

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR

Présentée par

Vincent GEMBUS

**Sur quelques utilisations d'époxydes en synthèse
organique ; nouvelles voies d'accès au tocophérol et
synthèse formelle de la borrelidine**

Soutenue le 11 mai 2006 devant la commission d'examen :

Dr. Charles MIOSKOWSKI

Pr. Janine COSSY

Dr. Siméon ARSENIYADIS

Pr. Jean-Pierre GENÊT

Pr. Daniel UGUEN

Rapporteur interne

Rapporteur externe

Rapporteur externe

Examineur

Directeur de thèse

Avant-propos

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg, sous la direction du Professeur Daniel Uguen. Je tiens ici à lui exprimer mes plus vifs remerciements et ma profonde reconnaissance pour m'avoir donné la possibilité de réaliser ce travail dans un environnement aussi enrichissant tant sur le plan scientifique que personnel.

J'adresse également mes sincères remerciements aux Professeurs Janine Cossy et Jean-Pierre Genêt, ainsi qu'aux Docteurs Charles Mioskowski et Siméon Arsényadis pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie le Ministère de l'Education, de la Recherche et de la Technologie pour le soutien financier.

Je veux par ailleurs remercier toutes les personnes, qui par leur disponibilité et leur compétence professionnelle ont participé à l'aboutissement de ce travail : Thomas Zoller, Nathalie Sala-Jung, André De Cian, du service commun de RX, Bernard Schaffner de la verrerie et Michel Schmitt du Service Commun de RMN de l'ECPM.

Enfin, Je tiens également à remercier très chaleureusement tous les membres du laboratoire pour leur disponibilité et leur bonne humeur : Pascal, Thomas, Cécile, Nathalie, Jérôme, Céline, Christophe, Régis, Goulya, Nobu, Nicolas P. et C., Annabelle, Flore, Renaud, Guillaume, Fabrice, Nicolas, Bénédicte, Carolina, Yazan et Damien.

Abréviations

Ac :	acétyle
ACS :	Acide camphorsulfonique
Ar. :	aromatique
Bn :	Benzyle
Borax :	tetraborate de sodium
<i>n</i> -Bu :	<i>n</i> -butyle
<i>t</i> -Bu :	<i>t</i> -butyle
cat. :	catalytique
CCM :	chromatographie sur couche mince
COSY :	Correlated Spectroscopy
δ :	déplacement chimique
DAST :	trifluorodiéthylaminosoufre
DBU :	1,8-diaabicyclo[5,4,0]undèn-7-ène
DCC :	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DDQ :	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA :	diisopropyléthylamine
DIPT :	tartrate de diisopropyle
DMAP :	4-(<i>N,N</i> -diméthylamino)-pyridine
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	périodinane de Dess-Martin
DMPU :	<i>N,N</i> -diméthylpropylèneurée
DMSO :	diméthylsulfoxyde
e.d. :	excès diastéréoisomérique
e.e. :	excès énantiomérique
éq. :	équivalent
Et :	éthyle
F :	point de fusion
g :	gramme
h :	heure
HMDS :	Héxaméthylsilazane
HPMA :	Héxaméthylphosphoramide
Hz :	Hertz
IR :	infra-rouge
j :	jour

J :	constant de couplage (en Hertz)
L :	litre
μL :	microlitre
LAH :	hydrure double de lithium et d'aluminium
LDA :	diisopropylamidure de lithium
M :	mole par litre
<i>m</i> -CPBA	acide métachloroperbenzoïque
Me :	méthyle
min :	minute
mL :	millilitre
MM :	masse moléculaire
NCS :	<i>n</i> -chlorosuccinimide
NOESY:	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
OTf :	triflate
PCC :	Chlorochromate de pyridinium
Ph :	phényle
PMB :	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm	partie par million
PPTS :	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Pr :	propyle
Py :	pyridine
quant :	quantitatif
Rdt :	rendement
Réf. :	référence
R_f :	rapport frontal en CCM
t.a. :	température ambiante
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium trihydraté
TBDMS :	<i>t</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS :	<i>t</i> -butyldiphénylsilyle
TES :	triéthylsilyle
TMS :	triméthylsilyle
THF :	tétrahydrofuranne
THP :	tétrahydropyranyle
Tos :	tosyle
TT :	taux de transformation
UV :	ultraviolet

Sommaire

<u>Introduction générale et plan de la thèse</u>	<u>13</u>
I. Les époxydes en synthèse organique	16
I.1. Préparation des époxydes	16
I.2. Réactivité des époxydes	19
I.2.1. Attaque nucléophile	19
I.2.2. Réarrangement des époxydes	21
II. Plan du mémoire de thèse	23
Bibliographie – Introduction	26
<u>Chapitre 1. Synthèse du (all-<i>rac</i>)-tocophérol à partir de citral</u>	<u>29</u>
I. Généralités sur la vitamine E	31
I.1. Introduction	31
I.2. Action physiologique de la vitamine E	32
I.3. Structure, dosage, activité	35
I.3.1. Structure	35
I.3.2. Dosage	35
I.3.3. Activité biologique	36
I.4. Biosynthèse des vitamères	37
I.5. La synthèse chimique ; les procédés industriels actuels	39
I.6. Approche développée dans notre laboratoire	46
II. Objectifs	47
III. Synthèse de l'isocitral à partir de citral	49
IV. Préparation de chlorure de citronellylmagnésium	51
V. Chroménylation	52
V.1. Travaux antérieurs	52
V.1.1. De la littérature	52
V.1.2. Au laboratoire	57
V.2. Résultats	58
V.2.1. Approche « 2 + C-10 »	58
V.2.2. Approche « C-10 + C-10 »	61
VI. Conclusion du chapitre 1	62

Bibliographie – Chapitre 1	63
Partie expérimentale – Chapitre 1	67
<u>Chapitre 2. Synthèse du (all-<i>rac</i>)-tocophérol à partir de linalool</u>	89
I. Objectifs et choix stratégiques	91
II. La condensation linalool 17 / TMHQ 2	92
II.1. Rappel des faits ; analyse de la littérature	92
II.2. Résultats des premières expériences	95
III. Résultats	97
III.1. Stratégie « C-10 + C-10 »	97
III.2. Stratégie « THMQ 2 + C-10 »	98
III.2.1. Etude préliminaire	98
III.2.2. La voie époxyde	100
III.2.2.a. Vérification de la faisabilité du processus ; préparation d'échantillons authentiques	101
III.2.2.b. Réexamen de la condensation THMQ 2 / linalool 17	102
III.2.2.c. Etude du couplage du magnésien 25 avec les acétates allyliques	108
IV. Conclusion du chapitre 2	116
Bibliographie – Chapitre 2	117
Partie expérimentale – Chapitre 2	119
<u>Chapitre 3. Valorisation du Dihydromyrcène en synthèse de dérivés phytyles</u>	
I. Position du problème et plan du chapitre	143
II. Fonctionnalisation du dihydromyrcène	146
II.1. Littérature sur la réactivité du dihydromyrcène	146
II.1.1. Epoxydation du dihydromyrcène	146
II.1.2. Mono-chloration	147
II.1.3. Fonctionnalisation en C-1	148
II.2. Résultats sur la mono-fonctionnalisation du DHM	149
II.3. Chlorosulfanylation de l'époxyde 71	150
II.3.1. Rappel de la littérature	151
II.3.2. Résultats	153
III. Synthèse de dérivés phytyles	154

III.1. Couplage C10-C10 ; préparation de la déhydrophytylsulfone 77	154
III.2. L'isomérisation sulfure vinylique / alcool allylique ; synthèse d'un déhydroisophytol à partir de DHM	156
III.2.1. Utilisation de la réaction de Pummerer	157
III.2.1.a. Analyse du problème	157
III.2.1.b. Résultats	159
III.2.2. Utilisation du réarrangement de Mislow-Evans ; synthèse du déhydroisophytol	161
III.2.2.a. Analyse du problème	161
III.2.2.b. Résultats	162
IV. Couplage C10-C10 par réarrangement de Wittig	163
IV.1. Objectifs	163
IV.2. Analyse de la littérature	164
IV.3. Résultats	167
V. Couplage C10-C10 par condensation de Barbier	170
V.1. Analyse de la littérature	171
V.1.1. Condensation de Barbier en milieu de solvant organique	172
V.1.2. Condensation de Barbier en milieu protique	174
V.1.3. Mécanisme de la réaction de Barbier	176
V.1.4. Régiosélectivité de la réaction de Barbier	177
V.2. Résultats	177
V.2.1. Milieu organique	178
V.2.2. Milieu protique	179
VI. Conclusion	180
Bibliographie – Chapitre 3	182
Partie expérimentale – Chapitre 3	185

Chapitre 4. Le 2-méthylglutaronitrile et le 2-pentène comme précurseurs de synthons isopréniques ; application à la synthèse du phytal 217

I. Position du problème et plan du chapitre	219
II. Synthèses d'enchaînements terpéniques par condensation du 2-méthylglutaronitrile 104 et de l'ester 105	223
II.1. Préparation de l'ester 105	223
II.1.1. Synthèses décrites dans la littérature	223
II.1.2. Résultats	224

II.2. Condensation du 2-MGN sur l'ester 105 ; accès au phytal 106	225
III. L'interconversion cyclobutane/cyclopropane ; nouvelle approche à des composés terpéniques au départ de 2,3-pentanedione	227
III.1. Objectifs	227
III.2. Analyse de la littérature	228
III.2.1. Photolyse des 1,2-dicétones	228
III.2.2. Régression de cycle des cyclobutanones et des cyclobutanediols	231
III.3. Résultats	232
III.3.1. Synthèse de la 2-hydroxy-2-méthylcyclobutanone	233
III.3.2. Préparation de dérivés de la 2-hydroxy-2-méthylcyclobutanone 129	234
III.3.2.a. Sulfonylation	234
III.3.2.b. Silylation	235
III.3.2.c. Estérification	236
III.3.3. Essais de préparation de l'acide méthylcyclopropane carboxylique 130	236
III.3.3.a. A partir du dérivé silylé 131	236
III.3.3.b. A partir de l'ester 139	237
IV. Condensation anionique de sulfones et de 2-oxycyclobutanones	237
IV.1. Addition sur le dérivé silylé 131	239
IV.2. Addition sur la 2-hydroxy-2-cyclobutanone 129	244
V. Etude de la régression de cycle C ₄ -C ₃ ; accès divergent aux synthons 142 et 146	244
V.1. Régression de cycle des β-hydroxysulfones 133 , 135 et 136	244
V.2. Etude de la régression de cycle de la β-hydroxysulfones 133	247
VI. Accès au squelette phytyle par une stratégie C-14 + C-6	257
VI.1. Stratégie envisagée	257
VI.2. Résultats	258
VI.2.1. Etude modèle de la réaction de Tsuji-Trost	258
VI.2.2. Accès au carbonate 156	259
VI.2.3. Synthèse d'un précurseur du phytal 106	259
VII. Conclusion du chapitre 4	260
Bibliographie – Chapitre 4	262
Partie expérimentale – Chapitre 4	265

<u>Chapitre 5. Régiosélectivité de la condensation d'anions de sulfone avec le 2,3-époxybutanol et le 2,3-époxy-1,4-butanediol monoprotégé ; synthèse formelle de la borrelidine</u>	307
I. Généralités sur les motifs polypropioniques et objectifs	309
II. Généralités sur la molécule de borrelidine	323
II.1. Structure	323
II.2. Action Physiologique	323
II.3. Précédentes synthèses	324
II.3.1. Synthèse du fragment C-2/C-12 de Haddad	324
II.3.2. Synthèse de Morken	325
II.3.3. Synthèse de Hanessian	326
II.3.4. Synthèse de Theodorakis	327
II.3.5. Synthèse d'Omura	328
II.3.6. Synthèse du fragment C-3/C-11 de Negishi	329
III. Réactivité des époxydes du 2-butène-1-ol et du 2-butène-1,4-diol	330
IV. Résultats	338
IV.1. Préparation des sulfones (+)- 181 et (-)- 181	338
IV.2. Etude de la réaction de condensation	342
IV.2.1. Condensation sur le 2,3-époxybutanol et ses dérivés	342
IV.2.1.a. Préparation des époxydes	342
IV.2.1.b. Condensation du 2,3-époxyester (+/-)- 195	343
IV.2.1.c. Condensation sur le <i>trans</i> -2,3-époxybutanol (+/-)- 188	343
IV.2.1.d. Condensation sur les dérivés protégés du 2,3-époxybutanol	352
IV.2.2. Condensation de 2,3-époxybutane-1,4-diol	353
IV.2.2.a. Préparation des époxydes	354
IV.2.2.b. Condensation de l'époxyde (+/-)- 224 avec la méthyl phénylsulfone 196	355
IV.2.2.c. Condensation de l'époxyde (+/-)- 222	356
IV.2.2.d. Condensation de l'époxyde (+/-)- 223	356
IV.2.2.e. Condensation des époxydes (-)- 229 et (-)- 230	360
IV.3. Synthèse de l'intermédiaire 168 de Morken	362
V. Conclusion du chapitre 5	366
Bibliographie – Chapitre 5	367
Partie expérimentale – Chapitre 5	371
<u>Conclusion générale</u>	<u>441</u>

<u>Résumé en français</u>	<u>447</u>
<u>Résumé en anglais</u>	<u>448</u>
<u>Formulaire des molécules synthétisées</u>	<u>449</u>
<u>Annexes</u>	<u>463</u>

Introduction générale et plan de la thèse

Introduction générale et plan de la thèse

La recherche menée dans le cadre de cette thèse fait suite à celles initiées dans notre laboratoire par Nathalie Sala-Jung et Thomas Zoller sur, d'une part, la mise au point d'une synthèse économique de l' α -tocophérol, et d'autre part sur le développement d'une synthèse récurrente, par voie enzymatique, de dérivés déoxypolypropioniques en vue d'une synthèse totale de la borrélide.

Bien que des résultats intéressants aient été obtenus dans chacune de ces deux directions, beaucoup restait à faire. Pour ce qui concerne le premier thème, la possibilité d'utiliser le linalool ou le citral comme matières de base pour synthétiser le tocophérol avait été explorée (thèse de N. Sala-Jung ; ULP, 2002). Les sélectivités observées pour la condensation de ces produits avec une hydroquinone étaient cependant insuffisantes. De plus, le mode de couplage d'unités monoterpéniques utilisé en vue d'obtenir le résidu phytyle de ce composé était peu efficace et il était donc important de trouver des conditions plus performantes, si possible moins coûteuses en réactifs et d'améliorer les sélectivités. L'utilisation d'autres synthons C-10 méritait également d'être examinée.

Pour le second, Thomas Zoller avait montré qu'au départ d'acide γ -hydroxyisobutyrique il était possible d'accéder par une récurrence combinant synthèse malonique et dédoublement cinétique enzymatique à toute une série de dérivés déoxypolypropioniques (Schéma 1).

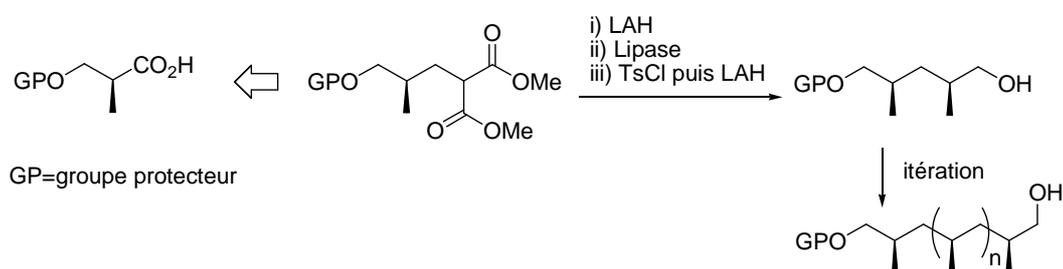


Schéma 1

D'une incontestable simplicité, cette méthode souffre cependant de son manque de convergence. Un accès plus direct à de tels résidus, mettant éventuellement à profit les résultats de ces travaux, était hautement souhaitable. Sont donc également inclus dans ce mémoire, les expériences réalisées en vue de mettre au point une synthèse asymétrique convergente de fragments polypropioniques avec application à une synthèse formelle de la borrélide.

Il est apparu au cours de ce travail que le recours à la fonction époxyde, pour générer des alcools allyliques de structure terpénique et pour créer de façon stéréocontrôlée des enchaînements polypropioniques, constituait un moyen particulièrement commode pour accéder aux cibles visées : dans le premier cas, ils ont permis d'assembler deux unités terpéniques, dans le second, de générer rapidement un fragment important (C₁-C₁₁) de la borrélide.

Le fil conducteur de cette recherche assez hétérogène de par ses objectifs apparaît en définitive, être l'utilisation des époxydes en synthèse. Il nous a donc semblé utile, avant de préciser le plan de ce mémoire et d'exposer nos résultats, de faire un rappel des aspects les plus remarquables de ces composés.

I. Les époxydes en synthèse organique

En paraphrasant Sharpless et Seebach, on pourrait dire que si les composés carbonylés constituent le squelette de la synthèse organique, alors les époxydes en sont les muscles.^[1]

Outre la facilité avec laquelle elle est générée, y compris en version asymétrique à partir d'oléfines (Sharpless, Jacobsen), la fonction époxyde est remarquable par son aptitude à conduire très sélectivement à des alcools les plus variés, soit par attaque d'un réactif nucléophile, et notamment des carbanions, soit par isomérisation basique. Dans le second cas il se forme des alcools alkyl-allyliques 2-substitués dont la conversion stéréosélective en alcools allyliques homologues est très bien étudiée. Les époxydes peuvent de plus donner lieu à des réarrangements de type semi-pinacolique, avec formation de composés carbonylés.^[2]

Nous rappelons dans cette courte revue les principales méthodes de préparation des époxydes, cet inventaire étant complété par quelques exemples de leur utilisation en synthèse.^{[1]a} Ce résumé n'est, bien sûr, qu'un très pâle reflet de l'abondante littérature traitant de ces composés.^{[2]b}

I.1. Préparation des époxydes

Les oléfines sont les matières premières les plus évidentes et de très nombreuses méthodes permettant d'oxyder une oléfine ont été mises au point. A l'échelle du laboratoire l'utilisation d'un peracide est la plus courante. Bien que découverte il y a près d'un siècle,^[3] cette réaction est toujours très employée, cela en raison de la simplicité de sa mise en œuvre et de son efficacité. Mécanistiquement, il s'agit de l'attaque d'un réactif électrophile -le peracide- par l'oléfine, selon un processus concerté (Schéma 2).

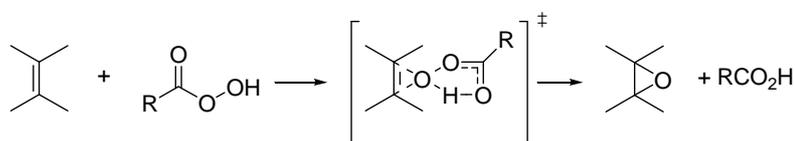
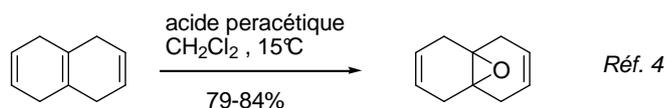


Schéma 2

Les oléfines les plus substituées par des groupements alkyles, et plus généralement électrodonneurs, sont les plus réactives. On peut en conséquence monoépoxyder sélectivement des dérivés polyéniques diversement substitués^[4] (Schéma 3). Cette réaction est de plus stéréospécifique : une oléfine *E* donne un époxyde *trans*, l'oléfine *Z* correspondante conduit à l'époxyde *cis*.

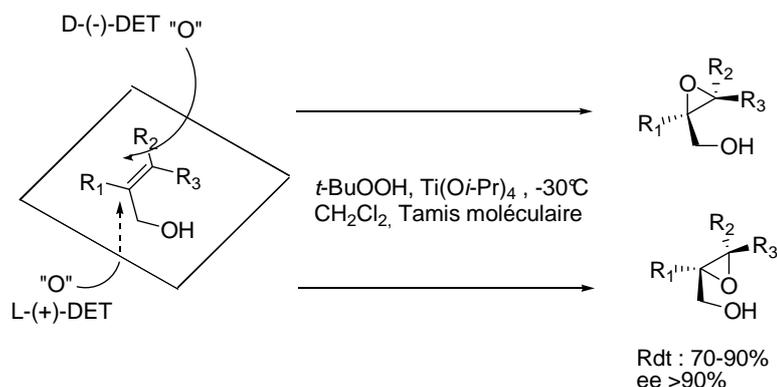


L'oxydation d'une oléfine en époxyde peut également être réalisée à l'aide d'oxygène ou de peroxydes d'alkyle^[5] en catalysant le processus par divers dérivés de métaux de transition comme V, Mo, Ti ou Co.^[6]

Epoxydation asymétrique des oléfines

Etant donnée l'importance des époxydes en synthèse multi-étapes de molécules d'origine naturelle, de nombreuses méthodes ont été mises au point pour les obtenir de façon énantiosélective. On peut, par exemple, dédoubler des chlorhydrines par voie enzymatique. D'excellents excès énantiomériques ont ainsi été obtenus.^[7] Plus directes, les méthodologies développées par Sharpless et Jacobsen donnent accès de façon générale à des époxydes de pureté optique appréciable et certaines applications industrielles ont vu le jour.^[8]

La méthode développée par Sharpless^[9] est sans aucun doute l'une des plus importantes synthèses asymétriques à ce jour. Elle permet l'époxydation asymétrique d'alcools allyliques et homoallyliques par traitement avec *t*-BuOOH en présence de $Ti(Oi-Pr)_4$ associé à un tartrate d'alkyle optiquement actif, principalement le tartrate de diéthyle (DET), ou de diisopropyle (Schéma 4).



En opérant en présence de tamis moléculaire, cette oxydation peut être conduite avec des quantités très réduites de catalyseur.^[10] L'énantiosélectivité est contrôlée par le ligand tartrique, et un modèle a été proposé par Sharpless pour prévoir le sens de la stéréosélectivité : l'espèce catalytique serait un dimère dans lequel deux atomes de titane sont reliés par deux résidus tartriques (Schéma 5).^[11]

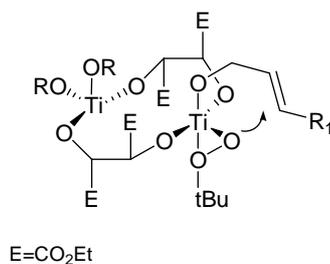


Schéma 5

Divers époxydes homochiraux ont ainsi été préparés avec de très bons rendements et de bonnes sélectivités intéressantes (e.e.>90%).

La méthode développée par Jacobsen^[12] est encore plus générale puisqu'elle permet l'époxydation asymétrique d'oléfines non fonctionnalisées. Les catalyseurs sont des complexes de manganèse, le ligand chiral étant une diimine dérivée du salicyaldéhyde et d'une diamine homochirale. L'espèce active est un peroxomanganèse. L'époxydation par ces complexes libère un dérivé du manganèse (II), lequel est réoxydé *in situ*, soit, par l'hypochlorite de sodium, soit, par l'iodosylmésitylène. Ces deux oxydants sont donc nécessairement utilisés en quantité stoechiométrique (Schéma 6).

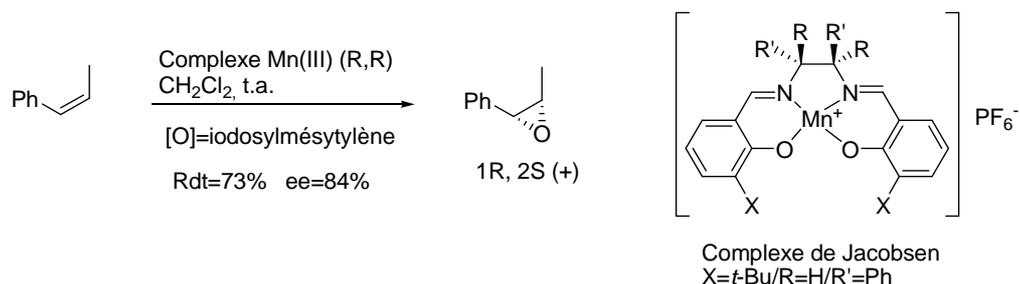


Schéma 6

Les excès énantiomériques atteints par cette méthode sont bons à très bons, variables selon la diamine utilisée ; il a été montré par Katsuki^[13] que la sélectivité dépendait aussi bien des substituants portés par les atomes de carbone stéréogènes de la diamine que le résidu salicylique.

Ultérieurement, Jacobsen^[14] a développé une méthode de dédoublement cinétique très efficace d'un mélange racémique d'époxydes énantiomères par hydrolyse à l'aide de catalyseurs somme toute assez proches structurellement des précédents (mêmes ligands chiraux), mais dérivés cette fois du cobalt : l'un des deux énantiomères s'hydrolyse nettement plus rapidement que l'autre et dans l'ensemble les résultats sont excellents (Schéma 7).

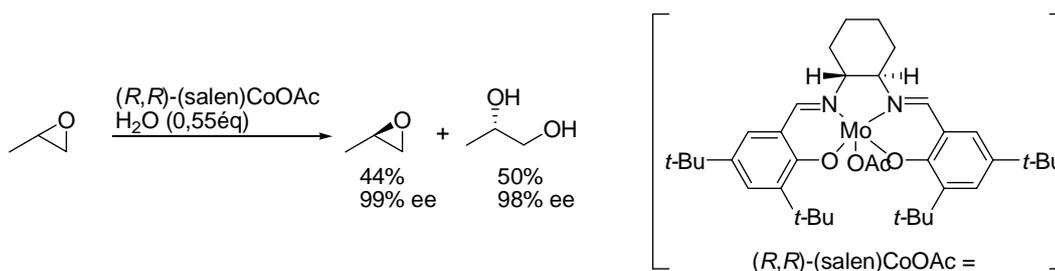
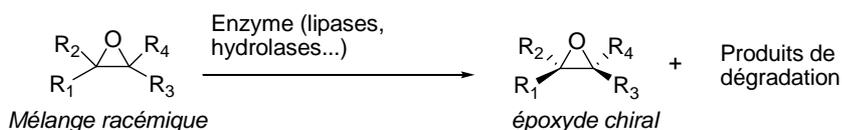


Schéma 7

Ce dédoublement de racémiques peut également se faire par voie enzymatique (Schéma 8).^[15]

Dédoublement enzymatique :



Exemple :

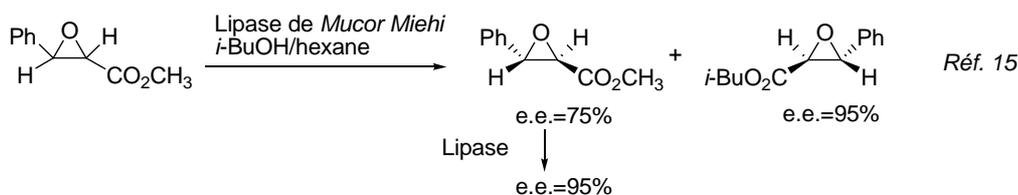


Schéma 8

L'époxydation des oléfines par voie microbiologique^[16] donne aussi de bons résultats (Schéma 9). Les monooxygénases responsables de ces oxydations ont été caractérisées. Elles incorporent l'oxygène moléculaire, ce qui est bien sûr un avantage par comparaison avec les méthodes nécessitant l'utilisation de hydroperoxydes ou d'hypochlorite.

Epoxydation biologique :

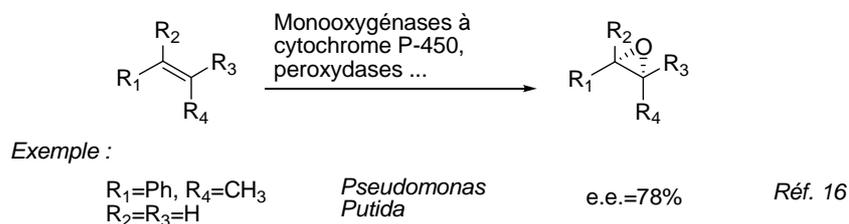


Schéma 9

I.2. Réactivité des époxydes

I.2.1. Attaque nucléophile

Elle est plus aisée en milieu acide mais peut donner lieu dans ces conditions, surtout si l'acide est de type Lewis, à des réarrangements cationiques. En milieu acide faible, aqueux, elle se fait avec inversion de configuration, le nucléophile attaquant préférentiellement l'atome de carbone le plus apte à stabiliser une charge positive (Schéma 10).

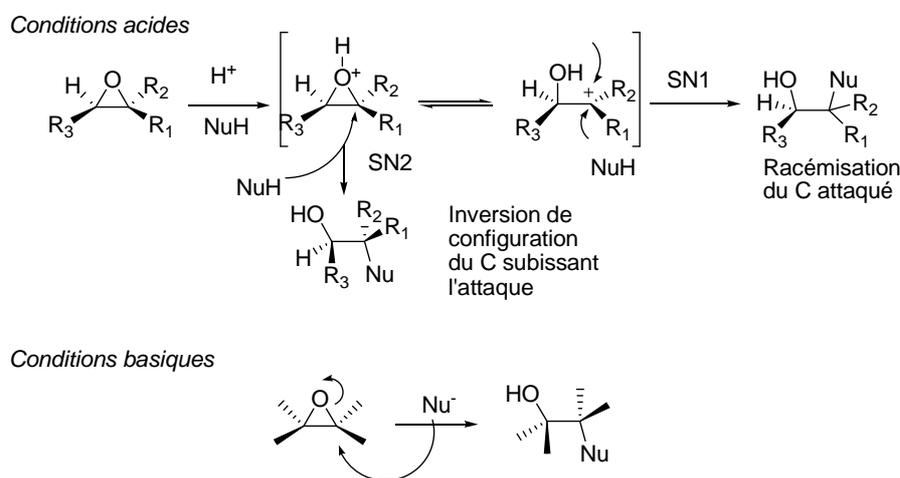
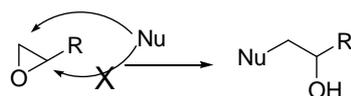


Schéma 10

En milieu basique, l'ouverture de cycle est beaucoup plus difficile : la soude aqueuse n'attaque l'oxyde de méthylène qu'à température élevée. Les attaques nucléophiles d'oxiranes monosubstitués se font en général sur le sommet le moins encombré (schéma 11).^[17] La régiosélectivité est donc, en milieu basique, distincte de celle observée en milieu acide.

Addition sur le carbone le moins substitué



Exemple :

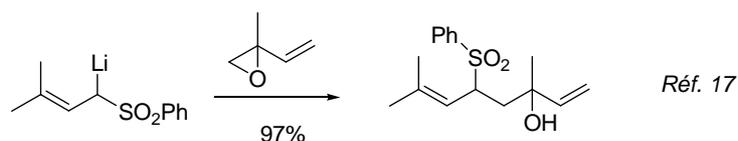


Schéma 11

Divers réactifs nucléophiles tels que alcools, thiols, ions cyanures ou amines peuvent être utilisés. Ces réactions sont très importantes industriellement (polyéthylène glycols, glymes, etc...)^[18]

Les organométalliques tels les magnésiens (primaires et secondaires),^[19] les organocuprates (R_2CuLi , $R_2Cu(CN)Li_2$),^[20] les organoaluminates^[21] ou les organolithiens se condensent avec les

époxydes. Dans beaucoup de cas, la réactivité de l'époxyde est amplifiée par addition d'un acide de Lewis, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ par exemple^[22] (Schéma 12).

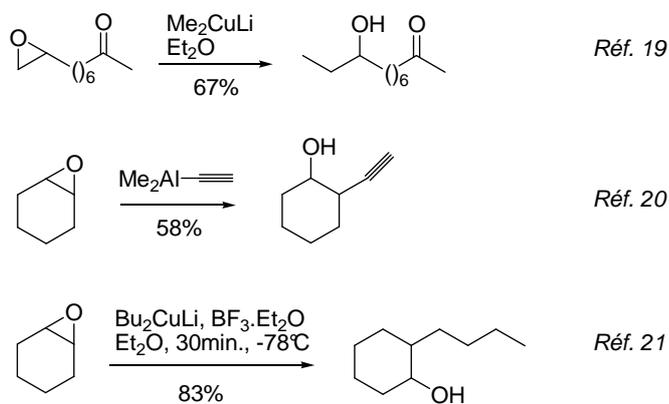


Schéma 12

I.2.2. Réarrangement des époxydes

Isomérisation en alcool allylique

Les époxydes peuvent être convertis en alcools allyliques par traitement avec des bases lithiées telles que le diéthylamide de lithium, le LIDAKOR ($i\text{-Pr}_2\text{NLi}/t\text{-BuOK}$), des alcoolates de titane ou d'aluminium (Schéma 13).^[24]

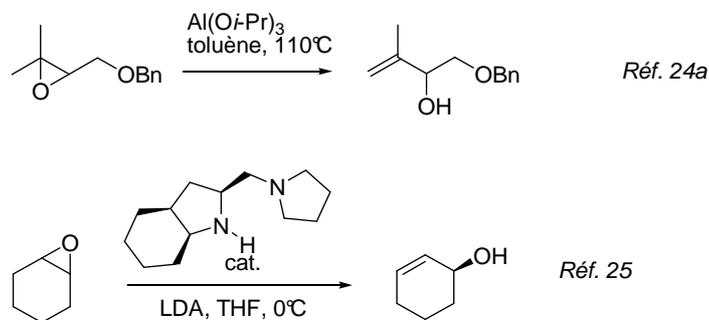


Schéma 13

On peut même en utilisant amidure homochiral générer des alcools allyliques optiquement actifs au départ d'époxydes méso.^[25]

Des alcools allyliques se forment aussi au départ d'époxydes β -hydroxylés. Dans ce cas, l'ouverture de l'hétérocycle procède via une fragmentation suivie d'une réduction (Schéma 14).^[26]

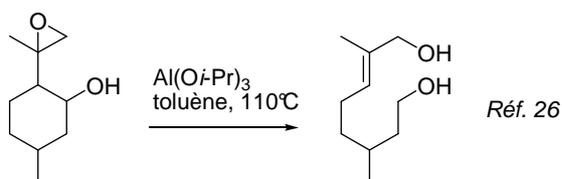
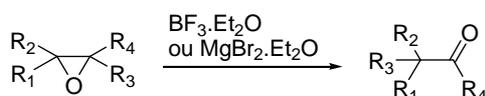


Schéma 14

Réarrangement semi-pinacolique

Ce type de réarrangement s'observe notamment lorsqu'on traite des époxydes par des espèces acides tels que $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Schéma 15).^[27]



Exemple :

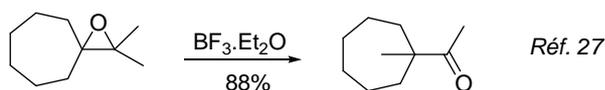


Schéma 15

Certains réarrangements pinacoliques de glycols 1,2 passent selon toute vraisemblance par un époxyde.^[28]

Conversion en oléfine

Les époxydes peuvent redonner les oléfines dont ils sont issus par traitement avec de la triphénylphosphine (PPh_3)^[29] ou du phosphite de triéthyle (P(OEt)_3)^[30] (Schéma 16).

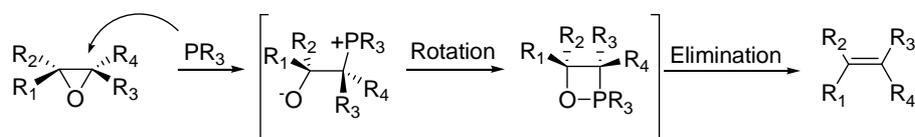


Schéma 16

La première étape est une attaque nucléophile de l'oxirane avec formation d'une bétaine. Elle est suivie d'une élimination d'oxyde de phosphine (Wittig) pour donner l'alcène. Notons que cette déoxygénation se fait avec inversion de configuration : l'élimination concertée d'oxyde de phosphine impose une rotation pour former le phosphaoxétane intermédiaire. Par conséquent, si l'époxyde de départ est *cis*, l'alcène obtenu sera de stéréochimie *E* et vice-versa. D'autres réactifs, par exemple SmI_2 ,

permettent également cette conversion en oléfine, par un mécanisme différent cependant (réduction puis élimination).^[31]

Réarrangement de Payne

Dans le réarrangement de Payne^[32], les époxydes dérivés d'alcools allyliques sont isomérisés par action d'une base (Schéma 17).

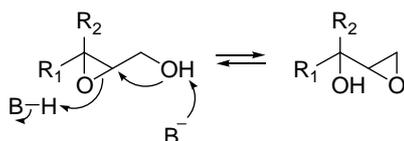


Schéma 17

Il en résulte une inversion de configuration du carbone en position 2. Bien sûr, le produit de réarrangement peut redonner l'époxyde de départ de la même manière. En conséquence, les époxydes énantiomères d'alcools allyliques se racémisent en milieu basique.

II. Objectifs et plan du mémoire de thèse

Avec pour objectif la mise au point d'une synthèse industrielle efficace du tocophérol à partir de dérivés terpéniques très accessibles tels que le linalool, le citral, ou le dihydromyrcène, nous nous sommes intéressés à l'isomérisation connue des époxydes en alcools allyliques comme moyen de fonctionnaliser, puis d'homologuer ces composés monoterpéniques (Schéma 18).

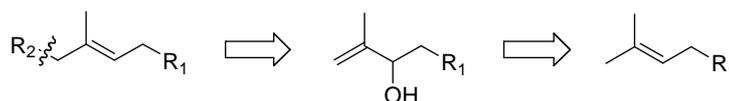


Schéma 18

Nous décrivons dans les deux premiers chapitres de ce manuscrit un accès court à un tocophérol de grande pureté au départ de citral ou de linalool en mettant en œuvre un tel schéma. La condensation du linalool et du citral avec la triméthylhydroquinone (TMHQ) fournit, respectivement, un chromane et un chromène porteurs d'une chaîne insaturée dont l'époxydation suivie d'une isomérisation donne des alcools allyliques potentiellement convertibles en dérivés tocophéryles par couplage des acétates correspondants avec un Grignard en C-10 (Schéma 19).

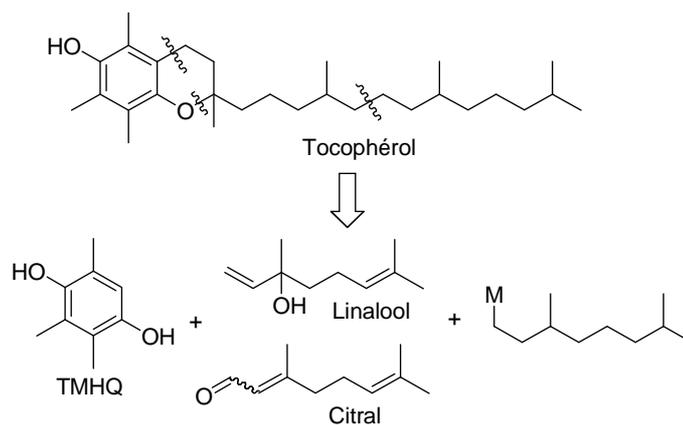


Schéma 19

Dans chaque cas, l'étape d'hétérocyclisation était réputée difficile (cas du linalool), et même quasi-impossible avec le citral. Nous décrivons également dans ces deux premiers chapitres comment ces condensations ont pu être réalisées de façon satisfaisante en modifiant les conditions expérimentales, notamment de solvant.

Le troisième chapitre suivant traite plus particulièrement de la valorisation du dihydromyrcène en synthèse de dérivés diterpéniques (phytyles). Ce diène est un sous-produit extrêmement bon marché de l'industrie du bois ; mais son emploi en synthèse de terpénoïdes élaborés bute souvent sur la difficulté qu'il y a à réagir sélectivement l'une ou l'autre des deux extrémités de cette molécule sans recourir à des réactifs coûteux. Nous montrons dans ce chapitre que la monoépoxydation du dihydromyrcène combinée, notamment, avec une réaction de chlorosulfanylation permet d'accéder par une séquence de réactions simples et très sélectives au motif phytyle du tocophérol (Schéma 20).

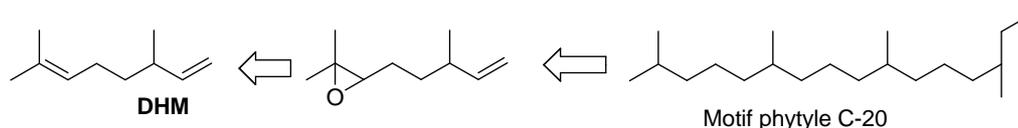


Schéma 20

A la suite, notre attention s'est tournée vers la cyclisation photochimique de la 2,3-pentanedione en 2-hydroxy-2-méthylcyclobutanone.^[33] Une régression de cycle de ce dérivé devait conduire à des alcools cyclopropaniques précurseurs potentiels de dérivés terpéniques par réarrangement de Julia-Johnson^[34] (Schéma 21).

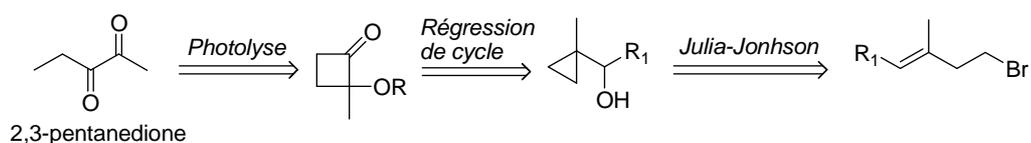
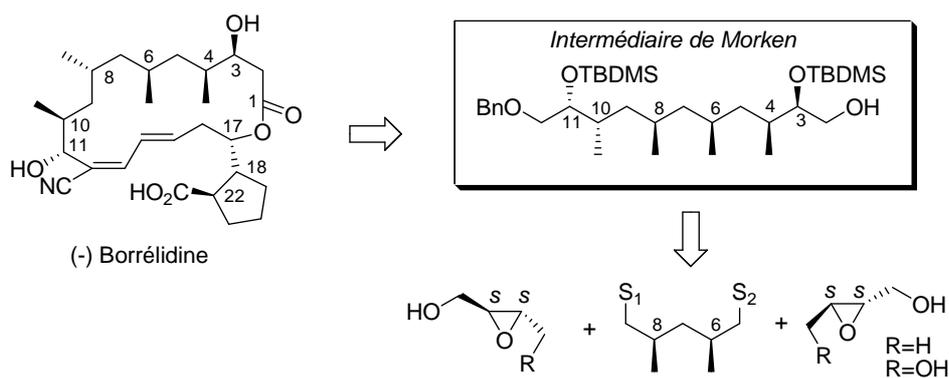


Schéma 21

Des conditions permettant de convertir sélectivement, de façon divergente, des diols 1,2 cyclobutaniques en synthons cyclopropaniques ont été trouvées. Ces résultats figurent dans le quatrième chapitre de ce mémoire ; nous montrons notamment comment l'un de ces synthons permet de synthétiser le phytal en utilisant un époxyde en C-14 synthétisé à partir de géranylacétone.

Dans la dernière partie de notre travail, notre intérêt s'est porté sur l'utilisation des époxydes du 2-butanol et du 2-butène-1,4-diol en synthèse d'enchaînements propioniques. Tous les stéréomères de ces époxydes sont facilement accessibles, et ils constituent, de ce fait, des chiron particulièrement utiles en synthèse asymétrique. La régiosélectivité de l'attaque de ces époxydes par des anions de sulfones diversement ramifiées a été étudiée avec pour objectif la mise au point d'une synthèse récurrente de dérivés polypropioniques. L'application principalement visée était la synthèse du fragment C₁-C₁₁ de la borrelidine et nous décrivons dans ce chapitre une synthèse formelle de ce macrolide antibiotique selon la stratégie représentée dans le schéma 22.



Le plan général du mémoire s'établit donc comme suit :

- Chapitre 1 :* Synthèse du (all-*rac*)-tocophérol à partir du citral
- Chapitre 2 :* Synthèse du (all-*rac*)-tocophérol à partir du linalool
- Chapitre 3 :* Valorisation du dihydromyrcène en synthèse de dérivés phytyles
- Chapitre 4 :* Le 2-MGN et le 2-pentène comme précurseurs de synthons isopréniques ; application à la synthèse du phytal
- Chapitre 5 :* Régiosélectivité de la condensation d'anions de sulfones avec le 2,3-époxybutanol et le 2,3-époxy-1,4-butanediol ; synthèse formelle de la borrelidine

Bibliographie - Introduction

- [1] Behrens, C.H.; Ko, S.J.; Sharpless, K.B.; Walker, F.J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5687-5696 ; Seebach, D.; Weidmann, B.; Wilder, L. In « *Modern Synthetic Method 1983* »; Scheffold, R., Ed.; Otto Salle Verlag : Frankfurt, 1983; p 323 ; Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976 ; Katsuki, T.; Martin, V.S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1-299 ; Johnson, R.A.; Sharpless, K.B. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH : NY, 1993; 103-158 ; Lipshutz, B.H.; Wilhelm, R.S.; Kozlowski, J.A.; Parker, D. *J. Org. Chem.* 1984, *49*, 3928-3938 ; Klunder, J.M.; Posner, G.H. In *Comprehensive Organic Synthesis* ; Trost, B. Eds.; Pergamon : Oxford, U.K. **1991**, Vol. 3, p207 ; Knight, D.W. In *Comprehensive Organic Synthesis* ; Trost, B.; Eds.; Pergamon : Oxford, U.K. **1991**, Vol. 3, p241.
- [2] a) Pour des revues générales, voir par exemple : Magnusson, G. *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, *22*, 547 ; Aube, J. *Comprehensive Organic Synthesis* ; Trost, B.; Fleming, I.; Paquette, L. Eds.; Pergamon : Oxford, U.K. **1991**, Vol. 1, p843 ; Besse, P.; Veschambre, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8885-8927 ; Jacobsen, E.N.; Wu, M.H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* ; Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer-Verlag : Berlin, Germany. **1999**, Vol. 3, 1309-1326 ; b) Patai : *The chemistry of hydroxy, ether and peroxide group* (1993) ; Wiley ; Houben-Weyl : *Science of Synthesis* (2000).
- [3] Prileschajew, N. *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 4811.
- [4] Vogel, E.; Klug, W.; Breuer, A. *Org. Synth.* **1987**, *6*, 862.
- [5] Voir par exemple : Gould, Hiatt, Irwin *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4573 ; Sharpless, K.B.; Michaelson, R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137 ; Ledon, H.J.; Burbut, P.; Varescon, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3601-3603 ; Laszlo, P.; Levart, M.; Singh, G.P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3167-3168.
- [6] Pour une revue voir : Jorgensen, K.A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 431-458.
- [7] Pour une revue voir : Pedroza-Moreau, S.; Archelas, A.; Furtoss, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 769-800.
- [8] Voir par exemple : Li, Q.; Wang, W-B.; Chu, D.T.; Hasvold, L.A. US 5 703 244 (1997) ; Mukoyama, M; Takai, T.; Hata, E.; Yorazu, K., JP 06049051 (1994).
- [9] Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974 ; Rossiter, B.E.; Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 464.
- [10] Hanson, R.M.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922.
- [11] Maugh, T.H. *Science* **1983**, 351 ; Burns, C.J.; Martin, C.A.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2826.
- [12] Zhang, W.; Loebach, J.L.; Wilson, S.R.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801.
- [13] Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tet. Letters* **1990**, *31*, 7345 ; Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Tet. Letters* **1991**, *32*, 1055 ; Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Asym.* **1991**, *2*, 481.
- [14] Tokunaga, M.; Larrow, J.F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E N. *Science* **1997**, *277*, 936-938. Brandes, B.D.; Jacobsen, E N. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 3927-3933 ; Keith, J.M.; Larrow, J.F.; Jacobsen, E N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5-26.
- [15] Gou, D.M.; Liu, Y.C.; Chen, C.S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1287.
- [16] Ortiz de Montellano, P.R.; Fretel, J.A.; Collens, J.R.; Camper, D.R.; Loew, G.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *113*, 3195.
- [17] Julia, M.; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, *3-4*, 513-518.
- [18] Voir, par exemple : Bonini, C.; Righi, G. *Synthesis* 1994, 225-238 ; Caron, M.; Carlier, P.R.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5187-5189 ; Caron, M.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1560-1563 ; Roush, W.R.; Adam, M.A.; Peseckis, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1377-1380.
- [19] Huynh, C.; Derguini-Boumechal, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1503.
- [20] a) Johnson, C.R.; Herr, R.W.; Wieland, D.M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4263-4268 et publications précédentes dans la même série ; b) Chong ; Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4683 ; c) Lipshutz, B.H.; Koslowski, J.; Wilhelm, R.S. *J. Org. Chem.* **1982**, *104*, 2305-2307.

- [21] Murray, T.F.; Samsel, E.G.; Varma, V.; Norton, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7520-7528.
- [22] Alexakis, A.; Jachiet, D.; Normant, J.F. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5607-5619.
- [23] a) Johnson, M.R.; Nakata, T.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *24*, 4343-4346 ; b) Tius, M.A.; Fauq, A.H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4131-4132 ; c) Chong, J.M.; Cyr, D.R., Mar, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5009-5012 ; d) Williams, D.R.; Meyer, K.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765-766.
- [24] a) Terao, S.; Shiraishi, M.; Kato, K. *Synthesis* **1979**, *6*, 467-468 ; b) Cope, A.C.; Brown, M.; Lee, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2855-2859 ; c) Mordini, A.; Ben Rayana, E.; Margot, C.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2401-2410.
- [25] Pour des revues voir : Magnus, A.; Bertilsson, S.K.; Andersson, P.G. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 223-229 ; Rickborn, B. *Comprehensive Organic Synthesis* ; Trost, B.; Fleming, I.; Paquette, L. Eds.; Pergamon : Oxford, U.K. **1991**, 733-775.
- [26] Waddell, T.G.; Ross, P.A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4802-4804.
- [27] Par exemple, voir : Corey, E.J.; Danheiser, R.L.; Chandrasekaran, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 260.
- [28] Pocker, Y.; Ronald, B.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3385-3392 ; *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3362-3363.
- [29] Wittig, Haag, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654.
- [30] Scott, C. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1118-1119.
- [31] Girard, P.; Namy, J.L.; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.
- [32] Payne, G.B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819.
- [33] W.H. Urry, D.J. Trecker, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 118-119 ; W.H. Urry, J.C. Dugan, M. Pai, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5785-5787.
- [34] Brady, S.F.; Ilton, M.A.; Johnson, W.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2882-2889 ; Johnson, W.S.; Li, D.J. Faulkner, S.F. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6225-6226.

Chapitre 1 – Partie théorique

Chapitre 1. Synthèse du (*all-rac*)-tocophérol à partir de citral

I. Généralités sur la vitamine E

I.1. Introduction

Le terme Vitamine E désigne les mélanges des huit 2-méthyl-6-chromanols homochiraux, substitués en position 2 par une chaîne lipidique saturée (tocophérols) ou insaturée (tocotriénols) biosynthétisés par les végétaux supérieurs et les microorganismes utilisant la photosynthèse (cyanobactéries) (Figure 1).

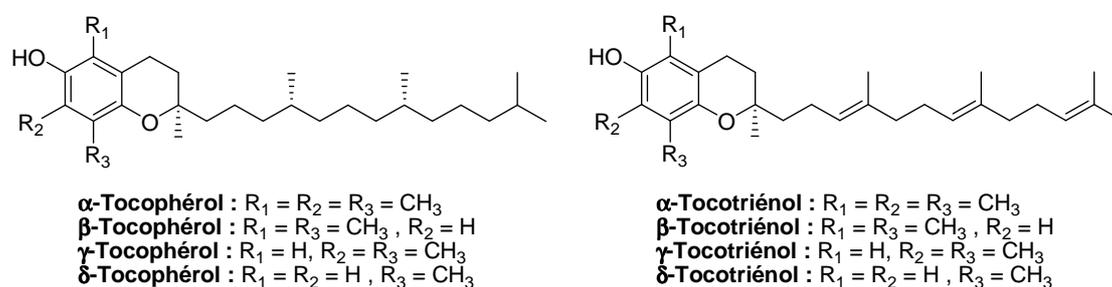


Figure 1

L' α -tocophérol naturel, de configuration *R,R,R*, est le constituant le plus actif.^[38] Le mélange équi-massique de tous les stéréomères possibles de l' α -tocophérol est désigné sous le nom de *all-rac*-tocophérol **1** (ou (*all-rac*)- α -**1**) (Figure 2).

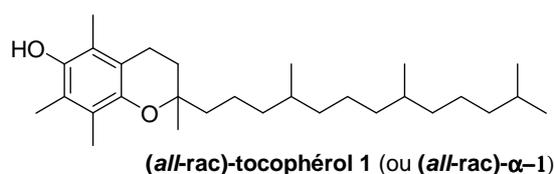


Figure 2

Ces produits représentent un marché considérable. La production annuelle mondiale, de (*all-rac*)- α -**1**, est de l'ordre de 25,000 Tonnes et progresse constamment.^[39]

Les produits de synthèse assurent 90% des besoins en vitamine E pour tous les domaines confondus ; les 10% restants sont d'origine végétale. Les prix varient notablement en fonction de leur usage et de leur pureté. Le secret qui prévaut chez la plupart des producteurs concernant l'origine et le prix des matières premières utilisées fait qu'il est difficile d'estimer avec certitude la valeur de ce marché. Il n'est cependant pas exagéré de dire qu'il se chiffre par millions de dollars.

La vitamine E est largement utilisée comme antioxydant dans l'alimentation. De plus, diverses compositions pharmaceutiques et para-pharmaceutiques sont à base de cette vitamine, associée éventuellement à d'autres vitamines ou même du sélénium.

Ce sont principalement les propriétés anti-oxydantes de ses constituants qui sont mises à profit. Bien que les tocophérols, et notamment le tocophérol (*R,R,R*)- α -1, soient considérés comme essentiels pour la santé, les études épidémiologiques menées sur des populations supposées représentatives ne confirment pas toujours de façon claire tous les bienfaits qu'on leur prête. Ils présentent l'avantage par rapport à des antioxydants de synthèse plus classiques d'être dépourvus de toxicité ; les *t*-butylphénols, par exemple, ne peuvent être utilisés en raison de leurs propriétés mutagènes. La qualité requise pour chaque application est variable, une vitamine E de grande pureté étant bien sûr recommandée dès qu'il s'agit de santé humaine.

I.2. Action physiologique de la vitamine E

Une revue récente^{[40]a} ainsi que divers ouvrages^{[40]b} font le point des connaissances sur le rôle et le mode d'action de la vitamine E dans les organismes vivants et sur ses applications médicales, biologiques mais aussi chimiques, industriels, commerciaux et analytiques.

Caractérisée en 1922 par Evans et Bishop,^[41] la vitamine E a souvent été considérée comme une « vitamine à la recherche d'une maladie », ceci pour la simple raison qu'aucune pathologie résultant d'une carence en cette vitamine n'était clairement identifiable chez les adultes. Cependant, plusieurs études récentes indiquent qu'une déficience alimentaire en vitamine E résulte en un risque élevé de maladies cardiovasculaires, en particulier d'athérosclérose, ainsi que de diverses pathologies liées à une dégénérescence des tissus nerveux (maladie d'Alzheimer, paralysie). Une possible action contre le cancer^{[40]c} ainsi qu'une stimulation de la réponse immunitaire ont de plus été signalées. Enfin, la vitamine E ralentirait, voire ferait régresser, le développement de la maladie de Parkinson et de diverses dystrophies résultant du vieillissement (cataractes, par exemple).

En dépit des incertitudes qui subsistent concernant son mode d'action, notamment dans le cas du cancer, cette vitamine est considérée comme essentielle pour la santé.

L'aspect le mieux établi de son action concerne les périodes post et prénatales. De toutes les études cliniques menées sur des modèles animaux, rats et lapins principalement, il ressort nettement que les tocophérols sont indispensables pour que la viabilité des fœtus soit assurée. Ils permettent en outre de faire régresser certains dysfonctionnements musculaires tels le syndrome « AVED » (pour Ataxie and Vitamine E Deficiency). Ces études indiquent également qu'une consommation régulière de ces produits se traduit par une diminution des risques d'anémie, particulièrement chez les

prématurés ; les risques d'athérosclérose et de maladies coronariennes sont également atténués. Enfin, la vitamine E est (parfois) considérée comme la vitamine de la fertilité.

Les résultats d'enquêtes concernant les risques de cancer sont moins probants. Cependant et compte tenu du rôle procarcinogène des peroxydes lipidiques, il est raisonnable de penser que les constituants de la vitamine E exercent un effet protecteur contre le développement de cette maladie.

Le pouvoir anti-oxydant de la vitamine E, et notamment de son constituant (*R,R,R*)- α -1 le plus actif, est très souvent invoqué pour expliquer son activité physiologique.^[42] La plupart des pathologies qui viennent d'être mentionnées résulteraient de l'action nocive de radicaux libres au niveau cellulaire.^{[42]b}

Les radicaux classiques, en particulier oxygénés, sont des espèces très réactives qui attaquent n'importe quelle molécule environnante ; on les soupçonne fortement d'être responsables d'un grand nombre de dégradations de tissus et de macromolécules biologiques. Leur réaction avec les bases de l'ADN a été particulièrement étudiée : leur action sur ces molécules serait l'un des événements clés du développement des cancers (oncogénèse).^{[42]b}

Les lipides membranaires sont particulièrement sensibles aux radicaux oxygénés (effet polaire). Leur réaction avec l'oxygène (autoxydation) génère des radicaux peroxyalkyles instables qui évoluent pour fournir des aldéhydes ou des cétones susceptibles d'altérer les molécules d'ADN et les protéines. De nombreux phénomènes inflammatoires ont pour origine des réactions en chaîne induites par des radicaux libres oxygénés.

Tout un ensemble de défenses comme, par exemple, les réductases à glutathion, les catalases, les superoxydes-dismutases, etc..., ont été développées par les organismes à travers l'évolution pour éliminer ces radicaux sous forme d'espèces non toxiques soit par réactions de transfert d'atomes (échange d'un atome d'hydrogène), soit par transfert d'électrons (oxydo-réductions).

Les constituants de la vitamine E formeraient la ligne de défense ultime des cellules contre les radicaux libres. Les expériences menées aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, par K. U. Ingold,^{[42]a} montrent nettement que les constituants de la vitamine E sont aptes à céder de façon efficace leur atome d'hydrogène phénolique aux radicaux hydroxyles (OH[•]) ou peroxydes (ROO[•]). Ce transfert d'atome ne réduit bien sûr pas la concentration en radicaux libres puisqu'il se forme un radical aryloxy (tocophéryloxy). La durée de vie du radical tocophéryle est de l'ordre de la seconde. Il peut donc se coupler avec un autre radical (par exemple alkylperoxy) et conduire ainsi à la formation de peroxydes qui peuvent être éliminés : il y a rupture de la chaîne d'autoxydation (disparition de radicaux) ; une particularité des radicaux tocophéryles par rapport à des radicaux oxygénés plus simples est leur

relative inertie chimique vis-à-vis d'une liaison C-H. Ils réagissent avec les lipides membranaires 10^3 fois moins vite que les radicaux hydroxyles, ce qui bloque la chaîne d'autoxydation.

Le (*R,R,R*)- α -1 est, de ce point de vue, le tocophérol le plus actif, et ceci aussi bien *in vivo* que *in vitro*. C'est également le tocophérol le mieux distribué dans tous les organismes : il est le constituant le plus abondant parmi toutes les espèces lipidiques présentes dans les fluides biologiques, notamment au niveau plasmatique. Le passage en solution aqueuse de cette molécule lipophile s'effectue par complexation avec une protéine dite de transport –TTP (Tocopherol Transport Protein) qui a été parfaitement caractérisée.^[43] Le foie joue un rôle primordial dans la distribution de ces produits.^{[43]b} Les tocophérols et les tocotriénols alimentaires apparaissant dans le flux circulatoire sont pris en charge par une lipoprotéine qui fixe préférentiellement le composé α ; le composé γ , dont l'affinité est faible, est évacué vers la bile. C'est également au niveau du foie qu'une discrimination d'ordre stéréochimique s'opèrerait entre tous les composants de (all-*rac*)- α -1. L'isomère *R,R,R* naturel se lie préférentiellement à cette protéine pour être acheminé vers les cellules, où il est libéré. L'ensemble de ces évènements est régulé par l'intervention d'une lipase spécifique.

La propriété singulière de (*R,R,R*)- α -1 à céder un atome d'hydrogène radicalaire lui permet également de bloquer la cascade arachidonique. Il est à ce propos intéressant de noter que la concentration plasmatique en tocophérols est significativement plus élevée chez les gens vivant dans les contrées où les risques de maladies coronariennes sont les plus faibles.

L'association vitamine E - vitamine C a été testée comme agent conservateur dans l'industrie alimentaire, ceci afin d'empêcher le rancissement des graisses (lard). Aucun effet particulier n'a pu être démontré. Les expériences réalisées par Ingold sur des modèles montrent par contre que l'acide ascorbique réduit les radicaux tocophéryles en tocophérols. Une alimentation régulière en ces deux vitamines paraît ainsi justifiée et les études épidémiologiques menées dans ce sens semblent confirmer une action préventive contre les maladies cardiovasculaires.

Beaucoup plus récemment, un aspect autre de l'action des tocophérols a été mis en évidence. Le tocophérol (*R,R,R*)- α -1 peut se fixer à une protéine dont la fonction normale est de complexer le squalène et de le diriger vers le complexe enzymatique réalisant sa bioconversion en cholestérol.^[44] L'identité des récepteurs impliqués a été établie et il est tentant d'envisager une régulation du cholestérol par la vitamine E. Les tocotriénols eux-mêmes, dont le rôle est souvent ignoré, ont également la capacité d'inhiber la biosynthèse du cholestérol.^[45]

Pour résumer, il est admis qu'en raison de leur capacité à céder un atome d'hydrogène radicalaire les constituants de la vitamine E, et notamment (*R,R,R*)- α -1, minimisent *in vivo* les effets d'un stress oxydant et, par là même, réduisent les risques de manifestations cliniques comme l'athérosclérose, les maladies coronariennes, les inflammations et la dystrophie musculaire ou nerveuse. Ils sont essentiels au stade fœtal. De plus, des résultats récents suggèrent que l'activité biologique de ces composés ne se limite pas à leur propriété anti-oxydante : la majeure partie des deux à trois mille articles parus sur la vitamine E ces cinq dernières années se rapportent à l'étude de ces nouvelles pistes.

I.3. Structure, Dosage, Activité

I.3.1. Structure

D'un point de vue chimique, les tocophérols et les tocotriénols sont des monoéthers d'hydroquinones dont le motif aromatique est substitué par un ou plusieurs groupements méthyles donneurs. Ils sont de ce fait réducteurs et donc sensibles aux oxydants, en particulier l'oxygène, notamment à pH alcalin. Ils sont cependant raisonnablement stables à pH neutre ou acide. Ils présentent également une sensibilité à la lumière ainsi qu'à des traces métalliques (ions ferriques par exemple). Les dérivés de leur fonction phénolique tels qu'esters ou éthers silylés sont beaucoup plus stables et c'est sous la forme d'acétate qu'ils sont commercialisés et utilisés.

Tous les vitamères comportent en position 2 du cycle chromane un groupement méthyle ainsi qu'une chaîne en C-16 ramifiée (triméthylée). En raison de la longueur, et donc du caractère fortement lipidique de cette chaîne, ils sont tous insolubles dans l'eau. Ils sont par contre solubles dans la plupart des solvants organiques, y compris les alcools, ainsi que dans les graisses et les huiles végétales, lesquelles en sont particulièrement riches.

Tous les stéréomères possibles de l' α -tocophérol ont été synthétisés en vue de déterminer leur activité vitaminique et leur toxicité.^[46] Ils se présentent tous sous la forme d'huiles visqueuses, de couleur jaune clair et de point d'ébullition très élevé. Il est cependant possible de distiller les acétates correspondants à 200°C sous pression réduite.

I.3.2. Dosage

La méthode la plus utilisée pour analyser les vitamères est la chromatographie en phase gazeuse (CPV) sur colonne capillaire. Il convient alors, soit de les silyler, soit de les acétyler. Chaque tocophérol est raisonnablement bien séparé. Ce mode d'analyse tend cependant à céder la place à la HPLC, laquelle est largement utilisée par les biologistes et les industriels. Elle est incontestablement la

plus commode car elle ne requiert pas, contrairement à la CPV, une extraction préalable ou même la formation d'un dérivé.

Bien que leur coefficient d'absorption soit relativement faible, les vitamères sont dosables par spectroscopie UV et absorbent tous dans l'éthanol vers 292-298 nm. Les déplacements chimiques en RMN H^1 et C^{13} sont accessibles dans la littérature usuelle. Les ouvrages généraux déjà mentionnés décrivent l'ensemble des méthodes analytiques permettant de doser et de caractériser les constituants de la vitamine E.

I.3.3. Activité biologique

Pour ce qui concerne l'activité vitaminique proprement dite, des techniques assez élaborées mettant en jeu les outils de la biologie sont utilisées. Les tests sont effectués *in vivo* et reposent sur la capacité de ces produits à empêcher, ou faire régresser, les symptômes associés à une déficience en vitamine E tels que, par exemple, le rejet du fœtus chez le rat et la dystrophie musculaire chez le lapin.^[47]

Le composant le plus actif est l' α -tocophérol naturel, (*R,R,R*)- α -1. L'activité vitaminique est définie en termes d'Unités Internationales (UI). Par le passé, une unité représentait l'activité de 1 mg de l'acétate de (all-*rac*)- α -1. Depuis quelques années, c'est uniquement l'activité de (*R,R,R*)- α -1 qui sert de référence : 1 UI représente l'activité de 1 mg d' α -tocophérol naturel. Les activités des tocophérols β , γ et δ naturels ne sont respectivement que de 0,5, 0,1 et 0,03 (mg.(*R,R,R*)- α -1 mg^{-1}). Parmi les tocotriénols, seul le dérivé α possède une activité significative (0,3). De façon intéressante, l'activité du mélange (all-*rac*)- α -1 serait de l'ordre de 0,74, valeur proche de celle de (*R,R,R*)- α -1. La valeur vitaminique élevée de ce mélange justifie le choix stratégique fait par les industriels de ne synthétiser que le (all-*rac*)- α -tocophérol.

Des doses quotidiennes de 200 à 4.000 UI peuvent être administrées sur plusieurs mois sans apparition d'effets secondaires. De plus, les composants de la vitamine E ne sont pas cytotoxiques. Son utilisation n'est cependant pas recommandée avant et après une opération chirurgicale, de même que chez les patients prenant des anticoagulants : elle ralentit l'agrégation des plaquettes sanguines.

L'activité biologique de la « vitamine E », évaluée *in vivo* à l'aide des tests précédents, varie dans le même sens que leur capacité à réagir *in vitro* avec les radicaux oxygénés. Cette observation suggère une rationalisation des activités mesurées. Cependant, comme cela a déjà été signalé, la diffusion préférentielle du dérivé α au niveau cellulaire pourrait expliquer l'activité réduite des tocophérols β , γ et δ ou même du composé (all-*rac*)- α -1 par rapport à l' α -tocophérol naturel.

Dans le milieu des années 80, Ingold^[42] a montré que la capacité des 6-chromanols à céder leur H phénolique à un radical va de pair avec l'aptitude de l'atome d'oxygène hétérocyclique à se

conjuguer dans le radical correspondant via l'un de ses doublets d'électrons, avec l'orbitale partiellement occupée de l'atome d'oxygène phénolique : plus l'angle Φ que forme l'un de ces deux doublets avec un axe orthogonal au plan contenant le système aromatique est petit, plus ce radical aryloxy est conjugué, donc stable (Figure 3).

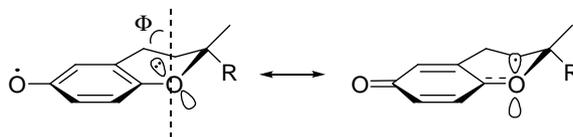


Figure 3

Une étude par RPE ainsi qu'une modélisation ont permis à Ingold de montrer que c'est l'isomère (R,R,R) - α -1 qui est, de ce point de vue, le plus favorisé. De façon intéressante, la conformation du motif dihydropyrane pour laquelle l'interaction entre les atomes d'hydrogène du CH_2 benzylique et ceux du CH_3 en *ortho* est minimale est également celle pour laquelle l'angle Φ est le plus petit. L'activité importante du composé (R,R,R) - α -1 résulterait donc d'un effet stéréoélectronique. A contrario, lorsque le méthyle situé entre ce CH_2 et l'OH est remplacé par un atome d'hydrogène, cet angle est plus grand, ce qui est conforme avec la réactivité réduite du tocophérol γ .

In vitro, la nature de la chaîne en C-2 n'a aucune incidence sur les propriétés anti-oxydantes. Le chromanol résultant du remplacement dans le tocophérol de la chaîne latérale en C-2 par un groupement méthyle présente *in vitro* une activité réductrice comparable à celle de (R,R,R) - α -1 ; cependant, aucune activité "Vitamine E" n'est observée lors des tests *in vivo*. De façon générale, l'activité *in vivo* des tocophérols baisse dès que la latérale est réduite ou allongée (affinité moins forte pour les protéines de transport).

La stéréochimie est très importante : (R,R,R) - α -1 est le stéréomère le plus actif de tous les α -tocophérols. Une explication raisonnable de ces observations est la nature *chirale* des molécules biologiques : chaque barrière (ou protéine) étant chirale, la ligation de chacun des tocophérols avec une biomolécule donnée forme des assemblages diastéréomères, de forme et de stabilité variables.

I.4. Biosynthèse des vitamines

Exception faite des légumes et des fruits, qui en contiennent peu, la vitamine E est largement distribuée chez les végétaux supérieurs et les algues. Les tocophérols devraient donc être présents à doses suffisantes dans toute alimentation animale ou humaine. Cependant, en raison de la sensibilité chimique à l'air et à la lumière, les teneurs en vitamines diminuent de façon notable lors des divers

traitements mis en œuvre dans l'industrie alimentaire. Des dosages précis ont été effectués à chaque stade et il est clair que les opérations de séchage, de conditionnement et les préparations culinaires réduisent fortement les teneurs en tocophérols. Cette altération est également significative lors du stockage des récoltes de céréales et cette érosion de la valeur vitaminique justifie le recours à des tocophérols synthétiques.

La plupart des graminées contiennent des quantités appréciables de vitamine E, mais les teneurs en chacun des constituants sont extrêmement variables d'une espèce à l'autre et il est clair, ne serait-ce qu'en raison de la limite des surfaces cultivables, que la vitamine d'extraction ne peut à elle seule satisfaire la demande mondiale totale.

Un autre facteur limitant est la teneur relative en composés α , β , γ et δ . Cette valeur varie de façon surprenante d'une espèce végétale à l'autre par un mécanisme qui est loin d'être élucidé. Il est de plus courant que la teneur en vitamines soit élevée mais que la valeur vitaminique soit négligeable en raison de la prédominance du tocophérol γ et/ou des tocotriénols.

Il est très difficile d'obtenir des indications précises sur la vitamine E d'extraction. De sources plus ou moins officielles (rapports d'agences commerciales principalement), il ressort qu'elle provient principalement d'huile de soja, de palme, de tournesol ou de son et qu'elle est isolée puis purifiée par des techniques de distillation permettant d'éliminer les odeurs indésirables (Figure 4).

Teneurs en Vitamine E d'Huiles Brutes Végétales (mg/100g)

Soja	120
Maïs	85
Tournesol	60
Colza	55

Figure 4

Les huiles obtenues ne contiennent qu'un pourcentage réduit de vitamine E (1,5-5%). Les principaux producteurs de cette vitamine E dite naturelle sur le marché américain, où elle est privilégiée, sont Hoffmann-La Roche, Henkel Corp., et Eisai Co (groupe japonais). La demande est en constante progression et les efforts de développement concernent principalement les techniques de distillation, qui altèrent de façon très importante les teneurs en vitamine E. L'extrait de tournesol est très riche en dérivé (*R,R,R*)- α -1, les margarines en contiennent également beaucoup et le soja fournit principalement le dérivé γ .

Des efforts considérables ont été consacrés à l'élucidation de la biosynthèse des tocophérols et au déchiffrement du chromosome correspondant.^[48]

Cette synthèse emprunte la voie mévalonique classique pour produire le pyrophosphate de géranylgeraniol (GGPP), lequel est partiellement réduit pour donner le pyrophosphate de phytyle (Schéma 1).

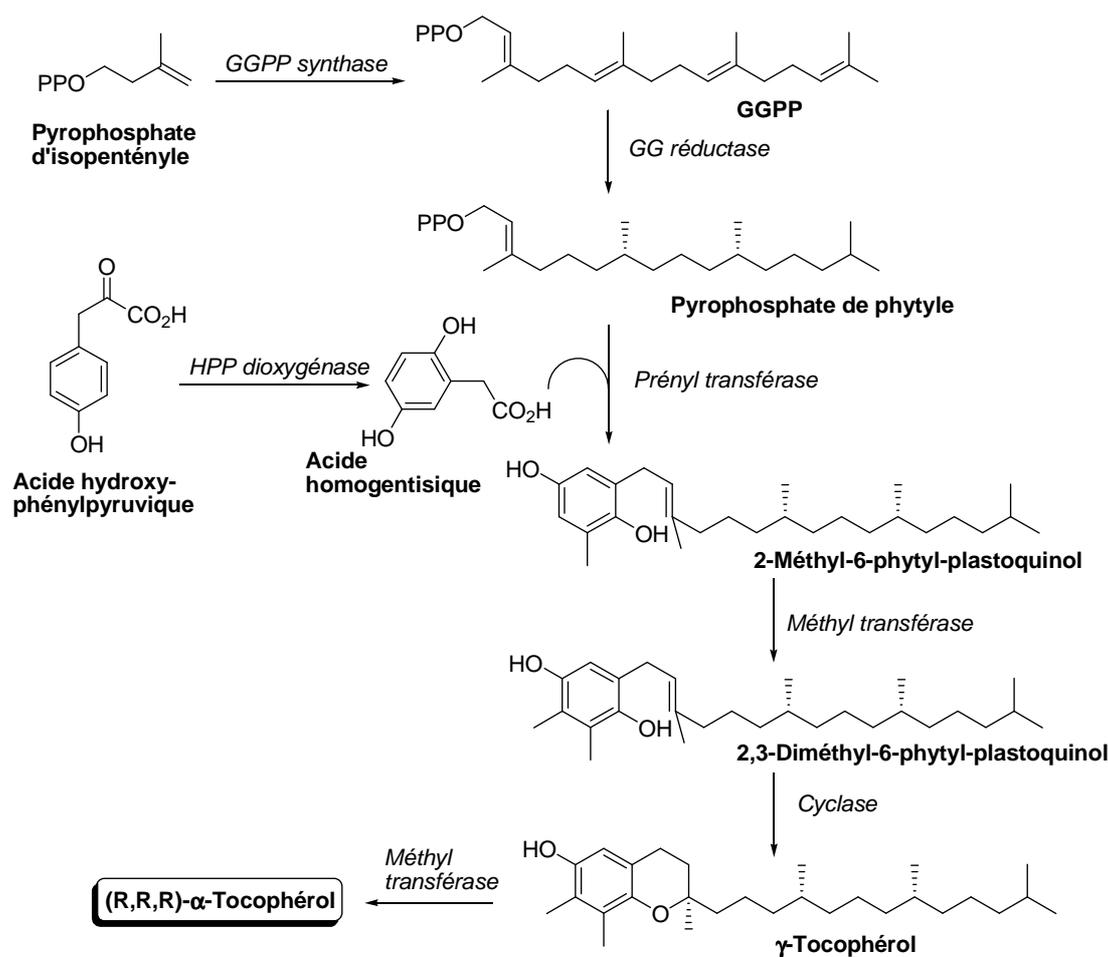


Schéma 1

Cet ester est alors couplé avec l'acide homogentisique, lui-même dérivé de la tyrosine *via* un *p*-hydroxyphénylpyruvate. Il est intéressant de noter que l'un des groupements méthyles liés au cycle aromatique est généré par un processus de décarboxylation. Cette réaction est suivie d'une méthylation, pour donner une plastoquinone, puis d'une cyclisation qui permet d'aboutir au γ -tocophérol. Une ultime méthylation, chimiquement difficile, fournit (R,R,R)- α -1.^[49] Un schéma similaire semble opérer dans le cas des tocotriénols. La plupart des enzymes intervenant dans ce long processus ont été identifiées et surexprimées.

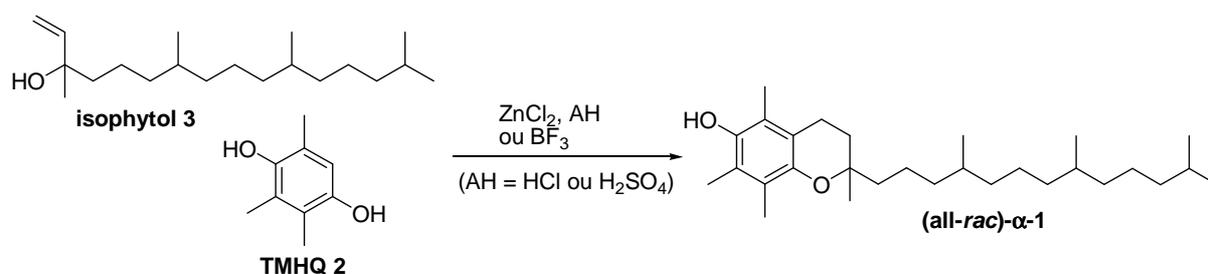
I.5. La synthèse chimique ; les procédés industriels actuels

Vue l'importance des tocophérols dans l'alimentation et la santé, un grand intérêt a été porté par les industriels de la chimie pour développer des procédés permettant de produire à grande échelle le mélange d'isomères (all-*rac*)- α -1. Plusieurs synthèses asymétriques de (R,R,R)- α -1 ont été publiées.^[50] Mais étant donné le faible niveau des prix actuellement pratiqués pour la vitamine E et ses dérivés, les industriels considèrent qu'aucune de ces synthèses asymétriques n'est compétitive avec

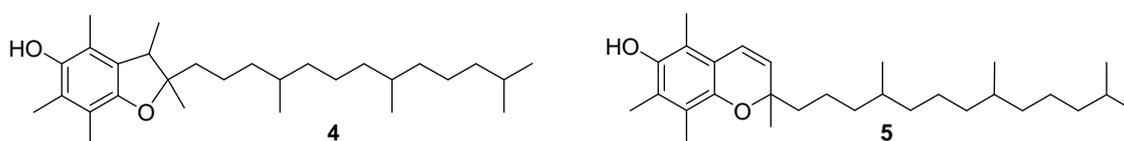
celle d'un produit racémique : même en tenant compte de l'activité vitaminique élevée de (*R,R,R*)- α -1 et donc du gain massique qui pourrait résulter, la synthèse de (all-*rac*)- α -1 est de loin la plus économique. L'un des arguments invoqués est le coût très élevé des études et des investissements qu'exigerait la mise en route d'un nouveau procédé. Un autre problème, peut-être plus difficile à solutionner, serait celui de l'approvisionnement en quantités suffisantes (plusieurs milliers de tonnes) des nouvelles matières premières et des réactifs qu'une synthèse asymétrique exigerait.

Jusqu'au début des années 90, la majeure partie (de l'ordre de 12.000 Tonnes/an) de la production de (all-*rac*)- α -1 était réalisée par trois grands groupes européens (BASF, Hoffmann-La Roche et Rhône-Poulenc Animal Nutrition (RPNA)) ainsi que par une firme japonaise (Kuraray). Les procédés utilisés dérivent tous de celui mis au point par les chimistes suisses dans les années 30-40.^[51]

Tous ces procédés ont pour étape ultime la condensation de la triméthylhydroquinone (TMHQ) **2** avec l'isophytol **3** (Schéma 2).



Cette réaction s'effectue dans un solvant apolaire non basique. Les rendements sont élevés (~90%). Les catalyseurs acides les plus couramment utilisés sont le BF_3 ou un mélange de ZnCl_2 avec un acide (HCl ou H_2SO_4).^[52] Sont également formés lors de cette condensation des produits secondaires tels que des diènes issus de la déshydratation de l'isophytol, l'isomère benzofuranique **4**, et le chromène **5** (Schéma 3).



Une estérification du brut, suivie d'une hydrogénation et d'une purification par distillation permet d'obtenir le tocophérol commercial.

Divers acides de Lewis (exemple AlCl_3) ou la combinaison Fe/HCl peuvent aussi être utilisés.^[53] Plus récemment, l'acide trifluoroacétique,^[54] les acides triflique et nonaflrique ainsi que leurs sels de scandium ou le *bis*-triflamide ont été préconisés.^[55] Les polyacides fluorés (type Nafion) ou minéraux (type Zéolites) donnent également des résultats intéressants.^[56]

Concernant l'hydroquinone **2**, elle est préparée par oxydation à l'air du 2,3,6-triméthylphénol en présence d'un sel de cuivre, suivie d'une réduction (H_2) de la quinone formée.^[57] On peut également partir de l'isophorone (trimère de l'acétone).^[58]

En ce qui concerne le motif phytyle, l'isophytol **3** est principalement utilisé mais d'autres possibilités existent. On peut, par exemple, condenser la TMHQ **2** avec le chlorure de phytyle en présence de ZnCl_2 ^[59]. Cette variante permet d'utiliser indifféremment l'isophytol **3** ou son isomère allylique, le phytol : tous les deux peuvent être convertis en ce chlorure.^[60] Quel que soit le procédé utilisé, le tocophérol brut est toujours estérifié puis purifié par distillation.

Le mécanisme de la condensation fait intervenir une *o*-alkylation de **2** par le cation phytyle pour donner l'éther allylique tertiaire **6**. Cette alkylation est suivie d'une transposition de Claisen, l'énone **7** formée s'aromatise par prototropie pour donner l'*o*-phytyl-TMHQ **8**, lequel se cyclise par protonation de sa liaison double oléfinique pour conduire à (all-*rac*)- α -**1** (Schéma 4).

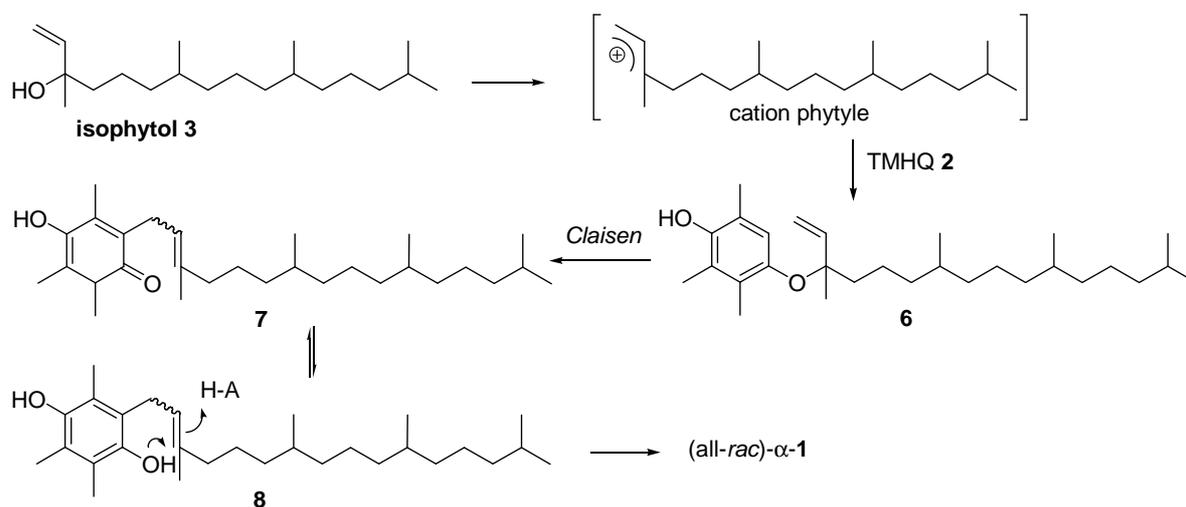


Schéma 4

L'utilisation d'un acide fort et d'un solvant non basique paraît indispensable.^[61] Une molécule d'eau étant produite lors de cette condensation, on pourrait s'attendre à ce que la vitesse du processus d'hétérocyclisation diminue progressivement (baisse de H_0 du catalyseur acide en présence de H_2O). De façon un peu surprenante, ce n'est pas le cas. Il est même estimé que l'eau formée favoriserait

l'ensemble du processus de condensation. On explique cela en admettant que l'étape de réarrangement (Claisen) passe par un état de transition polaire qui serait stabilisé (solvaté) dans ces conditions.^[62]

La formation secondaire du dérivé benzofuranique **4** s'explique par une protonation de l'*o*-isophytylTMHQ suivie d'une C-alkylation du cycle aromatique. Quant au chromène **5**, il provient de l'oxydation de l'*o*-phytyl-TMHQ **7** en quinone **9** par d'éventuelles traces d'oxygène (Schéma 5).

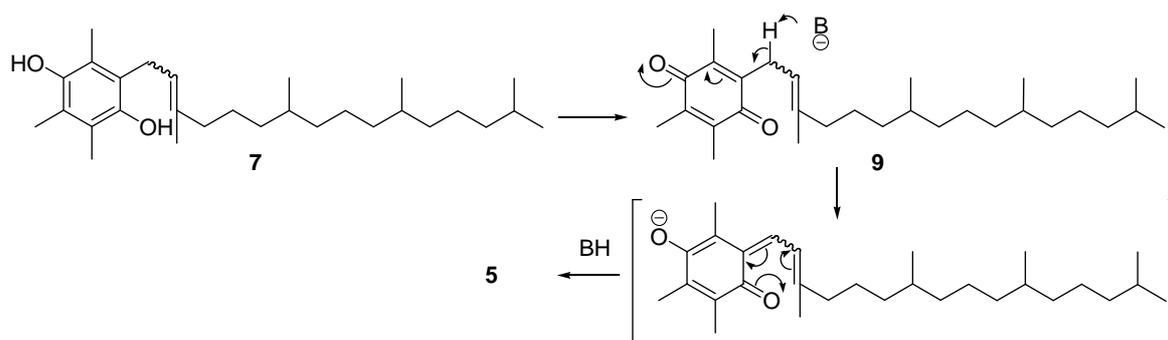


Schéma 5

Cette quinone s'isomérise par prototropie en une diénone conjuguée, laquelle se cyclise immédiatement par un processus d'électrocyclisation pour donner le composé **5**, qui est un dérivé déhydro (chromène) de (all-*rac*)- α -1. Ce réarrangement quinone-chromène est une réaction classique et bien étudiée.^[63]

Une variante intéressante de cette synthèse de (all-*rac*)- α -1 met à profit ces réactions. L'oxydation de l'hydroquinone **7** est réalisée par simple contact avec de la silice en présence d'oxygène. Elle est suivie d'un chauffage de la quinone **9** dans la pyridine à reflux. Une hydrogénation du chromène **5** formé fournit alors (all-*rac*)-1.^[64]

La synthèse du fragment phytyle

C'est au niveau de la préparation de l'isophytol **3** que se manifestent les différences les plus importantes entre chacun des procédés.

Un avantage des stratégies de synthèse mises en œuvre par BASF, Hoffmann-La Roche et Kuraray par rapport au procédé RPNA est qu'elles permettent la production d'intermédiaires trouvant d'autres débouchés comme par exemple le citral **10** (mélange des isomères *E* et *Z*). Cet aldéhyde est très utilisé dans l'industrie de la parfumerie. De plus, il sert à fabriquer la *pseudo*-ionone **11**, intermédiaire clé de nombreuses synthèses de la vitamine A ; bien que produite à une échelle assez restreinte (3.000 Tonnes/an) cette vitamine est économiquement très intéressante (150 \$/Kg ; ventes mondiales annuelles : 400 millions \$).

Procédé BASF

Dans le procédé BASF, la matière première utilisée est l'acétone. Une condensation avec l'acétylène suivie d'une semi-hydrogénation permet l'obtention du diméthylvinylcarbinol **12**. Une réaction de Caroll avec l'acétoacétate de méthyle suivie d'une hydrolyse et d'une décarboxylation fournissent la méthylhepténone **13**. Cette séquence réactionnelle est alors répétée pour conduire à la géranylacétone **14** (C-13), à la phytone **15** (C-18), et enfin à l'isophytol **3** (C-20) (Schéma 6). Ce procédé permet également d'obtenir la *pseudo-ionone* **11**.

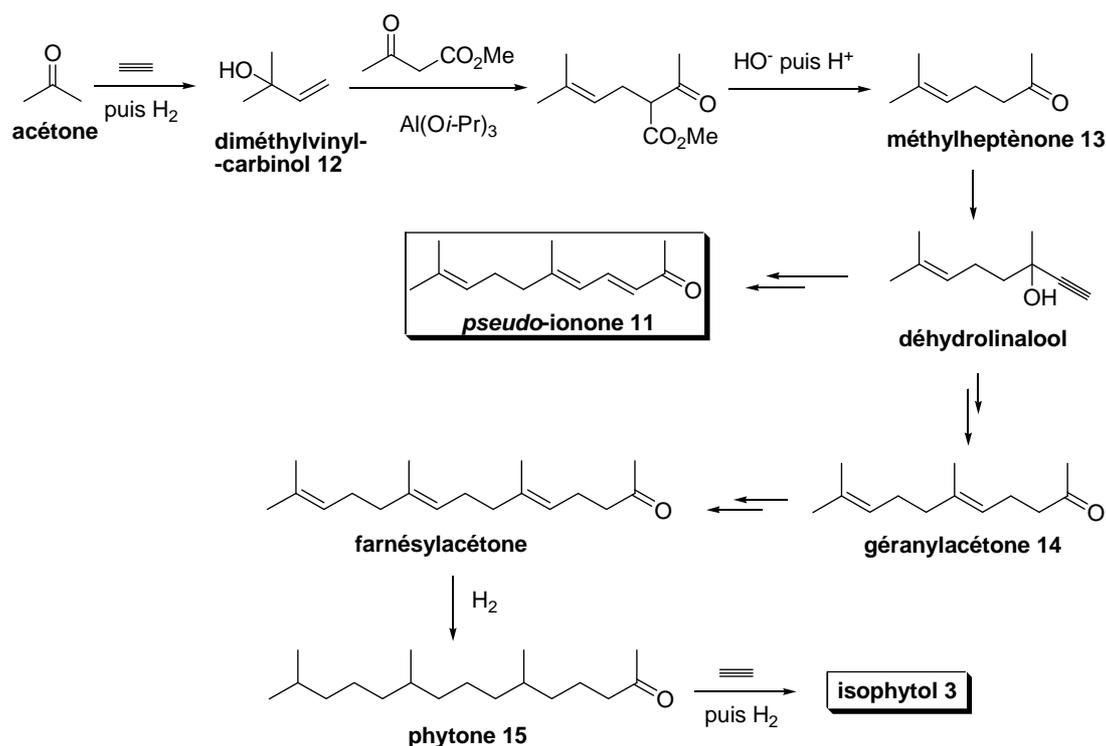


Schéma 6. Procédé BASF

Bien que longue et linéaire, cette synthèse de l'isophytol **3** a plusieurs avantages. Tout d'abord, toutes les matières premières sont accessibles en gros tonnages et à faible coût : elles sont issues de la pétrochimie. Ensuite, la répétition d'une suite réactionnelle permet l'utilisation d'un même réacteur pour faire différents produits. La mise en oeuvre de cette stratégie requiert un savoir-faire en chimie de l'acétylène que possède BASF depuis de nombreuses années : leader dans ce domaine, elle produit notamment le butyne-diol, qui sert à préparer le nylon 6,6.

Procédé Hoffmann-La Roche

Le procédé Hoffmann-La Roche présente de fortes similitudes avec celui de BASF : plusieurs intermédiaires sont communs. La réaction de Carroll utilisée par BASF est remplacée par une suite réactionnelle comportant une condensation d'un vinylcarbinol avec le 2-méthoxy-propène et une transposition de Claisen (Schéma 7).

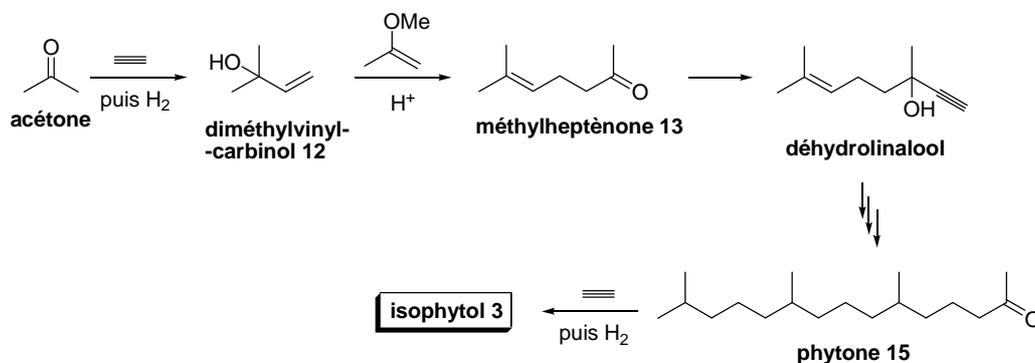


Schéma 7. Procédé Hoffmann-La Roche

Les avantages et les inconvénients de cette stratégie sont comparables avec le procédé précédent, un élément positif étant peut-être la limitation du nombre d'étapes nécessitant des réactifs basiques ce qui réduit incontestablement les rejets polluants.

Procédé Kuraray

Le procédé Kuraray est simple et efficace. Il utilise l'acétone et l'isoprène comme matières premières. L'oxyde de mésityle, obtenu par auto-condensation de l'acétone, est alkylé par le chlorure de prényle, lui-même étant obtenu à partir d'isoprène (Schéma 8).

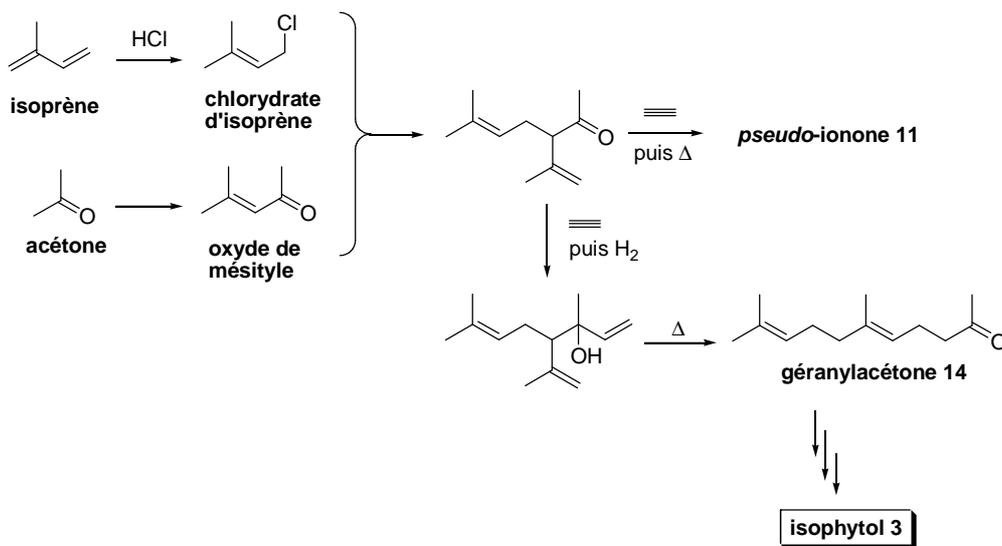


Schéma 8. Procédé Kuraray

Une vinylation (condensation avec l'acétylène puis réduction) suivie d'une transposition de Cope fournit la géranylacétone **14**, laquelle est homologuée en phytone **15** puis en isophytol **3**.

Cette stratégie permet également d'accéder à des composés importants tels que vitamine A, ainsi qu'à divers produits de l'industrie de la parfumerie.

Procédé Rhône-Poulenc Nutrition Animale (RPNA)

Le myrcène **16** est produit par thermolyse du β -pinène, lequel est l'un des composants de l'essence de térébenthine.^[65] C'est donc un composé relativement bon marché et il est à la base du procédé RPNA.

Une catalyse au rhodium dans un système biphasique en présence d'une phosphine soluble dans l'eau (TPPS) permet l'addition régiosélective d'acétoacétate au myrcène **16** (Schéma 9).

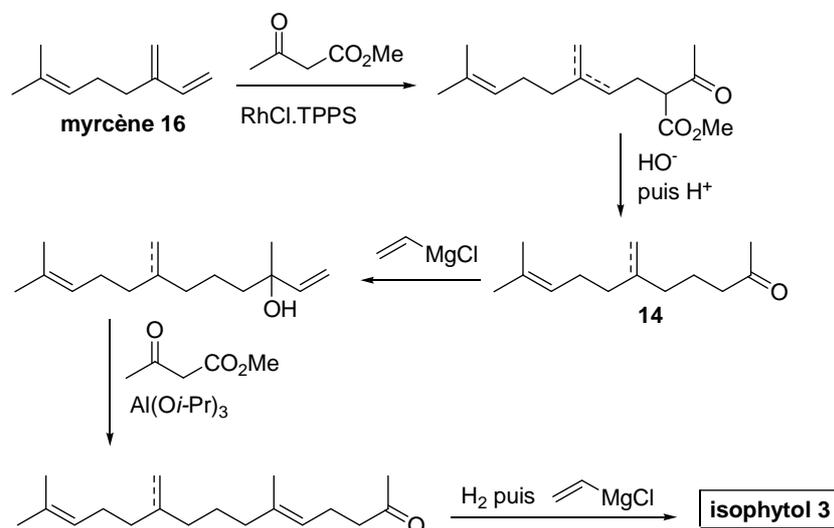


Schéma 9. Procédé RPNA

Une hydrolyse suivie d'une décarboxylation fournit la géranylacétone **14** mélangée à un isomère.^[66] Le traitement de ce mélange d'isomères par le chlorure de vinylmagnésium puis d'une réaction de Carroll, une hydrogénation, et une autre condensation avec le chlorure de vinylmagnésium conduisent à l'isophytol **3**.

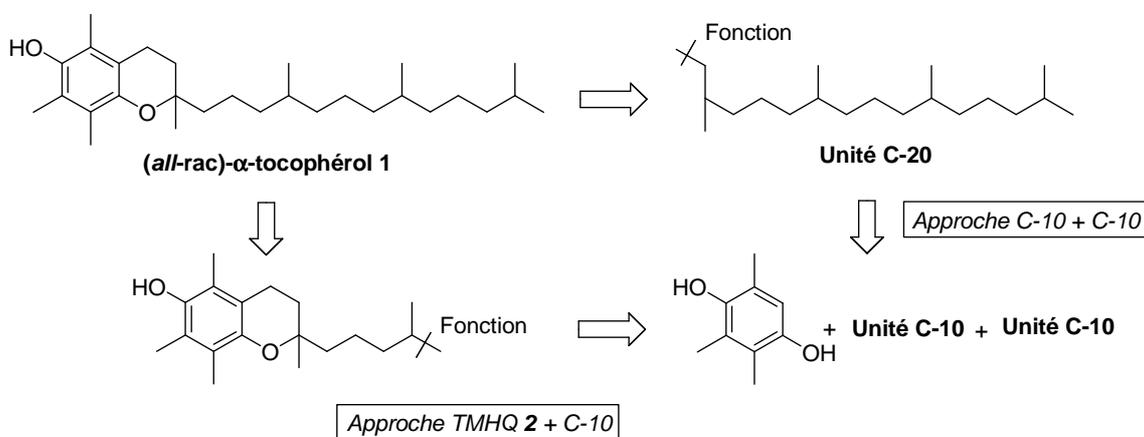
Un inconvénient majeur de cette synthèse est l'utilisation de plusieurs dérivés métalliques (Rh, Mg, Al), ce qui pose des problèmes financiers et pratiques, comme l'élimination des quantités importantes de déchets (sels de magnésium, par exemple) et l'extraction soignée des eaux mères pour récupérer le maximum de sels de rhodium afin de les réutiliser. Enfin contrairement aux procédés précédents, la vitamine A n'est pas accessible par cette stratégie.

I.6. Approche développée dans notre laboratoire^[67]

Dans le cadre d'une thèse en collaboration avec Rhône-Poulenc Nutrition Animale (RPNA), des stratégies de synthèse plus convergentes de la vitamine E ont été étudiées. L'objectif était de réaliser un gain de 40% (coût global) par rapport au procédé existant. Il va sans dire que tout schéma de synthèse ne doit nécessairement pas faire appel à des matières premières coûteuses. Il est également impératif de minimiser l'usage de réactifs métalliques par rapport aux procédés existants. Une approche de type TMHQ **2** + C-10 + C-10 s'est imposée. Selon les critères de rentabilité et d'accessibilité précédemment évoqués, le citral **10** et le linalool **17** apparaissent comme les matières premières les plus intéressantes.

Pour ce qui concerne la partie aromatique, la préparation de la triméthylhydroquinone **2** (TMHQ) était relativement bien mise au point, il ne paraissait pas très utile d'envisager une autre source. Dès lors, le problème se résumait à trouver des conditions permettant d'assembler ce diphenol avec les éléments C-10 précédents de la façon la plus commode et économique possible.

Très succinctement, deux stratégies peuvent être suivies : *i*) condensation de la TMHQ avec une première unité C-10 puis homologation en dérivé tocophéryle ; *ii*) assemblage de deux unités C-10 et couplage du dérivé phytyle obtenu avec la TMHQ (Schéma 10)



Plusieurs synthèses convergentes de la vitamine E ont été explorées. La voie la plus compétitive en terme de coût de revient paraissait être celle décrite dans le schéma 11 (approche TMHQ + C-10).

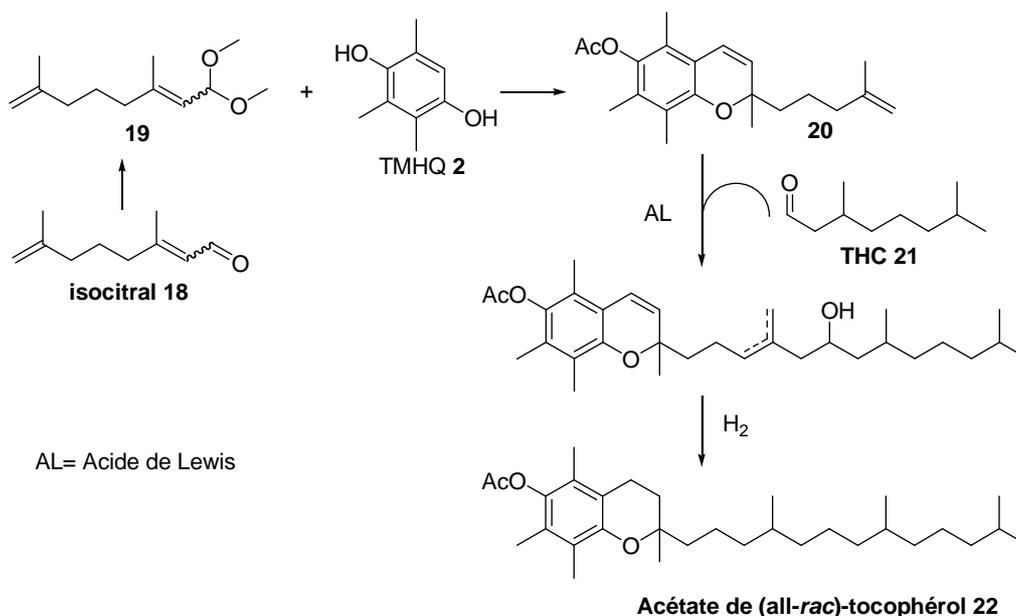


Schéma 11

La condensation dans la pyridine de l'acétal diméthyle de l'isocitral **19** avec **2** donne le chromène **20**, lequel par couplage avec le tétrahydrocital (THC) **21** en présence d'un acide de Lewis (ène-réaction) suivi d'une hydrogénation en milieu acide fournit l'acétate du (all-*rac*)-tocophérol **22**.

Bien qu'efficace, ce procédé présente par comparaison avec le procédé RPNA existant des inconvénients. Aucune préparation de l'acétal diméthyle **19** à partir de citral **10** n'a pu être mise au point et seul un mélange de l'acétal **19** et de l'acétal diméthyle de **10** a été utilisé. De plus, la nécessité de recourir pour réaliser la condensation ènique à une stoechiométrie de EtAlCl_2 était fortement dommageable. C'est à ces deux handicaps majeurs que nous avons tenté de remédier.

II. Objectifs

L'isocitral **18** avait précédemment été obtenu à partir de la cétone **23** par une réaction de Wittig (NaH , $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CN}$) suivie d'une réduction du groupe cyano (Schéma 12).

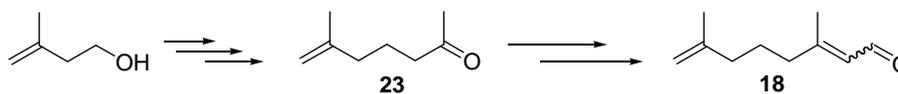


Schéma 12

Une telle séquence n'a bien sûr aucune valeur industriellement. Une approche plus intéressante et plus rapide aurait été d'isomériser le citral **10** en isocitral **18**. C'est donc à cette voie que nous nous sommes intéressés en premier (Schéma 13).

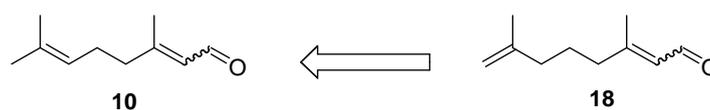


Schéma 13

Après avoir tenter de mettre au point une meilleure préparation de l'acétal **19**, nous avons essayé d'améliorer les conditions de la condensation de la TMHQ avec l'acétal **19** ainsi que celles de l'homologation du produit de cette condensation en tocophérol (approche 2+C-10+C-10) (Schéma 14).

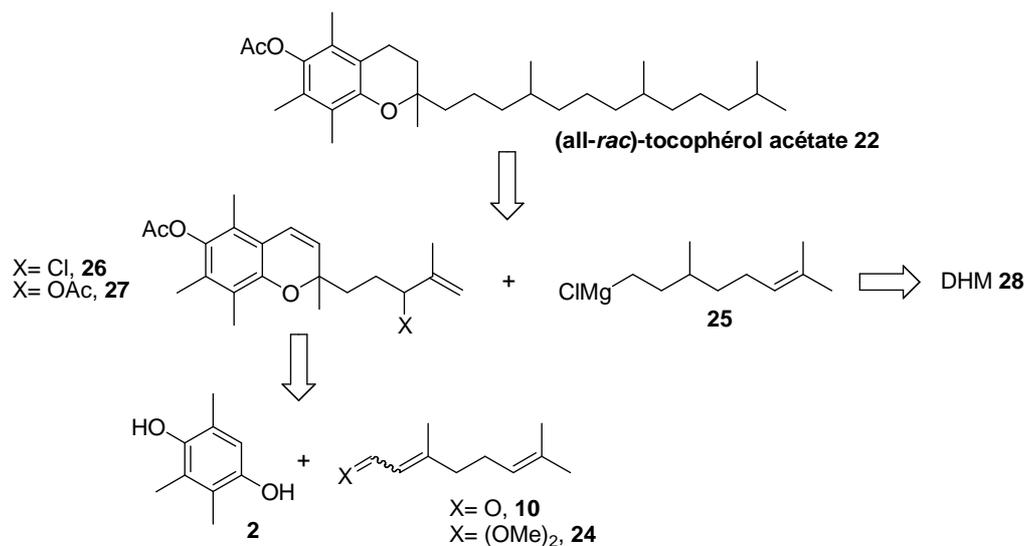
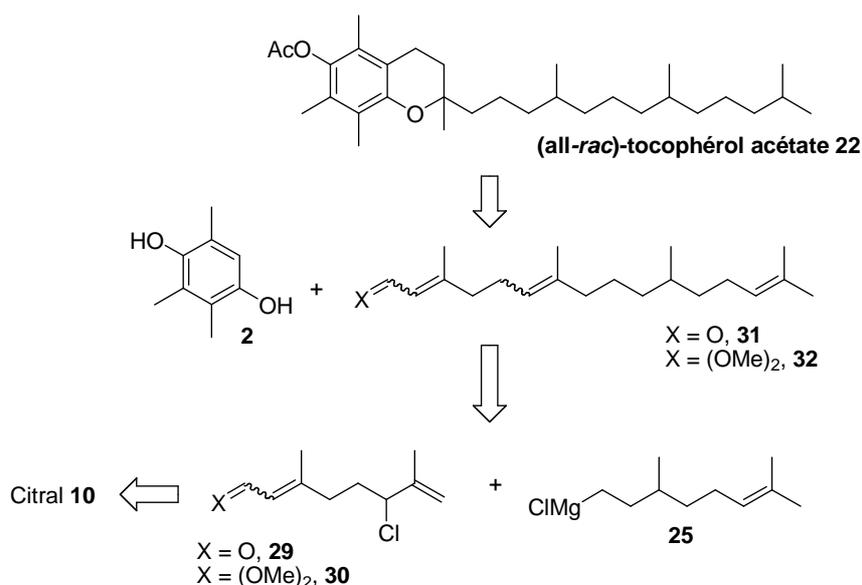


Schéma 14

La formation d'un chlorure allylique **26** ou de l'acétate allylique correspondant **27** suivie d'une condensation avec le magnésien précédent **25** devait donner un chromène facilement convertible en acétate de tocophérol **22**. De plus, la production industrielle du magnésien du chlorure de citronnellyle **25** à partir du dihydromyrcène **28** (DHM) par une réaction d'hydrométallation a été mise au point.^[68]

Par la suite, l'approche complémentaire « C-10+C-10 ; 2+C-20 » a également été étudiée. Le couplage initial de deux unités C-10 paraissait intéressant. La chloration du citral **10** pour former le chloro-aldéhyde **29** est décrite^[69] (Schéma 15).



L'alkylation du chlorure **27** par ce magnésien devait fournir un acétal en C-20 potentiellement convertible en tocophérol par condensation avec **2**.

Nous décrivons dans ce chapitre les résultats positifs obtenus selon l'une ou l'autre de ces deux approches.

III. Synthèse de l'isocitral à partir de citral

Un schéma de synthèse simple de l'aldéhyde **18** a été décrit par Wolinsky.^[69] Dans un premier temps, on effectue une chloration du citral **10** (mélange des isomères *Z* et *E*), par l'acide hypochloreux généré *in situ* par addition de CO₂ à de l'hypochlorite de calcium dans un mélange eau/dichlorométhane. On isole alors le chloro-aldéhyde **29**. Un traitement par de la poudre de zinc suivi d'une hydrolyse de l'organozincique formé donnerait, selon cet auteur, l'isocitral **18** avec un rendement de 70%. Le problème est que nous n'avons jamais pu reproduire ce résultat. Aucun mode opératoire précis n'était fourni dans cette publication et différents essais ont été effectués : variation du mode d'activation du zinc, des concentrations, de la température, etc... (Schéma 16).

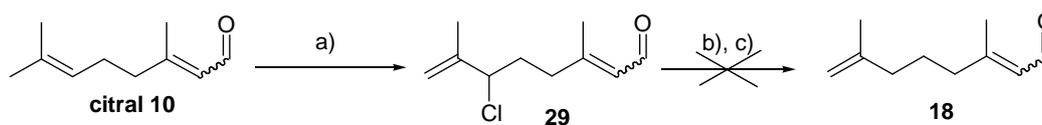


Schéma 16. Conditions : a) Ca(OCl)₂, CO₂, CH₂Cl₂/H₂O, 25min. (76%) ; b) Zn (10éq), THF ; c) H₂O.

Quelles que soient ces conditions, un mélange de citral **10** et d'isocitral **18** dans des proportions voisines de 50/50 s'est formé à côté de produits hydroxylés de type Barbier. En de rares occasions, l'isocitral **18** a pu être isolé mais avec un rendement très faible, inférieur à 10%.

Pour remédier à ce problème, nous avons décidé de masquer la fonction aldéhyde de **24** sous forme d'acétal. Nous avons tout d'abord formé le dioxolane **33** en condensant **29** avec le dérivé *bis*-triméthylsilyle de l'éthylène glycol en présence d'une quantité catalytique de trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) dans le dichlorométhane selon des conditions décrites dans d'autres cas par Noyori^[70] (Schéma 17).

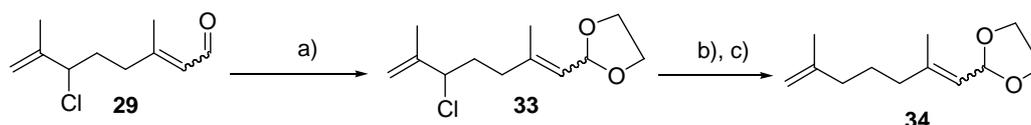
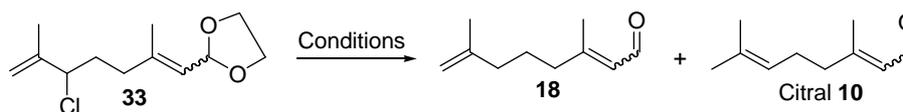


Schéma 17. Conditions : a) (TMSO-CH₂)₂, TMSOTf (cat.), CH₂Cl₂, -78°C, 7h. (66%) ; b) Zn(0) (10éq.), THF; c) H₂O (7%).

Bien que le rendement soit modéré (66%), le chloroacétal **33** a pu être isolé. Son traitement par du zinc activé dans le THF suivie d'une hydrolyse donne effectivement l'acétal **34** mais avec un faible rendement (7%). Là encore, malgré l'essai de divers modes d'activation du métal, nous n'avons pas réussi à améliorer le rendement de cette étape de réduction.

Les hydrures ont alors été envisagées et les résultats de ces essais sont rassemblés dans le tableau 1.



Essai	Conditions réactionnelles	Rdt (%) **	18 / 10 * (%)
1	1) NaBH ₄ (2éq), LiI (1éq), DMF, 60°C, 4h.	100	55 / 45
2	1) NaBH ₄ (2éq), LiI (1éq), DMF, 0→60°C, 2h.	89	60 / 40
3	1) LiBH ₄ (1,5éq), DMF, 60°C, 20 h.	74	60 / 40
4	1) Et ₃ BHLi (2éq), THF, 0°C→t.a., 24 h.	100	55 / 45

*Proportion déterminé par RMN et CPG ; ** après hydrolyse par HCl 2N

Tableau 1

Dans chaque cas, le produit brut de réduction est hydrolysé par contact avec du HCl 2N. Bien que les rendements observés sont supérieurs à ceux obtenus avec le zinc, quelles que soient les conditions, il se forme un mélange des deux isomères allyliques possibles **18** et **10**. A noter que

l'iodure allylique qui se forme par traitement de **33** avec du LiI (essais 1 et 2) donne un résultat similaire à celui obtenu avec le chlorure **33** (essais 3 et 4).

Devant ces résultats, nous avons à nouveau tenté de réduire un acétal de **29** mais en utilisant cette fois un solvant protique. Notre choix s'est porté sur l'acétal diméthyle **30**, ce qui permettait d'enchaîner les deux étapes, acétalisation et réduction, dans le même solvant.

Le traitement de **29** par de l'orthoformiate de méthyle dans le méthanol en présence de *p*-toluènesulfonate de pyridinium fournit l'acétal diméthyle **30** (Schéma 18). Après évaporation des solvants, le produit brut est repris au méthanol puis traité à température ambiante au zinc préalablement activé par agitation au reflux du méthanol. On isole alors avec un rendement satisfaisant (76% sur deux étapes, après distillation) un mélange des acétals **19** et **24** dans lequel l'isomère **19** souhaité prédomine (**19/24** = 82 : 18 ; proportions déterminées par RMN et par CPG). Bien que la sélectivité soit imparfaite, nous considérons ce résultat comme satisfaisant : cette méthode permet d'obtenir en une seule étape plusieurs dizaines de grammes du mélange d'acétal sans recourir à des réactifs chers.

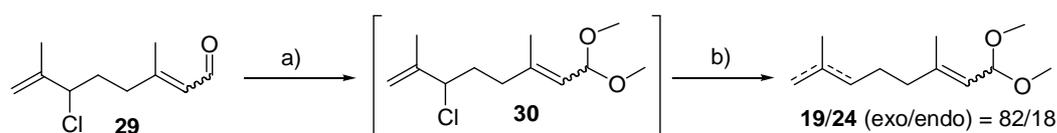


Schéma 18. Conditions : a) HC(OMe)₃ (6éq.), MeOH, PPTS (cat.), 24h. ; b) Zn (10éq.), MeOH, 2h. (76%, 2 étapes).

De plus, la fonction acétal diméthyle n'est pas du tout gênante puisque, dans l'étape ultérieure de condensation avec le quinol **2**, il a été montré qu'un acétal diméthyle donnait de meilleurs résultats que l'aldéhyde correspondant (Cf. introduction).

IV. Préparation de chlorure de citronellylmagnésium

La préparation industrielle du magnésien du chlorure de citronellyle à partir de dihydromyrcène **26** est décrite dans plusieurs brevets (Schéma 19).^[68]

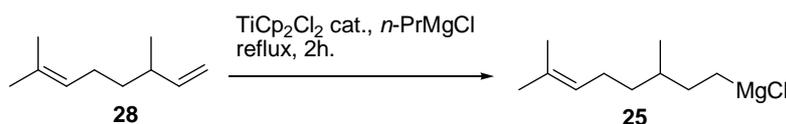


Schéma 19

Nous avons reproduit cette hydrométallation. Bien que ce résultat de la littérature soit reproductible, il s'est avéré plus commode par la suite de préparer **25** à partir de chlorure de citronnelyle **36** qu'on obtient classiquement à partir du citronnellol **37** via le mésylate **35** (Schéma 20).

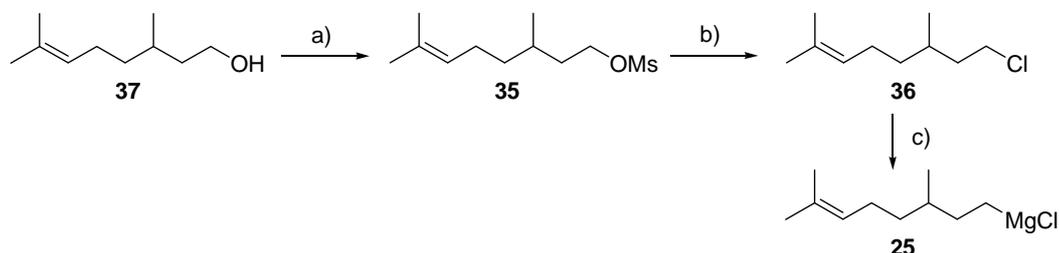


Schéma 20. Conditions : a) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (2éq.), pyridine (2éq.), pentane, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 1h. (91%) ; b) LiCl (10éq.), DMF, reflux, 1h. (92%) ; c) Mg^0 (1éq.), THF ou éther, 0,5 à 1M, reflux.

Les solutions du magnésien **25** dans le THF ou l'éther diéthylique sont conservables plusieurs jours sous atmosphère inerte.

V. Chroménylation

V.1. Travaux antérieurs

V.1.1. De la littérature

Le motif chromène est présent dans la structure de nombreuses substances d'origine naturelle telles que flavonides, roténoïdes, coumarines, etc...^[71]

Certains chromanols (hydroxychromènes) sont de plus des précurseurs des cannabinoïdes. La chimie de ces hétérocycles, et en particulier leur synthèse, a fait par conséquent l'objet d'un grand nombre de travaux.^[72]

Parmi les diverses voies d'accès qui ont été proposées, celles représentées dans les deux schémas rétrosynthétiques du schéma 21 sont les plus abondamment utilisées.

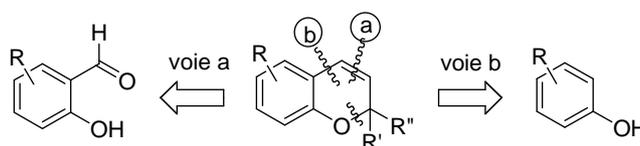


Schéma 21

Les synthèses partant de dérivés salicyliques (voie a) ne sont pas sans intérêt.^[73] La condensation du salicylaldéhyde avec des ylures de phosphonium allyliques suivi du réarrangement thermique du diène formé constitue une voie d'accès intéressante à des chromènes substitués en 2. On

peut également condenser un salicylaldéhyde avec un magnésien allylique, l'époxydation de l'alcool homoallylique formé étant suivie d'un chauffage en milieu acide pour fournir un chromène. L'homologation du 2-hydroxyméthylchromène **39** qui résulterait de la condensation de l'aldéhyde **38** avec un résidu sesquiterpénique suivie d'une hydrogénation conduirait à l' α -tocophérol **1** (Schéma 22).

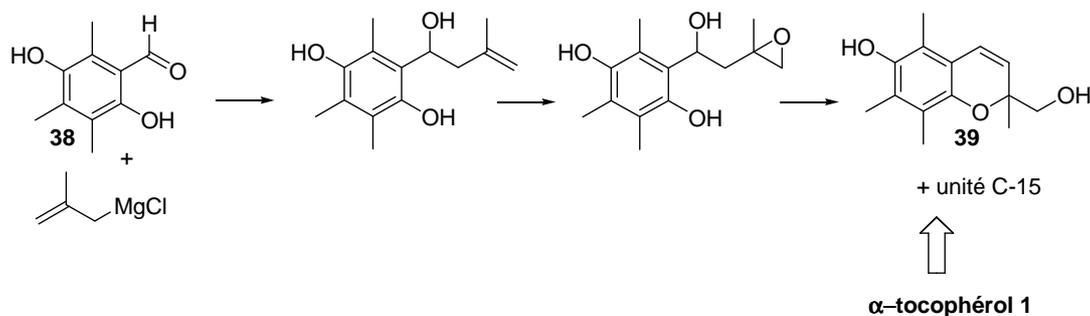


Schéma 22

Cependant, il faudrait pour réaliser un tel schéma effectuer en premier une hydroformylation de la TMHQ, ce qui est très difficile.^[74] Il serait de plus nécessaire de synthétiser intermédiairement un fragment en C-15 à partir d'un dérivé monoterpénique et le schéma global serait, en conséquence, nettement moins convergent que l'approche « TMHQ-C10-C10 » projetée.

Il est également possible d'obtenir des chromènes 2,2-disubstitués à partir de salicylaldéhydes en formant initialement les coumarines correspondantes, lesquelles donnent effectivement des chromènes par traitement avec un Grignard en excès (Schéma 23).^[75] Cependant, l'adaptation d'un tel schéma au cas qui nous concerne paraît difficile.

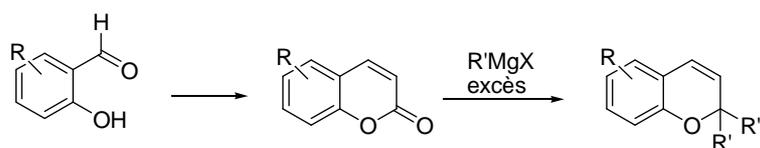


Schéma 23

Les synthèses correspondantes à la voie b du schéma 21 sont beaucoup mieux adaptées pour la réalisation d'un accès convergent au tocophérol. Les chromènes étant facilement hydrogénés en chromanes correspondants, la condensation du TMHQ **2** avec, soit un dérivé monoterpénique puis homologation à l'aide d'une autre unité en C-10, soit directement avec un résidu diterpénique formé à partir de deux unités C-10 fournirait après hydrogénation le tocophérol visé.

La formation d'un chromène à partir d'un phénol tel que le TMHQ **2** peut être, essentiellement, réalisée de deux façons : i) par condensation avec un alcool propargylique tertiaire ; ii) par condensation avec un aldéhyde α,β -insaturé (synthèse de Crombie) (Schéma 24).

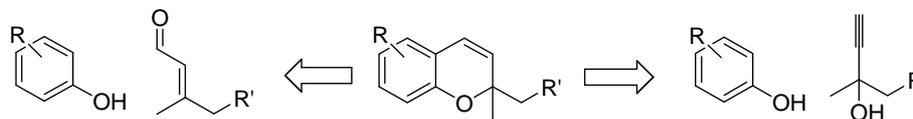


Schéma 24

Les alcools propargyliques tertiaires sont des précurseurs d'aldéhydes conjugués (réarrangement de Meyer-Schiester) et récemment des conditions ont été trouvées pour convertir quantitativement le déhydrolinalool en citral.^[76] De ce fait, les deux approches précédentes sont envisageables.

La condensation phénols/alcools propargyliques

Lorsqu'on traite un phénol par un alcool propargylique tertiaire en présence d'acide il se forme l'éther propargylique correspondant, lequel se réarrange thermiquement pour donner un chromène^[73],^[77] (Schéma 25).

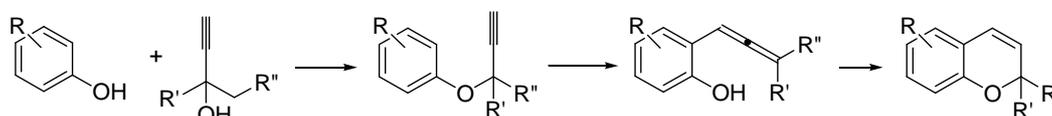


Schéma 25

Les rendements sont cependant relativement moyens, un handicap supplémentaire étant la formation de produits secondaires lorsque R' et /ou R'' sont des chaînes insaturées comme c'est le cas avec le déhydrolinalool.

On peut bien sûr préparer d'abord l'éther propargylique intermédiaire dans des conditions plus douces puis le réarranger.^[78] Les rendements sont alors plus élevés, du moins dans des cas simples (R'=R''=Me), mais cela multiplie non seulement les étapes mais aussi les réactifs et les solvants, ce que nous devons impérativement éviter.

Condensation phénols/aldéhydes insaturés ; la synthèse de Crombie

Dans le but de synthétiser des cannabinoïdes, Crombie a montré que le chauffage d'un composé phénolique avec un aldéhyde α,β -insaturé, ou l'acétal diméthylique correspondant en présence de pyridine résultait en la formation de chromènes 2,2-disubstitués (Schéma 26).^[79]

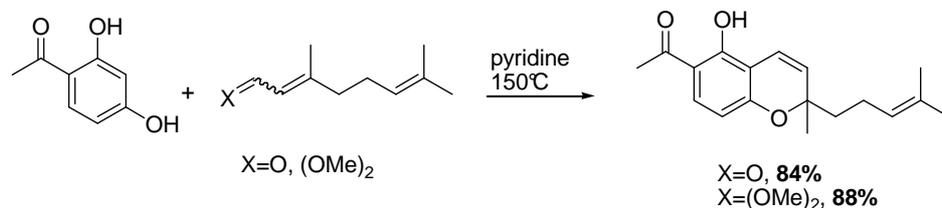


Schéma 26

Cette synthèse de chromènes a été très utilisée ;^{[80],[81]} les principales modifications des conditions originales portent sur l'emploi d'autres amines que la pyridine, l'utilisation d'un co-solvant (toluène) ou l'utilisation de phénate métallique (sels de magnésium ou de titane).

Concernant le mécanisme de cette réaction (Schéma 27), il est admis qu'il s'établit en premier un équilibre acido-basique entre le phénol et la pyridine et que par conséquent toutes les espèces acides et basiques possibles sont présentes ce qui est plutôt un avantage pour ce type de condensation : la chroménylation des phénols par les aldéhydes est très semblable à une condensation aldolique. Ensuite, la protonation, d'un groupement méthoxy dans le cas des acétals ou de la fonction carbonyle pour les aldéhydes, forme un carbocation allylique stabilisé qui est intercepté par un ion phénate (ou par le phénol en catalyse basique). Le produit formé est une cétone crotonisable. Dans les conditions utilisées (catalyse acide/base), l'élimination d'une molécule de méthanol (ou d'eau) peut se faire, la cétone conjuguée ainsi formée se cyclisant par un processus électrocyclique (6 électrons π) pour donner un chromène.

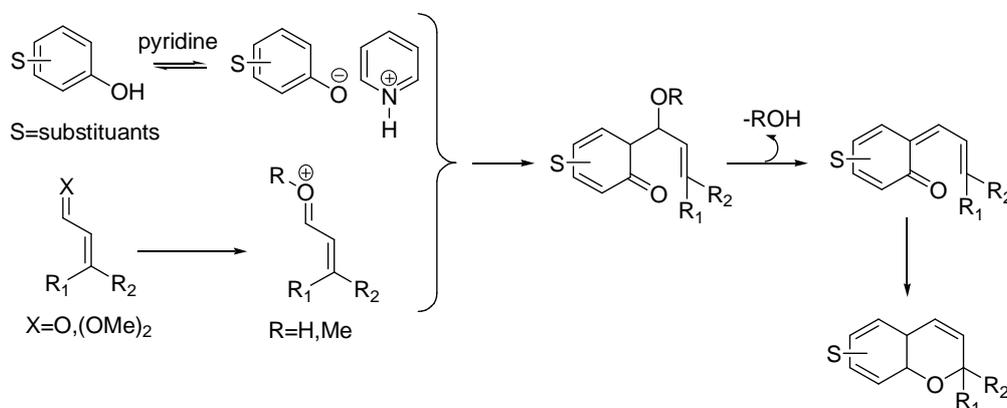


Schéma 27

Un autre mécanisme a été envisagé (Schéma 28). Ce dernier fait intervenir une *o*-alkylation et met en jeu l'atome de carbone portant les groupement R_1 et R_2 . La cétone obtenue intermédiairement dans le mécanisme précédent serait alors générée par transposition de Claisen de l'éther formé.

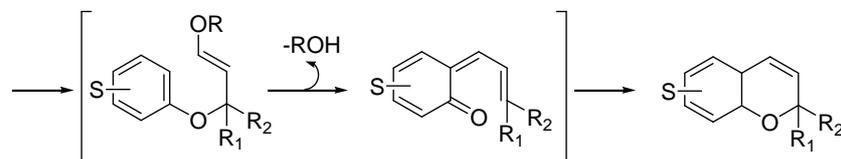


Schéma 28

Cependant, le fait que la condensation des aldéhydes insaturés soit plus difficile avec la TMHQ **2** que des phénols moins encombrés laisse supposer que le premier mécanisme est le plus raisonnable : dans le cas d'une *o*-alkylation, l'aspect stérique devrait beaucoup moins intervenir.

La formation d'un carbocation par protonation à partir du citral (ou de son acétal) peut s'accompagner d'une cyclisation intramoléculaire (Schéma 29).^[82] Cependant, si dans les conditions de chroménylation la concentration en ions phénates est importante, cette réaction ne devrait pas être compétitive.

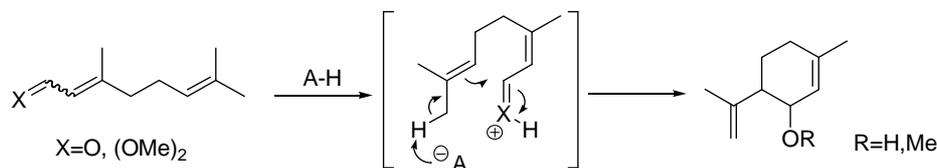


Schéma 29

La condensation de la TMHQ **2** avec le citral **10** ou le phytal **40** en présence de pyridine a bien sûr été essayée par Crombie.^{[80]a} Sa conclusion n'est pas très encourageante: "..., however, we have not succeeded in condensing this (*i. e.* TMHQ), or other simple hydroquinones, with either phytal or citral"! Bien que les rendements soient modestes (20-30%), ces deux aldéhydes peuvent par contre être condensés dans les mêmes conditions (pyridine, chauffage) avec des *métadiphénols* pour donner les chromènes correspondants. C'est donc l'hydroquinone **2** qui pose problème.

A la même époque, G. Casiraghi et son équipe avaient montré que les phénates de magnésium pouvaient réagir avec des acétals insaturés, plus réactifs que les aldéhydes correspondants, pour donner des chromènes.^[83] En utilisant ces conditions, Crombie avait finalement réalisé une synthèse de tocophérol au départ de citral^[84] (Schéma 30).

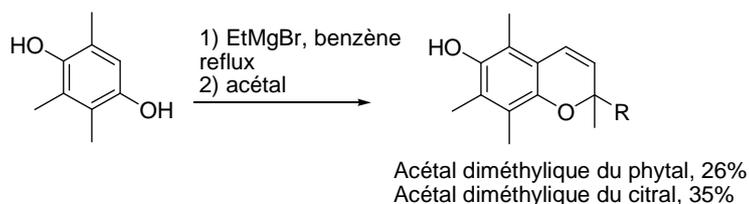


Schéma 30

Un sel de magnésium de la TMHQ est initialement formé en traitant la TMHQ **2** par une quantité stoechiométrique de bromure d'éthylmagnésium dans le benzène. L'acétal diméthylique du phytal est alors ajouté puis le mélange est porté au reflux (le temps de chauffage n'est pas indiqué). Après hydrolyse et purification, le chromène est isolé avec un rendement de 26% puis le chromène est converti en tocophérol par hydrogénation. L'acétal diméthylique du citral donne un résultat similaire. Crombie note que les aldéhydes correspondants sont moins réactifs. Nous n'avons à dire vrai jamais pu reproduire parfaitement ce résultat de Crombie, des traces seulement de chromène étant détecté après plusieurs heures de chauffage dans les conditions qu'ils mentionnent.

V.1.2. Au laboratoire

Comme nous l'avons vu précédemment, la réaction de chroménylation entre la TMHQ **2** et des acétals insaturés en milieu basique, réputée difficile, a pu être réalisée au laboratoire pour accéder à la vitamine E (Schéma 31). L'astuce est de n'utiliser qu'une quantité très limitée de pyridine : la réaction est intrinsèquement très lente mais sa vitesse est bien sûr augmentée en opérant à très forte concentration (sans solvant).

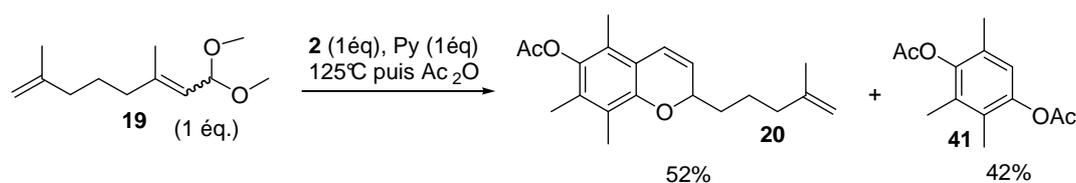


Schéma 31

Plusieurs essais ont été effectués avec une stœchiométrie de TMHQ **2** et d'acétal de l'isocitral **19** en présence de différentes bases à des températures variant de 135°C à 165°C. Les résultats alors obtenus avaient montrés que parmi les bases testées, la pyridine était celle qui donne les meilleurs résultats et que l'utilisation d'un excès de base ralentissait la réaction ; ce qui explique que Crombie n'avait observé aucune réaction : il utilisait la pyridine comme base et solvant. Le chromène **20** est alors obtenu avec un rendement de 52%.

Puisque le citral **10** est utilisé sous forme de mélange d'isomères *Z* et *E*, il avait également été montré que l'acétal *Z* du citral **10**, bien que donnant plus facilement des réactions de cyclisation cationique que l'isomère *E*, réagissait de façon correcte avec la TMHQ **2**.

Dans tous les cas, un excès d'acétal était nécessaire, sa dégradation accompagnant invariablement la condensation visée.

V.2. Résultats

V.2.1. Approche « **2** + C-10 »

Sur la base de ce résultat du laboratoire, nous avons tenté d'améliorer la condensation de **2** avec des acétals. Nous avons considéré principalement deux paramètres. Le premier est la température de réaction. L'espoir était qu'en opérant à une température plus élevée, on augmenterait considérablement la vitesse de réaction. Nous avons fixé arbitrairement celle-ci à 190°C à la place de 165°C.

Un deuxième paramètre qui paraissait important était la méthode d'ajout de l'acétal. Dans les essais précédents, la THMQ **2** et l'acétal étaient mis tous deux en quantité stoechiométrique en solution dans la pyridine, puis le mélange était chauffé à 165°C pendant 62 heures. Il nous semblait plus judicieux d'ajouter l'acétal très lentement à la solution de TMHQ **2** dans la pyridine à chaud (190°C) espérant ainsi éviter la dégradation de l'acétal. La distillation progressive des composés volatiles formés (MeOH), nous paraissait également essentielle. D'autre part, nous avons choisi d'ajouter l'acétal en solution dans un demi équivalent de pyridine, l'autre demi équivalent servant pour solubiliser la TMHQ **2**.

Les premiers essais ont donc été réalisés dans ces conditions. L'acétal diméthylique **24** comme on l'a vu est aisément préparé à partir du citral **10**. Nous l'avons ajouté sous une période d'une heure à la solution préchauffée (190°C) de TMHQ **2** dans la pyridine, le réacteur étant surmonté d'une courte colonne de distillation. Durant cette période, les volatiles ont commencés à distiller. Une heure après la fin de l'ajout, toute distillation ayant alors cessé, le mélange résiduel a été ramené à température ambiante avant d'être traité *in situ* par de l'anhydride acétique (Schéma 32). Cette seconde modification paraissait essentielle, les chromanols étant, comme les chromanes correspondant, dégradables à l'air en milieu basique.

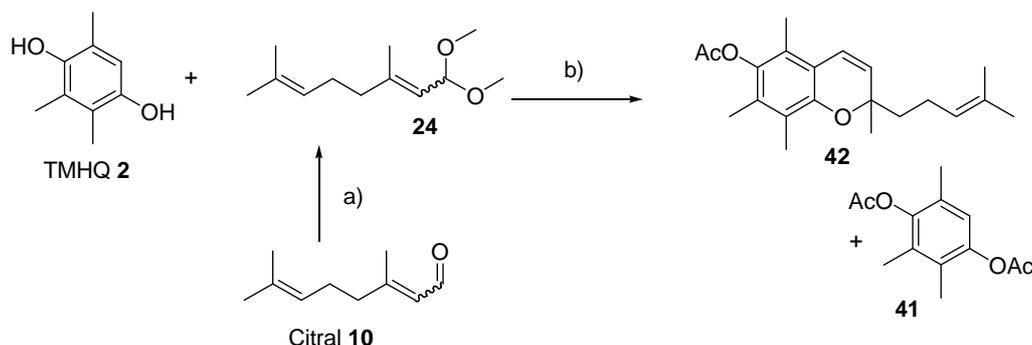


Schéma 32. Conditions : a) PPTS (0,1éq.), HC(OMe)₃, MeOH, t.a., 24h. (quant.) ; b) pyridine (1éq.), 190°C puis Ac₂O, t.a., nuit, **42** (42%) et **41** (46%).

Le chromène-acétate **42** a alors été obtenu avec un rendement de 42% à côté du diacétate de TMHQ **41** (46%) et de citral **10** (37%). Le rendement en chromène, basé sur l'hydroquinone **2** ayant réagi, est donc de 78%. Ce rendement est tout à fait acceptable. Un autre avantage par rapport aux conditions antérieures est le gain de temps : deux heures seulement sont nécessaires, contre trois jours précédemment.

La condensation « TMHQ + C-10 » ayant ainsi été améliorée, il ne restait qu'à réaliser l'homologation à l'aide du magnésien du chlorure de citronnelle **25**. Deux stratégies ont été envisagées.

Tout d'abord, une tentative de chloration de type Wolinsky a été effectuée sur le chromène **42**. De façon surprenante, le chromène supporte très bien ces conditions de chloration et après quelques minutes, la réaction est terminée (Schéma 33).

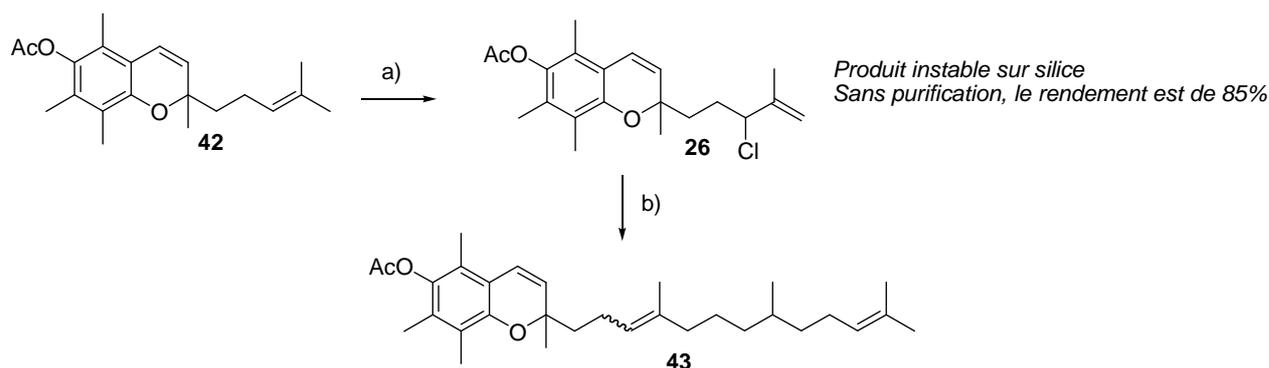


Schéma 33. Conditions : a) Ca(OCl)₂, CO₂s, CH₂Cl₂/H₂O, 25min. (48%) ; b) CuI (0,05éq.), THF, -5°C puis ajout du magnésien du chlorure de citronnelle 0,44M dans le THF (2,2éq.), -5°C (58%).

Le produit chloré **26** s'est montré très instable sur silice, et il n'est alors obtenu qu'avec un rendement de 48% après chromatographie : sans purification, le rendement est de 85% et la pureté de ce produit brut aussi bonne que celle du produit chromatographié (RMN). Le dérivé chloré **26** placé

dans les conditions de couplage, en présence d'une quantité catalytique de CuI, avec le magnésien du chlorure de citronnelyle **25** dans le THF ne fournit le précurseur insaturé **43** du tocophérol acétate qu'avec un rendement moyen (58%).

Une seconde stratégie basée sur la formation de l'époxyde **44** a alors été envisagée. L'époxydation par du *m*-CPBA du chromène **42** fournit avec un excellent rendement le mono-époxyde **44** (Schéma 34). Il est évident qu'industriellement l'utilisation de *m*-CPBA présente peu d'intérêt et que son remplacement par des réactifs d'époxydation moins onéreux comme les combinaisons H₂O₂/métal serait nécessaire. Nous avons conservé ces conditions pour toutes nos expériences.

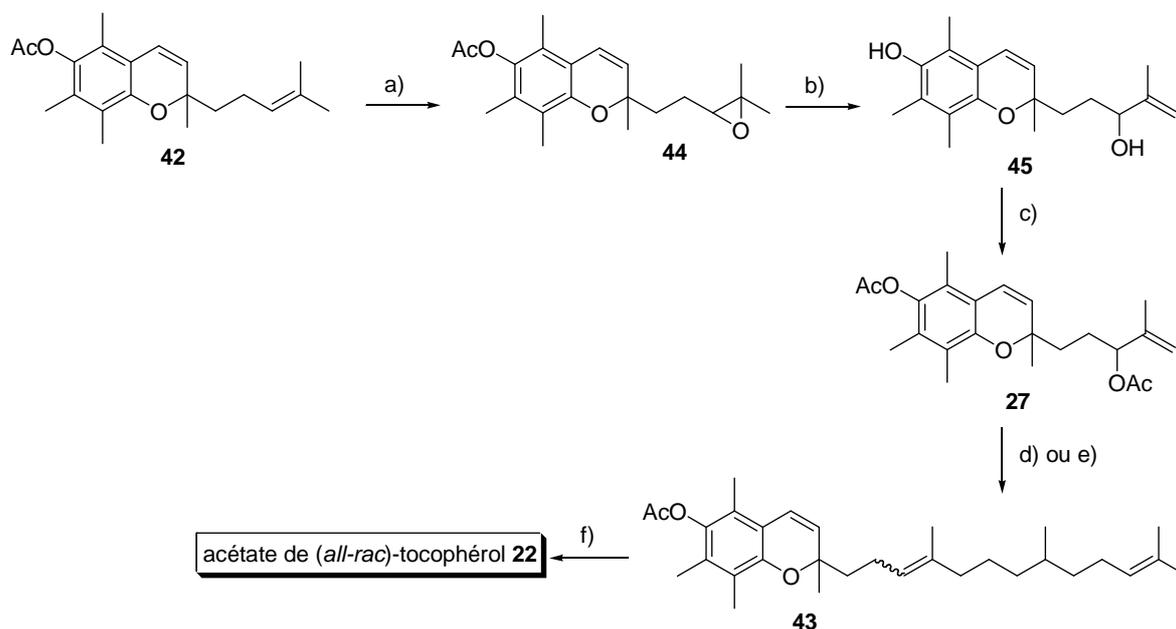


Schéma 34. Conditions : a) *m*-CPBA (1éq.), CH₂Cl₂, 0°C, 1h., puis Ca(OH)₂, 0°C, 1h.(93%) ; b) Al(Oi-Pr)₃ (4éq.), toluène, reflux, 24h. (95%) ; c) Ac₂O, pyridine, t.a., nuit (96%) ; d) CuI (0,05éq.), THF, -5°C puis ajout du magnésien du chlorure de citronnelyle 0,82M dans le THF (2,1éq.), -5°C, (84%) ; e) Li₂CuCl₄ (0,05éq.), THF, -5°C puis ajout du magnésien du chlorure de citronnelyle 0,82M dans le THF (2,1éq.), -5°C (80%) ; f) H₂, Pd/C, AcOEt (quant.).

Par traitement à l'isopropylate d'aluminium, l'époxyde **44** se réarrange en alcool allylique **45** lequel est alors acétylé pour donner le composé **27** avec un très bon rendement (96%). Traité par le magnésien du chlorure de citronnelyle **25**, en présence de CuI ou du catalyseur de Koshi^[85] (Li₂CuCl₄), cet acétate fournit le dérivé insaturé **43** avec de bons rendements. Une hydrogénation donne alors quantitativement l'acétate de tocophérol **22**. Le rendement global est de 30% à partir du citral **10** et de 70% à partir de la TMHQ **2**. La pureté de ce produit est remarquable. L'analyse HPLC réalisée par les soins de RPNA (alors Aventis) a montré que notre produit était d'une pureté supérieure à celle du tocophérol industriel, lequel contient des traces de dérivés benzofuraniques totalement absents du notre.

V.2.2. Approche « C-10 + C-10 »

Le chlorocitral **29** qu'on obtient facilement par chloration du citral apparaissait comme un candidat idéal pour la réalisation d'un tel schéma : son acétal diméthylique **30** était parfaitement équipé pour une homologation avec le magnésien **25**, le déhydrophytal **31** alors obtenu étant condensable avec la TMHQ dans les conditions précédemment définies.

Un tel couplage a donc été réalisé en additionnant le magnésien du chlorure de citronnelle **25** à l'acétal **30** en présence d'une quantité catalytique de CuI, le THF étant utilisé comme solvant. Le déhydrophytal **31** a alors été obtenu avec un bon rendement (Schéma 35).

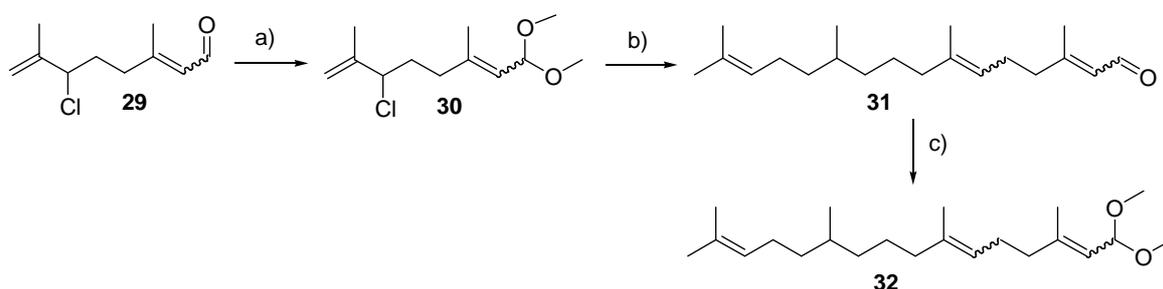


Schéma 35. Conditions : a) PPTS (0,1éq.), HC(OMe)₃, MeOH, t.a., 24h. (79%) ; b) CuI (0,05éq.), THF, -5°C puis ajout du magnésien du chlorure de citronnelle 1,1M dans le THF (1,1éq.), -5°C, puis HCl aq. 1M, t.a., 5min. (84%) ; c) PPTS (0,1éq.), HC(OMe)₃, MeOH, t.a., 24h., (quant.).

Une hydrolyse partielle de l'acétal **32** ayant été observée lors des opérations d'extraction, il nous a paru préférable de déprotéger totalement **32** en hydrolysant le brut de condensation par HCl aqueux. Une acétalisation de l'aldéhyde **31** dans les conditions utilisées précédemment a alors fourni quantitativement l'acétal diméthylique du déhydrophytal **32**, lequel est ainsi obtenu en 4 étapes à partir du citral **10** avec un rendement global de 50%.

La condensation de l'acétal C-20 **32** avec la TMHQ **2** dans les mêmes conditions que l'acétal du citral **24** a fourni alors le chromène **43** avec un rendement de 49% pour une conversion en TMHQ **2** de 60% (Schéma 36). Le rendement calculé sur le TMHQ effectivement réagi est très bon : 83%.

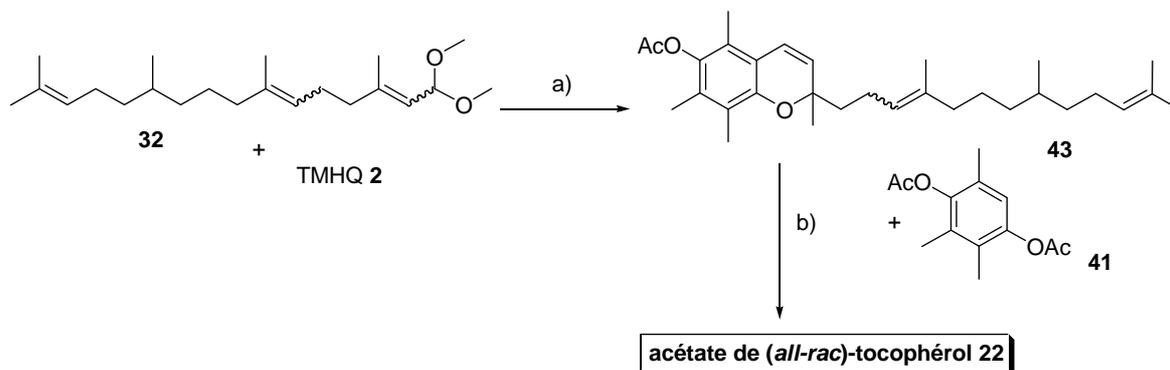


Schéma 36. Conditions : a) pyridine (1éq.), 190°C puis Ac₂O, t.a., nuit, **43** (49%) et **41** (40%) ; b) H₂, Pd/C, AcOEt, (quant.).

Une hydrogénation du chromène **43** donne quantitativement l'acétate de tocophérol **22**. Sa pureté (HPLC-masse) est comparable à celle du produit obtenu par la voie « **2**+C-10+C10 ». L'acétate de tocophérol **22** est donc obtenu de façon simple en 6 étapes avec un rendement global de 24%, basé sur le citral **10** engagé, et de 80%, calculé sur la TMHQ **2** réagie.

VI. Conclusion du chapitre 1

La synthèse de l'isocitral **18** et de ces acétals s'est avérée plus difficile que prévue. En effet, tous les problèmes concernant l'étape de réduction du chlorure allylique **29** n'ont pas été réglés. Cependant, l'acétalisation de la fonction aldéhyde a permis de s'affranchir des problèmes de dégradation : bien que la sélectivité de l'étape de réduction du chloro-acétal **30** ne soit pas totale, on dispose d'un accès satisfaisant à l'acétal diméthylé de l'isocitral **18**.

Une voie plus intéressante serait sans doute la condensation énique de méthylvinylcétone avec l'isobutène, l'isométhylhepténone alors obtenue étant homologable en isocitral par la voie « acétylène » (condensation de l'acétylène puis réarrangement de Meyer-Schuster). Nous avons brièvement exploré cette approche mais deux circonstances nous ont conduit à l'abandonner. La production industrielle de l'isométhylhepténone par BASF a été abandonnée au tout début de notre travail. Comme de plus Aventis n'avait plus aucun intérêt pour le sujet, nous avons mis fin à nos essais ; on a pu cependant montrer la viabilité de cette approche.

Pour ce qui est du but fixé, à savoir une synthèse rapide de **22** à partir de **10** et de TMHQ **2**, l'objectif a été atteint et ceci aussi bien par la voie « TMHQ **2** + C-10 » que la voie « C-10 + C-10 ; C-20 + **2** ». Pour la première, l'assemblage des unités terpéniques a été réalisé aussi bien par chloration que par la voie époxyde. Le passage par le dérivé chloré **26** s'est avéré nettement moins efficace : le rendement global, à partir du citral **10** est de 12% (20% brut) pour le chloré, contre 30% avec l'époxyde **44**. Le nombre d'étapes est de plus inférieur : 4 contre 6. La « C-10 + C-10 ; C-20 + **2** » Enfin, pour la voie « C-10 + C-10 », des bons résultats ont aussi été obtenus puisque l'acétate de tocophérol **22** est obtenu rapidement (6 étapes) avec un rendement global à partir de citral **10** de 24%, et à partir de la TMHQ **2** qui a réagi de 80%.

Une projection effectuée par les soins du service « Ingénierie » de la société Aventis indique qu'une telle approche pouvait être considérée comme « avantageuse » (gain économique de 30%) par rapport aux procédés existants. Aucun développement industriel n'a cependant été envisagé, Aventis ayant cessé depuis son activité dans le domaine Vitamines.

Bibliographie - Chapitre 1

- [38] Karrer, P.; Koenig, H.; Ringier, B. H.; Salomon, H. *Helv. Chem. Acta* **1939**, *22*, 1139.
- [39] *Chemical Market Reporter*, numéro du 10 novembre 1997, page 5.
- [40] (a) Bramley, P. M.; Elmadfa, I.; Kafatos, A.; Kelly, F. J.; Manios, Y.; Roxborough, H. E.; Schuch, W.; Sheehy, P. J. A.; Wagner, K.-H. *J. Sci. Food Agric.* **2000**, *80*, 913-938; (b) *Vitamin E: A Comprehensive Treatise*; Machlin, L. J. Ed.; Marcel Dekker: New-York, **1980**; *Lipid Synthesis and Manufacture*; Gunstone, F. Ed.; Sheffield Academic Press: Sheffield, **1999**; *Ullmann's Encyclopendia of Industrial Chemistry*, vol. A27; VCH, Weinheim **1997**; (c) Arya, P.; Alibhai, N.; Qin, H.; Burton, G. W.; Batist, G.; You, S. X.; You, L.; Alaoui-Jamali, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2433-2438.
- [41] Evans, H. M.; Bishop, K. S. *Science* **1922**, *56*, 650-651.
- [42] (a) Ingold, K. U.; Bowry, V. W. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 27-34, et références citées; Burton, G. W.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 194-201, et références citées; Kamal-Eldin, A.; Appelqvist, L. A. *Lipids* **1996**, *31*, 671; Keany, J. F.; Simon, D. I.; Freedman, J. E. *FABES J.* **1999**, *13*, 965; Pryor, W. A. *Free Radical Biol. Med.* **2000**, *28*, 141-164; Burkitt, M. J. A. *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**, *394*, 117-135; (b) *Free Radicals in Biology and Medicine*; Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C. Eds.; Clarendon Press: Oxford, **1989**; Ames, B. N.; Shinenaga, M. K.; Hagen, T. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, *90*, 7915.
- [43] (a) Lei, H.; Atkinson, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2560-2567, et références citées; (b) Burton, G. W.; Traber, M. G.; Acuff, R. V.; Walters, D. N.; Jayden, H.; Hughes, L.; Ingold, K. U. *Am. J. Clin. Nutr.* **1998**, *67*, 669-684.
- [44] Porter, T. D. *J. Nutr. Biochem.* **2003**, *14*, 3-6, et références citées.
- [45] Pearce, B. C.; Parker, R. A.; Deason, M. E.; Dischino, D. D.; Gillespie, E.; Qureshi, A. A.; Volk, K.; Wright, J. J. K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 526-541, et références citées.
- [46] Cohen, N.; Scott, C. G.; Neukom, C.; Lopresti, R. J.; Weber, G.; Saucy, G. *Helv. Chem. Acta* **1981**, *64*, 1158-1173.
- [47] Machlin, L. J.; Gabriel, E.; Brin, M. *J. Nutr.* **1982**, *52*, 351-370, et références citées; *Bioavailability and Analysis of Vitamins in Foods*; Ball G. H. Ed. Chapman and Hall: London, **1998**.
- [48] Shintani, D.; DellaPenna, D. *Science* **1998**, *282*, 2098-2100, et références citées.
- [49] Peddibhotla, S.; Cheng, Z.; DellaPenna, D.; Tepe, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 237-239, et références citées.
- [50] (a) Chan, K.-K.; Saucy, G. *Synthesis of vitamin E*. U.S. **1977** (for Hoffmann-La Roche Inc., USA); (b) Heathcock, C. H., Jarvi, E. T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2825-2828; (c) Berube, G.; Deslongchamps, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 103-115; (d) Takano, S.; Sugihara, T. *Synlett* **1990**, 451-452; (e) Takano, S.; Yoshimitsu, T. et al. *Synlett* **1994**, 119-120; (f) Chen, C. Y.; Nagumo, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2153-2156; (g) Chenevert, R.; Desjardins M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1219-22; (h) Tietze, L. F.; Goerlitzer, J. *Synlett* **1996**, 1041-1042; (i) Tietze, L. F.; Goerlitzer, J. *Synlett* **1997**, 1049-1050; (j) Tietze, L. F.; Goerlitzer, J. *Synthesis* **1997**, 877-885; (k) Ayers, T. A.; Schnettler, R. A.; et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 45-55.; (l) Trost, B. M.; Asakawa, N. *Synthesis* **1999**, 1491-1494; (m) Nozawa, M.; Takahashi, K.; Kato, K.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 272-277; (n) Huo, S.; Shi, J.-C.; Negishi E.-I. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2002**, *41*, 2141-2143.
- [51] Karrer, P.; Fritzsche, H.; Ringier, B. H.; Salomon, H. *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 820-825; Smith, L. I.; Ungnade, H. E.; Stevens, J. R.; Christman, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *67*, 2615-2618; Karrer, P.; Isler, O. *U. S. Patent* **2**, 411, 967, **1946**; Wehrli, P.; Fryer, R.; Metlesics, W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2910, et références citées.
- [52] Karrer, P.; Fritzsche, H.; Ringier, B. H.; Salomon, H. *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 520-525; Karrer, P.; Fritzsche, H.; Ringier, B. H.; Salomon, H. *Nature (London)* **1938**, *141*, 1057-1058; Smith, L. I.; Ungnade, H. E.; Pritchard, W. *Science* **1938**, *88*, 1158-1173; pour une revue d'ensemble, voir: Isler, O.; Brubacher, G.; Ghisla, S.; Kräutler, B., in *Vitamines*, 2 volumes; Thieme Ed.; Stuttgart: **1988**.

- [53] *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Ellis, G. P. and Lockhart, I. M. Eds.; Vol. **36: Chromans and Tocopherols**; Wiley and Sons: New-York, **1981**; Wehrli, P. A.; Fryer, R. I.; Metlesics, W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2910-2912; Schweizer, E. E. in *Chromens, Chromanones and Chromones*, G. P. Ellis Editor; Wiley: New-York; **1977**.
- [54] Ismail, F. M. D.; Hilton, M. J.; Stefinovicic, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3795-3796.
- [55] Bonrath, W.; Haas, A.; Hoppmann, E.; Netscher, T.; Pauling, H.; Schager, F.; Wilderman, A. *Adv.Synth. Catal.* **2002**, **344**, 37-39 ; Matsui, M.; Karibe, N.; Hayashi, K.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, *68*, 3569-3571; pour une brève revue des développements récents, voir: Netscher, T. *Chimia* **1996**, *50*, 563.
- [56] Schneider, M.; Zimmermann, K.; Aquino, F.; Bonrath, W. *Appl. Catal. A: General* **2001**, *200*, 51-58 ; Schager, F.; Bonrath, W. *J. Catal.* **1999**, *182*, 282-284 ; Odinkov, V. N.; Spivak, A. Y.; Emel'yanova, G. A.; Kutepov, B. I. *Russ. Chem. Bull. Intern. Ed. English* **2002**, *51*, 526-530; Odinkov, V. N.; Spivak, A. Y.; Emel'yanova, G. A.; Malliabaeva, M. I.; Nazarova, O. V.; Dzhemilev, U. M. *Arkivoc* **2003**, 101-118 ; Matsui, M. ; Yamamoto, H. *Bull. Soc. Chim. Jpn* **1996**, *62*, 137-139.
- [57] Mercier, C.; Chabardès, P. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1509-1518 ; Sun, H.; Harms, H.; Sundermeyer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9550-9551 ; Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidation of Organic Compounds*; Academic Press: New-York; **1981**, pp 373-381 ; pour une revue récente, voir: Corma, A.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3837-3892.
- [58] Wehrli, P. A.; Fryer, R. I.; Pigott, F.; Silverman, G. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2340-2343 et références citées ; pour d'autres synthèses, voir : Iwasawa, N.; Narasaka, K. *Topics in Current Chemistry* **2000**, *207*, 61-88.
- [59] Tachibana, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1977**, *24*, 2477-2478, et références citées.
- [60] Pour d'autres possibilités voir : Hyatt, J. A.; Kottas, G. S.; Effler, J. *Organic Research Process & Development* **2002**, *6*, 782-787.
- [61] (a) Ermolaev, A. V. ; Malkin, A.N. ; Tyukavkina, N. S. ; Evstineeva, R. P. ; Sarycheva, I.K. ; Bulychev, E. J. *Khim. Farmat. Zhur.* **1980**, *14*, 63-66 ; *Chem. Abs.* **1980**, *93*, 204190 ; (b) Webb, J. L.; Hall, W. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1621-1622.
- [62] Svanholm, U.; Parker, V. D. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1974**, 169-173.
- [63] Patterno, *Gazz. Chim. It.* **1882**, *12*, 337 ; Patterno, E. *Gazz. Chim. It.* **1889**, *19*, 607 ; Linn, B. O.; Shunk, C. H.; Wong, E. L.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 239 ; Greene, J.; McHale, D. *J. Chem. Soc.* **1965**, 5060-5062 ; Pozzo, J.-L.; Samat, A.; Guglielmetti, R.; Lokshin, V.; Minkin, V. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1649-1659, et références citées ; Parker, K. A.; Mindt, T. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3875-3878.
- [64] Odinkov, V. N.; Spivak, A. Y.; Emel'yanova, G. A.; Mallyabaeva, M. I.; Nazarova, O. V.; Dzhemilev, U. M. *Arkivoc* **2003**, 101-118, et références citées.
- [65] Tesseire J. P., *Chimie des Substances Odorantes*; Ed. Lavoisier Technique et Documentation: Paris; **1991**.
- [66] Bortoletto, M. H.; Lavenot, L.; Larpent, C.; Roucoux, A.; Patin, H. *Appl. Catal. A : General* **1997**, *156*, 347-357, et références citées.
- [67] Sala-Jung, N. Thèse ULP **2004**.
- [68] Cardenas, C. G.; Ud, Din Zia *Coupling reaction involving a Grignard and allylic halide*, U.S. (1981), 13 pp., US 4292459 A 19810929 ; Ancel, J-E.; Couture, K. *Process for the preparation of phytone and novel intermediates thereof.*, Eur. Pat. Appl. (2002), 13 pp., EP 1179520 A1 20020213.
- [69] Hedge, S.G.; Vogel, M.K.; Saddler, J.; Hrinyo, T.; Rockwell, N.; Haynes, R.; Olivier, M.; Wolinski, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 441-444.
- [70] Tsunaka, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357-1358.
- [71] Wawzonek, S. In *Heterocyclic Compounds*; Elderfield R. H. Ed.; John Wiley : New-York, **1951**; Vol. II, p. 277 ; Merlini, L. In *Advances in Heterocyclic Chemistry* ; Katritzky, A. R. Ed.; Academic Press : New-York, **1975**; Vol. 18, p 159 ; Hepworth, J. D. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R. Ed.; Pergamon: New-York, **1984**; Vol. 3, p 737.
- [72] Pour une revue, voir : Cruz-Almanza, R.; Pérez-Flores, F.; Lemini, C. *Heterocycles* **1994**, *37*, 7 ; Hug, R.; Hansen, H.-J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1828 ; *Chimia*, **1969**, *23*,

- 108 ; Goujon, J. Y.; Zammatio, F.; Pagnoncelli, S.; Boursereau, Y.; Kirschleger, B. *Synlett* **2002**, 322-324 ; Cottam, J.; Livingstone, R. *J. Chem. Soc.* **1965**, 6646.
- [73] Zsindely, J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1510 ; Harfenist, M.; Thom, E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 841.
- [74] Smith, L.I., King, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1887-1890 ; Manecke, G.; Bourwieg, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2958-2961 ; Mayer, H.; Schudel, P.; Ruegg, R. Isler, O. *Helv. Chim. Acta.* **1963**, *46*, 650-671.
- [75] Cottam, J.; Livingstone, R. *J. Chem. Soc.* **1965**, 6646, et références citées.
- [76] Hamazaki, T.; Kido, Y.; Orishi, T. Jpn patent 191579 (2000) ; Chem. Abs. 2000, **133**, 74171.
- [77] Voir également : Cossy, J.; Rakotoarisoa, H.; Kahn, P.; Desmurs, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9671-9674, et références citées.
- [78] Davies, M.R.; Green, G.R.; Mann, I.S. *Synthesis* **1995**, 707-712 ; Dinigh, C.Z.; *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 4267-4273 ; Tsukayama, M.; Utsumi, H.; Kunugi, A.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1997**, *45*, 1131-1142 ; Bell, D.; Tisdale, E.J.; Vong, B.G.; Li, H.; Kim, S.H.; Chowdhury, C.; Theodorakis, E.A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6873-6887 ; Nicolaou, K.C.; Sasmal, P.K.; Xu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5493-5501 et références citées.
- [79] Crombie, L.; Ponsford, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 368 ; Bandaranyake, W. M.; Begley, M. J.; Brown, B. O.; Clarke, D. J.; Crombie, L.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1974**, 998.
- [80] a) Bandaranyake, W. M. Crombie, L.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 804-810 ; b) Bandaranyake, W. M. Crombie, L.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 811-816 ; c) Clarke, D. G.; Crombie, L.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1974**, 1007-1015 ; d) Tiabi, M.; Zamarlik, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7251-7252 ; e) McHarfi, E.; Manguy, L.; Zamarlik, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *23*, 3019-3028 ; f) North, J. T.; Kronenthal, D. R.; Pullockaran, A. J.; Real, S. D.; Chen, H. Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3397-3400, et références citées.
- [81] a) Asgill, J. O.; Crombie, L.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 59-60; b) Chander, B. A.; Lopes, S. C.; daSilva, A. J. M.; Snieckus, V. *Synthesis* **1998**, 279-281; c) Sartori, G.; Casiraghi, G.; Bolzoni, L.; Casnati, G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 803-805.
- [82] Horiuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1935**, *10*, 314-316.
- [83] Casiraghi, G.; Casnati, G.; Salerno, G. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2546; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Cornia, M.; Sartiri, G.; Ungaro, R. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1974**, 2077; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G.; Terenghi, G. *J. Chem. Research (Synopsis)* **1977**, 96.
- [84] Asgill, J. O.; Crombie, L.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 58-59.
- [85] Tamara, M.; Koshi, J. *Synthesis* **1971**, 303-305 ; Fouquet, G.; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 82-83.

Chapitre 1 – Partie expérimentale

Indications générales concernant les parties expérimentales

(Valables pour les parties expérimentales des chapitres 2, 3, 4 et 5)

I. Purification des solvants et des réactifs courants

- ◆ L'éther diéthylique et le tétrahydrofurane sont séchés sur hydroxyde de potassium, filtrés sur une colonne d'alumine neutre et distillés sur sodium en présence de benzophénone.
- ◆ Le toluène et le xylène sont distillés sur sodium en présence de benzophénone.
- ◆ Le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, l'hexane, le pentane et l'éther de pétrole (fraction 40-60°C) sont distillés sur P₄O₁₀.
- ◆ Le méthanol et l'éthanol sont distillés sur magnésium.
- ◆ Le chlorure de méthylène, le diméthylformamide, l'acétonitrile et le diméthylsulfoxyde sont distillés sur hydrure de calcium.
- ◆ L'acétate d'éthyle est séché sur carbonate de potassium puis distillé.
- ◆ Le chlorure de tosyloxy est recristallisé à chaud dans l'hexane.
- ◆ Le TiCl₄, BF₃·OEt₂, TMSOTf, la diisopropylamine, la triéthylamine, la pyridine, la 2,4,6-collidine sont distillés sur hydrure de calcium.
- ◆ Le *n*-butyllithium commercial (Acros et Aldrich) est dosé avant chaque utilisation selon la méthode du Dr Jean Suffert (Suffert, J. *J. Org. chem.* **1989**, 54, 509).
- ◆ Le PCC est préparé selon Corey et conservé dans un flacon à l'abri de la lumière sous argon (Corey, E.J.; Suggs, J.N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647).
- ◆ Préparation du tampon phosphate pH 7 : La solution est préparée en mélangeant une solution aqueuse 0,06M (8,52g/L) de NaHPO₄ (490mL) et une solution aqueuse 0,06M (8,16g/L) de KH₂PO₄ (510mL)
- ◆ Préparation du tampon tartrique pH 2 : A une solution d'acide tartrique (40g, 267mmol) dans de l'eau déminéralisée (360mL) est ajoutée progressivement des pastilles de soude (4,5g, 113mmol). Pour obtenir un tampon pH=9, l'addition de soude est lentement poursuivie jusqu'à pH=9 (déterminé avec pH-mètre ou du papier pH).

II. Notes particulières

- ◆ Freeze, pump and thaw : Cette méthode de dégazage consiste à plonger le ballon de réaction, isolé de la rampe, dans un bain d'azote liquide. Une fois que le mélange réactionnel est congelé, le ballon est placé sous vide pendant 5 min à la température de l'azote liquide, puis isolé de la rampe

et laissé progressivement remonter à t. a. Dès que des bulles apparaissent, le ballon est remis sous argon. L'opération est répétée trois fois.

- ◆ De façon général, les réactions sont effectuées sous atmosphère d'argon avec une verrerie préalablement séchée une nuit dans une étuve à 110°C et refroidie à t. a. dans un dessiccateur en présence de gel de silice avec indicateur d'humidité.

III. Suivi des réactions et purification

- ◆ Les réactions sont suivies, sauf indication contraire, par chromatographie sur couche mince (CCM) à l'aide de plaques Kieselgel 60F₂₄₅ (Merck). Les révélations sont effectuées à l'UV (365 et 254 nm), par immersion dans une solution acide de vanilline, ou dans une solution basique de permanganate de potassium, puis par chauffage de la plaque au décapeur thermique.
- ◆ Pour les réactions de dédoublement enzymatique, l'avancement de la réaction est suivi par injection en HPLC (Waters 2695) couplée à un détecteur UV (Waters 2996). La colonne utilisée est une Thermo® Hypurity C18 (longueur : 150mm ; diamètre interne : 4,6mm ; taille de particule : 3μ). L'éluant utilisé est un mélange CH₃CN/H₂O = 6 : 4 et le débit est de 2,5mL/min.

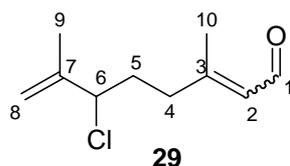
IV. Caractérisation des produits

- ◆ Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN ¹H) sont enregistrés à 200, 300 ou 400 MHz à l'aide des spectromètres BRUKER AC-200, Avance-300 et DPX 400 (respectivement). Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm), par rapport au solvant deutéré pris comme référence interne (7,26 pour le chloroforme). Les abréviations de multiplicité s, d, t, q, qt, sext, hept, mc et m désignent respectivement singulet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, sextuplet, heptuplet, multiplet centré et multiplet. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.
- ◆ Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13 (RMN ¹³C) sont enregistrés à 50, 75 ou 100 MHz à l'aide des spectromètres BRUKER AC-200, Avance-300 et DPX-400. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au solvant deutéré pris comme référence interne (77,00 ppm pour la raie centrale du chloroforme).
- ◆ Les expériences de RMN 2D (COSY, NOESY et corrélation ¹H-¹³C) sont réalisées à 300 et 400 MHz sur des spectromètres BRUKER Avance-300 et DPX-400.
- ◆ Les spectres d'absorption infra-rouge (IR) sont réalisés sur un spectromètre PERKIN-ELMER Spectrum One par la méthode dite de la réflexion totale atténuée (ATR) pour les solides et par dépôt d'un film de produit pur entre deux pastilles de KBr pour les liquides.
- ◆ Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Electrothermal sans correction de température.

- ◆ Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPV) sont effectuées sur un appareil HP 6890 équipé d'une colonne capillaire HP-5 Crosslinked 5% Ph-Me Siloxane (30mx0,32 mmx0,25µm) et d'un détecteur à flamme.
- ◆ Les analyses par diffraction des rayons X sont réalisées par le Service Commun d'analyses RX de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg.
- ◆ Les analyses par spectrométrie de masse par ionisation chimique (IC – NH₃) ont été réalisées par le service commun de spectrométrie de masse de l'Université Louis Pasteur à l'aide d'un spectromètre couplée à un appareil de chromatographie en phase gazeuse Shimadzu GCMS-QP5050.

6-chloro-3,7-dimethylocta-2,7-dienal, 29

C₁₀H₁₅ClO
M. M.: 186,68g/mol
Huile jaune

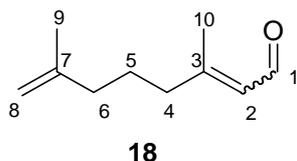
*Chloration du citral*

Dans un ballon de 500mL, le citral **10** (5,02g, 32,98mmol, 1éq) est mis en solution dans le CH₂Cl₂ (164mL) et l'eau (16,4mL), puis l'hypochlorite de calcium (3,75g, 17,05mmol, 0,5éq) sont ajoutés au mélange réactionnel. Le milieu est placé sous agitation magnétique puis de petits morceaux de carboglace y sont ajoutés régulièrement jusqu'à la fin de la réaction (suivi par CCM). Un bain d'eau tiède est placé sous le ballon. Après 25 minutes d'agitation, une solution tampon phosphate (pH=7) (20mL) est ajoutée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x30mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (40mL) puis au tampon phosphate pH 7 (40mL) et séchées sur Na₂SO₄. Après filtration sur papier, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour obtenir le dérivé chloré **29** (4,71g, 25,23mmol, **76%**) sous la forme d'une huile jaune. (Les isomères *cis* et *trans* sont séparables par chromatographie)

R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,44/0,30 (UV/vanilline). Eb (°C, 0,5mmHg) = 86. RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) de l'isomère *trans* : δ = 1,80 (s, 3H, CH₃⁹) ; 1,96-2,10 (m, 2H, CH₂⁴) ; 2,17 (s, 3H, CH₃¹⁰) ; 2,2-2,45 (m, 2H, CH₂⁵) ; 4,34 (t, ³J_{H-H}=7,0Hz, 1H, CH⁶) ; 4,91 et 5,02 (2s, 2H, CH₂⁸) ; 5,89 (d, ³J_{H-H}=7,0Hz, 1H, CH²) ; 10,01 (d, ³J_{H-H}=7,0Hz, 1H, CH¹) ppm. RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) de l'isomère *cis* : δ = 1,8 (s, 3H, CH₃⁹) ; 1,99 (s, 3H, CH₃¹⁰) ; 2,01-2,12 (m, 2H, CH₂⁴) ; 2,63 (m, 2H, CH₂⁵) ; 4,34 (t, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH⁶) ; 4,91/5,02 (2s, 2H, CH₂⁸) ; 5,92 (d, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH²) ; 9,96 (d, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH¹) ppm. RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères : 17/17,5 (CH₃¹⁰) ; 24,7 (CH₃⁹) ; 33,8/35,0 (CH₂⁵) ; 37,4/37,8 (CH₂⁴) ; 65,6 (CH⁶) ; 114,6/114,7 (CH₂⁸) ; 127,6/129,0 (CH²) ; 143,6/143,7 (C⁷) ; 161,9/162,0 (C³) ; 190,3/190,9 (CH¹) ppm. IR (KBr) : ν = 3081, 2951, 2854, 2767, 1675, 1637, 1438, 1378 et 909 cm⁻¹.

3,7-Dimethyl-octa-2,7-dienal (Isocitral), 18

C₁₀H₁₆O
M. M.: 152,23g/mol
Huile incolore



Réduction de chlorure allylique 29

Essai 1 :

Dans un tricol sec de 50mL équipé d'un réfrigérant relié à l'argon, d'un septum et d'un sabot contenant le NaBH₄ (167,1mg, 4,42mmol, 2éq) et le LiI (296,5mg, 2,21mmol, 1éq), le composé chloré **33** (500mg, 2,17mmol, 1éq) est mis en solution dans la DMF (8mL). Les réactifs solides sont alors ajoutés au mélange à température ambiante puis le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 4 heures. De l'éther (10mL) et une solution aqueuse d'HCl 1M (4mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (5mL) puis à la saumure (2x5mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite pour obtenir un mélange d'isocitral **18** et de citral **10** (329mg, 2,17mmol, **100%**) sous la forme d'une huile incolore avec comme proportion respective 55 et 45% (RMN ¹H).

Essai 2 :

Dans un tricol sec de 50mL équipé d'un réfrigérant relié à l'argon, d'un septum et d'un sabot contenant le NaBH₄ (170mg, 4,49mmol, 2éq) et le LiI (304mg, 2,27mmol, 1éq), le composé chloré **33** (498mg, 2,16mmol, 1éq) est mis en solution dans la DMF (8mL). Le milieu est refroidi à 0°C et les réactifs solides sont ensuite ajoutés. Après quelques minutes d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est tout d'abord chauffé à température ambiante puis à 50°C pendant 2 heures. De l'éther (10mL) et une solution aqueuse d'HCl 1M (4mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (5mL) puis à la saumure (2x5mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite pour obtenir un mélange d'isocitral **18** et de citral **10** (292mg, 1,92mmol, **89%**) sous la forme d'une huile incolore avec comme proportion respective 60 et 40% (RMN ¹H).

Essai 3 :

Dans un bicol sec de 50mL équipé d'un réfrigérant relié à l'argon et d'un septum, le composé chloré **33** (250mg, 1,08mmol, 1éq) est mis en solution dans la DMF (4mL) puis le LiBH₄ 2M dans le THF (0,81mL, 1,62mmol, 1,5éq) est ajouté. Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 20 heures. De l'éther (5mL) et une solution aqueuse d'HCl 1M (2mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x3mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (3mL) puis à la saumure (2x3mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite pour obtenir un mélange d'isocitral **18** et de citral **10** (122mg, 0,79mmol, **74%**) sous la forme d'une huile incolore avec comme proportion respective 60 et 40% (RMN ¹H).

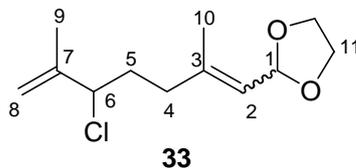
Essai 4 :

Dans un bicol sec de 25mL équipé d'un septum et relié à l'argon, le composé chloré **33** (117mg, 0,51mmol, 1éq) est mis en solution dans le THF (1mL) puis le mélange réactionnel est refroidi à 0°C . Le LiB(Et)₃H 1M dans le THF (1,27mL, 1,27mmol, 2,5éq) est ensuite ajouté. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à 0°C puis 24 heures à température ambiante. De l'éther (5mL) et une solution aqueuse d'HCl 1M (4mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x4mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (2x5mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite pour obtenir un mélange d'isocitral **18** et de citral **10** (99mg, 0,50mmol, **100%**) sous la forme d'une huile incolore avec comme proportion respective 55 et 45% (RMN ¹H).

R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,51/0,53 (vanilline). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères : δ = 1,57-1,77 (m, 2H, CH₂⁵); 1,71 (s, CH₃⁹); 1,98 (s, CH₃¹⁰ *cis*); 1,95-2,10 (m, 2H, CH₂⁶); 2,17 (s, CH₃¹⁰ *trans*); 2,10-2,30 (m, CH₂⁴ *trans*); 2,57 (t, ³J_{H-H}=8Hz, CH₂⁴ *cis*); 4,71 (d, ³J_{H-H}=10Hz, 2H, CH₂⁸); 5,89 (d, ³J_{H-H}=8Hz, 1H, CH²); 9,94 (d, ³J_{H-H}=8Hz, CH¹ *cis*); 9,99 (d, ³J_{H-H}=8Hz, CH¹ *trans*) ppm. RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères : δ = 17,5 (CH₃¹⁰); 22,3 (CH₃⁹); 24,9/26,4 (CH₂⁵); 31,9/37,1 (CH₂⁴); 37,2/40,0 (CH₂⁶); 110,6/110,8 (CH₂⁸); 127,4/128,6 (CH²); 144,6/144,8 (C⁷); 163,9/164,3 (C³); 190,7/191,2 (CH¹) ppm.

2-(5-chloro-2,6-dimethylhepta-1,6-dienyl)-[1,3]dioxolane, **33**

C₁₂H₁₉ClO₂
M. M.: 230,73g/mol
Huile incolore

*Acétalisation de chloroaldéhyde **29***

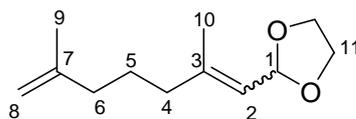
Dans un bicol de 100mL, sous atmosphère d'argon, l'aldéhyde **29** (1,98g, 10,65mmol, 1éq) est mis en solution dans le CH₂Cl₂ (40mL) puis le milieu réactionnel est refroidi à -78°C et le dérivé *bis*-TMS de l'éthylène glycol (2,65mL, 1éq) et le TMSOTf (21μL, 0,01éq) sont ajoutés ; le mélange réactionnel devient alors jaune. Après 7 heures à -78°C, de la pyridine (213μL, 0,25éq) est additionnée à -78°C puis le mélange est agité 15 minutes à -78°C avant d'être versé dans une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (15mL). La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x15mL). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x20mL) et séchées sur Na₂SO₄ et K₂CO₃. Après filtration sur papier puis évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par

distillation sous pression réduite, l'acétal souhaité **33** (1,63g, 7,09mmol, **66%**) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 9/1) = 0,25 (vanilline). Eb (°C, 0,27mmHg) = 82. RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) des isomères : δ = 1,80 (s, 3H, CH_3^9) ; 1,81 (s, 3H, CH_3^{10}) ; 1,82-2,32 (m, 4H, CH_2^4 et CH_2^5) ; 3,80-4,06 (m, 4H, CH_2^{11} et CH_2^{12}) ; 4,35 (t, $^3J_{\text{H-H}}=7\text{Hz}$, 1H, CH^6) ; 4,90/5,02 (2s, 2H, CH_2^8) ; 5,32 (t, $^3J_{\text{H-H}}=7\text{Hz}$, 1H, CH^2) ; 5,49 (2d, $^3J_{\text{H-H}}=7\text{Hz}$, 1H, CH^1) ppm.

2-(2,6-dimethylhepta-1,6-dienyl)-[1,3]dioxolane, **34**

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$
M. M.: 196,28g/mol
Huile incolore



34

Réduction de chlorure allylique **33**

Activation du zinc :

Dans un bicol de 100mL muni d'un réfrigérant et sous atmosphère d'argon, on introduit le zinc (2,74g, 10éq) que l'on flambe sous vide. Une fois le montage refroidit, on ajoute du TMSCl (330 μl , 1eq) et du THF sec (10mL) et on laisse agiter toute une nuit à température ambiante, avant de laisser décanter le milieu, de prélever le surnageant à la seringue, et de laver le zinc avec de l'éther sec (2x10mL). Les résidus de solvant sont éliminés en mettant sous vide le montage.

Protocole :

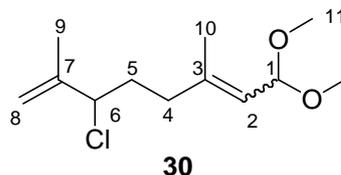
Le dérivé chloré **33** (595,1mg, 1éq) est ajouté en solution dans le THF sec (13,2mL) au zinc activé, puis le milieu est chauffé à 70°C. Après deux heures d'agitation à 70°C et 48 heures à 55°C, de l'eau distillée (10mL), de l'éther (15mL) et une spatule de Célite[®] sont ajoutés au milieu réactionnel. Après quelques minutes d'agitation, le mélange est filtré sur fritté de porosité n°4 avec une couche de Célite[®] préalablement tassée. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2x10mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure (2x10mL) et séchées sur Na_2SO_4 . Après filtration sur papier puis évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane), l'isocitral protégé **34** (61,8mg, 0,31mmol, **7%**) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,30 (vanilline). RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) des isomères : δ = 1,50-1,59 (m, 2H, $\text{CH}_2^{4,5,6}$) ; 1,72 (2s, 3H, CH_3) ; 1,78 (2s, 3H, CH_3) ; 1,95-2,20 (m, 4H, CH_2^{11}) ; 3,82-4,02 (m,

4H, (OCH₂)₂); 4,66 (s, 1H, CH⁸); 4,68 (s, 1H, CH⁸); 5,24 (d, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH²); 5,46/5,49 (2d, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH¹) ppm.

3-chloro-8,8-dimethoxy-2,6-dimethylocta-,6-diene, 30

C₁₂H₂₁ClO₂
M. M.: 230,73g/mol
Huile incolore



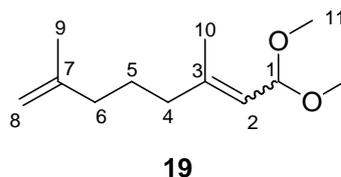
Acétalisation

Dans un ballon de 250mL, sous atmosphère d'argon, l'aldéhyde **29** (15g, 80,4mmol, 1éq) est mis en solution dans le MeOH (34mL, 10éq), puis l'orthoformiate de méthyle (56mL, 6éq), et sous flux d'argon le tosylate de pyridinium (211mg, 0,01éq) sont ajoutés. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, une solution de NaOH 1M (40mL) et de l'éther (80mL) sont ajoutés dans cet ordre dans le mélange réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x60mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse de NaOH 1M (40mL) et à la saumure (2x60mL), puis séchées sur K₂CO₃. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par distillation sous pression réduite pour fournir le chloro-acétal **30** (14,65g, 63,51mmol, **79%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/CH₂Cl₂/AcOEt : 9/9/2) = 0,8 (vanilline). Eb (°C, 0,25mmHg) = 67. RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) des isomères : δ = 1,73 (s, 3H, CH₃⁹); 1,80 (s, 3H, CH₃¹⁰); 1,86-2,05 (m, 2H, CH₂⁴); 2,00-2,26 (m, 2H, CH₂⁵); 3,31 (s, 6H, CH₃^{11, 12}); 4,35 (t, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH⁶); 4,90 (s, 1H, CH¹); 5,03 (2s, 2H, CH₂⁸); 5,31 (t, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH²) ppm. RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) des isomères : δ = 17,1/17,6 (CH₃¹⁰); 23,1 (CH₃⁹); 34,3/34,7 (CH₂⁵); 36,4/37,5 (CH₂⁴); 52,1/52,3 (2CH₃¹¹); 66,1/66,2 (CH⁶); 99,9/100,2 (CH¹); 114,3 (CH₂⁸); 122,6/123,8 (CH²); 140,5 (C⁷); 144,1/144,2 (C³) ppm. IR (KBr) : 3080, 2949, 2827, 1672, 1647, 1448, 1377, 1131, 1053, 963, 907 cm⁻¹.

8,8-dimethoxy-2,6-dimethylocta-1,6-diene, 19

C₁₂H₂₂O₂
M. M.: 198,30g/mol
Huile incolore



Réduction du chlorure allylique 30

Activation du zinc :

Dans un bicol de 250mL munit d'un réfrigérant et sous atmosphère d'argon, on introduit le zinc (29,3g, 10éq) que l'on flambe sous vide. Une fois le montage refroidi puis placé sous atmosphère d'argon, le MeOH (40mL) est ajouté puis la suspension est chauffée à 50°C pendant 30 minutes.

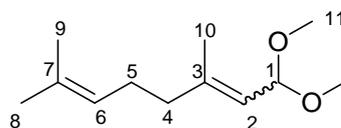
Protocole :

La suspension de zinc est laissée refroidir à température ambiante puis le dérivé chloré **30** (10,38g, 44,9mmol, 1éq) en solution dans MeOH (20mL) est ajouté à la suspension de zinc. Après une heure d'agitation à température ambiante, une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (60mL), de l'éther (40mL) et une spatule de Célite® sont ajoutés au milieu réactionnel. Après quelques minutes d'agitation le mélange est filtré sur fritté n°4 avec une couche de Célite®. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2x40mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (2x40mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier puis évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par distillation, un mélange d'isocitral protégé **19** et de citral protégé **24** (6,77g, 34,15mmol, **76%**) est obtenue sous la forme d'une huile incolore dans une proportion 80/20 en faveur du produit désiré (RMN ¹H).

R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,29 (vanilline). **E_b** (°C, 0,15mmHg) = 41. **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères** : δ = 1,72/1,76 (2s, 6H, CH₃^{9, 10}); 1,49-1,7 (m, 2H, CH₂⁵); 1,96-2,18 (m, 4H, CH₂^{4, 6}); 3,31 (s, 6H, 2CH₃¹¹); 4,66-4,75 (m, 2H, CH₂⁸); 5,01/5,04 (2d, ³J_{H-H}=6,5Hz, 1H, CH¹); 5,23-5,31 (m, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères** : δ = 16,9 (CH₃¹⁰); 23,2/23,3 (CH₃⁹); 25,5/25,8 (CH₂⁵); 37,3/37,5 (CH₂⁶); 38,9 (CH₂⁴); 52,2/52,3 (2CH₃¹¹); 100,0/100,4 (CH¹); 110,0 (CH₂⁸); 121,7/122,5 (CH²); 142,1/142,4 (C³); 145,56 (C⁷) ppm.

1,1-Dimethoxy-3,7-diméthyl-octa-2,6-diene, **24**

C₁₂H₂₂O₂
M. M.: 198,30g/mol
Huile incolore

**24***Acétalisation*

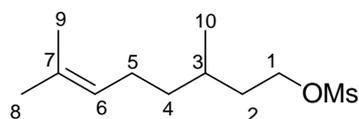
Dans un ballon de 100mL, sous atmosphère d'argon, le citral **10** (2,0g, 13,1mmol, 1éq) est mis en solution dans le MeOH anhydre (5,3mL, 131mmol, 10éq), puis l'orthoformiate de méthyle (8,6mL, 78,6mmol, 6éq) et sous flux d'argon, le pyridinium tosylate (32mg, 0,01éq) sont ajoutés. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, une solution de NaOH 1M (20mL) et d'éther (40mL) est versée dans le mélange réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x30mL)

et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse de NaOH 1M (20mL) et à la saumure (2x30mL), puis séchées sur K₂CO₃. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par distillation sous pression réduite pour fournir l'acétal **24** (2,13g, 10,7mmol, **82%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 9/1) = 0,48 (vanilline). **Bp** (°C, 0,15mmHg) = 41. **RMN** ¹H (300MHz, CDCl₃) **des isomères** : δ = 1,61/1,69 (4s, 6H, CH₃^{8,9}); 1,73/1,77 (2s, CH₃¹⁰); 2,0-2,18 (m, 4H, CH₂^{4,5}); 3,32 (s, 6H, 2CH₃¹¹); 5,02/5,04 (2d, ³J_{H-H}=6,6Hz, ³J_{H-H}=7,2Hz, 1H, CH¹); 5,11 (m, 1H, CH⁶); 5,26 (m, 1H, CH²) ppm. **RMN** ¹³C (75MHz, CDCl₃) **des isomères** : δ = 25,6-26,5 (CH₃^{8,9,10}); 32,7 (CH₂⁵); 39,4 (CH₂⁴); 52,2/52,3 (2CH₃¹¹); 100,2/100,4 (CH¹); 121,6/122,5 (CH²); 123,7/123,8 (CH⁶); 142,1/142,4 (C³); 145,56 (C⁷) ppm.

Methanesulfonic acid 3,7-dimethyl-oct-6-enyl ester, **35**

C₁₁H₂₂O₃S
M. M.: 234,36g/mol
Huile incolore



35

Préparation du mésylate de citronnellyle

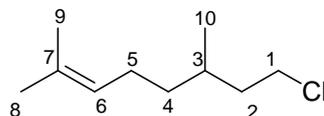
Dans un bicol de 500mL, équipé d'un septum et muni d'un raccord relié à une double rampe vide/argon, le citronnellol **37** (5g, 32mmol, 1éq) est mis en solution dans du pentane sec (123mL) et le chlorure de mésyle (4,92mL, 64mmol, 2éq) est ajouté lentement à -5°C sous agitation. La pyridine anhydre (5,16mL, 64mmol, 2éq) en solution dans du pentane (25mL) est alors ajoutée au milieu. On laisse le milieu réactionnel revenir très lentement à température ambiante (4 heures). Après 7 heures d'agitation, une solution aqueuse froide d'HCl 1M (100mL) est ajoutée au milieu réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au pentane (3x50mL) et les phases organiques réunies sont successivement lavées avec une solution aqueuse d'HCl 1M (100mL), une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (2x100mL) puis séchées sur K₂CO₃. Après filtration sur papier, le solvant est évaporé sous pression réduite, et l'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient 1% d'éther dans l'hexane) pour obtenir le mésylate de citronnellyle **35** (6,95g, 29,3mmol, **91%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/Et₂O : 2/1) = 0,41 (vanilline). **RMN** ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,95 (d, 3H, ³J_{H-H}=6,4Hz, CH₃¹⁰); 1,15-1,55 (m, 4H, CH₂^{2,4}); 1,62 (s, 3H, CH₃⁸); 1,70 (s, 3H, CH₃⁹); 1,80 (m, 1H, CH³); 2,01 (m, 2H, CH₂⁵); 3,02 (s, 3H, CH₃SO₃); 4,22-4,34 (m, 2H, CH₂¹); 5,10 (m, 2H, CH⁶) ppm. **RMN** ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 17,6/19,1 (CH₃^{8,9}); 25,3 (CH₃⁵); 25,7 (CH₃¹⁰); 28,9 (CH³); 35,9/36,8 (CH₂^{2,4});

37,4 (CH₃SO₃); 68,5 (CH₂¹); 124,2 (CH⁶); 131,6 (C⁷) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 2980, 2926, 1455, 1355, 1175, 974, 943, 890, 528 \text{ cm}^{-1}$.

8-Chloro-2,6-diméthyl-oct-2-ène (chlorure de citronellyle), **36**

C₁₀H₁₉Cl
M. M.: 174,71g/mol
Huile incolore



36

Substitution d'un groupe mésyle par un ion chlorure

Dans un bicol de 250mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, le mésylate **35** (10g, 42,1mmol, 1éq) est mis en solution dans de la DMF anhydre (150mL). Le milieu est refroidi à 0°C puis du LiCl anhydre (18mg, 420mmol, 10éq) est ajouté sous flux d'argon. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé au reflux pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est alors versé dans une solution aqueuse glacée d'HCl 2M (100mL) et d'hexane (200mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'hexane (3x50mL) et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (2x50mL), à la saumure (1x50mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par filtration sur colonne de silice (éluant : hexane) pour fournir le chlorure de citronellyle **36** (6,75g, 38,7mmol, **92%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/Et₂O : 3/1) = 0,92 (vanilline). Bp (°C, 13mmHg) = 95. RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : $\delta = 0,92$ (d, 3H, ³J_{H,H}=6,4Hz, CH₃¹⁰); 1,15-1,45 (m, 4H, CH₂^{2,4}); 1,62 (s, 3H, CH₃⁸); 1,71 (s, 3H, CH₃⁹); 1,82 (m, 1H, CH³); 2,01 (m, 2H, CH₂⁵); 3,59 (m, 2H, CH₂¹); 5,12 (m, 2H, CH⁶) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : $\delta = 17,9/18,9$ (CH₃^{8,9}); 25,3 (CH₃⁵); 25,7 (CH₃¹⁰); 30,0 (CH³); 36,7/39,7 (CH₂^{2,4}); 43,3 (CH₂¹); 124,4 (C⁶H); 140,0 (C⁷) ppm. **IR (KBr) : $\nu = 2964, 2927, 2873, 1650, 1453, 1378, 1286, 1246, 1110, 985, 885, 830, 727, 658 \text{ cm}^{-1}$.**

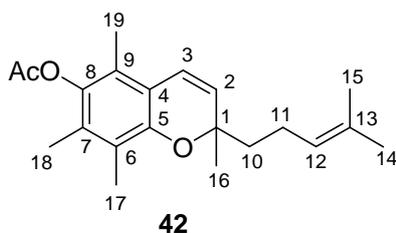
Préparation du magnésien du chlorure de citronellyle 25

Dans un tricol de 100mL sec équipé d'un septum, d'une ampoule à addition et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, la tournure de magnésium (438mg, 18,02mmol, 1,05éq) est introduite puis le montage est entièrement flambé sous vide. Après retour à température ambiante, le montage est placé sous argon et la tournure de magnésium est agitée magnétiquement sans solvant pendant une nuit. Le THF anhydre (1mL) est ensuite ajouté ainsi qu'un grain de d'iode sublimé puis le

mélange est légèrement chauffé jusqu'à disparition de la couleur orange, à ce moment la solution du chlorure de citronnelyle **36** (3g, 17,17mmol, 1éq) dans le THF (21mL) est ajoutée au goutte à goutte à température ambiante. Après l'ajout, le mélange est porté à reflux jusqu'à disparition totale du magnésium, la solution noire obtenue est alors titrée selon la méthode décrite dans *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.

Acetic acid 2,5,7,8-tetramethyl-2-(4-methyl-pent-3-enyl)-2*H*-chromen-6-yl ester, **42**

C₂₁H₂₈O₃
M. M.: 328,45
Huile jaune



Condensation Citral - THMQ suivie d'une estérification in-situ

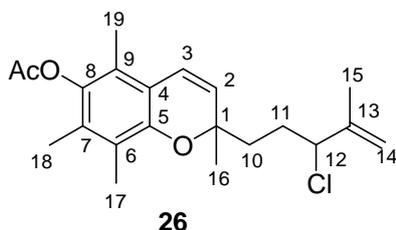
Dans un tricol de 50mL, équipé d'un septum, d'une ampoule à addition et d'un montage de distillation relié à une double rampe vide/argon, la triméthylhydroquinone **2** (3,12g, 20,5mmol, 1éq) est mise en solution dans la pyridine (0,85mL, 10,24mmol, 0,5éq). Le mélange est chauffé à 170°C à l'abri de la lumière, puis l'acétal **24** (4,07g, 20,48mmol, 1éq) en solution dans la pyridine (0,85mL, 10,24mmol, 0,5éq) est ajouté au goutte à goutte sous une période d'une heure. Les composés volatiles (Eb₇₆₀ 60-70°C) distillent au fur et à mesure de leur formation. Après une heure, la distillation est terminée. Après refroidissement, de la pyridine (11,6mL, 200 mmol) et de l'anhydride acétique (8,7mL, 150mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après une nuit à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (100mL) puis traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (100mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4x75mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (100mL) et avec de la saumure (3x100mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de silice (gradient de dichlorométhane dans l'hexane) pour fournir successivement le chromène-acétate **42** (2,795g, 8,51mmol, **42%**) sous la forme d'une huile visqueuse jaune puis le *bis*-acétate de triméthylhydroquinone **41** (2,144g, 7,6 mmol, **46%**).

R_f (CH₂Cl₂) = 0,62 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,37 (s, 3H, CH₃¹⁶); 1,57/1,66 (2s, 3H, CH₃^{14, 15}); 1,60-1,73 (m, 2H, CH₂¹⁰); 2,04-2,16 (m, 2H, CH₂¹¹); 2,02/2,04/2,10 (3s, 9H, CH₃^{17, 18, 19}); 2,32 (s, 3H, CH₃²¹); 5,10 (t, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH¹²); 5,57 (d, ³J_{H-H}=10,2Hz, 1H, CH²); 6,50 (d, ³J_{H-H}=10,2Hz, 1H, CH³) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 11,5/13,2/15,8 (CH₃^{17, 18, 19}); 17,7 (CH₃¹⁵); 19,6 (CH₃²¹); 22,8 (CH₂¹¹); 25,8/26,0 (CH₃^{14, 16}); 40,8 (CH₂¹⁰); 78,4 (C¹); 115,7/116,9 (C^{Ar});

122,8/124,2 (CH^{12, 3}); 122,6 (C^{Ar}); 124,3 (C^{Ar}); 129,2 (C^{Ar}); 131,0 (CH²); 131,8 (C¹³); 146,8 (C^{Ar}); 149,3 (C^{Ar}); 169,4 (C²⁰) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3046, 2968, 2925, 2860, 1759, 1672, 1644, 1605, 1458, 1368, 1204, 1115, 1089 et 1062 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 346 (M+NH₄⁺), 329 (M+H⁺), 313, 286, 273, 245, 203, 159, 105, 91.

Acetic acid 2-(3-chloro-4-methyl-pent-4-enyl)-2,5,7,8-tetramethyl-2H-chromen-6-yl ester, **26**

C₂₁H₂₇ClO₃
M. M.: 362,89
Huile incolore



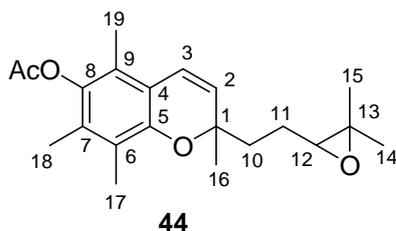
Chloration de type Wolinsky

Dans un ballon de 100mL, le chromène **42** (469mg, 1,42mmol) est mis en solution dans le CH₂Cl₂ (9,2mL) et l'eau (0,92mL), puis l'hypochlorite de calcium (173mg, 0,78mmol) est ajouté au mélange réactionnel. Le mélange est placé sous forte agitation magnétique ; un bain d'eau tiède est placé sous le ballon, puis de petits morceaux de carboglace sont ajoutés régulièrement. Après 30 minutes d'agitation, une solution de tampon phosphate pH 7 (3mL) est ajoutée, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x5mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (2x7mL) puis au tampon phosphate (1x7mL) et séchées sur Na₂SO₄. Après filtration sur papier et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié sur colonne de silice (gradient de CH₂Cl₂ dans l'hexane). Le dérivé chloré **26** (250mg, 0,69mmol, **48%**) est obtenu sous la forme d'une huile visqueuse incolore. Reproduite sans chromatographie, cette préparation a fourni un rendement brut de **85%** avec une pureté aussi bonne que celle obtenue après chromatographie.

R_f (hexane/AcOEt/CH₂Cl₂ : 9/2/9) = 0,71 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères** : δ = 1,35 (2s, 3H, CH₃¹⁶); 1,50-1,73 (m, 4H, CH₂^{10,11}); 1,79 (2s, 3H, CH₃¹⁵); 2,02/2,05/2,09 (3s, 9H, CH₃^{17, 18, 20}); 2,33 (s, 3H, CH₃²¹); 4,38 (2t, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH¹²); 4,89/5,01 (2m, 2H, CH₂¹⁴); 5,54/5,57 (2d, ³J_{H-H}=10,2Hz, 1H, CH²) ; 6,51/6,54 (2d, ³J_{H-H}=10,2Hz, 1H, CH³) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères** : δ = 11,5/11,6/13,2 (CH₃^{17,18,19}); 16,9 (CH₃¹⁵); 20,5 (CH₃²¹); 25,8/26,2 (CH₃¹⁶); 31,2/31,4 (CH₂¹¹); 37,9/38,2 (CH₂¹⁰); 66,9 (CH¹²); 76,8 (C¹); 114,4 (CH₂¹⁴); 117,3 (C^{Ar}); 120,4/120,5 (CH³); 122,6 (C^{Ar}); 124,3 (C^{Ar}); 128,6/128,9 (CH²); 141,4 (C^{Ar}); 144,1 (C^{Ar}); 144,2 (C¹³); 148,2 (C^{Ar}); 169,5 (C²⁰) ppm. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 380 (M+NH₄⁺), 363 (M+H⁺), 362 (M), 344, 327, 311, 284, 269, 245, 203, 165, 121, 105, 91.

Acetic acid 2-[2-(3,3-dimethyl-oxiranyl)-ethyl]-2,5,7,8-tetramethyl-2H-chromen-6-yl ester, **44**

C₂₁H₂₈O₄
M. M.: 344,44
Huile incolore



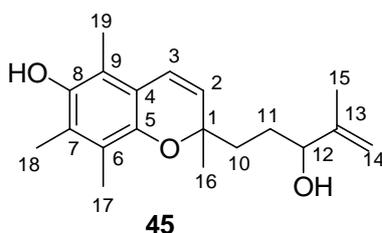
Epoxydation au *m*-CPBA

Dans un monocol sec de 100mL équipé d'un septum et relié à l'argon via une tête à hydrogénée, le chromène-acétate insaturé **42** (500mg, 1,52mmol, 1éq) est mis en solution dans du dichlorométhane anhydre (25mL). Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C puis le *m*-CPBA 77% (341,3mg, 1,52mmol, 1éq) est ajouté par portions sous flux d'argon. Après 1 heure d'agitation à 0°C, le Ca(OH)₂ (1éq) est ajouté à 0°C au milieu réactionnel et celui-ci est ainsi agité pendant 1 heure. Le mélange est ensuite filtré sur un fritté de porosité n°4 contenant une couche de Célite® (le pavé est rincé plusieurs fois au dichlorométhane). La phase organique récupérée est ensuite séchée sur MgSO₄, et après filtration sur papier puis évaporation des solvants sous pression réduite (10mmHg, 30°C), l'époxyde **44** (485,5mg, 1,41mmol, **93%**) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt/CH₂Cl₂ : 9/2/9) = 0,61 (UV/vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 1,23/1,27/1,29 (3s, 6H, CH₃^{14, 15}); 1,36 (2s, 3H, CH₃¹⁶); 1,60-1,88 (m, 4H, CH₂^{10,11}); 2,01/2,05/2,09 (3s, 9H, CH₃^{17, 18, 19}); 2,32 (s, 3H, CH₃²¹); 2,69-2,76 (m, 1H, CH¹²); 5,56/5,59 (2d, ³J_{H-H}=10Hz, 1H, CH²); 6,52 (2d, ³J_{H-H}=10Hz, 1H, CH³) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 11,5/11,6/13,2 (CH₃^{17,18,19}); 18,5/18,6 (CH₃^{14, 15}); 20,5 (CH₃²¹); 23,7/24,0 (CH₂¹¹); 24,8 (CH₃¹⁶); 37,3/37,6 (CH₂¹⁰); 58,4/58,5 (C¹³); 64,2/64,4 (CH¹²); 76,8/77,1 (C¹); 111,6 (C^{Ar}); 117,3/117,5 (C^{Ar}); 120,3/120,4 (CH³); 122,5 (C^{Ar}); 128,6/129,0 (CH²); 141,4 (C^{Ar}); 144,2 (C^{Ar}); 148,2 (C^{Ar}); 169,4 (C²⁰) ppm. SM (IC-NH₃) : (m/z) = 344 (M), 329 (M-OH), 287, 246, 245, 203.

2-(3-Hydroxy-4-methyl-pent-4-enyl)-2,5,7,8-tetramethyl-2H-chromen-6-ol, **45**

C₁₉H₂₆O₃
M. M.: 302,41
Huile rouge



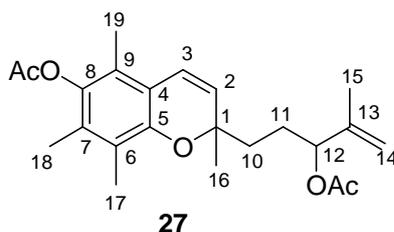
Isomérisation d'époxyde par l'isopropylate d'aluminium

Dans un bicol de 100mL équipé d'un septum et d'un réfrigérant, sous atmosphère d'argon, l'isopropylate d'aluminium (5,66g, 27,7mmol, 4éq) et l'époxyde **44** (2,37g, 6,92mmol, 1éq) sont mis en solution dans le toluène (36mL) puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'éther (100mL) et d'une solution aqueuse de tampon tartrique pH 2 (100mL) puis on agite quelques minutes. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x50mL) et les phases organiques rassemblées sont successivement lavées avec une solution aqueuse de tampon tartrique pH 2 (50mL), à la saumure (2x50mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu obtenu est purifié par filtration sur une courte colonne de silice (hexane/AcOEt/CH₂Cl₂ : 9/2/9) pour obtenir l'alcool allylique **45** (1,98g, 6,57mmol, **95%**) sous la forme d'une huile rouge.

R_f (hexane/AcOEt/CH₂Cl₂ : 9/2/9) = 0,20 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères** : δ = 1,33 (2s, 3H, CH₃¹⁶); 1,60-1,79 (m, 4H, CH₂^{10,11}); 1,70 (s, 3H, CH₃¹⁵); 2,11/2,14/2,17 (3s, 9H, CH₃^{17, 18, 20}); 4,04-4,06 (m, 1H, CH¹²); 4,50 (ls, 1H, OH); 4,82/4,93 (2m, 2H, CH₂¹⁴); 5,58 (d, ³J_{H-H}=10Hz, 1H, CH²) ; 6,51 (2d, ³J_{H-H}=10Hz, 1H, CH³) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères** : δ = 10,8/11,6/12,4 (CH₃^{17,18,19}); 17,5/17,6 (CH₃¹⁵); 25,2/25,5 (CH₃¹⁶); 29,2/29,3 (CH₂¹¹); 36,3 (CH₂¹⁰); 75,8/76,0 (CH¹²); 76,5/76,6 (C¹); 111,1/111,2 (CH₂¹⁴); 116,5 (C^{Ar}); 117,4/117,5 (C^{Ar}); 120,4/120,5 (CH³); 122,2 (C^{Ar}); 123,3 (C^{Ar}); 129,3/129,6 (CH²); 144,3/144,4 (C¹³); 145,4 (C^{Ar}); 147,2/147,3 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 303 (M+H⁺), 302 (M), 287(M-OH), 269, 204, 203, 159.

Acetic acid 1-[2-(6-acetoxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-chromen-2-yl)-ethyl]-2-methyl-allyl ester, **27**

C₂₃H₃₀O₅
M. M.: 386,48
Huile incolore



Estérification du diol **45**

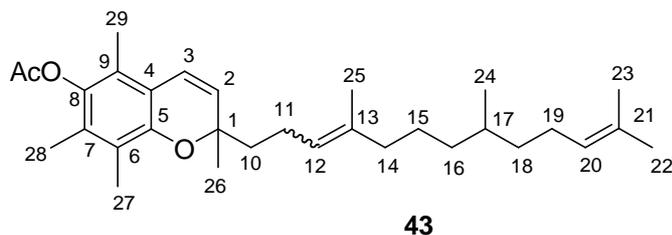
Dans un monocol sec de 50mL, sous atmosphère d'argon, le chroménol **45** (1,16g, 3,83mmol, 1éq) est mis en solution dans de la pyridine anhydre (6mL, 76,7mmol, 20éq) puis le mélange est refroidi à 0°C et de l'anhydride acétique distillé (2,7mL, 28,3mmol, 10éq) est ajouté. Après une nuit à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (50mL) puis traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (30mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther

(4x15mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (30mL) et avec de la saumure (3x30mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par filtration sur une colonne de silice (hexane/AcOEt/CH₂Cl₂ : 9/2/9) pour fournir le chromène-acétate **27** (1,42g, 3,67mmol, **96%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt/CH₂Cl₂ : 9/2/9) = 0,55 (UV/vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 1,33 (s, 3H, CH₃¹⁶); 1,58-1,85 (m, 4H, CH₂^{10,11}); 1,69 (s, 3H, CH₃¹⁵); 2,01/2,02/2,04 (3s, 9H, CH₃^{17, 18, 19}); 2,02 (s, 3H, CH₃²³); 2,32 (s, 3H, CH₃²¹); 4,88/4,93 (2m, 2H, CH₂¹⁴); 5,14-5,16 (m, 1H, CH¹²); 5,54 (d, ³J_{H-H}=10Hz, 1H, CH²); 6,51 (2d, ³J_{H-H}=10Hz, 1H, CH³) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 11,5/11,6/13,2 (CH₃^{17,18,19}); 17,9/18,1 (CH₃¹⁵); 20,5/21,1 (CH₃^{21, 23}); 25,9 (CH₃¹⁶); 26,9 (CH₂¹¹); 36,2/36,4 (CH₂¹⁰); 76,9 (C¹); 77,3/77,4 (CH¹²); 112,9/113,0 (CH₂¹⁴); 117,3/117,4 (C^{Ar}); 120,3 (CH³); 122,5 (C^{Ar}); 122,6 (C^{Ar}); 128,8 (C^{Ar}); 128,9/129,1 (CH²); 141,4 (C¹³); 142,7 (C^{Ar}); 148,2 (C^{Ar}); 169,5/170,3 (C^{20, 22}) ppm. SM (IC-NH₃) : (m/z) = 386 (M), 371, 327 (M-OAc), 269, 246, 245, 204, 203, 159.

Acetic acid 2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-trideca-3,11-dienyl)-2H-chromen-6-yl ester, **43**

C₃₁H₄₆O₃
M. M.: 466,70g/mol
Huile incolore



43

Méthode 1 : Couplage Grignard **25** / chlorure allylique **26** catalysé par du cuivre I

Dans un bicol de 10mL, muni d'un septum et relié à une double rampe vide-argon, le CuI (3mg, 0,013mmol, 0,05éq) est introduit puis le montage est flambé sous vide ; le dérivé chloré **26** (93mg, 0,24mmol, 1éq) en solution dans le THF anhydre (300µl) est ensuite ajouté sous atmosphère d'argon. Le milieu est alors refroidi à -5°C puis la solution du magnésien **25** 0,44M (0,58mL, 0,256mmol, 1éq) est ajoutée au goutte à goutte au mélange. Après l'ajout total du magnésien, de l'éther (2mL) et une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (1mL) est versée dans le mélange réactionnel. Après quelques secondes d'agitation, puis décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x1mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (2mL) et à la saumure (2x2mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient

d'éther dans l'hexane) pour fournir le chromène **43** (64,5mg, 0,14mmol, **58%**) sous la forme d'une huile épaisse incolore.

Méthode 2 : *Couplage Grignard 25 / acétate allylique 27 catalysé par du cuivre I*

Essai 1 :

Dans un bicol de 10mL, muni d'un septum et relié à une double rampe vide-argon, le CuI (3mg, 0,013mmol, 0,05éq) est introduit puis le montage est flambé sous vide ; l'acétate allylique **27** (100mg, 0,256mmol, 1éq) en solution dans le THF anhydre (350µl) est ensuite ajouté sous atmosphère d'argon. Le milieu est alors refroidi à -5°C puis la solution du magnésien **25** 0,82M (0,65mL, 0,54mmol, 2,1éq) est ajoutée au goutte à goutte au mélange. Après l'ajout total du magnésien, de l'éther (2mL) et une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (1mL) est versée dans le mélange réactionnel. Après quelques secondes d'agitation, puis décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x1mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (2mL) et à la saumure (2x2mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir le chromène **43** (102mg, 0,217mmol, **84%**) sous la forme d'une huile épaisse incolore.

Essai 2 :

Dans un bicol de 10mL, muni d'un septum et relié à une double rampe vide-argon, l'acétate allylique **27** (100mg, 0,256mmol, 1éq) est mis en solution dans du THF anhydre (350µl) puis le Li₂CuCl₄ 0,1M dans le THF fraîchement préparé (130µl, 0,013mmol, 0,05éq) est ensuite ajouté sous atmosphère d'argon. Le milieu est alors refroidi à -5°C puis la solution du magnésien **25** 0,82M (0,65mL, 0,54mmol, 2,1éq) est ajoutée au goutte à goutte au mélange. Après l'ajout total du magnésien, de l'éther (2mL) et une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (1mL) est versée dans le mélange réactionnel. Après quelques secondes d'agitation, puis décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x1mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (2mL) et à la saumure (2x2mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir le chromène **43** (96mg, 0,206mmol, **80%**) sous la forme d'une huile épaisse incolore.

Méthode 3 : *Condensation TMHQ - Acétal diméthylique C-20*

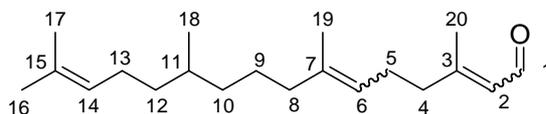
Dans un tricol de 50mL, équipé d'un septum, d'une ampoule à addition et d'un montage de distillation relié à une double rampe vide / argon, on introduit de la triméthylhydroquinone **2** (604mg, 3,97mmol, 1éq) et de la pyridine (0,16mL, 1,98mmol, 0,5éq). On chauffe à 180°C à l'abri de la

lumière, puis on ajoute l'acétal **32** (1,34g, 3,97mmol, 1éq) en solution dans la pyridine (0,16mL, 1,98mmol, 0,5éq) au goutte à goutte sous une période d'une heure. Les composés volatiles (Eb₇₆₀ 60-70°C) distillent au fur et à mesure de leur formation. Après deux heures, la distillation est terminée. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est traité avec de la pyridine anhydre (3,4mL, 10 mmol) et de l'anhydride acétique (2,7mL, 7mmol) ; on agite durant une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (30mL) puis traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (30mL) à 0°C. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4x20mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (30mL) et avec de la saumure (3x30mL). Après séchage des phases organiques sur MgSO₄ et filtration sur papier filtre, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/hexane) pour fournir le chromène-acétate **43** (914mg, 1,96mmol, **49%**) sous la forme d'une huile visqueuse jaune puis le *bis*-acétate de triméthylhydroquinone **41** (371mg, 1,6 mmol, **40%**).

R_f (hexane/CH₂Cl₂ : 1/1) = 0,35 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères** : δ = 0,9 (d, ³J_{H-H}=7Hz, 3H, CH₃²⁴); 1,08-1,47 (m, 9H, CH₂^{15,16,17, 18}, CH¹⁷); 1,39 (s, 3H, CH₃²⁶); 1,64/1,69/1,72 (3s, 9H, CH₃^{23, 25, 22}); 1,70-2,22 (m, 6H, CH₂^{11,14, 19}); 2,06/2,08/2,15 (3s, 9H, CH₃^{27, 28, 29}); 2,15 (s, 3H, CH₃³¹); 5,15 (m, 2H, CH^{16, 20}); 5,62 (2d, ³J_{H-H}=10,2Hz, 1H, CH²); 6,54 (d, ³J_{H-H}=10,2Hz, 1H, CH³) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères** : δ = 11,5/11,6/13,2 (CH₃^{27,28,29}); 15,8 (CH₃²⁵); 17,6 (CH₃²³); 19,6 (CH₃²⁴); 20,5 (CH₃³¹); 22,5/22,6 (CH₂¹¹); 23,4 (CH₃²²); 25,3/25,4/25,7 (CH₂^{15, 19}); 25,7/25,8 (CH₃²⁶); 32,3/32,4 (CH¹⁷); 36,6/36,8/37,1 (CH₂^{16, 18}); 40,0 (CH₂¹⁴); 40,9/41,2 (CH₂¹⁰); 77,2/77,3 (C¹); 117,6 (C^{Ar}); 120,0 (CH³); 122,4 (C^{Ar}); 122,6 (C^{Ar}); 124,6/125,0 (C^{12, 20}); 129,0 (C^{Ar}); 129,3 (CH²); 130,9 (C²¹); 135,6/135,8 (C¹³); 141,3 (C^{Ar}); 148,5 (C^{Ar}); 169,4 (C³⁰) ppm. **IR (KBr) : ν** = 3045, 2966, 2927, 2858, 1760, 1672, 1455, 1368, 1206, 1113, 1080, 1062 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 484 (M+NH₄⁺), 467 (M+H⁺), 466 (M), 385, 329, 273, 245, 230, 203, 174, 147, 95, 81, 69.

3,7,11,15-tetraméthyl-2,6,14-hexadécatrienal, **31**

C₂₀H₃₄O
M. M.: 290,48g/mol
Huile incolore



31

Couplage grignard **25** /chloroacétal **30** catalysé par du cuivre

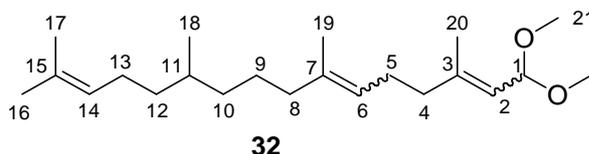
Dans un ballon bicol de 100mL, muni d'un septum et relié à une double rampe vide-argon, le CuI (0,05éq) est introduit puis le montage est flambé sous vide ; le chloro-acétal **30** (4,95g,

21,48mmol, 1éq) en solution dans le THF anhydre (15mL) est ensuite ajouté sous atmosphère d'argon. Le milieu est alors refroidi à -5°C puis la solution du magnésien **25** 1,05M (19,5mL, 1éq) est ajoutée au goutte à goutte au mélange. Après l'ajout total du magnésien, une solution aqueuse d'HCl 1M (20mL) est versée avec précaution dans le mélange réactionnel. Après 5 minutes d'agitation, puis décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (15mL) et à la saumure (2x15mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir l'aldéhyde **31** (5,24g, 18,06mmol, **84%**) sous la forme d'une huile épaisse incolore.

R_f (hexane/Et₂O : 2/1) = 0,44 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des isomères** : δ = 0,88 (2d, 3H, ³J_{H-H}=6,3Hz, CH₃¹⁸); 1,03-1,19 (m, 2H, CH₂¹⁰); 1,24-1,49 (m, 5H, CH¹¹, CH₂^{9, 12}); 1,62/1,69 (2m, 9H, CH₃^{16, 17, 19}); 1,90-2,04 (m, 6H, CH₂^{5, 8, 13}); 2,16-2,30 (m, 5H, CH₃²⁰, CH₂⁴); 5,11 (m, 2H, CH^{6, 14}); 5,90 (m, 1H, CH²); 9,99 (4d, 1H, ³J_{H-H}=7,9Hz, CH¹) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des isomères** : δ = 15,9 (CH₃¹⁹); 17,6 (CH₃²⁰); 19,5 (CH₃¹⁷); 23,3 (CH₃¹⁸); 25,1 (CH₃¹⁶); 25,3/25,5 (CH₂^{9, 13}); 32,0 (CH₂⁵); 32,3 (CH¹¹); 36,9/37,1 (CH₂^{10, 12}); 39,9 (CH₂⁸); 40,6 (CH₂⁴); 121,8-122,9 (CH⁶); 124,9/125 (CH¹⁴); 127,4-128,6 (CH²); 130,9-131 (C¹⁵); 136,9-137,8 (C⁷); 163,7/163,8 (C³); 190,7/191,2 (CH¹) ppm. **IR (KBr)** : ν = 2927, 2856, 2762, 1678 (C=O), 1632, 1450, 1377 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 308 (M+NH₄⁺), 291 (M+H⁺), 273, 247, 217, 197, 179, 163, 149, 137, 121, 109, 95, 81.

1,1-Diméthoxy-3,7,11,15-tétraméthyl-hexadéca-2,6,14-triéne, **32**

C₂₀H₄₀O₂
M. M.: 336,55g/mol
Huile incolore



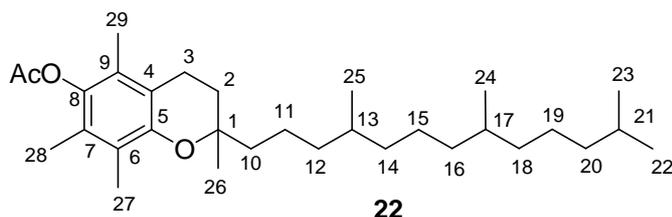
Acétalisation de l'aldéhyde **31**

Dans un ballon de 50mL, sous atmosphère d'argon, l'aldéhyde **31** (1,44g, 4,96mmol, 1éq) est mis en solution dans le MeOH distillé (4mL, 20éq), puis l'orthoformiate de méthyle (3,3mL, 29,6mmol, 6éq) et le tosylate de pyridinium recristallisé (13mg, 0,01éq) sont ajoutés. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, une solution de NaOH 1M (30mL) et d'éther (40mL) est versée dans le mélange réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x20mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse de NaOH 1M (30mL) et à la saumure (2x30mL), puis séchées sur K₂CO₃. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, l'acétal **32** (1,51g, 4,95mmol, **100%**), une huile incolore, est utilisé pour l'étape suivante sans purification.

R_f (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$: 9/9/2) = 0,69 (vanilline). RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) du mélange d'isomères : δ = 0,84 (d, $^3J_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$, 3H, CH_3^{18}); 1,09-1,34 (2m, 7H, CH^{11} , $\text{CH}_2^{9, 10, 12}$); 1,58/1,66/1,70/1,75 (4s, 12H, $\text{CH}_3^{16, 17, 19, 20}$); 1,90-2,15 (2m, 8H, $\text{CH}_2^{4, 5, 8, 13}$); 3,31 (s, 6H, $\text{CH}_3^{21, 22}$); 4,95-4,09 (m, 3H, $\text{CH}^{1, 6, 14}$); 5,23 (m, 1H, CH^2) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) du mélange d'isomères : δ = 16,9 (CH_3^{19}); 17,6/19,6 ($\text{CH}_3^{17, 20}$); 23,4 (CH_3^{18}); 25,7 (CH_3^{16}); 25,3-26,2 ($\text{CH}_2^{5, 9, 13}$); 32,0 (CH^{11}); 36,6-36,9 ($\text{CH}_2^{10, 12}$); 39,4/39,9 ($\text{CH}_2^{4, 8}$); 51,2/52,2 ($\text{CH}_3^{21, 22}$); 100,1/100,2 (CH^1); 114,3 (CH^2); 121,6-125,0 ($\text{CH}^{6, 14}$); 130,9 (C^{15}); 135,8/136,1 (C^7); 142,0/142,1 (C^3) ppm.

Tocophéryl-acétate, **22**

$\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_3$
M. M.: 472,74g/mol
Huile incolore



Hydrogénation sur Pd/C

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum, et relié à une cloche d'hydrogénation, le chromène acétate **43** (500mg, 1,07mmol) est introduit puis mis en solution dans l'acétate d'éthyle anhydre (6mL). Le palladium sur charbon 5% (50mg) est ensuite ajouté. Le mélange réactionnel est tout d'abord placé sous argon puis sous atmosphère de dihydrogène. On place sous agitation et le dihydrogène est absorbé sur une période de 6 heures. Le mélange réactionnel est alors filtré sur fritté de porosité n°4 contenant de la Célite® ; les rinçages sont effectués à l'éther et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (gradient de CH_2Cl_2 dans l'hexane) pour fournir l'acétate de tocophérol **22** (499mg, 1,05mmol, **98%**) sous la forme d'une huile épaisse incolore.

R_f (CH_2Cl_2) = 0,73 (vanilline). RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 0,83-0,89 (m, 12H, $\text{CH}_3^{22,23,24,25}$); 1,00-1,65 (m, 24H, $\text{CH}^{13,17,21}$, $\text{CH}_2^{10,11,12,14,15,16,18,19,20}$, CH_3^{26}); 1,72-1,84 (m, 2H, CH_2^2); 1,98/2,03/2,09 (3s, 9H, $\text{CH}_3^{27,28,29}$); 2,33 (s, 3H, CH_3^{31}); 2,59 (t, 2H, $^3J_{\text{H-H}}=6,7\text{Hz}$, CH_2^3) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 11,8/12,1/12,9 ($\text{CH}_3^{17,18,19}$); 19,6-19,8 ($\text{CH}_3^{24, 25}$); 20,5 (CH_3^{31}); 21,0 (CH_2^{11}); 22,6 (CH_3^{26}); 22,7 ($\text{CH}_3^{22, 23}$); 24,5/24,8 ($\text{CH}_2^{15, 19}$); 28,0 (CH^{21}); 32,7-32,9 ($\text{CH}^{13, 17}$); 37,3-37,6 ($\text{CH}_2^{12,14,16,18}$); 39,4 ($\text{CH}_2^{10, 20}$); 75,0 (C^1); 117,3 (C^{Ar}); 123,0 (C^{Ar}); 124,9 (C^{Ar}); 126,7 (C^{Ar}); 140,6 (C^{Ar}); 149,4 (C^{Ar}); 169,7 (C^{30}) ppm. IR (KBr): ν = 2924, 1760, 1455, 1372, 1209, 1078, 1011, 921 cm^{-1} . MS (CI- NH_3): (m/z) = 491 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 473 ($\text{M}+\text{H}^+$), 472 (M), 430, 245, 207, 203, 165.

Chapitre 2 – Partie théorique

Chapitre 2. Synthèse du (all-*rac*)-tocophérol à partir de linalool

I. Objectifs et choix stratégiques

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent (cf. p. 43), le linalool **17** est avec le citral l'un des produits intermédiaire de la « filière BASF ». On peut de plus le produire par thermolyse du pinanol lui-même dérivé du pinène (Schéma 1).

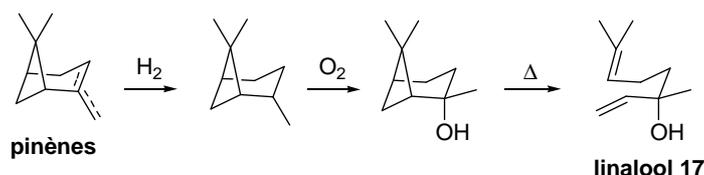


Schéma 1

C'est donc, selon les critères d'accessibilité précédemment définis, une matière première intéressante pour accéder aux tocophérols.

Comme pour le citral **10**, deux stratégies complémentaires sont envisageables (Schéma 1) : *i*) approche « C-10 + C-10 » suivie de « **2** + C-20 » ; *ii*) approche « **2** + C-10 + C-10 ».

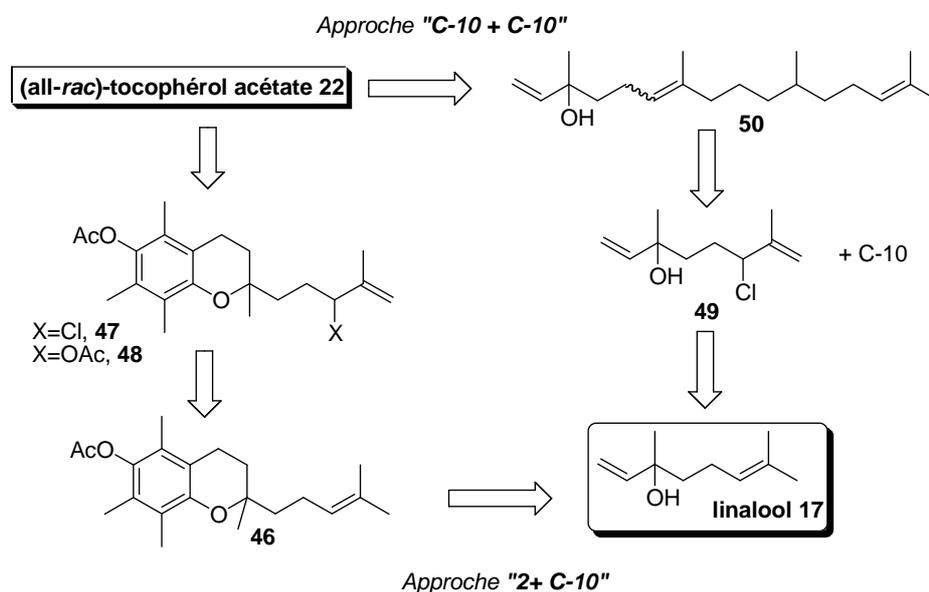


Schéma 1

L'utilisation du linalool **17** en synthèse du tocophérol pose, chimiquement, beaucoup de problèmes. De fait, on ne trouve trace dans la littérature d'un quelconque développement de procédé industriel pour faire du tocophérol à base de cet alcool. La plupart de ces difficultés proviennent, comme nous le verrons plus loin, de la présence dans la molécule **17** d'une liaison double carbone-

carbone trisubstituée : la condensation de **17** et de **2** ne peut se faire aussi efficacement que celle de **2** et de l'isophytol **3** en raison de la possible participation de cette insaturation dans les processus cationiques qu'implique la chromanisation de l'hydroquinone **2** avec les alcools allyliques tertiaires en milieu acide.

L'approche « C-10 + C-10 » apparaît elle aussi délicate. Alors que dans le cas du citral **10**, une chloration allylique avait permis de réaliser un tel couplage (Cf. chapitre 1), le passage par un intermédiaire tel que **49** pour accéder au dérivé phytyle **50** de façon similaire pose le problème de la stabilité de cette chlorohydrine **49**, laquelle peut donner lieu à la formation de dérivés furaniques. Bien sûr cela peut se régler par des séquences de protection/déprotection. Cependant, alors que dans le cas du citral **10** une simple acétalisation au méthanol a pu être réalisée sans que cela nuise trop au prix de revient global des opérations, dans le cas présent, aucun moyen simple, économique, n'est envisageable ; la silylation par exemple est exclue industriellement.

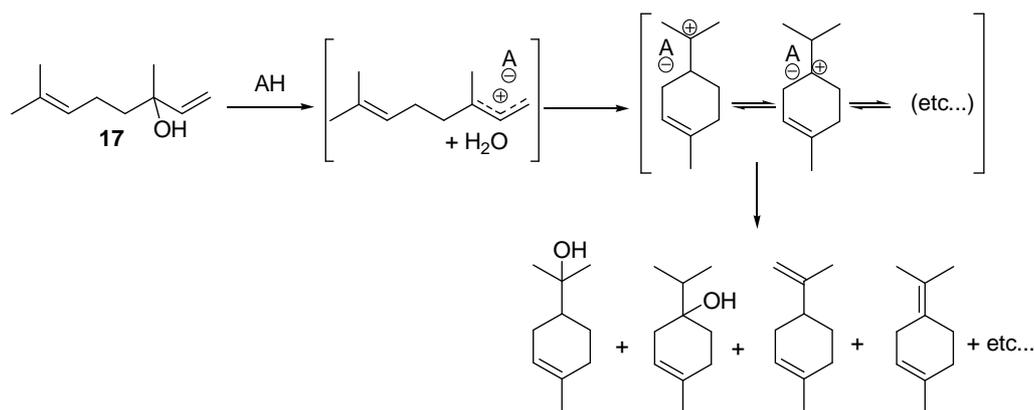
Bien que cette stratégie « C-10 + C-10 ; C-20 + **2** » n'ait pas été négligée, notre attention s'est principalement portée sur le schéma « **2** + C-10 + C-10 » et notamment sur la condensation « **2** + C-10 ».

II. La condensation linalool **17** / TMHQ **2**

II.1. Rappel des faits ; analyse de la littérature

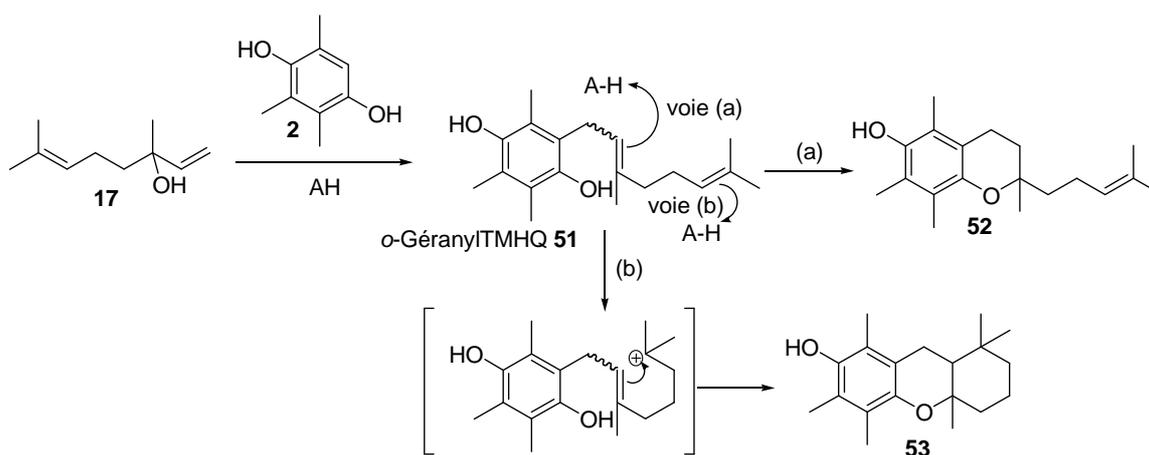
La condensation en milieu acide du linalool **17** avec les polyphénols pour former des chromanes est une réaction assez bien étudiée en raison de sa relation avec la synthèse des tocophérols, et surtout des cannabinoïdes.^[86]

Le mécanisme intervenant dans la condensation du linalool **17** et de la TMHQ **2** est, en principe, identique à celui de la chromanisation du TMHQ **2** par l'isophytol **3** (cf. chapitre 1). L'utilisation de linalool à la place de l'isophytol pose cependant problème en raison de la présence d'une seconde insaturation : la protonation du linalool **17** pour former le cation géranyle donne lieu à des cyclisations concurrentes du processus de chromanisation visé (Schéma 2).



Selon les conditions utilisées (acide, solvant), le carbocation terpényle formé peut se réarranger pour conduire à diverses espèces cationiques, elles mêmes susceptibles (hydratation, perte d'un proton) de donner une multitude de produits tels le limonène, les terpinéols, etc....^[87] A noter que tous ces produits peuvent aussi se condenser avec la TMHQ **2** via toutes ces espèces cationiques.^{[87]b} La formation de mélanges de chromanes et de monoterpènes diversement substitués est donc à suspecter lorsqu'on condense **2** et **17**.

Un second problème survient lors du processus d'hétérocyclisation lui-même. La protonation de l'intermédiaire *o*-géranylTMHQ **51** peut s'effectuer sur l'une ou l'autre des deux liaisons doubles carbone-carbone trisubstituées de la chaîne géranyle (Schéma 3).



Lorsque l'insaturation terminale de cette chaîne est affectée (voie b), le cation tertiaire formé a bien sûr la possibilité de se cycliser pour fournir, après attaque du groupe hydroxyle phénolique, le chromanol tricyclique **53**. Ce processus est compétitif avec le processus conduisant au chromanol **52**

visé (voie a) et la formation de mélanges de ces composés est effectivement observée dans diverses conditions (Schéma 4).

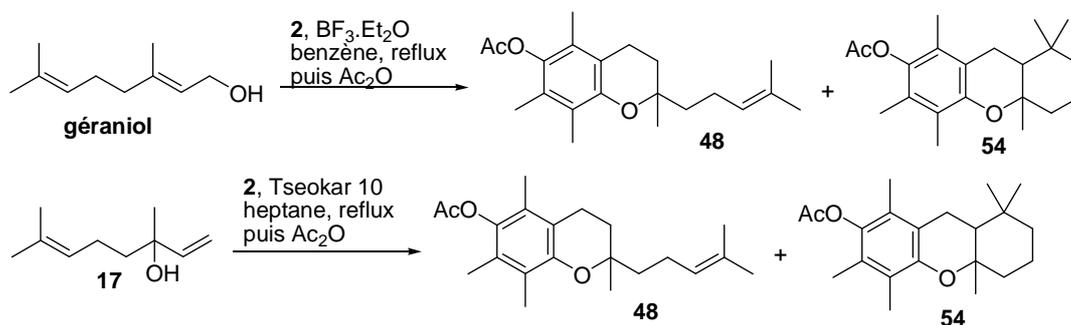


Schéma 4

En milieu de solvant aprotique et peu basique tel que le benzène, la condensation du géraniol avec la TMHQ **2** en présence de BF₃.Et₂O fournit un mélange constitué du chromane **48** et du dérivé tricyclique **54** ;^[88] un rendement de 62% (déterminé par extrapolation d'analyses du produit brut) en produit secondaire **54** est annoncé. En 2001, Odinkov obtient un résultat comparable en condensant le linalool **3** avec la TMHQ **2** en présence d'un catalyseur de type « zéolite » dans l'heptane à reflux.^[89] Dans ce cas, chacun des composants du produit brut a pu être séparé par CPV préparative et identifié (RMN ¹H et ¹³C, UV, IR). Les analyses confirment la structure tricyclique **54** précédemment attribuée par Ichikawa au produit formé majoritairement avec BF₃^[88].

Ces résultats sont à comparer avec ceux obtenus indépendamment pour la condensation de la TMHQ **2** avec le myrcène **16**.^[90] La protonation de ce diène est susceptible de fournir comme **17** (ou le géraniol) le cation géranyle. Une complication supplémentaire dans ce cas vient de la possible formation du chromane isomère **55** via le processus de cyclisation cationique qui est représenté dans le schéma 5.

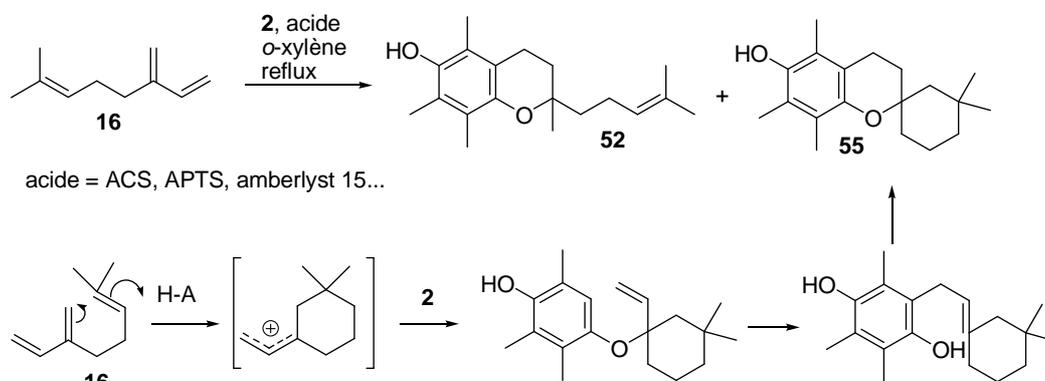


Schéma 5

On remarque que dans le cas du myrcène, du moins dans les conditions utilisées, le chromanol tricyclique **53** ne se forme pas alors qu'il était, rappelons le, le produit majoritaire de la condensation de **2** et du linalool **17** avec BF_3 . De façon encore plus surprenante, alors que les auteurs russes signalent que dans le cas du linalool **17** une meilleure sélectivité est observée en opérant à la température la plus basse possible, dans le cas du myrcène c'est le contraire : plus la température de condensation est élevée, meilleure est la sélectivité en faveur du chromane **52** ! De très bonnes sélectivités sont notamment observées avec le myrcène **16** lorsque le catalyseur est l'acide camphosulfonique (10%) et qu'on opère dans le xylène à reflux. On obtient alors un mélange des chromanols **52** et **55** dans lequel $52/55 = 52 : 6$ avec un rendement de 51%.

Une différence importante entre les expériences avec le myrcène et celles avec le linalool est bien sûr que dans le second cas il se forme lors de la condensation une molécule d'eau. L'eau peut jouer comme nous l'avons déjà signalé un rôle favorable dans ces processus d'hétérocyclisation. Il est difficile cependant de relier les différences de sélectivité observées à ce facteur puisque l'*o*-géranylTMHQ **51** est commun aux deux processus : c'est le même intermédiaire ! Nous verrons ultérieurement que cet aspect, négligé involontairement au début de ce travail, est sans doute à l'origine des variations de résultats observés lorsqu'on passe du linalool **17** au myrcène **16**.

II.2. Résultats des premières expériences

La condensation du linalool **17** avec la TMHQ **2** a déjà été explorée au laboratoire par N. Salajung (loc. cit.), les essais étant effectués uniquement dans le xylène chaud en présence d'une quantité catalytique d'acide camphosulfonique (ACS) (10%). Il avait alors été montré que l'utilisation du TMHQ **2** et du linalool **17** en quantité stoechiométrique donnait des mauvais résultats, une très faible quantité de TMHQ **2** étant converti alors que l'alcool était entièrement consommé, et cela quelles que soient les conditions de températures (80 à 130°C).

Ces premiers résultats nous ont conduit à revoir plusieurs des paramètres réactionnels : la température de réaction, l'acide utilisé, le rapport linalool **17** / TMHQ **2** initial ainsi que le mode d'ajout des réactifs, etc....

Tout d'abord, il a été décidé d'ajouter progressivement le linalool **17** à une solution de TMHQ **2** et d'acide dans le xylène à reflux. Le chauffage à reflux initial de la solution de **2** dans le xylène permet de le solubiliser entièrement. Ceci étant fixé, nous avons fait varier la quantité de linalool **17** ajoutée. Lorsque deux équivalents d'alcool sont utilisés, une quantité plus importante de TMHQ **2** est consommée. En revanche, lorsqu'on ajoute plus de deux équivalents, la conversion n'augmente plus. Ceci peut sans doute s'expliquer par la formation trop importante d'eau résultant de la déshydratation de l'alcool en triènes correspondants et par conséquent par la baisse de l'acidité du catalyseur (H_0). D'autres acides tels l'acide *p*-toluènesulfonique et l'acide méthanesulfonique ont été testés mais ils se

sont avérés beaucoup moins efficaces que l'acide camphosulfonique ; à noter que contrairement à l'ACS, l'APTS reste hydraté dans ces conditions (probablement aussi MeSO₃H).

Nous avons reproduit cette condensation dans les meilleures conditions définies en opérant à l'échelle de la millimole. Un nouveau produit majoritaire était nettement visible en CCM et une chromatographie sur colonne de silice a permis de l'isoler. Son analyse par RMN et la comparaison avec les données de la littérature ont montré qu'il s'agissait d'un mélange du chromanol **52** et de son isomère **56** dans les proportions 86/14 (Schéma 6).

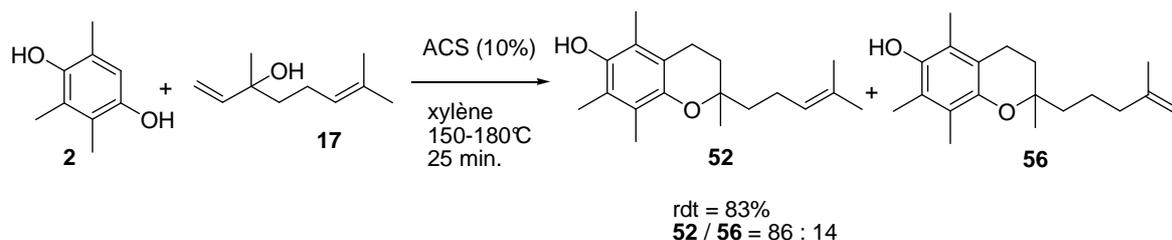


Schéma 6

Des traces d'impuretés étaient également visibles (RMN, CPV). L'isomérisation du produit **52** en son isomère **56** dans les conditions utilisées n'est pas une surprise : les oléfines trisubstituées sont connues pour s'isomériser en milieu acide. Ainsi, par exemple, le dihydromyrcène **28** s'isomériser en 2,6-diméthyl-1,7-octadiène **57** par chauffage en présence d'une trace d'APTS (Schéma 7).^[91]

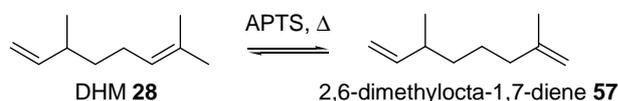


Schéma 7

La condensation de **2** et de **17** a été ensuite répétée plusieurs fois à plus grande échelle (jusqu'à 30g). Des résultats beaucoup moins bons ont alors été enregistrés. Bien que les deux chromanols **52** et **56** soient encore formés majoritairement et dans des proportions identiques aux précédentes (**52/56** = 86 : 14), la présence d'impuretés, constituées très probablement de chromanols isomères (CPV-masse), était cette fois plus évidente (signaux parasites plus importants en RMN). Leur élimination paraissait difficile à ce stade, le produit brut ne donnant pratiquement dans chaque expérience qu'un seul spot en CCM dans diverses conditions d'éluion. Nous avons tenté cependant une purification par chromatographie sur colonne. En appliquant des gradients d'éluion très lents, nous avons pu purifier dans une certaine mesure le mélange **52** + **56** mais au détriment du rendement, un grand nombre de fractions contenant des mélanges enrichis en impuretés et contenant toujours ces deux composés ayant été bien sûr également récupérées.

A ce stade de notre travail, la conclusion était que réalisée à l'échelle de la mmole et dans le xylène à reflux en présence d'ACS, la condensation de **2** et de **17** donnait effectivement les chromanols **52** et **56** avec une sélectivité acceptable par rapport à l'hydroquinone réagie (83%) mais que ces conditions n'étaient pas transposables à une échelle plus importante, la formation d'impuretés pratiquement inséparables devenant alors trop importantes.

N'ayant, à dire vrai, aucune idée sur l'origine de ce problème, nous nous sommes temporairement orientés vers l'approche « C-10 + C-10 », espérant de façon tout à fait arbitraire, intuitive, que peut-être la condensation de la TMHQ **2** avec le déhydroisophytol **50** dérivé du linalool **17** donnerait des meilleurs résultats, ou éventuellement permettrait une purification plus aisée.

III. Résultats

III.1. Stratégie « C-10 + C-10 »

Le linalool **17** a été chloré en le traitant par ClOH dans les conditions décrites par Wolinsky.^[69] La chlorohydrine **49** est alors isolée avec un rendement modeste (59%), cela étant dû en partie à sa grande instabilité (Schéma 8). Le chlorure **49** a alors été mis à réagir avec le magnésien du chlorure de citronnellyle **25** dans les conditions de couplage utilisées précédemment pour le chloroacétal **30** (cf. chapitre 1), pour donner avec un rendement assez faible (21%) le déhydroisophytol **50**. De façon surprenante, la conversion de **49** est incomplète (44%), même lorsqu'un large excès de magnésien est utilisé.

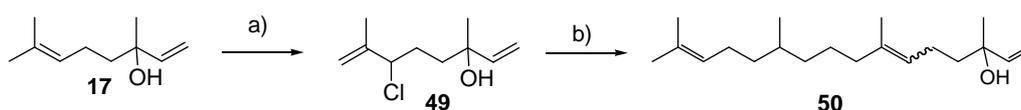


Schéma 8. Conditions : a) $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, CO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 20min. (59%) ; b) CuI (0,05éq.), THF, -5°C puis ajout du magnésien du chlorure de citronnellyle 0,5M dans le THF (2,2éq.), -5°C (21%, conversion : 44%).

Disposant cependant de quantités suffisantes du déhydroisophytol **50**, nous l'avons condensé avec la TMHQ **2** en l'additionnant lentement à une solution à reflux du quinol **2** et d'ACS dans le xylène (Schéma 9).

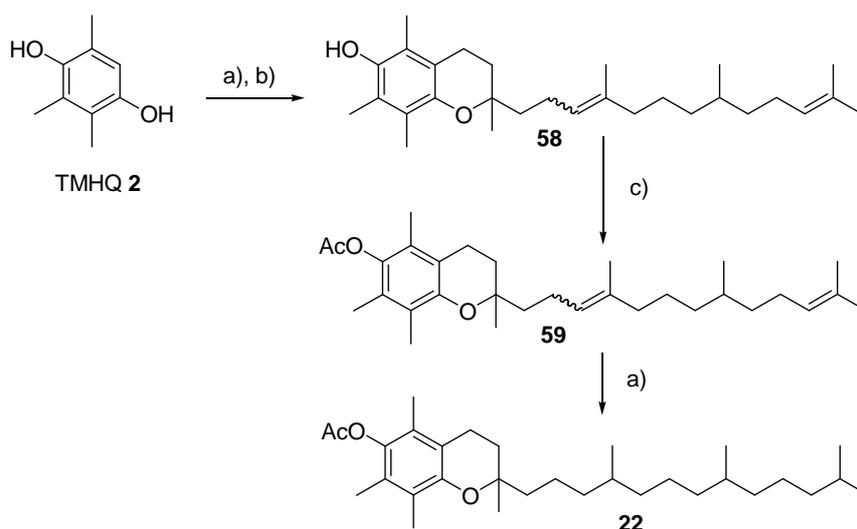


Schéma 9. Conditions : a) ACS (0,1éq.), *o*-xylène, reflux, 15min.; b) déhydrophytol **50** (1,5éq.), addition lente 30min., reflux, 5h. (50%, conversion : 71%) ; c) Ac₂O, pyridine, t.a., nuit (86%) ; c) H₂, Pd/C, AcOEt, (quant.).

Par chromatographie sur silice du produit brut de cette condensation, le chromanol **58** a pu être isolé avec un rendement moyen (50%), la conversion de la TMHQ **2** étant de 71%. Le rendement corrigé, calculé par rapport à la TMHQ **2** ayant réagi est de 70%. Ce dernier peut alors être protégé sous forme d'acétate **59** puis hydrogéner en présence de Pd/C pour donner l'acétate de (all-*rac*)-tocophérol **22**.

Le résultat de la condensation du déhydrophytol **50** avec la TMHQ **2** est plutôt satisfaisant. Il convient cependant de noter qu'une purification par chromatographie de **58** est nécessaire : possible à l'échelle utilisée (mmole), une telle purification serait évidemment difficilement réalisable à plus grande échelle. De plus, l'instabilité du chlorolinalool **49**, de même que les rendements moyens, et pire la conversion inexplicablement faible observée lors de sa condensation avec **25**, limitent sérieusement cette approche. Pour toutes ces raisons, nous l'avons définitivement abandonnée pour nous consacrer à nouveau à l'approche « **2** + C-10 + C-10 ».

III.2. Stratégie « THMQ **2** + C-10 + C-10 »

III.2.1. Etude préliminaire

Ayant échoué lors de premiers essais à purifier le produit de la condensation **2** + **17** et à déterminer la structure des produits secondairement formés, particulièrement à grande échelle, nous avons essayé d'enchaîner l'homologation en C-10 avec cette condensation, l'espoir étant bien sûr d'éliminer plus facilement à ce stade ultérieur les chromanols isomères de **52**.

L'idée était qu'une fonctionnalisation allylique de **52** et de **56**, une chloration par exemple, suivie d'un couplage avec le magnésien **25** n'affecterait pas les dérivés tricycliques **53** et **55**, ce qui aurait permis de les éliminer, par chromatographie, mieux par distillation.

Dans un premier temps, nous avons reproduit la réaction de condensation du linalool **17** avec la TMHQ **2** dans les conditions précédentes. L'addition lente de deux équivalents de linalool **17** à une solution de TMHQ **2** et d'ACS à reflux dans le xylène fournit comme précédemment un mélange de produits duquel les produits issus de la dégradation de l'alcool **17** sont éliminés facilement par chromatographie ou simplement par évaporation sous vide poussé. On isole alors une fraction majoritaire (77%). L'analyse de cette fraction (RMN, CPG-Masse) confirme la présence très majoritaire des chromanes isomères **52** et **56** avec les mêmes proportions que précédemment ($52/56 = 86 : 14$). La présence de chromanols isomères, possiblement **53** et **55**, est mise en évidence par CPG-masse. Ce mélange est alors placé dans des conditions d'acylation (Ac_2O /pyridine) pour protéger l'hydroxyle phénolique, le mélange des acétates ainsi obtenu étant alors brièvement purifié par filtration sur colonne de silice (Schéma 10).

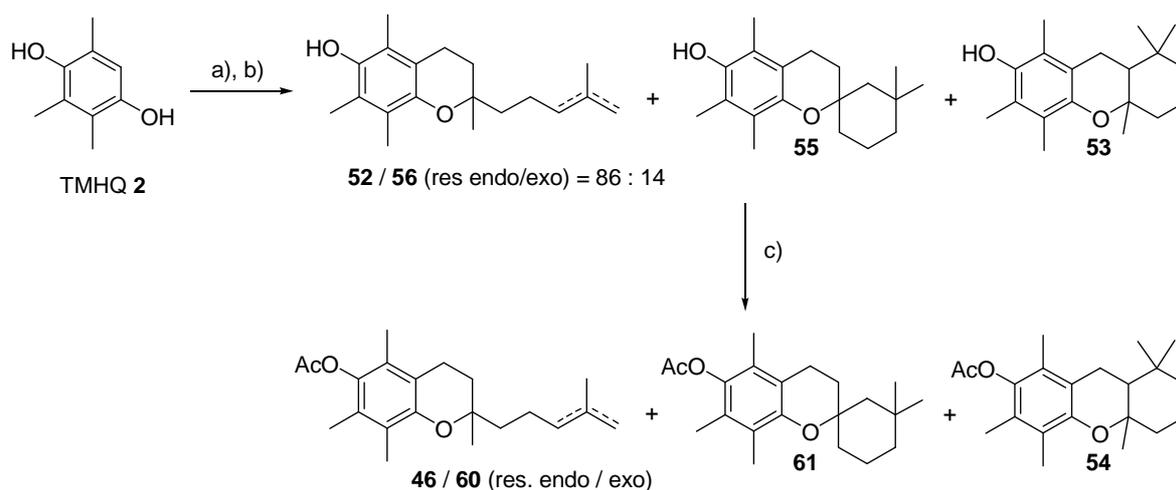


Schéma 10. Conditions : a) ACS (0,1éq.), *o*-xylène, reflux, 15min. ; b) linalool **17** (2éq.), addition lente (1h. 30min.), puis reflux pendant 2h. (77%) ; c) Ac_2O , pyridine, t.a., nuit (85%).

Ce mélange a été mis à réagir avec $Ca(OCl)_2$ et $CO_{2(g)}$ dans un mélange de dichlorométhane et d'eau comme précédemment (Schéma 11). Après quelques minutes, la réaction est terminée. L'analyse RMN 1H du brut met en évidence deux nouveaux massifs de signaux oléfiniques compatibles avec les structures espérées **47** et **62**. Ces chlorures étant supposés instables, et ils le sont effectivement, nous n'avons purifié par chromatographie qu'une petite partie de ce produit. Cette fois, les chromanols isomères se distinguaient, faiblement mais suffisamment en CCM des autres produits et nous avons pu les récupérer dans une fraction de tête de cette chromatographie. La comparaison des spectres RMN 1H et ^{13}C de cette fraction avec les données de la littérature indiquait clairement qu'il s'agissait d'un mélange des chromanols tricycliques **54** et **61** avec $54/61 = 2 : 1$.

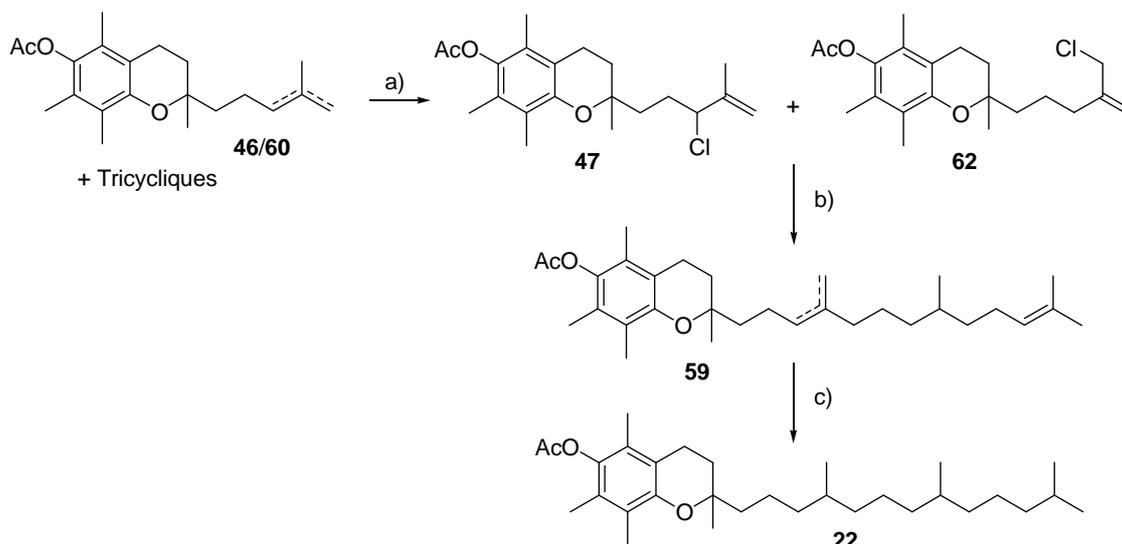


Schéma 11. Conditions : a) $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, CO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 20min. (72%) ; b) CuI (0,05éq.), THF, -5°C puis ajout du magnésien du chlorure de citronnelle 0,5M dans le THF (2éq.), -5°C , (70%) ; c) H_2 , Pd/C , AcOEt , (quant.).

Une première remarque importante est donc que, contrairement aux résultats obtenus avec le linalool **17** et une zéolite, la condensation de **2** et de **17** catalysée par ACS dans le xylène donne non seulement **54** mais également **61**. A la suite, une solution du magnésien du chlorure de citronnelle **25** dans le THF fraîchement préparée et dosée, a été ajoutée au goutte à goutte à -5°C à une solution du mélange purifié des chlorures **47** et **62** dans le THF en présence d'une quantité catalytique de CuI pour fournir, avec un rendement de 70%, un produit de couplage, lequel a alors été converti quantitativement en (all-*rac*)-tocophérol acétate **22** ayant une pureté de l'ordre de 90% (CPG) par hydrogénation sur Pd/C .

III.2.2. La voie époxyde

La chloration du produit brut de chromanisation de **2** par le linalool **17** nous a permis, comme on vient de le voir, d'éliminer, mieux de caractériser, les produits secondaires tricycliques formés lors de cette condensation et aussi d'aboutir au tocophérol visé.

Un problème mis en évidence lors de ce développement est la relative instabilité de ces produits. De plus, lors de l'isolement des chromanols et, par la suite, lors de l'étape d'acylation, des impuretés polaires (CCM), colorées apparaissent invariablement lors des diverses opérations d'hydrolyse et d'extraction : une conséquence des propriétés antioxydantes de ces produits. Les chlorures allyliques eux-mêmes se sont révélés fragiles. En outre, bien que leur R_f , en CCM, soient différents de ceux des chromanes tricycliques **54** et **61**, les différences de polarité de tous ces produits sont insuffisantes pour qu'on puisse les fractionner à ce stade. Finalement, bien que praticable sans difficulté sur une échelle de 1 à 10g, la méthodologie de chloration utilisé (CO_2 , $\text{Ca}(\text{ClO})_2$), qui est

malheureusement la seule donnant des résultats convenables en terme de sélectivité, est difficilement utilisable à très grande échelle.

Pour toutes ces raisons, nous avons porté notre choix sur l'isomérisation connue des époxydes en alcools allyliques (cf. introduction) comme moyen de fonctionnaliser les chromanols en vue de les homologuer en tocophérol. Une telle approche a déjà été utilisée en synthèse des ubiquinones, dont la structure est, somme toute, assez voisine de nos composés (Schéma 12).^[93]

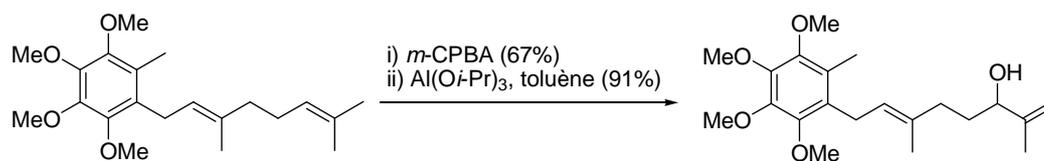


Schéma 12

On pouvait raisonnablement espérer que les époxydes dérivés des acétates des chromanols **46** et **60** auraient une bien meilleure stabilité que les chlorures **47** et **62** et de plus que leur polarité serait nettement différente de celle des dérivés tricycliques. En cas de nécessité, cette séparation aurait pu être effectuée après leur isomérisation puisqu'on pouvait supposer que les alcools auraient non seulement une polarité plus importante mais aussi un point d'ébullition plus élevé que celui des dérivés tricycliques les accompagnant. A noter enfin que, comme pour les chlorures correspondants, la présence de l'isomère exo n'est pas un inconvénient : les esters, en particuliers les acétates, dérivés d'alcools 1-alkyl-2-méthylallyliques peuvent être alkylés par les magnésiens en présence de Cu(I) pour donner les mêmes produits que les esters 2-alkylallyliques isomères (Schéma 13).

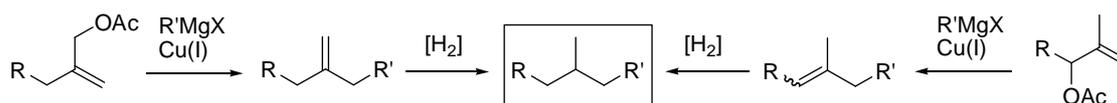


Schéma 13

Dernier point important, pour éviter une dégradation excessive à l'air, il convenait de minimiser au maximum les opérations d'extraction (« work-up ») et donc, dans la mesure du possible, d'enchaîner le maximum d'étapes sans purification des intermédiaires. Nous décrivons ci-après les résultats obtenus dans cette voie.

III.2.2.a. Vérification de la faisabilité du processus ; préparation d'échantillons authentiques

Ayant montré dans le chapitre précédent comment le citral **10** pouvait être condensé avec la TMHQ **2** pour donner après acétylation puis époxydation l'époxyde **44**, nous avons utilisé ce composé

pour préparer un échantillon authentique de l'époxyde **63** et vérifier la validité de notre nouveau plan. L'hydrogénation, dans des conditions classiques (palladium/charbon, AcOEt), de l'époxychromène **44** fournit le chromane **63** avec un excellent rendement (91%) (Schéma 14).

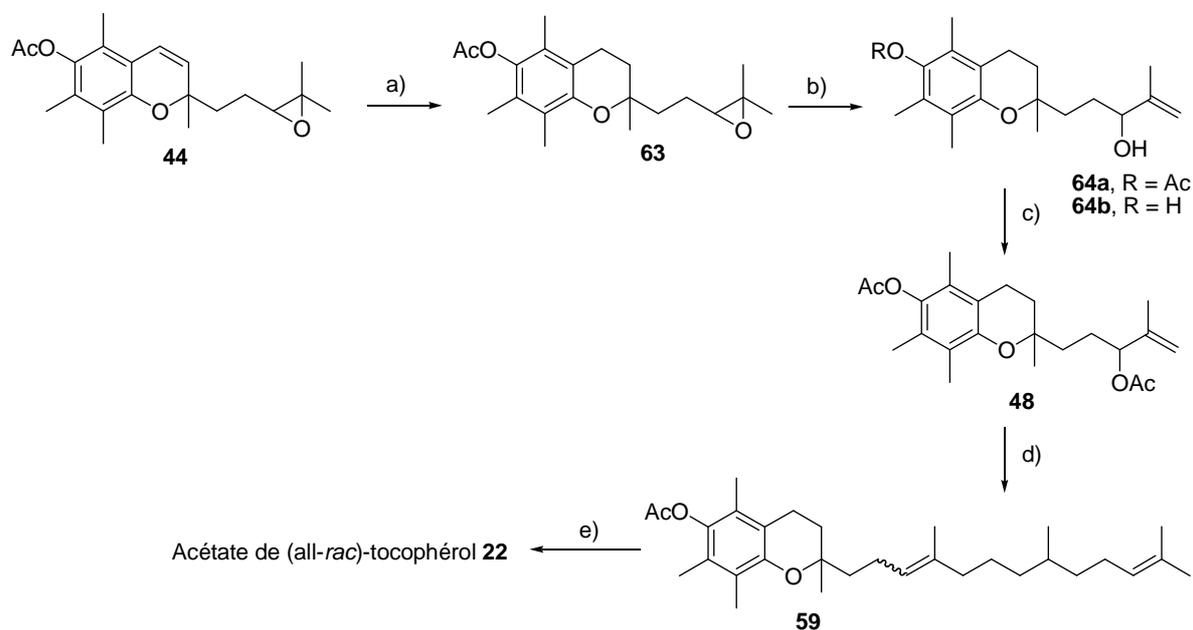


Schéma 14. Conditions : a) H₂, Pd/C, AcOEt (91%) ; b) Al(O*i*-Pr)₃ (4éq.), toluène, reflux, 24h. (95%) ; c) Ac₂O, pyridine, t.a., nuit (96%) ; d) CuI (0,05éq.), THF, -5°C puis ajout du magnésien du chlorure de citronellyle 0,78M dans le THF (2,1éq.), -5°C (89%) ; e) H₂, Pd/C, AcOEt (quant.).

Traité par Al(O*i*-Pr)₃ dans le toluène à reflux, l'époxyde **63**, donne le chromanol **64a** accompagné du produit déacétylé **64b**. Cette déacétylation partielle n'est pas gênante. Nous avons préféré, cependant, l'effectuer totalement afin de pouvoir caractériser le produit. Nous avons donc reproduit cette isomérisation en utilisant un large excès d'Al(O*i*-Pr)₃ et en prolongeant le reflux. On isole alors le phénol **64b** qui a été parfaitement caractérisé (RMN). Par traitement avec Ac₂O en excès, on obtient alors le diacétate **48** avec un très bon rendement (96%). Le traitement de ce *bis*-acétate par le magnésien **25** dans des conditions utilisées en série chromène (THF ; CuI cat.) a donné le chromane **59**, cette structure étant établie sur la base d'analyses RMN (¹H, ¹³C) et surtout par hydrogénation (H₂, Pd/C, AcOEt), ce qui donne l'acétate de tocophérol **22**.

Nous disposons donc maintenant d'un échantillon authentique de **63**, lequel peut être efficacement converti en acétate de tocophérol **22**.

III.2.2.b. Réexamen de la condensation TMHQ **2** / linalool **17**

Ayant montré que l'époxyde **63** pouvait, d'une part, être purifié, d'autre part, être homologué en tocophérol, nous avons alors essayé de voir s'il était possible d'améliorer l'étape d'hétérocyclisation, et notamment de minimiser la formation de chromanols isomères : disposant d'un

moyen de les séparer et de les caractériser, nous pouvons maintenant tenter de comprendre leur origine. Mieux, en enchaînant les étapes d'acétylation et d'époxydation avec celle de condensation, on pouvait espérer minimiser la dégradation des produits et ainsi obtenir, en analysant les mélanges bruts issus de ces trois étapes, une image plus précise des bruts issus de l'étape d'hétérocyclisation. Tous nos essais ultérieurs ont été réalisés de cette façon.

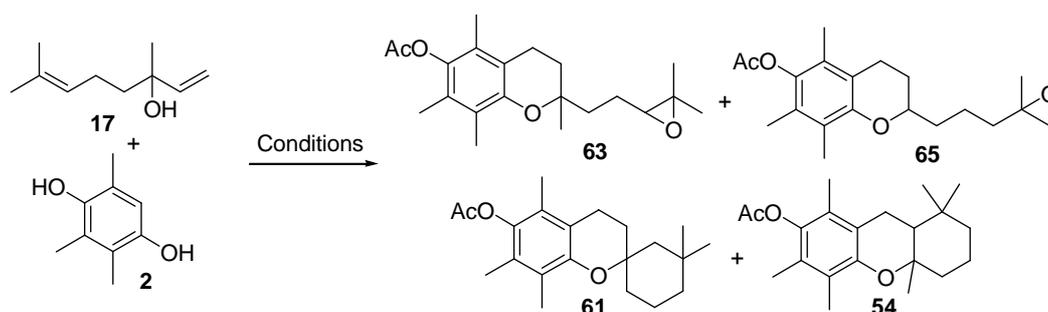
- *Condensation 2 - 17 dans le xylène et analyse des résultats*

Etant donnée la variation des rendements selon l'échelle utilisée, nous avons choisi de ne travailler qu'avec des quantités de réactifs suffisamment importantes (10-30g), l'objectif étant de pouvoir établir de façon pondérale et avec une précision acceptable le rendement des divers produits formés.

A une échelle voisine de 100 mmole de **2**, un excès de linalool **17** (2éq) est ajouté, progressivement, à la solution chauffée (reflux) du quinol **2** et d'ACS (10%) dans le xylène, le tout étant concentré sous pression réduite avant d'être traité par Ac₂O dans la pyridine. Le produit brut d'acétylation est alors brièvement purifié sur silice (filtration ; CH₂Cl₂) puis réagi avec du *m*-CPBA. Une chromatographie permet d'isoler successivement et très facilement le produit de tête, de même *R_f* que les chromanes tricycliques, les époxydes, puis le *bis*-acétate de TMHQ **41** : la séparation de chaque composant est parfaite (pas de fractions contenant des mélanges). Le rendement en époxydes **63/65** est de 38%. Nous confirmons donc que le rendement de l'étape d'hétérocyclisation est très inférieur à celui observé dans des conditions quasi identiques à l'échelle de la mmole. Dernière remarque enfin, et pas des moindres, le composé tricyclique **54** est cette fois l'unique chromanol secondairement formé : il n'y a pratiquement pas de trace du composé spiro **61** dans le spectre RMN ¹H de la fraction correspondante. Ces résultats assez surprenants nous ont conduit à mieux prendre en compte le rôle de l'eau formée dans l'étape de condensation.

Etant donné que les conditions (solvant, température, temps d'addition et de contact) sont les mêmes pour ces expériences à petite et à plus grande échelle, la seule variation possible ne peut concerner que l'élimination de l'eau qui se forme pendant la réaction. Durant les deux heures que durent ces expériences, cette eau est entraînée azéotropiquement par la vapeur de xylène. Une partie de cette eau est, bien évidemment, retenue mécaniquement à la surface du condenseur et il est permis de supposer, la taille du réfrigérant étant pratiquement la même d'une expérience à l'autre, que cette séparation d'eau est proportionnellement plus importante dans l'expérience sur 1 mmole que dans celle sur 100 mmoles. La solubilité de l'eau dans le xylène est loin d'être négligeable (0,19% (w/w) à 340°K)^[94] et ainsi donc, à petite échelle, la condensation s'effectuerait pratiquement en milieu anhydre alors qu'à grande échelle, l'eau condensée étant constamment refluée dans le réacteur on serait

constamment en milieu hydraté. Ceci nous a conduit à essayer divers solvants choisis notamment en fonction de leur haut point d'ébullition, mais aussi de leur aptitude à solubiliser l'eau. Ont ainsi été essayés : i) le dodécane, solvant apolaire ne dissolvant pratiquement l'eau ($\log S = -6,98$) ; ii) l'*o*-dichlorobenzène, solvant moyennement polaire dans lequel l'eau est très peu soluble ($\log S = -3,05$) ; iii) le sulfolane, solvant polaire miscible en toute proportion à l'eau. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2.



Essai	Conditions réactionnelles	Rdt 63/65 (proportion res.)*	Rdt 54/61 (proportion res.)*	2
1	1) 17 (2ég), ACS (10%), <i>o</i> -xylène, 110°C, 2h. ¹ ; 2) Ac ₂ O, py ² ; 3) <i>m</i> -CPBA,	38% (84/16)	10% (1/0)	12%
2	1) 17 (3ég), ACS (10%), <i>o</i> -dichlorobenzène, 185°C, 2h. ³ ; 2) Ac ₂ O, py ² ; 3) <i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ , 0°C.	51% (90/10)	9% (2/1)	-
3	1) 17 (2ég), ACS (10%), dodécane-CH ₂ Cl ₂ , 120°C, 6h. ² ; 2) Ac ₂ O, py ³ ; 3) <i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ , 0°C	60% (91/9)	8% (1/1)	-
4	1) 17 (2ég), ACS (10%), sulfolane, 185°C, 6h. ³ ; 2) Ac ₂ O, py ² ; 3) <i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ , 0°C	25% (100/0)	40% (**)	9%
5	1) 17 (2ég), Tseokar 10 [®] , dodécane-CH ₂ Cl ₂ , 120°C, 48h. ² ; 2) Ac ₂ O, py ³ ; 3) <i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ , 0°C	12% (100/0)	8% (2/1)	-

¹ Purification par filtration sur une courte colonne de silice ; ² Pas de purification ; ³ Purification par distillation

* Rapport déterminé par RMN (en%) ; ** Mélange d'au moins 4 chromanols dans lequel **54** prédomine

Tableau 2

Dans le dodécane (Essai 3), la condensation s'avère très lente, ceci étant dû à la très faible solubilité de la TMHQ **2** dans ce solvant. Ce problème a été contourné en dissolvant initialement **2** dans le CH₂Cl₂ puis en diluant au dodécane (dodécane/CH₂Cl₂ = 9 : 1). Les époxydes **63** et **65** sont alors obtenus avec une très bonne sélectivité et un bon rendement (60%). Les produits secondaires (8%) sont les chromanes tricycliques **54** et **61** (**54/61** = 1 : 1).

Pour comparaison, nous avons également tenté un essai avec le « Tséokar 10[®] » comme décrit dans la littérature. Nous n'avons pu reproduire parfaitement le résultat d'Odinokov,^[89] et ceci aussi

bien à la température qu'il utilise (110°C) qu'à 185°C ; probablement dû au problème de solubilité que nous venons d'évoquer, la conversion reste très faible après plusieurs heures (Essai 5). Une dilution au CH₂Cl₂ comme précédemment améliore un peu les choses puisqu'on isole alors l'époxyde **63** (12%), exempt d'isomère **65**, à côté de 8% du mélange des chromanes **54** et **61** (**54/61** = 2 : 1) ; fait nouveau par rapport au résultat d'Odinokov, aussi bien **54** que **61** sont formés.

Le dichlorobenzène (Essai 2) donne un résultat assez voisin du mélange dodécane/CH₂Cl₂. Le rendement en époxydes est un peu plus faible (51%) mais le rapport **63/65** est pratiquement le même, de même que le rapport **54/61**.

Dans le sulfolane (Essai 4), où l'eau est totalement miscible, de plus grosses différences apparaissent. Comme pour l'expérience avec la zéolite (Essai 5), seul l'époxyde **63** est obtenu. Plus frappant encore, les chromanes secondaires, dont **54** et **61** ainsi que divers isomères non identifiés (RMN) sont cette fois largement majoritaires !

Pour résumer, en opérant à haute température dans un milieu peu polaire dans lequel l'eau est nécessairement séparée au fur et à mesure de sa formation, la sélectivité de l'étape de chromanisation est améliorée. On isole 60% des époxydes visés, très peu (8%) des chromanes tricycliques se formant dans ces conditions.

- *Analyse des résultats*

Outre la bonne sélectivité en faveur des chromanols **52** et **56** visés dans le dodécane, une observation très importante est la formation exclusive du chromanol **53** dans le xylène, résultat qui contraste singulièrement avec celui obtenu dans le dodécane, également dans le xylène à l'échelle de la mmole puisqu'alors un mélange des deux chromanes **53** et **55** se forment. Nous venons de voir que le seul facteur qui puisse être invoqué pour expliquer ces phénomènes est la présence, ou non, de l'eau formée dans ce milieu.

Comme on l'a vu précédemment, le dérivé spiro **55** ne peut provenir que de la cyclisation du myrcène **16**. Par contre **53** peut se former aussi bien à partir du linalool **17** que du myrcène **16**. La question de savoir si dans toutes ces expériences le linalool **17** est d'abord déshydraté en myrcène **16** qui se condense alors avec **2** se pose.

Dans le xylène, à l'échelle de 100 mmoles, nous venons de voir que le milieu est constamment hydraté. La déshydratation du linalool **17** en myrcène **16** est donc, dans ces conditions, vraisemblablement réversible : **55** ne se forme pas et le véritable réactif est le linalool **17**. Par contre, dans le dodécane, et à des degrés divers, dans le dodécane et l'*o*-dichlorobenzène ainsi que dans le xylène à toute petite échelle, l'eau est progressivement éliminée et la chromanisation met en jeu, sans

doute toujours le linalool **17**, mais aussi le myrcène **16** : l'observation du chromane **55** atteste de sa formation. De plus nous avons détecté l'ocimène, pas le myrcène par contre, dans les produits volatiles récupérés lors de la concentration sous vide du produit de condensation dans le xylène.

Reste bien sûr à expliquer la variation du rapport chromanols **52-56** « bicycliques » / chromanols tricycliques **53-55**, un autre point méritant discussion étant l'absence d'isomérisation dans le sulfolane (ou dans les conditions d'Odinokov). Nous pensons que le facteur « eau » permet d'expliquer tous ces phénomènes.

Bien qu'il n'est pu être caractérisé, sa cyclisation étant sans doute plus rapide que sa formation, on peut raisonnablement admettre l'*o*-géranylTMHQ **51** est l'intermédiaire clé conduisant aux chromanols **52** et **53**.

Il a été suggéré dans des cas très voisins que la cyclisation acido-catalysée de tels dérivés mettait en jeu l'OH phénolique comme agent protonant. La protonation d'un groupement hydroxyle alcoolique ou phénolique est infiniment plus rapide que celle d'une liaison double carbone-carbone.^[95] Dans cette hypothèse, très raisonnable, la protonation intramoléculaire de la chaîne géranyle par l'ion hydroxonium ainsi généré doit être cinétiquement favorisée, pour des raisons entropiques, par rapport à un processus intermoléculaire (Schéma 15).

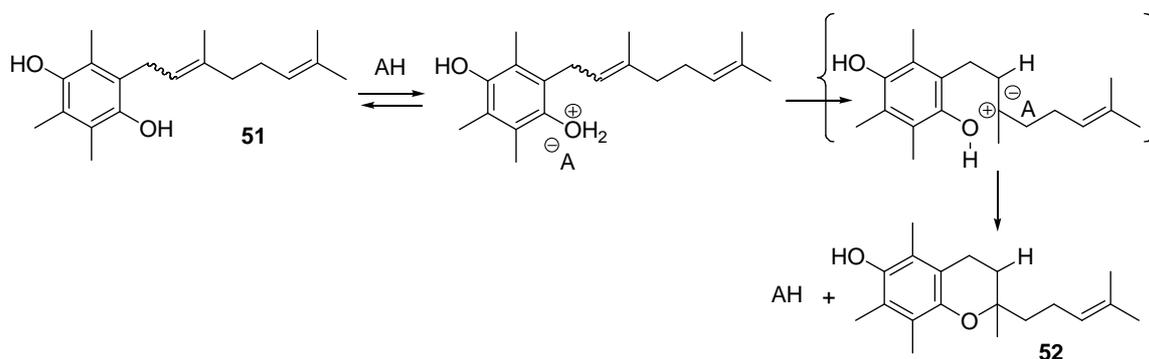


Schéma 15

Bien évidemment, le carbocation ainsi formé se cyclise immédiatement par attaque de l'hydroxyle voisin. Il n'est pas inutile de mentionner que des ions hydroxonium phénoliques sont particulièrement aptes à protoner une oléfine, y compris de façon intermoléculaire. Récemment Yamamoto a montré qu'un phénol homochiral complexé à SnCl₄ induisait la cyclisation asymétrique de chaînes farnésyles.^[96]

En conséquence, à température élevée, la cyclisation du dérivé géranyle **51** en chromanol **52** devrait être nettement favorisée par rapport au processus conduisant au chromanol tricyclique **53** : les vitesses varient avec le terme $-T\Delta S^\ddagger$; dans le second cas, seul un processus de protonation bimoléculaire peut induire la cyclisation (Schéma 16).

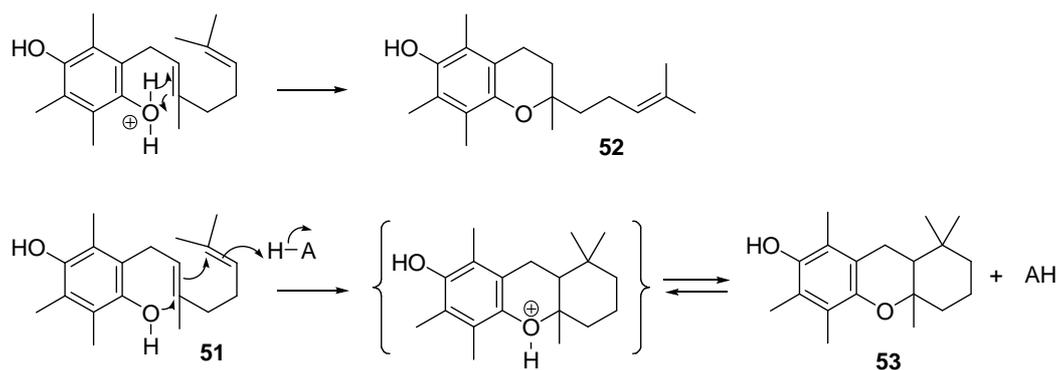


Schéma 16

Reste à expliquer pourquoi la formation de dérivés chromanols tricycliques est dominante dans le sulfolane, et aussi pourquoi seul l'époxyde **63** est isolé dans ces conditions. Là encore, le facteur « eau » nous paraît jouer un rôle crucial.

Dans le sulfolane, l'eau est parfaitement soluble. Les condensations dans ce solvant se font donc en milieu polaire et protique. Il se forme, comme on l'a vu, un mélange complexe de chromanols isomères qui rappelle ceux décrits dans la littérature pour la condensation de divers diphenols analogues de la TMHQ avec le linalool **17** dans AcOH en présence de $ZnCl_2$.^[97] Par analogie avec le problème de cyclisation cationique du squalène,^[98] on peut suggérer que dans un tel milieu, la chaîne géranyle adopte préférentiellement une conformation repliée. Dans cette hypothèse la protonation de l'insaturation terminale du résidu géranyle doit être assistée par la seconde, le résultat étant une stabilisation du carbocation formé par la liaison double carbone-carbone voisine : ce cation se cyclise rapidement et comme il est dit dans une publication traitant d'un problème très similaire : « being paid in the ground state, the substantial negative entropy change normally accompanying that spatial arrangement does not appeared in the activation energy required for the bicyclisation to occur ».^[99] Pour résumer, en milieu aqueux, la formation du chromanol tricyclique **53** peut devenir compétitive, comme cela est observé. Par contre en milieu peu polaire et « anhydre » (expérience dans le dodécane) le repliement de la chaîne géranyle ne doit pas être favorisé (interaction lipophile avec le solvant) et le processus de monocyclisation doit être maintenant le seul favorisé sur un plan entropique, et cela d'autant plus que la température sera élevée : la variation d'entropie est quasi nulle pour la monocyclisation, mais cette fois très négative pour le processus de bicyclisation.

Pour l'expérience dans le xylène (échelle 100 mmoles), cet effet entropique dû à l'eau peut jouer, ce qui implique la moindre proportion de produits tricycliques observés dans le xylène en travaillant sur 1 mmole.

Enfin pour l'isomérisation **52/56**, il est connu que la vitesse de protonation d'une oléfine est proportionnelle à l'acidité de Hammett (H_0) de l'acide utilisé. Bien évidemment, en milieu aqueux, pour un acide donné, cette acidité diminue : l'acide est alors l'ion hydroxonium. Ceci explique

l'absence d'isomérisation dans le sulfolane par comparaison à ce qui est observé dans le dodécane, où l'acide est constamment déshydraté : l'acide camphosulfonique perd son eau d'hydratation lorsqu'on le dissout dans AcOEt à chaud.

Comme nous l'avons déjà indiqué la protonation d'une oléfine est plus lente que celle d'un groupement hydroxyle. Par conséquent, la cyclisation de l'*o*-géranylTMHQ **51**, induite intramoléculairement par l'ion hydroxonium voisin, doit être plus rapide que son isomérisation : **56** résulte donc uniquement, selon toute vraisemblance, de l'isomérisation de **52**.

III.2.2.c. Etude du couplage du magnésien **25** avec les acétates allyliques

Le traitement à l'isopropylate d'aluminium en excès dans le toluène à reflux du mélange des époxydes régioisomères **63** et **65** fournit avec un rendement élevé (95%) un mélange des hydroxychromanols **64b** et **66** alors convertis en *bis*-acétates **48** et **67** correspondants (Schéma 17).

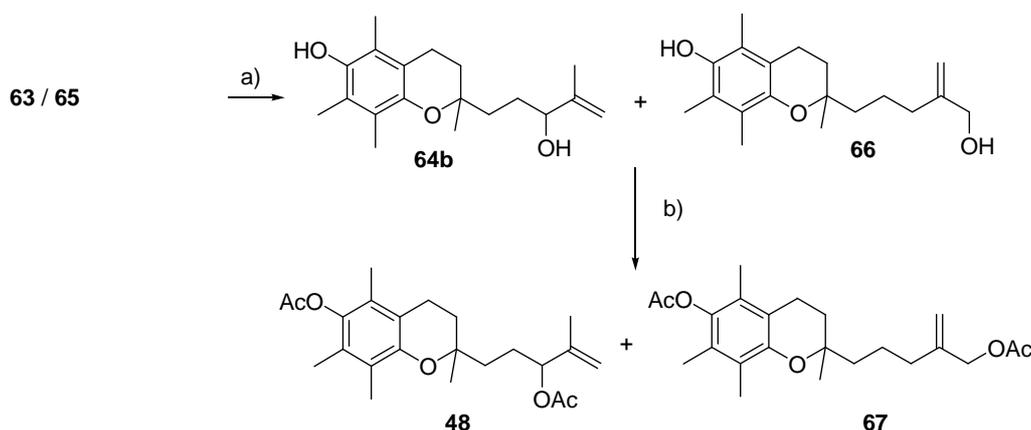


Schéma 17. Conditions : a) $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ (4éq.), toluène, reflux, 24h. (95%) ; c) Ac_2O , pyridine, t.a., nuit (93%).

Il a été mentionné dans le chapitre 1 qu'en série chromène de tels acétates pouvaient être condensés avec le magnésien **25**, une hydrogénation donnant alors le tocophérol visé. Il est apparu lors de ces premiers essais qu'un excès d'organomagnésien était nécessaire pour observer une conversion complète des acétates allyliques. Notre objectif étant la conception d'une synthèse économique, nous avons étudié cette étape d'homologation avec l'espoir que des conditions (catalyseur) pourraient être trouvées pour améliorer la sélectivité de cette alkylation.

Un autre problème, lequel, in fine n'en était pas un, méritaient aussi d'être examiné concernait la régiosélectivité de ce couplage de Wurtz. La présence dans les spectres RMN des produits bruts de condensation de signaux parasites dans la région des protons vinyliques faisant penser que la régiosélectivité était incomplète ; ce qui bien sûr aurait été très préjudiciable : on ne voit pas bien comment ces régioisomères pourraient être éliminés.

Ultérieurement, il est apparu que ces traces d'impuretés provenaient, non pas de l'étape de couplage proprement dite mais de la présence dans certains lots de citronellool utilisés de traces d'alcool isomère. Fort heureusement, cette isomérisation ne concernait, selon toute vraisemblance, que l'insaturation, l'hydrogénation finale, conduisant au tocophérol, faisant disparaître ces produits.

Cette étude de l'homologation des esters **48** et **67** s'est révélée utile cependant, et permis de réduire, dans une certaine mesure, la quantité de magnésien **25** requise pour une conversion complète de ces esters en tocophérol. L'exposé de ces résultats est précédé d'une brève revue sur ces réactions et notamment des solutions qui ont été proposées dans la littérature pour améliorer la sélectivité de tels couplages.

Analyse de la littérature

La substitution d'acétates allyliques est une réaction très bien étudiée de la littérature.^[100] Deux problèmes majeurs apparaissent : i) la régiosélectivité du processus d'alkylation (α vs γ) ; ii) l'attaque du groupement carbonyle des ions acétates formés ou du motif acétoxy des acétates initiaux par l'organométallique (Schéma 18).

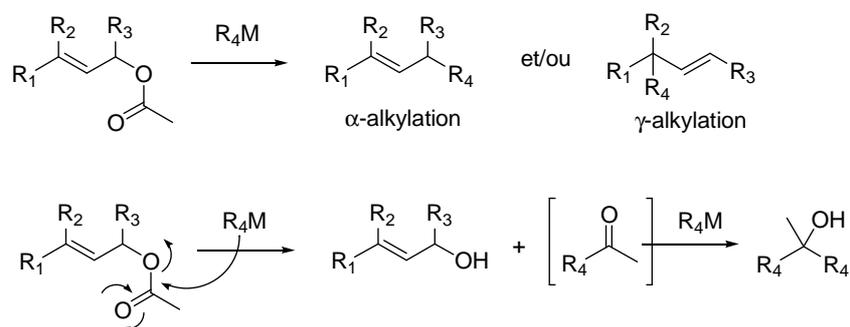


Schéma 18

Etant donné l'abondance de publications traitant de ces problèmes, nous limiterons cette revue à celles de Goering et de Bäckvall, qui sont les seuls à avoir mené une étude systématique de ces réactions d'alkylation.

Les sélectivités dépendent de nombreux facteurs. Pour un même solvant, elles dépendent : i) du temps d'addition ; ii) de la température ; iii) de la nature du catalyseur utilisé ; iv) de la structure du système allylique.

Au début des années 80, Goering^[101] a étudié particulièrement l'alkylation d'esters allyliques par des organocuprates utilisés en quantité stœchiométrique. En variant la structure de l'organocuprate

utilisé, la sélectivité α vs γ a pu être dans une large mesure contrôlée. Quelques exemples sont rappelés dans le schéma 19.

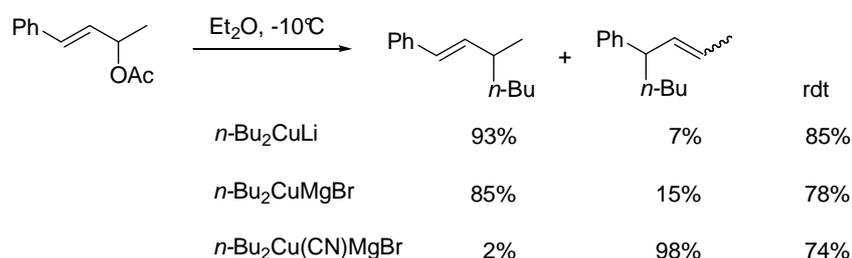


Schéma 19

Bien que, les rendements soient élevés et la sélectivité acceptable, l'inconvénient est que le rendement par groupe alkyle engagé est nécessairement faible ($\leq 50\%$). De plus, tous ces réactifs ont une stabilité modérée et il est donc toujours nécessaire d'utiliser plusieurs équivalents de l'organométallique pour observer une conversion complète du substrat. Pour ces raisons, Goering s'est ensuite intéressé à la méthode catalytique, qui conduit à de très bons rendements avec moins d'organométallique. De plus, pour résoudre le problème de l'attaque du groupement carbonyle du résidu acétique, avec formation d'alcools, Goering^[102] propose l'utilisation des pivalates allyliques correspondants. Il montre qu'alors une très grande sélectivité peut être observée mais que celle-ci dépend fortement du sel de cuivre utilisé. L'utilisation d'une quantité catalytique (1-3%) de sels cuivreux de structure CuX, avec X = I, Br, Cl, CN dans l'éther permet d'obtenir de façon régiosélective, soit le produit d' α -alkylation (CuCN), soit le produit d' γ -alkylation (CuI) (Schéma 20).

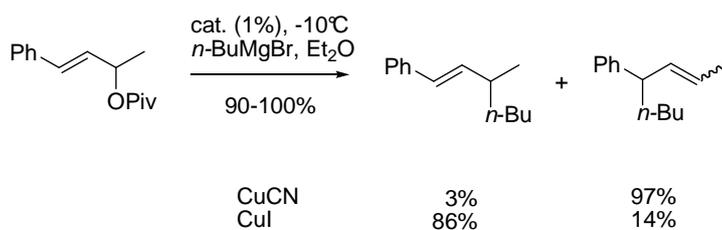


Schéma 20

Bäckvall a lui étudié plus particulièrement la réactivité de l'acétate de géranyle. Dans le cas de ces acétates allyliques primaires, Bäckvall et son équipe^[103] ont montré qu'en utilisant le catalyseur de Kochi (Li₂CuCl₄) dans le THF, le produit de γ -alkylation était favorisé lorsque : i) le temps d'addition du grignard est plus long ; ii) la température d'addition est plus élevée ; iii) la quantité de catalyseur est plus importante. Par exemple, l'acétate de géranyle fournit avec le bromure de butylmagnésium le produit d' α -alkylation avec une sélectivité quasi parfaite à -30°C alors qu'à 0°C , la γ -alkylation devient prépondérante (Schéma 21).

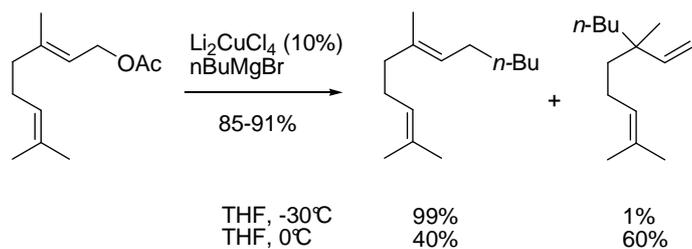


Schéma 21

Il montre également que la régiosélectivité α vs γ de ces substitutions peut, lorsque CuCN est le catalyseur, être totalement inversée en utilisant le THF comme solvant à la place de l'éther (Schéma 22).

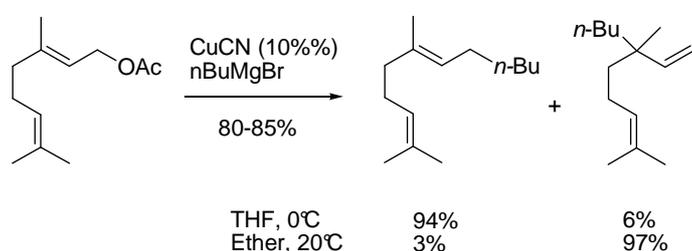


Schéma 22

Plus récemment, Van Koten et Bäckvall^[104] ont décrit l'utilisation d'un complexe CuSR avec R=diméthylaminobenzyle pour réaliser ces substitutions (Schéma 23). Toujours avec l'acétate de géranyl, des rendements quantitatifs et des régiosélectivités parfaites sont atteints.

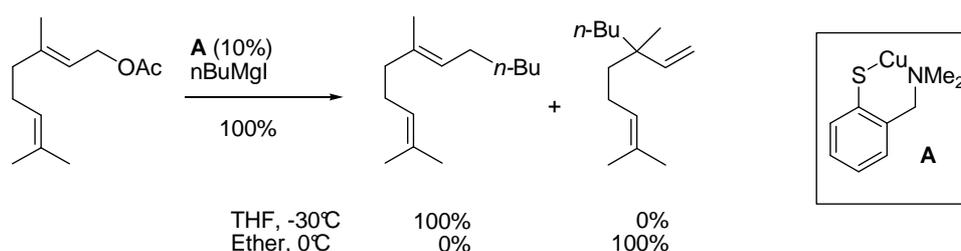


Schéma 23

Deux espèces catalytiques seraient en compétition (Schéma 24). En présence de sels de Cu(I), il se forme l'espèce catalytique **A**, laquelle peut également réagir avec une molécule de magnésien pour donner le cuprate **B**. Dans les cas les plus simples, il semblerait, que la régiosélectivité soit contrôlée par la formation de l'une ou l'autre de ces 2 espèces, le cuprate **A** conduisant au produit de γ -alkylation, le cuprate **B** favorisant la formation du produit d' α -alkylation.

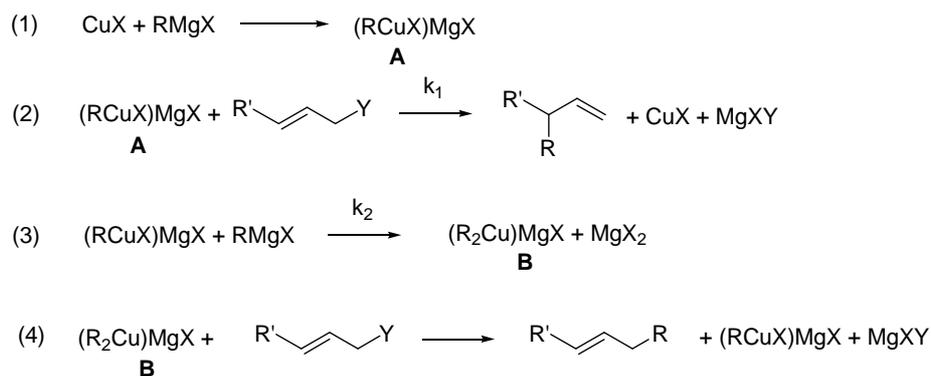


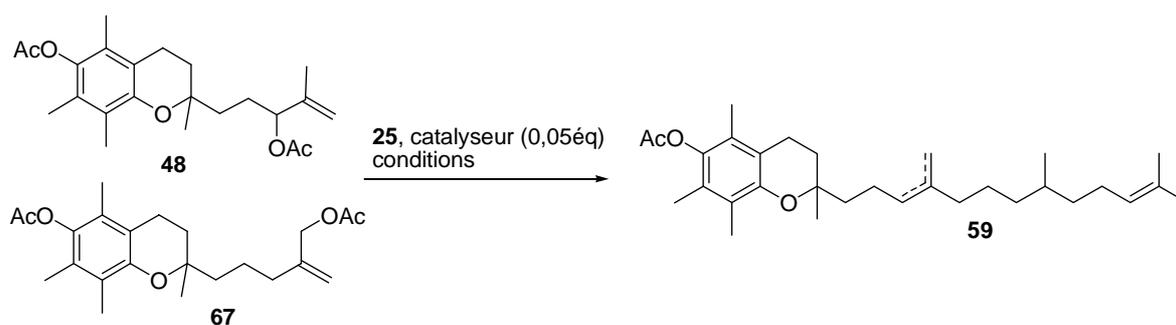
Schéma 24

L'incidence du solvant sur la régiosélectivité s'expliquerait par la solubilité de ces espèces : seule l'espèce soluble dans un solvant donné serait active.

Résultats

En s'inspirant des conditions décrites dans la littérature précédente, le mélange des acétates **48** et **67** a été mis en réaction avec le magnésien du chlorure de citronnelyle **25** dans différents solvants et en présence de divers sels de cuivre.

Une série d'essais a d'abord été effectuée en utilisant du THF comme solvant, la seule variable étant la nature du catalyseur utilisé (Tableau 3).



Essai	Catalyseur	25 (éq.)	Conditions	rdt (%)
1	CuI	2	THF, -5°C	89
2	CuCl	2	THF, -5°C à t.a.	Pas de réaction
3	CuCN	2	THF, -5°C à t.a.	Pas de réaction
4	CuCN.2LiCl	2	THF, -5°C à t.a.	Pas de réaction
5	CuCO ₂ thiophène	2	THF, -5°C à t.a.	Pas de réaction

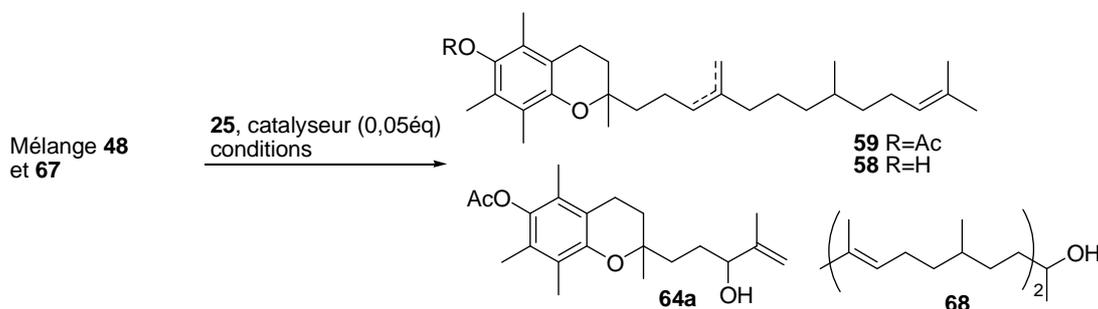
6	Li ₂ CuCl ₄ 0,1M THF	2	THF, -5°C	85
7	Cu(acac) ₂	1,5	THF, -5°C	82
8	CuOTf 0,1M benzène	1,5	THF, -5°C	80
9	CuSR *	1,2	THF, LiI, -5°C à t.a.	Pas de réaction

* R = diméthylaminobenzyl

Tableau 3

L'utilisation de CuI ou du catalyseur de Kochi (Essais 1 et 6), permet l'obtention de l'acétate de déhydrocophérol **59** avec des rendements acceptables (respectivement 89% et 85%). De façon plus surprenante, les conditions décrites par Lipschutz et van Koten-Backwall (Essai 3 et 9) s'avèrent inefficaces dans ce cas. Il en est de même pour le CuCl (Essai 2). En revanche, de bons résultats sont obtenus avec CuOTf fraîchement préparé ainsi qu'avec du Cu(acac)₂ (Essais 7 et 8). Les analyses par RMN ¹H et ¹³C des produits obtenus dans ces conditions ne révèlent pas la présence de produit d' α -alkylation. Dans chaque cas, un excès de magnésien **25** est nécessaire pour avoir une conversion complète. Ceci peut s'expliquer de deux façons. Tout d'abord, il peut se former du *bis*-citronellylméthylcarbinol **68** par attaque direct du magnésien sur la fonction carbonyle de l'acétate. Cependant, dans les essais précédents, cet alcool **68** n'a pas été décelé, et on n'observe pas non plus d'éventuels produits de déacétylation. Deuxièmement, ce qui est plus vraisemblable ici, l'organocuprate formé intermédiairement doit être de stabilité modérée. Il a été signalé plusieurs fois que la vitesse de décomposition des alkylcuprates est assez proche de celle du processus d'alkylation.^[105]

Nous avons alors décidé de reproduire les essais précédents en utilisant cette fois l'éther diéthylique comme solvant (Tableau 4), le magnésien **25** étant alors, bien évidemment, préparé dans ce solvant.



Essai	Catalyseur	25 (éq.)	Conditions	59 *	58 *	68 **	64a *
1	CuI	2	Et ₂ O, -5°C	10	-	39	68
2	CuCN	2	Et ₂ O, -5°C	17	15	43	45

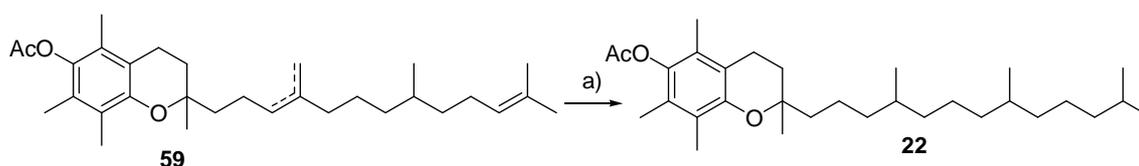
3	Li ₂ CuCl ₄ 0,1M THF	2	Et ₂ O, -5°C	67	8	6	17
4	CuOTf 0,1M benzène	1,5	Et ₂ O, -5°C	81	-	-	-
5	CuSR ^{***}	1,2	Et ₂ O, LiI, -5°C	51	-	-	-

* Rdt (%) ; ** Rdt / quantité de **25** introduit ; *** R = diméthylaminobenzyl

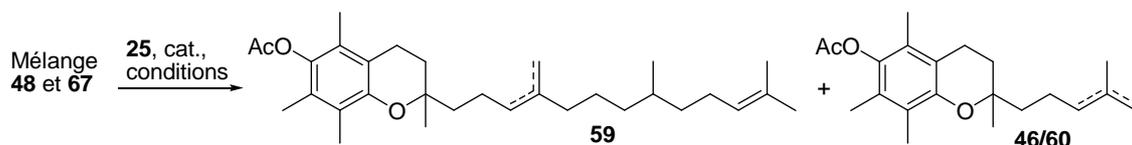
Tableau 4

Les résultats sont assez variés et dans l'ensemble moins bons que ceux obtenus dans le THF. Les faits les plus marquants sont les suivants. Avec CuI ou CuCN comme catalyseur, il se forme de façon importante, à coté des produits de déacétylation **58** et **64a**, l'alcool **68** résultant de la double addition du magnésien de citronnellyle **25** sur le groupe carbonyle d'un résidu acétate (Essais 1 et 2). A noter que cette attaque affecte le groupe carbonyle de l'acétate secondaire ; conséquence du fait que ce groupe carbonyle soit moins enrichi électroniquement que l'acétate phénolique. Avec le catalyseur de Kochi (Essai 3), le produit de couplage **59** est majoritairement obtenu. Enfin, avec CuOTf (Essai 4), on retrouve le résultat obtenu dans le THF (Essai 8, tableau 3). Le catalyseur décrit par van Koten-Backvall (Essai 5) conduit au produit de couplage **59** avec un rendement moyen, alors qu'il était inefficace dans le THF (Essai 9, tableau 3).

Après hydrogénation des mélanges d'isomères issus de ces couplages (Schéma 25), la pureté de l'acétate de (all-*rac*)-tocophérol **22** obtenu a été vérifiée : à chaque fois elle était supérieure à 90% (RMN, CPV) et le produit analogue à un échantillon authentique.

Schéma 25. Conditions : a) H₂, Pd/C, AcOEt (quant.).

Par curiosité, nous avons également tenté de catalyser la réaction de couplage avec d'autres espèces métalliques (Tableau 5). En effet, quelques publications récentes mentionnent l'utilisation de CoCl₂^[106] ou de Fe(acac)₃^[107] pour catalyser des réactions analogues de couplage de dérivés allyliques avec des magnésiens.



Essai	Catalyseur (éq.)	25 (éq.)	Conditions	59 (%)	46/60 (%)
1	CoCl ₂ (0,05)	5	THF, -5°C	28	50
2	Co(BPI)(OAc) (0,05)	3	THF, -5°C	-	94
3	Fe(acac) ₃ (0,05)	2	THF, -5°C à t.a.	Pas de réaction	

Tableau 5

Avec CoCl₂ ou Co(BPI)(OAc) (Essais 1 et 2), il se forme majoritairement les produits de réduction **46** et **60** (Essais 1 et 2). Avec CoCl₂, le produit de couplage **59** se forme mais en faible proportion (28%). Aucune alkylation n'est observée avec Fe(acac)₃ (essai 3).

Nous avons aussi voulu voir si l'utilisation d'un pivalate, comme le proposait Goering, améliorerait les rendements en produit d'alkylation par rapport au magnésien. Le *bis*-pivalate **69** a été préparé avec un très fort rendement (96%) par traitement de l'hydroxychromanol **64b**, issu de l'isomérisation de l'époxyde **63** qui avait été obtenu seul lors de la condensation dans le sulfolane, par le chlorure de pivaloyle (Schéma 26).

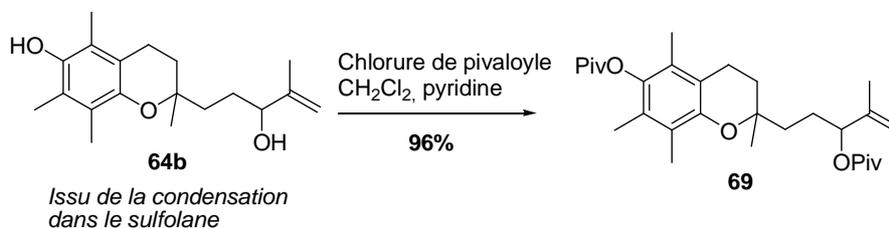
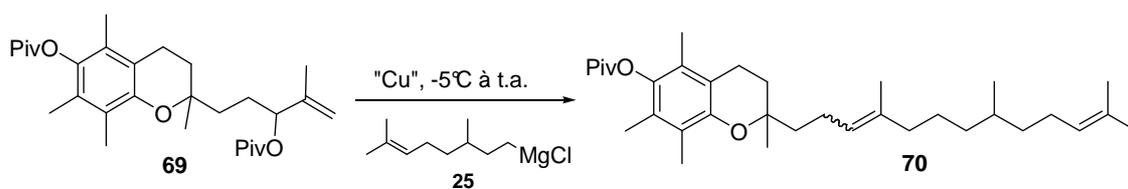


Schéma 26

Comme précédemment, différents catalyseurs ont été testés, soit dans le THF, soit dans l'éther (Tableau 6).



Essai	Catalyseur (éq.)	25 (éq. / solvant)	Rendement (%)
1	Li ₂ CuCl ₄ 0,1M THF (0,05)	2 / THF	86

2	CuI (0,05)	2 / THF	Pas de réaction
3	CuCl (0,05)	2 / THF	Pas de réaction
4	CuCN (0,05)	2 / THF	Pas de réaction
5	CuCN (0,02)	2 / Et ₂ O	Pas de réaction
6	CuCO ₂ thiopène (0,05)	2 / Et ₂ O	Pas de réaction

Tableau 6

De façon étonnante, seul le catalyseur de Kochi permet d'obtenir le produit de couplage désiré **70** avec un très bon rendement. L'utilisation de CuCN, préconisé par Goering dans d'autres cas, est totalement inefficace, et ceci aussi bien dans le THF que dans l'éther diéthylique (Essais 4 et 5).

Pour résumer, plusieurs conditions réactionnelles ont permis l'homologation, par le magnésien **25**, du mélange des chromanes acétates **48** et **67**. Le THF s'est avéré être le solvant de choix pour cette réaction et les meilleurs catalyseurs sont CuI, Li₂CuCl₄, Cu(acac)₂ et CuOTf ; les deux derniers permettant l'utilisation de seulement 1,5 équivalent de magnésien **25**.

IV. Conclusion du chapitre 2

L'obtention de l'acétate de tocophérol **22** à partir de linalool **17** a été réussie selon les deux approches envisagées. La voie « C-10 + C-10 » s'avère cependant peu pratique du fait de la difficulté d'obtenir le déhydrophytol **50** à partir du linalool **17** avec un bon rendement.

Bien que tout aussi difficile, l'approche « TMHQ **2** + C-10 » a été menée à bien et les résultats obtenus sont plutôt satisfaisants par comparaison avec ce qui est décrit dans la littérature : la condensation entre le TMHQ **2** et le linalool **17** menée dans le dodécane avec l'acide camphosulfonique comme catalyseur à température élevée permet d'obtenir les chromanols visés avec une bonne sélectivité par rapport à l'hydroquinone engagée ; la formation de chromanols tricycliques est minimale dans ces conditions. Couplée avec une acétylation, une époxydation puis une isomérisation, préféré à la méthode plus classique de chloration allylique, a permis d'obtenir de façon efficace l'acétate de (all-*rac*)-tocophérol **22** pur dans un nombre très restreint d'étapes par rapport aux procédés existants. Dans le meilleur des cas, en utilisant lors de l'étape d'hétérocyclisation un mélange de dodécane et de CH₂Cl₂ et lors de l'étape d'homologation, du CuI dans le THF, l'acétate de (all-*rac*)-tocophérol **22** est obtenu avec un rendement global de 47% à partir de la TMHQ **2**.

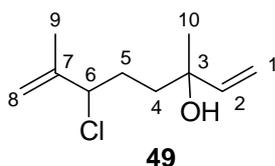
Bibliographie - Chapitre 2

- [86] Pour une revue sur les cannabinoïdes, voir : Morimoto, S.; Taura, F.; Shoyama, Y. *Current Topics in Phytochemistry* **1999**, *2*, 103-113.
- [87] Voir, par exemple : a) Petržilka, T. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1102 ; b) Stern, M. H.; Regan, T. H.; Maier, D. P.; Robeson, C. D.; Thweatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1264-1269.
- [88] Ichikawa, T.; Kato, T. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1968**, *41*, 1224-1228.
- [89] Odinokov, V. N.; Spivak, A. Y.; Emelianova, B. I.; Kutepov, B. I.; Khalilov, L. M. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2001**, *50*, 2227-2230.
- [90] Matsui, M.; Matsumoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, *68*, 2637-2661.
- [91] Rienacker, R. *Chimia* **1973**, *27*, 97-99.
- [92] Hedge, S.G.; Vogel, M.K.; Saddler, J.; Hrinyo, T.; Rockwell, N.; Haynes, R.; Olivier, M.; Wolinski, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 441-444.
- [93] Eren, D.; Keinan, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4356-4352.
- [94] Abraham, M.; Le, J. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 868-880 ; Chernoglazova, F.S.; Simulin, Y.N. *Zh. Fiz. Khim.* **1976**, *50*, 809 ; *Chem. Abs.* **1976**, *84*, 185519.
- [95] Mechoulam, R.; Yagen, B. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 5349-5352.
- [96] a) Nakamura, S.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131-8140; b) Ishibashi, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11122-11123; c) Kumazawa, K.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2551-2554; d) Ishihara, K.; Nakamura, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906-4907; e) Nakamura, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5124-5137; f) Ishibashi, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *The Chemical Record* **2002**, *2*, 177-188.
- [97] Stern, M.H.; Regan, T.H.; Maier, D.P.; Robeson, C.D.; Thweatt, J.G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1264-1269.
- [98] Van Tamelen, E. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 111-120; Van Tamelen, E. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 152-158; Johnson, W.S. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 33-41.
- [99] Kronja, O.; Orlovic, M.; Humski, K.; Borsic, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2306-2308.
- [100] *Organometallics in Synthesis*; Schlosser, M. Ed.; Wiley : Chichester, 1994 ; Posner, G.H. *Org. React.* **1975**, *22*, 253 ; Lipshutz, B.H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 135 ; Magid, R.M. *Tetrahedron Rev.* **1980**, 1901.
- [101] Goering, H.L.; Kantner S.S.; Seitz, E.P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5495-5499 ; et publications précédentes dans la même série.
- [102] Tseng, C.C.; Paisley, S.D.; Goering, H.L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2884-2891.
- [103] Bäckvall, B.E.; Sellen, M.; Grant, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6615-6621.
- [104] Persson, E.S.; van Klaveren, M.; Grove, D.M.; Backvall, J-E.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 351-359 ; Meuzelaar, G.J.; Karlstrom, A.S.; van Klaveren, M.; Persson, E.S.; del Villar, A.; van Koten, G.; Backvall, J-E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2895-2903.
- [105] Goering, H.L.; Kantner, S.S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 422 ; Levisalles, J.; Rudler-Chauvin, M.; Rudeler, H. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *136*, 103 ; Trost, B.M.; Klun, T.P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4256.
- [106] Tsuji, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137-4139.
- [107] Fürstner, A.; Méndez, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5355-5357.

Chapitre 2 – Partie expérimentale

6-Chloro-3,7-diméthyl-octa-1,7-dien-3-ol, 49

C₁₀H₁₇ClO
M.M. : 188,69 g/mol
Huile jaune

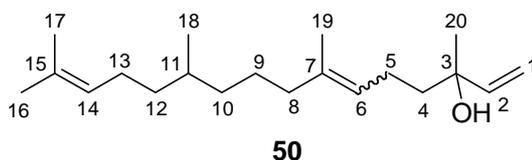
*Chloration du linalool*

Dans un ballon de 500mL, le linalool **3** (500mg, 3,24mmol, 1éq) est mis en solution dans le CH₂Cl₂ (21mL) et l'eau (2,1mL) puis l'hypochlorite de calcium 65% (363,6mg, 1,65mmol, 0,51éq) est ajouté au mélange réactionnel. Un bain d'eau tiède est placé sous le ballon. Le milieu est placé sous agitation magnétique puis de petits morceaux de carboglace y sont ajoutés régulièrement jusqu'à la fin de la réaction (suivi par CCM). Après 20 minutes d'agitation, une solution tampon phosphate pH 7 (5mL) est ajoutée, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x7mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (10mL) puis au tampon phosphate (10mL) et séchées sur Na₂SO₄. Après filtration sur papier, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour obtenir le dérivé chloré **49** (360,4mg, 1,91mmol, **59%**) sous la forme d'une huile jaune.

R_f (hexane/éther : 2/1) = 0,66 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) du mélange de diastéréoisomères :** δ = 1,28/1,29 (2 s, 3H, CH₃¹⁰); 1,40-1,96 (m, 4H, CH₂^{4,5}); 1,78 (s, 3H, CH₃⁹); 4,35 (t, ³J_{H,H}=7,3Hz, 1H, CH⁶); 4,91 (m, 2H, CH₂⁸); 5,07 (2dd, ³J_{H,H}=10,7, ²J_{H,H}=1,2Hz, 1H, CH¹); 5,21 (2 dd, ³J_{H,H}=17,3Hz, ²J_{H,H}=1,2Hz, 1H, CH¹); 5,87 (dd, ³J_{H,H}=17,3Hz, ³J_{H,H}=10,7Hz, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) du mélange de diastéréoisomères :** δ = 16,9/17,0 (CH₃⁹); 28,0/28,2 (CH₃¹⁰); 31,0/31,1 (CH₂⁵); 39,1/39,2 (CH₂⁴); 67,0/67,1 (CH⁶); 72,7/72,8 (C³); 112,1/112,2 (CH₂¹); 114,1/114,2 (CH₂⁸); 144,0/144,3 (C⁷); 144,5/144,6 (CH²) ppm. **IR (KBr) :** ν = 3419, 2970, 1645, 1452, 1375, 1113, 996, 920 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃) :** (m/z) = 137 (M-Cl), 130, 107, 90, 70, 61.

3,7,11,15-Tétraméthyl-hexadéca-1,6,14-trien-3-ol, 50

C₂₀H₃₆O
M. M. : 292,5 g/mol
Huile incolore

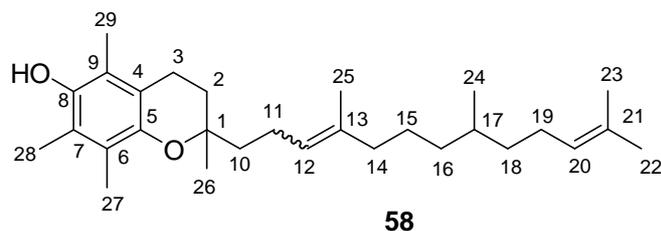
*Couplage du magnésien 25 avec 49*

Dans un ballon bicol de 50mL, muni d'un septum et relié à une double rampe vide-argon, le CuI est introduit puis le montage est flambé sous vide ; le dérivé chloré **49** (943mg, 5mmol, 1éq) en solution dans le THF anhydre (2mL) est ensuite ajouté sous atmosphère d'argon. Le milieu est alors refroidi à -5°C puis la solution du magnésien **25** 0,5M (22mL, 11mmol, 2,2éq) est ajoutée au goutte à goutte au mélange. Après l'ajout total du magnésien, une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (5mL) est versée avec précaution dans le mélange réactionnel. Après 5 minutes d'agitation, puis décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (5mL) et à la saumure (2x5mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir l'alcool **50** (310mg, 1,06mmol, **21%**) sous la forme d'une huile incolore, puis du dérivé chloré **49** (530mg, 2,80mmol, **56%**).

R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,29 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères** : δ = 0,85/0,87 (2d, ³J_{H,H}=6,4Hz, 3H, CH₃¹⁸); 1,06-1,48 (m, 9H, CH₂^{4, 9, 10, 16}, CH¹¹); 1,28 (s, 3H, CH₃²⁰); 1,58/1,66 (2s, 3H, CH₃¹⁹); 1,60/1,68 (2s, 6H, CH₃^{16, 17}); 1,88-2,08 (m, 6H, CH₂^{5, 8, 13}); 5,12 (m, 2H, CH^{6, 14}); 5,06 (2d, ³J_{H,H}=10,8Hz, 1H, CH¹); 5,22 (2d, ³J_{H,H}=17,3Hz, 1H, CH¹); 5,86-5,98 (2dd, ³J_{H,H}=17,3Hz, ³J_{H,H}=10,8Hz, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères** : δ = 15,9 (CH₃¹⁹); 17,6 (CH₃¹⁷); 19,5 (CH₃¹⁸); 22,5/22,7 (CH₂⁵); 25,5 (CH₃¹⁶); 27,4 (CH₃²⁰); 25,3/25,4 (CH₂^{9, 12}); 32,3(CH¹¹); 36,5/36,8/37,1 (CH₂^{10, 12}); 39,9 (CH₂⁸); 42,1/42,3 (CH₂⁴); 73,5 (C³); 111,6/111,7 (CH₂¹); 123,9/124,6/125,0/125,1 (CH^{6, 14}); 130,9 (C¹⁵); 136,0/136,1 (C⁶); 145,0 (CH²) ppm. **IR (KBr)**: ν = 3401, 2970, 1644, 1452, 1376, 1113, 995, 920 cm⁻¹. **SM (CI-NH₃)**: (m/z) = 293 (M+H⁺), 274 (M-OH), 177, 163, 149, 135, 121, 109, 93, 80, 69, 55.

2,5,7,8-Tetraméthyl-2-(4,8,12-triméthyl-tridéca-3,11-dienyl)-chroman-6-ol, **58**

C₂₉H₄₆O₂
M. M.: 426,67g/mol
Huile rouge



Condensation TMHQ **2** - alcool **50**

Dans un bicol de 10mL équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, la TMHQ **2** (50mg, 0,33mmol, 1éq) et l'ACS (8mg, 0,03mmol, 0,1éq) sont mis en suspension dans le xylène (0,8mL). Le mélange est porté au reflux pendant 15 minutes pour que les solides se dissolvent puis l'alcool **50** (144,4mg, 0,49mmol, 1,5éq) en solution dans le xylène (0,4mL)

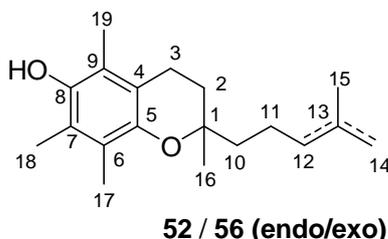
est ajouté goutte à goutte durant une période de 20 minutes. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 5 heures au reflux. Après retour à température ambiante, un mélange d'éther (7mL) et d'une solution aqueuse d'HCl 1M (5mL) est ajouté au milieu. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4x3mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (3x6mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient 0,5% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir le chromanol **58** (70,3mg, 0,16mmol, **50%**) sous la forme d'une huile visqueuse rouge puis de la TMHQ **2** (15mg, 0,1mmol, **29%**).

R_f (hexane/Et₂O : 3/1) = 0,78 (UV/vanilline). **RMN** ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,90 (m, 3H, CH₃²⁴); 1,08-1,67 (m, 11H, CH₂^{4, 15,16,17, 18}, CH¹⁷); 1,27 (s, 3H, CH₃²⁶); 1,60/1,62/1,70 (3s, 9H, CH₃^{23, 25, 22}); 1,80-2,22 (m, 6H, CH₂^{11,14, 19}); 2,12/2,13/2,17 (3s, 9H, CH₃^{27, 28, 29}); 2,59 (m, 1H, CH₂³); 4,20 (s, 1H, OH); 5,09-5,16 (m, 2H, CH^{12, 20}) ppm. **RMN** ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 11,2/11,8/12,2 (CH₃^{17,18,19}); 15,8 (CH₃²⁵); 17,6 (CH₃²³); 19,5/19,6 (CH₃²⁴); 20,7 (CH₂³); 21,8/22,1 (CH₂¹¹); 23,7 (CH₃²⁶); 25,3/25,6 (CH₂^{19, 15}); 25,7 (CH₃²²); 31,5 (CH₂²); 32,1/32,3 (CH¹⁷); 36,6 (CH₂¹⁰); 37,0 (CH₂¹⁶); 39,5 (CH₂¹⁸); 39,9 (CH₂¹⁴); 74,3/74,4 (C¹); 117,2 (C^{Ar}); 118,4 (C^{Ar}); 121,0 (C^{Ar}); 122,5 (C^{Ar}); 124,0 (CH²⁰); 124,7/125,0 (CH¹²); 130,9 (C²¹); 135,5/135,7 (C¹³); 144,5 (C^{Ar}); 145,5 (C^{Ar}) ppm. **IR** (KBr): ν = 3474, 2927, 1673, 1455, 1279, 1082 cm⁻¹.

2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4-methyl-pent-3-enyl)-chroman-6-ol, 52

2,5,7,8-tetramethyl-2-(4-methylpent-4-enyl)-chroman-6-ol, 56

C₁₉H₂₈O₂
M. M.: 288,42 g/mol
Huile rouge



Condensation TMHQ **2** – linalool **17**

Dans un tricol de 250mL équipé d'une ampoule à addition, d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, une suspension TMHQ **2** (5g, 32,8mmol, 1éq) et d'ACS (770mg, 3,3mmol, 0,1éq) dans l'*o*-xylène anhydre (75mL) est chauffée au reflux (145°C) durant 15 minutes avant l'addition goutte à goutte de linalool **17** (13mL, 65,6mmol, 2éq) pendant une période d'1h30. Après 2 heures à reflux et retour du milieu à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (100mL) et une solution aqueuse d'HCl 1M (100mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3x50mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de saumure (3x50mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants

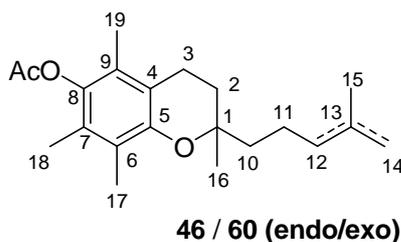
sous pression réduite, le résidu huileux rouge obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir un mélange des chromanes **52** (endo) et **56** (exo) (7,29g, 25,3mmol, **77%**) sous la forme d'une huile rouge avec **52/56** = 84 : 16.

R_f (hexane/Et₂O : 3/1) = 0,3 (vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères : 1,27 (s, 3H, CH₃¹⁶); 1,44-1,90 (m, 6H, CH₂^{2,10,11}); 1,61/1,68 (2s, 6H, CH₃^{14, 15}); 2,09/2,12/2,16 (3s, 9H, CH₃^{17,18,19}); 2,62 (t, ³J_{H-H}=7Hz, 2H, CH₂³); 4,15 (s, 1H exo, OH); 4,20 (s, 1H endo, OH); 4,69/4,71 (2s, 2H exo, CH₂¹⁴); 5,12 (m, 1H endo, CH¹²) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères : δ = 11,2/11,9/12,3 (CH₃C_{ar.}); 17,5/22,7/23,5/26,5 (CH₃); 20,7/21,9/22,3/26,4/31,6/38,4/39,9/41,7 (CH₂); 74,2 (CCH₃); 109,9 (C=CH₂); 117,2/118,7/118,9/121,2/122,6 (C^{ar.}), 124,6 (CH=C); 131,3 (CH=C); 139,2 (C=CH₂); 144,6/145,5 (C^{ar.}) ppm. IR (KBr): ν = 3479, 2928, 1668, 1455, 1286, 1086 cm⁻¹. MS (CI-NH₃): (m/z) = 289 (M+H⁺), 288 (M), 220, 204, 166, 153, 136, 122, 108, 92, 82.

Acetic acid 2,5,7,8-tetramethyl-2-(4-methyl-pent-3-enyl)-chroman-6-yl ester, **46**

Acetic acid 2,5,7,8-tetramethyl-2-(4-methylpent-4-enyl)-chroman-6-yl ester, **60**

C₂₁H₃₀O₃
M. M.: 330,45 g/mol
Huile jaune



Estérfication

Le mélange des chromanols **52** et **56** (7,83g, 27,5mmol, 1éq) est dissous sous argon dans la pyridine anhydre (45mL, 550mmol, 20éq). L'anhydride acétique anhydre (26mL, 275mmol, 10éq) est ensuite ajouté puis le mélange est agité sous argon à température ambiante durant une nuit. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (100mL) puis une solution aqueuse d'HCl 1M (100mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3x50mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse d'HCl 1M (100mL) et avec de la saumure (3x70mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est purifié sur une colonne de silice (gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir le mélange des chromanes-acétates **46** et **60** (7,7g, 23,3mmol, **85%**) sous la forme d'une huile jaune.

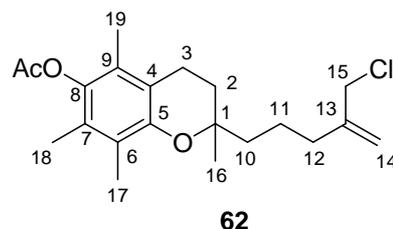
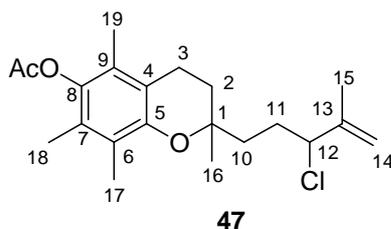
R_f (hexane/Et₂O : 3/1) = 0,45 (vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères : 1,28 (s, 3H, CH₃¹⁶); 1,44-1,90 (m, 6H, CH₂^{2,10,11}); 1,63/1,70 (2s, 6H, CH₃^{14, 15}); 2,01/2,05/2,13 (3s, 9H, CH₃^{17,18,19}); 2,34 (s, 3H, CH₃²¹); 2,63 (t, ³J_{H-H}=7Hz, 2H, CH₂³); 4,69/4,71 (2s, 2H exo, CH₂¹⁴); 5,15 (m,

^1H endo, CH^{12}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) du mélange d'isomères** : 11,8/12,1/12,9 ($\text{CH}_3^{17,18,19}$); 17,5 (CH_3^{15}); 20,5 (CH_3^{21}); 20,6 (CH_2^3); 22,3 (CH_2^{11}); 22,6 (CH_3^{16}); 25,7 (CH_3^{14}); 31,1 (CH_2^2); 38,0 (CH_2^{10}); 74,8 (C^1); 117,3 (C^{Ar}); 123,0 (C^{Ar}); 124,5 (CH^{12}); 124,9 (C^{Ar}); 126,7 (C^{Ar}); 131,4 (C^{13}); 140,6 (C^{Ar}); 149,4 (C^{Ar}); 169,4 (C^{20}) ppm. **IR (KBr)**: $\nu = 2928, 1759, 1677, 1455, 1368, 1209, 1079 \text{ cm}^{-1}$. **MS (CI- NH_3)**: (m/z) = 330 (M), 287, 208, 166, 153, 137, 122, 108, 92, 82.

Acetic acid 2-(3-chloro-4-methyl-pent-4-enyl)-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-6-yl ester, **47**

Acetic acid 2-(4-(chloromethyl)pent-4-enyl)-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-6-yl ester, **62**

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClO}_3$
M. M.: 364,91 g/mol
Huile jaune



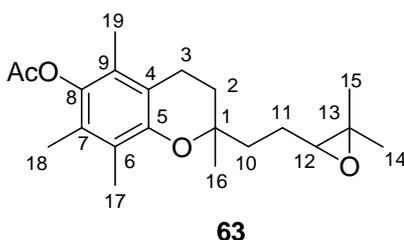
Chloration de type Wolinsky

Dans un ballon de 25mL, le mélange des chromane-acétates **46** et **60** (110mg, 0,34mmol, 1éq) est mis en solution dans le CH_2Cl_2 (2,3mL) et l'eau (0,23mL), puis l'hypochlorite de calcium 65% (45,4mg, 0,21mmol, 0,6éq) est ajouté au mélange réactionnel. Le mélange est placé sous forte agitation magnétique ; un bain d'eau tiède est placé sous le ballon, puis de petits morceaux de carboglace sont ajoutés régulièrement. Après 30 minutes d'agitation, une solution de tampon phosphate pH=7 (3mL) est ajoutée, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3x3mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (2x5mL) puis au tampon phosphate (1x5mL) et séchées sur Na_2SO_4 . Après filtration sur papier et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane). Un mélange des dérivés chlorés **47** et **62** (91,2mg, 0,25mmol, **72%**) est obtenu sous la forme d'une huile visqueuse légèrement jaune.

R_f (hexane/ Et_2O : 3/1) : 0,36 (UV/vanilline). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) du mélange d'isomères** : $\delta = 1,25/1,27$ (2s, 3H, CH_3^{16}); 1,48-2,16 (m, 9H); 1,99/2,03/2,09/2,10 (4s, 9H, $\text{CH}_3^{17, 18, 20}$); 2,33/2,38 (2s, 3H, CH_3^{21}); 4,32-4,41 (m, 1,68H, CHCl); 4,47-4,49 (m, 0,32H, CH_2Cl); 4,90/5,02/5,07/5,13 (4m_c, 2H, CH_2^{14}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) du mélange d'isomères** : $\delta = 11,8/12,1/12,9$ ($\text{CH}_3^{17,18,19}$); 17,0 (CH_3^{15}); 20,5 (CH_3^{21}); 19,1/20,6/22,3/30,7/30,8/38,1 (CH_2); 25,7 (CH_3^{16}); 48,2 (CH_2Cl); 67,0/67,2 (CHCl); 74,4 (C^1); 114,4/114,6 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 117,1/117,2 (C^{Ar}); 123,0/123,1 (C^{Ar}); 125,0/125,1 (C^{Ar}); 126,7 (C^{Ar}); 140,6 (C^{Ar}); 144,2/144,3 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 149,4 (C^{Ar}); 169,7 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. **(CI- NH_3)**: (m/z) = 382 (M+ NH_4^+), 365 (M+ H^+), 364 (M), 288, 247, 207, 165, 136, 121.

Acetic acid 2-[2-(3,3-dimethyl-oxiranyl)-ethyl]-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-6-yl ester, **63**

C₂₁H₃₀O₄
M. M.: 346,46 g/mol
Huile jaune

Méthode 1 : Hydrogénation sur Pd/C du chromène 16

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum, et relié à un montage à hydrogénation, le chromène époxyde **44** (867mg, 2,52mmol) est introduit puis mis en solution dans l'acétate d'éthyle anhydre (6mL). Le palladium sur charbon 10% (86mg, 10% massique) est ensuite ajouté. Le mélange réactionnel est tout d'abord placé sous argon puis sous atmosphère de dihydrogène. Le milieu est placé sous agitation et le dihydrogène est absorbé sur une période de 1h.30. Le mélange réactionnel est alors filtré sur fritté de porosité n°4 contenant de la Célite® ; les rinçages sont effectués à l'éther et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (gradient de CH₂Cl₂ dans l'hexane) pour fournir le chromane-époxyde **63** (794mg, 2,29mmol, **91%**) sous la forme d'une huile épaisse incolore.

Méthode 2 : Obtention en trois étapes à partir du linalool 17 et du TMHQ 2 : condensation-estérification-époxydationEssai 1 :

Dans un tricol de 500mL équipé d'une ampoule à addition, d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, une suspension de TMHQ **2** (15g, 98,5mmol, 1éq) et d'ACS (2,3g, 9,85mmol, 0,1éq) dans l'*o*-xylène anhydre (225mL) est chauffée au reflux (T_{bain} = 145°C) durant 15 minutes avant l'addition goutte à goutte de linalool **17** (35,3mL, 197mmol, 2éq) pendant une période de 3 heures. Après 2 heures à reflux et retour du milieu à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (300mL) et une solution aqueuse d'HCl 1M (300mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3x150mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de saumure (3x150mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu huileux rouge obtenu est filtré rapidement sur colonne de silice tout d'abord avec 1L d'hexane, pour retirer l'*o*-xylène, puis avec 2L d'un mélange d'hexane et d'éther (5%) ce qui permet de récupérer le produit, puis avec de l'éther pur pour récupérer le TMHQ n'ayant pas réagi (1,89g, 12,4mmol, **12%**).

La fraction de chromanes précédente est mise en solution sous argon dans la pyridine anhydre (100mL, 1,1mol, 20éq). L'anhydride acétique anhydre (75mL, 825mmol, 10éq) est ensuite ajouté puis le mélange est agité sous argon à température ambiante durant une nuit. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (300mL) puis une solution aqueuse d'HCl 1M (300mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3x150mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse d'HCl 1M (300mL) et avec de la saumure (3x200mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite pour fournir une huile jaune orange (17g).

Cette huile est ensuite mise en solution dans du dichlorométhane anhydre (580mL). Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C puis le *m*-CPBA 77% (11,5g, 52mmol, 1éq) est ajouté par portions sous flux d'argon. Après 1 heure d'agitation à 0°C, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (400mL) est ajoutée à 0°C au milieu réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3x100mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (3x200mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier puis évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir les dérivés tricycliques (2,83g, 8,5mmol, 10%), puis un mélange des chromane-acétates époxydés **63** et **65** (12,9g, 37,25mmol, **38%**) sous la forme d'une huile incolore dans le rapport 84 /16.

Essai 2 :

Cette manipulation a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment avec les quantités suivantes : TMHQ **2** (5g, 32,8mmol, 1éq) ; linalool **17** (17,6mL, 98,5mmol, 3éq) ; ACS (770mg, 3,3mmol, 0,1éq) ; *o*-dichlorobenzène (33mL).

Remarques :

- Le linalool est ajouté sous une période de 30 minutes.
- Après 2 heures à reflux, une distillation sous vide (0,1mmHg) est effectuée pour retirer les produits les plus volatiles (dérivés du linalool), puis un lavage à l'eau est effectué pour retirer les traces d'acides.
- Conditions d'estérification : pyridine anhydre (35mL, 366mmol, 20éq) ; anhydride acétique anhydre (25mL, 275mmol, 10éq) / pas de purification.
- Conditions d'époxydation : CH₂Cl₂ (200mL) ; *m*-CPBA 77% (7,4g, 33mmol).

Après purification, nous obtenons les produits tricycliques (0,97g, 2,95mmol, **9%**) puis un mélange des chromane-acétates époxydés **63** et **65** (5,71g, 16,5mmol, **51%**) avec comme proportion respective 90 et 10%.

Essai 3 :

Cette manipulation a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment avec les quantités suivantes : TMHQ **2** (5g, 32,8mmol, 1éq) ; linalool **17** (11,8mL, 66mmol, 2éq) ; ACS (770mg, 3,3mmol, 0,1éq) ; dodécane (27,7mL) ; CH₂Cl₂ (3,3mL).

Remarques :

- Le linalool est ajouté sous une période de 30 minutes.
- Après 6 heures à reflux (entre 110 et 120°C), de l'éther (150mL) et de l'eau (100mL) sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3x50mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (3x50mL), puis séchées sur MgSO₄.
- Conditions d'estérification : pyridine anhydre (35mL, 366mmol, 20éq) ; anhydride acétique anhydre (25mL, 275mmol, 10éq) ; une évaporation du brut (P=0,1mmHg) est effectuée.
- Conditions d'époxydation : CH₂Cl₂ (200mL) ; *m*-CPBA 77% (7,4g, 33mmol).

Après purification, nous obtenons les produits tricycliques (0,87g, 2,64mmol, **8%**) puis le mélange des époxydes **63** et **65** (6,82g, 19,71mmol, **60%**) avec comme proportion respective 91 et 9%.

Essai 4 :

Cette manipulation a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment avec les quantités suivantes : TMHQ **2** (5g, 32,9mmol, 1éq) ; linalool **17** (17,6mL, 98,5mmol, 3éq) ; ACS (770mg, 3,3mmol, 0,1éq) ; sulfolane (30mL).

Remarques :

- Le linalool est ajouté sous une période de 30 minutes.
- Après 6 heures à reflux, de l'éther (150mL) et de l'eau (100mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3x50mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (3x50mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, on distille (P=0,1mmHg) les produits les plus volatiles.
- Conditions d'estérification : pyridine anhydre (35mL, 366mmol, 20éq) ; anhydride acétique anhydre (25mL, 275mmol, 10éq) / pas de purification.
- Conditions d'époxydation : CH₂Cl₂ (200mL) ; *m*-CPBA 77% (7,4g, 33mmol).

Après purification, nous obtenons successivement les produits tricycliques (4,26g, 12,9mmol, **40%**), l'époxyde **63** (2,81g, 8,1mmol, **25%**) puis du *bis*-acétate de THMQ **41** (655mg, 2,8mmol, **9%**).

Essai 5 :

Cette manipulation a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment avec les quantités suivantes : TMHQ **2** (2g, 13,2mmol, 1éq) ; linalool **17** (4,7mL, 26,2mmol, 2éq) ; Tséokar 10 "écrasé au marteau" (4,5g) ; dodécane (11mL) ; CH₂Cl₂ (1,3mL).

Remarques :

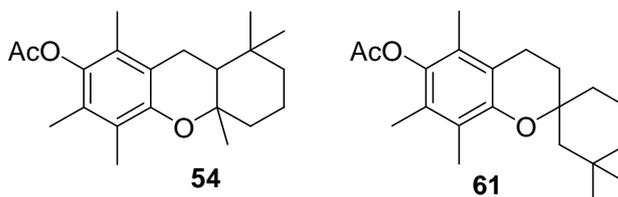
- Le linalool est ajouté sous une période de 30 minutes.

- Après 48 heures à reflux (entre 100 et 110°C), le mélange réactionnel est filtré sur fritté de porosité n°3 contenant de la Célite[®], puis le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner le brut.
- Conditions d'estérification : pyridine anhydre (14mL, 146mmol, 20éq) ; anhydride acétique anhydre (10mL, 110mmol, 10éq) ; une évaporation du brut (P=0,1mmHg) est effectuée.
- Conditions d'époxydation : CH₂Cl₂ (200mL) ; *m*-CPBA 77% (3g, 13,4mmol).
- Après purification, nous obtenons successivement les produits tricycliques (332mg, 1mmol, 8%) puis l'époxyde **63** (565mg, 1,63mmol, 12%).

R_f (hexane/AcOEt/CH₂Cl₂ : 9/2/9) = 0,60 (vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 1,24/1,28/1,30 (3s, 6H, CH₃^{14, 15}); 1,31 (2s, 3H, CH₃¹⁶); 1,61-1,88 (m, 6H, CH₂^{2,10,11}); 1,99/2,02/2,09 (3s, 9H, CH₃^{17, 18, 19}); 2,33 (s, 3H, CH₃²¹); 2,61 (t, ³J_{H-H}=6,7Hz, 2H, CH₂³); 2,69-2,76 (m, 1H, CH¹²) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 11,8/12,1/12,9 (CH₃^{17, 18, 19}); 18,5/18,6 (CH₃^{14, 15}); 20,5 (CH₂³); 20,6 (CH₃²¹); 23,3 (CH₂¹¹); 24,9 (CH₃¹⁶); 31,4 (CH₂²); 36,8 (CH₂¹⁰); 58,3/58,4 (C¹³); 64,2/64,3 (CH¹²); 77,1 (C¹); 117,1/117,2 (C^{Ar}); 123,0/123,1 (C^{Ar}); 125,0/125,1 (C^{Ar}); 126,8/126,9 (C^{Ar}); 140,7 (C^{Ar}); 149,1 (C^{Ar}); 169,7/169,8 (C²⁰) ppm. IR (KBr): ν = 2930, 1748, 1455, 1370, 1224, 1082, 920 cm⁻¹. MS (CI-NH₃): (m/z) = 364 (M+NH₄⁺), 347 (M+H⁺), 346 (M), 329, 304, 232, 207, 165, 136, 121.

1,1,4a,5,6,8-hexaméthyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1*H*-xanthen-7-yl acetate, **54** / 3,4-dihydro-3,3',5,7,8-pentaméthyl-spiro-[2*H*-1-benzopyran-2,1'-cyclohexan]-6-yl acetate, **61**

C₂₁H₃₀O₃
M. M.: 330,45 g/mol
Huile jaune

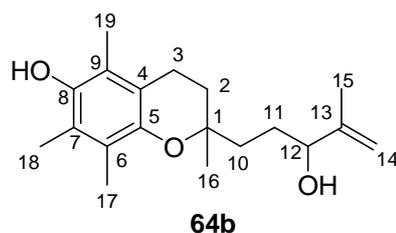


R_f (hexane/Et₂O : 3/1) = 0,45. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) du mélange: δ = 0,92/0,95/1,00/1,13/1,15 (5s, 15H, 5CH₃); 1,30-1,80 (m, 14H, 7CH₂); 1,99/2,00/2,02/2,08 (4s, 18H, 6CH₃^{ar}); 2,32/2,33 (2s, 6H, 2COCH₃); 2,55-2,85 (m, 4H, 2CH₂C^{ar}) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) du mélange : δ = 11,7/11,8/12,1/12,7/12,9 (CH₃^{ar}); 20,5/21,5/32,1/32,4/44,3 (5CH₃); 17,5/19,8/21,6/22,0 (4CH₂); 32,6/33,0/38,9/39,0/39,3/41,5 (6CH₂); 74,5/75,3 (2C-O); 117,4/117,9 (C^{ar}), 122,8/123,3/123,6/124,9/127,3/127,4 (C^{ar}); 140,8/140,9/148,8/149,7 (C^{ar}); 169,3/169,4 (C=O) ppm. IR (KBr): ν = 2946, 1740, 1455, 1368, 1182, 1082, 1070 cm⁻¹. MS (CI-NH₃): (m/z) = 331 (M+H⁺), 330 (M), 290, 287, 208, 204, 166, 148, 137, 124, 110, 92, 82.

- **54** est caractérisé par les signaux correspondants aux trois groupes méthyles à 0,92, 1,00 et 1,15 ppm
- **61** est caractérisé par les signaux correspondants aux deux groupes méthyles à 0,95 et 1,13 ppm

2-(3-Hydroxy-4-methyl-pent-4-enyl)-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-6-ol, 64b

C₁₉H₂₈O₃
M. M.: 304,42 g/mol
Huile rouge

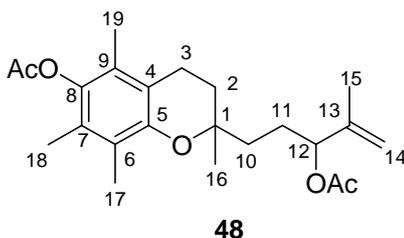
*Isomérisation d'époxyde par l'isopropylate d'aluminium*

Dans un bicol de 25mL équipé d'un septum et d'un réfrigérant, sous atmosphère d'argon, l'isopropylate d'aluminium (756mg, 3,7mmol, 4éq) et l'époxyde **63** (320mg, 0,92mmol, 1éq) sont mis en solution dans le toluène (6mL) puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'éther (10mL) et d'une solution aqueuse de tampon tartrique pH 2 (10mL). On agite quelques minutes. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques rassemblées sont successivement lavées avec d'une solution aqueuse de tampon tartrique (5mL), à la saumure (2x5mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu obtenu est purifié par filtration sur une courte colonne de silice (hexane/AcOEt/CH₂Cl₂ : 9/2/9) pour obtenir l'alcool allylique **64b** (267,5g, 0,88mmol, **95%**) sous la forme d'une huile rouge.

R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,21 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) mélange de diastéréoisomères :** δ = 1,23 (s, 3H, CH₃¹⁶); 1,47-1,87 (m, 9H, CH₃¹⁵, CH₂^{2,10,11}); 2,11/2,16 (2s, 9H, CH₃^{17, 18, 19}); 2,62 (t, ³J_{H-H}=6,7Hz, 2H, CH₂³); 4,03-4,08 (m, 1H, CH¹²); 4,31 (ls, 1H, OH); 4,84/4,94 (2m, 2H, CH₂¹⁴) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) mélange de diastéréoisomères :** δ = 11,3/11,8/12,2 (CH₃^{17,18,19}); 17,4/17,5 (CH₃¹⁵); 20,7 (CH₂³); 23,4/23,5 (CH₃¹⁶); 28,7/28,9 (CH₂¹¹); 31,5/31,8 (CH₂²); 35,6/35,7 (CH₂¹⁰); 74,2 (C¹); 77,2 (CH¹²); 111,2/111,4 (CH₂¹⁴); 117,2/117,3 (C^{Ar}); 118,7 (C^{Ar}); 121,2 (C^{Ar}); 122,6 (C^{Ar}); 144,7 (C^{Ar}); 145,3 (C^{Ar}); 147,2/147,5 (C¹³) ppm. **IR (KBr):** ν = 3391, 2929, 1648, 1452, 1377, 1258, 1086, 901 cm⁻¹. **MS (CI-NH₃):** (m/z) = 304 (M), 287 (M-OH), 243, 205, 198, 165, 136, 121.

Acetic acid 1-[2-(6-acetoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-ethyl]-2-methyl-allyl ester, 48

C₂₃H₃₂O₅
M. M.: 388,5 g/mol
Huile incolore



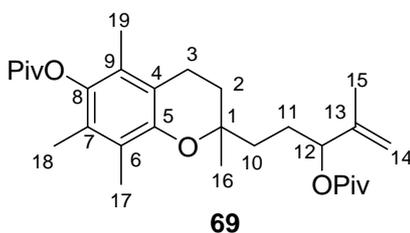
Acétylation

Dans un bicol de 25mL équipé d'un septum et relié à une double rampe vide / argon, le diol **64b** (235,7mg, 0,77mmol, 1éq) est mis en solution dans le dichlorométhane (1,5mL) et la pyridine (1,5mL) puis le mélange est refroidi à 0°C. L'anhydride acétique (0,78mL, 8,2mmol, 10éq) est ensuite ajouté en une seule fois. Après une nuit à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'éther (10mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (5mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4x5mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (2x7mL) et avec de la saumure (2x10mL). Après séchage des phases organiques sur MgSO₄ et filtration sur papier filtre, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié par filtration sur une courte colonne de silice (5% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir le chromane di-acétate **48** (281mg, 0,72mmol, **93%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,52 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) du mélange de diastéréoisomères** : δ = 1,23 (s, 3H, CH₃¹⁶); 1,53-1,88 (m, 6H, CH₂^{2,10,11}); 1,71 (2s, 3H, CH₃¹⁵); 1,98/2,02/2,09 (3s, 9H, CH₃^{17, 18, 19}); 2,04 (2s, 3H, CH₃²³); 2,33 (s, 3H, CH₃²¹); 2,60 (t, ³J_{H-H}=6,5Hz, 2H, CH₂³); 4,90/4,95 (2s, 2H, CH₂¹⁴); 5,15-5,22 (m, 1H, CH¹²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) du mélange de diastéréoisomères** : δ = 11,8/12,0/12,9 (CH₃^{17,18,19}); 18,0 (CH₃¹⁵); 20,5/21,1 (CH₃^{21, 23}); 20,5 (CH₂³); 24,2 (CH₃¹⁶); 26,4 (CH₂¹¹); 31,2 (CH₂²); 39,0 (CH₂¹⁰); 74,4 (C¹); 77,5 (CH¹²); 112,9/113,0 (CH₂¹⁴); 117,1/117,2 (C^{Ar}); 123,0 (C^{Ar}); 124,9 (C^{Ar}); 126,7/126,8 (C^{Ar}); 140,7 (C^{Ar}); 142,8 (C¹³); 149,1 (C^{Ar}); 169,6/170,3 (C^{20, 22}) ppm. **IR (KBr)**: ν = 2933, 1760, 1731, 1652, 1455, 1372, 1205, 1047, 901 cm⁻¹. **MS (CI-NH₃)**: (m/z) = 407 (M+NH₄⁺), 389 (M+H⁺), 346 (M-Ac), 329, 286, 247, 203, 165, 121.

2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[3-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-4-methyl-pent-4-enyl]-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-6-yl ester, **69**

C₂₉H₄₄O₅
M. M.: 472,66g/mol
Huile incolore

*Estérfication*

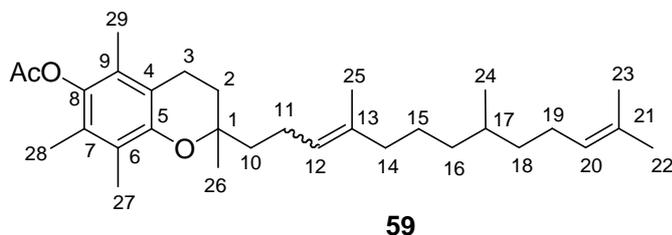
Dans un bicol de 25mL sec sous atmosphère d'argon, le diol **64b** (506mg, 1,66mmol, 1éq) est mis en solution dans le dichlorométhane (1,75mL) et la pyridine (1,75mL) puis le mélange est refroidi

à 0°C. Le chlorure de pivaloyle (0,61mL, 5mmol, 3éq) est ensuite ajouté en une seule fois. Après 24 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'éther (10mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (5mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4x5mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (2x7mL) et avec de la saumure (2x10mL). Après séchage des phases organiques sur MgSO₄ et filtration sur papier filtre, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié par filtration sur une courte colonne de silice (10% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir le chromane-pivalate **69** (752mg, 1,52mmol, **96%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,68 (vanilline). **RMN** ¹H (300MHz, CDCl₃) du mélange de diastéréoisomères : δ = 1,23 (s, 3H, CH₃¹⁶); 1,27/1,40 (2s, 18H, 2t-Bu); 1,53-1,88 (m, 6H, CH₂^{2,10,11}); 1,71 (2s, 3H, CH₃¹⁵); 1,94/1,97/2,07 (3s, 9H, CH₃^{17, 18, 20}); 2,60 (t, ³J_{H-H}=6,4Hz, 2H, CH₂³); 4,87/4,94 (2s, 2H, CH₂¹⁴); 5,08-5,15 (m, 1H, CH¹²) ppm. **RMN** ¹³C (75MHz, CDCl₃) du mélange de diastéréoisomères : δ = 11,8/11,9/12,7 (CH₃^{17,18,19}); 18,2 (CH₃¹⁵); 20,5 (CH₂³); 23,9 (CH₃¹⁶); 26,6 (CH₂¹¹); 27,1/27,7 (CH₃^{22, 25}); 31,0/31,4 (CH₂¹⁰); 34,7/35,8 (C^{21, 24}); 39,2 (CH₂²); 74,2/74,3 (C¹); 76,7/76,8 (CH¹²); 112,4 (CH₂¹⁴); 117,1 (C^{Ar}); 122,9 (C^{Ar}); 124,9 (C^{Ar}); 126,8 (C^{Ar}); 140,6 (C^{Ar}); 143,2 (C¹³); 148,9 (C^{Ar}); 177,5/177,6 (C^{20, 23}) ppm. **IR** (KBr): ν = 2932, 1755, 1576, 1455, 1368, 1210, 1080, 917, 737 cm⁻¹. **MS** (CI-NH₃) : (m/z) = 473 (M+H⁺), 472 (M), 388, 371, 289, 249, 205, 165, 121.

Acetic acid 2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-trideca-3,11-dienyl)-chroman-6-yl ester, **59**

C₃₁H₄₈O₃
M. M.: 468,71g/mol
Huile incolore



Méthode 1 : Estérification de **58**

Le chromanol **58** (70mg, 0,164mmol, 1éq) est mis en solution dans la pyridine anhydre (261µl, 3,3mmol, 20éq) puis le mélange est refroidi à 0°C. L'anhydride acétique (156µl, 1,64mmol, 10éq) est ensuite ajouté en une seule fois. Après une nuit à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'éther (5mL) et d'une solution aqueuse d'HCl 1M (3mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4x2mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (2x4mL) et avec de la saumure (2x5mL). Après séchage des phases organiques sur MgSO₄ et filtration sur papier filtre, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient de Et₂O dans

l'hexane) pour fournir le chromane-acétate **59** (66mg, 0,14mmol, **86%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

Méthode 2 : *Couplage Grignard du chlorure de citronnellyle 25 - chlorures allyliques 47/62*

Dans un bicol de 10mL, muni d'un septum et relié à une double rampe vide-argon, le CuI (2mg, 0,01mmol, 0,05éq) est introduit puis le montage est flambé sous vide. Les chlorures allyliques **47** et **62** (70,3mg, 0,192mmol, 1éq) en solution dans le THF anhydre (400µl) sont ensuite ajoutés sous atmosphère d'argon. Le milieu est alors refroidi à -5°C puis la solution 0,5M du magnésien **25** (400µl, 0,2mmol, 1,05éq) est ajoutée au goutte à goutte. Après 15 minutes d'agitation à -5°C, il est nécessaire d'ajouter un autre équivalent de magnésien (pas d'évolution en CCM). A la fin de l'ajout, la réaction est terminée et de l'éther (5mL) et une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (3mL) sont versés dans le mélange réactionnel. Après quelques secondes d'agitation, puis décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x4mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (7mL) et à la saumure (2x10mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir le produit de couplage **59** (65mg, 0,138mmol, **72%**).

Méthode 3 : *Couplage du Grignard du chlorure de citronnellyle 25 - acétates allyliques 48/67*

Mode opératoire général de couplage entre le magnésien du chlorure de citronnellyle 25 et les chromanes-acétates catalysé par des sels métalliques

Dans un bicol de 25mL, muni d'un septum et relié à une double rampe vide-argon, le catalyseur (0,05mmol, 0,05éq) est introduit puis le montage est flambé sous vide. Si le catalyseur est en solution dans un solvant, celui-ci est additionné à la seringue sous argon après que montage soit flambé. Le mélange de chromanes acétates **48/67** (1mmol, 1éq) en solution dans le THF ou l'éther anhydre (1,4mL) est ensuite ajouté sous atmosphère d'argon. Le milieu est alors refroidi à -5°C puis la solution du magnésien préalablement dosée est ajoutée au goutte à goutte au mélange. La réaction est suivie par CCM. Lorsque celle-ci est terminée, de l'éther (10mL) et une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (5mL) sont versés dans le mélange réactionnel. Après quelques secondes d'agitation, puis décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (10mL) et à la saumure (2x10mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane).

Tableau 3 : Couplage dans le THF

Essai 1 : CuI (5mg, 0,025mmol, 0,05éq) ; mélange chromane-acétate **48/67** (199mg, 0,511mmol, 1éq) ; THF (1mL) ; solution 0,78M de magnésien **25** dans le THF (725µl, 0,566mmol, 1,1éq). Il est nécessaire de rajouter 1 équivalent de magnésien pour convertir entièrement les chromanes acétates. Le produit obtenu par chromatographie (éther/hexane) est le chromane **59** (213mg, 0,454mmol, **89%**).

Essai 2 : CuCl (0,6mg, 0,006mmol, 0,05éq) ; mélange chromanes acétates **48/67** (50,1mg, 0,128mmol, 1éq) ; THF (1mL) ; solution de magnésien 0,74M dans le THF (190µl, 0,154mmol, 1,2éq). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, **il n'y a pas de réaction**.

Essai 3 : CuCN (1mg, 0,013mmol, 0,05éq) ; mélange chromanes acétates **48/67** (101mg, 0,257mmol, 1éq) ; THF (500µl) ; solution de magnésien 0,78M dans le THF (329µl, 0,257mmol, 1éq). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, **il n'y a pas de réaction**.

Essai 4 : Solution CuCN.2LiCl 1M dans le THF (10µl, 0,197mmol, 0,05éq) ; mélange chromanes acétates **48/67** (76,6mg, 0,197mmol, 1éq) ; THF (500µl) ; solution de magnésien 0,74M dans le THF (270µl, 0,197mmol, 1éq). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, il y a des traces de produit de couplage en CCM mais également plusieurs autres produits.

Essai 5 : CuCO₂thiophène (2,5mg, 0,013mmol, 0,05éq) ; mélange chromane-acétate **48/67** (100mg, 0,257mmol, 1éq) ; THF (500µl) ; solution de magnésien 0,78M dans le THF (329µl, 0,257mmol, 1,1éq). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, **il n'y a pas de réaction**.

Essai 6 : Solution de Li₂CuCl₄ 0,1M dans le THF (128µl, 0,013mmol, 0,05éq) ; mélange chromanes acétates **48/67** (100mg, 0,257mmol, 1éq) ; THF (500µl) ; solution de magnésien 0,78M dans le THF (329µl, 0,257mmol, 1éq). Le magnésien **25** est ajouté en 10 minutes puis le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes à 0°C et un autre équivalent de magnésien **25** est alors ajouté. Le produit obtenu par chromatographie (éther/hexane) est le chromane attendu **59** (121mg, 0,257mmol, **85%**).

Essai 7 : Cu(acac)₂ (3,5mg, 0,013mmol, 0,05éq) ; mélange chromanes acétates **48/67** (101mg, 0,257mmol, 1éq) ; THF (500µl) ; solution de magnésien 0,5M dans le THF (620µl, 0,31mmol, 1,2éq). Après 1 heure d'agitation à 0°C, il est nécessaire de rajouter 1 équivalent de magnésien pour convertir entièrement le chromane-acétate. Le produit obtenu par chromatographie (éther/hexane) est le chromane **59** (98mg, 0,209mmol, **82%**).

Essai 8 : Solution 0,25M de $\text{CuOSO}_2\text{CF}_3 \cdot 1/2\text{C}_6\text{H}_6$ dans le benzène (256 μL , 0,064mmol, 0,05 éq) ; mélange chromane-acétate **48/67** (500mg, 1,29mmol, 1 éq) ; THF (1,3mL) ; solution de magnésien 0,73M dans le THF (2,29mL, 1,67mmol, 1,3 éq). Après l'ajout du magnésien à 0°C, la réaction est terminée. Le produit obtenu est le chromane **59** (482mg, 1,03mmol, **80%**).

Essai 9 : Dans un tricol de 25mL équipé d'un sabot contenant le CuI (5mg, 0,025mmol, 0,1 éq), d'un septum et relié à une double rampe vide argon, l'arèthiol (4,3mg, 0,025mmol, 0,1 éq) est dissous dans le THF anhydre (5mL) puis la solution est refroidi à -78°C et le *n*-BuLi 1,45M dans l'hexane (17 μL , 0,025mmol, 0,1 éq) est ajouté. Le mélange est agité 10 minutes à cette température puis le CuI est ajouté à 0°C. La solution est agitée 30 minutes à cette température puis le mélange chromanes acétates **48/67** (100mg, 0,25mmol, 1 éq) en solution dans le THF (1mL) et la solution 0,5M de magnésien dans le THF (620 μL , 0,31mmol, 1,2 éq) sont ajoutés dans cet ordre. Le magnésien est additionné en 1 heure. Après 24 heures d'agitation à t.a., il n'y a pas de réaction.

Tableau 4 : Couplage dans l'éther diéthylique

Essai 1 : CuI (2,5mg, 0,013mmol, 0,05 éq) ; mélange chromanes acétates **48/67** (100,1mg, 0,257mmol, 1 éq) ; Et_2O (500 μL) ; solution de magnésien 0,5M dans l' Et_2O (347 μL , 0,257mmol, 1 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 10 minutes à -5°C. Il est nécessaire de rajouter un équivalent de magnésien pour convertir entièrement les chromanes acétates (CCM). Les produits obtenus, par ordre d'élution, sont le produit de couplage attendu **59** (12mg, 0,0256mmol, **10%**), l'alcool allylique **64a** (60mg, 0,175mmol, **68%**) et l'alcool de double condensation du magnésien sur AcOH, **68** (65mg, 0,201mmol, **39%** basé sur le magnésien introduit).

Essai 2 : CuCN (1mg, 0,013mmol, 0,05 éq) ; mélange chromanes acétates **48/67** (100mg, 0,257mmol, 1 éq) ; Et_2O (1mL) ; solution de magnésien 0,74M dans le THF (347 μL , 0,257mmol, 1 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 10 minutes à -5°C. Il est nécessaire de rajouter un équivalent de magnésien **25** pour convertir entièrement les chromanes acétates (CCM). Les produits obtenus, par ordre d'élution, sont le produit de couplage attendu **59** (20mg, 0,0426mmol, **16,6%**), du produit de couplage déacylé **58** (16mg, 0,0375mmol, **14,6%**), l'alcool allylique **64a** (40mg, 0,115mmol, **45%**) et l'alcool de double condensation du magnésien sur l'acétate, **68** (72mg, 0,223mmol, **43%** basé sur le magnésien introduit).

Essai 3 : Solution de Li_2CuCl_4 0,1M dans le THF (128 μL , 0,013mmol, 0,05 éq) ; mélange chromanes acétates **48/67** (100mg, 0,257mmol, 1 éq) ; Et_2O (500 μL) ; solution 0,74M de magnésien **25** dans l' Et_2O (347 μL , 0,257mmol, 1 éq). Le magnésien **25** est ajouté en 5 minutes puis le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes à 0°C et un autre équivalent de magnésien est ajouté. Les produits obtenus, par

ordre d'éluion, sont le produit de couplage attendu **59** (81mg, 0,172mmol, **67%**), du produit de couplage déacylé **58** (9mg, 0,021mmol, **8%**), de l'alcool allylique **64a** (10,2mg, 0,043mmol, **16,7%**) et du produit de double condensation du magnésien sur l'acétate, **68** (13,8mg, 0,03mmol, **6%** basé sur le magnésien introduit).

Essai 4 : Solution 0,25M de $\text{CuOSO}_2\text{CF}_3 \cdot 1/2\text{C}_6\text{H}_6$ dans le benzène (63 μl , 0,016mmol, 0,05 éq) ; mélange chromane-acétate **48/67** (123,1mg, 0,317mmol, 1 éq) ; Et_2O (300 μl) ; solution 0,5M de magnésien dans l' Et_2O (940 μl , 0,47mmol, 1,5 éq). Le magnésien **25** est ajouté en 15 minutes puis le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à 0°C. Le produit obtenu par chromatographie est le chromane attendu **59** (121mg, 0,257mmol, **81%**).

Essai 5 : Dans un tricol de 50mL équipé d'un sabot contenant le CuI (10mg, 0,05mmol, 0,1 éq), d'un septum et relié à une double rampe vide argon, l'arèthioliol (8,6mg, 0,05mmol, 0,1 éq) est dissous dans l'éther anhydre (10mL), puis la solution est refroidie à -78°C et le *n*-BuLi 1,45M dans l'hexane (34 μl , 0,05mmol, 0,1 éq) est ajouté. Le mélange est agité 10 minutes à cette température puis le CuI est ajouté à 0°C. La solution est agitée 30 minutes à cette température puis le mélange chromane-acétate **48/67** (202mg, 0,5mmol, 1 éq) en solution dans l'éther (2,5mL) et la solution 0,5M de magnésien **25** dans l'éther (620 μl , 0,31mmol, 1,2 éq) sont ajoutés dans cet ordre ; le magnésien **25** est additionné durant une période de 1 heure. Après 4 heures d'agitation à 0°C, la réaction est terminée. De l'éther (10mL) et une solution aqueuse de HCl 1M (5mL) sont ajoutés au mélange réactionnel. Après quelques secondes d'agitation, puis décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (7mL) et à la saumure (2x10mL), puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir le produit de couplage **59** (138,3mg, 0,295mmol, **59%**).

Tableau 5 :

Essai 1 : CoCl_2 (0,8mg, 0,006mmol, 0,05 éq) ; mélange chromanes acétates **48/67** (50mg, 0,128mmol, 1 éq) ; THF (1mL) ; solution 0,74M de magnésien **25** dans le THF (225 μl , 0,166mmol, 1,3 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 6 heures à température ambiante. Il est nécessaire de rajouter quatre équivalents de magnésien pour convertir entièrement les chromanes acétates. Les produits obtenus sont les produits de réduction **46/60** (21,1mg, 0,064mmol, **50%**) et le produit de couplage désiré **59** (16,8mg, 0,036mmol, **28%**).

Essai 2 : Co(BPI)(OAc) (2,6mg, 0,006mmol, 0,05 éq) ; mélange chromanes acétates **48/67** (53mg, 0,129mmol, 1 éq) ; THF (1mL) ; solution 0,74M de magnésien **25** dans le THF (225 μl , 0,166mmol,

1,3éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 3h. à température ambiante. Il est nécessaire de rajouter deux équivalents de magnésien **25** pour convertir entièrement les chromanes acétates. Les produits obtenus sont les produits de réduction **46/60** (42,3mg, 0,121mmol, **94%**) avec une proportion respective de 2 pour 1.

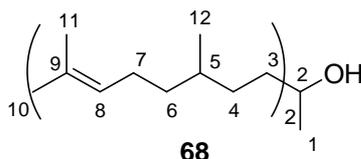
Essai 3 : Fe(acac)₃ (2,5mg, 0,006mmol, 0,05éq) ; mélange chromanes acétates **48/67** (53,1mg, 0,129mmol, 1éq) ; toluène (1mL) ; solution 0,74M de magnésien **25** dans le THF (225µl, 0,166mmol, 1,3éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 48 heures à température ambiante.

Caractéristiques du produit **59** :

R_f (hexane/Et₂O : 3/1) = 0,51 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères** : δ = 0,88 (m, 3H, CH₃²⁴); 0,99-1,86 (m, 11H, CH₂^{2, 10, 15, 16, 18, CH¹⁷}); 1,27 (s, 3H, CH₃²⁶); 1,60/1,61/1,67/1,69 (4s, 9H, CH₃^{22, 23, 25}); 1,90-2,05 (m, 6H, CH₂^{11,14, 19}); 1,99/2,04/2,11 (3s, 9H, CH₃^{27, 28, 29}); 2,33 (s, 3H, CH₃³¹); 2,61 (t, ³J_{H-H}=6,6Hz, 1H, CH₂³); 5,09-5,19 (m, 2H, CH^{12, 20}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) du mélange d'isomères** : δ = 11,8/12,0/12,9 (CH₃^{17,18,19}); 15,7 (CH₃²⁵); 17,6 (CH₃²³); 19,3-19,6 (CH₃²⁴); 20,5 (CH₃³⁰); 20,6 (CH₂³); 22,0/22,1 (CH₂¹¹); 23,3 (CH₃²⁶); 25,3/25,5 (CH₂^{19, 15}); 25,6 (CH₃²²); 32,0 (CH₂²); 32,3/32,4 (CH¹⁷); 36,6 (CH₂¹⁰); 36,8 (CH₂¹⁶); 37,1 (CH₂¹⁸); 39,9 (CH₂¹⁴); 74,7/74,8 (C¹); 111,6 (CH₂²⁵); 117,2 (C^{Ar}); 123,0 (C^{Ar}); 124,0 (CH²⁰); 124,8 (C^{Ar}); 124,7/125,0 (CH¹²); 126,6 (C^{Ar}); 130,8 (C²¹); 135,5/135,7 (C¹³); 140,6 (C^{Ar}); 149,3 (C^{Ar}); 169,6 (C³⁰) ppm. **IR (KBr)**: ν = 2927, 1760, 1644, 1578, 1455, 1367, 1208, 1079, 1010, 923 cm⁻¹. **MS (CI-NH₃)**: (m/z) = 487 (M+NH₄⁺), 469 (M+H⁺), 428, 427, 245, 207, 165, 136, 121.

2,6,9,12,16-Pentamethyl-heptadeca-2,15-dien-9-ol, **68**

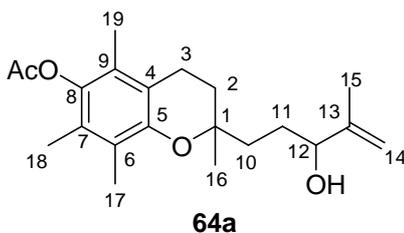
C₂₂H₄₂O
M. M.: 322,57g/mol
Huile incolore



R_f (hexane/Et₂O : 3/1) = 0,27 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,88 (d, ³J_{H-H}=6,3Hz, 6H, 2CH₃¹²); 1,14 (s, 3H, CH₃¹); 1,18-1,50 (m, 14H, 2CH₂^{3,4,6, 2CH⁵}); 1,60/1,68 (2x2s, 12H, 4CH₃^{10, 11}); 1,88-2,06 (m, 4H, 2CH₂⁷); 5,09 (m, 2H, 2CH⁸). **RMN ¹³C (300MHz, CDCl₃)** : δ = 17,6 (CH₃¹¹); 19,6 (CH₃¹²); 25,7 (CH₃¹⁰); 27,0/27,1 (CH₃¹), 25,5 (CH₂⁷); 30,8 (CH₂⁴); 32,9 (CH⁵); 37,0/37,1 (CH₂⁶); 39,0/39,1 (CH₂³); 72,9 (C²); 124,9 (CH⁸); 131,1 (C⁹).

Acetic acid 2-(3-hydroxy-4-methyl-pent-4-enyl)-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-6-yl ester, **64a**

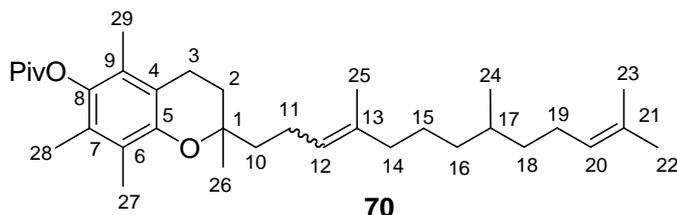
C₂₁H₃₀O₄
M. M.: 346,46g/mol
Huile incolore



R_f (hexane/Et₂O : 3/1) = 0,05 (vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) du mélange de diastéréoisomères : δ = 1,23 (s, 3H, CH₃¹⁶); 1,50-1,88 (m, 6H, CH₂^{2,10,11}); 1,71 (2s, 3H, CH₃¹⁵); 1,98/2,02/2,09 (3s, 9H, CH₃^{17,18,19}); 2,33 (s, 3H, CH₃²¹); 2,61 (t, ³J_{H-H}=6,6Hz, 2H, CH₂³); 4,03-4,08 (m, 1H, CH¹²); 4,31 (ls, 1H, OH); 4,84/4,94 (2m, 2H, CH₂¹⁴) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) du mélange de diastéréoisomères : δ = 11,8/12,0/12,9 (CH₃^{17,18,19}); 17,4/17,5 (CH₃¹⁵); 20,5 (CH₃²¹); 20,6 (CH₂³); 24,2 (CH₃¹⁶); 28,4/28,5 (CH₂¹¹); 31,5/31,6 (CH₂²); 35,6/35,8 (CH₂¹⁰); 74,3 (C¹); 77,3 (CH¹²); 111,2/111,4 (CH₂¹⁴); 117,1/117,2 (C^{Ar}); 123,0 (C^{Ar}); 124,9 (C^{Ar}); 126,7/126,8 (C^{Ar}); 140,7 (C^{Ar}); 147,2/147,5 (C¹³); 149,1 (C^{Ar}); 169,6/170,3 (C²⁰) ppm.

2,2-Dimethyl-propionic acid 2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-trideca-3,11-dienyl)-chroman-6-yl ester, **70**

C₃₄H₅₄O₃
M. M.: 510,79g/mol
Huile incolore



Essai 1 : Solution de Li₂CuCl₄ 0,1M dans le THF (32μl, 0,003mmol, 0,05éq) ; chromane-pivalate **69** (30mg, 0,064mmol, 1éq) ; THF (200μl) ; solution 0,78M de magnésien **25** dans le THF (89μl, 0,064mmol, 1éq). Le magnésien est ajouté sous une période 10 minutes puis le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à 0°C, un autre équivalent de magnésien est ajouté. Le produit obtenu est le chromane attendu **70** (28,1mg, 0,055mmol, **86%**).

Essai 2 : CuI (12,2mg, 0,052mmol, 0,05éq) ; chromane-pivalate **69** (500mg, 1,05mmol, 1éq) ; THF (1mL) ; solution 0,5M de magnésien **25** dans le THF (4,12mL, 2,1mmol, 2éq). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, **il n'y a pas de réaction**.

Essai 3 : CuCl (1mg, 0,013mmol, 0,05éq) ; chromane-pivalate **69** (100mg, 0,21mmol, 1éq) ; THF (500μl) ; solution 0,5M de magnésien **25** dans le THF (840μl, 0,42mmol, 2éq). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, **il n'y a pas de réaction**.

Essai 4 : CuCN (0,6mg, 0,006mmol, 0,05éq) ; chromane-pivalate **69** (60mg, 0,127mmol, 1éq) ; THF (300µl) ; solution 0,5M de magnésien **25** dans le THF (508µl, 0,254mmol, 2éq). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, **il n'y a pas de réaction**.

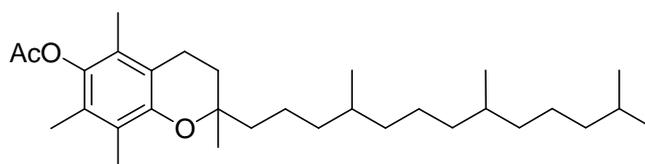
Essai 5 : CuCN (0,6mg, 0,006mmol, 0,02éq) ; chromane-pivalate **69** (150mg, 0,317mmol, 1éq) ; Et₂O (317µl) ; solution 0,5M de magnésien **25** dans l'éther (1,3mL, 0,634mmol, 2éq). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, **il n'y a pas de réaction**.

Essai 6 : CuCO₂thiophène (2mg, 0,01mmol, 0,05éq) ; chromane-pivalate **69** (100mg, 0,21mmol, 1éq) ; Et₂O (420µl) ; solution 0,5M de magnésien **25** dans l'éther (840µl, 0,42mmol, 1éq). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, **il n'y a pas de réaction**.

R_f (hexane/Et₂O : 3/1) = 0,70 (UV/vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des isomères : δ = 0,86 (m, 3H, CH₃²⁴); 0,99-1,86 (m, 11H, CH₂^{2, 10, 15, 16, 18, CH¹⁷}); 1,27 (s, 3H, CH₃²⁶); 1,40 (s, 9H, CH₃³²); 1,59/1,60/1,66/1,68 (4s, 9H, CH₃^{23, 25, 22}); 1,90-2,05 (m, 6H, CH₂^{11, 14, 19}); 1,95/1,99/2,05 (3s, 9H, CH₃^{27, 28, 29}); 2,59 (t, ³J_{H-H}=6,6Hz, 1H, CH₂³); 5,08-5,12 (m, 2H, CH^{12, 20}) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des isomères : δ = 11,7/12,0/12,8 (CH₃^{17, 18, 19}); 15,7 (CH₃²⁵); 17,6 (CH₃²³); 19,4-19,6 (CH₃²⁴); 20,7 (CH₂³); 22,0/22,1 (CH₂¹¹); 23,3 (CH₃²⁶); 25,3/25,5 (CH₂^{19, 15}); 25,7 (CH₃²²); 26,2 (3CH₃³²); 31,9 (CH₂²); 32,3/32,4 (CH¹⁷); 36,6 (CH₂¹⁰); 36,8 (CH₂¹⁶); 37,1 (CH₂¹⁸); 39,4 (C³¹); 39,9 (CH₂¹⁴); 74,6/74,7 (C¹); 117,2 (C^{Ar}); 123,0 (C^{Ar}); 124,1 (CH²⁰); 124,8 (C^{Ar}); 124,8/125,0 (CH¹²); 126,6 (C^{Ar}); 130,9 (C²¹); 135,5/135,7 (C¹³); 140,6 (C^{Ar}); 149,3 (C^{Ar}); 177,6 (C³⁰) ppm.

Acétate de tocophérol, **22**

C₃₁H₅₂O₃
M. M.: 472,74g/mol
Huile incolore



22

Hydrogénation sur Pd/C du chromane **59**

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum, et à un montage à hydrogénation, le chromane acétate **59** (162mg, 0,346mmol) est introduit puis mis en solution dans l'acétate d'éthyle anhydre (2mL). Le palladium sur charbon 5% (16mg) est ensuite ajouté. Le mélange réactionnel est tout d'abord placé sous argon puis sous atmosphère de dihydrogène. On place sous agitation et le dihydrogène est absorbé sur une période de 7 heures. Le mélange réactionnel est alors filtré sur fritté de porosité n°4 contenant de la Célite[®] préalablement tassée; les rinçages sont effectués à l'éther et le

filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (gradient de CH_2Cl_2 dans l'hexane) pour fournir l'acétate de tocophérol **22** (162mg, 0,342mmol, **99%**) sous la forme d'une huile épaisse blanche.

Chapitre 3 – Partie Théorique

Chapitre 3. Valorisation du dihydromyrcène en synthèse de dérivés phytyles

I. Position du problème et plan du chapitre

Le myrcène **16** et le dihydromyrcène **28** sont issus des sous-produits de l'industrie du bois et leur utilisation comme synthons en synthèse industrielle de dérivés phytyles et des tocophérols a été considérée.

Les chimistes de Rhône-Poulenc ont ainsi montré que la chloration du myrcène **16** suivie du couplage, catalysé au cuivre, du chlorure allylique formé avec un magnésien géranyle (néryle), formé également à partir de myrcène **16** fournissait un dérivé phytyle condensable, par son extrémité diène conjuguée, avec la TMHQ **2** (Schéma 1).^[108]

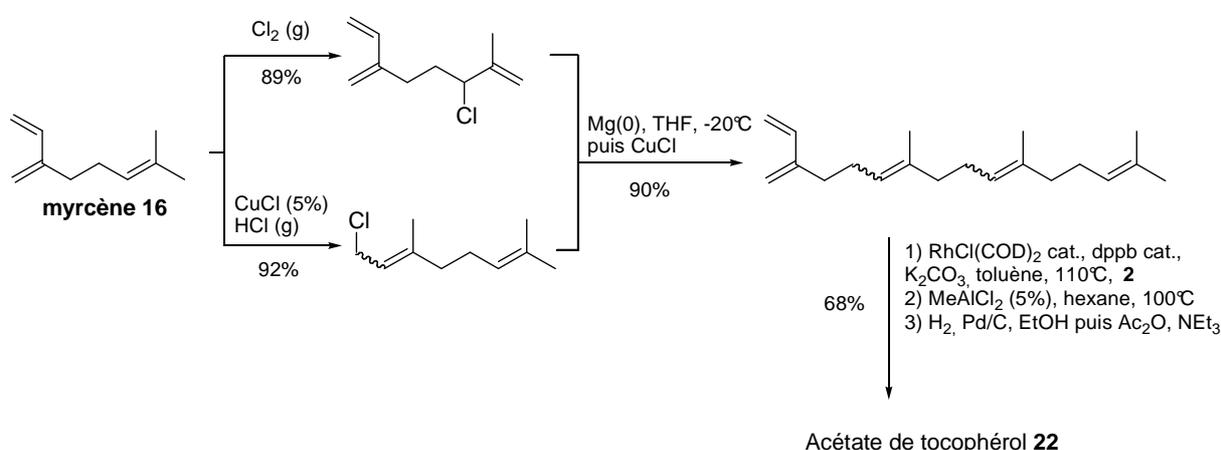


Schéma 1

Cette approche est, bien évidemment, très convergente. Un inconvénient est, comme nous l'avons déjà indiqué, le coût des catalyseurs (Rh(I), Me₂AlCl) qui sont nécessaires pour obtenir avec une sélectivité acceptable l'intermédiaire déhydrotocophéryle.

Un second handicap est d'ordre commercial. Ces hydrocarbures sont dérivés tous les deux de l'essence de térébenthine, laquelle contient des mélanges en proportions variables des pinènes α et β . Alors que le dihydromyrcène **28** peut être obtenu à partir de mélanges de ces deux isomères par hydrogénation et thermolyse,^[109] le myrcène **16** ne peut être obtenu pur qu'après séparation de ces pinènes isomères (Schéma 2).

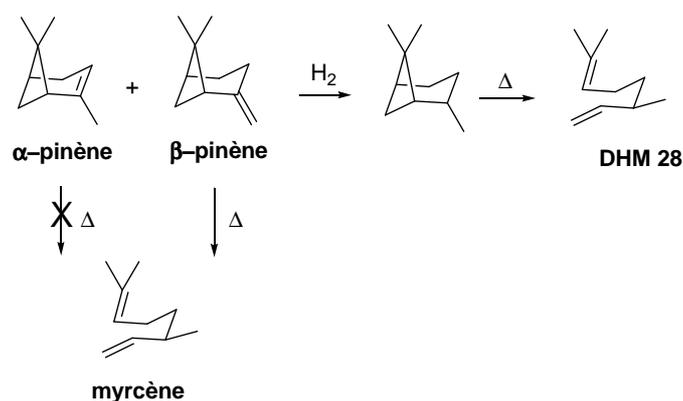


Schéma 2

Le premier est, pour cette raison, plus largement accessible et également moins cher. En conséquence, la mise au point d'une synthèse de dérivés phytyles en vue d'obtenir du tocophérol qui n'utiliserait que le DHM **28** comme matière première est un objectif intéressant.

L'hydrométtallation du DHM **28** conduisant au magnésien citronnelyle **25** est relativement bien mise au point (Cf. chapitre 1). Le seul vrai problème que pose une telle synthèse est donc l'obtention à partir de **28** d'un synthon de structure **A**, les deux fonctions allyliques F_1 et F_2 étant choisies de façon à ce que ce dérivé puisse être sélectivement condensé, soit avec le magnésien citronnelyle **25**, soit avec la TMHQ **2** (Schéma 3).

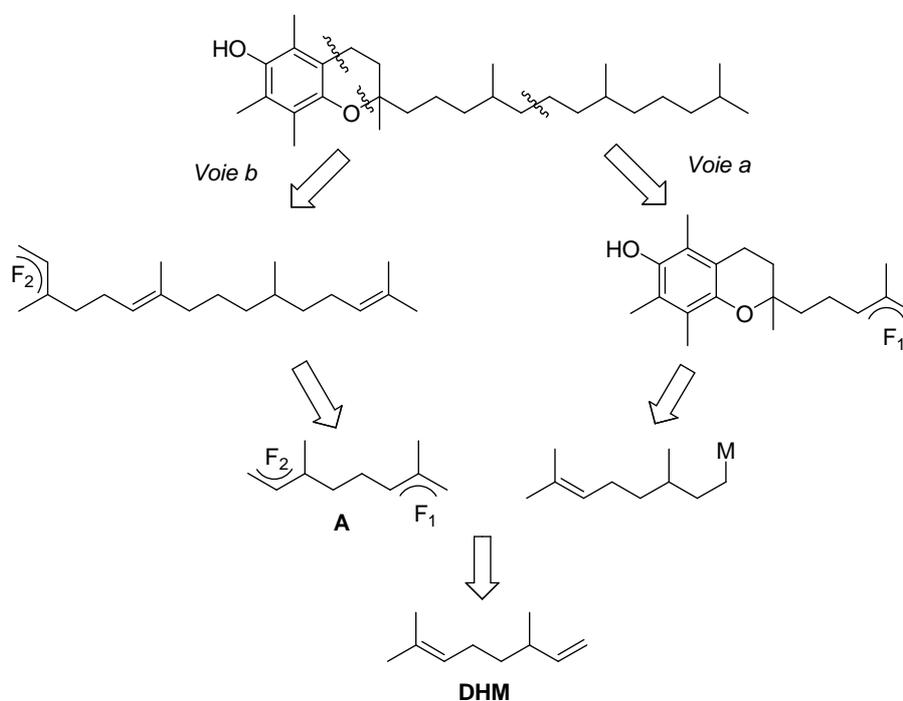


Schéma 3

Comme précédemment avec le linalool **17** ou le citral **10**, deux stratégies (voies a et b) sont possibles. Nous n'avons à dire vrai examiné que la seconde (voie b). Pour ce qui concerne F_1 , nous

avons montré dans les deux chapitres précédents qu'une chloration allylique ou, mieux, une époxydation suivie d'une isomérisation constituait une bonne solution. La fonction F_2 est un peu plus délicate à introduire. L'idéal serait une fonction alcool allylique tertiaire, comme celle de l'isophytol ou du linalool. Une telle hypothèse pose problème : la voie chlorolinalool **49** s'est avérée peu efficace (Cf. chapitre 2) et on ne voit pas très bien, de toute façon, comment cette fonctionnalité pourrait être introduite sélectivement de façon directe (oxygénation) sur le dihydromyrcène **28**.

Il est apparu, au cours de ce travail, que la fonction sulfone permettait de surmonter de façon satisfaisante tous ces obstacles. Une des raisons de ce choix est qu'il est connu dans la littérature que des sulfones allyliques, et notamment la phytyl phénylsulfone, peuvent être condensées avec des diphénols pour donner des chromanols (Schéma 4).^[110]

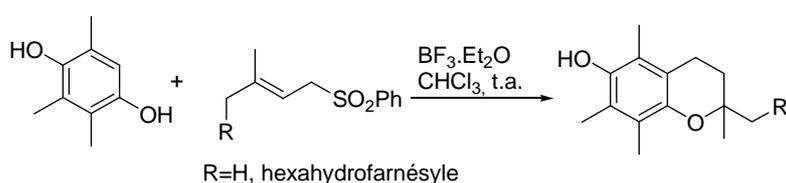


Schéma 4

Nous décrivons dans ce chapitre comment à l'aide de réactions (et de réactifs) très simples on peut accéder au départ du dihydromyrcène **28** non seulement à de telles sulfones mais aussi à des alcools allyliques tertiaires. L'exposé des résultats de cette étude est précédé d'un résumé de ce qui est connu dans la littérature sur la réactivité de ce diène.

Le magnésien citronnelyle **25** étant facilement accessible aussi bien au départ de DHM que de citronnellol, c'est bien sûr le couplage de Wurtz catalysé au cuivre de cet organométallique avec des chlorures ou des acétates allyliques que nous avons privilégié pour accéder aux dérivés phytyles.

Une autre possibilité était d'effectuer un couplage de type Barbier de ces chlorures allyliques avec un aldéhyde tel que le citral **10** (ou le tétrahydrocitral **21**), ou encore d'éthérer les alcools allyliques correspondants par un reste géranyle (ou néryle) puis de réaliser un réarrangement de Wittig des éthers ainsi formés (Schéma 5).

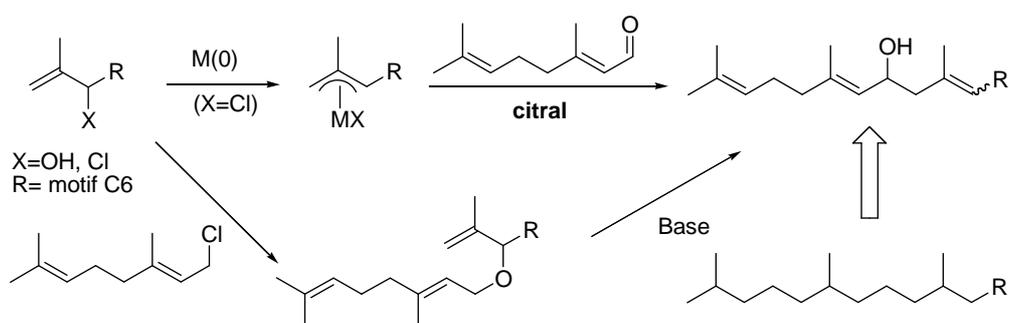


Schéma 5

Dans un cas comme dans l'autre, en admettant bien sûr que les régiosélectivités soient celles indiquées, l'hydrogénolyse des alcools allyliques formés aurait conduit aux structures phytyles visées. Ayant préparé lors de notre étude sur la fonctionnalisation du DHM des quantités substantielles du chlorure et de l'alcool correspondants, nous avons examiné la faisabilité de ces réactions sur ces substrats modèles. Le plan du chapitre s'établit donc comme suit :

- I. Position du problème et plan du chapitre
- II. Fonctionnalisation du dihydromyrcène
- III. Synthèse de dérivés phytyles
- IV. Couplage C10-C10 par réarrangement de Wittig
- V. Couplage C10-C10 par condensation de Barbier

II. Fonctionnalisation du dihydromyrcène

II.1. Littérature sur la réactivité du dihydromyrcène

L'utilisation du dihydromyrcène en synthèse a fait l'objet d'un nombre relativement limité de travaux. Ce composé pouvant être préparé sous l'une ou l'autre de ses deux formes énantiomères en partant de pinène optiquement actif, on peut bien sûr l'utiliser comme chiron^[111]. Dans ce cas, on effectue le plus généralement une ozonolyse, laquelle peut être conduite de façon à ce que la liaison double carbone-carbone trisubstituée, la plus réactive, soit sélectivement clivée. L'aldéhyde obtenu est alors homologué pour parvenir à la cible visée et l'on trouve dans la littérature des synthèses énantiosélectives partant de dihydromyrcène homochiral ; on peut notamment synthétiser de façon asymétrique du tocophérol à partir de (*S*)-dihydromyrcène^[112]. Ces études sont d'un intérêt limité pour ce qui nous concerne. Elles montrent cependant qu'il est possible de faire réagir sélectivement l'une des deux liaisons doubles du DHM.

II.1.1. Epoxydation du dihydromyrcène

L'époxydation sélective du DHM **28** a été relativement bien étudiée.^[113] Les réactifs électrophiles tels que les peracides (ou peroxydes apparentés) affectent sélectivement l'insaturation en Δ_6 , la plus réactive, et plusieurs préparations efficaces du mono-époxyde **71** ont été décrites (Schéma 6).

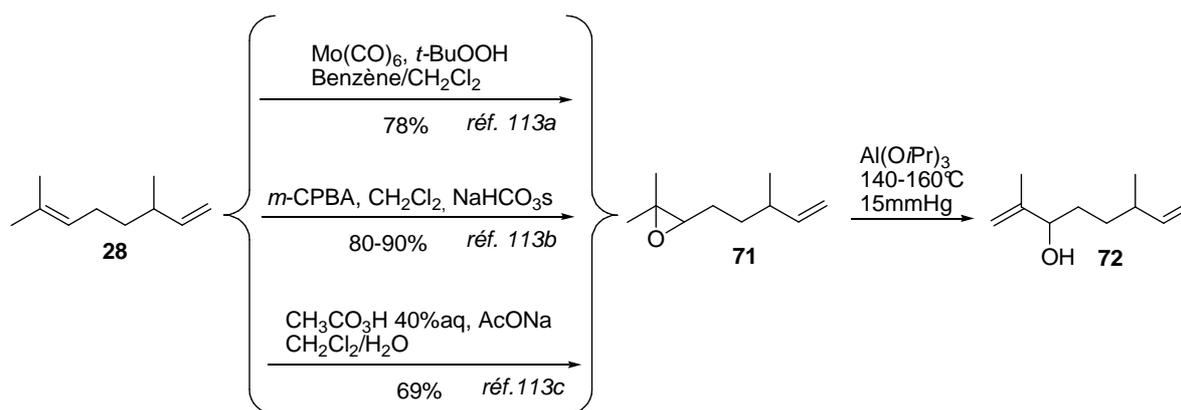


Schéma 6

Parmi toutes les méthodes d'époxydation proposées, celle classique au *m*-CPBA est la plus commode pour obtenir l'époxyde **71** à l'échelle du laboratoire. De façon intéressante, le dioxygène peut être aussi utilisé : des catalyseurs ont été mis au point et il est possible de convertir **28** en époxyde **71** dans des conditions acceptables d'un point de vue industriel.^[114]

L'isomérisation d'époxydes monoterpéniques en alcools allyliques a été déjà étudiée. Le chauffage sous vide (150mmHg) à 140-160°C de l'époxyde **71** en présence d'isopropylate d'aluminium donne l'alcool allylique **72** avec un rendement acceptable.^[115] A noter qu'un brevet français de 1968 décrit l'utilisation de DIBAH et d'éthanol pour effectuer cette isomérisation.^[116]

II.1.2. Mono-chloration

Un certain nombre de brevets font allusion à la chloration du dihydromyrcène.^{[117]a} Nous n'avons cependant trouvé trace dans ces publications d'une description du chlorure **73** : seule la chloration du myrcène est décrite de façon précise dans la littérature (Schéma 7).^{[117]b}

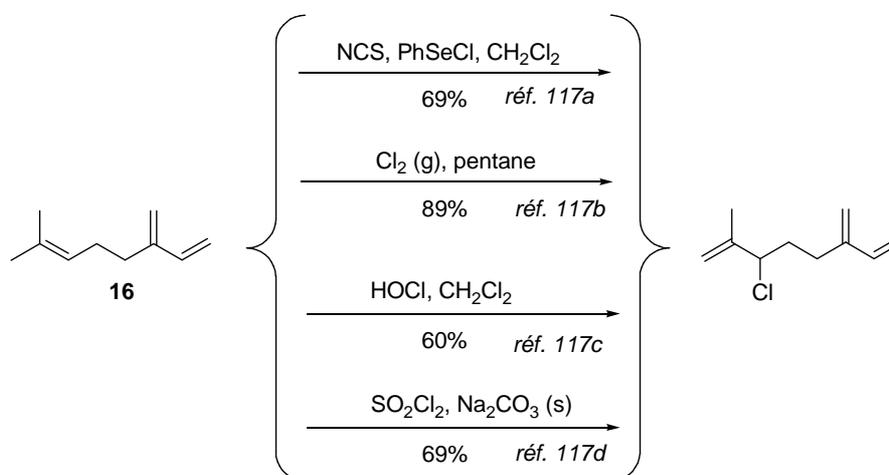


Schéma 7

La méthode de Wolinsky (Cf. chapitre 1 et 2), laquelle consiste à générer *in situ* l'acide hypochloreux, pourrait sans doute être utilisée (Schéma 8). Mais là encore, aucune description de cette chloration ne figure dans les brevets correspondants.

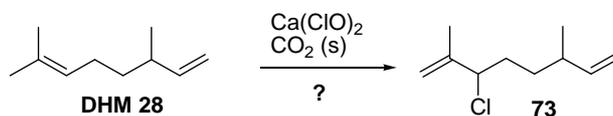


Schéma 8

II.1.3. Fonctionnalisation en C-1

Hydrométallation

Le DHM **28**, comme nous l'avons déjà indiqué, peut être hydrométallé au niveau de sa liaison double carbone-carbone la moins substituée. Cela permet d'obtenir très facilement le magnésien citronnellyle **25** (Cf. Chapitre 1) ou, après oxydation, le citronnellol **37**.^[68]

Hydratation en Δ1

Electroniquement, c'est l'insaturation en Δ6 qui est la plus réactive avec les réactifs électrophiles. Des exceptions notables concernent, d'une part, les réactions d'hydroboration, d'autre part, les réactions catalysées par les métaux de transition (Schéma 8).^[119]

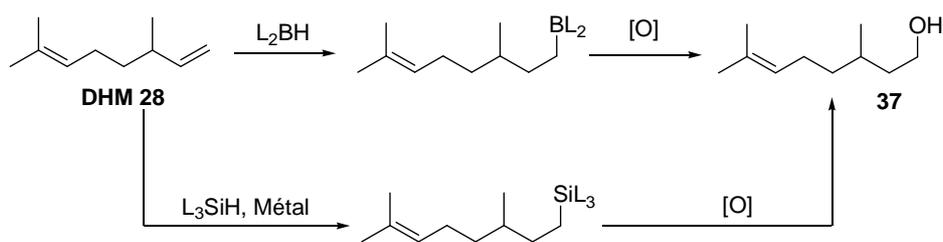


Schéma 9

Dans les deux cas, l'encombrement joue un rôle considérable et seule l'insaturation en Δ1 est affectée ; l'oxydation du DHM **28** par le procédé Waker^[120] fournit sélectivement la 3,7-diméthyl-6-octèn-2-one. Pour les mêmes raisons, on peut hydroformyler sélectivement le DHM en C-1.^[121]

Homologation en C-1

La sélectivité des réactions d'addition de radicaux libres aux oléfines est également très dépendante du facteur stérique. Une fonctionnalisation en C-1 du DHM **28** par voie radicalaire est donc envisageable (Schéma 10).

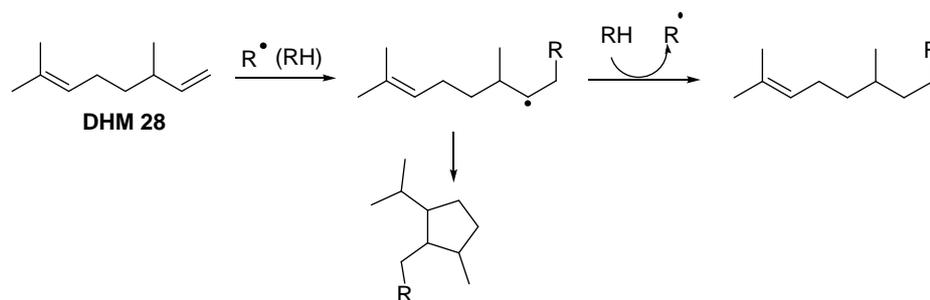


Schéma 10

Diverses condensations par voie radicalaire ont été essayées.^[122] Dans tous les cas, des produits résultant de la cyclisation de l'adduit radicalaire intermédiaire sont formés de façon compétitive et aucune application d'une telle approche n'a vu le jour en raison de ce manque de sélectivité.

Pour résumer, deux groupes bien distincts de réactions permettent de fonctionnaliser sélectivement la molécule **28** à l'une ou l'autre de ses deux extrémités.

Les peracides (ou réactifs analogues), peut-être aussi le chlore (ou ses dérivés), affectent uniquement l'insaturation la plus riche électriquement.

Pour ce qui concerne la seconde (insaturation en $\Delta 1$), seules les réactions d'hydroméallation et apparentées comme l'hydroboration (ou l'hydrosilylation) ont été utilisées. On peut ainsi accéder à des dérivés citronnelles, en particulier le magnésien **25** ou le citronnellol **37**.

II.2. Résultats sur la mono-fonctionnalisation du DHM

Le traitement du DHM **28** par du *m*-CPBA en quantité stoechiométrique fournit comme prévu le mono-époxyde **71** avec un bon rendement (81%) (Schéma 11). Cet époxyde est stable et peut être distillé : plusieurs grammes de cet époxyde ont été préparés de cette façon. Son traitement par l'isopropylate d'aluminium dans le toluène fournit l'alcool allylique **72**, lequel est alors acétylé dans des conditions classiques (Ac_2O /pyridine) pour fournir l'acétate **74**.

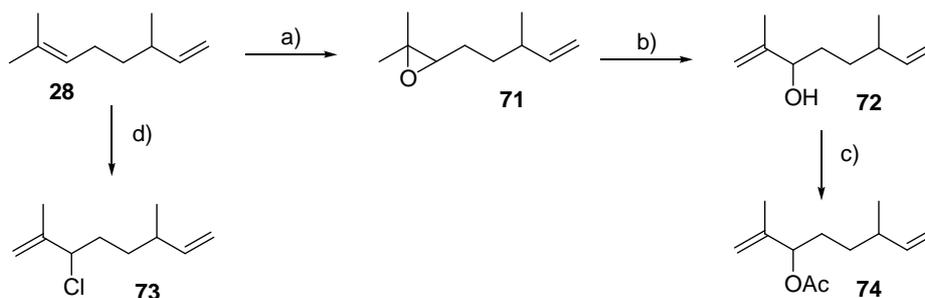


Schéma 11. Conditions : a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C, 30 min. (81%) ; b) Al(*Oi*-Pr)₃ (3éq), toluène, reflux, 24 h. (76%) ; c) (CH₃CO)₂O, CH₂Cl₂, pyridine, t.a., 14 h. (85%) ; d) Ca(OCl)₂, CO₂s, CH₂Cl₂/H₂O, t.a., 20 min. (83%).

La chloration du DHM **28** dans les conditions de Wolinsky (Ca(ClO)₂, CO₂) s'effectue également sans problème : le chlorure **73** est obtenu pur avec un bon rendement (83%).

II.3. Chlorosulfanylation de l'époxyde **71**

Ayant vérifié que l'insaturation en Δ6 du DHM **28** pouvait réagir sélectivement, il s'agissait alors de faire réagir celle en Δ1 en vue de générer une fonction sulfone insaturée : en cas de succès, une isomérisation de la fonction époxyde suivie d'un couplage de l'acétate correspondant avec le magnésien **25** aurait fourni la sulfone C-20 visée (Schéma 12).

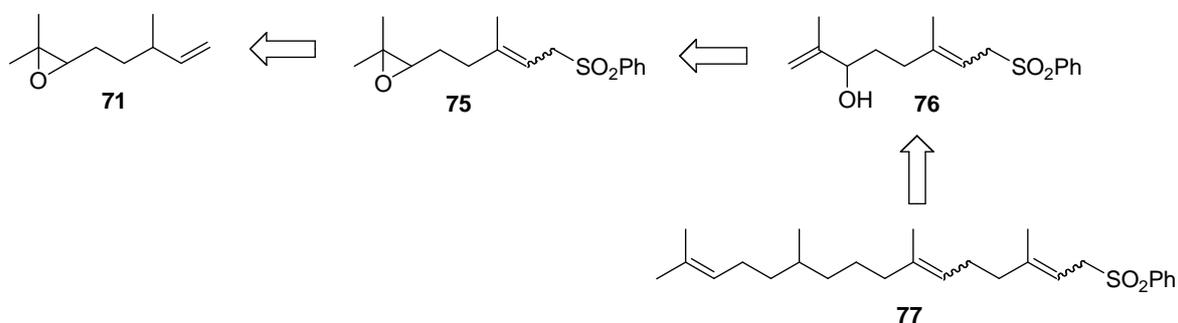


Schéma 12

La façon la plus évidente de convertir cet époxyde en une sulfone insaturée était d'effectuer une chlorosulfonylation. Il est connu que les chlorures d'arylsulfonyle s'additionnent aux oléfines en présence de cuivre (I) par un processus radicalaire.^[123] Cette chlorosulfonylation peut également être réalisée à l'aide de catalyseurs au rhodium ou au ruthénium.^[124]

Etant donné que les β-chlorosulfones qui se forment dans ces conditions éliminent facilement HCl en milieu basique, on pouvait espérer que la sulfone α,β-insaturée **79** éventuellement formée pourrait être isomérisée en sulfone allylique **75**, plus stable (Schéma 13).^[125]

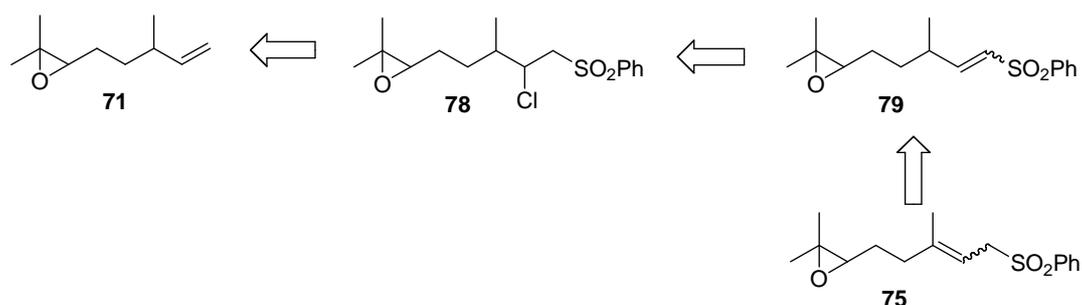


Schéma 13

Des travaux antérieurs de notre laboratoire avaient montré qu'aucune des méthodes de chlorosulfonation connues n'est compatible avec la fonction époxyde, laquelle est fortement dégradée dans ces conditions. Nous confirmons ces observations : traité par PhSO_2Cl en présence de CuCl (ou FeCl_2) l'époxyde **71** conduit à des mélanges complexes ne contenant pas le chlorure **78**. Pour contourner cette difficulté, nous nous sommes intéressés à la réaction de chlorosulfanylation. Il a été montré dans un cas très proche, également dans notre laboratoire, que des époxydes insaturés donnaient très proprement des β -chlorosulfures par traitement avec PhSCl .^[126] Une oxydation suivie d'un traitement basique aurait alors fourni les sulfones visées ; une approche très voisine a été décrite pour convertir divers cycloalcènes en leurs dérivés 1-sulfonyle.^[127]

II.3.1. Rappel de la littérature

La condensation des chlorures de sulfanyle avec les oléfines pour donner des β -chlorosulfures (chlorosulfanylation) est une réaction bien connue : elle est à la base d'une méthode de caractérisation des liaisons double carbone-carbone.^[128] Le mécanisme admis est la formation d'un ion épisulfonium, suivie de l'attaque nucléophile d'un ion chlorure pour donner un β -chlorosulfure (Schéma 14).

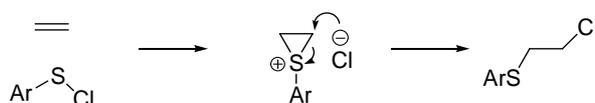


Schéma 14

Dans le cas le plus général, cette attaque nucléophile prend place de façon *anti* par rapport à l'atome de soufre, l'atome de chlore se liant préférentiellement à l'atome de carbone du cycle le plus apte à stabiliser une charge positive.^[127]

Ce schéma se complique un peu lorsque le résidu éthylène est porteur de substituants encombrants, comme c'est le cas pour nous. Un exemple connu est celui du néohexène dont la chlorosulfanylation a fait l'objet d'un certain nombre d'études,^[129] y compris dans notre laboratoire.^[126]

Selon les conditions utilisées, on observe la formation d'un chorosulfure correspondant à l'attaque du sommet le moins encombré de l'épisulfonium intermédiaire ou, lorsqu'on opère en milieu dissociant et en présence d'un acide de Lewis (LiClO_4), celle d'un thiochromane (Schéma 15).

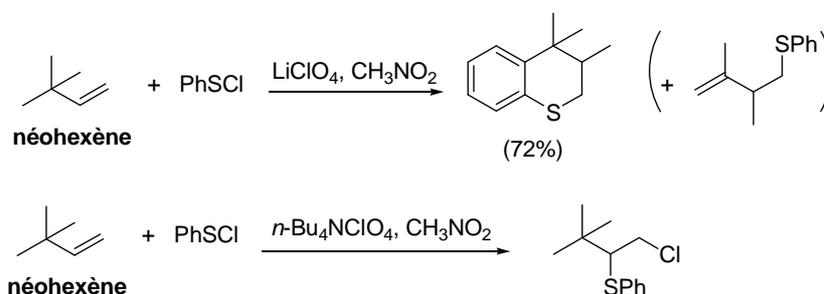


Schéma 15

Un travail de notre laboratoire a montré que l'on pouvait réaliser très proprement la condensation du chlorure de sulfanyle avec le néohexène en opérant dans un solvant de faible polarité, et en excluant toute trace d'acide. Mieux, il a été observé, lors d'une tentative de chromatographie du chlorosulfure formé, que ce composé s'isomérisait très facilement au contact de la silice pour donner le chlorosulfure régioisomère (Schéma 16).

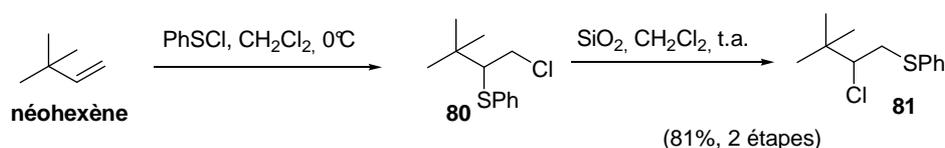
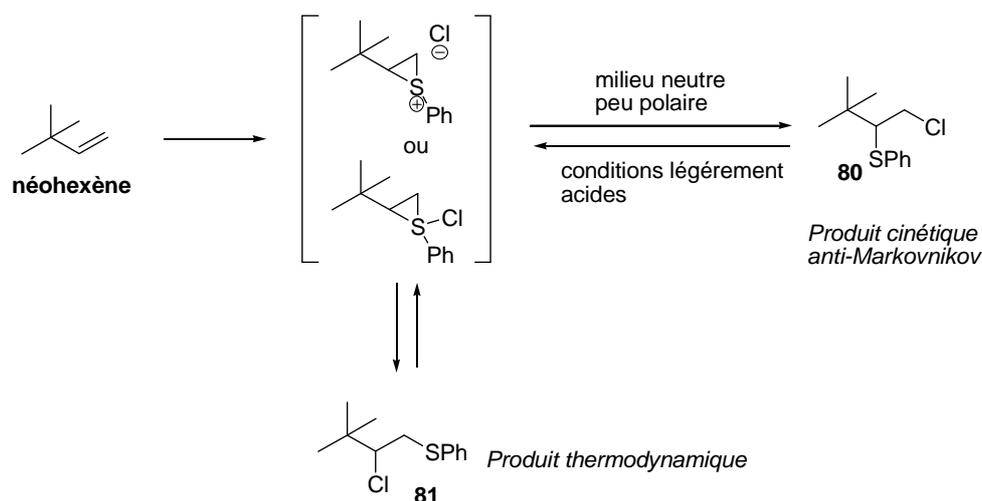


Schéma 16

Le plus intéressant pour nous est que l'interconversion du β -chlorosulfure **80** en **81** est réalisable en milieu de très faible acidité dans lequel la fonction époxyde est stable. Un mécanisme vraisemblable pour expliquer ces résultats est que le chlorosulfure **80**, qui est le produit cinétique de la réaction, reforme l'ion episulfonium^[130] (ou le sulfurane correspondant), lequel évolue pour donner le chlorosulfure **81**, thermodynamiquement le plus stable (Schéma 17). Encore une fois, aucun réarrangement carbocationique n'est observé dans ces conditions.



II.3.2. Résultats

Le chlorure de benzène-sulfanyle est préparé par traitement à 0°C du thiophénol par du chlorure de sulfuryle, suivi d'une distillation. Il est impératif que PhSCl soit fraîchement préparé. A noter aussi que la préparation de ce réactif *in situ* par action du NCS sur le diphenyldisulfure comme cela est préconisée par Fuchs^[127] donne des résultats nettement moins bons (mélanges complexes). Le traitement de l'époxyde **71** par PhSCl dans le dichlorométhane à froid (-10°C) donne de façon très propre le chlorosulfure **82**, parfaitement caractérisé par RMN. Ce composé s'isomérise de façon quasi quantitative par simple agitation avec de la silice dans le dichlorométhane à température ambiante pour donner le chlorosulfure régioisomère **83** (Schéma 18).

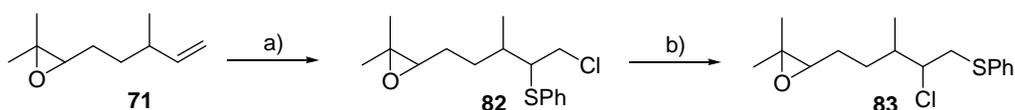


Schéma 18. Conditions : a) PhSCl (1éq), CH₂Cl₂, -10°C, 10 min. (79%) ; b) SiO₂, CH₂Cl₂, t.a., 2 j. (98%).

Le traitement de **83** au *m*-CPBA dans CH₂Cl₂ à 0°C fournit la sulfone β-chlorée **78**, laquelle par simple agitation avec NEt₃ fournit la sulfone vinylique **79** (Schéma 19). De façon intéressante, nous avons pu montrer que selon l'amine utilisée il était possible d'obtenir, soit la sulfone **79**, soit son isomère allylique **75**. Ainsi lorsqu'on utilise le DBU à la place de NEt₃, on isole après quelques heures d'agitation à température ambiante la sulfone allylique **75** sous forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z* (*E/Z* = 3 : 1). Par traitement au DBU, la sulfone vinylique **79** donne de la même façon la sulfone **75** (même rapport *E/Z*).

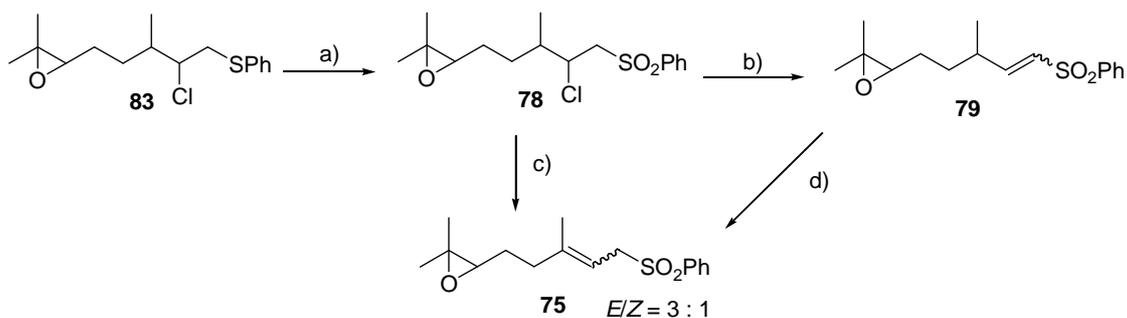


Schéma 19. Conditions : a) *m*-CPBA excès, NaHCO₃s, CH₂Cl₂, 0°C, 1 h. (70%) ; b) NEt₃ (1,5éq), CH₂Cl₂, t.a., 3 j. (95%) ; c) DBU (1,5éq), CH₂Cl₂, t.a., 9 h. (98%) ; d) idem c) (86%).

Les époxy-sulfones **75** et **79** ont alors été converties respectivement en alcools allyliques **76** et **84** par traitement avec de l'isopropylate d'aluminium en excès dans le toluène à reflux. Une acétylation (Ac₂O, pyridine) de **76** donnent alors l'acétate **85** correspondant (Schéma 20). Les analyses par RMN (¹H, ¹³C) des sulfones **75** et **76** montrent que les signaux correspondant à l'isomère *E* ont des allures et des déplacements chimiques identiques à ce qui est décrit dans la littérature.^[131]

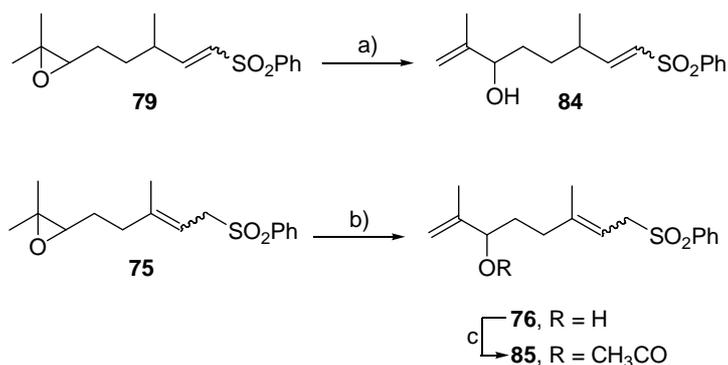


Schéma 20. Conditions : a) Al(O*i*-Pr)₃ excès, toluène, reflux, 20 h. (95%) ; b) Al(O*i*-Pr)₃ excès, toluène, reflux, 20h. (96%) ; c) (CH₃CO)₂O, CH₂Cl₂, pyridine, t.a., 15 h. (89%).

Il était intéressant de voir si le chlorosulfure **83** lui-même pouvait être converti en sulfure insaturé en milieu basique ; naturellement, l'élimination de HCl devait, dans ce cas, être plus difficile. Nous l'avons donc traité par du DBU. La réaction est effectivement plus lente mais après plusieurs jours le sulfure vinylique **86** est obtenu avec un bon rendement (87%) (Schéma 21).

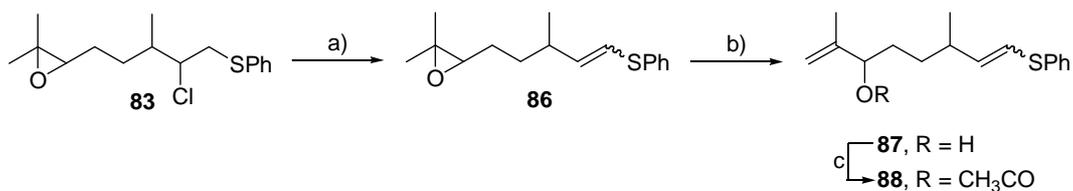


Schéma 21. Conditions : a) DBU excès, CH₂Cl₂, t.a., 7 j. (87%) ; b) Al(O*i*-Pr)₃ excès, toluène, reflux, 24 h. (84%) ; c) (CH₃CO)₂O, CH₂Cl₂, pyridine, t.a., 14 h. (89%).

Aucune prototropie allylique n'est observée dans ces conditions, ce qui est conforme à la littérature^[132] : contrairement à la sulfone correspondante, à l'équilibre, c'est la forme vinylsulfure qui domine très nettement. Par traitement avec $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ puis Ac_2O ce sulfure **86** fournit l'alcool allylique **87** puis l'acétate **88** avec des rendements corrects.

III. Synthèse de dérivés phytyles

III.1. Couplage C10-C10 ; préparation de la déhydrophytylsulfone **77**

Disposant de synthons ayant la structure générale **A** (Cf. Schéma 3), nous avons examiné leur alkylation par le magnésien **25**. Nous n'avons pas cherché à améliorer comme nous l'avions fait pour la voie linalool (Cf. Chapitre 2) les conditions de catalyse, nous limitant à n'utiliser que les plus classiques (CuI , THF). Traitée par le magnésien **25** dans ces conditions, la sulfone acétate **85** fournit avec un rendement moyen (56%) la sulfone **77** visée (Schéma 22). Il se forme de façon secondaire un certain nombre d'hydrocarbures dont la structure n'a pu être clairement élucidée ; leur faible polarité en CCM de même que leurs caractéristiques RMN indiquent qu'il s'agit d'hydrocarbures insaturés. Une origine possible est, bien sûr, un déplacement du groupe sulfonyle : on trouve dans la littérature des exemples de couplage de Wurtz catalysé au cuivre (ou au nickel) de sulfones allyliques avec des magnésiens.^[133]

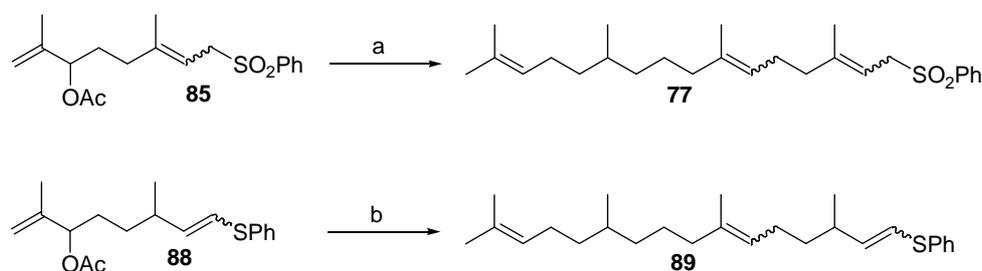


Schéma 22. Conditions : a) CuI cat., THF, -5°C puis magnésien du chlorure de citronnelyle 1,05M dans THF, 1h. (56%) ; b) CuI cat., THF, -5°C puis magnésien du chlorure de citronnelyle 1M dans THF, 20 min. (85%).

Les sulfures vinyliques sont réputés plus stables dans ces conditions. Plutôt que de chercher à améliorer l'homologation de **85**, nous avons en conséquence mis à réagir le sulfure **88** dans les conditions précédentes. Comme nous l'espérions, le couplage s'effectue alors de façon bien meilleure, le sulfure vinylique **89** étant isolé, après chromatographie (des traces d'hydrocarbures sont encore observées) avec un très bon rendement (85%).

Bien que d'un intérêt stratégique limité, nous avons également soumis le chlorure **73** et l'acétate **74** à ces conditions de couplage afin de comparer les rendements (Schéma 23). Tous les deux

donnent, comme prévu, le triène **90** sous forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*, avec des rendements de 80 et 75% respectivement, comparables à celui obtenu avec le sulfure **88**.

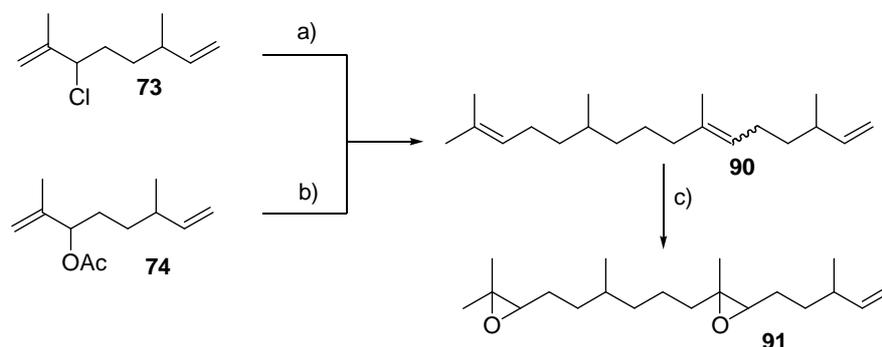


Schéma 23. Conditions : a) CuI cat., THF, -5°C puis magnésien du chlorure de citronnellyle 1M dans THF, 30 min. (80%) ; b) CuI cat., THF, -5°C puis magnésien du chlorure de citronnellyle 1M dans THF, 35 min. (75%) ; c) *m*-CPBA (2éq), CH₂Cl₂, 0°C, 1 h. (70%).

Par curiosité, une époxydation régiosélective en présence de 2 équivalents de *m*-CPBA a été tentée sur le diterpène **90**. Le *bis*-époxyde **91** est ainsi obtenu avec un bon rendement (70%). Cette double protection des doubles liaisons trisubstituées permettrait éventuellement l'utilisation de la méthode de chlorosulfanylation employée précédemment.

En conclusion, un premier résultat satisfaisant est qu'il apparaît possible, en réalisant, d'une part une hydrométtallation, d'autre part une époxydation et une chloro-sulfanylation, puis deux traitements basiques d'obtenir uniquement au départ de DHM **28** des synthons assemblables en un dérivé phytyle.

La fonction sulfone, initialement retenue pour réaliser ultérieurement une condensation avec la TMHQ **2**, s'avère trop sensible dans les conditions utilisées pour le couplage de Wurtz.

III.2. L'isomérisation sulfure vinylique / alcool allylique ; synthèse d'un déhydroisophytol à partir de DHM

Le sulfure vinylique **89** n'est pas, bien évidemment, condensable immédiatement avec la TMHQ. Une possibilité aurait été de l'oxyder en sulfone correspondante puis d'équilibrer cette sulfone en son isomère allylique (Schéma 24).

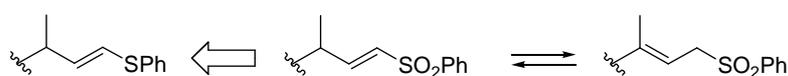


Schéma 24

Il faut dans ce cas effectuer sélectivement l'oxydation sulfure-sulfone. Ceci peut effectivement être réalisé en utilisant, soit un peracide, soit de l'eau oxygénée en présence de molybdate d'ammonium ou de sulfate de manganèse.^[134] La conversion en déhydroisophytol ou déhydrophytal de ce sulfure paraissait plus séduisante puisqu'en cas de succès l'un ou l'autre de ces composés aurait pu être condensé avec la TMHQ **2** dans les conditions définies aux chapitres 1 et 2 de ce mémoire ; la condensation quinol/sulfones allyliques requiert un excès d'acide de Lewis (ou de sels de magnésium), ce qui est nettement moins avantageux que les conditions mises au point pour la condensation linalool (ou citral) - TMHQ. Dans cette optique, nous avons porté notre intérêt sur, d'une part, la réaction de Pummerer, d'autre part, sur le réarrangement de Mislow-Evans.

III.2.1. Utilisation de la réaction de Pummerer

III.2.1.a. Analyse du problème

Les sulfoxydes se réarrangent par chauffage dans l'anhydride acétique en α -acétoxysulfures. Cette réaction permet donc, globalement, de convertir un sulfure en aldéhyde en effectuant successivement : *i*) une oxydation du sulfure en sulfoxyde ; *ii*) un « Pummerer » ; *iii*) une hydrolyse de l'acétoxysulfure formé (Schéma 25).

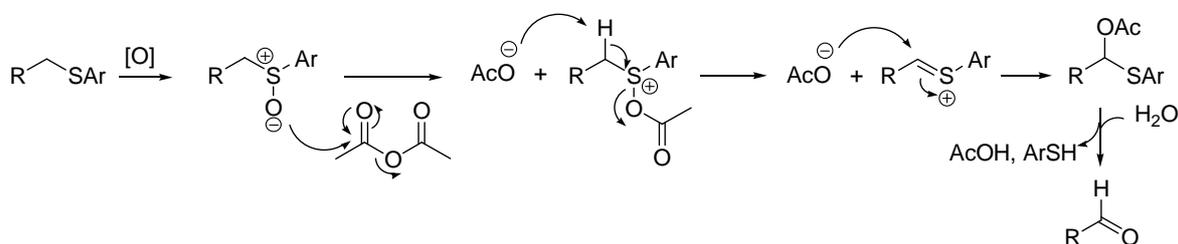


Schéma 25

Lorsque le sulfure est vinylique, deux évolutions de l'ion acétoxysulfonium intermédiaire sont cette fois possibles, l'une mettant en jeu un atome d'hydrogène en γ du soufre (voie a), l'autre le caractère électrophile de la liaison double carbon-carbone (voie b) (Schéma 26).

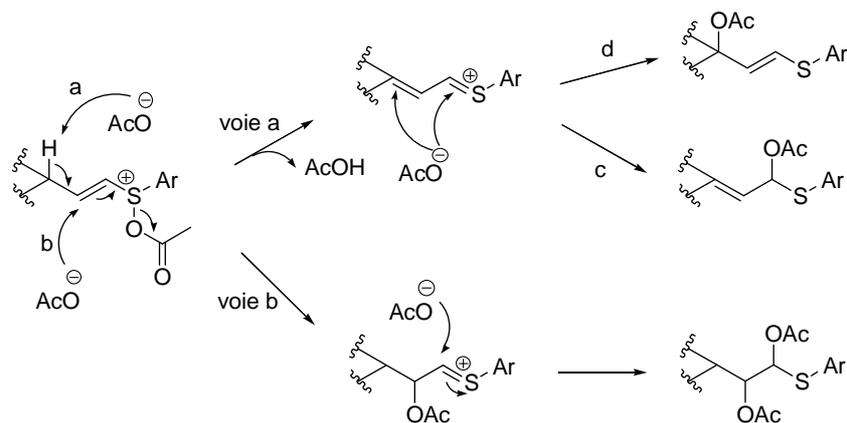


Schéma 26

La voie a est intéressante puisqu'une hydrolyse^[135] des acétates formés donnerait de façon directe (voie c), ou indirecte (voie d) un aldéhyde insaturé, ce qui est précisément l'un de nos objectifs.

Quelques exemples de réarrangement de sulfoxydes vinyliques dans les conditions de Pummerer ont été décrits.^[136] A notre connaissance, seuls des réarrangements suivant la voie b ont été reportés.

En 1976, Kosugi et al. ont reporté le réarrangement de sulfoxydes vinyliques par action de chlorure d'acétyle, d'anhydride trifluoroacétique, ou de chlorure de thionyle (Schéma 27).^{[136]a}

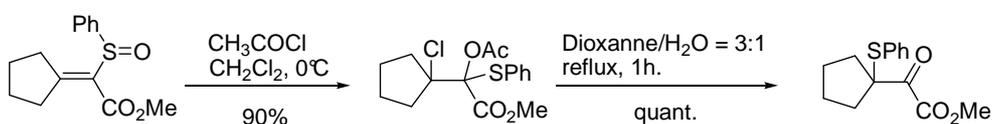


Schéma 27

Ils ont également montré que le composé obtenu pouvait se réarranger dans un mélange dioxane/eau pour donner des céto-sulfures.

Au début des années 90, Craig^{[136]d} a étudié la réactivité d'un grand nombre de sulfoxydes α,β -insaturés monosubstitués en β par différents groupements et il a montré que par réaction de ces sulfoxydes avec l'anhydride trifluoroacétique, on obtenait quasi-quantitativement des α,β -bistrifluoroacétoxythioéthers, quelle que soit la substitution du sulfure initial (Schéma 28). Il s'est également intéressé à l'hydrolyse des composés obtenus. Il a ainsi montré qu'avec MeOH en présence de NEt_3 il était possible d'obtenir avec des rendements corrects, soit des α -hydroxyaldéhydes dans le cas de substituants alkyles, soit, des α -hydroxycétones dans les cas de substituant aryles.

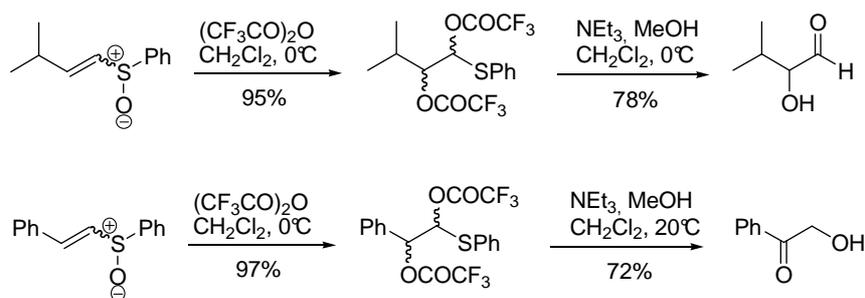


Schéma 28

De façon intéressante, en présence d'acétate de sodium et d'anhydride triflique dans l'anhydride acétique à froid (-40°C), il se forme des α -phénylthio-*gem*-diacétates qui peuvent être convertis en α -phénylthioaldéhydes ou alcools, respectivement par méthanolyse ou réduction (Schéma 29) ; une oxydation en sulfoxyde suivi d'une élimination d'acide phénylsulfinique fournirait un aldéhyde α,β -insaturé.

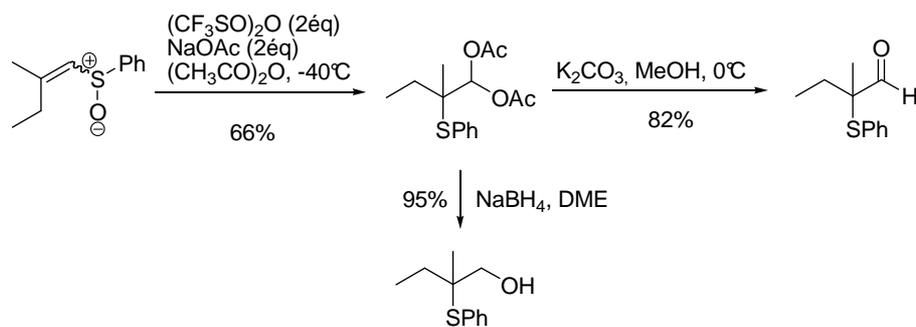


Schéma 29

Craig suggère dans ce cas la formation d'un intermédiaire dioxonium puis d'un ion épisulfonium alors attaqué par un ion acétate (Schéma 30).

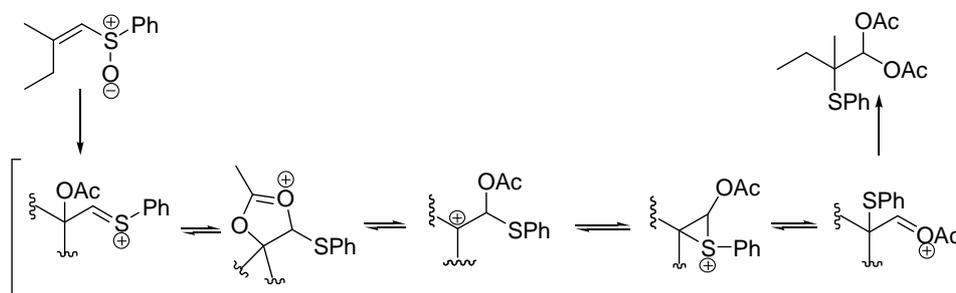


Schéma 30

III.2.1.b. Résultats

L'oxydation des sulfures en sulfoxydes peut être réalisée dans des conditions très diverses, en particulier par l'eau oxygénée.^[134] Pour des raisons de commodité, nous avons utilisé le *m*-CPBA. Le sulfure vinylique **89** traité par un équivalent de *m*-CPBA donne le sulfoxyde vinylique **92** (Schéma 31).

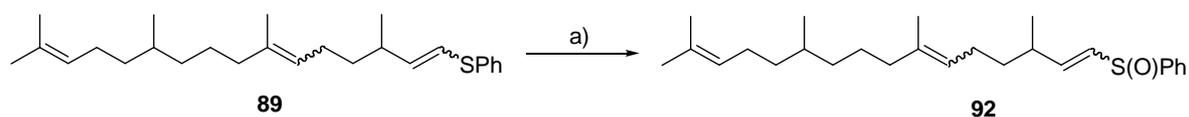


Schéma 31. Conditions : a) *m*-CPBA (1éq), CH₂Cl₂, 0°C (71%).

En nous inspirant de la littérature, le sulfoxyde **92** a été mis à réagir avec de l'anhydride acétique à reflux en présence de 2,4,6-collidine. Dans ces conditions, une dégradation très importante du produit est observée et nous avons été incapables d'identifier les nombreux produits formés (Schéma 32).

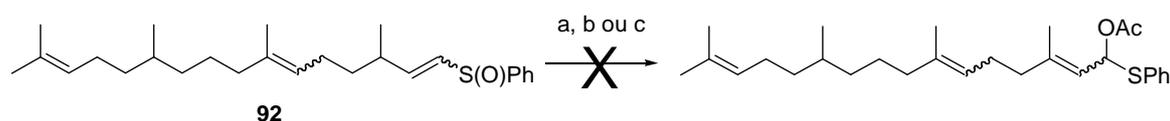


Schéma 32. Conditions : a) (CH₃CO)₂O, 2,4,6-collidine, t.a. puis reflux, 24h., (dégradation) ; b) (CH₃CO)₂O, 2,6-lutidine, CH₃CN, 0°C, 5min. (dégradation) ; c) i) (CH₃CO)₂O/(CF₃CO)₂O (1,5éq), 0°C, 4h.; **92**, collidine (1,5éq) (dégradation) .

Avec l'anhydride trifluoroacétique en présence de 2,6-lutidine mais cette fois dans l'acétonitrile à 0°C, la même dégradation prend place après quelques minutes seulement. De la même façon, l'utilisation d'un anhydride mixte ((CH₃CO)₂O/(CF₃CO)₂O) n'induit qu'une dégradation du sulfoxyde **92**.

Cependant, en chauffant **92** dans de l'anhydride acétique à reflux en présence d'un excès d'acétate de sodium, nous avons pu isoler, avec un rendement moyen (49%), un *bis*-acétoxy-sulfure auquel nous attribuons la structure **93** sur la base de son analyse RMN (¹H, ¹³C) ; les signaux des protons au pied des deux atomes d'oxygène correspondent parfaitement à ce qui est décrit dans un cas très proche^{[136]d} (Schéma 33).

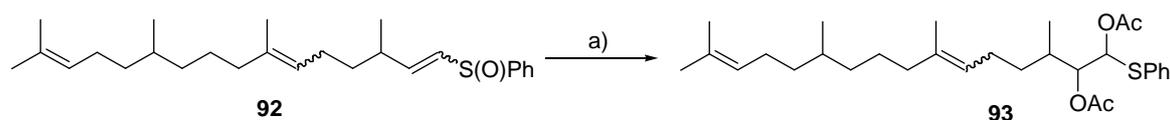


Schéma 33. Conditions : a) (CH₃CO)₂O, CH₃CO₂Na, reflux, 3h. (49%).

L'obtention du composé **93** n'est pas surprenante : un réarrangement similaire de sulfoxydes vinyliques est déjà décrit.^[136] Le rendement très moyen confirme la relative instabilité du sulfoxyde **92** dans ces conditions ; un chauffage plus long ne permet pas d'améliorer ce rendement. Le *bis*-acétate **93** se révèle instable. Placé dans des conditions de méthanolyse (MeOH/KOH) ou de réduction (DIBAH, LAH), il conduit à de nombreux produits que nous n'avons pu caractériser.

Au vu de ces résultats, nous avons abandonné cette voie et concentré tous nos efforts sur le réarrangement de Mislow-Evans.

III.2.2. Utilisation du réarrangement de Mislow-Evans ; synthèse du déhydroisophytol

III.2.2.a. Analyse du problème

Les sulfoxydes homochiraux se racémisent par chauffage et divers mécanismes ont été proposés pour expliquer ce phénomène.^[137] Lorsque le sulfoxyde est allylique, cette racémisation est relativement aisée. Dans ce cas précis, il a pu être montré par Mislow^[138], en effectuant des marquages appropriés, que cette racémisation résultait d'une transposition, réversible, du sulfoxyde en sulfénate d'allyle (Schéma 34).

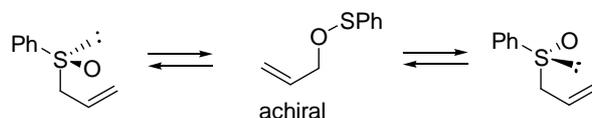


Schéma 34

Ce réarrangement a, par la suite, été développé par Evans^[139] en une synthèse d'alcools allyliques à partir de sulfoxydes, le principe de la méthode étant de faire réagir le sulfénate intermédiaire avec un réactif thiophile ([T]), lequel est le plus souvent une amine (ou un phosphite). Il se forme alors de façon irréversible un alcool allylique et l'on déplace ainsi l'équilibre sulfoxyde-sulfénate (Schéma 35).

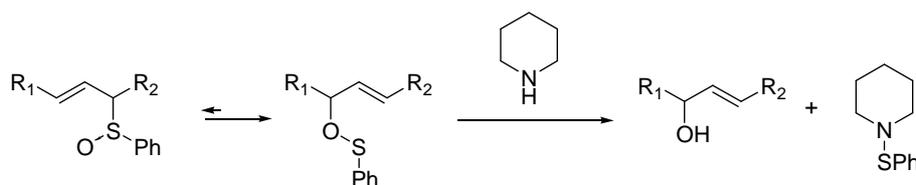


Schéma 35

Le même processus doit théoriquement prendre place si l'on traite un sulfoxyde vinylique par une amine. De la même façon que la sulfone correspondante, par déprotonation-reprotonation, un sulfoxyde vinylique doit s'isomériser en sulfoxyde allylique. Si tel est le cas, ce sulfoxyde doit alors fournir l'alcool correspondant par réarrangement de Mislow-Evans. L'espoir était donc que le sulfoxyde **92**, formé par oxydation du sulfure vinylique **89**, donnerait par traitement avec une amine, fonctionnant à la fois comme base et comme réactif thiophile, l'alcool allylique tertiaire correspondant.

On ne trouve dans la littérature que peu d'exemples d'une telle conversion, aucunes de toute façon dans ces conditions (en présence d'amine).^[140] La déprotonation au LDA de l'ester indiqué dans le schéma 36, suivie d'une alkylation par CH₃I donne un sulfoxyde allylique qui se réarrange en alcool correspondant par traitement au camphosulfonate de pyridinium.

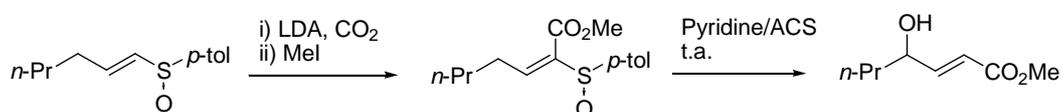


Schéma 36

Plus proche encore de ce que nous voulons faire, il a été montré qu'en induisant l'équilibration vinylsulfoxyde-allylsulfoxyde à l'aide d'une base forte telle que KH, le réarrangement d'Evans était observé.^[141] Enfin, un brevet datant de 1966 indique que le traitement par *t*-BuOK dans le *t*-BuOH de 1-méthylsulfinyl-2-alcènes fournit, avec certes des rendements très faibles, à côté de sulfoxydes allyliques correspondants une petite quantité de 3-hydroxy-1-alcènes (Schéma 37).^[142]

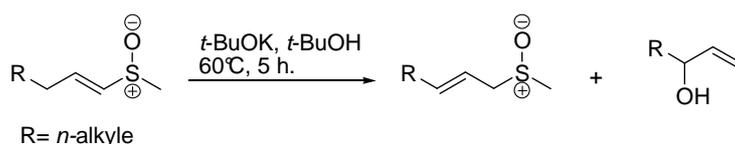


Schéma 37

III.2.2.b. Résultats

Traité par la pipéridine au reflux du méthanol, le sulfoxyde vinylique **92** a fourni comme nous l'espérions le déhydroisophytol **50** avec un excellent rendement (Schéma 38). Un résultat quasi-identique est obtenu en utilisant du phosphite d'éthyle comme réactif thiophile, la base utilisée étant cette fois K₂CO₃.

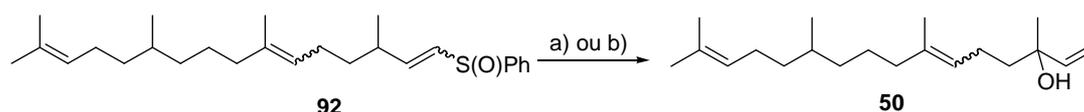


Schéma 38. Conditions : a) pipéridine, MeOH, reflux, 2 j. (94%) ; b) P(OEt)₃, K₂CO₃, MeOH, reflux, 8 h., (93%).

En *conclusion*, une époxydation du DHM suivie d'une chlorosulfanylation puis d'un double traitement basique, le premier avec une amine, le second avec de l'isopropylate d'aluminium, permet d'accéder à des synthons C-10 homologables en dérivés phytyles par condensation avec un organomagnésien dérivé également du DHM **28**. Nous montrons comment le sulfoxyde vinylique obtenu par oxydation ménagée de l'un des produits en C-20 ainsi synthétisés peut être aisément converti en déhydroisophytol **50**, lequel donne par condensation avec la TMHQ **2** du tocophérol. Nous disposons ainsi d'un nouvel accès, très convergent, à ce composé et n'utilisant que le DHM et la TMHQ comme matières premières. De façon intéressante, cette approche ne fait appel qu'à des réactions et des réactifs très simples.

IV. Couplage C10-C10 par réarrangement de Wittig

IV.1. Objectifs

Le couplage de Wurtz d'acétates méthallyliques avec le magnésien **25** permet d'accéder de façon efficace à divers dérivés phytyles (Cf. chapitre 1). Nous avons vu cependant qu'un excès de magnésien était nécessaire pour observer une conversion complète, et ceci quel que soit le catalyseur utilisé.

Afin de contourner cet obstacle, nous avons examiné le réarrangement de Wittig d'éthers allyliques de ces alcools.

Comme on peut le voir (Schéma 39), la condensation d'un alcool issu de la séquence époxydation-isomérisation du DHM **28** (ou d'un dérivé) avec du chlorure de géranyle suivie d'un traitement basique est susceptible de fournir les enchaînements C-20 visés.

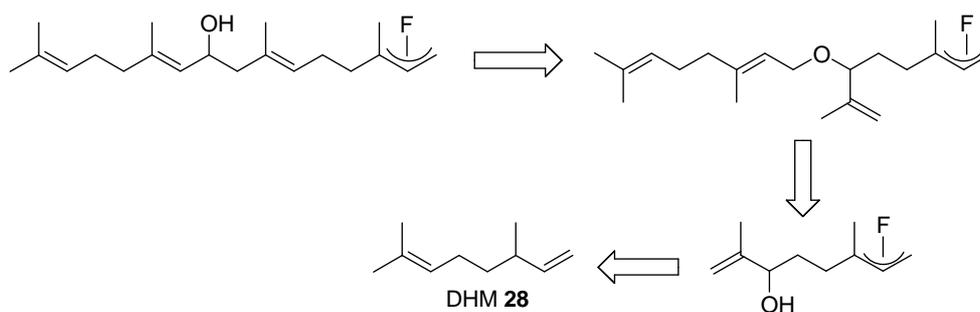
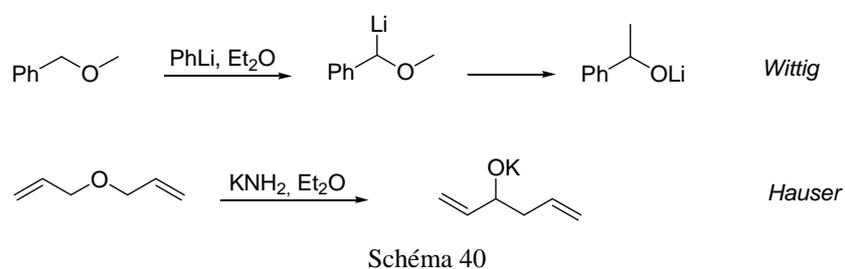


Schéma 39

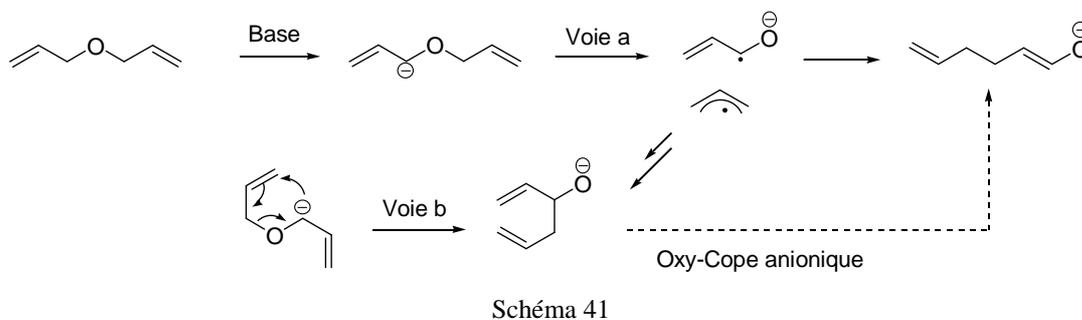
Le réarrangement de Wittig d'éthers *bis*-allyliques non symétriques a été abondamment étudié,^[143] notamment par Nakai,^{[143]b} et cette réaction a donné lieu à de nombreuses applications en synthèse.^[144] L'exposé de nos résultats est précédé d'un bref résumé de ces travaux.

IV.2. Analyse de la littérature

L'isomérisation de lithiens dérivés d'éthers insaturés en alcoolates a été décrite il y a plus de 60 ans, en particulier par Wittig.^[145] Il avait été alors observé que le traitement de l'éther de méthyle et de benzyle par du phényllithium conduisait au 1-phényléthanol (Schéma 40). Une réaction analogue d'éthers allyliques est décrite par Hauser quelques années plus tard.^[146]

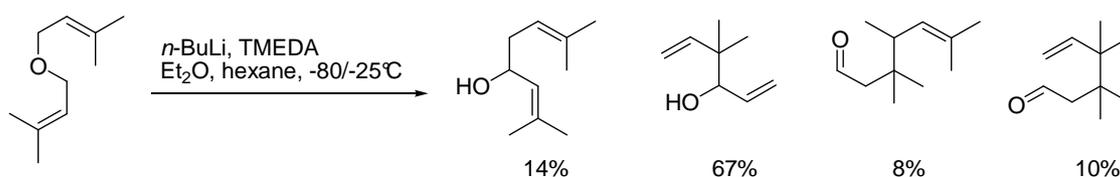


Un mécanisme « dissociatif » (voie a) avait alors été privilégié (Schéma 41).

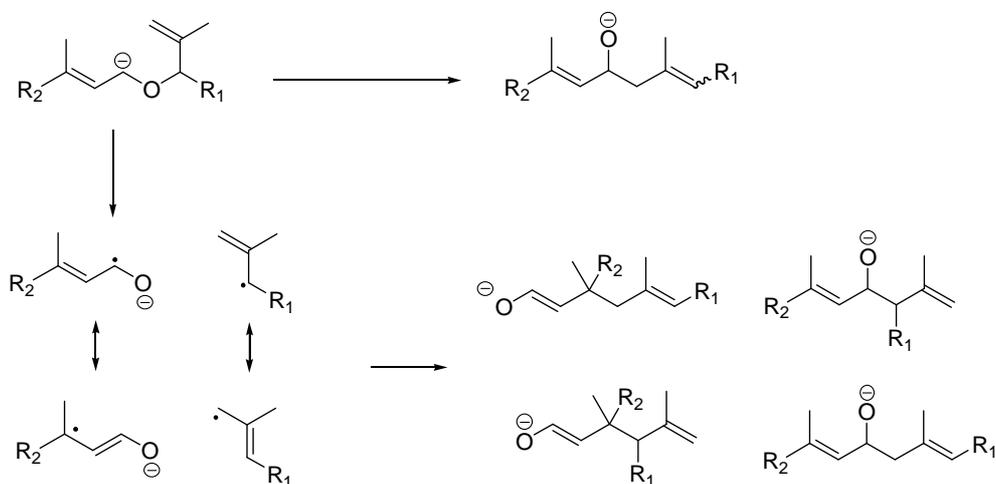


A noter que la recombinaison du radical et du radical anion formé par clivage d'un anion allylique peut se faire de deux façons pour donner, soit un alcoolate, soit un énoate, ce dernier pouvant également se former par réarrangement (oxy-Cope anionique) de cet alcoolate.

Une autre possibilité, maintenant favorisée car plus compatible avec les faits expérimentaux accumulés depuis, est un processus concerté, permis par les règles de Woodward-Hoffmann (voie b). Plusieurs mécanismes, et donc plusieurs produits sont possibles. L'exemple suivant illustre la complexité du problème (Schéma 42).

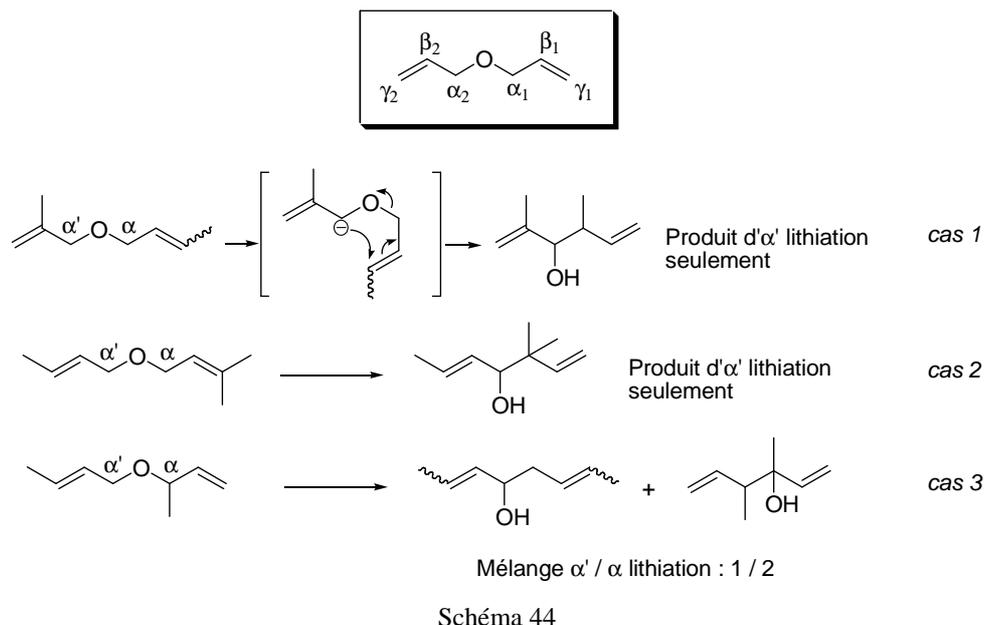


Nous n'avons pas trouvé d'exemple de réarrangement d'un éther *bis*-allylique ayant une structure identique à celle des substrats que nous souhaitons étudier. En admettant que l'anionisation se fasse, dans un tel cas, sélectivement du côté prényle, on peut dresser la liste des produits qui sont susceptibles de se former par l'un ou l'autre de ces deux mécanismes (dissociatif et concerté) (Schéma 43).



Comme dans le cas de l'éther de diprényle (Schéma 44), plusieurs produits sont possibles et il importait d'apprécier, à partir des données de la littérature traitant de cas voisins, quels facteurs influencent la sélectivité de ces réarrangements.

Il a été établi par l'étude du réarrangement de divers éthers *bis*-allyliques dans des conditions favorisant le processus concerté (base lithiée, éther ou THF, basse température), que la sélectivité de ces réarrangements pouvait être reliée à l'acidité de l'éther utilisé ;^{[143]b} la distribution des produits est contrôlée par la nature des substituants en position α et γ alors que la substitution en position β n'a que très peu d'effet (Schéma 44).

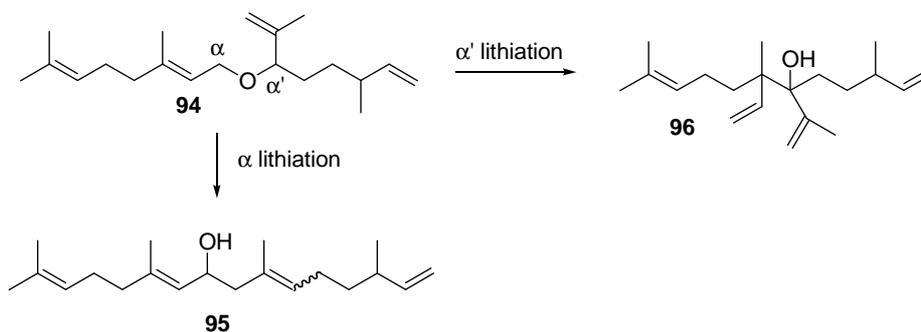


Les trois exemples rassemblés dans le schéma 44 illustrent cet aspect.

- Cas 1 et 2 : l'alcool formé résulte de l'anionisation en α' , et donc à la formation du lithien le plus stable.

- Cas 3 : les deux anions allyliques possibles sont de stabilité comparable et il se forme un mélange des deux alcools possibles.

Dans le cas que nous envisageons, d'après la règle qui semble se dégager de la littérature, un mélange des deux alcools **95** et **96** devrait être observé. Si, par contre, la déprotonation s'effectue sous contrôle cinétique et que le réarrangement prend place avant qu'une équilibration conduisant à l'anion le plus stable ne s'opère, on devrait observer l'alcool **95**, lequel est théoriquement issu d'une déprotonation en α , cinétiquement favorisée (Schéma 45).



Un éther *bis*-allylique assez proche de notre substrat a été étudié par Nakai (Schéma 46).^[147] Il obtient dans ce cas un seul régioisomère : celui issu de la lithiation en position α' et donc du lithien le

plus stable. Il semblerait donc que, même à -85°C , il y ait équilibration des anions préalablement au réarrangement proprement dit.

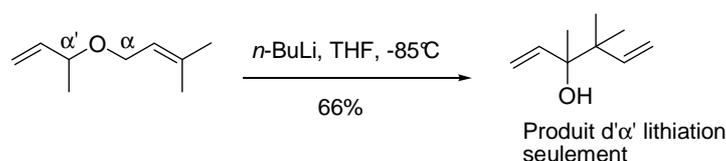


Schéma 46

Malgré un pronostic défavorable, l'étude du réarrangement de l'éther **97**, dérivé de l'alcool **72** a été entreprise.

IV.3. Résultats

Afin de simplifier l'analyse des produits, nous avons tout d'abord effectué une étude modèle avec le dérivé prényle **97**. Celui-ci est accessible à partir de l'alcool **72** par traitement à l'hydrure de sodium dans le THF suivie d'une addition de HMPA et de chlorure de prényle en excès. On obtient alors l'éther **97** avec un bon rendement (Schéma 47) ; à noter qu'en absence de HMPA, un rendement beaucoup plus modeste est observé (43%).

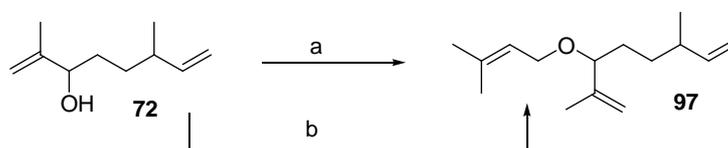
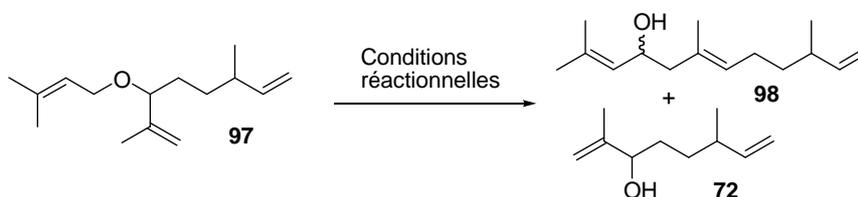


Schéma 47. Conditions : a) KH, THF, chlorure de prényle, t.a. (43%) ; b) NaH, THF, HMPA, chlorure de prényle, t.a. (85%).

Cet éther *bis*-allylique **97** a alors été anionisé dans diverses conditions (Tableau 1).



Essai	100 (mmol)	Conditions réactionnelles	Produits obtenus (%)
1	0,27	<i>n</i> -BuLi (1éq) / THF / -100°C	Alcool 72 (75)
2	0,90	<i>t</i> -BuOK (1éq) / <i>n</i> -BuLi (1éq) / THF / -78°C à t.a.	Alcool 72 (80)

3	0,95	<i>sec</i> -BuLi (1éq) / TMEDA (1éq) / THF / -78°C	98 (43) / 97 (27)
4	0,95	<i>sec</i> -BuLi (2éq) / TMEDA (2éq) / THF / -78°C	98 (10) / 97 (55)

Tableau 1

L'essai 1 correspond aux conditions les plus classiquement utilisées : addition d'un excès de *n*-BuLi à une solution du substrat dans le THF à basse température. On observe principalement la formation de l'alcool **72**. Une explication raisonnable est que l'anion lithié formé, qui est un carbénoïde,^[148] réagit avec le *n*-BuLi en excès pour donner l'alcoolate lithié de **72** à côté de l'hydrocarbure **99** : le spectre RMN du produit brut présente des signaux compatibles avec la structure **99** (Schéma 48).

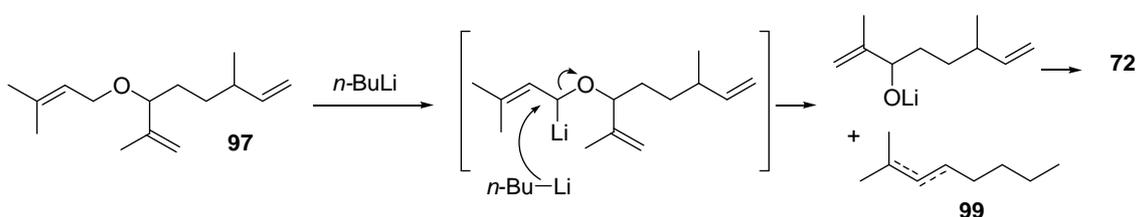
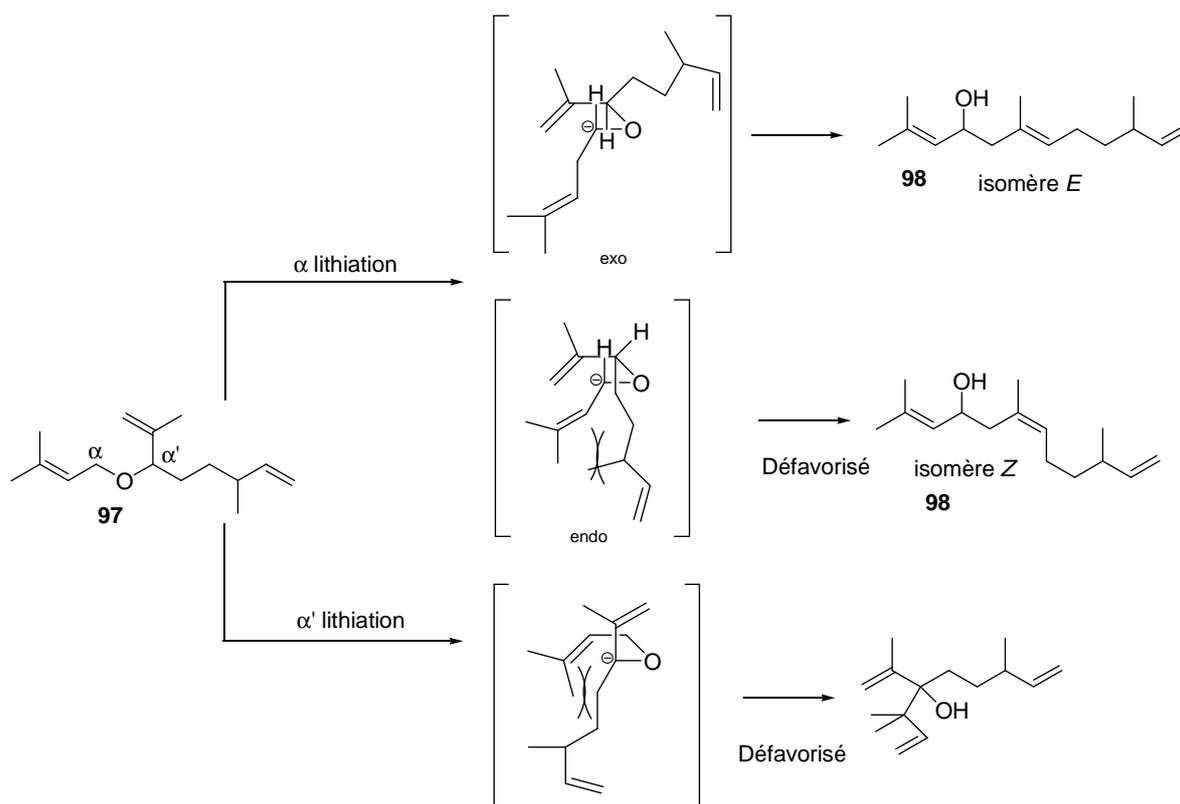


Schéma 48

Un résultat identique est obtenu en utilisant la base de Schlosser (Essai 2). Nous avons envisagé par la suite l'utilisation du butyllithium secondaire et un milieu plus dissociant en espérant que l'anionisation serait alors plus rapide, prenant ainsi de vitesse la réaction de la base sur le carbénoïde (Essai 3 et 4). Cela s'est avéré efficace puisque le produit de réarrangement **98** issu de la lithiation du côté prényle de l'éther *bis*-allylique **97** a pu être isolé avec un rendement appréciable (55%) ; un excès de base est nécessaire pour observer une conversion suffisante.

Il est à souligner que ce résultat est en contradiction avec les règles décrites par Nakai. Une explication plausible, en admettant bien sûr que le processus est concerté et que les états de transition sont de type « enveloppe » comme le propose Nakai, est que le réarrangement de l'anion en α' est cinétiquement défavorisé stériquement par rapport à celui en α , et qu'on déplace ainsi un équilibre d'acidité défavorable (Schéma 49).

Schéma 49. Conformations des états de transitions dans le réarrangement de Wittig de **97**

Pour l'anion issu de la lithiation en α' , il peut y avoir dans l'état de transition une interaction entre les groupement méthyles de la partie prényle et l'autre résidu allylique, ce qui ralentirait ce réarrangement. L'existence d'un dianion peut également être envisagée : cela expliquerait éventuellement la faible conversion observée. A noter que pour le réarrangement de « l'anion α », l'état de transition conduisant à l'isomère *E* est nettement favorisé par rapport à l'isomère *Z*, ce qui est en général le cas.^[143]

Nous nous sommes alors intéressés à l'éther **94**. Le chlorure de géranyle **100** a été préparé par méthylation du géranol selon la méthode de Stork^[150] : le mésylate formé par action de MeSO2Cl réagit *in situ* avec les ions chlorures libérés pour donner le chlorure de géranyle **100**. Celui-ci a alors été ajouté au dérivé sodé de **72** dans les conditions de solvant utilisées précédemment (THF/HMPA) pour fournir l'éther *bis*-allylique **94** avec un bon rendement (Schéma 50).

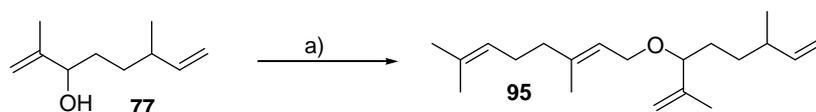
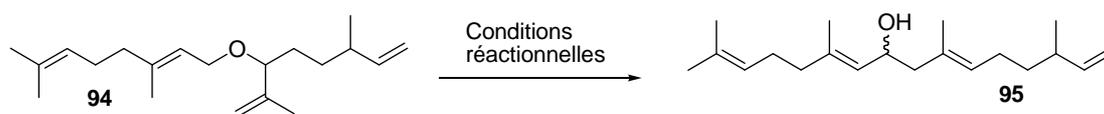


Schéma 50. Conditions : a) NaH, THF, HMPA, Chlorure de géranyle, t.a. (85%).

Différents essais ont été réalisés en faisant varier, notamment, le pouvoir solvatant du milieu (en présence ou non de TMEDA, ou de HMPA) (Tableau 2).



Essai	94 (mmol)	Conditions réactionnelles	Produits (%)
1	0,69	<i>s</i> -BuLi (1,5éq) / TMEDA (1,1éq) / THF / -78°C	94 (30) / 95 (61)
2	0,69	<i>s</i> -BuLi (3éq) / TMEDA (2,2éq) / THF / -78°C	95 (50)
3	0,69	<i>s</i> -BuLi (1,5éq) / HMPA (3éq) / THF / -78°C	Pas de réaction
4	0,70	DIPA (1,1éq) / <i>n</i> -BuLi (1,1éq) / THF / -78°C à t.a.	Pas de réaction
5	0,35	<i>s</i> -BuLi (3éq) / TMEDA (6éq) / THF / -78°C	95 (52)
6	0,36	<i>s</i> -BuLi (4éq) / THF / -78°C	95 (55)
7	0,35	<i>t</i> -BuLi (2éq) / TMEDA (2éq) / THF / -78°C	94 (20) / 95 (55)
8	0,35	KH (1,5éq) / 18 crown 6 / THF / reflux	Pas de réaction
9	0,86	<i>s</i> -BuLi (1,5éq) / THF / -78°C	95 (60)

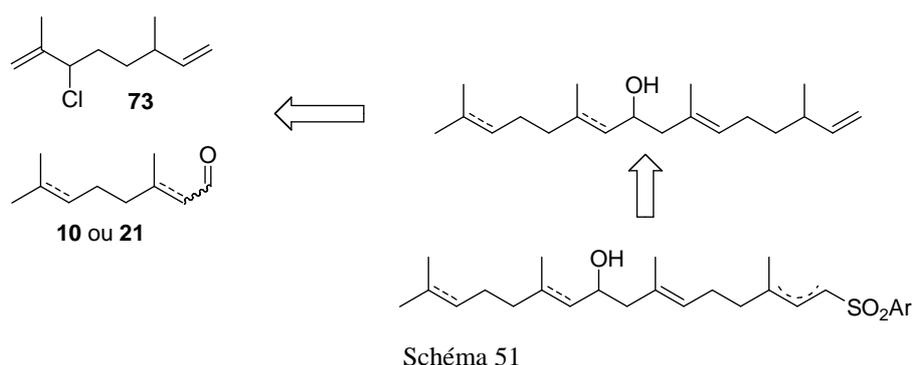
Tableau 2

Plusieurs conclusions se dégagent de cette étude. Tout d'abord, les conditions ayant permis de réarranger dans le sens souhaité l'éther modèle **97** permettent également d'accéder au diterpène **95** visé avec un rendement de 61%, à côté cependant de l'éther de départ **94** (30%) (Essai 1). Deuxièmement, l'utilisation d'un large excès de base n'induit pas une conversion plus importante ; on observe alors une dégradation importante du substrat (Essais 2 et 5) ; l'utilisation d'un très large excès de TMEDA n'améliore pas non plus les choses. Enfin, l'utilisation de HMPA ou d'autres bases (LDA, KH) n'est d'aucune utilité (Essai 3, 4 et 8).

Pour résumer, bien que la conversion soit incomplète, l'anionisation des éthers de prényle et de géranyle de l'alcool **72** par le système *s*-BuLi.TMEDA dans le THF à basse température permet d'aboutir aux enchaînements terpéniques visés.

V. Couplage C10-C10 par condensation de Barbier

Au chapitre 1, nous avons vu que le citral pouvait être condensé, après acétalisation puis chloration allylique avec le magnésien **25** en présence de CuI pour donner un dérivé phytyle. Une autre utilisation possible de cet aldéhyde, ou éventuellement de l'aldéhyde saturé correspondant **21**, était d'effectuer une condensation, dans les conditions de la réaction de Barbier avec un chlorure allylique : le bilan, si l'on peut dire, en métal consommé est le même pour ces deux approches. Disposant d'un accès aisé au chlorure **73** au départ de DHM **28**, il nous a paru opportun, utile, d'étudier sa condensation avec des aldéhydes : en cas de succès, une sulfonylation du synthon C-20 en vue d'accéder à un dérivé phytyle condensable avec la TMHQ **2** aurait été possible (Schéma 51).



Nous décrivons dans ce sous-chapitre les résultats obtenus pour la condensation, selon Barbier, du chlorure **73** avec le citral **10** ou le tétrahydrocitral **21**, cet exposé étant précédé d'un résumé des développements les plus récents de cette réaction.

V.1. Analyse de la littérature

Le principe de la réaction de Barbier^[151] consiste à mélanger dans un même réacteur un dérivé halogéné, un dérivé carbonylé, le plus souvent un aldéhyde, et un métal réducteur (schéma 52). Contrairement à la condensation de Grignard^[152], cette réaction ne requiert pas la préparation préalable du réactif organométallique, ce qui peut constituer un avantage d'un point de vue pratique.

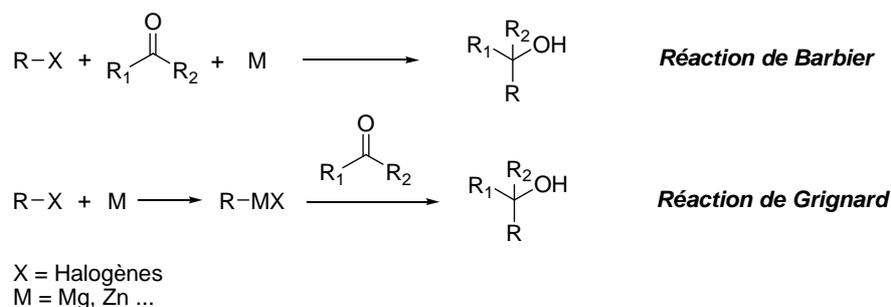


Schéma 52

Un mécanisme en deux étapes - *i*) réduction de l'halogénure avec le métal ; *ii*) condensation de l'organométallique formé avec le dérivé carbonyle - a été longtemps favorisé.

Cette réaction a connu un regain d'intérêt ces dernières années car elle peut, contrairement à la condensation de Grignard, être utilisée pour cycliser des aldéhydes halogénés : un grand nombre de synthèses totales de composés macrocycliques font appel à la condensation de Barbier, ou l'une de ses variantes.^[153] Les améliorations apportées aux conditions initiales concernent aussi bien le solvant que l'espèce réductrice. C'est ainsi qu'a été développée ces dernières années l'utilisation de milieux protiques et/ou de métaux tels que l'indium, le cadmium, le manganèse ou le bismuth. Le résumé qui suit fait le point sur tous ces aspects, un accent tout particulier étant mis sur les réactions de Barbier mettant en jeu un halogénure allylique.

V.1.1. Condensation de Barbier en milieu de solvant organique

- Avec le magnésium

En 1928, Gilman a développé avec succès une méthode de synthèse efficace d'halogénures d'allylmagnésium^[154] : l'addition lente de l'halogénure à une suspension du métal dans un solvant tel que l'éther favorise la formation du magnésien au dépend de la dimérisation (Wurtz). Cela a eu pour effet de favoriser l'utilisation des conditions de Grignard plutôt que celles de Barbier pour réaliser des allylations d'aldéhydes ou de cétones. En 1963, Dreyfuss^[155] a comparé les deux méthodes, l'exemple choisi étant la préparation du 1,5-hexadien-3-ol. Le protocole utilisé pour le Barbier consiste à ajouter un mélange de l'halogénure d'allyle et du réactif oxygéné à une suspension de magnésium préalablement activé par traitement à l'iode. La procédure « one-pot » (Barbier) s'avère plus efficace que celle du Grignard sur tous les plans, à savoir, le rendement, la quantité de magnésium, le solvant utilisé, et le temps de réaction (Schéma 53).

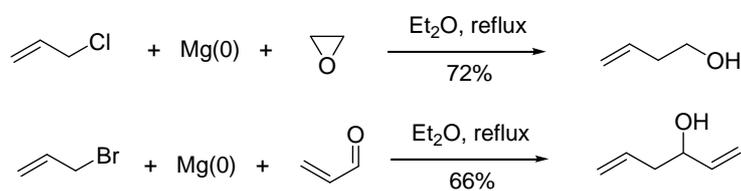


Schéma 53

Dans la foulée, il a testé avec succès ces conditions pour alkyler, non seulement des aldéhydes mais aussi des cétones, des époxydes ou des esters, et cela en utilisant aussi bien des chlorures que des bromures allyliques.

- Avec le zinc

C'est le métal utilisé à l'origine (les organozinciques ont été découverts avant les sels de Grignard). Les résultats sont assez proches de ceux obtenus avec le magnésium. Quelques exemples d'allylation induit par le zinc sont rassemblés dans le schéma 54.^[156]

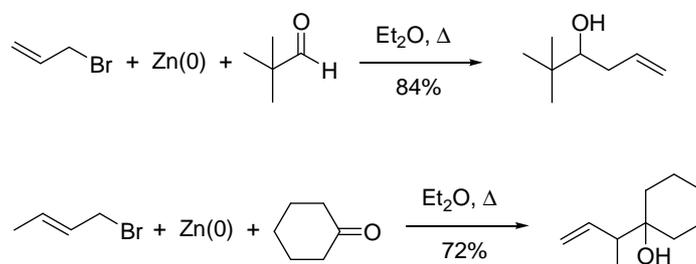


Schéma 54

Pendant de nombreuses années, l'emploi du zinc dans l'éther, parfois remplacé par le magnésium, s'est imposé pour des raisons de « confort d'utilisation ». ^[157] Notons que le zinc (dans le THF) est également le réactif standard de la condensation de Réformatsky.

En 1990,^[158] Shono préconise l'emploi de la DMF comme solvant (Schéma 55). Dans ces conditions, divers produits d'allylation d'aldéhydes mais aussi de cétones sont efficacement préparés.

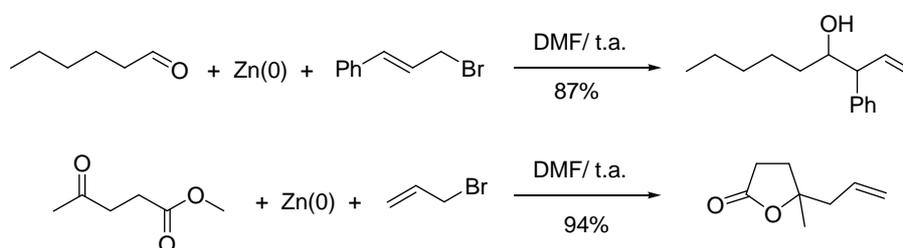


Schéma 55

Les gains de vitesse et de rendement sont impressionnants par comparaison avec les conditions classiques. De plus, un faible excès de zinc et d'halogénure allylique sont suffisants alors que pour certains des substrats décrits, la réaction n'a même pas lieu dans le THF. On note toutefois que seuls les bromures allyliques sont utilisables dans ces conditions ; les chlorures allyliques paraissent nettement moins réactifs. On peut cependant les utiliser à condition d'ajouter de l'iode au milieu de condensation ; une explication possible est que l'iodure de zinc formé induit la conversion chlorure-iodure, et que le véritable réactif est un iodure d'allyle.^[159]

- *Autres réducteurs*

L'étain, dont le potentiel d'ionisation est voisin de celui du magnésium, peut être substitué au zinc, parfois en association à l'aluminium.^[160]

En 1989, Cahiez^[161] a décrit l'utilisation d'un excès de manganèse en poudre associé à du chlorure de zinc (en quantité catalytique) pour réaliser des couplages de type Barbier et Réformatsky (Schéma 56).

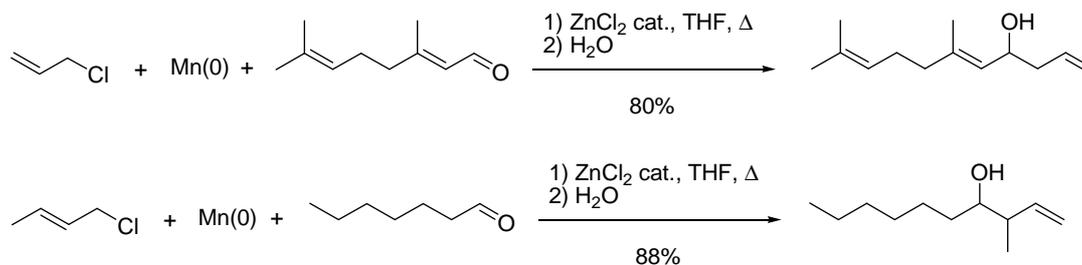


Schéma 56

L'aspect le plus intéressant est que les chlorures allyliques réagissent très bien dans ces conditions et donnent avec divers aldéhydes, qu'ils soient saturés ou non, des alcools homoallyliques avec de bons rendements. Encore plus populaire est l'emploi de sels chromeux développé par Takai,^[162] lequel a proposé ultérieurement d'utiliser conjointement du manganèse et du chrome, et même des sels de plomb. Beaucoup de ces conditions modernes ont donné lieu à des développements en synthèse totale ; une revue assez récente de Fürstner illustre tous ces aspects.^[163]

V.1.2. Condensation de Barbier en milieu protique

L'utilisation d'un milieu aqueux peut présenter certains avantages. Tout d'abord, économiques puisqu'on évite l'utilisation de solvants anhydres en général assez coûteux. Lorsque le substrat carbonylé est un sucre, l'avantage est évident : il n'est pas nécessaire de le protéger pour le rendre soluble comme c'est le cas avec les solvants organiques. Il est enfin considéré, quoique cela soit discutable, qu'on évite ainsi les déchets de solvants et donc qu'on minimise l'impact sur l'environnement.

- Avec le magnésium

Etant donné la possible protonation des organomagnésiens par l'eau, l'utilisation du magnésium comme réducteur dans les condensations de Barbier en milieu aqueux n'avait suscité que très peu d'intérêt, par comparaison au zinc en milieu anhydre. Cependant, durant la dernière décennie, plusieurs exemples d'utilisation de ce métal en milieu protique ont été décrits. Li, notamment, a étudié l'allylation du benzaldéhyde par le magnésien en milieu aqueux (Schéma 57).^[164]

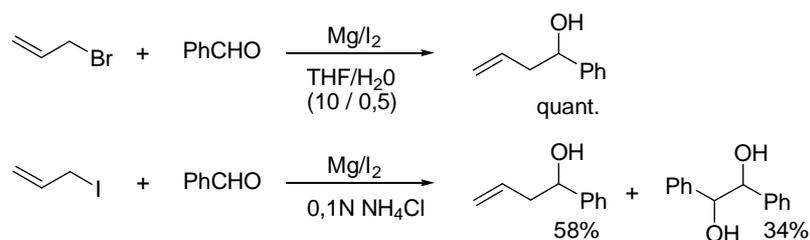


Schéma 57

Il montre qu'avec moins de 7% d'eau dans le THF, le produit d'allylation se forme quantitativement. Au-delà de ce pourcentage, la réaction est inhibée. Lorsqu'elle est effectuée dans une solution aqueuse 0,1N de NH_4Cl , il se forme toujours le produit d'allylation, à côté cependant de celui de pinacolisation.

L'association du magnésium à d'autres métaux a été préconisée. En 1995, Das décrit l'emploi de magnésium associé à du CuCl_2 hydraté dans un mélange THF/ H_2O pour l'allylation de divers aldéhydes, en particulier du citronnellal, par le chlorure d'allyle (Schéma 58).^[165] Ce résultat est bien sûr très intéressant pour nous.

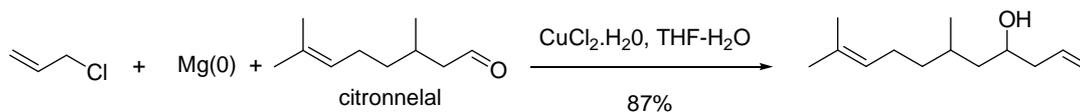


Schéma 58

En 1997, Wada a utilisé du bismuth (III) en association avec du magnésium (Schéma 59).^{[166]a} Quelques années plus tôt, il avait obtenu un résultat similaire en combinant BiCl_3 avec d'autres métaux réducteurs (Zn/Fe/Al).^{[166]b}

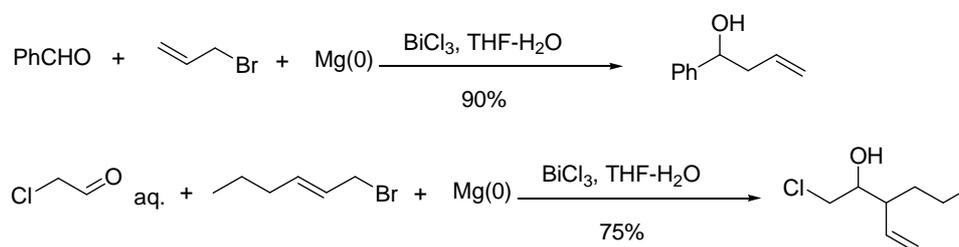


Schéma 59

Dans ces conditions, le rendement en alcool homoallylique diminue lorsqu'un trop large excès de magnésium est utilisé ; le magnésium seul, de même BiCl_3 ne donnent aucun résultat.

- Avec le zinc

En 1977, Wolinsky^[167] signale que l'addition lente de bromure d'allyle à une suspension de zinc et d'aldéhyde (ou de cétone) dans l'éthanol (ou le *t*-butanol) permet d'obtenir les produits d'allylation avec des rendements comparables à ceux obtenus avec le zinc en milieu aprotique (éther ou THF) (Schéma 60).

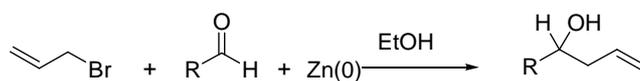


Schéma 60

En 1985, Luche obtient les mêmes produits d'allylation en opérant dans un mélange THF-eau sous sonication (Schéma 61).^[168] Les rendements sont particulièrement bons.

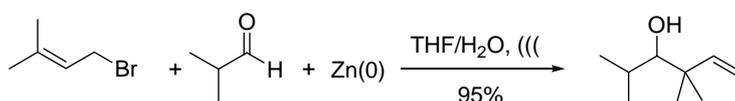


Schéma 61

De plus, il montre que lorsqu'une solution aqueuse de NH_4Cl est utilisée comme co-solvant, la sonication n'est pas nécessaire ; la faible acidité du milieu induit selon toute vraisemblance un décapage du métal. Ces conditions d'allylation ont été depuis très utilisées.^{[169]a} Les résultats sont en général meilleurs, sinon aussi bons, que ceux obtenus avec le zinc dans des solvants anhydres.^{[169]b}

V.1.3. Mécanisme de la réaction de Barbier

Il est le plus souvent admis qu'il se forme initialement une espèce organométallique par action du métal sur l'halogénure d'allyle, cette réduction étant suivie d'une condensation de l'allylmétal avec l'aldéhyde (ou la cétone) (Schéma 62).

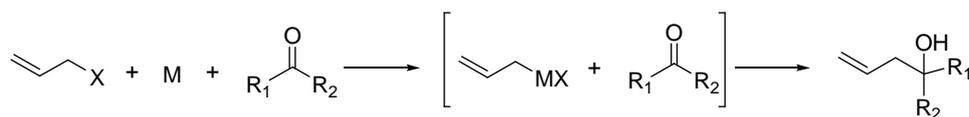


Schéma 62

Un mécanisme faisant intervenir initialement un transfert monoélectronique du métal sur le composé carbonylé n'est pas à exclure. Un tel mécanisme peut, bien sûr, être suspecté lorsqu'un pinacol se forme secondairement. La formation d'un tel radical-anion a surtout été invoquée pour les condensations de Barbier effectuées en milieu protique.^[170]

V.1.4. Régiosélectivité de la réaction de Barbier

Dans le cas d'halogénures allyliques dissymétriques (ex : crotyle), il est très difficile de prévoir la régiosélectivité. Elle semble dépendre aussi bien du métal utilisé que de la géométrie de l'alcène, de l'encombrement stérique des substituants et ceci aussi bien du résidu allyle que du groupe carbonyle de l'aldéhyde ; le solvant utilisé joue un rôle important. Pour le zinc et le magnésium, peu d'études systématiques de la régiosélectivité ont été menées. Deux situations extrêmes sont représentées dans le Schéma 63. Bien sûr, l'organométallique peut également exister sous la forme d'une paire d'ions.

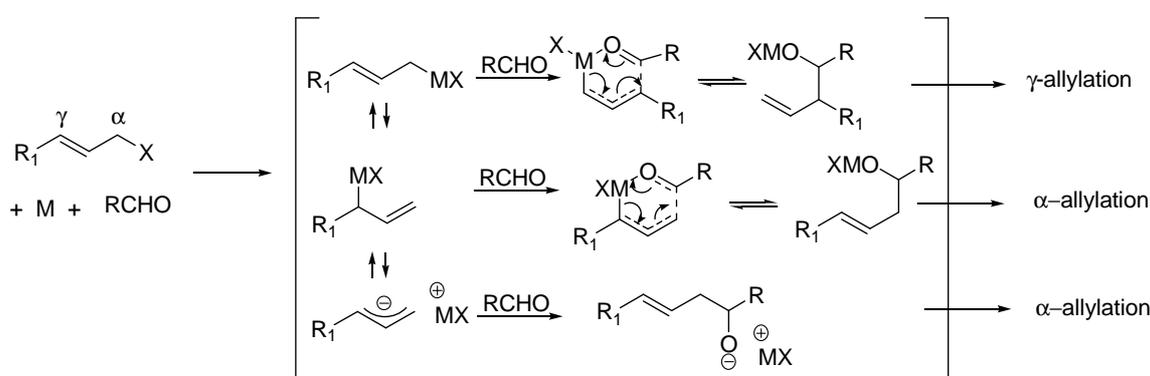


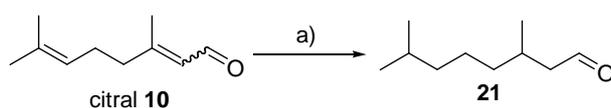
Schéma 63

Il est également connu qu'avec des cétones ou des aldéhydes encombrés, seul le produit d' α -allylation est obtenu. Cette sélectivité résulterait d'un contrôle thermodynamique : la condensation serait alors réversible.^[173] De façon plus générale, la régiosélectivité de ces réaction dépend fortement de la nature de la liaison carbone-métal et donc de la structure de l'organométallique dans un milieu donné.

V.2. Résultats

Notre objectif étant la mise au point de protocoles qui soient développables industriellement, le choix des métaux était bien sûr limité par des contraintes de prix (et de toxicité). Pour cette raison, seuls le zinc et le magnésium ont été étudiés.

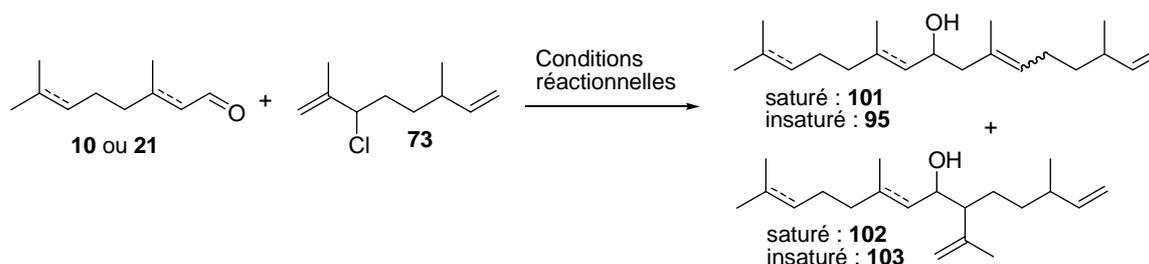
Le citral est accessible sous forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*. Le tétrahydrocitral **21** a été préparé facilement par hydrogénation du citral (Schéma 64).

Schéma 64. Conditions : a) H₂, Pd/C, AcOEt, t.a. (quant.).

Divers essais de condensation de ces aldéhydes avec le chlorure **73** ont été réalisés en milieu organique ou en milieu aqueux en s'inspirant des diverses conditions décrites dans la littérature pour des halogénures allyliques plus simples.

V.2.1. Milieu organique

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 3. Avec le zinc ou le magnésium et un solvant étheré, un reflux de plusieurs heures est nécessaire pour observer une condensation. Dans chaque cas, seul le produit de couplage en α **102** est isolé. Les rendements sont plus faibles que ceux reportés dans la littérature (50 à 70%) dans des cas plus simples (Essais 1 et 2).



Essai	Aldéhyde (mmol)	Conditions réactionnelles	Rdt (%)	Produits (proportion en %)
1	THC 21 (1,0)	73 (1,1éq), Zn(0) (5éq), THF, reflux, 16 h.	31	101 / 102 (0 / 100)
2	THC 21 (1,0)	73 (1,2éq), Mg(0) (1,2éq), Et ₂ O, reflux, 20 h.	41	101 / 102 (0 / 100)
3	Citral 10 (1,0)	73 (1,5éq), Zn(0) (1,5éq), CuBr (0,1éq), THF, reflux, 15 h.	31	95 / 103 (0 / 100)
4	THC 21 (1,0)	73 (1,2éq), Mg(0) (1,2éq), CuCl (0,12éq), THF, reflux, 24 h.		Pas de réaction
5	Citral 10 (2,0)	73 (1,6éq), Mg(0) (1,5éq), CuCl (0,1éq), THF, t.a.→reflux, 24 h.		Pas de réaction
6	THC 21 (1,0)	73 (1,2éq), Zn(0) (1,2éq), Ni(acac) ₂ (0,1éq), THF, reflux	41	101 / 102 (0 / 100)

7	Citral 10 (1,5)	73 (1,3éq), LiBr (1éq), Zn(0), I ₂ (0,05éq), DMA, reflux, 3 h.	93	95 / 103 (55 / 45)
8	THC 21 (1,5)	73 (1,2éq), Mn(0) (1,5éq), ZnCl ₂ (0,1éq), THF, reflux, 24 h.	Pas de réaction	

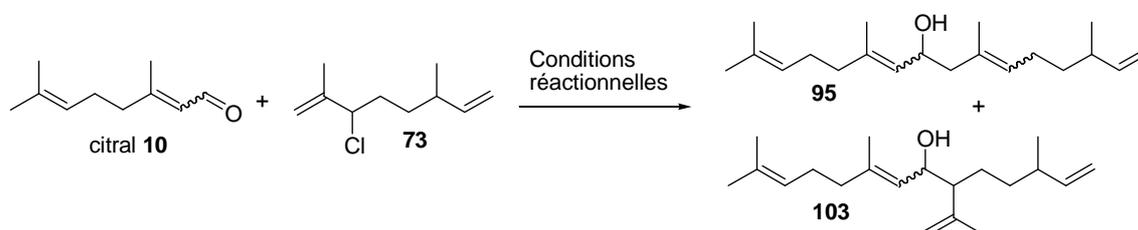
Tableau 3. Etude du couplage en milieu organique

Les alcools **102** et **103** sont également obtenus avec une régiosélectivité parfaite lorsqu'on opère en présence d'une quantité catalytique de CuBr ou de Ni(acac)₂ (Essais 3 et 6). Cependant, les rendements ne sont pas plus élevés. On note aussi qu'avec le magnésium, même en présence de CuCl, aucune condensation n'a lieu (Essais 4 et 5). En adaptant pour cette condensation une méthode décrite par Knochel^[174] pour préparer des organozinciques (Essai 7), on obtient par contre un mélange quasi-équimolaire des deux régio-isomères **95** et **103** avec un excellent rendement. Dans les conditions décrites par Cahiez,^[161] aucune condensation n'est observée (Essai 8).

En conclusion, que le métal utilisé soit le magnésium ou le zinc, la condensation de Barbier du chlorure **73** avec les aldéhydes **10** et **21** ne permet pas d'accéder au squelette phytyle : la sélectivité α est, dans presque tous les cas, exclusive.

V.2.2. Milieu protique

Les essais de condensation en milieu aqueux se sont révélés encore moins concluants (Tableau 4). En contradiction avec de nombreux résultats de la littérature, l'utilisation d'un milieu protique s'est révélée dans notre cas encore moins efficace que les conditions classiques (Zn, éther ou THF). Dans la plupart des cas, on observe, soit aucune réaction (Essais 1 et 3), soit, au mieux, une dégradation des substrats essayés (Essais 2 et 5).



Essai	Aldéhyde (mmol)	Conditions réactionnelles	Rdt (%)	Produit(s) (proportion en %)
1	Citral 10 (1,0)	73 (1,5éq), Mg(0) (2éq), BiCl ₃ (1,5éq), THF-H ₂ O, reflux, 24 h.		Pas de réaction

2	Citral 10 (1,0)	73 (1éq), Zn ⁰ (1,2éq) / MeOH / reflux, 24 h.		dégradation
3	Citral 10 (1,0)	73 (1,5éq), Mg(0) (1,5éq), CuCl ₂ .H ₂ O (1,5éq), THF, t.a., 2j.		Pas de réaction
4	Citral 10 (2,0)	73 (1,2éq), Zn(0) (1,2éq), THF-NH ₄ Cl aq. sat., reflux, 3 h.	44	95 / 103 (96 / 4)
5	Citral 10 (1,0)	73 (1,5éq), Cu(0) (2éq) / SnCl ₂ (2éq) / H ₂ O / t.a., 1 nuit		dégradation

Tableau 4. Etude du couplage en milieu aqueux

Une exception toutefois, et importante : les conditions de type Luche^[168] (poudre de zinc dans un mélange de THF et d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium à reflux), le produit linéaire **95** issu du couplage en γ est obtenu avec une très bonne sélectivité. Le rendement est assez moyen cependant (44%) (Essai 4). Un temps de réaction plus long n'apporte aucune amélioration du rendement.

VI. Conclusion du chapitre 3

Une méthode efficace de fonctionnalisation du DHM en vue de son utilisation en synthèse de dérivés phytyles a été mise au point. Son époxydation suivie d'une chlorosulfanylation permet, après oxydation et traitement basique, d'obtenir un sulfure vinylique homologable en déhydroisophytol **50**. Certains de ces synthons, en particulier la sulfone **76**, étaient déjà décrits dans la littérature,^{[113]e} ils étaient obtenus au départ de géraniol en effectuant successivement : *i*) une chloration (ou une bromation) pour faire le chlorure (ou le bromure) de géranyle ; *ii*) un échange halogène/sulfinate, pour faire la géranylsulfone ; *iii*) une époxydation puis un traitement basique à l'isopropylate d'aluminium. Nous considérons, compte tenu de l'accessibilité du DHM comparé à celle du géraniol, que le procédé que nous avons mis au point pour accéder à ces synthons est supérieur aux méthodes existantes. Les améliorations apportées, en particulier le remplacement d'une base forte (KH) par une amine pour réaliser la conversion d'un sulfoxyde vinylique en alcool allyltertiaire sont appréciables. On peut accéder ainsi de façon simple et convergente à partir uniquement de deux molécules de dihydromyrcène à un déhydroisophytol, lequel est, comme nous l'avons montré au chapitre 2, condensable avec la TMHQ pour faire du tocophérol ; d'autres exemples sont en cours d'examen au laboratoire.

Bien que de moindre intérêt dans le cadre d'une synthèse de tocophérols (une stoechiométrie de butyllithium secondaire et une très basse température sont nécessaires), le réarrangement de Wittig

s'avère, contrairement au pronostic de la littérature, un moyen efficace pour réaliser des enchaînements linéaires, « tête-queue », d'unités monoterpéniques.

Enfin nous montrons que la condensation de 3-chloro-2-méthyl-1-alcènes avec des aldéhydes dans les conditions classiques du Barbier s'effectue, malheureusement dans notre cas, mais de façon intéressante dans d'autres (ex : synthèse de dérivés lavandyles), avec une parfaite sélectivité α .

Bibliographie - Chapitre 3

- [108] Bienaymé, H.; Ancel, J-E.; Meilland, P.; Simonato, J.P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3339-3349.
- [109] Lemée, L.; Ratier, M.; Duboudin, J-G.; Delmond, B. *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 1313-1318.
- [110] Julia, M.; Nel, M.; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 487-492.
- [111] Bouazza, F.; Renoux, B.; Bachmann, C.; Gesson, J-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4049-4052 ; Barret, A.G.M.; Carr, R.A.E.; Attwood, S.V.; Richardson, G.; Walshe, N.D.A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4850-4856.
- [112] Odínokov, V.; Spivak, A.; Emel'yanova, G.; Syutkina, E.; Ushakova, Z.; Khalikov, L. *Russ. Chem. Bull.* **2000**, *49*, 1620-1623.
- [113] a) Odínokov, V. N.; Kukovinets, O. S.; Kasradze, V. G.; Dolidze, A. V.; Serebryakov, E. P.; Spirikhin, L. V.; Tolstikov, G. A. *Zhurn. Org. Khim.* **1993**, *29*, 1936-41 ; b) Bouazza, F.; Renoux, B.; Bachmann, C.; Gesson, J-P. *Org. Letters* **2003**, *5*, 4049-4052 ; c) Khomenko, T. M.; Korchagina, D. V.; Barkhash, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1427-1431 ; d) Pour époxydation de la géranyl sulfone, voir : Ueneyama, K.; Nisiyama, N.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4137-4138.
- [114] Schofield, L.J.; Kerton, O.J.; McMorn, P.; Bethell, D.; Ellwood, S.; Hutchings, G.J. *J. Chem. Soc. Perkin II* **2002**, 2064-2071 ; Kitayama, K. (Daicel) Japan Pat. 2002, 2308865 ; *Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 325321.
- [115] Eschinasi, E.H. *Isr. J. Chem.* **1968**, *6*, 713-721.
- [116] Brevet français 1517179 (1968) ; *Chem. Abstr.* **1970**, 115372.
- [117] a) Wachholz, G.; Voges, H.W. Eur. Pat. 464259 (1992) ; *Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 151175 ; Willis, B.J.; Eilerman, R.G.; Christenson, P.A.; Yureck, J.M. US patent 4510319 (1985) ; *Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 178477 ; b) Tunge, J. A.; Mellegaard, S. R. *Org. Letters* **2004**, *6*, 1205-1207 ; Bienayme, H.; Ancel, J-E.; Meilland, P.; Simonato, J-P. *Tet. Letters* **2000**, *41*, 3339-3343 ; Zhang, H.; Chen, J.; Jin, L. *Chinese Chem. Letters* **1993**, *4*, 377-8 ; Bulliard, M.; Balme, G.; Gore, J. *Tetrahedro. Lett.* **1989**, *30*, 5767-70.
- [118] Cardenas, C. G.; Ud, Din Zia *Coupling reaction involving a Grignard and allylic halide*, U.S. (1981), 13 pp., US 4292459 A 19810929 ; Ancel, J-E.; Couture, K. *Process for the preparation of phytone and novel intermediates thereof.*, Eur. Pat. Appl. (2002), 13 pp., EP 1179520 A1 20020213.
- [119] Ran, X.G.; Jiang, H.F.; Zhu, X.H. *Chin. J. Chem.* **2004**, *22*, 1384-1386 ; Goidin, V.; Molchanov, V.; Buyanov, R.; Tolstikov, G.; Lukasshevich, A. Russ. Pat. (2001), 2196762 ; Reetz, M.; Waldovel, S.; Siegfried, R.; Goddard, R. *Heterocycles* **2000**, *52*, 935-938.
- [120] Yokota, T.; Sakakura, A.; Tani, M.; Skaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8887-8891.
- [121] Nguyen, D.H.; Coppel, Y.; Urrutigoity, M.; Kalck, P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2947-2951.
- [122] McQuillin, F.J.; Wood, M.; *J. Chem. Soc. Perkin I* **1976**, *16*, 1762-1768 ; Edwards, J.; McQuillin, F.; Wood, M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1978**, *10*, 438-439.
- [123] Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 1887 ; Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Chem. Soc. B* **1968**, 947 ; Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1973**, 1000.
- [124] Kamaiyama, M.; Kamigato, N.; Kobayashi, M. *Chem. Lett.* **1986**, 527-528 ; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3312-3316.
- [125] Uguen Daniel, Thèse Paris VI (1977) ; Vasil'eva, L.L.; Mel'nikova, V.I., Gainallina, E.T.; Pivnitskii, K.K. *Zh. Org. Khim.* **1983**, *19*, 941-951 ; Craig, D.C.; Edwards, G.L.; Mildoon, C.A. *Synlett*, **1997**, 1318-1320 ; Hirata, T.; Sasada, Y.; Ohtani, T.; Asada, T.; Kinoshita, H.; Serida, H.; Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1992**, *65*, 75-96 ; Takikawa, Y.; Osanai, K.; Sasaki, S.; Shimada, K. *Chem. Lett.* **1987**, 1939-1942 ; Inomata, K.; Shiruchi, S.; Kobayashi, T.; Tanaka, Y.; Igarashi, S.; Otani, T.; Hinoshita, H.; Kotake, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1987**, *60*, 1767-1779.
- [126] Temmem, O.; Thèse ULP (2000), Strasbourg.

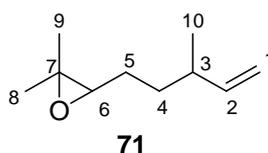
- [127] Hopkins, P.B.; Fuchs, P.L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1208-1217.
- [128] Kharasch, N.; Buess, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2724-2728.
- [129] Zefirov, N.S. *J. Org. Chem. USSR* **1978**, *14*, 463-468 ; Borisov, A.V.; Bodrikov, I.V.; Borisova, G.N.; Lutsenko, A.I.; Bel'skii, I.V. *J. Org. Chem. USSR* **1995**, *31*, 943-951 et 1021-1026.
- [130] Il est difficile de prévoir lequel de l'ion épisulfonium ou du sulfure correspondant est formé en premier, Il est probable que ces deux espèces sont en équilibre, le sulfurane étant favorisé lorsqu'on opère en milieu peu ou non polaire (pour une analyse de ce problème, voir par exemple : Jones, C.A.; Stirling, C.J.M. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1983**, 385-393 ; Fachini, M.; Luchini, V.; Modena, G.; Pasi, M.; Pasquato, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3944-3950.
- [131] Bouzbouz, S.; Kirschleger, B.; Villieras, J. *Bull. Soc. Chim. Fr* **1997**, *1*, 67-84 ; Zheng, Y.F.; Dodd, D.S.; Oehlschlager, A.C.; Hartman, P.G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5255-5276.
- [132] Giese, B.; Lachein, S. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2503-2506.
- [133] Julia, M.; Righini-Tapie, A.; Verpeaux, J-N. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3283-3288 ; Ibragimov, A.G.; Minsker, D.L., Saraev, R.A.; Dzhemilev, V.M. *Bull. Acad. Sci. USSR* **1983**, *32*, 2104-2107.
- [134] Sato, K.; Hyodo, M.; Aoki, M.; Zheng, X.; Noyori, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2469-2476 et références citées ; Alonso, D.A.; Najera, C.; Varea, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3459-3461.
- [135] Voir par exemple Sugihara, H.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, 881.
- [136] a) Kosugi, H.; Uda, H.; Yamagiwa, S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 71 ; b) De Luchi, O.; Marchiorio, G.; Modena, G. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 513 ; c) Mareno, J.P.; Neisser, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7687 ; d) Craig, D.; Daniels, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *49*, 11263-11304 ; Craig, D.; Daniels, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11263-11304 ; e) Posner, G.H.; Asirvatham, E.; Ali, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 542-543 ; f) King, R.R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5347-5349.
- [137] Muller, E.G.; Rayner, D.R.; Thomas, F.T.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4861.
- [138] Bickart, P.; Carson, F.W.; Jacobus, J.; Miller, E.G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869.
- [139] a) Evans, D.A.; Andrews, G.C., Sims, C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4956-4957 ; b) Evans, D.A.; Andrews, G.C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147-155.
- [140] Kosugi, H.; Kitaoka, M.; Takahashi, A.; Uda, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1268-1270.
- [141] Gerlach, R.; Frickel, F.; *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 819-830.
- [142] Lyness, W.I.; O'Connor, D.E.; US Patent BE669122 (1966) ; Chem. Abstr. **1966**, *65*, 90279.
- [143] a) J.A. Marshall. «The Wittig Rearrangement». *Comprehensive Organic Synthesis* ; G. Patenden Ed. Vol. III ; R. Bruckner. «2,3-Sigmatropic rearrangement» *Comprehensive Organic Synthesis* ; E. Winterfelde Ed. Vol. VI, Chap. 4.6 ; Pergam. Oxford, N-Y, Seoul, Tokyo ; b) Nakai, T.; Mikami, K. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 885-902 ; Nakai, T.; Mikami, K. *Synthesis* **1991**, 594-604 ; Nakai, T.; Mikami, K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2303 ; Wada, M.; Fukui, A.; Nakamura, H.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1977**, 557.
- [144] Nakai, T.; Mikami, K. *Chem. Lett.* **1982**, 1349 ; Midland, M.; Gabriel, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1144.
- [145] Wittig, G.; Lohmann, L. *JustusLiebig's Am. Chem.* **1942**, *550*, 260.
- [146] Hauser, C.R.; Kantor, S.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1437.
- [147] Nakai T.; Mikami K.; Taya, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6492-6494.
- [148] Boche, G.; Bosold, F.; Lohrenz, J.C.W.; Opel, A.; Zularef, P. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1873-1885 ; pour une revue sur le caractère électrophile des carbénoides, voir : Boche, G.; Lohrenz, J.C.W. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 697-756.
- [149] Greeves N., Lee W-M., *Tet. Letters* **1997**, *38*, 6445-6448 ; Nakai, T.; Mikami, K.; Taya, S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5449-5450 ; Evans, D.; Golob, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765.
- [150] Stork, G.; Gregson, M.; Grieco, P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *18*, 1391-1392.
- [151] Barbier, P. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1899**, *128*, 110.
- [152] Grignard, V. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1900**, *130*, 1322.
- [153] Paterson, I.; Mansuri, M.M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569.
- [154] Gilman, H.; Mac Glumphy, J.H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1928**, *43*, 1322.

- [155] Dreyfuss, M.P. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3269.
- [156] Katzenellenbogen, J.A.; Lenox, R.S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 326-335.
- [157] Gaudemar, M. *Organometal. Chem. Rev.* **1972**, *8*, 183.
- [158] Shono, T.; Ishifune, M.; Kashimura, S. *Chem. Lett.* **1990**, 449-452.
- [159] Huo, S. *Org.Lett.* **2003**, *5*, 423-425.
- [160] Nokami, J.; Otera, J.; Sudo, T.; Okawara, R. *Organometallics* **1983**, *2*, 191.
- [161] Cahiez, G.; Chavant, P-Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7373-7376.
- [162] Takai, K.; Kimura, K.; Kurodo, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281.
- [163] Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045.
- [164] Li, C.J.; Zhang, W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9102-9103.
- [165] Sarangi, C.; Nayak, A.; Nanda, B.; Das, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7119-7122.
- [166] a) Wada, M.; Fukuma, T.; Morioka, M.; Takahashi, T.; Miyoshi, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8045-8048 ; b) Wada, M.; Ohki, H.; Akiba, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1990**, *63*, 1738-1747.
- [167] Killinger, T.A.; Boughton, N.A.; Runge, T.A.; Wolinsky, J. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *124*, 131.
- [168] Pétrier, C.; Luche, J.L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910 ; Einhorn, C.; Luche, J.L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *322*, 177 ; Pétrier, C.; Einhorn, C.; Luche, J.L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1449.
- [169] a) Marton, D.; Stivanello, D.; Tagliavini, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2731-2737 ; Li, C.J.; Chan, T.H. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2726-2729 ; b) Mattes, H.; Benezra, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5697 ; Zhou, J.Y.; Lu, G.D.; Wu, S.H. *Synth. Comm.* **1992**, *22*, 481.
- [170] Li, C-J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643-5668.
- [171] Li, C.J.; Chan, T.H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1990**, 505.
- [172] Grieco, P.A.; Bahsas, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6958 ; Kim, E.; Gordon, D.; Schmid, W.; Withesides, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5500 ; Marshall, J.; Hinkle, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1920.
- [173] Benkeser, R.A.; Siklosi, M.P.; Mozdzen, E.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2134.
- [174] Joubert, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *52*, 5425.
- [175] a) Evans, D.A.; Andrews, G.C., Sims, C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4956-4957 ; b) Evans, D.A.; Andrews, G.C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147-155.
- [176] Bickart, P.; Carson, F.W.; Jacobus, J.; Miller, E.G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869.

Chapitre 3 – Partie expérimentale

2,2-diméthyl-3-(3-méthylpent-4-ènyle)-oxirane, 71

C₁₀H₁₈O
M. M.: 154,25g/mol
Huile incolore

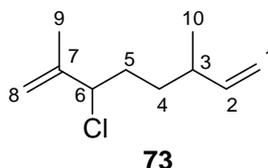
**Epoxydation du DHM 28**

Dans un bicol de 250mL, sous atmosphère d'argon, le *m*-CPBA (1,62g, 1éq) est ajouté par portions à 0°C à une solution de DHM **28** (1,00g, 1éq) dans du CH₂Cl₂ (67mL). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est porté à température ambiante puis est agité pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est alors versé dans une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (70mL) contenant du Na₂SO₃ (0,4g). Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2x30mL) et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (2x20mL), à la saumure (20mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient de CH₂Cl₂ dans l'hexane). Une distillation sous vide donne l'époxyde **71** (911mg, 5,9mmol, **81%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther: 2/1) = 0,62 (vanilline). **E_b** (°C, 14mmHg) = 67. **RMN ¹H** (200MHz, CDCl₃) : δ = 1,01 (d, ³J_{H-H}=6,8Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,25 (s, 3H, CH₃⁸); 1,3 (s, 3H, CH₃⁹); 1,45-1,59 (m, 4H, CH₂^{4, 5}); 2,08-2,23 (m, 1H, CH³); 2,65-2,74 (m, 1H, CH⁶); 4,9-5,03 (m, 2H, CH₂¹); 5,6-5,73 (m, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C** (50MHz, CDCl₃) : δ = 18,7 (CH₃⁸); 20,1 (CH₃¹⁰); 24,9 (CH₃⁹); 26,5 (CH₂⁵); 33,1 (CH₂⁴); 37,6 (CH³); 58,2 (C⁷); 64,3 (CH⁶); 113 (CH₂¹); 144 (CH²). **IR (KBr)** : ν = 3078; 2960; 1640; 1456; 1377; 1249; 1122; 995; 910; 680 cm⁻¹.

3-chloro-2,6-diméthyl-octa-1,7-diene, 73

C₁₀H₁₇Cl
M. M.: 172,69g/mol
Huile incolore

**Chloration du DHM 28**

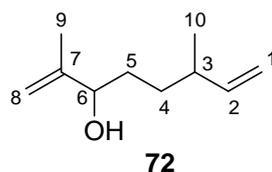
Dans un ballon de 250mL, le DHM **28** (1,00g, 7,25mmol) est mis en solution dans le CH₂Cl₂ (46mL), puis l'eau (4,6mL) est ajoutée, puis l'hypochlorite de calcium (0,76g, 3,99mmol, 0,55éq). Un bain d'eau tiède est placé sous le ballon. Le mélange est placé sous agitation magnétique puis de petits

morceaux de carboglace sont ajoutés régulièrement jusqu'à la fin de réaction (suivi en CCM). Après 15 minutes d'agitation, du tampon phosphate pH 7 (6mL) est ajouté au milieu. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x10mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (15mL) puis au tampon phosphate (15mL), et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par filtration sur colonne de silice (hexane). Le dérivé chloré **73** (1,042g, 6,035mmol, **83%**) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 9/1) = 0,91 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃):** δ = 1,01/1,04 (2d, ³J_{H-H}=6,8 Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,22-1,54 (m, 2H, CH₂⁴); 1,61-1,98 (m, 5H, CH₂⁵, CH₃⁹); 2,15 (m, 1H, CH³); 4,38 (t, ³J_{H-H}=8Hz, 1H, CH⁶); 4,89-5,04 (m, 4H, CH₂^{1,8}); 5,62-5,75 (m, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃):** δ = 16,8/16,9 (CH₃¹⁰); 20,2/20,3 (CH₃⁹); 33,6/33,8 (CH₂⁴); 34,2/34,3 (CH₂⁵); 37,4/37,6 (CH³); 66,9/67,0 (CH⁶); 113,1/113,2 (CH₂¹); 114,0/114,1 (CH₂⁸); 143,9 (CH³), 144,5 (C⁷) ppm.

2,6-Diméthyl-octa-1,7-dien-3-ol, **72**

C₁₀H₁₈O
M. M.:154,25g/mol
Huile incolore



Isomérisation de l'époxyde **71**

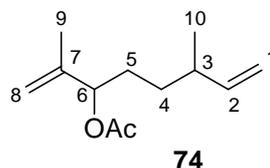
Dans un bicol de 250mL, sous atmosphère d'argon, l'isopropylate d'aluminium (8,04g, 3éq) et l'époxyde **71** (1,98g, 1éq) sont mis en solution dans le toluène (70mL) puis on chauffe à reflux pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'éther (200mL) et d'une solution aqueuse de tampon tartrique pH=2 (200mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x100mL) et les phases organiques rassemblées sont successivement lavées avec du tampon tartrique (100mL), à la saumure (2x200mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous vide, et le résidu obtenu est purifié par distillation pour fournir l'alcool allylique **72** (1,51g, 9,8mmol, **76%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,38 (vanilline). **E_b (°C, 14mmHg) = 86**. **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃):** δ = 1,01 (d, ³J_{H-H}=6,8Hz, 3H, CH₃⁹); 1,35-1,56 (m, 4H, CH₂^{4,5}); 1,66 (s, 3H, CH₃⁹); 2,03-2,3 (m, 1H, CH³); 4,01 (t, ³J_{H-H}=8Hz, 1H, CH⁶); 4,81-5,05 (m, 4H, CH₂^{1,8}); 5,61-5,83 (m, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃):** δ = 17,4 (CH₃¹⁰); 20,3 (CH₃⁹); 32,3 (CH₂⁴); 32,5 (CH₂⁵); 37,8/37,9 (CH³);

75,9/76,1 (CH⁶); 111,2 (CH₂¹); 112,8 (CH₂⁸); 144,5 (CH²); 147,6 (C⁷) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 3435, 3075, 2959, 1640, 1495, 1457, 1377, 1324, 1252, 1121, 1029, 995, 909, 730, 694 \text{ cm}^{-1}$.

Acetic acid 1-isopropenyl-4-methyl-hex-5-enyl ester, **74**

C₁₂H₂₀O₂
M. M.: 196,29g/mol
Huile incolore



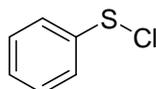
Estérification de l'alcool allylique 72

Dans un bicol de 50mL, sous atmosphère d'argon, à une solution de l'alcool allylique **72** (566mg, 3,67mmol) dans la pyridine (16,7mL) est ajouté l'anhydride acétique (1,7mL, 18,3mmol) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante, puis de l'eau distillée est ajoutée (10mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10mL) et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec de l'eau distillée (10mL), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (2x10mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, Les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaune. Ce résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir l'acétate allylique **74** (580mg, 2,95mmol, **81%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 2/1) = 0,86 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : $\delta = 1,01$ (d, ³J_{H-H}=6,8Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,26 (m, 2H, CH₂⁴); 1,61 (m, 2H, CH₂⁵); 1,72 (s, 3H, CH₃⁹); 2,07 (2s, 3H, CH₃¹²); 2,12 (m, 1H, CH³); 4,88-5,01 (m, 2H, CH₂^{1,8}); 5,15 (t, ³J_{H-H}=7Hz 1H, CH⁶); 5,67 (ddd, ³J_{H-H}=17Hz, ³J_{H-H}=10Hz, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : $\delta = 18,1$ (CH₃⁹); 20,2 (CH₃¹⁰); 21,3 (CH₃¹²); 30,2 (CH₂⁵); 31,9 (CH₂⁴); 37,3 (CH³); 77,4 (CH⁶); 112,6 (CH₂⁸); 112,9 (CH₂¹); 143,2 (C⁷); 144,1 (C²); 170,3 (C¹¹) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 3079, 2955, 2868, 1741, 1653, 1455, 1372, 1239, 1120, 1020, 909 \text{ cm}^{-1}$.

Chlorure de benzènesulfanyle (**PhSCl**)

C₆H₅ClS
M. M.: 144,62
Huile rouge



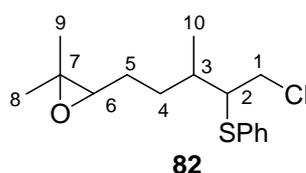
Dans un bicol de 100mL équipé d'un septum, d'une tête à hydrogénée reliée à 2 barboteurs en série (le dernier contenant de l'eau), le thiophénol (5,5mL, 48,6mmol, 1éq) est mis en solution dans le pentane (30mL). Le milieu est refroidi à 0°C puis le chlorure de sulfuryle distillé sur CaH₂ (5mL,

58,3mmol, 1,2éq) est lentement additionné. Le milieu devient jaune puis un précipité blanc apparaît (ce précipité devient orange par la suite). Après 1 heure à 0°C, le précipité commence à se dissoudre, le milieu est alors agité à température ambiante pendant 30 minutes. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu rouge obtenu est distillé sous 10 mmHg pour fournir une huile rouge (4,2g, 29mmol, 60%). Ce produit est conservé au réfrigérateur en solution 3,5M dans CH₂Cl₂ sous atmosphère d'argon.

Eb (°C, 10mmHg) = 61.

3-(5-chloro-3-methyl-4-phenylsulphanyl-pentyl)-2,2-diméthylloxirane, **82**

C₁₆H₂₃ClOS
M. M.: 298,87g/mol
Huile incolore



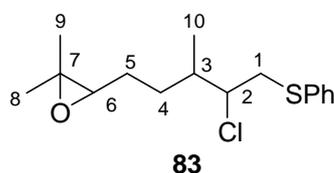
Chlorosulfanylation de **71**

Dans un bicol de 50mL, sous atmosphère d'argon, l'époxyde **71** (2,00g, 12,9mmol, 1éq) est mis en solution dans CH₂Cl₂ (13mL). Le mélange réactionnel est refroidi à -10°C (bain glace/MeOH) puis la solution de PhSCL 3,5M dans CH₂Cl₂ (4mL, 1éq) est ajoutée au goutte à goutte. Le mélange est agité 10 minutes à 0°C, puis 1 heure à température ambiante et les solvants sont évaporés à froid sous vide pour obtenir le β-chlorosulfure **82** (3,05g, 10,2mmol, 79%) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 2/1) = 0,43 (vanilline). **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃)** : δ = 1,19 (d, ³J_{H-H}=6,8Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,28 (s, 3H, CH₃⁸); 1,32 (s, 3H, CH₃⁹); 1,49-1,75 (m, 4H, CH₂^{4, 5}); 2,21-2,39 (m, 1H, CH³); 2,71-2,75 (m, 1H, CH⁶); 3,23-3,50 (m, 2H, CH₂²); 3,68-3,74 (m, 1H, CH¹); 7,25-7,46 (2m, 5H, CH^{Ar}) ppm.

3-(4-chloro-3-methyl-5-phenylsulphanyl-pentyl)-2,2-diméthylloxirane, **83**

C₁₆H₂₃ClOS
M. M.: 298,87g/mol
Huile incolore



Isomérisation sur silice du chlorosulfure **82**

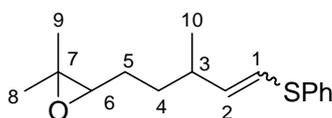
Dans un bicol de 50mL, sous atmosphère d'argon, le β-chlorosulfure **82** (3,05g, 10,2mmol) est mis en solution dans le CH₂Cl₂ (25mL) puis de la silice Si 60 (40-63μm) (5g) est ajoutée au milieu. Le

mélange est agité pendant 24 heures à température ambiante. Les solides sont filtrés sur papier et les solvants évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par filtration sur colonne de silice (éluant : CH_2Cl_2) pour fournir le β -chlorosulfure **83** (3,01g, 10,2mmol, **99%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 2/1) = 0,43 (vanilline). RMN ^1H (200MHz, CDCl_3): δ = 0,95/1,04 (2d, $^3J_{\text{H-H}}=6,8\text{Hz}$, 3H, CH_3^{10}); 1,24 (s, 3H, CH_3^8); 1,31 (s, 3H, CH_3^9); 1,35-1,67 (m, 4H, $\text{CH}_2^{4,5}$); 2,08-2,25 (m, 1H, CH^3); 2,68 (t, $^3J_{\text{H-H}}=5,5\text{Hz}$, 1H, CH^6); 3,17-3,45 (m, 2H, CH_2^1); 3,95-4,11 (m, 1H, CH^2); 7,30-7,45 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 12,8 (CH_3^{10}); 18,7 (CH_3^8); 24,9 (CH_3^9); 27,4 (CH_2^5); 31,4 (CH_2^4); 36,7/36,8 (CH^3); 39,7/39,8 (CH^2); 58,1/58,4 (C^7); 64,1/64,2 (CH^6); 66,7/67,0 (CH_2^1); 126,9 (CH^{Ar}); 129,2 (2 CH^{Ar}); 130,4 (2 CH^{Ar}); 135,1 (C^{Ar}) ppm. IR (KBr): ν = 3058, 2962, 2876, 2767, 1583, 1480, 1438, 1250, 1120, 1025, 741, 691 cm^{-1} .

3,7-diméthyl-(6,7)-époxy-1-phénylsulfanyl)octène, **86**

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{OS}$
M. M.: 262,41g/mol
Huile incolore



86

Traitement basique du chlorosulfure **83**

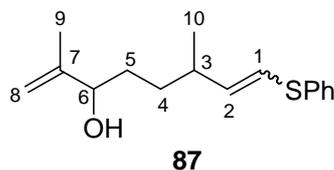
Dans un ballon de 25mL, sous atmosphère d'argon, le β -chlorosulfure **83** (106mg, 1éq) est mis en solution dans CH_2Cl_2 (650 μl), puis le DBU (160 μl , 3éq) est additionné au milieu réactionnel à température ambiante. Après 7 jours d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans une solution de HCl 1M (3mL), la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3x3mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure (2x10mL), puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier et évaporation du solvant sous pression réduite, l'huile obtenue est filtrée sur colonne de silice (éluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir le sulfure vinylique **86** (81mg, 0,31mmol, **87%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,28 (UV/ KMnO_4). RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 1,09 (d, $^3J_{\text{H-H}}=6,8\text{Hz}$, 3H, CH_3^{10}); 1,29 (s, 3H, CH_3^8); 1,33 (s, 3H, CH_3^9); 1,40-1,65 (m, 4H, $\text{CH}_2^{4,5}$); 2,32-2,51 (m, 1H, CH^3); 2,60-2,72 (m, 1H, CH^6); 6,24-6,35 (m, 1H, CH^2); 6,80-6,99 (m, 1H, CH^1); 7,18-7,25 (m, 1H, CH^{Ar}); 7,28-7,35 (m, 4H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 18,7 (C^{10}); 20,2/20,5 (C^8); 24,9 (C^9); 26,6/26,8 (C^5); 33,3/33,6 (C^4); 37,3/37,5 (C^3); 58,1/58,2 (C^7); 64,2/64,4 (C^6); 120,2/120,4 (C^1); 126,1/126,1 (2 C^{Ar}); 128,6/129,1 (2 C^{Ar}); 138,7 ($\text{C}^{\text{Ar-S}}$); 141,7/141,9 (C^2) ppm. IR

(KBr) : $\nu = 3058, 2960, 2924, 2868, 1719, 1583, 1478, 1458, 1439, 1377, 1120 \text{ cm}^{-1}$. **SM (IC-NH₃)** : $(m/z) = 280 (M+NH_4^+), 263 (M+H^+), 262 (M), 245, 204, 190, 176, 163, 153, 135, 123, 109, 95$.

2,6-dimethyl-8-phenylsulfanyl-octa-1,7-dien-3-ol, 87

C₁₆H₂₂OS
M. M.: 262,41g/mol
Huile incolore



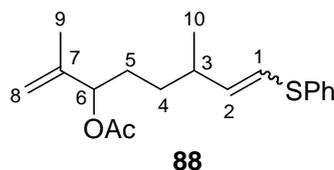
*Isomérisation de l'époxyde **86***

Dans un bicol de 25mL, sous atmosphère d'argon, l'isopropylate d'aluminium (622mg, 6éq) et l'époxyde **86** (201mg, 0,76mmol) sont mis en solution dans le toluène (5,5mL), le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 48 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'éther (40mL) et d'une solution aqueuse de tampon tartrique pH 2 (40mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10mL) et les phases organiques rassemblées sont successivement lavées avec du tampon tartrique (15mL), à la saumure (2x15mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu jaune obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir l'alcool allylique **87** (181mg, 0,69mmol, **91%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,54 (UV/vanilline). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) : $\delta = 1,06 (m, 3H, CH_3^{10}); 1,97-2,1 (m, 4H, CH_2^{4,5}); 1,74 (s, 3H, CH_3^9); 2,26-2,36 (m, 0,7H, CH^3); 2,66-2,78 (m, 0,3H, CH^3); 4,04-4,09 (m, 1H, CH^6); 4,86 (m_c, 1H, CH^{8b}); 4,97 (s, 1H, CH_2^{8a}); 5,63 (2t, ^3J_{H-H}=9Hz, 0,3H, CH^2); 5,89 (dd, ^3J_{H-H}=15Hz, ^3J_{H-H}=8Hz, 0,7H, CH^2); 6,14 (dd, ^3J_{H-H}=15Hz, ^4J_{H-H}=2,6Hz, 0,7H, CH^1); 6,19 (d, ^3J_{H-H}=9Hz, 0,3H, CH^1); 7,16-7,24 (m, 1H, CH^{Ar.}), 7,29-7,38 (m, 4H, CH^{Ar.}) ppm. **RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃)** : $\delta = 17,9/18,0 (CH_3^9); 20,8/20,9 (CH_3^{10}); 32,8-33,2 (CH_2^{4,5}); 34,1/37,9 (CH^3); 76,1/76,5 (CH^6); 111,3/111,5 (CH_2^8); 120,3/122,2 (CH^1); 126,5 (CH^{Ar.}); 128,9-129,3 (4CH^{Ar.}); 136,9 (C^{Ar.}); 139,6/142,9 (C^2); 147,8/147,9 (C^7) ppm. **IR (KBr)**: $\nu = 3368, 3072, 2927, 2867, 1649, 1583, 1478, 1439, 1374, 1088, 1055, 1024, 954, 899, 738, 689 \text{ cm}^{-1}$. **SM (IC-NH₃)** : $(m/z) = 280 (M+NH_4^+), 262 (M), 245 (M-OH), 178, 163, 153, 135, 123, 109$.$$

Acetic acid 1-isopropenyl-4-methyl-6-phenylsulfanyl-hex-5-enyl ester, 88

C₁₈H₂₄O₂S
M. M.: 304,45g/mol
Huile incolore



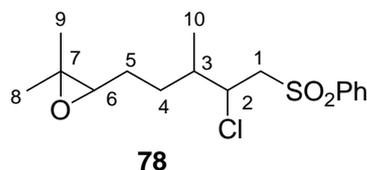
Estérfication de l'alcool allylique **87**

Dans un bicol de 10mL, sous atmosphère d'argon, l'alcool allylique **87** (0,69mmol, 1éq) est mis en solution dans CH₂Cl₂ (124μl), puis la pyridine (156μl, 1,15mmol) et l'anhydride acétique (107μl, 1,15mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante, puis dilué avec du CH₂Cl₂ (2mL) et lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (1mL), de l'eau (1mL) et de la saumure (2x1mL). La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, et, après filtration sur papier, elle est concentrée sous pression réduite pour donner une huile jaune. Ce résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour fournir l'acétate allylique **88** (188mg, 0,62mmol, **90%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,44 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,04 (m, 3H, CH₃¹⁰); 1,2-1,42 (m, 2H, CH₂⁴); 1,55-1,69 (m, 2H, CH₂⁵); 1,71 (m, 3H, CH₃⁹); 2,07 (m, 3H, CH₃¹²); 2,28 (m, 0,7H, CH^{3trans}); 2,67 (m, 0,3H, CH^{3cis}); 4,89/4,94 (m, 2H, CH₂⁸); 5,16 (m, 1H, CH⁶); 5,59 (2t, ³J_{H-H}=9Hz, 0,3H, CH²); 5,80/5,85 (2dd, ³J_{H-H}=15Hz, ³J_{H-H}=9Hz, 0,7H, CH²); 6,13 (d, ³J_{H-H}=15Hz, 0,7H, CH¹); 6,17 (2d, ³J_{H-H}=9,3Hz, 0,3H, CH¹); 7,16-7,25 (m, 1H, CH^{Ar}); 7,28-7,36 (m, 4H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 18,1 (CH₃⁹); 20,4-20,5 (CH₃¹⁰); 21,2 (CH₃¹²); 30,4 (CH₂⁴); 32,1/32,5 (CH₂⁵); 34,1/37,5 (CH³); 77,1-77,3 (CH⁶); 112,7-112,9 (CH₂⁸); 120,2/122,0 (CH¹); 126,1 (CH^{Ar}); 128,5-128,9 (4CH^{Ar}); 136,9 (C^{Ar}); 138,8/141,9 (C²); 142,9 (C⁷); 170,3 (C¹¹) ppm. **IR (KBr)** : ν = 1738, 1584, 1440, 1372, 1238, 1025, 740, 690 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 322 (M+NH₄⁺), 304 (M), 261 (M-Ac), 245 (M-OAc), 195, 176, 163, 135, 123, 109.

3-(5-benzènesulfonyl-4-chloro-3-méthyl-pentyl)-2,2-diméthoxyoxirane, **78**

C₁₆H₂₃ClO₃S
M. M.: 330,87g/mol
Huile incolore



Oxydation du sulfure **83**

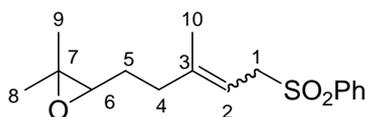
Dans un bicol de 25mL, sous atmosphère d'argon, le β-chlorosulfure **83** (2,01g, 1éq) est mis en solution dans CH₂Cl₂ (20mL). Le NaHCO₃ (3,47g, 6éq) est alors introduit sous flux d'argon puis le

milieu réactionnel est refroidi à 0°C. A cette température, le *m*-CPBA (4,26g, 3éq) est additionné par portions sous flux d'argon. Le mélange est agité 20 minutes à 0°C puis laissé revenir à température ambiante. Après 1 heure, le mélange réactionnel est versé dans une solution aqueuse 0,25M de Na₂S₂O₃ (120mL), la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x60mL) et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (60mL), à la saumure (60mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation du solvant sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour fournir la β -chlorosulfone **78** (1,52g, 4,59mmol, **70%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,31 (UV/vanilline). **RMN** ¹H (200MHz, CDCl₃) : δ = 1,02 (dd, ³J_{H-H}=6,8Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,25 (s, 3H, CH₃⁸); 1,3 (s, 3H, CH₃⁹); 1,4-1,7 (m, 4H, CH₂^{4,5}); 1,97-2,15 (m, 1H, CH³); 2,65 (m_c, 1H, CH⁶); 3,45-3,58 (m, 2H, CH₂¹); 4,38-4,5 (m, 1H, CH²); 7,5-7,8 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,9-7,98 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN** ¹³C (50MHz, CDCl₃) : δ = 13,38 (CH₃¹⁰); 18,78 (CH₃⁸); 24,9 (CH₃⁹); 26,3 (CH₂⁵); 31,1 (CH₂⁴); 38,32 (CH³); 58,17 (C⁷); 59,26 (CH²); 61,78 (CH₂¹); 63,94 (CH⁶); 128,27 (2CH^{Ar}); 129,44 (2CH^{Ar}); 134,17 (CH^{Ar}); 139,45 (C^{Ar}) ppm. **IR** (KBr): ν = 3065, 2964, 1586, 1455, 1317, 1251, 1152, 1086, 892, 793, 750, 687, 584 cm⁻¹. **SM** (IC-NH₃) : (m/z) = 348 (M+NH₄⁺), 331 (M+H⁺), 312, 295 (M-Cl), 153, 141, 135, 125, 109, 95, 77, 59.

3-(5-benzènesulfonyl-3-méthyl-pent-3-ènyle)-2,2-diméthoxyirane, **75**

C₁₆H₂₂O₃S
M. M.:294,41g/mol
Huile incolore



75

Méthode 1: Traitement basique de la chlorosulfone 78

Dans un ballon de 25mL, sous atmosphère d'argon, la β -chlorosulfone **78** (1,00g, 1éq) est mise en solution dans CH₂Cl₂ (6mL) puis le DBU (460 μ l, 1,5éq) est additionné à température ambiante. Après 9 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans une solution de HCl 1M, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x10mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure (2x10mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation du solvant sous pression réduite, l'huile obtenue est filtrée sur colonne de silice (CH₂Cl₂) pour fournir la sulfone allylique **75** (877mg, 2,98mmol, **98%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

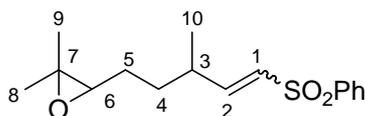
Méthode 2: Traitement basique de la sulfone vinylique 79

Dans un ballon de 10mL, sous atmosphère d'argon, la sulfone vinylique **79** (88mg, 1éq) est mise en solution dans CH₂Cl₂ (1mL) puis le DBU (67µl, 1,5éq) est additionné. Après 19 heures d'agitation à température ambiante, on verse le mélange réactionnel dans une solution de HCl 1M, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x2mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure (2x3mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation du solvant sous pression réduite, l'huile obtenue est filtrée sur colonne de silice (CH₂Cl₂) pour fournir la sulfone allylique **75** (76mg, 0,26mmol, **86%**).

R_f (hexane/AcOEt 2:1) = 0,23 (UV/vanilline). *E/Z* = 3/1. **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃)** : δ = 1,25 (d, ³J_{H-H}=6,8Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,3 (d, ³J_{H-H}=6,8Hz, 3H, CH₃⁸); 1,4 (s, 3H, CH₃⁹); 1,5-1,78 (m, 2H, CH₂⁵); 1,93-2,24 (m, 2H, CH₂⁴); 2,52-2,7 (t, ³J_{H-H}=6,6Hz, 1H, CH⁶); 3,78 (d, ³J_{H-H}=7,5Hz, 2H, CH₂¹); 5,20-5,32 (m, 1H, CH²); 7,48-7,72 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,83-7,94 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃)** : δ = 16,2/18,7 (CH₃¹⁰); 23,5/24,9 (CH₃^{8,9}); 27,1/28,6 (CH₂⁵); 36,4 (CH₂⁴); 55,8/56,0 (CH₂¹); 58,4 (C⁷); 63,6 (CH⁶); 110,9/111,4 (CH²); 128,5 (2CH^{Ar}); 129,1 (2CH^{Ar}); 133,7 (CH^{Ar}); 138,7 (C³); 145,3/145,6 (C^{Ar}) ppm.

3,7-diméthyl-(6,7)-époxy-1-phénylsulfonyl-2-octène, **79**

C₁₆H₂₂O₃S
M. M.:294,41g/mol
Huile incolore



79

Traitement basique de la chlorosulfone **78**

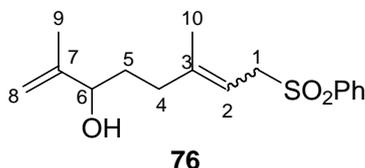
Dans un ballon de 25mL, sous atmosphère d'argon, la β-chlorosulfone **78** (104mg, 1éq) est mise en solution dans CH₂Cl₂ (1mL) puis la NEt₃ (65µl, 1,5éq) est additionnée à température ambiante. Après 3 jours d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans une solution de HCl 1M, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x3mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure (2x4mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation du solvant sous pression réduite, l'huile obtenue est filtrée sur colonne de silice (CH₂Cl₂) pour fournir la sulfone vinylique **79** (89mg, **95%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,42 (UV/vanilline). **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃)** : δ = 1,17 (d, ³J_{H-H}=6,8Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,26 (s, 3H, CH₃⁸); 1,27 (s, 3H, CH₃⁹); 1,30-1,66 (m, 4H, CH₂^{4,5}); 2,35-2,46 (m, 1H, CH³); 2,61-2,67 (m, 1H, CH⁶); 6,28 (dd, ³J_{H-H}=15Hz, ⁴J_{H-H}=1Hz, 1H, CH¹); 6,80-6,96 (m, 1H,

CH²); 7,46-7,64 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,83-7,89 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃)** : δ = 18,6 (CH₃⁸); 19 (CH₃¹⁰); 24,7 (CH₃⁹); 26,3 (CH₂⁵); 32,3 (CH₂⁴); 35,6 (CH³); 58,0 (C⁷); 63,7 (CH⁶); 127,4 (2CH^{Ar}); 129,2 (2CH^{Ar}); 133,2 (CH^{Ar}); 140,7 (C^{Ar}); 151,2 (CH¹) ppm.

8-benzènesulfonyl-2,6-diméthyl-octa-1,6-dien-3-ol, **76**

C₁₆H₂₂O₃S
M. M.: 294,41g/mol
 Huile incolore



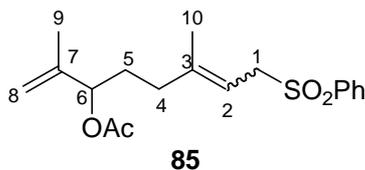
Isomérisation de l'époxyde **75**

Dans un bicol de 25mL, sous atmosphère d'argon, on introduit de l'isopropylate d'aluminium (951mg, 3éq) puis l'époxyde **75** (457,5mg, 1éq) en solution dans le toluène (8mL), on chauffe à reflux pendant 17h. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'éther (80mL) et d'une solution aqueuse de tampon tartrique pH 2 (80mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x50mL). Les phases organiques rassemblées sont successivement lavées avec du tampon tartrique pH 2 (50mL), à la saumure (2x80mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés, et le résidu jaune obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane/éther 2:1) pour fournir l'alcool allylique **76** (438mg, 1,48mmol, **96%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,15 (UV/vanilline). **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃)** : δ = 1,40 (s, 3H, CH₃¹⁰); 1,70 (s, 3H, CH₃⁹); 1,97-2,1 (m, 4H, CH₂^{4,5}); 3,81 (t, ³J_{H-H}=7,6Hz, 2H, CH₂¹); 3,99 (t, ³J_{H-H}=7,2Hz, 1H, CH⁶); 4,77/4,91 (2m, 2H, CH₂⁸); 5,2-5,32 (m, 1H, CH²); 7,48-7,72 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,84-7,95 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃)** : δ = 16,5 (CH₃¹⁰); 18,02 (CH₃⁹); 33,5 (CH₂⁵); 36,01 (CH₂⁴); 56,3 (CH₂¹); 74,9 (CH⁶); 110,9 (CH²); 111,3 (CH₂⁸); 128,9 (2CH^{Ar}); 129,5 (2CH^{Ar}); 134,1 (CH^{Ar}); 139,1 (C³); 146,66 (C^{Ar}); 147,4 (C⁷) ppm.

Acetic acid 6-benzènesulfonyl-1-isopropenyl-4-méthyl-hex-4-enyl ester, **85**

C₁₈H₂₄O₄S
M. M.: 336,45g/mol
 Huile incolore



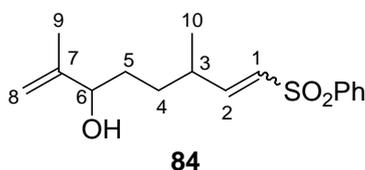
Estérification de l'alcool allylique **76**

Dans un bicol de 10mL, sous atmosphère d'argon, l'alcool allylique **76** (1,02mmol, 1éq) est mis en solution dans CH₂Cl₂ (170µl), puis la pyridine (142µl, 1,53mmol) et l'anhydride acétique (197µl, 2,44mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante, puis dilué avec CH₂Cl₂ (2mL) et lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (1mL), de l'eau (1mL) et de la saumure (2x1mL). La phase organique est alors séchée sur MgSO₄. Après filtration sur papier, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile jaune. Ce résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour fournir l'acétate allylique **85** (305mg, 0,90mmol, **89%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,86 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : 1,32 (2s, 3H, CH₃¹⁰); 1,40-1,75 (m, 8H, CH₂⁵, CH₃⁹, ¹⁰); 1,87-2,03 (m, 2H, CH₂⁴); 2,04/2,06 (2s, 3H, CH₃¹²); 3,80 (2d, ³J_{H-H}=8Hz, 2H, CH₂¹); 4,91 (m, 2H, CH₂⁸); 4,99/5,09 (2t, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH⁶); 5,21 (m, 1H, CH²); 7,54 (m, 2H, CH^{Ar}); 7,63 (m, 1H, CH^{Ar}); 7,88 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : 16,2 (CH₃¹⁰); 18,0 (CH₃⁹); 18,1 (CH₃¹²); 30,5 (CH₂⁵); 35,3 (CH₂⁴); 55,8 (CH₂¹); 76,7 (CH⁶); 110,8 (CH²); 113,1 (CH₂⁸); 128,5 (2CH^{Ar}); 129,0 (2CH^{Ar}); 133,6 (CH^{Ar}); 138,7 (C³); 142,6 (C^{Ar}); 145,4 (C⁷); 170,2 (C¹¹) ppm. **IR (KBr)** : 3066, 2947, 1738, 1653, 1585, 1447, 1372, 1307, 1242, 1151, 1086, 1023, 903, 741, 689 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 354 (M+NH₄⁺), 293 (M-Ac), 277 (M-OAc), 195, 140, 135, 125, 107.

2,6-diméthyl-8-phénylsulfonyl-octa-1,7-dien-3-ol, **84**

C₁₆H₂₂O₃S
M. M.: 294,41g/mol
Huile incolore



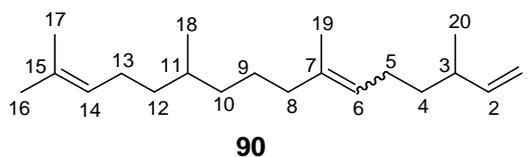
Isomérisation de l'époxyde **79**

Dans un bicol de 50mL équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, l'isopropylate d'aluminium (1,2g, 3éq) puis l'époxyde **79** (580mg, 1éq) sont mis en solution dans le toluène (10mL) et chauffé à reflux pendant 20 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'éther (100mL) et d'une solution aqueuse de tampon tartrique pH 2 (100mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x60mL). Les phases organiques rassemblées sont successivement lavées avec du tampon tartrique pH 2 (70mL), à la saumure (2x100mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu jaune obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane/acétate d'éthyle 2/1) pour fournir l'alcool allylique **84** (570mg, **98%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,25 (UV/vanilline). RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) : δ = 1,07 (d, $^3J_{\text{H-H}}=6,8\text{Hz}$, 3H, CH_3^{10}); 1,35-1,56 (m, 4H, $\text{CH}_2^{4,5}$); 1,66 (s, 3H, CH_3^9); 2,28-2,45 (m, 1H, CH^3); 3,96-4,05 (m, 1H, CH^6); 4,83 (m, 1H, CH_2^{8a}); 4,90 (m, 1H, CH_2^{8b}); 6,28 (d, $^3J_{\text{H-H}}=15\text{Hz}$, 1H, CH^1); 6,91 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=15\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-H}}=7,5\text{Hz}$, 1H, CH^2); 7,48-7,62 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,85-7,90 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) : δ = 17,6 (CH_3^9); 18,9 (CH_3^{10}); 31,4 (CH_2^5); 32,2 (CH_2^4); 35,9 (CH^3); 75,4 (CH^6); 111,2 (CH_2^8); 127,8 (2CH^{Ar}); 129,2 (CH^2); 129,3 (2CH^{Ar}); 133,3 (CH^{Ar}); 140,7 (C^{Ar}); 147,2 (C^7); 151,2 (CH^1) ppm.

3,7,11,15-tetraméthyl-1,6,14-hexadécatriène, **90**

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}$
M. M.: 276,50g/mol
Huile incolore



Méthode 1: Couplage de 25 avec 73

Dans un ballon bicol de 25mL, muni d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, le CuI (0,05mmol, 0,05éq) est introduit puis le montage est flambé sous vide, et le dérivé chloré **73** (1mmol, 1éq) en solution dans le THF anhydre (1mL) est ensuite ajouté sous atmosphère d'argon. Le milieu est alors refroidi à -5°C puis la solution de magnésien du chlorure de citronnelyle **25** 1M dans le THF (1,6mL, 1,6éq) est ajoutée au goutte à goutte au mélange. Après l'ajout total du magnésien, une solution aqueuse de HCl 1M (3mL) est versée dans le mélange réactionnel à 0°C . Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x3mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (5mL) et à la saumure (2x5mL), puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par filtration sur colonne de silice (hexane) pour fournir le composé **90** (225mg, 0,81mmol, **80%**) sous la forme d'une huile incolore.

Méthode 2: Couplage de 25 avec 74

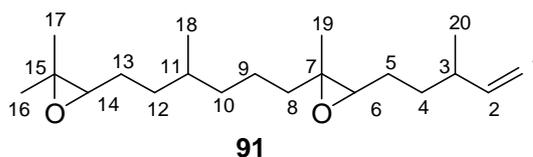
Dans un ballon bicol de 25mL, muni d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, le CuI (0,06mmol, 0,06éq) est introduit puis le montage est flambé sous vide, et l'acétate allylique **74** (300mg, 1éq) en solution dans le THF anhydre (1,5mL) est ensuite ajouté sous atmosphère d'argon. Le milieu est alors refroidi à -5°C puis la solution de magnésien du chlorure de citronnelyle **25** 0,5M dans le THF (1,7mL, 1,1éq) est ajoutée au goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à -5°C , une solution aqueuse de HCl 1M (5mL) et de l'éther (3mL) sont ajoutés dans le mélange réactionnel à 0°C .

Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (10mL) et à la saumure (2x10mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par filtration sur colonne de silice (hexane) pour fournir le triène **90** (315mg, 1,14mmol, **75%**).

R_f (hexane) = 0,38 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,88 (2d, 3H, ³J_{H-H}=6,3Hz, CH₃¹⁸); 1,01 (d, 3H, ³J_{H-H}=6,3Hz, CH₃²⁰); 1,05-1,18 (m, 2H, CH₂¹⁰); 1,25-1,46 (m, 7H, CH¹¹, CH₂^{4, 9, 12}); 1,63 (s, 3H, CH₃¹⁶); 1,67-1,71 (m, 6H, CH₃^{17, 19}); 1,90-2,05 (m, 6H, CH₂^{5, 8, 13}); 2,15 (m, 1H, CH³); 4,91-5,01 (m, 2H, CH₂¹); 5,12 (2t, 2H, ³J_{H-H}=7Hz, CH⁶, CH¹⁴); 5,72 (ddd, 1H, ³J_{H-H}=17Hz, ³J_{H-H}=10Hz, ³J_{H-H}=7Hz, CH²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 15,9 (CH₃¹⁹); 17,6 (CH₃²⁰); 19,6/20,1 (CH₃^{14, 17}); 23,4 (CH₃¹⁸); 25,3-25,7 (CH₃¹⁶, CH₂^{9, 13}); 32,0/32,3 (CH₂⁵, CH¹¹); 36,8-37,3 (CH³, CH₂^{4, 10, 12}); 39,9 (CH₂⁸); 112,4 (CH₂¹); 124,3-125,1 (CH^{6, 14}); 130,9 (C¹⁵); 135,2/135,5 (C⁷); 144,7-144,8 (CH²) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3077, 2963, 2927, 2857, 1639, 1452, 1376, 993, 910 cm⁻¹.

3,7,11,15-tetraméthyl-1,6,14-hexadeca, **91**

C₂₀H₃₆O₂
M. M.: 308,50g/mol
Huile incolore



Bis-époxydation du triène **90**

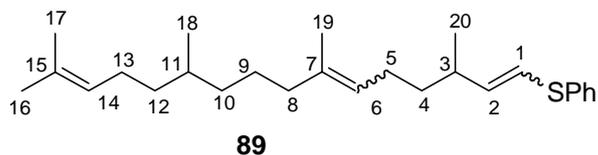
Dans un bicol de 25mL, le *m*-CPBA (230,2mg, 2éq) est ajouté par portions à 0°C à une solution du triène **90** (129,1mg, 1éq) dans CH₂Cl₂ (5mL). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est chauffé à température ambiante puis est agité pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors versé dans une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (4mL) contenant du Na₂SO₃ (40mg). Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2x3mL) et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (2x4mL), à la saumure (4mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir le bis-époxyde **91** (100,1mg, 0,32mmol, **70%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/ Et₂O : 3/1) = 0,29 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,88 (2d, 3H, ³J_{H-H}=6,3Hz, CH₃¹⁸), 1,01 (d, 3H, ³J_{H-H}=6,3Hz, CH₃²⁰), 1,05-1,18 (m, 2H, CH₂¹⁰), 1,25-1,46 (m, 7H, CH¹¹, CH₂^{4, 9, 12}), 1,63 (s, 3H, CH₃¹⁶), 1,67-1,71 (m, 6H, CH₃^{17, 19}), 1,90-2,05 (m, 6H, CH₂^{5, 8, 13}), 2,15 (m, 1H, CH³), 4,91-5,01 (m, 2H, CH₂¹), 5,12 (2t, 2H, ³J_{H-H}=7Hz, CH⁶, CH¹⁴), 5,72 (ddd, 1H, ³J_{H-H}=17Hz, ³J_{H-H}=10Hz, ³J_{H-H}=7Hz, CH²) ppm.

$J_{\text{H-H}}=10\text{Hz}$, ${}^3J_{\text{H-H}}=7\text{Hz}$, CH^2) ppm. **RMN ${}^{13}\text{C}$ (75MHz, CDCl_3)** : $\delta = 18,6/18,7/19,3/19,5/20,0/20,3/22,2/24,9$ (5CH_3); $22,6-22,9$ (CH_2^9); $26,1-26,5$ ($\text{CH}_2^{5,13}$); $32,5-32,7$ (CH^3); $33,0-33,5$ ($\text{CH}_2^{4,12}$); $36,8-37,2$ ($\text{CH}_2^{8,10}$); $37,5-37,8$ (CH^{11}); $63,6-65,0$ (C^7 et 15 et CH^6 et 14); $112,9-113,1$ (CH_2^1); $144,1-144,2$ (CH^2) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 3077, 2959, 2927, 2867, 1639, 1461, 1378, 1327, 1248, 1121, 995$ et 910 cm^{-1} .

(3,7,11,15-tetramethyl-hexadeca-1,6,14-trienylsulfanyl)-benzene, 89

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{S}$
M. M.: 384,66g/mol
Huile incolore



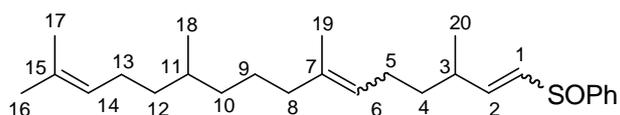
Couplage de 25 avec l'acétate 88

Dans un ballon bicol de 25mL, muni d'un septum et relié à une double rampe vide-argon, le CuI (0,02mmol, 0,05éq) est introduit puis le montage est flambé sous vide, et le sulfure vinylique **88** (0,43mmol, 1éq) en solution dans le THF anhydre (1mL) est ajouté sous atmosphère d'argon. Le milieu est alors refroidi à -5°C puis la solution de magnésien du chlorure de citronnelyle **25** 1M dans le THF (0,48mL, 1,1éq) est ajoutée au goutte à goutte au mélange. Après 30 minutes d'agitation à -5°C , une solution de HCl 1M (3mL) est versée dans le mélange réactionnel à 0°C . Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x3mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (5mL) et à la saumure (2x5mL), puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir le sulfure vinylique **89** (141mg, 0,36mmol, **85%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,71 (vanilline). **RMN ${}^1\text{H}$ (300MHz, CDCl_3)** : $\delta = 0,78$ (d, 3H, ${}^3J_{\text{H-H}}=6,3\text{Hz}$, CH_3^{18}); $0,92-1,08$ (m, 5H, CH_2^{10} , CH_3^{20}); $1,12-1,40$ (m, 7H, CH^{11} , $\text{CH}_2^{4,9,12}$); $1,63$ (s, 3H, CH_3^{16}); $1,51/1,59$ (m, 9H, $\text{CH}_3^{16,17,19}$); $1,80-1,99$ (m, 6H, $\text{CH}_2^{5,8,13}$); $2,21$ (m, 0,7H, CH^3); $2,62$ (m, 0,3H, CH^3); $5,03$ (m, 2H, CH_2^1); $5,54$ (2t, ${}^3J_{\text{H-H}}=9,3\text{Hz}$, 0,3H, CH^2); $5,80$ (dd, ${}^3J_{\text{H-H}}=15\text{Hz}$, ${}^3J_{\text{H-H}}=8\text{Hz}$, 0,7H, CH^2); $6,10$ (d, ${}^3J_{\text{H-H}}=15\text{Hz}$, 0,7H, CH^1); $6,15$ (2d, ${}^3J_{\text{H-H}}=9,3\text{Hz}$, 0,3H, CH^1); $7,05-7,12$ (m, 1H, CH^{Ar}); $7,16-7,27$ (m, 4H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ${}^{13}\text{C}$ (75MHz, CDCl_3)** : $\delta = 16,01$ (CH_3^{19}); $17,7$ (CH_3^{20}); $19,7/20,4$ ($\text{CH}_3^{14,17}$); $23,5$ (CH_3^{18}); $25,8$ (CH_3^{16}); $25,4/25,9$ ($\text{CH}_2^{9,13}$); $32,1$ (CH_2^5); $32,4$ (CH^{11}); $36,6-37,3$ ($\text{CH}_2^{4,10,12}$); $37,2$ (CH^3); $40,0$ (CH_2^8); $119,5/121,5$ (CH^1); $124,1-125,9$ ($\text{CH}^6,14$); $128,4-128,9$ (CH^{Ar}); $130,9$ (C^{Ar}); $133,5$ (C^{15}); $134,7$ (C^7); $139,6/143,0$ (CH^2) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 2960, 2926, 2854, 1584, 1478, 1439, 1376, 1089, 1025, 951, 737$ et 689 cm^{-1} . **SM (IC-NH $_3$)** : (m/z) = 402 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 385 ($\text{M}+\text{H}^+$), 275, 203, 163, 149, 135, 123, 109, 95, 81, 61.

(3,7,11,15-Tetramethyl-hexadeca-1,6,14-triene-1-sulfinyl)-benzene, 92

C₂₆H₄₀OS
M. M.: 400,66g/mol
Huile incolore

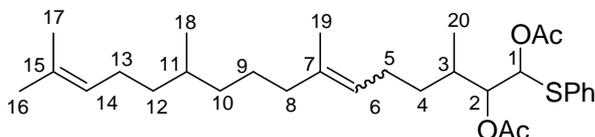
**92**

Dans un bicol de 50mL, sous argon, le *m*-CPBA (1,22g, 1,05éq) est ajouté par portions à -78°C à une solution du sulfure vinylique **89** (2g, 5,2mmol, 1éq) dans CH₂Cl₂ (10mL). Après 1 heure d'agitation à -78°C, le mélange réactionnel est chauffé à 0°C puis est agité pendant 30 minutes à cette température. Le mélange réactionnel est alors versé dans un mélange de solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (25mL) et de CH₂Cl₂ (15mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (2x7mL), à la saumure (2x10mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir le sulfoxyde vinylique **92** (1,46g, 3,67mmol, **71%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/ AcOEt : 3/1) = 0,22 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : 0,84/0,85 (2d, 3H, ³J_{H-H}=6,5Hz, CH₃¹⁸); 1,04/1,05 (2d, 3H, ³J_{H-H}=6,7Hz, CH₃²⁰); 1,10-1,48 (m, 9H, CH¹¹, CH₂^{4, 9, 10, 12}); 1,50/1,64 (2s, 3H, CH₃¹⁹); 1,58/1,67 (2s, 6H, CH₃^{16, 17}); 1,87-2,00 (m, 6H, CH₂^{5, 8, 13}); 2,28-2,41 (m, 0,7H, CH³); 3,06-3,19 (m, 0,3H, CH³); 4,99-5,13 (m, 2H, CH^{6, 14}); 6,12-6,20 (m, 1H, CH²); 6,48-6,58 (m, 1H, CH¹); 7,42-7,53 (m, 3H, CH^{Ar}), 7,57-7,63 (m, 2H, CH^{Ar}). **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 14,3; 16,0; 17,7; 19,3; 19,5; 19,7; 20,8; 21,1; 23,5; 25,3; 25,4; 25,5; 25,7; 25,8; 32,1; 32,3; 32,5; 34,1; 36,1; 36,2; 36,5; 36,7; 36,9; 37,1; 37,2; 40,0; 123,5; 124,2; 124,5; 125,1; 129,4; 130,8; 133,8; 136,6; 144,6; 146,1; 146,5; 147,4 ppm.

Acetic acid 1-(acetoxo-phenylsulfanyl-methyl)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-5,13-dienyl ester, 93

C₃₀H₄₆O₄S
M. M.: 502,75g/mol
Huile incolore

**93**

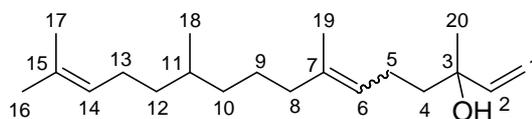
Dans un bicol de 10mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, le sulfoxyde vinylique **92** (100mg, 0,25mmol, 1éq) est mis en solution dans l'anhydride acétique anhydre (700μl) puis l'acétate de sodium anhydre (142mg, 1,74mmol, 7éq) est ajouté sous flux d'argon. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 130°C pendant 3 heures. Ensuite, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (25mL) et de

CH₂Cl₂ (15mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (2x7mL), à la saumure (2x10mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir le *bis*-acétate **93** (55mg, 0,12mmol, **49%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/ AcOEt : 3/1) = 0,37/0,43 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,85 (m, 3H, CH₃¹⁸); 0,93/0,99 (2d, 3H, ³J_{H-H}=6,8Hz, CH₃²⁰); 1,05-1,49 (m, 10H, CH^{3, 11}, CH₂^{4, 9, 10, 12}); 1,56/1,66 (2m, 3H, CH₃¹⁹); 1,60/1,67 (2s, 6H, CH₃^{16, 17}); 1,88-2,01 (m, 6H, CH₂^{5, 8, 13}); 2,02 (m, 3H, CH₃CO); 2,10 (m, 3H, CH₃CO); 5,01-5,17 (m, 3H, CH^{2, 6, 14}); 6,25-6,29 (m, 1H, CH¹); 7,28-7,35 (m, 3H, CH^{Ar}), 7,44-7,49 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 15,5; 15,8; 17,6; 19,5; 19,6; 20,8; 20,9; 24,8; 25,4; 25,5; 25,7; 32,3; 34,1; 37,1; 40,0; 76,2; 77,2; 77,4; 81,6; 82,1; 82,2; 123,4; 123,6; 125,0; 125,1; 128,1; 128,2; 129,0; 129,1; 130,9; 132,8; 133,0; 135,8; 136,0; 169,4; 169,6; 170,3; 170,4 ppm. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 443 (M-CH₃CO₂), 383, 273, 217, 190, 180, 149, 135, 123, 110, 95, 81, 69.

3,7,11,15-Tetraméthyl-hexadeca-1,6,14-trien-3-ol, **50**

C₂₀H₃₆O
M. M.: 292,5 g/mol
Huile incolore



50

Réarrangement de Mislow-Evans du sulfoxyde vinylique **92**

Méthode 1 :

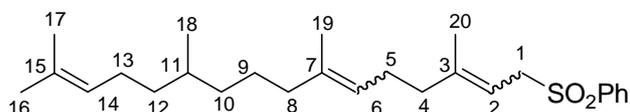
Dans un bicol de 10mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, le sulfoxyde vinylique **92** (50mg, 0,12mmol, 1éq) est mis en solution dans le méthanol (1mL) puis la pipéridine (92µl, 0,93mmol, 7,5éq) est ajoutée à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 48 heures, puis après retour à température ambiante est versé dans un mélange d'éther (10mL) et d'eau (10mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (2x6mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour obtenir l'alcool allylique **50** (34,1mg, 0,116mmol, **94%**) sous la forme d'une huile incolore.

Méthode 2 :

Dans un bicol de 10mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, le sulfoxyde vinylique **92** (50mg, 0,12mmol, 1éq) est mis en solution dans le méthanol (1mL) puis P(OEt)₃ (107µl, 0,62mmol, 5éq) et K₂CO₃ (34,2mg, 0,25mmol, 2éq) sont ajoutés à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 8 heures, puis après retour à température ambiante est versé dans un mélange d'éther (10mL) et d'eau (10mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (2x6mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (gradient 5% d'éther dans l'hexane) pour obtenir l'alcool allylique **50** (33,7mg, 0,113mmol, **93%**) sous la forme d'une huile incolore. Pour les caractéristiques spectrales, voir la partie expérimentale du chapitre 2.

(3,7,11,15-tetraméthylhexadeca-2,6,14-triene-1-sulfonyl)-benzene, **77**

C₂₆H₄₀O₄S
M. M.: 416,66g/mol
Huile incolore



77

*Couplage de **25** avec la sulfone-acétate **85***

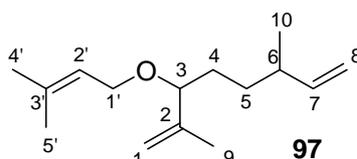
Dans un ballon bicol de 10mL, muni d'un septum et relié à une double rampe vide-argon, le CuI (5mg, 0,02mmol) est introduit puis le montage est flambé sous vide, et la sulfone allylique **85** (0,44mmol, 1éq) en solution dans le THF anhydre (1mL), est ensuite ajouté sous atmosphère d'argon. Le milieu est alors refroidi à -5°C puis la solution de magnésien du chlorure de citronnelle **25** 1,05M dans le THF (0,5mL, 1éq) est ajoutée au goutte à goutte au mélange. Après l'ajout total du magnésien, une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (1mL) est versée avec précaution dans le mélange réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x2mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (3mL) et à la saumure (2x3mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée sur colonne de silice (éluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir la sulfone **77** (104mg, 0,25mmol, **56%**) sous la forme d'une huile épaisse incolore.

R_f (hexane/Et₂O : 1/1) = 0,35 (UV/vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,88 (2d, 3H, ³J_{H-H}=6,3 Hz, CH₃¹⁸); 1,12 (m, 2H, CH₂¹⁰); 1,24-1,49 (m, 5H, CH¹¹, CH₂^{9,12}); 1,53-1,75 (m, 12H, CH₃^{16,17,19,20}); 1,77-2,05 (m, 8H, CH₂^{4,5,8,13}); 2,16-2,30 (m, 5H, CH₃²⁰, CH₂⁴); 3,82 (d, 2H, ³J_{H-H}=8Hz, CH₂¹); 4,91-5,25 (m, 3H, CH^{2,6,14}); 7,50-7,68 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,88 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 15,9 (CH₃¹⁹); 17,6 (CH₃²⁰); 19,6 (CH₃¹⁷); 23,3/23,5 (CH₃¹⁸); 25,3 (CH₃¹⁶); 25,7 (CH₂¹³);

25,9 (CH₂⁹); 31,9 (CH₂⁵); 32,3 (CH¹¹); 36,6 (CH₂¹⁰); 36,9 (CH₂¹²); 39,7(CH₂⁸); 39,9 (CH₂⁴); 56,1 (CH₂¹); 110,8 (CH²); 122,8/123,6 (CH⁶); 124,9/125 (CH¹⁴); 128,4 (CH^{Ar.}); 128,9 (CH^{Ar.}); 130,9 (C¹⁵); 133,4 (CH^{Ar.}); 136,3/1136,5 (C⁷); 138,8 (C^{Ar.}); 146,0/146,2 (C³) ppm. **IR (KBr)** : ν = 2926, 2856, 1586, 1447, 1383, 1318, 1307, 1150, 1085 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 435 (M+NH₄⁺), 417 (M+H⁺), 275, 219, 208, 193, 163, 149, 141, 123, 109.

2,6-dimethyl-3-(3-methyl-but-2-enyloxy)-octa-1,7-diene, **97**

C₁₅H₂₆O
M. M.: 222,37g/mol
Huile incolore



Ethérification

Méthode 1 :

Dans un bicol de 50mL, sous atmosphère d'argon, le KH (104mg, 1,2éq ; suspension à 30% dans l'huile) est introduit puis mis en suspension dans le THF (2mL). Le milieu est refroidi à 0°C puis l'alcool **72** (98,5mg, 1éq) est ajouté en solution dans le THF (5mL). Après 30 minutes d'agitation à 0°C le milieu est devenu jaune, le chlorure d'isoprène (73,5mg, 1,1éq) est alors ajouté en solution dans le THF (2mL). Le mélange est agité 40 minutes à 0°C puis laissé remonter à température ambiante. Après 4 jours, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3mL) est ajoutée au goutte à goutte. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10mL). Les phases organiques rassemblées sont successivement lavées avec une solution aqueuse 1M de KHSO₄ (6mL), à l'eau distillée (6mL), à la saumure (6mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour obtenir l'éther *bis*-allylique **97** (63mg, 0,27mmol, **43%**) sous la forme d'une huile incolore.

Méthode 2 :

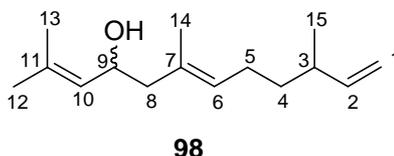
Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant muni d'un raccord relié à une double rampe vide/argon, on introduit le NaH 60% (130mg, 1,5éq) qu'on dégraisse avec du pentane sec (2x3mL). Le NaH est mis en suspension dans du THF sec (2mL), on ajoute alors au goutte à goutte l'alcool allylique **72** (295,5mg, 1éq) en solution dans du THF sec (3mL). Le mélange est agité 2 heures au reflux du THF avant l'addition lente de HMPA (1mL), suivi du chlorure de prényle (300mg, 1,5éq) en solution dans le THF (1,5mL). Après 7 heures d'agitation, et refroidissement à température ambiante on ajoute une solution aqueuse de HCl 1M (1,5mL) au milieu réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au pentane (3x2mL) et les phases organiques réunies sont successivement

lavées avec une solution aqueuse de HCl 1M (3mL), de l'eau distillée (3mL), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3mL), de la saumure (3mL) puis séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour obtenir l'éther *bis*-allylique **97** (365,5mg, 1,64mmol, **85%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 2/1) = 0,9 (vanilline). **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃)** : δ = 0,98 (d, ³J_{H-H}=6,8Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,25-1,56 (m, 4H, CH₂^{4, 5}); 1,66 (s, 6H, CH₃^{5, 9}); 1,72 (s, 3H, CH₃⁴); 2,03-2,3 (m, 1H, CH⁶); 3,6 (t, ³J_{H-H}=6,8Hz, 1H, CH³); 3,7 (dd, ²J_{H-H}=11Hz, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH¹); 3,92 (dd, ²J_{H-H}=11Hz, ³J_{H-H}=6,5Hz, 1H, CH¹); 4,85-4,98 (m, 4H, CH₂^{1, 8}); 5,28-5,41 (m, 1H, CH²); 5,58-5,76 (2ddd, ³J_{H-H}=17Hz, ³J_{H-H}=10Hz, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH⁷) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃)** : δ = 16,4/14,4 (CH₃⁹); 18,0 (CH₃⁵); 20,1/20,3 (CH₃¹⁰); 25,8 (CH₃⁴); 31,3/31,4 (CH₂⁴); 32,7/32,8 (CH₂⁵); 37,7/37,9 (CH⁶); 64,5 (CH₂¹); 83,4/83,6 (CH³); 112,6/112,7 (CH₂¹); 113,3/113,4 (CH₂⁸); 121,5 (CH²); 136,0 (C³); 144,5/144,6 (CH⁷); 145,0 (C²) ppm. **IR (KBr)**: ν = 3073, 2930, 2866, 1675, 1640, 1451, 1374, 1318, 1072, 908 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 223 (M+H⁺), 205, 179, 165, 154, 137, 123, 109, 95, 81, 69, 55.

2,6,10-triméthyl-dodéca-2,6,11-trièn-4-ol, **98**

C₁₅H₂₆O
M. M.: 222,37g/mol
Huile incolore



Réarrangement de Wittig de l'éther **97**

Essai 1 :

Dans un ballon de 5mL, sous atmosphère d'argon, l'éther bis(allylique) **97** (60mg, 0,27mmol, 1éq) est mis en solution dans le THF (270μl) puis le mélange réactionnel est refroidi à une température de -100°C (bain éther/carboglace) avant l'addition de *n*-Buli 1,5M dans l'hexane (180μl, 1éq). Le mélange est agité pendant 4 heures à -100°C avant de laisser remonter doucement à 0°C, pendant 48h. On ajoute alors au goutte à goutte une solution de HCl 1M (1mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x1mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (2x2mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice pour obtenir l'alcool allylique **72** (31,2mg, 0,20mmol, **75%**) sous la forme d'une huile incolore.

Essai 2 :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et d'une tête à hydrogénée relié à une double rampe vide/argon, le *t*-BuOK (120mg, 0,9mmol) est mis en suspension dans le THF (1mL). Le mélange est refroidi à -78°C (bain acétone/carboglance) puis l'éther bis-allylique **97** (200mg, 0,9mmol) en solution dans du THF (1mL) est ajouté suivi de l'addition lente de *n*-BuLi 1,5M dans l'hexane (0,6mL, 1éq). Le milieu devient immédiatement orange. Après remontée à 0°C puis agitation à cette température pendant 4 heures, de l'eau distillée (10mL) est ajoutée au milieu réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (3x10mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (gradient 2% d'éther dans l'hexane) pour obtenir l'alcool **72** (111mg, 0,72mmol, **80%**) sous la forme d'une huile incolore.

Essai 3 :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, on introduit la TMEDA (104mg, 0,95mmol) et l'éther bis-allylique **97** (201mg, 0,95mmol) en solution dans du THF distillé (5mL). Le mélange est refroidi à -78°C (bain acétone/carboglance), cela est suivi de l'addition lente de *sec*-BuLi 0,81M dans l'hexane (1,1mL, 1éq). Le milieu devient immédiatement jaune. Après 4 heures d'agitation, on laisse revenir le milieu à 0°C puis on ajoute de l'eau distillée (10mL) au milieu réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques réunies sont successivement lavées avec de la saumure (3x10mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (éluant: gradient d'éther dans l'hexane) pour obtenir par ordre d'éluion l'éther bis-allylique **97** (89,7mg, 0,39mmol, **43%**) et l'alcool désiré **98** (54,5mg, 0,25mmol, **27%**) sous la forme d'une huile incolore.

Essai 4 :

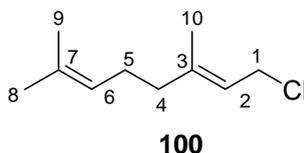
L'essai 4 a été réalisé dans des conditions identiques à celles de l'essai 3 avec les quantités de produits suivantes : TMEDA (199,3mg, 1,89mmol, 2éq) ; éther *bis*-allylique **97** (210mg, 0,95mmol, 1éq) ; THF distillé (5mL) ; *sec*-BuLi 0,81M dans l'hexane (2,2mL, 2éq). Par purification sur colonne de silice, on isole l'éther *bis*-allylique **97** (20mg, 0,09mmol, **10%**) puis l'alcool désiré **98** (115,7mg, 0,52mmol, **55%**) sous la forme d'une huile incolore

R_f (hexane/éther : 2/1) = 0,43 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,99 (d, ³J_{H-H}=6,8Hz, 3H, CH₃¹⁵); 1,34 (m, 2H, CH₂⁴); 1,64 (s, 3H, CH₃¹³); 1,67-1,74 (m, 6H, CH₃^{12, 14}); 1,95-2,17 (m, 5H, CH³, CH₂^{5, 8}); 4,43 (m, 1H, CH⁹); 4,88-5,02 (m, 2H, CH₂¹); 5,10-5,32 (m, 2H, CH^{6, 10}); 5,69 (ddd, ³J_{H-H}=17Hz, ³J_{H-H}=10Hz, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 16,6 (CH₃¹⁴); 18,5 (CH₃¹³); 20,6 (CH₃¹⁵); 26,1 (CH₃¹²); 26,2 (CH₂⁵); 36,9 (CH₂⁴); 37,8 (CH³); 48,6 (CH₂⁸); 66,3 (CH⁹);

113,0 (CH₂¹); 127,9 (CH¹⁰); 129,2 (C⁶); 131,8 (C⁷); 135,1 (C¹¹); 144,9 (CH²) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3368, 2966, 2914, 1674, 1640, 1446, 1375, 995, 910 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 205 (M-OH), 163, 149, 138, 123, 109, 95, 85, 67, 55.

(E)-1-Chloro-3,7-dimethyl-2,6-octadiene (chlorure de géranyle), 100

C₁₀H₁₇Cl
M. M.: 172,69g/mol
Huile incolore



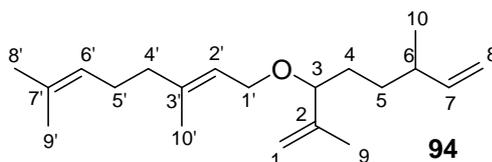
Préparation du chlorure de géranyle

Dans un bicol de 250mL, équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, le géraniol (2g, 12,96mmol, 1éq) est mis en solution dans du pentane sec (50mL) et le chlorure de mésyle (2mL, 2éq) est ajouté lentement à -5°C sous agitation. La pyridine anhydre (2,1mL, 2éq) en solution dans du pentane (10mL) est alors ajoutée au milieu. On laisse le milieu réactionnel revenir très lentement à température ambiante (4h.). Après 19 heures d'agitation, on ajoute une solution aqueuse froide de HCl 5% (10mL) au milieu réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au pentane (3x5mL) et les phases organiques réunies sont successivement lavées avec une solution aqueuse de HCl 5% (10mL), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (10mL) puis séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile incolore obtenue est purifiée par distillation sous pression réduite pour obtenir le chlorure de géranyle **100** (1,56g, 9,07mmol, **70%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,9 (KMnO₄). **Eb (°C, 0,5 mmHg) = 50.** **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,61 (3H, s, CH₃); 1,70 (3H, s, CH₃); 1,75 (3H, s, CH₃); 2,10 (4H, m, CH₂^{4,5}); 4,09 (d, ³J_{H-H}=8,9Hz, 2H, CH₂¹); 5,1 (1H, m, CH⁶); 5,47 (t, ³J_{H-H}=8,9Hz, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 15,6 (CH₃); 17,2 (CH₃); 25,3 (CH₃); 26,0 (CH₂); 39,2 (CH₂); 40,5 (CH₂¹); 120,5 (=CH); 123,6 (=CH); 131,6 (C=); 142,3 (C=) ppm. **IR (KBr)** : ν = 2985, 2920, 2855, 1665, 1450, 1380, 1255, 1155, 1115, 985, 840, 790, 675 cm⁻¹.

1-(1-Isopropenyl-3-methyl-pent-4-enyloxy)-3,7-dimethyl-octa-2,6-diene, 94

C₂₀H₃₄O
M. M.: 290,48g/mol
Huile incolore



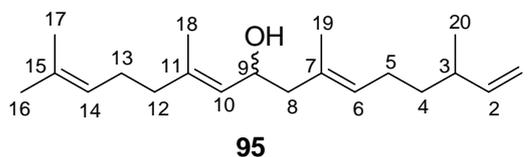
Ethérisation

Dans un bicol de 50mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, on introduit le NaH 60% (440mg, 2,6éq) qu'on dégraisse avec du pentane sec (2x15mL). Le NaH est mis en suspension dans du THF sec (5mL), suivie de l'addition au goutte à goutte de l'alcool **72** (570mg, 3,7mmol, 1éq) en solution dans du THF sec (6mL). Le mélange est agité 2 heures au reflux du THF avant l'addition lente de HMPA (2mL), suivi du chlorure de géranyle **100** (701mg, 1,1éq) en solution dans le THF (3mL). Après 19 heures d'agitation, et refroidissement à température ambiante on ajoute une solution aqueuse de HCl 1M (10mL) au milieu réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au pentane (3x5mL) et les phases organiques réunies sont successivement lavées avec une solution aqueuse de HCl 1M (10mL), de l'eau distillée (10mL), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (10mL), de la saumure (10mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (1% d'éther dans l'hexane) pour obtenir l'éther bis-allylique **94** (890,9mg, 3,06mmol, **83%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 19/1) = 0,9 (KMnO₄). **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃)** : 0,88/0,98 (2d, ³J_{H-H}=6,8Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,15-1,56 (m, 4H, CH₂^{4,5}); 1,60-1,75 (m, 12H, CH₃^{9,8,9,10}); 1,72 (s, 3H, CH₃⁴); 1,95-2,17 (m, 5H, CH⁶, CH₂^{4,5}); 3,62 (t, ³J_{H-H}=6,8Hz, 1H, CH³); 3,75 (dd, ²J_{H-H}=11Hz, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH¹); 3,92 (dd, ²J_{H-H}=11Hz, ³J_{H-H}=6,5Hz, 1H, CH¹); 4,85-4,98 (m, 4H, CH₂^{1,8}); 5,10 (m, 1H, CH⁶); 5,33 (m, 1H, CH²); 5,67 (2ddd, ³J_{H-H}=17Hz, ³J_{H-H}=10Hz, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH⁷) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃)** : δ = 16,0/16,4 (CH₃^{9,9}); 17,6 (CH₃¹⁰); 20,0/20,2 (CH₃¹⁰); 25,6/26,3 (CH₃⁸); 26,7 (CH₂⁴); 31,2/31,4 (CH₂⁴); 32,6/32,7 (CH₂⁵); 36,7 (CH⁶); 39,1/39,6 (CH₂⁴); 64,3/64,5 (CH₂¹); 83,4/83,6 (CH³); 112,2/112,5 (CH₂¹); 113,1/113,2 (CH₂⁸); 121,6 (CH²); 123,9 (CH⁶); 131,4 (C⁷); 139,6 (C³); 144,5/144,6 (CH⁷); 145,1 (C²) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3072, 2927, 2856, 1670, 1641, 1451, 1375, 1320, 1098, 1070, 994, 908 cm⁻¹.

2,6,10,14-Tetraméthyl-hexadeca-2,6,10,15-tetraen-8-ol, **95**

C₂₀H₃₄O
M. M.: 290,48g/mol
Huile incolore

*Réarrangement de Wittig*Essai 1 :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, l'éther bis-allylique **94** (201mg, 0,69mmol, 1éq) et la TMEDA (86mg, 0,76mmol, 1,1éq) sont mis en solution dans du THF fraîchement distillé (5mL). Le mélange est alors refroidi à -78°C, puis le *sec*-BuLi 0,8M dans le cyclohexane (1,3mL, 1,03mmol) est ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel. La température est remontée à 0°C pendant 3 heures puis de l'eau (8mL) est ajoutée au milieu réactionnel. Après quelques minutes d'agitation et décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (3x8mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile légèrement jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (éluant : hexane/éther) pour obtenir par ordre d'éluion l'éther bis-allylique de départ **94** (59,9mg, 0,21mmol, **30%**) et l'alcool désiré **95** (121,5mg, 0,42mmol, **61%**) sous la forme d'une huile incolore.

Essai 2 :

L'essai 2 a été réalisé dans des conditions identiques à celles de l'essai 1 avec les quantités de produits suivantes : TMEDA (173mg, 1,5mmol, 2,2éq) ; éther bis-allylique **94** (200mg, 0,69mmol, 1éq) ; THF distillé (5mL) ; *sec*-BuLi 0,81M dans l'hexane (2,6mL, 3éq). Après purification, nous obtenons l'alcool désiré **95** (100,2mg, 0,34mmol, **50%**).

Essai 3 :

L'essai 3 a été réalisé dans des conditions identiques à celles de l'essai 1 avec les quantités de produits suivantes : HMPA (270µl, 1,6mmol, 3éq) ; éther bis-allylique **94** (200mg, 0,69mmol, 1éq) ; THF distillé (4mL) ; *sec*-BuLi 0,81M dans l'hexane (1mL, 0,83 mmol, 1,5éq).

Essai 4 :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, la DIPA (77mg, 0,77mmol, 1,1éq) est mise en solution dans le THF (4mL) puis le milieu est refroidi à 0°C avant l'ajout lent du *n*-BuLi 1,5M dans l'hexane (0,5mL, 0,77mmol, 1,1éq). Le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C puis est refroidi à -78°C avant l'ajout de l'éther bis-allylique **94** (205mg, 0,70mmol, 1éq) en solution dans le THF (1mL). On laisse remonter à 0°C puis le mélange est maintenu pendant 20 heures à 0°C. Il n'y a pas de réaction.

Essai 5 :

L'essai 5 a été réalisé dans des conditions identiques à celles de l'essai 1 avec les quantités de produits suivantes : TMEDA (173mg, 1,05mmol, 3éq) ; éther bis-allylique **94** (109mg, 0,35mmol, 1éq) ; THF distillé (5mL) ; *sec*-BuLi 0,81M dans l'hexane (2,6mL, 2,1mmol, 6éq). Après purification par chromatographie, nous obtenons l'alcool désiré **95** (56,7mg, 0,18mmol, **52%**).

Essai 6 :

L'essai 6 a été réalisé dans des conditions identiques à celles de l'essai 1 avec les quantités de produits suivantes : éther bis-allylique **94** (106mg, 0,36mmol, 1éq) ; THF distillé (3mL) ; *sec*-BuLi 0,81M dans l'hexane (1,74mL, 1,44mmol, 4éq). Après purification par chromatographie, nous obtenons l'alcool désiré **95** (59,2mg, 0,20mmol, **55%**).

Essai 7 :

L'essai 7 a été réalisé dans des conditions identiques à celles de l'essai 1 avec les quantités de produits suivantes : TMEDA (80mg, 0,7mmol, 2éq) ; éther bis-allylique **94** (101mg, 0,35mmol, 1éq) ; THF distillé (3mL) ; *t*-BuLi 1,4M dans l'hexane (0,5mL, 0,7 mmol, 2éq). Après purification par chromatographie, nous obtenons l'alcool désiré **95** (55,7mg, 0,19mmol, **55%**).

Essai 8 :

Dans un bicol de 25mL, sous atmosphère d'argon, le KH (69mg, 0,51mmol, 1,5éq ; suspension à 30% dans l'huile) est introduit puis mis en suspension dans le THF (1,5mL) ; l'éther couronne 18-6 (400mg, 1,5mmol, 4,5éq) et l'éther bis-allylique **94** (100mg, 0,35mmol, 1éq) en solution dans le THF (3mL) sont ensuite ajoutés. Le mélange est agité pendant 20 heures à température ambiante puis une nuit à reflux. Il n'y a pas de réaction.

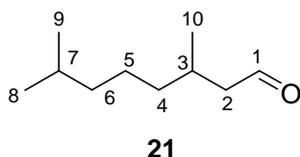
Essai 9 :

L'essai 10 a été réalisé dans des conditions identiques à celles de l'essai 1 avec les quantités de produits suivantes : éther bis-allylique **94** (250mg, 0,86mmol, 1éq) ; THF distillé (7mL) ; *sec*-BuLi 0,81M dans l'hexane (1,63mL, 1,3mmol, 1,5éq). Après purification par chromatographie, nous obtenons l'alcool désiré **95** (149,9mg, 0,51mmol, **60%**).

R_f (hexane/éther : 2/1) = 0,39 (UV/KMnO₄). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) :** δ = 0,99 (d, ³J_{H-H}=6,8Hz, 3H, CH₃²⁰); 1,35 (m, 2H, CH₂⁴); 1,61 (s, 3H, CH₃¹⁸); 1,66 (s, 3H, CH₃¹⁷); 1,69 (s, 6H, CH₃^{16, 19}); 1,96-2,18 (m, 9H, CH³, CH₂^{5, 8, 12, 13}); 4,45 (m, 1H, CH⁹); 4,88-5,03 (m, 2H, CH₂¹); 5,10 (m, 1H, CH¹⁴); 5,15-5,33 (m, 2H, CH^{6, 10}); 5,69 (ddd, ³J_{H-H}=17Hz, ³J_{H-H}=10Hz, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) :** δ = 16,2 (CH₃¹⁷); 16,6 (CH₃¹⁹); 17,7(CH₃¹⁸); 20,2 (CH₃²⁰); 25,6 (CH₃¹⁶); 26,6 (CH₂⁵); 26,9 (CH₂¹³); 37,4 (CH₂⁴); 37,5 (CH³); 40,1 (CH₂¹²); 48,2 (CH₂⁸); 66,8 (CH⁹); 112,6/112,7 (CH₂¹); 124,0 (CH¹⁴); 127,3/127,4 (CH¹⁰); 128,8 (C⁶); 131,2-131,6 (C^{7, 15}); 138,2/138,3 (C¹¹); 144,5 (CH²) ppm. **IR (KBr) :** ν = 3369, 2965, 2925, 1670, 1639, 1450, 1376, 1279, 1175, 995, 910 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃) :** (m/z) = 308 (M+NH₄⁺), 291 (M+H⁺), 262, 239, 191, 153, 137, 121, 107, 95, 81, 69, 55.

3,7-Dimethyl-octanal (tetrahydrocitrinal), 21

C₁₀H₂₀O
M. M.: 156,27g/mol
Huile incolore



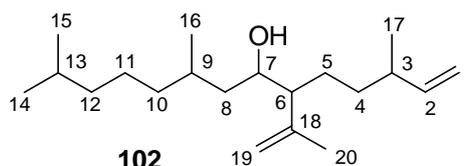
Hydrogénation du citral **10**

Dans un bicol de 1L relié à une bouteille d'hydrogène et une bouteille d'argon via un gazomètre, le citral **10** (10g, 65,7mmol, 1éq) est mis en solution dans l'acétate d'éthyle anhydre (325mL). Après avoir mis le milieu réactionnel sous agitation, le montage est purgé 2 fois à l'argon puis le palladium sur charbon est ajouté (1g, Pd/C à 10% en Pd). Une purge à l'hydrogène est rapidement effectuée puis le montage est placé sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à l'absorption du volume théorique (3L). Le mélange réactionnel est alors filtré sur fritté de porosité 4 avec une couche de célite. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient de 1% de CH₂Cl₂ dans l'hexane) pour fournir le tétrahydrocitral **21** (8,8g, 56,3mmol, **86%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (CH₂Cl₂) = 0,46 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,86 (d, ³J_{H-H}=6,6Hz, 6H, CH₃^{8,9}); 0,96 (d, ³J_{H-H}=6,7Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,05-1,40 (m, 6H, CH₂^{4,5,6}); 1,06 (m, 1H, CH⁷); 2,06 (m, 1H, CH³); 2,29 (dd, ³J_{H-H}=6,4Hz, ³J_{H-H}=2,5Hz, 2H, CH₂²); 9,75 (t, ³J_{H-H}=2,4Hz, 1H, CH¹) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 19,8/22,5 (CH₃); 24,6 (CH₂); 27,8/28,0 (CH^{3,7}); 37,1/38,9 (CH₂); 51,0 (CH₂²); 202,3 (CH¹) ppm.

6-Isopropèn-3,9,13-triméthyl-tétradéc-1-èn-7-ol, **102**

C₂₀H₃₈O
M. M.: 294,52g/mol
Huile incolore



Condensation de Barbier de **21** et **73**

Essai 1 (tableau 3) :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, la poudre de zinc (760mg, 11,6mmol, 5éq) est introduite puis le montage est entièrement flambé sous vide pendant 15 minutes. Après retour à température ambiante, le montage est placé sous argon puis du THF anhydre (5mL) et du TMSCl (0,53mL) sont ajoutés. Après une agitation de 30 minutes, le surnageant est prélevé à la seringue puis la poudre restante est séchée sous vide pendant 1

heure. Après ce délai, la poudre de zinc ainsi activée est mise en suspension dans le THF (5mL) puis le dérivé chloré **73** (403mg, 2,32mmol, 1éq) en solution dans le THF (4mL) est ajouté. Le milieu est porté à reflux et l'aldéhyde **21** (402mg, 2,56mmol, 1,1éq) en solution dans le THF (4mL) est ajouté. Après 16 heures à reflux, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'eau (5mL) et d'éther (10mL) puis le mélange est filtré sur un fritté de porosité n°4 contenant de la Célite®. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x10mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (5% d'éther dans l'hexane) pour fournir l'alcool homoallylique **102** (210mg, 0,71mmol, **31%**) sous la forme d'une huile incolore.

Essai 2 (tableau 3) :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, le magnésium (30,1mg, 1,2mmol, 1,2éq) est introduit puis le montage est entièrement flambé sous vide pendant 15 minutes. Après retour à température ambiante, le montage est placé sous argon puis le dérivé chloré **73** (209mg, 1,2mmol, 1,2éq) en solution dans l'éther (2,5mL) et un grain de diiode sublimé sont ajoutés. Le milieu est porté à reflux jusqu'à disparition du magnésium ; l'aldéhyde **21** (154,2mg, 1mmol, 1éq) en solution dans l'éther (1,5mL) est ensuite ajouté à température ambiante. Après 20 heures à reflux, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (5mL) et d'éther (10mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x10mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (5% d'éther dans l'hexane) pour fournir l'alcool homoallylique **102** (120mg, 0,41mmol, **41%**) sous la forme d'une huile incolore.

Essai 4 (tableau 3) :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, le dérivé chloré **73** (209mg, 1,2mmol, 1,2éq) et l'aldéhyde **21** (154,2mg, 1mmol, 1éq) en solution dans le THF (1,5mL) sont ajoutés à température ambiante à une suspension de magnésium (30mg, 1,2mmol, 1,2éq) et de CuCl anhydre (12mg, 0,12mmol, 0,12éq) dans le THF anhydre (3mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à reflux, il n'y a toujours pas de réaction.

Essai 6 (tableau 3) :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, la poudre de zinc (78,4mg, 1,2mmol, 1,2éq), le Ni(acac)₂ (30,8mg, 0,12mmol, 0,12éq) et 2 grains de diiode sublimé sont introduits puis mis en solution dans du THF anhydre (1mL). Le dérivé chloré **73** (209mg, 1,2mmol, 1,2éq) et l'aldéhyde **21** (154mg, 1mmol, 1éq) en solution dans le THF

(1,5mL) sont ajoutés au mélange réactionnel puis le milieu est porté à reflux. Après 17 heures à reflux, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'eau (5mL) et d'éther (10mL) puis le mélange est filtré sur un fritté de porosité n°4 contenant de la Célite® préalablement tassée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x10mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient de 1% d'éther dans l'hexane) pour fournir l'alcool homoallylique **102** (120mg, 0,41mmol, **41%**) sous la forme d'une huile incolore.

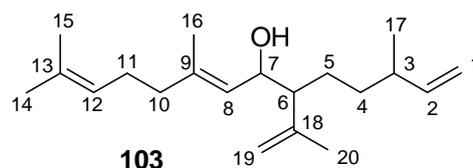
Essai 8 (tableau 3) :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, le ZnCl₂ (16,3mg, 0,12mmol, 0,12éq) et le Mn (82,mg, 1,5mmol, 1,5éq) sont couverts par du THF (1mL) puis l'aldéhyde **21** (154,2mg, 1mmol, 1éq) et le dérivé chloré **73** (209mg, 1,2mmol, 1,2éq) en solution dans le THF (3mL) sont ajoutés au milieu. Avant de porter le mélange réactionnel à reflux, 2 grains d'iode sublimé sont ajoutés. Le mélange est agité à reflux pendant 24 heures, il n'y a toujours pas de réaction.

R_f (hexane/Et₂O : 2/1) = 0,47 (vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,84-0,92 (m, 9H, CH₃^{14, 15, 16}); 0,96 (d, ³J_{H-H}=6,7Hz, 3H, CH₃¹⁷); 1,08-1,54 (m, 14H, CH₂^{4, 5, 8, 10, 11, 12, CH^{9, 13}}); 1,60/1,67 (2m, 3H, CH₃¹⁷); 1,92 (m, 1H, CH⁶); 2,08 (m, 1H, CH³); 3,52 (m, 1H, CH⁷); 4,67-4,97 (m, 4H, CH₂^{1, 19}); 5,56-5,76 (m, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 18,9; 19,0; 19,1; 19,2; 19,3; 19,4; 19,5; 19,7; 19,8; 20,0; 20,1; 20,6; 20,7; 20,8; 22,5; 22,6; 22,7; 24,4; 24,5; 24,8; 25,8; 26,3; 26,4; 26,5; 26,7; 27,9; 29,3; 29,6; 34,3; 34,4; 34,5; 36,2; 37,7; 37,8; 38,0; 38,4; 38,6; 39,2; 39,3; 39,4; 42,4; 42,5; 42,7; 42,8; 42,9; 53,9; 54,0; 54,5; 54,6; 54,7; 54,9; 55,1; 69,5; 69,6; 70,1; 70,2; 70,9; 71,1; 112,2; 112,3; 112,4; 112,6; 112,7; 112,8; 112,9; 113,0; 113,1; 114,8; 114,9; 115,0; 144,3; 144,5; 144,7; 144,8; 144,9 ppm. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 312 (M+NH₄⁺), 294 (M), 277 (M-OH), 221, 197, 174, 165, 151, 138, 123, 109.

6-Isopropenyl-3,9,13-triméthyl-8-méthylène-tétradéca-1,12-dien-7-ol, **103**

C₂₀H₃₄O
M. M.: 290,48g/mol
Huile incolore



Condensation de Barbier de 10 et 73

Essai 3 (tableau 3) :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, la poudre de zinc (98,7mg, 1,5mmol, 1,5éq) et CuBr (14,3mg, 0,1mmol, 0,1éq) sont introduits puis le montage est flambé sous vide. Après retour à température ambiante, le citral **10** (154,9mg, 1mmol, 1éq) et le dérivé chloré **73** (235mg, 1,5mmol, 1,5éq) en solution dans le THF (10mL) sont ajoutés au milieu. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 15 heures puis il est versé dans un mélange d'éther (15mL) et d'eau (10mL). Le mélange est ensuite filtré sur un fritté de porosité n°4 contenant de la Célite® préalablement bien tassée. Après décantation du filtrat, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x10mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : gradient d'1% d'éther dans l'hexane) pour fournir l'alcool homoallylique **103** (90mg, 0,31mmol, **31%**) sous la forme d'une huile incolore.

Essai 5 (tableau 3) :

Dans un tricol de 25mL sec équipé d'un septum, d'une ampoule à addition et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, la tournure de magnésium (36,2mg, 1,5mmol, 1,5éq) est introduite puis le montage est entièrement flambé sous vide. Après retour à température ambiante, le montage est placé sous argon et la tournure de magnésium est agitée sans solvant pendant une nuit. Le THF anhydre (0,5mL) est ensuite ajouté ainsi qu'un grain de d'iode sublimé puis le mélange est légèrement chauffé jusqu'à disparition de la couleur orange, à ce moment la solution du dérivé chloré **73** (276,3mg, 1,6mmol, 1,6éq) dans le THF (1,5mL) est ajoutée au goutte à goutte à température ambiante. Après l'ajout, le mélange est porté à reflux jusqu'à disparition totale du magnésium (1 heure), la solution obtenue est ensuite canulée à température ambiante dans un bicol de 25mL sous argon contenant le citral **10** (152,2mg, 0,98mmol, 1éq) et du CuCl recristallisé (7,1mg, 0,07mg) et du THF (2mL). Le mélange est agité pendant 24 heures à température ambiante sans réaction.

Essai 7 (tableau 3) :

Dans un tricol de 50mL, équipé d'un septum, d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon et d'un sabot contenant le LiBr (182,5mg, 1,52mmol, 1éq), on place la poudre de zinc (235mg, 2,3mmol, 1,5éq), l'iode sublimé (28mg, 0,07mmol, 0,05éq) puis on ajoute le DMA (2,5mL), puis le LiBr. Le mélange est agité pendant 3 minutes puis le citral **10** (235,1mg, 1,52mmol, 1éq) et le dérivé chloré **73** (349mg, 1,9mmol, 1,25éq) en solution dans le DMA (1mL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à reflux puis on verse dans un mélange d'éther (15mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (7mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x10mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par

chromatographie sur colonne de silice (éluant : gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir un mélange des alcools allyliques **95** et **103** (412mg, 1,42mmol, **93%**) avec des proportions respectives de 55 et 45% (RMN ¹H).

Essai 1 (tableau 4) :

Dans un bicol de 50mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, le dérivé chloré **73** (245mg, 1,44mmol, 1,44éq) en solution dans le THF (1,5mL) est additionné à température ambiante à une suspension de magnésium (53,2mg, 2,2mmol, 2,2éq) et de BiCl₃ (467mg, 1,48mmol, 1,48éq) dans un mélange THF/H₂O (5mL/2mL). Après 40 minutes d'agitation, le citral **10** (154,25mg, 1mmol, 1éq) en solution dans le THF (1,5mL) est ajouté puis le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 24 heures sans réaction.

Essai 2 (tableau 4) :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, la poudre de zinc (81mg, 1,2mmol, 1,2éq) est mise en suspension dans du méthanol anhydre (3mL) puis le mélange est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Après retour à température ambiante, une solution du citral **10** (154,25mg, 1mmol, 1éq) et du dérivé chloré **73** (174mg, 1mmol, 1éq) dans le méthanol (2mL) est ajoutée au milieu. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à reflux. Seule la dégradation des produits de départ est observée.

Essai 3 (tableau 4) :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, le magnésium (37,2mg, 1,5mmol, 1,5éq) et le CuCl₂.2H₂O (256mg, 1,5mmol, 1,5éq) sont ajoutés à température ambiante sous flux d'argon à une solution du citral **10** (154,2mg, 1mmol, 1éq) et du dérivé chloré **73** (248mg, 1,5mmol, 1,5éq) dans le THF anhydre (5mL). Le mélange réactionnel est agité 2 jours à température ambiante sans réaction.

Essai 4 (tableau 4) :

Dans un bicol de 25mL, équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, le citral **10** (308,2mg, 2mmol, 1éq) et le dérivé chloré **73** (414,7mg, 2,4mmol, 1,2éq) sont mis en solution dans un mélange de THF (1mL) et d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (2mL) puis le zinc (158,7mg, 2,4mmol, 1,2éq) est ajouté à température ambiante sous flux d'argon. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à reflux puis il est versé dans un mélange d'éther (15mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (7mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x10mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient de 1% d'éther dans l'hexane) pour fournir

un mélange des alcools allyliques **95** et **103** (255,6mg, 0,88mmol, **44%**) avec des proportions respectives de 96 et 4% (RMN ¹H).

Essai 5 (tableau 4) :

Dans un bicol de 10mL, équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, le cuivre en poudre (127,1mg, 2mmol, 2éq) et le SnCl₂ (379,2mg, 2mmol, 2éq) sont ajoutés à température ambiante sous flux d'argon à une solution du citral **10** (154,25mg, 1mmol, 1éq) et du dérivé chloré **73** (247mg, 1,5mmol, 1,5éq) dans l'eau (2mL). Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante. Seule la dégradation des produits de départs est observée.

R_f (hexane/Et₂O : 2/1) = 0,45 (vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,97 (2d, ³J_{H-H}=6,7Hz, 3H, CH₃¹⁷); 1,20-1,36 (m, 4H, CH₂^{4, 5}); 1,61 (m, 6H, CH₃^{14, 15}); 1,69 (s, 3H, CH₃²⁰); 1,72 (2s, 3H, CH₃¹⁶); 1,98-2,21 (m, 7H, OH, CH^{3, 6}, CH₂^{10, 11}); 4,19 (m, 1H, CH⁷); 4,71/4,81 (2m, 2H, CH₂¹⁹); 4,87-4,99 (3m, 2H, CH₂¹); 5,11 (m, 1H, CH¹²); 5,22 (2d, ³J_{H-H}=8,9Hz, 1H, CH⁸); 5,70 (2ddd, ³J_{H-H}=17Hz, ³J_{H-H}=10Hz, ³J_{H-H}=7Hz, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) :** δ = 17,7/19,7/20,4/20,5/20,6/23,2/25,6 (CH₃); 25,9/26,0/25,5/26,9/31,6/32,2/34,4 (CH₂^{4, 5, 10, 11}); 37,8/38,0 (CH); 53,9/54,0 (CH); 69,7 (CH); 112,2/112,6/112,9/113,0 (CH₂^{1, 19}); 124,0/127,7 (CH); 132,3 (C); 138,8/138,9 (C⁸); 144,6/145 (CH); 145,2 (C) ppm. **SM (IC-NH₃) :** (m/z) = 290 (M), 273 (M-OH), 231, 217, 203, 191, 177, 163, 153, 135, 123, 109.

Chapitre 4 – Partie théorique

Chapitre 4. Le 2-méthylglutaronitrile et le 2-pentène comme précurseurs de synthons isopréniques ; application à la synthèse du phytal

I. Position du problème et plan du chapitre

Les travaux présentés dans ce chapitre ont pour origine une recherche plus ancienne du laboratoire sur l'utilisation de 2-méthylglutaronitrile (ou MGN, **104**) en synthèse. Ce dinitrile est un sous-produit de l'industrie du nylon : il se forme en proportions non négligeables (10-20%) à côté de l'adiponitrile lorsqu'on additionne HCN au butadiène. Etant donné que la qualité du nylon est très dépendante de sa pureté, l'adiponitrile ainsi produit est purifié par distillation très fine, avec pour conséquence le rejet chaque année, de milliers de tonnes de fractions riches en MGN.

La société Rhodia, qui utilise ce procédé pour produire le nylon 6,6, a trouvé quelques débouchés : on peut notamment hydrogéner ce dinitrile en diamines ou le cycliser pour faire des pyridines. Cependant, une grande partie est sous-utilisée et il avait été demandé à notre laboratoire de le valoriser en l'incorporant dans des schémas de synthèse de molécules plus élaborées (de plus haute valeur ajoutée).

C'est ainsi qu'avait été examinée son utilisation en synthèse de composés terpéniques : le squelette de la molécule **104** étant un motif 2-méthylpentyle, une homologation par un motif en C-4 conduit formellement à une structure monoterpénique de type géranyle (Schéma 1) ; de même, en l'utilisant deux fois, on pourrait obtenir des dérivés phytyles.

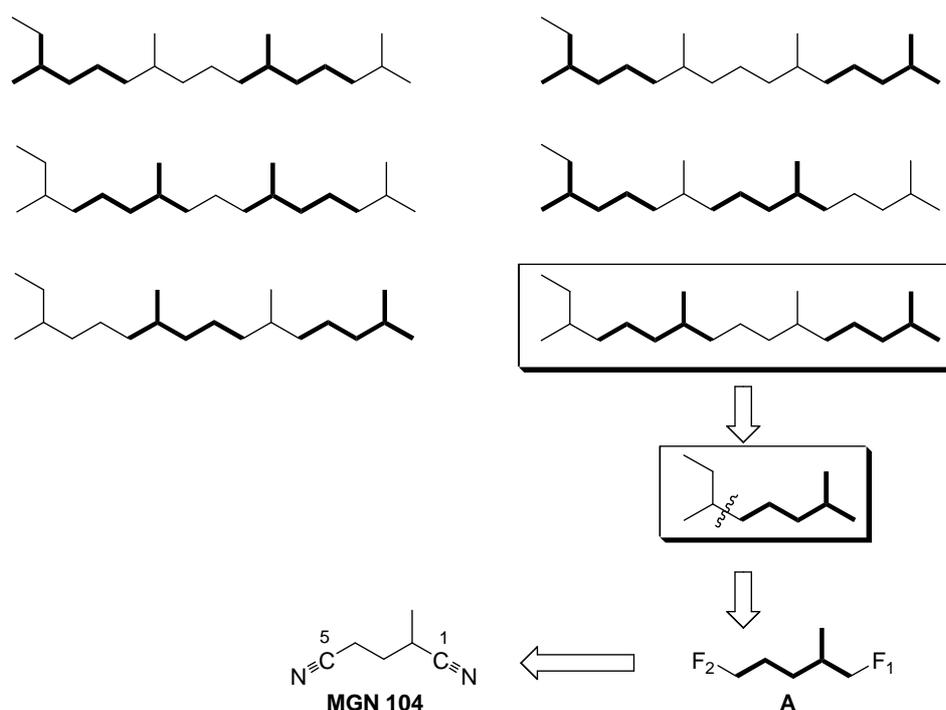


Schéma 1

Dans le deuxième cas, si l'on s'en tient aux critères de convergence énoncés précédemment (Cf. chapitre 1), seule une approche 2 x (C-6 + C-4) serait convenable. Le problème essentiel dès lors est la différenciation des deux fonctions nitriles de **104** : il faut savoir le transformer sélectivement en un intermédiaire synthétique de structure générale **A** possédant deux fonctions F₁ et F₂ permettant de réaliser efficacement de telles homologations.

Une première solution avait été de convertir ce dinitrile en *bis*-tosylate du diol correspondant, puis d'effectuer une SN₂^[177] : le groupe tosyloxy en C⁵ est moins encombré que celui en C¹ et devait donc être sélectivement déplacé. Lorsque le nucléophile utilisé est un thiol, on observe effectivement une telle préférence (sélectivité = 36 :1), le sulfure obtenu étant alors effectivement converti, par une suite de réactions classiques, en un dérivé terpénique intéressant (Schéma 2).

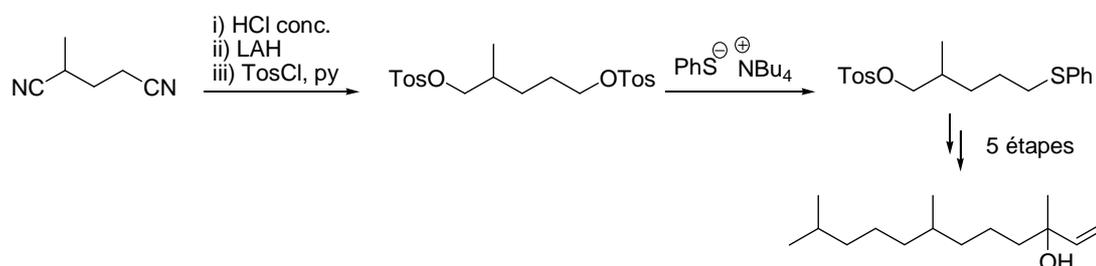


Schéma 2

Le nombre d'étapes nécessaires pour aboutir à l'hydrofarnésol indiqué est, bien évidemment, très élevé. Cela nous a conduit à étudier, dans un premier temps, la condensation du dinitrile **104** avec des esters (Schéma 3).

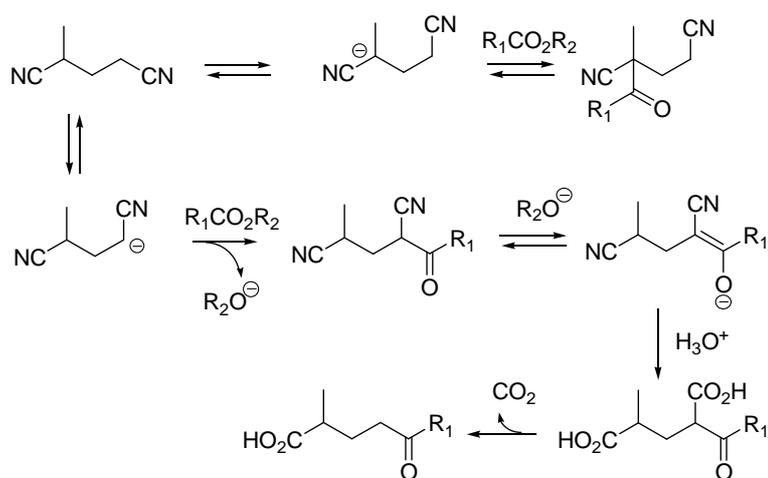


Schéma 3

Ces condensations étant supposées réversibles, et en principe elles le sont, seule la condensation en C⁴ doit être productive en raison de l'acidité du cétonitrile alors formé (le cétonitrile résultant de l'attaque en C² est tertiaire et sa formation réversible).^[178] De plus, son hydrolyse doit s'accompagner d'une décarboxylation du β-cétoacide formé. Aurait donc ainsi été réalisée dans des conditions très simples une monodérivation de ce dinitrile, apparaissant ainsi synthétiquement équivalent à un anion isoprénique (Schéma 4).



Schéma 4

Un tel plan n'était bien sûr intéressant que si l'ester utilisé permettait d'accéder ultérieurement, et facilement, à un dérivé terpénique. Il devait de plus ne pas s'autocondenser (Claisen) dans les conditions basiques utilisées. Ceci nous a conduit à considérer l'ester cyclopropanique **105** comme un candidat potentiel pour la réalisation de cette homologation.

Les travaux de Julia et de Johnson ont popularisé le réarrangement des carbinols cyclopropaniques en alcools homoallyliques (Schéma 5).^[179]

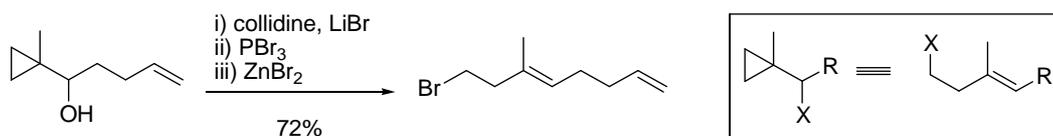


Schéma 5

Le groupement 1-méthylcyclopropylcarbinol est donc un équivalent synthétique d'un reste isopentényle. De plus, si le groupe X est tel qu'il puisse être échangé facilement pour un hydroxyle, une oxydation en aldéhyde suivie d'une prototropie est susceptible de fournir le motif préral. Cette potentialité des alcools cyclopropaniques incitait à explorer la stratégie de synthèse représentée dans le schéma 6.

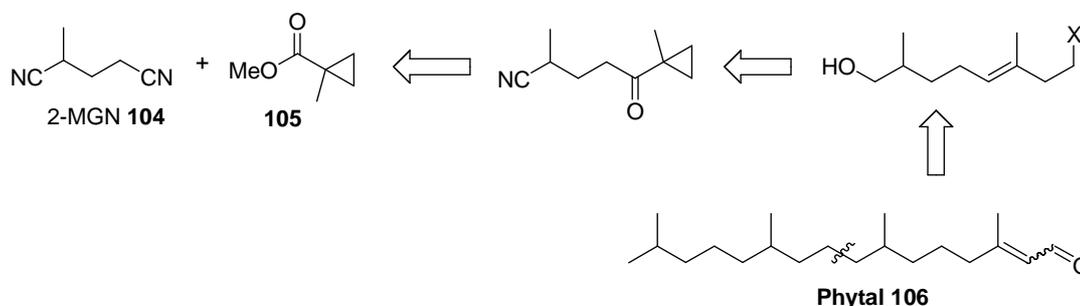


Schéma 6

Le problème majeur apparu lors de cette étude est l'accès à l'ester cyclopropanique **105** lui-même. Bien que commercial, il est extrêmement cher. Cela nous a contraint à le préparer selon la littérature. Les schémas connus étant assez longs, il paraissait utile d'étudier une méthode de synthèse plus efficace de ce synthon. La poursuite de cet objectif nous a en fait conduit bien au-delà de notre objectif initial.

L'idée était de mettre à profit deux réactions connues mais très peu exploitées et se rapportant, l'une, au réarrangement de Norrish des α -dicétones en α -hydroxycyclobutanones, l'autre, au réarrangement pinacolique de 1,2-cyclobutanediols en dérivés cyclopropaniques.

Ces diols se réarrangent, soit thermiquement, soit par catalyse acide, en cyclopropylcétone.^[180] Indépendamment, il a été montré que la 2,3-pentanedione donnait par irradiation la 2-hydroxy-2-méthylcyclobutanone.^[181] Combinés, ces deux résultats permettaient d'envisager la préparation de notre synthon cyclopropanique selon la stratégie esquissée dans le Schéma 7.

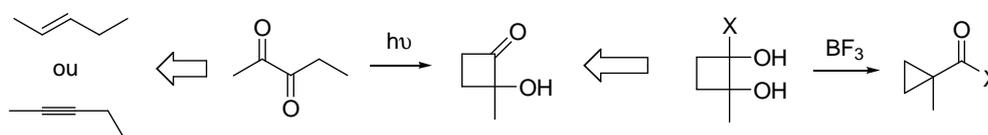


Schéma 7

Cette α -dicétone peut s'obtenir, comme nous le verrons plus loin, par oxydation du 2-pentène (ou de l'alcyne correspondant).^[182] Elle aurait donc représenté, en cas de succès, un équivalent synthétique du second motif isoprénique requis pour homologuer le MGN, notre plan de synthèse de synthons monoterpéniques se résumant alors à celui esquissé dans le schéma 8.

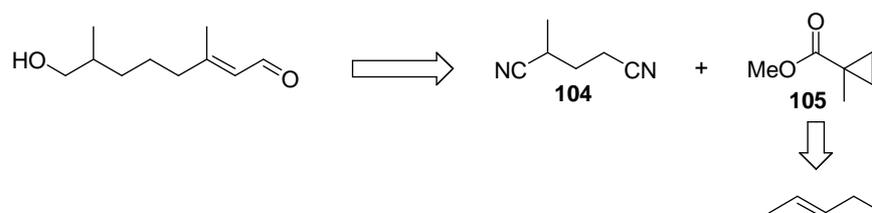


Schéma 8

Bien que cet objectif n'ait pu être atteint exactement de cette façon, nous montrons dans ce chapitre comment la combinaison d'une cyclisation photochimique et d'une régression de cycle, puis enfin un réarrangement de Julia-Johnson permettent d'accéder aux structures diterpéniques visées. Le plan général du chapitre 4 du mémoire s'établit comme suit :

- I. Position du problème et plan du chapitre
- II. Synthèses d'enchaînements terpéniques par condensation du 2-méthylglutaronitrile avec un ester cyclopropanique

- III. L'interconversion cyclobutane/cyclopropane ; nouvelle approche à des composés terpéniques au départ de 2,3-pentanedione
- IV. Condensation anionique de sulfones et de 2-oxycyclobutanones
- V. Etude de la régression de cycle C₄-C₃ ; accès divergent aux synthons **142** et **146**
- VI. Accès au squelette phytyle par une stratégie C-14 + C-6

II. Synthèses d'enchaînements terpéniques par condensation du 2-méthylglutaronitrile **104** et de l'ester **105**

II.1. Préparation de l'ester **105**

II.1.1. Synthèses décrites dans la littérature

Un brevet récent^[183] décrit l'utilisation de la butyrolactone **107** comme produit de départ (Schéma 9). Après méthylation par le carbonate de méthyle, en autoclave, et ouverture du cycle lactonique par HCl anhydre, le γ -chloroester **108** obtenu est cyclisé en ester cyclopropanique **106** par traitement au méthylate de sodium.

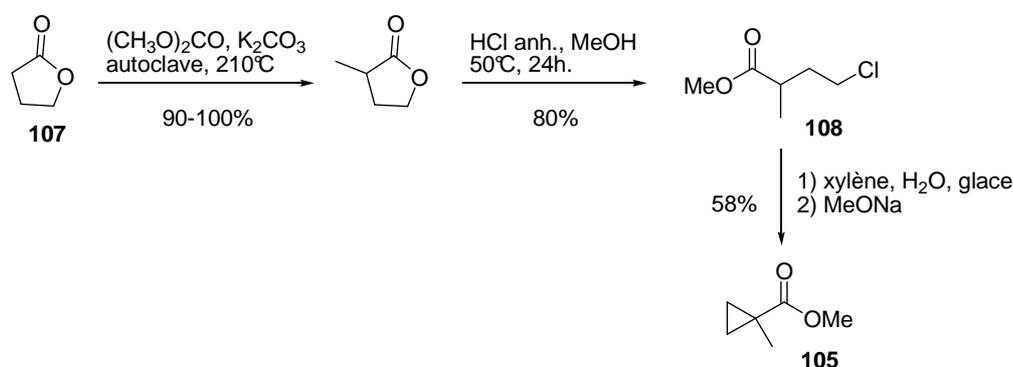


Schéma 9

Les autres méthodes ne diffèrent que par les protocoles des étapes de méthylation et/ou de cyclisation ; la plupart des publications décrivent la cyclisation de γ -chlorobutyrate puis leur méthylation (Schéma 10).^[184]

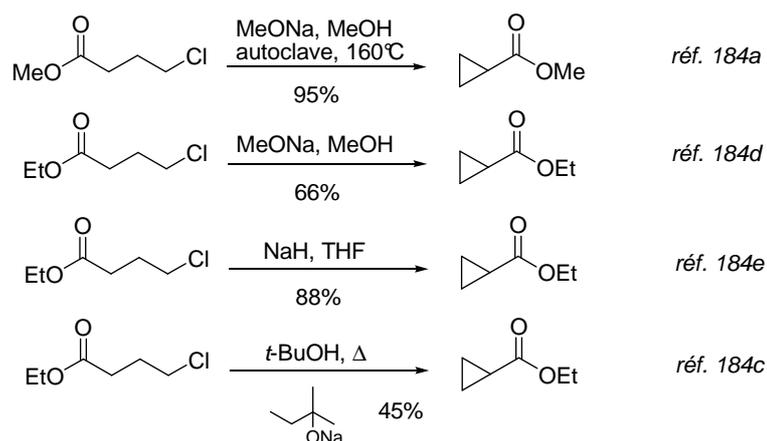


Schéma 10

D'autres approches sont possibles. On peut notamment imaginer une synthèse à partir d'acide méthacrylique, ou encore la *bis*-alkylation d'un ester propionique par un di-haloéthane. On trouve dans la littérature des préparations de dérivés cyclopropaniques de structure très proches par l'une ou l'autre de ces approches.^[185] Aucune ne semble, cependant, ni plus courte, ni plus efficace que celle résumée dans le schéma 9, laquelle présente l'avantage de n'utiliser que des matières premières très accessibles.

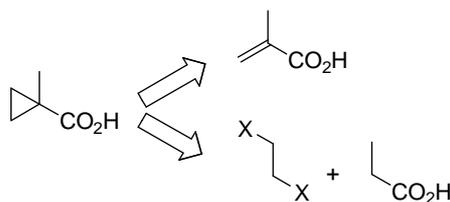


Schéma 11

II.1.2. Résultats

Nous avons préparé l'ester **105** à partir d'acétylbutyrolactone **109** selon l'approche décrite par Julia et al.^[186] (Schéma 12).

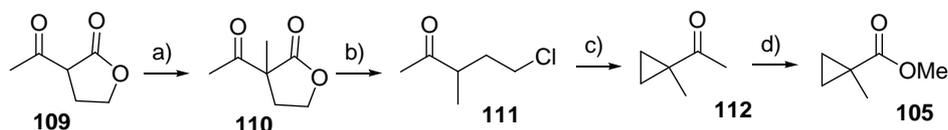


Schéma 12. Conditions : a) CH_3I , *t*-amylate de sodium, benzène (65%) ; b) HCl aq. (85%) ; c) KOH , H_2O , 70°C (82%) ; d) i) Br_2 , NaOH , 0°C , 2h. ; ii) CH_2N_2 , Et_2O , THF , 0°C (50%).

La lactone **109** est commerciale (BASF). Après méthylation, une hydrolyse de la lactone **110** formée fournit la γ -chlorocétone **111** qui est cyclisée en milieu basique pour donner la méthyl cyclopropyl

cétone **112**. Celle-ci est transformée en acide carboxylique par traitement au brome dans NaOH. Par traitement au diazométhane, on obtient alors l'ester méthylique **105**.

II.2. Condensation du 2-MGN sur l'ester **105** ; accès au phytal **106**

Un essai de condensation du dinitrile **104** avec l'ester **105** a alors été tenté.

Lorsqu'un mélange du 2-MGN **104** et de l'ester **105** dans le THF au reflux est traité par du NaH en excès,^[187] le céto-dinitrile **113** est obtenu après hydrolyse avec un rendement de 77% (Schéma 13).

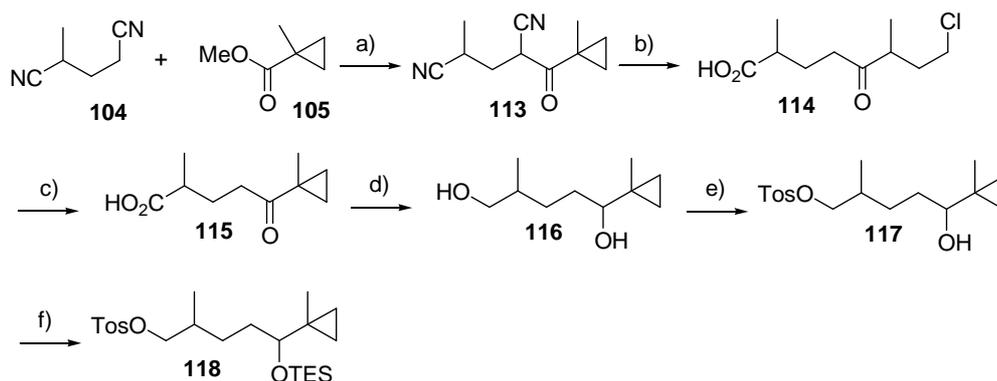


Schéma 13. Conditions : a) NaH, THF, reflux, 14h. (77%) ; b) HCl/H₂O, 100°C, 2h. (72%) ; c) KOH/H₂O, 70°C, 2h. (81%) ; d) LiAlH₄, THF, reflux, une nuit (63%) ; e) TosCl (1éq), pyridine, +4°C, nuit (68%) ; f) TESCl, imidazole, DMF, t.a., 3h. (86%).

Le traitement de **113** par de l'acide chlorhydrique concentré ne fournit pas le cétoacide **115** mais la chlorocétone **114**. Ce réarrangement connu,^[188] analogue à celui de Julia-Johnson, en chlorocétone n'est pas gênant puisqu'un traitement du chloroacide formé par la potasse concentrée^[189] redonne le cétoacide **115**. Une réduction de ce cétoacide au LAH fournit le diol **116** dont la fonction alcool primaire est sélectivement tosylée par traitement avec un équivalent de TosCl. La fonction alcool secondaire est alors protégée par silylation avec TESCl et de l'imidazole dans le DMF pour obtenir le tosylate **118**.

L'homologation de ce motif C-10 en une unité phytyle pouvait être, bien sûr, réalisée par couplage de Wurtz avec le magnésien citronnellyle **25** comme dans les chapitres précédents. Nous avons cependant préféré le magnésien dérivé du chlorure de tétrahydrogéranyle **119**, ceci afin d'accéder directement à un dérivé phytyle (Schéma 14). Placé en présence de dihydrogène et de palladium sur charbon, le géraniol, ou le citronnellol, fournissent l'alcool **120** qui est ensuite converti en chlorure de tétrahydrogéranyle **121** par action du chlorure de thionyle dans la pyridine.^[190] Le magnésien correspondant est obtenu classiquement par action du magnésium dans le THF à reflux.

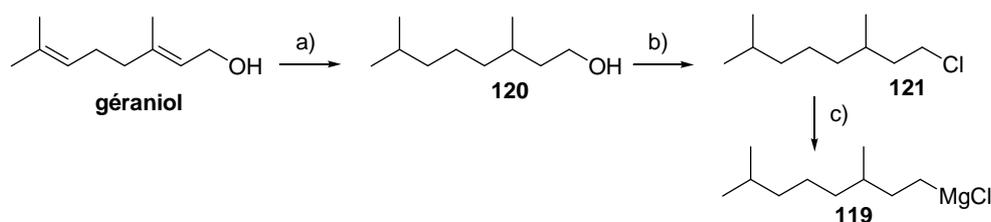


Schéma 14. Conditions : a) Pd/C, H₂, AcOEt, t.a. (66%) ; b) SOCl₂, pyridine, 0°C (84%) ; c) Mg°, THF, reflux.

Le couplage du tosylate **118** avec **119** est réalisé par ajout du tosylate à un mélange de l'organomagnésien et de Li₂CuCl₄ à -78°C dans le THF (Schéma 15).^[191] Le dérivé cyclopropanique **122** est alors obtenu avec un rendement de 91%.

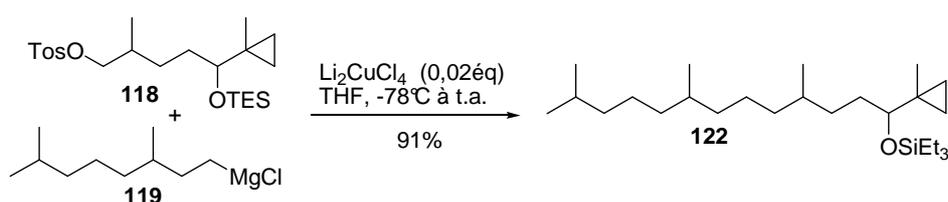


Schéma 15

L'alcool cyclopropanique **123** formé par désilylation de **122** (TBAF) a alors été réarrangé en utilisant les conditions dites de Julia-Johnson.^[179] On peut, en principe, obtenir le même résultat en utilisant HBr concentré (conditions de Julia). Lorsqu'on procède en deux étapes, selon Johnson - PBr₃.LiBr, puis ZnBr₂ - les rendements sont en général meilleurs. Le bromure homoallylique *trans* **124** a ainsi été isolé avec un rendement de 84% (schéma 16).

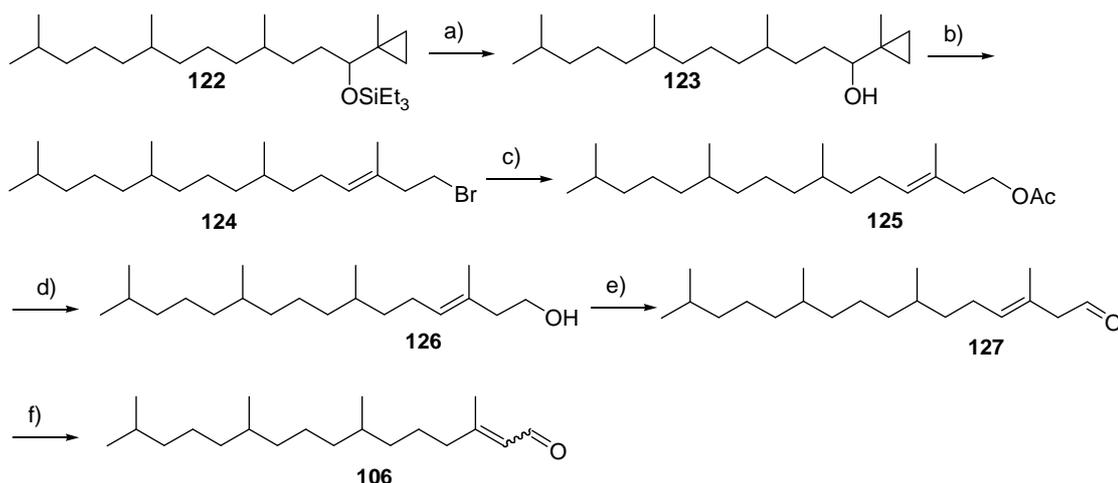


Schéma 16. Conditions : a) TBAF, THF, 0°C, 3h. (100%) ; b) i) PBr₃, LiBr, Et₂O, -78°C → t.a. ; ii) ZnBr₂, Et₂O, t.a. (84%) ; c) AcONa, DMF, reflux (68%, conversion : 83%) ; d) K₂CO₃, MeOH, t.a. (84%) ; e) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, -60°C → t.a. (84%) ; f) KOH, MeOH, t.a., (89%).

Le bromure **124** a alors été traité par AcONa dans la DMF à reflux. L'acétate homoallylique **125** est obtenu avec un rendement de 68% (conversion : 83%). Nous n'avons pas cherché à améliorer cette étape. L'hydrolyse basique de l'acétate **125** fournit l'alcool homoallylique **126** qui est oxydé dans les conditions de Swern pour fournir l'aldéhyde **127**, lequel s'isomérise totalement en milieu basique (KOH/MeOH)^[192] en phytal **106** (Rdt : 89%).

En *conclusion*, la condensation du dinitrile **104** avec l'ester cyclopropanique **105** affecte sélectivement, comme nous l'espérons, son extrémité (C²-CN) la moins encombrée ; on peut ainsi accéder, après hydrolyse et décarboxylation du cétonitrile formé en un dérivé monoterpénique homologable en phytal **106**. Il est évident qu'un tel schéma, en raison de sa longueur, ne peut constituer une voie d'accès industrielle au phytal. Ces résultats nous semblent utiles cependant : ils montrent qu'il est possible par une simple condensation de dériver sélectivement ce dinitrile. D'autres esters ont depuis été essayés^[193] avec succès ce qui confirme le MGN comme un équivalent synthétique, via cette condensation, d'un ion 2-cyanobutyle.

III. L'interconversion cyclobutane/cyclopropane ; nouvelle approche à des composés terpéniques au départ de 2,3-pentanedione

III.1. Objectifs

Les synthèses de l'ester **105** que nous venons d'examiner ne sont pas très intéressantes industriellement et cela pour diverses raisons. Premièrement, lors de l'étape de cyclisation de γ -chlorobutyrate, des produits secondaires issus de la substitution de l'atome de chlore sont souvent observés. De plus, l'utilisation de bases telles NaH ou même NaNH₂ est coûteuse, et de toute façon délicate. Il en est de même pour l'utilisation d'alcoolates alcalins : leur mise en oeuvre requiert des techniques particulières. De plus, ils s'hydrolysent facilement, ce qui peut entraîner l'hydrolyse des esters formés et/ou utilisés. Tous ces inconvénients expliquent pourquoi l'ester **105** est si cher et c'est l'une des raisons qui nous ont conduit à examiner la voie représentée dans le schéma 17.

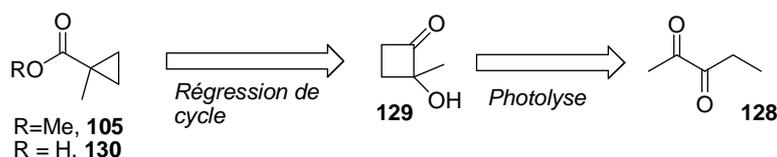


Schéma 17

Une autre motivation était, tout simplement, sa relative originalité, du moins par comparaison aux précédentes. Notons enfin que la 2,3-pentanedione **128** est facilement accessible, soit par oxydation du

pent-2-yne,^[182] soit par oxydation du 2,3-pentanediol, lui-même aisément obtenu par *bis*-hydroxylation du 2-pentène.^[194] Les deux étapes clés sont, bien sûr, la photocyclisation de **128** et la régression de cycle de l'hydroxycyclobutanone **129**. L'exposé de nos résultats est précédé d'une brève revue de la littérature se rapportant à ces deux réarrangements.

III.2. Analyse de la littérature

III.2.1. Photolyse des 1,2-dicétones

Lorsqu'elles sont exposées à une lumière de longueur d'onde de l'ordre de 300 nm, les alkylcétones sont converties, partiellement (ϵ faible), en un biradical.^[195] Cette forme photo-excitée, dite n,π^* , peut évoluer, soit par clivage d'une liaison α (réaction de Norrish type I) et formation d'un radical acyle et d'un radical alkyle, soit par arrachement d'un atome d'hydrogène en position 5 de l'atome d'oxygène (Schéma 18). Lorsqu'aucun des résidus alkyles portés par le groupe carbonyle n'est particulièrement apte à former un radical stable, c'est surtout la deuxième évolution qui est observée.

Le radical issu de ce transfert d'atome est également instable et évolue pour donner, selon la structure de la cétone initiale, soit un énol et une oléfine (voie a'), soit un cyclobutanol (voie b).

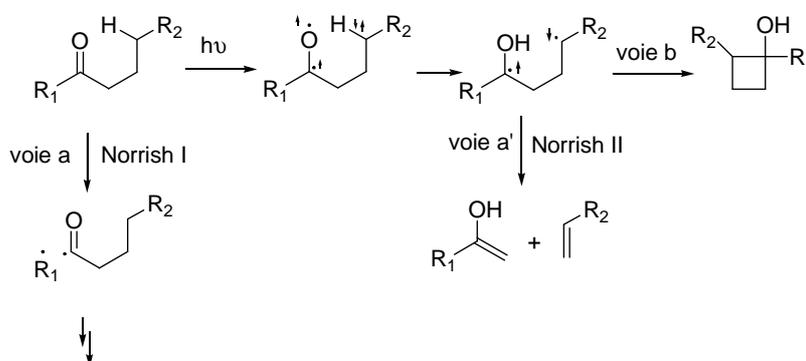
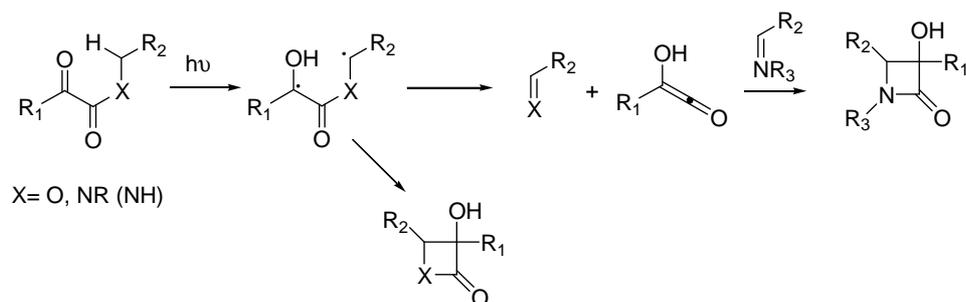


Schéma 18

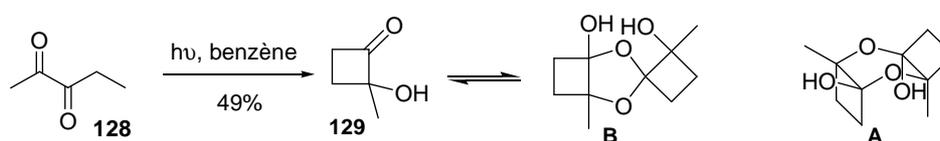
Alors que la voie a' est connue sous le nom de réaction de Norrish du type II, celle conduisant à un cyclobutanol (voie b) est souvent désignée sous le nom de cyclisation de Yang, et même parfois Norrish-Yang.^[196] Plusieurs applications en synthèse de molécules complexes à l'aide de ce réarrangement ont été publiées.^[197]

Un intérêt tout particulier a été porté à la photochimie des dérivés pyruviques ($X=O, NR_2$) et des α -dicétones ($X=CH_2$) (Schéma 19).^[198]

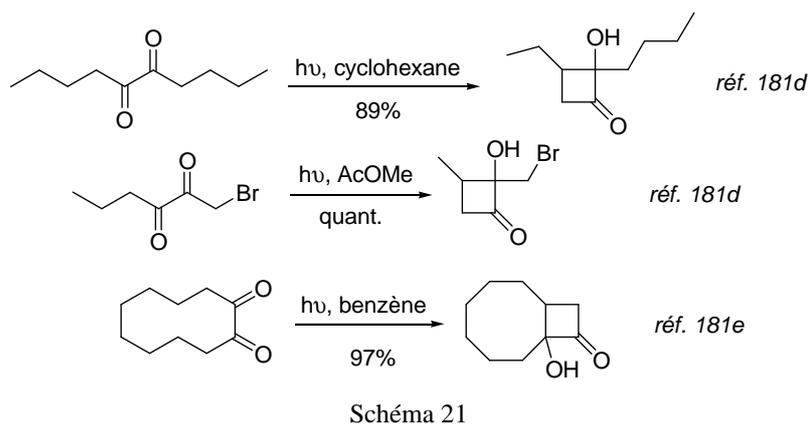


Dans le cas des esters ($X=O$), la fragmentation en cétène (Norrish II) a été montrée de façon indirecte en ajoutant au milieu une imine.^[199] Il se forme alors un β -lactame, résultant selon toute vraisemblance d'une condensation de Staudinger du cétène formé et de l'imine.^[200] Des β -lactames sont également observés lorsqu'on photolyse les amides correspondantes ($X=NR_2$). Dans ce cas, une cyclisation de Yang peut être invoquée ; il convient cependant de noter qu'une fragmentation de type Norrish II, suivie d'une cycloaddition 2+2 comme précédemment conduirait au même résultat.

La photolyse des 1,2-dicétones a également été étudiée.^[181] En 1962, Urry a montré que l'irradiation de la 2,3-pentanedione **128** dans le benzène pendant 224 heures fournissait la 2-hydroxy-2-méthylcyclobutanone **129** avec un rendement de 49% à côté d'un produit solide qu'il suppose être un dioxane de structure **A** issu de la dimérisation de la 2-hydroxy-2-méthylcyclobutanone **129** (schéma 20).^{[181]a} En 1971,^{[181]c} Urry réétudie par RMN ce produit secondaire qui se révèle être le dioxolane **B**.

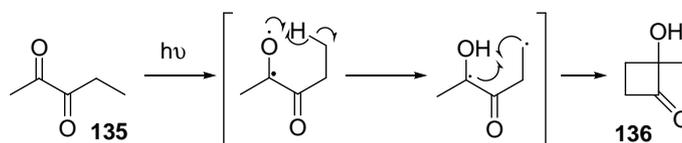


D'autres exemples de photocyclisation de 1,2-dicétones ont été ultérieurement décrits. Quelques exemples sont reportés ci-dessous (Schéma 21).

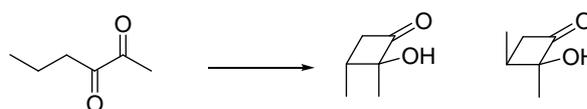


Dans beaucoup de cas les rendements en hydroxycyclobutanone sont bons à excellents. Comme on peut le remarquer, ces cyclisations sont peu sensibles à la polarité du solvant utilisé. Le seul inconvénient est d'ordre technique. Ces produits étant très sensibles, il est difficile de suivre l'avancement de la réaction par chromatographie sur couche mince ou par chromatographie en phase gazeuse ; le seul critère concret de fin de réaction est la disparition de la coloration jaune initiale caractéristique des α -dicétones.

Concernant le mécanisme de cette réaction, il est admis que le transfert intramoléculaire de l'hydrogène en γ procède, comme d'autres transferts d'hydrogène radicalaire, via un état de transition cyclique à six centres, le bi-radical formé cyclisant pour conduire à une hydroxycyclobutanone (Schéma 22).^{[181], [201]}



Il est vraisemblable que cette cyclisation de « Yang », est accompagnée par des fragmentations de Norrish de type I et II. On ne trouve cependant aucune indication dans la littérature sur la formation de produits secondaires autre que le dimère **B**. La photocyclisation de dicétones homologues conduit à des mélanges de cyclobutanones isomères (Schéma 23). Dans le cas de 2,3-dicéto-alcanes, il s'agit de diastéréoisomères, lesquels se forment lors du processus de cyclisation lui-même mais aussi par équilibration ultérieure, catalysée par des traces d'acides éventuellement présentes.^{[181]a}



Lorsque les deux chaînes portées par le motif dicéto sont susceptibles de céder un atome d'hydrogène (Schéma 24), se pose alors un problème de régioisomérisie. Ceci est une limitation de la méthode.

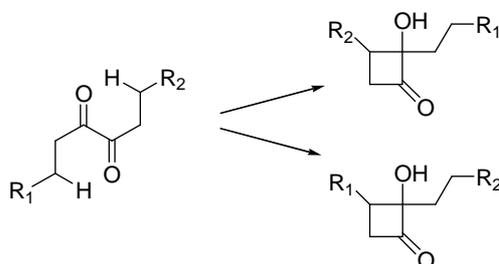


Schéma 24

D'autres méthodes de synthèse de ces hydroxycyclobutanones existent, la plus évidente étant bien sûr la condensation acyloïne^[202] d'esters succiniques (Schéma 25).

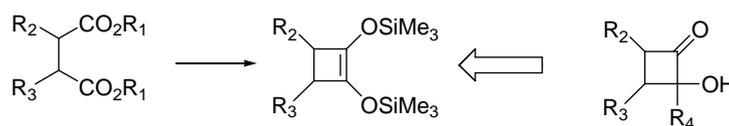


Schéma 25

L'alkylation de l'acyloïne silylée formée donne, en principe, les mêmes produits que précédemment. Il n'y a cependant aucun avantage évident, au moins pour ce qui concerne l'hydroxycyclobutanone **129**, par rapport à la cyclisation de Yang de la 2,3-pentanedione **128**.

III.2.2. Régression de cycle des cyclobutanones et des cyclobutanediols

La régression de cycle des cyclobutanones a été particulièrement étudiée par Conia durant les années 60-70.^[180] Il a montré dans un premier temps que les 2-bromo, 2-chloro et 2-tosyloxy cyclobutanones donnaient, lorsqu'elles étaient mises en présence de divers réactifs nucléophiles, des cyclopropanes par un mécanisme de type benzylique (Schéma 26).

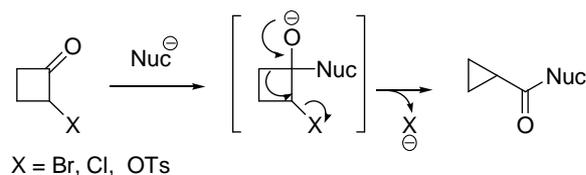


Schéma 26

Quelques exemples sont rassemblés dans le schéma ci-dessous (Schéma 27).

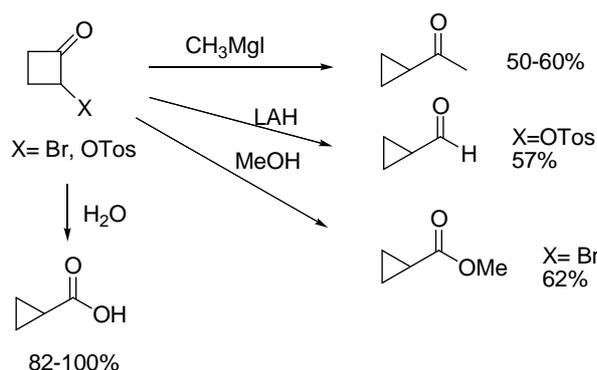


Schéma 27

Au début des années 1970, Conia s'est également intéressé au réarrangement pinacolique des cyclobutanes-1,2-diols. Il montre qu'en présence d'acide ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TsOH),^{[180]b} ou par chauffage à des températures élevées (230°C), ces diols subissent une régression de cycle pour conduire à des cyclopropylcétone. Par étude des 1,2-diméthylcyclobutanes-1,2-diols *cis* et *trans*, il montre que la vitesse du réarrangement dépend des configurations relatives des deux atomes de carbone portant les hydroxyles (schéma 28). Ainsi l'addition d'une trace d'étherate de BF_3 à une solution du diol *trans* à température ambiante résulte en sa transformation immédiate en méthyl-(méthyl-1-cyclopropyl)-cétone alors qu'il est nécessaire de chauffer pendant 5 heures à 70°C le diol *cis* pour obtenir le même résultat.

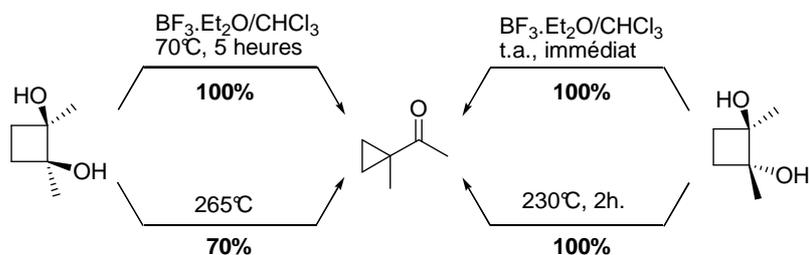


Schéma 28

Il en est de même dans les conditions de réarrangement thermique : le diol *trans* se réarrange quantitativement à 230°C alors que le diol *cis* n'est obtenu qu'avec un rendement de 70% à température plus élevée.

L'explication avancée par Conia pour rendre compte de cette différence de réactivité est que l'expulsion du groupe hydroxyle partant est assistée par la rupture d'une liaison carbon-carbone du cycle uniquement lorsque ce groupe occupe une position pseudo-équatoriale et qu'en conséquence la régression du dérivé *trans* est favorisée, les deux hydroxyles pouvant, dans ce cas, occuper en même temps une position pseudo équatoriale (Schéma 29).

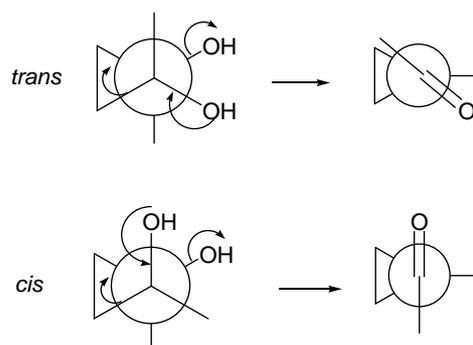


Schéma 29

III.3. Résultats

III.3.1. Synthèse de la 2-hydroxy-2-méthylcyclobutanone

Une publication récente décrit la formation d' α -dicétones par oxydation au permanganate d'oléfines en présence de FeCl_3 ^[203] dans un mélange acétone/eau rendu légèrement acide. On peut également effectuer une oxydation des oléfines à l'aide de OsO_4 (cat.) et de N-oxyde de N-méthyl-méthylmorpholine puis oxyder le diol formé à l'aide du réactif de Swern, par exemple.^[204]

Les alcynes conduisent également à ces dicétones. Dans ce cas, on peut utiliser à la place de KMnO_4 le système $\text{RuO}_2\text{-NaIO}_4$.^[205] Torii a proposé un procédé électrochimique pour réoxyder le RuO_2 en RuO_4 , lequel est le véritable réactif.^[206] On évite alors le clivage de la dicétone en acide carboxylique simplement en ajustant le pH à 4 et en opérant à 0°C (Schéma 30).

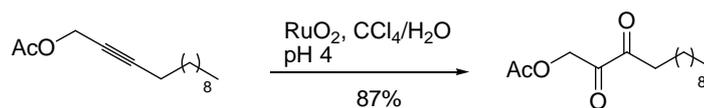


Schéma 30

La dicétone **128** étant commerciale, nous n'avons pas essayé de la synthétiser. L'irradiation de la 2,3-pentanedione **128** dans l'acétate d'éthyle à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure haute pression pendant 48 heures fournit quantitativement -on récupère la masse initiale par évaporation du solvant- un mélange de 2-hydroxy-2-méthylcyclobutanone **129** (92%) et du dimère **B** (8%), cette proportion étant déterminée par chromatographie en phase gazeuse (Schéma 31).

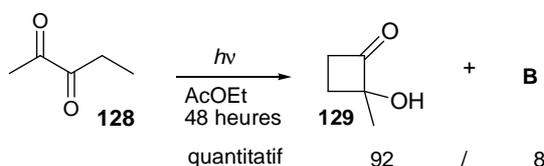


Schéma 31

Ce rapport évolue assez rapidement, même à froid, et il est donc nécessaire d'utiliser le plus rapidement possible ce produit.

III.3.2. Préparation de dérivés de la 2-hydroxy-2-méthylcyclobutanone **129**

En nous basant sur les résultats de Conia, nous avons essayé de convertir la cétone **129** en un dérivé sulfonylé correspondant : en cas de succès, un traitement au méthylate de sodium devait fournir l'ester cyclopropanique **105** (Schéma 32).

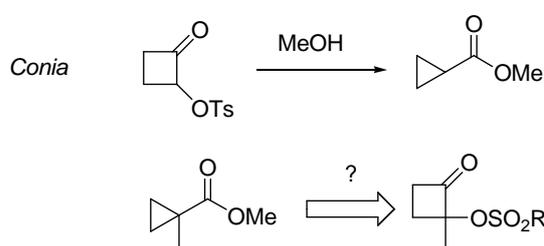
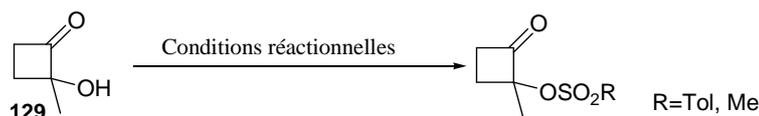


Schéma 32

III.3.2.a. Sulfonylation

La sulfonation d'alcools tertiaires est réputée difficile et nous avons donc, outre les conditions classiques (essai 1), essayé diverses conditions supposées plus efficaces (tableau 1).



Essais	Conditions réactionnelles	Résultat
1	Pyridine, DMAP cat., TsCl, 0°C, 24 heures	Dégradation
2	TsCl, (<i>n</i> Octyl) ₃ MeN ⁺ Cl ⁻ , NaOH 50% aq., CH ₂ Cl ₂ , 0°C → t.a.	Dégradation
3	Triflate de tosylméthylimidazole-N-méthylimidazole, THF, 0°C → t.a.	Pas de réaction
4	1) NaH, Et ₂ O, t.a.; 2) TsCl, Et ₂ O, t.a.	Dégradation
5	Pyridine, MsCl, pentane, 0°C → t.a., 24 h.	Pas de réaction

Tableau 1

Avec le chlorure de tosylo dans la pyridine la 2-hydroxy-2-méthylcyclobutanone **129** se dégrade très rapidement pour donner divers produits que nous n'avons pu identifier (essai 1). Une importante dégradation prend place également en opérant en milieu bisaphique^{[207]a} (essai 2), de même lorsqu'on forme en premier l'alcoolate de sodium correspondant (essai 4). Aucune tosylation n'est non plus observée en utilisant les conditions décrites par Rapoport^{[207]b} pour la tosylation d'alcools particulièrement sensibles aux réactions de migration et d'élimination (essai 3) ; nous reviendrons un peu plus loin sur ces conditions. Finalement, un essai de mésylation s'est révélé également négatif (essai 5).

III.3.2.b. Silylation

Ayant échoué dans toutes nos tentatives de sulfonylation, nous avons tenté de silyler cette hydroxycétone **129** : la silylation des alcools est en général plus rapide que leur tosylation. Un essai a été réalisé dans des conditions classiques en traitant l'hydroxycétone **129** par du chlorure de triéthylsilyle en présence d'imidazole dans la DMF. Il n'en résulte qu'une dégradation ; aucun produit de silylation n'est observé dans ces conditions (schéma 33).

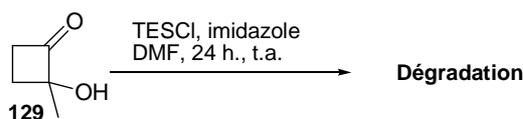


Schéma 33

En revanche, en utilisant la 2,4,6-collidine comme base, le produit silylé **131** est obtenu avec un rendement de 65% en deux étapes (schéma 34).

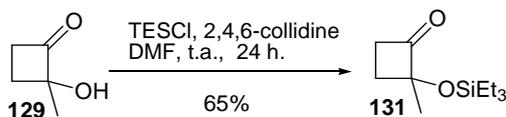


Schéma 34

De façon intéressante, le dérivé composé **131** peut être purifié sans problème par chromatographie sur gel de silice et plusieurs grammes de ce dérivé peuvent être préparés en une seule fois.

En *conclusion*, le groupement hydroxyle du composé **129** est, comme on pouvait s'y attendre, très peu réactif : cette hydroxycétone est très sensible et se dégrade fortement dans le temps. On peut cependant obtenir avec un rendement acceptable son dérivé triéthylsilylé **131**, à condition d'utiliser une base très encombrée. Le dérivé **131** est par contre très stable et peut être conservé plusieurs semaines.

III.3.2.c. Estérification

Ayant échoué dans nos tentatives de sulfonylation, nous nous sommes tournés vers la préparation de l'ester *para*-nitrobenzoïque **132** ; en cas de succès, le groupe nitrobenzoate étant un assez bon groupe partant, on pouvait espérer que le réarrangement de Conia puisse être réalisé (Schéma 35).

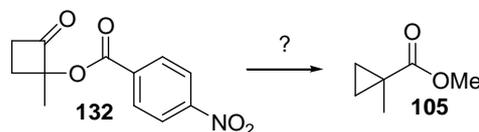
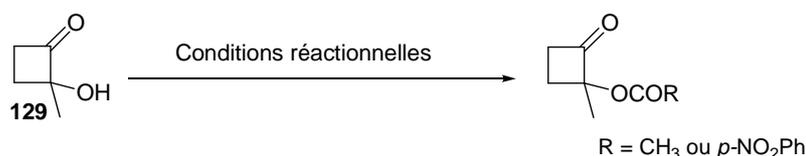


Schéma 35

Seule l'utilisation de l'acide nitrobenzoïque en présence de DCC nous a permis d'obtenir un peu (30%) du *p*-nitrobenzoate visé (Tableau 2, essai 1) ; on observe également dans ces conditions beaucoup de dégradation. Finalement, une tentative d'acétylation (essai 4) s'est révélée inefficace.



Essais	Conditions réactionnelles	Résultat
1	Acide <i>p</i> -nitrobenzoïque, DCC, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 5 heures	R = <i>p</i> -NO ₂ Ph, 132 Rendement : 30%
2	1) KH, THF, t.a. 2) chlorure de <i>p</i> -nitrobenzoyle, THF, t.a.	Dégradation
3	chlorure de <i>p</i> -nitrobenzoyle, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , t.a.	Dégradation
4	(CH ₃ CO) ₂ O, DMAP, t.a. → reflux	Pas de réaction

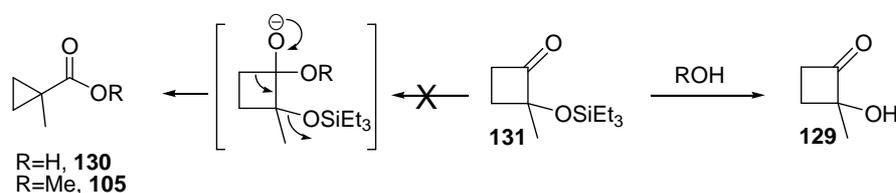
Tableau 2

III.3.3. Essais de préparation de l'acide méthylcyclopropane carboxylique **130**

III.3.3.a. A partir du dérivé silylé **131**

Bien que le groupement Et₃SiO ne soit pas spécialement réputé bon groupe partant et qu'il donne plutôt avec les bases oxygénés l'alcool initial, nous avons tout de même essayé de traiter l'éther **131**, soit par du méthylate de sodium (essai 1), soit par de l'eau (essai 2), soit par des ions hydroxydes (essai 3) : en raison de l'encombrement, l'espoir était qu'éventuellement l'attaque du carbonyle serait privilégiée. Dans

les différentes conditions utilisées (tableau 3), aucune trace de l'acide **130**, ou de l'ester **105** n'a pu être mise en évidence, le seul produit formé étant, soit l'hydroxycétone **129**, soit des produits de dégradation.



Essais	Conditions réactionnelles	Résultat
1	CH ₃ ONa, CH ₃ OH, t.a., 2 min.	129
2	Dioxane / H ₂ O (80/20), 60°C, 24h.	129
3	NaOH, toluène, reflux	Dégradation

Tableau 3

III.3.3.b. A partir de l'ester **132**

Comme avec le dérivé **131**, le seul produit observé par traitement du benzoate **132** par le méthylate de sodium est l'alcool **129** (schéma 36).

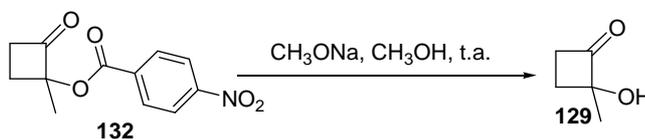


Schéma 36

En *conclusion*, nous n'avons pas été en mesure d'accéder à l'acide méthylcyclopropane carboxylique **130** ou à son ester méthylique **105** à partir de la cyclobutanone **129**. Le seul résultat positif est qu'il est possible de protéger sous forme de dérivé O-silylé (**131**) l'hydroxycétone **129** : on améliore ainsi le résultat de Urry, ce dérivé étant obtenu avec un rendement global de 65% à partir de la pentanedione. Tout cela nous a conduit à modifier de façon importante notre stratégie. Notre nouveau plan est présenté dans le sous-chapitre suivant.

IV. Condensation anionique de sulfones et de 2-oxycyclobutanones

Bien que nos tentatives de conversion de l'hydroxycétone **129** en ester cyclopropanique se soient soldées par un échec, le résultat obtenu sur l'utilisation du reste méthylcyclopropylcarbinol comme

équivalent du motif préral (Cf. 4-I), de même celui sur la préparation du dérivé silylé incitaient à poursuivre cette étude.

Laissant de côté l'utilisation du dinitrile **104**, nous nous sommes orientés vers une homologation plus directe de chaînes terpéniques à l'aide de la cyclobutanone **129**.

En admettant qu'on puisse effectivement condenser un anion sur cette cétone, la découverte de conditions permettant d'effectuer régiosélectivement le réarrangement de Conia du diol ainsi généré aurait permis d'accéder au phytal **106** en effectuant à la suite la séquence précédente, à savoir : *i*) une réduction suivie d'un réarrangement de Julia-Johnson ; *ii*) une oxydation type Swern couplée à une prototropie (Schéma 37).

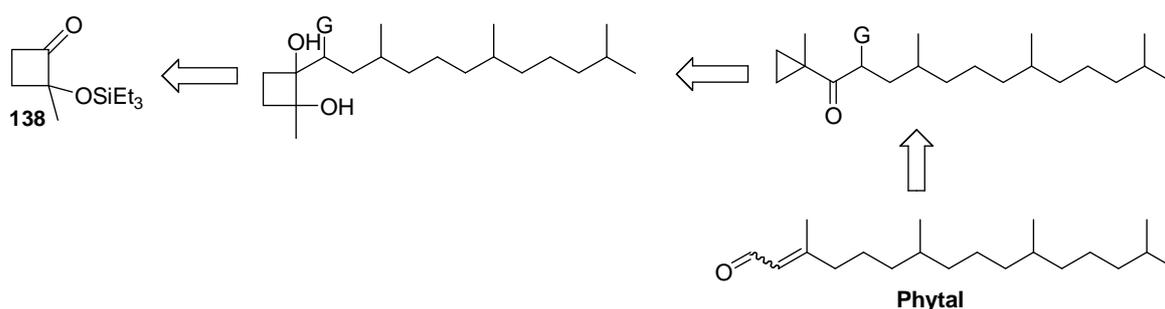


Schéma 37

Dans le cas où $G=H$, on ne voit pas très bien, excepté si l'on effectue un jeu de protections et déprotections, comment la régiosélectivité visée pourrait être atteinte : le réarrangement de Conia du diol cyclobutanique du schéma 28 dans lequel $G=H$ a autant de chance de donner la cyclopropylcétone représentée qu'un acétylcyclopropane isomère.

Cette remarque nous a conduit à opter pour le groupe phénylsulfonyle, et ceci pour deux raisons majeures :

- i) Les phénylsulfones terpéniques sont non seulement d'accès commode mais de plus condensables facilement, après anionisation, avec les composés carbonylés.
- ii) Le groupe phénylsulfonyle est suffisamment électro-attracteur pour déstabiliser une charge positive sur un atome de carbone en position β , ce qui doit mettre hors-jeu l'hydroxyle en β comme nucléofuge.

Pour toutes ces raisons, on pouvait espérer qu'un diol sulfonylé ayant la structure indiquée serait non seulement accessible mais de plus se réarrangerait, par action d'un acide de Lewis, avec la régiosélectivité désirée (Schéma 38).

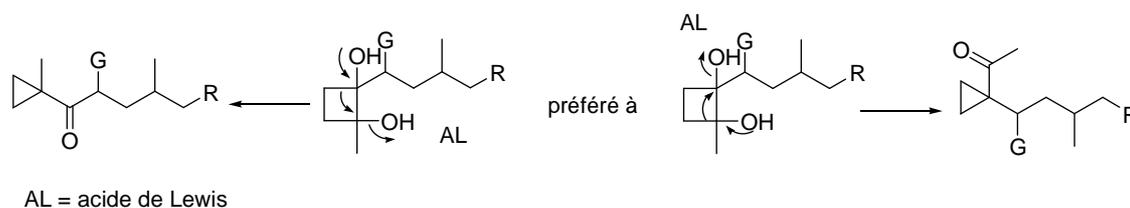


Schéma 38

IV.1. Addition sur le dérivé silylé **131**

Nous avons tout d'abord essayé une sulfone simple : la méthyl phénylsulfone. L'addition du dérivé silylé **131** à l'anion lithié^[208] de cette sulfone dans des conditions classiques fournit avec un rendement de 84% la β -hydroxysulfone **133** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 72/28, ce rapport étant déterminé par CPG (schéma 39). Ces diastéréoisomères ayant des R_f très voisins en CCM, leur séparation par chromatographie s'est révélée très difficile. Une étude NOESY par RMN de ce mélange paraissait indiquer que l'isomère majoritaire était le *trans* mais cette attribution de structure était bien sûr faiblement étayée. Une preuve plus sérieuse a été obtenue en préparant ces sulfones via les sulfures correspondants.

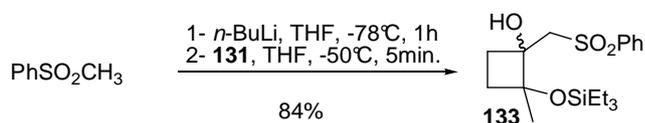


Schéma 39

La condensation de l'anion lithié du thioanisole avec la cétone silylée **131** fournit le β -hydroxysulfure **134**, également sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (70/30 ; par CPG) (Schéma 40). Le rendement est plus moyen dans ce cas (50%).

Par chance, les diastéréoisomères ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. Nous avons alors oxydé le sulfure majoritaire en sulfone correspondante en utilisant le *m*-CPBA (80%) et vérifié par CPG et RMN que ce diastéréoisomère était l'isomère formé majoritairement dans la condensation précédente. Nous pouvions alors essayer de déterminer la stéréochimie de ces composés. Une étude NOESY a été réalisée sur ce diastéréoisomère. L'observation de tâches de corrélation entre les signaux du méthylène en α du groupe sulfonyle et ceux du groupe éthyle, de même pour l'hydroxyle et le méthyle du cycle, conduisait à attribuer la structure *trans*, **T-133**, à ce produit.

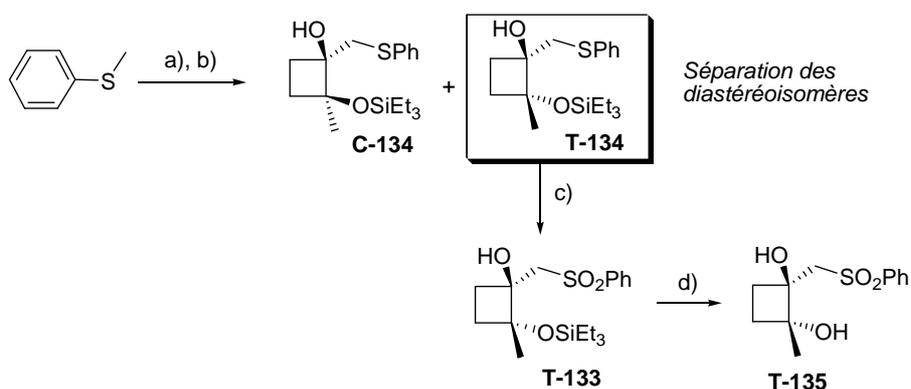


Schéma 40. Conditions : a) *n*-BuLi, THF, -78°C→t.a., 24h. ; b) **131**, THF, 0°C→t.a., 1h. (50%) ; c) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, NaHCO₃, 0°C→t.a. (80%) ; d) TBAF, THF, 0°C (90%).

Pour en être absolument certain, nous avons tenté une recristallisation de cette sulfone. Hélas, aucun cristal de qualité suffisante n'a pu être obtenu. Nous l'avons alors désilylée (TBAF dans le THF à 0°C) pour obtenir le diol correspondant, **T-135**. La recristallisation de ce diol s'est avérée plus productive : en diluant au cyclohexane la solution dans CDCl₃ utilisée pour analyser ce produit en RMN, nous avons eu la chance d'obtenir un monocristal parfait pour une analyse RX, laquelle a confirmé la stéréochimie *trans* de ce produit (Figure 1).

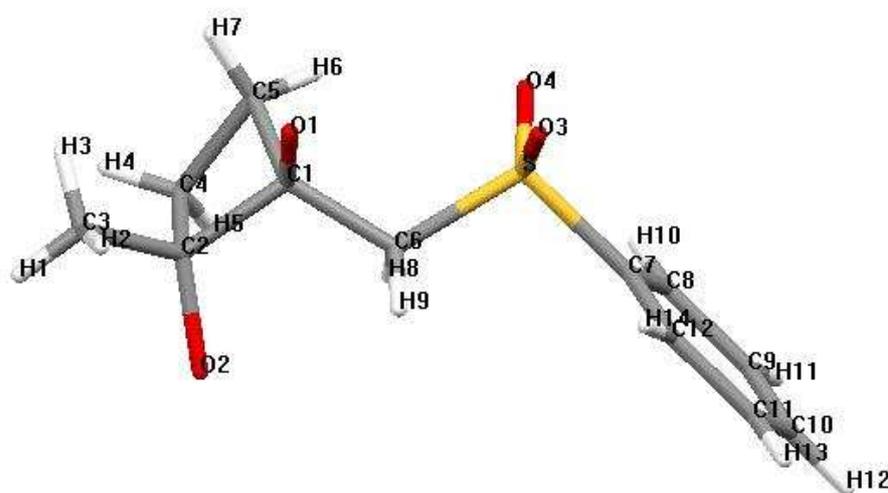
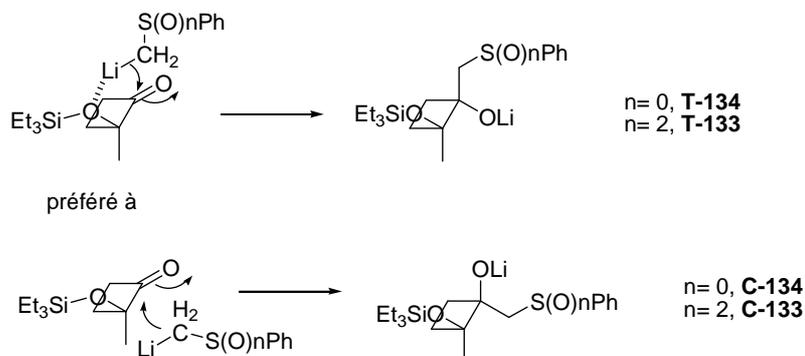


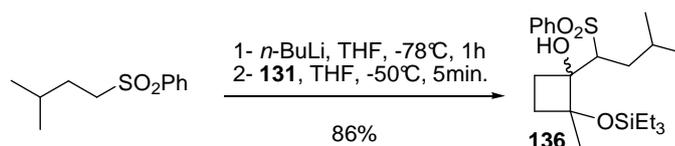
Figure 1. Structure RX de **T-135**

Cette analyse R-X établit donc sans ambiguïté le cours stérique de la condensation des anions lithiés de la phényl méthylsulfone et du thioanisole avec la cétone silylée **131** : il se forme majoritairement un cyclobutanol de stéréochimie *trans*. Une possible explication est une complexation du cation lithium par l'atome d'oxygène du groupe OTES (Schéma 41).



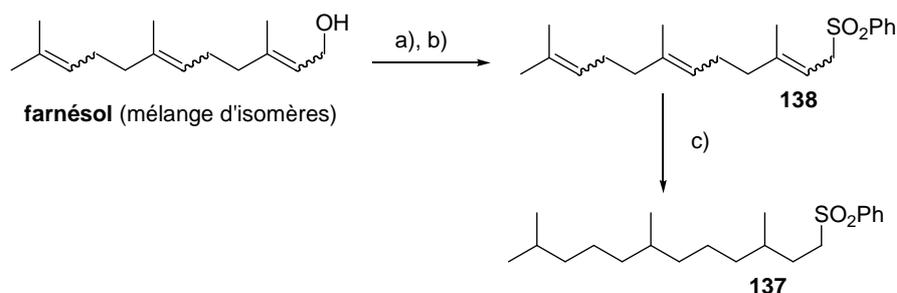
Une sélectivité *trans* a été également observée dans la réduction au borohydrure de la 2-hydroxycyclobutanone.^[209] Les auteurs invoquent un effet « directeur » (« template ») de l'hydroxyle au moyen d'une liaison hydrogène ; ils confirment par modélisation (AM1) que l'état de transition conduisant à l'isomère *trans* est de moindre énergie (le contraire eut étonné !).

L'*i*-pentyl phénylesulfone a été ensuite envisagée. L'addition de **131** à l'anion lithié de cette sulfone dans le THF fournit avec un rendement de 86% la β -hydroxysulfone **136** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères dans le rapport 62/38 (déterminé par CPG et RMN) ; à ce stade la stéréochimie *trans* n'est pas établie avec certitude mais, par analogie, on pouvait supposer que l'isomère *trans* était l'isomère majoritaire ; une autre possibilité étant dans ce cas une diastéréométrie induite par l'atome de carbone portant le groupement sulfonyle. Il est remarquable de toute façon que seuls deux diastéréoisomères soient formés. (Schéma 42).



L'*i*-pentyl phénylesulfone réagissant bien dans ces conditions, nous avons alors essayé l'hexahydrofarnésylsulfone **137**, l'objectif étant d'accéder à une structure diterpénique. Cette sulfone **137** a été préparée de deux façons.

Pour la première, un mélange commercial d'isomères géométriques du farnésol a été utilisé (schéma 43). Une bromation par traitement au PBr₃ dans l'éther à 0°C fournit quantitativement les dérivés bromés correspondants, lesquels ont été mis à réagir, sans purification, avec du phénylesulfinate de sodium dans la DMF anhydre, à température ambiante, pour fournir la sulfone allylique **138** (mélange de stéréoisomères). Une hydrogénation fournit quantitativement l'hexahydrofarnésyl phénylesulfone **137**.



Bien que cette méthode soit la plus convenable et permette d'obtenir aisément plusieurs grammes de cette sulfone **137**, il nous a paru intéressant de préparer cette sulfone à partir du mélange produit industriellement (Rhône-Poulenc) de la géranylacétone et de l'un de ces régioisomères.

Homologation C₁₃-C₁₅ à l'aide de phényl vinylsulfone

Notre but, ici, était strictement « académique ». Un travail ancien du laboratoire avait montré qu'il était possible d'additionner photochimiquement des alcools secondaires, en particulier l'isopropanol, à la phényl vinylsulfone (Schéma 44).^[210]

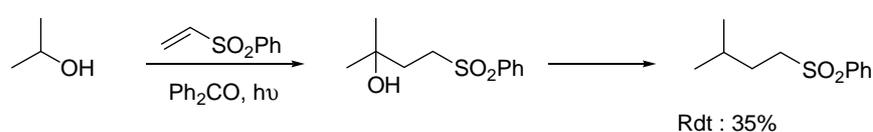


Schéma 44

Cette réaction n'est pas inintéressante : le traitement par HCl de l'hydroxysulfone formée suivi d'une hydrogénation donne la sulfone saturée correspondante et cette séquence rivalise très bien avec d'autres méthodes plus sophistiquées comme la réduction au Bu₃SnH des xanthates correspondants, toujours en présence de phényl vinylsulfone,^[211] pour accéder à la même molécule.

Disposant au laboratoire de quantités assez importantes de géranylacétone industrielle, il était tentant de voir si une addition de l'iodure **141**, lequel est facilement préparé à partir de cette cétone, pourrait être réalisée (Schéma 45).

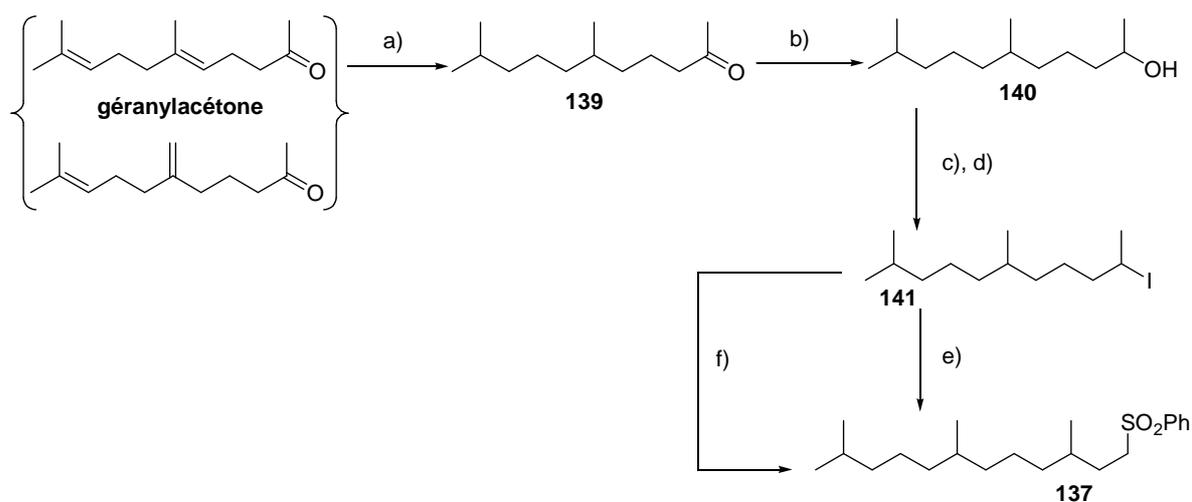


Schéma 45. Conditions : a) H₂, Pd/C, AcOEt (quant.) ; b) LiAlH₄, Et₂O, t.a. (84%) ; c) TosCl, pyridine, DMAP, 0°C ; d) NaI, acétone, reflux (86%, 2 étapes) ; e) Phénylvinylsulfone (0,7éq.), Zn⁰ (2,5éq.), CuI (0,5éq.), EtOH-H₂O, ultrason (48%) ; f) Phénylvinylsulfone (0,7éq.), Mn⁰ (3éq.), PbCl₂ (0,1éq.), THF-H₂O, t.a. (30%).

L'hydrogénation de la géranylacétone fournit de façon quasi-quantitative la cétone **139**, laquelle est alors réduite par traitement au LAH dans l'éther pour fournir l'alcool **140**. Une tosylation suivie d'un traitement par NaI dans de l'acétone à reflux donne alors l'iodure **141**.

Le couplage entre l'iodure **141** et la phényl vinylsulfone a pu être effectué de deux façons. Les conditions décrites par Takai^[212] pour des réactions entre un halogénure d'alkyle et une oléfine électro-déficiente en présence de manganèse et de sel de plomb, ce dernier en quantité catalytique, nous ont permis d'obtenir la sulfone désirée **137** avec un rendement assez faible (30%). Les conditions décrites par Luche^[213] pour l'addition radicalaire d'iodures d'alkyles sur des énones en présence de zinc, sous sonication, nous ont permis d'obtenir la sulfone **137** avec un rendement un peu meilleur (48%).

Cette stratégie ne présente pas, bien sûr, de réels avantages par rapport à la séquence utilisée industriellement et consistant à condenser la cétone **139** avec le chlorure de vinylmagnésium : le tétrahydroneérolidol formé peut aussi être converti en bromure puis en sulfone **137** par traitement au phénylsulfinate et hydrogénation. Mais, encore une fois, cette homologation d'une sulfone vinylique par l'iodure **141** supporte la comparaison avec celles utilisant la chimie des xanthates. Les rendements du couplage sont moyens, certes, et dans les deux conditions il est nécessaire de travailler en défaut de vinylsulfone pour faciliter la purification du produit. De plus une partie de l'iodure **141** en excès est réduite avec pour conséquence la formation d'une quantité non négligeable d'hydrocarbure correspondant. Le rendement calculé sur la sulfone engagée est, cependant, compétitif. Il est enfin intéressant de noter que le couplage d'halogénures d'alkyles avec des vinylsulfones à l'aide de manganèse ou de zinc n'est, à notre connaissance, pas décrit dans la littérature ; l'utilisation de sels chromeux est décrite cependant.^[214]

Essais de condensation de la sulfone **137** et de la cétone **131**

Lorsque le dérivé silylé **131** est ajouté à l'anion lithié de la sulfone **137** dans les conditions utilisées précédemment, aucune condensation n'est observée (Schéma 46).

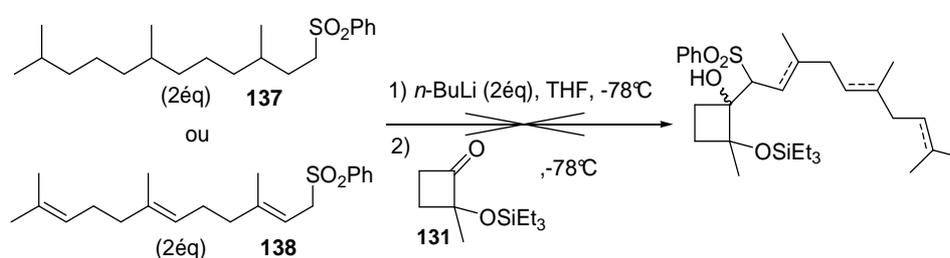


Schéma 46

L'ajout de HMPA au milieu n'améliore pas la situation. Les sulfones allyliques étant réputées plus réactives, nous avons aussi essayé de condenser dans les mêmes conditions la sulfone **138** mais le résultat est identique.

En conclusion, divers anions de sulfones peuvent être condensés avec la cétone **131**. Il s'avère cependant impossible d'accéder par une telle condensation à des dérivés diterpéniques, cela en raison de la faible réactivité des sulfones en C-15. Nous retrouverons incidemment dans le chapitre suivant ce problème.

IV.2. Addition sur la 2-hydroxy-2-cyclobutanone **129**

Par simple curiosité, nous avons également regardé si l'hydroxycyclobutanone **129** pouvait être directement condensée avec la phényl méthylsulfone. Cette condensation a été réussie en utilisant deux équivalents de sulfone lithiée (schéma 47).

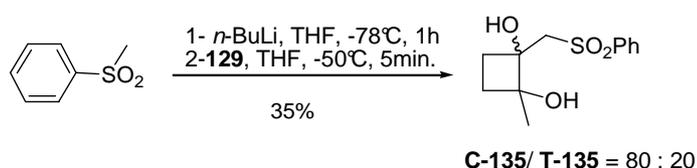


Schéma 47

Le rendement est beaucoup plus faible : on isole la sulfone-diol **135** avec un rendement de 35% sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. De façon intéressante, l'isomère majoritaire est cette fois-ci l'isomère *cis* (**C-135/T-135** = 80 : 20 ; CPG), ce qui semble contredire l'hypothèse de l'effet directeur invoqué pour la condensation de la cétone silylée **131** ; à moins d'admettre que dans le cas de **129** il y ait chélation par le groupement carbonyle de l'alcoolate ?

V. Etude de la régression de cycle C₄-C₃ ; accès divergent aux synthons **142** et **146**

Laissant de côté le problème de la condensation **131** - sulfone C-15, nous avons privilégié, à ce stade de notre travail, l'étude du réarrangement de cycle : en cas d'insuccès pour cette étape, il aurait été inutile de mettre au point la condensation **131-137**.

V.1. Régression de cycle des β-hydroxysulfones **133**, **135** et **136**

Les premiers essais ont été réalisés sur le mélange de diastéréoisomères issus de la condensation de la méthyl phénylsulfone avec l'hydroxycyclobutanone **129** (**C-135/T-135** = 80 : 20) et en utilisant les conditions décrites par Conia (BF₃.Et₂O), l'avancement des réactions étant suivi par CPG.

Traité par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le chloroforme à température ambiante, le produit **135** n'évolue pas et il est nécessaire de porter le mélange réactionnel à 60°C pour observer l'apparition d'un nouveau produit (schéma 48). Après une heure de chauffage, il reste toujours de la sulfone initiale et la seule évolution notable est un début de dégradation du produit formé. Une chromatographie sur gel de silice de ce mélange permet d'isoler la cétone **142** (24%) puis le diol **135** (65%). L'analyse RMN de ce diol indique clairement qu'il est constitué à plus de 95% de l'isomère *cis*, **C-135**.

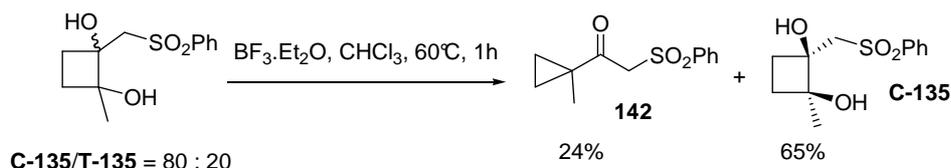


Schéma 48

Ce premier résultat est intéressant puisqu'il montre que le réarrangement s'effectue avec la régiosélectivité désirée. Un ennui, cependant, est que seul l'isomère *trans* se réarrange dans ces conditions. La plus grande réactivité de l'isomère **T-135** n'est pas trop surprenante. Conia avait observé à peu près la même chose avec le diol cyclobutanique diméthylé (non sulfonyle). La structure RX à l'état solide de **T-135** montre que, bien qu'imparfaitement antipériplanaire à la liaison $\text{C}^2\text{-OH}$, la liaison $\text{C}^1\text{-C}^4$ est la mieux orientée pour assister le départ de l' OH en C^2 : **T-135** se réarrange effectivement en cétone **142** (Schéma 49). Plus difficile est d'expliquer pourquoi **C-135** est moins réactif ; nous n'avons pas à notre disposition de structure RX pour ce composé.

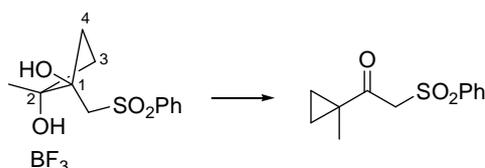


Schéma 49

Une possibilité est que l'éclipse du CH_2 cyclopropanique et du $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ qui doit se développer avec **C-135** lorsque la liaison $\text{C}^2\text{-OH}(\text{BF}_3)$ commence à se rompre est plus contraignante que celle du CH_3 et du $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ pour l'isomère **T-135** (Schéma 49). Dans cette hypothèse l'état de transition atteint par l'isomère *trans* serait de moindre énergie.

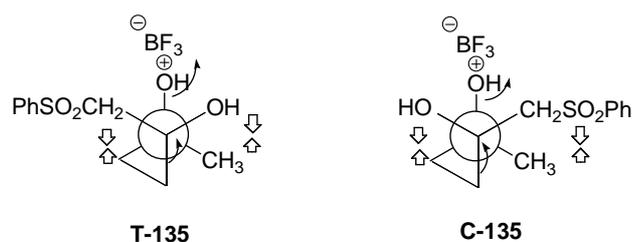


Schéma 50

D'autres conditions ont été essayées (tableau 4). En milieu acide aqueux, le diol **135** se dégrade (essai 1) alors qu'en milieu biphasique (éther/H₂SO₄), aucune réaction n'est observée (essai 2).

Essais	Réactifs / conditions réactionnelles	Résultat
1	20% H ₂ SO ₄ aq., reflux	Dégradation
2	20% H ₂ SO ₄ aq., Et ₂ O, reflux	Pas de réaction
3	POCl ₃ , pyridine, t.a.	142 Rendement : 19%
4	PBr ₃ , LiBr, collidine, Et ₂ O, t.a. → reflux	Dégradation de 135

Tableau 4

Par contre, le diol **135** se réarrange avec POCl₃ dans la pyridine à température ambiante. Le rendement en cétone **142** n'est alors que de 19%, le restant n'étant que des produits de dégradation que nous n'avons pas pu identifier (Essai 3).

Lorsqu'on traite le produit **133** riche en isomère *trans* (**T-133/C-133** = 72 : 28) par BF₃·Et₂O dans le chloroforme à température ambiante, seule la désilylation du groupe OTES est observée. Cependant, après une heure de chauffage à reflux, la réaction n'évoluant alors plus, une chromatographie permet d'isoler **142** (71%) et le diol *cis* **C-135** (25%) (Schéma 51).

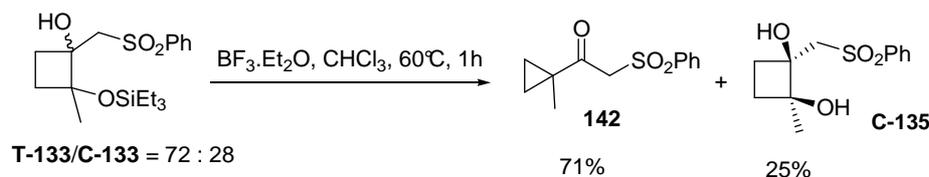


Schéma 51

Ce résultat confirme l'inertie de l'OH en β du groupe sulfonyle. Il semble de plus indiquer de plus que le réarrangement ne se fait qu'après échange du groupement silyle entre les 2 atomes d'oxygène liés

au cycle. Nous avons vérifié qu'un mélange enrichi en diol *trans* donnerait un rendement en cétone **142** plus élevé. C'est ce qui est observé (Schéma 52). Le produit **133** pour lequel **T-133/C-133** = 72 : 38 est traité par du TBAF et le mélange des diols **135** formés (même rapport d'isomérie) est alors traité avec POCl₃ dans la pyridine à température ambiante pour donner la cétone **142** avec un rendement de 64%.

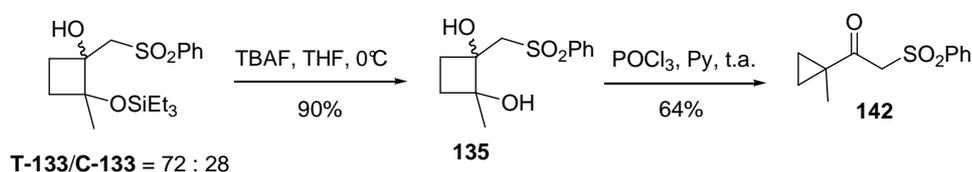


Schéma 52

Délaissant ce modèle, nous avons alors examiné le comportement de la sulfone homologue **136**. Contrairement à **133**, la β -hydroxysulfone **136** (**T-136/C-136** = 62 : 38) se réarrange à température ambiante avec BF₃.Et₂O pour donner le produit **143** (schéma 53). Ce résultat permettait de penser que par chauffage avec BF₃, l'isomère *cis*, bien qu'à priori moins réactif, serait également réarrangé. Cependant, en opérant à 60°C, aucun réarrangement de cet isomère n'est observé et, après chromatographie, la cétosulfone **143** et le diol *cis* **C-136** sont isolés avec des rendements de 55% et de 36%, respectivement. Une étude NOESY a été réalisée sur le composé **C-136**. Cette analyse confirme la stéréochimie *cis* : des tâches de corrélation entre le proton en α du groupe sulfonyle et le méthyle lié au cycle sont clairement visibles sur le spectre obtenu.

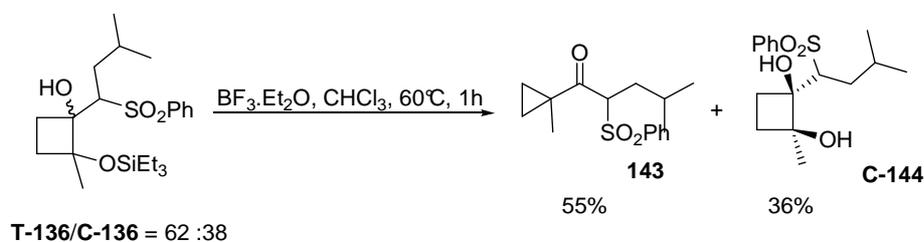
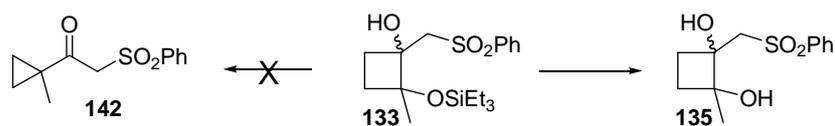


Schéma 53

Bien que les résultats obtenus avec cette sulfone **136** soient encourageants puisque l'objectif fixé était atteint, subsistait l'écueil du réarrangement du produit *cis* et nous avons alors décidé de revenir à l'étude de la sulfone modèle **133** pour essayer de débloquer cette situation.

V.2. Etude de la régression de cycle de la β -hydroxysulfone **133**

En premier lieu, la sulfone silylée **133** a été soumise à d'autres conditions acides (Tableau 5). Dans la plupart des cas, seule une désilylation est observée.



Essais	conditions réactionnelles	Résultat
1	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique cat., benzène	Dégradation
2	HF.pyridine, CH ₂ Cl ₂ , reflux	135
3	Al ₂ O ₃ neutre anhydre, 200°C, 0,1mmHg	Dégradation
4	NaOAc, CH ₃ CO ₂ H, reflux	135
5	TiCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , reflux	135

Tableau 5

Avec l'APTS dans le benzène à reflux, le diol se dégrade. Le chauffage dans le dichlorométhane en présence de HF.pyridine ou de TiCl₄ fournit quantitativement le cyclobutanediol **142** (essais 2 et 5) ; il en est de même pour le chauffage dans l'acide acétique en présence d'acétate de sodium (essai 4). Après avoir noté dans la littérature que Posner^[215] décrivait l'oxydation du cyclobutanol en cyclobutanone par traitement à l'alumine activée, nous avons essayé ces conditions. Nous avons donc adsorbé le composé **133** sur de l'alumine neutre puis chauffé progressivement sous vide (essai 3). Il ne se passe rien avant d'atteindre 200°C et on isole alors un produit que nous avons été incapables d'identifier.

Nous avons ensuite essayé divers oxydants (Tableau 6) avec l'espoir d'observer l'échange du groupe TES, puis celui d'un proton par un atome hypervalent (S(III) pour le Swern, Cr(VI) pour le PCC, I(V) pour le DMP) : dans cette hypothèse, une contraction de cycle aurait pu être observée (Schéma 54).

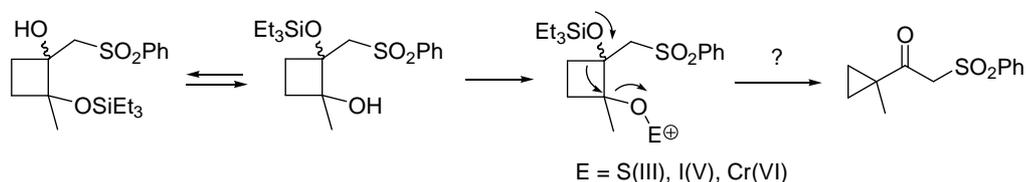
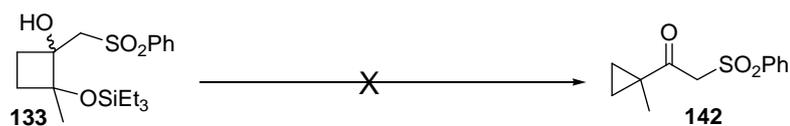


Schéma 54

Dans les conditions de Swern,^[216] aucune transformation ne s'opère (essai 1). Avec le réactif de Dess-Martin (DMP), le substrat se dégrade (essai 2). Avec le PCC, comme on aurait pu le prévoir,^[217] une fragmentation complète de l'isomère *trans* prend place et la dione **145** est obtenue à côté de la β -hydroxysulfone **C-135**, les rendements étant respectivement de 76% et de 22% (essai 3).



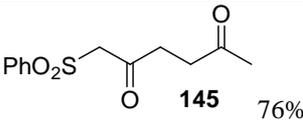
Essais	Conditions réactionnelles	Résultats
1	DMSO, (COCl) ₂ , NEt ₃	Pas de réaction
2	DMP, CH ₂ Cl ₂ , température ambiante	Dégradation
3	PCC, CH ₂ Cl ₂ , température ambiante	 145 76% C-135 : 22%

Tableau 6

Réarrangement par le DAST !

La réactivité plus grande des diols cyclobutaniques *trans* semble indiquer que, dans les conditions utilisées, ces régressions de cycle se font de façon concertée, sans intermédiaire carbocationique : si un carbocation cyclobutanique se formait par rupture d'une liaison carbone-oxygène, les isomères *cis* et *trans* se réarrangeraient, en principe, tous les deux (Schéma 55).

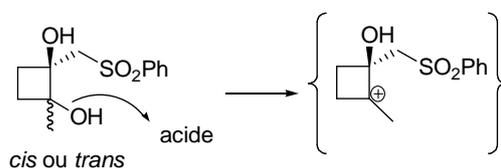


Schéma 55

Il fallait donc trouver un réactif qui permette une telle dissociation. Un résultat de la littérature concernant le réarrangement homoallylique de divers cyclobutanols par action du DAST a retenu notre attention.^[218] Les auteurs observent qu'en traitant la cyanhydrine de la cyclobutanone, ou l'ester méthylique de l'hydroxyacide correspondant, il se forme des fluorométhylcyclopropanes et le mécanisme qu'ils proposent fait intervenir un cation cyclobutyle (Schéma 56).

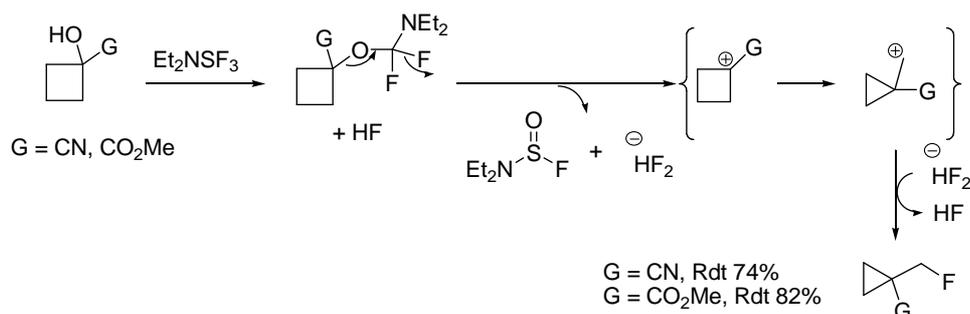


Schéma 56

Il était bien sûr extrêmement tentant d'essayer ce réactif dans notre cas.

L'ajout de DAST à une solution de la β -hydroxysulfone **133** dans le dichlorométhane à température ambiante fournit en quelques minutes la sulfone **146** avec un rendement de 81% (schéma 57). Cette fois, l'isomère *cis* **C-133** est également consommé : aucune trace de la sulfone initiale ne subsiste (CCM).

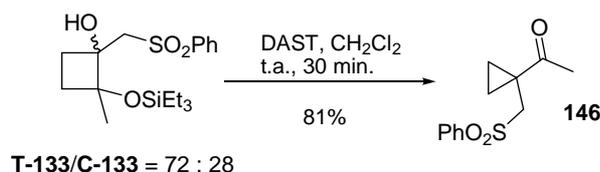


Schéma 57

Le fait de baisser la température de la réaction à 0°C réduit la vitesse de réaction mais n'affecte pas le rendement, ni la sélectivité.

Ce résultat semble confirmer notre hypothèse et un mécanisme plausible est celui décrit dans le schéma 58.

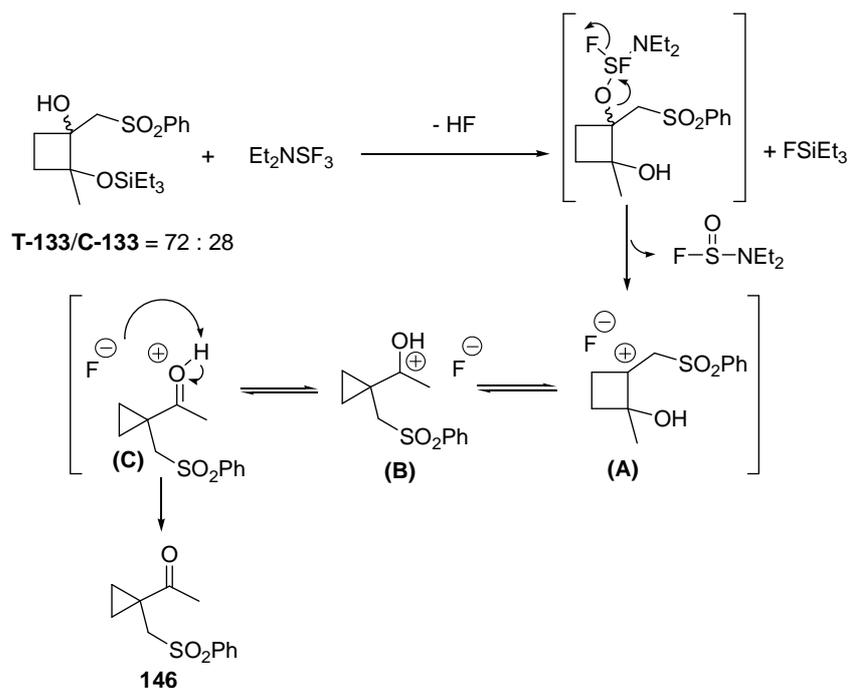


Schéma 58

Il est bien sûr surprenant que l'hydroxyle en β du groupe sulfonyle puisse partir aussi facilement. L'hypothèse d'une élimination, suivie d'un réarrangement de type benzylique de la sulfone butylidène ne peut être par conséquent exclue (Schéma 59).

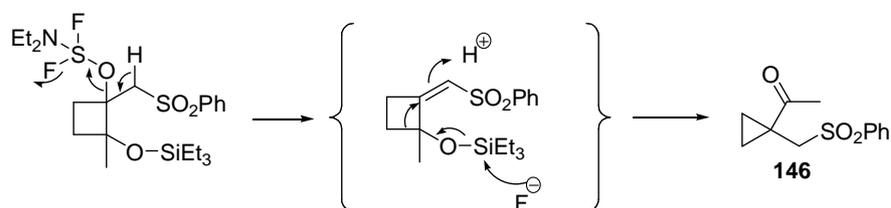


Schéma 59

Quoiqu'il en soit, le DAST résout le problème de stéréosélectivité, le seul subsistant étant celui de la régiosélectivité : c'est la cétosulfone **146** et non son isomère **142** qui se forme dans ces conditions.

Pour résoudre ce problème, nous avons alors essayé les mêmes conditions mais avec cette fois le diol **135**, l'espoir étant que l'hydroxyle en α du substituant méthyle serait plus facilement arraché : le carbocation ainsi formé est en principe plus stable. Par traitement de la sulfone **133** (T-133/C-133 = 72 : 28) par le réactif HF.pyridine, on obtient le diol **135**, lequel traité au DAST, comme précédemment, fournit un mélange de la β -cétosulfone **142** et de la cétosulfone **146** avec, respectivement, des rendements de 74% et 20% après chromatographie (Schéma 60).

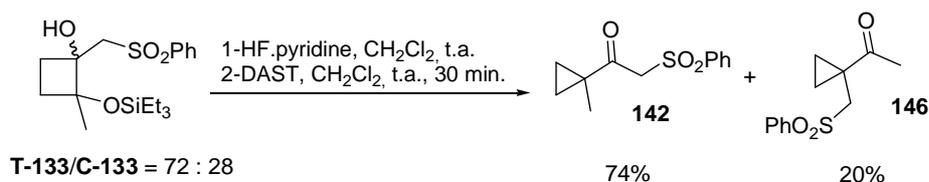


Schéma 60

Nous n'avons pu vérifier, faute de produit, si l'isomère *trans* pur donnerait également ce mélange. Cependant, étant donné que le mélange *cis/trans* **133** donne uniquement **146**, il est à peu près certain que ce réarrangement n'est pas stéréospécifique et qu'aussi bien le diol *cis* que le diol *trans* donne les cétones **142** et **146**.

Un moyen de contourner ce problème était de monoprotéger le diol **135** sélectivement en β du sulfonyle.

La première idée a été de piéger l'alcoolate formé lors de l'addition de l'anion lithié de la méthylphénylsulfone à la cétone **131** par, respectivement, du TESCl, du TBDMSCl, et du TBDMSOTf. Ces tentatives se sont avérées inefficaces : dans tous les cas, même à température ambiante, nous n'avons isolé que l'alcool **133** ; aucune trace de dérivés *bis*-silylés n'était visible en CCM (schéma 61).

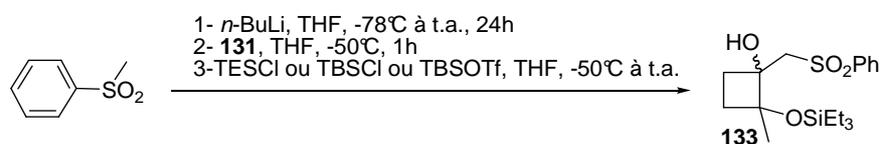


Schéma 61

Nous avons alors essayé de silyler **133** dans des conditions plus classiques. Mis en présence de chlorure de triéthylsilyle et de 2,4,6-collidine dans la DMF, **133** forme le produit désiré **147** avec un rendement moyen de 38% (schéma 62). Ce dérivé ne donne avec le DAST que des produits de dégradation que nous n'avons pu identifier.

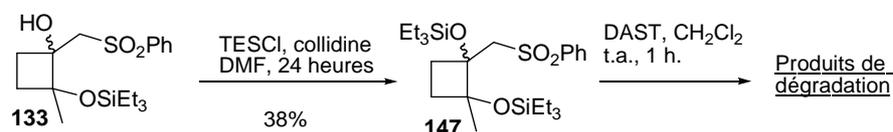


Schéma 62

De la même manière, nous avons tenté de préparer le dérivé TBS **148**. Le TBDMSCl et la 2,4,6-collidine ne donnent aucune réaction (schéma 63). Par contre, avec le triflate correspondant (TBDMSOTf), on isole, à partir de **133**, le dérivé *bis*-silylé **148** avec un rendement de 52%. Dans les deux

cas, c'est-à-dire **147** et **148**, le rapport d'isomères est le même pour le dérivé *bis*-silylé que pour la sulfone initiale (*trans/cis* = 72 : 28).

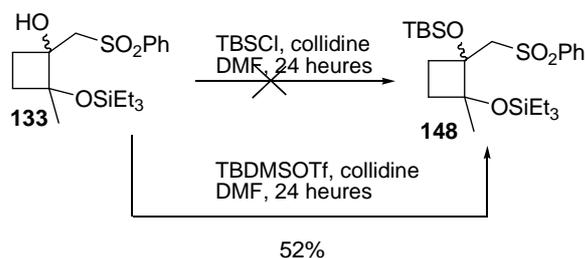


Schéma 63

La désilylation sélective de **148** pour obtenir **149** s'est avérée plutôt délicate : nous n'avons pu prévenir la formation du diol **135**. L'important cependant était d'obtenir une quantité suffisante de produit monosilylé **149** pour pouvoir le mettre en réaction avec le DAST. Mis avec le TBAF dans le THF à 0°C, le dérivé monosilylé **149** a pu être isolé avec un rendement de 54%, à côté du diol **135** (40%) (Schéma 64).

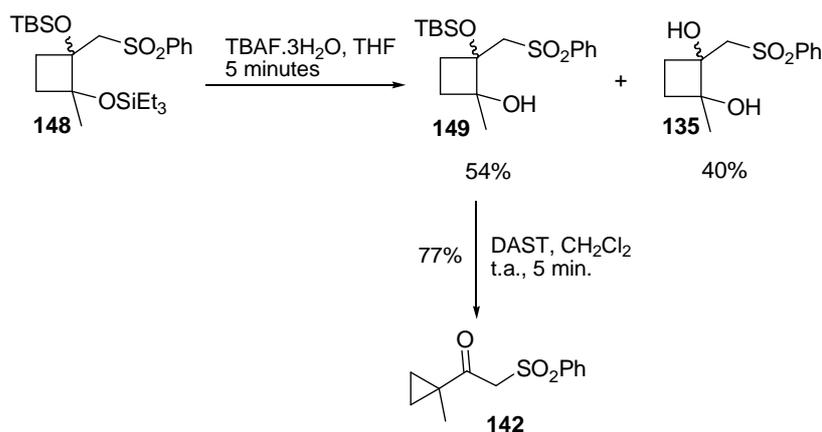


Schéma 64

Comme on pouvait le supposer, traité par un équivalent de DAST dans les mêmes conditions que précédemment, le composé **149** fournit de façon très propre la cétosulfone **142** (77%).

Nous avons également regardé si ces réarrangements pouvaient s'appliquer à d'autres diols 1,2, en particulier le pinacol (schéma 65).

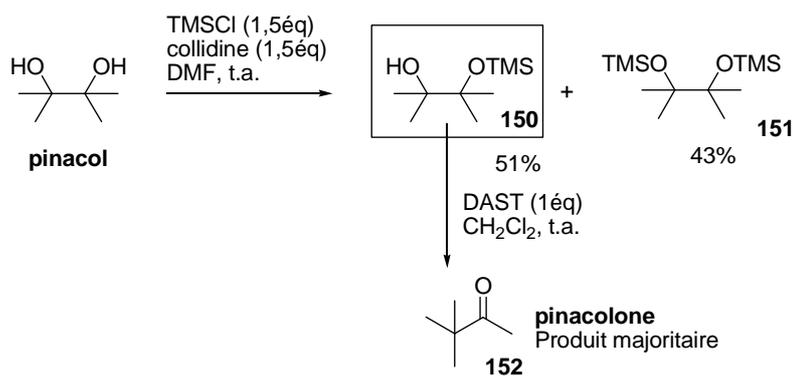


Schéma 65

Mis à réagir avec du chlorure de triméthylsilyle et de la collidine dans de la DMF, le pinacol donne le produit de monosilylation **150** (51%) et celui de *bis*-silylation **151** (43%), ces deux produits étant bien sûr facilement séparés par chromatographie. Quand le dérivé monosilylé **150** est mis en présence de DAST dans le dichlorométhane, il se forme un produit moins propre que dans nos expériences précédentes. Cependant, l'analyse par RMN du produit brut de cette réaction indique clairement qu'il est très majoritairement constitué de pinacolone **152**, identifié par comparaison (RMN, CPG) à un échantillon authentique.

En *conclusion*, le DAST apparaît comme un excellent réactif pour réarranger de façon convergente l'hydroxysulfone **133** en cétone cyclopropanique **146**. L'obtention de la sulfone isomère **142** dans ces conditions nécessite de convertir **133** en **149**, ce qui nuit bien sûr à l'efficacité du procédé. Une solution plus élégante de ce problème est fournie ci-après.

Réarrangement par un système DBU/TosF

L'arylsulfonylation des alcools s'effectue le plus classiquement en mélangeant dans la pyridine le chlorure de sulfonyle et le substrat mais d'autres conditions sont possibles : on peut, notamment, opérer dans un système biphasique (Cf. tableau 1) soude aqueuse/solvant organique. Alors que dans le second cas le rôle de la base est d'activer l'alcool (catalyse basique), dans le premier il peut y avoir également activation du chlorure d'acide via la formation d'un ion sulfonylpyridinium (catalyse nucléophile) (Schéma 66).

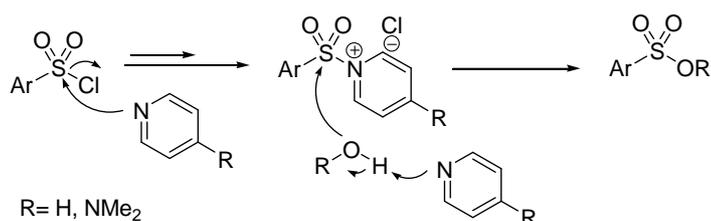


Schéma 66

S'il est correct, ce mécanisme justifie l'emploi parfois recommandé de la DMAP comme co-réactif. Une évidence indirecte d'une telle catalyse est fournie par les travaux de Vilkas^[219] et de Ruasse,^[220] qui tous les deux ont mis évidence, en particulier par une étude cinétique, la réactivité particulièrement importante d'un ion sulfonylammonium avec les réactifs nucléophiles. Le chlorure de *p*-tolylsulfonyle formé par action de *N*-méthyl-imidazole sur le chlorure de tosyloxy donne, avec les amines, des sulfonamides plus rapidement que les chlorures correspondants.

De façon intéressante, ils montrent que la catalyse de la sulfonation des amines dans ces conditions résulte principalement de la formation de ce sel (catalyse nucléophile) et non d'une activation de l'amine (catalyse basique) ; ils concluent, de façon subsidiaire, que cette catalyse par les dérivés de l'imidazole présente une forte analogie avec le processus biologique d'acylation, pour lequel la formation d'un intermédiaire acylimidazolium est fortement soupçonnée.

En conclusion de ces études, Vilkas propose comme réactif sulfonyle un fluorosulfonate de sulfonylimidazolium qu'il obtient en condensant le chlorure de *tris*-isopropylphénylsulfonyle avec un excès d'imidazole selon un protocole connu,^[221] puis en traitant le sulfonylimidazole formé avec le fluorosulfonate de méthyle (Schéma 67).

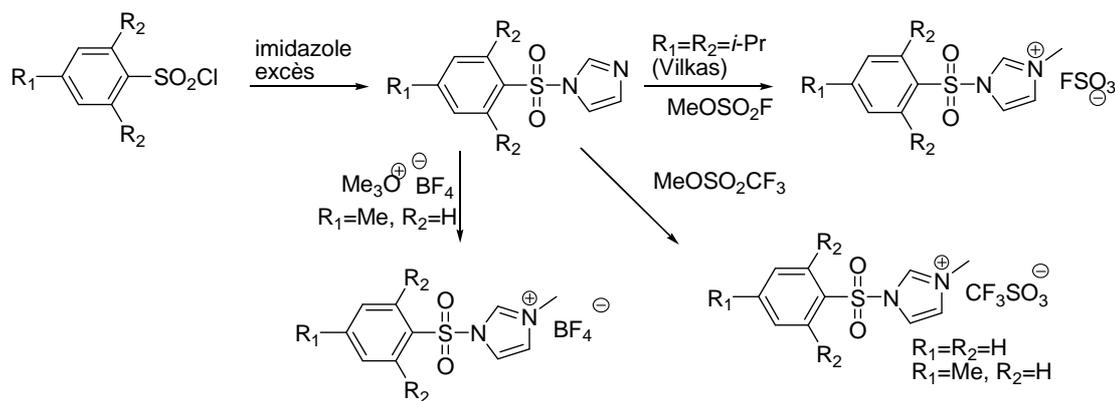


Schéma 67

D'autres agents méthylant sont utilisables. Une vingtaine d'années plus tard, Rapoport,^[221] qui, soit dit au passant, ne mentionne absolument pas dans sa publication les travaux de Ruasse et de Vilkas, propose un triflate correspondant. Il prépare *in situ* le réactif par action du triflate de méthyle sur le benzène (ou toluène)-sulfonylimidazole puis ajoute l'alcool. Les sulfonations sont très rapides dans ces conditions et, bien que ce réactif se soit montré inefficace dans le cas de l'hydroxycétone **129** (vide supra), il permet de tosyler très efficacement des alcools encombrés, comme par exemple le menthol (95%). La combinaison TosCl.N -méthylimidazole est également utilisable^[222] et l'ensemble de ces résultats montre clairement que le *N*-méthylimidazole catalyse efficacement, selon toute vraisemblance par formation d'un ion sulfonylimidazolium, l'arylsulfonation des alcools (ou des amines) par les chlorures d'arylsulfonyle ; par analogie, on peut raisonnablement assumer que des bases azotées

apparentées comme les guanidines ou le DBU, et même la DMAP, sont susceptibles d'induire le même processus catalytique.

Ceci étant établi, une solution commode à notre problème de régression de cycle aurait été de traiter l'hydroxysulfone silylée **133** par un mélange de fluorure de tosyloxy (ou autre fluorure de sulfonyle) et de *N*-méthylimidazole. A supposer que ce fluorure réagisse comme le chlorure correspondant et donne un fluorure de sulfonylimidazolium, la sulfonylation sélective du groupe OTES pouvait être envisagée, un excès de base provoquant alors le réarrangement souhaité (Schéma 68).

Hypothèse mécanistique :

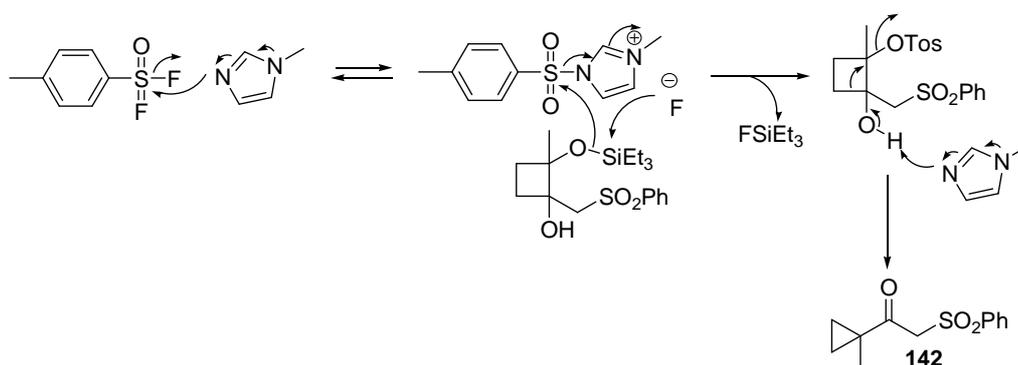


Schéma 68

Une incertitude est la réactivité de tels fluorures. Les chlorures de sulfonyle sont plus réactifs que les bromures, eux-mêmes plus réactifs que les fluorures. Ils peuvent, cependant, être utilisés comme agents de sulfonylation : on les utilise en biologie pour sulfonyler les groupes amino de protéines pour la simple raison qu'ils ne s'hydrolysent pas en milieux aqueux. Il a même été montré que des alcools primaires (ou leurs dérivés silylés) pouvaient être convertis en fluorures d'alkyle correspondants par traitement avec du fluorure de tosyloxy (ou de mésyloxy) en présence de TBAF en excès et de tamis moléculaire dans le THF à reflux plusieurs heures (Schéma 69).^[223] Plus intéressant pour nous encore, les mêmes fluorures sont obtenus en réagissant des alcools silylés avec le fluorure de nonaflyle et le DBU^[224] !

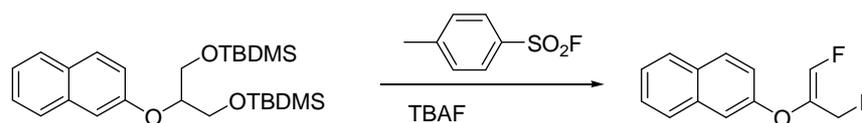


Schéma 69

Nous décrivons ci-après comment la sulfone **133** peut être convertie presque quantitativement en sulfone **142** par action du fluorure de tosyloxy.

Le fluorure **153** a été facilement préparé en traitant du chlorure de tosylé par KF dans l'acétonitrile.^[225]

Lorsqu'on met à réagir la sulfone **133** avec ce fluorure et le *N*-méthylimidazole dans l'acétonitrile, aucune réaction n'a lieu après plusieurs heures, le même résultat étant observé avec la pipéridine, la DMAP, la 2,4,6-collidine ou la triéthylamine.

Par contre, traité par un excès de DBU et de fluorure de tosylé (4 éq. chaque), toujours dans l'acétonitrile, il se forme un nouveau produit et après une nuit à température ambiante on isole, après une hydrolyse classique suivie d'une chromatographie, un produit unique (Rdt 92%) qui se révèle être le cétosulfone **142** par son analyse RMN (Schéma 70). Une confirmation de cette structure est obtenue par sa conversion ultérieure en phytal **106** (Cf. 4-VI).

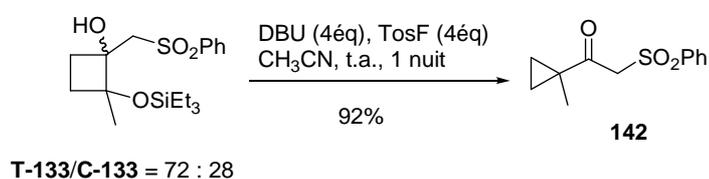


Schéma 70

Il est remarquable que les deux isomères **C-133** et **T-133** se réarrangent dans ces conditions. Il ne semble pas qu'il y ait équilibration de ces deux isomères. La seule hypothèse est donc que les tosylates supposés se former intermédiairement se réarrangent tous deux très facilement. On ne peut bien sûr pas vérifier cet aspect puisqu'on ne dispose pas des deux purs.

Nous avons tenté de tosyler la cétone **131** dans ces conditions : le seul produit isolé, après « work-up », est l'hydroxycétone **129**. Par contre, le réactif se révèle excellent pour convertir un alcool primaire silylé en tosylate correspondant (Schéma 71) : avec le dérivé O-TMS **154**, le rendement est quantitatif. D'autres exemples sont en cours d'étude au laboratoire.

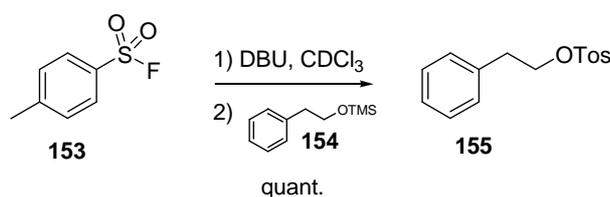


Schéma 71

VI. Accès au squelette phytyle par une stratégie C-14 + C-6

VI.1. Stratégie envisagée

Ayant établi un accès particulièrement efficace au synthon **142** à partir de la 2,3-pentanedione en seulement 4 étapes, nous avons décidé de laisser tomber les plans précédents pour nous consacrer à celui représenté dans le schéma 72 : la sulfone **142** possède des hydrogènes très acides et, de ce fait, doit être condensable avec un ester allylique tel que **156** par réaction de Tsuji-Trost.^[226]

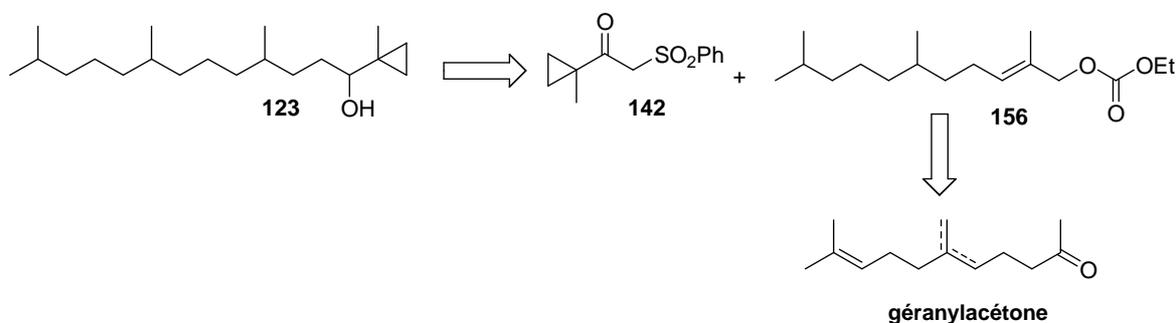


Schéma 72

Cet ester devait lui-même être aisé à obtenir à partir de la géranylacétone en utilisant la procédure époxydation/isomérisation utilisée dans les chapitres précédents. Nous confirmons la faisabilité d'un tel plan.

VI.2. Résultats

VI.2.1. Etude modèle de la réaction de Tsuji-Trost

Avant de se lancer dans la synthèse du carbonate **156**, nous avons jugé bon d'étudier brièvement la réactivité du synthon **142** pour un couplage au palladium. Pour cela nous avons préparé le carbonate **158** à partir de l'alcool méthallylique **157** (schéma 73).

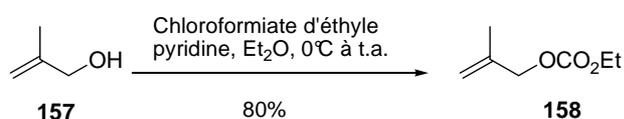
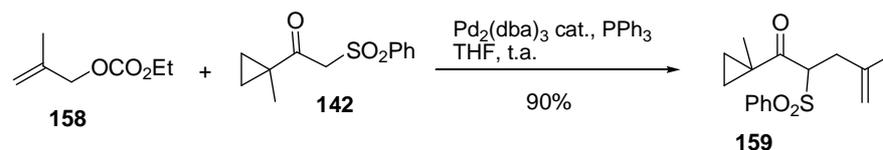


Schéma 73

Le couplage, catalysé par Pd₂(dba)₃^[226] fraîchement préparé,^[227] du carbonate **158** avec la cétosulfone **142** en présence de triphénylphosphine dans le THF à température ambiante donne avec un très bon rendement le produit de couplage **159** (schéma 74).

VI.2.2. Accès au carbonate **156**

Rassuré par ce résultat, nous avons alors entrepris la synthèse du carbonate **156** en hydrogénant (Pd/C) dans l'acétate d'éthyle la géranylacétone industrielle (souillée d'un régioisomère). On obtient alors quantitativement la cétone **139** (schéma 75).

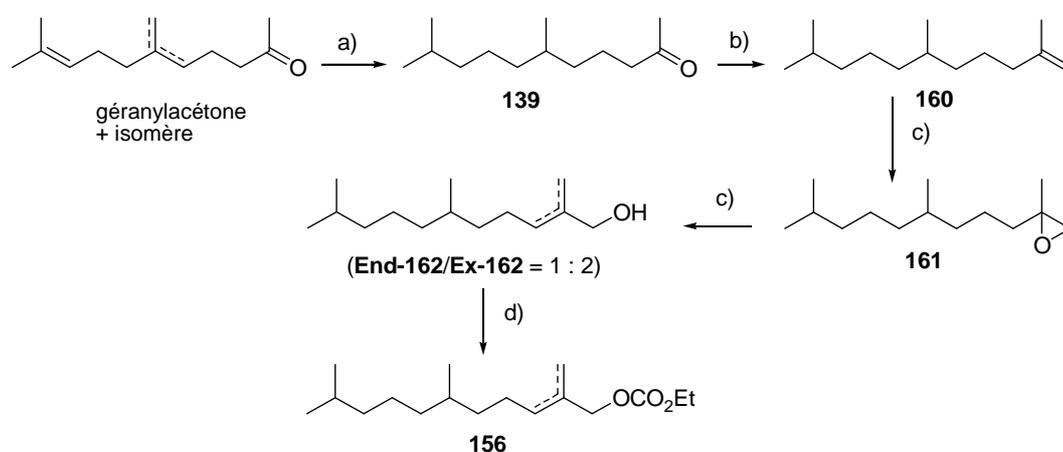
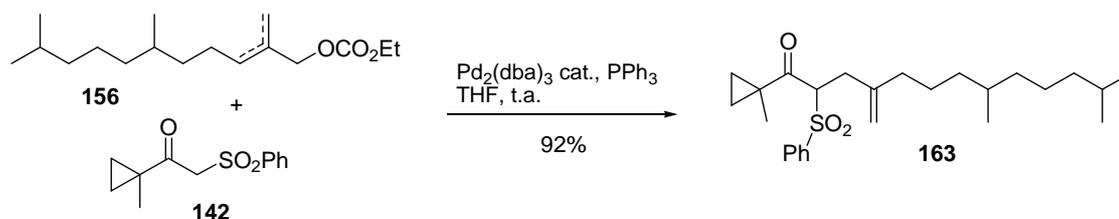


Schéma 75. Conditions : a) H₂, Pd/C, AcOEt (quant.) ; b) Zn⁰, CH₂I₂, TiCl₄, THF, t.a. (71%) ; c) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C (85%) ; d) Al(Oi-Pr)₃, toluène, 110°C (97%) ; e) Chloroformiate d'éthyle, pyridine, Et₂O, 0°C→t.a. (89%).

Cette cétone est facilement convertie en oléfine **160** en utilisant un méthylènetitane généré à partir d'iodure de méthylène dans des conditions décrites par Takai^[228] ; **160** est obtenu pur avec un rendement de 71%. Son époxydation au *m*-CPBA dans le dichlorométhane suivie d'un traitement à l'isopropylate d'aluminium de l'époxyde **161** formé donne un mélange de deux alcools régioisomères, **End-162** et **Ex-162** (**End-162/Ex-162** = 1 : 2 ; RMN et CPV) lesquels fournissent les carbonates mixtes **156** correspondants (89%) par traitement au chloroformiate d'éthyle.

VI.2.3. Synthèse d'un précurseur du phytal **106**

Le couplage au palladium du synthon **142** avec les carbonates **156** a été réalisé en utilisant les mêmes conditions que précédemment (Pd₂(dba)₃, PPh₃) (Schéma 76). La cétosulfone **163** est obtenue avec un très bon rendement (92%).



Il est remarquable que seul cet isomère soit obtenu ; nous n'avons d'autre explication qu'un équilibre du complexe π -allyle intermédiaire. Nous n'avons pas cherché à faire de détail et avons hydrogéné en présence de nickel de Raney[®] (activé en large excès dans l'éthanol) cette cétosulfone en vue d'obtenir directement **164** (Schéma 77). Le seul ennui est qu'un peu du produit d'ouverture de cycle **165** se forme dans ces conditions.

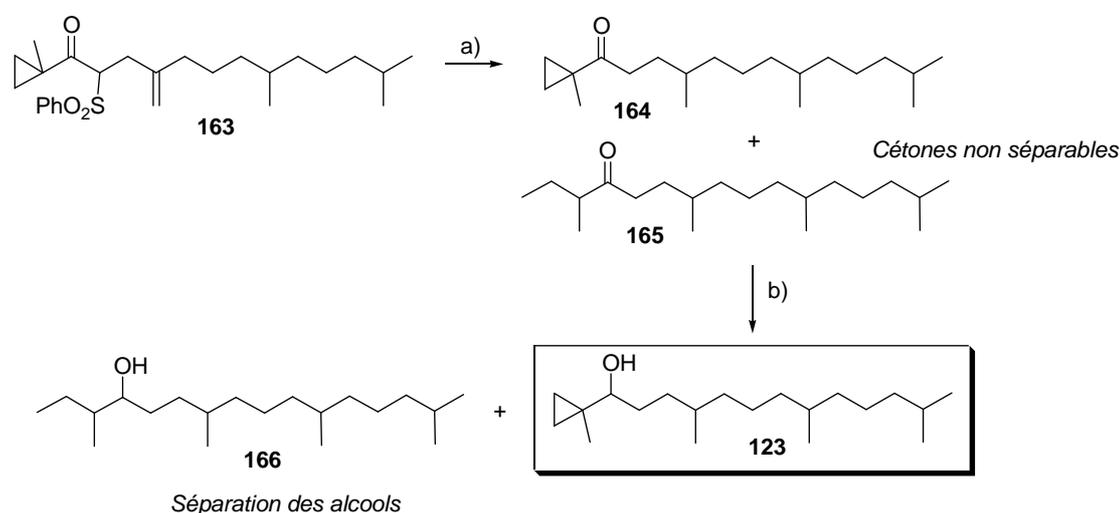


Schéma 77. Conditions : a) Ni de Raney[®], EtOH, 30°C ; b) LiAlH₄, THF, t.a. (**123** : 69% ; 2 étapes); (**166** : 29% ; 2 étapes).

La réduction au LAH de ce produit brut fournit, après chromatographie, l'alcool **123** que nous avons déjà converti en phytal **106**. Cette synthèse de l'alcool **123** établit donc le synthon **142** comme un intermédiaire utile pour la synthèse du phytal.

VII. Conclusion du chapitre 4

La synthèse du phytal **106**, précurseur intermédiaire pour la synthèse du (all-*rac*)-tocophérol, a pu être réalisée efficacement à partir du 2-méthylglutaronitrile **104** (2-MGN) via l'utilisation en particulier du réarrangement de Julia-Johnson.

L'obtention de l'acide méthylcyclopropanique carboxylique **130** ou de son ester méthylique **105** n'a pas pu être réalisé par réarrangement de l'hydroxycyclobutanol **129** ou de son dérivé silylé **131**. De plus, il s'est avéré extrêmement difficile de tosyler cet alcool tertiaire.

Cependant, des applications intéressantes ont été développées à partir du dérivé silylé **131**. En effet, il est possible d'obtenir efficacement des β -hydroxysulfones par condensation de sulfones sur la cétone **131**. La régression de cycle de ces hydroxysulfones a pu être réalisée de différentes façons.

Comme cela est décrit dans la littérature, la régression de cycle des cyclobutanediols *trans* (mono-silylé ou pas) est réalisée de façon efficace en présence d'éthérate de BF_3 pour donner la cétosulfone **142** ; de même, en présence de POCl_3 dans la pyridine, la sulfone cyclobutanediol **T-135** se réarrange.

Le DAST dont l'utilisation dans le domaine est originale, apparaît être efficace, cependant : les diols *trans* **T-133** et *cis* **C-133** se réarrangent pour donner une cétosulfone unique **146**. Un moyen très efficace pour le réarrangement de la même sulfone **133** a également été trouvé. Il implique, selon toute vraisemblance, la génération *in situ* d'un fluorure de sulfonylammonium par action du DBU sur le fluorure de tosyloxy. De façon intéressante, cette méthode permet de convertir aussi bien le dérivé *cis* que le *trans*.

Enfin, la β -céto-sulfone cyclopropanique **142** a été démontrée comme synthon utile, notamment pour préparer l'alcool cyclopropanique **123** et donc le phytal **106**.

Chapitre 4 - Bibliographie

- [177] Sala-Jung, N. Thèse ULP **2004**.
- [178] Milenkov, B.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta.* **1987**, *70*, 308 ; W, lchi, R.; Bienz, S.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta.* **1985**, *68*, 484 ; Migani, G.; Morel, D.; Grass, F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 505.
- [179] Brady, S.F.; Ilton, M.A.; Johnson, W.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2882-2889 ; Johnson, W.S.; Li, D.J. Faulkner, S.F. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6225-6226. Pour une revue sur le réarrangement de cyclopropane, voir : Sarel, S.; Yovell, J.; Sarel-Imber, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 577-588.
- [180] a) Conia, J-M.; Ripoll, J-L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 773 et publications précédentes dans la même serie ; b) J.M. Conia, J. Salaun, *Acc. Chem. Research* **1972**, *5*, 33-40 ; c) Conia, J-M.; Barnier, J-P.; Denis, J-M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1397-1403 ; Conia, J-M.; Robson, M.J. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 505-516 ; Conia, J-M.; Barnier, J-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 285-290. Pour d'autres réarrangements, voir par exemple : Ihara, M.; Taniguchi, T.; Tokumaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8092-8100 ; Yamazaki, S.; Taneka, M.; Imore, T.; Norimoto, N.; Kumagai, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6546-6551.
- [181] a) W.H. Urry, D.J. Trecker, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 118-119 ; W.H. Urry, J.C. Dugan, M. Pai, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5785-5787 ; b) W.H. Urry, D.J. Trecker, D.A. Winey, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *14*, 609-613 ; N. Turro, T. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5651-5652 ; c) W.H. Urry, J.C. Dugan, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *44*, 4197-4200 ; d) N.K. Hamer, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 473-474 ; N.K. Hamer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1983**, 61-64 ; e) G. Olovsson, J.R. Scheffer, J. Trotter, C. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6549-6552. Pour une revue sur la photochimie des 1,2-dicétones, voir : Rubin, M.B. *Topics in Current Chemistry* **1985**, 1-56.
- [182] Zibuck, R.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *71*, 237-240 ; Lai, S.; Lee, D.G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9879-9887.
- [183] Hubbs, J.C.; Attride, D.C.; Boaz, N.W.; Ciula, J.C.; Maddox, J.T.; Nabih, T.; Nottingham, W.D.; Spencer, D.C. Application Number : PCT/US01/22704, Publication date : 07.02.2002, Publication Number : WO 02/10116 A2.
- [184] a) Schwarze, W.; Kleemann, A.; Rimmel, H.; Hohn, W. Application Number : 80 20394, Publication date : 17.04.1981, Publication Number : 2467190 ; b) Cannon, G.W.; Santilli, A.A.; Shenian, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1660-1666 ; c) Julia, M.; Julia, S.; Bermont, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 304-312 ; d) Bunce, S.C.; Kent, R.A. *Organic Prep. and Proc. Int.* **1974**, *6*, 193-196 ; e) Lampman, G.M.; Horne, D.A., Hager, G.D. *J. Chem. Eng. Data* **1969**, *14*, 396-397.
- [185] Pour une revue voir : Salaun, J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1247-1270.
- [186] Julia, M.; Julia, S.; Noël, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 1708-11.
- [187] Kudo, N.; Taniguchi, M.; Sato, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 699-702.
- [188] Marshall, P. *J. Chem. Soc.* **1891**, 875 ; Booseren *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1923**, *32*, 29 ; Corey, E.J.; Balanson, R.D. *Heterocycles* **1976**, *5*, 445-470.
- [189] Eaton, K.E.; Xiang, Y.; Gilardi, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10195-10202.
- [190] Johnson, W.K.; Pollart, K.A. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4092-4095.
- [191] Schlosser, M.; Bossert, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6287-6292.
- [192] Kobayashi, M.; Kondo, M.; Osabe, K.; Mitsuhashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2331-2341.
- [193] Flore Querré, rapport de DEA COMS, ULP (2003).
- [194] Rebrovic, L.; Koser, G.F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2462-72.
- [195] Griesbeck, A.G.; Heckroth, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 396.
- [196] Yang, N.C.; Yang, D.-D.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2913.
- [197] Voir par exemple : Sugimura, T.; Paquette, L.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3017 ; Griesbeck, A.G.; Heckroth, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 396-401 ; Pedrosa, R.; Andrés, C.; Nieto, J.; del Pozo, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1408-1416.

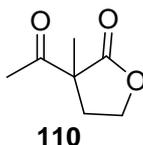
- [198] Avyama, H.; Sakamoto, M.; Kiuvabara, K.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1958-1964 ; Toda, F.; Miyamoto, H.; Inora, M.; Yasaka, S.; Matijasic, I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2728-2732.
- [199] Hu, S.; Neckers, D.C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7827-7831.
- [200] Huisgen, R.; Davis, B.; Marikawa, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 826.
- [201] Bishop, R.; Hamer, N.K. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1197 ; Burkoth, T.; Ullman, E. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 145.
- [202] Bloomfield, J.J.; Nelke, J.M. *Organic Syntheses* 1977, *57*, 1-7.
- [203] Lai, S.; Lee, D.G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9879-9887 ; Srinivasan, D.G.; Lee, D.G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1574 ; Khan, N.A.; Newman, M.S. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1063-1065.
- [204] Walker, L.F.; Bourghido, A.; Connoly, S.; Wills, M. *J. Chem. Soc. Perkin I* **2002**, 965-981.
- [205] Ishihara, J.; Ishizaka, T.; Tomoko, S.; Suzuki, T.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7855-7858 ; Suzuki, K.; Nakata, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3943-3946 ; Zibuck, R.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *71*, 237-240 ; Mori, Y.; Nogami, K.; Kouichi, H.; Hayashi, H.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9050-9060 ; Mori, Y.; Hayashi, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1789-1797 ; Crich, D.; Pavlovic, D.; Wunch, D.J. *Synth. Comm.* **1999**, *29*, 359-377.
- [206] Torii, S.; Inokuchi, T.; Hirata, Y. *Synthesis* **1987**, 377-379.
- [207] a) D. Taber et al., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4004-4006 ; b) Rapoport et al., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4775-4777.
- [208] D. Uguen, P. Breuilles, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 705.
- [209] Gathing, S.C.; Jackson, J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8655-8656.
- [210] Nicolle, X.; Uguen, D. résultats non publiés.
- [211] Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis* ; Pergamon Press : oxford, **1986** ; Curran, D.P. *Synthesis* **1988**, 417 ; Curran, D.P. *Synthesis* **1988**, 479 ; Curran, D.P. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 ; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon : Oxford, **1991**, 715.
- [212] Takai et al., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7990-7991 ; Takai et al., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8728-8729.
- [213] Pétrier, C.; Dupuis, C.; Luche, J-L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3149-3152.
- [214] Seules des condensations à l'aide de sels chromeux ou d'indium sont décrites, par exemple voir : Tashtoush, H.I.; Sustmann, R. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1759-1762 ; Miyabe, H.; Ueda, M.; Nishima, A.; Naito, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4227-4235.
- [215] Posner, G.H.; Chapdelaine, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8208-8214 ; G.H. Posner, M.J. Chapdelaine, A.W. Runquist, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1202-1208.
- [216] Mancuso, A.J.; Swern, D. *Synthesis*, **1981**, 165-185.
- [217] Rocek, J.; Radkowsky, A.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2986-2988 ; Hasan, F.; Rocek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 534-539 ; Wiberg, K.B.; Mukherjee, S.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6647-6651.
- [218] Kirihara, M. et al. *J. Chem. Research (S)* **1998**, 652-653.
- [219] Monjoint, P.; Laloi-Diard, M.; Vilkas, M. *C.R. Acad. Sci. Ser. C.* **1971**, *273*, 1177-1179, et références citées ; Vilkas, E. *Bull. Soc. Chim. Fr* **1978**, 37-38.
- [220] Monjoint, P.; Ruasse, M.-F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3185-3186.
- [221] Rapoport, H.; O'Connell, J.F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4775-4777 ; Pearson, W.H.; Mans, D.M.; Kampf, J.W. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3099-3102 ; Weiss, R.; Puhlofer, F. *Zeitschrift fuer Naturforschung* **2001**, *56*, 1360-1368 ; *Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 33188 ; Baldwin, J.E.; Field, R.A.; Laurence, C.L.; Lee, V.; Robinson, J.K.; Schofield, C.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4649-4652.
- [222] Voir, par exemple : a) Higashi, F.; Ozawa, M.; Chang, T.C. *J. Polymer. Sci.* **1985**, *23*, 1361-1367 ; b) Titov, E.V.; Makarova, R.A.; Rybachenko, V.I.; Goncharova, L.D. *Toeretisch. Eksp. Khim.* **1983**, *19*, 116-120 ; *Chem. Abstr.* **1983**, *19*, 116-120.
- [223] Shimizu, M.; Nakahara, Y.; Yoshioka, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4207-4210 ; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 867-868 ; Ashton, T.D.; Scammels, P.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3361-3363.
- [224] Silhar, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Hocek, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3001-3007 ; Decreau, R.A.; Mason, C.M. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4369-4385 ; Nique, F.; Moratille, C.; Roussel, P.; Bousquet, J. Brevet français 2854403 (2004) ; *Chem. Abstr.* **2004**, *141*, 395715 ; Chen, L.;

- Ding, K.; Tian, W.-S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **2003**, 838-839 ; Yin, J.; Zarkorosky, D.; Devin, S. ; Thomas, D.W., Zhao, M.M.; Huffman, M.A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1465-1468 ; Bennua-Skalmoroski, B.; Vorbrueggen, H. *Nucleosides and Nucleotides* **1996**, *14*, 739-742 ; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2611-2614 ; Marson, C.M.; Decreau, R.A.; Smith, K.E. *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 2125-2135 ; Bohlmann, R.; Kuenzer, H.; Nubemeyer, R.; Zopf, D. German Patent 10104327 (2002) ; *Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 125316. Le système C₄F₉SO₂F.DBU a aussi été utilisé pour faire des époxydes à partir de diols : Klar, U.; Neef, G.; Vorbrueggen, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7497-7498.
- [225] Ishikawa, N.; Kitazume, T.; Yamazaki, T.; Moshida, Y.; Tatsuno, T. *Chem. Lett.* **1981**, 761-764.
- [226] Tsuji J. et al., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523-1529 ; Wilhelm, D. Thèse Pierre et Marie Curie, Paris VI, **1985**.
- [227] Conard, C.R.; Dolliver, M.A. *Organic Syntheses*, Wiley, New-York, **1988**, Collect. Vol. II, 167 ; Ukai, T.; Kawazura, H.; Ishii, Y. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *65*, 253-266.
- [228] Takai et al., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5579-5580.

Chapitre 4 – Partie expérimentale

2-acétyl-2-méthylbutyrolactone, 110

C₇H₁₀O₃
M. M.: 142,15g/mol
Huile incolore

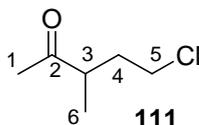
**Méthylation de la 2-acétylbutyrolactone 109**

Dans un bicol rodé de 500mL placé sous atmosphère d'argon et muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, la 2-acétylbutyrolactone **109** (32,0g, 0,25mol, 1éq.) et l'iodure de méthyle (18,7mL; 0,30mol, 1,2éq.) sont introduits. Le mélange est porté à 0°C puis une solution benzénique environ 1,5 N de *t*-amylate de sodium préparée parallèlement [27,5g, 0,25mol, 1 éq. de *t*-amylate de sodium dans 167mL de benzène chauffée à 60°C pour arriver à dissolution complète] est additionnée goutte à goutte. Il se forme une gomme jaune qui disparaît après 24 heures d'agitation. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Le milieu réactionnel est hydrolysé par ajout d'eau distillée (100mL) et on extrait au toluène (7x100mL). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure (2x100mL) et séchées sur Na₂SO₄. Après évaporation des solvants et distillation du résidu sous pression réduite, la 2-acétyl-2-méthylbutyrolactone **110** (23,2g, 0,163mmol, **65%**) est obtenue sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 7/3) = 0,36 (vanilline). **E_b (°C, 5mmHg) = 90**. **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) : δ** = 1,48 (s, 3H, CH₃) ; 1,90-2,05 (m, 1H, CH₂CH₂O) ; 2,27 (s, 3H, CH₃CO) ; 2,78-2,90 (m, 1H, CH₂CH₂O) ; 4,10-4,31 (m, 2H, CH₂CH₂O) ppm. **IR (CCl₄) : ν = 1770, 1710 cm⁻¹**.

5-chloro-3-méthylpentan-2-one, 111

C₆H₁₁ClO
M. M.: 134,60g/mol
Huile incolore

**Substitution-décarboxylation de la 2-méthyl-2-acétylbutyrolactone 110**

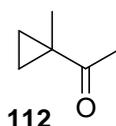
Dans un bicol de 25mL muni d'une ampoule à addition isobare et d'une colonne à distiller, un mélange d'acide chlorhydrique concentré à 37% (5 mL, 60mmol, 2,7éq) et d'eau (6mL) est porté à ébullition. La 2-méthyl-2-acétylbutyrolactone **110** (3,15g, 22mmol, 1éq) est ensuite ajouté ensuite progressivement via l'ampoule à addition en surveillant le dégagement gazeux. Une distillation vive s'établit durant l'addition, le distillat étant recueilli sous forme diphasique dans un ballon plongé dans de la glace. Lorsque la distillation est calmée, il est amené à neutralité par ajout de Na₂CO₃ puis on

extrait à l'éther (3x50mL). Après séchage sur Na₂SO₄, filtration sur papier et évaporation des solvants, le produit **111** (2,54g, 18,8mmol, **85%**) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) : δ = 1,12 (d, ³J_{H,H}=7,0Hz, 3H, CH₃⁶); 1,62-1,79 (m, 1H, CH⁴); 2,07-2,24 (m, 1H, CH⁴); 2,17 (s, 3H, CH₃¹); 3,56 (t, ³J_{H,H}=5,6Hz, 2H, CH₂⁵) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃)** : 12,7 (CH₃⁶); 22,2 (CH₃¹); 33,1 (CH₂⁴); 42,0(CH₂⁵); 45,7 (CH³); 210,1 (CO) ppm. **IR (CCl₄)** : ν = 1714 cm⁻¹.

1-méthylcyclopropylméthylcétone, **112**

C₆H₁₀O
M. M.: 98,14g/mol
Huile incolore



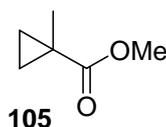
Cyclisation de **111**

Dans un tricol de 50mL muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition isobare, de la potasse commerciale solide à 85% en masse (12,8g, 194mmol, 1,2éq.) broyée en poudre fine dans un mortier est introduite puis la chlorocétone **111** (21,6g, 160mmol, 1éq.) est ajoutée en trois fois entrecoupées d'addition d'eau distillée (3x2mL). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 70°C durant 3 heures puis le mélange est refroidi à 0°C et dilué avec de l'eau (15mL). Le pH est ramené à 7 par ajout d'une solution aqueuse de H₂SO₄ 1N (20mL). On extrait à l'éther (7x30mL). Les phases organiques combinées sont séchées durant une nuit sur Na₂SO₄. Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, le résidu huileux jaune obtenu est purifié par distillation à pression atmosphérique pour donner la cétone attendue **112** (12,9g, 131mmol, **82%**).

R_f (benzène) = 0,29 (KMnO₄). **E_b (°C, 760mmHg)** = 126. **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃)** : δ = 0,67-0,73 (m, 2H, 1 CH₂ cyclopropanique); 1,16-1,20 (m, 2H, 1 CH₂ cyclopropanique); 1,29 (s, 3H, CH₃ sur le cyclopropane); 2,02 (s, 3H, CH₃CO) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃)** : 17,8 (2 CH₂ cyclopropaniques); 19,8 (CH₃ sur le cyclopropane); 25,5 (CH₃CO); 26,9 (C quaternaire cyclopropanique); 209,7 (CO) ppm. **IR (CCl₄)** : ν = 3090, 1690 cm⁻¹.

1-méthylcyclopropanecarboxylate de méthyle, **105**

C₆H₁₀O₂
M. M.: 114,14g/mol
Huile incolore



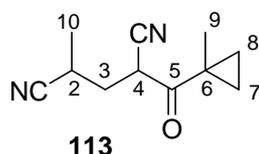
Réaction haloforme suivie d'une estérification au diazométhane

Dans un bicol de 100 mL, on introduit une solution de soude préparée à partir de soude en pastilles (2g, 0,05mol, 10éq) et d'eau distillée (20mL) et on la refroidit à 0°C avant de lui ajouter du dibrome (0,79mL, 15,3mmol, 3éq). La cétone **112** (0,5g, 5mmol, 1éq) est ensuite ajoutée. Après 2 heures d'agitation à 0°C, l'excès d'oxydant est détruit par ajout de bisulfite de sodium jusqu'à pH=8 (3,4g) après quoi les volatiles sont distillés. La phase aqueuse résiduelle est ensuite portée à pH 2 par ajout d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 1N (27mL) puis extrait à l'éther (4x15mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄ durant une nuit puis les solvants sont évaporés pour fournir une huile que l'on remet en solution dans de l'éther. Cette solution est refroidie à 0°C et une solution étherée de diazométhane 0,45M est ajoutée jusqu'à ce qu'une couleur jaune caractéristique persiste. L'excès de diazométhane est détruit par ajout de quelques gouttes d'acide acétique. La solution étherée ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, les solvants sont évaporés puis le résidu est distillé pour fournir l'ester **105** (0,291g, 2,5mmol, **50%**).

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) : δ = 0,61-0,66 (m, 2H, 2H cyclopropaniques); 1,17-1,21 (m, 2H, 2H cyclopropaniques); 1,18 (s, 3H, CH₃ sur le cyclopropane); 3,62 (s, 3H, CO₂CH₃) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃)** : 17,5 (2 CH₂ cyclopropaniques); 19,7 (CH₃ sur le cyclopropane); 20,6 (C quaternaire cyclopropanique); 51,7 (CH₃O); 179,9 (CO) ppm.

2-méthyl-4-(1-méthylcyclopropanecarbonyl)pentanedinitrile, 113

C₁₁H₁₄N₂O
M. M.: 190,24g/mol
Huile jaune



Condensation du 2-MGN **104 sur le 1-méthylcyclopropanecarboxylate d'éthyle **105****

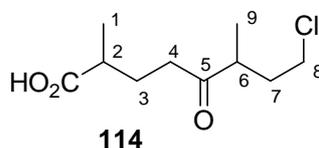
Dans un tricol rodé de 100 mL surmonté d'un réfrigérant à boules relié à une rampe vide/argon et muni d'une ampoule à addition avec système égalisateur de pressions, on introduit du NaH ≈ 60 % en masse (1,61g, 40,3mmol, 1,57éq). La suspension est lavée avec de l'hexane distillé et séchée sous vide. On ajoute du THF anhydre (26mL) et, goutte à goutte, un mélange de l'ester méthylique **105** (3,27g, 25,5mmol, 1éq) et de 2-MGN **104** (5,52g, 51,0mmol, 2éq) dans le THF anhydre (7mL). Le milieu réactionnel est porté à reflux durant 14 heures, après quoi un mélange 1/1 d'eau distillée et de méthanol (60 mL) est ajouté. Les solvants sont évaporés jusqu'à obtention d'une suspension aqueuse que l'on lave par du dichlorométhane (2x25 mL). La phase aqueuse est ensuite refroidie à 0°C puis acidifiée par ajout d'une solution aqueuse d'HCl 1M jusqu'à pH 1. On extrait avec du dichlorométhane (8x30mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure

(100mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, le cétodinitrile **113** est obtenu sous la forme d'une huile jaune (3,72g, 19,5mmol, **77%**) que l'on utilise telle quelle pour la réaction suivante.

R_f (hexane/AcOEt : 3/2) = 0,33 (KMnO₄). RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 0,74-1,28 (2m, 4H, CH₂^{7, 8}); 1,39/1,44 (2d, ³J_{H,H} = 7,5Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,29/1,53 (2s, 3H, CH₃⁹); 1,95-2,40 (2m, 2H, CH₂³); 2,58-3,20 (2m, 1H, CH²) ; 3,83/3,89 (2dd, ³J_{H,H} = 5,6Hz, ³J_{H,H} = 8,9Hz/³J_{H,H} = 6,9Hz, ³J_{H,H} = 8,6Hz, 1H, CH⁴) ppm. RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères: 17,4/17,7/18,8 (CH₃^{9, 10}); 19,4/19,6/19,8/20,1 (CH₂^{7, 8}); 23,0/23,5 (CH²); 26,1/26,7 (C⁶); 32,1/32,9 (CH₂³); 35,1/37,1 (CH⁴); 115,6/120,8/120,9 (2CN); 200,0 (CO) ppm.

8-chloro-2,6-dimethyl-5-oxooctanoic acid, 114

C₁₀H₁₇ClO₃
M. M.: 220,69g/mol
Huile incolore



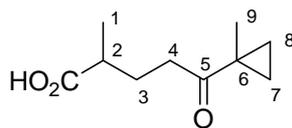
*Hydrolyse acide de **113***

Dans un ballon rodé de 10 mL surmonté d'un réfrigérant et relié à l'argon, on introduit du β-cétodinitrile **113** (500 mg, 2,63mmol, 1éq) et de l'acide chlorhydrique à 37% (5mL, 60mmol, 23éq). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 100°C durant 2 heures. Lorsque la réaction est finie (fin de dégagement gazeux), le milieu réactionnel est dilué avec de la saumure (10mL). On extrait avec de l'éther (5x10mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (25mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés et le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir le chloroacide **114** (416,3mg, 1,88mmol, **72%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 3/2) = 0,19 (KMnO₄). RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) : δ = 1,12 (d, ³J_{H,H} = 7,1Hz, 3H, CH₃⁹); 1,21 (d, ³J_{H,H} = 7,0Hz, 3H, CH₃¹); 1,64-1,96/2,08-2,25 (2m, 4H, CH₂^{3, 7}); 2,44-2,64 (m, 3H, CH², CH₂⁴); 2,85 (m, 1H, CH⁶); 3,49-3,57 (m, 2H, CH₂⁸); 9,15 (ls, 1H, CO₂H) ppm. RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) : 16,5/17,1 (CH₃^{1, 9}); 27,1/34,9/38,8 (CH₂^{3, 4, 7}); 43,0 (CH₂¹); 38,5 (CH²); 43,1 (CH⁶); 182,1 (CO₂H); 212,9 (C⁵) ppm.

2-methyl-5-(1-methylcyclopropyl)-5-oxopentanoic acid, 115

C₁₀H₁₆O₃
M. M.: 184,23g/mol
Huile orange

**115**

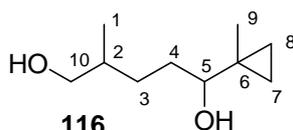
Cyclisation de **114**

Dans un ballon de 10mL muni d'un réfrigérant, le chlorocétoacide **114** (416,3 mg, 1,89mmol, 1éq) et de l'eau distillée (0,28mL) sont ajoutés à de la potasse commerciale solide à 15% d'eau (287mg, 4,35mmol, 2,3éq) préalablement broyée en poudre. Le milieu réactionnel est chauffé à 70°C durant 2 heures puis le mélange est refroidi à 0°C. Après dilution avec de l'eau (15mL), le pH est ramené à 7 par ajout d'une solution aqueuse de H₂SO₄ 1N (1,6mL). On extrait avec de l'éther (3x15mL). Les phases organiques réunies sont séchées durant une nuit sur Na₂SO₄. Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir le cétoacide **115** sous la forme d'une huile orange (281,3mg, 1,52mmol, **81%**).

R_f (hexane/Et₂O : 1/4) = 0,35 (KMnO₄). **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) :** δ = 0,67-0,73 (m, 2H, CH₂ cyclopropanique); 1,19 (d, ³J_{H,H} = 7,0Hz, 3H, CH₃¹); 1,17-1,24 (m, 2H, CH₂ cyclopropanique); 1,33 (s, 3H, CH₃¹⁰); 1,55-2,05 (m, 2H, CH₂³); 2,42-2,50 (m, 2H, CH₂⁴); 9,0 (ls, 1H, CO₂H) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) :** 18,1/18,2 (CH₂^{7,8}); 17,0/19,5 (CH₃^{9,10}); 26,4 (C⁶); 27,3/35,1 (CH₂^{3,4}); 38,4 (CH²); 182,0 (CO₂H); 211,4 (CO) ppm.

1-(1-méthylcyclopropyl)pentane-1,4-diol, **116**

C₁₀H₂₀O₂
M. M.: 172,26g/mol
Huile incolore

**116**

Réduction du cétoacide **115** par LiAlH₄

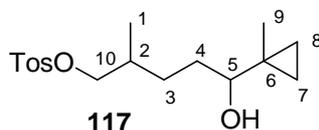
A une suspension de LiAlH₄ (442mg, 11,65mmol, 2,5 éq) dans du THF anhydre (20mL) à 0°C sous argon est additionnée au goutte à goutte une solution du cétoacide **115** (858mg, 4,66mmol, 1éq) dans du THF anhydre (25mL). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux durant une nuit sous atmosphère d'argon. Le milieu est alors dilué avec de l'éther (40mL) et de la saumure (6,3mL) est additionnée au goutte à goutte et sous vive agitation, de façon à *coller* l'alumine formée lors de l'hydrolyse sur la paroi du ballon. Le surnageant est décanté et le précipité blanc obtenu est trituré avec de l'acétate d'éthyle (2x20mL). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO₄.

Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour fournir le diol **116** (505mg, 2,93mmol, **63%**) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/4) = 0,26 (vanilline). RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères : δ = 0,24-0,34 (m, 4H, $\text{CH}_2^{7,8}$) ; 0,88/0,91 (d, $^3J_{\text{H,H}}=6,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,2\text{Hz}$, 3H, CH_3^1) ; 0,91 (d, $^3J_{\text{H,H}}=6,2\text{Hz}$, 3H, CH_3^9) ; 1,00 (s, 3H, CH_3^9) ; 1,06-1,69 (m, 5H, CH^2 , $\text{CH}_2^{3,4}$) ; 2,41 (ls, 2H, 2 OH) ; 2,73-2,81 (m, 1H, CH^5) ; 3,40-3,46 (m, 2H, CH_2^{10}) ppm. RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères : δ = 11,1/11,2/11,9/12,0 ($\text{CH}_2^{7,8}$) ; 16,4/16,9/17,1/17,2 ($\text{CH}_3^{1,9}$) ; 20,5/20,6 (C^6) ; 29,4/29,8/30,7/31,6 ($\text{CH}_2^{3,4}$) ; 35,3/35,9 (CH) ; 67,6/67,7 (CH^5) ; 79,0/79,5 (CH_2^{10}) ppm.

5-hydroxy-2-méthyl-5-(1-méthylcyclopropyl)pentyl 4-méthylbenzenesulfonate, 117

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$
M. M.: 326,45g/mol
Huile incolore



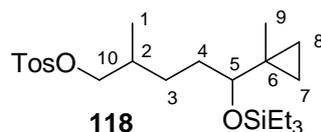
Monotosylation du diol 116

A une solution du diol **116** (195,1mg, 1,13mmol, 1éq) dans de la pyridine anhydre (1,3mL, 15,8mmol, 14éq) à 0°C est ajouté du chlorure de tosyle (216mg, 1,13mmol, 1éq) préalablement recristallisé dans l'hexane. Le milieu réactionnel est agité à 0°C durant 4 heures, après quoi on ajoute du tétraborate de disodium (une pointe de spatule) puis de l'eau (2 mL) afin de décomposer l'excès de chlorure de tosyle. Ce mélange est agité durant 30 minutes à température ambiante puis versé dans une solution d'acide chlorhydrique 1M glacée (30mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (4x10mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (2x20mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite pour fournir, après purification par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane), le tosylate **117** (251,8mg, 0,77mmol, **68%**) sous la forme d'une huile incolore visqueuse.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,37 (UV/vanilline). RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères : δ = 0,17-0,35 (m, 4H, $\text{CH}_2^{7,8}$) ; 0,85/0,86 (2d, $^3J_{\text{H,H}}=6,7\text{Hz}$, 3H, CH_3^1) ; 0,93 (s, 3H, CH_3^9) ; 1,02-1,55 (m, 5H, $\text{CH}_2^{3,4}$, OH) ; 1,67-1,82 (m, 1H, CH^2) ; 2,39 (s, 3H, ArCH_3) ; 2,65-2,71 (m, 1H, CH^5) ; 3,71-3,88 (m, 2H, CH_2^{10}) ; 7,29 (d, $^3J_{\text{H,H}}=8,1\text{Hz}$, 2H, CH^{Ar}) ; 7,73 (d, $^3J_{\text{H,H}}=8,1\text{Hz}$, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères : 11,2/11,3/11,7/11,8 ($\text{CH}_2^{7,8}$) ; 16,3/16,9/17,0 (2 $\text{CH}_3^{1,9}$) ; 20,3/20,5 (C^6) ; 21,6 (CH_3^{Tos}) ; 29,2/31,0 ($\text{CH}_2^{3,4}$) ; 32,8 (CH^2) ; 74,9 (CH_2^{10}) ; 78,8/79,0 (CH^5) ; 127,8/129,8 (CH^{Ar}) ; 132,9/144,6 (C^{Ar}) ppm.

2-méthyl-5-(1-méthylcyclopropyl)-5-(triéthylsilyloxy)pentyl 4-méthylbenzenesulfonate, 118

C₂₃H₄₀O₄SSi
M. M.: 440,71g/mol
Huile incolore

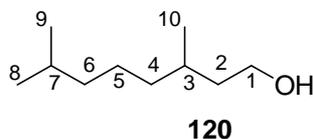
*Silylation de l'alcool **117***

Dans un ballon de 5mL placé sous atmosphère d'argon, on introduit l'alcool **117** (53,6mg, 0,16mmol, 1éq), du DMF anhydre (0,05mL) et de l'imidazole (31,3mg, 0,46mmol, 2,8 éq). Le mélange est refroidi à 0°C puis du chlorure de triéthylsilyle (0,035mL, 0,21mmol, 1,27éq) est ajouté goutte à goutte. On laisse agiter à 0°C durant 30 minutes puis on laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante. Après 3 heures, le milieu est dilué à la saumure (7mL) et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10mL). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (20mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient de dichlorométhane dans l'hexane) pour fournir le composé **118** (62,5mg, 0,142mmol, **86%**).

R_f (CH₂Cl₂) = 0,59 (UV/vanilline). RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 0,10-0,40 (m, 4H, CH₂^{7, 8}); 0,49-0,61 (m, 6H, CH₂^{TES}); 0,85-0,99 (m, 15H, CH₃^{TES, 1, 9}); 1,00-1,50 (m, 4H, CH₂^{3, 4}); 1,70-1,76 (m, 1H, CH²); 2,44 (s, 3H, CH₃^{Ar}); 2,74-2,79 (m, 1H, CH⁵); 3,74-3,92 (m, 2H, CH₂¹⁰); 7,29 (d, ³J_{H,H}=8,1Hz, 2H, CH^{Ar}); 7,73 (d, ³J_{H,H}=8,1Hz, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : 5,2 (CH₂^{TES}); 11,2 (CH₃^{TES}); 10,9/13,4/13,6 (CH₂^{7, 8}); 16,5/17,6 (CH₃^{1, 9}); 20,2/20,3 (C⁶); 21,6 (ArCH₃); 29,4/32,6 (CH₂^{3, 4}); 32,8 (CH²); 75,0 (CH₂¹⁰); 79,1 (CH⁵); 127,9/129,8 (CH^{Ar}); 133,1/144,6 (C^{Ar}) ppm.

3,7-diméthyl-octan-1-ol, 120

C₁₀H₂₂O
M. M.: 158,28g/mol
Huile incolore

*Hydrogénation sur Pd/C du géraniol*

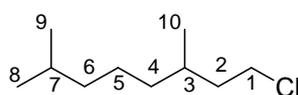
Dans un tricol de 1L muni d'une tête à hydrogéner le reliant à un gazomètre, d'un robinet rodé et d'un septum, on introduit de l'acétate d'éthyle (600mL) et du géraniol (50g, 324mmol, 1éq). Sous agitation efficace, on purge le montage à l'argon (3x1L) et on remplace le septum par un sabot contenant du palladium sur charbon (1g i.e. 2% en masse par rapport au géraniol). Le montage est

encore purgé à l'argon (1L) puis à l'hydrogène (1L). On additionne le catalyseur au mélange et on laisse sous agitation à température ambiante jusqu'à ce que la réaction soit finie. Après la fin d'absorption de H₂, on purge le montage à l'argon (3x1L) et le milieu réactionnel est filtré sur fritté de porosité 4 contenant de la Célite[®]. Le solvant est évaporé et le résidu est distillé sous pression réduite pour fournir l'alcool **120** sous forme d'une huile incolore (34,0g, 0,215mmol, **66%**).

R_f (hexane/AcOEt : 4/1) = 0,23 (KMnO₄). **Eb** (°C, 12mmHg) = 104-107. **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃)** : δ = 0,86 (d, ³J_{H,H}=6,5Hz, 6H, CH₃^{8,9}); 0,89 (d, ³J_{H,H}=5,3Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,09-1,62 (m, 11H, 4CH₂, 2CH, OH); 3,63-3,71 (m, 2H, CH₂¹) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃)** : 19,7/22,7/22,8 (3 CH₃); 28,0/29,9 (2 CH); 24,8/37,5/39,3/40,0 (4 CH₂); 61,1 (CH₂¹) ppm.

Chlorure de 3,7-diméthyl-octyle, **121**

C₁₀H₂₁Cl
M. M.: 176,73g/mol
Huile incolore



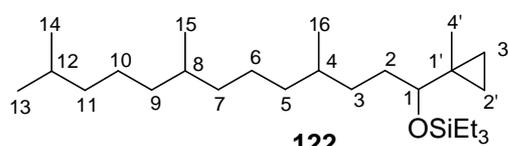
121

Dans un bicol de 100mL muni d'une ampoule à addition isobare et d'un réfrigérant relié à l'argon, l'alcool **120** (20,0g, 126mmol, 1éq) est mis en solution dans de la pyridine anhydre (1,02mL, 12,6mmol, 0,1éq) puis le mélange est refroidi à 0°C. On ajoute alors au goutte à goutte du chlorure de thionyle (18,4mL, 253mmol, 2éq) et le milieu réactionnel est porté au reflux durant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé d'un coup dans de la glace pilée (300mL) puis la phase aqueuse résultante est extraite avec de l'éther (5x100mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse de soude 0,25N (3x100mL ; pH_{final} 7) puis avec de la saumure (200mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, le résidu huileux orange est purifié par distillation sous pression réduite pour fournir le chlorure **121** (18,6g, 105mmol, **84%**).

R_f (hexane) = 0,48 (I₂, acide phosphomolybdique). **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃)** : δ = 0,87 (d, ³J_{H,H}=6,5Hz, 6H, CH₃^{8,9}); 0,89 (d, ³J_{H,H}=6,4Hz, 3H, CH₃¹⁰); 1,09-1,86 (m, 10H, 4CH₂, 2CH); 3,49-3,60 (m, 2H, CH₂¹) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃)** : 19,1/22,6/22,7 (3CH₃); 28,0/30,4 (2CH^{3,7}); 24,6/36,9/39,2/39,8 (4CH₂); 43,3 (CH₂¹) ppm.

triethyl(4,8,12-triméthyl-1-(1-méthylcyclopropyl)tridecyloxy)silane, **122**

C₂₆H₅₄OSi
M. M.: 410,79g/mol
Huile incolore



122

Addition de tétrahydrogéranyle magnésium 119 sur le tosylate 118

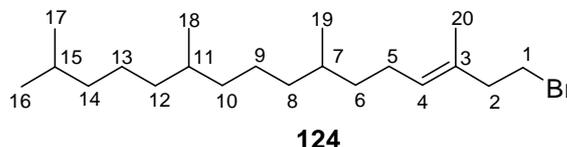
Dans un bicol de 25 mL placé sous atmosphère d'argon et refroidi à -78°C , on introduit successivement une solution, fraîchement préparée,* de chlorure de tétrahydrogéranylmagnésium **119** 1,06M dans le THF anhydre (0,65mL, 0,69mmol, 3éq) et une solution de Li_2CuCl_4 0,1M dans le THF anhydre (0,035mL, 3,5 μmol , 0,015éq). On laisse agiter durant 15 minutes avant d'ajouter au goutte à goutte une solution du tosylate **118** (102,2mg, 0,23mmol, 1éq) dans le THF anhydre (1mL). On laisse remonter la température de -78°C à l'ambiante en une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de la saumure (10mL) et on amène le pH à 6-7 par ajout d'une solution aqueuse de HCl 1M. La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite à l'éther (3x10mL) et les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane) pour fournir le produit de couplage **122** (86mg, 0,21mmol, **91%**) sous la forme d'une huile incolore.

* Pour la préparation du magnésien, voir la partie expérimentale du chapitre 1 (préparation du magnésien du chlorure de citronnelyle **25**)

R_f (hexane/ CH_2Cl_2 : 3/2) = 0,75 (Vanilline). RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères : δ = 0,24-0,34 (m, 4H, $\text{CH}_2^{2' \text{ et } 3'}$); 0,52-0,65 (m, 6H, CH_2^{TES}); 0,83-1,00 (m, 24H, $\text{CH}_3^{\text{TES, 13, 14, 15, 16, 4'}}$); 1,07-1,62 (m, 19H, $\text{CH}^{4, 8, 12}$, $\text{CH}_2^{2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11}$); 2,78-2,85 (m, 1H, CH^1) ppm. RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères : δ = 5,4 (CH_2^{TES}); 7,1 (CH_3^{TES}); 17,7/17,8 ($\text{CH}_3^{4'}$); 11,1/13,5 ($\text{CH}_2^{2' \text{ et } 3'}$); 19,7/19,8 ($\text{CH}_3^{15,16}$); 22,8/22,9 ($\text{CH}_3^{13,14}$); 20,5 (C^1); 24,6/24,8 ($\text{CH}_2^{6,10}$); 33,3/33,7/33,8/37,4/37,5/39,5 ($\text{CH}_2^{2,3,5,7,9,11}$); 28,1 (CH^{12}); 32,9/33,0 ($\text{CH}^{4,8}$); 79,7/79,9 (CH^1) ppm. IR (CDCl_3) : ν = 2850, 1260, 1240, 1080, 1000, 800 cm^{-1} .

(E)-1-bromo-3,7,11,15-tetraméthyl-3-hexadécène, 124

$\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{Br}$
M. M.: 359,43g/mol
Huile incolore

*Réaction de Julia-Johnson*

Dans un monocol de 25mL sec, sous atmosphère d'argon, un mélange de l'alcool cyclopropanique **123** (47,2mg, 0,16mmol), de la 2,4,6-collidine anhydre (82 μl , 3,8mmol) et de LiBr anhydre (16,1mg, 0,185mmol) dans de l'éther anhydre (870 μl) est refroidi à -78°C . Le PBr_3 (18 μl ,

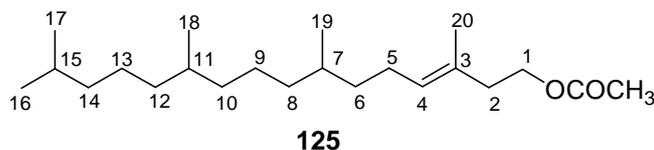
0,185mmol) en solution dans de l'éther anhydre (870 μ l) est alors ajouté au goutte à goutte au milieu réactionnel. Le mélange est laissé, sous bonne agitation, remonter à température ambiante. Après 20 heures d'agitation, le mélange est refroidi à 0°C et de la 2,4,6-collidine anhydre (50 μ l) puis de l'eau (3mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au pentane (4x1mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (1mL), une solution saturée en bicarbonate de sodium (1mL) et à la saumure (1mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite.

Dans un monocol de 10mL sec, sous atmosphère d'argon, du ZnBr₂ anhydre est mis en suspension dans de l'éther anhydre (870 μ l). Le milieu est alors refroidi à 0°C puis une solution du résidu précédemment obtenu dans de l'éther anhydre (870 μ l) y est ajoutée. Après 3 heures d'agitation à 0°C, un mélange de saumure (1mL) et de pentane (1mL) est ajouté au milieu. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au pentane (4x1mL) et les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu huileux obtenu est purifié par filtration sur colonne de silice (hexane) pour obtenir le bromure homoallylique **124** (48,6mg, 0,135mmol, **84%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/Et₂O : 1/1) = 0,70 (Vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,83-0,89 (m, 12H, CH₃^{16, 17, 18, 19}); 1,01-1,58 (m, 17H, CH^{7, 11, 15}, CH₂^{6, 8, 9, 10, 12, 13, 14}); 1,63 (s, 3H, CH₃²⁰); 1,92-2,08 (m, 2H, CH₂⁵); 2,53 (t, ³J_{H-H}=7,6Hz, 2H, CH₂²); 3,43 (t, ³J_{H-H}=7,6Hz, 2H, CH₂¹); 5,22 (tq, ³J_{H-H}=7,1Hz, ⁴J_{H-H}=1,2Hz, 1H, CH⁴) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 15,5 (CH₃²⁰); 19,6/19,7 (CH₃^{18, 19}); 22,6/22,7 (CH₃^{16, 17}); 24,4/24,8/26,5 (CH₂^{5, 9, 13}); 27,9 (CH¹⁵); 32,4/32,8 (CH^{7, 11}); 31,7/36,9/37,3/37,4/37,5/39,4/42,9 (CH₂^{1, 2, 6, 8, 10, 12, 14}); 128,4 (CH⁴); 131,4 (C³) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 360 (M+H⁺), 245, 196, 153, 139, 126, 111, 97, 83, 69, 57.

Acetic acid 3,7,11,15-tetramethyl-hexadec-3-enyl ester, **125**

C₂₂H₄₂O₂
M. M.: 338,57g/mol
Huile incolore



Substitution d'un brome par un ion acétate

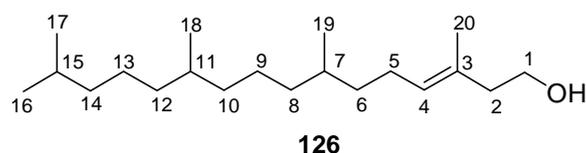
Dans un ballon monocol de 10 mL surmonté d'un réfrigérant et placé sous atmosphère d'argon, le bromure homoallylique **124** (146,4mg, 0,408mmol, 1 \acute{e} q) est introduit puis du DMF distillé (1 mL) et de l'acétate de sodium anhydre (36,8mg, 0,449mmol, 1,1 \acute{e} q) sont ajoutés ; le mélange réactionnel est chauffé à 100°C à l'abri de la lumière. Après 4 heures, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau (10 mL) et extrait avec de l'éther (3x10 mL). Les phases organiques rassemblées sont

lavées à la saumure (20 mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après évaporation des solvants sous pression réduite et purification par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane), l'acétate **125** (76,0mg, 0,224mmol, **68%**) est obtenu sous la forme d'une huile incolore ; on récupère également le bromure de départ (24,7mg, 0,069mmol, **17%**).

R_f (hexane/éther : 9/1) = 0,43 (Vanilline). **RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃)** : δ = 0,82-0,88 (m, 12H, CH₃^{16, 17, 18, 19}) ; 1,02-1,58 (m, 17H, CH₂^{6, 8, 9, 10, 12, 13, 14}, CH^{7, 11, 15}) ; 1,63 (s, 3H, CH₃²⁰) ; 1,90-2,03 (m, 2H, CH₂⁵) ; 2,02 (s, 3H, CH₃²²) ; 2,28 (t, ³J_{H-H}=7Hz, 2H, CH₂²) ; 4,12 (t, ³J_{H-H}=7Hz, 2H, CH₂¹) ; 5,17 (dt, ³J_{H-H}=7,1Hz, ⁴J_{H-H}=1,2Hz, 1H, CH⁴) ppm. **RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃)** : δ = 15,9 (CH₃²⁰) ; 19,5/19,6/19,7 (CH₃^{18, 19}) ; 22,6/22,7 (CH₃^{17, 18}) ; 21,0 (CH₃²²) ; 24,4/24,8/25,6 (CH₂^{5, 9, 13}) ; 36,8/37,0/37,1/37,3/37,4/37,5/38,7/39,4 (CH₂^{2, 6, 8, 10, 12, 14}) ; 28,0 (CH¹⁵) ; 32,5/32,8 (CH^{7, 11}) ; 63,2 (CH₂¹) ; 127,7 (CH⁴) ; 130,4 (C³) ; 171,0 (C²¹) ppm. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 278 (M-CH₃CO₂), 179, 123, 109, 95, 82, 68, 57.

3,7,11,15-Tetramethyl-hexadec-3-en-1-ol, **126**

C₂₀H₄₀O
M. M. : 296,53g/mol
Huile incolore



Hydrolyse de l'acétate **125**

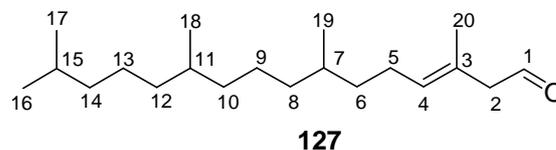
Dans un ballon de 5 mL placé sous atmosphère d'argon, l'acétate **125** (50,0mg, 0,16 mmol) est introduit puis mis en solution dans du méthanol anhydre (400 μ l). Le mélange est refroidi à -10°C puis le K_2CO_3 (44,2mg, 0,32mmol) est ajouté en une portion sous flux d'argon. Le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 3 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux blanc obtenu est repris au dichlorométhane (10mL) et la phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane), pour donner l'alcool **126** (39,7mg, 0,134mmol, **84%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (Hexane/éther : 7/3) = 0,16 (Vanilline). **RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃)** : δ = 0,83-0,88 (m, 12H, CH₃^{16, 17, 18, 19}) ; 1,02-1,58 (m, 17H, CH₂^{6, 8, 9, 10, 12, 13, 14}, CH^{7, 11, 15}) ; 1,63 (s, 3H, CH₃²⁰) ; 1,91-2,10 (m, 2H, CH₂⁵) ; 2,24 (t, ³J_{H-H}=6,2Hz, 2H, CH₂²) ; 3,64 (t, ³J_{H-H}=6,2Hz, 2H, CH₂¹) ; 5,23 (td, ³J_{H-H}=7,1Hz, ⁴J_{H-H}=1,2Hz, 1H, CH⁴) ppm. **RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃)** : δ = 15,6 (CH₃²⁰) ; 19,6/19,7 (CH₃^{18, 19}) ; 22,6/22,7 (CH₃^{16, 17}) ; 24,4/24,8/25,6 (CH₂^{5, 9, 13}) ; 37,0/37,1/37,3/37,4/39,4 (CH₂^{6, 8, 10, 12, 14}) ; 28,0 (CH¹⁵) ;

32,5/32,8 (CH^{7, 11}); 42,7 (CH₂²); 60,1 (CH₂¹); 128,6 (CH⁴); 130,8 (C³) ppm. **SM (IC-NH₃):** (m/z) = 279 (M-OH), 196, 138, 123, 111, 95, 81, 69, 57.

3,7,11,15-Tetramethyl-hexadec-3-enal, 127

C₂₀H₃₈O
M. M.: 294,52g/mol
Huile incolore



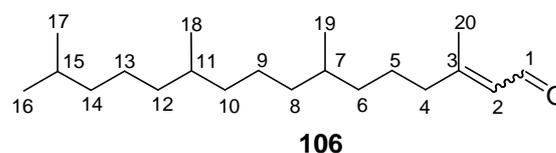
Oxydation de Swern de l'alcool 126

Dans un bicol de 25mL placé sous atmosphère d'argon à -60°C, une solution de (COCl)₂ 1M dans le dichlorométhane bidistillé (260µl, 0,26mmol) puis du dichlorométhane bidistillé (0,3mL) et, goutte à goutte, du DMSO (51µl, 0,567mmol) sont introduits successivement. Après quelques minutes, une solution de l'alcool **126** (35mg, 0,118mmol) dans le dichlorométhane bidistillé (2x0,3mL) est additionnée goutte à goutte. Le mélange obtenu est agité pendant 15 minutes puis de la triéthylamine (83µl, 0,591mmol) est ajoutée et le milieu réactionnel est remonté à température ambiante. Après 3 heures de réaction, le milieu réactionnel est dilué avec du dichlorométhane (4mL) puis de l'eau (6mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3x4mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (10mL). Après séchage sur MgSO₄ et évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir l'aldéhyde **127** (29,1mg, 0,098mmol, **84%**).

R_f (Hexane/éther 7/3) = 0,52 (vanilline). **RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) :** δ = 0,83-0,88 (m, 12H, CH₃^{16, 17, 18, 19}); 1,02-1,58 (m, 17H, CH₂^{6, 8, 9, 10, 12, 13, 14}, CH^{7, 11, 15}); 1,66 (s, 3H, CH₃²⁰); 1,94-2,16 (m, 2H, CH₂⁵); 3,02 (d, ³J_{H-H}=2Hz, 2H, CH₂²); 5,31 (td, ³J_{H-H}=7,1Hz, ⁴J_{H-H}=1,2Hz, 1H, CH⁴); 9,60 (t, ³J_{H-H}=2,6Hz, 1H, CH¹) ppm. **RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) :** δ = 16,8 (CH₃¹⁷); 19,5/19,7 (CH₃^{18, 19}); 22,6/22,7 (CH₃^{16, 20}); 24,4/24,8/25,6 (CH₂^{5, 9, 13}); 37,0/37,1/37,3/37,4/38,5/39,4 (CH₂^{6, 8, 10, 12, 14}); 28,0 (CH¹⁵); 32,5-32,8 (CH^{7, 11}); 54,3 (CH₂²); 125,9 (CH⁴); 131,4 (C³); 200,6 (CH¹) ppm. **SM (IC-NH₃):** (m/z) = 295 (M+H⁺), 277, 194, 163, 149, 123, 111, 97, 84, 69, 55.

3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enal, 106

C₂₀H₃₈O
M. M.: 294,52g/mol
Huile incolore



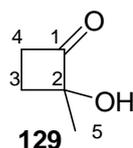
Isomérisation en milieu basique de l'aldéhyde homoallylique 127

Dans un ballon de 10mL, sous atmosphère d'argon, l'aldéhyde homoallylique **127** (25mg, 0,085mmol) est agité à température ambiante dans une solution de KOH à 0,5% dans le méthanol pendant 2 heures. De l'éther (3mL) et de l'eau (2mL) sont alors ajoutés au milieu réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (4x1mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x2mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour donner le phytal **106** (22,2mg, 0,075mmol, **89%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 7/3) = 0,40/0,42 (Vanilline). **E/Z** = 7 : 3. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) des isomères** : δ = 0,81-0,89 (m, 12H, CH₃^{16, 17, 18, 19}); 0,95-1,65 (m, 19H, CH₂^{5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14}, CH^{7, 11, 15}); 1,97 (s, 3H, CH₃^{20 cis}); 2,16 (s, 3H, CH₃^{20 trans}); 2,18 (t, ³J_{H-H}=7,8Hz, CH₂^{4 trans}); 2,55 (t, ³J_{H-H}=7,6Hz, CH₂^{4 cis}); 5,86-5,91 (m, 1H, CH²); 9,96 (d, ³J_{H-H}=8,2Hz, 1H, CH^{1 cis}); 9,99 (d, ³J_{H-H}=8Hz, 1H, CH^{1 trans}) ppm. **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) des isomères** : δ = 17,6 (CH₃²⁰); 19,6/19,7/19,8 (CH₃^{18, 19}); 22,7/22,8 (CH₃^{16, 17}); 24,5/24,7/24,9 (CH₂^{5, 9, 13}); 36,6/36,7/36,9/37,3/37,4/39,4/41,0 (CH₂^{4, 6, 8, 10, 12, 14}); 28,0 (CH¹⁵); 32,7/32,8 (CH^{7, 11}); 127,4/128,5 (CH²); 164,5/165,0 (C³); 190,9/191,4 (CH¹) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 295 (M+H⁺), 277, 194, 163, 140, 121, 111, 97, 84, 69, 55.

2-hydroxy-2-méthylcyclobutanone, 129

C₅H₈O₂
M. M.: 100,12g/mol
Huile incolore

*Cyclisation photochimique de la 2,3-pentanedione 128*

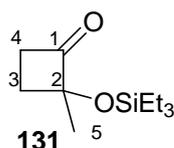
Dans un bicol de 1l, équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, la pentane-2,3-dione **128** (5g, 50mmol) est mise en solution dans de l'acétate d'éthyle fraîchement distillé (500mL). Le mélange est alors agité et irradié à température ambiante pendant 70 heures. Après ce délai, la solution est devenue totalement incolore. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite pour obtenir un mélange de l'hydroxycyclobutanone **129** et du dimère **B** (5g, 50mmol, **100%**) sous la forme d'une huile jaune. L'analyse par CPV-SM indique que le produit **129** est pur à 92% et que les 8% restants correspondent au dimère.

Caractéristiques de la lampe : Philips 125W à vapeur de mercure (Cf. annexe)

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : $\delta = 22,1$ (CH_3^5); $28,1$ (CH_2^4); $39,2$ (CH_2^3); $88,3$ (C^2); $212,2$ (C^1) ppm.
SM (IC- NH_3) du monomère 129 : (m/z) = 118 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 101 ($\text{M}+\text{H}^+$), 83, 72, 55. **SM (IC- NH_3) du dimère B** : (m/z) = 218 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 201 ($\text{M}+\text{H}^+$), 183, 141, 127, 116, 99. **IR (KBr)** : $\nu = 3418, 1788$ cm^{-1} .

2-méthyl-2-(triéthylsilanoxy)-cyclobutanone, 131

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$
M. M.: 214,38g/mol
Huile incolore



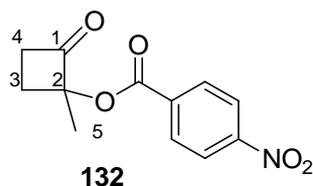
Silylation de l'alcool tertiaire cyclobutanique 129

Dans un bicol de 50mL, équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, la 2,4,6-collidine (4,6mL, 35mmol) est introduite puis mise en solution dans la DMF anhydre (10mL) ; le milieu est refroidi à 0°C puis le TESCOI (5,8mL, 35mmol) est ajouté au goutte à goutte suivi de l'alcool **129** (2g, 20mmol) en solution dans la DMF (10mL). Le mélange est agité à 0°C pendant 30 minutes, puis laissé remonter à température ambiante. Après 48 heures, on ajoute une solution d'acide chlorhydrique 1M (40mL) puis de l'hexane (30mL). Après quelques minutes d'agitation puis décantation, la phase aqueuse est extraite à l'hexane (3x15mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (3x20mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile légèrement jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour obtenir le dérivé silylé **131** (2,79mg, 13mmol, **65%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 4/1) = 0,58 (vanilline). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)** : $\delta = 0,64$ (m, 6H, CH_2^6); $0,96$ (m, 9H, CH_3^7); $1,43$ (s, 3H, CH_3^5); $2,09$ (m, 2H, CH_2^3); $2,80$ (m, 2H, CH_2^4) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : $\delta = 5,9$ (CH_2^6); $6,8$ (CH_3^7); $23,9$ (CH_3^5); $29,4$ (CH_2^4); $38,8$ (CH_2^3); $89,3$ (C^2); $210,5$ (C^1) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 1956, 1877, 1790, 1270, 1214, 1039, 1013, 816, 744$ cm^{-1} . **SM (IC- NH_3)**: (m/z) = 232 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 215 ($\text{M}+\text{H}^+$), 185, 157, 132, 115, 102.

p-nitrobenzoic acid 1-methyl-2-oxo-cyclobutyl ester, 132

C₁₂H₁₁NO₅
M. M.: 249,22g/mol
Solide blanc



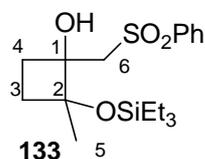
Estérification de l'alcool tertiaire cyclobutanique **129**

Dans un bicol de 50mL, équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, on introduit successivement l'alcool **129** (232,6mg, 2,32mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (5mL), et l'acide *p*-nitrobenzoïque (426mg, 1,1éq). Le mélange est refroidi à 0°C puis la DMAP (425mg, 3éq) et le DCC (718,4mg, 3éq) sont ajoutés sous flux d'argon. Après 6 heures d'agitation à 0°C, on dilue le milieu avec du CH₂Cl₂ (10mL) et on ajoute une solution d'acide chlorhydrique 0,2M (6mL). Après quelques minutes d'agitation puis décantation, la phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 0,2M (2x6mL) et de la saumure (3x7mL) puis séchée sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu solide jaune obtenu est purifié par chromatographie sur silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour obtenir l'ester désiré **132** (176,2mg, 0,71mmol, **30%**) sous la forme d'un solide blanc.

R_f (hexane/acétate d'éthyle : 1/1) = 0,56 (Révélateur : N°333 "Réactifs Mercks"). **F (°C) : 141**. **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,64 (m, 6H, CH₂⁶); 0,96 (m, 9H, CH₃⁷); 1,65 (s, 3H, CH₃⁵); 2,12-3,36 (4m, 4H, CH₂^{3, 4}); 8,15-8,20 (m, 2H, CH^{Ar}); 8,26-8,32 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 20,2 (CH₃⁵); 26,4 (CH₂³); 39,8 (CH₂⁴); 90,9 (C²); 123,8 (CH⁹); 131,1 (CH⁸); 134,5 (C⁷); 150,9 (C¹⁰); 163,6 (C⁶); 205,5 (C¹) ppm. **IR (KBr) : ν = 1791, 1728, 1346, 1284, 1207, 1103, 1013, 843, 716 cm⁻¹.**

1-Benzenesulfonylmethyl-2-méthyl-2-(triéthyl-silanyloxy)-cyclobutanol, **133**

C₁₈H₃₀O₄SSi
M. M.: 370,58g/mol
Solide blanc



Condensation de l'anion de la méthyl phénylsulfone sur **131**

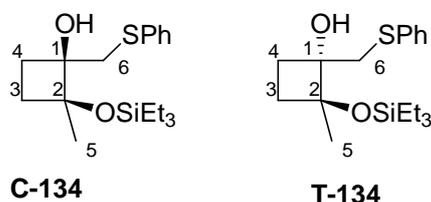
Dans un bicol de 25mL sec, sous atmosphère d'argon, la méthyl phénylsulphone (156mg, 1mmol) est mise en solution dans du THF (4mL) ; le milieu est alors refroidi à -78°C puis une solution de *n*-BuLi 1,6M dans l'hexane (625µl, 1mmol) est ajoutée au milieu réactionnel. Après 30 minutes d'agitation à -78°C, une solution du dérivé silylé **131** (92,5mg, 0,43mmol) dans le THF est ajoutée; la

température du milieu réactionnel est laissée remonter à -50°C . Après 30 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est mis à 0°C puis un mélange d'eau (4mL) et d'éther (3mL) est ajouté. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (6mL) et à la saumure (2x6mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le solide blanc obtenu est purifié par chromatographie sur silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour obtenir l'hydroxysulfone **133** (133mg, 0,36mmol, **83%**) sous la forme d'un solide blanc. Ce produit est un mélange d'isomères *cis* et *trans* : **C-133/T-133** = 28 : 72 ; détermination par CPV.

R_f (hexane/ Et_2O : 1/1) = 0,33 (UV/Vanilline). F ($^{\circ}\text{C}$) du mélange = 64. RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères : δ = 0,47-0,62 (m, 6H, CH_2^{Et}); 0,85-0,95 (m, 9H, CH_3^{Et}); 1,35 (s, 3H, CH_3^5); 1,56-2,35 (m, 4H, $\text{CH}_2^{3,4}$); 3,32-3,86 (m, 3H, CH_2^6 , OH); 7,50-7,70 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,91-7,98 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères : δ = 6,1/6,3 (CH_2^{Et}); 6,9/7,0 (CH_3^{Et}); 22,4/23,7 (CH_3^5); 27,5/28,1 (CH_2^4); 31,2/34,9 (CH_2^3); 60,0/62,1 (CH_2^6); 77,9 (C^2); 79,5 (C^1); 127,8/128,5/129,0/129,5/133,5/133,9 (CH^{Ar}); 141,2/141,3 (C^{Ar}) ppm. SM (IC-NH_3): (m/z) = 388 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$); 371 ($\text{M}+\text{H}^+$); 256; 239; 229; 216; 173; 132; 97.

2-Methyl-1-phenylsulfanylmethyl-2-(triethyl-silanyloxy)-cyclobutanol, **C-134** et **T-134**

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SSi}$
M. M.: 338,58g/mol
Huile incolore



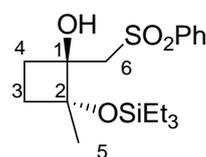
Condensation de l'anion du méthyl phénylsulfure sur **131**

Dans un bicol de 25mL sec, sous atmosphère d'argon, le thioanisole (62 μl , 0,54mmol) est mis en solution dans du THF (1,2mL) ; le milieu est alors refroidi à -78°C puis une solution de *n*-BuLi 1,5M dans l'hexane (337 μl , 1,5 μeq) est ajoutée au milieu réactionnel qui est ensuite agité pendant 2 heures à -78°C puis 20 heures à température ambiante. Une solution du dérivé silylé **131** (77,5mg, 0,36mmol) dans le THF (1,5mL) est alors ajoutée à 0°C . Après 1 heure d'agitation à température ambiante, un mélange d'eau (3mL) et d'éther (2mL) est ajouté. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x3mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de HCl 1M (3mL) et à la saumure (2x4mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (hexane/éther) pour fournir successivement le β -hydroxysulfures **T-134** (42mg, 0,126mmol, **35%**) puis **C-134** (18mg, 0,054mmol, **15%**) sous forme d'huiles incolores.

R_f (hexane/Et₂O : 2/1) = 0,65/0,74 (UV/Vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : C-134 : δ = 0,54 (q, ³J_{H-H}=8Hz, 6H, CH₂^{Et}); 0,90 (t, ³J_{H-H}=8Hz, 9H, CH₃^{Et}); 1,30 (s, 3H, CH₃⁵); 1,56-1,80 (m, 4H, CH₂^{3,4}); 2,70 (s, 1H, OH); 3,12 (dd, ²J_{H-H}=13,4Hz, ⁴J_{H-H}=1Hz, 1H, CH⁶); 3,45 (d, ²J_{H-H}=13,4Hz, 1H, CH⁶); 7,06-7,23 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,32-7,37 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. T-134 : δ = 0,56 (q, ³J_{H-H}=7,8Hz, 6H, CH₂^{Et}); 0,91 (t, ³J_{H-H}=7,8Hz, 9H, CH₃^{Et}); 1,32 (s, 3H, CH₃⁵); 1,60-2,15 (m, 4H, CH₂^{3,4}); 3,10 (d, ⁴J_{H-H}=1,2Hz, 2H, CH₂⁶); 3,73 (s, 1H, OH); 7,05-7,35 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : C-134 : δ = 6,3 (CH₃^{Et}); 7,0 (CH₂^{Et}); 23,1 (CH₃⁵); 27,7/31,0 (CH₂^{3,4}); 42,6 (CH₂⁶); 78,7/79,1 (C^{1,2}); 128,1/128,9/129,5 (CH^{Ar}); 137,9 (C^{Ar}) ppm. T-134: δ = 6,2 (CH₃^{Et}); 6,9 (CH₂^{Et}); 23,3 (CH₃⁵); 28,9/33,4 (CH₂^{3,4}); 41,4 (CH₂⁶); 78,3/79,1 (C^{1,2}); 125,7/128,7/129,3 (CH^{Ar}); 137,9 (C^{Ar}) ppm. SM (IC-NH₃): (m/z) = 339 (M+H⁺), 229, 207, 173, 132, 115, 97.

1-Benzenesulfonylmethyl-2-methyl-2-(triethyl-silanyloxy)-cyclobutanol, T-133

C₁₈H₃₀O₄SSi
M. M.: 370,58g/mol
Solide blanc



T-133

Oxydation de l'hydroxysulfure T-134 au m-CPBA

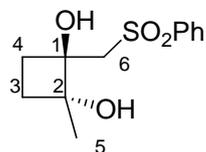
Dans un bicol de 10mL, sous atmosphère d'argon, le sulfure **T-134** (40mg, 0,118mmol) est mis en solution dans le CH₂Cl₂ (350μl). Le NaHCO₃ (60mg, 6éq) est alors introduit sous flux d'argon puis le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. A cette température, le *m*-CPBA (62mg, 3éq) est additionné. On agite 20 minutes à 0°C puis on laisse revenir à température ambiante. Après 30 minutes, le mélange réactionnel est versé dans une solution aqueuse 0,25M de Na₂S₂O₃ (2mL), la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (4x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (6mL), à la saumure (6mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le solide blanc obtenu est purifié par chromatographie sur silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour obtenir la sulfone **T-133** (34,9mg, 0,094mmol, **80%**) sous la forme d'un solide blanc.

R_f (hexane/éther : 1/1) = 0,33 (Vanilline/UV). F (°C) : 64. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) : δ = 0,53 (q, ³J_{H-H}=8Hz, 6H, CH₂^{TES}); 0,88 (t, ³J_{H-H}=8Hz, 9H, CH₃^{TES}); 1,35 (s, 3H, CH₃⁵); 1,56-2,26 (3m, 4H, CH₂^{3,4}); 3,44 (dd, ²J_{H-H}=14Hz, ⁴J_{H-H}=1Hz, 1H, CH⁶); 3,54 (d, ²J_{H-H}=15Hz, 1H, CH⁶); 3,84 (s, 1H, OH); 7,60 (2m, 3H, CH^{Ar}); 7,95 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 6,3 (CH₂^{Et}); 7,0 (CH₃^{Et});

22,4 (CH₃⁵); 27,5 (CH₂⁴); 31,2 (CH₂³); 60,0 (CH₂⁶); 77,9 (C²); 79,5 (C¹); 127,7/129,3/133,81 (CH^{Ar}); 141,16 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH₃):** (m/z) = 388 (M+NH₄⁺), 371 (M+H⁺), 256, 239, 229, 216, 173, 132, 97.

1-Benzenesulfonylmethyl-2-methyl-cyclobutane-1,2-diol, T-135

C₁₂H₁₆O₄S
M. M.: 256,32g/mol
Cristaux incolores



T-135

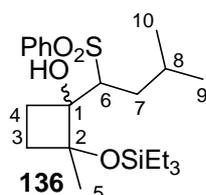
Désilylation de T-133 au TBAF

Dans un bicol de 10mL sec, sous atmosphère d'argon, la sulfone **T-133** (25mg, 0,067mmol) est mise en solution dans du THF anhydre (200µl) ; le milieu est alors refroidi à 0°C puis le TBAF (22mg, 1éq) est ajouté au milieu réactionnel sous flux d'argon. Après 5 minutes d'agitation à 0°C, un mélange d'une solution aqueuse de KHSO₄ 1M (1mL) et d'éther (2mL) est ajouté. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x1mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (3x2mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour obtenir le diol **T-135** (15,4mg, 0,06mmol, **90%**) sous la forme d'un solide blanc. Le diol est recristallisé dans un mélange CDCl₃ / cyclohexane pour fournir un monocristal (voir analyse RX dans le texte et en annexe).

R_f (hexane/acétate d'éthyle : 1/1) = 0,08 (UV/Vanilline). **F** (°C) : 73. **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,45 (s, 3H, CH₃⁵); 1,70-2,22 (3m, 4H, CH₂^{3,4}); 2,38 (s, 1H, OH); 3,52/3,67 (2d, ²J_{H-H}=14,1Hz, 2H, CH₂⁶); 3,86 (s, 1H, OH); 7,54-7,70 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,91-7,97 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 22,5 (CH₃⁵); 28,4/29,1 (CH₂^{3,4}); 60,6 (CH₂⁶); 74,5/76,7 (C^{1,2}); 127,6/129,4/134,0 (CH^{Ar}); 140,6 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH₃):** (m/z) = 274 (M+NH₄⁺), 257 (M+H⁺), 256, 239, 216, 174, 132, 115, 97.

1-(1-Benzenesulfonyl-3-methyl-butyl)-2-methyl-2-(triethyl-silyloxy)-cyclobutanol, 136

C₂₂H₃₈O₄SSi
M. M.: 426,69g/mol
Huile incolore



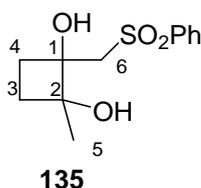
Condensation de l'anion de l'isopentyl phénylsulfone à 131

Dans un bicol de 50mL sec, sous atmosphère d'argon, l'isopentyl phénylsulphone (394,5mg, 1,86mmol) est mise en solution dans du THF (8mL) ; le milieu est alors refroidi à -78°C puis une solution de *n*-BuLi 1,5M dans l'hexane (1,2ml, 1,86mmol) est ajoutée au milieu réactionnel. Après 1 heure d'agitation à -78°C, une solution du dérivé silylé **131** (230mg, 1,07mmol) dans le THF (3mL) est ajoutée; la température du milieu réactionnel est laissée remonter à -50°C. Après 10 minutes d'agitation, le mélange est mis à 0°C puis un mélange d'eau (5mL) et d'éther (4mL) est ajouté. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de HCl 1M (5mL) et à la saumure (2x6mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le solide blanc obtenu est purifié par chromatographie sur silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour obtenir la β -hydroxysulfone **136** (402,3mg, 0,943mmol, **86%**) sous la forme d'un solide blanc ; (C-**136**/T-**136** = 38 : 62 ; détermination par CPV).

R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,33 (UV/Vanilline). F (°C) du mélange : 94. RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 0,50-1,06 (m, 22H, CH⁸, CH₂^{TES}, CH₃^{TES, 10, 11}); 0,85-0,95 (m, 9H, CH₃^{TES}); 1,35/1,51 (2s, 3H, CH₃⁵); 1,55-2,25 (m, 6H, CH₂^{3, 4, 7}); 3,27-3,98 (m, 2H, CH⁶, OH); 7,48-7,66 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,86-7,98 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 6,1/6,3 (CH₂^{TES}); 6,9/7,0 (CH₃^{TES}); 22,4/23,7 (CH₃⁵); 27,5/28,1 (CH₂⁴); 31,2/34,9 (CH₂³); 60,0/62,1 (CH⁶); 77,9 (C²); 79,5 (C¹); 127,8/128,5/129,0/129,5/133,5/133,9 (CH^{Ar}); 141,2/141,3 (C^{Ar}) ppm.

1-Benzenesulfonylmethyl-2-methyl-cyclobutane-1,2-diol, 135

C₁₂H₁₆O₄S
M. M.: 256,32g/mol
Huile incolore

*Condensation de l'anion de la méthyl phénylsulfone sur 129*

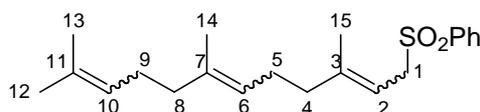
Dans un bicol de 250mL sec, sous atmosphère d'argon, la méthyl phénylsulphone (3,12g, 20mmol) est mise en solution dans du THF (80mL) ; le milieu est alors refroidi à -78°C puis une solution de *n*-BuLi 1,6M dans l'hexane (12,5mL, 20mmol) est ajoutée au milieu réactionnel. Après 30 minutes d'agitation à -78°C, une solution de l'hydroxycyclobutanone **129** (1g, 10mmol) dans le THF (40mL) est ajoutée ; la température du milieu réactionnel est laissée remonter à -50°C. Après 15

minutes d'agitation, le mélange est placé à 0°C puis un mélange d'eau (40mL) et d'éther (30mL) est ajouté. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x30mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (60mL) et à la saumure (2x60mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile visqueuse obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour obtenir la sulfonediol **135** (914mg, 3,56mmol, **35%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore (C-**135**/T-**135** = 80 : 20 ; détermination par RMN et CPV).

R_f (hexane/acétate d'éthyle : 1/1) = 0,08 (UV/Vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères** : δ = 1,35/1,45 (2s, 3H, CH₃⁵); 1,62-2,32 (2m, 4H, CH₂^{3, 4}); 3,32-3,70 (m, 2H, CH₂⁶); 2,47/3,22/3,86/4,15 (4s, 2H, 2OH); 7,54-7,70 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,91-7,97 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères** : δ = 22,5/22,7 (CH₃⁵); 27,7/28,4/29,1/34,5 (CH₂^{3, 4}); 60,6/60,9 (CH₂⁶); 74,5/75,8/76,7/77,2 (C^{1, 2}); 127,6/127,7/129,3/129,4/133,9/134,0 (CH^{Ar}); 140,6/140,8 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 274 (M+NH₄⁺), 257 (M+H⁺), 256, 239, 216, 174, 132, 115, 97.

(3,7,11-Triméthyl-dodéca-2,6,10-triene-1-sulfonyl)-benzène, **138**

C₂₁H₃₀O₂S
M. M.: 346,53g/mol
Huile incolore



138

Bromation du farnésol suivie d'une substitution au phénylsulfinate de sodium

Dans un bicol de 50mL équipé d'un tube en T rodé muni d'un septum et relié à une double rampe vide/Ar, le farnésol (mélange d'isomères) (2g, 9mmol, 1éq) est mis en solution dans du pentane anhydre (10mL) puis le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. Le PBr₃ (1,22g, 4,5mmol, 0,5éq) est ensuite ajouté au goutte à goutte et le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C. De l'eau (5mL) est ajoutée à 0°C. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (4x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (3x7mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile incolore obtenue est utilisée directement sans purification (instable sur silice).

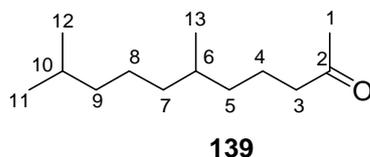
Dans un bicol de 25mL équipé d'un té rodé muni d'un septum et relié à une double rampe vide/Ar, le composé bromé est mis en solution dans de la DMF anhydre (5mL) puis le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. Le phénylsulfinate de sodium (2,21g, 13,5mmol, 1,5éq) est ensuite ajouté sous flux d'argon. Le mélange est agité pendant 22 heures à température ambiante et un mélange d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (10mL) et d'acétate d'éthyle (15mL) est ensuite

ajouté. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (4x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (3x7mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient 0,5% d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir la sulfone allylique **138** (2,80g, 8,1mmol, **90%**) sous la forme d'une huile incolore visqueuse.

R_f (hexane/AcOEt : 9/1) = 0,21 (UV). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des isomères** : δ = 1,55-1,80 (m, 12H, CH₃^{12, 13, 14, 15}); 1,96-2,09 (m, 8H, CH₂^{4, 5, 8, 9}); 3,82 (d, ³J_{H-H}=7,9Hz, 2H, CH₂¹); 4,80-5,20 (m, 3H, CH^{2, 6, 10}); 7,49-7,67 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,85-7,95 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des isomères** : δ = 16,0-23,4 (4CH₃); 26,1-39,8 (4CH₂); 56,1 (CH₂¹); 110,6-124,3 (3CH^{2, 6, 10}); 128,2-130,1 (CH^{Ar}); 131,1-139,6 (C^{3, 7, 11}); 146,1 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 347 (M+H⁺), 205, 189, 163, 149, 136, 123, 107.

6,10-diméthylundecan-2-one, **139**

C₁₃H₂₆O
M. M.: 198,34g/mol
Huile incolore



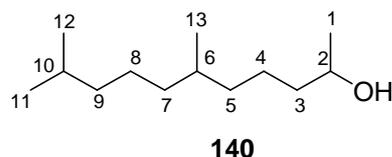
Hydrogénation de la géranylacétone

Dans un tricol de 1 L relié *via* un gazomètre à une bouteille de dihydrogène, on introduit de l'acétate d'éthyle (500mL) et du mélange de géranylacétone industrielle (mélange avec un isomère) (40,1g, 206mmol). Sous agitation efficace, on purge le montage à l'argon puis on ajoute du palladium sur charbon à 5% en masse (1g ie 2% en masse). Le montage est rapidement purgé à l'hydrogène puis on laisse agiter vivement jusqu'à ce que la quantité théorique d'hydrogène ait été absorbée. On laisse alors agiter durant 2 heures supplémentaires puis on filtre le milieu réactionnel sur Célite[®]. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour fournir la cétone **139** (40,9g, **100%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,45 (Vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)**: δ = 0,85 (d, ³J_{H-H}=6,4Hz, 3H, CH₃¹³); 0,86 (d, ³J_{H-H}=6,6Hz, 6H, CH₃^{11, 12}); 1,00-1,66 (m, 12H, CH₂^{4, 5, 7, 8, 9}, CH^{6, 10}); 2,13 (s, 3H, CH₃¹); 2,39 (t, ³J_{H-H}=7,5Hz, 2H, CH₂²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)**: δ = 19,4 (CH₃¹³); 21,4 (CH₂⁴); 22,4/22,5 (CH₃^{11, 12}); 24,6 (CH₂⁸); 27,9 (CH¹⁰); 29,5 (CH₃¹); 32,6 (CH⁶); 36,5 (CH₂⁵); 37,1 (CH₂⁷); 39,3 (CH₂⁹); 44,0 (CH₂³); 208,3 (C²) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 216 (M+NH₄⁺), 199 (M+H⁺), 140, 124, 109, 95, 85, 71, 58.

6,10-Diméthylundecan-2-ol, 140

C₁₃H₂₈O
M. M.: 200,36g/mol
Huile incolore



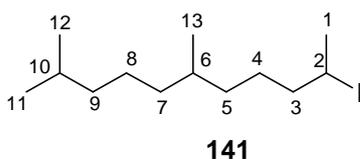
Réduction de la 6,10-diméthylundecan-2-one 139

Dans un tricol de 1L sec muni d'un septum, d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, sous atmosphère d'argon, le LiAlH₄ (4,6g, 121,2mmol, 1,2éq) est mis en suspension dans de l'éther anhydre (160mL) puis le milieu est refroidi à 0°C. La cétone **139** (20g, 101mmol, 1éq) en solution dans de l'éther (120mL) est ensuite ajoutée goutte à goutte via l'ampoule à addition durant une période de 20 minutes. Le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante et la réaction est suivie par CCM. Une fois la réaction terminée, le milieu est de nouveau placé à 0°C et une solution aqueuse saturée de NH₄Cl est ajoutée au goutte à goutte de façon à coller l'alumine sur les parois du ballon. Une fois le collage effectué, le mélange réactionnel est filtré sur fritté de porosité n°4 contenant de la Célite[®] bien tassée et les solides sont triturés plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle chaud. Le filtrat est séché sur MgSO₄ et après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile légèrement jaune obtenue est distillée sous pression réduite pour fournir l'alcool **140** (17g, 85mmol, **84%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,2 (vanilline). **E_b (°C, 0,8mmHg) = 80**. **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères** : δ = 0,83 (d, ³J_{H-H}=6,4Hz, 3H, CH₃¹³); 0,84 (d, ³J_{H-H}=6,6Hz, 6H, CH₃^{11, 12}); 0,97-1,56 (m, 14H, CH₂^{3, 4, 5, 7, 8, 9}, CH^{6, 10}); 1,16 (d, ³J_{H-H}=6,1Hz, 3H, CH₃¹); 3,70-3,83 (m, 1H, CH²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères** : δ = 19,6/19,7 (CH₃¹³); 22,6/22,7 (CH₃^{11, 12}); 23,2/23,3 (CH₂⁴); 23,4/23,5 (CH₃¹); 24,7/24,8 (CH₂⁸); 27,9 (CH¹⁰); 32,6/32,7 (CH⁶); 37,0/37,1/37,2/37,3 (CH₂^{5, 7}); 39,3 (CH₂⁹); 39,6/39,7 (CH₂³); 68,1 (CH²) ppm. **SM (IC-NH₃): (m/z) = 218 (M+NH₄⁺), 200 (M), 183, 154, 126, 112.**

2-iodo- 6,10-diméthylundecane, 141

C₁₃H₂₇I
M. M.: 310,26g/mol
Huile incolore



Tosylation de l'alcool 40 suivie d'une substitution du groupe tosyloxy par un ion iodure

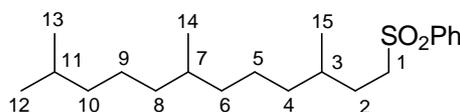
Dans un monocol de 50 mL sec, sous atmosphère d'argon, l'alcool **140** (3,8g, 18,9mmol, 1éq) est mis en solution dans de la pyridine (20mL). La solution est refroidie à 0°C (bain de glace) et le TsCl (5,4g, 28mmol, 1,5éq) et la 4-DMAP (250mg, 1,9mol, 0,1éq) sont introduits rapidement sous flux d'argon. Le mélange est agité à 0°C pendant 2 heures puis placé au réfrigérateur (+4°C) pendant 48 heures. Le mélange est refroidi à 0°C puis du Na₂B₄O₇ (5g, 13mmol) est ajouté. Le mélange est agité à 0°C pendant 1h puis est dilué avec de l'éther (40mL) avant d'être versé dans un mélange d'éther (40mL) et d'une solution aqueuse de HCl (1M) (40mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4x20mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse de HCl (1M) (40mL), à l'eau (40mL) et à la saumure (2x50mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile incolore obtenue (6,29g, 17,6mmol, **92%**) est engagée directement dans l'étape suivante.

Dans un bicol de 100mL sec équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, le tosylate précédent (6,29g, 17,6mmol, 1éq) est mis en solution dans l'acétone anhydre (155mL). Le NaI anhydre (11,8g, 35,2mmol, 2éq) est ensuite ajouté sous flux d'argon et le mélange est porté au reflux (80°C). Après 5h de reflux et retour à température ambiante, l'acétone est évaporée sous pression réduite à l'abri de la lumière. Le résidu est ensuite repris par un mélange de saumure (90mL) et d'éther (150mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4x30mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de Na₂SO₃ (2x90mL) puis avec de la saumure (2x120mL). Après séchage sur MgSO₄ et filtration sur papier, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient 1% d'éther dans l'hexane) pour fournir l'iodure **141** (5,06g, 16,3mmol, **86%** sur 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,81 (UV/Vanilline). **E_b** (°C, 1mmHg) = 115. **RMN** ¹H (300MHz, CDCl₃) **des diastéréoisomères** : δ = 0,86 (d, ³J_{H-H}=6,4Hz, 3H, CH₃¹³); 0,87 (d, ³J_{H-H}=6,6Hz, 6H, CH₃^{11,12}); 1,01-1,65 (m, 13H, CH₂^{3,4,5,7,8,9}, CH¹⁰); 1,75-1,88 (m, 1H, CH⁵); 1,92 (d, ³J_{H-H}=6,9Hz, 3H, CH₃¹); 4,12-4,24 (m, 1H, CH²) ppm. **RMN** ¹³C (75MHz, CDCl₃) **des diastéréoisomères** : δ = 19,6/19,7 (CH₃¹³); 22,6/22,7 (CH₃^{11,12}); 24,7/24,8 (CH₂⁸); 27,2/27,3 (CH₂⁴); 28,0 (CH₃¹); 28,9/29,0 (CH²); 30,5/30,6 (CH¹⁰); 32,6/32,7 (CH⁶); 36,0/36,1 (CH₂⁵); 37,1/37,3 (CH₂⁷); 39,3 (CH₂⁹); 43,2/43,3 (CH₂³) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 310 (M), 200, 183, 169, 141, 127, 113.

(3,7,11-Triméthyl-dodécane-1-sulfonyl)-benzène, 137

C₂₁H₃₆O₂S
M. M.: 352,57g/mol
Huile incolore



137

Hydrogénation sur Pd/C de la sulfone 138

Dans un bicol de 50mL, équipé d'un septum, et relié à un montage à hydrogénation, la sulfone **138** (900mg, 2,58mmol, 1éq) est introduite puis mise en solution dans l'acétate d'éthyle anhydre (10,5mL). Le palladium sur charbon 5% (90mg) est ensuite ajouté. Le mélange réactionnel est tout d'abord placé sous argon puis sous atmosphère de dihydrogène. Le mélange est placé sous agitation et le dihydrogène est absorbé sur une période de 4 heures. Le mélange réactionnel est alors filtré sur fritté de porosité n°4 contenant de la Célite® ; les rinçages sont effectués à l'éther et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (gradient 1% d'AcOEt dans l'hexane) pour fournir la sulfone **137** (900mg, 2,55mmol, **99%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

Couplage du 1,5,9-triméthyl,1-iodo-undecane 141 avec la vinyl phénylsulfone

Méthode 1 :

Dans un bicol sec muni d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, le zinc (80mg, 1,2mmol, 2,5éq) et le CuI (45mg, 0,25mmol, 0,5éq) sont mis en suspension dans un mélange d'éthanol (0,9mL) et d'eau (0,1mL). La suspension est soniquée pendant 3 minutes (45KHz) puis une solution de l'iodure **141** (210mg, 0,67mmol, 1,4éq) et de la phényl vinylsulfone (80mg, 0,47mmol, 1éq) dans un mélange d'éthanol (0,9mL) et d'eau (0,1mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est placé sous sonication à température ambiante. Après 5 heures, de la saumure (3mL) et de l'éther (6mL) sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite à l'éther (4x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x7mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'acétate d'éthyle de 0,5% dans l'hexane) pour fournir la sulfone **137** (71mg, 0,2mmol, **48%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

Méthode 2 :

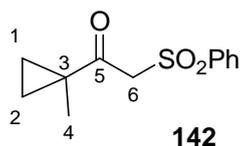
Dans un bicol sec muni d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, le manganèse (77,2mg, 1,40mmol, 3éq) et le PbCl₂ (25,4mg, 0,056mmol, 0,12éq) sont mis en suspension dans du THF fraîchement distillé (0,5mL). Quelques gouttes de TMSCl distillé sont ajoutées à la suspension et le mélange est chauffé à 40°C pendant 30 minutes. Après retour à température ambiante, de l'eau distillée (0,15mL) est ajoutée suivi de la phényl vinylsulfone (82,1mg, 0,466mmol, 1éq) en solution dans le THF (0,4mL) et du iodure **141** (217,2mg, 0,7mmol, 1,5éq) en solution dans le THF (0,4mL). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur fritté de porosité n°4 contenant de la Célite® bien tassée ; le pavé est rincé avec de l'éther (5x6mL). Le

filtrat est lavé avec de la saumure (4x10mL) puis est séché sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'acétate d'éthyle de 0,5% dans l'hexane) pour fournir la sulfone **137** (49mg, 0,14mmol, **30%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 7/3) = 0,53 (UV). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 0,79-0,87 (m, 12H, CH₃^{12, 13, 14, 15}); 0,96-1,78 (m, 17H, CH₂^{2, 4, 5, 6, 8, 9, 10}, CH^{3, 7, 11}); 2,99-3,16 (m, 2H, CH₂¹); 7,54-7,69 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,88-7,95 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 19,1/19,2/19,6/19,7 (CH₃^{14, 15}); 22,6/22,7 (CH₃^{12, 13}); 24,2/24,7 (CH₂^{5, 9}); 27,9 (CH¹¹); 29,1/29,2 (CH₂²); 36,6/36,7/37,1/37,3 (CH₂^{4, 6, 8}); 39,3 (CH₂¹⁰); 31,9/32,7 (CH^{3, 7}); 54,4 (CH₂¹); 128,0/129,2/133,6 (CH^{Ar}); 139,3 (C^{Ar}) ppm. SM (IC-NH₃): (m/z) = 370 (M+NH₄⁺), 353 (M+H⁺), 210, 169, 143, 125, 111.

2-Benzènesulfonyl-1-(1-méthyl-cyclopropyl)-éthanone, **142**

C₁₂H₁₄O₃S
M. M.: 238,30g/mol
Solide blanc



Méthode 1 : Réarrangement du diol **135** au BF₃.Et₂O

Dans un bicol de 10mL sec équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/Ar, la β -hydroxysulfone **135** (C-**135**/T-**135** = 80 : 20) (145mg, 0,565mmol) est mise en solution dans du chloroforme anhydre (1mL) puis le BF₃.Et₂O (107 μ l, 0,84mmol) est ajouté au milieu réactionnel, qui est ensuite chauffé à 70°C pendant 3 heures. Celui-ci est alors versé dans un mélange contenant une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (2mL) et du CH₂Cl₂ (3mL) ; après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (4x1mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (1x4mL) et de la saumure (2x4mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le solide jaune obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour fournir, par ordre d'éluion, la β -céto-sulfone **142** (39mg, 0,163mmol, **24%**) sous la forme d'un solide blanc et le *cis* diol C-**135** (94mg, 0,367mmol, **65%**).

Méthode 2 : Réarrangement de **133** au BF₃.Et₂O

Dans un bicol de 10mL sec équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/Ar, la β -hydroxysulfone **133** (**T-133/C-133** = 72 : 28) (178mg, 0,48mmol) est mise en solution dans du chloroforme anhydre (414 μ l) puis le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (73 μ l, 0,57mmol) est ajouté au milieu réactionnel, qui est ensuite chauffé à 70°C pendant 3 heures. Celui-ci est alors versé dans un mélange contenant une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (2mL) et du CH_2Cl_2 (3mL) ; après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (4x1mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (1x4mL) et de la saumure (2x4mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le solide jaune obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour obtenir la β -céto-sulfone **142** (86,4mg, 0,36mmol, **75%**) sous la forme d'un solide blanc et le diol *cis* **C-135** (30mg, 0,12mmol, **25%**) sous la forme sous d'une huile très visqueuse.

Méthode 3 : Réarrangement de **135** par POCl_3 et de pyridine

Dans un bicol de 10mL sec équipé d'un septum et d'un raccord relié à une double rampe vide/Ar, la β -hydroxysulfone **135** (**C-135/T-135** = 80 : 20) (92mg, 0,35mmol) est mise en solution dans de la pyridine anhydre (250 μ l) puis le POCl_3 (60 μ l, 0,70mmol) est ajouté au milieu réactionnel à température ambiante. Après quelques minutes d'agitation, le mélange réactionnel est versé dans un mélange contenant une solution aqueuse 1M de HCl (3mL) et d'éther (4mL) ; après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x3mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse 1M de HCl (1x5mL) et de la saumure (2x5mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le solide jaune obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour obtenir la β -céto-sulfone **142** (16mg, 0,067mmol, **19%**) sous la forme d'un solide blanc.

Méthode 4 : Réarrangement de **133** par le DAST

Dans un tube en plastique de 10mL équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/Ar, la β -hydroxysulfone **133** (**T-133/C-133** = 72 : 28) (109mg, 0,294mmol) est mise en solution dans du dichlorométhane anhydre (900 μ l) puis le $\text{HF} \cdot \text{pyridine}$ (10 μ l, 1,3 éq) est ajouté. Après quelques minutes d'agitation, le DAST (39 μ l, 1,2 éq) est ajouté au milieu réactionnel à température ambiante. Le mélange orangé ainsi obtenu est agité pendant 5 minutes puis une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (2mL) et du CH_2Cl_2 (4mL) sont ajoutés ; après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3x2mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (2x3mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le solide jaune

obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour fournir, par ordre d'élution, la cétosulfone **142** (52mg, 0,217mmol, **74%**) sous la forme d'un solide blanc et la cétosulfone **146** (13,8mg, 0,058mmol, **20%**) sous la forme d'un solide blanc.

Méthode 4 : Réarrangement de **149** par le DAST

Dans un tube en plastique de 10mL équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/Ar, la sulfone **149** (30mg, 0,085mmol) est mise en solution dans du dichlorométhane anhydre (322 μ l) puis le DAST (13 μ l, 1,1 éq) est ajouté au milieu réactionnel à température ambiante. Le mélange orange ainsi obtenu est agité pendant 5 minutes puis une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (2mL) et du CH₂Cl₂ (3mL) sont ajoutés ; après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x1mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (2x2mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour obtenir la cétosulfone **142** (15,6mg, 0,065mmol, **77%**).

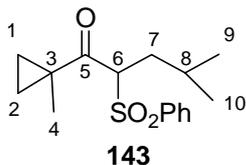
Méthode 5 : Réarrangement de **133** par le réactif fluorure de tosyle.DBU

Dans un monocol de 5mL équipé d'un té rodé muni d'un septum et relié à une double rampe vide/Ar, la β -hydroxysulfone **133** (**T-133/C-133** = 72 : 28) (157mg, 0,423mmol, 1 éq) et le fluorure de tosyle (296mg, 1,7mmol, 4 éq) sont mis en solution dans de l'acétonitrile anhydre (1,6mL) puis la DBU (254 μ l, 1,7mmol) est ajoutée à température ambiante. Le milieu réactionnel devient alors jaune, puis prend une couleur orange. Après 18 heures d'agitation à température ambiante (conversion complète en CCM), du CH₂Cl₂ (11mL) et une solution aqueuse de HCl 0,1M (8mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse de HCl 0,1M (7mL) et de la saumure (2x7mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu jaune obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour obtenir la cétosulfone **142** (92,7mg, 0,389mmol, **92%**).

R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,43 (UV/Vanilline). **F** (°C) : 78. **RMN** ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,84/1,30 (2m, 4H, CH₂^{2,3}); 1,35 (s, 3H, CH₃⁴); 4,17 (s, 2H, CH₂⁶); 7,55 (m, 2H, CH^{Ar}); 7,65 (m, 1H, CH^{Ar}); 7,90 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN** ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 19,0 (CH₂^{2,3}); 19,4 (CH₃⁴); 25,0 (C¹); 61,8 (CH₂⁶); 128,9 (CH^{Ar}); 129,3 (CH^{Ar}); 134,1 (CH^{Ar}); 139,1 (C^{Ar}); 199,3 (C⁵) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 256 (M+NH₄⁺), 239 (M+H⁺), 116, 99, 72.

2-Benzenesulfonyl-4-methyl-1-(1-methyl-cyclopropyl)-pentan-1-one, **143**

C₁₆H₂₂O₃S
M. M.: 294,41g/mol
Solide blanc



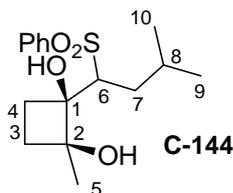
Réarrangement de **136** par $BF_3 \cdot Et_2O$

Dans un bicol de 10mL sec équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/Ar, la β -hydroxysulfone **136** (**T-136/C-136** = 62 : 38) (96,2mg, 0,225mmol) est mise en solution dans du chloroforme anhydre (200 μ l) puis le $BF_3 \cdot Et_2O$ (34 μ l, 0,27mmol) est ajouté au milieu réactionnel à température ambiante. Après quelques minutes d'agitation, on verse dans un mélange d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (1mL) et de CH_2Cl_2 (2mL) ; après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (4x1mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (1x2mL) et de la saumure (2x2mL) puis séchées sur $MgSO_4$. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le solide jaune obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner, par ordre d'éluion, la cétosulfone **143** (36,4mg, 0,123mmol, **55%**) sous la forme d'un solide blanc et le diol *cis* **C-144** (25,3mg, 0,08mmol, **36%**) sous la forme sous d'une huile très visqueuse.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,53 (UV/Vanilline). **Mp** (°C) : 113. **RMN ¹H** (300MHz, $CDCl_3$) : δ = 0,83/0,88 (2d, $^3J_{H-H}=4Hz$, 6H, $CH_3^{9,10}$); 1,24-1,45 (m, 4H, $CH_2^{2,3,7}$); 1,45 (s, 3H, CH_3^4); 1,64-1,84 (m, 2H, $CH_2^{2,3}$); 4,53/4,56 (2d, $^3J_{H-H}=4Hz$, 1H, CH^6); 7,51-7,58 (m, 2H, CH^{Ar}); 7,64-7,70 (m, 1H, CH^{Ar}); 7,74-7,79 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C** (75MHz, $CDCl_3$) : δ = 20,1 (CH_3^4); 20,5 ($CH_2^{2,3}$); 21,9/23,2 ($CH_3^{9,10}$); 26,1 (CH^8); 28,4 (C^1); 37,3 (CH_2^7); 67,7 (CH^6); 128,8 (CH^{Ar}); 129,9 (CH^{Ar}); 134,2 (CH^{Ar}); 136,7 (C^{Ar}); 204,2 (C^5) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 295 ($M+H^+$), 171, 153 ($M-SO_2Ph$), 143, 127, 109, 95, 77, 55.

1-(1-Benzenesulfonyl-3-methyl-butyl)-2-methyl-cyclobutane-1,2-diol, **C-144**

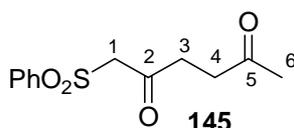
C₁₆H₂₄O₄S
M. M.: 312,42g/mol
Huile incolore



R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,35 (UV/Vanilline). RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) : δ = 0,78/0,86 (2d, $^3J_{\text{H-H}}=7\text{Hz}$, 6H, $\text{CH}_3^{9,10}$); 1,29 (s, 3H, CH_3^5); 1,45-2,25 (3m, 7H, CH^8 , $\text{CH}_2^{3,4,7}$); 3,38/3,41 (2d, $^3J_{\text{H-H}}=2\text{Hz}$, 1H, CH^6); 3,48 (s, 1H, OH); 3,91 (s, 1H, OH); 7,56-7,61 (m, 2H, CH^{Ar}); 7,65-7,70 (m, 1H, CH^{Ar}); 7,88-7,92 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 21,5 ($\text{CH}_3^{9,10}$); 23,8 (CH_3^5); 25,6 (CH^8); 29,4 (CH_2^7); 34,1/36,8 ($\text{CH}_2^{3,4}$); 67,1 (CH^6); 75,7 (C^2); 80,5 (C^1); 128,5 (CH^{Ar}); 129,5 (CH^{Ar}); 134,1 (CH^{Ar}); 140,5 (C^{Ar}) ppm. SM (IC- NH_3): (m/z) = 330 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 313 ($\text{M}+\text{H}^+$), 295, 171, 151, 143, 127, 114, 99.

1-Benzènesulfonyl-hexane-2,5-dione, **145**

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$
M. M.: 254,30g/mol
Huile incolore



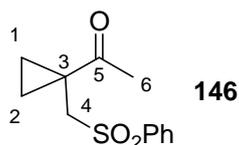
Oxydation de **133** par le PCC

Dans un ballon de 10mL, sous atmosphère d'argon, on introduit le PCC (150mg, 5éq) qui est alors mis en suspension dans du CH_2Cl_2 (1mL). La β -hydroxysulfone **133** (50mg, 0,134mmol) est alors ajoutée en solution du CH_2Cl_2 (1mL). La suspension orange devient alors brune. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué avec de l'éther (1,5mL) puis filtré sur une courte colonne de silice. Les solvants sont évaporés sous pression réduite puis le résidu est purifié sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour obtenir la β -cétosulfone **145** (26mg, 0,102mmol, 76%) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,21 (UV/Vanilline). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,15 (s, 3H, CH_3^6); 2,65-2,98 (m, 4H, $\text{CH}_2^{3,4}$); 4,23 (s, 2H, CH_2^1); 7,54-7,61 (m, 2H, CH^{Ar}); 7,64-7,71 (m, 1H, CH^{Ar}); 7,87-7,92 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 29,7 (CH_3^6), 37,2/37,9 ($\text{CH}_2^{3,4}$); 67,2 (CH_2^1); 197,1/206,3 ($\text{C}^{2,5}$) ppm.

1-(1-Benzènesulfonylméthyl-cyclopropyl)-éthanone, **146**

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$
M. M.: 238,30g/mol
Solide blanc



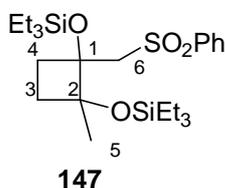
Réarrangement de **133** par le DAST

Dans un bicol de 10mL sec équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/Ar, la β -hydroxysulfone **133** (T-133/C-133 = 72 : 28) (46mg, 0,124mmol) est mise en solution dans du dichlorométhane anhydre (400 μ l) puis le DAST (17 μ l, 1,1 éq) est ajouté au milieu réactionnel à température ambiante. Le mélange orange ainsi obtenu est agité pendant 30 minutes puis une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (2mL) et du CH_2Cl_2 (1mL) est ajoutée; après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3x2mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (2x3mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le solide jaune obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour obtenir la cétone **146** (24mg, 0,1mmol, **81%**) sous la forme d'un solide blanc.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,23 (UV/Vanilline). F ($^\circ\text{C}$) : 78. RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 1,21/1,38 (2m, 4H, $\text{CH}_2^{2,3}$); 1,90 (s, 3H, CH_3^6); 3,58 (s, 2H, CH_2^4); 7,52-7,68 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,92 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 15,2 ($\text{CH}_2^{2,3}$); 23,9 (CH_3^6); 27,5 (C^1); 59,9 (CH_2^4); 128,5 (CH^{Ar}); 129,2 (CH^{Ar}); 133,9 (CH^{Ar}); 139,7 (C^{Ar}); 204,2 (C^5) ppm. SM (IC- NH_3): (m/z) = 256 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 239 ($\text{M}+\text{H}^+$), 125, 97, 77.

[2-Methyl-1,2-bis-(triethyl-silanyloxy)-cyclobutylmethanesulfonyl]-benzene, **147**

$\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SSi}_2$
M. M.: 484,84g/mol
Huile incolore



Silylation de **133**

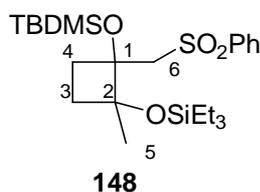
Dans un bicol de 10mL, équipé d'un septum et muni d'un raccord relié à une double rampe vide/argon, la 2,4,6-collidine (69 μ l, 2 éq) est introduite puis mise en solution dans la DMF anhydre (200 μ l) ; le milieu est alors refroidi à 0°C puis le TESCO (87 μ l, 2 éq) est ajouté au goutte à goutte suivi de l'alcool **133** (96mg, 0,26mmol) en solution dans la DMF (150 μ l). Le mélange est agité à 0°C pendant 30 minutes, puis laissé remonter à température ambiante. Après 48 heures, on ajoute une solution d'acide chlorhydrique 1M (1mL) et de l'hexane (2mL) au milieu réactionnel. Après quelques minutes d'agitation puis décantation, la phase aqueuse est extraite à l'hexane (3x1mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (3x2mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile légèrement jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle) pour obtenir le dérivé bis-silylé **147** (48mg, 0,1mmol, **38%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/acétate d'éthyle 17/3) = 0,42 (UV/Vanilline). RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 0,45-0,82 (m, 12H, CH_2Si); 0,86/0,99 (2t, $^3J_{\text{H-H}}=7,6\text{Hz}$, 18H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$); 1,31 (s, 3H, CH_3^5); 1,60-2,80 (2m, 4H, $\text{CH}_2^{3,4}$); 3,35 (dd, $^2J_{\text{H-H}}=14,8\text{Hz}$, $^4J_{\text{H-H}}=1\text{Hz}$, 1H, CH_2^6); 3,64 (d, $^2J_{\text{H-H}}=14,8\text{Hz}$, 1H, CH_2^6); 7,51-7,65 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,90-7,95 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 5,1/5,4 (CH_2Si); 5,8/6,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$); 21,9 (CH_3^5); 26,9/30,1 ($\text{CH}_2^{3,4}$); 60,2 (CH_2^6); 79,4/79,7 ($\text{C}^{1,2}$); 126,2/128,1/135,5 (CH^{Ar}); 141,6 (C^{Ar}) ppm.

[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methyl-2-(triethyl-silyloxy)-cyclobutylmethanesulfonyl]-

benzene, **148**

$\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SSi}_2$
M. M.: 484,84g/mol
Huile incolore



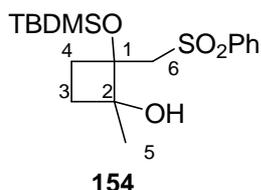
Silylation de 133

Dans un bicol de 10mL, équipé d'un septum et muni d'un raccord relié à une double rampe vide/argon, le TBDMSTf (204 μl , 1,5 éq) est ajouté à 0°C à une solution de 2,4,6-collidine (197 μl , 2,5 éq) et d'alcool **4** (220mg, 0,593mmol) dans le dichlorométhane anhydre (600 μl). Le mélange est laissé remonter à température ambiante. Après 3 heures à température ambiante, on ajoute une solution d'acide chlorhydrique 1M (1mL) et de CH_2Cl_2 (2mL) au milieu réactionnel. Après quelques minutes d'agitation puis décantation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3x2mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (3x3mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle) pour obtenir le dérivé *bis*-silylé **148** (150mg, 0,31mmol, **52%**) sous la forme d'une huile très visqueuse.

R_f (hexane/acétate d'éthyle 17/3) = 0,46 (UV/Vanilline). RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 0,21/0,29 (2s, 6H, CH_3Si); 0,47-0,56 (m, 6H, CH_2Si); 0,82-0,89 (m, 9H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$); 0,93 (s, 9H, CH_3^{tBu}); 1,32 (s, 3H, CH_3^5); 1,60-2,95 (2m, 4H, $\text{CH}_2^{3,4}$); 3,23/3,35 (2dd, $^2J_{\text{H-H}}=14,8\text{Hz}$, $^2J_{\text{H-H}}=1,2\text{Hz}$, 1H, CH_2^6); 3,64/3,81 (2d, $^3J_{\text{H-H}}=14,8\text{Hz}$, 1H, CH_2^6); 7,51-7,65 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,90-7,96 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = -2,3/-2,0 (CH_3Si); 6,3/6,4 (CH_2^{Et}); 7,0/7,2 (CH_3^{Et}); 20,2 (C^{tBu}); 25,6/25,7 (CH_3^5); 26,1/26,2 (CH_3^{tBu}); 28,2/28,3/34,9/35,16 ($\text{CH}_2^{3,4}$); 62,6/62,7 (CH_2^6); 79,4/79,7 ($\text{C}^{1,2}$); 127,5/129,2/133,3 (CH^{Ar}); 141,5 (C^{Ar}) ppm. SM (IC-NH $_3$): (m/z) = 485 (M+H $^+$), 455, 427, 353, 315, 227, 211, 199, 115, 104, 87, 59.

2-Benzenesulfonylmethyl-2-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-1-méthyl-cyclobutanol, **20**

C₁₈H₃₀O₄SSi
M. M.: 370,58g/mol
Solide blanc



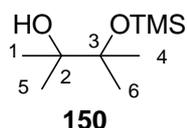
Désilylation sélective de 148 au TBAF

Dans un bicol de 10mL sec, sous atmosphère d'argon, le composé *bis*-silylé **148** (94,5mg, 0,19mmol) est mis en solution dans du THF anhydre (3mL) ; le milieu est alors refroidi à 0°C puis le TBAF (62mg, 1éq) est ajouté au milieu réactionnel sous flux d'argon. Après 5 minutes d'agitation à 0°C, un mélange d'une solution aqueuse de KHSO₄ 1M (1mL) et d'éther (2mL) est ajouté. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x1mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (3x2mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle) pour obtenir, par ordre d'éluion, l'alcool **149** (39,1mg, 0,10mmol, **54%**) sous la forme d'un solide blanc et le diol **135** (22mg, 0,085mmol, **44%**).

R_f (hexane/acétate d'éthyle : 3/1) = 0,25 (UV/Vanilline). **F** (°C) : 115. **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,17/0,18 (2s, 6H, CH₃Si); 0,93 (s, 9H, CH₃^{tBu}); 1,42 (s, 3H, CH₃⁵); 1,80-2,17 (m, 4H, CH₂^{3, 4}); 3,48 (d, ²J_{H-H}=13,8Hz, 1H, CH₂⁶); 3,68 (d, ²J_{H-H}=13,8Hz, 1H, CH₂⁶); 3,87 (s, 1H, OH); 7,52-7,67 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,92-7,98 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -0,7/0,0 (CH₃Si); 20,2 (C^{tBu}); 25,3 (CH₃⁵); 27,9 (CH₃^{tBu}); 30,6/30,9 (CH₂^{3, 4}); 64,8 (CH₂⁶); 80,6 (C¹); 83,2 (C²); 129,4/131,3/135,5 (CH^{Ar}); 143,8 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 353 (M-OH), 313, 255, 229, 199, 185, 171, 135, 73.

2,3-Diméthyl-3-(triméthyl-silanyloxy)-butan-2-ol, **150**

C₉H₂₂O₂Si
M. M.: 190,36
Huile incolore



Monosilylation du pinacol

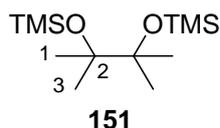
Dans un bicol sec, sous atmosphère d'argon, la 2,4,6-collidine (1,7mL, 12,7mmol, 1,5éq) est mise en solution dans du DMF anhydre (10mL) puis du TMSCl (1,6mL, 12,7mmol, 1,5éq) est ajouté à

0°C. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le pinacol (1g, 8,46mmol, 1éq) en solution dans du DMF anhydre (7mL) est ajouté à cette température. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 nuit puis est versé dans un mélange d'hexane (10mL) et d'une solution aqueuse de HCl 0,1M (6mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'hexane (3x6mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse de HCl 0,1M (6mL), à la saumure (3x10mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éther dans l'hexane) pour fournir dans l'ordre le pinacol *bis*-silylé **151** (952mg, 3,62mmol, **43%**) puis le pinacol monosilylé **150** (829,6mg, 4,36mmol, **51%**) sous forme d'huiles incolores.

R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,44 (acide phosphomolybdique). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,15 (s, 9H, 3CH₃Si); 1,15 (s, 6H, CH₃^{4,6}); 1,25 (s, 6H, CH₃^{1,5}); 2,59 (ls, 1H, OH) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 2,3 (CH₃Si); 24,1 (2CH₃^{1,5}); 24,9 (2CH₃^{4,6}); 74,8 (C²); 79,2 (C³) ppm.

2,3-Dimethyl-2,3-bis-(trimethyl-silanyloxy)-butane, 151

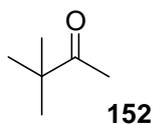
C₁₂H₃₀O₂Si₂
M. M.: 262,54g/mol
Huile incolore



R_f (hexane/éther : 3/1) = 0,76 (acide phosphomolybdique). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,09 (s, 18H, 6CH₃Si) ; 1,19 (s, 12H, 4CH₃) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 2,3 (3CH₃Si) ; 24,9 (2CH₃^{1,3}) ; 79,2 (C²) ppm.

pinacolone, 152

C₆H₁₂O
M. M.: 100,16g/mol



Réarrangement de 150 au DAST

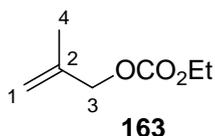
Dans un tube en plastique de 10mL équipé d'un septum et relié à une double rampe vide/Ar, le pinacol monosilylé **150** (190,3mg, 1mmol, 1éq) est mis en solution dans du dichlorométhane anhydre (3,5mL) puis le DAST (122μl, 1mmol, 1éq) est ajouté au milieu réactionnel à température ambiante. Le mélange orange ainsi obtenu est agité pendant 5 minutes puis une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (3mL) et du CH₂Cl₂ (4mL) sont ajoutés ; après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x3mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (4x3mL) puis

séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés par distillation à pression atmosphérique, et l'huile légèrement jaune obtenue est analysée par RMN, ce qui permet de mettre en évidence la présence majoritaire de pinacolone **152**.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 1,15$ (s, 9H, 3CH_3); 2,14 (s, 3H, CH_3CO) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : $\delta = 24,4$ (CH_3); 26,2 (CH_3); 44,0 (C^{tBu}); 213,7 (CO) ppm.

Carbonic acid ethyl ester 2-methyl-allyl ester, **158**

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$
M. M.: 144,17g/mol
Huile incolore



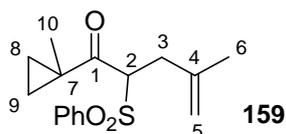
Synthèse de carbonate allylique **158**

A une solution d'alcool allylique (4,1mL, 50mmol) et de pyridine (4,4mL, 1,1éq) dans de l'éther anhydre (100mL) sous argon est ajouté doucement à 0°C le chloroformate d'éthyle (4,8mL, 1éq). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à 0°C puis 30 minutes à température ambiante ; une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (30mL) est alors ajoutée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10mL) et les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (1x20mL) puis à la saumure (1x20mL) puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le liquide obtenu est purifié par distillation sous pression réduite pour obtenir le carbonate **163** (5,8g, 41mmol, **80%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,54 (UV/Vanilline). **Eb ($^\circ\text{C}$, 10mmHg) : 59.** **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)** : $\delta = 1,31$ (t, $^3J_{\text{H-H}}=7,1\text{Hz}$, 3H, CH_3^{Et}); 1,77 (s, 3H, CH_3^4); 4,21 (q, $^3J_{\text{H-H}}=7,1\text{Hz}$, 2H, CH_2^{Et}); 4,54 (s, 2H, CH_2^3); 4,93-5,03 (2m, 2H, CH_2^1) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : $\delta = 14,3$ (CH_3^4); 19,4 (CH_3^{Et}); 64,1 (CH_2^{Et}); 71,0 (CH_2^3); 113,5 (CH_2^1); 139,5 (C^2); 155,2 (CO) ppm. **SM (IC- NH_3)**: (m/z) = 162 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 145 ($\text{M}+\text{H}^+$), 109, 100, 85, 72, 55.

2-Benzenesulfonyl-4-méthyl-1-(1-méthyl-cyclopropyl)-pent-4-en-1-one, **159**

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$
M. M.: 292,39g/mol
Solide blanc



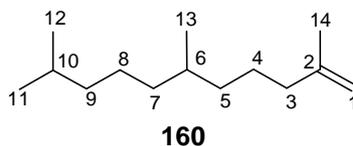
Couplage au palladium

Dans un bicol de 10mL équipé d'un sabot contenant le PPh₃ (11mg, 0,2éq) et d'un tube en T relié à une double rampe vide/Ar avec septum, le Pd₂(dba)₃(CHCl₃) (6,4mg, 0,03éq) fraîchement préparé est mis en solution dans du THF anhydre (450µl) puis le PPh₃ est ajouté. Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, la β-cétosulfone **142** (43mg, 0,18mmol) et le carbonate allylique **158** (52mg, 2éq) en solution dans du THF anhydre (300µl) sont ajoutés au milieu réactionnel à température ambiante. Après 2 heures d'agitation, le mélange est filtré sur fritté de porosité 4 contenant de la Célite® 545 préalablement tassée. Le filtrat est concentré sous pression réduite, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle) pour obtenir la β-cétosulfone **159** (47mg, 0,161mmol, **90%**) sous la forme d'un solide blanc.

R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,37 (UV/Vanilline). **F** (°C) : 57. **RMN ¹H** (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,76-0,86/1,28-1,38 (2m, 4H, CH₂^{8,9}); 1,41 (s, 3H, CH₃¹⁰); 1,65 (s, 3H, CH₃⁶); 2,47-2,62 (m, 2H, CH₂³); 4,58 (dd, ³J_{H-H}=10,2Hz, ³J_{H-H}=4,3Hz, 1H, CH²); 4,59 (m, 1H, CH⁵); 4,76 (m, 1H, CH⁵); 7,52-7,59 (m, 2H, CH^{Ar}); 7,64-7,71 (m, 1H, CH^{Ar}); 7,76-7,80 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C** (75MHz, CDCl₃) : δ = 19,9 (CH₃⁶); 20,0/20,1 (CH₂^{8,9}); 22,6 (CH₃¹⁰); 28,6 (C⁷); 36,5 (CH₂³); 67,7 (CH²); 114,3 (CH₂⁵); 128,9/130,0/134,3 (CH^{Ar}); 136,7 (C⁴); 139,9 (C^{Ar}); 203,3 (C¹) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 293 (M+H⁺), 151 (M-SO₂Ph), 95, 83, 55.

2,6,10-triméthyl-undéc-ène, **160**

C₁₄H₂₈
M. M.: 196,37g/mol
Huile incolore



Conversion de la cétone **139** en oléfine **160**

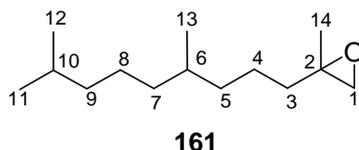
Dans un bicol de 250mL sec équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, la poudre de zinc (5,9g, 90,7mmol, 9éq) est mise en suspension dans du THF anhydre (120mL); le CH₂I₂ (4,08mL, 50,4mmol) est ajouté au goutte à goutte au mélange qui est alors agité 30 minutes à température ambiante puis refroidi à -10°C et agité de nouveau 30 minutes à cette température ; le TiCl₄ anhydre (4,45mL, 440,3mmol) est ensuite ajouté très lentement puis le mélange est placé à température ambiante pendant 30 minutes. La cétone **139** (2g, 10,08mmol) en solution dans du THF anhydre (20mL) est alors ajoutée au goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation, un mélange d'éther (50mL) et d'une solution 1M de HCl (100mL) est ajouté au milieu. Le précipité formé est filtré sur fritté n°4 puis rincé plusieurs fois avec un peu d'éther. Après décantation, la phase aqueuse est

extraite à l'éther (3x40mL) et les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (2x50mL) et à la saumure (50mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant: hexane) pour obtenir le dérivé insaturé **160** (1,404g, 7,15mmol, **71%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/Et₂O : 9/1) = 0,9 (Vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,86 (d, ³J_{H-H}=6,5Hz, 3H, CH₃¹³); 0,87 (d, ³J_{H-H}=6,6Hz, 6H, CH₃^{11, 12}); 1,05-1,50 (m, 12H, CH^{6, 10}, CH₂^{4, 5, 7, 8, 9}); 1,72 (m, 3H, CH₃¹⁴); 1,99 (t, ³J_{H-H}=7,6Hz, 2H, CH₂³); 4,67 (m, 2H, CH₂¹) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 19,7 (CH₃¹³); 22,4/22,6/22,7 (CH₃^{11, 12, 14}); 28,0 (CH¹⁰); 32,7 (CH⁶); 24,8/25,1 (CH₂^{4, 8}); 36,7/37,3/38,2/39,4 (CH₂^{3, 5, 7, 9}); 109,5 (CH₂¹); 146,3 (C²) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 214 (M+NH₄⁺); 197 (M+H⁺); 179; 163; 138; 123; 109; 95; 81; 71; 59.

2-(4,8-Dimethyl-nonyl)-2-methyl-oxirane, **161**

C₁₄H₂₈O
M. M.: 212,37g/mol
Huile incolore



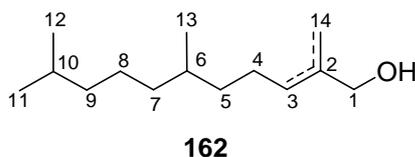
Epoxydation de **160** au *m*-CPBA

Dans un bicol de 250mL, le *m*-CPBA (2,05g, 1,5éq) est ajouté par portions à 0°C à une solution du dérivé insaturé **160** (1,2g, 6,11mmol) dans du CH₂Cl₂ (60mL). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est réchauffé à température ambiante puis est agité pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors versé dans une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (60mL) contenant du Na₂SO₃ (0,4g). Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x30mL) et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (2x20mL), à la saumure (20mL), puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par filtration sur colonne de silice (hexane) pour fournir l'époxyde **161** (1,102g, 5,2mmol, **85%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/Et₂O : 9/1) = 0,47 (Vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : 0,84 (d, ³J_{H-H}=6,5Hz, 3H, CH₃¹³); 0,86 (d, ³J_{H-H}=6,6Hz, 6H, CH₃^{11, 12}); 1,01-1,65 (m, 14H, CH^{6, 10}, CH₂^{3, 4, 5, 7, 8, 9}); 1,29 (s, 3H, CH₃¹⁴); 2,55 (d, ³J_{H-H}=4,9Hz, 1H, CH₂¹); 2,57 (d, ³J_{H-H}=5,2Hz, 1H, CH₂¹) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : 19,6/20,9 (CH₃^{13, 14}); 22,6/22,7 (CH₃^{11, 12}); 27,8 (CH¹⁰); 32,7 (CH⁶); 22,7/24,8 (CH₂^{4, 8}); 37,0/37,1/37,2/39,3 (CH₂^{3, 5, 7, 9}); 53,9 (CH₂¹); 57,0 (C²) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 230 (M+NH₄⁺), 213 (M+H⁺), 180, 169, 137, 123, 109, 95, 85, 72, 55.

2,6,10-Triméthyl-undécène-1-ol, **End-162** et 6,10-diméthyl-2-méthylène-undéca-1-ol, **Ex-162**

C₁₄H₂₈O
M. M.: 212,38g/mol
Huile incolore

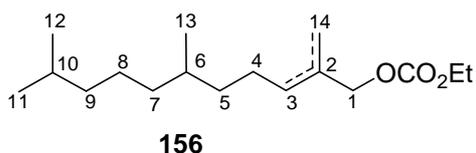
*Isomérisation de l'époxyde 161 à l'isopropylate d'aluminium*

Dans un bicol de 100mL équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/Ar, on introduit de l'isopropylate d'aluminium (2,88g, 3éq) puis l'époxyde **161** (1g, 4,7mmol) en solution dans le toluène (24mL), on chauffe à reflux pendant 5h. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'éther (50mL) et de tampon tartrique pH 2 (100mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x20mL). Les phases organiques rassemblées sont successivement lavées avec du tampon tartrique (30mL), à la saumure (2x30mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir le mélange d'alcools **162** (971mg, 4,56mmol, **97%**) sous la forme d'une huile incolore (**End-162/Ex-162** = 1 : 2 ; RMN et CPG).

R_f (hexane/Et₂O : 4/1) = 0,32 (Vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) du mélange : δ = 0,83-0,87 (4s, 13,5H, CH₃); 1,02-1,58 (m, 18,5H, CH₂, CH); 1,65/1,77 (2s, 1,5H, CH₃C=CH); 1,97-2,05 (m, 3H, CH₂C=CH₂ et CH₂CH=C); 3,98/4,05/4,12 (3s, 2H, CH₂¹); 4,85/5,00 (2s, 2H, CH₂=C); 5,28/5,38 (2t, 0,5H, ³J_{H-H}=8,0Hz, ³J_{H-H}=7,1Hz, CH=C *cis* et *trans*) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 19,6/22,6/21,5/22,7 (CH₃); 27,9/32,6 (CH); 24,7/24,8/25,1/25,2/33,3/36,8/37,2/39,4 (CH₂); 60,4/61,5/66,3 (CH₂¹); 108,9 (C=CH₂); 126,9/129,1 (-CH=C; *cis* et *trans*); 134,0/134,1 (-CH=C); 149,4 (C=CH₂) ppm. SM (IC-NH₃): (m/z) = 230 (M+NH₄⁺), 213 (M+H⁺), 194, 179, 165, 151, 139, 123, 109, 95, 81, 69.

Carbonates **End-156** et **Ex-156**

C₁₇H₃₂O₃
M. M.: 284,43g/mol
Huile incolore

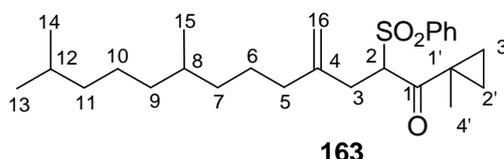
*Préparation du carbonate allylique 156*

À une solution des alcools allyliques **162** (901mg, 4,2mmol) et de pyridine (408 μ l, 1,2 éq) dans de l'éther anhydre (10mL) sous argon est ajouté doucement à 0°C le chloroformiate d'éthyle (444 μ l, 1,1 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à 0°C puis 3 heures à température ambiante ; une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (5mL) est alors ajoutée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (2x6mL) puis à la saumure (1x6mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle) pour obtenir le carbonate **156** (1,07g, 3,76mmol, **89%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 4/1) = 0,47 (UV/Vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,82-0,87 (4s, 13,5H, CH₃); 1,08-1,53 (m, 18,5H, CH₂, CH); 1,29 (t, ³J_{H-H}=7,1Hz, 4,5H); 1,66/1,77 (2s, 1,5H, CH₃C=CH); 1,97-2,10 (m, 3H, CH₂C=CH₂ et CH₂CH=C); 4,09/4,19 (2q, ³J_{H-H}=7,1Hz, 2H); 4,49/4,55/4,63 (3s, 2H, CH₂¹); 4,94/5,04 (2s, 2H, CH₂=C); 5,39/5,48 (2t, 0,5H, ³J_{H-H}=7,1Hz, ³J_{H-H}=7,0Hz, CH=C *cis* et *trans*) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)-carbones caractéristiques** : δ = 14,2/19,6/21,8/22,5/22,6 (CH₃); 27,9/32,6 (CH); 24,9/25,0/33,3/36,4/36,6/37,2/39,3 (CH₂); 63,9/66,4/70,0/72,8/73,7 (CH₂O); 112,6 (C=CH₂); 129,0/129,1 (-CH=C); 131,1/132,0 (-CH=C; *cis/trans*); 143,7 (C=CH₂); 153,1/155,3 (C=O) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 285 (M+H⁺), 194, 179, 152, 123, 109, 95, 81, 69, 55.

2-Benzenesulfonyl-4,8,12-triméthyl-1-(1-méthyl-cyclopropyl)-tridecan-1-one, **163**

C₂₆H₄₀O₃S
M. M.: 432,66g/mol
Huile incolore



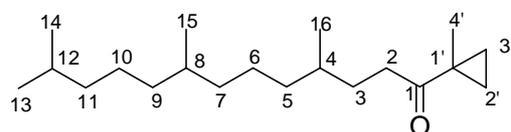
Couplage de **142** avec **156** catalysé au palladium

Dans un bicol de 10mL équipé d'un sabot contenant le PPh₃ (80,2mg, 0,2 éq) et d'un tube en T relié à une double rampe vide/Ar avec septum, le Pd₂(dba)₃(CHCl₃) (46mg, 0,03 éq) est mis en solution dans du THF anhydre (3,7mL) puis le PPh₃ est ajouté. Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, la β -cétosulfone **142** (365mg, 1,53mmol) et le carbonate allylique **156** (825mg, 2 éq) en solution dans du THF anhydre (2,5mL) sont ajoutés à température ambiante. Après 2 heures d'agitation, le mélange est filtré sur fritté de porosité 4 contenant de la Célite® préalablement tassée. Le filtrat est concentré sous pression réduite, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour obtenir la β -cétosulfone **163** (612,3mg, 1,41mmol, **92%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,5 (UV/Vanilline). RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 0,76-0,86 (m, 2H, $\text{CH}_2^{2'}$); 0,82 (d, $^3J_{\text{H-H}}=6,5\text{Hz}$, 3H, CH_3^{15}); 0,86 (d, $^3J_{\text{H-H}}=6,6\text{Hz}$, 6H, $\text{CH}_3^{13, 14}$); 0,95-1,55 (m, 14H, $\text{CH}^{8, 12}$, $\text{CH}_2^{3, 6, 7, 9, 10, 11}$); 1,41 (s, 3H, CH_3^4); 1,88 (t, $^3J_{\text{H-H}}=7,4\text{Hz}$, 2H, CH^5); 2,47-2,62 (m, 2H, CH_2^3); 4,58 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=10,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-H}}=4,3\text{Hz}$, 1H, CH^2); 4,62 (m, 1H, CH^{16}); 4,76 (m, 1H, CH^{16}); 7,52-7,58 (m, 2H, CH^{Ar}); 7,64-7,72 (m, 1H, CH^{Ar}); 7,77-7,83 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 19,7/19,9 ($\text{CH}_3^{4, 15}$); 22,7/22,8 ($\text{CH}_3^{13, 14}$); 20,1/20,2 ($\text{CH}_2^{2', 3'}$); 28,6 (C^1); 28,1 (CH^{12}); 32,7 (CH^8); 24,9/25,1 ($\text{CH}_2^{6, 10}$); 34,8/36,2/36,3/36,7/37,3/37,4/39,4 ($\text{CH}_2^{3, 5, 7, 9, 11}$); 67,9 (CH^2); 112,9 (C^{16}); 128,9/130,0/134,3 (CH^{Ar}); 136,8 (C^4); 144,2 (C^{Ar}); 203,3 (C^1) ppm. SM (IC-NH $_3$): (m/z) = 433 ($\text{M}+\text{H}^+$), 291 ($\text{M}-\text{SO}_2\text{Ph}$), 194, 151, 109, 95, 83, 55.

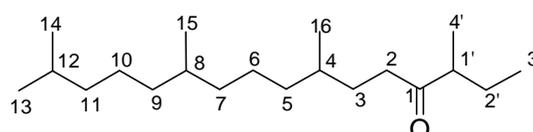
4,8,12-Triméthyl-1-(1-méthyl-cyclopropyl)-tridecan-1-one, **164**

3,7,11,15-Tetraméthyl-hexadecan-4-one, **165**



$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}$
M. M.: 294,52g/mol
Huile incolore

164



$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}$
M. M.: 296,53g/mol
Huile incolore

65

Hydrogénation au nickel de Raney®

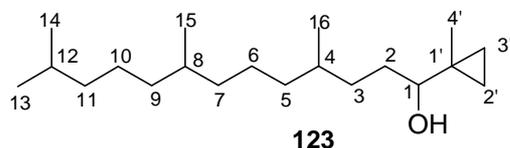
Dans un bicol de 50 mL placé sous atmosphère d'argon, la β -cétosulfone **163** (600mg, 1,38mmol) en solution dans de l'éthanol anhydre (12mL) est ajoutée au nickel de Raney® (3g) préalablement activé par agitation dans de l'éthanol anhydre (3x20mL/3x1h.). Le milieu réactionnel est porté à reflux, après 5 heures de réaction, le milieu réactionnel est filtré sur fritté n°4 contenant une couche de Célite® préalablement tassée. Le gâteau est lavé et trituré à l'éthanol puis le filtrat est séché sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour fournir un mélange (377,2mg ; 93%) de la cétone cyclopropanique **164** et de la cétone issue de l'ouverture du cyclopropane **165**.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) du mélange : δ = 0,63-0,71 (m, 2H, 2H cyclopropaniques); 0,82-0,89 (m, 16H, 2H cyclopropaniques, 5 CH_3); 1,33 (s, 3H, CH_3 cyclopropanique); 1,05-1,73 (m, 27H, 8 CH_2 , 3 CH, 1 CH_3); 2,21-2,52 (m, 3H, CH_2CO , CHCO) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) du mélange : δ = 16,0/19,4/19,5/19,6/19,7/19,9/22,6/22,7 (6 CH_3); 17,9 (CH_2 cyclopropaniques); 26,4 (C cyclopropane) ; 24,4/24,7/24,8/25,9/30,6/30,7/31,0/31,1/35,6/37,1/37,2/37,3 (7 CH_2) ; 28,0/32,5/32,7/32,8/47,9

(4CH) ; 39,3 (CH₂CO); 212,1 (CO) ppm. **SM (IC-NH₃)** de la cétone cyclopropanique **164** : (m/z) = 295 (M+ H⁺), 266, 125, 111, 98, 83, 69, 55. **SM (IC-NH₃)** de la cétone **165** : (m/z) = 315 (M+NH₄⁺), 297 (M+H⁺), 239, 196, 165, 126, 113, 95, 85, 72, 57.

4,8,12-triméthyl-1-(1-méthylcyclopropyl)-1-tridécanol, 123

C₂₀H₄₀O
M. M.: 296,53g/mol
Huile incolore



Méthode 1 : Désilylation de **122**

Dans un monocol de 5 mL placé sous atmosphère d'argon, on introduit de l'alcool silylé **122** (10,0mg, 0,024mmol, 1éq) et on le refroidit à 0°C. On ajoute alors une solution 1,0M de TBAF dans le THF (0,045mL, 2éq) et on laisse sous agitation à 0°C durant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans de l'éther (5mL) et lavé à l'eau (5mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (2x5mL) et les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite pour fournir l'alcool attendu **123** (7,3mg, 0,024mmol, **100%**).

Méthode 2 : Réduction au LiAlH₄ de la cétone **164**

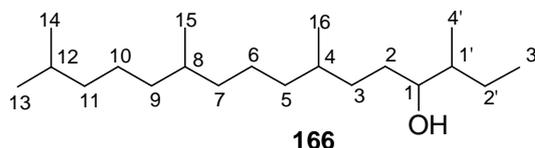
Dans un monocol de 25mL sec, sous atmosphère d'argon, du LiAlH₄ (42mg, 1,1mmol) est mis en suspension dans de l'éther anhydre (1mL); le milieu est alors refroidi à 0°C puis une solution du mélange de cétones **164** et **165** (294,5mg, 1mmol) dans de l'éther anhydre (3,5mL) y est ajoutée au goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à 0°C, un mélange d'éther (1mL) et d'une solution saturée en sulfate de sodium (1mL) est ajouté au milieu. Le précipité formé est filtré sur fritté n°3 puis trituré plusieurs avec de l'éther. La phase étherée est lavée avec une solution 0,1M d'HCl (5mL) et à la saumure (2x6mL) puis séchée sur MgSO₄. Après filtration sur papier, le solvant est évaporé sous pression réduite, et le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : hexane/éther) pour fournir, par ordre d'éluion, l'alcool **166** (88mg, 0,29mmol, **29%**) sous la forme d'une huile incolore puis l'alcool cyclopropanique **123** (207mg, 0,69mmol, **69%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/Et₂O : 3/2) = 0,40 (Vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères** : δ = 0,26-0,35 (m, 4H, CH₂^{2', 3'}); 0,82-0,88 (m, 12H, CH₃^{13, 14, 15, 16}); 1,01 (s, 3H, CH₃^{4'}); 1,01-1,58 (m, 20H, OH, CH^{4, 8, 12}, CH₂^{2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11}); 2,77 (m, 1H, CH¹) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des**

diastéréoisomères : $\delta = 17,1/17,2$ ($\text{CH}_3^{4'}$); $11,4/11,5/11,8/11,9$ ($\text{CH}_2^{2', 3'}$); $19,7/19,8$ ($\text{CH}_3^{15, 16}$); $22,8/22,9$ ($\text{CH}_3^{13, 14}$); $20,7$ ($\text{C}^{1'}$); $24,5/24,9$ ($\text{CH}_2^{6, 10}$); $31,7/33,6/33,7/37,4/37,5/39,4$ ($\text{CH}_2^{2, 3, 5, 7, 9, 11}$); $28,1$ (CH^{12}); $32,9/33,0/33,1$ ($\text{CH}^{4, 8}$); $79,5/79,7$ (CH^1) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 296 (M), 279 (M-OH), 268, 250, 239, 196, 165, 126, 111, 95, 85, 71, 57.

3,7,11,15-Tetramethyl-hexadecan-4-ol, 166

C₂₀H₄₂O
M. M.: 298,55g/mol
Huile incolore



R_f (hexane/Et₂O : 3/2) = 0,5 (Vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : $\delta = 0,84-0,95$ (m, 18H, $\text{CH}_3^{3', 4', 13, 14, 15, 16}$); $1,01-1,65$ (m, 23H, OH, $\text{CH}^{1', 4, 8, 12}$, $\text{CH}_2^{2', 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11}$); $3,37$ (m, 1H, CH^1) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères** : $\delta = 11,9/12,0$ ($\text{CH}_3^{3'}$); $13,2/13,3$ ($\text{CH}_3^{4'}$); $19,7/19,8/20,0$ ($\text{CH}_3^{15, 16}$); $22,8/22,9$ ($\text{CH}_3^{13, 14}$); $24,5/24,6/24,7/24,9/25,0/26,2/26,3$ ($\text{CH}_2^{2', 6, 10}$); $31,1/33,2/33,4/33,5/33,6/33,7/37,4/37,6/39,4$ ($\text{CH}_2^{2, 3, 5, 7, 9, 11}$); $28,1$ (CH^{12}); $32,9/33,0/33,1/40,0/40,1/40,6/40,7$ ($\text{CH}^{1', 4, 8}$); $75,4/75,5/76,2/76,4$ (CH^1) ppm. **SM (IC-NH₃)**: (m/z) = 280 (M-18), 241, 197, 167, 139, 125, 111, 97, 83, 69, 57.

Chapitre 5 – Partie théorique

Chapitre 5. Régiosélectivité de la condensation d'anions de sulfone avec le 2,3-époxybutanol et le 2,3-époxy-1,4-butanediol monoprotégé ; synthèse formelle de la borrélide

I. Généralités sur les motifs polypropioniques et objectifs

Un intérêt tout particulier a été porté durant les cinquante dernières années par les chimistes organiciens à la synthèse de produits naturels dits « issus de la filière propionique ». Sont ainsi dénommées les molécules dont une partie de la structure comporte des enchaînements résultant de la condensation d'unités propioniques (Schéma 1).

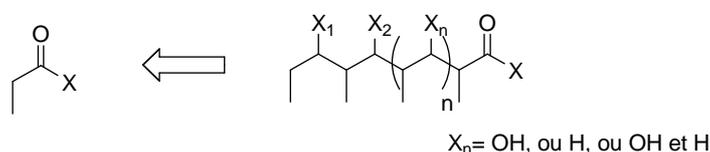


Schéma 1

Lorsque tous les groupes X sont des atomes d'hydrogène, on dit que ces résidus déoxypropioniques ont une structure « skipped » (alternée). Nous utiliserons fréquemment le qualificatif « skip » pour désigner ces fragments ; le polypropylène est une molécule « skip ». La diversité des structures est telle qu'il est impossible d'en dresser un inventaire, cela d'autant moins que de nouvelles molécules appartenant à cette famille sont constamment isolées et caractérisées.^[229]

Cette famille forme elle-même un sous-groupe de l'ensemble des métabolites dénommés « polyketides », c'est-à-dire des composés résultant de la condensation (ou polycondensation) d'acides carboxyliques.^[230]

Le plus généralement, ces composés sont issus de microorganismes tels que bactéries, algues, éponges, coraux, etc.... Cependant, on en trouve également dans le monde animal. Un représentant typique est le mélange d'acides gras sécrété par l'oe commune (Schéma 2).^[231]

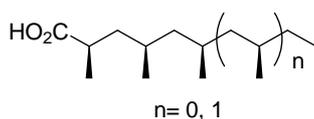


Schéma 2

Des phéromones de divers parasites ont une structure comportant un résidu typiquement polypropionique (Schéma 3) ;^[232] la molécule de lardolure, par exemple, est une phéromone de mite.^[233]

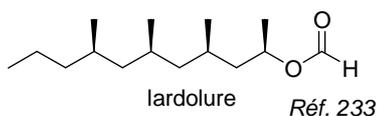
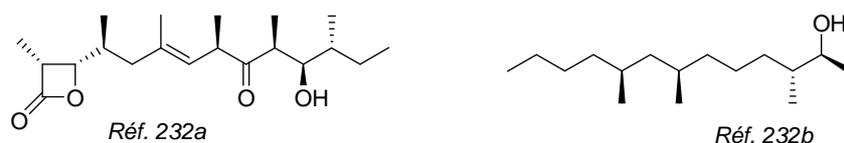
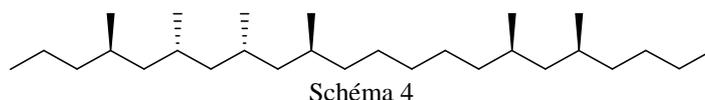
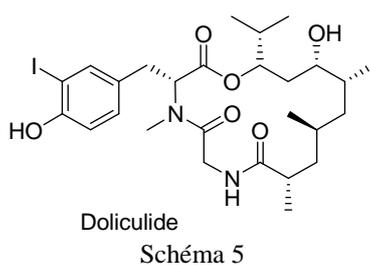


Schéma 3

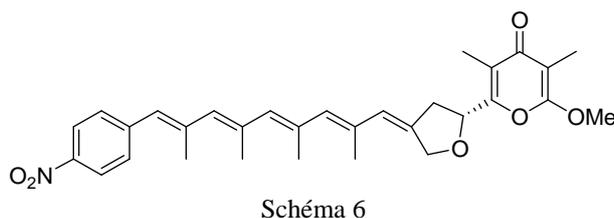
Tout récemment, un hydrocarbure ressemblant étrangement à un copolymère éthylène/propylène a été caractérisé chez un scarabée australien (Schéma 4).^[234]



De tels résidus peuvent être associés à des fragments peptidiques, un exemple étant la molécule de dolicolide, qui est un composé cytotoxique isolé d'un organisme marin nommé lièvre de mer (Schéma 5).^[235]



On trouve également des molécules d'alcaloïdes comportant un résidu polypropionique,^[236] et même des polyènes^[237] (Schéma 6).

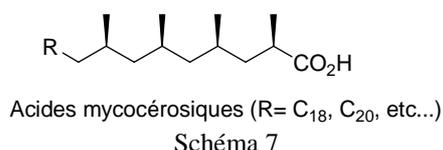


Ces deux derniers composés sont eux issus de microorganismes, espèces qui, quelle que soit leur origine, restent les principaux fournisseurs de toutes ces molécules complexes.

Bien que cela fasse parfois débat,^[238] ces métabolites paraissent être les outils de défense utilisés par toutes ces espèces pour leur survie : beaucoup de ces molécules présentent des propriétés antibiotiques, cytotoxiques ou immunosuppressives, pour ne citer que les principales, et ceci explique l'intérêt fort qui leur est porté.

L'érythromycine est l'un des exemples les plus connus de métabolite de structure polykétide ayant donné lieu à une application thérapeutique importante mais on pourrait également citer les ionophores tels que la monensine et l'acide nonactique.^[239]

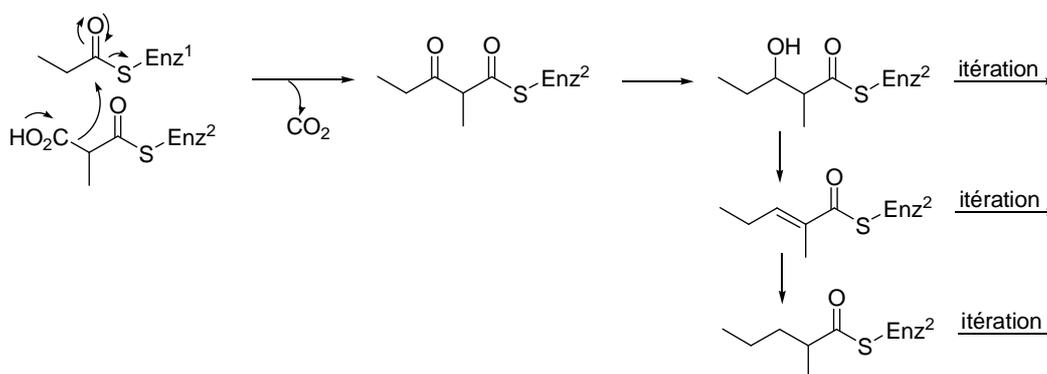
Si beaucoup de ces molécules présentent des propriétés intéressantes, en ce sens qu'elles peuvent révéler de nouveaux axes thérapeutiques, il convient de signaler, cependant, que certaines sont issues d'espèces présentant des toxicités extrêmement nocives pour l'homme. Il est souvent méconnu que les mycobactéries responsables de la lèpre et de la tuberculose sont une source extrêmement riche de composés issus de la filière propionique ; citons en particulier les acides mycocérosiques (Schéma 7). Il est d'ailleurs probable que l'étude de ces composés, en particulier leur synthèse, est antérieure, ou au moins contemporaine, à celle des antibiotiques de type macrolide.



Asselineau, en France,^[240] a été un pionnier dans ce domaine et ses travaux ont grandement contribué à la reconnaissance de ces lipides bactériens comme facteurs virulents dans ces deux terribles maladies.

La biosynthèse des composés issus de la filière polypropionique

La biosynthèse de ces composés débute par une condensation de Claisen (Schéma 8).



C'est une réaction clé. Le cétoester ainsi formé est réduit en hydroxyester, cette réduction étant éventuellement suivie d'une déshydratation (crotonisation), et d'une réduction. L'un ou l'autre des synthons ainsi obtenus peut bien sûr à nouveau se condenser avec l'unité méthylmalonique initiale, et tous ces processus sont réitérables. On accède ainsi à toutes les structures polypropioniques possibles : polyhydroxylées (polypropioniques vrais), partiellement, ou totalement insaturés, ou saturés (skip).

La synthèse chimique

Il est impossible de faire une revue complète de toutes les méthodes qui ont été utilisées. Nous ne ferons qu'un bref survol.

Les synthèses chimiques empruntent parfois des voies similaires à la biosynthèse. On peut, par exemple, hydrogéner des méthyl-alcènes pour accéder à des résidus polypropionates saturés, ou même des cétoesters en hydroxyesters de structure polypropionique.

Les méthodologies dominantes, les plus générales, reposent sur la chimie des ions énolates. Masamune, Evans et Paterson ont particulièrement contribué à l'essor de cette chimie et tous les développements successifs ont fait l'objet d'un grand nombre de revues.^[241]

La réaction d'aldolisation est la plus couramment utilisée ; elle fait intervenir des énolates de bore,^{[242]a} de lithium,^{[242]b} d'étain,^{[242]c} ou de titane.^{[242]d}

Les auxiliaires chiraux à base d'oxazolidinones développés par Evans sont parmi les plus utilisés.^[243] Dans l'exemple du schéma 9, en générant un énolate à l'aide de *n*-Bu₂BOTf, en présence d'une amine encombrée (base de Hunig), les composés d'aldolisation *syn* sont obtenus avec une très bonne diastéréosélectivité.

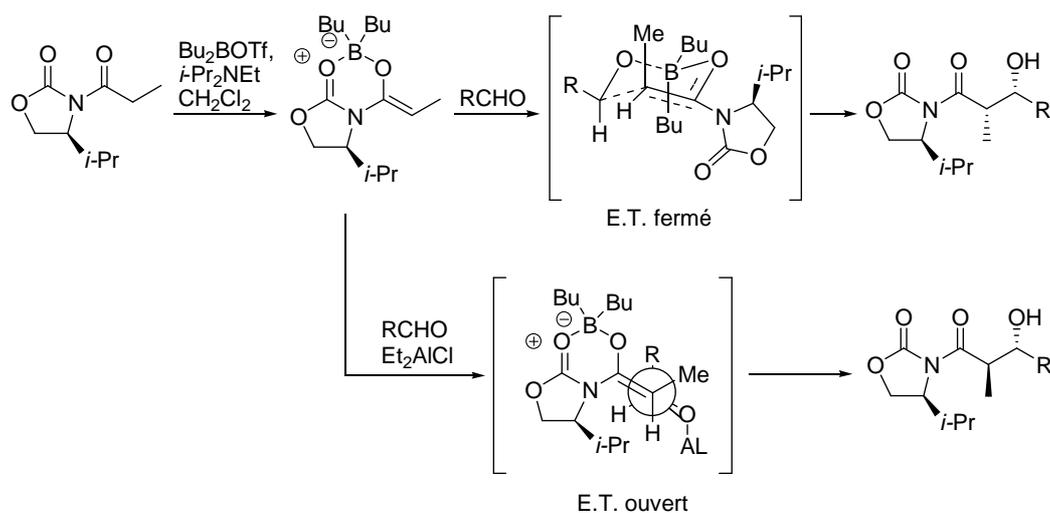
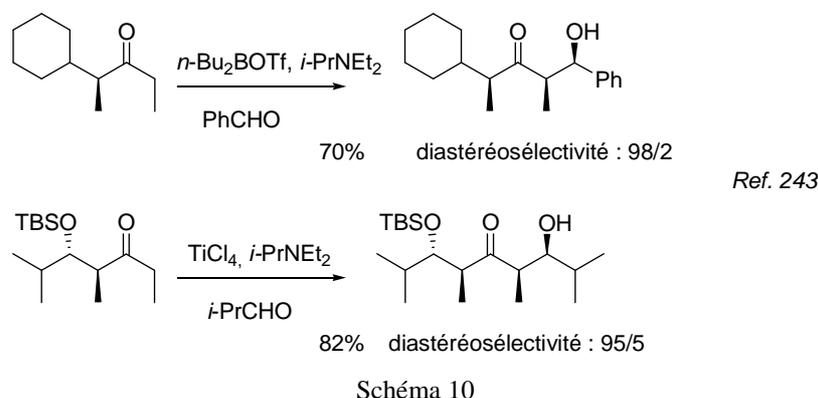


Schéma 9

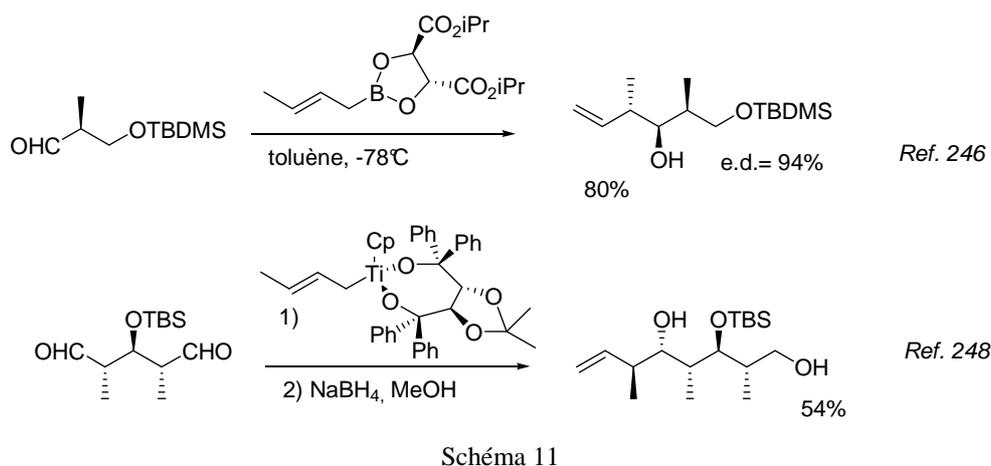
L'obtention des composés *anti* est également possible en utilisant 2 équivalents de Bu₂OTf et en opérant en présence d'un second acide de Lewis tel que Et₂AlCl ou SnCl₄.^[244] Outre les bonnes sélectivités (diastéréo et énantio) observées, un avantage est la facilité avec laquelle la copule chirale est finalement détachée ; on peut réaliser, en particulier, une transestérification, une transamination, ou une réduction.

La stéréochimie relative et absolue des produits d'aldolisation est contrôlée par plusieurs facteurs. Elle est, bien sûr, régie par la géométrie de l'énolate, sa structure (présence ou non de centres chiraux), celle des ligands liés au contre-ion, etc... En jouant sur tous ces facteurs, il est tout à fait possible d'atteindre des sélectivités optimales. Quelques exemples illustrant ce qu'on pourrait appeler « l'auto-induction de stéréosélectivité » par l'énolate sont reportés dans le schéma 10.



Notons enfin que les condensations aldoliques de type Mukayama à l'aide d'éthers d'énols silylés permettent également de synthétiser des aldols de façon efficace.^[245]

D'autres méthodes que la condensation aldolique sont, bien sûr, utilisables. L'addition de crotylboranes (ou borates), de complexes de crotyltitane chiraux, etc... aux aldéhydes permettent de générer de tels enchaînements (Schéma 11). A titre d'exemple, Roush a décrit l'emploi de crotylborates dérivés d'acide tartrique *R,R*;^[246] d'autres crotylbore chiraux ont aussi été développés.^[247]



Au début des années 2000, J. Cossy a décrit la désymétrisation d'un dialdéhyde *méso* par traitement avec un complexe homochiral de crotyltitane ; on accède ainsi à divers polypropionates de haute pureté énantio- et diastéréomérique.^[248]

D'autres réactions comme l'ouverture régiosélective d'époxydes par le triméthylaluminium ont aussi été préconisées. Myashita a notamment développé une méthode récurrente pour la préparation de fragments polypropionates avec de très bonnes sélectivités à partir de monoépoxydes d'esters diéniques (Schéma 12).^[249]

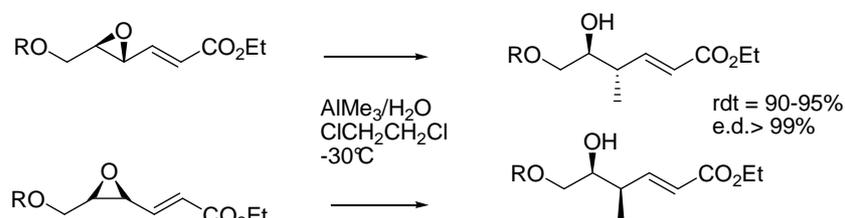


Schéma 12

Des réactions péricycliques comme le réarrangement de Claisen^{[250]a} ou la condensation hétéro-Diels-Alder^{[250]b} catalysées par des acides de Lewis homochiraux, de même l'ouverture de dérivés du cyclopropylcarbinol par des sels de mercure^{[250]c} ou la condensation d'allénylstannanes avec des aldéhydes^{[250]d} peuvent également conduire à de tels résidus.

Les différentes stratégies de préparation de fragments polypropionates rappelées dans ce paragraphe ne représentent, rappelons le, qu'un très petit échantillon de tous les exemples décrits dans la littérature.

Synthèse de fragments déoxypolypropioniques

Un bonne revue des méthodes de synthèse des composés déoxypolypolypropioniques (skip) figure dans deux articles de Hanessian parus, le premier en 2003 et décrivant la synthèse de la borrélidine, le second en 2004 et portant sur la synthèse de la doléculide.^[251] Nous nous limiterons donc à ne dresser ici qu'une liste des principales stratégies, en privilégiant les références les plus récentes.

La méthode la plus généralement utilisée est l'alkylation asymétrique d'ion énolates. Myers a été l'un des tout premiers à utiliser cette méthodologie pour générer de façon récurrente des motifs « skip ».^[252] Le principe est le même que pour la synthèse des systèmes oxygénés correspondants (aldolisation asymétrique) : on prépare le propionate d'une « copule chirale », l'éphédrine dans le cas de Myers, puis on effectue une énolisation stéréosélective. L'énolate homochiral formé est alors alkylé. Un exemple récent d'application figure dans le schéma 13.^[253]

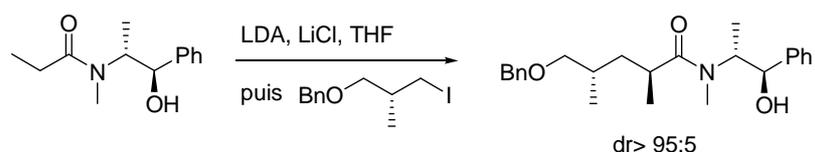


Schéma 13

Une réduction libre alors un alcool, lequel est converti en iodure que l'on condense à nouveau avec un énolate. En principe, on peut ainsi aboutir, par récurrence, à n'importe quel dérivé « skip ».

D'autres copules chirales sont aussi utilisables et bien que Myers soit le plus cité pour ce procédé, Evans,^[254] Masamune^[255] et Heathcock^[256] avaient antérieurement mis en œuvre le même principe (Schéma 14).

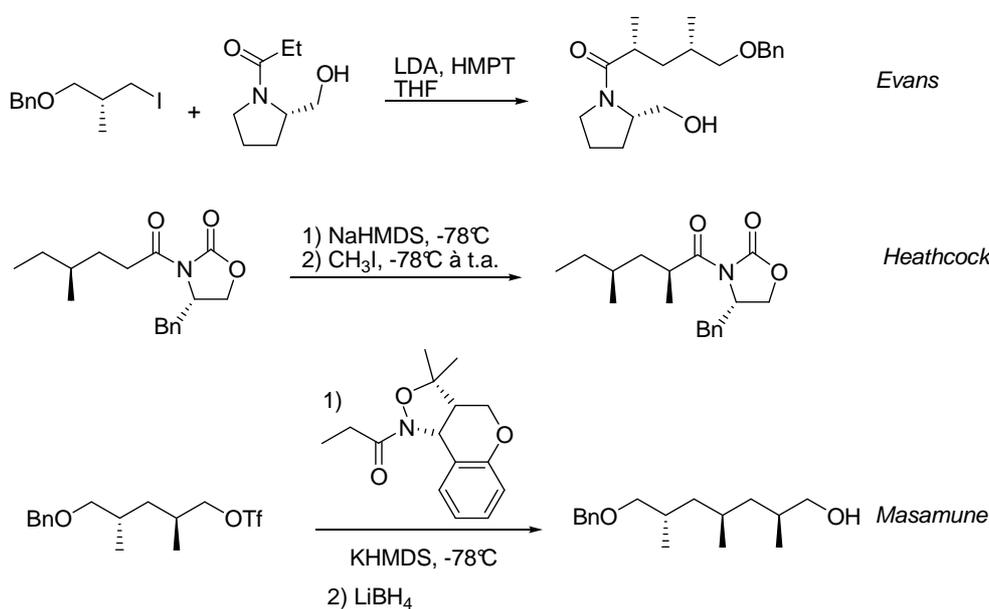


Schéma 14

Tous annoncent des diastéréosélectivités élevées (94/6 à 98/2) mais dans la plupart des cas le seul outil utilisé pour établir ces rapports est la RMN. Or l'un de nous^[257] a montré dans un cas très proche que la sensibilité de cette méthode analytique était insuffisante : un produit ayant un excès diastéromérique de 90% peut apparaître pur en RMN.

Enders obtient ces enchaînements sur un principe similaire mais en utilisant ses hydrazones chirales (Schéma 15). La publication ne comporte, cependant, aucune indication sur la pureté du produit qu'il obtient.

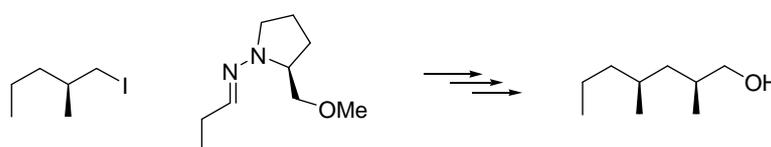


Schéma 15

Mulzer, enfin, utilise des énolates dérivés du camphorylsultame d'Oppolzer.^[258] On peut aussi bien sûr synthétiser un résidu polyoxypropionique en réalisant une condensation aldolique de ces énolates puis hydrogénéoliser les groupes hydroxyles. Cette stratégie a été notamment utilisée par Calter pour synthétiser le siphonariénal.^[259]

Une autre méthode reposant sur l'utilisation de copules homochirales du type « Evans » est l'addition 1,4 d'un méthylcuprate à un ester insaturé (Schéma 16). Là encore, il est possible d'itérer le processus.^[260]

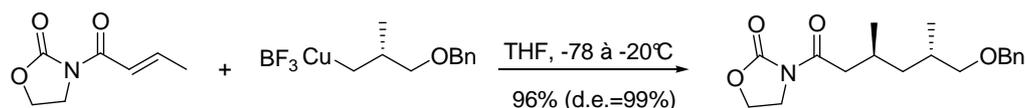


Schéma 16

Tout récemment, il a été montré que le couplage de Wurtz d'esters allyliques avec un organocuprate donnait également accès à des motifs « skip » avec des excès diastéréomériques élevés (Schéma 17).^[261]

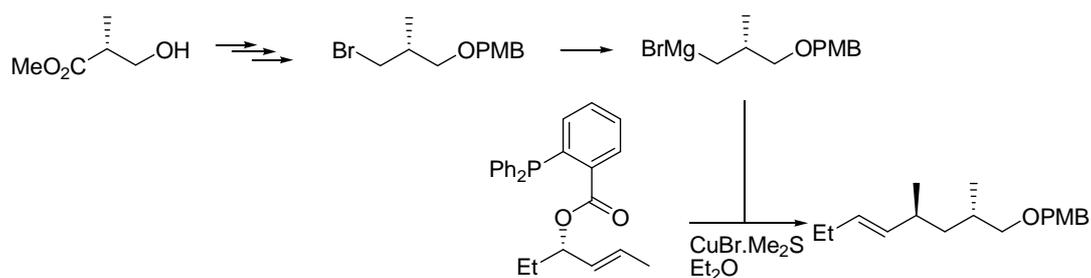
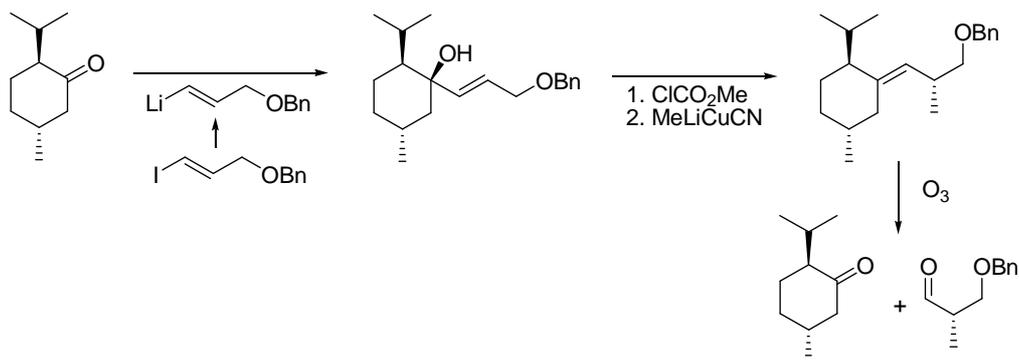


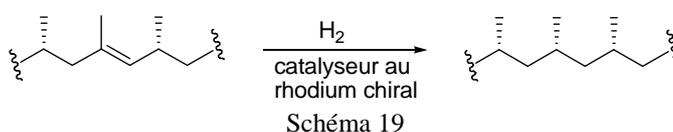
Schéma 17

On peut itérer le processus assez facilement. Autre avantage, l'ester γ -hydroxyisobutyrique de départ est accessible commercialement sous ses deux formes énantiomères. De plus, l'alcool allylique représenté s'obtient par dédoublement du racémique. On peut donc en principe avoir ainsi accès à tous les stéréomères possibles. Le seul inconvénient est la relative complexité de la copule benzoate utilisée. Cette stratégie présente pas mal d'intérêt cependant.

Une variante également astucieuse part de menthone, laquelle est condensée à un éther de l'alcool allylique iodé en γ (Schéma 18).^[262] Le fragment « skip » (trois méthyles) de l'ionomycine a été ainsi obtenu.



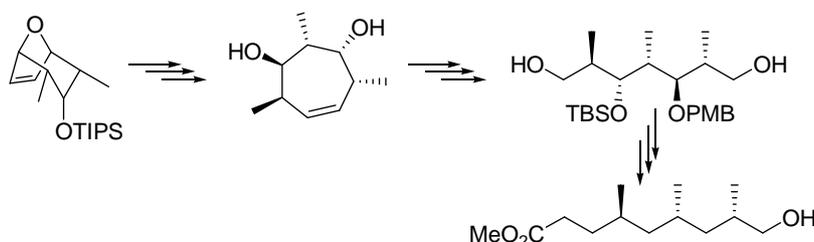
On peut aussi réaliser une carbométhylation d'oléfines de façon asymétrique, une autre utilisation de dérivés insaturés étant l'hydrogénation asymétrique (Schéma 19).^[263]



Cette stratégie avait été développée quelques années plus tôt par Evans.^[264] La méthode est simple mais son handicap peut être la stéréosélectivité modérée de l'hydrogénation.

Plus originales peut-être sont les méthodes proposées, par Lautens,^[265] d'une part, par Charrette^[266] d'autre part (Schéma 20).

Lautens :



Charette :

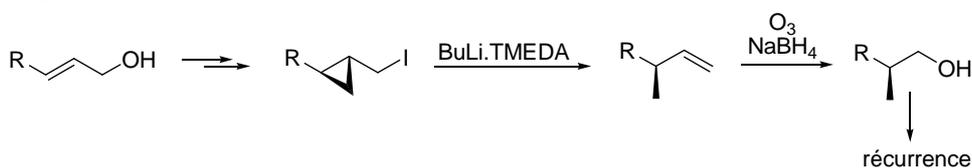
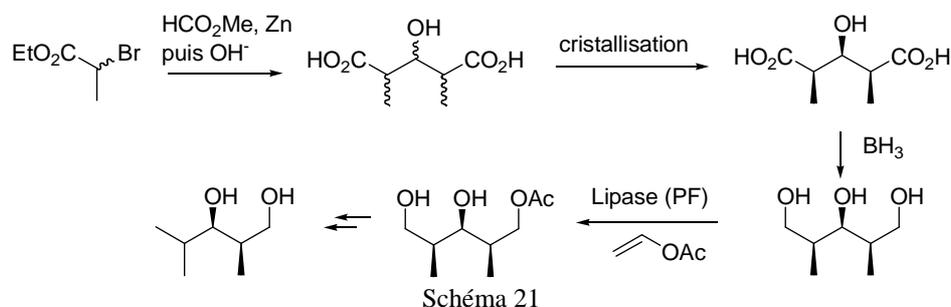


Schéma 20

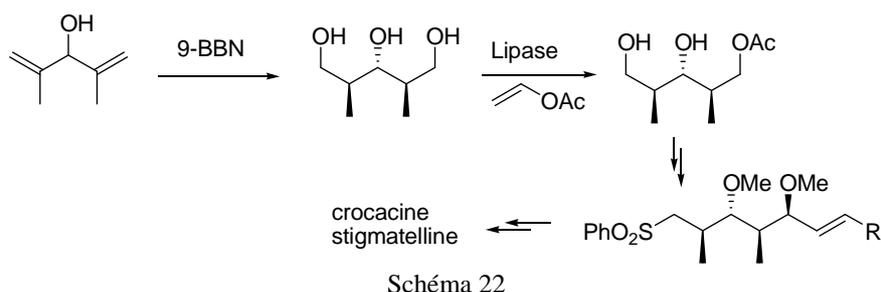
Une limitation pour la première est que seul le stéréomère *anti-syn* représenté est accessible. Pour les deux méthodes, les excès énantiomériques sont en général un peu inférieurs à ceux atteints par les méthodes précédentes.

Travaux du laboratoire dans le domaine

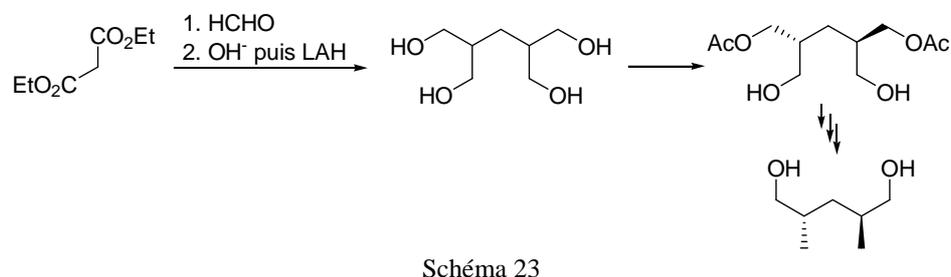
La première incursion de notre laboratoire dans le domaine des composés polypropioniques remonte aux années 1990. Dans le but de synthétiser la pristinamycine PII et des composés analogues,^[267] la désymétrisation enzymatique de triols prochiraux avait permis d'accéder avec une sélectivité quasi parfaite à l'élément « polypropionique » de ces molécules (Schéma 21).



De façon analogue, l'élément « propionate » de la stigmatelline et de la crocacine avait été synthétisé à partir du triol prochiral diastéréomère (Schéma 22).^[268]



L'utilisation de telles désymétrisations avait également permis de préparer, dans le cadre d'une synthèse totale de l'aglycone de la spiramycine, un synthon clé de structure déoxypolypropionique (Schéma 23).^[269]



Les raisons ayant conduit à privilégier une telle stratégie sont les suivantes.

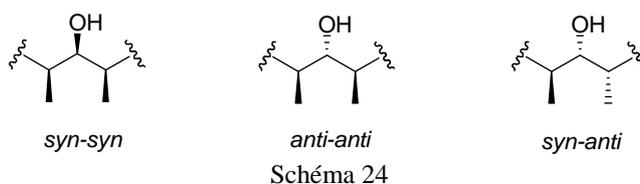
Dans presque toutes les méthodes que nous venons de passer très brièvement en revue, l'étape utilisée pour générer le squelette polypropionique détermine à la fois le degré de pureté diastéréomérique et de pureté énantiomérique. Dans le cas d'une stéréosélectivité imparfaite, il est

parfois possible d'éliminer d'éventuelles traces de diastéréomère indésirable par chromatographie classique sur colonne de silice mais cela s'avère parfois difficile. Le recours à des techniques plus sophistiquées (HPLC) peut s'avérer utile mais cela nuit à l'efficacité du processus. Plus grave est le problème de séparation d'énantiomères. On peut bien sûr envisager une chromatographie sur phase chirale mais, là encore, cela peut se révéler extrêmement délicat, et c'est effectivement le cas avec les dérivés déoxypropioniques. L'approche enzymatique qui vient d'être évoquée ne présente pas ces inconvénients. On prépare d'abord un composé *méso* dont la pureté diastéréomérique est rendue parfaite par cristallisation puis, dans l'étape suivante de désymétrisation, on met à profit l'astuce dite « méso-trick ». L'élimination de toute trace d'énantiomère indésirable est réalisée par simple poursuite de la réaction de désymétrisation utilisée ; dans notre cas, une transestérification. Bien sûr, pour un substrat donné il est possible que l'énantiosélectivité de l'étape enzymatique soit trop faible pour qu'on puisse valablement procéder à un tel enrichissement ; en cas d'e.e. trop faible, le rendement en énantiomère pur chute nécessairement de façon importante. Cependant, le nombre d'enzymes hydrolytiques (lipases, estérases, protéases) commercialement accessibles est désormais tel qu'il est rarement impossible de trouver la plus convenable. Mieux, la structure d'un nombre croissant de ces enzymes a été déterminée, des modèles établis, et il est donc possible de faire une sélection, empirique certes, mais utile, de la plus adaptée à un cas donné.

Pour résumer, l'avantage de cette stratégie est d'ordre pratique : on sépare les problèmes de dia et d'énantiosélectivité, le second, le plus difficile, étant résoluble par l'élimination de l'isomère (énantiomère) indésirable en laissant se poursuivre la réaction de désymétrisation mise en jeu ; la purification se résume alors à la séparation d'un monoacétate du *bis*-acétate correspondant, ce qui ne requiert qu'une simple filtration sur silice, ces produits ayant dans la plupart des cas des polarités très différentes.

Une limitation non dissimulable de cette méthode est qu'elle ne permet pas d'accéder à tous les éléments dits de la stéréotriade : seuls les dérivés *syn-syn* et *anti-anti* sont évidemment accessibles (Schéma 24).

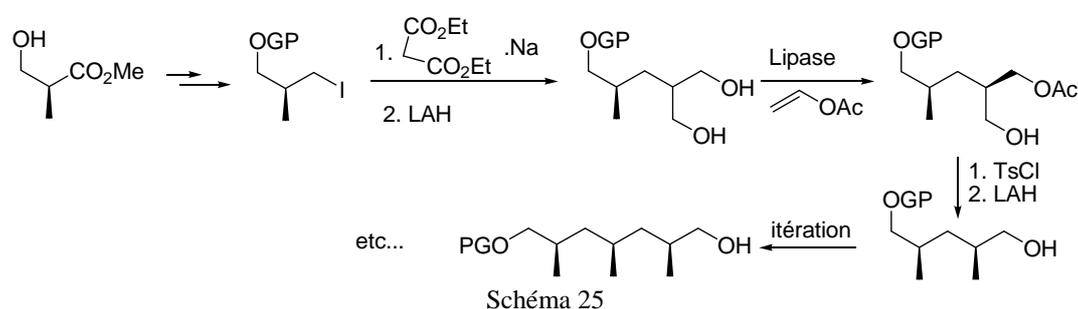
Eléments de la stéréotriade



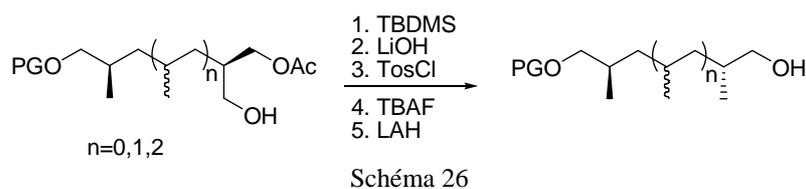
Approche enzymatique aux fragments « skip »

La synthèse de dérivés « skip » développée par T. Zoller dans notre laboratoire repose sur la désymétrisation enzymatique de diols prochiraux. Ces diols sont eux-mêmes synthétisés très

facilement par synthèse malonique, le produit de départ étant l'acide γ -hydroxyisobutyrique de configuration *R* ou *S* (Schéma 25).



Comme on peut le voir, la méthode est facilement itérée, l'élément récurrent étant le malonate d'éthyle ; un résidu « skip » à 4 méthyles a pu être ainsi généré. Tous les stéréomères de chaque composé skip représenté ont été obtenus de cette façon : on peut faire la même chose en partant de l'acide *S*. De plus, quelle que soit la stéréosélectivité de l'étape enzymatique, il est possible par un jeu de protection/déprotection d'aboutir, à chaque stade, à l'un ou l'autre des deux stéréomères possibles (Schéma 26).



Dans certains cas ($n=0$), ceci a pu être réalisé de façon encore plus directe en utilisant une enzyme (Novozym) ayant une sélectivité pro-*S* ; les lipases de *Pseudomonas* (AMANO) présentent de façon générale une sélectivité pro-*R*.

La seule difficulté rencontrée lors de ces travaux a été la mise au point d'un mode correct d'analyse de ces composés. Comme nous l'avons déjà signalé, la séparation de diastéréomères s'est révélée très difficile dans cette série, impossible de toute façon par chromatographie sur colonne de silice classique : pour une structure donnée, tous les diastéréomères ont des R_f quasi identiques. Seuls des protocoles de HPLC assez complexes ont permis de les séparer de façon acceptable. Il a par contre été impossible de séparer des énantiomères en HPLC sur phase chirale, encore moins par CPG. Il importait donc, étant données ces circonstances, de vérifier que l'acide initial était de pureté énantiomérique parfaite et, dans la négative, de savoir l'amener à 100%.

Là encore, le problème s'est avéré moins facile que prévu. Les esters de Mosher des deux hydroxyisobutyrate sont difficilement distinguables, y compris en RMN du fluor (superposition partielle des signaux). L'analyse CPG sur phase chirale a permis de montrer, cependant, que ces esters

commerciaux étaient, au mieux, purs à 98%. La solution trouvée pour les purifier a, de façon tout à fait fortuite, permis aussi d'atteindre dans les étapes suivantes des puretés quasi parfaites.

Lorsque G.P.= trityle, les dérivés hydroxyisobutyriques sont solides et deux recrystallisations permettent de les purifier. De plus, il s'avère que la stéréosélectivité des étapes enzymatiques ultérieures est bien meilleure pour les dérivés tritylés, par comparaison à d'autres dérivés tels que ODPTBS ou OBn.

Cela étant dit, on trouve bien sûr dans la littérature d'autres exemples de synthèse de fragments « skip » à l'aide d'enzymes.^[270] Toutes partent du 2,4-pentanediol-1,5 méso, lequel est désymétrisé de façon enzymatique selon un protocole décrit anciennement par Sih (Schéma 27).^[271]

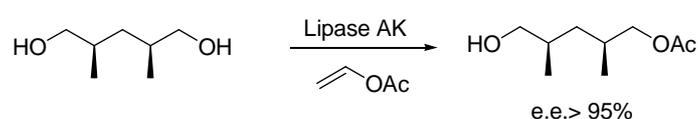


Schéma 27

La méthode est plus limitée cependant : seul l'arrangement *syn* est possible puisque le substrat doit être méso pour que la méthode soit efficace. De plus, la préparation de ce diastéréomère n'est pas si commode.^[272]

Pour résumer, la méthode mise au point par Thomas Zoller permet d'accéder de façon récurrente à des composés « skip » de pureté quasi-parfaite dont la pureté peut être établie de façon précise par HPLC ; le réactif hydroxyisobutyrique utilisé étant pur à 100%, la mesure par HPLC des excès diastéréomériques lors des étapes enzymatiques donne accès de façon précise à la pureté des produits « skip » préparés ; sauf erreur de notre part, on ne trouve dans pratiquement aucune des publications que nous avons cités, d'analyse aussi précise, les rapports diastéréomériques étant, dans le meilleurs des cas déterminés par RMN ; parfois aucune indication n'est fournie.

Objectifs

L'ennui de toute méthode récurrente, y compris celle mise au point par T. Zoller, est le nombre élevé d'étapes. Avec pour objectif de synthétiser un fragment avancé de la borrelidine, nous nous sommes intéressés à la condensation d'anions de sulfones avec des époxydes.

Une rétrosynthèse possible au départ de l'un des synthons déjà obtenus au laboratoire est celle représentée dans le schéma 28.

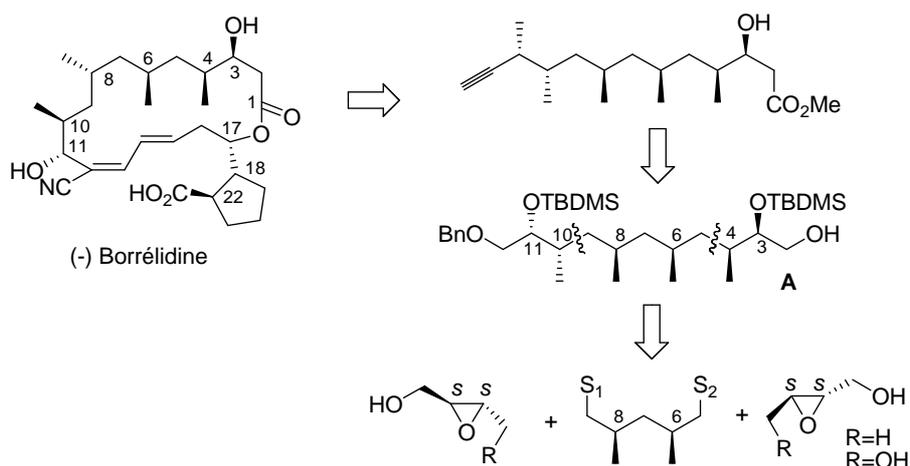


Schéma 28

L'intermédiaire A est décrit : c'est l'un des intermédiaires de la synthèse de la borrélidine de Morken.^[263] Comme on peut le voir sur ce schéma, si l'on réussit à condenser un élément skip dans lequel S₁ est un groupe arylsulfone, S₂ étant, par exemple, une fonction alcool protégée, avec l'époxyde du butène indiqué, après hydrogénolyse du groupe sulfone puis conversion de S₂ en groupement sulfonyle, on obtient une sulfone condensable de la même façon avec le même époxyde pour former l'intermédiaire Morken. De tels époxydes étant, selon la littérature, préparables avec une pureté énantiomérique élevée, un tel plan aurait abouti à une synthèse formelle de la borrélidine très rapide. Autre remarque, bien qu'un simple organométallique (S₁=M), puisse sans doute être utilisé ainsi, on note qu'en cas de conversion incomplète, une sulfone peut en principe être réutilisée, ce qui n'est bien sûr pas le cas avec l'hydrocarbure correspondant.^[273]

Bien que le plan initial ait dû être légèrement modifié, l'utilisation d'un époxyde dérivé du butène diol s'étant révélée nécessaire, nous décrivons dans ce chapitre comment un tel objectif a été atteint.

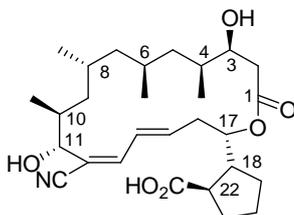
Il nous a paru utile de faire figurer en préambule à l'exposé des résultats proprement dits un bref résumé de ce qui est connu de la molécule cible, ses propriétés, et aussi ses synthèses. Cette courte bibliographie est complétée par un examen de la littérature se rapportant à l'utilisation en synthèse des deux époxydes représentés. Le plan de ce chapitre s'établit donc comme suit :

- I. Généralités sur les motifs polypropioniques et objectifs
- II. Généralités sur la molécule de borrélidine
- III. Réactivité des époxydes du 2-butène-1-ol et du 2-butène-1,4-diol
- IV. Résultats

II. Généralités sur la borrélidine

II.1. Structure

La borrélidine **167** est une macro-lactone à dix-huit chaînons (Schéma 29).^[274]



(3*S*, 4*S*, 6*S*, 8*R*, 10*S*, 11*R*, 17*S*, 18*R*, 22*R*) borrélidine **167**

Schéma 29

Elle a été isolée d'une culture de souche de *Streptomyces* (*Streptomyces rochei*) en 1949 par Berger mais ce n'est qu'en 1989 que la structure **167** lui a été attribuée par analyse RX.^[275]

Par chance, ce composé a co-cristallisé avec un dioxane homochiral de configuration absolue connue. Tout récemment, Hannessian a obtenu un cristal de borrélidine solvatée par du benzène.^[251] L'analyse RX de ce solvate confirme la première.

La molécule de borrélidine compte deux parties nettement distinctes. La partie nord (C-1/C-11) est constituée d'une chaîne aliphatique substituée de façon alternée (« skipped ») par des groupements méthyles. La partie sud (C-12/C-22) est plus polaire. Elle est constituée notamment d'un motif nitrile diénique et d'un reste cyclopentanecarboxylique, ce qui est assez peu fréquent dans le domaine des produits naturels. Par contre, le résidu « skipped », polypropionique, est, comme on vient de le voir, un élément structural particulièrement répandu (ionomycine, rapamycine, dolicolide, etc...)^[276].

II.2. Action Physiologique

Cette molécule doit son nom à sa forte activité antibiotique contre les bactéries de type *Borrelia* (Spirochètes), en particulier le genre *Borrelia burgdorferi*, lesquelles sont responsables d'une pathologie extrêmement sévère connue sous le nom de maladie de Lyme. Cette infection est assez fréquente dans les zones tempérées et humides (Europe, USA). Elle est transmise à l'homme ou aux animaux par piqûres de tiques et peut se traduire notamment par l'apparition de troubles neurobiologiques très graves. La seule thérapie efficace ne consiste pour l'instant, qu'en un traitement lourd et prolongé (parfois plusieurs mois) aux antibiotiques (Amoxicilline, Doxycycline, Ceftriaxone, etc...). Malgré son activité extrêmement forte contre *Borrelia burgdorferi* et d'autres agents pathogènes responsables d'infections sexuelles, la molécule de borrélidine n'est pas utilisable en thérapie humaine en raison de sa toxicité.

Elle s'avère posséder également *in vitro* des propriétés antivirales et cytotoxiques.^{[277]a} Son mode d'action à ce niveau est une inhibition sélective de l'ARN_r-thréonyl synthetase.^{[277]b}

Plus récemment, des propriétés herbicides, insecticides,^{[277]c} antiangiogéniques^{[277]d} et antimitotiques^{[277]e} lui ont été attribuées. Elle inhiberait une cyclase (Cyclin-Dependent-Kinase, ou CDK), une activité peu fréquemment développée par les macrolides antibiotiques.

De plus, elle peut provoquer des allergies. En raison de cette absence de sélectivité, de sa toxicité, aucun développement de cette molécule comme antibiotique en chimiothérapie humaine n'a été mené.

II.3. Précédentes synthèses de la borrelidine

Plusieurs synthèses totales de la borrelidine **175** ont été décrites récemment. Seuls les travaux se rapportant à la synthèse du fragment nord de la molécule de borrelidine sont développés dans la brève bibliographie qui suit.

II.3.1. Synthèse du fragment C-2/C-12 de Haddad

Les premières études pour accéder à la molécule de borrelidine ont été reportées par Haddad en 1997.^[278] Il s'est particulièrement intéressé à la synthèse du fragment C-2/C-12, lequel est obtenu via une époxydation asymétrique suivie d'une méthylation régiosélective du diol méso **I** (Schéma 30).

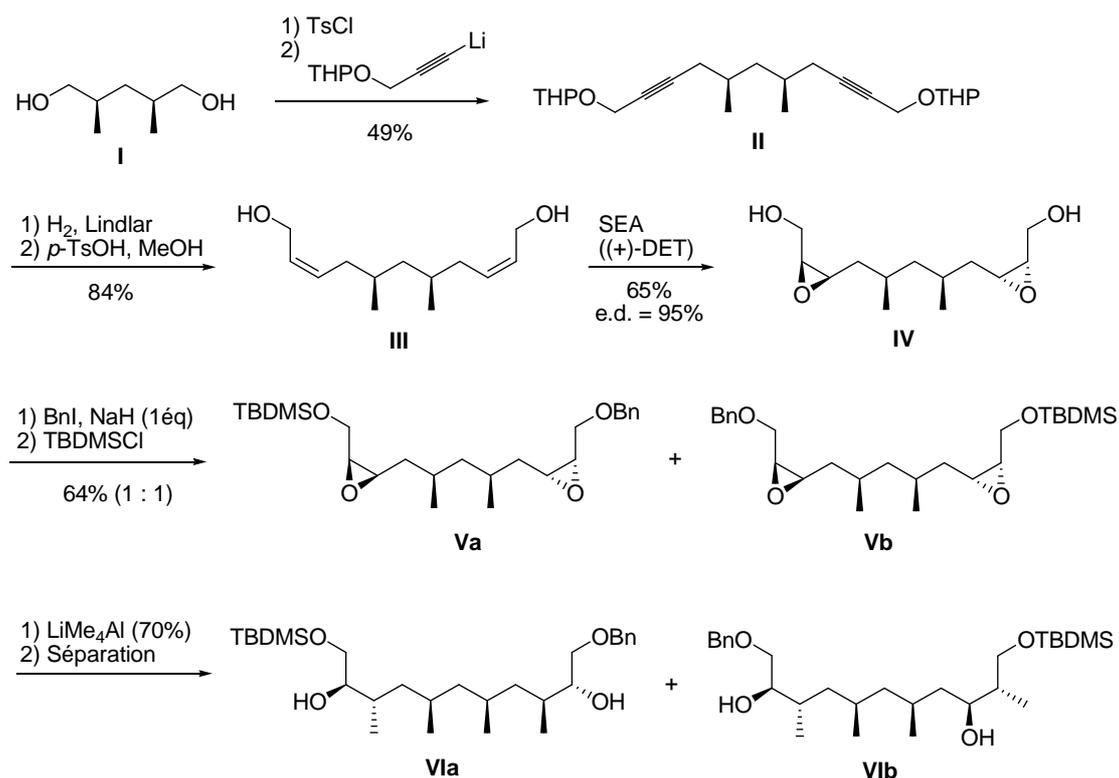


Schéma 30

La tosylation de ce diol est suivie d'une condensation avec l'acétylure représenté pour donner le *bis*-alcyne **II**. L'hydrogénation de **II** et la déprotection du O.THP fournit le diol **III**, lequel est placé dans les conditions d'époxydation de Sharpless pour donner le *bis*-époxyde **IV** avec une haute diastéréosélectivité. Nécessairement, et malheureusement, les étapes de monobenzoylation et de protection par un TBS du diol **IV** résultent en la formation d'un mélange (1 : 1) des *bis*-époxydes diastéréomères **Va** et **Vb**. La condensation régiosélective de ces époxydes avec LiMe₄Al suivie d'une séparation fournit les fragments C-2/C-12 **VIa** et **VIb**.

II.3.2. Synthèse de Morcken

La stratégie de Morcken^[263] pour générer le fragment polypropionique de la molécule de borrelidone repose, essentiellement, sur la mise en œuvre d'une aldolisation énantiosélective catalysée par un complexe d'iridium (Ir(indanepybox)). Les centres stéréogéniques C-3, C-4, C-10 et C-11 sont ainsi générés (Schéma 31).

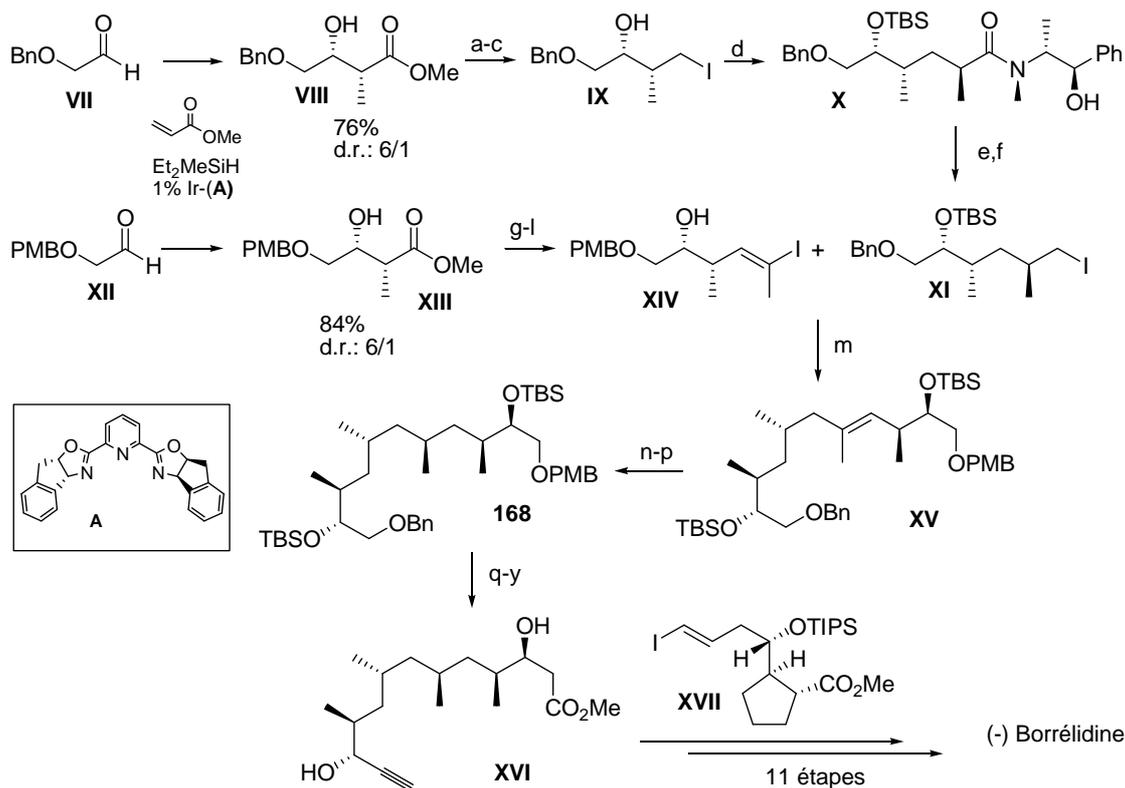


Schéma 31. Conditions: (a) TBSOTf, 2,6-lutidine (99%); (b) DIBAL (94%); (c) PPh₃, I₂ (96%); (d) pseudoephedrine propionamide, LDA (93%); (e) LAH (93%); (f) PPh₃, I₂ (95%); (g) TBSOTf, 2,6-lutidine (90%); (h) DIBAL (79%); (i) Dess-Martin périodine (92%); (j) CBr₄, PPh₃ (94%); (k) BuLi, MeI (97%); (l) (i) Cp₂ZrHCl, (ii) I₂ (89%); (m) (i) *t*-BuLi, ZnCl₂, (ii) Pd(PPh₃)₄ (58%); (n) TBAF (87%); (o) H₂ (600 psi), 30 mol % Rh[(nbd)dppb]BF₄ (86%); (p) TBSOTf, 2,6-lutidine (100%); (q) DDQ (93%); (r) (i) MsCl, TEA; (ii) HF; (iii) K₂CO₃, MeOH (98%); (s) KCN, LiClO₄ (92%); (t) MOMCl, DIEA (81%); (u) (i) DIBAL, (ii) NaClO₂, NaH₂PO₄; (iii) K₂CO₃, MeI (88%); (v) H₂, Pd/C (100%); (w) Dess-Martin périodine (89%); (x) (MeO)₂P(O)CHN₂, *t*-BuOK (86%); (y) HCl, MeOH (91%).

Une première condensation aldolique fournit le composé **VIII**, qui est alors converti en iodure **IX**. Une alkylation asymétrique d'une unité propionique par la méthode asymétrique de Myers génère un nouveau centre stéréogène (en position 8). Le composé **XIII**, obtenu de la même façon que **VIII**, est converti par réduction puis oxydation et réaction de Corey-Fuchs en un alcyne finalement convertit en l'iodure vinylique **XIV** par hydrozirconation et iodation. Le couplage des deux entités **XI** et **XIV** est réalisé par une procédure de Negishi pour fournir le produit **XV**. Une hydrogénation suivie d'une protection des fonctions alcools permet l'obtention du produit **168**, qui possèdent tous les centres stéréogènes du fragment C-1/C-11 de la borrélidine. Une déprotection sélective du O.PMB, puis du O.Bn permettent d'obtenir, par une suite de réactions conventionnelles **XVI**, lequel est converti en borrélidine en 11 étapes, par couplage avec le synthon **XVII**.

II.3.3. Synthèse de Hanessian

La stratégie utilisée par Hanessian pour générer la chaîne polypropionique repose sur l'utilisation d'une addition conjuguée de diméthylcuprate de lithium à un ester α,β -insaturé.^[251] Une première addition conjuguée à l'ester **XVIII** fournit le produit **XIX** (Schéma 32).

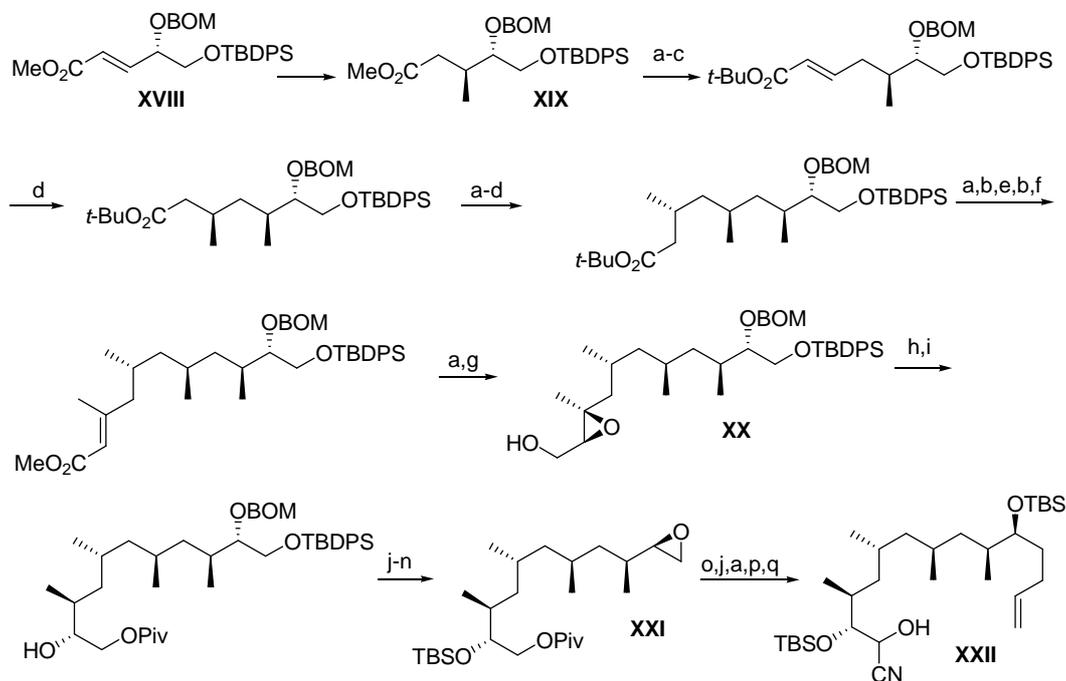


Schéma 32. Conditions: (a) Dibal-H, CH_2Cl_2 (80%); (b) $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78°C (96%); (c) $\text{PPh}_3\text{CHCO}_2t\text{-Bu}$, CH_2Cl_2 (91%); (d) MeLi.LiBr , CuI , TMSCl , THF, -78°C (93%, 4:1 syn-6/anti-6a); (a) (82%); (b) (88%); (c) (90%); (d) (88%) (syn/syn/syn > 90%); (a) (92%); (b) (77%); (e) MeLi.LiBr , THF, -78°C ; (b) (80%, 2 étapes); (f) LiHMDS , $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, THF, reflux (88% 9:1 E/Z); (a) (96%); (g) (+)-diethyl tartrate, $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$, $t\text{ BuOOH}$, CH_2Cl_2 , -20°C (86%, 20:1); (h) LiBH_4 , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, THF (71%, 6:1); (i) PivCl , NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 (91%); (j) TBSOTf , 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 (90%); (k) H_2 , Pd/C 10%, MeOH (80%); (l) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 (82%); (m) TBAF , THF; (n) K_2CO_3 , MeOH (88%, 2 étapes); (o) vinylMgBr , CuI , THF, -78°C (82%); (j) (91%); (a) (98%); (p) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 ; (q) TMSCN , AlCl_3 , CH_2Cl_2 , puis PPTS, MeOH (92%, 3 étapes); (p); (r) KHMDs , 18-crown-6, $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, THF, -35°C (70%, 2 étapes); (s) LiOH , THF/MeOH/ H_2O (3:1:1); (t) EtOCOCl , NEt_3 , THF, puis NaBH_4 , MeOH (51%, 2 étapes); (p) (90%).

Le méthyle en C-4 étant ainsi installé, une séquence itérative consistant en une réduction suivie d'une oxydation puis d'une homologation et d'une addition conjuguée permet l'installation des méthyles en C-6 et C-8. Le quatrième ainsi que la fonction alcool en C-11 sont introduits par réduction régiosélective de l'époxyde **XX**. Après quelques étapes de protection/déprotection, l'époxyde **XXI** est condensé avec un magnésien en présence de cuivre pour fournir, après quelques étapes, le composé **XXII**. Cette cyanhydrine est ensuite convertie en borrélidine en 15 étapes.

II.3.4. Synthèse de Theodorakis^[279]

La synthèse de la partie polypropionique est réalisée par itération d'une alkylation de Myers. Ainsi, au départ de l'oxazolidinone **XXIII**, il obtient le dérivé iodé **XXV** (Schéma 33). L'énolate

dérivé de la (+)-pseudoéphédrine **B** permet ensuite d'accéder à l'alcool **XXVII**, puis à l'iode **XXVIII**. Par une deuxième, puis une troisième alkylation de type Myers, on accède finalement au composé **XXXV**, lequel peut être aisément converti en ester **XXXIX**. On retombe ainsi sur un fragment avancé de la synthèse de Hanessian.

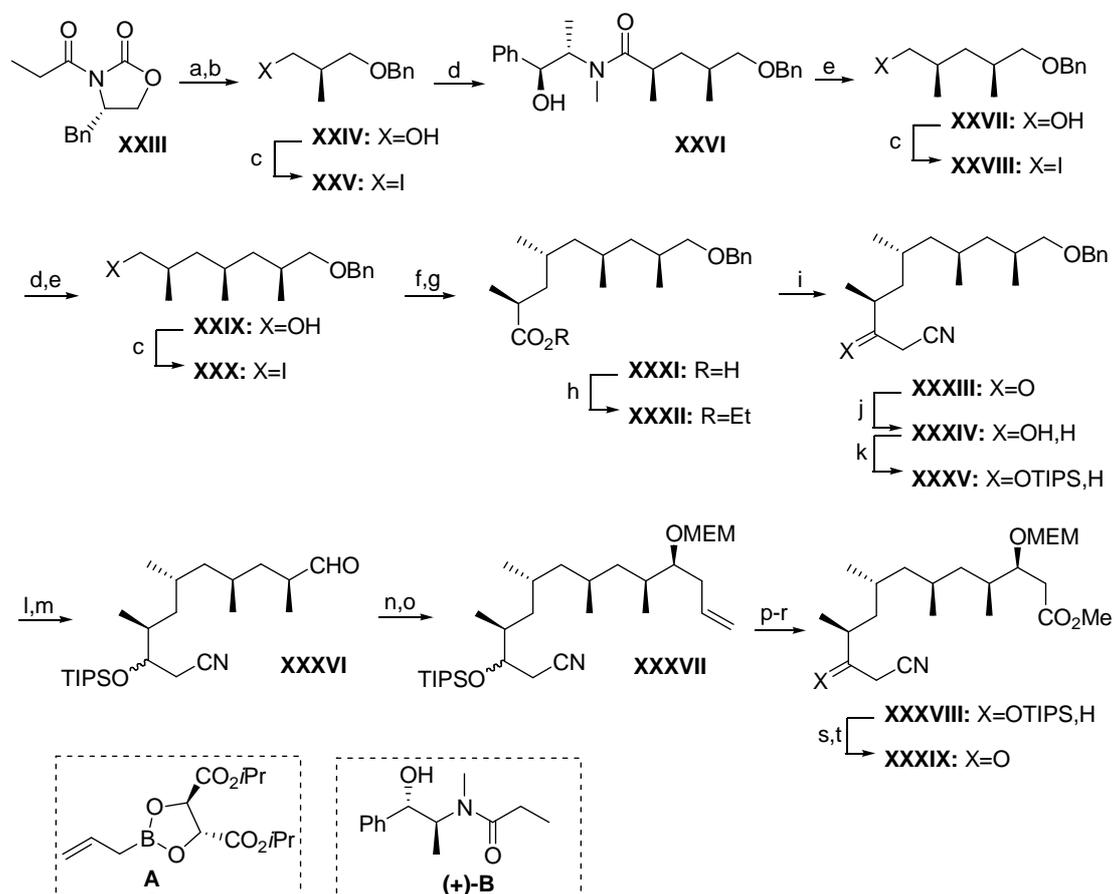
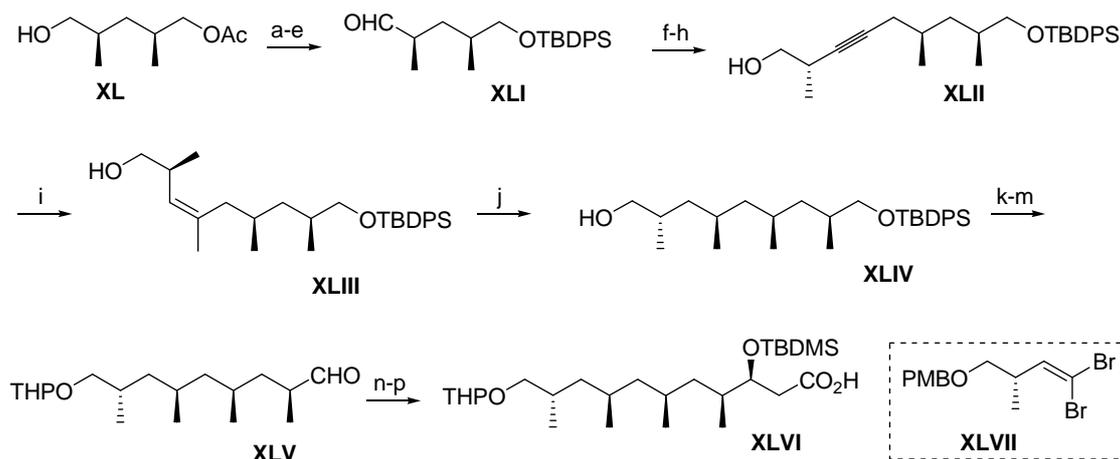


Schéma 33. Conditions : (a) TiCl_4 , $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$, BnOCH_2Cl , CH_2Cl_2 (85%); (b) LiBH_4 , H_2O , THF (80%); (c) PPh_3 , I_2 , imidazole (96% pour **XXV**), (95% pour **XXVIII**), (97% pour **XXX**); (d) (+)-**B**, LDA, LiCl, THF (97%); (e) $\text{LiH}_2\text{N.BH}_3$ (90% pour **XXVII**), (95% pour **XXIX**); (f) (-)-**B**, LDA, LiCl, THF (89%); (g) $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ 3/1 (84%); (h) EtOH, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 (95%); (i) CH_3CN , $n\text{-BuLi}$, THF (90%); (j) NaBH_4 , MeOH (96%); (k) TIPSCL, 2,6-lutidine, DMAP, CH_2Cl_2 (94%); (l) H_2 , Pd/C, 60 psi, THF (89%); (m) Dess-Martin periodinane, pyridine, CH_2Cl_2 (92%); (n) **A**, toluène, 4 Å MS (87%); (o) MEMCl, $i\text{-PrNEt}_2$, (92%); (p) cat. OsO_4 , NMO, $t\text{-BuOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 10/3/1; puis $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 (74%); (q) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-méthyl-2-butène, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ 2/1 (81%); (r) TMSCH_2N_2 , MeOH/ CH_3CN 1/1 (91%); (s) TBAF.THF, THF (84%); (t) PCC, CH_2Cl_2 (75%).

II.3.5. Synthèse d'Omura^[280]

L'alcool **XL** est utilisé comme produit de départ (Schéma 34). Par une séquence de protections et de déprotections, il est converti en aldéhyde **XLI**. La condensation du composé **XLVII** et de cet aldéhyde, suivie d'une carbonatation et d'une élimination fournit l'alcool **XLII** (après clivage du PMB).



Une carbotitanation de l'alcool homoallylique **XLII** fournit l'oléfine trisubstituée **XLIII**. Une hydrogénation asymétrique de cette dernière permet l'obtention du produit **XLIV**. Les centres stéréogéniques en C-4, C-6, C-8 et C-10 de la borrelidine sont ainsi installés avec la configuration désirée. Après plusieurs réactions de protection, déprotection et oxydation, une condensation de Réformatsky permet d'introduire la fonction β-hydroxyacide, l'acide **XLVI** ainsi obtenu pouvant en principe être converti en borrelidine selon Morken.

II.3.6. Synthèse du fragment C-3/C-11 de Negishi

Très récemment, Negishi a décrit une synthèse du fragment C-3/C-11.^[281] Au départ de styrène, via une carboalumination asymétrique catalysée au zirconium (ZACA) suivie d'une vinylation catalysée par le palladium, il obtient l'alcène **XLVIII** (Schéma 35). Cette séquence est ensuite répétée. Une quatrième « ZACA » suivie d'une oxydation (O₂) fournit l'alcool **IL**, lequel est ensuite converti en fragment C-3/C-11.

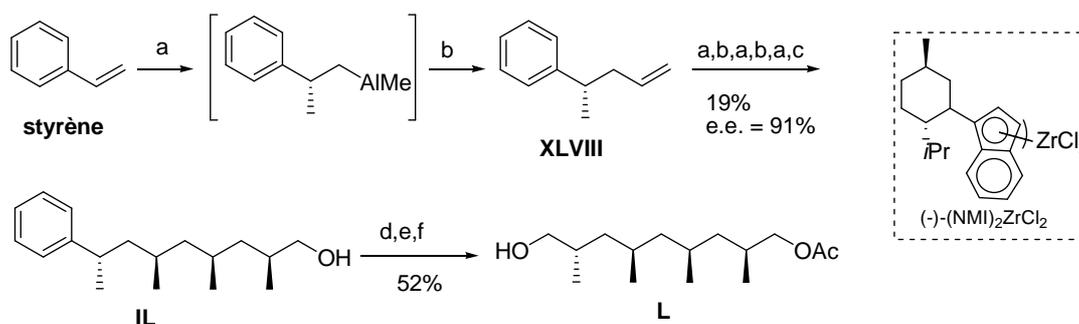


Schéma 35. Conditions : a) MeAlCl_3 , $(-)(\text{NMI})_2\text{ZrCl}_2$; b) $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ puis $\text{Pd}(\text{DPEphos})\text{Cl}_2$, DIBAL, Bromure de vinyl ; c) O_2 ; d) Ac_2O , pyridine ; e) $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ cat., NaIO_4 ; f) BH_3 , THF.

III. Réactivité des époxydes du 2-butène-1-ol et du 2-butène-1,4-diol

L'ouverture du cycle époxyde par attaque d'un nucléophile requiert en général une catalyse acide, cet acide pouvant être, soit le cation associé au nucléophile, soit un acide de Lewis additionnel ; un proton peut, bien sûr, aussi jouer ce rôle. Lorsque l'époxyde dérive d'un alcool allylique primaire, se pose alors un problème de régiosélectivité ; à noter que la stéréosélectivité est presque toujours *anti*.

Dans le cas de nucléophiles non-organiques (Schéma 36), les halogénures de magnésium (MgX_2 avec $\text{X}=\text{I}$ ou Br) ou des alcoolates de titane permettent d'obtenir régiosélectivement des halohydrines,^[282] des azidoalcools,^[283] des aminoalcools,^[284] ou des β -hydroxynitiles.

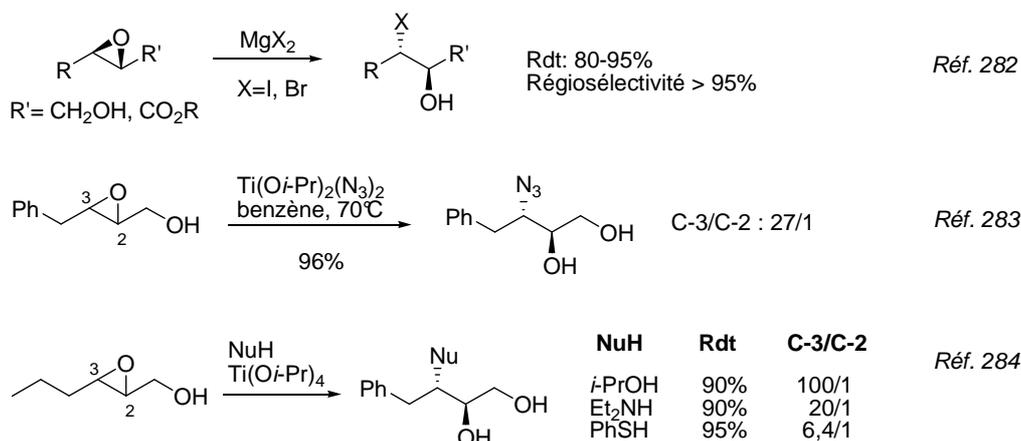


Schéma 36

Comme on peut le voir, l'attaque se fait de façon *anti* et affecte l'atome de carbone du cycle le plus apte à stabiliser une charge positive ; le substituant CH_2OH est considéré comme moins donneur qu'un méthyle.

Le problème de régiosélectivité que pose l'attaque nucléophile de ces époxydes non symétriques par les réactifs organométalliques a été étudié par de nombreux groupes et des conditions très variées ont été proposées pour contrôler cette sélectivité.

Les organoaluminates^[285] et les organocuprates^[286] ont été très recommandés. Ils donnent parfois des résultats très surprenants.

Par exemple, il est connu que le triméthylaluminium fournit avec de très bonnes sélectivités le produit d'addition en C^3 .^{[285]a,b} Cependant, Miyashita^{[285]c} a récemment montré que l'attaque

régiosélective en C² d'époxydes dérivés du *E*-butènediol monosilylé était observée lorsqu'on prétraitait cet époxyalcool avec du *n*-BuLi (Schéma 37).

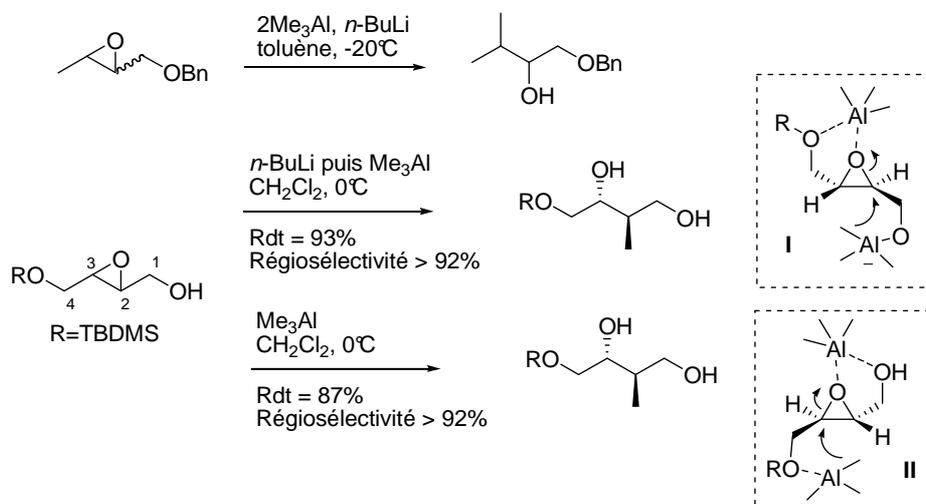


Schéma 37

Le modèle qu'il propose pour rendre compte de ces résultats est représenté dans le schéma 37. L'atome d'oxygène en C⁴ est déterminant : son remplacement par un atome de carbone inverse la régiosélectivité. Cela suggère une chélation d'un atome d'aluminium par l'un ou l'autre des atomes d'oxygène alcooliques et celui de l'époxyde. L'attaque intramoléculaire du C-2 par le ligand de l'aluminium lié à l'oxygène en C-1 fournit alors le diol 1,3.

Pour les organocuprates,^[286] des résultats tout aussi surprenants ont été obtenus. Ces réactions ont été particulièrement étudiées par Kishi, justement dans l'optique de synthétiser des enchaînements polypropioniques. Les régiosélectivités paraissent dépendre en premier lieu de l'encombrement stérique au voisinage de l'époxyde. Les époxydes de 2-pentène-1,5-diols substitués par un groupe alkyle en position 4 sont attaqués régiosélectivement en position 2 pour conduire à des diols 1,3 (Schéma 38),^{[286]a} alors qu'en absence de substitution en C⁴, un mélange de diols 1,2 et 1,3 est obtenu.

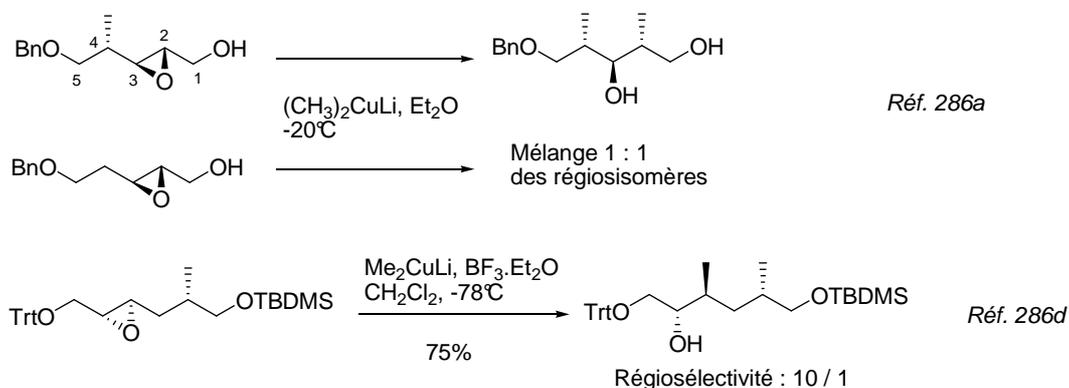


Schéma 38

Ultérieurement, il a été montré que la régiosélectivité de ces réactions était fortement influencée par la nature du solvant utilisé,^{[286]d} et de façon plus générale par la structure de l'organométallique utilisé.

Nous donnons ci-après, un relevé le plus complet possible des cas qui nous concernent.

Cas du 2,3-époxy-butanol et dérivés

Sur l'alcool lui-même, un alane furanique attaquerait exclusivement en C³ (Schéma 39) ; le cuprate ou le lithien correspondant ne marcheraient par contre pas dans ce cas.^[287]

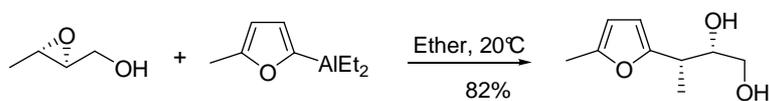


Schéma 39

Ce résultat corrobore ceux obtenus par Roush^[288] et ceux de Pfaltz (loc. cit.) avec un époxyde homologue. Par contre, le diméthylcuprate de lithium serait moins efficace avec le même époxyde.^[289] Aucune régiosélectivité ne serait observée : attaque C² / attaque C³ = 1 : 1 !

En vue de synthétiser l'érythronolide, Heathcock^[290] traite, « séquentiellement », une sulfonylhydrazone de la 3-pentanone par BuLi, MgBr₂, CuI, puis le dérivé O.tritylé de l'époxyde du *E*-butène (Schéma 40). Il obtient alors un mélange des deux régioisomères possibles duquel le majoritaire est séparé, après hydrolyse, par traitement au périodate. Il annonce une sélectivité de 7 : 1.

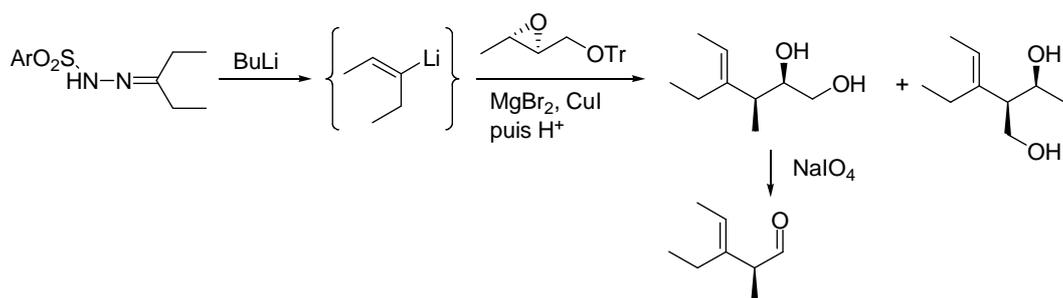


Schéma 40

Bien qu'il s'agisse d'un cas plus complexe, l'exemple étudié par Haddad,^[278] en vue d'obtenir un fragment de la borrélidine (vide supra), montre l'efficacité plus grande des réactifs à base d'aluminium comparés aux cuprates (Schéma 41).

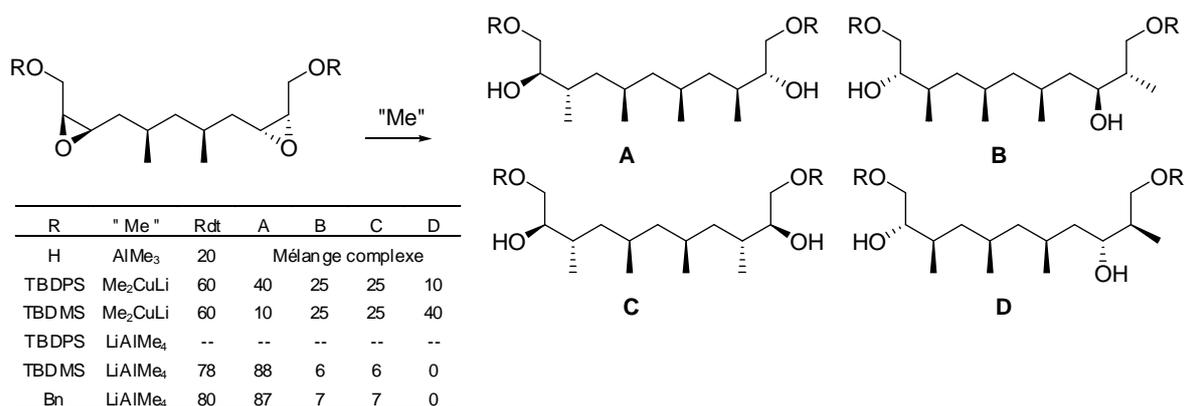


Schéma 41

Ceci est confirmé avec l'époxyde du 2-buténol (Schéma 42).^[291]

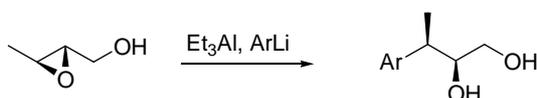


Schéma 42

Les alanes acétyléniques attaquent aussi très majoritairement en C³ (Schéma 43).^[292] Les alanates de lithium donnent un résultat proche, mais il est nécessaire d'opérer en présence de BF₃.Et₂O. De façon intéressante, le tosylate correspondant peut être utilisé dans ce cas.

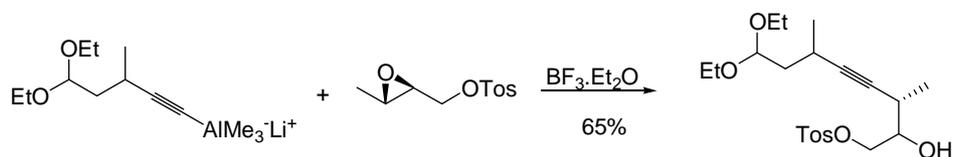


Schéma 43

Pour ce qui concerne les carbanions stabilisés, un dithiane lithié réagirait également en C³ sur le dérivé O.tritylé (Schéma 44).^[293]

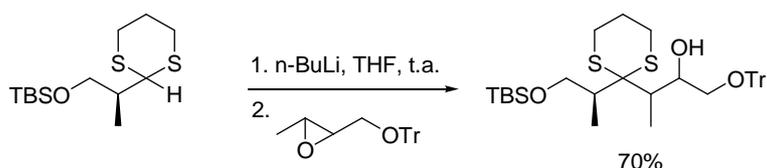


Schéma 44

Les auteurs disent obtenir un mélange 1 : 1 de deux diastéréomères (l'époxyde racémique est utilisé) et fournissent pour seule analyse la RMN du proton de ce mélange ; il est très difficile d'estimer si on a affaire ou non à des régioisomères.

Plus proche encore de ce que nous voulons faire, Amos Smith condense une sulfone lithiée avec un dérivé silylé de l'époxybutanol.^[294]

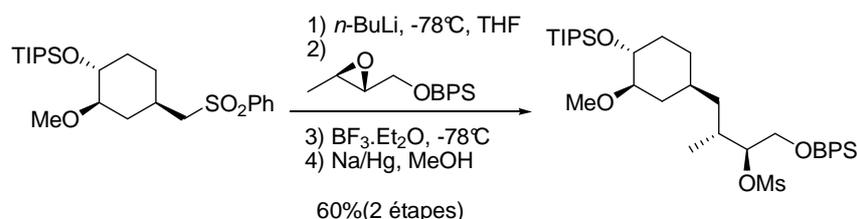


Schéma 45

Le schéma présenté dans le texte, et qui est reproduit ici (Schéma 45), laisse penser qu'un seul isomère s'est formé. Un examen attentif de la partie expérimentale révèle cependant qu'un mélange d'isomères a été obtenu et que l'isomère souhaité, résultant de l'attaque en C³, n'a été obtenu qu'après séparation par HPLC de ce mélange.

Pour résumer, bien que certains des résultats de la littérature concernant l'époxyde du buténol et ses dérivés soient très discutables, il apparaît que les cuprates, dans l'ensemble, conduisent à des mélanges de régioisomères mais que les alanes, ou les alanates en présence d'un acide de Lewis, qui peut être d'alane utilisé pour générer l'alanate lorsqu'il est en excès, donnent plutôt l'attaque en C³.

Cas des époxy-butanediols et dérivés

Dans le cas précédent, une explication possible aux bonnes sélectivités observées avec les composés de l'aluminium est que le carbone 3 est favorisé pour des raisons électroniques : c'est lui qui est le plus apte à supporter une charge positive ; ceci explique aussi pourquoi lorsqu'on utilise le lithien de l'alcool, on peut aussi observer l'attaque en C².

Lorsqu'un atome d'oxygène est présent aux deux positions allyliques – cas du 2,3-butènediol – la situation est bien sûr beaucoup plus compliquée. Les exemples qui suivent illustrent la complexité de ce problème.

Récemment, Overmann^[295] a annoncé l'attaque sélective du dérivé O.PMB de l'époxyde *trans* par le bromure de vinylmagnésium en présence du complexe CuBr.Me₂S (Schéma 46).

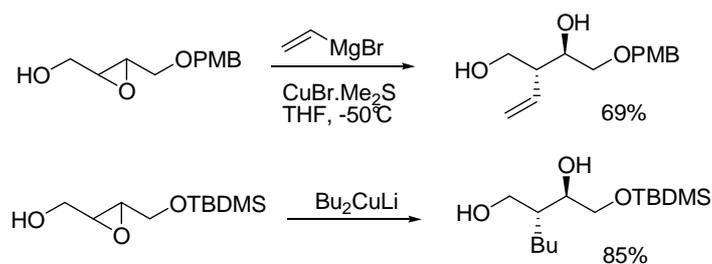


Schéma 46

Il cite, comme beaucoup d'autres avant lui, un travail de Tius et Fauq,^[296] ainsi que d'autres plus récents, pour justifier ce résultat.

Un résultat voisin est obtenu avec le même grignard dans le cas des dérivés O.TBDMS et O.*p*Bromobenzyle.^[297]

Dans chaque cas, le produit est purifié par chromatographie mais aucune indication n'est fournie sur la présence d'isomères éventuels.

Ces résultats peuvent surprendre car dans des conditions très proches d'autres auteurs obtiennent un mélange (sélectivité = 83 : 17) duquel le glycol 1,2, minoritaire, est éliminé par traitement au périodate (Schéma 47).^[298]

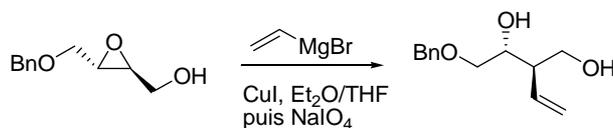


Schéma 47

Les résultats obtenus avec l'isomère *cis* sont encore plus erratiques comme le montrent les exemples suivants (Schéma 48).^[299]

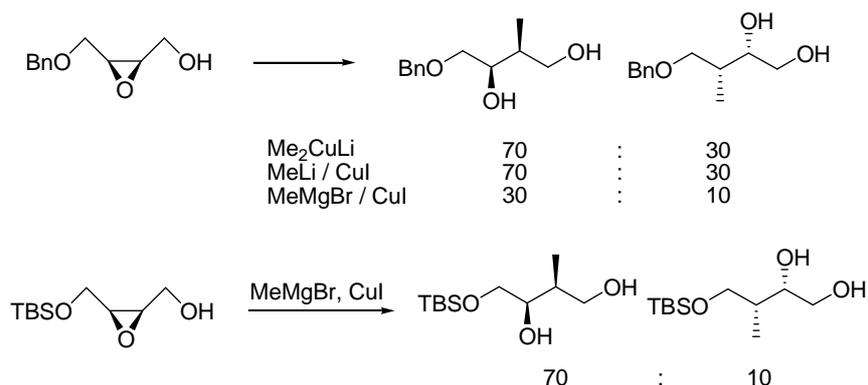


Schéma 48

Trost obtient avec Me_2CuLi le produit d'attaque en C² (68%), mais doit éliminer le diol 1,2 par traitement au périodate.^[300]

Plus troublant, Wong compare Me_3Al (excès) et Me_2CuLi . Alors que le premier donne très majoritairement le glycol 1,2 (attaque en C^2 ; sélectivité = 4,8 : 1), avec le cuprate la sélectivité s'inverse mais n'est que de 2 : 1 en faveur du diol 1,3.^[301] Il ajoute que ses résultats sont conformes avec ceux obtenus antérieurement par Roush et d'autres.^[302] Roush, si souvent cité, obtient effectivement des résultats démontrant la régiosélectivité imparfaite de ces condensations.^[288]

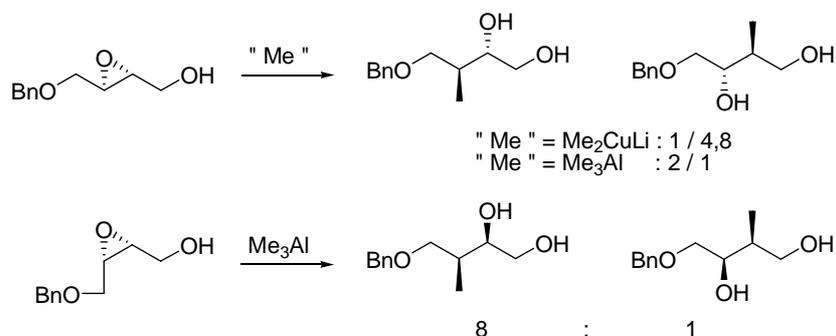


Schéma 49

Il montre aussi que seul un traitement au périodate, pour éliminer le diol 1,2 sous forme d'aldéhyde, permet dans ce cas de séparer les régioisomères : tous les diols ont même R_f en CM.

La très faible sélectivité observée avec les méthylcuprates est confirmée pour les dérivés butyles correspondants.^[303] Bu_2CuLi donne, par exemple, un mélange 2 : 1 de glycols 1,3 et 1,2, respectivement, avec le même époxyde que celui utilisé par Roush. Pire avec les cyanocuprates ou même Ph_2CuLi , les produits d'attaque de l'époxyde formés par réarrangement de Payne deviennent prédominants (Schéma 50).

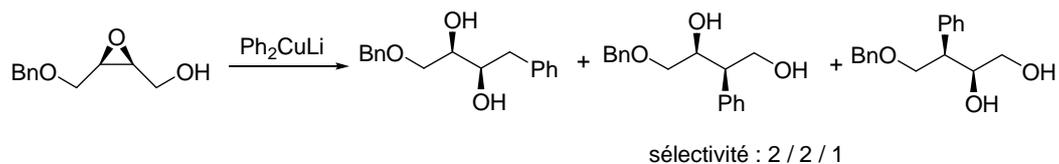
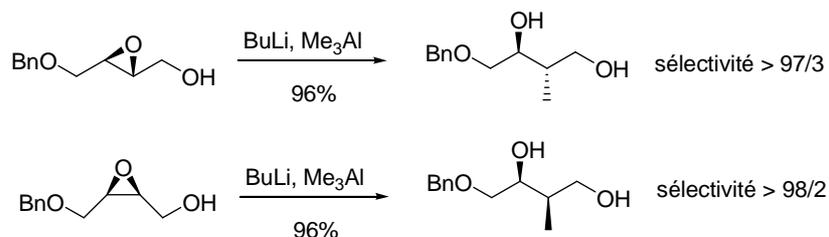


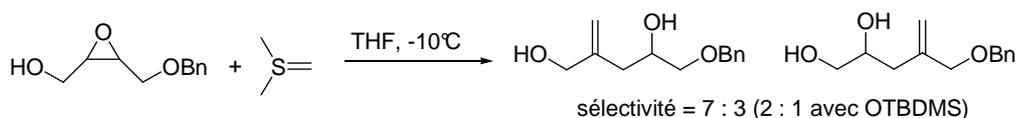
Schéma 50

Un résultat du même ordre est obtenu avec le bromure d'allylmagnésium en présence de CuI .^[304] Les auteurs qualifient la réaction d'extrêmement capricieuse ; à noter que sans cuivre un résultat quasi identique est obtenu avec le même magnésien : le rapport diol 1,3 / diol 1,2 est voisin de 3 : 1.^[305] Dans ce cas, les diols sont séparables sur silice.

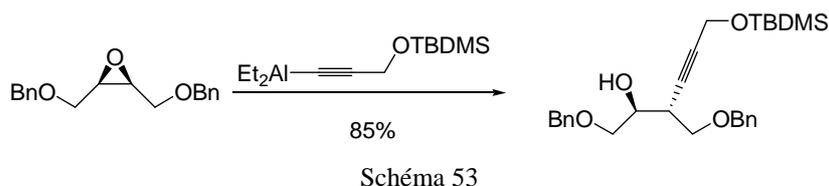
Les meilleurs résultats dans cette série paraissent donc être ceux obtenus avec Me_3Al utilisé en présence de BuLi . Miyashita annonce des sélectivités remarquables dans ces conditions (Schéma 51).



Pour ce qui concerne les carbanions stabilisés, le seul exemple paraît être celui d'un yluire de sulfonium (Schéma 52).^[306] L'attaque en C³ est légèrement favorisée dans ce cas.



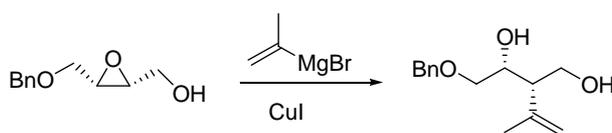
Pour les acétylures, seuls les dérivés *bis*-protégés ont été essayés (Schéma 53).^[307]



En résumé, les organocuprates semblent favoriser la formation des glycols 1,2, à partir de l'époxyde *trans* du buténol mono-benzylé (ou silylé), un peu moins dans le cas du *cis*. Les alkylaluminiums attaquent par contre en C³, plus encore lorsque l'hydroxyle est anionisé.

Beaucoup des résultats de cette abondante littérature prêtent à confusion. Un rendement en produit chromatographié est souvent annoncé mais peu est dit, du moins pas souvent, sur la composition exacte des bruts de condensation ; dans quelques cas, il est simplement indiqué le diol 1,2 est éliminé au périodate. Il apparaît assez nettement, cependant, qu'il est très difficile de condenser avec une parfaite sélectivité un organométallique sur ces époxydes.

Ajoutons pour finir que la référence la plus citée dans beaucoup de ces publications pour justifier une éventuelle « bonne » régiosélectivité est celle de Tius et Fauq.^[296] Or il se trouve que ces auteurs n'ont fait qu'une expérience, avec le bromure de 2-propénylmagnésium en présence de CuI et que la sélectivité alors observée n'était que de 84 : 16 (Schéma 54).



IV. Résultats

IV.1. Préparation des sulfones (+)-**181** et (-)-**181**

Après protection de la fonction hydroxyle du (*S*)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle **169** par un groupement trityle, la fonction ester est réduite (LAH) pour fournir l'alcool (+)-**171** (Schéma 55). A noter que l'ester (+)-**170** et l'alcool (+)-**171** sont tous les deux recristallisés et que la pureté de l'alcool est vérifiée par analyse HPLC (phase chirale).

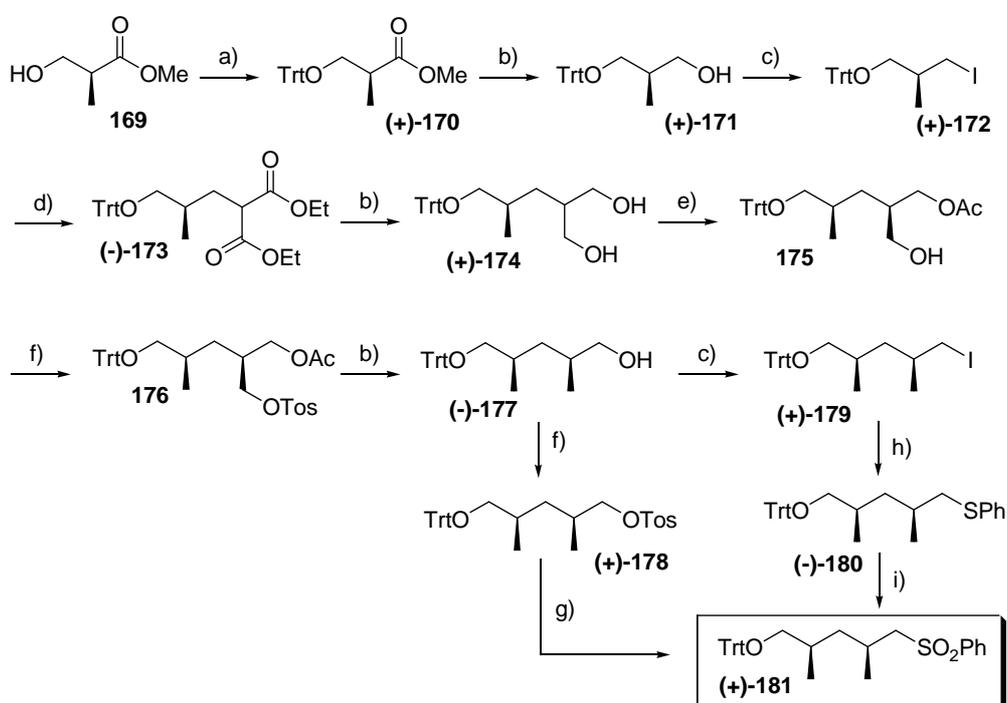


Schéma 55. Conditions : a) TrtCl, DMAP cat., NEt₃, CH₂Cl₂ (95%); b) LiAlH₄, THF, 0°C→t.a. (90% pour **171**), (85% pour **174**), (89% pour **177**, 3 étapes); c) PPh₃, I₂, imidazole, DMF, 0°C→t.a. (97% pour **172**), (94% pour **179**); d) i) NaH, Malonate de diéthyle, DMF, 0°C ii) **172**, toluène, 80°C puis t.a. (95%); e) Lipase *Amano AK*, acétate de vinyle, THF, 0°C (95%, e.d.=99,8%); f) TosCl, DMAP cat., pyridine, 4°C (93%); g) PhSO₂Na, NaI, DMF, reflux (75%); h) PhSH, EtONa, EtOH/DMF, 0°C→t.a. (96%); i) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C (98%).

Une iodation (PPh₃, I₂) donne l'iodure (+)-**172**, alors traité par l'anion sodé du malonate d'éthyle pour obtenir le diester (-)-**173**. Une réduction au LAH fournit le diol (+)-**174**, lequel est mis à réagir avec de l'acétate de vinyle dans du THF à 0°C en présence de lipase *Amano AK*. L'avancement de la réaction est suivi par HPLC (détection UV), un prélèvement étant effectué chaque heure. Lorsque l'excès diastéréoisomérique est supérieur à 99% (8 heures), le mélange réactionnel est filtré sur

Célite®. Après évaporation des volatiles, le produit brut est immédiatement tosylé pour donner le tosylate **176**, son traitement par LAH fournissant l'alcool (-)-**177**.

A ce stade, deux méthodes ont été essayées pour obtenir la sulfone (+)-**181**. En premier lieu, une tosylation suivie d'une substitution par des ions phénylsulfonates en présence de NaI a fourni la sulfone (+)-**181** avec un rendement global (2 étapes) de 70%. Alternativement, le dérivé iodé (+)-**179** a été préparé à l'aide du réactif $\text{PPh}_3\cdot\text{I}_2$. De façon intéressante, cet iodure a pu être cristallisé et sa recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol a permis d'obtenir un cristal analysable par RX (Figure 1). Nous avons ainsi pu vérifier la structure de ce produit. L'acide hydroxyisobutyrique utilisé étant de configuration *S*, nous confirmons la stéréosélectivité de l'étape enzymatique : la branche pro-*R* du diol (+)-**177** est sélectivement acétylée. Très important d'un point de vue pratique, la cristallinité de l'iodure permet de parfaire sa pureté par recristallisation. Un traitement au thiophénate de sodium dans de l'éthanol suivi d'une oxydation par un excès de *m*-CPBA donne la sulfone (+)-**181** désirée avec un rendement global (3 étapes) de 88%.

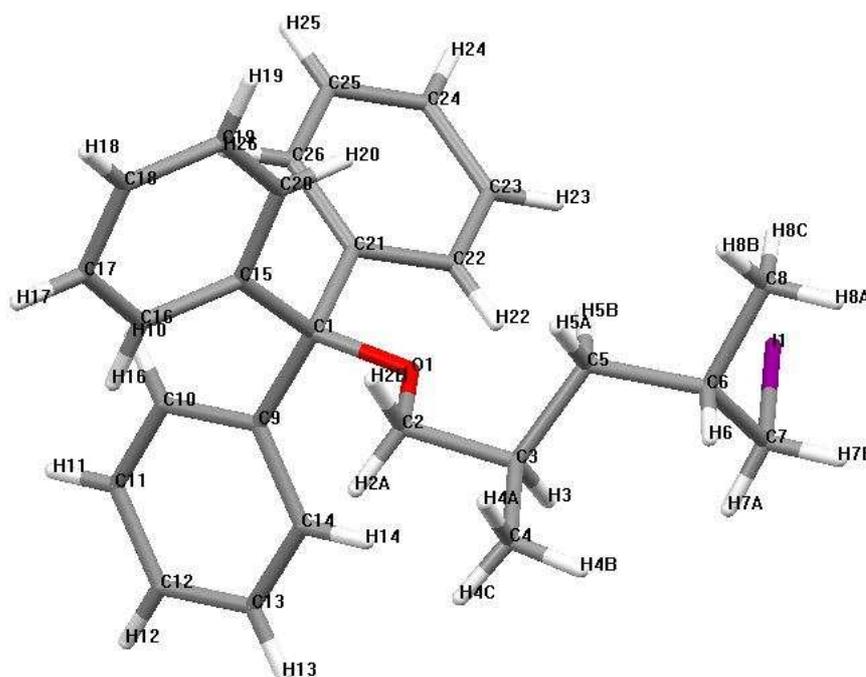


Figure 1. Structure RX de (+)-**179**

L'énantiomère de cette sulfone, (-)-**181**, a également été préparé à partir du (*R*)-3-hydroxy-2-méthylpropionoate de méthyle **169** (Schéma 56).

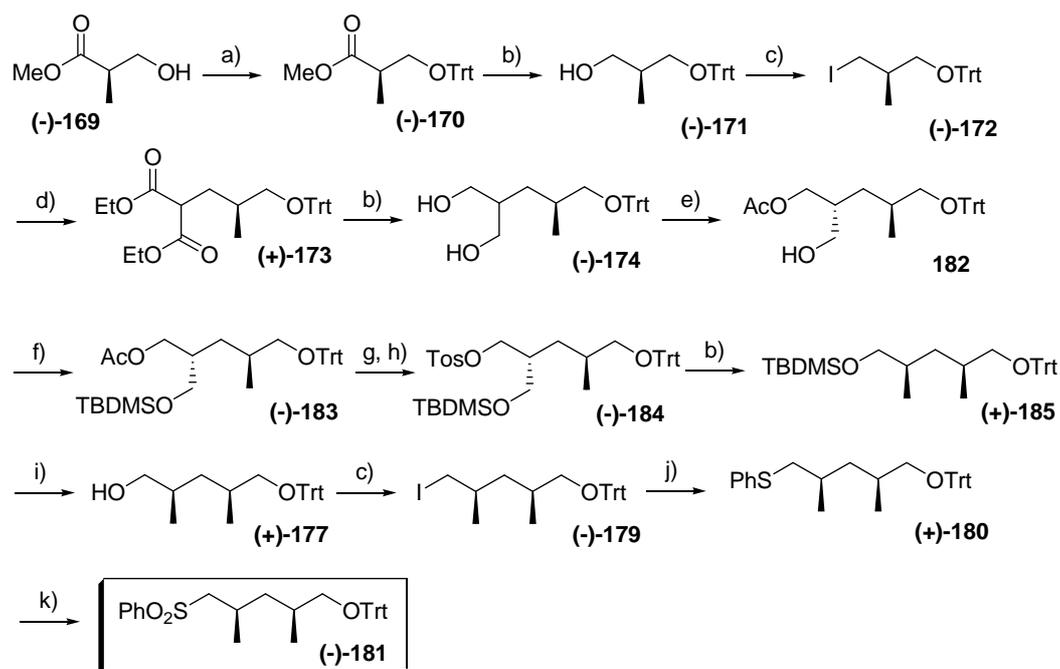


Schéma 56. Conditions: (a) TrtCl, DMAP cat., NEt₃, CH₂Cl₂ (95%); (b) LiAlH₄, THF, 0°C→t.a. (90% pour **171**), (85% pour **174**), (96% pour **185**); (c) PPh₃, I₂, imidazole, DMF, 0°C→t.a. (97% pour **172**), (92% pour **179**); (d) i) NaH, Malonate de diéthyle, DMF, 0°C ii) **172**, toluène, 80°C puis t.a. (95%); (e) Lipase *Amano PS*, acétate de vinyle, THF, 0°C (100%, e.d.=99,3%); (f) TBDMSCl, imidazole, DMF, 0°C→t.a. (93%); (g) K₂CO₃, MeOH, 0°C→t.a. (95%); (h) TosCl, DMAP cat., pyridine, 4°C (90%); (i) TBAF, THF, t.a. (98%); (j) PhSH, EtONa, EtOH/DMF, 0°C→t.a. (97%); (k) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C (92%).

La seule modification par rapport au schéma précédent consiste en la protection de la fonction hydroxyle libre après l'étape d'acylation enzymatique conduisant au produit (-)-**183**. La fonction acétate est ensuite hydrolysée et l'alcool obtenu est tosylé pour donner (-)-**184**. Une réduction de (-)-**184**, puis une désilylation de (+)-**185** (TBAF) fournit l'alcool (+)-**177**. La sulfone (-)-**181** est alors obtenue en utilisant la séquence utilisée pour la conversion de (-)-**177** à (+)-**181** via l'iodure (+)-**179**. Notons que l'énantiomère (-) de l'iodure **179** a bien sûr été recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol, et qu'un monocristal obtenu a pu être analysé en RX (Figure 2).

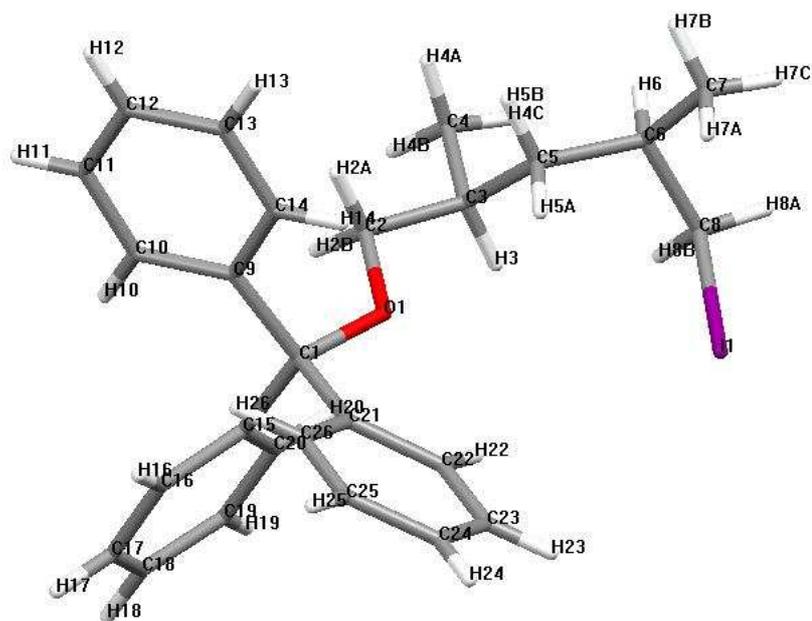


Figure 2. Structure RX de (-)-179

Par chance, la sulfone (-)-**181** a cristallisé dans ce cas et une recristallisation dans de l'éthanol à chaud a fourni également des monocristaux analysables par diffraction RX (Figure 3).

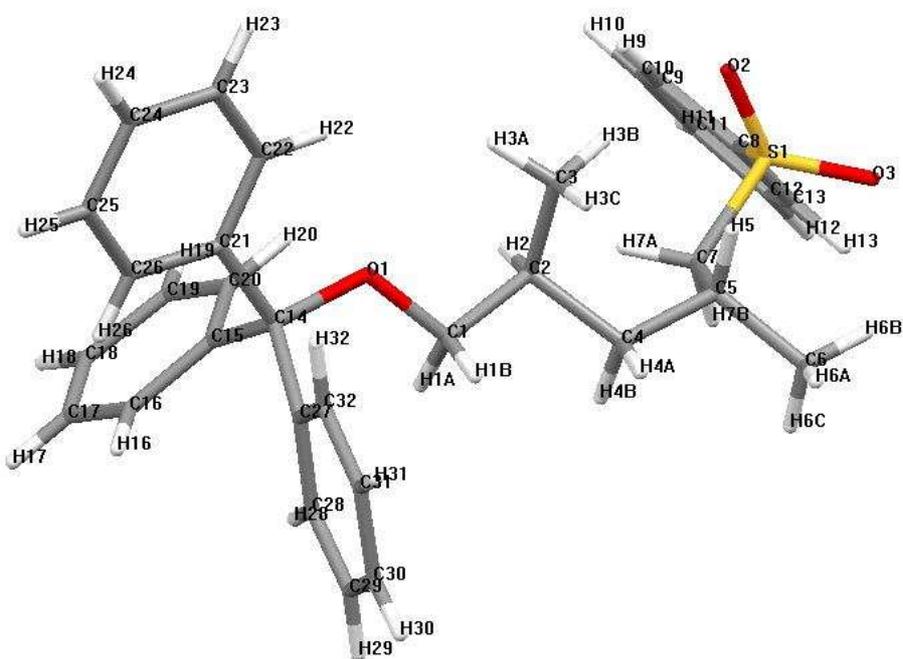


Figure 3. Structure RX de (-)-181

La sulfone modèle (-)-**187** a également été synthétisée à partir de l'alcool (+)-**171** (Schéma 57).

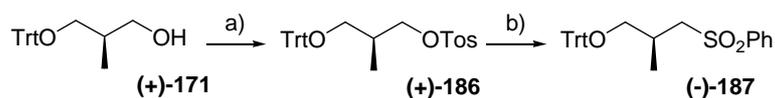


Schéma 57. Conditions: (a) TosCl, DMAP cat., pyridine, 4°C (90%); (b) PhSO₂Na, NaI, DMF, reflux (75%).

Après tosylation de l'alcool (+)-**171**, la sulfone (-)-**187** est obtenue par une réaction de substitution avec le phénylesulfinate de sodium en présence de NaI dans de la DMF à reflux. La sulfone énantiomère (+)-**187** est également préparée selon cette procédure à partir de l'alcool (-)-**171**.

IV.2. Etude de la réaction de condensation

IV.2.1. Condensation sur le 2,3-époxybutanol et ses dérivés

IV.2.1.a. Préparation des époxydes

Le *trans*-2,3-époxybutanol **188** ou ses dérivés peuvent être aisément obtenus au départ d'acide crotonique **189** ; c'est un produit peu coûteux et il est disponible en très grande quantité. Il présente surtout l'avantage de pouvoir être parfaitement purifié : il est bien sûr essentiel de ne travailler qu'avec le seul isomère *E*. On le recristallise dans l'éther de pétrole à chaud et sa pureté est vérifiée par analyse RMN (¹³C). De plus, la préparation des époxydes chiraux protégés est décrite à maintes reprises dans la littérature.^[308]

La préparation de ces divers époxydes à partir de **189** est résumée dans le schéma 58.

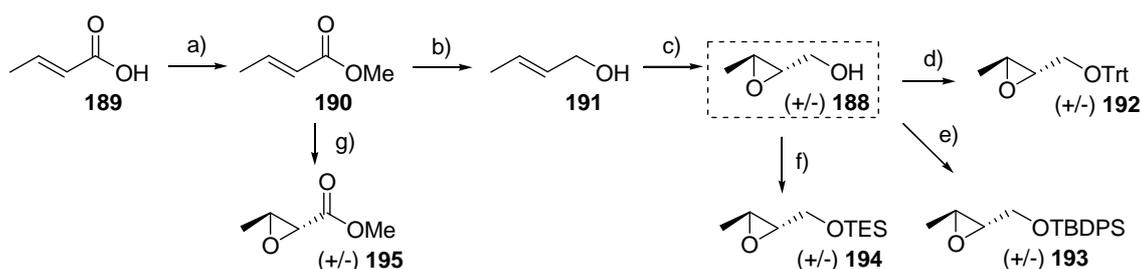


Schéma 58. Conditions: (a) MeOH, H₂SO₄ (75%); (b) LiAlH₄, AlCl₃, Et₂O, 0°C→t.a. (73%); (c) i) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C ; ii) Ca(OH)₂ (78%); (d) TrtCl, DMAP cat., NEt₃, CH₂Cl₂ (95%); (e) TBDPSCl, imidazole, DMF, 0°C→t.a. (93%); (f) TESCl, imidazole, DMF, 0°C→t.a. (92%); (g) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, reflux (44%).

L'acide **189** est estérifié par MeOH pour donner l'ester **190**, alors réduit en 2-buténol **191** de configuration *E* ; sa pureté est vérifiable par CPG : aucune trace d'isomère *Z*. Le 2,3-époxybutanol racémique **188** est préparé par une époxydation au *m*-CPBA de l'alcool **191**.

A partir de ce dernier, nous avons eu accès, par des méthodes classiques de protection, à plusieurs dérivés protégés, en l'occurrence le dérivé tritylé **192** et les dérivés silylés **193** et **194**. L'époxyde racémique **195** de l'ester méthylique de l'acide crotonique **190** a également été préparé.

IV.2.1.b. Condensation du 2,3-époxyester **195**

Tout d'abord, dans le cadre d'une étude modèle, une condensation de l'anion lithié de la méthyl phénylsulfone **196** sur l'époxyester **195** a été essayée (Schéma 59). L'ajout à -78°C d'une solution de l'époxyde **195** dans le THF à l'anion de la sulfone fournit instantanément la β -cétosulfone **197**.

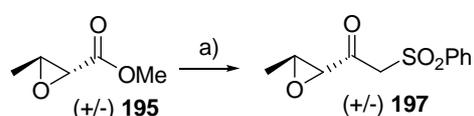


Schéma 59. Conditions: (a) i) PhSO_2CH_3 (2éq), *n*-BuLi (2éq), THF, -78°C ; ii) **195**, THF, -78°C (85%)

Malgré ce résultat non surprenant, nous avons tout de même persévéré. En premier lieu, nous avons pensé modifier le substituant alkyle de la fonction ester. Nous avons donc préparé l'époxyester isopropylique **198** à partir de l'acide crotonique **189** (Schéma 60).

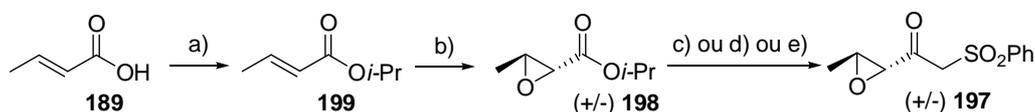


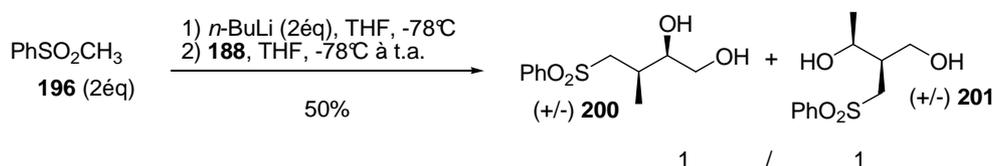
Schéma 60. Conditions: (a) *i*-PrOH, H_2SO_4 (60%); (b) *m*-CPBA, dichloroéthane, reflux (40%); (c) i) PhSO_2CH_3 (2éq), *n*-BuLi (2éq), THF, -78°C ; ii) **196**, THF, -78°C (57%); (d) i) PhSO_2CH_3 (2éq), *n*-BuLi (2éq), THF, -78°C ; ii) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2éq); iii) **196**, THF, -78°C (dégradation); (d) i) PhSO_2CH_3 (2éq), *n*-BuLi (2éq), THF, -78°C ; ii) AlMe_3 (2éq); iii) **196**, THF, -78°C (54%).

En présence de l'anion lithié de la méthyl phénylsulfone, la réactivité est la même que l'ester méthylique **195** : il y a addition de l'anion sur le carbonyle de la fonction ester. On note également que l'ajout de triméthylaluminium ne change en rien la sélectivité ; en présence de BF_3 .éthérate, on n'obtient que des produits de dégradation.

IV.2.1.c. Condensation sur le *trans*-2,3-époxybutanol **188**

Condensation de la méthyl phénylsulfone

Un essai dans des conditions classiques a été effectué en premier.^[273] Lorsque l'époxyalcool **188** est ajouté à l'anion lithié de la méthyl phénylsulfone en excès, à -78°C, aucune réaction n'a lieu et il est nécessaire de laisser remonter la température du milieu réactionnelle à 0°C pour observer une condensation (Schéma 61).



Après une nuit d'agitation à température ambiante, la conversion reste incomplète et un mélange équimolaire des hydroxysulfones régioisomères **200** et **201** résultant de l'attaque nucléophile en C-3 et C-2 est obtenu avec un rendement moyen (50%).

Ce résultat étant moyen mais encourageant, nous avons tenté de voir si la présence d'acide de Lewis pouvait influencer la sélectivité.

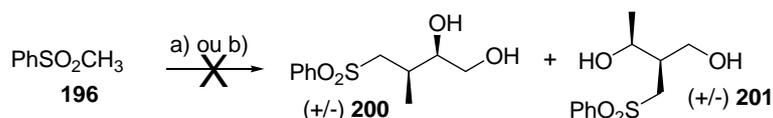
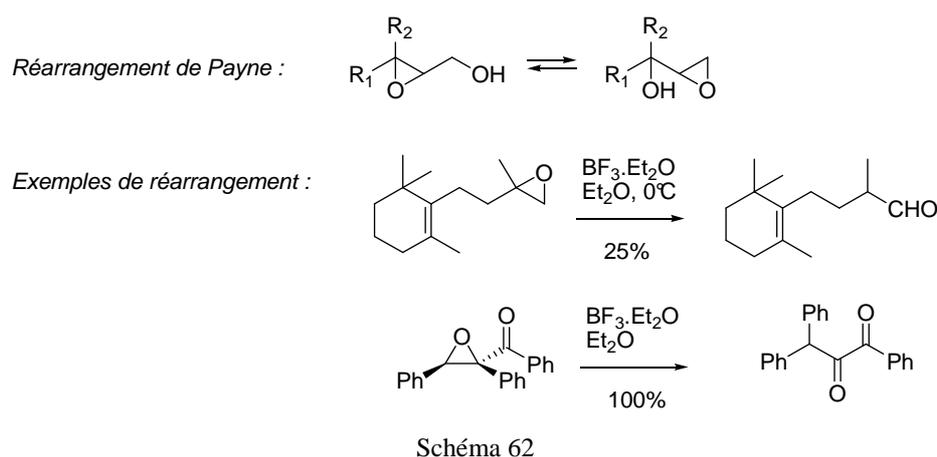


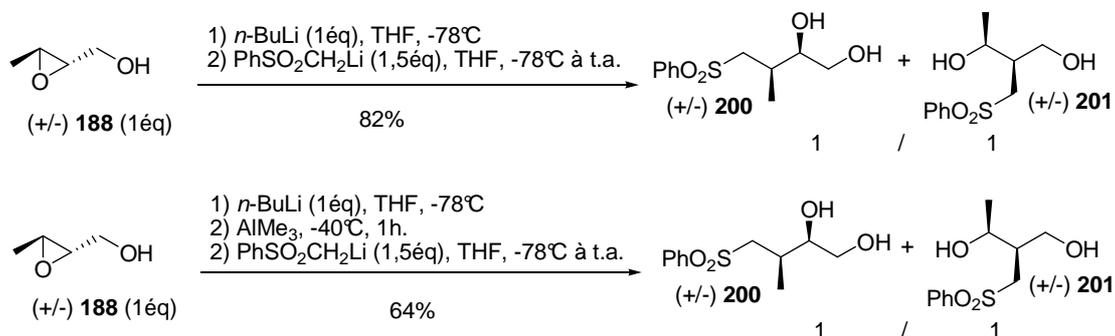
Schéma 61. Conditions: (a) i) PhSO_2CH_3 (2 éq), $n\text{-BuLi}$ (2 éq), THF, -78°C ; ii) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 éq); iii) **188**, THF, -78°C (dégradation); (d) i) PhSO_2CH_3 (2 éq), $n\text{-BuLi}$ (2 éq), THF, -78°C ; ii) AlMe_3 2M dans le toluène, -78°C (2 éq); iii) **188**, THF, -78°C (pas de réaction).

Comme cela est indiqué (Schéma 61), que ce soit avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou Me_3Al , les produits de condensation précédents ne sont pas obtenus. Dans le premier cas, il y a dégradation de l'époxybutanol **188**, et dans le second, il y a totale inhibition. Pour l'expérience avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, on peut suspecter la formation de divers produits de réarrangement de l'époxyalcool **188** : il peut se produire une réaction connue sous le nom de réarrangement de Payne (Schéma 62),^[309] laquelle consiste en la migration de la fonction époxyde par attaque nucléophile de l'alcoolate en C¹ sur le carbone en position α (C-2).



Un autre réarrangement induit par les acides de Lewis et largement décrit dans la littérature, est celui conduisant à des cétones ou des aldéhydes par migration d'un proton ou d'un groupe alkyle (réarrangement semi-pinacologique).^[310] Toutefois, aucun des produits suspectés n'a pu être isolé et identifié.

Au vu de ces résultats, nous avons envisagé de réaliser ces condensations par ajout de l'anion lithié de la sulfone à une solution dans le THF de l'époxyde **188** éventuellement activé (Schéma 63).



Pour cela, nous avons préparé l'alcoolate de lithium de l'époxybutanol **188** par traitement avec *n*-BuLi à basse température, puis nous avons canulé sur ce mélange la solution dans le THF de l'anion de la méthyl phénylsulfone préparée séparément. La réaction n'a toujours pas lieu avant 0°C mais par contre après 3 heures d'agitation à température ambiante, elle est terminée. On isole alors un mélange équimolaire des hydroxysulfones régioisomères **200** et **201**. La régiosélectivité est la même que précédemment mais cette fois-ci le rendement est très correct (82%). L'addition d'un acide de Lewis pour activer l'époxyde a été essayée. En présence de triméthylaluminium, la condensation se fait mais le rapport des régioisomères reste le même (1 : 1).

Ces derniers résultats montre que la réactivité de l'époxybutanol **188** peut être augmentée en présence d'un cation chélatant. Par conséquent, il reste à trouver comment favoriser un régioisomère plutôt que l'autre.

L'isopropylate de titane nous a paru intéressant. L'atome de titane devrait être capable comme celui de l'aluminium de former avec **188** un alcoolate et de complexer l'atome d'oxygène époxydique. A noter que son utilisation a été proposée, notamment par K.B. Sharpless,^[311] pour ouvrir régiosélectivement des époxyalcools par des ions nucléophiles et le modèle alors présenté par Sharpless a été une source d'inspiration pour de nombreux groupes (Cf. Schéma 36).^[312]

Nous avons donc envisagé d'utiliser ce réactif. L'époxybutanol **188** a été mis en solution dans le THF en présence d'isopropylate de titane (1,2 équivalent), le mélange étant alors agité pendant 2 heures à 0°C. En parallèle, le dianion de la méthyl phénylesulfone **196** est préparé par ajout de 2 équivalents de *n*-BuLi à la sulfone dans le THF à -78°C ; nous avons préféré utiliser le dianion, en espérant augmenter la réactivité.^{[273]e} Ce dianion a alors été ajouté à 0°C à la solution époxyde. Ti(O*i*-Pr)₄ (Schéma 64).

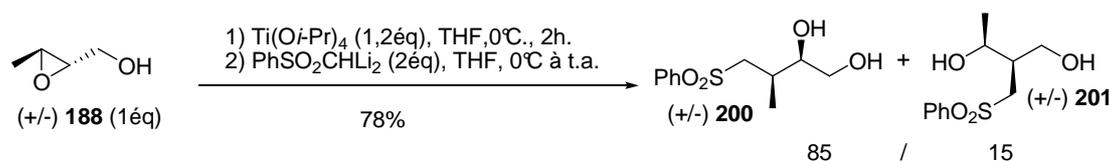


Schéma 64

Cette méthode s'est avérée plutôt efficace puisque l'hydroxysulfone désirée **200** est alors obtenue très majoritairement et avec un bon rendement. L'identification des deux régioisomères a pu être réalisée sans ambiguïté par analyse RMN (expériences de corrélation COSY, ¹³C-¹H) ; les deux régioisomères présentent des taches de corrélation suffisamment différentes pour pouvoir les identifier.

La quantité d'isopropylate de titane utilisée et la température à laquelle est ajouté l'anion de la sulfone peuvent avoir une influence non négligeable sur la sélectivité. Nous avons réalisé deux essais en fixant cette température à -20°C et en variant le nombre d'équivalent de titane (Schéma 65).

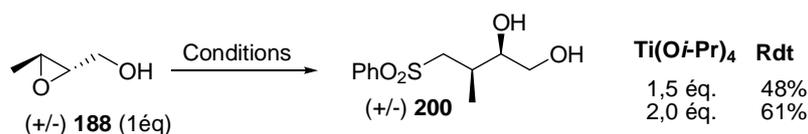


Schéma 65. Conditions: i) Ti(O*i*-Pr)₄, THF, 0°C, 2h. ; ii) PhSO₂CHLi₂ (2éq), THF, -20°C → t.a., 16h.

Le résultat de ces deux essais est plutôt intéressant puisque seule la sulfone désirée **200** est obtenue. Dans les deux cas, la réaction est incomplète cependant et les rendements obtenus sont plutôt modestes.

Cette faiblesse de rendement, nous a conduit à essayer d'autres modifications. Tout d'abord, l'utilisation du dianion de la sulfone n'améliorant pas la conversion, nous avons décidé de recourir au HMPA. De ce fait, nous avons ajouté une solution de l'époxyde **188** traité par $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (2éq) sur un mélange de l'anion lithié de la méthyl phénylsulfone et de HMPA dans le THF à -78°C (Schéma 66).

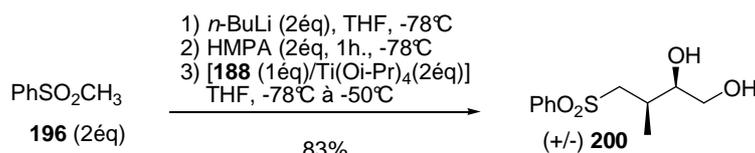


Schéma 66

L'ajout d'HMPA est bénéfique : le rendement en diol **200** augmente de près de 20%. A noter qu'aucune réaction n'a lieu à -78°C et que son début est caractérisée par l'apparition d'une coloration rouge du milieu réactionnel, ce qui se produit à partir de -50°C . Ces conditions étant mises au point, nous avons voulu voir si l'isopropylate d'aluminium, plus accessible que celui du titane, permettrait d'obtenir le même résultat (Schéma 67).

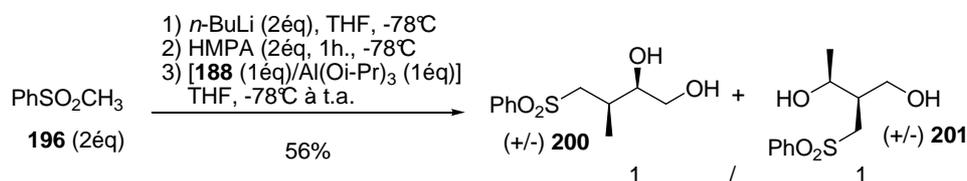


Schéma 67

Dans ce cas, la réaction est beaucoup plus lente et un mélange équimolaire des produits de condensation régioisomères **200** et **201** est obtenu avec un rendement moyen de 56%. Cela résulte peut-être d'un échange plus lent d'un ion isopropylate lié à Al par l'ion alcoolate formé par **188**.

Une autre façon beaucoup moins courante de générer des anions de sulfones est d'utiliser un magnésien comme base. Cette technique a été principalement utilisée par Lamar Field dans les années 1950.^[313] Nous avons voulu tester la réactivité de sulfones magnésiées sur l'époxyde **188** (Schéma 68).

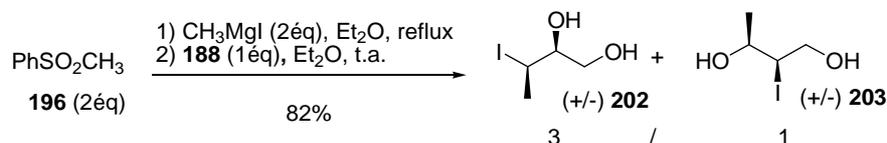


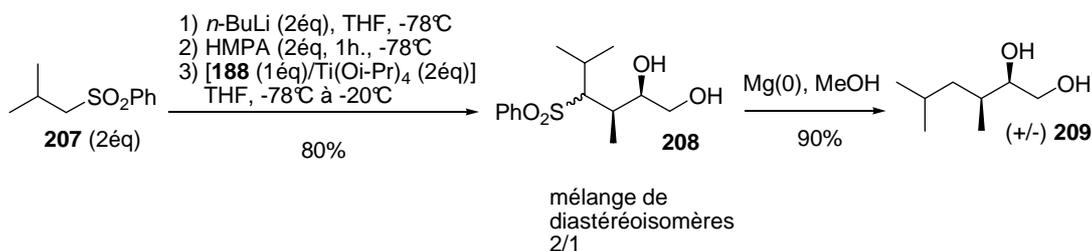
Schéma 68

Schéma 70. Conditions: (a) 2-méthoxypropène, ACS, CH₂Cl₂, 0°C (85%); (b) i) *n*-BuLi, THF, -78°C; ii) acétaldéhyde, -78°C; iii) Ac₂O, DMAP, -20°C (89%); (c) Na/Hg 6%, MeOH/THF (2/1), -30°C (78%, trans/cis: 83/17); (d) Na/Hg 6%, MeOH/AcOEt, -50°C (80%, trans/cis: 85/15).

Un mélange d' α,β -acétoxysulfones diastéréoisomères, **205**, est obtenu par condensation de l'anion lithié de la sulfone **204** sur l'acétaldéhyde, suivie d'une acylation in situ. L'élimination réductrice a alors été réalisée par traitement à l'amalgame de sodium fraîchement préparé, soit dans un mélange MeOH/THF, soit dans un mélange MeOH/AcOEt, à basse température.^[315] Dans les deux cas, un mélange des isomères *E* et *Z* de **206** est obtenu dans lequel l'isomère *E* prédomine (plus de 80% ; par RMN). Nous n'avons pas cherché à améliorer cette étape mais elle mériterait cependant d'être explorée plus avant.

Utilisation d'autres sulfones

Possédant maintenant de bonnes bases de travail pour ces condensations du 2,3-époxybutanol **188** avec des sulfones, nous avons examiné le comportement d'une sulfone modèle de structure plus proche de **181**. De la même manière, l'*i*-butylsulfone **207** a donc été essayée (Schéma 71).



Dans ce cas, la réaction ne démarre qu'à -20°C, ce qui se traduit encore ici par l'apparition d'une coloration rouge du milieu réactionnel. Pour confirmer l'apparente (CCM) régiosélectivité de cette condensation, la sulfone formée, à laquelle nous attribuons la structure **208** a été placée dans des conditions de désulfonation.^[316] Mise en présence de tournure de magnésium dans du méthanol anhydre à température ambiante, elle a fourni le diol **209**, la structure de ce diol étant établie par analyse RMN (expériences de corrélation COSY, ¹³C-¹H).

Une autre condition, utilisant du chlorure de diéthyl aluminium, a aussi été essayée pour la condensation de l'*i*-butylsulfone sur l'époxyde **188**. Du chlorure de diéthylaluminium est ajouté à -35/-40°C à une solution de l'anion lithié de la sulfone **207**, soit dans l'éther diéthylique, soit dans le toluène (Schéma 72).

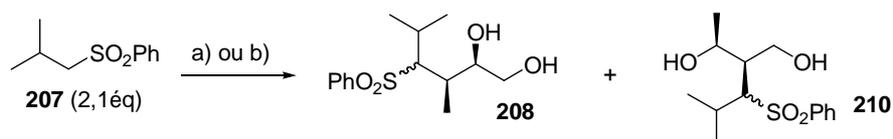


Schéma 72. Conditions : (a) i) *n*-BuLi (2,1éq), Et₂O, -78°C; ii) Et₂AlCl 1M dans le toluène (2éq), -40°C, 30 min.; iii) **188**, Et₂O, 0°C→t.a., 1 nuit (51%, **208/210** : 38/62); (b) i) *n*-BuLi (2,1éq), toluène, -78°C; ii) Et₂AlCl 1M dans le toluène (2éq), -35°C, 1h.; iii) **188**, toluène, 0°C→t.a., 1 nuit (51%, **208/210** : 1/1).

L'époxyde **188** est alors additionné, à 0°C. Dans les deux cas, la réaction est très lente et il est nécessaire d'agiter une nuit à température ambiante pour observer une bonne conversion de l'époxyde. On obtient un mélange des régioisomères **208** et **210**, et cela quel que soit le solvant. Les rendements sont moyens dans les deux cas.

Considérant cette étude modèle comme suffisamment instructive, nous avons naturellement essayé de condenser les sulfones chirales (-)-**187**, puis (+)-**181** avec l'époxyde **188** dans les conditions paraissant les meilleures : présence d'HMPA et traitement de l'époxyde par Ti(Oi-Pr)₄ (Schéma 73).

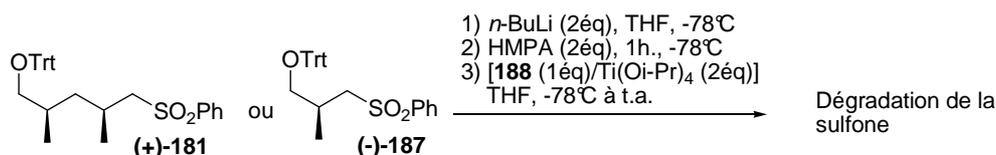


Schéma 73

Que la sulfone soit à un méthyle, (-)-**187**, ou à deux méthyles, (+)-**181**, aucune condensation n'a lieu dans ces conditions ; par contre, une dégradation de la sulfone est constatée. Une CCM réalisée après l'ajout de *n*-BuLi à -78°C montre qu'une petite partie des sulfones est déjà dégradée après quelques heures : les anions de ces deux sulfones sont instables. Suspectant que le problème provenait de la sensibilité du groupement trityle, nous avons envisagé de changer le groupement protecteur (Schéma 74).

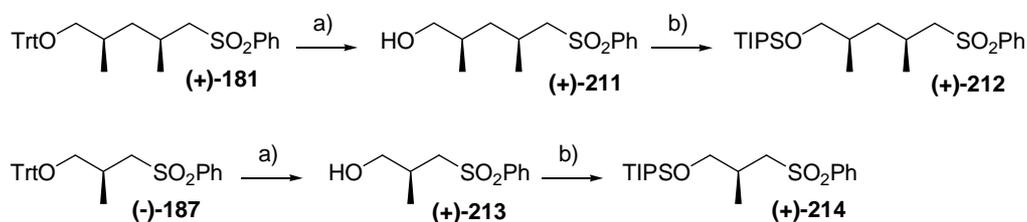
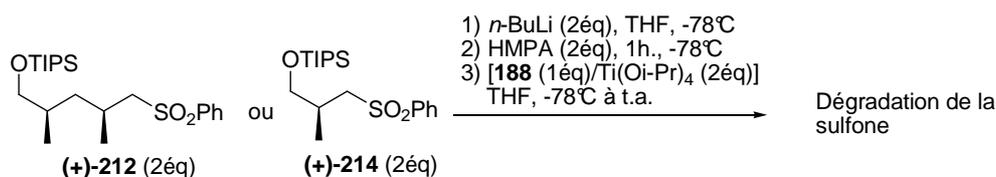


Schéma 74. Conditions: (a) résine Amberlyst 15H, MeOH, t.a. (99% pour **211**) (98% pour **213**); (b) TIPSOTf, 2,4,6-collidine, CH₂Cl₂, 0°C (98% pour **212**) (95% pour **214**).

Aussi bien pour la sulfone (+)-**181** que pour (-)-**187**, la déprotection du groupe O-trityle se fait quantitativement par agitation d'une solution de la sulfone dans le méthanol avec de la résine

Amberlyst.^[317] Les protections par un groupement TIPS ont été réalisées par ajout de TIPSOTf à une solution de l'alcool correspondant, (+)-**211** ou (+)-**213**, dans le dichlorométhane à 0°C en présence de collidine. Les énantiomères respectivement (+)-**212** et (+)-**214**, ont également été préparés de cette façon.

Des essais de condensation ont alors été réalisés avec les sulfones (+)-**212** et (+)-**214** comme précédemment (Schéma 75).



Ces expériences ont conduit au même résultat : dans chaque cas il y a dégradation partielle de la sulfone initiale.

La réactivité de l'anion de la sulfone (+)-**214** a été testée en essayant de l'alkyler. Par addition de *n*-BuLi à -78°C à une solution de la sulfone (+)-**214** dans le THF, puis, après une heure de HMPA, puis de bromure d'allyle, on obtient alors, après une heure d'agitation à -78°C, la sulfone **215** avec un bon rendement (85%) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (Schéma 76).

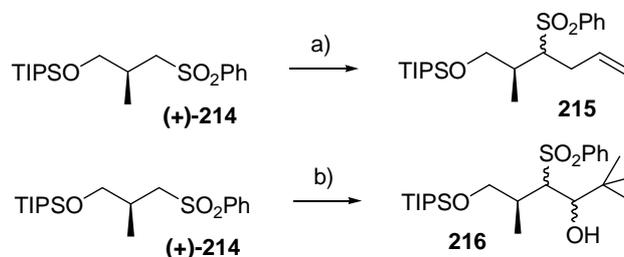
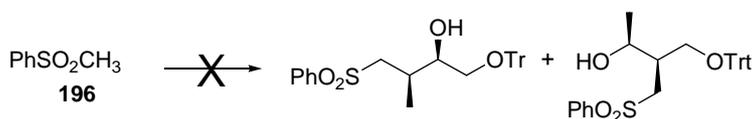


Schéma 76. Conditions : (a) i) *n*-BuLi, THF, -78°C; ii) HMPA; iii) bromure d'allyle, -78°C, 1h. (85%) ; (b) i) *n*-BuLi, THF, -78°C; ii) pivalaldéhyde (excès), -78 à -30°C (53%).

Une condensation avec le pivalaldéhyde a également été réalisée. Après ajout de l'aldéhyde en excès à -78°C, il est nécessaire de remonter la température à -30°C pour que la sulfone (+)-**214** soit entièrement convertie. Le produit **216** est alors obtenu avec un rendement moyen de 53% et une dégradation de la sulfone est également observée. Ces résultats montrent que l'anion de la sulfone (+)-**214** se forme dans les conditions d'anionisation utilisée. Ils montrent de plus que, lorsque sa condensation n'est pas suffisamment rapide – cas de l'époxyde – il se décompose. Par contre, si l'électrophile utilisé est très réactif. (bromure allylique, aldéhyde), alors la condensation prend de vitesse sa décomposition.

IV.2.1.d. Condensation sur les dérivés protégés du 2,3-époxybutanol

La condensation de la méthyl phénylsulfone sur le dérivé tritylé **192** a été essayée dans diverses conditions (Tableau 1). Comme on peut le voir, les résultats ont été extrêmement décevants.



Essai	196 (éq)	192 (éq)	Conditions réactionnelles	Résultat
1	1,1	1	1) <i>n</i> -BuLi (1,12éq), THF, -78°C ; 2) 192 , -78°C→t.a.	Pas de réaction
2	1,2	1	1) <i>n</i> -BuLi (2,4éq), THF, -78°C; 2) 192 , -78°C→t.a.	Pas de réaction
3	1,2	1	<i>n</i> -BuLi (2,4éq), THF/HMPA, -78°C; 2) 192 , -78°C→t.a.	Pas de réaction
4	1,3	1	1) <i>n</i> -BuLi (1,5éq), THF, -20°C; 2) 192 , -20°C ; 3) BF ₃ ·Et ₂ O (1,3éq), -20°C→t.a.	Pas de réaction
5	1,3	1	1) <i>n</i> -BuLi (1,5éq), THF, -78°C 2) 192 , -20°C ; 3) AlMe ₃ (1,3éq), -78°C→t.a.	Pas de réaction

Tableau 1

Que ce soit dans des conditions classiques (essai 1), en utilisant le dianion de la sulfone **196** (Essais 2 et 3) ou en présence d'acide de Lewis (Essais 4 et 5), aucune condensation n'est observée.

De même, des essais de condensation ont été effectués avec les dérivés silylés **193** et **194**. Dans des conditions classiques, c'est-à-dire par ajout de l'époxyde **194** à une solution de l'anion lithié de la méthyl phénylsulfone à -78°C, un mélange quasi équimolaire des diols régioisomères **200** et **201** est obtenu, après désilylation, avec un faible rendement (11%) (Schéma 77).

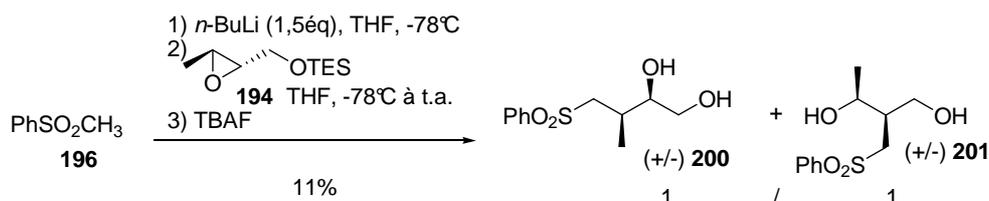
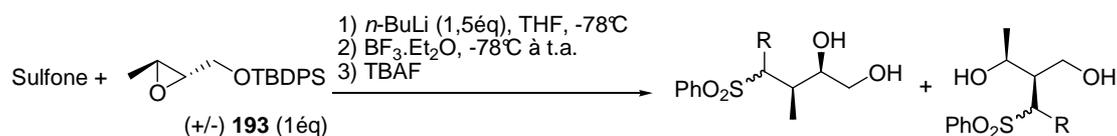


Schéma 77

D'autres sulfones ont été testées, le mode opératoire utilisé étant celui décrit par Smith pour le même époxyde (Tableau 2).^[294]



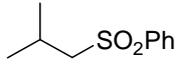
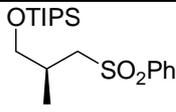
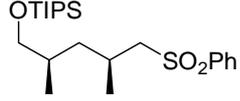
Essai	Sulfone (1,5éq)	Résultat
1	PhSO ₂ CH ₃	258/259 (85/15) Rdt : 49%
2		Pas de réaction
3		Pas de réaction
4		Pas de réaction

Tableau 2

Seule la méthyl phénylsulfone se condense appréciablement avec cet époxyde **193** dans ces conditions. Après désilylation du produit brut par traitement au TBAF, un mélange des diols **200** et **201** est obtenu avec un rendement moyen (49%). De plus, la conversion est incomplète (50%). Enfin, la régiosélectivité n'est pas parfaite : deux diols régioisomères se forment dans le rapport 85 /15.

Pour résumer, des conditions ont été trouvées pour condenser régiosélectivement la phényl méthylsulfone et l'époxyde du butène-1,4-diol **188**. Malheureusement, cette réaction s'avère lente avec des sulfones homologues et la dégradation des anions correspondants est alors dominante.

IV.2.2. Condensation de 2,3-époxybutane-1,4-diol

Afin de solutionner ce qui est, apparemment, un problème de réactivité, nous avons tout d'abord envisagé d'utiliser l'époxyde *trans* du 2-butène-1,4-diol : le problème de régiosélectivité ne se pose alors pas et la probabilité d'attaque est double.

Bien sûr, en cas de succès, une distinction de chaque fonction hydroxyle dans le produit formé aurait été nécessaire mais une acétalisation aurait, en principe, permis de régler ce problème (Schéma 78).

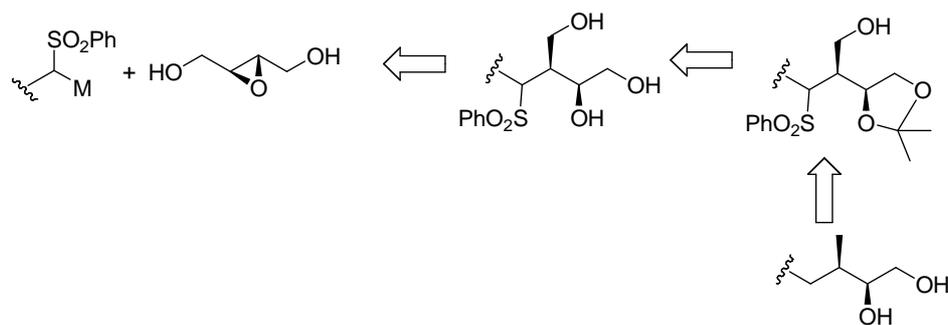


Schéma 78

L'ennui par contre est que le réarrangement de Payne est, lui aussi, statistiquement favorisé. Après un essai pas très encourageant, nous avons concentré notre attention sur les dérivés monoprotégés de cet époxydiol.

IV.2.2.a. Préparation des époxydes

Les dérivés monoprotégés du *cis* 2,3-époxybutane-1,4-diol racémique. En effet, ces derniers peuvent être facilement préparés, obtenu en grande quantité, à partir de *cis* 2-butène-1,4-diol **217**, qui est commercialement disponible (Schéma 79).

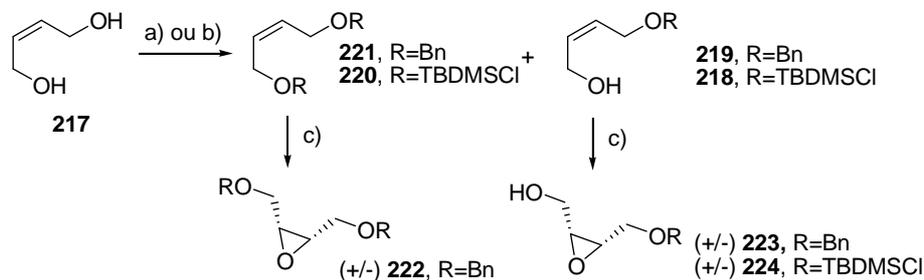


Schéma 79. Conditions: (a) i) NaH (1éq.), THF, t.a. ii) TBDMSCl (**218** : 73% ; **220** : 10%) ; (b) i) NaH (1éq.), THF, t.a. ii) BnBr (**219** : 50% ; **221** : 17%) ; (c) i) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, reflux ; ii) Ca(OH)₂ (86% pour **222**) (94% pour **223**) (88% pour **224**).

Les dérivés O.TBDMS, **218**, et O.Bn, **219**, sont obtenus par réaction de l'alcoolate de sodium du diol **217** avec du TBDMSCl et BnBr respectivement. Cette réaction n'est évidemment pas totalement sélective et les dérivés **220** et **221** sont également formés ; on les sépare facilement par chromatographie. L'oxydation au *m*-CPBA de **218** et **219** fournit alors les époxydes **223** et **224** avec de bons rendements. L'époxyde **222** a également été préparé à partir du dérivé *bis*-O-benzylé **221**.

Le 2-butène-1,4-diol de configuration *E* n'est pas disponible commercialement. Un moyen de le préparer est de réduire le butynediol correspondant **225** lequel est disponible en grande quantité. Par traitement au LAH, **225** est réduit sélectivement en *trans* 2-butène-1,4-diol **226** (Schéma 80).

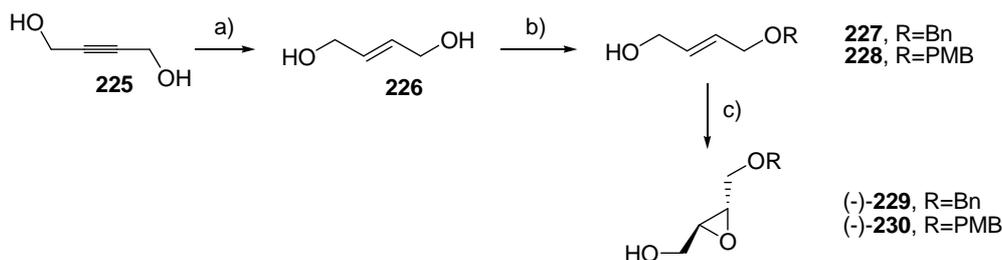


Schéma 80. Conditions: (a) LAH, THF, reflux (71%); (b) Pour **227** : Ag₂O, BnBr, CH₂Cl₂, t.a. (83%) ; Pour **228** : NaH, TBAI cat., PMBCl (61%); (c) Ti(O*i*-Pr)₄, L(+)-DIPT, Tamis moléculaire 3 Å, *t*-BuOOH, CH₂Cl₂, -30°C (85% pour **229**) (83% pour **230**).

Le dérivé monobenzylé **227** est obtenu sélectivement en traitant ce diol **226** avec BnBr en présence d'oxyde d'argent.^[318] Le dérivé O-PMB correspondant **228** est obtenu en anionisant le diol **226** avec NaH puis en traitant l'alcoolate formé avec du PMBCl et du TBAI. Une époxydation de Sharpless^[8] permet l'obtention des époxydes monoprotégés **229** et **230** de configuration (*S,S*) avec des pouvoirs rotatoires similaires, voire un peu supérieurs à ceux décrits dans la littérature : pour **229**, [α]_D = -21,3 (c=0,98, CHCl₃) / [α]_D littérature^[320] = -20,6 (c=0,96, CHCl₃), ee>95% (ester de Mosher) ; pour **230**, [α]_D = -27,5 (c=0,99, CHCl₃) / [α]_D littérature^[321] = -27,4 (c=0,76, CHCl₃), ee=98% (ester de Mosher)).

IV.2.2.b. Condensation de l'époxyde **224** avec la méthyl phénylsulfone **196**

Lorsqu'on ajoute l'époxyde **224** à 2 équivalents de l'anion de la méthylphénylsulfone à -78°C, il se forme un mélange de produits dont l'analyse RMN suggérait une migration du groupe protecteur (TBDMS) (Schéma 81).

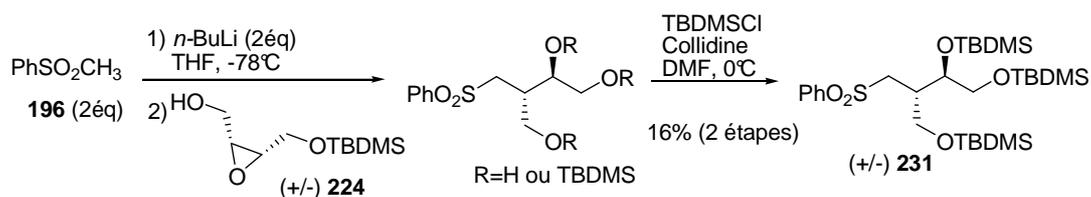


Schéma 81

Cette hypothèse a été vérifiée par traitement de ce produit par un excès de TBDMSCl. En présence de 2,4,6-collidine dans la DMF, un seul produit est obtenu : auquel la structure **231** est attribuée par RMN. La régiosélectivité de la réaction étant difficile à estimer, et le rendement étant de plus mauvais, les essais avec cet époxyde ont été abandonnés.

IV.2.2.c. Condensation de l'époxyde **222**

L'ajout de l'époxyde **222** à l'anion lithié de la méthyl phénylsulfone, utilisé en léger excès, à -78°C, suivie de l'addition de BF₃.Et₂O (1éq.) à -78°C, a fourni, après retour à température ambiante, un produit de condensation qui se révèle être **232** par analyse RMN. Le rendement est de 67% et la conversion de l'époxyde de 78% (Schéma 82).

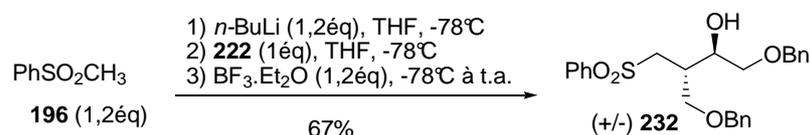


Schéma 82

Il doit être noté que sans l'addition de BF₃.Et₂O, aucune réaction n'a lieu. L'époxyde **222** a également été traité dans les mêmes conditions (BF₃.Et₂O) avec l'anion de l'*i*-butylsulfone **207**. Dans ce cas, aucune condensation n'est observée.

IV.2.2.d. Condensation de l'époxyde **223**

Un mode opératoire classique a tout d'abord été utilisé. L'anion lithié de la méthyl phénylsulfone est formé par addition de *n*-BuLi à -78°C dans le THF, puis du HMPA est ajouté au milieu (Schéma 83). L'époxyde *cis* racémique **223** est ensuite additionné, toujours à -78°C.

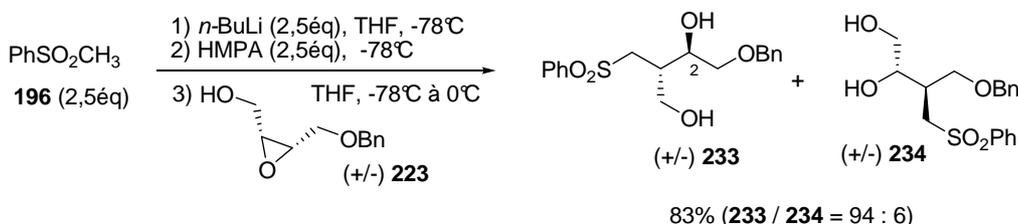


Schéma 83

A -78°C, aucune condensation n'a lieu et il est nécessaire de laisser la température remonter pour observer une réaction : la formation de produits n'est constatée en CCM qu'à partir de -30°C et à 0°C, l'époxyde est rapidement converti. Une fois de plus, le milieu réactionnel se colore en rouge dès que la réaction débute. Un mélange de diols régioisomères, **233** et **234**, est alors isolé avec un bon rendement. La régiosélectivité est de 94% en faveur du diol **233** : ces régioisomères étant séparables par chromatographie, la structure de **233** a été déterminée sans ambiguïté par une étude RMN 2D.

La corrélation ¹H-¹³C permet l'attribution des signaux protons et carbones et la corrélation ¹H-¹H montre clairement que le proton en position 2 corrèle avec ceux en α du OBn, et non avec ceux en α de l'hydroxyle.

Par curiosité, nous avons également réalisé un essai en ajoutant, non pas l'époxyde seul, mais un mélange de l'époxyde **223** et de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. Le résultat est étonnant : aucune réaction n'a alors lieu.

Nous avons ensuite, selon la même procédure (*n*-BuLi, HMPA), testé l'anion lithié de l'*i*-butylsulfone (Schéma 84).

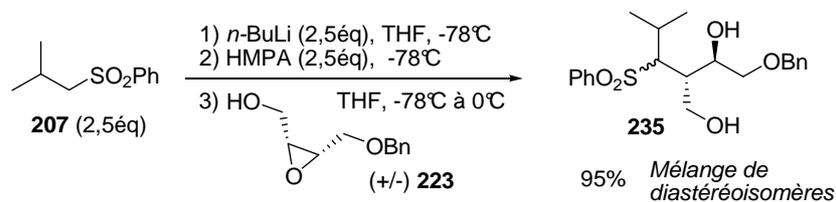
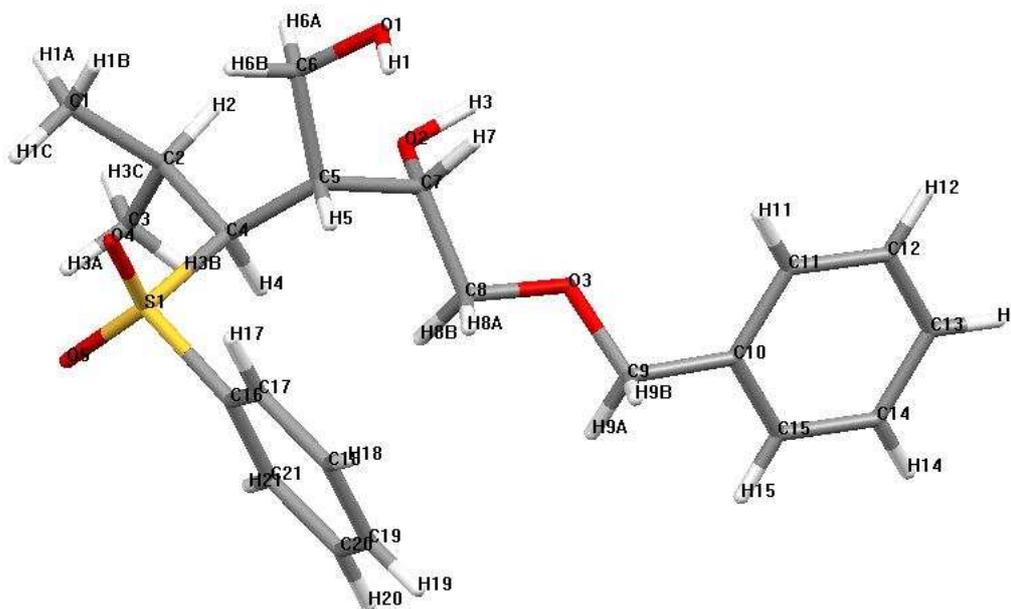


Schéma 84

Un mélange de diastéréoisomères de structure **235** (RMN) est alors obtenu avec un excellent rendement. De façon intéressante, aucune trace de produit régioisomère n'est observée. Mieux, en recristallisant **235** dans un mélange de pentane et de CHCl_3 , il a été possible d'obtenir des monocristaux analysables par RX (Figure 4).

Figure 4. Structure RX de **235**

Ceci nous permet donc, d'une part de confirmer la régiosélectivité déduite par RMN, d'autre part d'établir sans ambiguïté le cours stérique de la condensation : elle a lieu exclusivement *anti*.

Suite à ces résultats encourageants, nous avons testé les anions des sulfones (-)-**212** et (+)-**214** (Schéma 85).

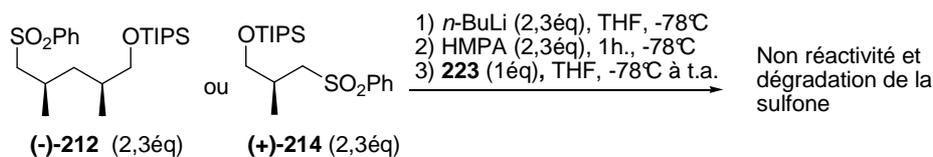


Schéma 85

Une fois de plus, hélas, les produits de condensations attendus ne se forment pas, la seule réaction observable étant une dégradation partielle des sulfones engagées.

Nous avons déjà rencontré ce problème avec l'hexahydrofarnésyl phénylsulfone et l'on trouve, dans la littérature, d'autres exemples de faible réactivité d'anions de sulfones à longues chaînes.^[322] Heathcock avait, notamment, dû faire face à un problème similaire.^[323]

Pour vérifier ce point, nous avons essayé la *t*-butylsulfone **236**, dont nous disposions au laboratoire.

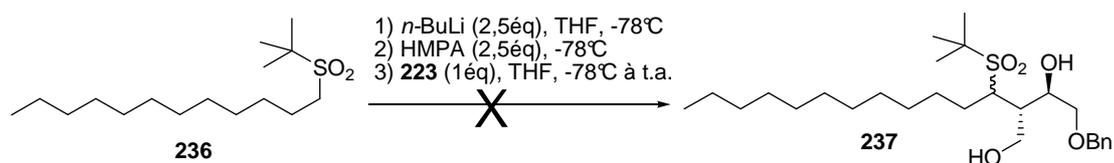
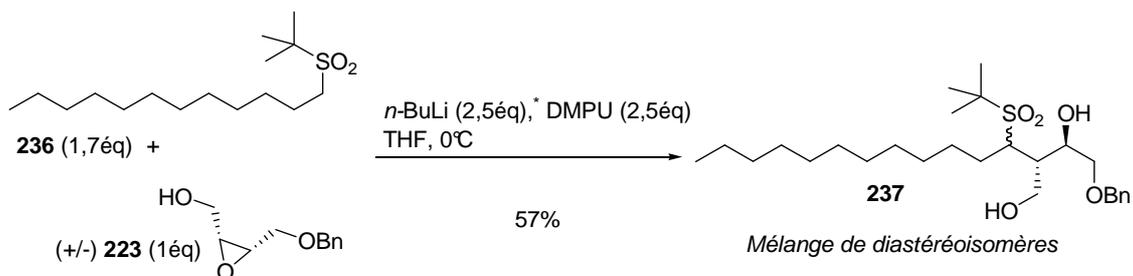


Schéma 86

Le résultat obtenu avec cette sulfone (Schéma 86) est du même ordre que ceux obtenus avec les sulfones (-)-**212** et (+)-**214**. La longueur de la chaîne alkyle paraît être un élément déterminant de la réactivité ; nous avons vu aussi qu'avec l'*i*-butylsulfone, la réaction commençait à une température supérieure à celle à laquelle la méthyl phénylsulfone se condense.

Nous avons essayé d'opérer en présence de DMPU pour doper la réactivité du lithien de cette sulfone **236**. De plus, nous avons pensé que l'ajout de *n*-BuLi à une solution de la sulfone **236** et de l'époxyde **223** dans le THF à une température plus élevée que -78°C pourrait être bénéfique, on a donc opéré à 0°C, la sulfone **236** étant utilisée en excès (Schéma 87).



* addition au mélange **236/223**

Schéma 87

Cette stratégie s'est avérée efficace puisque le produit de condensation **237** est alors isolé avec un rendement de 57%. De façon étonnante, la sulfone **236** et l'époxyde **223** ne sont pas totalement transformés. Suspectant une consommation de base inattendue via une dégradation de l'époxyde **223** à cette température, ce dernier a été placé à -50°C dans le THF en présence d'un excès de *n*-BuLi (Schéma 88).

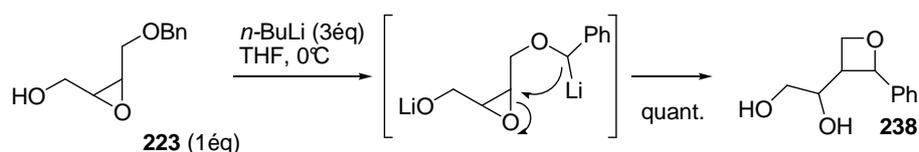


Schéma 88

Après quelques minutes, l'oxétane **238** est quantitativement obtenu ; cette réaction n'a été décrite que tout récemment dans la littérature.^[324] Ce phénomène nous a naturellement conduit à baisser à nouveau la température de réaction. Un essai a donc été réalisé à -78°C toujours en ajoutant la base en dernier (Schéma 89).

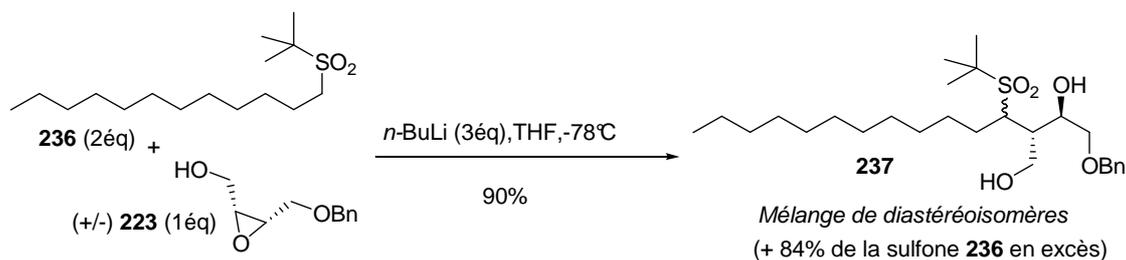
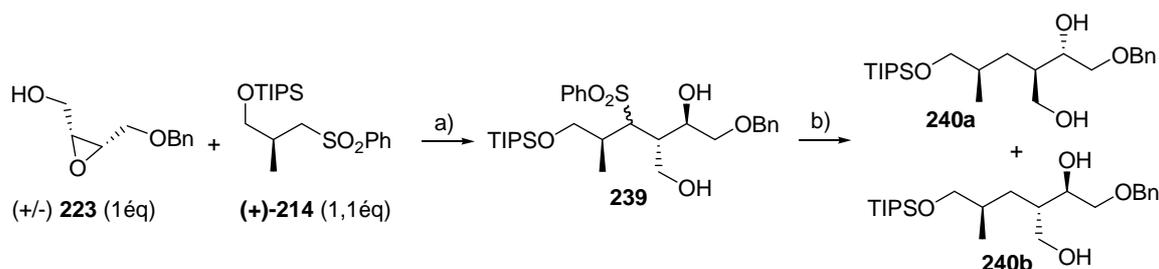


Schéma 89

Le *n*-BuLi est ajouté au goutte à goutte à -78°C à la solution de sulfone **236** (2 éq.) et d'époxyde **223** dans le THF puis le bain (acétone/carboglâce) est retiré aussitôt après. Après 30 minutes d'agitation, le diol **237** est obtenu avec un excellent rendement. Il est important de retirer le bain dès la fin d'addition de la base. En effet, en maintenant -78°C , la conversion de l'époxyde **223** n'est pas complète, ceci étant certainement dû à une dégradation de l'anion de la sulfone : la réaction est trop lente et l'anion a alors le temps de se dégrader, probablement par oxydation avec des traces d'oxygène présent dans l'argon utilisé.

La sulfone modèle (+)-**214** a ensuite été traitée dans les mêmes conditions (mélange avec l'époxyde **223** puis addition de la base). Un mélange des diastéréoisomères **239** est alors obtenu avec un très bon rendement (Schéma 90).

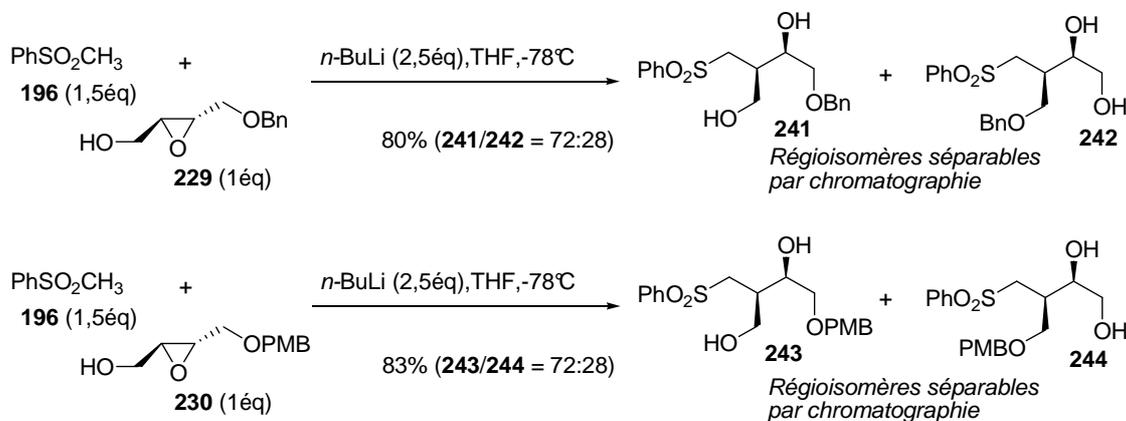


Par hydrogénéolyse du groupe sulfonyle (Mg, MeOH), on obtient un mélange des deux diols diastéréoisomères **240a** et **240b**, structure établie par RMN. Les autres régioisomères possibles ne sont pas détectés en RMN du ¹³C.

IV.2.2.e. Condensation des époxydes (-)-**229** et (-)-**230**

Un protocole très efficace ayant été mis au point, nous avons alors essayé de condenser toutes ces sulfones avec les époxydes chiraux (-)-**229** et (-)-**230**.

Chacun des époxydes (-)-**229** et (-)-**230** a donc été mis en solution avec la méthyl phénylsulfone **196** dans le THF puis du *n*-BuLi a été ajouté au goutte à goutte à -78°C (Schéma 91).



Dans les deux cas, dès la fin de l'addition de la base, le bain est retiré et le mélange est agité pendant 1 heure supplémentaire.

Contrairement à l'époxyde *cis* **223**, ces époxydes *trans* donnent des mélanges de régioisomères avec un bon rendement dans les deux cas. Une chromatographie sur colonne de silice permet alors de séparer facilement les isomères. A partir de **229**, on obtient successivement **241** (72%) puis **242** (28%). Une proportion identique en régioisomères **243** et **244** est observée lors de la condensation de la

méthyl phénylesulfone **196** avec l'époxyde **230**. La structure des régioisomères majoritaires **241** et **243** a été déterminée sans ambiguïté à partir des spectres 2D (corrélation ^1H - ^{13}C et ^1H - ^1H).

Ces attributions de structure ont été confirmées par conversion de **241** en diol **200** (Schéma 92). En effet, après une monotosylation de **241**, le groupement tosylate est hydrogénéolysé par traitement au LAH, puis le groupement benzyle est retiré par H_2 en présence de palladium, on obtient alors la sulfone **200** : facilement identifiable par comparaison (RMN) avec celle obtenue lors de la condensation de l'anion de la méthyl phénylesulfone avec le 2,3-époxybutanol **188**.

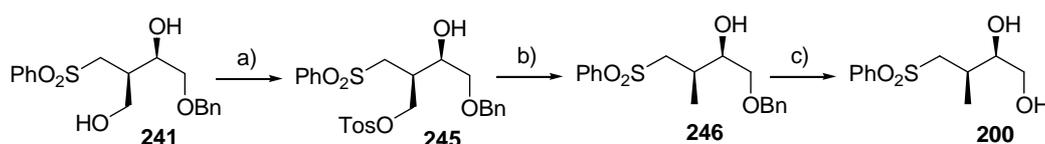


Schéma 92. Conditions: (a) TosCl (1,1éq), pyridine, +4°C (89%); (b) LiAlH₄, THF, 35°C (88%); (c) H₂, Pd(OH)₂/C, EtOH, t.a. (99%).

La sulfone (-)-**214** a alors été mis à réagir avec l'époxyde (-)-**229**. Comme précédemment, le mélange des isomères obtenu est mis en présence d'amalgame de sodium dans le méthanol (Schéma 93). Dans ce cas, le magnésium dans le méthanol pour la réaction de désulfonation conduit à des produits de dégradation.

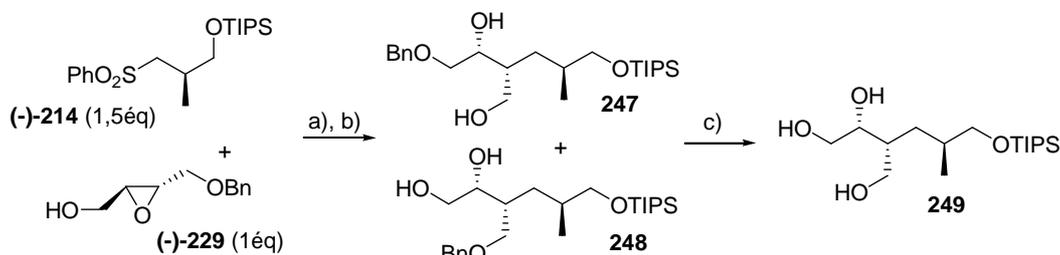


Schéma 93. Conditions: (a) *n*-BuLi (2,5éq), THF, -78°C à t.a. (97%); (b) Na/Hg 6%, MeOH, t.a. (62%, proportion **247/248** = 80 : 20); (c) H₂, Pd(OH)₂/C, EtOH, t.a. (87%).

Les régioisomères alors obtenus n'ont pas été séparés mais placés directement dans les conditions de déprotection du groupe benzyle (H_2 , Pd(OH)₂). Le triol **249** est alors obtenu avec un rendement global de l'ordre de 50%.

Quelques essais d'acétalisation régiosélective du triol **249** ont été réalisés (Schéma 94).

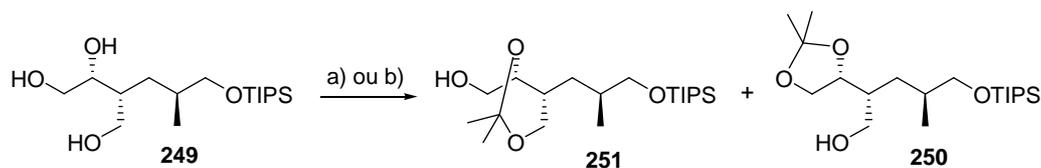


Schéma 94. Conditions: (a) acétone, PPTS cat., t.a. (96%, **250/251** = 2 : 1); (b) 2,2-diméthoxypropane, ACS cat., benzène, t.a. (79%, **250/251** = 2 : 1).

Les quelques conditions testées n'ont conduit qu'à des mélanges difficilement séparables des acétals **251** et **250**. Bien qu'intéressante, car elle pourrait nous affranchir du problème de régiosélectivité, nous avons choisi de ne pas plus étudier en détails cette acétalisation pour nous concentrer sur notre objectif initial à savoir la synthèse du fragment C-1/C-11 de la borrélidine.

IV.3. Synthèse de l'intermédiaire **168** de Morken

Une solution de *n*-BuLi a donc été ajoutée à un mélange de l'époxyde (-)-**229** et de la sulfone (-)-**212** à -78°C (Schéma 95).

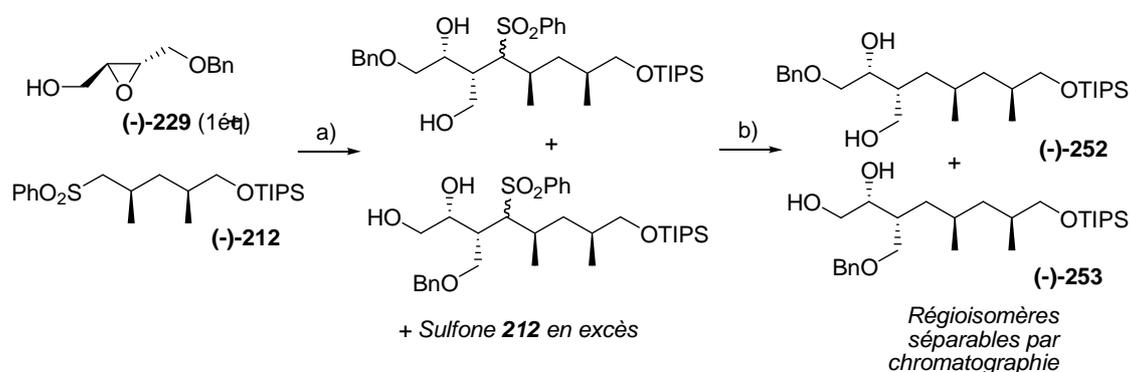


Schéma 95. Conditions: (a) *n*-BuLi (2,5éq), THF, -78°C à t.a. (99%); (b) Na/Hg 6%, MeOH, t.a. (84%, proportion **252/253** = 87 : 13).

Le mélange de diastéréoisomères obtenu a alors été traité par l'amalgame de sodium dans le méthanol à température ambiante. Les deux diols régioisomères, (-)-**252** et (-)-**253**, formés sont aisément séparables par chromatographie sur silice ; le rendement sur les deux étapes est de 83% ((-)-**252** / (-)-**253** = 87 : 13).

Plusieurs remarques sont à faire. Tout d'abord, pour un rendement optimal, il est nécessaire d'utiliser un amalgame fraîchement préparé (moins d'une heure) : l'emploi d'un amalgame plus vieux, même d'à peine deux semaines, fait descendre le rendement à 50%. Pour l'étape de condensation, la sulfone (-)-**212** en excès est récupéré à hauteur de 80%, ce qui est très intéressant : le produit le plus cher n'est pas perdu.

Le diol régioisomère (-)-**253** n'a malheureusement pas pu être étudié, faute de temps. Cependant, on peut espérer qu'il puisse conduire également au fragment nord de la borrélidine via un jeu de protections / déprotections.

Les dernières étapes

Comme avec le synthon modèle, le diol (-)-**252** est placé dans des conditions de monotosylation. Le tosylate (-)-**254** est alors obtenu très majoritairement (74%) à côté cependant du *bis*-tosylate (-)-**255** (4%) et du diol de départ (-)-**252** (15%) (Schéma 96). Le *bis*-tosylate (-)-**255** n'est pas gênant puisqu'il peut être converti quantitativement en diol (-)-**252**, sans épimérisation, par traitement au magnésium dans le méthanol selon un protocole décrit récemment dans la littérature.^[325]

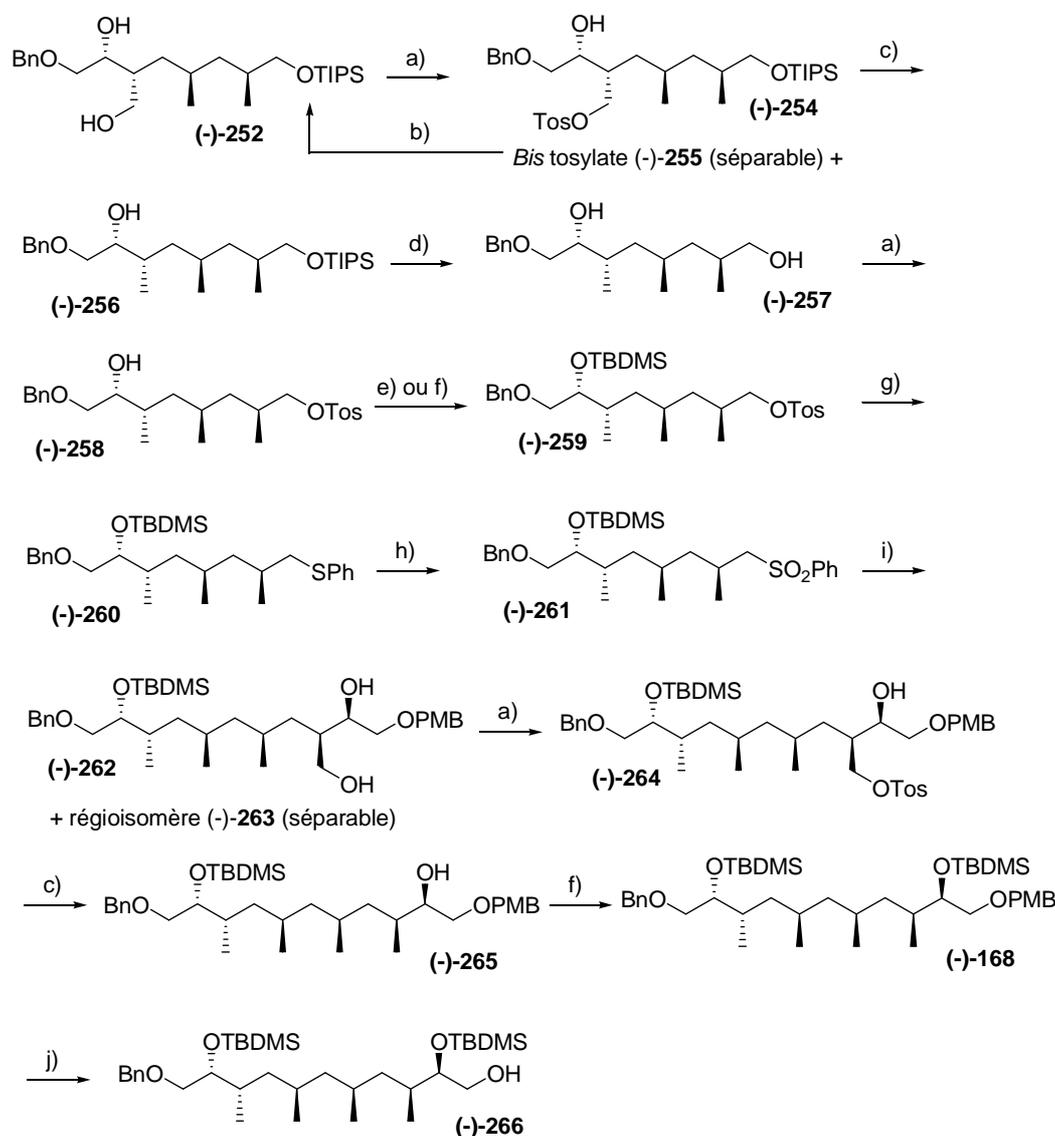


Schéma 96. Conditions: (a) TosCl, DMAP cat., pyridine, 4°C (Pour **254** : 74%, **255** : 4%, **252** : 15%) (Pour **258** : 74%) (Pour **264** : 83%, **262** : 15%); (b) Mg°, MeOH, t.a. (100%); (c) LiAlH₄, THF, 0°C→t.a. (92% pour **256**), (89% pour **265**); (d) TBAF, THF, t.a. (99%); (e) TBDMSCl, imidazole, DMF, 0°C→t.a. (80%); (f) TBDMSOTf, CH₂Cl₂, 0°C (97% pour **259**) (98% pour **168**); (g) PhSH, EtONa, EtOH, 0°C→t.a. (100%); (h) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C (98%); (i) i) **230**, *n*-BuLi, THF; ii) Na/Hg 6%, EtOH, t.a. (**262**: 77%, **263**: 8%); (j) DDQ, CH₂Cl₂/tampon phosphate pH 7, t.a. (98%).

L'hydrogénolyse du groupement tosylate de (-)-**254** par traitement au LAH fournit alors le composé (-)-**256** : les centres stéréogènes en C-2, C-3, C-5 et C-7 sont installés correctement. Une déprotection du groupement TIPS à l'aide de TBAF fournit le diol (-)-**257** qui est ensuite monotosylé

pour conduire majoritairement au tosylate (-)-**258**. Là encore, un peu de *bis*-tosylate et de diol (-)-**257** sont séparés (respectivement 5% et 15%). La protection de la fonction alcool secondaire est réalisée efficacement par traitement avec TBDMSOTf dans le dichlorométhane. L'utilisation de TBDMSCl permet également l'obtention du produit (-)-**259** mais le rendement est légèrement plus faible. L'échange groupe tosyloxy par un résidu phénylthio est réalisée quantitativement par action du thiophénate de sodium, généré par action d'éthylate de sodium sur le thiophénol dans l'éthanol, on obtient alors le sulfure (-)-**260**, qui donne la sulfone (-)-**261** par oxydation au *m*-CPBA. Le couplage de l'anion de cette sulfone (-)-**261** avec l'époxybutanediol monoprotégé (-)-**230** dans les mêmes conditions que précédemment, suivie d'une réduction à l'amalgame de sodium conduit majoritairement au diol (-)-**262**. Là encore, le régioisomère (-)-**263** également formé est aisément séparable par chromatographie sur silice. Une tosylation, suivie d'une réduction au LAH permet alors l'obtention du composé (-)-**265** : les 4 méthyles « skipped » de la borrelidine sont en place. Enfin, un silylation de l'alcool secondaire avec TBDMSOTf conduit à l'intermédiaire (-)-**168** décrit par Morken dans sa synthèse de la (-)-borrelidine **167**.

Nous avons eu la surprise de constater que les données analytiques fournies par Morken sont mal décrites notamment pour ce qui concerne la RMN ¹H de ce produit. Cela concerne plus particulièrement les protons des groupes méthylènes en C-5, C-7 et C-9. Le spectre ¹³C est par contre parfaitement identique. Pour être encore plus certains de l'identité, nous avons décidé de réaliser l'étape suivante qui consiste en la déprotection du groupement PMB. Cela est réalisé efficacement par traitement au DDQ dans un mélange de dichlorométhane et d'une solution aqueuse de tampon phosphate pH 7 pour fournir l'alcool (-)-**322**. Encore une fois, le spectre RMN ¹³C est identique à celui décrit par Morken. La description qu'il fait du spectre de RMN ¹H n'est par contre pas complète : il oublie d'indiquer les signaux de 4 protons. Notons enfin, qu'aucun pouvoir rotatoire ne figure dans la partie expérimentale qu'il fournit. La suite de la synthèse est actuellement poursuivie au laboratoire et l'obtention de la borrelidine permettra de confirmer tous ces résultats.

Une autre possibilité était d'installer le quatrième méthyle à partir de (-)-**258** par utilisation d'un dédoublement enzymatique. Pour cela, le tosylate de (-)-**258** est condensé avec l'anion sodé du malonate de méthyle pour donner, avec un bon rendement (93%), le diester (-)-**267** (Schéma 97). Par réduction au LAH, le diol (-)-**268** obtenu a été mis à réagir avec l'acétate de vinyle en présence d'enzyme dans le THF.

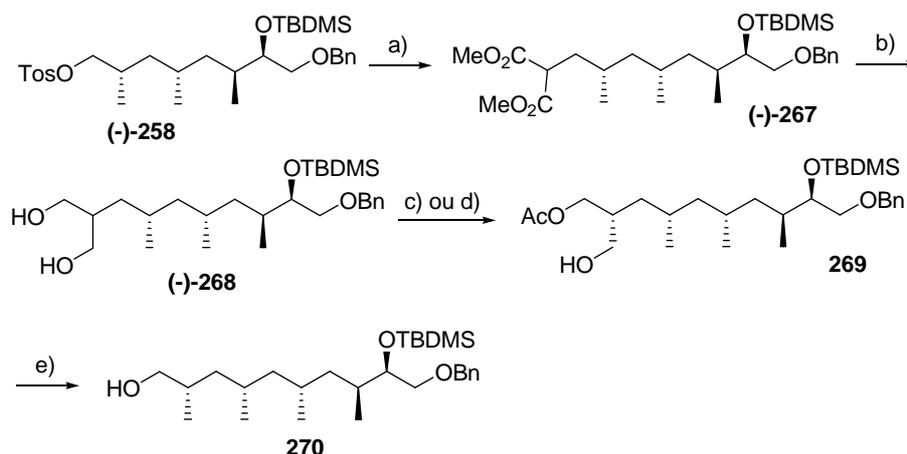


Schéma 97. Conditions: (a) Malonate de méthyle, NaH, toluène/DMF, 85°C (93%); (b) LiAlH₄, THF, 0°C→t.a. (86%); (c) Lipase *Amano PS*, THF, t.a. (100%, d.e.= 60%); (d) Lipase *PPL*, THF, t.a. (54%, d.e.= 60%); (e) i) TosCl, DMAP cat., pyridine, 4°C; ii) LiAlH₄, THF, 0°C→t.a. (76%, 2 étapes).

Les deux enzymes s'étant montrées les plus efficaces ont été essayées pour ce type de substrat (T. Zoller).^[257] Avec la lipase de pancréas de porc (PPL), la réaction est très lente. Après 48 heures d'agitation à température ambiante, seulement 54% du diol (-)-**268** est converti et l'analyse RMN du produit d'acétylation obtenu indique la présence de 20% de monoacétate diastéréoisomère. L'utilisation de la lipase *Amano PS* permet, elle, une conversion complète après 18 heures d'agitation à température ambiante. La même faible sélectivité est observée. A ce stade, une séparation par chromatographie sur gel de silice n'est pas possible. L'alcool **270** a donc été préparé en vue d'une possibilité de séparation mais là encore, que se soit au niveau du tosylate **269** ou du produit réduit **270**, une séparation n'est pas possible.

V. Conclusion du chapitre 5

L'étude de la condensation d'anions de sulfones diversement ramifiées avec des époxydes disubstitués a fourni des résultats très intéressants.

Tout d'abord, l'addition de la méthyl phénylsulfone et de l'isobutyl phénylsulfone sur le 2,3-époxybutanol a pu être réalisée de façon régio- et stéréosélective avec de très bons rendements. Cependant la technique utilisée n'a pas permis la condensation de sulfones à plus longue chaîne.

En revanche, cela a pu être réalisé de façon efficace en utilisant un 2,3-époxybutan-1,4-diol monoprotégé par un groupement benzyle en procédant par addition de la base au mélange sulfone/époxyde. Nous avons montré que l'attaque de tels époxydes pouvait être conduite de façon régio- et stéréosélective, et cela quel que soit le degré de ramification de la sulfone utilisée. Avec l'époxyde *cis* **223**, des sélectivités parfaites sont obtenues. Avec l'isomère *trans*, un mélange de régioisomères est obtenu ; celui résultant de l'attaque de l'atome de carbone en position 2 étant largement majoritaire. De plus, après hydrogénolyse du groupe phénylsulfonyl, les régioisomères

sont séparables par chromatographie sur silice. A noter que le pourcentage en régioisomère majoritaire augmente avec l'encombrement de la sulfone utilisée.

Couplée à une méthodologie originale de synthèse asymétrique de dérivés du 2,4-diméthyl-1,5-pentane-1,5-diol à partir d'acide hydroxyisobutyrique *R* (ou *S*), cette condensation de sulfones avec des époxydes chiraux nous a permis d'obtenir avec une stéréosélectivité parfaite quelques centaines de milligrammes d'un fragment avancé de la borrelidine. L'homologation de cet intermédiaire **168** étant décrite dans la littérature, ce travail constitue une synthèse formelle de cet antibiotique.

Chapitre 5 - Références bibliographiques

- [229] Pour des revues récentes, voir, par exemple : Yeung, K.-S.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237-4313 ; Norcross, R.D.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *35*, 2041-2214 ; Yeung, K.-S.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4632-4653 (macrolides marins se liant à l'actine) ; Kang, E.J.; Lee, E. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4348-4378 (revue sur les macrodiolides) ; Nicolaou, K.C.; Vourbournis, D.; Wissinger, N.; Baran, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122 ; Perron, F.; Albizatia, K.F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617-1661 ; Davies-Coleman, M.T.; Garson, M.J. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 477-493 (Polypropionates d'origine marine).
- [230] Pour une revue, voir : Katz, L. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2257-22575 ; cet article fait le point sur la biosynthèse de ces composés et l'utilisation de la « machinerie » génétique en vue de synthétiser ces produits (ou des dérivés). Il figure dans un numéro spécial (n° 7 du volume 97) de Chemical Reviews un article entièrement consacré à la biosynthèse des polykétides.
- [231] Morr, M.; Fortkamp, J.; Rühle, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2460-2462 ; Schultz, A.; Lashat, S.; Morr, M.; Diele, S.; Dreyer, M.; Bringmann, G. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3909.
- [232] a) Wassgreen, A.-B.; Bergstrom, G.; Sierprinski, A.; Anderbrant, O.; Hedenstrom, H.E. *Naturwissenschaften* **2000**, *87*, 24-29 ; b) Morris, B.D.; Smyth, R.R.; Foster, S.P.; Hoffmann, M.P.; Roelofs, W.L.; Franke, S.; Franke, W. ; Masuda, Y.; Fujita, K.; Mori, K. *Biosc. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 1744-1750.
- [233] Mori, K.; Kuwahara, S. *Tetrahedron* **1996**, *42*, 5545.
- [234] Fletcher, M.T.; Chow, S.; Lambert, L.K.; Galiagha, O.P.; Cribb, B.W.; Allsopp, P.G.; Moore, C.J.; Kitching, W. *Org. Lett.* **2003**, *52*, 5083-5086.
- [235] Ishiwata, H.; Nemoto, M.; Oyika, M.; Yamata, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4710-4711.
- [236] Schmidt, K.; Gunther, W.; Stoyanota, S.; Schubert, B.; Li, Z.; Hamburger, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 197-199.
- [237] Moses, J.E.; Baldwin, J.E.; Bruckner, S.; Eade, S.J. Adlington, R.M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3670-3684.
- [238] Hochloroski, J.E.; Faulkner, D.J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3838 ; Manker, D.C.; Faulkner, D.J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5374.
- [239] Pour une revue sur la synthèse de ces composés, voir : Paterson, I.; Mansuri, M.M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569-3624.
- [240] Pour une revue récente, Onivue, K.C.; Vos, C.J.; Zurita, J.; Ferraras, J.A.; Quadri, L.E.N. *Progress in Lipid Research* **2005**, *44*, 259-302 ; un ouvrage de Jean Asselineau (Les lipides bactériens (1962, Hermann & Cie, Paris)) rassemble de façon très exhaustive, les résultats des premières recherches dans ce domaine.
- [241] Outre les revues déjà citées de Paterson ; voir : Evans, D.A.; Shaw, J.T. *Actualité Chimique* **2003**, 25-35 ; Johnson, J.S.; Evans, D.A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-336 ; Calter, M.A.; Song, W.; Zhou, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1270-1275 et références citées.
- [242] Voir par exemple : a) Paterson, I. *Pure & Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1821-1830 ; b) Masamune, S.; Imperiali, B.; Garrey, D.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5526-5528 ; c) Evans, D.A.; Clark, J.S.; Metternich, R.; Nozack, V.J.; Sheppard, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866 ; d) Evans, D.A.; Rieger, D.L.; Bilodeau, M.T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047-1049.
- [243] Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127 ; Evans, D.A.; Dow, R.L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1007-1010.
- [244] Walker, M.A.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747-5750.
- [245] Mukaiyama, T.; Bano, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.
- [246] Roush, W.R.; Palkowitz, A.D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348-6359.
- [247] Pour une revue, voir : Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293 et Hoffmann, R.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 555-642.
- [248] Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3995-3998.
- [249] Myashita, M.; Yoshihara, K.; Kawamine, K.; Hoshino, M.; Irie, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6285-6288 ; Myashita, M.; Yoshikoshi, j.; Hoshino, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6483-6486.
- [250] a) Ziegler et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5434-5442 ; 5442-5452 ; b) Myles, D.C.; Danishefsky, S.J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1636-1648 ; c) Meyer, C.; Blanchard, N.; Defosseux,

- M.; Cossy, J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 766-772 ; d) Marshall, J.A.; Perkins, J.F.; Wolf, M.A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5556-5559.
- [251] Hanessian, S.; Yang, Y.; Giroux, S.; Mascitti, V.; Ma, J.; Raepfel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13784-13792 ; Hanessian, S.; Mascitti, V.; Giroux, S. *PNAS* **2004**, *101*, 11996-12001.
- [252] Myers, A.G.; Yang, B.H.; Chen, H.; Gleason, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361-9362 ; Myers, A.G.; Yang, B.H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecki, D.J.; Gleason, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511 ; Myers, A.G.; Yang, B.H.; Chen, H.; Kopecki, D.J. *Synlett* **1997**, 457-459.
- [253] White, J.D.; Smits, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 235-238.
- [254] Evans, D.A.; Dow, R.L.; Shih, T.L.; Taks, J.M.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290-5313.
- [255] Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1081.
- [256] Stoermer, D.; Caron, S.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9115-9125.
- [257] T. Zoller, résultats non publiés du laboratoire.
- [258] Pichemin, S.; Marques, M.M.; Green, M.P.; Martin, H.J.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4657-4659.
- [259] Calter, M.A.; Liao, W.; Struss, J.A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7500-7504.
- [260] Williams, D.R.; Nold, A.L.; Mullins, R.J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5374-5382 ; voir aussi Hanessian cité plus tôt.
- [261] Breit, B.; Herber, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3790-3792.
- [262] Spino, C.; Allan, M. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 177-184.
- [263] Duffey, M.O.; Le Tiran, A.; Morken, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1458-1459.
- [264] Evans, D.A.; Fu, G.C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2280.
- [265] Lautens, M.; Colucci, J.T.; Hiebert, S.; Smith, N.D.; Bouchain, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1879-1882.
- [266] Charrette, A.B.; Naud, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7259-762.
- [267] Schaeffer, Laurent, Thèse ULP (2000).
- [268] Domon, Lisianne ; Thèse ULP (1999) ; Vogeleisen-Mutterer, Frédérique ; Thèse ULP (1996).
- [269] Oddon, Gilles ; Thèse ULP (1996).
- [270] Akiyama, K.; Yamamoto, S.; Fujito, H.; Ishibashi, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1827-1833 ; Chen, J.; Forsyth, C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2148-2152 ; Masuda, Y.; Fujita, K.; Mori, K. *Biosc. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 1744-1750 ; Fujita, J.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 493-502 ; Inoue, M.; Yokota, W.; Muruges, M.G.; Izuhara, T.; Katoh, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4207-4209.
- [271] Chen, C.S.; Fujimoto, Y.; Girdaukas, G.; Sih, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294-7299 ; Chen, C.S.; Girdaukas, G.; Sih, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2812-2817 ; Chen, C.S.; Sih, C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 695-707.
- [272] Allinger, N.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 232-236.
- [273] Pour la condensation d'anions de sulfones et d'époxydes, voir : a) Julia, M.; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, *3-4*, 513-518 ; b) White, J.D.; Kawasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4991-4993 ; c) Romo, D.; Johnson, D.D.; Plamondon, L.; Miwa, T.; Schreiber, S.L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5060-5063 ; d) Jiang, Y.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5103-5122 ; e) Trost, B.M.; Merlic, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5216-5218.
- [274] Berger, J.; Jampolsky, L.; Goldberg, M. *Arch. Biochem.* 1949, *22*, 476 ; Lumb, M.; Macey, P. E.; Spyvee, J.; Whitmarsh, J.M.; Wright, R.D. *Nature* **1965**, *206*, 263 ; Maehr, H.; Evans, R.H.; *J. Antibiot.* **1987**, *10*, 1455.
- [275] Anderson, B. F.; Herlt, A. J.; Rickards, R. W.; Robertson, G. B. *Austr. J. Chem.* **1989**, *42*, 717-730.
- [276] Macrolide Antibiotics Chemistry, Biology, and Practice, 2nd Ed. ; Omura, S., Ed.; Academic Press : London, 2002 ; pp 1-637.
- [277] a) Dickinson, L.; Griffiths, A.; Mason, C.; Mills, R. *Nature* **1965**, *206*, 265-268) ; b) Paetz, W.; Nass, G. *Eur. J. Biochem.* **1973**, *35*, 331 ; c) Fleming, F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597 ; d) Wakabayashi, T.; Kageyama, R.; Naruse, N.; Tsukahara, N.; Funahashi, Y.; Kitoh, K.; Watanabe, Y. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 671-676 ; e) Tsunchiya, E.; Yukawa, M.; Miyakawa, T.; Kimura, K.; Takahashi, H. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 84-90.

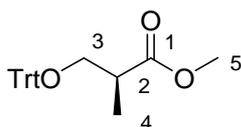
- [278] Haddad, N.; Grishko, M.; Brik, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6075-6078 ; Haddad, N.; Grishko, M.; Brik, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6079-6082.
- [279] Vong, B.G.; Abraham, S.; Xiang, A.X.; Theodorakis, E.A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1617-1620 ; Vong, B.G.; Kim, S.H.; Abraham, S.; Theodorakis, E.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3947-3951.
- [280] Nagamitsu, T.; Takano, D.; Fukuda, T.; Otoguro, K.; Kumajima, I; Harigaya, Y.; Omura, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1865-1867.
- [281] Novak, T.; Tan, Z.; Liang, B.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2838-2839.
- [282] a) Pour une revue voir : Bonini, C.; Righi, G. *Synthesis* 1994, 225-238 ; b) Bonini, C.; Righi, G.; Rossi, L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4803-4806 ; Bonini, C.; Righi, G.; Rumboldt, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3557-3560 ; c) Alvarez, E.; Nunez, M.T.; Martin, V.S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3429-3431.
- [283] Caron, M.; Carlier, P.R.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5187-5189.
- [284] Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Perics, M.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4970-4982 ; Caron, M.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1560-1563.
- [285] a) Suzuki, T.; Saimoto, H.; Tomioka, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3597-3600 ; b) Roush, W.R.; Adam, M.A.; Peseckis, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1377-1380 ; c) Sasaki, M.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1765-1767 ; d) Pfaltz, A. *Mattenberger, A. Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, *21*, 71-72 ; cette publication propose une liste des références plus anciennes concernant l'attaque d'époxydes d'alcools allyliques par les organométalliques ; pour d'autres références, voir Phillipin, L.A.; Brown, P.A.; Jalali-Araghi, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3583.
- [286] a) Johnson, M.R.; Nakata, T.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *24*, 4343-4346 ; b) Tius, M.A.; Fauq, A.H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4131-4132 ; c) Chong, J.M.; Cyr, D.R., Mar, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5009-5012 ; d) Williams, D.R.; Meyer, K.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765-766.
- [287] Raczko, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10181-10186.
- [288] Roush, W.R.; Adam, M.A.; Peseckis, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1377-1380.
- [289] Kuroda, C.; Theramongkol, P.; Engebrecht, J.R.; White, J.D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 956-958.
- [290] Hoagland, S.; Morita, Y.; Bai, D.L.; Maerki, H.P.; Kees, K.; Brown, L.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4730-4735.
- [291] Suzuki, T.; Saitoni, H.; Tomuka, H.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3597-3600 ; Ahn, K.H.; Kim, J.S.; Jin, C.S.; Kang, D.H.; Han, D.S.; Shim, Y.S.; Kim, D.H. *Synlett* **1992**, 306-308.
- [292] Bénéchié, M.; Khuong-Huu, F. *Synlett* **1992**, 266-268 ; Skrydstrup, T.; Bénéchié, M.; Khuong-Huu, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *49*, 7148-7149.
- [293] Ide, M.; Yasuda, M.; Nakata, M. *Synlett* **1988**, 936-938 ; Ide, M.; Nakata, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1999**, *72*, 2491.
- [294] Smith, A.B.; Condon, S.M.; McCauley, J.A.; Leazer, J.L.; Leahy, J.W.; Maleczka, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 947-961.
- [295] Katz, J.D.; Overmann, L.E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9559-9569.
- [296] Tius, M.A.; Fauq, A.H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4131-4182.
- [297] Schmidt, B.; Pohler, M.; Costicella, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7951-7958 (66 et 68%) ; Jungs, M.E.; Nichols, C.E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 347-355 (71%).
- [298] Izzo, I.; Scioscia, M.; Del Gaudio, P.; De Riccardis, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5421-5424 ; Une bonne sélectivité en faveur du glycol 1,3 paraît être également observé avec Bu₂CuLi (Song, Y.; Takayama, Y.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 653-657), Me₂CuLi (Ichikawa, Y.; Tsubi, K.; Yiang, Y.; Naganava, A.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7101-7104) et MeMgBr.CuI (Eppley, A.W.; Totah, N.I. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16545-16552).
- [299] Rama, R.V.; Chakraborty, T.V.; Purandare, A.V. *Tetrahedron* **1990**, *31*, 1443-1446 et 2043-2046 ; Queron, E.; Lett. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4533-4537 ; White, J.D.; Blakimore, P.B.; Green, N.J.; Hauser, E.B.; Holoboski, M.A.; Keoron, L.E.; Nylund-Kolz, C.S.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7750-7760 ; Hoffmann, R.W.; Mas, G.; Brandl, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3455-3464.

- [300] Trost, B.M.; Chrisholm, J.D.; Wroblewski, S.T.; Jung, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420-12421.
- [301] Chong, J.M.; Wong, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2596-2598.
- [302] Roush déjà cité ; tius déjà cité ; Saimoto, H.; Tomoka, H.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3597.
- [303] Page, P.C.; Rayner, C.M.; Sutherland, I.O. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1988**, 356-358.
- [304] Cha, J.K.; Lewis, S.C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5263-5266.
- [305] Swansson, L.; Kvarnstrom, Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2993-2996.
- [306] Alcaraz, L.; Cridland, A.; Kinchin, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4051-4053.
- [307] Nicolaou, K.C.; Papahalgis, D.A.; Claremon, R.L.; Magdola, R.L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1440.
- [308] Voir par exemple : Ide, M.; Tsunashima, K.; Nakata, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2501-2507 ; Kobayashi, M.; Wang, W.; Tsutsui, Y.; Sugimoto, M.; Murakami, N. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 8291-8294.
- [309] Payne, G.B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819.
- [310] Voir par exemple : a) Fracheboud, M.G.; Shimomura, O.; Hill, R.; Johnson, F. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3951 ; b) House, H.O.; Reif, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6525.
- [311] Caron, M.; Sharless, K.B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557.
- [312] Voir par exemple : Bonini, C.; Righi, G.; Sotgiu, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6206 ; Gao, L.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1991**, 1503 ; Shimizu, M.; Yoshida, A.; Fujisawa, T. *Synlett* **1992**, 204.
- [313] Field, L.; Boyd, E. T. *J. Org. Chem.* 1961, *26*, 1787-1790 et publications précédentes dans la même série.
- [314] Cuvigny, T.; Penhoat, C.; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4315-4318 ; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5329-5336.
- [315] Nathalie Adjé, Thèse ULP (1993).
- [316] Brown, A.C.; Carpino, L.A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1749-1750 ; Lee, G.H.; Choi, E.B.; Lee, E.P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4541-4542.
- [317] Conado Malanga *Chemistry and Industry* **1987**, 856.
- [318] Löfstedt, J.; Petterson-Fasth, H.; Bäckvall, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2225-2230.
- [319] Li, Q.; Wang, W-B.; Chu, D.T.; Hasvold, L.A. US 5 703 244, Appl. Number : 754641, 30/12/1997.
- [320] Dittmer, D.C.; Discordia, R.P.; Zhang, Y.; Murphy, C.K.; Kumar, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 718-731.
- [321] Yoshino, T.; Nagata, Y.; Itoh, E.; Hashimoto, M.; Katoh, T. Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3475-3478.
- [322] Jolivet, B.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7907-7911 et références citées. De façon surprenante, Hoffmann alkyle sans problème une sulfone à deux méthyles dans des conditions très proches (Hoffmann, R.W.; Schopfer, U.; Muller, G.; Brandl, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4424).
- [323] Heathcock, C.H.; Finkelstein, B.L.; Jarvi, E.T.; Radel, P.A.; Hadley, C.R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1922-1942.
- [324] Thurner, A.; Faigl, F.; Toke, L.; Mordini, A.; Valacchi, M. Reginato, G.; Czira, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8173-8180.
- [325] Sridhar, M.; Kumar, B.; Narender, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2847-2850.

Chapitre 5 – Partie expérimentale

(S)-methyl 2-methyl-3-(trityloxy)propanoate, (+)-170

C₂₄H₂₄O₃
M. M.: 360,45g/mol
Solide blanc

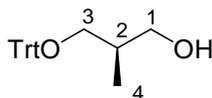
**Protection de (+)-169 sous forme de dérivé O-trityle**

Dans un tricol de 2L relié à l'Ar et équipé d'une tête à hydrogéner le reliant à une rampe d'argon et d'une ampoule à addition isobare reliée à un barboteur, TrCl (136,3, 489mmol, 1,05éq) est introduit puis mis en solution dans le CH₂Cl₂ (500mL) à 0°C, puis le (S)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle (+)-169 (55,0g, 466mmol, 1,0éq) est alors ajouté via l'ampoule, la 4-DMAP (2,84g, 23mmol, 0,05éq) et la NEt₃ (97mL, 696mmol, 1,5éq) étant alors ajoutés successivement. Le mélange réactionnel est agité 18 heures à température ambiante puis il est versé dans une solution de NH₄Cl saturée (1L) via un entonnoir de Büchner. On dilue au CH₂Cl₂ (250mL) et H₂O (50mL) puis on décante. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (6x100mL) puis les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (4x100mL) puis avec de la saumure (4x100mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le solide jaune obtenu est purifié sur gel de silice (10% d'Et₂O dans l'hexane). Le solide blanc obtenu est recristallisé (Et₂O) pour fournir le composé tritylé (+)-170 (160,0g, 443mmol, 95%) sous forme de cristaux blancs.

R_f (hexane/éther : 4/1) = 0,36 (UV/vanilline). **α_D = +17,5** (c=1,18 dans CH₂Cl₂). **F (°C) = 95**. **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃)** : δ = 1,15 (d, ³J_{H,H}=7,0Hz, 3H, CH₃⁴); 2,68-2,78 (m, 1H, CH²); 3,13-3,34 (m, 2H, CH₂³); 3,70 (s, 3H, CH₃⁵); 7,19-7,44 (m, 15H, CH^{Trt}) ppm. **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃)** : δ = 14,0 (CH₃⁴); 40,3 (CH²); 51,6 (CH₃⁵); 65,3 (CH₂³); 126,9/127,8/128,6 (CH^{Ar}); 143,9 (C^{Ar}); 175,4 (C¹) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3028, 2970, 2951, 2908, 2861, 1726, 1489, 1474, 1447, 1433, 1378, 1233, 1195, 1175, 1156, 1088, 1032, 989, 964, 901, 780; 770 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 360 (M), 319, 283, 259, 243, 215, 183, 165, 154, 105.

(R)-2-methyl-3-(trityloxy)propan-1-ol, (+)-171

C₂₃H₂₄O₂
M. M.: 332,44g/mol
Solide blanc

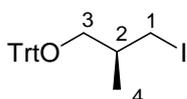
**Réduction au LAH de l'ester (+)-170**

Dans un réacteur quadricol muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome de 500mL reliée à un barboteur, d'une tête à hydrogèner reliée à une rampe d'argon et d'un robinet rodé, le tout étant purgé à l'Ar pendant 15 minutes, le LiAlH_4 (12,63g, 392,8mmol, 2éq) est introduit puis mis en suspension dans Et_2O (200mL). Dans l'ampoule à brome, une solution de tritylester (+)-**170** (60,0g, 166,5mmol, 1éq) dans de l' Et_2O (650mL) est introduite puis additionnée au goutte à goutte à la suspension de LiAlH_4 . Après 45 minutes d'agitation à température ambiante, le mélange est refroidi à 0°C , puis est dilué avec de l' Et_2O (850mL) et du THF (250mL) ; les sels d'alumine sont précipités (collés) par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (120mL ; par portions de 1mL) sous forte agitation. La solution surnageante est alors transvasée dans un erlenmeyer de 2L. Les solides contenus dans le réacteur sont lavés avec AcOEt bouillant (7x300mL). Les extraits sont rassemblés puis filtrés sur verre fritté n°3 contenant de la Célite® bien tassée. Le filtrat est séché une nuit sur K_2CO_3 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé à chaud dans de l'hexane (500mL) pour fournir le composé (+)-**171** (49,37g, 148,5mmol, 90%) sous forme d'un solide blanc. Sa pureté énantiomérique (100%) est vérifiée par HPLC sur phase chirale.

R_f (hexane/ AcOEt : 1/1) = 0,50 (UV/vanilline). $\alpha_D = +22,1$ ($c=1$, CH_2Cl_2). F ($^\circ\text{C}$) = 72-74. **RMN ^1H** (200MHz, CDCl_3) : δ = 0,86 (d, $^3J_{\text{H,H}}=7,0\text{Hz}$, 3H, CH_3^4); 1,95-2,15 (m, 1H, CH^2); 2,30 (dd, $^3J_{\text{H,H}}=6,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=5,1\text{Hz}$, 1H, OH); 3,02 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=7,8\text{Hz}$, 1H, CH_2^3); 3,23 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=4,3\text{Hz}$, 1H, CH_2^3); 3,59 (mc, 2H, CH_2^1); 7,23-7,46 (m, 15H, CH^{Trt}) ppm. **RMN ^{13}C** (50MHz, CDCl_3) : δ = 13,9 (CH_3^4); 36,1 (CH^2); 67,6 (CH_2^1); 67,9 (CH_2^3); 87,0 (C^{Trt}); 127,1/127,8/128,7 (CH^{Ar}); 143,9 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3663, 3456, 3298, 3016, 2970, 2948, 2867, 2376, 2353, 2346, 2332, 2320, 2142, 1738, 1595, 1488, 1448, 1365, 1228, 1217, 1159, 1091, 1071, 1044, 1031, 1002, 989, 921, 897, 775, 760, 742, 705, 699, 692, 667 cm^{-1} . **SM (IC-NH $_3$)** : (m/z) = 332 (M), 297, 259, 243, 228, 215, 202, 183, 165, 152, 115, 105, 91, 77.

(S)-(3-iodo-2-methylpropoxy)triphenylmethane, (+)-172****

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{IO}$
M. M.: 442,33g/mol
Huile incolore



*Synthèse du iodure (+)-**172***

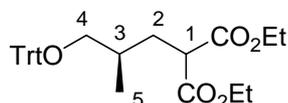
Dans un bicol de 50mL muni d'un septum et relié à l'argon, l'alcool (+)-**171** (5,00g, 15,04mmol, 1éq), le PPh_3 (4,34g, 16,55mmol, 1,1éq) et l'imidazole (1,23g, 18,05mmol, 1,2éq) sont mis en solution dans du DMF anhydre (20mL). Le mélange est refroidi à 0°C puis une solution de I_2 (4,20g, 16,54mmol, 1,1éq) dans du DMF anhydre (13,8mL) est additionnée goutte à goutte, à 0°C . La

solution est alors de couleur jaune pâle. Après 15 minutes d'agitation à 0°C et 2 heures à température ambiante, une solution de I₂ (500mg, 1,97mmol, 0,13éq) dans de la DMF anhydre (5mL) est de nouveau ajoutée ceci afin de consommer totalement PPh₃. La solution prend alors une couleur jaune-orangé. Après 2 heures d'agitation supplémentaires, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de Et₂O (250mL) et d'une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ (250mL). Après agitation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (4x50mL) puis les phases organiques réunies sont lavées avec H₂O (7x50mL) puis à la saumure (2x100mL) et séchées MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile jaunâtre obtenue est filtrée sur silice (20% de CH₂Cl₂ dans l'hexane) pour donner le composé (+)-**172** (6,47g, 14,6mmol, **97%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/Et₂O : 4/1) = 0,60 (UV/vanilline). **α_D** = +11,5 (c=1, CH₂Cl₂). **RMN** ¹H (200MHz, CDCl₃) : δ = 0,96 (d, ³J_{H,H}=6,7Hz, 3H, CH₃⁴); 1,73-2,90 (m, 1H, CH²); 2,94 (dd, 1H, ²J_{H,H}=9,1Hz, ³J_{H,H}=7,0Hz, 1H, CH₂³); 3,07 (dd, 1H, ²J_{H,H}=9,1Hz, ³J_{H,H}=5,1Hz, 1H, CH₂³); 3,30 (dd, 1H, ²J_{H,H}=9,5Hz, ³J_{H,H}=6,2Hz, 1H, CH₂¹); 3,41 (dd, 1H, ²J_{H,H}=9,5Hz, ³J_{H,H}=4,8Hz, 1H, CH₂¹); 7,19-7,49 (m, 15H, CH^{Trt}) ppm. **RMN** ¹³C (50MHz, CDCl₃) : δ = 14,2 (CH₂¹); 18,4 (CH₃⁴); 36,2 (CH²); 67,2 (CH₂³); 86,7 (C^{Trt}); 127,3/128,1/129,0 (CH^{Ar}); 144,4 (C^{Ar}) ppm. **IR** (KBr) : ν = 3086, 3057, 3031, 3022, 2969, 2926, 2913, 2868, 1596, 1490, 1448, 1220, 1198, 1181, 1153, 1117, 1087, 1072, 1033, 898, 773, 763, 745, 706, 647, 632 cm⁻¹.

(*R*)-diethyl 2-(2-methyl-3-(trityloxy)propyl)malonate, (-)-**173**

C₃₀H₃₄O₅
M. M.: 474,59g/mol
Huile visqueuse incolore



Préparation du bis-ester (-)-**173**

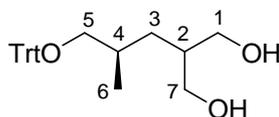
Dans un bicol de 100mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogèner relié à l'argon, le NaH (530mg, 21,96mmol, 1,5éq) est mis en suspension dans du toluène (25mL) et de la DMF anhydre (10mL). La solution est refroidie à 0°C et le malonate de diéthyle (3,6mL, 23,42mmol, 1,6éq) est additionné. Un dégagement gazeux est observé et le trouble initial disparaît. Après 15 minutes d'agitation à 0°C, le bain de glace est retiré et une ampoule à addition isobare contenant une solution de l'iodure (+)-**172** (6,47g, 14,63mmol, 1éq) dans du toluène (10mL) est adapté au montage. Cette solution est ensuite ajoutée lentement. Le mélange réactionnel vire au jaune. On chauffe à 80-85°C pendant 4 heures puis on garde une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans un mélange de Et₂O (350mL) et d'eau (350mL). Après 10 minutes d'agitation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (4x100mL) puis les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'H₂O (4x100mL) et à la saumure (2x100mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les

solvants sont évaporés sous pression réduite. Le malonate (-)-**173** (6,59g, 13,9mmol, **95%**) est obtenu sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/Et₂O : 7/3) = 0,50 (UV/vanilline). $\alpha_D = -1,2$ (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (200MHz, CDCl₃)** : $\delta = 1,05$ (d, ³J_{H,H}=6,0Hz, 3H, CH₃⁵); 1,24/1,27 (2t, ³J_{H,H}=7,2Hz, 6H, 2 CH₃^{Et}); 1,75-1,82 (m, 2H, CH₂²); 2,09-2,17 (m, 1H, CH³); 3,00 (d, ³J_{H,H}=4,0Hz, 2H, CH₂⁴); 3,44 (t, ³J_{H,H}=7,2Hz, 1H, CH¹); 4,14-4,28 (m, 4H, 2CH₂^{Et}); 7,20-7,50 (m, 15H, CH^{Ar}). **RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃)** : $\delta = 14,2$ (CH₃^{Et}); 17,4 (CH₃⁵); 32,0 (CH³); 33,0 (CH₂²); 50,1 (CH¹); 61,4 (CH₂^{Et}); 67,9 (CH₂⁴); 86,4 (C^{Trt}); 127,0/127,8/128,8 (CH^{Ar}); 144,4 (C^{Ar}); 169,7/169,8 (C=O). **IR (KBr)** : $\nu = 3086, 3058, 2979, 2933, 2872, 1732, 1596, 1490, 1476, 1463, 1448, 1389, 1369, 1325, 1300, 1254, 1226, 1178, 1153, 1090, 1070, 1031, 899, 856, 765, 746, 707, 647, 632$ cm⁻¹.

(R)-2-(2-methyl-3-(trityloxy)propyl)propane-1,3-diol, (+)-174

C₂₆H₃₀O₃
M. M.: 390,51g/mol
Solide blanc



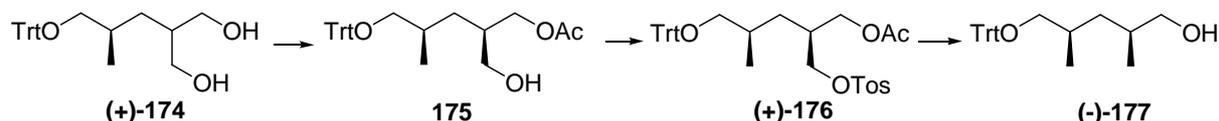
Réduction du bis-ester (-)-173

Dans un bicol de 250 mL muni d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'une ampoule à addition isobare fermée par un septum, le LAH (1,06g, 27,9mmol, 1,9éq) est introduit puis le montage est placé sous atmosphère d'argon. De l'éther anhydre (50mL) est ajouté suivi d'une solution du composé (-)-**173** (6,95g, 14,6mmol, 1éq) dans l'éther (60mL), lequel est ajouté au goutte à goutte via l'ampoule isobare. Après 17 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et une solution saturée de NH₄Cl (10mL) est ajoutée jusqu'à collage des solides sur la paroi. Le surnageant est ensuite transvasée dans un erlenmeyer. La pâte contenue dans le réacteur est lavée avec AcOEt bouillant (5x100mL). Les extraits sont rassemblées et filtrées sur verre fritté n°3 contenant de la Célite® bien tassée. Le filtrat est séché une nuit sur K₂CO₃. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner le diol (+)-**174** (4,28g, 10,96mmol, **85%**) sous forme d'un solide blanc.

R_f (AcOEt) = 0,41 (UV/vanilline). $\alpha_D = +5,9$ (c=1, CH₂Cl₂). **F** (°C) = 63-64. **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : $\delta = 0,98$ (d, ³J_{H,H}=6,4Hz, 3H, CH₃⁶); 0,93-1,08 (m, 1H, CH₂³); 1,24-1,42 (m, 1H, CH₂³); 1,70-1,86(m, 2H, (m, 1H, CH² 4); 2,18 (ls, 2H, 2OH); 2,96 (d, ³J_{H,H}=4,0Hz, 2H, CH₂⁵); 3,53-3,85 (m, 4H, CH₂¹ 7); 7,20-7,46 (m, 15H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : $\delta = 17,7$ (CH₃⁶); 31,4 (CH⁴); 31,6 (CH₂³); 39,3 (CH²); 66,4/67,1 (CH₂¹ 7); 68,4 (CH₂⁵); 86,2 (C^{Trt}); 126,8/127,7/128,7

(CH^{Ar}); 144,3 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 3368, 3086, 3058, 3032, 2956, 2923, 2872, 1490, 1448, 1241, 1221, 1088, 1069, 1032, 774, 764, 746, 707, 648, 632, 618 \text{ cm}^{-1}$. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 390 (M), 296, 244, 184, 166, 130, 105, 95, 77, 55.

Dédoublément enzymatique de (+)-174 – Tosylation – Réduction



Sous atmosphère d'argon, le diol (+)-**174** (3,24g, 8,31mmol, 1éq) est mis en solution dans du THF anhydre (83mL) puis l'acétate de vinyle (11,5mL, 124,6mmol, 15éq) est ajouté à la solution. Le mélange est refroidi à 0°C puis la lipase *Amano AK* (3,24g) est introduite sous flux d'Ar. Le degré d'avancement de la réaction est suivi toutes les heures par introduction en HPLC. Après 8 heures de réaction, le mélange réactionnel est dilué avec Et₂O (100mL) puis le mélange est filtré sur fritté (n°3) contenant de la Célite[®] bien tassée. Les solides sont rincés à l'éther (10x50mL) puis les filtrats réunis sont concentrés sous pression réduite pour fournir un mélange. Le résidu huileux obtenu est chromatographié rapidement sur silice (éther/hexane) pour fournir, par ordre d'éluion, le *bis*-acétate (269mg, 0,57mmol, **9%**) puis du monoacétate **175** (3,27g, 7,56mmol, **91%**, e.d.=**99,4%** ; HPLC) sous la forme d'une huile incolore.

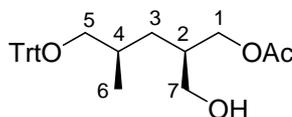
Dans un ballon de 25mL, muni d'un septum et relié double rampe vide/argon, l'alcool **175** (3,27, 7,56mmol) est mis en solution dans la pyridine (8,5mL) et cette solution est refroidie à 0°C. Le chlorure de tosylo (2,04g, 12,46mmol, 1,5éq) et la 4-DMAP (103mg, 0,83mmol, 0,1éq) sont alors ajoutés successivement sous flux d'argon. Le mélange réactionnel est ensuite placé au réfrigérateur (+4°C) pendant 24 heures. Du tétraborate de sodium décahydraté (5,4g, 12,46mmol, 1,5éq) est alors ajouté au mélange, à 0°C, et on agite à cette température pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'éther (75mL) et de solution aqueuse 1M de HCl (50mL). Après agitation et décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (4x30mL) et les phases étherées réunies sont lavées successivement par une solution aqueuse 1M d'HCl (2x20mL) et à la saumure (4x40mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, le solvant est évaporé sous pression réduite et le tosylate **176** (4,4g, 7,56mmol, **100%**) sous forme d'une huile incolore. Ce produit est engagé dans l'étape suivante sans purification.

L'étape de réduction au LAH est effectué selon le protocole décrit pour la réduction du malonate (-)-**173**, on obtient alors, après purification sur colonne de silice, l'alcool (-)-**177** (2,77g, 7,39mmol ; rdt (3 étapes) : **89%**) sous la forme d'une huile incolore visqueuse à partir du tosylate

précédent (4,4g, 7,56mmol) précédent. L'alcool (-)-**177** ainsi obtenu à la même pureté que le monoacétate **175**.

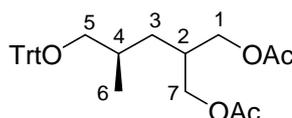
(2R,4R)-2-(hydroxymethyl)-4-methyl-5-(trityloxy)pentyl acetate, 175

C₂₈H₃₂O₄
M. M.: 432,56g/mol
Huile visqueuse incolore



R_f (AcOEt) = 0,63 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,98 (d, ³J_{H,H}=6,7Hz, 3H, CH₃⁶); 1,02-1,18 (m, 1H, CH³); 1,43-1,56 (m, 1H, CH³); 1,74-1,91 (m, 2H, CH²⁴); 2,07 (s, 3H, CH₃^{Ac}); 2,34 (ls, 1H, OH); 2,97 (d, ³J_{H,H}=6,0Hz, 2H, CH₂⁵); 3,42-3,59 (m, 2H, CH₂⁷); 4,04 (dd, ²J_{H,H}=11,2Hz, ³J_{H,H}=6,2Hz, 1H, CH¹); 4,18 (dd, ²J_{H,H}=11,2Hz, ³J_{H,H}=4,2Hz, 1H, CH¹); 7,20-7,50 (m, 15H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 17,5 (CH₃⁶); 20,8 (CH₃^{Ac}); 31,1 (CH⁴); 31,7 (CH₂³); 37,7 (CH²); 63,1 (CH₂¹); 64,2 (CH₂⁷); 68,2 (CH₂⁵); 86,1 (C^{Trt}); 126,8/127,6/128,6 (CH^{Ar}); 144,2 (C^{Ar}); 171,6 (C=O^{Ac}) ppm.

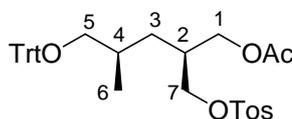
C₃₀H₃₄O₅
M. M.: 474,60g/mol
Huile visqueuse incolore



R_f (AcOEt) = 0,70 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,02 (d, ³J_{H,H}=6,6Hz, 3H, CH₃⁶); 1,01-1,24 (m, 1H, CH³); 1,54-1,68 (m, 1H, CH³); 1,76-2,16 (2m, 2H, CH²⁴); 2,08/2,09 (2s, 6H, 2CH₃^{Ac}); 3,01 (d, ³J_{H,H}=5,8Hz, 2H, CH₂⁵); 4,00-4,11 (m, 4H, CH₂^{1,7}); 7,23-7,52 (m, 15H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 17,4 (CH₃⁶); 20,7 (CH₃^{Ac}); 31,0 (CH⁴); 32,2 (CH₂³); 34,5 (CH²); 63,8 (CH₂¹); 64,6 (CH₂⁷); 68,1 (CH₂⁵); 86,1 (C^{Trt}); 126,8/127,6/128,6 (CH^{Ar}); 144,2 (C^{Ar}); 170,9 (C=O^{Ac}) ppm.

(2S,4R)-4-methyl-2-((tosyloxy)methyl)-5-(trityloxy)pentyl acetate, 176

C₃₅H₃₈O₆S
M. M.: 586,74g/mol
Huile visqueuse incolore

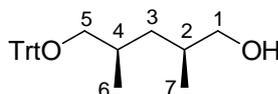


R_f (AcOEt/hexane : 1/1) = 0,60 (UV/vanilline). $\alpha_D = +6,2$ (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,98 (d, ³J_{H,H}=6,6Hz, 3H, CH₃⁶); 0,99-1,24 (m, 1H, CH³); 1,44-1,61 (m, 1H, CH³); 1,68-1,83 (m, 1H, CH⁴); 2,01-2,07 (m, 1H, CH²); 2,01 (s, 3H, CH₃^{Ac}); 2,51 (s, 3H, CH₃^{Tos}); 2,97 (d, ³J_{H,H}=5,7Hz, 2H, CH₂⁵); 3,91-4,12 (m, 4H, CH₂^{1,7}); 7,25-7,85 (m, 19H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 17,4 (CH₃⁶); 20,7 (CH₃^{Ac}); 21,6 (CH₃^{Tos}); 30,9 (CH⁴); 32,2 (CH₂³); 34,9 (CH²);

63,8 (CH₂¹); 68,0 (CH₂⁵); 70,1 (CH₂⁷); 86,3 (C^{Trt}); 126,8/127,7/127,9/128,6/129,8 (CH^{Ar}); 132,8/144,2/144,8 (C^{Ar}); 170,7 (C=O^{Ac}) ppm.

(2*S*,4*R*)-2,4-dimethyl-5-(trityloxy)pentan-1-ol, (-)-177

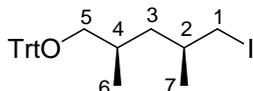
C₂₆H₃₀O₂
M. M.: 374,52g/mol
Huile visqueuse incolore



R_f (hexane/AcOEt : 3/2) = 0,52 (UV/vanilline). **d.e.** = 99,4 (déterminé par HPLC). **α_D** = -4,8 (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,94/1,07 (2d, ³J_{H,H}=6,6Hz, ³J_{H,H}=6,7Hz, 2x3H, CH₃^{6, 7}); 0,98-1,09 (m, 1H, CH³); 1,45-1,67 (m, 2H, CH^{3, 4}); 1,81-1,93 (m, 1H, CH²); 2,92 (dd, ²J_{H,H}=8,8Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, 1H, CH⁵); 3,07 (dd, ²J_{H,H}=8,8Hz, ³J_{H,H}=5,2Hz, 1H, CH⁵); 3,39 (dd, ²J_{H,H}=10,5Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, 1H, CH¹); 3,51 (dd, ²J_{H,H}=10,5Hz, ³J_{H,H}=5,0Hz, 1H, CH¹); 7,26-7,39 (m, 9H, CH^{Trt}); 7,48-7,53 (m, 9H, CH^{Trt}). **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 17,2/18,5 (CH₃^{6, 7}); 31,3/33,1 (CH^{2, 4}); 37,6 (CH₂³); 68,1 (CH₂⁵); 68,1 (CH₂¹); 86,2 (C^{Trt}); 126,8/127,6/128,7 (CH^{Ar}); 144,4 (C^{Ar}). **IR (KBr)** : ν = 3350, 3058, 2916, 1738, 1596, 1490, 1447, 1374, 1318, 1220, 1153, 1069, 990, 898, 760, 706, 632 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 374 (M), 297, 259, 243, 228, 215, 202, 183, 165, 154, 131, 113, 105.

((2*R*,4*S*)-5-iodo-2,4-dimethylpentyl-oxo)triphenylmethane, (+)-179

C₂₆H₂₉I
M. M.: 484,41g/mol
Solide blanc



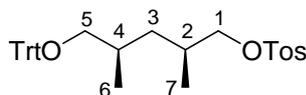
Iodation

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de (+)-172, le iodure (+)-179 (2,19g, 4,52mmol, **94%**) est obtenu sous la forme d'un solide blanc à partir de l'alcool (-)-177 (1,8g, 4,8mmol, 1éq). Cet iodure a été recristallisé dans un mélange MeOH/AcOEt pour donner des cristaux incolores, dont un était de qualité suffisante pour analyse RX (Cf. Discussion).

R_f (hexane/CH₂Cl₂ : 1/1) = 0,69 (UV/vanilline). **α_D** = +1,7 (c=1, CH₂Cl₂). **F (°C) = 95**. **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,90/0,95 (2d, ³J_{H,H}=6,4Hz, ³J_{H,H}=6,8Hz, 2x3H, CH₃^{6, 7}); 0,93-0,97 (m, 1H, CH³); 1,20-1,55 (m, 2H, CH^{3, 4}); 1,70-1,81 (m, 1H, CH²); 2,87 (dd, ²J_{H,H}=8,8Hz, ³J_{H,H}=6,0Hz, 1H, CH⁵); 2,94 (dd, ²J_{H,H}=8,8Hz, ³J_{H,H}=5,4Hz, 1H, CH⁵); 3,06 (dd, ²J_{H,H}=9,6Hz, ³J_{H,H}=6,0Hz, 1H, CH¹); 3,18 (dd, ²J_{H,H}=9,6Hz, ³J_{H,H}=3,7Hz, 1H, CH¹); 7,18-7,30 (m, 9H, CH^{Trt}); 7,42-7,45 (m, 9H, CH^{Trt}). **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 17,9 (CH₃⁷); 18,1 (CH₂¹); 21,3 (CH₃⁶); 31,4/33,7 (CH^{2, 4}); 40,8 (CH₂³); 68,1 (CH₂⁵); 86,2 (C^{Trt}); 126,8/127,7/128,7 (CH^{Ar}); 144,4 (C^{Ar}). **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 484 (M), 407 (M-Ph), 243, 183, 165, 105.

((2*S*,4*R*)-2,4-diméthyl-5-(trityloxy)pentyl 4-méthylbenzenesulfonate, (+)-178

C₃₃H₃₆O₄S
M. M.: 528,70g/mol
Huile visqueuse incolore



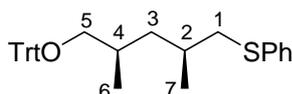
Tosylation de l'alcool (-)-177

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de **176** et à partir de l'alcool (-)-**177** (250mg, 0,67mmol, 1éq), on obtient, après chromatographie, le tosylate (+)-**178** (328mg, 0,62mmol, **93%**) sous forme d'une huile incolore visqueuse.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,41 (UV/vanilline). **α_D = +4,0** (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,78/0,87 (2d, ³J_{H,H}=6,4Hz, ³J_{H,H}=6,8Hz, 2x3H, CH₃^{6,7}); 0,84-0,92 (m, 1H, CH³); 1,27-1,39 (m, 1H, CH³); 1,57-1,97 (m, 2H, CH^{2,4}); 2,37 (s, 3H, CH₃^{Tos}); 2,77 (dd, ²J_{H,H}=8,6Hz, ³J_{H,H}=6,0Hz, 1H, CH⁵); 2,86 (dd, ²J_{H,H}=8,6Hz, ³J_{H,H}=5,2Hz, 1H, CH⁵); 3,66 (dd, ²J_{H,H}=9,4 Hz, ³J_{H,H}=6,7Hz, 1H, CH¹); 3,79 (dd, ²J_{H,H}=9,4 Hz, ³J_{H,H}=5,2Hz, 1H, CH¹); 7,15-7,26 (m, 11H, 11 CH^{Ar}); 7,34-7,38 (m, 6H, 6 CH^{Trt}); 7,69 (d, ³J_{H,H}=8,3Hz, 2 CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 17,1/18,1 (CH₃^{6,7}); 21,6 (CH₃^{Tos}); 30,3/31,1 (CH^{2,4}); 37,2 (CH₂³); 67,9 (CH₂⁵); 75,0 (CH₂¹); 86,2 (C^{Trt}); 126,8/127,7/127,9/128,7/129,7 (CH^{Ar}); 133,1/144,3/144,5 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 529 (M+H⁺), 528 (M), 451, 413, 356, 326, 285, 243, 215, 202, 183, 155, 139, 120, 113.

((2*S*,4*R*)-2,4-diméthyl-5-(trityloxy)pentyl)(phényl)sulfane, (-)-180

C₃₂H₃₄OS
M. M.: 466,68g/mol
Huile visqueuse incolore



Substitution d'iodure par le thiophénate de sodium

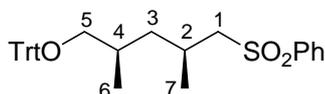
Dans un monocol sec de 50mL équipé d'un tube en T relié à l'argon, on introduit du sodium (201mg, 8,75mmol, 2,4éq) puis EtOH anhydre (8,7mL). Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à disparition totale du sodium puis refroidit à 0°C. Le thiophénol (900μL, 8,75mmol, 2,4éq) est alors ajouté et le mélange est agité 30 minutes à 0°C. L'iodure (+)-**179** (1,76g, 3,63mmol, 1éq) en solution dans un mélange de EtOH (9mL) et de DMF (9mL) est additionné à 0°C. Après 1 heure d'agitation à 0°C et 2 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de l'éther (50mL) et d'une solution aqueuse 0,1M de NaOH (25mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse 0,1M en NaOH (1x10mL) puis à la saumure (4x10mL) et séchées sur un mélange Na₂SO₄/NaHSO₄. Après

filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par filtration sur colonne de silice (hexane) pour fournir le sulfure (-)-**180** (1,63g, 3,49mmol, **96%**) sous la forme d'une huile incolore visqueuse.

R_f (hexane/CH₂Cl₂ : 4/1) = 0,67 (UV/vanilline). $\alpha_D = -1,0$ (c=1 dans CH₂Cl₂). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,98/1,00 (2d, ³J_{H,H}=6,7Hz, ³J_{H,H}=6,7Hz, 2x3H, CH₃^{6,7}); 0,99-1,11 (m, 1H, CH³); 1,54-1,64 (m, 1H, CH³); 1,67-1,90 (m, 2H, CH^{2,4}); 2,69 (dd, ²J_{H,H}=12,4Hz, ³J_{H,H}=7,8Hz, 1H, CH¹); 2,85-3,00 (m, 3H, CH¹, CH₂⁵); 7,21-7,55 (m, 20H, CH^{Ar}) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 18,3/20,0 (CH₃^{6,7}); 30,4/31,4 (CH^{2,4}); 40,9 (CH₂³); 41,1 (CH₂¹); 68,2 (CH₂⁵); 86,2 (C^{Trt}); 125,5/126,8/127,7/128,7/128,8 (CH^{Ar}); 137,5/144,4 (C^{Ar}) ppm. SM (IC-NH₃) : (m/z) = 467 (M), 243, 223, 202, 183, 165, 149, 123, 113, 105, 91, 77.

((2R,4S)-2,4-diméthyl-5-(phénylsulfonyl)pentyl)oxy)triphenylméthane, (+)-181****

C₃₂H₃₄O₃S
M. M.: 498,68g/mol
Solide blanc



*Substitution du tosylate de (+)-**178** par du sulfinate de sodium*

Dans un bicol de 25mL équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à l'argon, le tosylate **178** (204mg, 0,386mmol, 1éq) est mis en solution dans du DMF anhydre (2mL) puis du NaI anhydre (115,6mg, 0,772mmol, 2éq) et du PhSO₂Na (221,6mg, 1,35mmol, 3éq) sont ajoutés sous flux d'argon. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 18 heures. De l'eau (2mL) et de l'éther (3mL) sont ajoutés après refroidissement. Après quelques minutes d'agitation et décantation, la phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (4x1mL) puis les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (3x2mL) et séchées sur Na₂SO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par filtration sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour fournir la sulfone (+)-**181** (144,3mg, 0,29mmol, **75%**) sous la forme d'un solide blanc.

*Oxydation du sulfure (-)-**180***

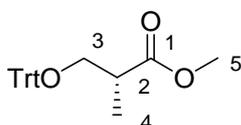
Du *m*-CPBA 77% (1,7g, 7,59mmol, 2,2éq) est ajouté par portion et sous flux d'argon à une solution du sulfure **180** (1,626g, 3,48mmol, 1éq) dans le CH₂Cl₂ (22mL) à 0°C. Le mélange est agité 2 heures à 0°C puis 3 heures à température ambiante. Une solution aqueuse de NaOH à 10% (10mL) et du sulfite de sodium (1g) sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase organique est séparée puis est lavée à la saumure (2x50mL) puis séchées sur Na₂SO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par filtration sur colonne de silice

(gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour fournir la sulfone (+)-**181** (1,70g, 3,41mmol, **98%**) sous la forme d'un solide blanc.

R_f (hexane/AcOEt : 4/1) = 0,50 (UV/vanilline). $\alpha_D = +2,1$ (c=1 dans CH_2Cl_2). F ($^\circ\text{C}$) = 86. **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)** : δ = 0,83/1,09 (2d, $^3J_{\text{H,H}}=6,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,6\text{Hz}$, 2x3H, $\text{CH}_3^{6,7}$); 0,99-1,12 (m, 1H, CH^3); 1,37-1,49 (m, 1H, CH^3); 1,55-1,71 (m, 1H, CH^2); 2,02-2,15 (m, 2H, CH^4); 2,81-2,94 (m, 3H, CH^5 , CH_2^1); 3,08 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=14,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=3,4\text{Hz}$, 1H, CH^1); 7,20-7,93 (m, 20H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : δ = 17,5/20,8 ($\text{CH}_3^{6,7}$); 26,3/31,1 ($\text{CH}^{2,4}$); 41,5 (CH_2^3); 62,2 (CH_2^1); 68,4 (CH_2^5); 86,3 (C^{Tn}); 126,9/127,7/127,8/128,7/129,2/133,5 (CH^{Ar}); 140,0/144,3 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH $_3$)** : (m/z) = 421 (M-77), 260, 259, 243, 202, 183, 165, 143, 105, 97, 77.

(R)-methyl 2-methyl-3-(trityloxy)propanoate, (-)-170

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_3$
M. M.: 360,45g/mol
Solide blanc

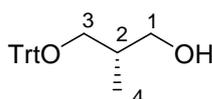


Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du dérivé tritylé (+)-**170** et à partir de l'alcool (-)-**169** (9,0g, 76,1mmol), on obtient, après chromatographie (gradient AcOEt/hexane), le dérivé tritylé (-)-**170** (24,8g, 68,8mmol, **90%**) sous la forme d'un solide blanc.

$\alpha_D = -16,0$ (c=1, CH_2Cl_2). CCM et RMN comme (+)-**170**.

(S)-2-methyl-3-(trityloxy)propan-1-ol, (-)-171

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2$
M. M.: 332,44g/mol
Solide blanc

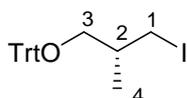


Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de l'alcool (+)-**171** et à partir de l'ester (-)-**170** (24,0g, 66,6mmol), on obtient de l'alcool (-)-**171** (18,7g, 56,2mmol, **84%**) sous la forme d'un solide blanc.

$\alpha_D = -22,2$ (c=1, CH_2Cl_2). CCM et RMN comme (+)-**171**.

(R)-(3-iodo-2-methylpropoxy)triphenylmethane, (-)-172

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{IO}$
M. M.: 442,33g/mol
Huile incolore

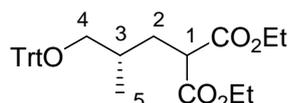


Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du iodure (+)-**172** et à partir de l'alcool (-)-**171** (30,0g, 90,2mmol), on obtient, après purification par chromatographie (gradient AcOEt/hexane), le iodure (-)-**172** (39,5g, 89,2mmol, **98%**) sous la forme d'une huile incolore.

$\alpha_D = -11,4$ (c=1, CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (+)-**172**.

(S)-diethyl 2-(2-methyl-3-(trityloxy)propyl)malonate, (+)-173****

C₃₀H₃₄O₅
M. M.: 474,59g/mol
Huile visqueuse incolore

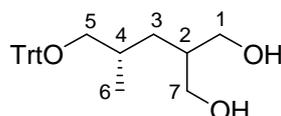


Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du diester (-)-**173** et à partir du iodure (-)-**172** (5,0g, 11,3mmol), on obtient, après purification par chromatographie (gradient AcOEt/hexane), le diester (+)-**173** (4,9g, 10,4mmol, **92%**) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

$\alpha_D = +1,1$ (c=1, CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (-)-**173**.

(S)-2-(2-methyl-3-(trityloxy)propyl)propane-1,3-diol, (-)-174****

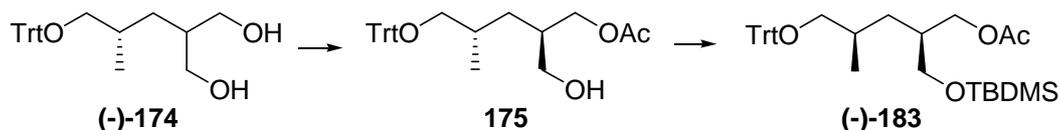
C₂₆H₃₀O₃
M. M.: 390,51g/mol
Huile visqueuse



Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du diol (+)-**174** et à partir diester (+)-**173** (15,53g, 32,7mmol), on obtient, après filtration sur colonne de silice, le diol (-)-**174** (11,53g, 29,5mmol, **90%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

$\alpha_D = -5,9$ (c=1, CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (+)-**174**.

*Dédoublage enzymatique de (-)-**174** - Silylation*

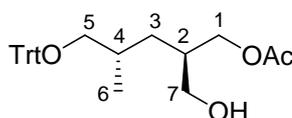


Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de (-)-**177**, le monoacétate **182** (22,15g, 51mmol, **99%**, **e.d. = 99,6%** (HPLC)) est obtenu sous forme d'une huile incolore à partir du diol (-)-**174** (20g, 51,2mmol, 1éq) et en utilisant la lipase *Amano PS* (10g). Le brut est directement engagé dans la réaction de silylation.

Dans un ballon de 250mL placé sous atmosphère d'argon, on introduit de l'alcool **182** (22,15g, 51,2mmol, 1éq), du DMF anhydre (50mL) et de l'imidazole (10,4g, 153mmol, 3éq). Le mélange est refroidi à 0°C et du TBDMSCl (8,5g, 56,3mmol, 1,1éq) est ajouté sous flux d'argon. On laisse agiter à 0°C durant 30 minutes puis on laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante. Après une nuit d'agitation, le milieu est dilué avec Et₂O (100mL) puis versé dans un mélange de Et₂O (300mL) et d'eau (100mL). On agite 5 minutes puis les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (4x100mL) et les phases organiques réunies sont lavées à l'éther (3x100mL) puis à la saumure (100mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour fournir le composé (-)-**183** (26,0g, 47,6mmol, **93%**) sous la forme d'une huile incolore.

(2R,4S)-2-(hydroxymethyl)-4-methyl-5-(trityloxy)pentyl acetate, 182

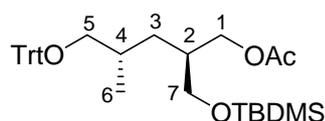
C₂₈H₃₂O₄
M. M.: 432,56g/mol
Huile visqueuse incolore



R_f (AcOEt/hexane : 1/1) = 0,47 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,01 (d, ³J_{H,H}=6,7Hz, 3H, CH₃⁶); 1,03-1,16 (m, 1H, CH₃³); 1,40-1,54 (m, 1H, CH₃³); 1,74-1,89 (m, 2H, CH₂⁴); 2,07 (s, 3H, CH₃^{Ac}); 2,24 (ls, 1H, OH); 2,92-3,06 (m, 2H, CH₂⁵); 3,40-3,62 (m, 2H, CH₂⁷); 4,02-4,21 (m, 2H, CH₂¹); 7,20-7,50 (m, 15H, CH^{Ar}). ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 17,7 (CH₃⁶); 20,8 (CH₃^{Ac}); 31,2 (CH⁴); 31,8 (CH₂³); 37,7 (CH₂²); 62,2 (CH₂¹); 65,0 (CH₂⁷); 68,2 (CH₂⁵); 86,2 (C^{Trt}); 126,8/127,6/128,6 (CH^{Ar}); 144,2 (C^{Ar}); 171,6 (C=O^{Ac}) ppm.

(2S,4S)-2-((tert)-butyldimethylsilyloxy)methyl)-4-methyl-5-(trityloxy)pentyl acetate, (-)-183

C₃₄H₄₆O₄Si
M. M.: 546,81g/mol
Huile visqueuse incolore

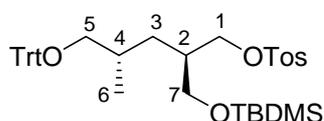


R_f (hexane/AcOEt : 4/1) = 0,11 (UV/vanilline). $\alpha_D = -2,3$ (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,00 (s, 6H, 2 CH₃Si); 0,85 (s, 9H, 3 CH₃^{tBu}); 0,93 (d, ³J_{H,H}=6,7Hz, 3H, CH₃⁶); 0,96-1,06 (m, 1H, CH₃³); 1,38-1,49 (m, 1H, CH₃³); 1,72-1,87 (m, 2H, CH₂⁴); 1,98 (s, 3H, CH₃^{Ac}); 2,86 (dd,

$^2J_{\text{H,H}}=8,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,8\text{Hz}$, 1H, CH⁵); 2,94(dd, $^2J_{\text{H,H}}=8,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=5,8\text{Hz}$, 1H, CH⁵); 3,47 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=9,9\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,0\text{Hz}$, 1H, CH⁷); 3,55 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=9,9\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=4,1\text{Hz}$, 1H, CH⁷); 3,96 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=10,9\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=5,4\text{Hz}$, 1H, CH¹); 4,05 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=10,9\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,2\text{Hz}$, 1H, CH¹); 7,13-7,46 (m, 15H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -5,5 (CH₃Si); 17,7 (CH₃⁶); 18,2 (C^{tBu}); 20,9 (CH₃^{Ac}); 25,9 (CH₃^{tBu}); 31,3 (CH⁴); 32,1 (CH₂³); 37,5 (CH²); 62,3 (CH₂⁷); 65,1 (CH₂¹); 68,7 (CH₂⁵); 86,2 (C^{Trt}); 126,8/127,7/128,7 (CH^{Ar}); 144,4 (C^{Ar}); 171,0 (CO^{Ac}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3059, 2954, 2857, 2739, 1740, 1597, 1490, 1471, 1448, 1388, 1362, 1251, 1153, 1071, 1034, 898, 837, 706, 632 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 547 (M+H⁺), 242, 229, 165, 117.

(2R,4S)-2-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-4-methyl-5-(trityloxy)pentyl-4-methylbenzene sulfonate, (-)-184

C₃₉H₅₀O₅SSi
M. M.: 658,96g/mol
Huile incolore



Saponification - Tosylation

Dans un monocol de 1L équipé d'un septum et relié à une rampe d'argon, l'ester (-)-**183** (26g, 47,6mmol, 1éq) est mis en solution dans du MeOH anhydre (470mL) puis la solution est refroidie à 0°C. A cette température, on ajoute en une seule fois du K₂CO₃ (s) (7,23g, 52,4mmol, 1,1éq) sous flux d'argon. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est agité pendant une nuit. Celui-ci est alors dilué avec CH₂Cl₂ (400mL) puis est versé dans un mélange de CH₂Cl₂ (300mL) et d'eau (100mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3x100mL) puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x150mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner une huile incolore (22,8g, 45,2mmol, **95%**), laquelle est directement engagée dans la réaction de tosylation.

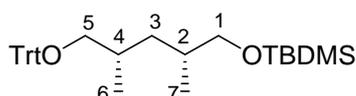
Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **176** et à partir de l'alcool précédent (22g, 43,6mmol, 1éq), on obtient, après purification sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane), le tosylate (-)-**184** (25,8g, 39,2mmol, **90%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 4/1) = 0,51 (UV/vanilline). $\alpha_D = -2,2$ (c=1 dans CH₂Cl₂). **RMN ^1H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,00 (s, 6H, 2 CH₃Si); 0,83 (s, 9H, 3 CH₃^{tBu}); 0,82-0,88 (m, 1H, CH³); 0,90 (d, $^3J_{\text{H,H}}=6,7\text{Hz}$, 3H, CH₃⁶); 0,98-1,09 (m, 1H, CH³); 1,67-1,97 (m, 2H, CH^{2,4}); 2,44 (s, 3H, CH₃^{Tos}); 2,83-2,95 (m, 2H, CH₂⁵); 3,42 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=10,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,4\text{Hz}$, 1H, CH⁷); 3,54 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=10,1\text{Hz}$,

$^3J_{\text{H,H}}=4,0\text{Hz}$, 1H, CH⁷); 3,95-4,05 (m, 2H, CH₂¹); 7,22-7,82 (m, 19H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -5,5 (CH₃Si); 17,6 (CH₃⁶); 18,2 (C^{tBu}); 25,8 (CH₃^{tBu}); 31,0 (CH⁴); 31,4 (CH₂³); 37,9 (CH²); 61,4 (CH₂⁷); 68,4 (CH₂⁵); 70,9 (CH₂¹); 86,1 (C^{Trt}); 126,8/127,7/127,9/128,7/129,8 (CH^{Ar}); 133,1/144,6 (3 C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3058, 2955, 2928, 2857, 1738, 1598, 1491, 1462, 1448, 1362, 1251, 1177, 1095, 961, 838, 707, 667, 555 cm⁻¹.

tert*-butyl((2*R*,4*S*)-2,4-dimethyl-5-(trityloxy)pentyl)oxydimethylsilane, (+)-**185*

C₃₂H₄₄O₂Si
M. M.: 488,78g/mol
Huile incolore



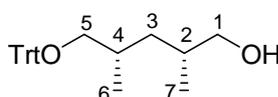
Réduction du tosylate (-)-184****

Dans un bicol de 500mL sec équipé d'un septum et relié à une rampe vide/argon, le LiAlH₄ (4,67g, 117mmol, 3éq) est mis en suspension dans du THF anhydre (35mL) puis une solution du tosylate (-)-**184** (25,7g, 39mmol, 1éq) dans le THF (160mL) est ajoutée. Le milieu réactionnel est chauffé à 30-35°C pendant 3 heures puis le mélange est dilué avec de l'Et₂O (200mL) et une solution aqueuse saturée de NH₄Cl est ajoutée goutte à goutte de façon à coller les solides sur la paroi du ballon. La phase étherée est transvasée et les solides sont triturés avec de l'éther chaud (10x100mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur K₂CO₃ pendant une nuit. Après filtration sur papier, le solvant est évaporé sous pression réduite pour fournir le produit (+)-**185** (18,3g, 37,4mmol, **96%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 4/1) = 0,80 (UV/vanilline). **α_D** = +4,2 (c=1 dans CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,06 (s, 6H, 2 CH₃Si); 0,88/1,03 (2d, $^3J_{\text{H,H}}=6,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,6\text{Hz}$, 2x3H, CH₃^{6,7}); 0,91-0,95 (m, 1H, CH³); 0,92 (s, 9H, 3 CH₃^{tBu}); 1,41-1,50 (m, 1H, CH³); 1,54-1,67 (m, 1H, CH²); 1,83-1,94 (m, 2H, CH⁴); 2,84 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=8,7\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,9\text{Hz}$, 1H, CH⁵); 3,03 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=8,7\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=5,1\text{Hz}$, 1H, CH⁵); 3,33 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=9,7\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,7\text{Hz}$, 1H, CH¹); 3,46 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=9,7\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=5,2\text{Hz}$, 1H, CH¹); 7,21-7,52 (m, 15H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -5,3 (CH₃Si); 17,6/18,5 (CH₃^{6,7}); 18,4 (C^{tBu}); 26,0 (CH₃^{tBu}); 31,4/33,1 (CH^{2,4}); 37,4 (CH₂³); (CH₂¹); 68,3/68,5 (CH₂^{1,5}); 86,1 (C^{Trt}); 126,8/127,6/128,8 (CH^{Ar}); 144,6 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3059, 2955, 2928, 2856, 1597, 1490, 1449, 1387, 1251, 1153, 1090, 1071, 836, 774, 706, 632 cm⁻¹.

(2*R*,4*S*)-2,4-dimethyl-5-(trityloxy)pentan-1-ol, (+)-177****

C₂₆H₃₀O₂
M. M.: 374,52g/mol
Huile visqueuse incolore

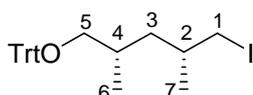


Sous atmosphère d'argon, le produit silylé (+)-**185** (18,1g, 37mmol, 1éq) est mis en solution dans du THF (185mL) puis du TBAF.3,5H₂O (23,4mg, 74,1mmol, 2éq) est ajouté sous flux d'argon. Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis est versé dans un mélange d'éther (500mL) et d'eau (300mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (4x100mL) puis les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (3x100mL) puis à la saumure (1x200mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner l'alcool (+)-**177** (13,6g, 36,3mmol, **98%**) sous la forme d'une huile incolore visqueuse.

$\alpha_D = +4,8$ (c=1, CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (-)-**177**.

((2*S*,4*R*)-5-iodo-2,4-dimethylpentyl)oxy)triphenylmethane, (-)-179****

C₂₆H₂₉I
M. M.: 484,41g/mol
Solide blanc



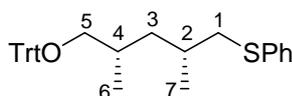
Iodation

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de (+)-**172**, l'iodure (-)-**179** (16,3g, 33,4mmol, **92%**) est obtenu sous la forme d'un solide blanc à partir de l'alcool (+)-**177** (13,6g, 36,3mmol, 1éq).

$\alpha_D = -1,8$ (c=1, CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (+)-**179**.

((2*R*,4*S*)-2,4-dimethyl-5-(trityloxy)pentyl)(phenyl)sulfane, (+)-X****

C₃₂H₃₄OS
M. M.: 466,68g/mol
Huile visqueuse incolore



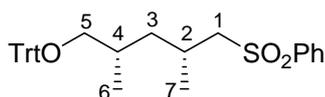
Substitution d'un iode par du thiophénate de sodium

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de (-)-**180** et à partir de l'iodure (-)-**179** (6g, 12,4mmol, 1éq), on obtient, après chromatographie (gradient AcOEt dans hexane), le sulfure (+)-**180** (5,6g, 12mmol, **97%**) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

$\alpha_D = +1,1$ (c=1, CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (-)-**180**.

((2*S*,4*R*)-2,4-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)pentyl)oxy)triphenylmethane, (-)-181****

C₃₂H₃₄O₃S
M. M.: 498,68g/mol
Solide blanc



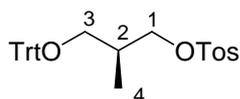
Oxydation du sulfure (+)-180

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de (+)-**181** et à partir du sulfure (+)-**180** (5,6g, 12mmol, 1éq), on obtient, après chromatographie (gradient AcOEt dans hexane), la sulfone (-)-**181** (5,51g, 11mmol, **92%**) sous la forme d'une huile incolore. La sulfone (-)-**181** est purifiée par recristallisation dans l'EtOH anhydre à chaud.

$\alpha_D = -2,1$ (c=1, CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (-)-**181**.

(S)-2-methyl-3-(trityloxy)propyl 4-methylbenzenesulfonate, (+)-186

C₃₀H₃₀O₄S
M. M.: 486,62g/mol
Solide blanc

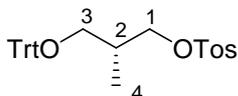


Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **176** et à partir l'alcool (+)-**171** (250mg, 0,752mmol, 1éq), on obtient, après purification par chromatographie, le tosylate (+)-**186** (344mg, 0,707mmol, **94%**) sous la forme d'un solide blanc.

R_f (hexane/AcOEt : 3/2) = 0,55 (UV/vanilline). $\alpha_D = +10,8$ (c=1, CH₂Cl₂). **F** (°C) = 142-143. **RMN** ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,89 (d, ³J_{H,H}=7,0Hz, 3H, CH₃⁴); 2,00-2,10 (m, 1H, CH²); 2,43 (s, 3H, CH₃^{Tos}); 2,94 (dd, ²J_{H,H}=9,2Hz, ³J_{H,H}=7,0Hz, 1H, CH₂¹); 3,04 (dd, ²J_{H,H}=9,2Hz, ³J_{H,H}=5,3Hz, 1H, CH₂¹); 4,00 (dd, ²J_{H,H}=9,2Hz, ³J_{H,H}=6,2Hz, 1H, CH₂³); 4,12 (dd, ²J_{H,H}=9,2Hz, ³J_{H,H}=9,2-5,5Hz, 1H, CH₂³); 7,20-7,36 (m, 17H, CH^{Ar}); 7,76 (d, ³J_{H,H}=8,3Hz, 2H, CH^{Tos}). **RMN** ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 13,9 (CH₃⁴); 21,6 (CH₃^{Tos}); 34,0 (CH²); 64,2 (CH₂³); 75,5 (CH₂¹); 86,4 (C^{Trt}); 126,9/127,7/127,9/128,6/129,7 (CH^{Ar}); 133,1/143,9/144,5 (C^{Ar}). **IR (KBr)** : ν = 3061, 2969, 2930, 2878, 1597, 1493, 1450, 1401, 1361, 1889, 1174, 1091, 1070, 977, 901, 810, 778, 711, 701, 664 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 486 (M), 260, 244, 166, 156, 105, 91, 77, 65, 55.

(R)-2-methyl-3-(trityloxy)propyl 4-methylbenzenesulfonate, (-)-186

C₃₀H₃₀O₄S
M. M.: 486,62g/mol
Solide blanc

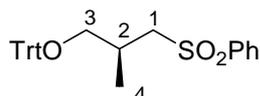


Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **176** et à partir l'alcool (-)-**171** (3,82g, 11,5mmol, 1éq), on obtient, après purification par chromatographie (gradient AcOEt dans l'hexane), le tosylate (-)-**186** (5,1g, 10,4mmol, **91%**) sous la forme d'un solide blanc.

$\alpha_D = -10,8$ (c=1, CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (+)-**186**.

(S)-(2-methyl-3-(phenylsulfonyl)propoxy)triphenylmethane, (-)-187

C₂₉H₂₈O₃S
M. M.: 456,60g/mol
Solide blanc

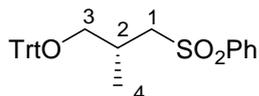


Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé (+)-**181** et à partir du tosylate (+)-**186** (3g, 6,16mmol, 1éq), on obtient, après chromatographie, la sulfone (-)-**187** (2,41g, 5,27mmol, **85%**) sous la forme d'un solide blanc.

R_f (hexane/AcOEt : 4/1) = 0,44 (UV/vanilline). **F** (°C) = 31. $\alpha_D = -0,9$ (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H** (300MHz, CDCl₃) : $\delta = 1,13$ (d, ³J_{H,H}=6,8Hz, 3H, CH₃⁴); 2,24-2,42 (m, 1H, CH²); 2,85-2,96 (m, 2H, CH^{1,3}); 3,09 (dd, 1H, ²J_{H,H}=9,2Hz, ³J_{H,H}=5,2Hz, 1H, CH³); 3,44 (dd, 1H, ²J_{H,H}=14,3Hz, ³J_{H,H}=3,4Hz, 1H, CH₂¹); 7,19-7,97 (3m, 20H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C** (75MHz, CDCl₃) : $\delta = 17,6$ (CH₃⁴); 29,9 (CH²); 59,6 (CH₂¹); 66,9 (CH₂³); 86,5 (C^{Trt}); 127,0/127,8/127,9/128,5/129,2/133,5 (CH^{Ar}); 139,2/143,8 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 379 (M-77), 259, 243, 197, 165, 143, 125, 105, 77.

(R)-(2-methyl-3-(phenylsulfonyl)propoxy)triphenylmethane, (+)-187

C₂₉H₂₈O₃S
M. M.: 456,60g/mol
Solide blanc

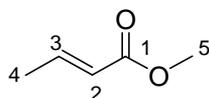


Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé (+)-**181** et à partir du tosylate (-)-**186** (5g, 10,2mmol, 1éq), on obtient, après chromatographie, la sulfone (+)-**187** (4g, 8,82mmol, **86%**) sous la forme d'un solide blanc.

$\alpha_D = +1,0$ (c=1, CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (-)-**187**.

(E)-methyl but-2-enoate, 190

C₅H₈O₂
M. M.: 100,12g/mol
Huile incolore



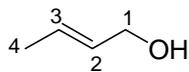
Estérification

Dans un bicol équipé d'un réfrigérant et d'un septum, l'acide crotonique (43g, 0,5mol, 1éq) est mis en solution dans du MeOH anhydre (75mL, 2mol, 4éq) puis du H₂SO₄ conc. (2,7mL) est ajouté. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures puis de l'eau (100mL) est ajoutée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3x30mL) puis les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (40mL) puis à la saumure jusqu'à neutralité et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés à pression atmosphérique. L'huile obtenue est purifiée par distillation pour donner l'ester **190** (41g, 0,41mol, **80%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/Et₂O : 3/1) = 0,50 (vanilline). **E_b** (°C) = 119. **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,88 (d, ³J_{H,H}=6,9Hz, 3H, CH₃⁴); 3,72 (s, 3H, CH₃⁵); 5,81 (d, ³J_{H,H}=15,5Hz, 1H, CH²); 6,91-7,05 (m, 1H, CH³) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 17,8 (CH₃⁴); 51,3 (CH₃⁵); 122,3/144,7 (CH^{2,3}); 166,9 (C¹) ppm.

(E)-but-2-en-1-ol, **191**

C₄H₈O
M. M.: 72,11g/mol
Huile incolore



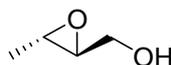
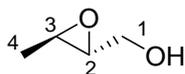
Réduction

Dans un réacteur de 1L équipé d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant relié à une garde à CaCl₂ et d'une ampoule à addition isobare, le LiAlH₄ (25g, 658mmol, 1,87éq) est mis en suspension à 0°C dans de l'éther anhydre (300mL). Après 30 minutes d'agitation, AlCl₃ (29g, 219mmol, 0,62éq), préalablement mis en solution dans l'éther (250mL) sous Ar et à froid (0°C), est ajouté lentement via l'ampoule à addition (également exothermique ; refroidissement avec un bain de glace). Le mélange obtenu est ensuite agité pendant 30 minutes à t.a. puis est refroidi à 0°C avant l'addition lente de l'ester **190** (35g, 351mmol, 1éq) en solution dans l'éther (150mL). Le mélange est agité 1 heure à température ambiante puis une solution aqueuse à 20% de H₂SO₄ (162mL) est ajoutée très lentement et sous vive agitation de façon à coller les sels d'alumine. La phase étherée est transférée dans un erlen et les solides sont triturés plusieurs fois avec de l'éther chaud (10x100mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, l'éther est distillé à pression atmosphérique (colonne vigreux) puis le résidu obtenu est distillé pour fournir l'alcool **191** (19g, 263,2mmol, **75%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/Et₂O : 1/1) = 0,30 (KMnO₄). Eb (°C, 760mmHg) = 119. RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 1,32 (s, 1H, OH); 1,73 (d, ³J_{H,H}=6,5Hz, 3H, CH₃⁴); 4,09 (d, ³J_{H,H}=6,1Hz, 2H, CH₂¹); 5,60-5,81 (m, 2H, CH^{2,3}) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 17,6 (CH₃⁴); 63,4 (CH₂¹); 127,8/130,2 (CH^{2,3}) ppm.

((2R,3R) et (2S,3S)-3-methyloxiran-2-yl)methanol, (+/-)-188

C₄H₈O₂
M. M.: 88,11g/mol
Huile incolore



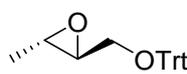
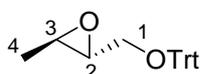
Epoxydation

Dans un monocol de 100mL sec équipé d'un septum et relié à une rampe vide/argon, l'alcool **191** (1,29g, 17,9mmol, 1éq) est mis en solution dans du CH₂Cl₂ anhydre (45mL) puis le *m*-CPBA 77% (4,41g, 19,7mmol, 1,1éq) est ajouté par portions à 0°C. Après 2 heures d'agitation à 0°C, du Ca(OH)₂ (4,47g, 19,7mmol, 1,1éq) est ajouté à 0°C et le mélange est agité pendant 1 heure. La suspension est filtrée sur fritté de porosité 3 contenant de la Célite® préalablement tassée puis le pavé est rincé plusieurs fois avec du CH₂Cl₂. Les filtrats sont séchés sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite (20°C, 300mmHg). L'huile obtenue est purifiée par distillation pour donner l'époxyde racémique *trans* **188** (1,20g, 13,62mmol, 78%).

R_f (Et₂O) = 0,21 (vanilline). Eb (°C, 8mmHg) = 70. RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 1,29 (d, ³J_{H,H}=5,3Hz, 3H, CH₃⁴); 2,69 (ls, 1H, OH); 2,81-2,87 (m, 1H, CH²); 2,93-3,01 (m, 1H, CH³); 3,54 (dd, ²J_{H,H}=12,8Hz, ³J_{H,H}=4,9Hz, 1H, CH¹); 3,83 (dd, ²J_{H,H}=12,8Hz, ³J_{H,H}=2,2Hz, 1H, CH¹) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 17,1 (CH₃⁴); 52,0/59,5 (CH^{2,3}); 61,6 (CH₂¹) ppm. IR (KBr) : ν = 3418, 2989, 2929, 1872, 1645, 1483, 1454, 1383, 1250, 1230, 1147, 1102, 1038, 990, 866, 819, 722, 639 cm⁻¹.

(2S,3S) et (2R,3R)-2-methyl-3-(trityloxymethyl)oxirane, (+/-)-192

C₂₃H₂₂O₂
M. M.: 330,42g/mol
Solide blanc



Protection de l'alcool 188 sous forme de dérivé O-trityle

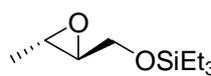
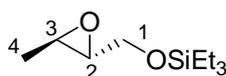
Dans un ballon de 25mL équipé d'un septum et d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe argon, TrCl (3,48g, 12,5mmol, 1,1éq) et l'alcool **188** (1g, 11,35mmol, 1éq) sont mis en solution dans CH₂Cl₂ (6,3mL) à 0°C. La 4-DMAP (70mg, 0,57mmol, 0,05éq) et NEt₃ (2,37mL, 17,0mmol, 1,5éq) sont ajoutés successivement. Le mélange réactionnel est agité 1 nuit à température ambiante puis il est

versé dans une solution de NH_4Cl saturée via un fritté de porosité $n^{\circ}2$. Les solides sont rincés au CH_2Cl_2 (10mL) puis à l'eau (5mL). La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (5x10mL) puis les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (4x10mL) puis avec de la saumure (4x10mL) et séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le solide jaune obtenu est purifié sur colonne de silice (10% d' Et_2O dans l'hexane). Le solide blanc obtenu est recristallisé dans Et_2O pour obtenir le composé tritylé **192** (3,56g, 10,8mmol, **95%**).

R_f (hexane/ AcOEt : 9/1) = 0,45 (UV/vanilline). F ($^{\circ}\text{C}$) = 122. RMN^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 1,29 (d, $^3J_{\text{H,H}}=5,0\text{Hz}$, 3H, CH_3^4); 2,86-2,94 (m, 2H, $\text{CH}^{2,3}$); 3,14 (dd, $^3J_{\text{H,H}}=10,1-5,2\text{Hz}$, 1H, CH^1); 3,28 (dd, $^3J_{\text{H,H}}=10,1-2,9\text{Hz}$, 1H, CH^1); 7,18-7,34 (m, 9H, CH^{Ar}); 7,44-7,49 (m, 6H, CH^{Ar}) ppm. RMN^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 17,4 (CH_3^4); 52,2/54,3 ($\text{CH}^{2,3}$); 64,3 (CH_2^1); 86,6 (C^{Trt}); 126,9/127,8/128,6 (CH^{Ar}); 143,8 (C^{Ar}) ppm. IR (KBr) : ν = 3060, 3020, 3000, 1490, 1450, 1220, 1080, 1060, 1030, 1000, 900, 870, 760 cm^{-1} .

(2*S*,3*S*) et triethyl(((2*R*,3*R*)-3-methyloxiran-2-yl)methoxy)silane, (+/-)-**194**

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$
M. M.: 202,37g/mol
Huile incolore



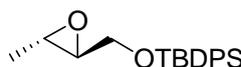
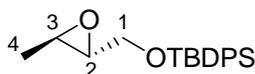
Silylation

Dans un ballon de 10mL équipé d'un septum et d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe argon, l'époxyalcool **188** (201mg, 2,32mmol, 1éq) est mis en solution dans du CH_2Cl_2 anhydre (1mL) puis de la 4-DMAP (28,3mg, 0,23mmol, 0,1éq) et de la NEt_3 (0,97mL, 7,0mmol, 3éq) sont ajoutés successivement. Le mélange réactionnel est refroidi à -30°C puis du TESCl (0,43mL, 2,55mmol, 1,1éq) est ajouté goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à -30°C , le mélange réactionnel est dilué à l'hexane (5mL) puis est filtré sur une courte colonne contenant de la Célite[®] (hexane). Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane/ Et_2O : 1/1) pour fournir le produit **194** (435,1mg, 2,15mmol, **93%**) sous la forme d'une huile incolore. (10% d' Et_2O dans l'hexane).

R_f (hexane/ AcOEt : 1/1) = 0,82 (vanilline). RMN^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 0,60 (q, $^3J_{\text{H,H}}=8,0\text{Hz}$, 6H, CH_2^{Et}); 0,96 (t, $^3J_{\text{H,H}}=8,0\text{Hz}$, 9H, CH_3^{Et}); 1,32 (d, $^3J_{\text{H,H}}=5,1\text{Hz}$, 3H, CH_3^4); 2,79-2,83 (m, 1H, CH^2); 2,91 (qd, $^3J_{\text{H,H}}=5,2-2,2\text{Hz}$, 1H, CH^3); 3,14 (dd, $^3J_{\text{H,H}}=11,7-4,7\text{Hz}$, 1H, CH^1); 3,76 (dd, $^3J_{\text{H,H}}=11,7-3,8\text{Hz}$, 1H, CH^1) ppm. RMN^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 4,3 (CH_2^{Et}); 6,5 (CH_3^{Et}); 17,3 (CH_3^4); 52,4/59,6 ($\text{CH}^{2,3}$); 63,3 (CH_2^1) ppm. SM (IC- NH_3) : (m/z) = 202 (M), 189, 173, 159, 145, 129, 115, 102, 87, 74, 59.

(2R,3R) et tert-butyl(((2S,3S)-3-methyloxiran-2-yl)methoxy)diphenylsilane, (+/-)-193

C₂₀H₂₆O₂Si
M. M.: 326,50g/mol
Huile incolore

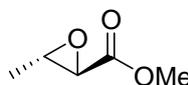
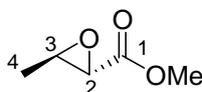
**Silylation de l'époxyalcool (+/-)-188**

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **194**, le produit **193** (705mg, 2,16mmol, **93%**) est obtenu sous la forme d'une huile incolore à partir de l'alcool **188** (200mg, 2,32mmol, 1éq) et de *tert*-butylchlorodiphénylsilane (724μL, 2,78mmol, 1,2éq).

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,71 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,06 (s, 9H, CH₃^{tBu}); 1,29 (d, ³J_{H,H}=5,2Hz, 3H, CH₃⁴); 2,83-2,90 (m, 2H, CH^{2,3}); 3,73-3,80 (m, 2H, CH₂¹); 7,35 (2m, 10H, CH^{Ph}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3071, 3050, 2960, 2931, 2858, 1589, 1472, 1428, 1389, 1361, 1247, 1113, 1082, 1006, 823, 740, 702, 614, 505 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 269 (M-*t*Bu), 239, 225, 191, 183, 138, 105.

(2R,3S) et (2S,3R)-methyl 3-methyloxirane-2-carboxylate, (+/-)-195

C₅H₈O₃
M. M.: 116,12g/mol
Huile incolore

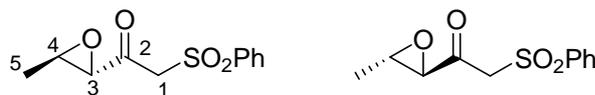
**Epoxydation de l'ester 189**

Dans un bicol de 500 mL équipé d'un réfrigérant relié à l'argon, l'ester **189** (20,0g, 200mmol, 1éq) est mis en solution dans du dichloroéthane (250mL) puis du *m*-CPBA à 77% (45,5g, 200mmol, 1,1éq) est ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux durant 3 heures. Du Ca(OH)₂ (22,4g, 300mmol, 1,5éq) et du CH₂Cl₂ (50mL) sont ajoutés à 0°C et le mélange est agité pendant une heure à température ambiante puis filtré sur Célite® préalablement tassée et les filtrats sont séchés sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par distillation sur CaH₂ sous pression réduite (30mmHg) pour donner l'époxyester (+/-)-**195** (10,3g, 88,8mmol, **44%**).

R_f (hexane/Et₂O : 1/1) = 0,65 (KMnO₄). **E_b (°C, 30mmHg) = 70**. **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : 1,41 (d, ³J_{H,H}=4,8Hz, 1H, CH₃⁴); 3,21 (d, ³J_{H,H}=1,7Hz, 1H, CH²); 3,25 (qd, ³J_{H,H}=4,8Hz, ³J_{H,H}=1,7Hz, 1H, CH³); 3,79 (s, 3H, CH₃O) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 17,5 (CH₃⁴); 52,6/54,1 (CH^{2,3}); 54,8 (CH₃O); 169,9 (C¹) ppm.

(2*R*,3*S*) et 1-((2*S*,3*R*)-3-methyloxiran-2-yl)-2-(phenylsulfonyl)ethanone, (+/-)-197****

C₁₁H₁₂O₄S
M. M.: 240,28g/mol
Huile incolore



*Addition sur l'époxyester (+/-)-**195***

Dans un bicol de 25mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogénée reliée à une rampe vide/argon, la phényl méthylsulfone (264mg, 1,72mmol, 2éq) est mise en solution dans du THF fraîchement distillé (3mL) puis la solution est dégazée trois fois (freeze and thaw). Le mélange est refroidi à -78°C puis le n-BuLi 1,5M dans l'hexane (1,15mL, 1,72mmol, 2éq) est lentement ajouté. Le mélange est agité 15 minutes à -78°C puis le bain est retiré pendant 15 minutes et remplacé pendant 30 minutes. L'époxyde **195** (100mg, 0,86mmol, 1éq) est ensuite ajouté en solution dans du THF (1,5mL) à -78°C. Après quelques minutes d'agitation, le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'AcOEt (5mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (3mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (5x1mL) puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner l'époxy sulfone **197** (175mg, 0,73mmol, **85%**) sous la forme d'une huile incolore.

*Addition sur l'époxyester (+/-)-**199***

Méthode 1 :

Selon le mode opératoire décrit ci-dessus, l'époxy sulfone **197** (96,1mg, 0,4mmol, **57%**) est obtenue sous la forme d'une huile incolore à partir de l'époxyester **199** (100mg, 0,7mmol, 1éq).

Méthode 2 :

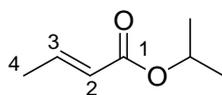
Dans un bicol de 25mL relié à une rampe vide/argon, la méthyl phénylsulfone **196** (216mg, 1,39mmol, 2éq) est introduite puis le montage est placé sous argon. Du THF anhydre (3mL) est ensuite ajouté. Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C puis du n-BuLi (0,93mL, 1,39mmol, 2éq) est additionné au goutte à goutte. La solution devient jaune. Après une heure à -78°C, du AlMe₃ (2M dans le toluène) (0,695mL, 1,39mmol, 2éq) est ajouté et le mélange est agité une heure à 0°C. L'époxyde **199** (100mg, 0,69mmol, 1éq) en solution dans le THF (1mL) est ensuite ajouté à -78°C. Le mélange est agité une heure à -78°C puis on laisse remonter à température ambiante. Une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et Et₂O sont ajoutés. La phase aqueuse est rendue acide par ajout de quelques gouttes

de HCl 1M puis elle est extraite avec de l'Et₂O (3x10mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées sur papier et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient Et₂O dans l'hexane) pour donner la cétosulfone (+/-)-**197** sous forme d'une huile incolore (91mg, 0,38mmol, **54%**)

R_f (hexane/Et₂O : 3/7) = 0,50 (UV/vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 1,41 (d, ³J_{H,H}=4,9Hz, 3H, CH₃⁵); 3,31 (m, 2H, CH^{3, 4}); 4,16 (2d, ²J_{H,H}=14Hz, 2H, CH₂¹); 7,58-7,89 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 17,2 (CH₃⁵); 54,5 (CH³); 60,5 (CH⁴); 61,1 (CH₂¹); 127,3/128,3/129,3/133,7/134,42 (CH^{Ar}); 139,9 (C^{Ar}) ppm. SM (IC-NH₃) : (m/z) = 241 (M+H⁺), 225, 213, 199, 183, 169, 157, 141, 125, 118, 99.

(E)-isopropyl but-2-enoate, 198

C₇H₁₂O₂
M. M.: 128,17g/mol
Huile incolore



Estérification de l'acide crotonique

Dans un ballon de 250mL équipé d'un montage Dean-Stark, l'acide crotonique (50,0g, 581mmol, 1éq), l'isopropanol (58,1g, 968mmol, 1,6éq) et de l'acide sulfurique (1,5mL) sont successivement ajoutés à du toluène (60mL); quelques morceaux de pierre ponce sont également ajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux toute la nuit (10,5mL d'eau sont récupéré). Le mélange est versé dans de l'éther (40mL) puis est lavé avec une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 10% (1x100mL) et avec de la saumure jusqu'à neutralité et séchée sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont distillés sous pression atmosphérique. Le produit brut obtenu est distillé sous pression atmosphérique pour fournir l'ester **198** sous forme d'une huile incolore (44,36g, 346mmol, **60%**)

R_f (hexane/Et₂O : 1/1) = 0,71 (KMnO₄). Eb (°C, 760mmHg) = 144. RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 1,24 (d, ³J_{H,H}=6,3Hz, 6H, CH₃^{iPr}); 1,86 (dd, ³J_{H,H}=6,8Hz, ⁴J_{H,H}=1,4Hz, 3H, CH₃⁴); 5,04 (sept, ³J_{H,H}=6,2Hz, 1H, CH^{iPr}); 5,81 (dd, ³J_{H,H}=15,5Hz, ⁴J_{H,H}=1,7Hz, 1H, CH²); 6,94 (m_c, 1H, CH³) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 18,2 (CH₃⁴); 22,2 (CH₃^{iPr}); 67,7 (CH^{iPr}); 124,0 (CH³); 144,0 (CH²); 169,0 (C¹) ppm. IR (KBr) : ν = 2981, 1718, 1659, 1446, 1308, 1275, 1190, 1109, 1002 cm⁻¹. SM (IC-NH₃) : (m/z) = 129 (M+H⁺), 113, 87, 69, 59.

(2R,3S) et (2S,3R)-isopropyl 3-methyloxirane-2-carboxylate, (+/-)-199

C₇H₁₂O₃
M. M.: 144,17g/mol
Huile incolore

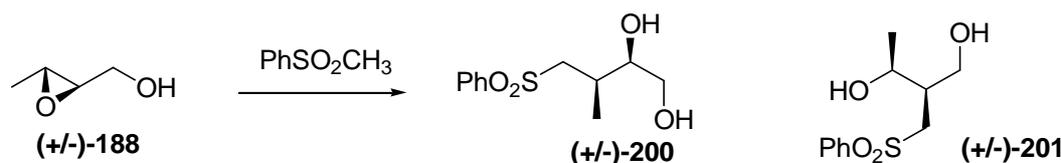


Epoxydation

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **195**, l'époxyester **199** (2,26g, 15,7mmol, **40%**) est obtenu après distillation sous la forme d'une huile incolore à partir de l'ester **198** (5,0g, 39,0mmol, 1éq).

R_f (hexane/Et₂O : 1/4) = 0,52 (KMnO₄). **Eb** (°C, 12mmHg) = 76. **RMN ¹H** (300MHz, CDCl₃) : 1,27 (d, ³J_{H,H}=6,20Hz, 6H, CH₃^{iPr}) ; 1,39 (d, ³J_{H,H}=5,12 Hz, 3H, CH₃⁴) ; 3,13 (d, ³J_{H,H}=1,9Hz, 1H, CH²) ; 3,20 (qd, ³J_{H,H}=5,1Hz, ³J_{H,H}=1,9Hz, 1H, CH³) ; 5,08 (sept, ³J_{H,H}=6,34Hz, 1H, CH^{iPr}) ppm. **RMN ¹³C** (75MHz, CDCl₃) : δ = 17,3 (CH₃⁴) ; 21,9 (CH₃^{iPr}) ; 54,4 (CH³) ; 54,6 (CH²) ; 69,4 (CH^{iPr}) ; 169,0 (C¹) ppm. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 145 (M+H⁺), 102, 85, 74, 69.

Condensation de la phényl méthylsulfone avec l'époxyde (+/-)-**188**



Méthode 1 :

Dans un bicol de 25mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogénée reliée à une rampe vide/argon, la phényl méthylsulfone (362mg, 2,32mmol, 2éq) est mise en solution dans du THF fraîchement distillé (4,6mL) puis la solution est dégazée trois fois (« freeze and thaw »). Le mélange est refroidi à -78°C puis le *n*-BuLi 1,5M dans l'hexane (1,6mL, 2,4mmol, 2,1éq) est lentement ajouté. Le mélange est agité 15 minutes à -78°C puis le bain est retiré pendant 15 minutes et remplacé pendant 30 minutes. L'époxyde **188** (100mg, 1,16mmol, 1éq) est ensuite ajouté en solution dans du THF (1,5mL) à -50°C puis le bain est retiré. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de AcOEt (5mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (4mL). Après saturation avec du NaCl, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (5x1mL) puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner un mélange en proportion égale (RMN ¹H) des diols (+/-)-**200** et (+/-)-**201** (141mg, 0,577mmol, **50%**) sous la forme d'une huile incolore.

Méthode 2 :

Dans un bicol de 25mL, l'époxyde **188** (100mg, 1,16mmol) est mis en solution dans du THF (2,5mL) puis le mélange est refroidi à -78°C et du *n*-BuLi 1,14M dans l'hexane (1,11mL, 1,27mmol, 1,1éq). Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à -78°C et une solution dans le THF de l'anion lithié de la méthyl phénylsulfone (1,74mmol, 1,5éq) préalablement préparé comme précédemment est additionnée à -78°C. Après retour à température ambiante, le mélange est agité pendant une nuit. Une solution aqueuse de HCl 1M (4mL) est alors ajoutée. Après saturation avec du NaCl, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (5x1mL) puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner un mélange en proportion égale (RMN ¹H) des diols (+/-)-**200** et (+/-)-**201** (232,4mg, 0,95mmol, **82%**) sous la forme d'une huile incolore.

Méthode 3 :

Dans un bicol de 25mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogénée relié à une rampe vide/argon, la phényl méthylsulfone (272mg, 1,74mmol, 1,5éq) est mise en solution dans du THF fraîchement distillé (3,4mL) puis la solution est dégazée trois fois (freeze and thaw). Le mélange est refroidi à -78°C puis le *n*-BuLi 1,3M dans l'hexane (1,33mL, 1,74mmol, 1,5éq) est lentement ajouté. Le mélange est agité 15 minutes à -78°C puis le bain est retiré pendant 15 minutes et remplacé pendant 30 minutes. Dans un autre bicol de 25mL sous Ar, l'époxyde **188** (100mg, 1,16mmol, 1éq) est mis en solution dans du THF (2,5mL) puis le mélange est refroidi à -30°C et du *n*-BuLi 1,3M dans l'hexane (0,97mL, 1,27mmol, 1,1éq) est ajouté suivi d'une solution 2M de AlCl₃ dans l'hexane (0,63mL, 1,27mmol, 1,1éq). Le mélange est agité pendant 30 minutes à -30°C puis la solution de la sulfone lithiée précédemment préparée est additionnée à -30°C. Après une nuit à température ambiante, la réaction n'est pas terminée (CCM). Une solution aqueuse d'HCl 1M (4mL) est alors ajoutée. Après saturation avec du NaCl, le mélange est extrait avec AcOEt (5x1mL) puis les phases organiques réunies sont lavées avec du tampon tartrique pH 2 (1x3mL) puis à la saumure jusqu'à neutralité et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner un mélange en proportion égale (RMN ¹H) des diols (+/-)-**200** et (+/-)-**201** (181mg, 0,74mmol, **64%**) sous la forme d'une huile incolore.

Méthode 4 :

Dans un bicol de 25mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogénée relié à une rampe vide/argon, la phényl méthylsulfone (362mg, 2,32mmol, 2éq) est mise en solution dans du THF fraîchement distillé (5mL) puis la solution est dégazée trois fois (« freeze and thaw »). Le mélange est refroidi à -78°C puis le *n*-BuLi 1,22M dans l'hexane (3,8 mL, 4,64mmol, 2éq) est lentement ajouté. Le

mélange est agité 1 heure à -78°C puis l'anion est canulé sur un mélange à 0°C de l'époxyde **188** (100mg, 1,16mmol, 1éq) et de Ti(OiPr)₄ (0,4mL, 1,39mmol, 1,2éq) dans du THF (3mL) sous Ar ; le mélange avait été préalablement agité 30 minutes à t.a.. Après 1 heure d'agitation à 0°C et 2 heures à t.a., le mélange est versé dans un mélange d'AcOEt (30mL) et de tampon tartrique pH=2 (10mL). La phase aqueuse est saturée avec NaCl puis le mélange est filtré sur un fritté de porosité 4 contenant de la Célite[®] tassée. Après plusieurs rinçage du pavé à l'AcOEt, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner un mélange des diols (+/-)-**200** et (+/-)-**201** (221mg, 0,90mmol, **78%**) avec comme proportion respective 85/15.

Méthode 5 :

Dans un bicol de 50mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogénée relié à une double rampe vide/argon, la phényl méthylsulfone (380mg, 2,43mmol, 2,1éq) est mise en solution dans du THF fraîchement distillé (5mL) puis la solution est dégazée trois fois (« freeze and thaw »). Le mélange est refroidi à -78°C puis le *n*-BuLi 1,2M dans l'hexane (2,1mL, 4,64mmol, 2,2éq) est lentement ajouté. Le mélange est agité 1 heure à -78°C puis du HMPA distillé (433μL, 2,55mmol, 2,2éq) est ajouté et le mélange est de nouveau agité pendant 1 heure à -78°C. Un mélange, préalablement agité pendant 1 heure de l'époxyde **188** (100mg, 1,16mmol, 1éq) et de Ti(OiPr)₄ (677μL, 2,32mmol, 2éq) dans du THF anhydre (2,3mL) est ensuite ajouté à -78°C à la sulfone puis on laisse le bain froid se rechauffer. A -50°C, le milieu réactionnel devient rouge et après 1 heure d'agitation à -50°C la réaction est terminée. Le mélange est versé dans un mélange de AcOEt (30mL) et de tampon tartrique pH 2 (10mL). La phase aqueuse est saturée avec NaCl puis le mélange est filtré sur un fritté de porosité 4 contenant de la Célite[®] tassée. Après plusieurs rinçages du pavé avec AcOEt, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner le diol (+/-)-**200** (232mg, 0,95mmol, **83%**) sous la forme d'une huile incolore.

Méthode 6 :

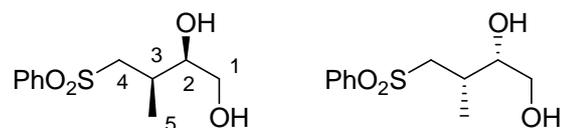
Selon le même mode opératoire de la méthode 5, mais en remplaçant le Ti(OiPr)₄ par l'Al(OiPr)₃ (236mg, 1,16mmol, 2éq). On obtient un mélange des diols (+/-)-**200** et (+/-)-**201** (79,5mg, 0,325mmol, **56%**) en proportion égale.

Méthode 7 :

Dans un bicol de 25mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogénée reliée à une double rampe vide/argon, la phényl méthylsulfone (53mg, 0,337mmol, 1,1éq) et l'époxyde **188** (100mg, 0,3mmol, 1éq) sont mis en solution dans du THF fraîchement distillé (2mL) puis la solution est dégazée trois fois (« freeze and thaw »). Le mélange est refroidi à -78°C puis le *n*-BuLi 1,53M dans l'hexane (0,22mL, 0,337mmol, 1,1éq) est lentement ajouté. Après 30 minutes le BF₃.Et₂O est ajouté à son tour à -78°C. Le mélange est laissé remonter en température. Après 2 heures d'agitation à t.a., le mélange est versé dans un mélange de Et₂O (15mL) et d'eau (5mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x2mL) puis les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est mise en solution dans du THF (1mL) puis du TBAF (290mg, 0,92mmol, 3éq) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis est versé dans un mélange d'éther (2mL) et d'eau (1mL). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (1,5mL) puis les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner un mélange des diols (+/-)-**200** et (+/-)-**201** (40,3mg, 0,17mmol, **49%**) avec comme proportion respective 85/15.

(2*R*,3*R*) et (2*S*,3*S*)-3-méthyl-4-(phénylsulfonyl)butane-1,2-diol, (+/-)-**200**

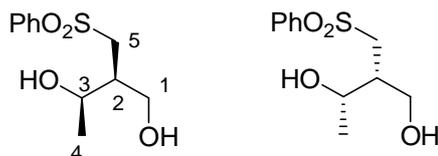
C₁₁H₁₆O₄S
M. M.: 244,31g/mol
Huile incolore



R_f (AcOEt (x2)) = 0,47 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,04 (d, ³J_{H,H}=6,9Hz, 3H, CH₃⁵); 2,21 (ls, 2H, 2 OH); 2,31-2,41 (m, 1H, CH³); 2,97 (dd, ²J_{H,H}=14,1Hz, ³J_{H,H}=6,5Hz, 1H, CH⁴); 3,42 (dd, ²J_{H,H}=14,1Hz, ³J_{H,H}=3,9Hz, 1H, CH⁴); 3,55 (dd, ²J_{H,H}=11,1Hz, ³J_{H,H}=7,6Hz, 1H, CH¹); 3,63 (dd, ²J_{H,H}=11,1Hz, ³J_{H,H}=3,6Hz, 1H, CH¹); 3,87-3,92 (m, 1H, CH²); 7,54-7,69 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,90-7,94 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 14,7 (CH₃⁵); 31,4 (CH³); 59,2 (CH₂⁴); 64,0 (CH₂¹); 73,4 (CH²); 127,8/129,4/133,7 (CH^{Ar}); 139,9 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 262 (M+NH₄⁺), 245 (M+H⁺), 227 (M-OH), 143, 132, 125, 117, 89.

(2*S*,3*R*) et (2*R*,3*S*)-2-(phénylsulfonylméthyl)butane-1,3-diol, (+/-)-**201**

C₁₁H₁₆O₄S
M. M.: 244,31g/mol
Huile incolore



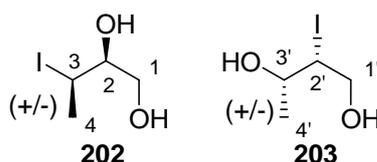
R_f (AcOEt (x2)) = 0,50 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,26 (d, ³J_{H,H}=6,6Hz, 3H, CH₃⁴); 2,18-2,27 (m, 1H, CH²); 2,31 (ls, 2H, 2 OH); 3,38 (t, ³J_{H,H}=5,6Hz, 2H, CH⁵); 3,82 (dd,

$^2J_{H,H}=11,5\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=3,9\text{Hz}$, 1H, CH¹); 4,04 (dd, $^2J_{H,H}=11,5\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=3,6\text{Hz}$, 1H, CH¹); 4,08-4,16 (m, 1H, CH³); 7,54-7,70 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,89-7,96 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 20,8 (CH₃⁴); 40,8 (CH²); 55,2 (CH₂⁵); 61,7 (CH₂¹); 69,6 (CH²); 127,7/129,4/133,8 (CH^{Ar}); 146,0 (C^{Ar}) ppm.

(2*S*,3*R*) et (2*R*,3*S*)-3-iodobutane-1,2-diol, (+/-)-**202** / (2*R*,3*S*) et (2*S*,3*R*)-2-iodobutane-1,3-diol, (+/-)-

203

C₄H₉IO₂
M. M.: 216,02g/mol
Huile incolore

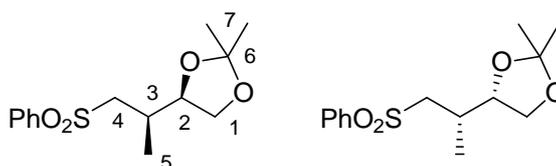


Dans un bicol de 50mL équipé d'un réfrigérant relié à l'argon et d'un septum, la méthyl phenylsulfone (275,5mg, 1,76mmol, 2éq) est mise en suspension dans de l'éther anhydre (8mL) puis une solution de CH₃MgI dans l'éther (776μL, 1,94mmol, 2,2éq) fraîchement préparée est ajoutée. Un dégagement gazeux a lieu et un précipité blanc apparaît. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures (le précipité se dissout). Après retour à t.a., l'époxyde **188** (76mg, 0,88mmol, 1éq) en solution dans l'éther anhydre (1mL) est ajouté. Un dégagement gazeux est observé et après quelques minutes, la réaction est terminée. Une solution aqueuse de HCl 1M (3mL) et de AcOEt (5mL) sont ajoutés et la phase aqueuse est saturée en NaCl. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à avec AcOEt (4x0,5mL) puis les phases organiques réunies sont lavés à la saumure jusqu'à neutralité puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner un mélange des iodohydrines **202** et **203** (157mg, 0,73mmol, **82%**) avec comme proportion respective 3/1 (RMN ¹H).

R_f (AcOEt) = 0,78 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) du mélange** : δ = 1,40 (d, $^3J_{H,H}=6,2\text{Hz}$, 0,8H, CH₃⁴); 1,93 (d, $^3J_{H,H}=6,9\text{Hz}$, 2,2H, CH₃⁴); 2,32/2,43 (2s, 2H, 2OH); 3,59-4,32 (m, 4H, CH^{2,2',3,3'}, CH₂^{1,1'}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) du mélange** : δ = 22,5 (CH₃⁴); 23,5 (CH₃⁴); 30,1 (CH₃³, 2'); 64,9 (CH₂¹); 66,4 (CH₂¹); 71,1 (CH₃³); 76,2 (C²) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3391, 2969, 2927, 2878, 1634, 1446, 1378, 1303, 1174, 1058, 1013, 586 cm⁻¹.

(*S,S*) et (*R,R*)-2,2-diméthyl-4-((*R*)-1-(phenylsulfonyl)propan-2-yl)-1,3-dioxolane, (+/-)-**204**

C₁₄H₂₀O₄S
M. M.: 284,37g/mol
Huile incolore



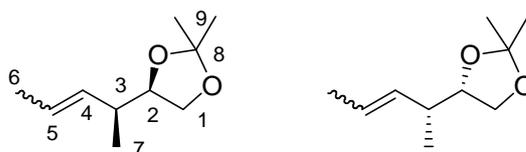
Acétalisation du diol 200

Dans un ballon sec de 25mL, le diol **200** (523,5mg, 2,16mmol, 1éq) est mis en solution dans CH₂Cl₂ (4,3mL) puis le mélange réactionnel est refroidi à 0°C. Le méthoxypropène (0,52mL, 5,40mmol, 2,5éq) est ensuite ajouté, suivi, après 30 minutes, de ACS (25mg, 0,11mmol, 0,05éq), le tout sous flux d'argon. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est versé dans un mélange de CH₂Cl₂ (5mL) et d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3mL). La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (5x1mL) puis les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (1x4mL) puis avec de la saumure (3x5mL) et séchées sur Na₂SO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite pour fournir l'acétal **204** (601mg, 2,11mmol, **97%**).

R_f (hexane/AcOEt : 1/2) = 0,56 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,09 (d, ³J_{H,H}=6,9 Hz, 3H, CH₃⁵); 1,26/1,31 (2s, 6H, CH₃^{7, 8}); 2,28-2,41 (m, 1H, CH³); 2,95 (dd, ²J_{H,H}=14,1Hz, ³J_{H,H}=8,4Hz, 1H, CH⁴); 3,27 (dd, ²J_{H,H}=14,1Hz, ³J_{H,H}=3,7Hz, 1H, CH⁴); 3,57 (dd, ²J_{H,H}=8,4Hz, ³J_{H,H}=6,3Hz, 1H, CH¹); 3,95 (dd, ²J_{H,H}=8,4Hz, ³J_{H,H}=6,7Hz, 1H, CH¹); 4,09-4,16 (m, 1H, CH²); 7,52-7,67 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,89-7,93 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 14,8 (CH₃⁵); 24,7/26,0 (CH₃^{7, 8}); 31,1 (CH³); 58,8 (CH₂⁴); 66,0 (CH₂¹); 77,8 (CH²); 100,2 (C⁶); 127,8/129,3/133,9 (CH^{Ar}); 139,9 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 285 (M+H⁺), 267, 227, 209, 197, 162, 146, 143, 141, 125, 101, 85, 77.

(*S,R*) et (*R*)-2,2-diméthyl-4-((*S*)-pent-3-en-2-yl)-1,3-dioxolane, **206**

C₁₀H₁₈O₂
M. M.: 170,25g/mol
Huile incolore

*Couplage de Julia**Préparation de l'amalgame de sodium*

La préparation est effectuée dans un monocol de 100mL équipé d'une ampoule à addition isobare relié à double rampe vide/argon. Après trois dégazages vide/argon, le montage est flambé sous vide. Le mercure est pesé dans un pillulier, le sodium dans un second. Le sodium est placé dans le bicol puis le mercure est ajouté dans l'ampoule et on dégaze alors trois fois. Le sodium est fondu au décapeur thermique et le mercure est alors ajouté au goutte à goutte. Lorsque l'exothermicité cesse, on laisse refroidir et le ballon est cassé. La croute d'amalgame ainsi recueillie est broyée dans un mortier.

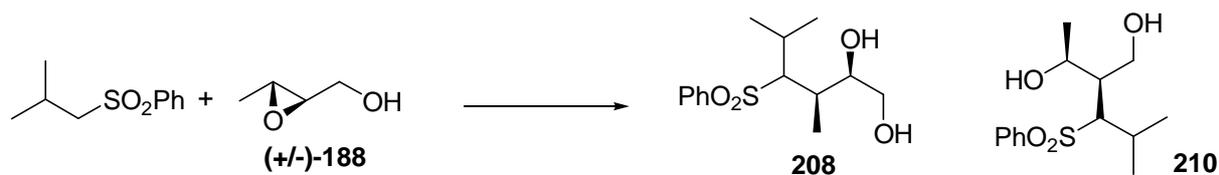
Mode opératoire

Dans un monocol sec de 25mL, une solution de la sulfone **204** (470mg, 1,65mmol, 1éq) dans le THF (8,3mL) est refroidi à -78°C puis une solution de *n*-BuLi 1,3M dans l'hexane (1,33mL, 1,73mmol, 1,05éq) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à -78°C puis le bain est retiré pendant 15 minutes et remplacé de nouveau pendant 15 minutes. L'acétaldéhyde (138µL, 2,47mmol, 2,5éq) est alors ajouté au milieu ; lequel se décolore. La température est laissée remonter à -20°C puis de la 4-DMAP (22mg, 0,18mmol, 0,11éq) et de l'anhydride acétique (0,39mL, 4,12mmol, 2,5éq) sont successivement ajoutés. On agite à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu est alors dilué avec de l'éther (20mL), puis de l'eau (30mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (4x10mL) puis les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (2x8mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour fournir le mélange d'acétoxysulfones **205** (542mg, 1,46mmol, **89%**).

Le mélange précédent (145mg, 0,391mmol, 1éq) est mis en solution dans un mélange de MeOH anhydre (5,3mL) et de THF anhydre (2,5mL) puis on refroidit à -30°C. L'amalgame de sodium (755mg) est alors ajouté sous flux d'argon puis le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante. De l'eau (7mL) et de l'hexane (7mL) sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite à l'hexane (3x4mL) puis les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (1x5mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite (15mmHg, 25°C) et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (hexane) pour fournir le produit **206** (52mg, 0,305mmol, **78%**), lequel est un mélange d'isomères *E* et *Z* (**E-206/Z-206** = 83 : 17 : RMN ¹H)

R_f (hexane/Et₂O : 2/1) = 0,70 (vanilline). **Z/E** : 83/17. **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) Z/E** : 1,05 (d, ³J_{H,H}=6,5Hz, 0,34H, CH₃^{7cis}); 1,06 (d, ³J_{H,H}=6,7Hz, 2,66H, CH₃^{7trans}); 1,34/1,39/1,44 (3s, 6H, CH₃^{9 cis et trans}); 1,62-1,66 (m, 3H, CH₃^{6 cis et trans}); 2,17-2,29 (m, 0,83H, CH^{3 trans}); 2,54-2,66 (m, 0,17H, CH^{3 cis}); 3,54-3,64 (m, 1H, CH^{1 cis et trans}); 3,79-3,96 (m, 2H, CH² et CH^{1 cis et trans}); 5,11-5,15 (m, 0,17H, CH^{4 cis}); 5,21-5,30 (m, 0,83H, CH^{4 trans}); 5,42-5,56 (m, 1H, CH^{5 cis et trans}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) E** : δ = 17,5 (CH₃⁷); 18,4 (CH₃⁶); 25,9/27,1 (CH₃⁹); 41,3 (CH³); 68,3 (CH₂¹); 80,2 (CH²); 109,5 (C⁸); 126,3 (CH⁵); 132,6 (CH⁴) ppm. **Z** : δ = 17,5 (CH₃⁷); 17,9 (CH₃⁶); 25,9/27,1 (CH₃⁹); 36,1 (CH³); 68,4 (CH₂¹); 80,6 (CH²); 109,4 (C⁸); 125,2 (CH⁵); 132,0 (CH⁴) ppm. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 170 (M), 155 (M-CH₃), 125, 109, 101, 90, 84, 73.

Condensation de l'époxyde (+/-)-**188** avec l'isobutylphénylsulfone

Méthode 1 :

Selon le mode opératoire de la méthode 5 décrit pour la synthèse du composé **200** en utilisant du Ti(OiPr)₄, le mélange des diastéréoisomères **208** (332,2mg, 1,16mmol, **79%**) est obtenu sous la forme d'une huile incolore par addition de l'anion de *i*-butylsulfone sur l'époxyde **188** (100mg, 1,16mmol, 1éq).

Méthode 2 :

Dans un bicol de 25mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogénée relié à une double rampe vide/argon, la *i*-butyl phénylsulfone (208,2mg, 1,05mmol, 2,1éq) est mise en solution dans l'éther fraîchement distillé (2,1mL) puis la solution est dégazée trois fois (« freeze and thaw »). Le mélange est refroidi à -78°C puis le *n*-BuLi 1,5M dans l'hexane (0,63mL, 1,05mmol, 2,1éq) est lentement ajouté. Le mélange est agité 15 minutes à -78°C puis le bain est retiré pendant 15 minutes et remplacé pendant 30 minutes. On laisse remonter la température à -40°C et une solution de chlorure de diéthyle aluminium 1M dans le toluène (1mL, 1mmol, 2,1éq) est ajoutée. Le mélange est agité pendant 10 minutes à -40°C puis 20 minutes à 0°C. L'époxyde **188** (44mg, 0,5mmol) est ensuite ajouté en solution dans Et₂O (0,5mL) à 0°C. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de AcOEt (5mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (3mL). Après saturation avec du NaCl, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (5x1mL) puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner un mélange des diols **208** et **210** (73mg, 0,255mmol, **51%**) sous la forme d'une huile incolore avec comme proportion respective 38 et 62% (RMN ¹H). Cependant, nous n'avons pas pu déduire totalement la structure du composé **210**.

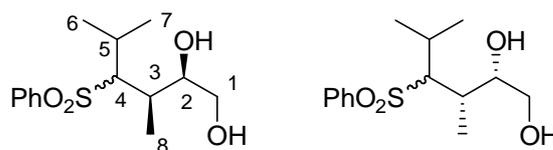
Méthode 3 :

Dans un bicol de 25mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogénée relié à une double rampe vide/argon, l'époxyde **188** (41mg, 0,476mmol, 1éq) est mis en solution dans Et₂O (0,5mL) à -78°C puis on laisse remonter la température à -40°C et une solution de chlorure de diéthyle aluminium 1M dans le toluène (1mL, 1mmol, 2,1éq) est ajoutée. Le mélange est agité pendant 10 minutes à -40°C puis 20 minutes à 0°C. Une solution de l'anion lithié de l'*i*-butylsulfone (2,1éq), préalablement préparé comme précédemment, est ensuite canulé à -40°C. Le mélange est laissé remonter à température

ambiante et après 20 heures d'agitation à cette température, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de AcOEt (5mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (3mL). Après saturation avec du NaCl, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (5x1mL) puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner un mélange des diols diastéréoisomères **208** et **210** (69,3mg, 0,238mmol, **50%**).

(2R,3R) et (2S,3S)-3,5-diméthyl-4-(phénylsulfonyl)hexane-1,2-diol, 208

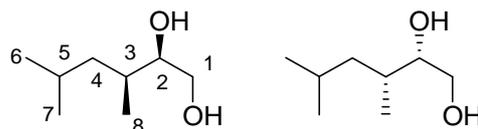
C₁₄H₂₂O₄S
M. M.: 286,39g/mol
Huile incolore



R_f (hexane/AcOEt : 1/2) = 0,22/0,28 (UV/vanilline) (2 migrations). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) diastéréoisomère 1 : δ = 0,83 (d, ³J_{H,H}=6,9Hz, 3H, CH₃⁶); 1,15 (d, ³J_{H,H}=6,9Hz, 3H, CH₃⁷); 1,43 (d, ³J_{H,H}=7,5Hz, 3H, CH₃⁸); 1,98-2,11 (m, 1H, CH³); 2,28-2,36 (m, 1H, CH⁵); 2,43 (ls, 2H, 2 OH); 3,08-3,09 (m, 1H, CH⁴); 3,64 (dd, ²J_{H,H}=11,1Hz, ³J_{H,H}=4,7Hz, 1H, CH¹); 3,75 (dd, ²J_{H,H}=11,1Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, 1H, CH¹); 3,86-3,91 (m, 1H, CH²); 7,55-7,69 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,87-7,94 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) diastéréoisomère 1 :** δ = 11,3 (CH₃⁸); 17,0 (CH₃⁷); 22,1 (CH₃⁶); 28,3 (CH⁵); 33,6 (CH³); 64,7 (CH₂¹); 72,7 (CH⁴); 76,6 (CH²); 128,3/129,3/133,7 (CH^{Ar}); 138,9 (C^{Ar}) ppm. **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) diastéréoisomère 2 :** 1,11 (d, ³J_{H,H}=6,9Hz, 3H, CH₃⁶); 1,17 (d, ³J_{H,H}=6,9Hz, 3H, CH₃⁷); 1,24 (d, ³J_{H,H}=7,1Hz, 3H, CH₃⁸); 2,13-2,26 (m, 2H, CH^{3,5}); 2,56 (ls, 2H, 2 OH); 3,07 (t, ³J_{H,H}=2,2Hz, 1H, CH⁴); 3,46-3,49 (m, 1H, CH₂¹); 4,06-4,15 (m, 1H, CH²); 7,55-7,70 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,89-7,94 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) diastéréoisomère 2 :** δ = 13,8 (CH₃⁸); 20,1 (CH₃⁷); 21,2 (CH₃⁶); 27,9 (CH⁵); 34,6 (CH³); 64,8 (CH₂¹); 72,1 (CH⁴); 72,2 (CH²); 128,2/129,2/133,6 (CH^{Ar}); 139,8 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH₃) :** (m/z) = 304 (M+NH₄⁺), 287 (M+H⁺), 269 (M-OH), 255, 237, 160, 143, 132, 125, 109.

(2R,3S) et (2S,3R)-3,5-diméthylhexane-1,2-diol, (+/-)-209

C₈H₁₈O₂
M. M.: 146,23g/mol
Huile incolore



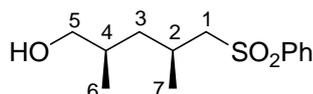
Désulfonylation

Sous atmosphère d'argon, à une solution du mélange des diastéréoisomères **208** (133,7mg, 0,467mmol, 1éq) dans du MeOH anhydre (11,3mL) est ajouté de la tournure de magnésium (95mg, 4mmol, 8,6éq) préalablement activé par chauffage à 110°C pendant 24 heures. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante puis est versé dans un mélange d'AcOEt (10mL) et d'une solution aqueuse d'HCl 1M (3mL). La phase aqueuse est saturée en NaCl et est extraite avec de l'AcOEt (4x1mL). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x5mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner le diol (+/-)-**209** (60,9mg, 0,416mmol, **89%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/3) = 0,34 (UV/vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,84 (d, ³J_{H,H}=6,7Hz, 3H, CH₃⁸); 0,86/0,88 (2d, ³J_{H,H}=6,9Hz, 6H, CH₃^{6,7}); 0,93-1,18 (m, 2H, CH₂⁴); 1,47-1,65 (m, 2H, CH^{3,5}); 3,30-3,62 (m, 5H, CH², CH₂¹, 2 OH) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 14,3 (CH₃⁸); 21,7/23,5 (CH₃^{6,7}); 25,0 (CH⁵); 33,2 (CH³); 42,3 (CH₂⁴); 65,1 (CH₂¹); 76,0 (CH²) ppm.

(2R,4S)-2,4-diméthyl-5-(phénylsulfonyl)pentan-1-ol, (+)-211

C₁₃H₂₀O₃S
M. M.: 256,36g/mol
Huile visqueuse incolore



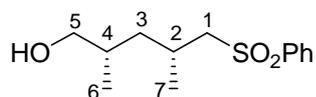
Détritiation

Dans un monocol de 25mL sous atmosphère d'argon, la sulfone (+)-**181** (1,07g, 2,14mmol, 1éq) est mis en suspension dans le MeOH anhydre (5,5mL) puis la résine Amberlyst 15H (100mg/10mmol) est ajouté sous flux d'argon. Le mélange réactionnel est chauffé à 35°C pendant 3 heures puis est un fritté de porosité 3 contenant de la Célite®. Les solides sont lavés plusieurs fois au MeOH. Les filtrats réunis sont évaporés sous pression réduite et le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour fournir l'alcool (+)-**211** (544mg, 2,12mmol, **99%**) sous forme d'une huile incolore visqueuse.

R_f (hexane/AcOEt : 1/2) = 0,37 (UV/vanilline). α_D = +12,0 (c=1, CH₂Cl₂). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,81/1,08 (2d, ³J_{H,H}=6,2Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, 2x3H, CH₃^{6,7}); 0,97-1,08 (m, 1H, CH³); 1,49-1,64 (m, 2H, CH^{3,2}); 1,77 (ls, 1H, OH); 2,10-2,22 (m, 1H, CH⁴); 2,89 (dd, ²J_{H,H}=14,1Hz, ³J_{H,H}=7,5Hz, 1H, CH¹); 3,08 (dd, ²J_{H,H}=14,1Hz, ³J_{H,H}=4,5Hz, 1H, CH¹); 3,41 (d, ³J_{H,H}=5,2Hz, 2H, CH⁵); 7,51-7,92 (2m, 5H, CH^{Ar}) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 17,0/20,9 (CH₃^{6,7}); 26,2/32,9 (CH^{2,4}); 40,6 (CH₂³); 62,3 (CH₂¹); 67,4 (CH₂⁵); 127,8/129,3/133,6 (CH^{Ar}); 140,0 (C^{Ar}) ppm. IR (KBr) : ν = cm⁻¹. SM (IC-NH₃) : (m/z) = 257 (M+H⁺), 239 (M-OH), 225, 209, 183, 161, 143, 125, 115, 110, 97, 77.

(2*S*,4*R*)-2,4-diméthyl-5-(phénylsulfonyl)pentan-1-ol, (-)-211****

C₁₃H₂₀O₃S
M. M.: 256,36g/mol
Huile visqueuse incolore



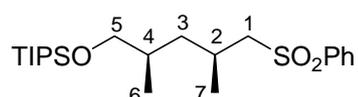
Détritylation

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé (+)-**211** et à partir du dérivé tritylé (-)-**181** (4,5g, 9mmol), on obtient, après chromatographie (gradient AcOEt dans l'hexane), l'alcool (-)-**211** (2,31g, 9mmol, **100%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

$\alpha_D = -12,1$ (c=1, CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (+)-**211**.

((2*R*,4*S*)-2,4-diméthyl-5-(phénylsulfonyl)pentoxy)triisopropylsilane, (+)-212****

C₂₂H₄₀O₃SSi
M. M.: 412,70g/mol
Huile visqueuse incolore



Silylation

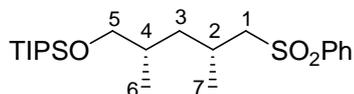
Sous atmosphère d'argon, à une solution de l'alcool (+)-**211** (518mg, 2mmol) et de 2,4,6-collidine (0,67mL, 5mmol, 2,5éq) dans le CH₂Cl₂ (6,7mL) à 0°C est ajouté du TIPSOTf (0,7mL, 2,6mmol, 1,3éq). Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 2 heures. Du CH₂Cl₂ (10mL) et une solution aqueuse de HCl 1M (5mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse de HCl 1M (6mL) et à la saumure (3x10mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour fournir le produit silylé (+)-**212** (818,3mg, 1,98mmol, **98%**)

R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,47 (UV/vanilline). $\alpha_D = +7,0$ (c=1 dans CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : $\delta = 0,76/1,12$ (2d, ³J_{H,H}=6,5Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, 2x3H, CH₃^{6,7}); 0,95-1,08 (m, 21H, 3 CH^{TIPS}, 6 CH₃^{TIPS}); 1,41-1,59 (m, 3H, CH², CH₂³); 2,06-2,19 (m, 1H, CH⁴); 2,87 (dd, ²J_{H,H}=14,2Hz, ³J_{H,H}=8,9Hz, 1H, CH¹); 3,12 (dd, ²J_{H,H}=14,2Hz, ³J_{H,H}=3,2Hz, 1H, CH¹); 3,33-3,45 (m, 2H, CH₂⁵); 7,50-7,95 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : $\delta = 11,9$ (CH^{TIPS}); 16,9/20,9 (CH₃^{6,7}); 18,0 (CH₃^{TIPS}); 26,4/33,3 (CH^{2,4}); 41,0 (CH₂³); 62,3 (CH₂¹); 68,2 (CH₂⁵); 127,8/129,2/133,6 (CH^{Ar}); 140,1 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 3066, 2943, 2866, 1463, 1447, 1384, 1306, 1247, 1150, 1087, 1013, 919, 882, 832,$

782, 736, 688, 601, 535 cm^{-1} . **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 413 (M+H⁺), 369, 255, 239, 191, 163, 149, 135, 115, 97, 77.

((2S,4R)-2,4-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)pentyl)oxytriisopropylsilane, (-)-212

C₂₂H₄₀O₃SSi
M. M.: 412,70g/mol
Huile visqueuse incolore

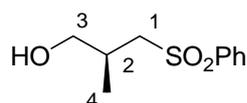


Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé (+)-**212** et à partir de l'alcool (-)-**211** (1,17g, 4,57mmol), on obtient, après chromatographie (gradient AcOEt dans l'hexane), l'alcool (-)-**212** (1,8g, 4,36mmol, **95%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

$\alpha_D = -7,0$ (c=1 dans CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (+)-**212**.

(S)-2-methyl-3-(phenylsulfonyl)propan-1-ol, (+)-213

C₁₀H₁₄O₃S
M. M.: 214,28g/mol
Huile visqueuse incolore



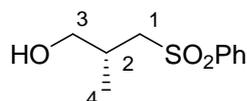
Détritulation de la sulfone (-)-187

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de (+)-**212** et à partir du dérivé tritylé (-)-**187** (3,47g, 7,6mmol), on obtient, après chromatographie (gradient d'AcOEt dans l'hexane), l'alcool (+)-**213** (1,59g, 7,5mmol, **98%**) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,15 (UV/vanilline). $\alpha_D = +20,3$ (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : $\delta = 1,08$ (d, ³J_{H,H}=6,9Hz, 3H, CH₃⁴); 2,05 (ls, 1H, OH); 2,24-2,36 (m, 1H, CH²); 2,96 (dd, ²J_{H,H}=14,1Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, 1H, CH¹); 3,36 (dd, ²J_{H,H}=14,1Hz, ³J_{H,H}=5,9Hz, 1H, CH¹); 3,48 (dd, ²J_{H,H}=11,0Hz, ³J_{H,H}=6,4Hz, 1H, CH³); 3,70 (dd, ²J_{H,H}=11,0Hz, ³J_{H,H}=4,8Hz, 1H, CH³); 7,53-7,68 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,88-7,93 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : $\delta = 17,1$ (CH₃⁴); 31,5 (CH²); 59,3 (CH₂¹); 66,2 (CH₂³); 127,8/129,3/133,7 (CH^{Ar}); 139,9 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 3500, 3065, 2966, 2860, 1585, 1447, 1403, 1303, 1147, 1085, 991, 837, 786, 720 \text{ cm}^{-1}$. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 215 (M+H⁺), 197, 184, 143, 125, 94, 78, 55.

(R)-2-methyl-3-(phenylsulfonyl)propan-1-ol, (-)-213

C₁₀H₁₄O₃S
M. M.: 214,28g/mol
Huile visqueuse incolore



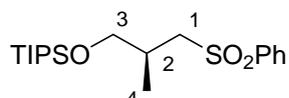
Détritylation

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de (+)-**211** et à partir du dérivé tritylé (+)-**187** (4,11g, 9mmol), on obtient, après chromatographie (gradient d'AcOEt dans l'hexane), l'alcool (-)-**213** (1,93g, 9mmol, **100%**) sous forme d'une huile incolore.

$\alpha_D = -20,3$ (c=1, CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (+)-**213**.

(S)-triisopropyl(2-méthyl-3-(phenylsulfonyl)propoxy)silane, (+)-**214**

C₁₉H₃₄O₃SSi
M. M.: 370,62g/mol
Huile visqueuse incolore



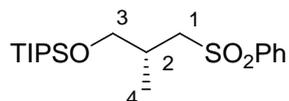
Silylation

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de (+)-**212** et à partir de l'alcool (+)-**213** (1,4g, 6,5mmol), on obtient, après chromatographie (gradient AcOEt dans l'hexane), le composé (+)-**214** (2,3g, 6,2mmol, **95%**) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,68 (UV/vanilline). $\alpha_D = +5,2$ (c=1 dans CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : $\delta = 0,96-1,06$ (m, 21H, 3 CH^{TIPS}, 6 CH₃^{TIPS}); 1,08 (d, ³J_{H,H}=6,8Hz, 3H, CH₃⁴); 2,12-2,26 (m, 1H, CH²); 2,86 (dd, ²J_{H,H}=14,2 Hz, ³J_{H,H}=8,1Hz, 1H, CH¹); 3,14-3,51 (m, 2H, CH¹, CH³); 3,65 (dd, ²J_{H,H}=9,7 Hz, ³J_{H,H}=4,8Hz, 1H, CH³); 7,50-7,68 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,88-7,94 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : $\delta = 11,8$ (CH₃^{TIPS}); 17,7 (CH₃⁴); 17,9 (CH^{TIPS}); 31,9 (CH²); 59,0 (CH₂¹); 66,9 (CH₂³); 127,9/129,2/133,5 (CH^{Ar}); 140,0 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 3436, 2943, 2866, 1587, 1447, 1403, 1384, 1306, 1150, 1085, 1026, 882, 837, 791, 688$ cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 371 (M+H⁺), 329, 327, 255, 191, 166, 149, 121, 94, 77, 59.

(R)-triisopropyl(2-méthyl-3-(phenylsulfonyl)propoxy)silane, (-)-**214**

C₁₉H₃₄O₃SSi
M. M.: 370,62g/mol
Huile visqueuse incolore



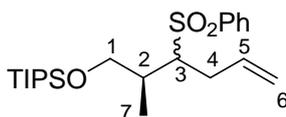
Silylation

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de (+)-**212** et à partir de l'alcool (-)-**213** (1,93g, 9mmol), on obtient, après chromatographie (gradient AcOEt dans l'hexane), le composé (-)-**214** (3,17g, 8,55mmol, **95%**) sous forme d'une huile incolore.

$\alpha_D = -5,3$ (c=1, CH₂Cl₂). CCM et RMN comme (+)-**214**.

(S)-triisopropyl-(2-méthyl-3-(phenylsulfonyl)hex-5-enyloxy)silane, **215**

C₂₂H₃₈O₃SSi
M. M.: 410,69g/mol
Huile incolore



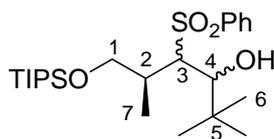
*Condensation de la sulfone (+)-**214** avec le bromure d'allyle*

Dans un tube rodé de 5mL équipé d'un septum et relié à une rampe d'argon, la sulfone (-)-**214** (52mg, 0,14mmol, 1éq) est mise en solution dans du THF fraîchement distillé (700µL) puis la solution est dégazée trois fois (« freeze and thaw »). Le mélange est refroidi à -78°C puis le *n*-BuLi 1,4M dans l'hexane (109µL, 0,154mmol, 1,1éq) est lentement ajouté. Le mélange devient jaune et est agité 40 minutes à -78°C puis du HMPA (27µL, 0,154mmol, 1,1éq) est ajouté. Le mélange est agité 10 minutes supplémentaires à -78°C et le bromure d'allyle (18,1µL, 0,21mmol, 1,5éq) est ajouté. Après 2 heures d'agitation à -78°C, un mélange d'une solution aqueuse de HCl 1M (0,5mL) et d'éther (2mL) est ajouté au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite à l'éther (4x0,5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner le mélange des hydroxysulfones **215** (49mg, 0,12mmol, **85%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 4/1) = 0,65 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,89-1,23 (m, 24H, CH₃⁷, 3CH^{TIPS}, 6CH₃^{TIPS}); 2,22-2,78 (3m, 3H, CH², CH₂⁴); 3,37-4,06 (m, 3H, CH₂¹, CH³); 4,90-5,09 (m, 2H, CH₂⁶); 5,44-5,79 (m, 1H, CH⁵); 7,48-7,94 (2m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 10,7/11,8/11,9/12,9 (CH^{TIPS}, CH₃^{TIPS}); 17,9/18,0 (CH₃⁷); 25,6/26,5 (CH^{TIPS}); 27,4/31,4 (CH₂⁴); 34,7/36,6 (CH²); 63,0/63,5 (CH³); 65,4/65,5 (CH₂¹); 116,9/117,9 (CH₂⁶); 128,3/128,6/129,0/133,0 (CH^{Ar}); 134,2/135,4 (CH⁵); 142,1 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3068, 2943, 2866, 1640, 1586, 1463, 1447, 1305, 1148, 1085, 997, 917, 882, 793, 689, 619 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 411 (M+H⁺), 367, 327, 255, 237, 208, 166, 125, 95.

(S)-2,2,5-triméthyl-4-(phenylsulfonyl)-6-(triisopropylsilyloxy)hexan-3-ol, **316**

C₂₄H₄₄O₄SSi
M. M.: 456,75g/mol
Huile incolore

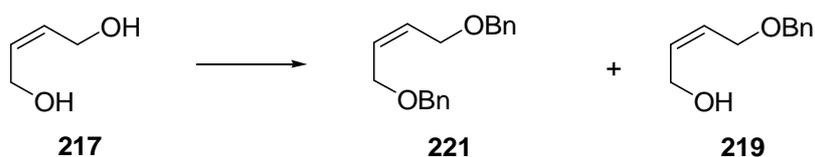


Condensation de la sulfone (+)-**214** avec le pivalaldéhyde

Dans un tube rodé de 5mL équipé d'un septum et relié à une rampe d'argon, la sulfone (+)-**214** (50mg, 0,135mmol, 1éq) est mise en solution dans du THF fraîchement distillé (260µL) puis la solution est dégazée trois fois (« freeze and thaw »). Le mélange est refroidi à -78°C puis le *n*-BuLi 1,41M dans l'hexane (191µL, 0,27mmol, 2éq) est lentement ajouté. Le mélange devient jaune et est agité 1 heure à -78°C puis le pivalaldéhyde (14,6µL, 0,135mmol, 1éq) est ajouté. La température du bain est laissé remonter à -30°C puis un mélange d'une solution aqueuse de HCl 1M (0,5mL) et de AcOEt (2mL) est ajouté au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (4x0,5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner le mélange des hydroxysulfones **316** (33mg, 0,072mmol, **53%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : **3/1**) = 0,48/0,52 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,32-1,12 (m, 30H, CH₃⁷, 3CH^{TIPS}, 3CH₃^{tBu}, 6CH₃^{TIPS}); 1,13 (ls, 1H, OH); 1,78-2,06 (m, 1H, CH²); 3,08-3,91 (m, 4H, CH³, CH⁴, CH³); 7,50-7,68 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,88-7,94 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 11,6/11,9 (CH₃^{TIPS}); 17,9/18,0 (CH₃⁷); 25,6/26,5 (CH^{TIPS}); 36,4 (C^{tBu}); 36,8/41,2 (CH²); 63,4/64,1 (CH³); 64,3/65,9 (CH₂¹); 78,2 (CH⁴); 128,4/128,6/129,0/133,0 (CH^{Ar}); 142,2 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3436, 2943, 2866, 1587, 1447, 1403, 1384, 1306, 1150, 1085, 1026, 882, 837, 791, 688 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 457 (M+H⁺), 439 (M-OH), 413, 371, 327, 300, 283, 271, 255, 225, 141, 123.

Monobenzylation du diol **217**

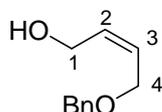


Dans un bicol de 250mL équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à l'argon, le NaH 60% dans l'huile (2,27g, 56,7mmol, 1éq) est introduit puis lavé avec du pentane (3x15mL), séché sous vide (0,1mmHg) et mis en suspension dans du THF anhydre (85mL). Le *Z*-butènediol **217** (5g, 56,7mmol)

en solution dans THF (30mL) est ensuite ajouté goutte à goutte à la suspension. Le milieu se colore en jaune puis le mélange est agité 30 minutes à température ambiante. Le bromure de benzyle (6,75mL, 56,7mmol, 1éq) est alors ajouté puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures. Un mélange de Et₂O (50mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (20mL) est ajouté. Après quelques minutes d'agitation, puis décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (4x10mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner successivement le produit dibenzylé **221** (2,6g, 9,7mmol, **17%**) et monobenzylé **219** (5g, 28mmol, **49%**), tous les deux sous formes d'huiles incolores.

(Z)-4-(benzyloxy)but-2-en-1-ol, 219

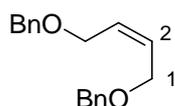
C₁₁H₁₄O₂
M. M.: 178,23g/mol
Huile incolore



R_f (hexane/AcOEt : 1/2) = 0,88 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 2,03 (ls, 1H, OH); 4,09 (d, ³J_{H,H}=5,8Hz, 2H, CH₂⁴); 4,16 (d, ³J_{H,H}=6,0Hz, 2H, CH₂¹); 4,52 (s, 2H, CH₂^{Bn}); 5,68-5,88 (m, 2H, CH^{2,3}); 7,27-7,39 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 58,7 (CH₂¹); 65,6 (CH₂⁴); 72,5 (CH₂^{Bn}); 127,7/127,9/128,4 (CH^{Ar}); 128,2/129,5 (CH^{2,3}); 137,8 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr) : ν** = 3368, 2959, 1605, 1454, 1092, 736, 698 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃) : (m/z)** = 178 (M), 160 (M-OH), 143, 107, 105, 91, 65, 54.

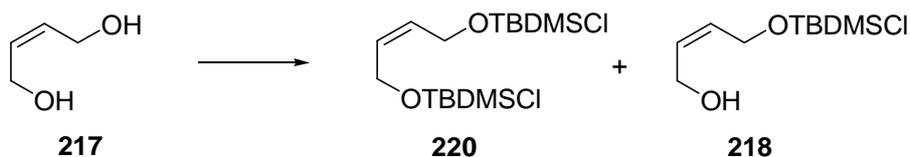
(Z)-1-((4-(benzyloxy)but-2-enyloxy)methyl)benzene, 221

C₁₈H₂₀O₂
M. M.: 268,35g/mol
Huile incolore



R_f (hexane/AcOEt : 1/2) = 0,70 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 4,09 (d, ³J_{H,H}=4,7Hz, 4H, 2 CH₂¹); 4,51 (s, 4H, 2 CH₂^{Bn}); 5,81 (m_c, 2H, 2 CH²); 7,20-7,33 (m, 10H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 65,7 (CH₂¹); 72,2 (CH₂^{Bn}); 127,6/127,8/128,4 (CH^{Ar}); 129,5 (CH²); 138,1 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr) : ν** = 3063, 3029, 2855, 1605, 1495, 1454, 1091, 1073, 735, 697 cm⁻¹.

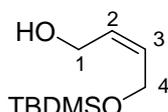
Monosilylation du diol 217



Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de **219** et à partir du diol **217** (5g, 56,7mmol) et de TBDMSCl (8,55g, 56,7mmol, 1éq), on obtient successivement, après séparation par chromatographie (AcOEt/hexane), le produit disilylé **220** (3,05g, 9,6mmol, **17%**) et le dérivé monosilylé **218** (8,35g, 41,3mmol, **73%**), tous deux sous forme d'huiles incolores.

(Z)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-ol, 218

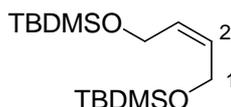
C₁₀H₂₂O₂Si
M. M.: 202,37g/mol
Huile incolore



R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,58 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,08 (s, 6H, 2 CH₃Si); 0,90 (s, 9H, 3 CH₃^{tBu}); 2,26 (ls, 1H, OH); 4,18 (d, ³J_{H,H}=4,9Hz, 2H, CH₂⁴); 4,25 (d, ³J_{H,H}=4,4Hz, 2H, CH₂¹); 5,61-5,74 (m, 2H, CH^{2,3}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -5,2 (CH₃Si); 18,3 (C^{tBu}); 25,9 (CH₃^{tBu}); 58,8 (CH₂¹); 59,6 (CH₂⁴); 130,1/131,3 (CH^{2,3}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3350, 2956, 2930, 2858, 1634, 1472, 1255, 1088, 1035, 837, 776 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 202 (M), 185 (M-OH), 171, 145, 127, 115, 75.

(Z)-1,4-bis(tert-butyldimethylsilyloxy)but-2-ene, 220

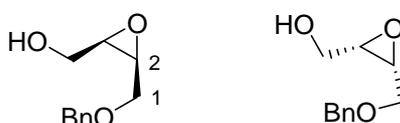
C₁₆H₃₆O₂Si₂
M. M.: 316,63g/mol
Huile incolore



R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,86 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,07 (s, 12H, 4 CH₃Si); 0,90 (s, 18H, 6 CH₃^{tBu}); 4,23 (d, ³J_{H,H}=3,4Hz, 4H, CH₂¹); 5,55 (t, ³J_{H,H}=3,4Hz, 2H, CH₂²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -5,2 (CH₃Si); 18,3 (C^{tBu}); 25,9 (CH₃^{tBu}); 59,6 (CH₂¹); 130,2 (CH²) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3026, 2956, 2930, 2858, 1472, 1406, 1361, 1255, 1086, 1035, 836, 776 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 316 (M), 259, 189, 147.

(2R,3S) et ((2S,3R)-3-(benzyloxymethyl)oxiran-2-yl)methanol, (+/-)-223

C₁₁H₁₄O₃
M. M.: 194,23g/mol
Huile incolore



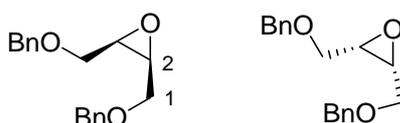
Epoxydation de **219**

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de **195** et à partir de l'alcool allylique **219** (4,0g, 22,4mmol, 1éq), on obtient, après chromatographie (gradient AcOEt dans l'hexane), l'époxyde **223** (3,83g, 19,7mmol, **88%**) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/3) = 0,31 (UV/vanilline). RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 2,19 (ls, 1H, OH); 3,17-3,32 (m, 2H, $\text{CH}_2^{2,3}$); 3,61-3,77 (m, 4H, $\text{CH}_2^{1,4}$); 4,57 (2d, $^3J_{\text{H,H}}=11,7\text{Hz}$, 2H, CH_2^{Bn}); 7,27-7,40 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 54,7/55,6 ($\text{CH}_2^{2,3}$); 60,7 (CH_2^1); 68,0 (CH_2^4); 73,5 (CH_2^{Bn}); 127,8/128,0/128,5 (CH^{Ar}); 137,4 (C^{Ar}) ppm. IR (KBr) : ν = 3434, 2865, 1604, 1496, 1453, 1384, 1257, 1207, 1093, 1030, 881, 846, 741, 699 cm^{-1} . SM (IC- NH_3) : (m/z) = 194 (M), 193, 175, 159, 145, 133, 107, 91, 78, 65, 57.

(2S,3R) et (2R,3S)-2,3-bis(benzyloxymethyl)oxirane, (+/-)-222

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$
M. M.: 284,35g/mol
Huile incolore

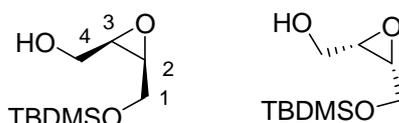
Epoxydation de **221**

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de **195** et à partir de **221** (2,5g, 9,3mmol), on obtient, après chromatographie (gradient AcOEt dans l'hexane), l'époxyde **222** (2,27g, 8,0mmol, **86%**) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/3) = 0,81 (UV/vanilline). RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 3,23-3,33 (m, 2H, CH_2); 3,54 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=11,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,5\text{Hz}$, 2H, CH_2^1); 3,70 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=11,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,5\text{Hz}$, 2H, CH_2^1); 4,57 (2d, $^3J_{\text{H,H}}=11,8\text{Hz}$, 4H, CH_2^{Bn}); 7,27-7,40 (m, 10H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 54,4 (CH_2^2); 68,0 (CH_2^1); 73,2 (CH_2^{Bn}); 127,7/128,8/128,4 (CH^{Ar}); 137,7 (C^{Ar}) ppm. IR (KBr) : ν = 3030, 2859, 1496, 1454, 1369, 1255, 1205, 1094, 738, 698 cm^{-1} . SM (IC- NH_3) : (m/z) = 284 (M), 193 (M-Bn), 181, 163, 145, 133, 107, 91, 65.

(2R,3S) et ((2S,3R)-3-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)methyl)oxiran-2-yl)methanol, (+/-)-224

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$
M. M.: 218,37g/mol
Huile incolore

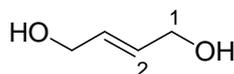
Epoxydation de **218**

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de **195** et à partir de l'alcool allylique **218** (8,35g, 41,2mmol, 1éq), on obtient, après purification par chromatographie (gradient AcOEt dans l'hexane), l'époxyde **224** (8,45g, 38,7mmol, **94%**) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,52 (UV/vanilline). RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 0,07/0,08 (2s, 6H, 2 CH_3Si); 0,88/0,89 (2s, 9H, 3 CH_3^{tBu}); 2,37 (1s, 1H, OH); 3,14-3,25 (m, 2H, $\text{CH}_2^{2,3}$); 3,67-3,93 (2m, 4H, $\text{CH}_2^{1,4}$) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = -5,3/-5,4 (2 CH_3Si); 18,2 (C^{tBu}); 25,7 (CH_3^{tBu}); 55,9/56,3 ($\text{CH}_2^{2,3}$); 60,8/61,5 ($\text{CH}_2^{1,4}$) ppm. IR (KBr) : ν = 3434, 2955, 2930, 2858, 1598, 1472, 1258, 1100, 1047, 837, 778 cm^{-1} . SM (IC- NH_3) : (m/z) = 218 (M), 201 (M-OH), 187, 159, 143, 131, 117, 101, 89, 75, 59.

(E)-but-2-ene-1,4-diol, 226

$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$
M. M.: 88,11g/mol
Huile incolore

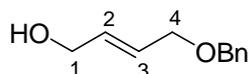


Dans un tricol de 500mL muni d'un réfrigérant relié à une double rampe vide/argon, d'une ampoule à addition isobare et d'un septum, du LiAlH_4 (9,7g, 255mmol, 2,2éq) est mis en suspension dans du THF anhydre (110mL) à 0°C sous argon. Le 2-butyne-1,4-diol (10g, 116mmol, 1éq) dissout dans du THF (70mL) est ajouté au goutte à goutte via l'ampoule. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, une solution saturée de Na_2SO_4 est ajoutée très doucement, la solution devient blanc opaque. La solution est filtrée sur Célite[®], et les solides sont abondamment lavés avec de l'éther chaud. Les filtrats réunies sont séchés sur MgSO_4 . On filtre sur papier puis concentrés sous pression réduite. Le produit brut obtenu est distillé sous pression réduite pour donner **226** sous forme d'une huile incolore (7,08g, 80,45mmol, **71 %**)

R_f (AcOEt : 1/1) = 0,20 (KMnO_4). Eb ($^\circ\text{C}$, 0,3mmHg) = 82. RMN ^1H (300MHz, DMSO) : δ = 3,92 (m, 4H, CH_2^1); 4,64 (t, $^3J_{\text{H,H}}=5,5\text{Hz}$, 2H, OH); 5,67 (t, $^3J_{\text{H,H}}=1,1\text{Hz}$, 2H, CH_2^2) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, DMSO) : δ = 61 (CH_2^1); 130 (CH_2^2) ppm.

(E)-4-(benzyloxy)but-2-en-1-ol, 227

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$
M. M.: 178,23g/mol
Huile incolore



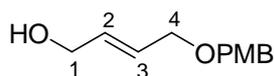
Monobenzylation du diol **226**

Dans un bicol de 100mL équipé d'un septum et relié à une double rampe vide /argon, le (*E*)-2-butène-1,4-diol **226** (1,06g, 12mmol, 1éq) est mis en solution dans du CH₂Cl₂ (25mL) sous argon. Ag₂O commercial (2,77g, 12mmol, 1éq) et le bromure de benzyle (1,56mL, 13,25mmol, 1,1éq) sont ensuite introduits successivement, sous d'argon, à température ambiante. Après 2 jours d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice (Et₂O). Après concentration du filtrat sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'Et₂O dans l'hexane) pour donner **227** sous forme d'une huile incolore (1,77g, 9,93mmol, **83%**).

R_f (hexane/AcOEt : 1/2) = 0,33 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 4,04-4,20 (m, 4H, CH₂^{1, 4}); 4,53 (s, 2H, CH₂^{Bn}); 5,75-5,90 (m, 2H, CH^{2, 3}); 7,27-7,40 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 63,2 (CH₂¹); 70,2 (CH₂⁴); 72,5 (CH₂^{Bn}); 127,8/127,9/128,5 (CH^{Ar}); 128,1/132,3 (CH₂^{2, 3}); 138,3 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3391, 3030, 2857, 1634, 1496, 1454, 1361, 1255, 1207, 1095, 1006, 739, 698 cm⁻¹.

(*E*)-4-(4-methoxybenzyloxy)but-2-en-1-ol, **228**

C₁₂H₁₆O₃
M. M.: 208,25g/mol
 Huile incolore

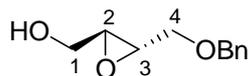


Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de **223**, l'alcool **228** (2,5g, 12mmol, **45%**) est obtenu sous forme d'une huile incolore à partir du diol **226** (2,34g, 26,5mmol, 1éq), de TBAI (98mg, 0,26mmol, 0,01éq) et de PMBCl (3,61, 26,5mmol, 1éq). (Le TBAI est ajouté juste avant PMBCl)

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,26 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,89 (ls, 1H, OH); 3,79 (s, 3H, CH₃^{PMB}); 3,99 (d, ³J_{H,H}=4,7Hz, CH₂¹); 4,13 (d, ³J_{H,H}=4,3Hz, CH₂⁴); 4,44 (s, 2H, CH₂^{PMB}); 5,78-5,93 (m, 2H, CH^{2, 3}); 6,87/7,26 (2d, ³J_{H,H}=8,4Hz, 4H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 55,2 (CH₃^{PMB}); 62,9 (CH₂¹); 69,7 (CH₂⁴); 71,9 (CH₂^{PMB}); 113,7/129,3 (CH^{Ar}); 127,8/132,2 (CH^{2, 3}); 130,2/159,2 (C^{Ar}) ppm

((2*S*,3*S*)-3-(benzyloxymethyl)oxiran-2-yl)methanol, (-)-229****

C₁₁H₁₄O₃
M. M.: 194,23g/mol
 Huile incolore



Epoxydation de Sharpless de l'alcool 227

Dans un bicol sec de 50mL muni d'une ampoule à addition isobare et d'un tube en T avec septum et relié à une rampe vide/argon, du tamis moléculaire¹ 3Å en poudre (432mg) est chauffé sous

vide au décapeur thermique pendant 5 minutes. Le montage est laissé refroidir sous vide puis du CH_2Cl_2 (25mL) est ajouté sous argon. Le milieu est refroidi à -25°C puis le $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ fraîchement distillé (0,332mL, 1,12mmol, 0,2éq) est ajouté suivi du L-(+) diisopropyle tartrate, également distillé, (0,318 mL, 1,51mmol, 0,27éq). Le mélange réactionnel est agité 15 minutes à -25°C puis le *t*-BuOOH est additionné, via l'ampoule, au goutte à goutte. L'ampoule est ensuite rincée avec du CH_2Cl_2 (1mL). Le mélange est agité 45 minutes à -25°C puis l'alcool **227** (1,0g, 5,61mmol) en solution dans le CH_2Cl_2 (6,5mL) est additionné à -25°C . Le mélange réactionnel est ensuite placé au congélateur pendant 5 jours (-30°C). Du Me_2S (0,15mL) et une solution aqueuse à 10% d'acide tartrique (7mL) sont ajoutés successivement à -25°C . La température est laissée remonter à l'ambiante et le mélange est agité pendant 3 heures. Les 2 phases sont ensuite séparées et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (4x5mL). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à pH neutre puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner l'époxyde **229** sous la forme d'une huile incolore (1,04g, 5,17mmol, **92%**).

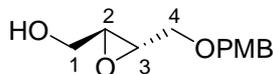
1- Le tamis moléculaire est préalablement activé par chauffage pendant une nuit dans un four à $300-400^\circ\text{C}$

2- CH_2Cl_2 est fraîchement distillé sur CaH_2

R_f (hexane/ CH_2Cl_2 : 4/1) = 0,20 (UV/vanilline). $\alpha_D = -22,1$ ($c=1$, CHCl_3). RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 1,63 (ls, 1H, OH); 3,11/3,25 (2m_c, 1H, $\text{CH}^{2,3}$); 3,52 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=11,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=5,4\text{Hz}$, 1H, CH_2^4); 3,61-3,70 (m, 1H, CH_2^1); 3,77 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=11,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=3,0\text{Hz}$, 1H, CH_2^4); 3,90-3,95 (2m, 1H, CH_2^1); 4,57/4,59 (2d, $^2J_{\text{H,H}}=11,9\text{Hz}$, 2H, CH_2^{Bn}); 7,27-7,39 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 54,7/55,6 ($\text{CH}^{2,3}$); 60,7 (CH_2^1); 68,10 (CH_2^4); 73,5 (CH_2^{Bn}); 127,8/128,0/128,5/129,54 (CH^{Ar}); 137,43 (C^{Ar}) ppm.

((2*S*,3*S*)-3-((4-methoxybenzyloxy)methyl)oxiran-2-yl)methanol, (-)-**230**

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$
M. M.: 224,25g/mol
Solide blanc



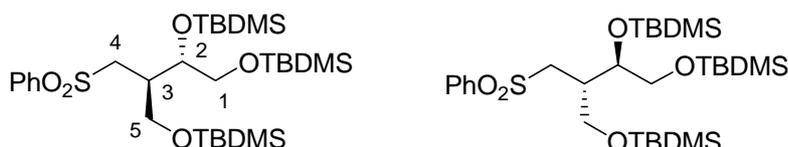
Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de (-)-**229**, l'époxyde (-)-**230** (2,27g, 8,0mmol, **86%**) est obtenu sous forme d'une huile incolore à partir de l'alcool allylique **228** (2,5g, 9,3mmol, 1éq). Cet époxyde est purifié par recristallisation dans de l'isopropyl éther à chaud.

R_f (hexane/AcOEt : 1/3) = 0,30 (UV/vanilline). $\alpha_D = -27,5$ ($c=1$, CHCl_3) (litt.=-27,4)³²¹. F ($^\circ\text{C}$) = 37°C (litt. =36-37)³²¹. RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 2,76 (ls, 1H, OH); 3,04/3,18 (2m, 2x1H, $\text{CH}^{2,3}$); 3,46 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=11,5\text{Hz}$, , 1H, CH_2^1); 3,58 (d, $J=11,5\text{Hz}$, 1H CH_2^4); 3,71 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=11,5\text{Hz}$,

$^3J_{H,H}=3,0\text{Hz}$, 1H, CH_2^1); 3,78 (s, 3H, CH_3^{PMB}); 3,86 (d, $^3J_{H,H}=12,6\text{Hz}$, 1H, CH_2^4); 4,47/4,51 (2d, $^2J_{H,H}=11,6\text{Hz}$, 2x1H, CH_2^{Bn}); 6,87/7,26 (2d, $^3J_{H,H}=8,4\text{Hz}$, 4H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : $\delta = 54,3/55,9$ ($\text{CH}_2^{2,3}$); 55,2 (CH_3^{PMB}); 61,3 (CH_2^1); 69,4 (CH_2^4); 72,9 (CH_2^{PMB}); 113,8/129,4 (CH^{Ar}); 129,8/159,3 (C^{Ar}) ppm.

(2*S*,3*R*) et 1-((2*R*,3*S*)-3,4-bis(tert-butylidimethylsilyloxy)-2-((tert-butylidimethylsilyloxy)methyl)butyl sulfonyl)benzene, (+/-)-**231**

$\text{C}_{29}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}_3$
M. M.: 603,09g/mol
Huile incolore



Condensation PhSO_2CH_3 -époxyde (+/-)-**223** ; silylation

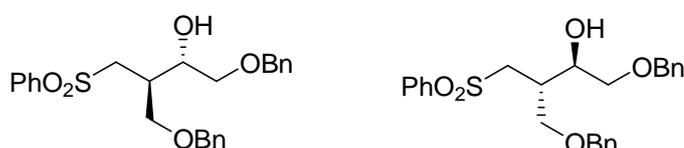
Dans un bicol de 25mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogénée relié à une double rampe vide/argon, la phényl méthylsulfone (328mg, 2,1mmol, 2,1éq) est mise en solution dans du THF fraîchement distillé (4,2mL) puis la solution est dégazée trois fois (freeze and thaw). Le mélange est refroidi à -78°C puis le *n*-BuLi 1,4M dans l'hexane (1,5mL, 2,1mmol, 2,1éq) est lentement ajouté. Le mélange est agité 1 heure à -78°C puis du HMPA distillé (365 μL , 2,1mmol, 2,1éq) est ajouté et le mélange est de nouveau agité pendant 1 heure à -78°C . L'époxyde (+/-)-**223** (218,4mg, 1mmol, 1éq) dans du THF anhydre (2mL) est ensuite ajouté à -78°C puis on laisse le bain d'acétone/carboglance se réchauffer. Après retour à température ambiante (6 heures de réaction), le milieu réactionnel est versé dans un mélange de AcOEt (15mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (5mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (4x3mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner un mélange de produits diversement silylés (96mg ; RMN ^1H) sous la forme d'une huile incolore.

Cette huile obtenue est mise en solution dans du DMF anhydre (1mL) puis du TBDMSCl (128,7mg, 0,854mmol) et de la 2,4,6-collidine (128,7mg, 0,854mmol) sont ajoutés. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de Et_2O (5mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (1,5mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (4x0,5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient Et_2O dans l'hexane) pour fournir le produit **231** (102mg, 0,17mmol, **17%** (2 étapes)) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,83 (UV/vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = -0,01/0,01/0,02 (3s, 18H, 6 CH₃Si); 0,83/0,85 (2s, 27H, 9CH₃^{tbu}); 2,17-2,28 (m, 1H, CH³); 2,97 (dd, ²J_{H,H}=14,8Hz, ³J_{H,H}=8,4Hz, 1H, CH⁴); 3,27-3,39 (m, 2H, CH⁴, CH¹); 3,46 (dd, ²J_{H,H}=10,5Hz, ³J_{H,H}=5,4Hz, 1H, CH¹); 3,59 (dd, ²J_{H,H}=9,9Hz, ³J_{H,H}=8,2Hz, 1H, CH⁵); 3,76 (dd, ²J_{H,H}=9,9Hz, ³J_{H,H}=4,7Hz, 1H, CH⁵); 3,94-4,01 (m, 1H, CH²); 7,49-7,92 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) :** δ = -5,4/-5,1/-4,3 (6 CH₃Si); 18,0/18,2 (3 C^{tbu}); 25,8/25,9 (9 CH₃^{tbu}); 39,1 (CH³); 52,9 (CH₂⁴); 60,9/64,7 (CH₂^{1, 5}); 70,5 (CH²); 127,5/129,2/133,4 (CH^{Ar}); 139,7 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr) :** ν = 2955, 2929, 2857, 1471, 1389, 1319, 1256, 1147, 1085, 1005, 836, 777, 689, 595, 533 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃) :** (m/z) = 604 (M+H⁺), 546, 471, 413, 339, 273, 199, 132, 90, 73.

(2S,3R) et (2R,3S)-1-(benzyloxy)-3-(benzyloxymethyl)-4-(phenylsulfonyl)butan-2-ol, (+/-)-232

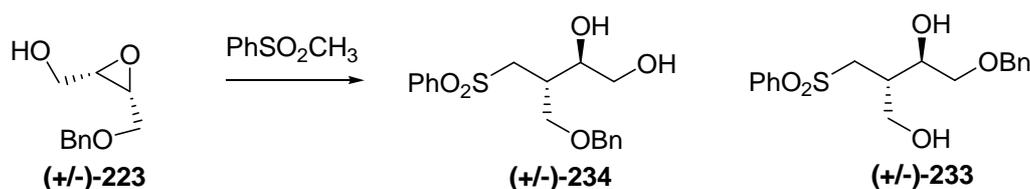
C₂₅H₂₈O₅S
M. M.: 440,55g/mol
Huile incolore



Selon la méthode utilisée pour la synthèse de (+/-)-**200** (méthode 7), l'alcool (+/-)-**232** (148mg, 0,336mmol, **67%**) est obtenu sous forme d'une huile incolore à partir de l'époxyde (+/-)-**222** (142,2mg, 0,5mmol, 1éq), de méthyl phénylsulfone (94mg, 0,6mmol, 1,2éq) et de BF₃.Et₂O (76μL, 0,6mmol, 1,2éq). L'époxyde (+/-)-**222** non réagi (32mg, 0,11mmol, **22%**) est aussi récupéré.

R_f (hexane/AcOEt : 1/2) = 0,66 (UV/vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 2,43-2,52 (m, 1H, CH³); 2,78 (ld, ³J_{H,H}=4,1Hz, 1H, OH); 3,33 (dd, ²J_{H,H}=14,7Hz, ³J_{H,H}=8,3Hz, 1H, CH⁴); 3,39-3,48 (m, 3H, CH⁴, CH₂¹); 3,61 (dd, ²J_{H,H}=9,6Hz, ³J_{H,H}=3,5Hz, 1H, CH⁵); 3,77 (dd, ²J_{H,H}=9,6Hz, ³J_{H,H}=4,5Hz, 1H, CH⁵); 3,94-4,03 (m, 1H, CH²); 7,24-7,40 (m, 10H, CH^{Ar}); 7,49-7,99 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) :** δ = 36,6 (CH³); 52,9 (CH₂⁴); 70,6/71,4 (CH₂^{1, 5}); 71,1 (CH²); 73,4 (CH₂^{Bn}); 127,3/127,7/127,8/128,4/129,2/133,5 (CH^{Ar}); 137,6/139,7 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr) :** ν = 3500, 3063, 2865, 1585, 1496, 1447, 1408, 1362, 1305, 1148, 1086, 745, 698, 539 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃) :** (m/z) = 458 (M+NH₄⁺), 441 (M+H⁺), 368, 333, 278, 261, 243, 225, 198, 181, 108, 91.

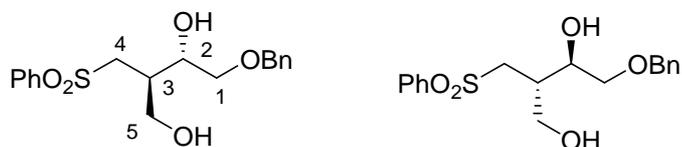
Condensation de l'anion de la méthyl phénylsulfone sur l'époxyde (+/-)-223



Dans un bicol de 25mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogénée reliée à une rampe vide/argon, la phényl méthylsulfone (390mg, 2,5mmol, 2,5éq) est mise en solution dans du THF fraîchement distillé (5mL) puis la solution est dégazée trois fois (« freeze and thaw »). Le mélange est refroidi à -78°C puis le *n*-BuLi 1,4M dans l'hexane (1,8mL, 2,5mmol, 2,5éq) est lentement ajouté. Le mélange est agité 1 heure à -78°C suivi de HMPA distillé (434µL, 2,5mmol, 2,5éq) est ajouté et le mélange est de nouveau agité pendant 30 minutes à -78°C. L'époxyde **223** (194mg, 1mmol, 1éq) en solution dans du THF anhydre (1mL) est ensuite ajouté à -78°C puis on laisse la température du bain se réchauffer. A -40°C, le milieu réactionnel devient rouge et à 0°C la réaction est terminée. Le mélange réactionnel est versé dans un mélange de AcOEt (15mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (5mL). Après décantation et saturation avec NaCl, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (4x4mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner un mélange des régioisomères **233** et **234** (290mg, 0,83mmol, **83%**) sous forme d'une huile incolore avec comme proportion respective 94 et 6% (RMN ¹H). La fraction de tête contient seulement (+/-)-**233** (208mg, 60%).

(2R,3S) et (2S,3R)-4-(benzyloxy)-2-(phenylsulfonylmethyl)butane-1,3-diol, (+/-)-233

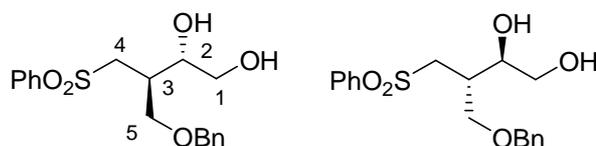
C₁₈H₂₂O₅S
M. M.: 350,43g/mol
Huile visqueuse incolore



R_f (hexane/AcOEt : 1/3) = 0,21 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 2,32-2,44 (m, 1H, CH³); 2,78 (ld, ³J_{H,H}=4,1Hz, 1H, OH); 3,33 (dd, ²J_{H,H}=14,7Hz, ³J_{H,H}=8,3Hz, 1H, CH⁴); 3,39-3,48 (m, 3H, CH⁴, CH₂¹); 3,61 (dd, ²J_{H,H}=9,6Hz, ³J_{H,H}=3,5Hz, 1H, CH⁵); 3,77 (dd, ²J_{H,H}=9,6Hz, ³J_{H,H}=4,5Hz, 1H, CH⁵); 3,94-4,03 (m, 1H, CH²); 4,50 (s, 2H, CH₂^{Bn}); 7,24-7,40 (m, 10H, CH^{Ar}); 7,49-7,99 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 38,2 (CH³); 52,9 (CH₂⁴); 63,5 (CH₂⁵); 71,5 (CH²); 71,6 (CH₂¹); 73,5 (CH₂^{Bn}); 127,8/127,9/128,5/129,3/133,7 (CH^{Ar}); 137,5/139,8 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3479, 3064, 2928, 1732, 1585, 1447, 1373, 1311, 1151, 913, 801, 748, 689, 594 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 368 (M+NH₄⁺), 351 (M+H⁺), 260, 241, 211, 160, 125, 108, 91.

(2R,3S)-3-(benzyloxymethyl)-4-(phenylsulfonyl)butane-1,2-diol, (+/-)-234

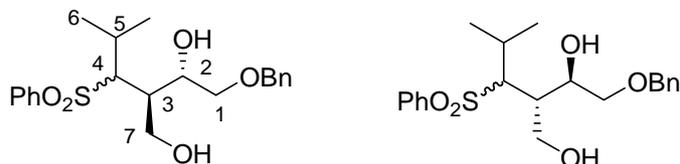
C₁₈H₂₂O₅S
M. M.: 350,43g/mol
Huile visqueuse incolore



R_f (hexane/AcOEt : 1/3) = 0,17 (UV/vanilline). RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) protons caractéristiques : δ = 2,43-2,49 (m, 1H, CH^3); 2,72 (m, 1H, OH); 4,43 (s, 2H, CH_2^{Bn}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 36,4 (CH^3); 53,1 (CH_2^4); 63,8 (CH_2^5); 70,8 (CH_2^1); 72,5 (CH^2); 73,5 (CH_2^{Bn}); 127,8/127,9/128,5/129,3/133,7 (CH^{Ar}); 137,5/139,8 (C^{Ar}) ppm.

(2*S*,3*R*) et (2*R*,3*S*)-4-(benzyloxy)-2-(2-méthyl-1-(phénylsulfonyl)propyl)butane-1,3-diol, **235**

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$
M. M.: 392,51g/mol
Solide blanc



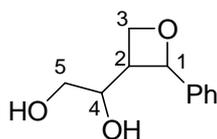
Condensation de l'anion de l'isobutyl phénylsulfone sur l'époxyde (+/-)-**223**

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de **233**, le diol **235** (373,1mg, 0,950mmol, 95%) est obtenu sous forme d'un solide blanc à partir de l'époxyde **223** (194,2mg, 1mmol, 1éq), d'*i*-butyl phénylsulfone **207** (495mg, 2,5mmol, 2,5éq), de HMPA (434 μL , 2,5mmol, 2,5éq) et de *n*-BuLi (1,78mL, 2,5mmol, 2,5éq).

R_f (hexane/AcOEt : 1/3) = 0,5/0,59 (UV/vanilline). Mp ($^\circ\text{C}$) = 95. RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères : δ = 0,81/1,14/1,24/1,29 (4d, $^3J_{\text{H,H}}=6,9\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,7\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,9\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=7,1\text{Hz}$, 6H, 2 CH_3^6); 1,97-2,81 (m, 3H, $\text{CH}^{3,5}$, OH); 3,06-4,34 (m, 7H, OH, $\text{CH}_2^{1,7}$, $\text{CH}^{2,4}$); 4,42/4,57 (2s, 2H, CH_2^{Bn}); 7,19-7,39 (m, 5H, CH^{Ar}); 7,45-7,91 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères : δ = 17,3/20,3/21,9/23,2 (2 CH_3^6); 27,5/28,0/42,8/43,9 ($\text{CH}^{3,5}$); 60,2/60,5 (CH_2^7); 66,2/67,5 (CH^4); 69,3/69,9 (CH^2); 72,5/73,3 (CH_2^1); 73,5 (CH_2^{Bn}); 127,7/127,9/128,1/128,4/128,5/129,1/129,2/133,4/133,6 (CH^{Ar}); 137,6/139,7 (C^{Ar}) ppm. SM (IC-NH $_3$) : (m/z) = 410 (M+NH $_4^+$), 393 (M+H $^+$), 375 (M-OH), 285, 267, 159, 125, 108, 91.

1-(2-phényloxetan-3-yl)ethane-1,2-diol, **238**

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$
M. M.: 194,23g/mol
Huile incolore



Réarrangement de l'époxyde **223**

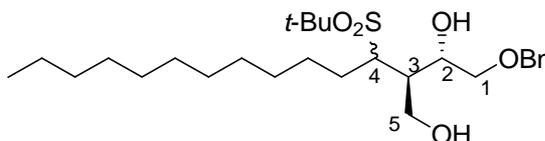
Dans un bicol de 10mL muni d'un septum et d'une tête à hydrogénée relié à une double rampe vide/argon, l'époxyde **223** (50mg, 0,26mmol, 1éq) et du HMPA distillé (50 μL) sont mis en solution dans du THF fraîchement distillé (0,5mL) puis la solution est dégazée trois fois (freeze and thaw). Le

mélange est refroidi à -78°C puis le *n*-BuLi 1,41M dans l'hexane (0,45mL, 0,64mmol, 2,5éq) est lentement ajouté. Le milieu réactionnel se colore en rouge et le bain est laissé remonter en température. A -50°C , la réaction est terminée et un mélange de AcOEt (5mL) et d'une solution aqueuse d'HCl 1M (2mL) est ajouté. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3x1mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner le diol **238** (31mg, 0,16mmol, **62%**) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (AcOEt) = 0,24 (UV/vanilline). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)** : δ = 2,51 (ls, 1H, OH); 2,85-2,97 (m, 1H, CH^2); 2,99 (ls, 1H, OH); 3,37 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=11,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,9\text{Hz}$, 1H, CH^5); 3,53 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=11,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,9\text{Hz}$, 1H, CH^5); 4,05 (td, $^2J_{\text{H,H}}=7,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=3,0\text{Hz}$, 1H, CH^4); 4,55 (t, $^3J_{\text{H,H}}=6,4\text{Hz}$, CH^3); 4,67 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=8,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,4\text{Hz}$, CH^3); 7,24-7,48 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : δ = 45,9 (CH^2); 64,4 (CH_2^5); 69,5 (CH_2^1); 73,0 (CH^4); 85,0 (CH^1); 125,3/127,9/128,5 (CH^{Ar}); 137,7 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC- NH_3)** : (m/z) = 212 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 195 ($\text{M}+\text{H}^+$), 176, 164, 147, 117, 105.

(2*R*,3*S*)-4-(benzyloxy)-2-(1-(tert-butylsulfonyl)dodecyl)butane-1,3-diol, **237**

$\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{S}$
M. M.: 484,73g/mol
Huile incolore



Condensation de l'anion lithié de la sulfone 236 avec l'époxyde 223

Méthode 1 :

Dans un tube rodé de 5mL muni d'un septum et relié à une rampe vide/argon, l'époxyde **223** (32mg, 0,165mmol, 1éq), du DMPU (52mg, 0,41mmol, 2,5éq) et de la sulfone **236** (82mg, 0,282mmol, 1,7éq) sont mis en solution dans du THF fraîchement distillé (1,5mL) puis la solution est dégazée trois fois (freeze and thaw). Le mélange est refroidi à 0°C puis le *n*-BuLi 1,4M dans l'hexane (294 μL , 0,41mmol, 2,5éq) est lentement ajouté. Après 30 minutes d'agitation à 0°C , un mélange de AcOEt (3mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (1mL) est ajouté. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3x0,5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner le diol **237** (46mg, 0,095mmol, **57%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

Méthode 2 :

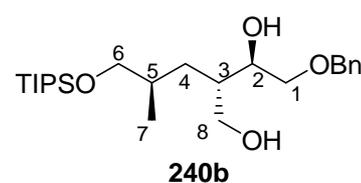
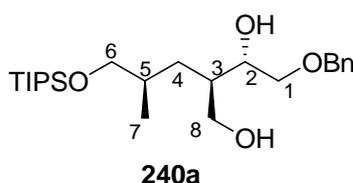
Dans un bicol de 25mL muni d'un septum et relié à une double rampe vide/argon, l'époxyde **223** (60mg, 0,31mmol, 1éq) et la sulfone **236** (180mg, 0,62mmol, 2éq) sont mis en solution dans du THF fraîchement distillé (1,5mL) puis la solution est dégazée trois fois (freeze and thaw). Le mélange est refroidi à -78°C puis le *n*-BuLi 1,4M dans l'hexane (662µL, 0,93mmol, 3éq) est lentement ajouté. Le bain à -78°C est retiré après l'ajout. Après 30 minutes d'agitation, un mélange de AcOEt (6mL) et d'une solution aqueuse de HCl 1M (2mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3x1mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure jusqu'à neutralité puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner successivement la sulfone **236** en excès (76mg, 0,26mmol) et le diol **237** (135mg, 0,28mmol, **90%**) sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/2) = 0,55 (UV/vanilline). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 0,88 (t, ³J_{H,H}=6,6Hz, 3H, CH₃CH₂); 1,41 (s, 9H, CH₃^{tBu}); 1,14-2,46 (m, 21H); 2,52-3,02 (4ls, 2H, 2 OH); 3,39-4,09 (m, 6H, CH^{2,4}, CH₂^{1,5}); 4,57 (s, 2H, CH₂^{Bn}); 7,27-7,40 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères : δ = 14,1 (CH₃CH₂); 23,5/23,6 (CH₃^{tBu}); 22,6/24,6/29,0/29,3/29,4/29,5/29,6/29,7 (CH₂); 41,5/41,6 (CH³); 55,8/56,0 (CH⁴); 59,9/60,1 (CH₂⁵); 68,8/70,2 (CH²); 72,9/73,0/73,5/73,6 (CH₂^{1, Bn}); 127,8/128,0/128,4/128,5 (CH^{Ar}); 137,4 (C^{Ar}) ppm. IR (KBr) : ν = 3479, 3031, 2919, 1496, 1455, 1365, 1276, 1198, 1111, 802, 737, 698 cm⁻¹. SM (IC-NH₃) : (m/z) = 486 (M+H⁺), 308, 237, 168, 140, 106, 91, 58.

(2*S*,3*R*) et (2*R*,3*S*)-4-(benzyloxy)-2-((*R*)-2-méthyl-3-(triisopropylsilyloxy)propyl)butane-1,3-diol,

240a/240b

C₂₄H₄₄O₄Si
M. M.: 424,69g/mol
Huile incolore



Condensation de la sulfone **237** et de l'époxyde (+/-)-**223**

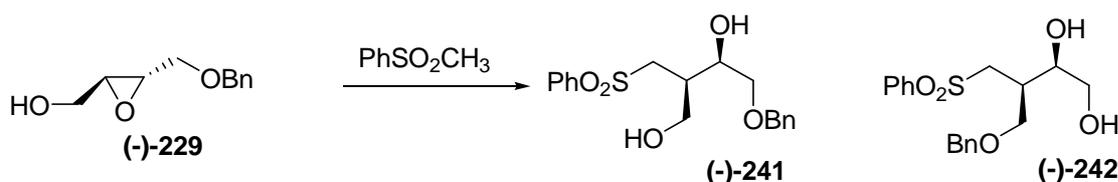
Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **237** (méthode 2), à partir de l'époxyde **223** (47,6mg, 0,245mmol, 1éq), de la sulfone (+)-**214** (100mg, 0,27mmol, 1,1éq) et de *n*-BuLi 1,4M dans l'hexane (540µL, 0,51mmol, 2,1éq), on obtient le produit **239** (118mg, 0,21mmol, **85%**) sous forme d'une huile incolore.

Désulfonylation

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **209**, à partir de **239** obtenu précédemment, on obtient le mélange des diols diastéréoisomères **240a** et **240b** (52mg, 0,12mmol, **76%**) sous forme d'une huile incolore.

R_f (AcOEt) = 0,68 (UV/vanilline). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères** : δ = 0,89/0,92 (2d, $^3J_{\text{H,H}}=6,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,8\text{Hz}$, 3H, CH_3^7); 0,96-1,18 (m, 22H, $6\text{CH}_3^{\text{TIPS}}$, 3CH^{TIPS} , 1CH^4); 1,40-1,98 (3m, $3 \times 1\text{H}$, $\text{CH}^{4,3,5}$); 2,89 (1s, 2H, 2 OH); 3,44-3,72 (m, 6H, $\text{CH}_2^{1,6,8}$); 3,98-4,07 (m, 1H, CH^2); 4,55 (s, 2H, CH_2^{Bn}); 7,27-7,40 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères** : δ = 11,9 (CH^{TIPS}); 16,6/17,6 (CH_3^7); 18,0 ($\text{CH}_3^{\text{TIPS}}$); 29,4/29,9 (CH_2^4); 33,7/33,8/40,0/40,2 ($\text{CH}^{3,5}$); 63,7/64,6 (CH_2^8); 68,2/69,0 (CH_2^6); 73,1/73,6 (CH^2); 71,8/71,9 (CH_2^1); 73,5/73,6 (CH_2^{Bn}); 127,7/127,8/128,4 (CH^{Ar}); 137,7 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3444, 3031, 2922, 1455, 1365, 1098, 882, 793, 735, 737, 697 cm^{-1} . **SM (IC- NH_3)** : (m/z) = 425 (M+ H^+), 407, 273, 229, 141, 125, 108, 91.

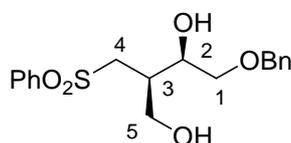
Condensation de l'anion de la méthyl phénylesulfone avec l'époxyde (-)-**229**



Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **237** (méthode 2) et à partir de l'époxyde (-)-**229** (97,1mg, 0,5mmol, 1éq), on obtient, successivement après chromatographie, le diol (-)-**241** (102mg, 0,29mmol, **58%**) et le diol (-)-**242** (39,4mg, 0,11mmol, **22%**) sous forme d'huiles incolores.

(2R,3R)-4-(benzyloxy)-2-(phenylsulfonylmethyl)butane-1,3-diol, (-)-241****

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$
M. M.: 350,43g/mol
Huile visqueuse incolore

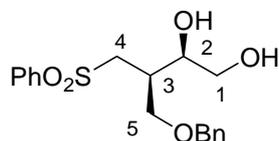


R_f (AcOEt) = 0,33 (UV/vanilline). $\alpha_D = -5,3$ (c=1, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)** : δ = 2,31-2,41 (m, 1H, CH^3); 2,87/3,10 (2ls, $2 \times 1\text{H}$, 2 OH); 3,36 (2dd, $^2J_{\text{H,H}}=14,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=5,6\text{Hz}$, 2H, CH_2^4); 3,53 (2dd, $^2J_{\text{H,H}}=9,7\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,7\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=5,0\text{Hz}$, 2H, CH_2^1); 3,70-3,93 (m, 2H, CH_2^5); 4,02-4,11 (m, 1H, CH^2); 4,51 (s, 2H, CH_2^{Bn}); 7,25-7,38 (m, 5H, CH^{Ar}); 7,49-7,93 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : δ = 37,7 (CH^3); 54,0 (CH_2^4); 61,8 (CH_2^1); 71,8 (CH_2^5); 71,9 (CH^2); 73,4

(CH₂^{Bn}); 127,8/127,9/128,5/129,3/133,8 (CH^{Ar}); 137,4/139,5 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3444, 3064, 2924, 2872, 1645, 1585, 1447, 1304, 1146, 1086, 748, 699 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 350 (M), 272, 230, 201, 160, 144, 126, 106, 92, 78.

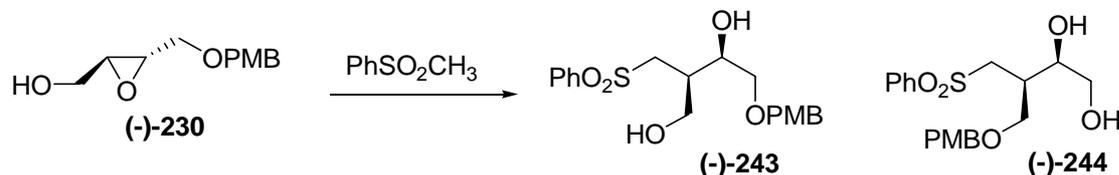
(2R,3R)-3-(benzyloxyméthyl)-4-(phénylesulfonyle)butane-1,2-diol, (-)-242

C₁₈H₂₂O₅S
M. M.: 350,43g/mol
Huile visqueuse incolore



R_f (AcOEt) = 0,26 (UV/vanilline). **α_D** = -5,9 (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 2,46-2,55 (m, 1H, CH³); 2,42/2,97 (2ls, 2x1H, 2 OH); 3,32 (2dd, ²J_{H,H}=14,6Hz, ³J_{H,H}=6,5Hz, ³J_{H,H}=5,2Hz, 2H, CH₂⁴); 3,61 (m, 2H, CH₂¹); 3,70 (2dd, ²J_{H,H}=9,7Hz, ³J_{H,H}=4,8Hz, ³J_{H,H}=4,1Hz, 2H, CH₂⁵); 3,77-3,87 (m, 1H, CH²); 4,44 (s, 2H, CH₂^{Bn}); 7,21-7,39 (m, 5H, CH^{Ar}); 7,51-7,93 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 36,5 (CH³); 55,0 (CH₂⁴); 64,3 (CH₂¹); 69,0 (CH₂⁵); 73,0 (CH²); 73,6 (CH₂^{Bn}); 127,8/128,0/128,5/129,3/133,8 (CH^{Ar}); 137,1/139,4 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3444, 3064, 2925, 2873, 1585, 1447, 1404, 1304, 1146, 1086, 746 cm⁻¹.

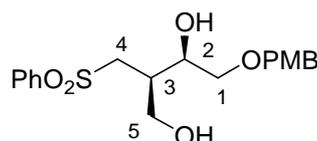
Condensation de l'anion de la méthyl phénylesulfone avec l'époxyde (-)-230



Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du diol **237** (méthode 2) et à partir de l'époxyde (-)-**230** (50mg, 0,223mmol, 1éq), on obtient, successivement après chromatographie, le diol **243** (50,4mg, 0,132mmol, **59%**) et le diol **244** (19,5mg, 0,055mmol, **24%**) sous forme d'huiles incolores.

(2R,3R)-4-(4-méthoxybenzyloxy)-2-(phénylesulfonylemethyl)butane-1,3-diol, (-)-243

C₁₉H₂₄O₆S
M. M.: 380,46g/mol
Huile incolore

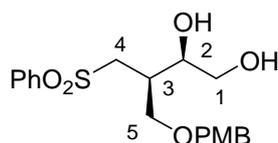


R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,14 (UV/vanilline). **α_D** = -5,7 (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) des diastéréoisomères** : δ = 2,31-2,41 (m, 1H, CH³); 2,74/2,91 (2ls, 2x1H, 2 OH); 3,34 (2dd,

$^2J_{H,H}=14,3\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=6,5\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=5,4\text{Hz}$, 2H, CH_2^4); 3,51 (2dd, $^2J_{H,H}=9,7\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=6,7\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=4,9\text{Hz}$, 2H, CH_2^1); 3,80 (s, 3H, CH_3^{PMB}); 3,70-3,91 (m, 2H, CH_2^5); 4,02-4,09 (m, 1H, CH^2); 4,45 (s, 2H, CH_2^{PMB}); 6,87/7,22 (2d, $^3J_{H,H}=8,8\text{Hz}$, 4H, CH^{Ar}); 7,51-7,93 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : δ = 37,8 (CH^3); 54,9 (CH_2^4); 55,2 (CH_3^{PMB}); 61,9 (CH_2^5); 71,5 (CH_2^1); 72,0 (CH^2); 73,1 (CH_2^{PMB}); 113,9/127,8/129,3/129,5/133,8 (CH^{Ar}); 139,6/159,4 (C^{Ar}) ppm.

(2R,3R)-3-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-4-(phenylsulfonyl)butane-1,2-diol, (-)-244

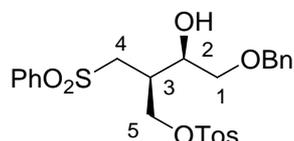
$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$
M. M.: 380,46g/mol
Huile incolore



R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,09 (UV/vanilline). $\alpha_D = -6,1$ (c=1, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)** : δ = 2,43-2,52 (m, 1H, CH^3); 2,36/2,91 (2ls, 2x1H, 2 OH); 3,29 (2dd, $^2J_{H,H}=14,5\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=6,4\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=5,2\text{Hz}$, 2H, CH_2^4); 3,53 (d, $^3J_{H,H}=5,0\text{Hz}$, 2H, CH_2^1); 3,61 (2dd, $^2J_{H,H}=9,8\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=5,0\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=3,9\text{Hz}$, 2H, CH_2^5); 3,80 (s, 3H, CH_3^{PMB}); 3,76-3,81 (m, 1H, CH^2); 4,39 (s, 2H, CH_2^{PMB}); 6,87/7,18 (2d, $^3J_{H,H}=8,6\text{Hz}$, 4H, CH^{Ar}); 7,51-7,93 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : δ = 36,5 (CH^3); 55,2 (CH_2^4); 55,2 (CH_3^{PMB}); 64,3 (CH_2^1); 68,7 (CH_2^5); 73,2 (CH^2); 73,2 (CH_2^{PMB}); 113,9/127,8/129,3/129,5/133,8 (CH^{Ar}); 139,6/159,4 (C^{Ar}) ppm.

(2R,3R)-4-(benzyloxy)-3-hydroxy-2-(phenylsulfonylmethyl)butyl 4-methylbenzenesulfonate, (-)-245

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{S}_2$
M. M.: 504,62g/mol
Huile visqueuse incolore



Tosylation du diol 241

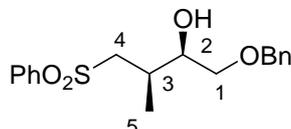
Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **176** et à partir du diol (-)-**241** (55mg, 0,157mmol, 1éq), on obtient, après filtration sur colonne de silice, le tosylate (-)-**245** (69,1mg, 0,14mmol, **89%**) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

R_f (AcOEt) = 0,63 (UV/vanilline). $\alpha_D = -3,2$ (c=1 dans CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)** : δ = 2,44 (s, 3H, CH_3^{Tos}); 2,46-3,02 (m, 2H, CH^3 et OH); 3,22 (2dd, $^2J_{H,H}=14,5\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=6,6\text{Hz}$, 2H, CH_2^4); 3,47 (2dd, $^2J_{H,H}=9,85\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=6,3\text{Hz}$, 2H CH_2^1); 4,02 (m, 1H, CH^2); 4,24 (s, 2H, CH_2^{Bn}); 7,24-7,86 (m, 14H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : δ = 26,1 (CH_3^{Tos}); 36,8 (CH^3); 53,3 (CH_2^4); 68,2 (CH_2^5); 69,0 (CH^2); 71,4 (CH_2^1); 73,4 (CH_2^{Bn}); 127,7/127,8/127,9/128,5/129,4/129,5/133,9 (CH^{Ar});

137,4/139,1/145,1 (C^{Ar}) ppm. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 504 (M), 464, 281, 261, 244, 181, 151, 126, 109, 92.

(2*R*,3*R*)-1-(benzyloxy)-3-méthyl-4-(phenylsulfonyl)butan-2-ol, (-)-246

C₁₈H₂₂O₄S
M. M.: 334,43g/mol
Huile visqueuse incolore

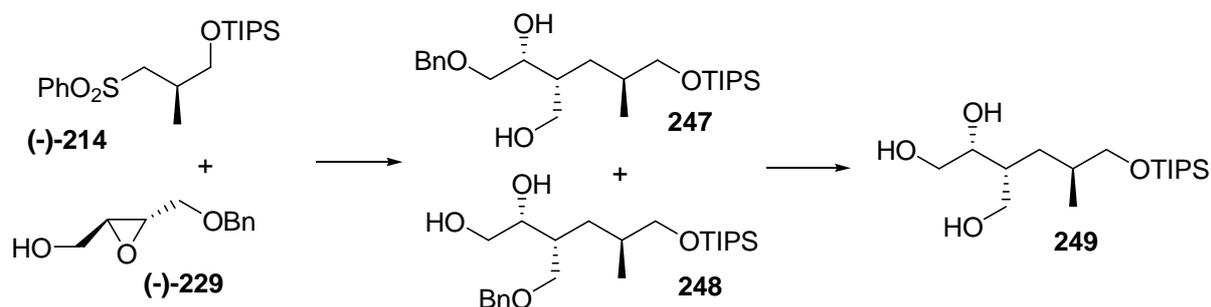


Hydrogénolyse du groupe tosyloxy

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **177** et à partir du tosylate (-)-**245** (45mg, 0,092mmol, 1éq), on obtient après chromatographie l'alcool (-)-**246** (26mg, 0,081mmol, **88%**) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,50 (UV/vanilline). $\alpha_D = -3,4$ (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 1,05 (d, ³J_{H,H}=6,9Hz, 3H, CH₃⁵); 2,28-2,53 (m, 2H, CH³, OH); 2,96 (dd, ²J_{H,H}=14,1Hz, ³J_{H,H}=7,3Hz, 1H, CH⁴); 3,36-3,51 (m, 3H, CH₂¹, CH⁴); 3,95 (m, 1H, CH²); 4,51 (s, 2H, CH₂^{Bn}); 7,26-7,38 (m, 5H, CH^{Ar}); 7,50-7,68 (m, 3H, CH^{Ar}); 7,88-7,93 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 14,3 (CH₃⁵); 31,4 (CH³); 59,4 (CH₂⁴); 71,8 (CH₂¹); 71,8 (CH²); 73,4 (CH₂^{Bn}); 127,7/127,8/128,5/129,3/133,6 (CH^{Ar}); 138,7/140,5 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3444, 3063, 2920, 2860, 1447, 1303, 1147, 1085, 744 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 338 (M+NH₄⁺), 228, 161, 144, 126, 109, 92, 79, 65.

Condensation de (-)-214 avec (-)-229 suivie d'une désulfonylation et d'une débenzylation



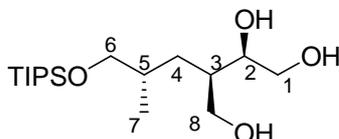
Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **237** (méthode 2) et à partir de l'époxyde **229** (278mg, 1,43mmol, 1éq), de la sulfone (-)-**214** (795mg, 2,15mmol, 1,5éq) et de *n*-BuLi 1,4M dans l'hexane (2,54mL, 3,58mmol, 2,5éq), on obtient un mélange sulfones (789mg, 1,40mmol, **97%**) lequel est alors placé directement dans des conditions de désulfonylation.

Dans un monocol sec sous atmosphère d'argon, le mélange précédemment obtenu est mis en solution dans du MeOH anhydre (16mL) puis du Na₂HPO₄ anhydre (318,8mg) et de l'amalgame de sodium fraîchement préparé (1,9g) sont ajoutés à cette solution à température ambiante. Après 1 heure d'agitation, le sodium est totalement consommé et du Na₂HPO₄ (318,8mg), puis de l'amalgame de sodium (1,9g) sont de nouveau ajoutés. Après 1 heure d'agitation, de la saumure (10mL) et de AcOEt (20mL) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (5x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x10mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner le mélange des diols régioisomères **247** et **248** (60%, proportion **247/248** : 80/20) sous la forme d'huile incolore. Ce mélange est engagé, sans purification préalable, dans la débenzylation.

Les diols régioisomères sont mis en solution dans de l'EtOH anhydre (6mL) en présence de Pd(OH)₂ (80mg) et de dihydrogène. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur fritté de porosité 4 contenant de la Célite[®] préalablement tassée. Le pavé est rincé plusieurs fois au MeOH puis les filtrats réunis sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par filtration sur colonne de silice pour fournir le triol (-)-**249** (229,4mg, 0,685mmol, 50%, 2 étapes)

(2R,3R)-3-((S)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxy)propyl)butane-1,2,4-triol, (-)-249

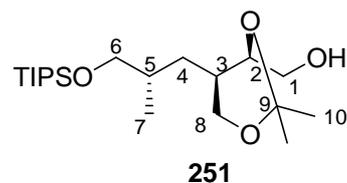
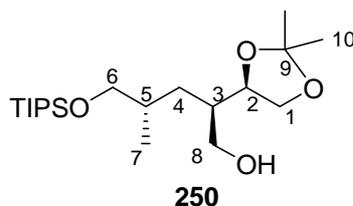
C₁₇H₃₈O₄Si
M. M.: 334,57g/mol
Huile incolore



R_f (AcOEt) = 0,18 (UV/vanilline). **α_D** = -28,2 (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,89 (d, ³J_{H,H}=6,6Hz, 3H, CH₃⁷); 0,98-1,13 (m, 22H, 6CH₃^{TIPS}, 3CH^{TIPS}, 1CH⁴); 1,38-1,49 (m, 1H, 1CH⁴); 1,62-1,77 (m, 2H, CH^{3,5}); 3,41-3,79 (m, 9H, 2OH, CH², CH₂^{1,6,8}); 3,95 (ls, 1H, OH) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 11,9 (CH^{TIPS}); 16,7 (CH₃⁷); 18,0 (CH₃^{TIPS}); 31,7 (CH₂⁴); 33,6/39,8 (CH^{3,5}); 63,5/65,0 (CH₂^{1,8}); 68,9 (CH₂⁶); 75,7 (CH²) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3366, 2943, 2866, 1463, 1385, 1247, 1100, 1068, 1031, 882, 791, 681 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 335 (M+H⁺), 176, 162, 149, 144, 126, 108, 96, 75.

(2R,4S)-2-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-methyl-5-(triisopropylsilyloxy)pentan-1-ol, 251 et ((4R,5R)-2,2-dimethyl-5-((S)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxy)propyl)-1,3-dioxan-4-yl)methanol, 250

C₂₀H₄₂O₄Si
M. M.: 374,63g/mol
Huile incolore

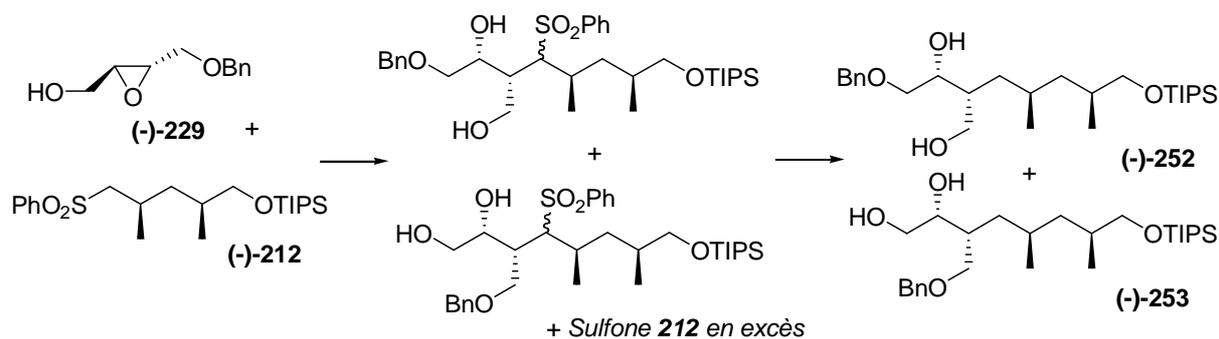


Acétalisation du triol (-)-**249**

Dans un monocol de 10mL sous atmosphère d'argon, le triol (-)-**249** (100mg, 0,3mmol, 1éq) est mis en solution dans de l'acétone anhydre (1,7mL) puis du PPTS (2,3mg, 0,01mmol, 0,03éq) est ajouté sous flux d'argon. Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante puis du tampon phosphate pH 7 (3mL) et de AcOEt (4mL) sont ajoutés au mélange réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (5x0,5mL) puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (1x3mL) et séchées sur Na₂SO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite pour fournir un mélange (RMN ¹H, ¹³C) des acétals **251** et **250** (107,5mg, 0,287mmol, **96%**) sous forme d'huile incolore. (Proportion **251/250** : 1/2)

R_f (AcOEt/hexane : 1/2) = 0,73 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) du mélange des acétals** : δ = 0,87/0,90 (2d, ³J_{H,H}=6,6Hz, 3H, CH₃⁷); 0,97-1,09 (m, 21H, 6CH₃^{TIPS}, 3CH^{TIPS}); 1,36/1,39/1,42/1,44 (4s, 6H, 2CH₃¹⁰); 1,20-1,88 (m, 4H, CH₂⁴, CH^{3,5}); 2,09/2,88 (2ls, 2H, 2OH); 3,35-4,13 (m, 7H, CH₂^{1,6,8}, CH²) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) du mélange des acétals** : δ = 11,9 (CH^{TIPS}); 16,0/16,5 (CH₃⁷); 18,0 (CH₃^{TIPS}); 19,3/25,5/26,6/29,4 (2CH₃¹⁰); 31,3/31,4 (CH₂⁴); 32,0/33,0/33,5/41,6 (CH^{3,5}); 63,4/63,9/64,7 (CH₂^{1,8}); 68,8/68,9 (CH₂⁶); 74,5/80,3 (CH²) ppm.

Condensation de (-)-**212** avec (-)-**229** suivie d'une désulfonation



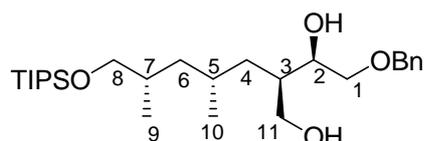
Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **237** (méthode 2) et à partir de la sulfone (-)-**212** (620mg, 1,5mmol, 1,5éq) et de l'époxyde (-)-**229** (194,2mg, 1mmol, 1éq), on obtient successivement, après purification sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane), la sulfone

en excès à hauteur de 80% (165mg, 0,4mg) puis un mélange de sulfones (601mg, 0,99mmol, **99%**). Ce mélange est ensuite engagé dans une réaction de désulfonation.

Dans un monocol sec sous atmosphère d'argon, le mélange précédemment obtenu est mis en solution dans du MeOH anhydre (11,1mL) puis du Na₂HPO₄ anhydre (227,7mg) et de l'amalgame de sodium fraîchement préparé (1,36g) sont ajoutés à la solution à température ambiante. Après 1 heure d'agitation, le sodium est totalement consommé et du Na₂HPO₄ (227,7mg) puis de l'amalgame (1,36g) sont de nouveau ajoutés. Après 1 heure d'agitation, de la saumure (10mL) et de AcOEt (20mL) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (5x5mL) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x10mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner par ordre d'éluion le diol (-)-**252** (331,5mg, 0,72mmol, **72%**) puis le diol (-)-**253** (50mg, 0,11mmol, **11%**), chacun sous forme d'huiles visqueuses incolores.

(2R,3R)-4-(benzyloxy)-2-((2R,4S)-2,4-diméthyl-5-(triisopropylsilyloxy)pentyl)butane-1,3-diol, (-)-252

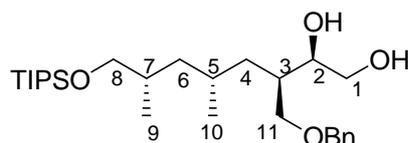
C₂₇H₅₀O₄Si
M. M.: 466,77g/mol
Huile incolore



R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,36 (UV/vanilline). $\alpha_D = -30,8$ (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,87/0,89 (2d, ³J_{H,H}=6,5Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, 2x3H, CH₃^{9, 10}); 0,81-1,74 (m, 28H, CH^{3,5,7}, CH₂^{4,6}, 3 CH^{TIPS}, 6 CH₃^{TIPS}); 2,78 (ls, 1H, OH); 2,93 (ls, 1H, OH); 3,38-3,84 (m, 7H, CH², CH₂^{1,8,11}); 4,57 (s, 2H, CH₂^{Bn}); 7,27-7,39 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = 12,0 (CH^{TIPS}); 17,4/20,2 (CH₃^{9,10}); 18,0 (CH₃^{TIPS}); 27,6/33,3/39,8 (CH^{3,5,7}); 35,3/41,9 (CH₂^{4,6}); 63,9 (CH₂¹¹); 68,5 (CH₂⁸); 73,0 (CH₂¹); 73,4 (CH₂^{Bn}); 74,9 (CH²); 127,7/127,8/128,4 (CH^{Ar}); 137,7 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3417, 2943, 1729, 1463, 1383, 1248, 1206, 1099, 882, 789, 735, 682 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 467 (M+H⁺), 423, 341, 297, 183, 167, 149, 123, 91.

(2R,3R,5R,7S)-3-(benzyloxyméthyl)-5,7-diméthyl-8-(triisopropylsilyloxy)octane-1,2-diol, (-)-253

C₂₇H₅₀O₄Si
M. M.: 466,77g/mol
Huile incolore

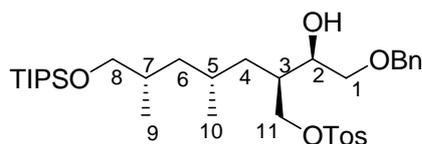


R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,20 (UV/vanilline). $\alpha_D = -32,7$ (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,87/0,88 (2d, ³J_{H,H}=6,6Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, 2x3H, CH₃^{9, 10}); 0,94-1,43 (m, 25H, CH₂^{4,6}, 3 CH^{TIPS}, 6 CH₃^{TIPS}); 1,47-1,92 (3m, 3x1H, CH^{3,5,7}); 3,38-3,68 (m, 9H, 2OH, CH², CH₂^{1,8,11}); 4,50 (s, 2H,

CH_2^{Bn} ; 7,27-7,39 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : δ = 11,9 (CH^{TIPS}); 17,5/20,2 ($\text{CH}_3^{9,10}$); 18,0 ($\text{CH}_3^{\text{TIPS}}$); 27,7/33,3/38,3 ($\text{CH}^{3,5,7}$); 35,7/41,8 ($\text{CH}_2^{4,6}$); 65,0 (CH_2^{11}); 68,5 (CH_2^8); 71,2 (CH_2^1); 73,6 (CH_2^{Bn}); 75,4 (CH^2); 127,7/127,9/128,5 (CH^{Ar}); 137,4 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3444, 2925, 1455, 1383, 1247, 1206, 1099, 882, 790, 734, 686 cm^{-1} .

(2R,4R,6S)-2-((R)-2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-4,6-dimethyl-7-(triisopropylsilyloxy)heptyl-4-methylbenzenesulfonate, (-)-254

$\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{SSi}$
M. M.: 620,96g/mol
Huile incolore

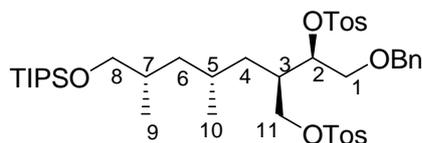


Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **176** et à partir du diol (-)-**252** (320mg, 0,68mmol, 1éq), on obtient successivement, après chromatographie (gradient AcOEt dans l'hexane), le *bis*-tosylate (-)-**255** (20mg, 0,026mmol, **4%**) puis le tosylate (-)-**254** (315mg, 0,51mmol, **74%**) et enfin le diol (-)-**252** (48mg, 0,1mmol, **15%**), tous sous forme d'huiles incolores.

R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,59 (UV/vanilline). **α_D = -17,0** ($c=1$, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)** : δ = 0,82/0,86 (2d, $^3J_{\text{H,H}}=6,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,6\text{Hz}$, 2x3H, $\text{CH}_3^{9,10}$); 0,83-1,45 (m, 25H, $\text{CH}_2^{4,6}$, 3 CH^{TIPS} , 6 $\text{CH}_3^{\text{TIPS}}$); 1,48-1,72 (2m, 2H, $\text{CH}^{5,7}$); 1,82-1,91 (m, 2H, CH^3); 2,37 (ls, 1H, OH); 2,43 (s, 3H, CH_3^{Tos}); 3,38-3,55 (m, 4H, $\text{CH}_2^{1,8}$); 3,70-3,76 (m, 1H, CH^2); 4,11/4,18 (2dd, $^2J_{\text{H,H}}=9,7\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=4,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=3,5\text{Hz}$, 2x1H, CH_2^{11}); 4,51 (2d, $^3J_{\text{H,H}}=11,8\text{Hz}$, 2H, CH_2^{Bn}); 7,27-7,39 (m, 7H, CH^{Ar}); 7,75-7,79 (m, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : δ = 12,0 (CH^{TIPS}); 17,4/20,2/21,6 ($\text{CH}_3^{9,10}$); 18,0 ($\text{CH}_3^{\text{TIPS}}$); 27,2/33,3/38,3 ($\text{CH}^{3,5,7}$); 34,1/41,7 ($\text{CH}_2^{4,6}$); 68,7/69,1 ($\text{CH}_2^{8,11}$); 68,5 (CH_2^1); 70,5 (CH^2); 72,3 (CH_2^1); 73,3 (CH_2^{Bn}); 127,7/127,8/127,9/128,4/129,7 (CH^{Ar}); 133,0/137,8/144,6 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3445, 2866, 1599, 1463, 1361, 1177, 1098, 957, 883, 814, 666, 555 cm^{-1} .

(2R,4R,6S)-2-((R)-2-(benzyloxy)-1- methylbenzenesulfonate ethyl)-4,6-dimethyl-7-(triisopropylsilyloxy) heptyl-4-methylbenzenesulfonate, (-)-255

$\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}$
M. M.: 775,14g/mol
Huile incolore

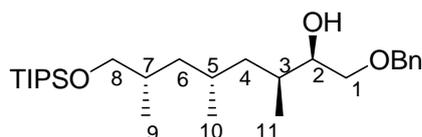


R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,75 (UV/vanilline). **α_D = -12,2** ($c=1$, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)** : δ = 0,81/0,89 (2d, $^3J_{\text{H,H}}=6,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,6\text{Hz}$, 2x3H, $\text{CH}_3^{9,10}$); 0,90-1,32 (m, 25H, $\text{CH}_2^{4,6}$, 3 CH^{TIPS} , 6 $\text{CH}_3^{\text{TIPS}}$); 1,42-1,71 (2m, 2H, $\text{CH}^{5,7}$); 2,23-2,34 (m, 2H, CH^3); 2,47/2,50 (2s, 6H, 2 CH_3^{Tos}); 3,40-3,61 (m, 4H, $\text{CH}_2^{1,8}$); 3,98/4,12 (2dd, $^2J_{\text{H,H}}=10,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=4,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=3,8\text{Hz}$, 2x1H, CH_2^{11}); 4,41

(2d, $^3J_{\text{H,H}}=12\text{Hz}$, 2H, CH_2^{Bn}); 4,78 (m, 1H, CH^2); 7,23-7,41 (m, 9H, CH^{Ar}); 7,77-7,84 (m, 4H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : δ = 12,0 (CH^{TIPS}); 17,3/19,8/21,6 ($\text{CH}_3^{9,10}$); 18,0 ($\text{CH}_3^{\text{TIPS}}$); 27,2/33,2/37,3 ($\text{CH}^{3,5,7}$); 33,5/41,5 ($\text{CH}_2^{4,6}$); 68,3/68,6/68,9 ($\text{CH}_2^{1,8, 11}$); 73,2 (CH_2^{Bn}); 81,2 (CH^2); 127,6/127,7/127,8/127,9/128,3/129,6/129,8 (CH^{Ar}); 134,0/137,4/144,5/144,8 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 2866, 1599, 1455, 1367, 1177, 1097, 957, 814, 665, 554 cm^{-1} .

(2R,3S,5R,7S)-1-(benzyloxy)-3,5,7-trimethyl-8-(triisopropylsilyloxy)octan-2-ol, (-)-256

$\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}$
M. M.: 450,77g/mol
Huile incolore



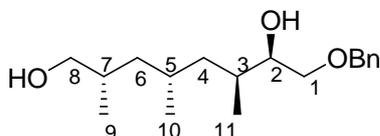
Hydrogénolyse du groupe tosyloxy de (-)-254

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **177** et à partir du tosylate (-)-**254** (281mg, 0,45mmol, 1éq), on obtient, après purification par chromatographie (gradient d'AcOEt dans l'hexane), l'alcool (-)-**256** (187,6mg, 0,416mmol, **92%**) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,65 (UV/vanilline). $\alpha_D = -26,3$ ($c=1$, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)** : δ = 0,85/0,90 (2d, $^3J_{\text{H,H}}=6,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,6\text{Hz}$, 1x3H, 1x6H, $\text{CH}_3^{9, 10, 11}$); 0,87-1,46 (m, 25H, $\text{CH}_2^{4,6}$, 3 CH^{TIPS} , 6 $\text{CH}_3^{\text{TIPS}}$); 1,52-1,78 (m, 3H, $\text{CH}^{3,5,7}$); 2,29 (ls, 1H, OH); 3,39-3,57 (m, 4H, $\text{CH}_2^{1,8}$); 3,61-3,70 (m, 1H, CH^2); 4,55 (s, 2H, CH_2^{Bn}); 7,27-7,41 (m, 5H, CH^{Ph}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : δ = 12,0 (CH^{TIPS}); 14,3/17,4/19,8 ($\text{CH}_3^{9,10,11}$); 18,0 ($\text{CH}_3^{\text{TIPS}}$); 27,3/33,1/33,3 ($\text{CH}^{3,5,7}$); 40,0/42,1 ($\text{CH}_2^{4,6}$); 68,6 (CH_2^8); 72,9/73,3 ($\text{CH}_2^{1, \text{Bn}}$); 74,5 (CH^2); 127,6/127,7/128,4 (CH^{Ph}); 138,0 (C^{Ph}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3445, 2943, 2866, 1463, 1381, 1248, 1102, 995, 882, 789, 734, 681 cm^{-1} .

(2S,4R,6S,7R)-8-(benzyloxy)-2,4,6-trimethyloctane-1,7-diol, (-)-257

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$
M. M.: 294,43g/mol
Huile incolore



Désilylation de (-)-256

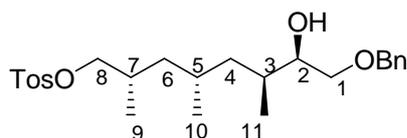
Sous atmosphère d'argon, le dérivé silylé (-)-**256** (163,3mg, 0,36mmol, 1éq) est mis en solution dans du THF (2mL) puis du TBAF (284mg, 0,9mmol, 2,5éq) est ajouté sous flux d'argon. Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis est versé dans un mélange de AcOEt (6mL) et d'eau (3mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (5x1mL)

puis les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 . Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite purifiée par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour donner le diol **257** (106mg, 0,36mmol, **100%**) sous forme d'une huile visqueuse incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,50 (UV/vanilline). $\alpha_D = -32,9$ ($c=1$, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)** : $\delta = 0,84/0,88/0,89$ (3d, $^3J_{\text{H,H}}=6,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,7\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,8\text{Hz}$, 3x3H, $\text{CH}_3^{9,10,11}$); 0,90-1,33 (m, 4H, $\text{CH}_2^{4,6}$); 1,50-1,77 (m, 3H, $\text{CH}^{3,5,7}$); 2,45 (ls, 2H, 2OH); 3,30-3,55 (m, 4H, $\text{CH}_2^{1,8}$); 3,59-3,67 (m, 1H, CH^2); 4,53 (s, 2H, CH_2^{Bn}); 7,24-7,38 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : $\delta = 14,4/17,2/20,1$ ($\text{CH}_3^{9,10,11}$); 27,2/32,8/32,9 ($\text{CH}^{3,5,7}$); 39,9/41,6 ($\text{CH}_2^{4,6}$); 68,0 (CH_2^8); 72,8/73,3 ($\text{CH}_2^{1,8}$); 74,4 (CH^2); 127,7/128,4 (CH^{Ar}); 138,0 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 3418, 2920, 1455, 1380, 1101, 737, 698 \text{ cm}^{-1}$.

(2S,4R,6S,7R)-8-(benzyloxy)-7-hydroxy-2,4,6-trimethyloctyl 4-methylbenzenesulfonate, (-)-258

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{S}$
M. M.: 448,62g/mol
Huile incolore



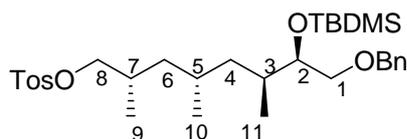
Tosylation du diol (-)-257

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **176** et à partir du diol (-)-**257** (100mg, 0,34mmol, 1éq), on obtient, après purification par chromatographie (gradient d'AcOEt dans l'hexane), le tosylate (-)-**258** (113,0mg, 0,25mmol, **74%**) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,72 (UV/vanilline). $\alpha_D = -13,9$ ($c=1$, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)** : $\delta = 0,79/0,84/0,87$ (3d, $^3J_{\text{H,H}}=6,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,7\text{Hz}$, 3x3H, $\text{CH}_3^{9,10,11}$); 0,90-1,21 (m, 4H, $\text{CH}_2^{4,6}$); 1,41-1,93 (3m, 3x1H, $\text{CH}^{3,5,7}$); 2,43 (s, 3H, CH_3^{Tos}); 3,40/3,52 (2dd, $^2J_{\text{H,H}}=9,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=7,9\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=3,0\text{Hz}$, 2x1H, CH_2^1); 3,57-3,64 (m, 1H, CH^2); 3,77/3,87 (2dd, $^2J_{\text{H,H}}=9,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=5,0\text{Hz}$, 2x1H, CH_2^8); 4,54 (s, 2H, CH_2^{Bn}); 7,27-7,38 (m, 7H, CH^{Ar}); 7,77 (d, $^3J_{\text{H,H}}=8,2\text{Hz}$, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : $\delta = 14,6/16,9/19,5$ ($\text{CH}_3^{9,10,11}$); 21,6 (CH_3^{Tos}); 26,9/30,2/32,9 ($\text{CH}^{3,5,7}$); 39,7/41,3 ($\text{CH}_2^{4,6}$); 72,8/73,3 ($\text{CH}_2^{1,8}$); 75,2 (CH_2^8); 74,3 (CH^2); 127,7/127,8/128,4/129,7 (CH^{Ar}); 138,0/144,6 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 3460, 3064, 2924, 1598, 1496, 1455, 1360, 1177, 1098, 963, 815, 736, 666, 556 \text{ cm}^{-1}$.

(2S,4R,6S,7R)-8-(benzyloxy)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2,4,6-trimethyloctyl 4-methylbenzenesulfonate, (-)-259

C₃₁H₅₀O₅SSi
M. M.: 562,88g/mol
Huile incolore



Silylation de l'alcool (-)-258

Méthode 1 :

Dans un ballon de 25mL placé sous atmosphère d'argon, on introduit de l'alcool (-)-**258** (100mg, 0,25mmol, 1éq), du DMF anhydre (1mL) et de la 2,4,6-collidine (0,1mL, 0,75mmol, 3éq). Le mélange est refroidi à 0°C et du TBDMSCl (45mg, 0,3mmol, 1,2éq) est ajouté sous flux d'argon. On laisse agiter à 0°C durant 30 minutes puis on laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante. Après une nuit d'agitation, le milieu est dilué avec AcOEt (10mL) puis est versé dans un mélange de Et₂O (9mL) et d'eau (6mL) et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (4x2mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (3x7mL) puis sont séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour fournir le composé (-)-**259** (112mg, 0,2mmol, **80%**).

Méthode 2 :

Sous atmosphère d'argon, à une solution de l'alcool (-)-**258** (1,34g, 3mmol, 1éq) et de 2,4,6-collidine (1mL, 7,5mmol, 2,5éq) dans CH₂Cl₂ (10mL) à 0°C est ajouté du TBDMSOTf (0,9mL, 3,9mmol, 1,3éq). Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 2 heures. Du CH₂Cl₂ (20mL) et une solution aqueuse de HCl 1M (10mL) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (3x10mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse de HCl 1M (10mL) et à la saumure (3x20mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour fournir le produit silylé (-)-**259** (1,67mg, 2,96mmol, **97%**)

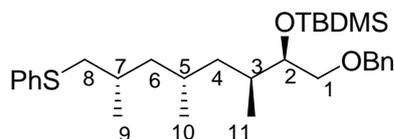
R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,75 (UV/vanilline). **α_D = -4,1** (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,02/0,03 (2s, 2x3H, CH₃Si); 0,77/0,80/0,87 (3d, ³J_{H,H}=6,5Hz, ³J_{H,H}=6,4Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, 3x3H, CH₃^{9,10,11}); 0,87 (s, 9H, CH₃^{tBu}); 0,92-1,28 (m, 4H, CH₂^{4,6}); 1,39-1,94 (3m, 3x1H, CH^{3,5,7}); 2,43 (s, 3H, CH₃^{Tos}); 3,36/3,42 (2dd, ²J_{H,H}=9,6Hz, ³J_{H,H}=6,2Hz, ³J_{H,H}=5,0Hz, 2x1H, CH₂¹); 3,62-3,70 (m, 1H, CH²); 3,76/3,89 (2dd, ²J_{H,H}=9,2Hz, ³J_{H,H}=6,7Hz, ³J_{H,H}=5,0Hz, 2x1H, CH₂⁸); 4,54 (2d, ²J_{H,H}=12,0Hz, 2H, CH₂^{Bn}); 7,27-7,38 (m, 7H, CH^{Ar}); 7,78 (d, ³J_{H,H}=8,2Hz, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -4,1/-4,8 (2 CH₃Si); 13,3/16,8/19,6 (CH₃^{9,10,11}); 18,2 (C^{tBu}); 21,6 (CH₃^{Tos}); 25,9

(CH₃^{tBu}); 27,0/30,2/33,5 (CH^{3,5,7}); 40,0/41,4 (CH₂^{4,6}); 73,0/73,3 (CH₂^{1, Bn}); 75,2 (CH₂⁸); 75,3 (CH²); 127,4/127,5/127,8/128,2/129,7 (CH^{Ar}); 133,2/138,4/144,5 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3031, 2926, 1599, 1496, 1471, 1455, 1360, 1252, 1178, 1098, 966, 837, 776, 698, 666, 556 cm⁻¹.

((2*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-1-(benzyloxy)-3,5,7-triméthyl-8-(phenylthio)octan-2-yloxy)(tert-butyl)diméthylsilane,

(-)-260

C₃₀H₄₈O₂SSi
M. M.: 500,85g/mol
Huile incolore



Traitement du tosylate (-)-259 par du thiophénate de sodium

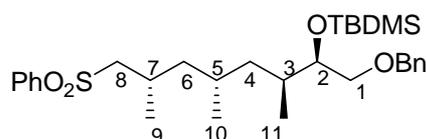
Dans un monocol sec de 50mL équipé d'un septum et relié à l'argon, on introduit du sodium (134mg, 5,82mmol, 2éq) puis du EtOH anhydre (6mL). Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à disparition totale du sodium puis est refroidi à 0°C. Le thiophénol (597µL, 5,82mmol, 2éq) est alors ajouté puis le mélange est agité 30 minutes à 0°C. Le tosylate (-)-259 (1,64g, 2,91mmol, 1éq) en solution dans EtOH (9mL) et de la DMF (9mL) est additionné à 0°C. Après 1 heure d'agitation à 0°C et 2 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de Et₂O (50mL) et d'une solution aqueuse 0,1M de NaOH (25mL). La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (4x10mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse 0,1M de NaOH (1x10mL) puis à la saumure (4x10mL) et séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par filtration sur colonne de silice (hexane) pour fournir le sulfure (-)-260 (1,45g, 2,91mmol, 100%) sous la forme d'une huile incolore visqueuse.

R_f (hexane/AcOEt : 19/1) = 0,62 (UV/vanilline). α_D = -15,9 (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,07/0,08 (2s, 2x3H, CH₃Si); 0,85/0,88/1,06 (3d, ³J_{H,H}=6,7Hz, ³J_{H,H}=6,4Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, 3x3H, CH₃^{9, 10, 11}); 0,93 (s, 9H, CH₃^{tBu}); 1,08-1,29 (m, 4H, CH₂^{4,6}); 1,36-1,96 (3m, 3x1H, CH^{3,5,7}); 2,76/2,99 (2dd, ²J_{H,H}=12,4Hz, ³J_{H,H}=7,5Hz, ³J_{H,H}=5,2Hz, 2x1H, CH₂⁸); 3,41/3,48 (2dd, ²J_{H,H}=9,6Hz, ³J_{H,H}=6,2Hz, ³J_{H,H}=4,8Hz, 2x1H, CH₂¹); 3,72-3,80 (m, 1H, CH²); 4,55 (2d, ²J_{H,H}=12,0Hz, 2H, CH₂^{Bn}); 7,15-7,41 (m, 10H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -4,7/-4,0 (2 CH₃Si); 13,3/19,8/19,9 (CH₃^{9,10,11}); 18,2 (C^{tBu}); 25,9 (CH₃^{tBu}); 27,3/30,4/33,5 (CH^{3,5,7}); 40,2/41,4 (CH₂^{4,6}); 45,1 (CH₂⁸); 73,2/73,3 (CH₂^{1, Bn}); 75,3 (CH²); 125,5/127,4/127,5/128,3/128,8/128,9 (CH^{Ar}); 137,6/138,5 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3031, 2956, 2855, 1585, 1381, 1251, 1090, 1026, 836, 776, 736, 696 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 501 (M+H⁺), 443 (M-tBu), 369, 351, 261, 151, 91.**

((2*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-1-(benzyloxy)-3,5,7-triméthyl-8-(phenylsulfonyl)octan-2-yloxy)(tert-butyl)diméthylsilane, (-)-**261**

C₃₀H₄₈O₄SSi
M. M.: 532,85g/mol

Huile visqueuse incolore

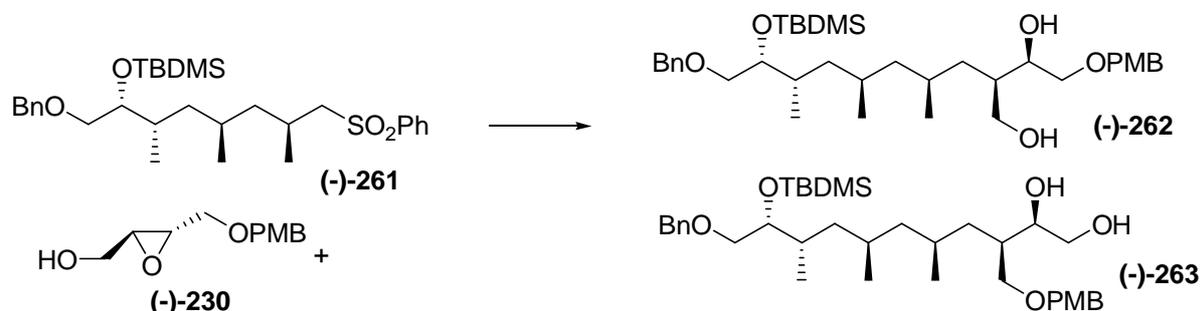


Oxydation au *m*-CPBA du sulfure (-)-**260**

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **181** et à partir du sulfure (-)-**260** (1,45g, 2,89mmol, 1éq), on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane), la sulfone (-)-**261** (1,51mg, 2,83mmol, **98%**) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 9/1) = 0,15 (UV/vanilline). **α_D = -10,2** (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,07/0,08 (2s, 2x3H, CH₃Si); 0,75/0,81/1,10 (3d, ³J_{H,H}=6,4Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, 3x3H, CH₃^{9, 10, 11}); 0,92 (s, 9H, CH₃^{tBu}); 1,02-1,35 (m, 4H, CH₂^{4,6}); 1,39-2,24 (3m, 3x1H, CH^{3,5,7}); 2,91/3,11 (2dd, ²J_{H,H}=14,1Hz, ³J_{H,H}=8,2Hz, ³J_{H,H}=3,7Hz, 2x1H, CH₂⁸); 3,38/3,46 (2dd, ²J_{H,H}=9,6Hz, ³J_{H,H}=6,2Hz, ³J_{H,H}=5,0Hz, 2x1H, CH₂¹); 3,66-3,73 (m, 1H, CH²); 4,53 (2d, ²J_{H,H}=12,0Hz, 2H, CH₂^{Bn}); 7,25-7,41 (m, 5H, CH^{Ar}); 7,54-7,97 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -4,8/-4,1 (2 CH₃Si); 13,4/19,3/20,3 (CH₃^{9,10,11}); 18,2 (C^{tBu}); 25,9 (CH₃^{tBu}); 26,2/27,0/33,4 (CH^{3,5,7}); 39,9/45,5 (CH₂^{4,6}); 62,5(CH₂⁸); 72,9/73,2 (CH₂^{1, Bn}); 75,1 (CH²); 127,4/127,5/127,8/128,2/129,2/133,4 (CH^{Ar}); 138,4/140,2 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3065, 3031, 2957, 2856, 1586, 1476, 1455, 1384, 1307, 1251, 1149, 1087, 1025, 958, 835, 776, 736, 689, 601 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 551 (M+NH₄⁺), 534 (M+H⁺), 401, 387, 367, 309, 293, 137, 108, 91.

Condensation de la sulfone (-)-**261** avec l'époxyde (-)-**230** suivie d'une désulfonylation



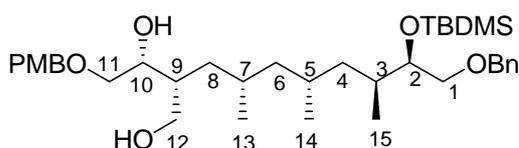
Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **237** (méthode 2) et à partir de la sulfone (-)-**261** (350mg, 0,7mmol, 1,4éq) et de l'époxyde (-)-**230** (112,1mg, 0,5mmol, 1éq), on obtient successivement, après purification par chromatographie (gradient AcOEt dans l'hexane), sulfone en

excès est récupérée à hauteur de 84% (84mg) puis le mélange des sulfones (375mg). Ce mélange est ensuite engagé dans la désulfonation.

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé (-)-**252** et à partir du mélange des sulfones précédent (375mg), on obtient successivement, après séparation par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'AcOEt dans l'hexane), le diol (-)-**262** (235mg, 0,38mmol, **77%**) puis son régioisomère (-)-**263** (25mg, 0,04mmol, **8%**), tous les deux sous forme d'huiles incolores.

(2R,3R)-4-(4-methoxybenzyloxy)-2-((2S,4R,6S,7R)-8-(benzyloxy)-7-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2,4,6-trimethyloctyl)butane-1,3-diol, (-)-262****

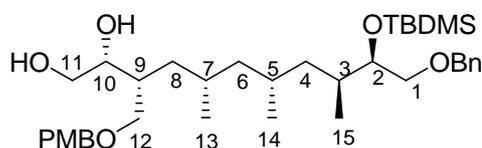
C₃₆H₆₀O₆Si
M. M.: 616,94g/mol
Huile visqueuse incolore



R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,54 (UV/vanilline). **α_D** = -29,8 (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,07/0,08 (2s, 2x3H, CH₃Si); 0,83/0,88 (2d, ³J_{H,H}=6,6Hz, ³J_{H,H}=6,2Hz, 9H, CH₃^{13, 14, 15}); 0,91 (s, 9H, CH₃^{tBu}); 0,95-1,40 (m, 6H, CH₂^{4, 6, 8}); 1,50-1,89 (m, 4H, CH^{3, 5, 7, 9}); 2,99/3,06 (2ls, 2H, 2OH); 3,36-3,90 (m, 8H, CH₂^{1, 11, 12}, CH^{2, 10}); 3,82 (s, 3H, CH₃^{PMB}); 4,47-4,56 (m, 4H, CH₂^{Bn, PMB}); 6,91 (d, ³J_{H,H}=8,4Hz, 2H, CH^{Ar}); 7,24-7,40 (m, 7H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -4,8/-4,1 (2 CH₃Si); 13,3/20,2/20,3 (CH₃^{13,14,15}); 18,2 (C^{tBu}); 25,9 (CH₃^{tBu}); 27,1/27,7/33,5/39,6 (CH^{3,5,7,9}); 33,5/40,1/45,9 (CH₂^{4, 6, 8}); 55,2 (CH₃^{PMB}); 64,4 (CH₂¹²); 73,0/73,1/73,2/73,3 (CH₂^{1, 11, Bn, PMB}); 73,7/75,5 (CH^{2, 10}); 113,9/127,4/127,6/128,2/128,5/129,4 (CH^{Ar}); 129,8/138,5/159,4 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3418, 3031, 2927, 1614, 1515, 1470, 1455, 1383, 1302, 1250, 1098, 836, 776, 736, 698 cm⁻¹. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 618 (M+H⁺), 498, 480, 347, 159, 121, 106, 91, 58.

(2R,3R,5S,7R,9S,10R)-3-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-11-(benzyloxy)-10-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-5,7,9-trimethylundecane-1,2-diol, (-)-263****

C₃₆H₆₀O₆Si
M. M.: 616,94g/mol
Huile visqueuse incolore

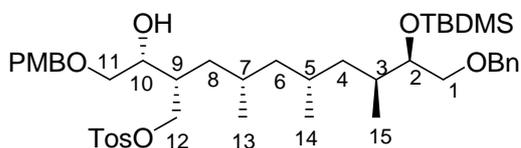


R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,41 (UV/vanilline). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,07/0,08 (2s, 2x3H, CH₃Si); 0,79/0,82/0,85 (3d, ³J_{H,H}=6,7Hz, ³J_{H,H}=6,4Hz, ³J_{H,H}=6,6Hz, 9H, CH₃^{13, 14, 15}); 0,87 (s, 9H, CH₃^{tBu}); 0,89-1,85 (m, 10H, CH^{3, 5, 7, 9}, CH₂^{4, 6, 8}); 2,57/3,22 (2ls, 2H, 2OH); 3,32-3,79 (m, 8H, CH₂^{1, 11, 12}, CH^{2, 10}); 3,80 (s, 3H, CH₃^{PMB}); 4,38-4,53 (m, 4H, CH₂^{Bn, PMB}); 6,89 (d, ³J_{H,H}=8,4Hz, 2H, CH^{Ar}); 7,19-7,35 (m, 7H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -4,7/-4,1 (2CH₃Si); 13,1/20,1/20,2 (CH₃^{13,14,15}); 18,2 (C^{tBu}); 25,9 (CH₃^{tBu}); 27,1/27,6/33,4/38,4 (CH^{3,5,7,9}); 36,6/40,2/46,0

(CH₂^{4, 6, 8}); 55,2 (CH₃^{PMB}); 65,5 (CH₂¹¹); 67,9/71,7/73,2 (CH₂^{1, 12, Bn, PMB}); 74,1/75,4 (CH^{2, 10}); 113,9/127,4/127,5/128,2/129,4 (CH^{Ar}); 129,8/138,6/159,3 (C^{Ar}) ppm.

(2*R*,4*S*,6*R*,8*S*,9*R*)-2-((*R*)-2-(4-methoxybenzyloxy)-1-hydroxyethyl)-10-(benzyloxy)-9-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-4,6,8-trimethyldecyl 4-methylbenzenesulfonate, (-)-**264**

C₄₃H₆₀O₈SSi
M. M.: 771,13g/mol
Huile visqueuse incolore



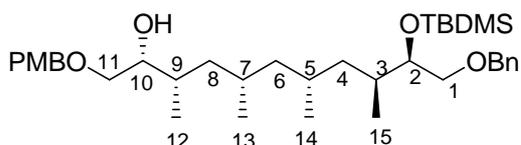
Tosylation du diol (-)-**262**

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **176** et à partir du diol (-)-**262** (180mg, 0,29mmol, 1éq), on obtient successivement, après purification par chromatographie (gradient d'AcOEt dans l'hexane), le tosylate (-)-**264** (135mg, 0,175mmol, **60%**) sous forme d'une huile incolore puis le diol (-)-**262** (56mg, 0,09mmol, **30%**).

R_f (hexane/AcOEt : 2/1) = 0,46 (UV/vanilline). **α_D = -15,8** (c=0,5, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,04 (s, 6H, 2CH₃Si); 0,78/0,79 (2d, ³J_{H,H}=6,4Hz, ³J_{H,H}=6,4Hz, 9H, CH₃^{13, 14, 15}); 0,88 (s, 9H, CH₃^{tBu}); 0,91-1,34 (m, 6H, CH₂^{4, 6, 8}); 1,41-1,87 (m, 4H, CH^{3, 5, 7, 9}); 2,19 (ls, 1H, 1OH); 2,42 (s, 3H, CH₃^{Tos}); 3,32-3,50 (m, 4H, CH₂^{1, 11}); 3,64-3,80 (m, 2H, CH^{2, 10}); 3,80 (s, 3H, CH₃^{PMB}); 4,05/4,13 (2dd, ³J_{H,H}=9,7Hz, ³J_{H,H}=5,2Hz, ³J_{H,H}=4,7Hz, 2H, CH₂¹²); 4,44 (s, 2H, CH₂^{PMB}); 4,50 (2d, ³J_{H,H}=12,0Hz, 2H, CH₂^{Bn}); 6,88 (d, ³J_{H,H}=8,4Hz, 2H, CH^{Ar}); 7,19-7,38 (m, 9H, CH^{Ar}); 7,77 (d, ³J_{H,H}=8,3Hz, 2H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -4,7/-4,1 (2CH₃Si); 13,4/19,9/20,0 (CH₃^{13,14,15}); 18,2 (C^{tBu}); 21,6 (CH₃^{Tos}); 25,9 (CH₃^{tBu}); 27,1/27,4/33,6/38,2 (CH^{3,5,7,9}); 35,2/40,1/46,0 (CH₂^{4, 6, 8}); 55,2 (CH₃^{PMB}); 69,8 (CH¹⁰); 70,3 (CH₂¹²); 72,5/73,0/73,1/73,2 (CH₂^{1, 11, Bn, PMB}); 75,5 (CH²); 113,9/127,4/127,5/127,9/128,2/129,4/129,7 (CH^{Ar}); 129,8/133,1/138,5/144,6/159,4 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : ν = 3460, 2928, 2857, 1738, 1614, 1514, 1455, 1360, 1250, 1177, 1097, 957, 836, 776, 667, 555 cm⁻¹.

(2*R*,3*S*,5*S*,7*R*,9*S*,10*R*)-1-(4-methoxybenzyloxy)-11-(benzyloxy)-10-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-3,5,7,9-tetramethylundecan-2-ol, (-)-**265**

C₃₆H₆₀O₅Si
M. M.: 600,94g/mol
Huile visqueuse incolore



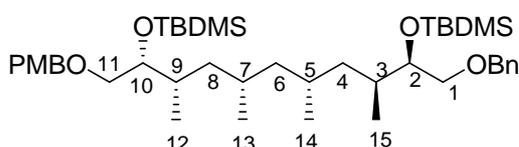
Hydrogénolyse du groupe tosyloxy de (-)-**264**

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **177** et à partir du tosylate (-)-**264** (110mg, 0,143mmol, 1éq), on obtient, après purification par chromatographie (gradient AcOEt dans l'hexane), l'alcool (-)-**265** (76,1mg, 0,126mmol, **89%**) sous forme d'une huile incolore.

R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,60 (UV/vanilline). $\alpha_D = -29,6$ (c=0,25, CH₂Cl₂). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0,06/0,07 (2s, 6H, 2CH₃Si); 0,82/0,85/0,86/0,90 (4d, ³J_{H,H}=6,9Hz, ³J_{H,H}=7,1Hz, ³J_{H,H}=6,4Hz, ³J_{H,H}=6,5Hz, 12H, CH₃^{12, 13, 14, 15}); 0,90 (s, 9H, CH₃^{tBu}); 0,88-1,44 (m, 6H, CH₂^{4, 6, 8}); 1,50-1,84 (m, 4H, CH^{3, 5, 7, 9}); 2,23 (ls, 1H, OH); 3,36-3,53 (m, 4H, CH₂^{1, 11}); 3,67-3,75 (m, 2H, CH^{2, 10}); 3,82 (s, 3H, CH₃^{PMB}); 4,51 (s, 2H, CH₂^{PMB}); 4,52 (2d, ³J_{H,H}=12,0Hz, 2H, CH₂^{Bn}); 6,90 (d, ³J_{H,H}=8,6Hz, 2H, CH^{Ar}); 7,25-7,39 (m, 7H, CH^{Ar}) ppm. RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = -4,8/-4,1 (2CH₃Si); 13,0/14,8/20,3/20,6 (CH₃^{12, 13, 14, 15}); 18,2 (C^{tBu}); 25,9 (CH₃^{tBu}); 27,1/27,2/32,7/33,5 (CH^{3, 5, 7, 9}); 40,2/41,2/45,6 (CH₂^{4, 6, 8}); 55,2 (CH₃^{PMB}); 72,5/73,0/73,1/73,2 (CH₂^{1, 11, Bn, PMB}); 73,1/75,5 (CH^{2, 10}); 113,8/127,4/127,5/128,2/129,3 (CH^{Ar}); 130,1/138,5/159,3 (C^{Ar}) ppm. IR (KBr) : ν = 3467, 2927, 2856, 1614, 1514, 1462, 1380, 1250, 1098, 1038, 836, 776, 698 cm⁻¹.

1-(((2*R*,3*S*,5*S*,7*R*,9*S*,10*R*)-11-(benzyloxy)-2,10-bis(tert-butyl dimethylsilyloxy)-3,5,7,9-tetramethylundecyloxy)methyl)-4-methoxybenzene, (-)-**168**

C₄₂H₇₄O₅Si₂
M. M.: 715,20g/mol
Huile visqueuse incolore



Silylation de l'alcool (-)-**265**

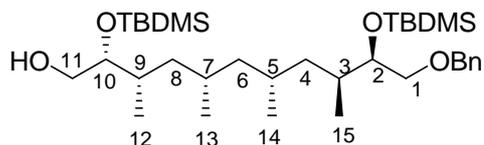
Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse du composé **259** et à partir de l'alcool (-)-**265** (60mg, 0,1mmol, 1éq), on obtient, après filtration sur silice, le produit (-)-**168** (70mg, 0,098mmol, **98%**) sous la forme d'une huile incolore visqueuse.

R_f (hexane/AcOEt : 4/1) = 0,85 (UV/vanilline). $\alpha_D = -20,3$ (c=1, CH₂Cl₂). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) : δ = 0,05/0,06 (2s, 12H, 4CH₃Si); 0,82/0,84/0,85 (3d, ³J_{H,H}=7,0Hz, ³J_{H,H}=6,5Hz, ³J_{H,H}=6,5Hz, 12H, CH₃^{12, 13, 14, 15}); 0,89 (s, 18H, CH₃^{tBu}); 0,91-0,99 (m, 2H, CH₂); 1,15-1,39 (m, 4H, 2CH₂); 1,51-1,63 (m, 2H, 2CH); 1,71-1,82 (m, 2H, 2CH); 3,33-3,48 (m, 4H, CH₂^{1, 11}); 3,68-3,76 (m, 2H, CH^{2, 10}); 3,81 (s, 3H, CH₃^{PMB}); 4,44 (2d, ³J_{H,H}=12,0Hz, 2H, CH₂^{Bn ou PMB}); 4,51 (2d, ³J_{H,H}=12,0Hz, 2H, CH₂^{PMB ou Bn}); 6,88 (d, ³J_{H,H}=8,5Hz, 2H, CH^{Ar}); 7,24-7,35 (m, 7H, CH^{Ar}) ppm. RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) : δ = -4,8/-4,1 (4CH₃Si); 13,2/14,4/20,4/20,5 (CH₃^{12, 13, 14, 15}); 18,2/18,3 (2C^{tBu}); 25,9 (CH₃^{tBu}); 27,2/27,3/33,5/33,7 (CH^{3, 5, 7, 9}); 39,8/41,8/45,9 (CH₂^{4, 6, 8}); 55,2 (CH₃^{PMB}); 72,9/73,2 (CH₂^{1, 11, Bn, PMB});

74,2/75,7 (CH², 10); 113,6/127,4/127,5/128,2/129,1 (CH^{Ar}); 130,6/138,5/159,0 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 2928, 2856, 1614, 1514, 1463, 1382, 1250, 1091, 836, 776, 697 \text{ cm}^{-1}$. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 733 (M+NH₄⁺), 472, 185, 159, 121, 91, 58.

(2R,3S,5S,7R,9S,10R)-11-(benzyloxy)-2,10-bis(tert-butyltrimethylsilyloxy)-3,5,7,9-tetramethylundecan-1-ol, (-)-**266**

C₃₄H₆₆O₄Si₂
M. M.: 595,06g/mol
Huile visqueuse incolore



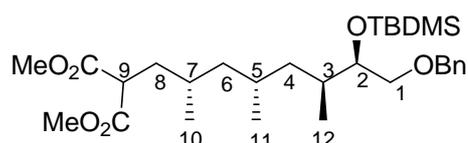
Déprotection du groupement O.PMB

Sous atmosphère d'argon et à température ambiante, le produit (-)-**168** (490mg, 0,686mmol, 1éq) est mis en solution dans un mélange de CH₂Cl₂ (23mL) et d'une solution aqueuse de tampon phosphate pH 7. La DDQ (234mg, 1mmol, 1,5éq) est alors ajouté sous flux d'argon. Le mélange réactionnel devient vert. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, la réaction est terminée et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (10mL) est ajoutée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (4x10mL) et les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (20mL) puis séchées sur MgSO₄. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) pour fournir l'alcool (-)-**266** (400mg, 0,672mmol, **98%**) sous la forme d'une huile incolore visqueuse.

R_f (hexane/AcOEt : 9/1) = 0,45 (UV/vanilline). $\alpha_D = -31,3$ (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)** : $\delta = 0,03/0,04/0,08/0,09$ (4s, 12H, 4CH₃Si); 0,80 (d, ³J_{H,H}=6,5Hz, 3H, CH₃); 0,83 (d, ³J_{H,H}=6,5Hz, 3H, CH₃); 0,85 (d, ³J_{H,H}=6,5Hz, 6H, 2CH₃); 0,88/0,89 (2s, 2x9H, 2CH₃^{tBu}); 0,86-0,96 (m, 3H, CH^{4,6,8}); 1,15-1,38 (m, 3H, CH^{4,6,8}); 1,49-1,60 (m, 2H, 2CH); 1,64-1,80 (m, 2H, 2CH, OH); 3,37 (dd, ²J_{H,H}=9,5Hz, ³J_{H,H}=6,0Hz, 1H, CH₂¹); 3,44 (dd, ²J_{H,H}=9,5Hz, ³J_{H,H}=5,0Hz, 1H, CH₂¹); 3,51-3,59 (m, 3H, CH₂¹¹, CH¹⁰); 3,68-3,72 (m, 1H, CH²); 4,50 (2d, ³J_{H,H}=12,0Hz, 2H, CH₂^{Bn}); 7,26-7,36 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃)** : $\delta = -4,4/-4,0/-3,9/-3,7$ (4CH₃Si); 13,4/15,9/20,0/20,2 (CH₃^{12, 13, 14, 15}); 18,5/18,6 (2C^{tBu}); 26,3 (CH₃^{tBu}); 27,6/27,9/33,9/34,0 (CH^{3,5,7,9}); 40,3/41,5/48,8 (CH₂^{4, 6, 8}); 64,7 (CH₂¹¹); 73,6 (CH₂^{1, Bn}); 76,0/77,1 (CH^{2, 10}); 127,8/127,9/128,6 (CH^{Ar}); 138,9 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 3470, 2952, 2856, 1603, 1463, 1382, 1250, 1091, 836 \text{ cm}^{-1}$. **SM (IC-NH₃)** : (m/z) = 612 (M+NH₄⁺), 595 (M+H⁺), 463, 355, 223, 205, 108, 91, 74.

dimethyl 2-((2S,4R,6S,7R)-8-(benzyloxy)-7-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-2,4,6-trimethyloctyl)malonate, (-)-**267**

C₂₉H₅₀O₆Si
M. M.: 522,79g/mol
Huile visqueuse incolore



Préparation du bis-ester (-)-267

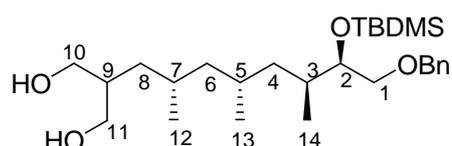
Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse du composé (-)-**173** et à partir du tosylate **259** (75mg, 0,133mmol, 1éq) et de malonate de méthyle (25mg, 0,21mmol, 1,6éq), on obtient, après filtration sur colonne de silice (hexane/AcOEt), le produit (-)-**267** (65mg, 0,124mmol, **93%**) sous la forme d'une huile incolore visqueuse.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,89 (UV/vanilline). **α_D = -15,4** (c=1, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,03 (s, 6H, 2CH₃Si); 0,79/0,81/0,86 (3d, ³J_{H,H}=6,6Hz, ³J_{H,H}=6,4Hz, ³J_{H,H}=6,5Hz, 3x3H, CH₃^{10, 11, 12}); 0,87 (s, 9H, CH₃^{tBu}); 0,94-2,02 (m, 9H, CH₂^{4,6,8}, CH^{3,5,7}); 3,31-3,51 (m, 3H, CH⁹, CH₂¹); 3,65-3,73 (m, 1H, CH²); 3,71/3,72 (2s, 6H, 2CH₃O); 4,49 (2d, ²J_{H,H}=12,0Hz, 2H, CH₂^{Bn}); 7,24-7,35 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃)** : δ = -4,8/-4,1 (2 CH₃Si); 13,2/19,4/25,9 (CH₃^{9,10,11}); 18,1 (C^{tBu}); 25,9 (CH₃^{tBu}); 27,0/29,6/33,5 (CH^{3,5,7}); 35,8/40,3/45,7 (CH₂^{4, 6, 8}); 49,7 (CH⁹); 52,3/52,4 (2CH₃O); 73,1/73,2 (CH₂^{1, Bn}); 75,3 (CH²); 127,4/127,5/128,2 (CH^{Ar}); 138,5 (C^{Ar}); 169,9/170,2 (2CO) ppm.

2-((2*S*,4*R*,6*S*,7*R*)-8-(benzyloxy)-7-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2,4,6-trimethyloctyl)propane-1,3-diol,

(-)-268

C₂₇H₅₀O₄Si
M. M.: 466,77g/mol
Huile visqueuse incolore



Réduction du bis-ester (-)-267

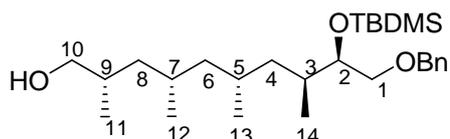
Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse du composé (+)-**174** et à partir du bis-ester (-)-**267** (65mg, 0,124mmol, 1éq), on obtient, après chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane), le diol (-)-**268** (50mg, 0,107mmol, **86%**) sous la forme d'une huile incolore visqueuse.

R_f (hexane/AcOEt : 1/1) = 0,50 (UV/vanilline). **α_D = -8,9** (c=0,5, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)** : δ = 0,03/0,04 (2s, 6H, 2CH₃Si); 0,79/0,81/0,86 (3d, ³J_{H,H}=6,6Hz, ³J_{H,H}=6,2Hz, ³J_{H,H}=6,5Hz, 3x3H, CH₃^{10, 11, 12}); 0,87 (s, 9H, CH₃^{tBu}); 0,90-1,24 (m, 6H, CH₂^{4,6,8}); 1,45-1,93 (m, 4H, CH^{3,5,7,9}); 2,54

(2ls, 2H, 2OH); 3,37/3,43 (2dd, $^2J_{H,H}=9,6\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=6,2\text{Hz}$, $^3J_{H,H}=5,2\text{Hz}$, 2x1H, CH_2^1); 3,54-3,84 (m, 5H, CH^2 , $\text{CH}_2^{10,11}$); 4,50 (2d, $^2J_{H,H}=12,0\text{Hz}$, 2H, CH_2^{Bn}); 7,26-7,38 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)** : $\delta = -4,8/-4,1$ (2 CH_3Si); 13,2/20,0/20,1 ($\text{CH}_3^{12,13,14}$); 18,2 (C^{tBu}); 25,9 (CH_3^{tBu}); 27,1/27,4/33,4/39,3 ($\text{CH}^{3,5,7,9}$); 35,1/40,3/46,2 ($\text{CH}_2^{4,6,8}$); 66,5/67,5 ($\text{CH}_2^{10,11}$); 73,2/73,3 ($\text{CH}_2^{1, \text{Bn}}$); 75,2 (CH^2); 127,4/127,6/128,2 (CH^{Ar}); 138,4 (C^{Ar}) ppm. **IR (KBr)** : $\nu = 3349, 2927, 1455, 1253, 1113, 836, 776, 696 \text{ cm}^{-1}$.

(2S,4S,6R,8S,9R)-10-(benzyloxy)-9-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-2,4,6,8-tetramethyldecan-1-ol, 270

$\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}$
M. M.: 450,77g/mol
Huile visqueuse incolore



Dédoublément enzymatique – tosylation - réduction

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de **177** et à partir du diol (-)-**268** (35mg, 0,075mmol, 1éq) et en utilisant la lipase *Amano PS* (35mg), on obtient le monoacétate **269** (37mg, 0,074mmol, **99%**, **e.d. = 60%** (RMN ^1H)) sous forme d'une huile incolore. Le produit brut est directement engagé dans la réaction de tosylation.

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de **176** et à partir du brut précédent (35mg, 0,074mmol, 1éq), on obtient le tosylate (39mg, 0,059mmol, **85%**) sous forme d'une huile incolore. Le produit purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient AcOEt dans l'hexane) est alors engagé dans la réaction au LAH. (*Les diastéréoisomères ne sont pas séparables par chromatographie*)

Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse de **177** et à partir du tosylate **269** (35mg, 0,053mmol, 1éq), on obtient l'alcool **270** (21mg, 0,059mmol, **90%**) sous forme d'une huile incolore. (*Les diastéréoisomères ne sont pas séparables par chromatographie*)

R_f (hexane/AcOEt : 3/1) = 0,50 (UV/vanilline). **RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères** : $\delta = 0,03/0,04$ (2s, 3H, 2 CH_3Si); 0,77-0,93 (m, 21H, $\text{CH}_3^{11,12,13,14}$, CH_3^{tBu}); 0,93-1,83 (m, 11H, $\text{CH}^{3,5,7,9}$, $\text{CH}_2^{4,6,8}$, OH); 3,31-3,55 (m, 4H, $\text{CH}_2^{1,10}$); 3,66-3,76 (m, 1H, CH^2); 4,50 (2d, $^3J_{H,H}=12,0\text{Hz}$, 2H, CH_2^{Bn}); 7,25-7,38 (m, 5H, CH^{Ar}) ppm. **RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) des diastéréoisomères** : $\delta = -4,8/-4,1$ (4 CH_3Si); 13,0/13,1/17,3/19,6/19,8/20,2/20,6 ($\text{CH}_3^{12,13,14,15}$); 18,5/18,6 (2 C^{tBu}); 25,9 (CH_3^{tBu}); 27,0/27,1/27,3/33,1/33,2/33,4 ($\text{CH}^{3,5,7,9}$); 40,3/40,6/41,4/45,9/46,8 ($\text{CH}_2^{4,6,8}$); 68,1/69,3(CH_2^{11}); 73,2/73,3 ($\text{CH}_2^{1, \text{Bn}}$); 75,3/75,4 (CH^2); 127,4/127,5/128,2 (CH^{Ar}); 138,5 (C^{Ar}) ppm.

Conclusion générale

Conclusion générale

Ce travail de recherche s'avère utile puisqu'il résulte en la proposition d'améliorations significatives de procédures existantes, de nouvelles conditions, de nouveaux synthons, de nouvelles stratégies.

Deux synthèses extrêmement rapides et convergentes du tocophérol à partir de produits industriels très accessibles ont été mises au point.

Pour la première, nous montrons notamment comment la condensation, inédite dans la littérature, du citral avec la triméthylhydroquinone, sans solvant et en présence d'une quantité réduite de base (pyridine), suivie d'une époxydation, d'une isomérisation, puis d'un couplage avec un magnésien en C-10 également accessible permet d'obtenir en un nombre extrêmement réduit d'étapes cet important composé commercial. Le réexamen de la chloration de cet aldéhyde a permis en outre de corriger la littérature et de proposer des conditions permettant de préparer de façon simple l'un de ses régioisomères.

Pour la seconde, un réexamen de la condensation connue de l'hydroquinone précédente avec le linalool pour former un chromane a permis de mettre en évidence le rôle décisif, jamais mentionné dans la littérature, joué par l'eau qui se forme sur le cours de cette réaction. Contrairement à ce que laissait prévoir cette littérature, la condensation acido-catalysée triméthylhydroquinone-linalool se fait avec une sélectivité acceptable lorsqu'elle est réalisée à température élevée, à condition, cependant, d'utiliser un solvant dans lequel l'eau qui se forme soit pratiquement insoluble comme le dodécane, et, autre point important, un acide protique aisément déhydratable comme l'acide camphosulfonique. L'examen des impuretés formées lors de cette hétérocyclisation semble indiquer qu'une part au moins de ce processus passe par une déshydratation du linalool en myrcène : le chromane de structure spiro qui se forme à l'état de traces dans ces conditions ne peuvent provenir que d'une condensation de la triméthylhydroquinone avec ce triène. Quoiqu'il en soit, les chromanes majoritairement produits peuvent être efficacement convertis en tocophérol par la séquence époxydation-isomérisation-Wurtz mise au point avec le citral et cette condensation apparaît donc comme une voie intéressante.

Une autre conséquence heureuse de cette étude sur la synthèse du tocophérol concerne le dihydromyrcène. Nous montrons comment une simple époxydation de ce diène suivie d'une chlorosulfanylation permet de convertir sélectivement ce diène en des synthons monoterpéniques bifonctionnels facilement homologables en dérivés phytyles. De façon intéressante, alors que l'oxydation modérée d'un sulfure vinylique issu de cette homologation est transformée très efficacement par action d'une amine (pipéridine) en alcool allylique tertiaire, une oxydation plus poussée, en sulfone, suivie d'un traitement similaire (DBU) permet d'accéder à la sulfone allylique primaire correspondante. L'utilité de toutes réactions a été démontrée en préparant à partir de

dihydromyrcène un déhydroisophytol condensable, dans les conditions définies pour le linalol, avec la triméthylhydroquinone pour donner du tocophérol. Cette application constitue indéniablement une valorisation intéressante de cet hydrocarbure. D'autres utilisations des synthons monoterpéniques préparés lors de cette étude sont actuellement explorées.

Bien que d'un intérêt industriel moins évident, les résultats obtenus pour le réarrangement pinacolique de diols cyclobutaniques sulfonylés semblent très intéressants. La facilité avec laquelle ces diols sont préparés à partir d'une dione accessible couplée avec la simplicité des conditions mises en jeu pour les convertir de façon sélective en l'une ou l'autre des deux cétosulfones cyclopropaniques possibles est susceptible de raviver l'intérêt porté à la photochimie de telles α -diones.

Le potentiel de ce réarrangement pinacolique n'a été que brièvement exploré. Nous montrons, cependant, comment on peut à partir de l'une des céto-sulfones isomère ainsi formée homologuer de façon assez directe la géranylacétone en phytal. Un tel aldéhyde étant condensable avec la triméthylhydroquinone dans les conditions de chroménisation que nous avons mises au point, cette voie assez originale constitue finalement un schéma de synthèse assez court du tocophérol. Notons enfin que le résultat très intéressant obtenu avec le fluorure de tosyle permet d'envisager une condensation directe, sans recours à une sulfone, d'un organométallique en C₁₄ sur le dérivé silylé de l'hydroxy-méthyl-cyclobutanone. En cas de succès, un simple traitement avec ce fluorure donnerait une cyclopropanone convertible en phytal et l'on disposerait ainsi d'un accès encore plus commode à cet aldéhyde. Des essais dans ce sens sont poursuivis au laboratoire.

Pour la dernière partie de ce travail enfin, l'utilisation d'époxydes se révèle une fois de plus très bénéfique. Bien que l'atteinte de notre objectif se soit révélé plus difficile que ne le laissait prévoir la littérature, des conditions ont pu être trouvées pour condenser efficacement des sulfones avec les oxydes du buténol et du butènediol, avec pour résultat une synthèse très courte et très sélective d'un fragment important de la borrélide. Dans ce cas comme dans les précédents, le succès est venu d'une simple modification des protocoles classiques : l'addition inverse d'un excès de base lithiée au mélange sulfone-époxyde permet de condenser des sulfones peu réactives.

Les potentialités de la stratégie que nous avons utilisée pour synthétiser des dérivés propioniques n'ont été que trop brièvement explorées, faute de temps, mais elles semblent très étendues. Par exemple, il ne fait aucun doute que la stéréosélectivité *E* de l'oléfination de Julia-Kocienski réalisée avec l'un des synthons issus de notre étude modèle puisse être améliorée. De plus, il apparaît possible d'accéder de façon proche au dérivé *Z* isomère. Dans cette hypothèse, l'époxydation stéréosélective de ces oléfine suivie d'une condensation avec la sulfone hydroxy-*i*-butyle initiale permettrait d'accéder à un dérivé polypropionique homologue. En cas de succès, nous disposerions alors d'un procédé commode pour préparer de façons récurrentes n'importe quel produit de la filière propionique. Des travaux sont également menés dans cette direction dans l'équipe et il

paraît raisonnable de penser que ces résultats permettront bien d'autres synthèses que celle, formelle, de la borrelidine présentée ici.

Pour conclure, les résultats présentés dans ce mémoire montrent parfaitement que le réexamen de réactions décrites et la recherche de meilleures conditions constituent une recherche en soi, susceptible de déboucher sur la mise à jour de nouvelles réactions, de nouveaux réactifs, et sur la réalisation, ou la suggestion, de schémas de synthèse parfois inédits, de toute façon plus efficaces. Enfin, cette thèse « sur l'utilisation des époxydes » illustre une fois de plus, amplifie même dans une certaine mesure, les extraordinaires potentialités de ces composés en synthèse.

Résumé de thèse

Titre :

« Sur quelques utilisations d'époxydes en synthèse organique ; nouvelles voies d'accès au tocophérol et synthèse formelle de la borrélidine »

Résumé en français :

Avec pour objectif la réalisation d'une synthèse industrielle du tocophérol à partir de dérivés terpéniques issus de la grande industrie (linalool, citral, dihydromyrcène), l'isomérisation connue des époxydes en alcools allyliques a été mise à profit pour homologuer ces composés monoterpéniques. Des conditions très simples ont été trouvées pour condenser la triméthylhydroquinone avec ces dérivés, avec pour résultat deux synthèses inédites extrêmement courtes de cet important composé commercial. Lors de cette étude, il est apparu que la cyclisation photochimique connue de la 2,3-pentanedione en 2-hydroxy-2-cyclobutanone permettait d'accéder à un synthon homologable en dérivés phytyles par mise en oeuvre d'une méthodologie similaire (époxydation-isomérisation-couplage allylique). Nous décrivons, notamment, comment en utilisant soit du DAST soit du fluorure de tosyloxy, on peut effectuer de façon sélective une régression de cycle d'un diol cyclobutanique en une cétosulfone cyclopropanique ou son régioisomère. En application, une synthèse courte, inédite du tocophérol à partir de géranylacétone et de 2-pentène est réalisée.

Dans un autre domaine, les époxydes homochiraux du 1,4-butanediol ont été condensés avec diverses sulfones en vue de générer des enchaînements déoxypropioniques. Nous montrons comment, en combinant ces condensations sulfones-époxydes avec un dédoublement cinétique enzymatique, on peut à partir de butènediol et d'acide hydroxyisobutyrique accéder avec une diastéréo- et énantiosélectivité quasi parfaite à des dérivés polypropioniques. En application, une synthèse très courte du fragment C-1/C-11 de la borrélidine a été réalisée ; ce fragment ayant été converti dans la littérature en borrélidine ; l'obtention de ce fragment constitue une synthèse formelle de cet antibiotique.

Mots-clés :

Epoxydes ; sulfones ; cyclobutanediols ; cyclopropylcétones ; terpènes ; tocophérol ; réarrangement pinacolique ; réarrangement de Julia-Johnson ; couplages allyliques ; lipases ; dédoublement cinétique ; cyclisation de Yang ; chromènes ; chromanes.

Title :

"Some uses of epoxides in organic synthesis; new access to tocopherol and formal synthesis of the borrelidine "

Abstract :

With the aim of preparing tocopherol (Vitamin E) from bulk chemicals as citral, linalool and dihydromyrcen, the condensation of trimethylhydroquinone with these terpenic derivatives has been reexamined.

Suitable conditions have been found and both the chroman and the chromen that formed, respectively, have been converted in the target molecule by means of epoxidation – $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ promoted isomerization – Wurtz like coupling sequence. Besides, an efficient *bis*-functionalization of dihydromyrcen has been realized by performing sequentially an epoxidation and a chlorosulfanylation. The vinylic sulfides obtained have been converted into either dehydroisophytol and a dehydrophytylsulfone respectively by a piperidine induced Mislow-Evans rearrangement of corresponding sulfoxides and DBU isomerisation of a vinylic sulfone.

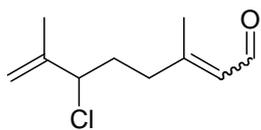
Next, efficient conditions have been discovered to selectively rearrange a sulfonated cyclobutanediol, itself derived from the Yang cyclisation product of 2,3-pentanedione into a cyclopropyl ketosulfone. This paves the way for a short synthesis of tocopherol from 2-pentene and geranylacetone.

Finally, enantiomerically hydroxysulfone has been prepared by means of a very simple desymmetrization process of a prochiral diol with an enzyme. Repeated condensation of this sulfone with the (*R*)-epoxide of 2-butene-1,4-diol has been successfully accomplished, with the result of a very short, highly stereoselective synthesis of the Morcken polypropionate intermediate to borrelidine ; this has to be considered as a formal synthesis of this antibiotic macrolide.

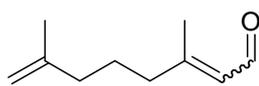
Key words :

Epoxides ; sulfones ; cyclobutanediols ; cyclopropyl ketones ; terpenes ; tocophérol ; pinacolic rearrangement ; Julia-Johnson rearrangement ; allylic couplings ; lipases ; kinetic desymmetrization ; Yang's cyclisation ; chromens ; chromans.

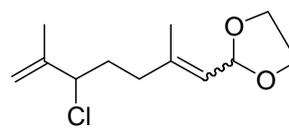
Formulaire des molécules synthétisées



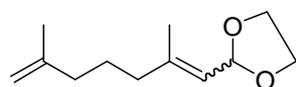
29



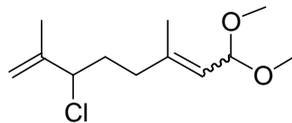
18



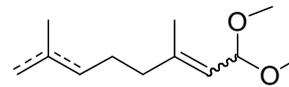
33



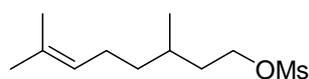
34



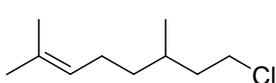
30



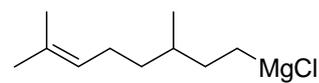
19/24 (exo/endo)



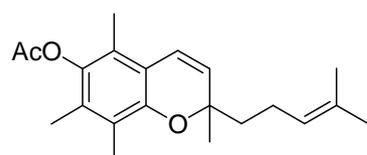
35



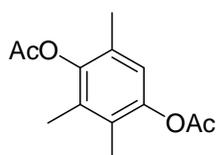
36



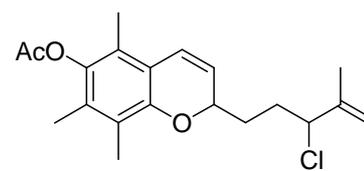
25



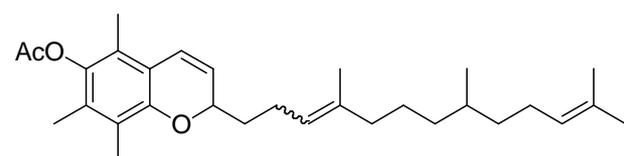
42



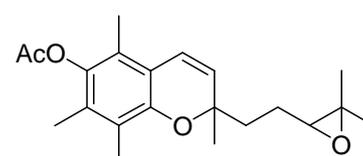
41



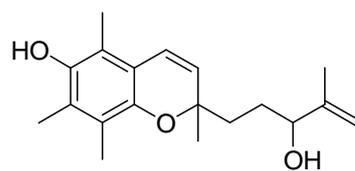
26



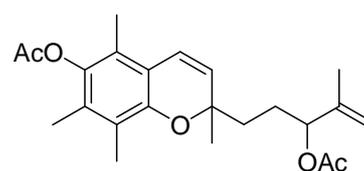
43



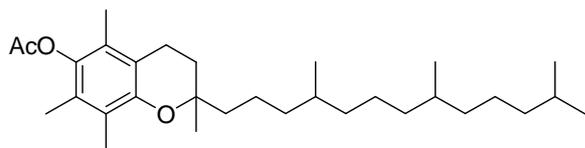
44



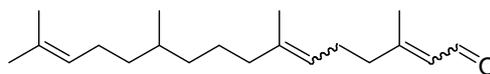
45



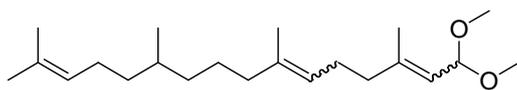
27



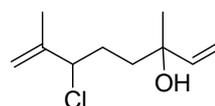
22



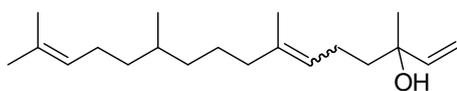
31



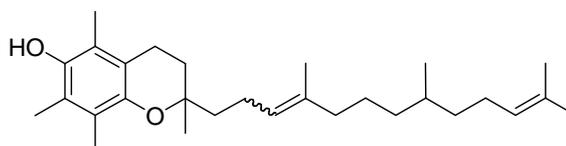
32



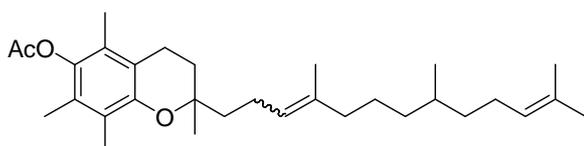
49



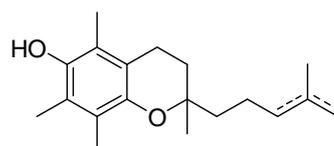
50



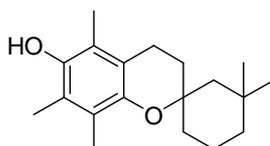
58



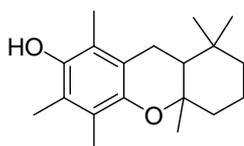
59



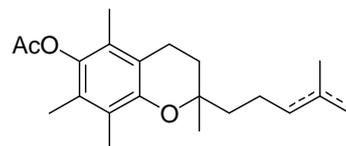
52 / 56 (endo/exo)



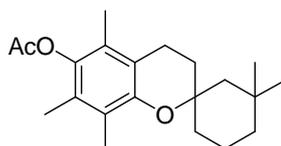
53



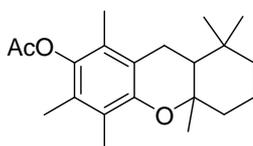
55



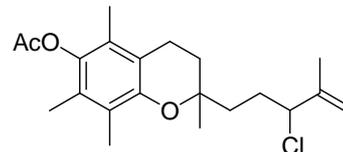
52 / 67 (endo / exo)



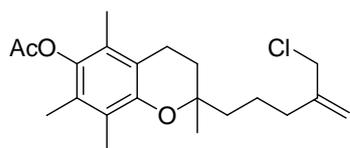
61



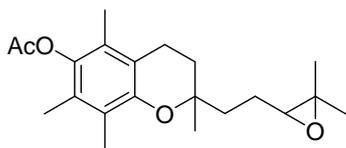
54



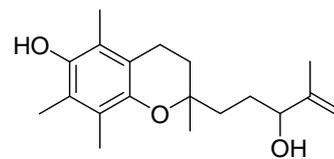
47



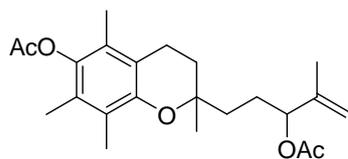
62



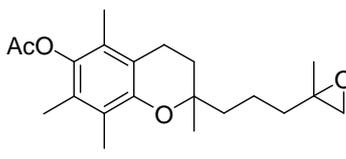
63



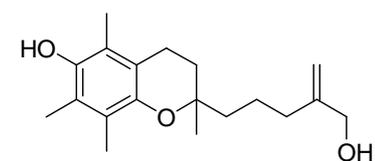
64b



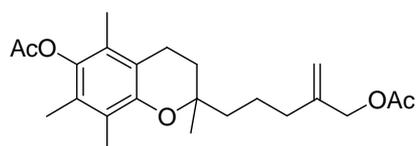
48



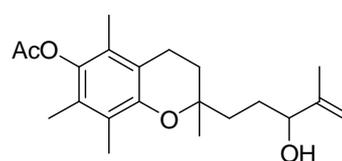
65



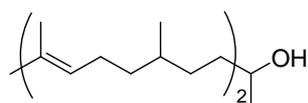
66



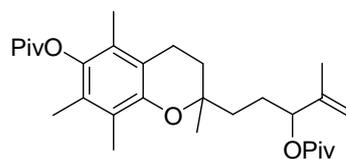
67



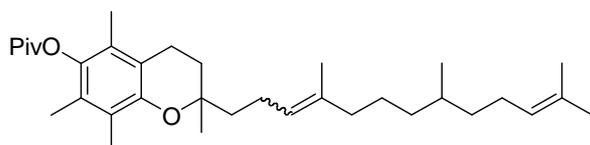
64a



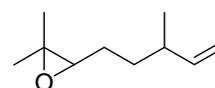
68



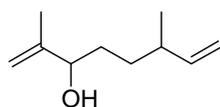
69



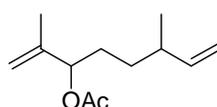
70



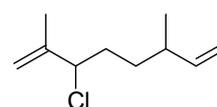
71



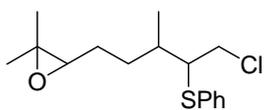
72



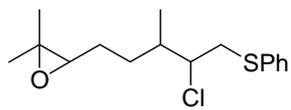
74



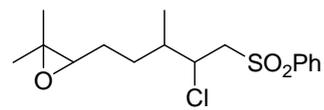
73



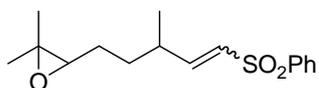
82



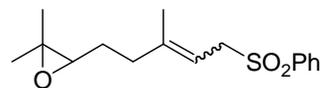
83



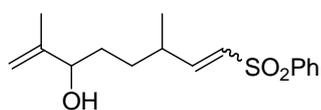
78



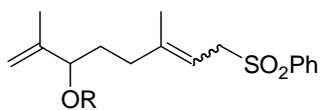
79



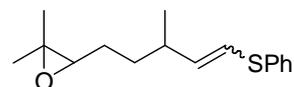
75



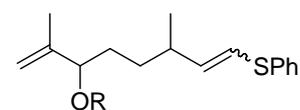
84



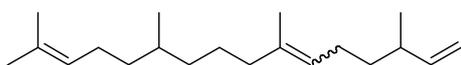
76, R = H
85, R = CH₃CO



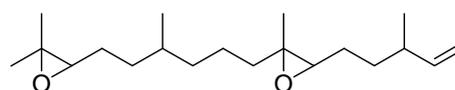
86



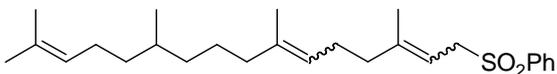
87, R = H
88, R = CH₃CO



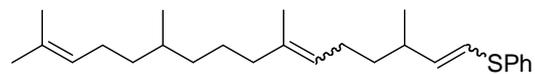
90



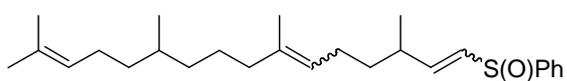
91



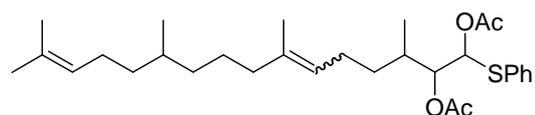
77



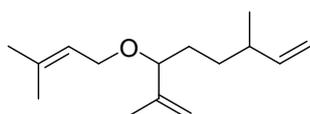
89



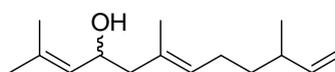
92



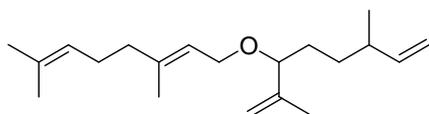
93



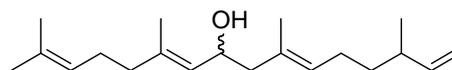
97



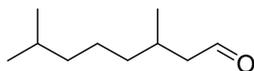
98



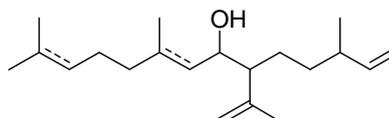
94



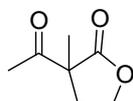
95



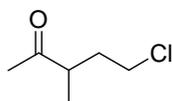
21



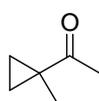
saturé : 102
insaturé : 103



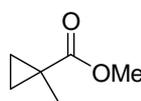
110



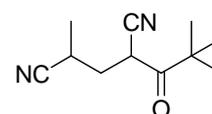
111



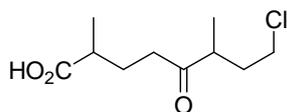
112



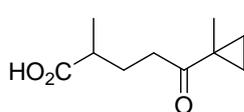
105



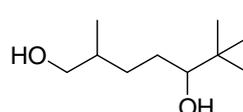
113



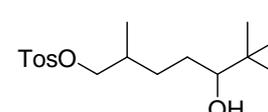
114



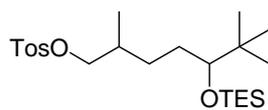
115



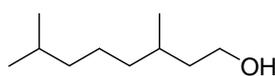
116



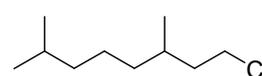
117



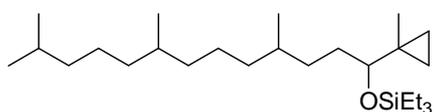
118



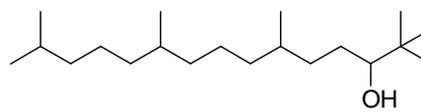
120



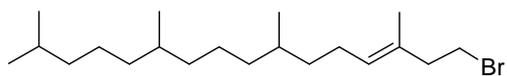
121



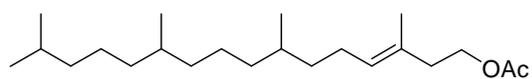
122



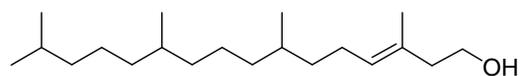
123



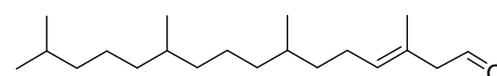
124



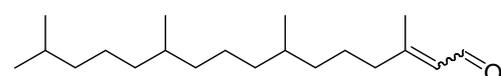
125



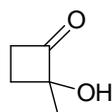
126



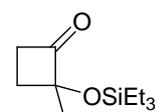
127



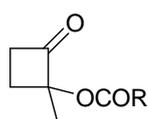
106



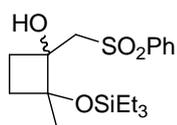
129



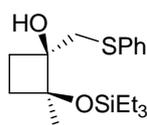
131



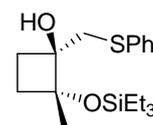
132 R = *p*-NO₂Ph



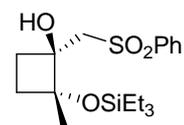
133



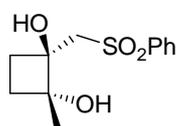
C-134



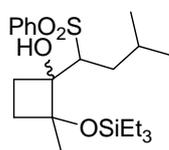
T-134



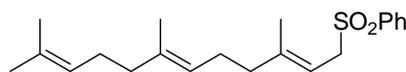
T-133



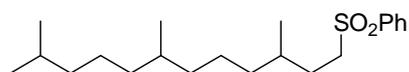
T-135



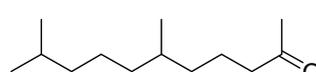
136



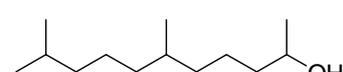
138



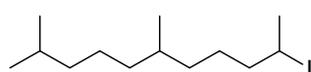
137



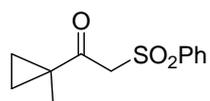
139



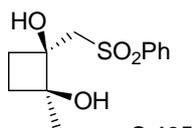
140



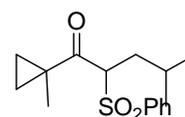
141



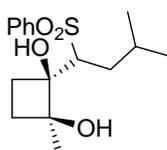
142



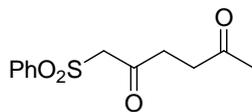
C-135



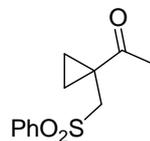
143



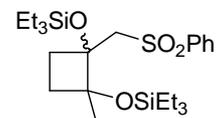
C-144



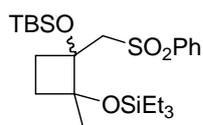
145



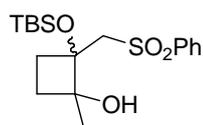
146



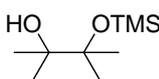
147



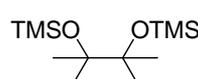
148



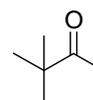
149



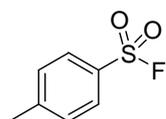
150



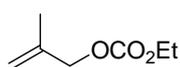
151



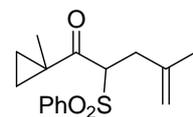
152



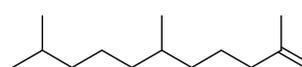
153



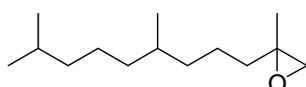
158



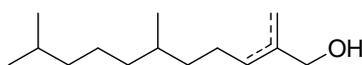
159



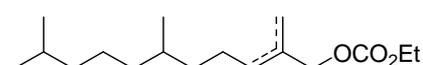
160



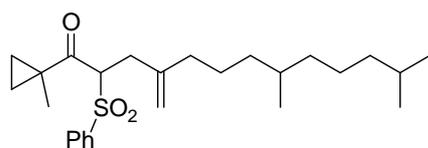
161



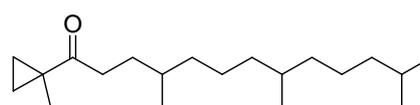
162



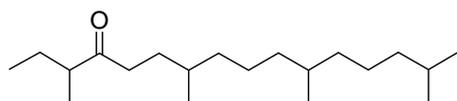
156



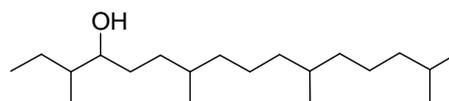
163



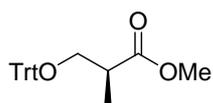
164



165



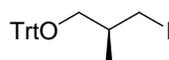
166



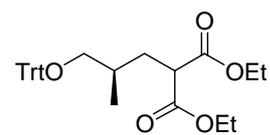
(+)-170



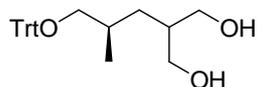
(+)-171



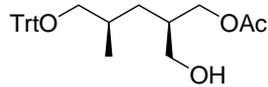
(+)-172



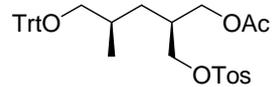
(-)-173



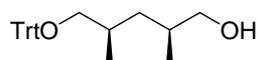
(+)-174



175



176



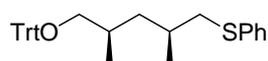
(-)-177



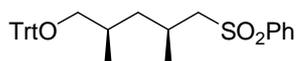
(+)-178



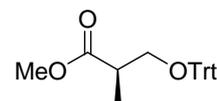
(+)-179



(-)-180



(+)-181



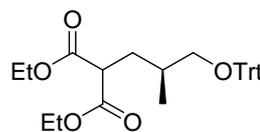
(-)-170



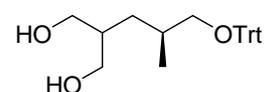
(-)-171



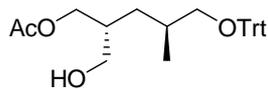
(-)-172



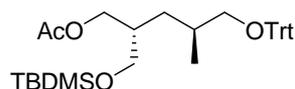
(+)-173



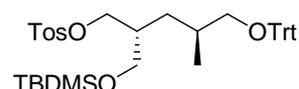
(-)-174



182



(-)-183



(-)-184



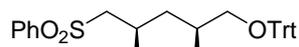
(+)-185



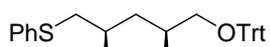
(+)-177



(-)-179



(-)-181



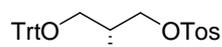
(+)-180



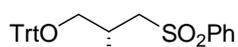
(+)-186



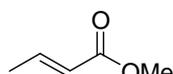
(+)-187



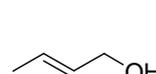
(-)-186



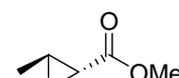
(-)-187



190



191



(+/-)-195

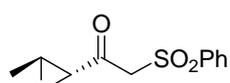


R=H, **(+/-)-188**

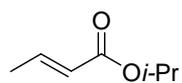
R=Trt, **(+/-)-192**

R=TBDPS, **(+/-)-193**

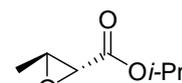
R=TES, **(+/-)-194**



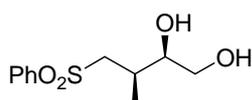
(+/-)-197



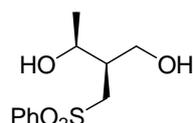
199



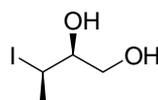
(+/-)-198



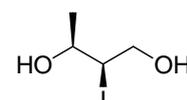
(+/-)-200



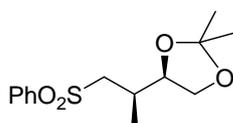
(+/-)-201



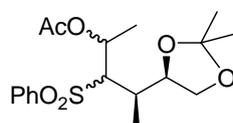
(+/-)-202



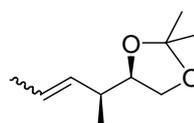
(+/-)-203



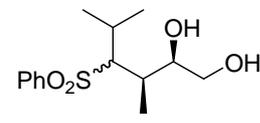
(+/-)-204



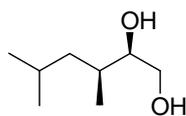
205



(+/-)-206



208



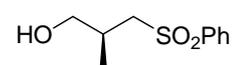
(+/-)-209



(+)-211



(+)-212



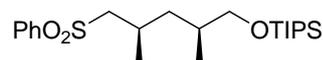
(+)-213



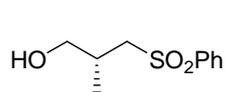
(+)-214



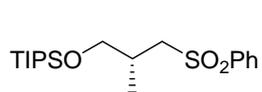
(-)-211



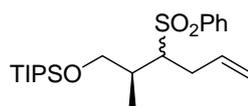
(-)-212



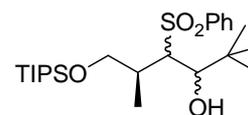
(-)-213



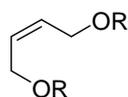
(-)-214



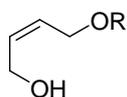
215



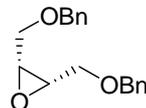
216



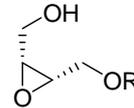
221, R=Bn
220, R=TBDMSCI



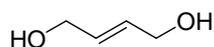
219, R=Bn
218, R=TBDMSCI



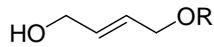
(+/-)-222



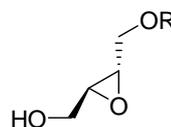
(+/-)-223, R=Bn
(+/-)-224, R=TBDMSCI



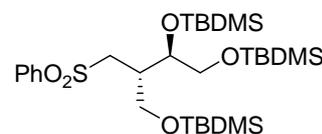
226



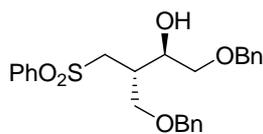
227, R=Bn
228, R=PMB



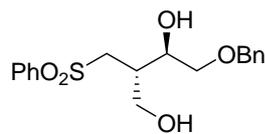
(-)-229, R=Bn
(-)-230, R=PMB



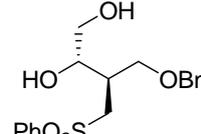
(+/-)-231



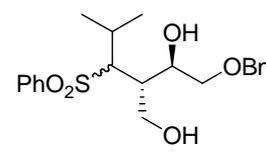
(+/-)-232



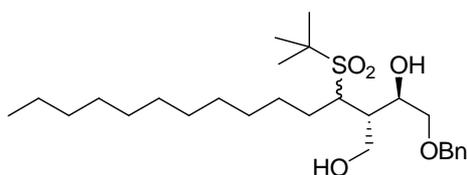
(+/-)-233



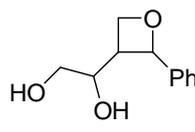
(+/-)-234



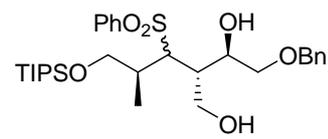
235



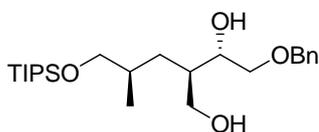
237



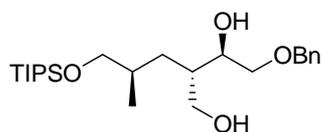
238



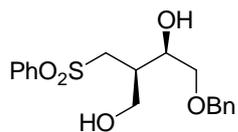
239



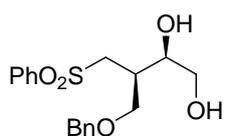
240a



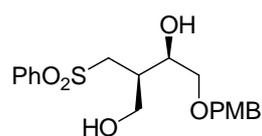
240b



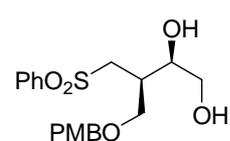
(-)-241



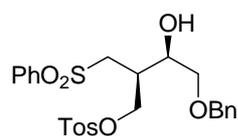
(-)-242



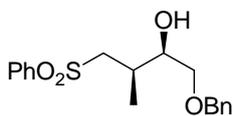
(-)-243



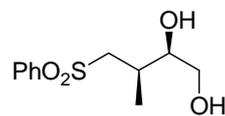
(-)-244



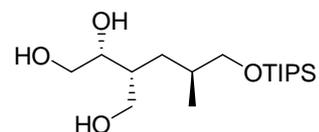
(-)-245



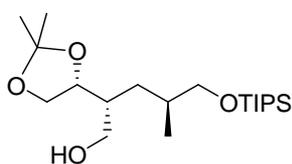
(-)-246



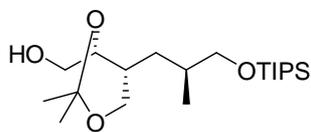
(-)-200



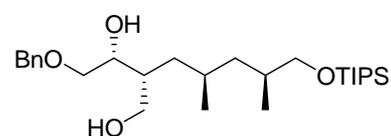
(-)-249



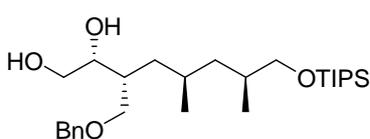
250



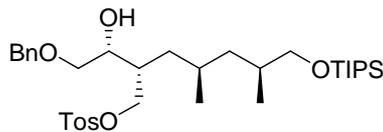
251



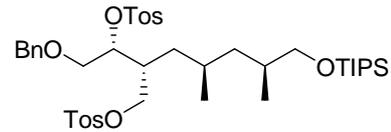
(-)-252



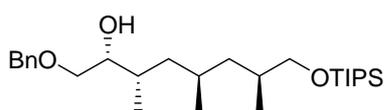
(-)-253



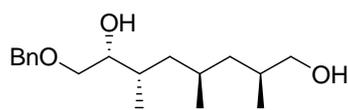
(-)-254



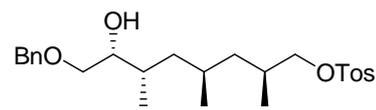
(-)-255



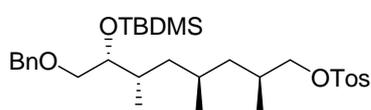
(-)-256



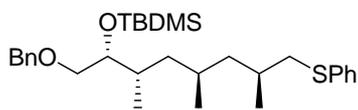
(-)-257



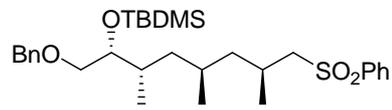
(-)-258



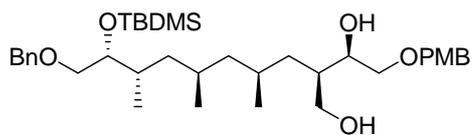
(-)-259



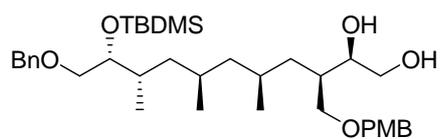
(-)-260



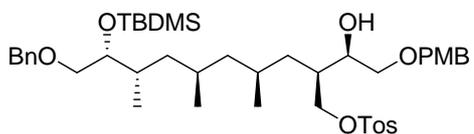
(-)-261



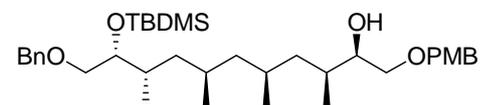
(-)-262



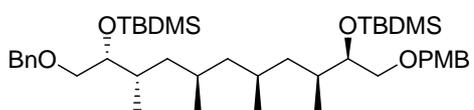
(-)-263



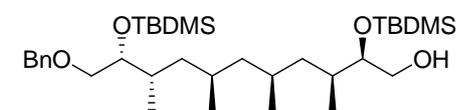
(-)-264



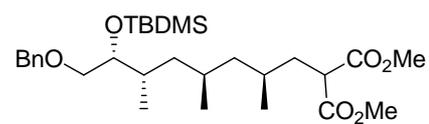
(-)-265



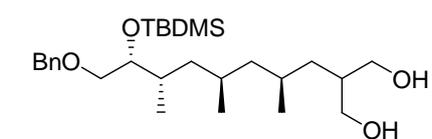
(-)-168



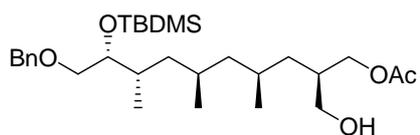
(-)-266



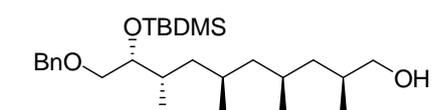
(-)-267



(-)-268



269



270

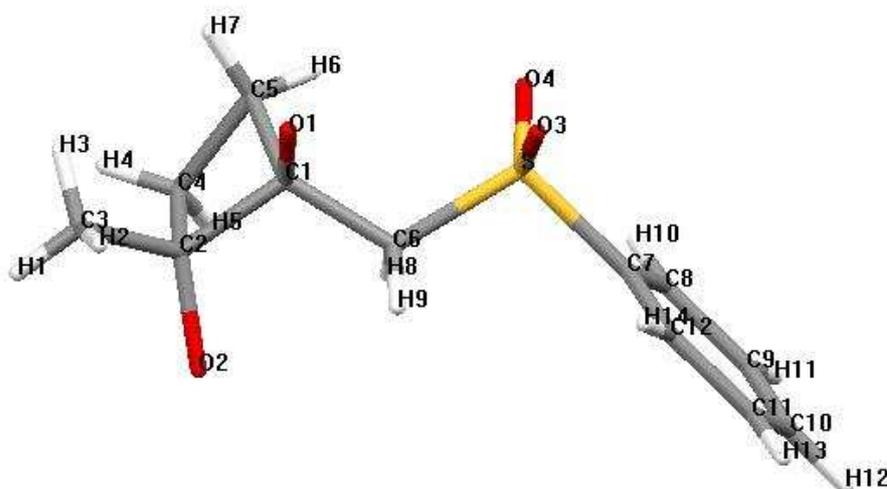
Annexes

Sommaire des annexes

- I. Description de la structure RX de 1
- II. Description de la structure RX de 2
- III. Description de la structure RX de 3
- IV. Description de la structure RX de 4
- V. Le programme de Chromatographie en Phase Gazeuse (CPV)
- VI. Descriptif de la lampe UV

I. Description de la structure RX de 1

- Structure



- Informations générales

Formula	: C ₁₂ H ₁₆ O ₄ S
Molecular weight	: 256.32
Crystal system	: monoclinic
Space group	: P 1 2 ₁ /c 1
a(Å)	: 9.3097(2)
b(Å)	: 16.8291(5)
c(Å)	: 7.8017(2)
Å(deg)	: 90.234(5)
V(Å ³)	: 1222.31(5)

Z : 4
 Color : colorless
 Crystal dim(mm) : 0.06*0.04*0.04
 Dcalc(gcm⁻³) : 1.39
 F000 : 544
 μ (mm⁻¹) : 0.265
 Temperature(K) : 173
 Wavelength(Å) : 0.71073
 Radiation : MoK α graphite monochromated
 Diffractometer : KappaCCD
 Scan mode : 'phi scans'
 hkl limits : -10,10/-23,20/-13,13
 Theta limits(deg) : 2.5/30.03
 Number of data meas. : 6370
 Number of data with : 2352
 I > 3 σ (I)
 Number of variables : 154
 R : 0.048
 Rw : 0.078
 GOF : 1.437
 Largest peak in final : 0.619

- Liste et coordonnées fractionnées des atomes

Label	Xfrac	Yfrac	Zfrac	Label	Xfrac	Yfrac	Zfrac
C1	0.7263	0.1115	0.0835	C12	0.2905	0.2348	0.3229
O1	0.8018	0.1847	0.0846	H1	0.8458	0.0551	-0.3050
C2	0.7279	0.0614	-0.0852	H2	0.8361	0.1410	-0.2342
C3	0.8482	0.0867	-0.2042	H3	0.9381	0.0799	-0.1479
O2	0.5954	0.0566	-0.1768	H4	0.8354	-0.0448	-0.0215
C4	0.7616	-0.0119	0.0235	H5	0.6802	-0.0436	0.0501
C5	0.8110	0.0437	0.1704	H6	0.7765	0.0292	0.2805
C6	0.5719	0.1206	0.1454	H7	0.9118	0.0521	0.1760
S	0.5522	0.1624	0.3518	H8	0.5290	0.0694	0.1465
O3	0.6061	0.2428	0.3526	H9	0.5224	0.1536	0.0662
O4	0.6092	0.1070	0.4769	H10	0.3431	0.0607	0.4921
C7	0.3638	0.1678	0.3789	H11	0.0935	0.0679	0.5259
C8	0.2920	0.1063	0.4537	H12	-0.0309	0.1780	0.4294
C9	0.1437	0.1105	0.4734	H13	0.0926	0.2842	0.3063
C10	0.0705	0.1756	0.4175	H14	0.3409	0.2776	0.2712
C11	0.1438	0.2385	0.3433				

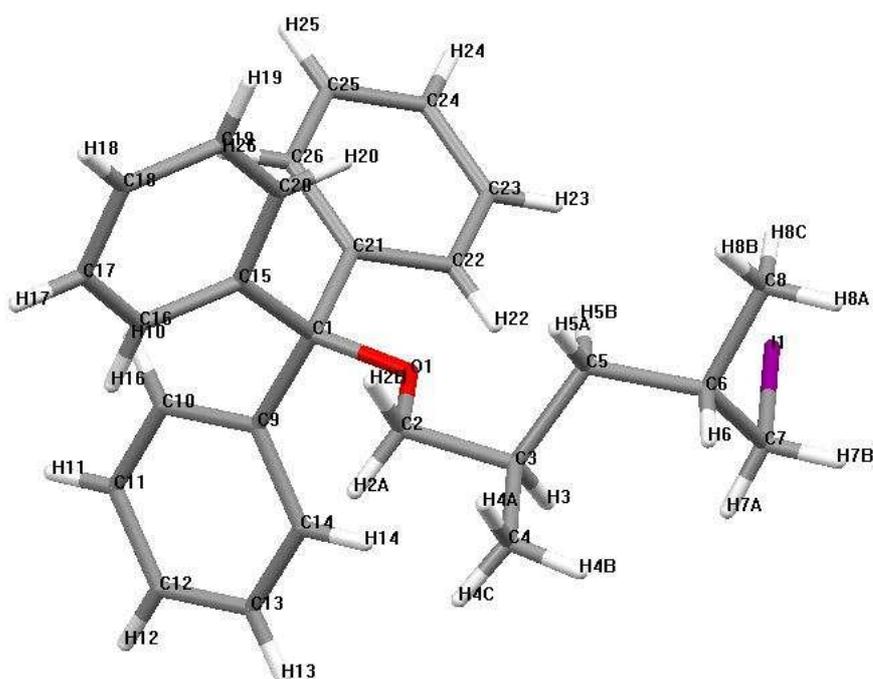
- Liste et longueur des liaisons entre atomes

Atom1	Atom2	Length	Atom1	Atom2	Length
C1	O1	1.418	C6	H8	0.950
C1	C2	1.563	C6	H9	0.949
C1	C5	1.542	S	O3	1.444
C1	C6	1.526	S	O4	1.449
C2	C3	1.519	S	C7	1.769
C2	O2	1.425	C7	C8	1.364
C2	C4	1.529	C7	C12	1.388
C3	H1	0.950	C8	C9	1.392
C3	H2	0.950	C8	H10	0.951
C3	H3	0.951	C9	C10	1.361
C4	C5	1.548	C9	H11	0.950

C4	H4	0.951	C10	C11	1.387
C4	H5	0.950	C10	H12	0.950
C5	H6	0.950	C11	C12	1.377
C5	H7	0.950	C11	H13	0.949
C6	S	1.767	C12	H14	0.950

II. Description de la structure RX du iodure (+)-X

- Structure



- Informations générales

Formula : C₂₆ H₂₉ I O
 Formula weight : 484.39
 Crystal system : orthorhombic
 Space group : P 2₁ 2₁ 2₁
 a (Å) : 9.23400(10)
 b (Å) : 11.3960(2)
 c (Å) : 21.8720(4)
 alpha (deg) : 90.00
 beta (deg) : 90.00
 gamma (deg) : 90.00
 V (Å³) : 2301.60(6)
 Z : 4
 Density (g cm⁻³) : 1.398

Data collection
 Temperature (K) : 293(2)
 Radiation (Å) : MoK α - 0.71073
 Theta min - max : 2.39 - 30.05
 Dataset[h, k, l] : -12/12, -15/16, -30/30

Refinement

Nreflections, Nparameters : 6702, 253
 R2, R1, wR2, wR1, Goof : 0.1214, 0.0392, 0.0979, 0.0780, 0.956
 $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3 : w=1/[\sigma^2(Fo^2)+(0.0431P)^2+0.0000P]$
 Max. and Av. Shift/Error ; 0.003, 0.000
 Flack x : -0.05(2)
 Min, Max. Resd Dens. (e/A³) : -0.736, 0.425

- Liste et coordonnées fractionnées des atomes

Label	Xfrac	Yfrac	Zfrac	Label	Xfrac	Yfrac	Zfrac
I1	0.7223	1.2589	1.0688	C7	0.6388	1.3961	1.0106
O1	0.7234	1.0884	0.8825	H7A	0.5475	1.3703	0.9933
C1	0.7625	0.9761	0.8571	H7B	0.6193	1.4648	1.0355
C15	0.8579	0.9960	0.8008	C13	0.3684	0.8719	0.8475
C5	0.7678	1.3319	0.9134	H13	0.2766	0.9004	0.8567
H5A	0.8354	1.3607	0.8830	C11	0.5175	0.7200	0.8123
H5B	0.8150	1.2681	0.9350	H11	0.5278	0.6438	0.7976
C21	0.8457	0.9152	0.9092	C2	0.6778	1.1786	0.8417
C9	0.6263	0.9028	0.8442	H2A	0.5955	1.1524	0.8178
C22	0.8075	0.9368	0.9693	H2B	0.7557	1.1994	0.8140
H22	0.7337	0.9898	0.9779	C24	0.9882	0.8022	1.0047
C3	0.6363	1.2828	0.8806	H24	1.0358	0.7646	1.0367
H3	0.5670	1.2562	0.9115	C17	0.9066	0.9982	0.6926
C14	0.4893	0.9427	0.8576	H17	0.8780	0.9800	0.6529
H14	0.4771	1.0177	0.8735	C18	1.0370	1.0534	0.7023
C20	0.9906	1.0519	0.8093	H18	1.0964	1.0724	0.6694
H20	1.0205	1.0706	0.8487	C19	1.0788	1.0802	0.7603
C10	0.6392	0.7888	0.8216	H19	1.1669	1.1176	0.7671
H10	0.7304	0.7587	0.8128	C4	0.5610	1.3749	0.8406
C26	0.9557	0.8357	0.8980	H4A	0.6295	1.4071	0.8121
H26	0.9822	0.8192	0.8579	H4B	0.5234	1.4364	0.8660
C16	0.8166	0.9692	0.7417	H4C	0.4830	1.3387	0.8185
H16	0.7287	0.9318	0.7345	C12	0.3824	0.7632	0.8246
C23	0.8779	0.8805	1.0166	H12	0.3008	0.7176	0.8171
H23	0.8508	0.8955	1.0568	C8	0.8826	1.4822	0.9825
C25	1.0269	0.7803	0.9457	H8A	0.8641	1.5536	1.0045
H25	1.1016	0.7279	0.9374	H8B	0.9449	1.4983	0.9484
C6	0.7385	1.4309	0.9592	H8C	0.9286	1.4267	1.0092
H6	0.6897	1.4936	0.9366				

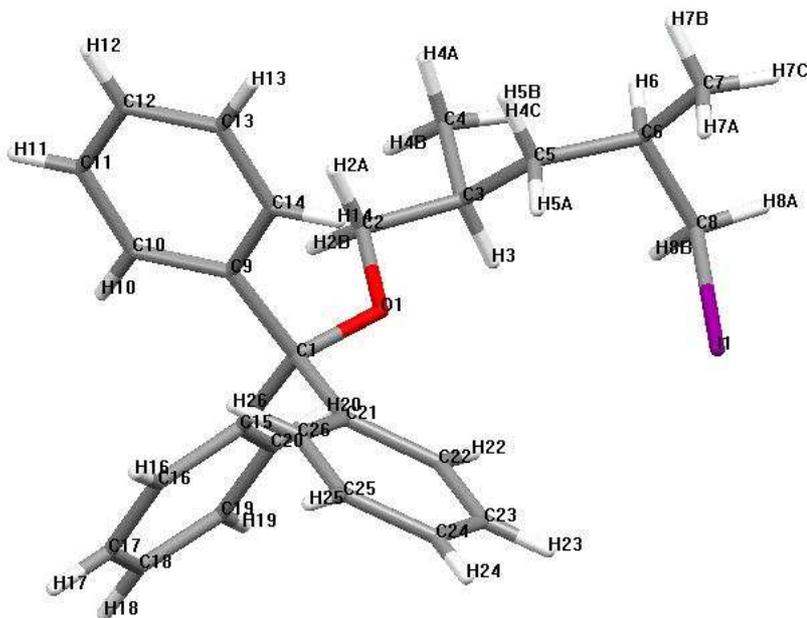
- Liste et longueur des liaisons entre atomes

Atom1	Atom2	Length	Atom1	Atom2	Length
I1	C7	2.158	C16	C17	1.397
O1	C1	1.440	C23	H23	0.929
O1	C2	1.425	C23	C24	1.379
C1	C15	1.532	C25	H25	0.930
C1	C21	1.539	C25	C24	1.362
C1	C9	1.536	C6	H6	0.979
C15	C20	1.393	C6	C7	1.506
C15	C16	1.383	C6	C8	1.540
C5	H5A	0.970	C7	H7A	0.970

C5	H5B	0.970	C7	H7B	0.970
C5	C3	1.518	C13	H13	0.930
C5	C6	1.533	C13	C12	1.342
C21	C22	1.384	C11	H11	0.931
C21	C26	1.383	C11	C12	1.368
C9	C14	1.376	C2	H2A	0.970
C9	C10	1.395	C2	H2B	0.970
C22	H22	0.930	C24	H24	0.931
C22	C23	1.380	C17	H17	0.930
C3	H3	0.979	C17	C18	1.375
C3	C2	1.510	C18	H18	0.930
C3	C4	1.533	C18	C19	1.361
C14	H14	0.930	C19	H19	0.930
C14	C13	1.395	C4	H4A	0.960
C20	H20	0.930	C4	H4B	0.960
C20	C19	1.383	C4	H4C	0.960
C10	H10	0.930	C12	H12	0.930
C10	C11	1.385	C8	H8A	0.961
C26	H26	0.929	C8	H8B	0.960
C26	C25	1.386	C8	H8C	0.960
C16	H16	0.930			

III. Description de la structure RX du iodure (-)-X

- Structure



- Informations générales

Identification code	shelxl
Empirical formula	C ₂₆ H ₂₉ I O
Formula weight	484.39

Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 9.1490(2) Å $\alpha = 90^\circ$. b = 11.3840(3) Å $\beta = 90^\circ$. c = 21.6340(5) Å $\gamma = 90^\circ$.
Volume	2253.23(9) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.428 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.434 mm ⁻¹
F(000)	984
Crystal size	0.10 x 0.08 x 0.08 mm ³
Theta range for data collection	2.42 to 30.05°.
Index ranges	-12<=h<=12, -15<=k<=15, -30<=l<=30
Reflections collected	6445
Independent reflections	6445 [R(int) = 0.0360]
Completeness to theta = 30.05°	98.9 %
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.8939 and 0.8699
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6445 / 0 / 253
Goodness-of-fit on F ²	1.006
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0418, wR2 = 0.0743
R indices (all data)	R1 = 0.0755, wR2 = 0.0858
Absolute structure parameter	-0.040(18)
Largest diff. peak and hole	0.821 and -1.099 e.Å ⁻³

- Liste et coordonnées fractionnées des atomes

Label	Xfrac	Yfrac	Zfrac	Label	Xfrac	Yfrac	Zfrac
I1	0.2252	0.2409	1.0697	C18	-0.1202	0.7387	0.8238
O1	0.2253	0.4112	0.8829	H18	-0.2039	0.7859	0.8163
C1	0.2635	0.5241	0.8570	C6	0.2470	0.0676	0.9590
C21	0.3477	0.5847	0.9095	H6	0.1987	0.0029	0.9354
C22	0.3099	0.5627	0.9709	C13	0.5828	0.4184	0.7600
H22	0.2334	0.5089	0.9799	H13	0.6727	0.3789	0.7672
C10	0.3189	0.5304	0.7403	C12	0.5418	0.4460	0.7004
H10	0.2284	0.5688	0.7329	H12	0.6038	0.4275	0.6666
C5	0.2736	0.1675	0.9129	C24	0.4929	0.6976	1.0067
H5A	0.3223	0.2328	0.9350	H24	0.5420	0.7359	1.0397
H5B	0.3423	0.1391	0.8809	C19	-0.1344	0.6269	0.8468
C26	0.4587	0.6650	0.8982	H19	-0.2291	0.5972	0.8559
H26	0.4855	0.6820	0.8568	C11	0.4095	0.5008	0.6908
C16	0.1401	0.7121	0.8214	H11	0.3796	0.5187	0.6498
H16	0.2343	0.7428	0.8126	C2	0.1779	0.3211	0.8412
C25	0.5313	0.7208	0.9463	H2A	0.2571	0.3006	0.8120
H25	0.6075	0.7750	0.9375	H2B	0.0919	0.3478	0.8173
C15	0.1263	0.5970	0.8440	C8	0.1427	0.1005	1.0115
C20	-0.0126	0.5563	0.8572	H8A	0.1249	0.0302	1.0374
H20	-0.0250	0.4794	0.8734	H8B	0.0479	0.1250	0.9936
C3	0.1385	0.2161	0.8807	C4	0.0622	0.1239	0.8402
H3	0.0678	0.2425	0.9131	H4A	0.1338	0.0878	0.8124
C9	0.3611	0.5036	0.8005	H4B	-0.0147	0.1618	0.8157
C17	0.0179	0.7810	0.8119	H4C	0.0187	0.0633	0.8666

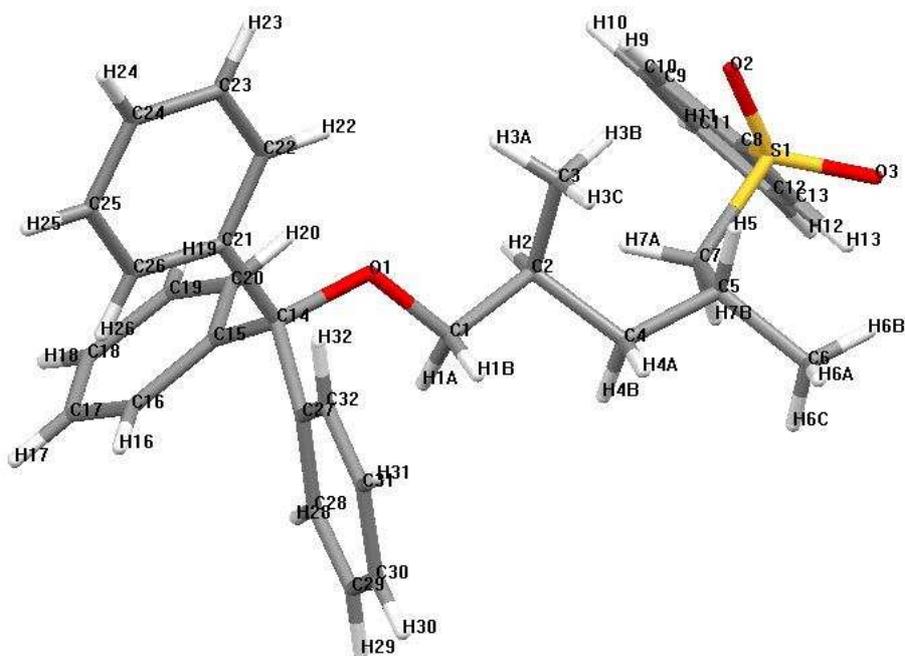
H17	0.0294	0.8589	0.7969	C7	0.3915	0.0179	0.9831
C14	0.4946	0.4475	0.8088	H7A	0.4483	0.0809	1.0025
H14	0.5256	0.4288	0.8495	H7B	0.4472	-0.0155	0.9486
C23	0.3821	0.6180	1.0188	H7C	0.3715	-0.0436	1.0137
H23	0.3556	0.6013	1.0604				

- Liste et longueur des liaisons entre atomes

Atom1	Atom2	Length	Atom1	Atom2	Length
I1	C8	2.170	C3	C4	1.535
O1	C1	1.445	C9	C14	1.390
O1	C2	1.433	C17	H17	0.950
C1	C21	1.537	C17	C18	1.377
C1	C15	1.531	C14	H14	0.950
C1	C9	1.530	C14	C13	1.369
C21	C22	1.394	C23	H23	0.950
C21	C26	1.388	C23	C24	1.385
C22	H22	0.950	C18	H18	0.950
C22	C23	1.381	C18	C19	1.373
C10	H10	0.950	C6	H6	0.999
C10	C9	1.394	C6	C8	1.530
C10	C11	1.395	C6	C7	1.530
C5	H5A	0.990	C13	H13	0.950
C5	H5B	0.989	C13	C12	1.378
C5	C3	1.523	C12	H12	0.950
C5	C6	1.532	C12	C11	1.378
C26	H26	0.949	C24	H24	0.950
C26	C25	1.388	C19	H19	0.951
C16	H16	0.949	C11	H11	0.951
C16	C15	1.405	C2	H2A	0.990
C16	C17	1.381	C2	H2B	0.990
C25	H25	0.950	C8	H8A	0.990
C25	C24	1.378	C8	H8B	0.990
C15	C20	1.382	C4	H4A	0.979
C20	H20	0.950	C4	H4B	0.981
C20	C19	1.392	C4	H4C	0.980
C3	H3	1.000	C7	H7A	0.980
C3	C2	1.512	C7	H7B	0.981
C3	C4	1.535	C7	H7C	0.980

IV. Description de la structure RX de la sulfone (-)-X

- Structure



- Informations générales

Identification code	shelxl	
Empirical formula	C ₃₂ H ₃₄ O ₃ S	
Formula weight	498.65	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21	
Unit cell dimensions	a = 9.3030(5) Å	∠ = 90°.
	b = 10.5030(6) Å	∠ = 100.902(2)°.
	c = 13.9840(9) Å	∠ = 90°.
Volume	1341.71(14) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.234 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.152 mm ⁻¹	
F(000)	532	
Crystal size	0.18 x 0.14 x 0.12 mm ³	
Theta range for data collection	1.48 to 29.99°.	
Index ranges	-13<=h<=13, -14<=k<=13, -19<=l<=19	
Reflections collected	7066	
Independent reflections	7066 [R(int) = 0.0420]	
Completeness to theta = 29.99°	99.4 %	
Absorption correction	None	
Max. and min. transmission	0.9820 and 0.9732	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	7066 / 1 / 325	
Goodness-of-fit on F ²	1.012	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0673, wR2 = 0.0998	
R indices (all data)	R1 = 0.1503, wR2 = 0.1219	
Absolute structure parameter	0.06(7)	
Largest diff. peak and hole	0.236 and -0.268 e.Å ⁻³	

- Liste et coordonnées fractionnées des atomes

Label	Xfrac	Yfrac	Zfrac	Label	Xfrac	Yfrac	Zfrac
S1	0.7617	0.3860	1.4342	H20	0.5656	0.4248	0.9451
O1	0.3376	0.3667	0.9865	C3	0.3674	0.4271	1.1835
C27	0.2008	0.2125	0.8767	H3A	0.3504	0.4924	1.1326
C28	0.2599	0.0918	0.8757	H3B	0.4226	0.4641	1.2437
H28	0.3595	0.0823	0.8701	H3C	0.2733	0.3951	1.1951
C21	0.2004	0.4468	0.8384	C8	0.9498	0.4015	1.4332
C15	0.4326	0.3235	0.8394	C22	0.1730	0.5499	0.8925
C7	0.7015	0.2774	1.3385	H22	0.2225	0.5577	0.9582
H7A	0.7151	0.3161	1.2763	C6	0.5225	0.1260	1.3948
H7B	0.7630	0.1998	1.3492	H6A	0.4184	0.1054	1.3882
O3	0.7473	0.3303	1.5250	H6B	0.5630	0.1472	1.4628
C4	0.4735	0.2070	1.2241	H6C	0.5747	0.0524	1.3750
H4A	0.3765	0.1675	1.2228	C23	0.0737	0.6431	0.8523
H4B	0.5363	0.1421	1.2011	H23	0.0554	0.7135	0.8909
C16	0.4309	0.2632	0.7500	C25	0.0312	0.5338	0.7017
H16	0.3455	0.2192	0.7190	H25	-0.0162	0.5282	0.6354
C30	0.0306	-0.0039	0.8895	C9	1.0005	0.4993	1.3822
H30	-0.0271	-0.0773	0.8947	H9	0.9333	0.5576	1.3459
C31	-0.0299	0.1161	0.8885	C1	0.3840	0.2646	1.0527
H31	-0.1304	0.1252	0.8919	H1A	0.4556	0.2107	1.0273
C24	0.0019	0.6343	0.7575	H1B	0.2989	0.2111	1.0594
H24	-0.0675	0.6972	0.7307	C18	0.6787	0.3297	0.7509
C26	0.1295	0.4405	0.7414	H18	0.7614	0.3335	0.7202
H26	0.1490	0.3713	0.7020	C29	0.1754	-0.0158	0.8827
C2	0.4538	0.3186	1.1513	H29	0.2181	-0.0980	0.8829
H2	0.5531	0.3514	1.1465	C13	1.0458	0.3130	1.4834
C14	0.2949	0.3340	0.8848	H13	1.0103	0.2450	1.5172
C32	0.0541	0.2233	0.8827	C19	0.6830	0.3863	0.8399
H32	0.0109	0.3053	0.8828	H19	0.7701	0.4273	0.8716
O2	0.6920	0.5069	1.4072	C12	1.1944	0.3251	1.4838
C5	0.5403	0.2394	1.3301	H12	1.2618	0.2649	1.5176
H5	0.4858	0.3133	1.3508	C11	1.2435	0.4249	1.4348
C17	0.5525	0.2668	0.7063	H11	1.3455	0.4337	1.4360
H17	0.5496	0.2260	0.6453	C10	1.1482	0.5122	1.3841
C20	0.5613	0.3843	0.8839	H10	1.1839	0.5806	1.3508

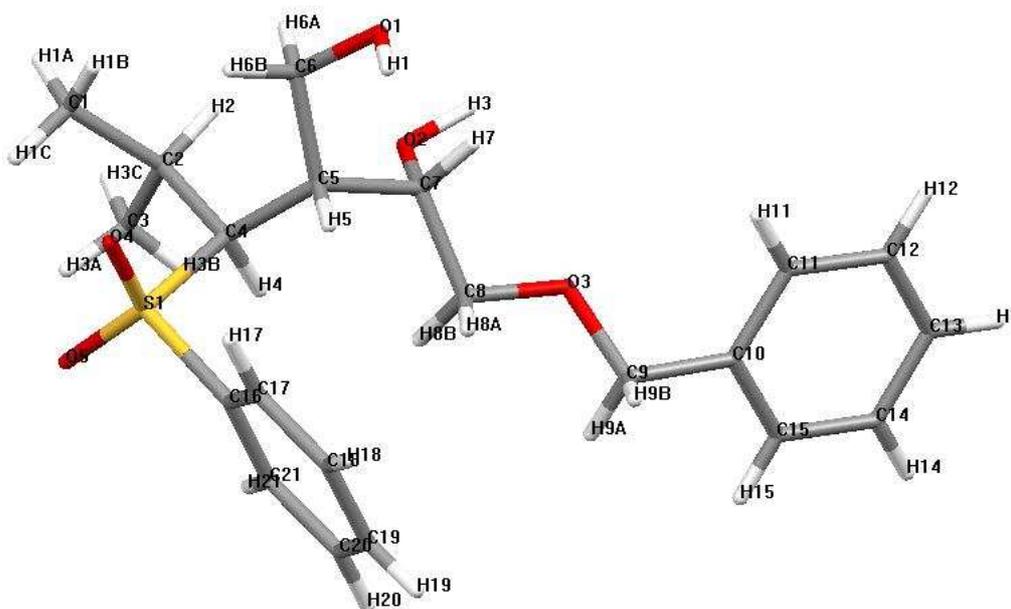
- Liste et longueur des liaisons entre atomes

Atom1	Atom2	Length	Atom1	Atom2	Length
S1	C7	1.767	C2	C3	1.511
S1	O3	1.428	C2	C1	1.518
S1	O2	1.443	C32	H32	0.951
S1	C8	1.760	C5	H5	0.999
O1	C14	1.443	C5	C6	1.524
O1	C1	1.429	C17	H17	0.950
C27	C28	1.383	C17	C18	1.388
C27	C14	1.540	C20	H20	0.950
C27	C32	1.388	C20	C19	1.387
C28	H28	0.950	C3	H3A	0.980

C28	C29	1.391	C3	H3B	0.980
C21	C26	1.393	C3	H3C	0.979
C21	C14	1.543	C8	C9	1.383
C21	C22	1.372	C8	C13	1.385
C15	C16	1.398	C22	H22	0.950
C15	C14	1.538	C22	C23	1.390
C15	C20	1.395	C6	H6A	0.979
C7	H7A	0.989	C6	H6B	0.980
C7	H7B	0.991	C6	H6C	0.980
C7	C5	1.535	C23	H23	0.950
C4	H4A	0.990	C25	H25	0.950
C4	H4B	0.990	C9	H9	0.950
C4	C2	1.541	C9	C10	1.376
C4	C5	1.533	C1	H1A	0.990
C16	H16	0.950	C1	H1B	0.990
C16	C17	1.385	C18	H18	0.950
C30	H30	0.950	C18	C19	1.373
C30	C31	1.379	C29	H29	0.950
C30	C29	1.374	C13	H13	0.950
C31	H31	0.950	C13	C12	1.387
C31	C32	1.382	C19	H19	0.950
C24	H24	0.950	C12	H12	0.951
C24	C23	1.370	C12	C11	1.377
C24	C25	1.370	C11	H11	0.950
C26	H26	0.950	C11	C10	1.375
C26	C25	1.383	C10	H10	0.950
C2	H2	1.000			

V. Description de la structure RX diol X

- Structure



- Informations générales

Identification code	shelxl	
Empirical formula	C ₂₁ H ₂₈ O ₅ S	
Formula weight	392.49	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21/n	
Unit cell dimensions	a = 6.3830(4) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 24.0420(14) Å	$\beta = 93.328(3)^\circ$.
	c = 13.1450(9) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2013.8(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.295 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.189 mm ⁻¹	
F(000)	840	
Crystal size	0.12 x 0.10 x 0.08 mm ³	
Theta range for data collection	2.98 to 30.05°.	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -33 ≤ k ≤ 30, -18 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	10408	
Independent reflections	5874 [R(int) = 0.0738]	
Completeness to theta = 30.05°	99.8 %	
Absorption correction	None	
Max. and min. transmission	0.9813 and 0.9813	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5874 / 0 / 244	
Goodness-of-fit on F ²	1.006	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0616, wR2 = 0.1260	
R indices (all data)	R1 = 0.1603, wR2 = 0.1569	
Largest diff. peak and hole	0.415 and -0.387 e.Å ⁻³	

- Liste et coordonnées fractionnées des atomes

Label	Xfrac	Yfrac	Zfrac	Label	Xfrac	Yfrac	Zfrac
S1	0.2749	0.3276	0.2185	H3A	0.5735	0.3894	0.0559
O5	0.3430	0.3083	0.1221	H3B	0.7496	0.4035	0.1438
O2	0.7014	0.4592	0.3832	H3C	0.6623	0.4515	0.0683
O4	0.0570	0.3422	0.2255	C11	1.0955	0.4126	0.7279
O3	0.8740	0.3880	0.5394	H11	0.9601	0.4291	0.7210
O1	0.1750	0.4643	0.4704	C19	0.4258	0.1962	0.4583
H1	0.1213	0.4362	0.4965	H19	0.4581	0.1694	0.5098
C2	0.4541	0.4311	0.1779	C9	0.9873	0.3453	0.5891
H2	0.5001	0.4657	0.2151	H9A	1.0601	0.3229	0.5386
C5	0.3862	0.4039	0.3688	H9B	0.8898	0.3204	0.6235
H5	0.3202	0.3715	0.4021	C6	0.2280	0.4516	0.3694
C17	0.1840	0.2602	0.3771	H6A	0.2885	0.4850	0.3381
H17	0.0491	0.2770	0.3721	H6B	0.0995	0.4411	0.3281
C16	0.3344	0.2752	0.3104	C20	0.5749	0.2104	0.3913
C7	0.5826	0.4191	0.4351	H20	0.7088	0.1930	0.3964
H7	0.5365	0.4366	0.4991	C10	1.1445	0.3688	0.6659
C1	0.2494	0.4456	0.1176	C21	0.5299	0.2500	0.3162
H1A	0.2723	0.4776	0.0734	H21	0.6319	0.2598	0.2695
H1B	0.1415	0.4548	0.1649	C15	1.3416	0.3453	0.6766
H1C	0.2031	0.4137	0.0757	H15	1.3766	0.3149	0.6346
C4	0.4400	0.3847	0.2604	C12	1.2426	0.4326	0.8002
H4	0.5846	0.3687	0.2690	H12	1.2079	0.4624	0.8436
C18	0.2315	0.2205	0.4513	C13	1.4384	0.4093	0.8091
H18	0.1291	0.2101	0.4974	H13	1.5403	0.4235	0.8579
C8	0.7172	0.3695	0.4646	C14	1.4883	0.3659	0.7486
H8A	0.6307	0.3398	0.4931	H14	1.6242	0.3498	0.7557
H8B	0.7840	0.3546	0.4042	H3	0.7581	0.4838	0.4368
C3	0.6253	0.4177	0.1049				

- Liste et longueur des liaisons entre atomes

Atom1	Atom2	Length	Atom1	Atom2	Length
S1	O5	1.440	C18	H18	0.950
S1	O4	1.442	C18	C19	1.369
S1	C16	1.771	C8	H8A	0.990
S1	C4	1.798	C8	H8B	0.990
O2	C7	1.424	C3	H3A	0.981
O2	H3	0.974	C3	H3B	0.980
O3	C8	1.433	C3	H3C	0.981
O3	C9	1.398	C11	H11	0.951
O1	H1	0.840	C11	C10	1.378
O1	C6	1.422	C11	C12	1.383
C2	H2	1.000	C19	H19	0.949
C2	C1	1.528	C19	C20	1.376
C2	C4	1.563	C9	H9A	0.991
C2	C3	1.530	C9	H9B	0.991
C5	H5	1.000	C9	C10	1.493
C5	C7	1.529	C6	H6A	0.991
C5	C4	1.555	C6	H6B	0.990
C5	C6	1.528	C20	H20	0.950
C17	H17	0.950	C20	C21	1.390
C17	C16	1.385	C10	C15	1.379

C17	C18	1.386	C21	H21	0.950
C16	C21	1.385	C15	H15	0.950
C7	H7	1.000	C15	C14	1.385
C7	C8	1.507	C12	H12	0.951
C1	H1A	0.980	C12	C13	1.369
C1	H1B	0.980	C13	H13	0.951
C1	H1C	0.980	C13	C14	1.359
C4	H4	1.000	C14	H14	0.950

V. Programme de Chromatographie en Phase Gazeuse (CPV) utilisé

INJECTION SOURCE

Injection Source: Manual

Injection Location: Front

OVEN

Initial temp: 80 'C (On)

Maximum temp: 320 'C

Initial time: 0.00 min

Equilibration time: 2.00 min

Ramps:

#	Rate	Final temp	Final time
1	25.00	320	25.00
2	0.0(Off)		

Post temp: 50 'C

Post time: 0.00 min

FRONT INLET

Mode: Splitless

Initial temp: 260 'C (On)

Pressure: 9.52 psi (On)

Purge flow: 60.0 mL/min

Purge time: 0.00 min

Total flow: 64.6 mL/min

Gas saver: Off

Gas type: Helium

COLUMN

Capillary Column

Model Number: HP 19091J-413

HP-5 5% Phenyl Methyl Siloxane

Max temperature: 325 'C

Nominal length: 30.0 m

Nominal diameter: 320.00 um

Nominal film thickness: 0.25 um

Mode: constant pressure

Pressure: 9.52 psi

Nominal initial flow: 2.0 mL/min

Average velocity: 33 cm/sec

Inlet: Front Inlet

Outlet: Front Detector

Outlet pressure: ambient

FRONT DETECTOR (FID)

Temperature: 300 'C (On)
 Hydrogen flow: 40.0 mL/min (On)
 Air flow: 450.0 mL/min (On)

Mode: Constant makeup flow
 Makeup flow: 25.0 mL/min (On)
 Makeup Gas Type: Helium
 Flame: On
 Electrometer: On
 Lit offset: 2.0

SIGNAL

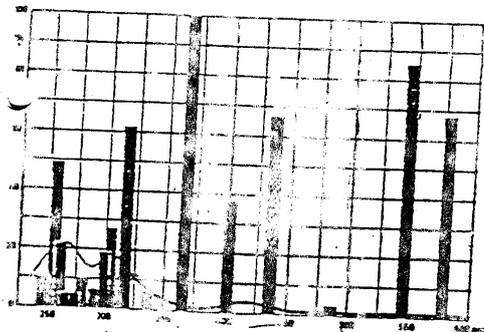
Data rate: 20 Hz
 Type: front detector
 Save Data: On
 Zero: 0.0 (Off)
 Range: 0
 Fast Peaks: Off
 Attenuation: 0

VI. Descriptif de la lampe UV

- Caractéristique de la lampe utilisée

BOLEUR HPK 125 PHILIPS 125 W

Longueur d'onde (nm)	248,2	253,7	253,7	267,9	275,3	280,4	285,4	296,7	302,5	313,0	324,1	365,0	403,7	435,8	491,6	546,1	578,0	
Émission (W)	0,5	2,5	1,1	0,2	0,2	0,5	0,3	0,9	1,4	3,1	0,4	5,1	1,8	3,5	0,2	4,4	3,5	
Émission (nm)	240-280					280-315					315-400			400-600				
Émission totale (W)	4,5					6,2					5,5			13,4				
Émission fond (W)	4,4					2,5					2,3			1,5				
Émission fond (W)	8,9					8,7					7,8			14,9				



Courbe d'émission spectrale

DIMENSIONS



