 1H, H_A-3), 1,98-2,24 (m, 1H, H_B-3), 3,79 (s, 3H, MeO), 4,08 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,18 (dd, *J* = 3,4, 9,0 Hz, 1H, H-2), 4,42 (m, 1H, H-4), 4,42 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,83 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H_{cis}-6), 4,84 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H, H_{trans}-6), 5,57-5,92 (m, 1H, H-5), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{méta} PMB), 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,27-7,49 (m, 6H, Ph), 7,56-7,81 (m, 4H, Ph), 10,13 (sl, 1H, CO₂H),

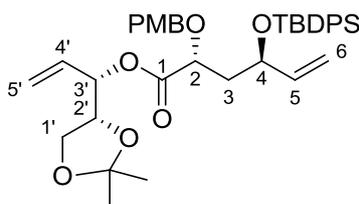
¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 19,8 (Cq TBDPS), 27,5 (*t*-Bu), 41,7 (C3), 55,7 (MeO), 72,1 (C4), 72,6 (CH₂PMB), 75,2 (C2), 114,2 (C_{méta} PMB), 116,2 (C6), 127,8 (C_{ortho} Ph), 128,0 (C_{ortho} Ph), 129,7 (Cq PMB), 130,0 (C_{para} Ph), 130,1 (C_{para} Ph), 130,2 (C_{ortho} PMB), 134,3 (Cq

Ph), 134,4 (C_q Ph), 136,4 (C_{mé}ta Ph), 136,5 (C_{mé}ta Ph), 140,4 (C5), 159,8 (C_{para} PMB), 178,8 (C1),

IR (net) ν_{\max} 3072, 3039, 2954, 2637, 1964, 1894, 1717, 1615, 1516, 1470, 1426, 1364, 1300, 1252, 1112, 1032, 928, 828 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₃₀H₃₆O₅NaSi [M+Na]⁺ : 527,2238 trouvée : 527,2230.

(2*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-5-énoate de (2*R*,3*S*)-1,2-*O*-isopropylidénylpentén-3-olate



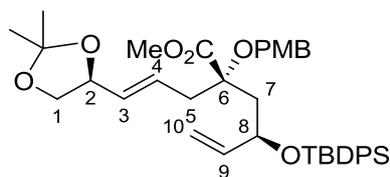
248

L'acide carboxylique **243** (2,35 g, 4,65 mmol) et l'alcool chiral **161** (735 mg, 5,58 mmol, 1,2 éq.) sont couplés d'après la procédure générale d'estérification avec le DCC. Une huile incolore (1,53 g, 50 %) est obtenue.

$R_f = 0,38$ (EP/AcOEt, 80/20),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (s, 9H, *t*-Bu), 1,37 (s, 3H, Me), 1,42 (s, 3H, Me), 1,77-1,92 (m, 1H, H_B-3), 1,99-2,10 (m, 1H, H_A-3), 3,79 (s, 3H, MeO) 3,75-3,87 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 2H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,37-4,42 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 5,23-5,47 (m, 3H), 5,77 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,25-7,46 (m, 6H), 7,56-7,75 (m, 4H),
¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 19,6, 25,6, 26,7, 27,2, 41,8, 55,4, 66,0, 71,8, 72,0, 74,4, 75,3, 76,6, 110,1, 113,9, 115,6, 119,7, 127,5, 127,7, 129,7, 129,8, 129,9, 132,5, 134,1, 134,2, 136,2, 136,3, 140,4, 159,5, 172,1.

(2*S*,6*S*,*E*)-2-[(*R*)-2-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)but-3-ényl]-6,7-*O*-isopropylidène-2-(4-méthoxybenzyloxy)-hept-4-énoate de méthyle



249

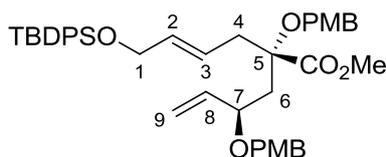
L'ester **248** (726 mg) est engagé dans un réarrangement d'Ireland-Claisen selon les conditions générales pour fournir l'ester **249** (577 mg, 78 %, dr 1/0,26).

$R_f = 0,35$ (EP/AcOEt, 90/10),

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (s, 9H), 1,34 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,11-2,28 (m, 2H), 2,41-2,74 (m, 2H), 3,39-3,49 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,75-3,81 (m, 3H), 3,91-4,02 (m, 1H), 4,08-4,16 (m, 1H), 4,24-4,44 (m, 3H), 4,73-4,89 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 5,54-5,69 (m, 1H), 5,69-5,84 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 7,24-7,48 (m, 6H), 7,58-7,70 (m, 4H),

$^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 19,1, 25,8, 26,6, 26,9, 38,1, 43,2, 51,4, 55,1, 65,0, 69,2, 71,2, 76,7, 80,7, 109,1, 113,5, 115,4, 127,3, 127,4, 128,4, 128,7, 129,4, 129,5, 130,3, 131,6, 133,9, 134,0, 135,9, 139,5, 158,8, 173,0.

(*S*,*E*)-6-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)-2-[(*R*)-2-(4-méthoxybenzyloxy)but-3-ényl]hex-4-énoate de méthyle



253

L'ester **213** (205 mg, 0,30 mmol) est engagé dans un réarrangement d'Ireland-Claisen selon les conditions générales pour conduire à l'ester **253** (22 mg, 36 %, dr 97/3).

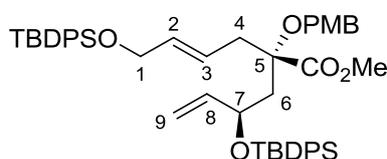
$R_f = 0,50$ (EP/AcOEt, 90/10),

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (s, 9H, *t*-Bu), 2,03 (dd, $J = 3,6, 14,7$ Hz, 1H, H_A-6), 2,35 (dd, $J = 8,7, 14,6$ Hz, 1H, H_B-6), 2,61 (dd, $J = 8,1, 15,1$ Hz, 1H, H_A-4), 2,86 (dd, $J = 5,8, 15,0$ Hz, 1H, H_B-4), 3,59 (s, 3H, CO_2Me), 3,81 (s, 3H, MeO), 3,81 (s, 3H, MeO), 3,93 (td, $J = 3,6, 8,3$ Hz, 1H, H-7), 4,18 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H, H-1), 4,20 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,29 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,41 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,44 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H,

CH_AH_BAr), 5,20 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H, $H_{trans-9}$), 5,22 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, H_{cis-9}), 5,65 (dt, $J = 4,6, 15,4$ Hz, 1H, H-2), 5,69-5,79 (m, 2H, H-3, H-8), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, PMB), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, PMB), 7,24 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H, PMB), 7,26 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H, PMB), 7,37-7,46 (m, 6H, Ph), 7,70 (d, $J = 7,1$ Hz, 4H, Ph).

^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19,2, 26,8, 35,8, 40,8, 51,7, 55,2, 64,3, 65,8, 69,8, 76,2, 81,1, 113,6, 113,7, 117,3, 124,3, 127,6, 129,2, 129,6, 129,8, 130,3, 132,9, 133,7, 135,5, 138,3, 159,0, 173,4.

(*S,E*)-6-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-[(*R*)-2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)but-3-ényl]-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-4-énoate de méthyle



254

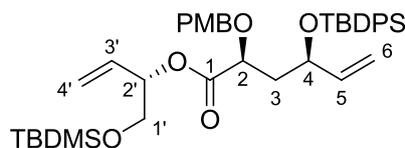
L'ester **224** (274 mg, 0,34 mmol) est engagé dans un réarrangement d'Ireland-Claisen selon les conditions générales pour conduire à l'ester **254** (213 mg, 76 %, dr > 95/5).

$R_f = 0,50$ (EP/AcOEt, 90/10),

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,02 (s, 9H, *t*-Bu), 1,03 (s, 9H, *t*-Bu) 2,15 (dd, $J = 8,7, 14,4$ Hz, 1H, H_A-6), 2,25 (dd, $J = 4,7, 14,4$ Hz, 1H, H_B-6), 2,55 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H, H-4), 3,56 (s, 3H, MeO), 3,77 (s, 3H, MeO), 4,08 (m, H-1), 4,15 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,33 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,38 (ddd, $J = 4,6, 7,4, 8,6$ Hz, 1H, H-7), 4,83 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H, $H_{trans-9}$), 4,84 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H, H_{cis-9}), 5,50-5,61 (m, 2H), 5,71-5,80 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, $H_{méta}$ PMB), 7,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,24-7,44 (m, 10H, Ph), 7,65 (m, 8H).

^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 19,4 (Cq *t*-Bu), 19,4 (Cq *t*-Bu), 27,0 (*t*-Bu), 27,2 (*t*-Bu), 38,5 (C4), 43,5 (C6), 51,7 (MeO), 55,4 (MeO), 64,4 (C1), 65,4 (CH_2Ar), 71,6 (C7), 81,1 (C5), 113,7 ($C_{méta}$ PMB), 115,6 (C9), 124,4 (C2 ou C3), 127,5 (Ph), 127,7 (Ph), 127,9 (Ph), 129,1 (C_{ortho} PMB), 129,6 (Ph), 129,7 (Ph), 129,8 (Ph), 130,8 (Cq PMB), 133,1 (C2 ou C3), 133,9 (Cq Ph), 134,2 (Cq Ph), 135,7 (Ph), 136,1 (Ph), 136,2 (Ph), 139,9 (C8), 159,0 (C_{para} PMB), 173,6 (CO).

(2*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-5-énoate de (*S*)-1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)but-3-én-2-yle



(*S,R,S*)-255

L'acide carboxylique **225** (954 mg, 1,89 mmol) et l'alcool chiral (*S*)-**167** (382 mg, 1,89 mmol, 1 éq.) sont couplés d'après la procédure générale d'estérification avec le DCC pour fournir l'ester (*S,R,S*)-**255** (472 mg, 43 %) sous forme d'huile incolore.

$R_f = 0,7$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} -47,7$ (c 1,00, CHCl₃),

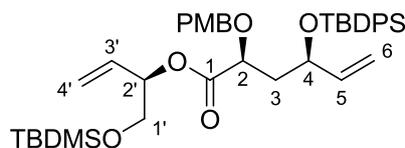
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,13 (s, 6H, Me₂Si), 0,96 (s, 9H, *t*-Bu), 1,11 (s, 9H, *t*-Bu), 2,04 (ddd, $J = 2,6, 9,2, 13,7$ Hz, 1H, H_A-3), 2,17 (ddd, $J = 3,9, 10,5, 14,2$ Hz, 1H, H_B-3), 3,75 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H, H-1'), 3,85 (s, 3H, MeO), 3,97 (dd, $J = 2,6, 10,5$ Hz, 1H, H-2), 4,22 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,37 (m, 1H, H-4), 4,61 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,65 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H, H_{trans}-6), 4,92 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, H_{cis}-6), 5,31 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H, H_{cis}-4'), 5,37 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H, H_{trans}-4'), 5,45 (q, $J = 5,8$ Hz, 1H, H-2'), 5,77 (ddd, $J = 7,6, 10,3, 17,5$ Hz, 1H, H-5), 5,88 (ddd, $J = 6,1, 10,6, 17,1$ Hz, 1H, H-3'), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{mé}ta PMB), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,41 (m, 4H, Ph), 7,45-7,78 (m, 6H),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ -5,4 (Me₂Si), 18,23 (Cq *t*-Bu), 19,2 (Cq *t*-Bu), 25,8 (*t*-Bu), 27,0 (*t*-Bu), 40,9 (C3), 55,2 (MeO), 64,5 (C1'), 71,5 (CH₂Ar), 72,4 (C4), 74,5 (C2), 75,6 (C2'), 113,6 (C_{mé}ta PMB), 115,9 (C6), 118,1 (C4'), 127,3 (Ph), 127,5 (Ph), 129,4 (Ph), 129,5 (Ph), 129,7 (C_{ortho} PMB), 133,2 (C3'), 133,9 (Cq Ph), 134,1 (Cq Ph), 135,9 (Ph), 136,0 (Ph), 139,6 (C5), 159,2 (C_{para} PMB), 172,1 (C1),

IR (net) ν_{\max} 3072, 2999, 2930, 2857, 1753, 1612, 1513, 1427, 1250, 1113, 838, 702 cm⁻¹,

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₄₀H₅₆O₆NaSi₂ [M+Na]⁺ : 711,3513, trouvée : 711,3516.

(2*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-5-énoate de (*R*)-1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)but-3-én-2-yle



(*S,R,R*)-255

L'acide carboxylique **225** (244 mg, 0,48 mmol) et l'alcool chiral (*R*)-**167** (98 mg, 0,48 mmol, 1 éq.) sont couplés d'après la procédure générale d'estérification avec le DCC pour fournir l'ester (*S,R,R*)-**255** (223 mg, 67 %) sous forme d'huile incolore.

$R_f = 0,66$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} -43,0$ (c 1,10, CHCl_3),

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0,12 (s, 6H, Me_2Si), 0,95 (s, 9H, *t*-Bu), 1,10 (s, 9H, *t*-Bu), 1,99 (ddd, $J = 2,7, 9,0, 13,7$ Hz, 1H, $\text{H}_A\text{-3}$), 2,15 (ddd, $J = 3,9, 10,4, 14,0$ Hz, 1H, $\text{H}_B\text{-3}$), 3,74 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H, $\text{H-1}'$), 3,85 (s, 3H, MeO), 3,99 (dd, $J = 2,7, 10,3$ Hz, 1H, H-2), 4,21 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{PMB}$), 4,36 (td, $J = 3,8, 8,7$ Hz, 1H, H-4), 4,58 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{PMB}$), 4,66 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{trans-6}}$), 4,91 (dd, $J = 0,6, 10,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{cis-6}}$), 5,31 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{cis-4}'}$), 5,37 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{trans-4}'}$), 5,45 (q, $J = 6,1$ Hz, 1H, $\text{H-2}'$), 5,77 (ddd, $J = 7,5, 10,3, 17,4$ Hz, 1H, H-5), 5,85 (ddd, $J = 6,4, 10,6, 17,1$ Hz, 1H, $\text{H-3}'$), 6,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{meta PMB}}$), 7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{ortho PMB}}$), 7,40 (m, 4H, Ph), 7,47 (m, 2H, Ph), 7,64-7,75 (m, 4H, Ph),

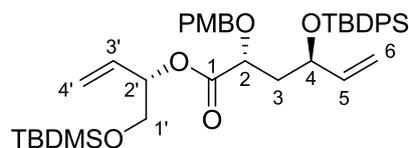
$^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ -4,9 (Me_2Si), 18,7 (Cq *t*-Bu), 19,7 (Cq *t*-Bu), 26,2 (*t*-Bu), 27,4 (*t*-Bu), 41,2 (C3), 55,7 (MeO), 65,0 (C1'), 72,0 (CH_2Ar), 72,8 (C4), 75,0 (C2), 76,1 (C2'), 114,0 ($\text{C}_{\text{meta PMB}}$), 116,2 (C6), 118,9 (C4'), 127,8 (Ph), 127,9 (Ph), 129,9 (Ph), 130,0 (Ph), 130,1 ($\text{C}_{\text{ortho PMB}}$), 130,2 (Cq PMB), 133,6 (C3'), 134,4 (Cq Ph), 134,5 (Cq Ph), 136,3 (Ph), 136,4 (Ph), 140,1 (C5), 159,6 ($\text{C}_{\text{para PMB}}$), 172,5 (C1),

IR (net) ν_{max} 3072, 2955, 2930, 2857, 1752, 1514, 1613, 1514, 1250, 1112, 838, 702 cm^{-1} ,

MS (ESI) m/z 447, 711 $[\text{M}+\text{Na}]^+$,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{NaSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 711,3513, trouvée : 711,3519.

(2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-5-énoate de (*S*)-1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)but-3-én-2-yle



(*R,R,S*)-255

L'acide carboxylique **243** (321 mg, 0,63 mmol) et l'alcool chiral (*S*)-**167** (129 mg, 0,63 mmol, 1 éq.) sont couplés d'après la procédure générale d'estérification avec le DCC pour fournir l'ester (*R,R,S*)-**255** (272 mg, 61 %) sous forme d'huile incolore.

$R_f = 0,5$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} -10,3$ (c 1,0, CHCl₃),

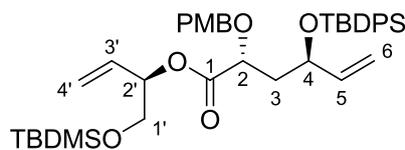
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,13 (s, 6H, Me₂Si), 0,95 (s, 9H, *t*-Bu), 1,12 (s, 9H, *t*-Bu), 1,91 (ddd, $J = 3,7, 9,8, 13,8$ Hz, 1H, H_{A-3}), 2,11 (ddd, $J = 3,2, 9,0, 13,9$ Hz, 1H, H_{B-3}), 3,77 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-1'), 3,86 (s, 3H, MeO), 4,09 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,29 (dd, $J = 3,1, 9,8$ Hz, 1H, H-2), 4,50 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H, H-4, CH_AH_BAr), 4,84 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, H_{cis-6}), 4,86-4,90 (m, 1H, H_{trans-6}), 5,30 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H, H_{cis-4'}), 5,39 (dt, $J = 1,2, 17,3$ Hz, 1H, H_{trans-4'}), 5,45 (dd, $J = 5,7, 11,9$ Hz, 1H, H-2'), 5,74-5,82 (m, 1H, H-5), 5,86 (ddd, $J = 6,4, 10,6, 17,2$ Hz, 1H, H-3'), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{mé}ta PMB), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,39 (m, 4H, Ph), 7,43-7,50 (m, 2H, Ph), 7,73 (m, 4H, Ph),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ -4,9 (Me₂Si), -4,9 (Me₂Si), 18,7 (Cq *t*-Bu), 19,8 (Cq *t*-Bu), 26,2 (*t*-Bu), 27,5 (*t*-Bu), 42,0 (C3), 55,7 (MeO), 65,0 (C1'), 72,1 (CH₂Ar), 72,2 (C4), 75,6 (C2), 76,1 (C2'), 114,1 (C_{mé}ta PMB), 115,8 (C6), 118,9 (C4'), 127,7 (Ph), 127,9 (Ph), 129,9 (Ph), 130,0 (Ph), 130,1 (C_{ortho} PMB), 130,3 (C_{para} PMB), 133,6 (C3'), 134,5 (Cq Ph), 134,5 (Cq Ph), 136,4 (Ph), 136,5 (Ph), 140,7 (C5), 159,6 (C_{para} PMB), 172,7 (C1),

IR (net) ν_{\max} 3072, 3048, 2999, 2955, 2930, 2857, 1749, 1613, 1514, 1251, 1112, 838, 702 cm⁻¹,

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₄₀H₅₆O₆NaSi₂ [M+Na]⁺ : 711,3513, trouvée : 711,3525.

(2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-5-énoate de (*R*)-1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)but-3-én-2-yle



(*R,R,R*)-255

L'acide carboxylique **243** (526 mg, 1,04 mmol) et l'alcool chiral (*R*)-**167** (210 mg, 1,04 mmol, 1 éq.) sont couplés d'après la procédure générale d'estérification avec le DCC pour fournir l'ester (*R,R,R*)-**255** (553 mg, 77 %) sous forme d'huile incolore avec un dr > 95/5.

$R_f = 0,66$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} -3,8$ (c 1,16, CHCl₃),

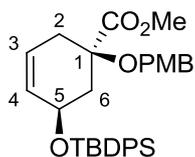
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,13 (s, 6H, Me₂Si), 0,95 (s, 9H, *t*-Bu), 1,12 (s, 9H, *t*-Bu), 1,87-1,95 (m, 1H, H_A-3), 2,16 (ddd, $J = 2,8, 9,2, 14,0$ Hz, 1H, H_B-3), 3,74-3,80 (m, 2H, H-1'), 3,86 (s, 3H, MeO), 4,06 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, CH_AH_BPMB), 4,30 (dd, $J = 2,8, 10,0$ Hz, 1H, H-2), 4,50 (m, 1H, H-4), 4,50 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H, CH_AH_BPMB), 4,87 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H, H_{trans}-6), 4,88 (d, $J = 10,2$ Hz, H_{cis}-6), 5,32 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H, H_{cis}-4'), 5,39 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H, H_{trans}-4'), 5,44 (dd, $J = 6,2, 11,2$ Hz, 1H, H-2'), 5,79 (ddd, $J = 7,4, 10,8, 16,7$ Hz, 1H, H-5), 5,90 (ddd, $J = 6,1, 10,6, 17,1$ Hz, 1H, H-3'), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{méta} PMB), 7,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,39 (m, 4H, Ph), 7,44-7,52 (m, 2H, Ph), 7,73 (m, 4H, Ph),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ -4,9 (Me₂Si), 18,7 (Cq *t*-Bu), 19,8 (Cq *t*-Bu), 26,3 (*t*-Bu), 27,5 (*t*-Bu), 42,2 (C3), 55,7 (MeO), 65,0 (C1'), 72,1 (C4), 72,2 (CH₂Ar), 75,6 (C2), 76,0 (C2'), 114,1 (C_{méta} PMB), 115,7 (C6), 118,5 (C4'), 127,6 (Ph), 127,7 (Ph), 129,7 (Ph) 129,8 (Ph), 129,9 (C_{ortho} PMB), 130,0 (Cq PMB), 133,7 (C3'), 134,5 (Cq Ph), 134,6 (Cq Ph), 136,5 (Ph), 136,5 (Ph), 140,7 (C5), 159,6 (C_{para} PMB), 172,8 (C1),

IR (net) ν_{\max} 3072, 3048, 2999, 2955, 2930, 2896, 2857, 1752, 1614, 1514, 1250, 1112, 838, 703 cm⁻¹,

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₄₀H₅₆O₆NaSi₂ [M+Na]⁺ : 711,3513, trouvée : 711,3519.

**(1*R*,5*R*)-5-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-1-(4-méthoxybenzyloxy)cyclohex-3-
ènecarboxylate de méthyle**



(*R*)-257

Le diène (*R*)-**262** (544 mg, 0,86 mmol) est cyclisé d'après la procédure générale de cyclisation par métathèse pour obtenir le cyclohexène (*R*)-**257** (425 mg, 93 %).

$R_f = 0,53$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} -16,6$ (c 1,05, CHCl_3),

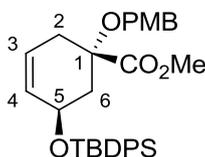
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (s, 9H, *t*-Bu), 2,01 (dd, $J = 8,8, 12,4$ Hz, 1H, H_A-6), 2,28 (dd, $J = 2,9, 17,0$ Hz, 1H, H_A-2), 2,44 (ddd, $J = 1,2, 5,9, 12,3$ Hz, 1H, H_B-6), 2,76 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, H_B-2), 3,49 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,76 (s, 3H, MeO), 4,32 (s, 3H, H-5, CH_2Ar), 5,61 (s, 2H, H-4, H-3), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{meta} PMB), 7,30-7,45 (m, 6H, Ph), 7,60-7,77 (m, 4H, Ph),

$^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 19,6 (Cq *t*-Bu), 27,5 (*t*-Bu), 33,5 (C2), 39,9 (C6), 52,5 (CO_2CH_3), 55,7 (MeO), 66,6 (CH_2Ar), 67,9 (C5), 79,5 (C1), 114,2 (C_{meta} PMB), 124,7 (C3), 128,0 (Ph), 128,2 (Ph), 129,8 (C_{ortho} PMB), 130,1 (Ph), 130,1 (Ph), 130,6 (Cq PMB), 131,2 (C4), 134,4 (Cq Ph), 134,5 (Cq Ph), 136,3, 159,7 (C_{para} PMB), 173,3 (CO),

IR (net) ν_{max} 3532, 3070, 3034, 2998, 2932, 2894, 2857, 1738, 1613, 1514, 1428, 1250, 1112, 1072, 822, 703 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 553,2386, trouvée : 553,2394.

**(1*S*,5*R*)-5-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-1-(4-méthoxybenzyloxy)cyclohex-3-
ènecarboxylate de méthyle**



(*S*)-257

Le diène (*S*)-**262** (878 mg, 1,40 mmol) est cyclisé d'après la procédure générale de cyclisation par métathèse pour obtenir le cyclohexène (*S*)-**257** (682 mg, 92 %).

$R_f = 0,39$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} + 21,9$ (c 1,00, CHCl_3),

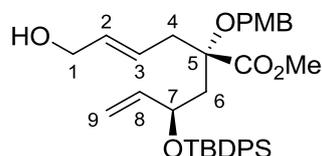
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 2,19 (dd, $J = 9,3, 13,6$ Hz, 1H, $\text{H}_A\text{-6}$), 2,37 (dd, $J = 1,9, 18,1$ Hz, 1H, $\text{H}_A\text{-2}$), 2,43 (dd, $J = 5,4, 13,6$ Hz, 1H, $\text{H}_B\text{-6}$), 2,56 (dd, $J = 2,7, 18,1$ Hz, 1H, $\text{H}_B\text{-2}$), 3,80 (s, 3H, MeO), 3,84 (s, 3H, MeO), 3,89 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,09 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,49 (m, 1H, H-5), 5,60-5,67 (m, 1H, H-3), 5,80 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H, H-4), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{m}\acute{\text{e}}\text{t}\text{a}}$ PMB), 7,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,40-7,53 (m, 6H, Ph), 7,73-7,82 (m, 4H, Ph),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,4 (Cq $t\text{-Bu}$), 27,2 ($t\text{-Bu}$), 34,1 (C2), 36,5 (C6), 52,3 (MeO), 55,4 (MeO), 66,3 (CH_2Ar), 66,7 (C5), 79,3 (C1), 113,8 ($\text{C}_{\text{m}\acute{\text{e}}\text{t}\text{a}}$ PMB), 123,8 (C3), 127,8 (Ph), 129,4 (C_{ortho} PMB), 129,9 (Ph), 130,2 (Cq PMB), 131,1 (C4), 134,1 (Cq Ph), 134,2 (Cq Ph), 136,1 (Ph), 159,2 (C_{para} PMB), 173,9 (CO),

IR (net) ν_{max} 3070, 3034, 2998, 2953, 2932, 2894, 2857, 743, 1613, 1514, 1252, 1105, 822, 707 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 553,2386, trouvée : 553,2394.

(*S,E*)-2-[(*R*)-2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)but-3-ényl]-6-hydroxy-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-4-énoate de méthyle



(*S*)-261

L'ester (*S*)-**168** (390 mg, 0,55 mmol) est dissous dans le méthanol (15 mL) en présence de résine acide amberlite IR 120 (3 g). Après 16 h, le mélange réactionnel est filtré sur papier et concentré à l'évaporateur rotatif. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 70/30) pour conduire au composé (*S*)-**261** (260 mg, 80 %) sous forme d'huile.

$R_f = 0,51$ (EP/AcOEt, 70/30),

$[\alpha]_D^{20} -17,1$ (c 1,15, CHCl_3),

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 1,54 (sl, 1H, OH), 2,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, $\text{H}_A\text{-6}$), 2,28 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, $\text{H}_B\text{-6}$), 2,49 (dd, $J = 7,1, 15,1$ Hz, 1H, $\text{H}_A\text{-4}$), 2,73 (dd, $J = 6,3, 15,0$ Hz, 1H, $\text{H}_B\text{-4}$), 3,63 (s, 3H, MeO), 3,85 (s, 3H, MeO), 4,04 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H, H-1), 4,28 (m, 1H, H-7), 4,31 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,37 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,83

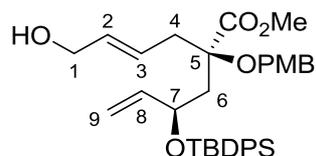
(d, $J = 17,2$ Hz, 1H, $H_{trans-9}$), 4,88 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, H_{cis-9}), 5,56-5,63 (m, 1H, H-3), 5,66 (dt, $J = 5,4, 15,5$ Hz, 1H, H-2), 5,85 (ddd, $J = 7,5, 10,3, 17,4$ Hz, 1H, H-8), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $H_{méta}$ PMB), 7,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,37-7,44 (m, 4H, Ph), 7,47 (m, Ph), 7,67-7,78 (m, 4H, Ph),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,7 (Cq $t\text{-Bu}$), 27,4 ($t\text{-Bu}$), 37,2 (C4), 43,6 (C6), 52,1 (MeO), 55,7 (MeO), 63,9 (C1), 66,1 (CH_2Ar), 72,2 (C7), 81,4 (C5), 114,1 ($\text{C}_{méta}$ PMB), 115,7 (C9), 126,4 (C3), 127,8 (Ph), 127,9 (Ph), 129,6 (C_{ortho} PMB), 130,0 (Ph), 130,1(Ph), 130,6 (Cq PMB), 133,7 (C2), 134,4 (Cq Ph), 134,5 (Cq Ph), 136,4 (Ph), 136,5 (Ph), 140,7 (C8), 159,5 (C_{para} PMB), 173,5 (CO),

IR (net) ν_{max} 3458, 3071, 3047, 2998, 2953, 2932, 2896, 2857, 1739, 1613, 1514, 1428, 1249, 1112, 1037, 704 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 611,2805, trouvée : 611,2802.

(*R,E*)-2-[(*R*)-2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)but-3-ényl]-6-hydroxy-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-4-énoate de méthyle



(*R*)-261

L'ester (*R*)-**168** (335 mg, 0,48 mmol) est déprotégé pour conduire à l'alcool primaire (*R*)-**261** (203 mg, 72 %). La procédure est la même que pour le composé (*S*)-**261**.

$R_f = 0,41$ (EP/AcOEt, 70/30),

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -10,0$ (c 1,01, CHCl_3),

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 0,95 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 1,61 (s, 1H, OH), 1,99-2,22 (m, 2H, H-6), 2,44 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H, H-4), 3,50 (s, 3H, MeO), 3,70 (s, 3H, MeO), 3,88 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H, H-1), 4,03 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,24 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,28-4,39 (m, 1H, H-7), 4,80 (m, 2H, H-9), 5,38 (dd, $J = 7,6, 14,4$ Hz, 1H, H-3), 5,51 (dt, $J = 5,4, 15,4$ Hz, 1H, H-2), 5,69 (ddd, $J = 7,3, 9,8, 17,3$ Hz, 1H, H-8), 6,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $H_{méta}$ PMB), 7,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,16-7,40 (m, 6H, Ph), 7,44-7,67 (m, 4H, Ph),

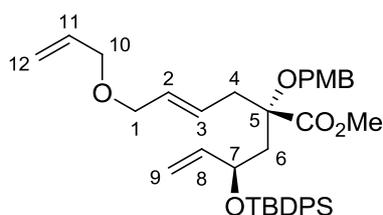
^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,7 (Cq $t\text{-Bu}$), 27,4 ($t\text{-Bu}$), 38,7 (C4), 43,6 (C6), 52,0 (MeO), 55,7 (MeO), 63,7 (C1), 65,5 (CH_2Ar), 71,7 (C7), 81,3 (C5), 114,0 ($\text{C}_{méta}$ PMB), 115,9 (C9), 126,3 (C3), 127,8 (Ph), 127,9 (Ph), 129,2 (C_{ortho} PMB), 129,9 (Ph), 130,0 (Ph), 130,9 (Cq

PMB), 133,8 (C2), 134,4 (Cq Ph), 134,6 (Cq Ph), 136,4 (Ph), 136,4 (Ph), 140,1 (C8), 159,3 (C_{para} PMB), 173,8 (CO),

IR (net) ν_{\max} 3458, 3071, 3047, 2998, 2932, 2857, 1739, 1514, 1428, 1249, 1112, 822, 704 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₃₅H₄₄O₆NaSi [M+Na]⁺ : 611,2805, trouvée : 611,2816.

(S,E)-6-(allyloxy)-2-[(R)-2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)but-3-ényl]-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-4-énoate de méthyle



(S)-262

Une dispersion dans l'huile de NaH à 60 % (88 mg, 2,20 mmol, 1,2 éq.), est ajoutée à une solution d'alcool primaire (*S*)-**261** (1,08 g, 1,83 mmol) dans le THF anhydre (30 mL) à 0 °C. Le bromure d'allyle (317 μL , 3,66 mmol, 2 éq.) et du TBAI (67 mg, 0,18 mmol, 10 mol%) sont ajoutés au mélange réactionnel. Le mélange réactionnel est remonté à température ambiante et agité pendant 16 h. Une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est extrait avec de l'Et₂O (3 \times 15 mL), et les phases organiques combinées sont séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 80/20) pour conduire au composé (*S*)-**262** (878 mg, 76 %) sous forme d'huile.

$R_f = 0,35$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} -22,7$ (c 1,17, CHCl₃),

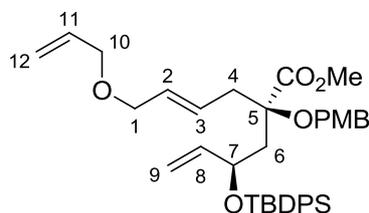
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (s, 9H, *t*-Bu), 2,15-2,28 (m, 2H, H-6), 2,41-2,49 (m, 1H, H_A-4), 2,69 (m, 1H, H_B-4), 3,56 (s, 3H, MeO), 3,78 (s, 3H, MeO), 3,86 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H, H-1), 3,91 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, H-10), 4,18-4,28 (m, 2H, H-7, CH_AH_BAr), 4,31 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,76 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H, H_{trans}-9), 4,80 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, H_{cis}-9), 5,16 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, H_{cis}-12), 5,25 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H, H_{trans}-12), 5,56 (m, 2H, H-2, H-3), 5,73-5,84 (m, 1H, H-8), 5,89 (m, 1H, H-11), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{méta} PMB), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,33 (m, 4H, Ph), 7,37-7,44 (m, 2H, Ph), 7,65 (m, 4H, Ph),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,4 (Cq *t*-Bu), 27,1 (*t*-Bu), 37,2 (C4), 43,4 (C6), 51,8 (MeO), 55,4 (MeO), 65,8 (CH_2Ar), 70,7 (C1), 70,9 (C10), 72,0 (C7), 81,1 (C5), 113,8 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 115,4 (C9), 117,1 (C12), 127,5 (Ph), 127,6 (Ph), 127,8 (C2), 129,3 (C_{ortho} PMB), 129,6 (Ph), 129,8 (Ph), 130,4 (Cq PMB), 130,7 (C3), 134,1 (Cq Ph), 134,2 (Cq Ph), 134,9 (C11), 136,1 (Ph), 136,2 (Ph), 140,5 (C8), 159,2 (C_{para} PMB), 173,2 (CO),

IR (net) ν_{max} 3072, 3047, 3012, 2998, 2953, 2932, 2895, 2857, 1738, 1613, 1514, 1428, 1249, 1112, 822, 703 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 651,3118, trouvée : 651,3113.

(*R,E*)-6-(Allyloxy)-2-[(*R*)-2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)but-3-ényl]-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-4-énoate de méthyle



(*R*)-262

L'alcool primaire (*R*)-**261** (700 mg, 1,19 mmol) est converti en éther allylique (*R*)-**262** (544 mg, 73 %) d'après le même mode opératoire que le composé (*S*)-**262**.

$R_f = 0,4$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -10,5$ (c 1,01, CHCl_3),

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (s, 9H, *t*-Bu), 2,23 (dd, $J = 8,7, 14,4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{A-6}}$), 2,33 (dd, $J = 4,5, 14,4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{B-6}}$), 2,59-2,71 (m, 2H, H-4), 3,67 (s, 3H, MeO), 3,87 (s, 3H, MeO), 3,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-1), 3,99 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-10), 4,23 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ar}$), 4,42 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ar}$), 4,48 (td, $J = 4,9, 8,0$ Hz, 1H, H-7), 4,94 (d, $J = 17,4$ Hz, $\text{H}_{\text{trans-9}}$), 4,95 (d, $J = 10,3$ Hz, $\text{H}_{\text{cis-9}}$), 5,24 (dd, $J = 1,2, 10,4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{cis-12}}$), 5,33 (dd, $J = 1,5, 17,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{trans-12}}$), 5,55-5,71 (m, 2H, H-2, H-3), 5,85 (ddd, $J = 7,5, 10,7, 17,0$ Hz, 1H, H-8), 5,96 (m, 1H, H-11), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{méta}}$ PMB), 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H, Ph), 7,43-7,53 (m, 2H, Ph), 7,73 (m, 4H, Ph),

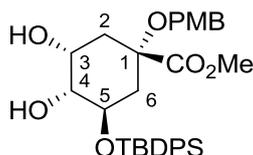
^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,8 (Cq *t*-Bu), 27,6 (*t*-Bu), 38,9 (C4), 43,9 (C6), 52,1 (MeO), 55,8 (MeO), 65,7 (CH_2Ar), 71,0 (C1), 71,3 (C10), 71,9 (C7), 81,4 (C5), 114,1 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 116,0 (C9), 117,5 (C12), 127,9 (Ph), 128,1 (Ph), 128,2 (C2), 129,4 (C_{ortho} PMB), 130,0 (Ph),

130,1(Ph), 130,9 (Cq PMB), 131,1 (C3), 134,6 (Cq Ph), 134,7 (Cq Ph), 135,3 (C11), 136,5 (Ph), 136,6 (Ph), 140,3 (C8), 159,5 (C_{para} PMB), 173,9 (CO),

IR (net) ν_{\max} 3072, 3047, 2998, 2932, 2895, 2857, 1743, 1613, 1514, 1428, 1249, 703 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 651,3118 trouvée : 651,3105.

(1*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3,4-dihydroxy-1-(4-méthoxybenzyloxy)cyclohexanecarboxylate de méthyle



(*S*)-263

A une solution de cyclohexène (*S*)-**257** (186 mg, 0,35 mmol) dans le mélange (*t*-BuOH/H₂O, 1/1, 2 mL) à 0 °C est ajouté du MeSO₂NH₂ (40 mg, 0,41 mmol, 1,2 éq.), de la NMO (133 mg, 1,14 mmol, 3,3 éq.) et du OsO₄ (9 mg, 0,03 mmol, 10 mol%). Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 16 h. La réaction est stoppée par l'ajout d'une solution aqueuse de Na₂SO₃ (0,1 M, 15 mL), puis la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 × 15 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 80/20) pour conduire au composé (*S*)-**263** (171 mg, 88 %, dr 91/9) sous forme d'huile.

$R_f = 0,56$ (EP/AcOEt, 70/30),

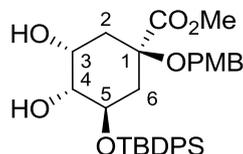
$[\alpha]_D^{20} -7,8$ (c 1,02, CHCl₃),

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (s, 9H, *t*-Bu), 1,96-2,15 (m, 3H, H_A-2, H_B-6), 2,30 (m, 2H, H_B-2 ou H_B-6), 2,36 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H, H_B-2 ou H_B-6), 2,62 (s, 1H, OH), 3,25 (s, 1H, OH), 3,58 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 3,62 (dd, $J = 2,9, 8,3$ Hz, 1H, H-4), 3,77 (s, 3H, MeO), 3,82 (s, 3H, MeO), 3,97 – 4,07 (m, 2H, CH_AH_BAr, H-3 ou H-5), 4,12 (s, 1H, H-3 ou H-5), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{mé}ta PMB), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,37-7,53 (m, 6H, Ph), 7,84 (m, 4H, Ph),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 19,8 (Cq *t*-Bu), 27,5 (*t*-Bu), 36,8 (C2 ou C6), 37,9 (C2 ou C6), 52,8 (CO₂Me), 55,7 (OMe), 66,8 (CH₂Ar), 70,3 (C3 ou C5), 70,4 (C3 ou C5), 76,5 (C4), 81,9 (C1), 114,2 (C_{mé}ta PMB), 128,2 (Ph), 129,4 (Cq PMB), 130,0 (C_{ortho} PMB), 130,3 (Ph), 130,3 (Ph), 133,8 (Cq Ph), 134,5 (Cq Ph), 136,4 (Ph), 136,6 (Ph), 159,8 (C_{para} PMB), 172,6 (CO),

IR (net) ν_{\max} 3486, 3071, 3048, 2954, 2933, 2897, 2858, 1739, 1514, 1428, 1251, 705 cm^{-1} ,
 HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 587,2441, trouvée : 587,2444.

(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3,4-dihydroxy-1-(4-méthoxybenzyloxy)cyclohexanecarboxylate de méthyle



(*R*)-263

Le cyclohexène (*R*)-**257** (136 mg, 0,26 mmol) est converti en diol (*R*)-**263** (119 mg, 82 %, dr 87/13) d'après le mode opératoire que pour obtenir le composé (*S*)-**263**.

$R_f = 0,46$ (EP/AcOEt, 70/30),

$[\alpha]_D^{20} -30,4$ (c 1,18, CHCl_3),

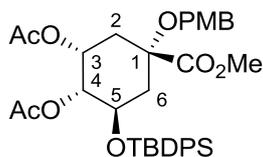
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (s, 9H, *t*-Bu), 1,67 (dd, $J = 10,5, 12,6$ Hz, 1H, H_A-6), 1,83 (dd, $J = 2,9, 14,0$ Hz, 1H, H_A-2), 2,17-2,57 (m, 2H, OH), 2,57-2,72 (m, 2H, $\text{H}_B-6, \text{H}_B-2$), 3,62 (dd, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1H, H-4), 3,58-3,68 (m, 3H, OMe), 3,85 (s, 3H, OMe), 4,12-4,20 (m, 2H, H-3, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,23-4,33 (m, 2H, H-5, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{méta}}$ PMB), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,48 (m, 6H, Ar), 7,78 (m, 4H, Ar),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,8 (Cq *t*-Bu), 27,5 (*t*-Bu), 38,5 (C2 ou C6), 38,8 (C2 ou C6), 52,6 (MeO), 55,7 (MeO), 66,6 (CH_2Ar), 68,2 (C3), 71,3 (C5), 76,9 (C4), 79,3 (C1), 114,2 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 128,2 (Ph), 128,2 (Ph), 129,9 (C_{ortho} PMB), 130,3 (Ph), 130,4 (Cq PMB), 134,3 (Cq Ph), 134,4 (Cq Ph), 136,2 (Ph), 136,3 (Ph), 159,6 (Cq PMB), 173,6 (CO),

IR (net) ν_{\max} 3454, 3071, 3048, 2998, 2952, 2932, 2895, 2857, 1739, 1514, 1428, 1251, 706 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 587,2441, trouvée : 587,2430.

(1*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-diacétyl-5-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-1-(4-méthoxybenzyloxy)cyclohexanecarboxylate de méthyle



(*S*)-264

A une solution de diol (*S*)-**263** (155 mg, 0,27 mmol) et de DMAP (5 mg, 0,03 mmol) dans la pyridine (2 mL) est ajouté de l'Ac₂O (310 µL, 3,29, 12 éq.), puis le mélange est agité pendant 16 h. Une solution aqueuse saturée de CuSO₄, (20 mL) est ajoutée puis le mélange est extrait avec de l'Et₂O (3 × 20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 70/20) pour conduire au composé diacétylé (*S*)-**264** (133 mg, 75 %) sous forme d'huile.

$R_f = 0,43$ (EP/AcOEt, 70/30),

$[\alpha]_D^{20} -25,5$ (c 1,05, CHCl₃),

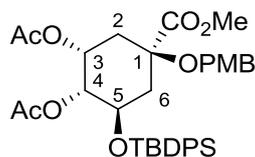
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,13 (s, 9H, *t*-Bu), 1,78 (s, 3H, AcO-C3), 1,84 (s, 3H, AcO-C4), 2,19-2,40 (m, 4H, H-2, H-6), 3,74 (s, 3H, CO₂Me), 3,86 (s, 3H, MeO), 4,05 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,31 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H, H-5, CH_AH_BAr), 5,02 (dd, $J = 3,2, 7,7$ Hz, 1H, H-4), 5,51-5,60 (m, 1H, H-3), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{mé}ta PMB), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,38-7,55 (m, 6H, Ph), 7,67-7,81 (m, 4H, Ph),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 19,6 (Cq *t*-Bu), 21,1 (AcO-C3), 21,2 (AcO-C4), 27,3 (*t*-Bu), 32,8 (C2 ou C6), 39,0 (C2 ou C6), 52,7 (CO₂CH₃), 55,7 (MeO), 66,2 (CH₂Ar), 67,4 (C5), 68,5 (C3), 73,9 (C4), 79,5 (C1), 114,1 (C_{mé}ta PMB), 128,1 (Ph), 129,4 (C_{ortho} PMB), 130,2 (Ph), 130,3 (Cq PMB), 133,6 (Cq Ph), 133,8 (Cq Ph), 136,3 (Ph), 136,4 (Ph), 159,5 (C_{para} PMB), 170,5 (AcO-C3), 170,6 (AcO-C4), 173,0 (CO₂Me),

IR (net) ν_{\max} 3014, 2954, 2858, 1741, 1514, 1371, 1248, 1109, 1070 cm⁻¹,

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₃₆H₄₄O₉NaSi [M+Na]⁺ : 671,2652, trouvée : 671,2650.

(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Diacétyl-5-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-1-(4-méthoxybenzyloxy)cyclohexanecarboxylate de méthyle



(*R*)-264

Le diol (*R*)-**263** (100 mg, 0,18 mmol) est converti en dérivé acétyle (*R*)-**264** (105 mg, 91 %) d'après le même mode opératoire que pour le composé (*S*)-**264**.

$R_f = 0,43$ (EP/AcOEt, 70/30),

$[\alpha]_D^{20} -20,8$ (c 0,95, CHCl_3),

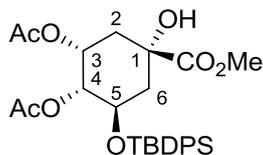
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (s, 9H, *t*-Bu), 1,63 (s, 3H, AcO), 1,73-1,83 (m, 4H, AcO, $\text{H}_{\text{A-6}}$), 1,95 (dd, $J = 2,5, 14,4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{A-2}}$), 2,52 (ddd, $J = 2,1, 5,0, 14,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{B-2}}$), 2,66 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{B-6}}$), 3,58 (s, 3H, MeO), 3,77 (s, 3H, MeO), 4,13 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}\text{Ar}$), 4,27 (td, $J = 4,6, 9,3$ Hz, 1H, H-5), 4,32 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}\text{Ar}$), 4,87 (dd, $J = 2,7, 8,7$ Hz, 1H, H-4), 5,36-5,41 (m, 1H, H-3), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{méta}}$ PMB), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,31-7,49 (m, 6H), 7,63-7,70 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,7 (Cq *t*-Bu), 21,0 (AcO), 21,0 (AcO), 27,3 (*t*-Bu), 36,3 (C2), 38,8 (C6), 52,4 (MeO), 55,7 (MeO), 66,7 (CH_2Ar), 68,0 (C5), 68,2 (C3), 75,8 (C4), 78,7 (C1), 114,2 ($\text{C}_{\text{méta}}$ PMB), 127,9 (Ph), 129,8 (C_{ortho} PMB), 130,0 (Ph), 130,1 (Ph), 130,2 (Cq PMB), 133,9 (Cq Ph), 134,3 (Cq Ph), 136,2 (Ph), 136,6 (Ph), 159,7 (C_{para} PMB), 169,8 (CO), 170,8 (CO), 172,6 (CO),

IR (net) ν_{max} 3014, 2954, 2858, 1741, 1514, 1371, 1248, 1109, 1070 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_9\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 671,2652, trouvée : 671,2661.

(1*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Diacétyl-5-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-1-hydroxycyclohexanecarboxylate de méthyle



(*S*)-265

A une solution du composé (*S*)-**264** (650 mg, 1,00 mmol) dans le DCM (10 mL) à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sont ajoutés de l'EtSH (375 μL , 5,00 mmol, 5 éq.) et du $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (617 μL , 5,00 mmol, 5 éq.). Après 30 min à cette température, une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (25 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait avec du DCM ($3 \times 25\text{ mL}$), et les phases organiques combinées sont séchées (Na_2SO_4), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 80/20) pour conduire au composé (*S*)-**265** (463 mg, 88 %) sous forme d'huile.

$R_f = 0,46$ (EP/AcOEt, 70/30),

$[\alpha]_D^{20} -8,3$ ($c\ 1,09$, CHCl_3),

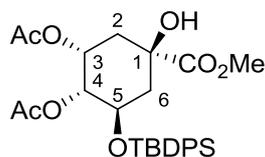
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (s, 9H, *t*-Bu), 1,67 (s, 3H, AcO-C4), 1,93 (s, 3H, AcO-C3), 2,02 (ddd, $J = 2,1, 4,6, 14,8$ Hz, 1H, H_A -2), 2,08-2,19 (m, 2H, H-6), 2,28 (dd, $J = 3,5, 14,8$ Hz, 1H, H_B -2), 3,00 (s, 1H, OH), 3,79 (s, 3H, CO_2Me), 4,40 (td, $J = 4,8, 9,1$ Hz, 1H, H-5), 4,95 (dd, $J = 3,1, 8,9$ Hz, 1H, H-4), 5,51 (dd, $J = 3,5, 7,7$ Hz, 1H, H-3), 7,36-7,51 (m, 6H), 7,69 (dd, $J = 1,3, 7,8$ Hz, 2H), 7,72-7,76 (m, 2H),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,6 (Cq *t*-Bu), 21,0 (AcO), 21,2 (AcO), 27,2 (*t*-Bu), 35,9 (C2), 42,5 (C6), 53,5 (CO_2CH_3), 66,8 (C5), 69,3 (C3), 74,8 (C1), 75,1 (C4), 128,0 (Ph), 128,0 (Ph), 130,1 (Ph), 130,2 (Ph), 133,6 (Cq Ph), 134,2 (Cq Ph), 136,1 (Ph), 136,5 (Ph), 170,3 (AcO-C3), 170,7 (AcO-C4), 175,1 (CO_2Me),

IR (net) ν_{max} 3472, 3072, 3049, 2956, 2894, 2858, 1730, 1371 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 551,2077, trouvée : 551,2072.

(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Diacétyl-5-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-1-hydroxycyclohexanecarboxylate de méthyle



(*R*)-265

Le composé (*R*)-**264** (546 mg, 0,84 mmol) est converti en dérivé (*R*)-**265** (370 mg, 83 %) d'après le même mode opératoire que pour le composé (*S*)-**265**.

$R_f = 0,46$ (EP/AcOEt, 70/30),

$[\alpha]_D^{20} + 0,30$ (c 1,22, CHCl₃),

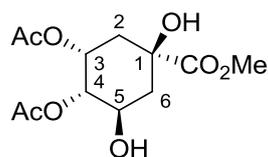
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (s, 9H, *t*-Bu), 1,96 (s, 3H, AcO-C4), 2,02 (s, 3H, AcO-C3), 2,04-2,30 (m, 4H, H-2, H-6), 3,81 (s, 3H, CO₂Me), 4,20 (dd, $J = 3,7, 7,8$ Hz, 1H, H-5), 4,36 (sb, 1H, OH), 5,13-5,18 (m, 1H, H-4), 5,69 (ddd, $J = 2,9, 4,4, 11,3$ Hz, 1H, H-3), 7,42-7,54 (m, 6H, Ph), 7,72 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 2H, Ph), 7,78 (dd, $J = 1,2, 7,9$ Hz, 2H, Ph),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 19,4 (Cq *t*-Bu), 21,2 (AcO), 21,3 (AcO), 27,3 (*t*-Bu), 35,1 (C2), 35,9 (C6), 53,1 (CO₂CH₃), 66,4 (C3), 70,5 (C4), 70,8 (C5), 75,8 (C1), 128,3 (Ph), 128,4 (Ph), 130,6 (Ph), 130,8 (Ph), 132,1 (Cq Ph), 132,7 (Cq Ph), 136,2 (Ph), 136,5 (Ph), 169,8 (AcO-C4), 170,2 (AcO-C3), 174,1 (CO₂Me),

IR (net) ν_{\max} 3475, 3072, 3049, 2955, 2893, 2858, 1728, 1372, 1245 cm⁻¹,

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₂₈H₃₆O₈NaSi [M+Na]⁺ : 551,2077, trouvée : 551,2086.

(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-Diacétyl-1,5-dihydroxycyclohexanecarboxylate de méthyle



(*S*)-272

A une solution du composé (*R*)-**265** (376 mg, 0,71 mmol) dans le THF anhydre (7 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de TBAF (1 M dans le toluène, 1,06 mL, 1,5 éq.). Après 5 min, une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (10 mL) est ajoutée au mélange réactionnel. Le mélange est extrait avec de l'AcOEt (3 × 15 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par

chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 50/50) pour conduire au composé diol (*S*)-**272** (98 mg, 48 %) sous forme d'huile.

$R_f = 0,2$ (EP/AcOEt, 50/50),

$[\alpha]_D^{20} -19,5$ (c 0,98, CHCl_3),

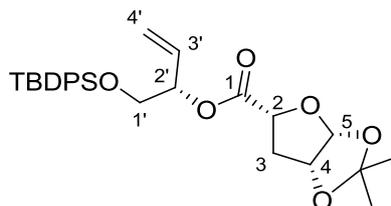
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,99 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H, AcO), 2,00-2,08 (m, 2H, H_A-6 , H_A-2), 2,08-2,12 (m, 3H, AcO), 2,14-2,25 (m, 2H, H_B-6 , H_B-2), 3,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H, CO_2Me), 4,02-4,08 (m, 1H, H-5), 4,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, C5-OH), 4,48 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H, C1-OH), 5,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-4), 5,45-5,53 (m, 1H, H-3),

$^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 21,0 (AcO), 21,0 (AcO), 33,8 (C6), 34,6 (C2), 53,1 (CO_2Me), 66,0 (C3), 68,6 (C5), 70,7 (C4), 75,6 (C1), 170,1 (AcO), 170,3 (AcO), 174,4 (CO_2Me),

IR (net) ν_{max} 3459, 2955, 2254, 1743, 1436, 1373, 1231, 1157, 1117, 1032, 734 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 313,0899, trouvée : 313,0897.

(2*R*,4*R*,5*R*)-4,5-*O*-Isopropylidène-tétrahydrofuran-2-carboxylate de (*S*)-1-(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)but-3-én-2-yle



288

Selon une procédure connue de la littérature,^{266,267} à une solution de diol **294** (708 mg, 3,46 mmol) (synthétisé à partir du D-glucose²⁶⁸) dans un mélange de MeCN/ CCl_4 / H_2O (1/1/1,5, 14 mL) est ajouté le périodate de sodium (7,4 g, 34,6 mmol, 10 éq.) et le chlorure de ruthénium hydraté (30 mg) à 0 °C. Après 3 heure, le mélange est filtré à travers de la silice et rincé avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif et le brut réactionnel est engagé dans une réaction d'estérification avec l'alcool chiral **166** (1,13 g, 3,46 mmol, 1 éq.) selon la procédure générale avec le DCC et la DMAP. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (EP/AcOEt, 95/5 à 80/20) pour fournir l'ester **288** (824 g, 48 %) sous forme d'huile incolore.

²⁶⁶ DeNinno M. P., Masamune H., Chenard L. K., DiRico K. J., Eller C., Etienne J. B., Tickner J. E., Kennedy S. P., Knight D. R., Kong J., Oleynek J. J., Tracey W. R., Hill R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2525-2527.

²⁶⁷ Ireland R. E., Norbeck D. W., Mandel G. S., Mandel N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3285-3294.

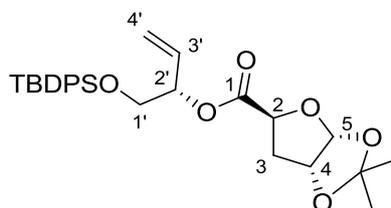
²⁶⁸ Yadav J. S., Prathap I., Padmaja Tadi B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3773-3776.

$R_f = 0,30$ (EP/AcOEt, 90/10),

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (s, 9H, *t*-Bu), 1,09-1,14 (s, 3H, CH_3), 1,24 (s, 3H, CH_3), 2,13 (ddd, $J = 5,0, 9,4, 14,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{A}-3}$), 2,52 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B}-3}$), 3,56 (dd, $J = 5,0, 10,7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{A}-1'}$), 3,66 (dd, $J = 6,1, 10,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{B}-1'}$), 4,45 (dd, $J = 1,4, 9,3$ Hz, 1H, H-2), 4,49-4,56 (m, 1H, H-4), 5,04-5,15 (m, 1H, $\text{H}_{\text{cis}-4'}$), 5,20 (m, 1H, $\text{H}_{\text{trans}-4'}$), 5,33 (m, 1H, H-2'), 5,72 (m, 2H, H-3', H-5), 7,17-7,32 (m, 6H, Ph), 7,47-7,59 (m, 4H, Ph),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 19,7 (Cq *t*-Bu), 26,2 (Me), 26,3 (Me), 27,2 (*t*-Bu), 35,3 (C3), 65,5 (C1'), 76,2 (C2'), 77,7 (C2), 79,9 (C4), 107,4 (C5), 113,2 (Cq acétonide), 119,1 (C4'), 128,2 (Ph), 130,2 (Ph), 133,6 (C3'), 136,0 (Ph), 136,1 (Ph), 171,1 (C1).

(2*S*,4*R*,5*R*)-4,5-*O*-Isopropylidènetétrahydrofuran-2-carboxylate de (*S*)-1-(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)but-3-én-2-yle



298

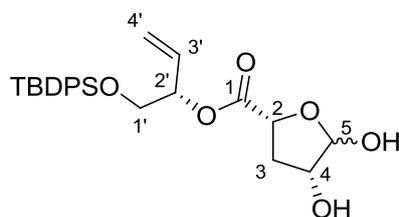
Selon la même procédure que pour le composé **288**, le diol **297** (3,68 g, 18,02 mmol) est oxydé puis directement couplé à l'alcool allylique chiral **166** (5,88 g, 18,02 mmol, 1 éq.) pour fournir l'ester **298** sous forme d'huile incolore (6,55 mg, 72 %).

$R_f = 0,28$ (EP/AcOEt, 90/10),

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (s, 9H, *t*-Bu), 1,26 (s, 3H, CH_3), 1,46 (s, 3H, CH_3), 1,80-1,90 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A}-3}$), 2,34 (dd, $J = 5,1, 13,4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{B}-3}$), 3,65 (dd, $J = 4,3, 11,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{A}-1'}$), 3,70 (dd, $J = 6,8, 11,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{B}-1'}$), 4,62 (dd, $J = 5,1, 10,9$ Hz, 1H, H-2), 4,66 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H, H-4), 5,15 (dt, $J = 1,1, 10,7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{cis}-4'}$), 5,22 (dt, $J = 1,2, 17,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{trans}-4'}$), 5,43 (m, 1H, H-2'), 5,72 (ddd, $J = 6,3, 10,6, 17,1$ Hz, 1H, H-3'), 5,87 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H, H-5), 7,27-7,39 (m, 6H, Ph), 7,59 (m, 4H, Ph),

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 19,3 (Cq *t*-Bu), 26,4 (Me), 26,8 (*t*-Bu), 27,0 (Me), 37,2 (C3), 65,3 (C1'), 75,8 (C2), 76,0 (C2'), 80,0 (C4), 106,3 (C5), 112,0 (Cq acétonide), 118,7 (C4'), 119,6 (Ph), 127,8 (Ph), 129,9 (Ph), 132,8 (C3'), 133,2 (Cq Ph), 133,3 (Cq Ph), 135,6 (Ph), 135,7 (Ph), 170,1 (C1).

(2*R*,4*R*)-4,5-Dihydroxytétrahydrofuran-2-carboxylate de (*S*)-1-(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)but-3-én-2-yle



300

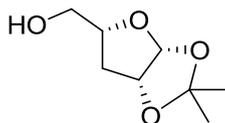
Le composé protégé **288** (70,8 mg, 0,14 mmol) est dissous dans une solution d'acide acétique à 60 % (5 mL) et chauffé à 60 °C pendant 4 h. L'avancée de la réaction est contrôlée par CCM jusqu'à disparition du produit de départ. Le mélange réactionnel est concentré et purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 40/60) pour conduire à l'aldol **300** (40 mg, 61 %) sous forme de mélange d'anomères ($\alpha/\beta \approx 1/1$).

$R_f = 0,40$ (Et₂O),

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,10 (s, 9H, *t*-Bu), 2,06 (dd, $J = 2,2, 14,1$ Hz, 1H, H_A-3 β), 2,15 (dt, $J = 5,4, 13,5$ Hz, 1H, H_A-3 α), 2,60 (ddd, $J = 6,9, 8,7, 13,5$ Hz, 1H, H_B-3 α), 2,68 (ddd, $J = 4,9, 9,8, 14,1$ Hz, 1H, H_B-3 β), 3,82 (m, 2H, H-1'), 4,22 (m, 1H, H-4 β), 4,24 (m, 1H, H-4 α), 4,58 (dd, $J = 5,4, 8,7$ Hz, 1H, H-2 α), 4,77 (dd, $J = 2,2, 9,7$ Hz, H-2 β), 5,31 (dt, $J = 1,2, 10,5$ Hz, 1H, H_{cis}-4'), 5,38 (ddt, $J = 1,2, 3,6, 17,2$ Hz, 1H, H_{trans}-4'), 5,41 (d, $J = 3,5$ Hz, H-5 β), 5,51 (m, 1H, H-2'), 5,57 (sl, 1H, H-5 α), 5,85 (dddd, $J = 2,7, 6,4, 10,5, 17,2$ Hz, 1H, H-3'), 7,45 (m, 6H, Ph), 7,70 (m, 4H, Ph),

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 19,4 (Cq *t*-Bu), 26,9 (*t*-Bu), 35,8 (C3 β), 36,0 (C3 α), 65,3 (C1'), 71,7 (C4 α), 75,3 (C2 α), 75,4 (C4 β), 76,4 (C2 β), 77,1 (C2'), 98,5 (C5 β), 104,3 (C5 α), 119,3 (C4'), 127,9 (Ph), 130,0 (Ph), 132,4 (C3'), 133,2 (Ph), 135,7 (Ph), 173,9 (C1).

((3*aR*,5*R*,6*aR*)-2,2-Diméthyltétrahydrofuro[3,2-*d*][1,3]dioxol-5-yl)méthanol



303

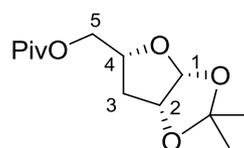
A une solution du composé **293** (1,95 g, 7,96 mmol, 1,2 éq.) dans l'AcOEt anhydre (40 mL) est ajouté du H₅IO₆ (2,17 g, 9,55 mmol) puis agité pendant 4 h sous argon. Le mélange

réactionnel est filtré à travers de la Célite[®], et rincé avec de l'AcOEt, puis concentré à l'évaporateur rotatif. Le brut est dissous dans l'EtOH (absolu, 50 mL), et du NaBH₄ (450 mg, 11,94 mmol) est ajouté par portions sous agitation. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h avant qu'un excès d'acide acétique et une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (50 mL) ne soient ajoutés. Le mélange réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif pour enlever l'éthanol. Le résidu est extrait avec de l'AcOEt (3 × 50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 50/50) pour obtenir l'alcool **303** sous forme d'une huile incolore (935 mg, 67 %).

$R_f = 0,12$ (EP/AcOEt, 50/50),

Analyse élémentaire calculée pour C₈H₁₄O₄ : C 55,16, H 8,10, trouvée : C 55,32, H 8,24.

Pivalate de [(3a*R*,5*R*,6a*R*)-2,2-diméthyltétrahydrofuro[3,2-*d*][1,3]dioxol-5-yl]méthyle



304

A une solution de l'alcool primaire **303** (739 mg, 4,24 mmol) dans la pyridine (17 mL) est ajouté du chlorure de pivaloyle (1,56 mL, 12,72 mmol, 3 éq.) goutte à goutte à 0°C et le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. De l'eau (25 mL) est ajoutée au mélange réactionnel et les phases aqueuses sont extraites à l'acétate d'éthyle (3×25 mL). Les fractions organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. L'huile brute est purifiée par chromatographie sur colonne de silice flash (EP/AcOEt, 100/0 à 70/30) pour conduire à l'alcool protégé sous forme d'huile incolore. (1,09 g, 90 %).

$R_f = 0,32$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} -27,9$ (c 1,06, CHCl₃),

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (s, 9H, *t*-Bu), 1,32 (s, 3H, Me), 1,58 (s, 3H, Me), 2,07 (m, 1H, H_A-3), 2,20 (m, 1H, H_B-3), 4,05-4,25 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,65-4,85 (m, 1H), 5,82 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, H-1),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 26,3 (Me), 27,5 (Me), 27,6 (*t*-Bu), 34,3 (C3), 39,1 (Cq *t*-Bu), 66,7 (C5), 78,6 (C4), 80,9 (C2), 107,1 (C1), 112,9 (Cq acétonide), 178,6 (CO),

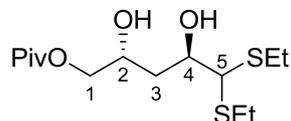
IR (net) ν_{\max} 2979, 2960, 2940, 1731, 1482, 1374, 1383, 1284, 1212, 1158, 1118, 1029 cm⁻¹,

MS (ESI) m/z 297 [M+K]⁺, 281 [M+Na]⁺, 201 [M-*t*Bu]⁺,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $C_{13}H_{22}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 281,1365, trouvée : 281,1367,

Analyse élémentaire calculée pour $C_{13}H_{22}O_5$: C 60,45, H 8,58, trouvée : C 60,44, H 8,63.

Pivalate de (2R,4R)-5,5-bis(éthylthio)-2,4-dihydroxypentyle



305

Le composé **304** (864 mg, 3,34 mmol) est converti en dérivé **305** (730 mg, 67 %) d'après le même mode opératoire que pour former **214**.

$R_f = 0,57$ (EP/AcOEt, 60/40),

$[\alpha]_D^{20} + 55,5$ (c 1,26, $CHCl_3$),

1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (s, 9H), 1,28 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 1,75 (ddd, $J = 2,5, 9,5, 12,4$ Hz, 1H), 1,95 (ddd, $J = 2,4, 8,9, 14,1$ Hz, 1H), 2,53-2,89 (m, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,83 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,96-4,28 (m, 4H),

^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$) δ 14,93, 15,02, 25,04, 25,99, 27,57, 37,20, 39,20, 58,91, 67,35, 68,57, 69,81, 179,06,

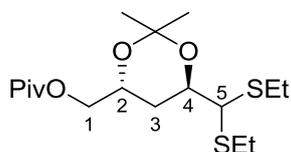
IR (net) ν_{max} 3453, 2970, 2929, 2872, 1728, 1481, 1457, 1398, 1286, 1163, 989 cm^{-1} ,

MS (ESI) m/z 363 $[M+K]^+$, 347 $[M+Na]^+$,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $C_{14}H_{28}O_4S_2Na$ $[M+Na]^+$: 347,1327, trouvée : 347,1323,

Analyse élémentaire calculée pour $C_{14}H_{28}O_4S_2$: C 51,82, H 8,70, S 19,76, trouvée : C 51,70, H 8,79, S 19,43.

Pivalate de (2R,4R)-2,4-O-isopropylidènepent-5-én-1-yle



307

Le composé **305** (3,5 g, 10,80 mmol) est protégé par le mode opératoire que pour former **215**.

Le dithioacétal **307** est isolé sous forme d'huile (2,31 g, 59 %).

$R_f = 0,48$ (EP/AcOEt, 95/5),

$[\alpha]_D^{20} + 4,0$ (c 1,16, $CHCl_3$),

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (s, 9H, *t*-Bu), 1,26 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H, CH_3CH_2), 1,37 (d, $J = 3,9$ Hz, 6H, Me), 1,65-1,88 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A}-3}$), 1,90-2,10 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B}-3}$), 2,57-2,88 (m, 4H, CH_3CH_2), 3,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, H-5), 3,91-4,29 (m, 4H, H-1, H-2, H-4),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ 14,2 (CH_3CH_2), 14,3 (CH_3CH_2), 24,2 (CH_3CH_2), 24,3 (CH_3CH_2), 25,0 (Me), 25,2 (Me), 26,9 (*t*-Bu), 32,2 (C3), 38,5 (Cq *t*-Bu), 55,2 (C5), 65,3 (C2), 65,5 (C1), 70,2 (C4), 100,8 (Cq acétonide), 178,0 (CO),

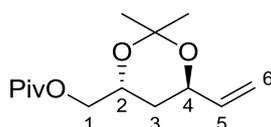
IR (net) ν_{max} 2971, 2930, 2872, 1732, 1481, 1380, 1285, 1224, 1159, 1032 cm^{-1} ,

MS (ESI) m/z 403 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 387 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 347,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 387,1640, trouvée : 387,1655,

Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}_2$: C 56,01, H 8,85, S 17,59, trouvée : C 56,14, H 8,89, S 17,31.

Pivalate de (2*R*,4*R*)-2,4-*O*-isopropylidènepent-5-én-1-yle



308

Le dithioacétal **307** (317 mg, 0,87 mmol) est engagé dans une oléfination de Wittig décrite par le mode opératoire utilisé pour former **216**. L'alcène est isolé sous forme d'huile incolore (178 mg, 80 %).

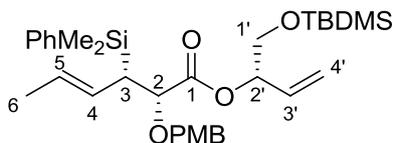
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (s, 9H, *t*-Bu), 1,30 (s, 3H, Me), 1,31 (s, 3H, Me), 1,62-1,72 (m, 2H, H-3), 3,93-4,09 (m, 3H, H-1, H-2), 4,27 (dd, $J = 7,0, 14,2$ Hz, 1H, H-4), 5,06 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{cis}-6}$), 5,16 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{trans}-6}$), 5,74-5,86 (m, 1H, H-5).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 25,0 (Me), 25,6 (Me), 27,5 (*t*-Bu), 33,9 (C3), 39,2 (Cq *t*-Bu), 65,2 (C2), 66,3 (C1), 68,0 (C4), 100,9 (Cq acétonide), 115,7 (C6), 138,6 (C5), 178,6 (CO).

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 279,1572, trouvée : 279,1562.

Analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C 65,60, H 9,44, trouvée : C 65,22, H 9,38.

(2*S*,3*S*,*E*)-3-(Diméthyl(phényl)silyl)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-4-énoate de (*S*)-1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)but-3-én-2-yle

**309**

L'acide **322** (177 mg, 0,46 mmol) et l'alcool (*S*)-**167** (93 mg, 0,46 mmol) sont couplés d'après le mode opératoire général avec le DCC. L'ester **309** est isolé sous forme d'huile (180 mg, 69 %).

$R_f = 0,68$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} + 30,8$ (c 1,06, CHCl₃),

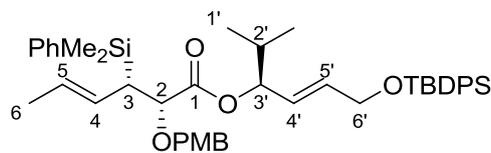
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,05 (s, 6H, Me₂Si), 0,25 (s, 3H, PhMe₂Si), 0,29 (s, 3H, PhMe₂Si), 0,88 (s, 9H, *t*Bu), 1,57 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H, H-6), 2,32 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H, H-3), 3,65 (dd, $J = 5,0, 10,7$ Hz, 1H, H_A-1'), 3,69 (dd, $J = 6,4, 10,7$ Hz, 1H, H_B-1'), 3,83 (s, 3H, MeOAr), 3,84 (m, 1H, H-2), 4,13 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,45 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, CH_AH_BAr), 5,18 (m, 1H, H-4), 5,22 (m, 1H, H-5), 5,32 (m, 1H, H-2'), 5,18-5,33 (m, 2H, H-4'), 5,77 (ddd, $J = 6,4, 10,6, 17,1$ Hz, 1H, H-3'), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, PMB_{ortho}), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, PMB_{mé}ta), 7,25-7,36 (m, 3H, Ph), 7,38-7,43 (m, 2H, Ph),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ -5,1 (Me₂Si), -2,6 (PhMe₂Si), -2,6 (PhMe₂Si), 18,2 (C6), 18,5 (Cq *t*Bu), 26,0 (*t*Bu), 38,0 (C3), 55,4 (MeOAr), 64,8 (C4'), 72,0 (CH₂Ar), 75,7 (C3'), 80,7 (C2), 113,8 (C_{ortho} PMB), 118,4 (C1'), 126,2 (C5), 127,0 (C4), 127,6 (Ph), 129,0 (Ph), 129,7 (Cq PMB), 130,2 (C_{mé}ta PMB), 133,7 (C2'), 134,5 (Ph), 137,9 (Cq Ph), 159,4 (Cq PMB), 172,4 (C1),

IR (net) ν_{\max} 2955, 2929, 2857, 1747, 1514, 1250, 1113, 837 cm⁻¹,

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₃₂H₄₈O₅NaSi₂ [M+K]⁺ : 591,2938, trouvée : 591,2932.

(2*S*,3*S*,*E*)-3-(Diméthyl(phényl)silyl)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-4-énoate de (3*S*,*E*)-6-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-méthylhex-4-en-3-yle



312

L'acide **322** (122 mg, 0,32 mmol) et l'alcool (*R,E*)-**102** (114 mg, 0,31 mmol) sont couplés d'après le mode opératoire général avec le DCC. L'ester est isolé sous forme d'huile (159 mg, 68 %).

$R_f = 0,58$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} + 19,2$ (c 1,12, CHCl_3),

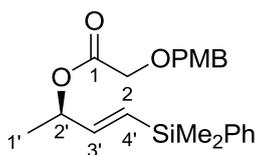
$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 0,35 (s, 3H, PhMe_2Si), 0,39 (s, 3H, PhMe_2Si), 0,93-1,04 (m, 6H, H-1'), 1,10-1,19 (m, 9H, *t*-Bu), 1,59-1,72 (m, 3H, H-6), 1,92-2,02 (m, 1H, H-2'), 2,43 (dt, $J = 6,1, 12,0$ Hz, 1H, H-3'), 3,87 (s, 3H, MeO), 3,94 (dd, $J = 6,4, 9,4$ Hz, 1H, H-2), 4,22 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4,26-4,34 (m, 2H, H-6'), 4,55 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 5,25 (m, 1H, H-4), 5,30 (m, 1H, H-5), 5,83-5,95 (m, 2H, H-5', H-4'), 6,89-6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{méta}}$ PMB), 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{ortho} PMB), 7,33-7,57 (m, 10H, Ph), 7,69-7,82 (m, 5H, Ph),

$^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ -2,6 (PhMe_2Si), -2,5 (PhMe_2Si), 18,1 (C1'), 18,3 (C1'), 18,5 (C6), 19,4 (Cq *t*-Bu), 27,0 (*t*-Bu), 32,2 (C2'), 38,0 (C3'), 55,4 (MeO), 63,7 (C6'), 71,9 (CH_2Ar), 79,5 (C3), 80,9 (C2), 113,8 (PMB), 126,1 (C4'), 126,2 (C5), 127,0 (C4), 127,6 (C5'), 127,9 (Ph), 128,9 (Ph), 129,7 (Cq PMB), 129,9 (Ph), 130,1 (PMB), 133,3 (Ph), 133,7 (Cq Ph), 134,5 (Ph), 135,6 (Ph), 138,0 (Cq Ph), 159,4 (Cq PMB), 172,5 (C1),

IR (net) ν_{max} 3070, 3047, 2959, 2857, 1739, 1613, 1514, 1428, 1249, 1112, 970, 823 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{NaSi}_2$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 757,3721, trouvée : 757,3726.

2-(4-Méthoxybenzyloxy)acétate de (*R,E*)-4-(diméthyl(phényl)silyl)but-3-én-2-yle



321

L'acide *para*-méthoxybenzylacétique (540 mg, 2,61 mmol) et l'alcool **320** (768 mg, 3,92 mmol, 1,2 éq.) sont couplés d'après le mode opératoire général avec le DCC. L'ester est isolé sous forme d'huile (495 mg, 50 %, ee > 99 %).

$R_f = 0,56$ (EP/AcOEt, 90/10),

$[\alpha]_D^{20} + 32,0$ (*c* 1,10, CHCl₃),

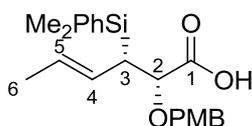
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 0,34 (s, 6H, PhMe₂Si), 1,33 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, H-1'), 3,77 (s, 3H, MeO), 4,07 (s, 2H, H-2), 4,49-4,63 (m, 2H, CH₂Ar), 5,39-5,55 (m, 1H, H-2'), 5,98 (d, $J = 18,9$ Hz, 1H, H-4'), 6,09 (dd, $J = 4,1, 18,8$ Hz, 1H, H-3'), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, PMB), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, PMB), 7,31-7,41 (m, 3H, Ph), 7,49 (m, 2H, Ph),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ -2,6 (PhMe₂Si), 20,0 (C1'), 55,4 (MeO), 67,1 (C2), 72,9 (C2'), 73,0 (CH₂Ar), 114,0 (PMB), 128,0 (Ph), 128,9 (Ph), 129,3 (C4'), 129,3 (Cq PMB), 129,9 (PMB), 133,9 (Ph), 138,2 (Cq Ph), 146,1 (C3'), 159,6 (Cq PMB), 169,8 (C1),

IR (net) ν_{\max} 3068, 3047, 2997, 2956, 2935, 2908, 2836, 1753, 1613, 1514, 1428, 1249, 1199, 1114, 1037, 824 cm⁻¹,

HRMS (ESI) m/z calculée pour C₂₂H₂₈O₄SiK [M+K]⁺ : 423,1394, trouvée : 423,1393.

Acide (2*S*,3*S*,*E*)-3-(diméthyl(phényl)silyl)-2-(4-méthoxybenzyloxy)hex-4-énoïque



322

Une solution à 2,4 M de *n*-BuLi (176 μ L, 2,12 mmol, 2 éq.) est ajoutée à l'aide d'une seringue dans une solution de diisopropylamine (330 μ L, 2,33 mmol, 2,2 éq.) dans le THF (10 mL) à 0 °C. Après 30 min, le TMSCl est ajouté à -78°C, puis le mélange est agité pendant 5 min. Une solution d'ester **321** (408 mg, 1,06 mmol) dans le THF (10 mL) est ajoutée à l'aide d'une canule à la solution de LDA et le mélange réactionnel est agité pendant 10 min supplémentaire. La température est amenée graduellement à t.a. où la réaction est poursuivie pendant 30 min. Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (20 mL) est ajoutée au mélange

réactionnel, puis l'acide est extrait avec de l'AcOEt (3 × 25 mL). Les phases sont rassemblées puis séchées en présence de MgSO₄. La phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole/AcOEt (100/0 à 0/100). Une huile jaunâtre est isolée (246 mg, 60 %, de 93 %).

$[\alpha]_D^{20} + 28.8$ (*c* 1,11, CHCl₃),

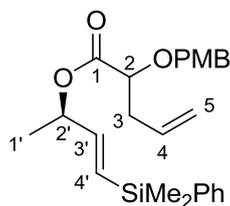
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 0,25 (s, 3H, PhMe₂Si), 0,27 (s, 3H, PhMe₂Si), 1,57 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H, H-6), 2,19-2,34 (m, 1H, H-3), 3,77 (s, 3H, MeO), 3,85 (d, *J* = 7.8 Hz, H-2), 4,20 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,46 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, CH_AH_BAr), 5,12-5,36 (m, 2H, H-5, H-4), 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, PMB), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, PMB), 7,21-7,49 (m, 5H, Ph), 10,04 (s, 1H, CO₂H),

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ -1,2 (PhMe₂Si), -1,1 (PhMe₂Si), 20,0 (C6), 39,5 (C3), 57,1 (MeO), 74,0 (CH₂Ar), 81,9 (C2), 115,6 (PMB), 128,2 (C4), 128,5 (C5), 129,4 (Ph), 130,8 (Ph), 131,1 (Cq PMB), 131,9 (PMB), 136,1 (Ph), 139,4 (Cq Ph), 161,3 (Cq PMB), 179,4 (C1),

IR (net) ν_{\max} 3069, 2956, 2551, 1716, 1613, 1515, 1250, 1113, 819 cm⁻¹,

HRMS (ESI) *m/z* calculée pour C₂₂H₂₈O₄NaSi [M⁺+K]⁺ : 407,1655, trouvée : 407.1646.

2-(4-Méthoxybenzyloxy)pent-4-énoate de (*R*, *E*)-4-(diméthyl(phényl)silyl)but-3-én-2-yle



323

L'acide **105** (71 mg, 0,30 mmol) et l'alcool **320** (62 mg, 0,30 mmol) sont couplés d'après le mode opératoire général avec le DCC. L'ester **323** est isolé sous forme d'huile (76 mg, 60 %) en tant que mélange d'épimères.

R_f = 0,50 (EP/AcOEt, 90/10),

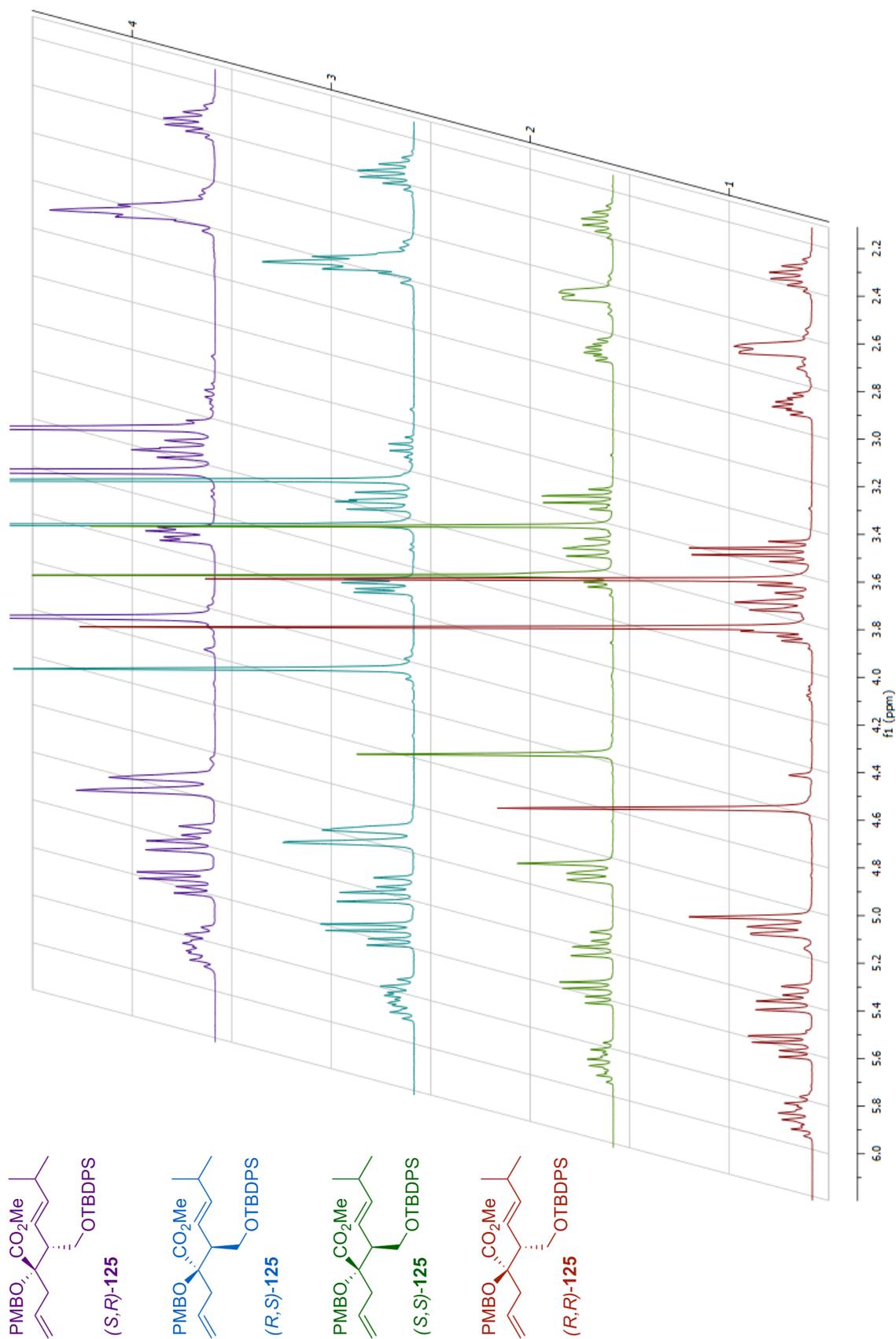
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 0,37 (s, 3H, PhMe₂Si), 0,38 (s, 3H, PhMe₂Si), 1,28-1,46 (m, 3H, H-1'), 2,54 (m 2H, H-3), 3,80 (s, 3H, MeO), 4,00 (2 × t, *J* = 6,3 Hz, 1H, H-2), 4,39 (2 × d, *J* = 11,3 Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,66 (2 × d, *J* = 11,3 Hz, 1H, CH_AH_BAr), 4,98-5,23 (m, 2H, H-

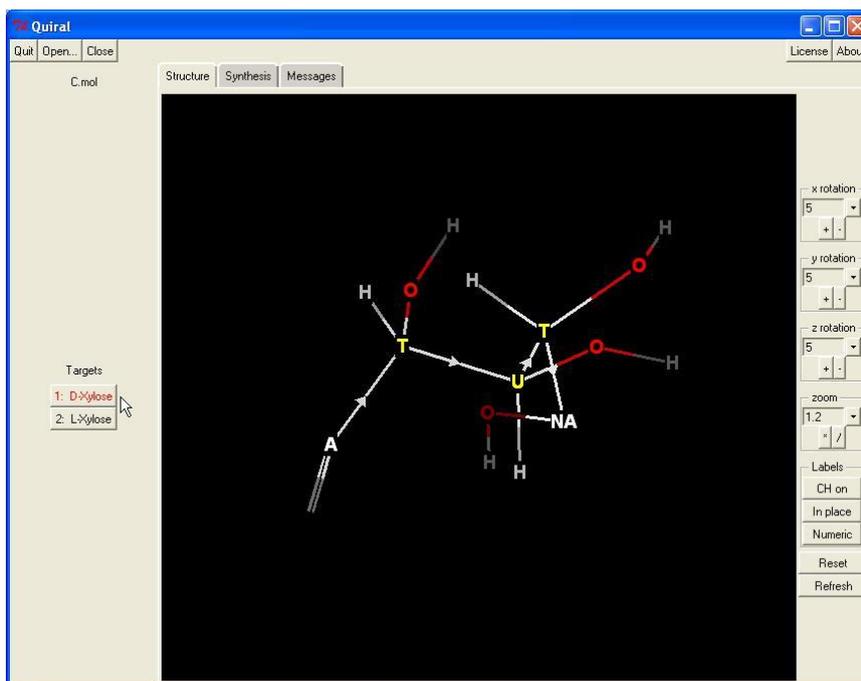
5), 5,40-5,58 (m, 1H, H-2'), 5,71-5,95 (m, 1H, H-4), 5,93-6,25 (m, 2H, H-3', H-4'), 6,87 (m, 2H, PMB), 7,15-7,31 (m, 2H, PMB), 7,31-7,43 (m, 3H, Ph), 7,43-7,71 (m, 2H, Ph),

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ -2,5 (PhMe₂Si), 20,0 (C1'), 37,5 (C3), 55,4 (MeO), 71,9 (CH₂Ar), 72,0 (CH₂Ar), 72,9 (C2'), 73,0 (C2'), 77,4 (C2), 77,6 (C2), 113,9 (PMB), 118,1 (C5), 118,1 (C5), 128,0 (Ph), 128,9 (Ph), 129,3 (C4'), 129,7 (Cq PMB), 129,8 (PMB), 133,2 (C4), 134,0 (Ph), 138,2 (Cq Ph) 146,3 (C3'), 159,5 (Cq PMB), 171,5 (C1),

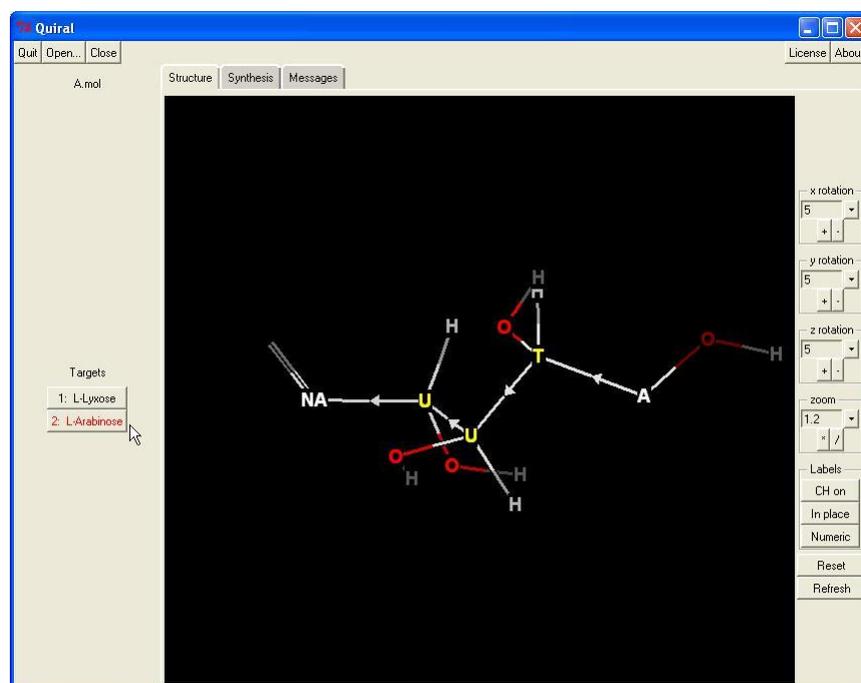
IR (net) ν_{max} 3069, 2955, 2908, 1747, 1615, 1514, 1249, 1113, 1036, 825 cm^{-1} ,

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{NaSi}$ [M+K]⁺ : 447,1968, trouvée : 447,1970.

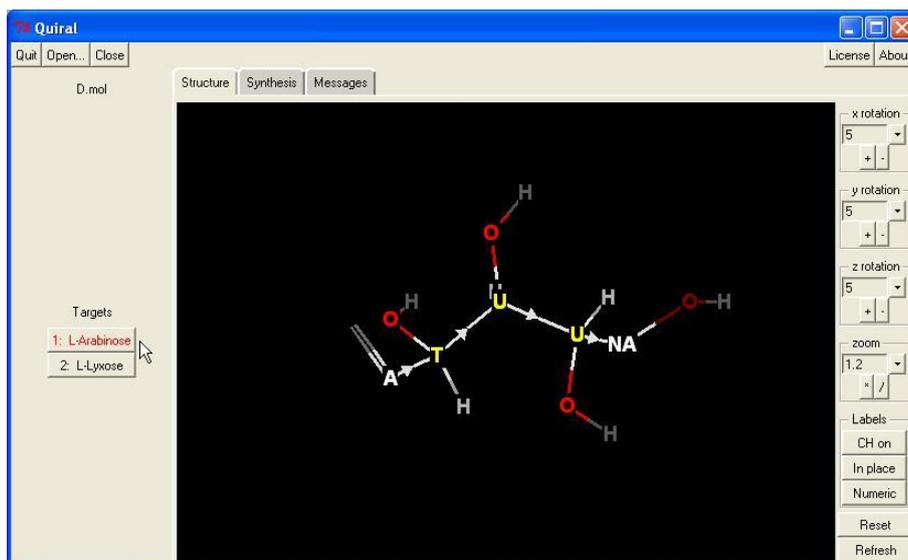
G. Annexe



1	A	D-Xylose	5	4-3-2	1	TUT
---	---	----------	---	-------	---	-----



4	B	L-Arabinose	1	2-3-4	5	TUU
---	---	-------------	---	-------	---	-----



5

C

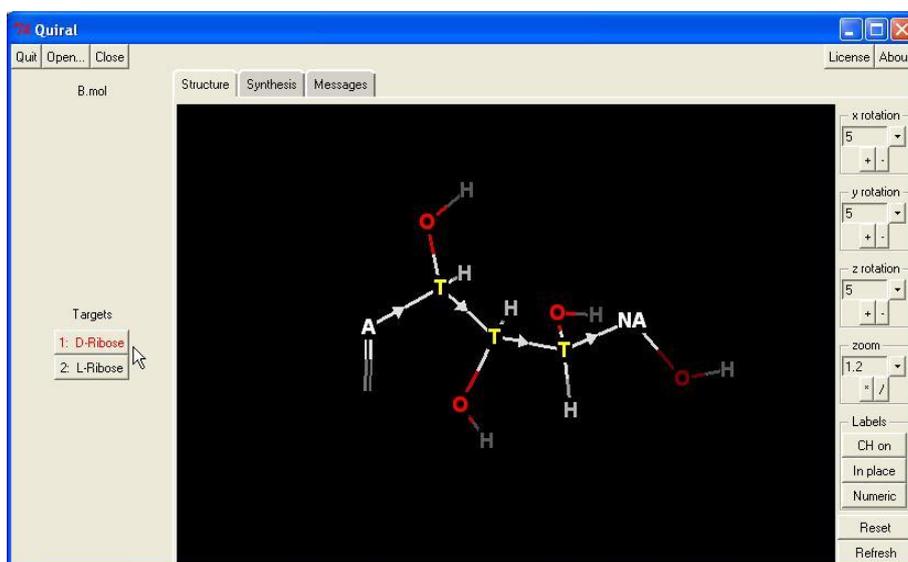
L-Arabinose

5

4-3-2

1

TUU



7

D

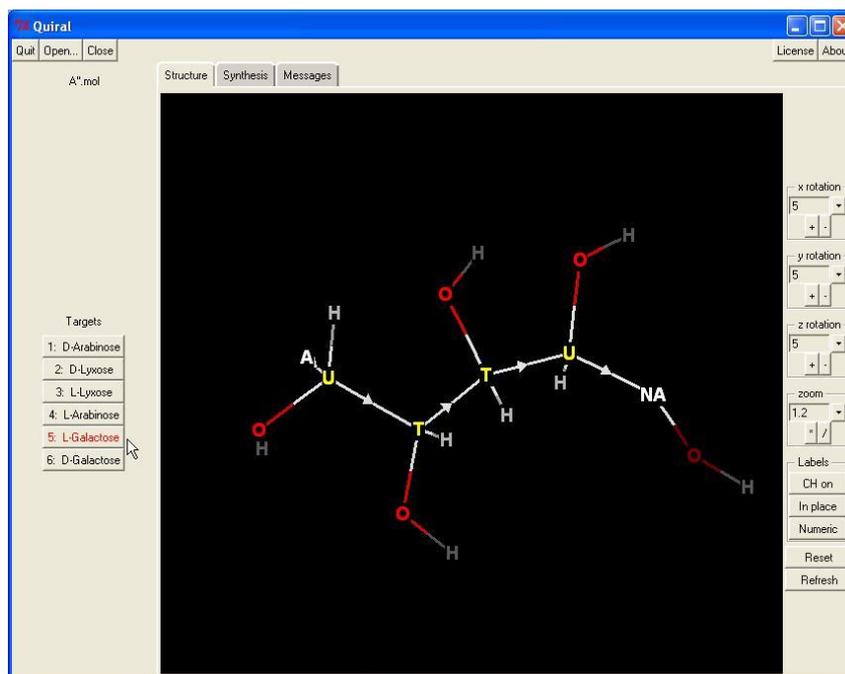
D-Ribose

5

4-3-2

1

TTT



12

B'

D-Galactose

1

2-3-4-5

6

TUUT

H. Références Bibliographiques

1. Claisen L., *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157.
2. Tseou H. F., Wang Y-T. *J. Chin. Chem. Soc.* **1937**, *5*, 224-229.
3. Chai Y., Hong S., Lindsay H. A., McFarland C., McIntosh M. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905-2928.
4. Ireland R. E., Mueller R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897.
5. Wuts P. G. M., Sutherland C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3987-3990.
6. Wick A. E., Felix D., Steen K., Eschenmoser A. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, *47*, 2425-2429.
7. Johnson W. S., Werthemann L., Bartlett W. R., Brocksom T. J., Li T.-T., Faulkner J. D., Petersen M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.
8. Martín Castro A. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.
9. Ritter K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 869-872.
10. Mohamed M., Brook M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 191-193.
11. Gajewski J. J., Emrani J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5733-5734.
12. Ireland R. E., Mueller R. H., Willard A. K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 986-996.
13. Ireland R. E., Vevert J. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4259-4260.
14. Ireland R. E., Anderson R. C., Fitzsimmons B. J., McGarvey G. C., Thaisrivongs S., Wilcox C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1988-2006.
15. Ireland R. E., Norbeck D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3279-3285.
16. Di Florio R., Rizzacca M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8595-8598.
17. Heathcock C. H., Lampe J. **1983**, *48*, 4330-4337.
18. Meyers A. I., Reider P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2501-2502.
19. Rathke M. W., Lindert A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2318-2320.
20. Evans D. A., Ennis M. D., Mathre D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.
21. House H. O., Trost B. M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1341-1348.
22. Nakamura E., Hashimoto K., Kuwajima I. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2079-2082.
23. House H. O., Czuba L. J., Gall M., Olmstead H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324-2336.
24. Fataftah Z. A., Kopka I. E., Rathke M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3959-3960.
25. Heathcock C. H., Buse C. T., Kleschick, W. A., Pirrung, M. A., Sohn J. E., Lampe J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066-1081.
26. Moreland D. W., Dauben W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2264-2273.
27. Karabatsos G. J., His N. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2864-2870.
28. Ireland R. E., Willard A. K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3975-3978.
29. Ireland R. E., Mueller R. H., Willard A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868-2877.
30. Hoffmann R. W. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1841-1860.
31. Xie L., Vanlandeghem K., Isenberger K. M., Bernier C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 641-643.
32. Xie L., Isenberger K. M., Held G., Dahl L. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7516-7519.
33. Gessner V. H., Däschlein C., Strohmamann C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3320-3334.
34. Rutherford J. L., Collum D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 199-202.
35. Sun X., Collum D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2452-2458.
36. Aubrecht K. B., Lucht B. L., Collum, D. B. *Organometallics* **1999**, *18*, 2981-2987.
37. Remenar J. F., Lucht B. F., Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5567.
38. Stivala C. E., Zakarian A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3774-3776.
39. Stivala C. E., Zakarian A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 839-842.
40. Kallmerten J., Gould T.J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5177-5180.
41. Kallmerten J., Wittman M.D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2443-2446.
42. Gould T.J., Balestra M., Wittman M. D., Gary J. A., Rossano L. T., Kallmerten J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3889-3901.
43. Burke S. D., Fobare, W. F., Pacofsky G. J. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5221-5228.
44. Sato T., Tajima K., Fujisawa T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 729-730.
45. Arnett E. M., Nichols M. A., McPhail A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7059-7060.
46. Evans D. A., Vogel E., Nelson J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120-6123.
47. Ireland R. E., Wipf P., Armstrong J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650-657.
48. House H. O., Prabhu A.V., Phillips W. V. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1209-1214.
49. Hatakeyama S., Sugawara M., Kawamura M., Takano S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1229-1231.
50. Kahn S. D., Keck G. E., Hehre W. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 279-280.

51. Hattori K., Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5301-5303.
52. Keck G. E., Castellino S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 281-284.
53. Shambayati S., Schreiber S. T., Blake J. F., Wierschke S. G., Jorgensen W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697-703.
54. Barrish J.C., Lee H., Baggiolini E.G., Uskokovic M.R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1372-1375.
55. Keck G. E., Boden E. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 265-268.
56. Kallmerten J., Gould T. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1128-1131.
57. Kallmerten J., Balestra M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2855-2857.
58. Barrish J. C., Lee H. L., Baggiolini E. G., Uskokovic M. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1372-1375.
59. Mulzer J., Mohr J.-T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1160-1165.
60. Jackson R. W., Shea K. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1317-1320.
61. Kim D., Lim J. I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5035-5036.
62. Burke S. D., Pacofsky G. J., Piscopio A. D. *Tetrahedron. Lett.* **1986**, *27*, 3345-3348.
63. Burke S. D., Pacofsky G. J., Piscopio A. D. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2228-2235.
64. Picoul W., Urchegui R., Haudrechy A., Langlois Y. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, *40*, 4797-4800.
65. Bartlett P. A., Tanzella D. J., Barstow J.F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3941-3945.
66. Hansen H.-J., Schmid H. *Tetrahedron.* **1974**, *30*, 1959-1969.
67. Ireland R. E., Wipf P., Xiang J. N. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3572-3582.
68. Uchiyama H., Kawano M., Katsuki T., Yamaguchi M. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 351-354.
69. Ireland R.E., Varney M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3668-3670.
70. Paterson I., Hulme A. N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3288-3300.
71. Kim D., Lim J. I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5035-5036.
72. Srikrishna A., Khan I. A., Babu R. R., Sajjanshetty A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12616-12620.
73. Srikrishna A., Babu R. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6916-6919.
74. Srikrishna A., Lakshmi B. V., Mathews M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2103-2106.
75. Srikrishna A., Lakshmi B. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4879-4881.
76. Srikrishna A., Lakshmi B. V. *Synlett* **2005**, 1173-1175.
77. Français A., Bedel O., Picoul W., Meddour A., Courtieu J., Haudrechy A. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1141-1155.
78. Probst N. P., Haudrechy A., Plé K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4338-4341.
79. Beaulieu P., Ogilvie W. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *49*, 8883-8885.
80. Srikrishna A., Lakshmi B. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7029-7031.
81. Bedel O., Français A., Haudrechy A. *Synlett*, **2005**, 2313-2316.
82. Fujiwara K., Goto A., Sato D., Kawai H., Suzuki T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *45*, 3464-3468.
83. Mues H, Kazmaier U. *Synthesis* **2001**, 487-498.
84. Tsunoda T., Sasaki O., Itô S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 727-730.
85. Burke S. D., Ng R. A., Morrison J. A., Alberti M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3160-3161.
86. Miller J. F., Termin A., Koch K., Piscopio A. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3158-3159.
87. Kazmaier U., *Angew. Chem.* **1994**, *33*, 998-999.
88. Barrett A. G. M., Ahmed M., Baker S. P., Baugh S. P. D., Braddock D. C., Procopiou P. A., White A. J. P., Williams D. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3716-3721.
89. Ko H., Kim E., Park J. E., Kim D., Kim S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 112-121.
90. Song Y., Hwang S., Gong P., Kim D., Kim S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 269-271.
91. Picoul W., Bedel O., Haudrechy A., Langlois Y. *Pure and Appl. Chem.* **2003**, *75*, 235-249.
92. Bedel O., Haudrechy A., Langlois Y. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3813-3819.
93. Français A., Bedel O., Picoul W., Meddour A., Courtieu J., Haudrechy A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1141-1155.
94. Frantz D. E., Fässler R., Carreira E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807.
95. Bekele T., Brunette S. R., Lipton M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8471-8479.
96. Enev V. S., Drescher M., Kählig H., Mulzer J. *Synlett* **2005**, 2227-2229.
97. Boisvert L., Beaumier F., Spino C. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1290-1293.
98. Stockley M., Clegg W., Fontana G., Golding B. T., Martin N., Rigoreau L. J. M., Smith G. C. M., Griffin R. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2837-2841.
99. Brieser R. R., McElvain S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 1697-1700.
100. Schobert R., Gordon G. J., Bieser A., Milius W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3637-3647.
101. Ager D., Cookson R. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *33*, 3419-3420.
102. Kaptein B., Broxterman Q. B., Schoemaker H. E., Rutjes F. P. J. T., Veerman J. J. N., Kamphuis J., Peggion C., Formaggio F., Toniolo C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6567-6577.
103. Reichardt C. *Angew. Chem. Int. Ed Eng.* **1979**, *18*, 98-110.

104. Kazmaier U., Maier S., Zumpe F. L. *Synlett* **2000**, 1523-1535.
105. Neises B., Steglich W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, *17*, 522-524.
106. Corey E. J., Kania R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1229-1230.
107. Babston R. E., Lynch V., Wilcox C. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 447-450.
108. Seebach D., Amstutz R., Laube T., Schweizer W. B., Dunitz J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5403-5409.
109. Hattori K., Yamamoto H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3099-3112.
110. Canet I., Meddour A., Lowestein A., Péchiné J. M., Courtieu J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6520-6526.
111. Dale J. A., Mosher H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
112. Latypov S.K., Ferreiro M.J., Quinoa E., Riguera R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4741-4751.
113. Seco J.M., Quinoa E., Riguera R. *Tetrahedron. Asym.* **2001**, *12*, 2915-2925.
114. Pass M., Bolton R. E., Coote S. J., Finch H., Hindley S., Lowdon A., McDonald E., McLaren J., Owen M., Pegg N. A., Mooney C. J., Tang C., Parry S., Patel C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 431-436.
115. Tuntiwachwuttikul P., Boonrasri N., Bremner J. B., Taylor W. C. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1335-1340.
116. Latypov S. K., Seco J. M., Quinoa E., Riguera R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569-8577.
117. Latypov S. K., Seco J. M., Quinoa E., Riguera R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 504-515.
118. Seco J. M., Latypov Sh. K., Quinoa E., Riguera R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8541-8564.
119. Latypov S. K., Ferreiro M. J., Quinoa E., Riguera R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4741-4751.
120. Farah A., Donangelo C. M. *Brazilian Journal of Plant Physiology* **2006**, *18*, 23-36.
121. Clifford M. N. *J. Sci. Food Agric.* **1999**, *79*, 362-372.
122. Yao X., Jiang G., Chen G. *Biomedical Chromatography* **2006**, *20*, 1192-1199.
123. Ooi L. S. M., Wang H., He Z., Ooi V. E. C., *Journal of Ethnopharmacology* **2006**, *106*, 187-191.
124. Tamura H., Akioka T., Ueno K., Chujo T., Okazaki K.-I., King P. J., Robinson Jr. W. E. *Molecular Nutrition and Food Research* **2006**, *50*, 396-400.
125. Caldwell C. R. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 4589-4595.
126. Clifford M. N., Zheng W., Kuhnert N. *Phytochemical Analysis* **2006**, *17*, 384-393.
127. Slanina J., Taborska E., Bochorakova H., Slaninova I., Humpa O., Robinson Jr. W. E., Schram K. H. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 3383-3385.
128. Silva B. M., Andrade P. B., Martins R. C., Seabra R. M., Ferreira M. A. *Food Chemistry* **2006**, *94*, 504-512.
129. Silva B. M., Andrade P. B., Martins R. C., Valentão P., Ferreres F., Seabra R. M., Ferreira M. A. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 111-122.
130. Dall'Acqua S., Viola G., Piacente S., Cappelletti E. M., Innocenti G. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1588-1590.
131. Sánchez-Rabaneda F., Jáuregui O., Lamuela-Raventós R. M., Bastida J., Viladomat F., Codina C. *Journal of Chromatography A* **2003**, *1008*, 57-72.
132. Whitaker B. D., Stommel J. R. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 3448-3454.
133. Wang S.-Y., Chang Y.-N., Lin K.-T., Lo C.-P., Yang N.-S., Shyr L.-F. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 1506-1512.
134. Takenaka M., Yan X., Ono H., Yoshida M., Nagata T., Nakanishi T. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 793-796.
135. Tolonen A., Joutsamo T., Mattila S., Kämäräinen T., Jalonen J. *Phytochem. Anal.* **2002**, *13*, 316-328.
136. Maisuthisakul P., Pongsawatmanit R., Gordon M. H. *Food Chemistry* **2007**, *100*, 1620-1629.
137. Fujioka K., Shibamoto T. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2006**, *54*, 6054-6058.
138. Danino O., Gottlieb H. E., Grossman S., Bergman M. *Food Research International* **2009**, *42*, 1273-1280.
139. Maruta Y., Kawabata J., Niki R. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1995**, *43*, 2592-2595.
140. Hong H., Neamati N., Wang S., Nicklaus M. C., Mazumder A., Zhao H., Burke Jr. T. R., Pommier Y., Milne G. W. A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 930-936.
141. Zhu K., Cordeiro M. L., Atienza J., Robinson Jr. W. E., Chow S. A. *Journal of Virology* **1999**, *73*, 3309-3316.
142. McDougall B., King P. J., Wen Wu B., Hostomsky Z., Reinecke M. G., Robinson Jr W. E. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1998**, *42*, 140-146.
143. Robinson Jr. W. E., Reinecke M. G., Abdel-Malek S., Jia Q., Chow S. A. *Proc. Nati. Acad. Sci.* **1996**, *93*, 6326-6331.
144. Gu R., Dou G., Wang J., Dong J. Meng Z. *Journal of Chromatography B* **2007**, *852*, 85-91.
145. Yang B., Meng Z., Dong J., Yan L., Zou L., Tang Z., Dou G. *Drug Metab. Dispos.* **2005**, *33*, 930-936.
146. Tubiana R. *Virologie* **2007**, *11*, 183-92.
147. Yang S. S., Cragg G. M., Newman D. J., Bader J. P. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 265-277.
148. Cos P., Maes L., Vanden Berghe D., Hermans N., Pieters L., Vlietinck A. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 284-293.
149. Cotellet P., Queffélec C. *Virologie* **2007**, *11*, 163-73.
150. Dubey S., Satyanarayana Y. D. Lavani H. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1159-1168.
151. Roquebert B., Descamps D. *Virologie* **2007**, *11*, 175-82.

152. Evering T. H., Markowitz M., Diamond A. *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2008**, *17*, 413-422.
153. Phoon C. W., Abell C. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 485-492.
154. Ulibarri G., Nadler W., Skrydstrup T., Audrain H., Chiaroni A., Riche C., Grierson D. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2753-2761.
155. Enev V. S., Drescher M., Kählig H., Mulzer J. *Synlett* **2005**, 2227-2229.
156. Metaferia B. B., Chen L., Baker H. L., Huang X., Bewley C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2434-2435.
157. Sefkow M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1137-1141.
158. Sefkow M., Kelling A., Schilde U. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2735-2742.
159. Manthey M. K., González-Bello C., Abell C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 625-628.
160. Montchamp J.-L., Tian F., Hart M. E., Frost J. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3897-3899.
161. Chapman T.M., Courtney S., Hay P., Davis B.G. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3397-3414.
162. Berlin J.M., Goldberg S.D., Grubbs R.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7591-7595.
163. Vanhessche, K., Van der Eycken E., Vandewalle M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2337-2340.
164. Kim B. M., Bae S. J., So S. M., Yoo Y. T., Chang S. K., Lee J.H., Kang J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2349-2351.
165. Fürstner A., Wucher M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 76-89.
166. Bernet B., Vasella A. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1328-1347.
167. Nuzillard J.-M., Haudrechy A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2311-2313.
168. Nuzillard J.-M., Banchet A., Haudrechy A. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 1979-1985.
169. Levene P. A., Raymond A. L. *J. Biol. Chem.* **1933**, *102*, 331-339.
170. Sowa W. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 1586-1589.
171. Witczak Z. J., Whistler R. L. *Carbohydrate Research* **1982**, *110*, 326-329.
172. Ballini R., Marcantoni E., Petrini M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 490-491.
173. Jacobson K. A., Siddiqi S. M., Olah M. E., Ji X-D, Melman N., Bellamkonda K., Meshulam Y., Stiles G. L., Kim H. O. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1720-1735.
174. Barton D. H. R., McCombie S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, *107*, 1574-1585.
175. Popsavin V., Krstića I., Popsavin M., Srećoa B., Benedeković G., Kojić V., Bogdanović G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11044-11053.
176. Arnès X., Díaz Y., Castellón S. *Synlett* **2003**, 2143-2146.
177. Dahlman O., Garegg P. J., Mayer H., Schramek S. *Acta Chem. Scand.* **1986**, *B40*, 15-20.
178. Chamberlain S. D., Biron K. K., Dornsife R. E., Averett D. R., Beauchamp L., Koszalka J. *Med. Chem.*, **1994**, *37*, 1371-1377.
179. Pearson W. H., Hines J. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5785-5793.
180. Maryanoff B. E., Nortey S. O., Inners R. R., Campbell S.A., Reitz A. B. *Carbohydrate Research* **1987**, *171*, 259-278.
181. Kr7ishna U. M., Deodhar K. D., Trivedi G. K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4829-4836.
182. Kihlberg J., Frejd T., Jansson K., Magnusson G. *Carbohydrate Research* **1986**, *152*, 113-130.
183. Villalobos A., Danishefsky S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2776-2786.
184. Loh T.P., Lang J.Y., Feng L.C., Zhou Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7193-7196.
185. Loh T. P., Xu J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2431-2434.
186. Olivier Bedel, Thèse de doctorat, 2004, Université Paris XI Orsay.
187. Kolb H. C., VanNieuwenhze M. S., Sharpless K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
188. Logothetisa T. A., Eilitza U., Hillerb W., Burger K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14023-14030.
189. Chattopadhyay A., Salaskar A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 785-789.
190. Hossain N., Rozenski J., De Clercq E., Herdewijn P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2442-2447.
191. Hossain N., Rozenski J., De Clercq E., Herdewijn P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13655-13670.
192. Haigh D., Birrell H.C., Cantello B.C.C., Hindley R.M., Ramaswamy A., Ramy H.K., Stevens, N.C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1335-1351.
193. Davis F. A., Lamendola Jr. J., Nadir U., Kluger E. W., Sedergran T.C., Panunto T. W., Billmers R., Jenkins Jr. R., Turchi Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000-2005.
194. Davis F. A., Sheppard A. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5703-5742.
195. Davis F. A., Vishwakarma L. C., Billmers J. G., Finn J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241-3243.
196. Vedejs E., Engler D. A., Telschow J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188-196.
197. Julia M., Pfeuty-Saint Jalmes V., Plé K., Verpeaux J.-N. Hollingworth G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 15-24.
198. Nicolaou K. C., Daines R. A., Uenishi J., Li W. S., Papahatjis D. P., Chakraborty T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2205-2208.
199. Nicolaou K.C., Daines R. A., Uenishi J., Li W. S., Papahatjis D. P., Chakraborty T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4672-4685.
200. Nicolaou K. C., Uenishi J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1292-1293.

201. Robins M. J., Wilson J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 932-933.
202. Tae Cho B., Kim N. *Synthetic Communication* **1995**, *25*, 167-175.
203. Hanessian S., Lavallée P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975-2977.
204. White J. D., Jeffrey S. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2600-2601.
205. Iacono S., Rasmussen J. R. *Organic Syntheses* **1990**, *7*, 139.
206. Wessel H.-P., Iversen T., Bundle D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2247-2250.
207. Mancuso A. J., Huang S.-L., Swern D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
208. Dalcanale E., Montanari F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567-569.
209. Corey E. J., Erickson B. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553-3560.
210. Kinoshita M., Taniguchi M., Morioka M., Takami H., Mizusawa Y. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1988**, *61*, 2147-2156.
211. Corey E. J., Chaykovsky M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 866-867.
212. Parker A. J. Q. *Rev. Chem. Soc.*, **1962**, *16*, 163-187.
213. Zhao M., Li J., Mano E., Song Z., Tschaen D. M., Grabowski E. J. J., Reider P. J. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2564-2566.
214. Collins P., Ferrier R., Monosaccharides, John Wiley & Sons, Toronto, **1995**.
215. Levison J. J., Robinson S. D. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2947-2954.
216. Isaac I., Stasik I., Beupère D., Uzan. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 383-386.
217. Whistler R. L., BeMiller J. N. *Method Carbohydrate* **1963**, *Chem. 2*, 484-485.
218. Bols M., Lundt I., Pedersen C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 319-324.
219. Andersen S. M., Ekhart C., Lundt I., Stütz A. E. *Carbohydrate Research* **2000**, *326*, 22-33.
220. Punzo F., Watkin D. J., Hotchkiss D., Fleet G. W. J. *Acta Cryst.* **2006** E62, 1344-1346.
221. Nicolaou K. C., Fylaktakidou K. C., Monenschein H., Li Y., Weyershausen B., Mitchell H. J., Wei H., Guntupalli P., Hepworth D., Sugita K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433-15442.
222. Andrews G. C., Crawford T. C., Bacon B. E. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2976-2977.
223. Bock K., Lundt I., Pedersen C. *Acta Chem. Scand. B* **1981**, *35*, 155-162.
224. Pedersen C. *Carbohydrate Research* **1999**, *315*, 192-197.
225. Garegg P.J., Samulsson B. *Synthesis* **1979**, 469-470.
226. Song J., Rawle I. Hollingsworth *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 387-391.
227. Dauban P., Dubois L., Tran Huu Dau M. L., Dodd R. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2035-2043.
228. Burke S. D., Hong J., Lennox J. R., Mongin A. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6952-6967.
229. Trnka T. M., Grubbs R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.
230. Hoye T. H., Jeffrey C. S., Tennakoon M. A., Wang J., Zhao H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10210-10211.
231. K. Fujiwara, Kawamura N., Kawai H., Suzuki T. *Tetrahedron Lett.* **2009** 1236-1239.
232. Ahn Y. M., Yang K., Georg G. I. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1411-1413.
233. Paquette L. A., Schloss J. D., Efremov I., Fabris F., Gallou F., Méndez-Andino J., Yang J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1259-1261.
234. Liu W., Nichols P. J., Smith N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6103-6105.
235. Bouzide A., Sauvé G. *Synlett* **1997**, 1153-1154.
236. Toshima K., Tatsuta K., Kinoshita M. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1988**, *61*, 2369-2381.
237. Paquette L. A., Doherty A. M., Rayner C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3910-3926.
238. Zhang W., Robins M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177-1180.
239. Florio R. D., Rizzacasa M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8595-8598.
240. Langer S. H., Connell S., Wender I. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 50-58.
241. Ireland R.E., Norbeck D.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3279-3285.
242. Mann R. K., Parsons J. G., Rizzacasa M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1283-1294.
243. Cuzzupe A. N., Di Florio R., Rizzacasa M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4392-4398.
244. Flechtner T. W. *Carbohydrate Res.* **1979**, *77*, 262-266.
245. Yadav J. S., Prathap I., Padmaja Tadi B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3773-3776.
246. Deshmukh A. R. A. S., Jayanthi A., Thiagarajan K., Puranik V. G., Bhawal B. M. *Synthesis* **2004**, 2965-2974.
247. Xie M., Berges D. A., Robins M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5178-5179.
248. Fleming I., Henning R., Parker D. C., Plaut H. E., Sanderson P. E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 317-337.
249. Sparks M. A., Panek J. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3431-3438.
250. Brawn R. A., Panek J. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2689-2692.
251. Martín-Matute B., Edin M., Bogár K., Kaynak F. B., Bäckvall J.-E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8817-8825.
252. Panek J. S., Yang M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5755-5758.

- ^{253.} Welch J. T., Samartino J. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3663-3665.
- ^{254.} Arakia K., Welch J. T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2251-2254.
- ^{255.} Kobayashi M., Masumoto K., Nakai E., Nakai T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3005-3008.
- ^{256.} Yokozawa T., Nakai T., Ishikawa N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3991-3994.
- ^{257.} Aviyente V. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 383-391.
- ^{258.} Yoo H. Y., Houk K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2877-2884.
- ^{259.} Faulkner D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1-49.
- ^{260.} Carter-Franklin J. N., Butler A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15060-15066.
- ^{261.} Budavari S., O'Neil M. J., Smith A., Heckelman P. E. *The Merck Index, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals - Eleventh Edition*, Merck Co., Inc. Rahway, NJ, **1989**.
- ^{262.} Li Lin Chai C., Armarego W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*, 5^{ème} édition Ed. Pergamon Press, **2003**.
- ^{263.} León F., Brouard I., Rivera A., Torres F., Rubio S., Quintana J., Estévez F., Bermejo F. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5830-5839.
- ^{264.} Kamal A., Reddy P. V., Prabhakar S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1120-1124.
- ^{265.} Yadav J. S., Reddy B. V. S., Reddy K. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5333-5336.
- ^{266.} DeNinno M. P., Masamune H., Chenard L. K., DiRico K. J., Eller C., Etienne J. B., Tickner J. E., Kennedy S. P., Knight D. R., Kong J., Oleynek J. J., Tracey W. R., Hill R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2525-2527.
- ^{267.} Ireland R. E., Norbeck D. W., Mandel G. S., Mandel N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3285-3294.
- ^{268.} Yadav J. S., Prathap I., Padmaja Tadi B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3773-3776.

Résumé

Le réarrangement d'Ireland-Claisen suivi d'une métathèse (ICM) est une méthode permettant la synthèse de carbocycles possédant un centre quaternaire hydroxylé ou amido. Cette méthodologie a été appliquée à quatre diastéréoisomères afin de former les cyclopentènes chiraux correspondants. Les configurations ont été facilement confirmées par l'utilisation d'auxiliaires chiraux. Cette méthodologie a ensuite été utilisée pour la synthèse totale du diCQA, un puissant inhibiteur de l'intégrase du VIH-1, et une molécule présente dans de nombreuses sources végétales. Les précurseurs chiraux ont été obtenus avec de bons rendements et de fortes sélectivités utilisant la séquence ICM. Le D-xylose et la γ -D-galactonolactone ont montré leur intérêt synthétique pour cette synthèse en tant qu'intermédiaires 3-désoxy. Afin d'étoffer les fonctionnalités et de montrer la tolérance avec d'autres fonctions, la stratégie a été appliquée aux réarrangements d'allylsilanes.

Mots-clés : réarrangement d'Ireland-Claisen, métathèse, cyclopentène, di-CQA, γ -D-galactonolactone, allylsilane.

Abstract

The Ireland-Claisen rearrangement / metathesis reaction sequence (ICM) is a powerful synthetic tool for the synthesis of quaternary hydroxy and amino acid carbocycles. This sequence was carried out on four starting α -alkoxylated and α -amido diastereoisomers in order to synthesis the corresponding chiral cyclopentenes. The configurations were easily confirmed by chiral auxiliaries. This methodology was then applied to the total synthesis of diCQA, a potent inhibitor of integrase of HIV-1, and a molecule presents in several vegetable sources. The necessary chiral precursors were obtained in good yields and high diastereoselectivities using the ICM sequence. D-Xylose and γ -D-galactonolactone were used as convenient chiral starting materials of 3-deoxy scaffold. In order to expand the scope and show compatibility with other functional groups, the ICM strategy was applied to allylsilanes.

Keywords : Ireland-Claisen rearrangement, metathesis, cyclopentene, di-DQA, γ -D-galactonolactone, allylsilane.