THESE

Présentée à

L'Université Louis Pasteur – Strasbourg I

en vue de l'obtention du titre de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR

Discipline : Chimie Organique

par

Jérémy KISTER

Vers la Synthèse Totale du (-)-Triptolide - Etude de la Réactivité du Trichlorométhyltriméthylsilane

Soutenue le 19 Mars 2008 devant la commission d'examen composé de :

Professeur Daniel UGUEN	Rapporteur interne
Professeur Janick ARDISSON	Rapporteur externe
Docteur Christian MARAZANO	Rapporteur externe
Professeur Patrick PALE	Examinateur
Docteur Rachid BAATI	Examinateur
Docteur Charles MIOSKOWSKI	Directeur de thèse (décédé)
Docteur Alain WAGNER	Directeur de thèse
Docteur Marc NICOLAS	Membre invité
Docteur Paul HELLIER	Membre invité

Laboratoire de Synthèse Bio-Organique (Université Louis Pasteur).

A ma femme Adeline,

A mes parents Grégoire et Béatrice,

A mes frères Laurent et Olivier.

« The complexity in the behaviour of organic molecules is such that the first execution of any chemical synthesis based on a design is always a venture into the uncertain, an experiment run to find out wether and under what conditions the elements of the design do indeed correspond to reality.”

A. Eschenmoser

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire de Synthèse Bio-Organique de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg sous la direction du Dr Charles Mioskowski. Je tiens à lui rendre hommage et à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Son enthousiasme sans limite ainsi que ses idées lumineuses resteront à jamais gravées dans ma mémoire.

Je tiens à remercier le Dr Rachid Baati pour sa disponibilité ainsi que pour la liberté qu'il m'a accordée durant ces trois années de thèse. Merci au Dr Stéphane Meunier pour son aide lors de la rédaction de ma publication et de la préparation du dossier de bourse post-doctorale.

Je souhaite remercier les Laboratoires Pierre Fabre et en particulier M Marc Nicolas et M Paul Hellier, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur la synthèse totale du (-)-triptolide ainsi que pour les nombreuses discussions instructives que nous avons menées.

Je désire témoigner toute ma gratitude aux membres du jury pour m'avoir fait l'honneur de juger mes travaux : Pr. Janick Ardisson, Pr. Daniel Uguen, Pr. Patrick Pale et Dr. Christian Marazano.

Je voudrais remercier nos spécialistes analytiques : M Cyril Antheaume du service RMN pour son aide précieuse et sans limite, ainsi que M Partick Wehrung et Melle Pascale Busine pour leur expertise en spectrométrie de masse.

Je remercie également tous les membres du labo « Miko » pour m'avoir permis de passer trois agréables années. Je voudrais plus particulièrement remercier ma correctrice attitrée Melle Goncalves Sylvie et ma « *labmate* » Melle Cynthia Ghobril pour leur aide précieuse ainsi que leur bonne humeur quotidienne. Merci d'avoir supporté mes humeurs variables…

Je tiens à remercier M Michel Mosser pour avoir collaboré à la synthèse de certains intermédiaires au cours des travaux sur la préparation d'amines primaires.

Je tiens à remercier ma femme Adeline pour son soutien aussi bien moral que physique (photocopies de publies, mise en page du manuscrit, impression…), mais surtout pour avoir acceptée de me partager avec la chimie ! On dit souvent que ce qui ne nous tue pas nous rend plus fort. Dans ce cas, j'ai toute confiance pour notre vie future…

Un grand merci à mes parents Grégoire et Béatrice, qui depuis toujours m'ont apporté un soutien inconditionnel.

Enfin, je voudrais exprimer ma gratitude au Dr Brian Aquila, car sa passion pour la chimie et ses encouragements incessants ont été le catalyseur qui m'a poussé à reprendre mes études.

- Table des matières -

Abréviations 21

Introduction générale 25

Chapitre I. Synthèse et utilisation de modèles pour l'étude de réactivité de différents groupements initiateurs

I. Introduction 29

I.1. Travaux antérieurs réalisés dans le cadre de la synthèse du (-)-triptolide *30*

I.1.1. Travaux réalisés par le groupe de Berchtold 30
I.1.2. Travaux réalisés par le groupe de van Tamelen 33
I.1.3. Travaux réalisés par le groupe de Yang 36

II. Rétrosynthèses envisagées : cahier des charges 38

II.1. Rétrosynthèse 1 : réaction en cascade photo-énolisation/ Diels-Alder *38*

II.2. Rétrosynthèse 2 : réaction de Diels-Alder *39*

II.3. Rétrosynthèse 3 : cyclisation de type 6-exo-trig *41*

II.4. Rétrosynthèse 4 : cyclisation de type 6-endo-trig *42*

II.5. Rétrosynthèse 5 : cyclisation cationique en cascade *43*

III. Méthodes envisageables pour l'induction des centres asymétriques 47

IV. Utilisation d'un modèle simplifié permettant de tester les conditions de CCC 51

IV.1. Synthèses du modèle simplifié M-31 *51*

IV.1.1. Synthèses des cétones **M-32** 52
IV.1.2. Synthèses des dérivés de l'anisole **M-33** et essais d'oléfination pour former l'alcène **M-31** 53
IV.1.2.1. Oléfination de Wittig 54
IV.1.2.2. Oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons 55

IV.1.2.3. Oléfination de Julia-Lythgoe 56
IV.1.2.4. Oléfination de Julia-Kocienski 58

IV.2. Essais de CCC sur les modèles (E/Z)-9 et (E/Z)-14 ***61***

IV.3. Conclusion ***65***

V. Synthèse et évaluation d'une deuxième génération de modèles simplifiés **66**

V.1. Synthèse du modèle Ouest : première approche ***66***
V.1.1. Première rétrosynthèse envisagée pour la formation du modèle Ouest 66
V.1.2. Essais de synthèse du modèle Ouest 67

V.2. Synthèse du modèle Ouest : deuxième approche ***72***
V.2.1 Deuxième rétrosynthèse envisagée pour la formation du modèle Ouest 72
V.2.2. Synthèse du modèle Ouest - choix du *TBDPS* comme groupe protecteur 73
V.2.3. Essais de cyclisation sur les modèles Ouest **35** et **36**. 74
V.3.1 Synthèse du modèle Ouest - choix du *benzyle* comme groupe protecteur 80
V.3.2. Essais de cyclisation sur les modèles Ouest **50** et **51**. 81
V.4.1 Synthèse d'un modèle Ouest avec un groupement activateur variable 86
V.4.1.1. Mise au point des conditions réactionnelles sur un modèle 86
V.4.1.2. Synthèse des modèles Ouest **67**, **68** et **69** 89
V.4.2. Essais de cyclisation avec le modèle Ouest **67** 90
V.4.3. Essais de cyclisation avec le modèle Ouest **68** 91
V.4.4. Essais de cyclisation avec le modèle Ouest **69** 93

V.5. Conclusion relative aux essais de cyclisation avec les modèles Ouest ***96***

VI. Etude réalisée sur le modèle Est M-56 **96**

VI.1. Rétrosynthèse du modèle Est M-56. ***96***

VI.2. Synthèse du modèle Est M-56. ***97***

VI.2.1. Etude de faisabilité de la voie A 97
VI.2.2. Synthèse du modèle Est par la voie B 98

VI.3. Utilisation du modèle Est 82 *100*

VII. Conclusion **101**

Références bibliographiques **105**

Chapitre II. Synthèse de précurseurs acycliques fonctionnalisés et essais de cyclisation cationique en cascade

I. Première stratégie de synthèse du (-)-triptolide 1 **113**

I.1. Analyse rétrosynthétique des intermédiaires clef M-21 et M-27 ***113***

I.2. Synthèse de l'électrophile M-24 ***115***

I.3. Synthèse de l'électrophile 86 ***118***

I.3.1. Utilisation de l'acide tétronique comme précurseur de **86** 118

I.3.1.1. Formation du cyclopropane par une réaction de dialkylation de l'acide tétronique 118

I.3.1.2. Formation du cyclopropane par addition d'ylure de sulfoxonium 120

I.3.1.3. Formation du précurseur **M-81** de **86** par métathèse croisée. 122

I.3.1.4. Formation de **86** par cyclopropanation du précurseur **104**. 124

I.3.2. Formation de la lactone **86** par cyclisation intramoléculaire. 125

I.3.2.1. Cyclisation intramoléculaire du précurseur acyclique **106** 125

I.3.2.2. Cyclisation intramoléculaire du précurseur acyclique **107** 127

I.3.2.3. Cyclisation intramoléculaire du précurseur acyclique **M-84** 129

I.4. Utilisation des électrophiles M-24 et 86 pour obtenir le précurseur M-21 de la cyclisation cationique. ***130***

I.4.1. Réactivité du dérivé cyclopropane avec les organocuprates mixtes 130

I.4.2. Réaction de Shapiro – utilisation d'électrophiles simplifiés 131

I.4.3. Réaction de Shapiro – utilisation d'électrophiles fonctionnalisés 133

II. Deuxième stratégie de synthèse du (-)-triptolide 1 **141**

II.1. Analyse rétrosynthétique des intermédiaires clefs M-21 et M-27 ***141***

II.2. Etude du couplage faisant intervenir le composé 129 ***142***

II.2.1. Synthèse de **129** et tests préliminaires 142

II.2.2. Influence de la nature de l'halogénure **M-58**, de la température et de l'échelle de quantité, sur la formation de **133** 144

II.2.3. Influence de l'ordre et de la vitesse d'addition des réactifs sur 146

la formation de **133**
II.2.4. Influence de la nature du groupement partant de **M-58** sur la formation de **133** 147
II.2.5. Influence de la nature de l'organométallique sur la formation de **133** 148

II.3. Synthèse des précurseurs acycliques 136 et 137 ***150***

II.4. Tests de cyclisation cationique en cascade afin d'évaluer la stabilité du groupement acétonide ***151***

II.5. Essais d'introduction d'un groupement protecteur résistant aux conditions de CCC. ***153***

III. Troisième stratégie de synthèse du (-)-triptolide 1 155

III.1. Analyse rétrosynthétique des intermédiaires clefs M-21 et M-27 ***155***

III.2. Synthèse de l'intermédiaire M-116 par addition d'un organométallique M-112 sur l'aldéhyde M-115 **156**

III.3. Voies d'accès alternatives vers l'intermédiaire avancé M-113 ***159***
III.3.1. Essais de formation de la liaison C5-C6 du composé **M-113** grâce au couplage entre les composés **M-117** et **88** 159
III.3.2. Essais de formation de la liaison C5-C6 du composé **M-113** grâce au couplage entre les composés **M-123** et **88** 165
III.3.3. Essais de formation de la liaison C6-C7 de l'alcyne **M-124** par couplage entre les composés **M-125** et **74** 166

III.4. Synthèse du précurseur acyclique époxyde 166 ***168***

III.5. Tests de cyclisation cationique en cascade sur le substrat fonctionnalisé 166 ***169***

III.6. Conclusion des essais de CCC sur le substrat 166 ***171***

IV. Stratégies alternatives de synthèse du (-)-triptolide 1 via l'intermédiaire M-126 171

IV.1. Première rétrosynthèse de l'intermédiaire simplifié M-126 – formation de la liaison C5-C6 ***171***

IV.1.1. Formation de la liaison C5-C6 par le biais d'une substitution nucléophile (S_N2) entre les substrats **150** et **M-127** 172
IV.1.2. Formation de la liaison C5-C6 par le biais d'un couplage 174

pallado-catalysé entre les substrats **150** et **M-127**

IV.2. Deuxième rétrosynthèse de l'intermédiaire simplifié M-126 – formation de la liaison C7-C8 *176*

V. Conclusion **179**

VI. Perspective : formation de l'intermédiaire tétracyclique clef V-4 par le biais d'une cyclisation séquentielle **180**

VI.1. Utilisation d'une étape clef d'addition/élimination d'une espèce radicalaire *180*

VI.2. Utilisation d'une étape clef d'addition/élimination d'un organocuprate *181*

VI.3. Utilisation d'une étape clef de couplage pallado-catalysé de type Suzuki *182*

VI.4. Utilisation d'une étape clef de couplage pallado-catalysé de type Heck *183*

Références bibliographiques **189**

Chapitre III. Synthèse des 2,2,2-trichlorométhyl-carbinols triméthylsilane – versions racémique et asymétrique

I. Trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes – version racémique **197**

I.1. Introduction *197*

I.2. Travaux réalisés sur les 2,2,2-trichlorométhylcarbinols protégés par des groupements triméthylsilanes *197*

I.2.1. Applications des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes 197

I.2.2. Synthèse des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes 198

I.2.2.1. Méthodes de préparations des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes 198

I.2.2.2. Mécanisme réactionnel d'addition de $TMSCCl_3$ sur un groupement carbonyle catalysé par une base de Lewis 200

I.2.2.2.1. Réactivité du carbénoïde issu de $TMSCCl_3$ *200*

I.2.2.2.2. Nature du complexe formé entre l'ion *200*

fluorure et le trichlorométhyltriméthylsilane.
I.2.2.2.3. Cycle catalytique proposé pour la formation des trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes *201*

I.3. A la recherche d'une nouvelle méthode de préparation des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes ***202***
I.3.1. Criblage de différentes bases de Lewis 203
I.3.2. Optimisation des conditions réactionnelles 205
I.3.2.1. Influence du solvant 205
I.3.2.2. Influence de la concentration, de la température et de la quantité de catalyseur 205
I.3.2.3. Influence de la quantité de $TMSCCl_3$ 206
I.3.3. Application des conditions optimisées à divers substrats carbonylés. 208
I.3.3.1. Evaluation de la réaction avec des aldéhydes 208
I.3.3.2. Evaluation de la réaction avec des cétones 209
I.3.3.3. Evaluation de la régio- et de la chimiosélectivité d'addition 210
I.3.3.4. Evaluation de substrats possédant des fonctionnalités sensibles aux conditions acides et basiques 211

I.4. Préparation des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols ***213***

II. Trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes – version asymétrique **214**

II.1. Introduction ***214***

II.2. Base de Lewis neutre chirale ***215***

II.3. Base de Lewis ionique chirale ***217***
II.3.1. Base de Lewis ionique chirale – première génération 217
II.3.1.1. Préparation des catalyseurs 217
II.3.1.2. Evaluation des bases ioniques de type $RCOO^-M^+$ en catalyse asymétrique 217
II.3.2. Base de Lewis ionique chirale – deuxième génération 218
II.3.2.1. Préparation des catalyseurs 218
II.3.2.2. Evaluation des bases ioniques de type $RCOO^-Bu_4N^+$ en catalyse asymétrique 219

II.4. Contre ion chiral ***221***
II.4.1. Catalyseur de type ammonium chiral / carboxylate achiral 221
II.4.1.1. Préparation des catalyseurs 221
II.4.1.1.1. Mise au point des conditions d'échange d'anion *221*
II.4.1.1.2. Application de la méthode d'échange ionique *223*

à la préparation d'ammonium chiraux
II.4.1.2. Utilisation des catalyseurs de type ammonium chiral / carboxylate achiral 224
II.4.2. Catalyseur de type ammonium chiral / carboxylate chiral 225
II.4.2.1. Préparation des catalyseurs 225
II.4.2.2. Utilisation des catalyseurs de type ammonium chiral / carboxylate chiral 227
II.4.3. Catalyseur de type ammonium chiral / carboxylate achiral ponté 228
II.4.3.1. Préparation des catalyseurs 228
II.4.3.2. Utilisation des catalyseurs de type ammonium chiral / carboxylate achiral pontés 229

II.5. Conclusion relative aux essais d'addition stéréosélective de $TMSCCl_3$ catalysé par des bases de Lewis chirales ***230***

II.6. Catalyseur bifonctionnel de type thio-urée ***231***
II.6.1. Préparation du catalyseur bifonctionnel **225** 232
II.6.2. Utilisation du catalyseur bifonctionnel **225** 233

III. Conclusion et perspectives **233**

Références bibliographiques **239**

Annexe. Vers une nouvelle méthode de formation d'amines primaires **245**

Conclusion générale **263**

Partie expérimentale **267**

- Abréviations -

aq	aqueux (se)
Ac	groupement Acétyl
acac	acétylacétonate
AE	analyse élémentaire
Ar	groupement aromatique
ax	axial
Bn	groupement benzyle
Boc	groupemnt *tert*-butoxycarbonyle
n-Bu	groupement *n*-butyle
iso-Bu	groupement *iso*-butyl
sec-Bu	groupement *sec*-butyle
t-Bu	groupement *tert*-butyl
°C	degré Celsius
Cbz	benzyloxycarbonyle
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DAST	trifluorure de diéthylaminosulfure
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
Dibal-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMSO	diméthylsufoxyde
DIPEA	*N*,*N*-diisopropyléthylamine
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
ee	excès énantiomérique
éq.	équivalent
eq	équatorial
ES	électrospray
Et	groupement éthyle
et al.	*et alii* (et les autres)
et coll.	et collaborateurs
g	gramme
GP	groupement protecteur
h	heure
HMDS	hexaméthyldisilazane
HMPA	hexaméthylphosphoramide
IC	ionisation chimique
i-Pr	groupement isopropyle
IR	infrarouge
J	constante de couplage

LAH	hydrure d'aluminium et de lithium
LDA	diisopropylamidure de lithium
M	molarité
Me	groupement méthyle
MeOH	méthanol
MHz	méga-Hertz
mL	millilitre
min.	minute
mmol	millimole
MOM	groupement méthoxyméthyle
µL	microlitre
Ms	groupement mésyle
N	normalité
P	pression
Ph	groupement phényle
ppm	partie par million
Py	pyridine
Rdt	rendement
Rf	rapport frontal d'élution
RMN	résonance magnétique nucléaire
RX	rayons X
SM	spectrométrie de masse
T	température
t.a.	température ambiante
TASF	tris(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	groupement *tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS	groupement *tert*-butyldiphénylsilyle
TES	groupement triéthylsilyle
Tf	groupement triflate
THF	tétrahydrofurane
TMS	groupement triméthylsilyle
$TMSCCl_3$	trichlorométhyltriméthylsilane
$TMSCF_3$	trifluorométhyltrméthylsilane
TMSCN	cyanure de triméthylsilane
Ts	groupement tosyle
Trisyl	groupement 2,4,6-triisopropylphényle

- Introduction générale -

La nature est une source intarissable de molécules douées d'une myriade d'activités biologiques. L'homme a appris depuis bien longtemps à se soigner grâce aux produits naturels fournis par la flore et la faune qui l'entourent. En effet, les Egyptiens utilisaient déjà les plantes médicinales telles que le *thym*, la *coriandre* et le *fenouil*. Les Indiens du Pérou, quand à eux, traitaient la malaria avec les substances actives présentes dans l'écorce de *quina*.

De nos jours, malgré l'émergence de la chimie combinatoire alliée à des méthodes de criblages à haut débit, la majorité des médicaments sont encore issus de la nature. L'utilisation du Taxotère (Sanofi-Aventis) ou de la Navelbine (Laboratoires Pierre Fabre) dans la lutte contre le cancer, illustre parfaitement cette tendance.

En l'an 2000, 278 000 personnes étaient atteintes d'un cancer et 150 000 en sont mortes, ce qui constituait la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires. Malheureusement, ce chiffre est en constante augmentation. La chimiothérapie demeure le traitement le plus utilisé et la découverte de nouvelles molécules actives mobilise les efforts d'une multitude de chercheurs. C'est dans ce contexte que s'inscrit une partie de mes travaux de thèse. En effet, La Société Pierre Fabre s'intéresse aux propriétés anti-tumorales du (-)-triptolide, un produit naturel issu de la médecine traditionnelle chinoise. L'extraction de cette molécule à partir des racines du *Tripterygium wilfordii* Hook F. engendre des problèmes liés à son coût et à son approvisionnement. C'est à ce stade que le chimiste organicien prend le relais de dame nature en essayant de développer une synthèse totale permettant d'accéder à la molécule cible.

Ce manuscrit débute par un récapitulatif des travaux antérieurs réalisés dans le cadre de la synthèse du (-)-triptolide. L'analyse des différentes stratégies, associée à notre cahier des charges, nous a conduits au choix de la cyclisation cationique en cascade (CCC) comme étape clef de notre synthèse. La détermination du profil de réactivité des groupements initiateurs de CCC, par le biais de plusieurs modèles, nous a permis d'étudier la faisabilité de cette stratégie.

Le deuxième chapitre traite de la mise au point d'une voie de synthèse conduisant au substrat fonctionnalisé ainsi que des premiers essais réalisés dans le but d'accéder au produit cyclisé, précurseur du (-)-triptolide.

Le développement de nouveaux outils de synthèse permet d'accroître l'éventail des méthodes de transformation fonctionnelle mise à la disposition de la communauté des chimistes. La mise au point de nouvelles conditions réactionnelles efficaces et générales pour la formation des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes, à partir de dérivés carbonylés, est exposée dans le troisième chapitre. Les essais de formation contrôlée du centre asymétrique, issu de l'addition du réactif $TMSCCl_3$ sur le benzaldéhyde, y sont également présentés.

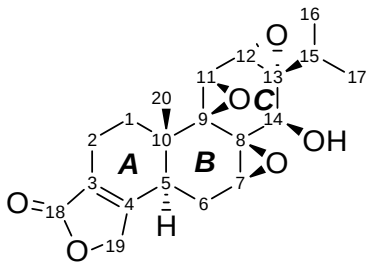
Les prémices du développement d'une nouvelle méthode de formation d'amines primaires, utilisant des dérivés de la benzylhydroxylamine comme équivalent de la molécule d'ammoniaque, sont rapportées dans la partie Annexe.

- Chapitre I -

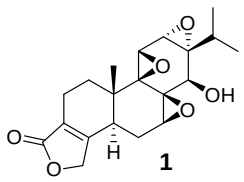
Synthèse et utilisation de modèles pour l'étude de réactivité de différents groupements initiateurs

I. Introduction

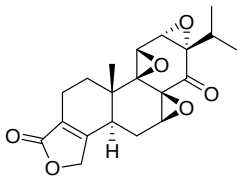
La médecine traditionnelle chinoise tire parti depuis très longtemps des molécules que la nature met à notre disposition. C'est ainsi que l'extrait brut de *Tripterygium wilfordii* Hook F est utilisé depuis plusieurs centaines d'années en Chine, en particulier contre l'arthrite rhumatoïde[1]. Cet extrait comporte une multitude de principes actifs dont un diterpène triépoxydé, le (-)-triptolide **1** (ou *PG490*) (figure I-1) qui fut extrait et caractérisé pour la première fois par le groupe de Kupchan en 1972[2].



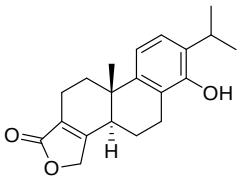
Nomenclature du (-)-triptolide ou *PG-490*



(-)-triptolide ou *PG-490*



(-)-triptonide



(+)-triptophénolide

Figure I-1 : Structures du (-)-triptolide, du (-)-triptonide et du (+)-triptophénolide

Les tests biologiques effectués sur cette molécule ont mis au jour des propriétés très variées. En effet, des activités anti-tumorales[3], anti-inflammatoires[4], immunosuppressives[5] ou encore des effets contraceptifs[6] ont été décrits. Bien que les effets thérapeutiques du *PG490* aient été largement documentés, son mécanisme d'action reste encore à définir et de nombreuses études ont été effectuées dans ce but[7].

La société Pierre Fabre, avec laquelle nous avons collaboré au cours de ma thèse, s'intéresse au (-)-triptolide pour ses propriétés anti-tumorales. Il faut savoir que la faible solubilité dans l'eau du *PG490* nécessite l'emploi d'adjuvants qui, à hautes doses, se sont révélés toxiques. C'est pourquoi la synthèse d'un analogue plus hydrophile a été mise au point. Le composé *PG490-88Na* a été préparé dans cette optique, par introduction d'un groupement succinate sur l'alcool de la position 14 (schéma I-1). Il est important de préciser que l'ajout de ce fragment n'a pas d'incidence au niveau de l'activité biologique[8].

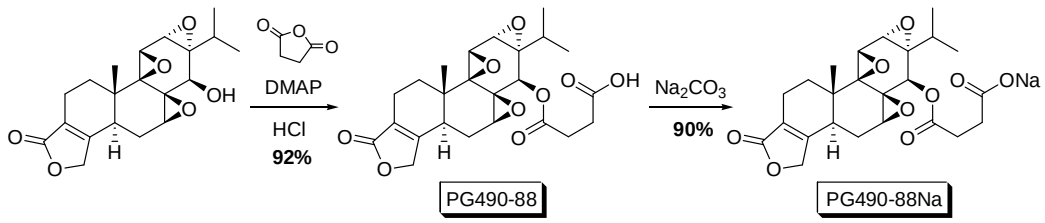


Schéma I-1 : Synthèse du *PG490-88Na*

Des tests cliniques en phase I sont actuellement en cours pour évaluer l'activité anticancéreuse du *PG490-88Na*. Cependant, les laboratoires Pierre Fabre sont confrontés à des problèmes de disponibilité et de coût élevé de la matière première. Il faut savoir que plusieurs années sont nécessaires à la plante pour atteindre le taux maximum de composé actif. De plus, le (-)-triptolide est contenu uniquement dans les racines, ce qui implique la destruction de la plante à chaque récolte. D'autre part, le rendement d'extraction, qui diffère selon la méthode utilisée[9], n'est que de l'ordre de 0,001%.

Dans ce contexte, la synthèse chimique pourrait être une bonne alternative à l'extraction végétale car elle permettrait la production du *PG490* en quantité suffisante et à un prix inférieur.

Dans le cadre de mon projet de thèse, nous nous sommes donc intéressés au développement d'une synthèse totale du (-)-triptolide.

I.1. Travaux antérieurs réalisés dans le cadre de la synthèse du (-)-triptolide

I.1.1. Travaux réalisés par le groupe de Berchtold

Les premiers travaux de synthèse ayant comme objet le (-)-triptolide ont été publiés par le groupe de Bertchold en 1977 (schéma I-2)[10]. La 6-méthoxy-1-tétralone **B-1** a été utilisée comme produit de départ et comporte les futurs cycles B et C du triptolide. Le composé **B-1** est transformé en intermédiaire biaryle **B-2** (5 étapes, 45%) dans lequel les groupements alkoxy- et isopropyl- sont installés sur le cycle C. Une séquence réactionnelle de déaromatisation permet de former la cétone **B-3** (4 étapes, 92%) qui laisse apparaître le cycle B. Le composé tricyclique **B-4** (8 étapes, 21%) comporte les trois cycles A, B et C ainsi que la positon C7 oxydée du cycle B. Une séquence de réduction/déprotection permet d'obtenir l'alcool **B-5** (2 étapes, 94%) qui, par l'intermédiaire de la réaction d'Adler[11], donne accès à l'époxyde **B-6**. Cette réaction permet non seulement de former l'époxyde C7-C8 mais installe également les oléfines C9-C11 et C12-C13, précurseurs des fonctions époxydes dans le triptolide, et la cétone en position C14 qui pourra être réduite en alcool.

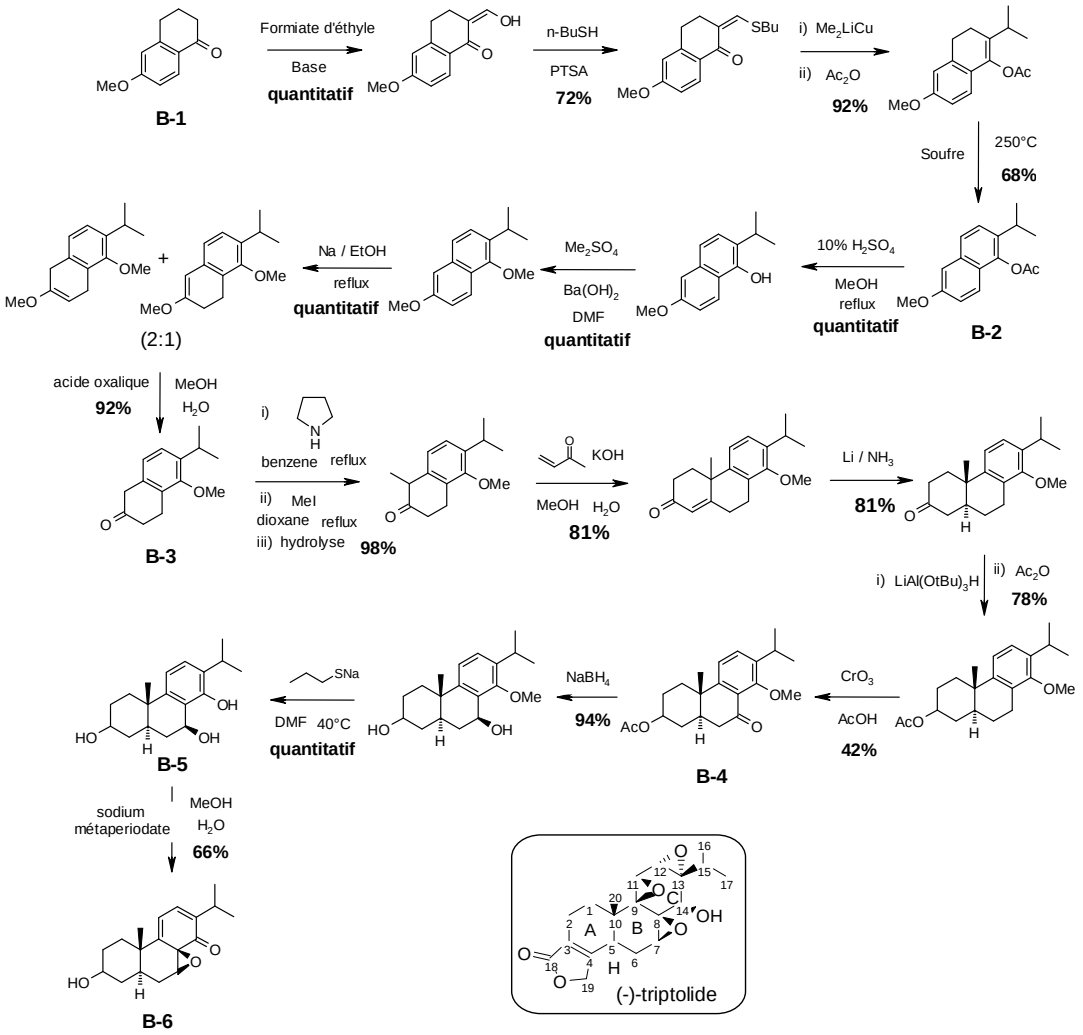


Schéma I-2 : Premiers travaux décrits par Bertchold *et al.*

On notera que cette voie de synthèse n'aboutit pas au triptolide. De plus, elle est très linéaire, comporte un nombre élevé d'étapes, principalement du fait de la longue séquence réactionnelle utilisée pour former les cycles B et C par une suite d'aromatisation/déaromatisation. D'autre part, bien que la jonction de cycle A/B ait la bonne configuration relative *trans*, la stéréochimie absolue n'est pas contrôlée. On peut toutefois noter l'utilisation judicieuse de la réaction d'Adler qui sera reprise par d'autres groupes dans leurs stratégies de synthèse.

En 1980, Berchtold *et al.* ont décrit une synthèse totale de la (+/-)-triptolide[12]. Elle débute par un couplage entre la cétone **B-7** et l'iodure **B-8** (schéma I-3). Le produit **B-7** est un intermédiaire obtenu en 12 étapes à partir de la 6-méthoxy-1-tétralone (schéma I-2). La formation du produit **B-9** nécessite 8 étapes à partir des réactifs de départ **B-7** et **B-8**. L'intermédiaire tétracyclique **B-9** est en fait un dérivé racémique et O-méthylé du (+)-triptophénolide (figure I-1), une molécule qui est également présente dans le *Tripterygium wilfordii* Hook F. On verra également plus tard, que c'est l'intermédiaire commun par lequel passent toutes les synthèses décrites. L'époxyde **B-10** est formé par oxydation benzylique, déprotection, réduction et réaction d'Adler à partir du composé **B-9**. L'introduction des deux fonctions époxydes du cycle C débute par l'oxydation de l'oléfine C9-C11 par

un peracide (*m*-CPBA) suivie de l'oxydation de l'oléfine C12-C13 par addition conjuguée du péroxyde d'hydrogène en milieu basique. Finalement, le mélange de diastéréoisomères **B-11** et **B-12** est obtenu par réduction de la cétone C14. On notera la formation minoritaire du produit **B-11**, possédant la bonne configuration de la fonction alcool C14.

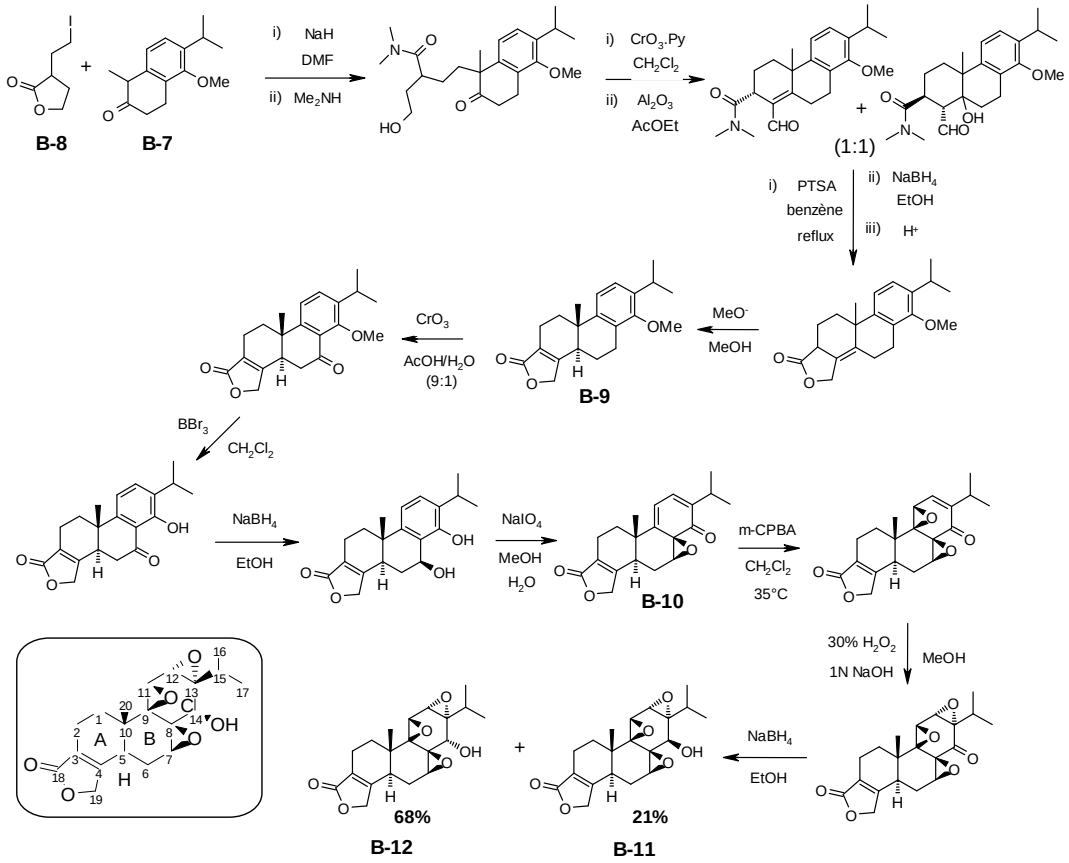


Schéma I-3 : Synthèse du (+/-)-triptolide décrite par Bertchold *et al.* en 1980

Cette synthèse totale nécessite donc 27 étapes linéaires et ne permet pas d'obtenir le triptolide sous sa forme énantiomériquement pure. Un des inconvénients majeurs réside dans la formation successive des différents cycles A, B, C et du buténolide, qui nécessite beaucoup d'étapes de synthèse.

Le groupe de Berchtold publia par la suite une modification de sa synthèse du (+/-)-triptolide en 1982 (schéma I-4)[13]. Il décrit en effet une séquence différente pour passer de l'intermédiaire commun **B-13** au dérivé O-méthylé du (+/-)-triptophénolide **B-9**. Berchtold précise que l'isomérisation de la double liaison en milieu basique (schéma I-3) génère majoritairement le produit dans lequel la jonction des cycles A/B est de stéréochimie *cis*. Cependant, le passage par un époxyde suivi d'une double β-élimination produit le composé **B-14** (schéma I-4) dont la réduction par hydrogénation pallado-catalysée, donne exclusivement accès à **B-9** avec une jonction de cycle *trans*. La fin de la synthèse reste quant à elle inchangée.

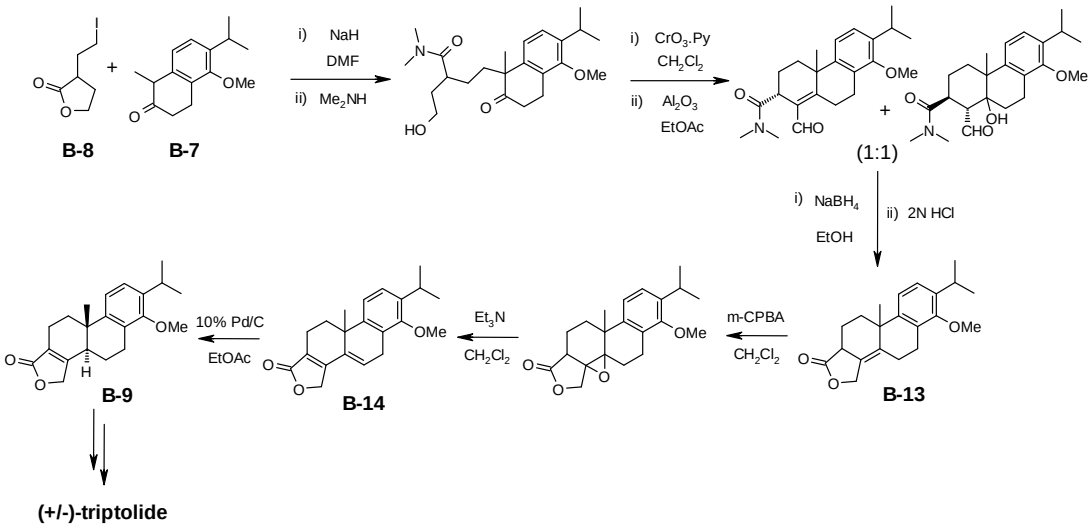


Schéma I-4 : Modifications de la synthèse du (+/-)-triptolide décrite par Bertchold *et al.* en 1982

I.1.2. Travaux réalisés par le groupe de van Tamelen

Le groupe de van Tamelen s'est aussi attelé au développement d'une synthèse totale du triptolide. Il décrit en 1980 la première synthèse totale du *PG-490* par hémisynthèse à partir d'un dérivé de l'acide *l*-déhydroabiétique (schéma I-5)[14]. Il utilise ainsi le réservoir chiral pour s'affranchir de l'induction de la stéréochimie absolue des carbones asymétriques que comporte la jonction des cycles A-B. Cette synthèse débute donc par la transformation du composé **V-1**[15] en cétone **V-2** (8 étapes, 11%) qui contient les futurs cycles A,B et C du (-)-triptolide. La construction de la partie buténolide est longue et requiert 13 étapes (6%) pour la formation du dérivé O-acétylé du (+)-triptophénolide **V-3**. La formation du produit **V-4** est réalisée par une séquence d'oxydation benzylique, de déprotection du phénol et de réduction de la fonction carbonyle (19%). Il est intéressant de noter que la réduction est diastéréosélective ce qui permet la formation exclusive de l'alcool **V-4** possédant la stéréochimie désirée en position C7. Le groupement méthyle en position C10 dirige l'attaque de l'hydrure par la face opposée à ce dernier. A nouveau, la réaction d'Adler est utilisée, par contre l'ordre dans lequel sont époxydées les doubles liaisons diffère par rapport à la synthèse de Berchtold *et al*. Dans ce cas, l'époxyde C12-C13 est formé avant l'époxyde C9-C11, mais la nature des oxydants utilisés (peroxyde d'hydrogène et peracide respectivement) est la même. Le *PG-490* est finalement obtenu par réduction de la cétone C14 du (-)-triptonide **V-5** (figure I-1) qui est également un produit naturel présent dans la plante *Tripterygium wilfordii* Hook F.

Cette voie de synthèse permet d'accéder au *PG-490*, cependant elle est plutôt longue (28 étapes à partir de **V-1**) et de plus, le produit de départ n'est pas commercial. On notera que les différents cycles que contient le produit sont à nouveau construits successivement.

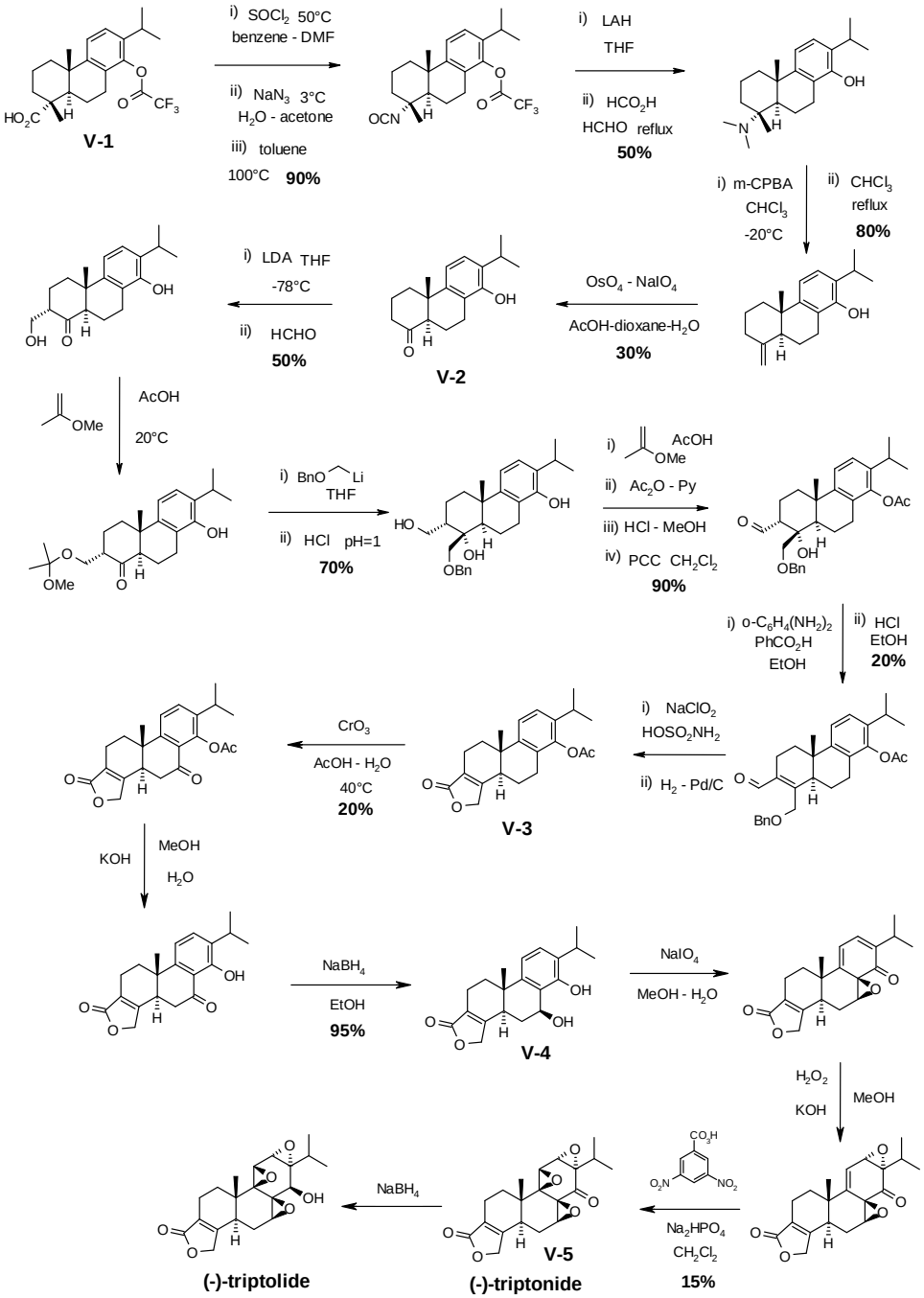


Schéma I-5 : Hémisynthèse du (-)-triptolide décrite par van Tamelen *et al.* en 1980

En 1982, van Tamelen *et al.* ont décrit leurs travaux sur la synthèse formelle du (+/-)-triptolide (schéma I-6)[16]. La synthèse débute à partir du composé bicyclique racémique **V-6**, accessible en 3 étapes à partir du 2-méthyl-1,3-cyclohexanedione[17], qui comporte les futurs cycles A et B. Le dérivé furanique **V-7** est obtenu en 9 étapes (68%). Il est ensuite soumis à une réaction de Diels-Alder[18] avec l'acrylate de méthyle et l'intermédiaire formé s'aromatise spontanément pour former le dérivé de l'acide salicylique **V-8**. Ensuite, 13 étapes (25%) sont nécessaires pour aboutir au produit **B-9** qui correspond au dérivé O-méthylé du (+)-triptophénolide utilisé également dans la synthèse de

Berchtold *et al*. L'oxydation benzylique par l'intermédiaire de l'oxyde de chrome (VI) donne accès à la cétone **V-9**, qui est un intermédiaire permettant d'accéder au (+/-)-triptolide.

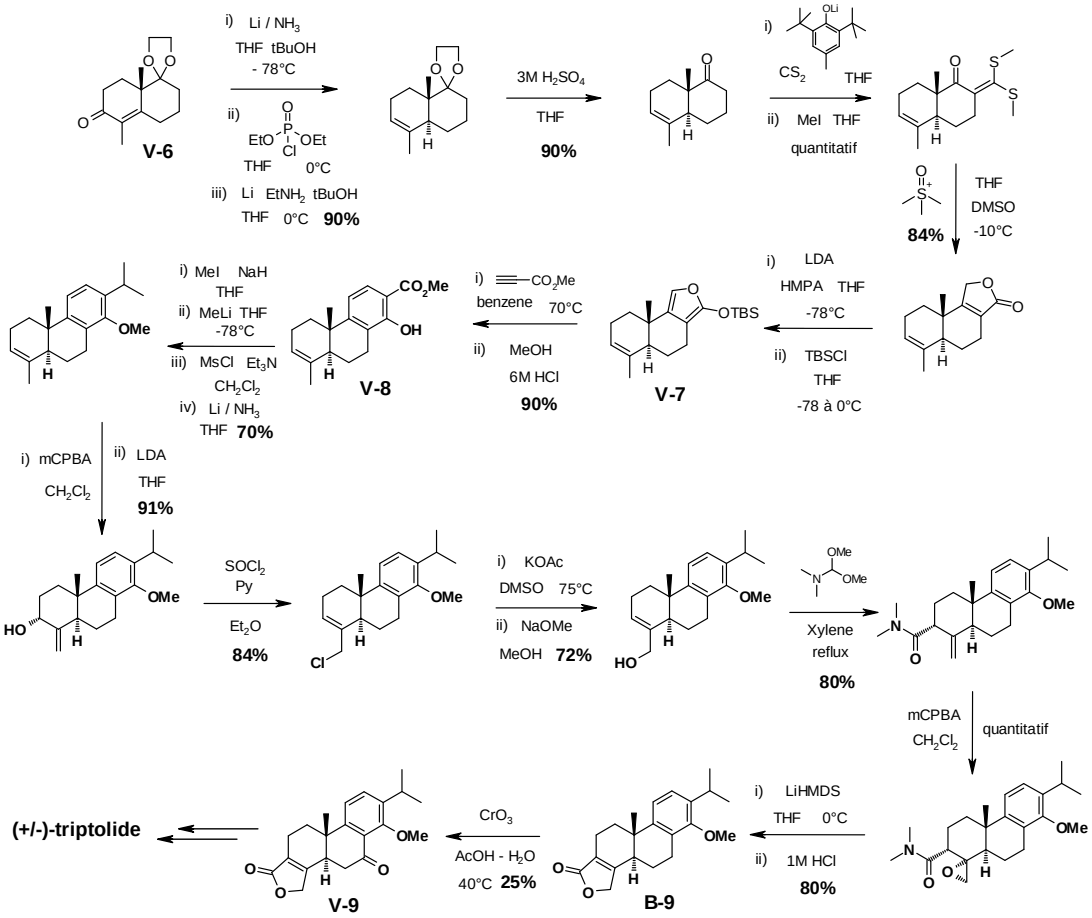


Schéma I-6 : Synthèse formelle du (+/-)-triptolide décrite par van Tamelen *et al.* en 1982

Cette synthèse comporte plus de 30 étapes linéaires et ne permet d'accéder qu'à un mélange racémique du produit final.

La même année, le groupe de van Tamelen a publié une approche biomimétique pour la synthèse de la (+/-)-triptolide (schéma I-7)[19]. Cette nouvelle voie utilise le 2-isopropylphénol **V-10** commercial comme produit de départ. Il est transformé en intermédiaire acyclique **V-11** en 11 étapes (28%), précurseur de la cyclisation cationique en cascade. Cette étape de cyclisation est effectuée en condition acide grâce au tétrachlorure d'étain (IV) pour aboutir au composé tricyclique **V-12** dans lequel les cycles A, B et C sont formés. Une succession de 3 étapes (51%) permet finalement d'installer le fragment buténolide au sein du produit tétracyclique **B-9**, précurseur du (+/-)-triptolide.

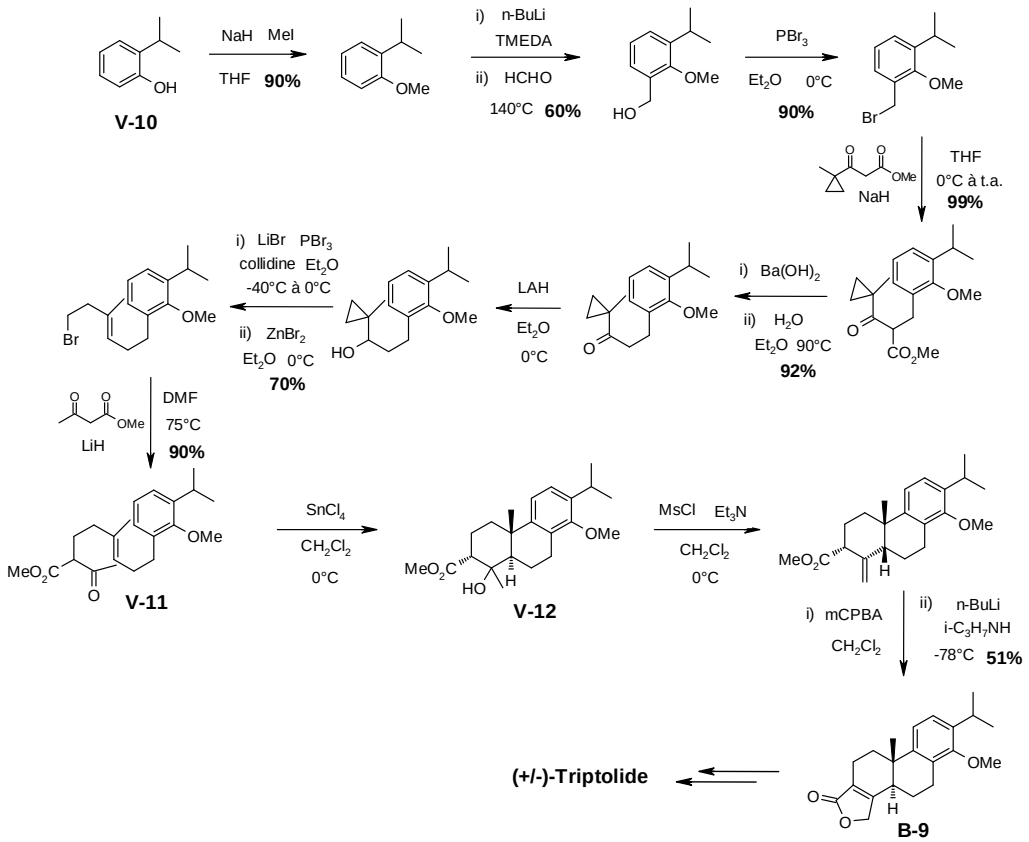


Schéma I-7 : Synthèse formelle du (+/-)-triptolide décrite par van Tamelen *et al.* en 1982

Bien que linéaire, cette synthèse est moins longue que les voies décrites précédemment (22 étapes). Sa caractéristique principale réside dans la formation en 1 seule étape des 3 cycles A, B et C (formation du produit **V-12**) par un processus biomimétique de cyclisation cationique en cascade.

I.1.3. Travaux réalisés par le groupe de Yang

Nous allons maintenant nous intéresser aux travaux publiés par le groupe de Yang, qui a décrit la seule synthèse totale stéréosélective du (-)-triptolide (schéma I-8)[20]. Le produit de départ est le 2-isopropylphénol également utilisé par van Tamelen (schéma I-8). Le céto-ester acyclique **Y-1** est obtenu en 10 étapes (55%) à partir du phénol de départ. Une réaction de transestérification permet d'introduire le groupement (+)-8-phénylmenthol qui sert de copule chirale afin d'induire la stéréochimie désirée au niveau de la jonction des cycles A-B. L'étape clef de cette synthèse est une cyclisation radicalaire stéréosélective utilisant l'acétate de manganèse (III) en tant qu'oxydant et le triflate d'ytterbium (III), qui joue un double rôle d'activateur et d'agent chélatant pour une diastéréosélectivité accrue[21]. Cette réaction de cyclisation, développée par Snider[22], permet le passage de l'intermédiaire acyclique **Y-2** au produit tricyclique **Y-3** avec un rendement de 73% et un rapport diastéréomérique de 38:1 en faveur du produit désiré. Pour la formation du noyau buténolide la méthode de Crisp[23] a été utilisée. Elle permet de former le produit **B-9** de manière très efficace par comparaison aux longues séquences réactionnelles décrites dans les synthèses précédentes. La fin de la

synthèse se rapproche de celle décrite par Berchtold (schéma I-3). La différence se situe au niveau de l'oxydant permettant la formation de l'époxyde C9-C11. En effet, dans cette synthèse, Yang utilise du trifluorodioxirane généré *in situ*[24]. D'autre part, l'utilisation d'un complexe chiral d'europium (III) permet d'augmenter le rendement en (-)-triptolide et de contrebalancer la formation préférentielle de son épimère en position C14.

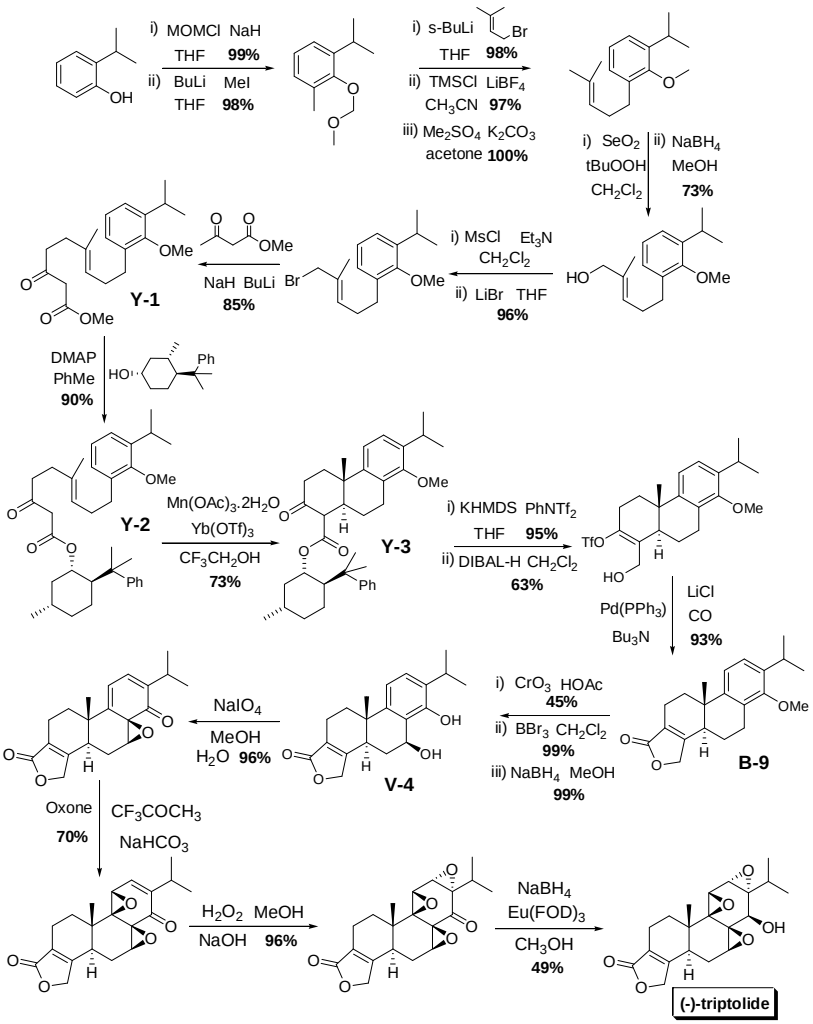


Schéma I-8 : Synthèse totale stéréosélective du (-)-triptolide décrite par Yang *et al.* en 2000

Cette voie de synthèse permet une formation énantiosélective du (-)-triptolide en 22 étapes avec un rendement global de 3% à partir d'un produit de départ commercial.

Quelques points négatifs peuvent être soulignés. Le premier est la linéarité de la synthèse. En effet, une stratégie plus convergente permettrait d'augmenter le rendement global. On peut également noter que l'induction chirale des centres asymétriques formés lors de l'étape de cyclisation radicalaire en cascade est obtenue par l'utilisation stoechiométrique d'une copule chirale, le (+)-8-phénylmenthol, qui doit être synthétisée en 4 étapes[25]. Deux étapes sont dommageables pour le rendement global de la synthèse, à savoir l'oxydation de la position benzylique C7 et l'étape finale de réduction de la fonction cétone en position C14.

Toutes ces observations vont nous aiguiller dans le choix de notre propre stratégie pour la formation du (-)-triptolide. Nous allons maintenant aborder les différentes voies de synthèse que nous avons envisagées ainsi que les raisons qui nous ont poussés dans la direction suivie.

II. Rétrosynthèses envisagées : cahier des charges

Pour mettre au point notre rétosynthèse du (-)-triptolide nous allons évidemment prendre en considération les travaux antérieurs. Après analyse de toutes les synthèses décrites, il nous a semblé difficile d'améliorer la partie finale de la synthèse de Yang qui permet de fonctionnaliser le cycle C à partir de l'intermédiaire **V-4** (schéma I-8). En effet, la réaction d'Adler apparaît comme incontournable et la suite d'époxydations, stéréodirigées par la structure de la molécule elle-même, est également très efficace. Seule la dernière étape de réduction stéréosélective de la cétone en position C14, qui souffre d'un rendement moyen (49%), semble perfectible.

L'objectif principal fixé dans notre cahier des charges, est l'amélioration de la voie de synthèse permettant d'accéder au produit tétracyclique dérivé du (+)-triptophénolide **V-4** par le biais d'une étape clef originale permettant la formation simultanée de tous les cycles présents dans cet intermédiaire. Pour cela nous voulions, d'une part, mettre au point une synthèse plus convergente faisant intervenir des fragments de complexité équivalente, qui seraient assemblés le plus tard possible. D'autre part, nous comptions introduire le noyau buténolide au sein d'un des fragments pour éviter sa construction au cours des étapes linéaires finales de la synthèse, ce qui devrait améliorer le rendement global. De plus, pour éviter une étape d'oxydation benzylique de la position C7, nous envisagions d'utiliser un fragment dans lequel le carbone C7 serait préalablement oxydé.

Nous allons maintenant aborder les différentes rétrosynthèses sur lesquelles nous nous sommes penchés et les raisons qui ont orientés notre choix.

II.1. Rétrosynthèse 1 : réaction en cascade photo-énolisation/Diels-Alder

Le groupe de Nicolaou a mis au point une méthode de construction de *trans*-décaline passant par un intermédiaire photo-énolisé qui subit une réaction de cycloaddition [4+2] intramoléculaire[26]. Cette réaction originale pourrait être adaptée à notre stratégie de synthèse du (-)-triptolide (schéma I-9).

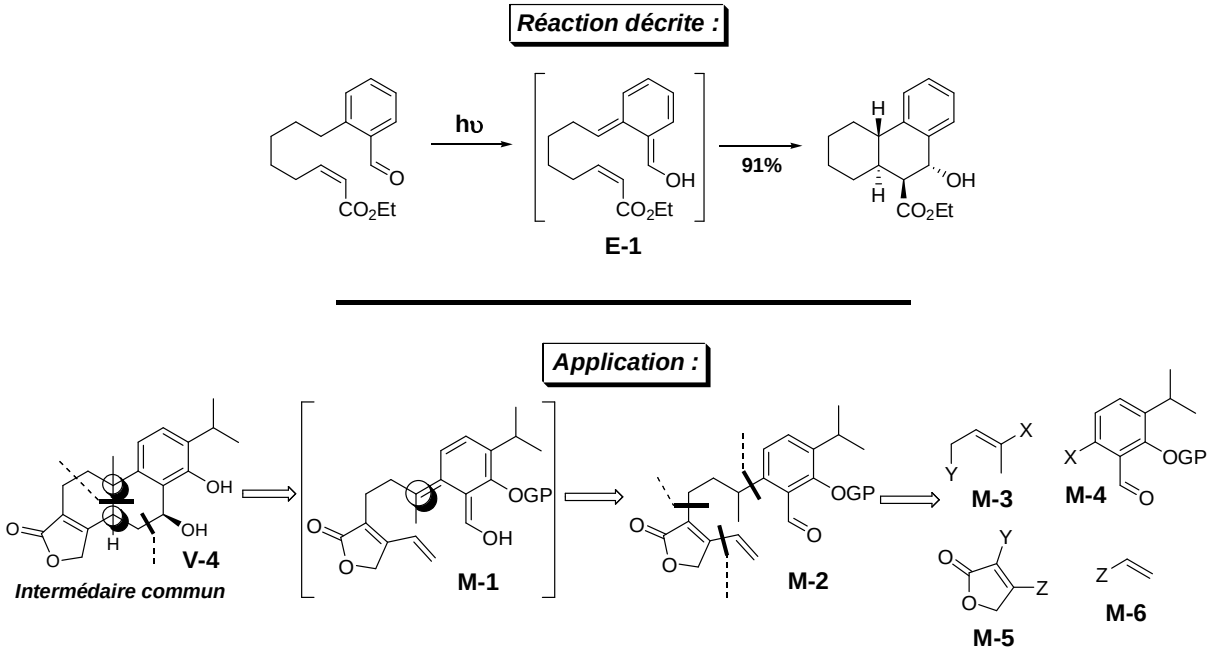


Schéma I-9 : Rétrosynthèse 1 : cascade photo-énolisation/Diels-Alder

Cette réaction permet donc de former trois cycles en une seule étape par le biais d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire sur l'intermédiaire **E-1**. L'application de cette méthode à la synthèse du *PG-490* nécessiterait la formation du composé **M-2** qui, soumis aux conditions réactionnelles de photo-énolisation, formerait le produit tétracyclique désiré **V-4** par cyclisation de l'alcène **M-1**. Une succession de couplages catalysés par des métaux de transition, nous permettrait d'accéder à l'intermédiaire acyclique **M-2**.

Cette stratégie de rétrosynthèse pose plusieurs problèmes. Le premier concerne le contrôle de la stéréochimie de la jonction des cycles A/B. En effet, l'étape de cyclisation intramoléculaire générerait un mélange racémique du produit désiré, puisque aucune induction de chiralité ne permet le contrôle de la stéréochimie des centres asymétriques formés. Une autre difficulté concerne la formation possible des deux isomères Z et E de la double liaison présente dans l'intermédiaire **M-1**, qui pourrait être une source de problèmes lors de l'étape de cycloaddition. On peut aussi avoir des doutes quant à la facilité de synthèse de l'intermédiaire original **M-2**. Son obtention, en utilisant une succession de couplages catalysés par des métaux de transition entre les fragments **M-3**, **M-4**, **M-5** et **M-6**, pourrait s'avérer problématique, en plus d'être trop linéaire.

II.2. Rétrosynthèse 2 : réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder[27] est une méthode de choix pour la formation des cycles à 6 chaînons. Sa version intramoléculaire permet de former des décalines[28], c'est pourquoi nous avons envisagé son utilisation pour la formation du (-)-triptolide.

Le groupe de Hünig a décrit en 1986 la formation de la décaline **E-3** (schéma I-10, exemple 1) par chauffage de son précurseur acyclique **E-2**[29]. Il obtient uniquement le produit de cyclisation avec une jonction de cycle *cis*. En 1990, une étude réalisée par Reissig *et al.* montre la transformation du

composé **E-4** en mélange de produits bicycliques **E-5** et **E-6** à température ambiante (schéma I-10, exemple 2)[30]. Il observe la formation largement majoritaire (*cis*/*trans* 90:10) du produit *cis* **E-5**. L'utilisation d'un acide de Lewis possédant plusieurs sites de coordination permet de former le produit *trans* **E-6** de façon majoritaire. En effet le groupe de Reissig a montré que l'utilisation du $TiCl_4$ à basse température permettait d'obtenir la décaline *trans* **E-6** préférentiellement à la décaline *cis* **E-5** (schéma I-10, exemple 3)[31].

La rétrosynthèse pour aboutir à l'intermédiaire commun **V-4**, en utilisant comme étape clef une cyclisation intramoléculaire par cycloaddition [4+2] de type Diels-Alder, est présentée dans le schéma I-10. Cette stratégie fait intervenir le précurseur acyclique **M-7** qui pourrait provenir du couplage entre les différent synthons **M-8**, **M-9** et **M-10**. Nous avons estimé que plusieurs points pourraient compromettre cette approche. Premièrement, les exemples tirés de la littérature montrent la difficulté liée à la formation de la jonction de cycle *trans*, sans évoquer le contrôle de la stéréochimie absolue des centres asymétriques à induire. D'autre part, la synthèse du produit **M-8** ne semble pas évidente, d'autant que la double liaison doit pouvoir être obtenue stéréosélectivement.

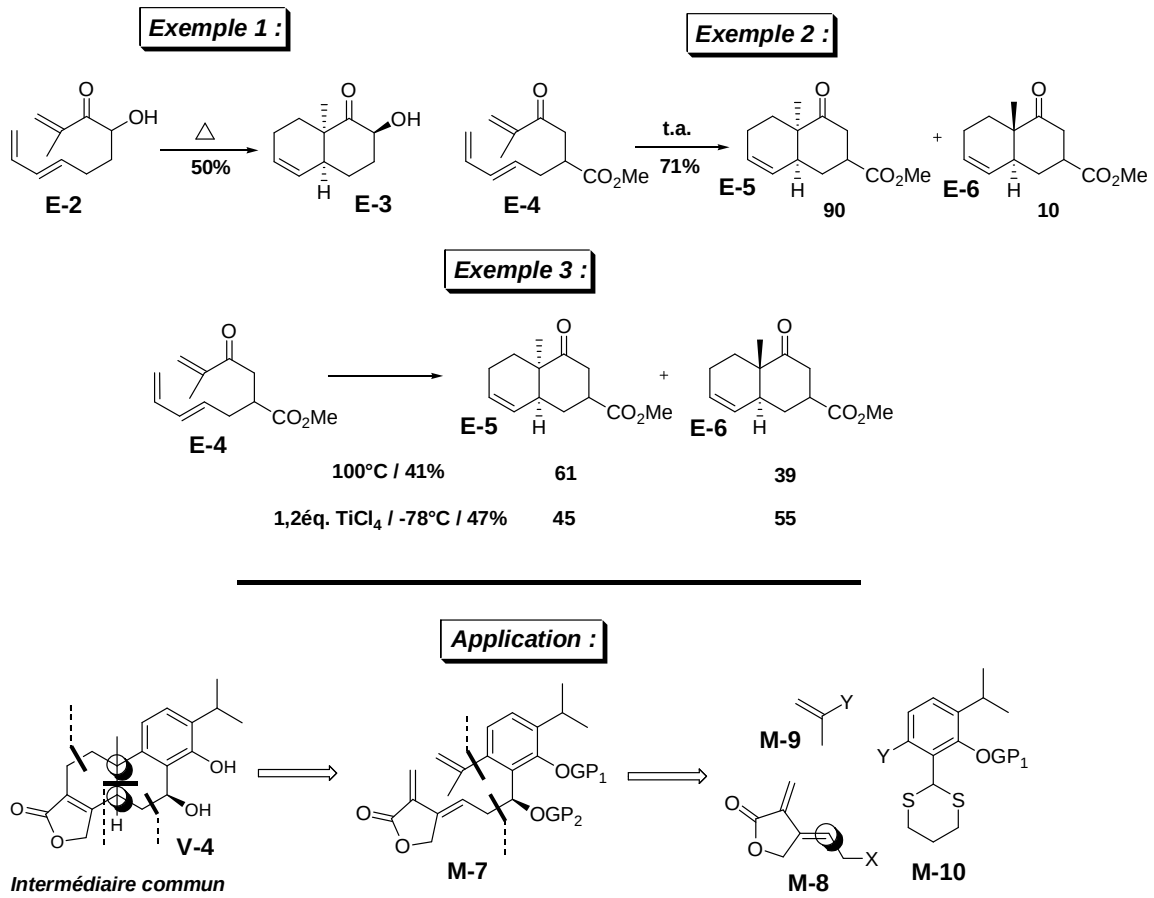


Schéma I-10 : Rétrosynthèse 2 : réaction de Diels-Alder

II.3. Rétrosynthèse 3 : cyclisation de type 6-exo-trig

De nombreux travaux décrivent la formation de produits tricycliques par une réaction de cyclisation entre un cycle aromatique et une double liaison exocyclique (schéma I-11, exemples 1, 2, 3 et 4). Le groupe de Ghatak a montré que ces réactions peuvent être déclenchées par la génération d'un carbocation, soit à partir d'une oléfine[32] (schéma I-11, exemple 1), soit à partir d'un alcool tertiaire[33] (schéma I-11, exemple 2), qui réagit avec le noyau aromatique. Dans d'autres cas, l'utilisation de cycles aromatiques substitués par un halogène, dans les composés **E-11** et **E-14**, est nécessaire pour permettre la formation d'un complexe de palladium[34] (schéma I-11, exemple 3) ou d'un radical aryle[35] (schéma I-11, exemple 4), s'additionnant sur l'oléfine pour former un cycle à six atomes de carbone (cyclisation de type 6-exo-trig).

L'application de cette approche à notre substrat, nous amène à considérer la synthèse de l'intermédiaire **M-11** (schéma I-11), par couplage entre la cétone **M-12** et l'un des réactifs électrophiles **M-13**, **M-14** ou **M-15**.

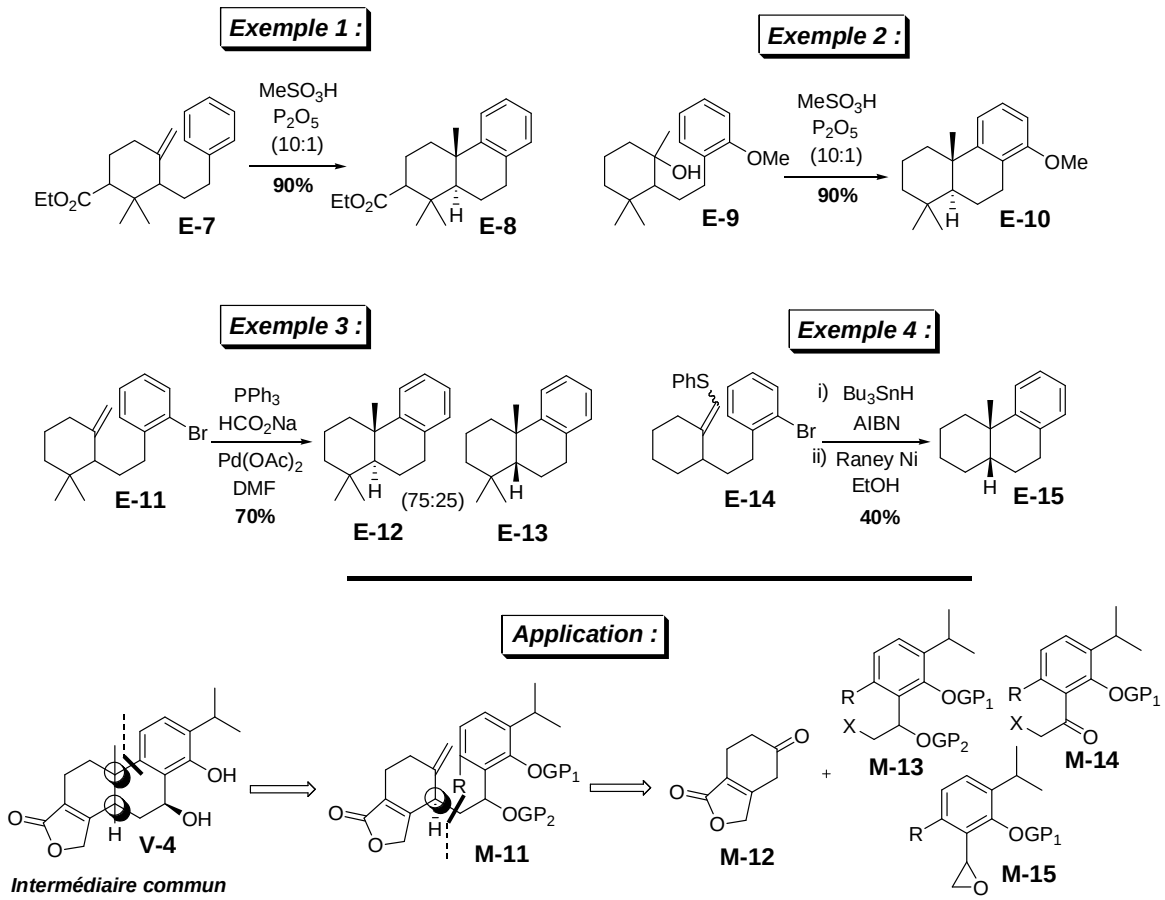


Schéma I-11 : Rétrosynthèse 3 : cyclisation de type 6-exo-trig

Plusieurs problèmes pourraient se poser lors de l'utilisation de ces différentes réactions. Le plus évident est celui de la jonction des cycles A/B qui doit être de stéréochimie *trans* dans le (-)-triptolide. Ce critère semble compromettre les approches par cyclisation 6-exo-dig radicalaire ou pallado-catalysée. Par contre, l'utilisation des réactions décrites dans les exemples 1 et 2 génère

sélectivement la jonction de cycle désirée. Cependant d'autres limitations peuvent être associées à ces méthodes. Le produit de couplage **M-11**, entre le réactif **M-12** et l'un des électrophiles, doit être synthétisé avec un contrôle total du centre asymétrique formé en position α de la cétone. Pour générer le carbocation, des conditions acides fortes sont nécessaires, on peut donc craindre une racémisation du centre asymétrique en α de la fonction carbonyle. De plus, les substrats **E-7** et **E-9** sont moins fonctionnalisés que le composé **M-11**, ce qui pose le problème de sa stabilité lors de l'application de ces conditions réactionnelles.

II.4. Rétrosynthèse 4 : cyclisation de type 6-endo-trig

La réaction d'addition conjugée 1,4-intramoléculaire, d'un noyau aromatique sur un système α,β-insaturé pour former un nouveau cycle a été décrite. Plusieurs publications ont montré l'utilisation de cette stratégie pour la formation de produits dérivés de **E-17** à partir de cétones α,β -insaturées **E-16** (schéma I-12, exemple 1). La différence entre ces méthodes réside dans la nature des acides utilisés pour activer le groupement carbonyle. Dutta *et al.* utilisent l'acide phosphorique à cet effet[36], alors qu'une activation par acides de Lewis est décrite par les groupes de Pan ($BF_3.OEt_2$)[37] et de Hauser ($TiCl_4$)[38]. Malheureusement, un mélange *cis*/*trans* du produit cyclisé **E-17** est obtenu avec ces conditions réactionnelles. La réaction intramoléculaire de Mizoroki-Heck a montré une réelle efficacité dans la formation de molécules polycycliques telles que le composé **E-19**, qui est obtenu avec un excellent rendement à partir de son précurseur α,β -insaturé **E-18** (schéma I-12, exemple 2)[39]. L'utilisation d'une approche synthétique faisant intervenir une réaction de cyclisation radicalaire intramoléculaire sur la cétone α,β -insaturée **E-20**, a permis au groupe de Zhang de former le composé tétracyclique **E-21** (schéma I-12, exemple 3)[40].

Nous avons donc essayé de tirer parti de ces travaux et d'appliquer ces méthodologies à la synthèse du *PG-490*. L'intermédiaire **V-4** pourrait donc être obtenu par cyclisation intramoléculaire du composé **M-16** (schéma I-12). La stéréochimie absolue de la jonction de cycle formée serait induite par le groupement en position benzylique. Un couplage entre le produit **M-17** et l'un des électrophiles **M-18**, **M-19** ou **M-20** permettrait d'obtenir l'intermédiaire clef **M-16**. D'autre part, on pourrait envisager une isomérisation de la double liaison du composé **M-11**, décrit dans l'approche précédente (schéma I-11), comme étape menant au produit **M-16**.

Quelques réserves sont à émettre quant à l'utilisation de cette stratégie. En effet, la nature du groupe accepteur de Michael dans l'intermédiaire **M-16** diffère des exemples cités. Dans notre stratégie l'addition du noyau aromatique s'effectue en position δ par rapport au carbonyle de la lactone, alors que c'est la position β du système α,β-insaturé qui est impliquée dans toutes les réactions décrites. La réactivité supérieure d'une cétone α,β-insaturée (exemples décrits) vis-à-vis d'un nucléophile (ici un groupement aryle) en comparaison à notre substrat (ester γ,δ-insaturé) met également en péril cette approche. Bien que des exemples de cyclisation entre un groupe aryle et un ester α,β -insaturé existe[41], il n'est pas évident qu'une application de ces conditions réactionnelles à notre lactone γ,δ-insaturée **M-16**, permette la formation du produit cyclisé, d'autant plus qu'après addition, la double liaison doit être reformée régiospécifiquement pour régénérer le noyau buténolide. Pour finir, la synthèse du composé original **M-17** ne semble pas triviale ce qui apporte un point négatif supplémentaire pour cette approche synthétique.

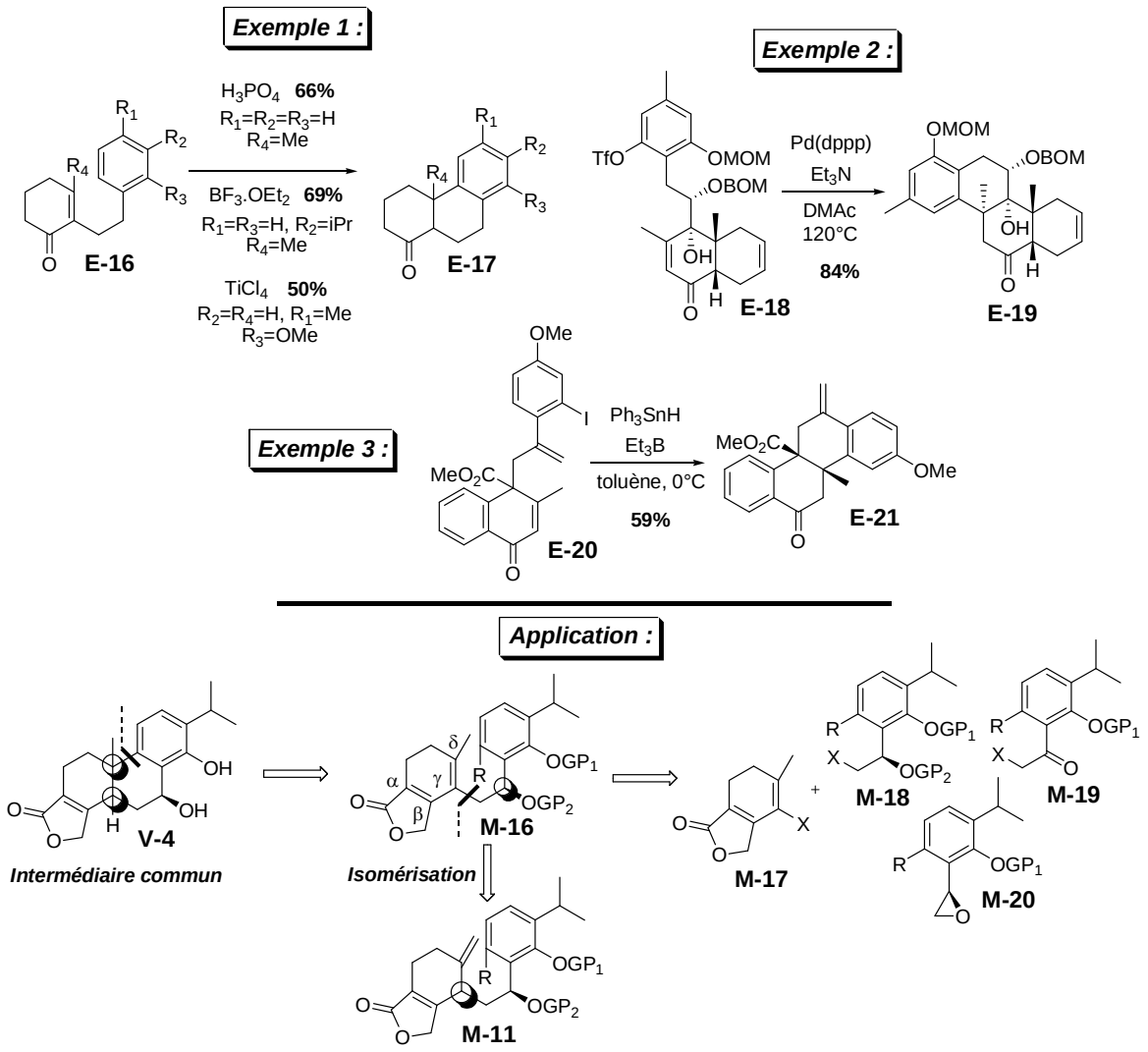


Schéma I-12 : Rétrosynthèse 4 : cyclisation de type 6-endo-trig

II.5. Rétrosynthèse 5 : cyclisation cationique en cascade

La nature utilise la cyclisation cationique en cascade (CCC) pour former les molécules comportant un squelette de type stéroïde. Les enzymes réalisent cette biotransformation à partir du squalène ou de l'époxysqualène[42]. La cascade est initiée par la protonation sélective d'une oléfine (squalène), ou d'un époxyde (époxysqualène). Les chimistes se sont largement inspirés de cette méthode de formation de composés polycycliques et de nombreux exemples décrivent l'utilisation de divers acides de Brönsted et de Lewis comme activateur, ainsi que de différents groupements initiateurs de la CCC. Pour adapter cette méthode à notre synthèse, il faut choisir le bon groupement initiateur et l'acide qui permettra son activation (schéma I-13). On notera que la représentation décrite ici n'est qu'une schématisation, car la formation de la décaline passe vraisemblablement par un mécanisme concerté au cours duquel les deux liaisons sont formées en même temps.

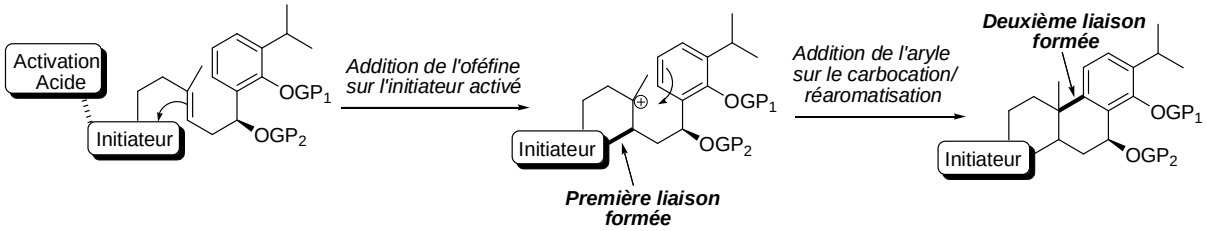


Schéma I-13 : Schématisation de la séquence de cyclisation cationique en cascade

On trouve dans la littérature des exemples de cyclisation initiée par l'activation d'une oléfine (schéma I-14, exemple 1)[43], d'un alcyne (schéma I-14, exemple 2)[44], d'un alcool (schéma I-14, exemple 3)[45], ou encore d'une cétone (schéma I-14, exemple 4)[46]. Il est intéressant de noter la formation stéréospécifique des jonctions de cycle *trans* dans chacun de ces exemples, indépendamment de la nature du groupe qui initie la cyclisation en cascade.

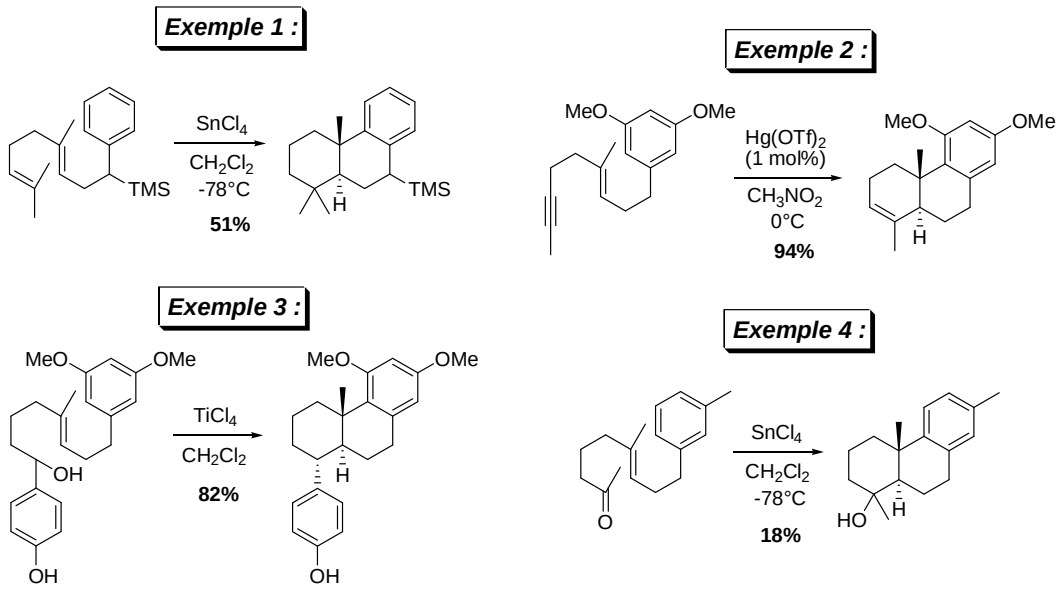


Schéma I-14 : Exemples de cyclisation cationique en cascade initiée par différents groupements

On trouve aussi des exemples dans lesquels des systèmes α,β-insaturés sont utilisés comme initiateur de cyclisation avec des oléfines. Les systèmes qui se rapprochent le plus de notre précurseur **M-21** (schéma I-15) sont ceux faisant intervenir un ester α,β-insaturé. Le groupe de Baldwin a décrit la formation du cyclohexane **E-23** à partir du diène **E-22**, par activation acide en utilisant le tétrachlorure d'étain (IV) (schéma I-15, exemple 1)[47]. La formation de dérivés du tétrahydropyrane a été étudiée par Hart *et al.* qui ont obtenu le produit **E-25** par activation du précurseur acyclique **E-24** avec du tétrachlorure de titane (IV) (schéma I-15, exemple 2)[48].

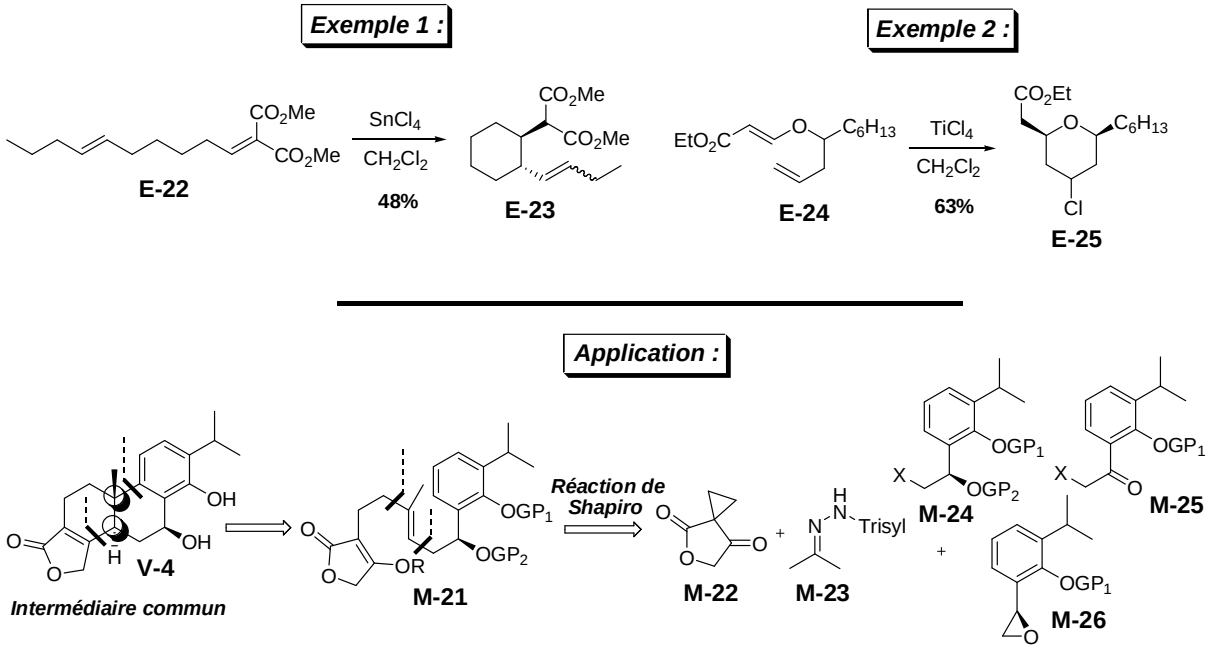


Schéma I-15 : Rétrosynthèse 5 : cyclisation cationique en cascade initiée par le groupe furan-2(5H)-one

Dans l'optique d'employer une voie de synthèse faisant intervenir une CCC pour former les quatre cycles en une seule étape clef, il nous faut considérer la synthèse du précurseur **M-21** (schéma I-15). Ce dernier contient un noyau aromatique trisubstitué, une position benzylique oxydée avec une stéréochimie absolue définie, une double liaison trisubstituée *E*, et un fragment 4-alkoxyfuran-2(5H)-one (figure I-2).

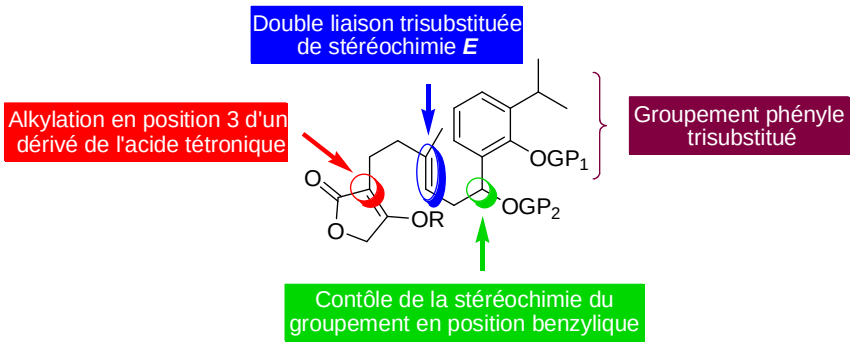


Figure I-2 : Caractéristiques structurales de l'intermédiaire clef **M-21**

On a pensé introduire un groupement partant (-OR) en position 4 de la furanone pour permettre la formation de la partie buténolide après cyclisation. Cette méthode d'addition conjugée/élimination est connue[49] mais n'a pas été décrite avec des nucléophiles faibles tels qu'une oléfine. L'intermédiaire **M-21** devrait pouvoir être formé en une étape par la réaction de Shapiro entre le composé **M-23**, le dérivé cyclopropanique **M-22** et l'un des réactifs électrophiles **M-24**, **M-25** ou **M-26**. En ce qui concerne la stéréochimie absolue de la jonction de cycle *trans*, elle pourrait être contrôlée par le groupement en position benzylique ou par l'utilisation d'acides de Lewis chélatés par des ligands chiraux.

L'originalité de cette stratégie réside en partie dans la nature du groupement initiateur, un noyau furan-2(5H)-one, qui n'a jamais été décrit pour cette application. Il est donc possible qu'aucune condition d'activation ne permette à la cyclisation en cascade d'avoir lieu. Nous avons donc réfléchi à une alternative qui permettrait de transformer le composé **M-21**, afin d'introduire un groupement initiateur différent.

L'initiation d'une CCC par activation d'un groupement époxyde a été décrite. Deux exemples tirés de la littérature sont représentés schéma I-16. Le premier montre la formation des décalines *trans* **E-27** et **E-29** à partir de leurs précurseurs époxydes **E-26** et **E-28** [50]. Un point très important à souligner, est la formation stéréosélective des centres asymétriques de la jonction de cycle par utilisation d'un époxyde de départ énantiomériquement pur. Cette caractéristique a également été mise à profit par le groupe de Tanis qui a formé le produit **E-31** avec un bon rendement[51].

L'intermédiaire commun cyclisé **V-4** pourrait être issu de la cyclisation cationique en cascade de l'époxyde **M-27**, obtenu par transformation du composé **M-21** (schéma I-16).

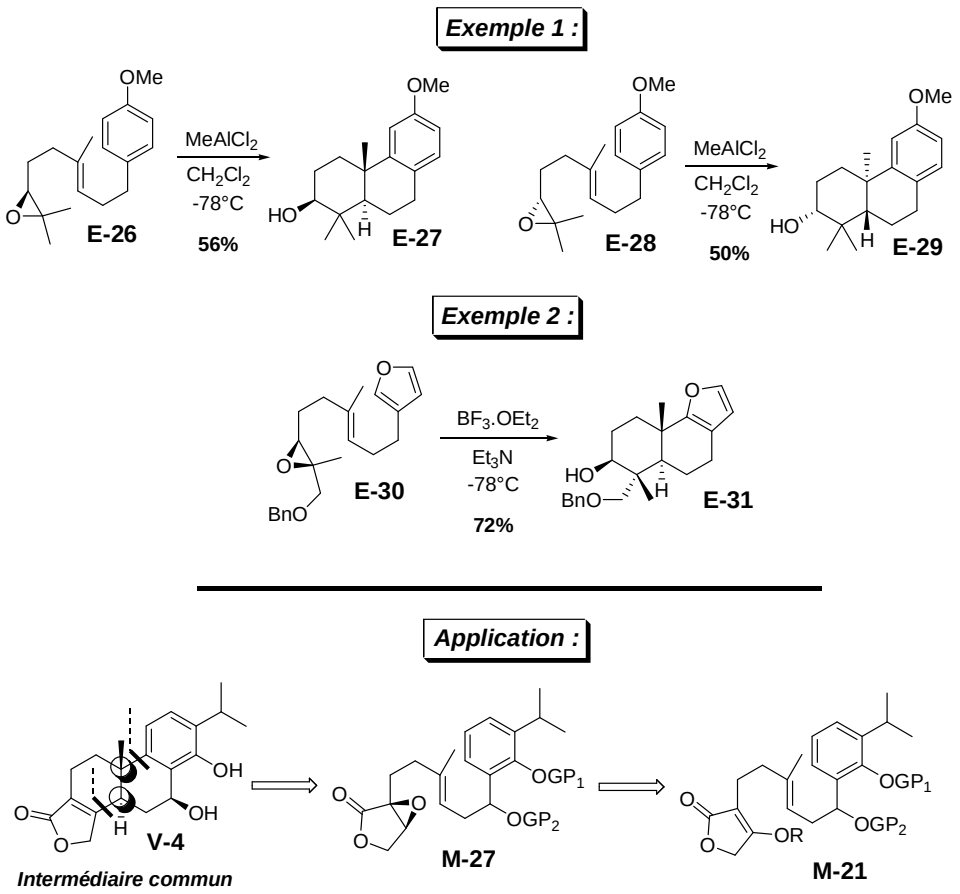


Schéma I-16 : Rétrosynthèse 6 : cyclisation cationique en cascade initiée par le groupe époxyde

Le choix d'une voie de synthèse est délicat, car trois années de thèse vont dépendre d'une prise de décision concernant la meilleure stratégie à suivre, ou du moins, celle qui nous semble la meilleure. Afin d'être sélectionnée, la synthèse considérée devait remplir plusieurs critères. La formation des quatre cycles en une étape clef, tout en formant une jonction de cycle *trans*, faisait partie du cahier des charges. La voie de synthèse devait être la plus convergente possible pour tenter

d'améliorer le rendement global. Le contrôle de la stéréochimie de tous les centres asymétriques était aussi un critère important.

Compte tenu des différentes possibilités explorées, nous avons estimé que la voie de CCC était celle qui réunissait le plus de points positifs. Elle permettrait de former l'intermédiaire clef acyclique **M-21** ou **M-27** par l'utilisation élégante et efficace de la réaction de Shapiro. Les exemples rapportés dans la littérature montrent que la cyclisation cationique, sur des substrats structuralement proches du nôtre, a généré uniquement une jonction de cycle *trans*. Le contrôle de la stéréochimie absolue est possible soit par l'utilisation du groupement en position benzylique (**M-21**), soit par l'installation d'un époxyde optiquement pur (**M-27**). Ce point sera analysé plus en profondeur dans la partie suivante.

Pour que notre synthèse soit innovante, il ne suffit pas de compiler des réactions décrites les unes à la suite des autres. Il faut également introduire des points originaux, pouvant apporter des nouveautés à la communauté scientifique. A cet égard, quelques étapes de la voie de synthèse choisie demeurent incertaines. En effet, la synthèse du composé spirocyclique **M-22** (schéma I-15) et son ouverture au cours de la réaction de Shapiro s'avèreront probablement difficiles à réaliser. L'utilisation du noyau furan-2(5H)-one comme initiateur de la cyclisation en cascade serait une première. Bien d'autres problèmes vont se poser à nous, ce qui fait le charme et la difficulté d'un sujet de synthèse totale.

III. Méthodes envisageables pour l'induction des centres asymétriques

La synthèse asymétrique du (-)-triptolide par le biais d'une CCC nécessite une formation stéréosélective de la jonction *trans* des cycles A/B. Nous nous sommes appuyés sur différents travaux pour proposer des solutions à ce problème. Tada a étudié l'influence de la taille d'un groupement en position benzylique du précurseur acyclique **E-32** (schéma I-17) sur la stéréochimie de la jonction de cycle A/B formée[52]. Il montre que plus le groupement –R est volumineux, plus la formation de produit **E-33** sera favorisée par rapport à son diastéréoisomère **E-34**. L'utilisation du groupement menthyle comme auxiliaire de chiralité permet d'obtenir presque uniquement le composé **E-33** qui possède la stéréochimie de la jonction de cycle présente dans le (-)-triptolide. Pour expliquer cette observation, il compare les interactions 1,3-allyliques des deux états de transitions **E-35** et **E-36**. On constate que l'arrangement dans l'espace de **E-35**, aboutissant au produit cyclisé **E-33**, engendre le moins d'interactions stériques. Il est intéressant de constater que cet effet l'emporte sur l'influence du positionnement pseudo-équatorial / pseudo-axial du groupement –R en position benzylique.

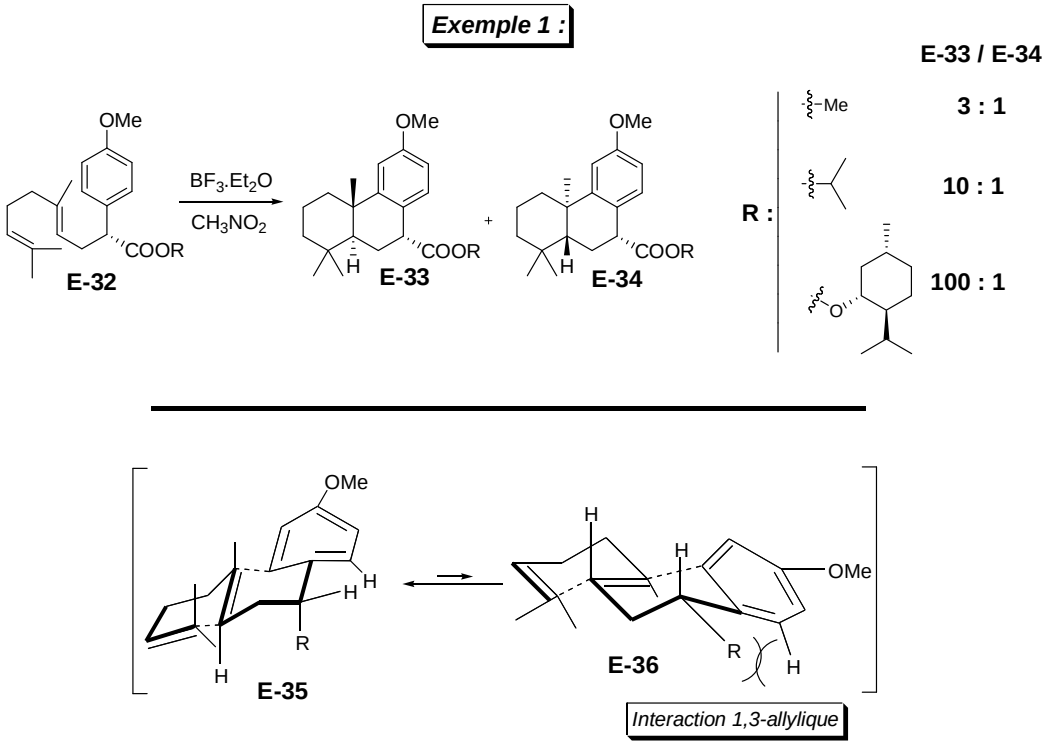


Schéma I-17 : Influence de la taille et de la stéréochimie du groupement en position benzylique lors de la CCC

Malheureusement cette observation ne nous arrange pas puisqu'elle implique l'utilisation de la stéréochimie inverse en position benzylique par rapport au centre asymétrique présent dans le (-)-triptolide. Il est évidemment possible d'inverser ce centre après son utilisation comme inducteur de chiralité, en utilisant la réaction de Mitsunobu[53] par exemple, mais cela rallonge la synthèse.

Il s'avère qu'une alternative semble envisageable au vu des travaux décrits par Yang *et al*[54]. Elle a observé, lors de ses tests de cyclisation radicalaire en cascade sur le substrat **E-37** (schéma I-18), la formation majoritaire du produit racémique **E-38**, qui possède la disposition relative des centres asymétriques que nous recherchons. Une explication plausible de l'effet induit par le groupement acétonide réside probablement dans sa rigidité. En effet, seule la conformation chaise **E-40** peut être adoptée par l'intermédiaire acyclique **E-37**, ce qui entraîne la formation majoritaire du produit cyclisé **E-38**. Le produit **E-39**, possédant une jonction de cycle *cis*, est formé de façon minoritaire car l'état de transition **E-42** dont il découle, place un groupement volumineux en position pseudo-axiale, ce qui entraîne des interactions 1,3-diaxiales défavorables.

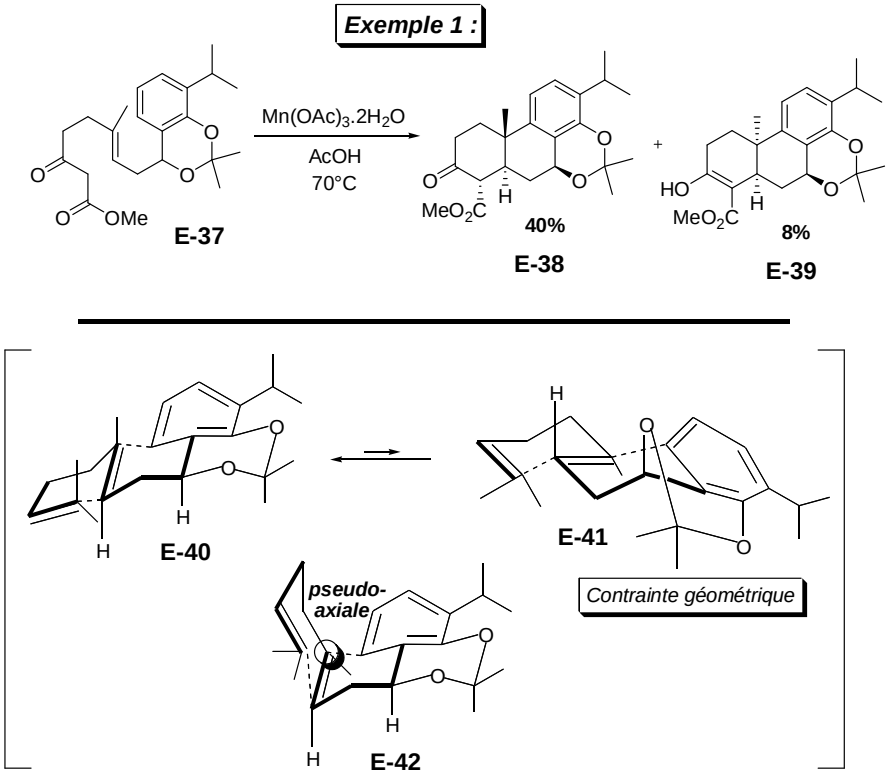


Schéma I-18 : Explication de l'effet induit par un groupement rigide en position benzylique

Le groupe de Yamamoto a intensivement étudié la formation contrôlée de *trans*-décalines par utilisation de catalyseurs possédant des ligands chiraux. Il obtient de bons excès énantiomériques en utilisant le tétrachlorure d'étain (IV) comme acide de Lewis, chélaté par un ligand dérivé du binol. L'utilisation du complexe **E-45** permet la cyclisation du substrat **E-43** en produit **E-44** avec un excès énantiomérique de 78% (schéma I-19, exemple 1)[55]. La cyclisation d'un substrat proche **E-46** en *trans*-décaline **E-47**, possédant une stéréochimie absolue inversée par rapport au produit **E-44**, s'effectue grâce au complexe **E-48** (schéma I-19, exemple 2)[56].

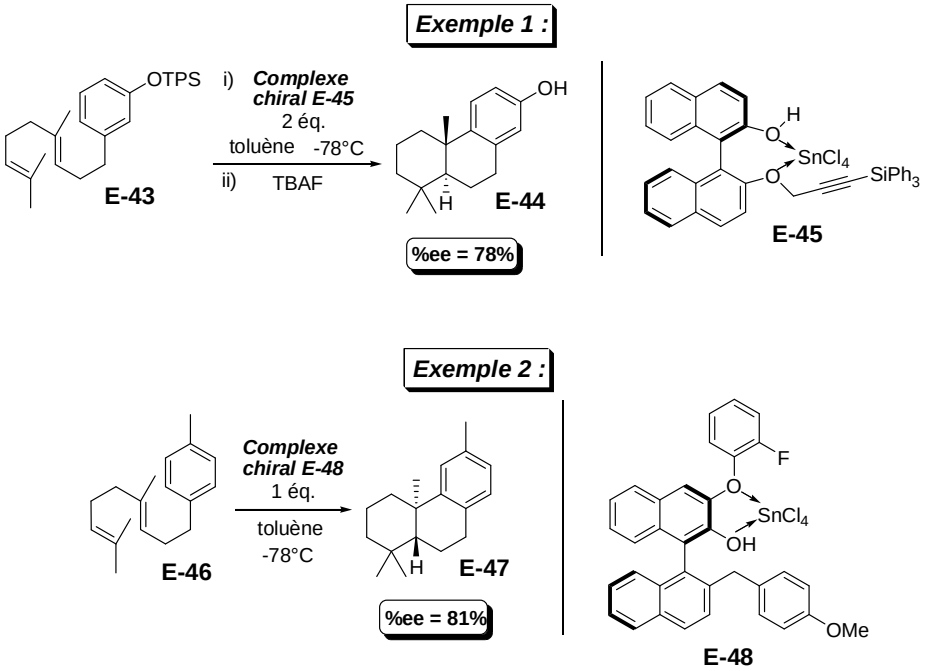


Schéma I-19 : Induction asymétrique par utilisation de complexes asymétriques

Nous avons vu précédemment que l'utilisation d'un groupement époxyde énantiomériquement pur, comme initiateur de CCC, permettait le contrôle des centres asymétriques de la jonction de cycle (schéma I-16).

Ces résultats nous ont amenés à proposer des solutions pour résoudre le problème du contrôle de la stéréochimie absolue lors de l'étape de CCC. En effet, le produit cyclisé **V-4** pourrait être issu de la cyclisation de l'intermédiaire **M-28** (schéma I-20). Dans ce cas, c'est la configuration absolue du groupe en position benzylique qui contrôlerait la stéréochimie de la jonction de cycle. Comme nous l'avons expliqué précédemment (schéma I-18), l'utilisation d'un groupement protecteur pontant l'alcool benzylique et le phénol, permettrait la formation du produit souhaité **V-4**. Une autre possibilité serait l'utilisation d'un substrat achiral **M-29** qui, mis en présence d'un complexe chiral, pourrait donner naissance au produit de cyclisation énantiomériquement pur. Finalement, l'époxyde chiral **M-30** pourrait cycliser en milieu acide pour former la *trans*-décaline désirée, pouvant mener au (-)-triptolide.

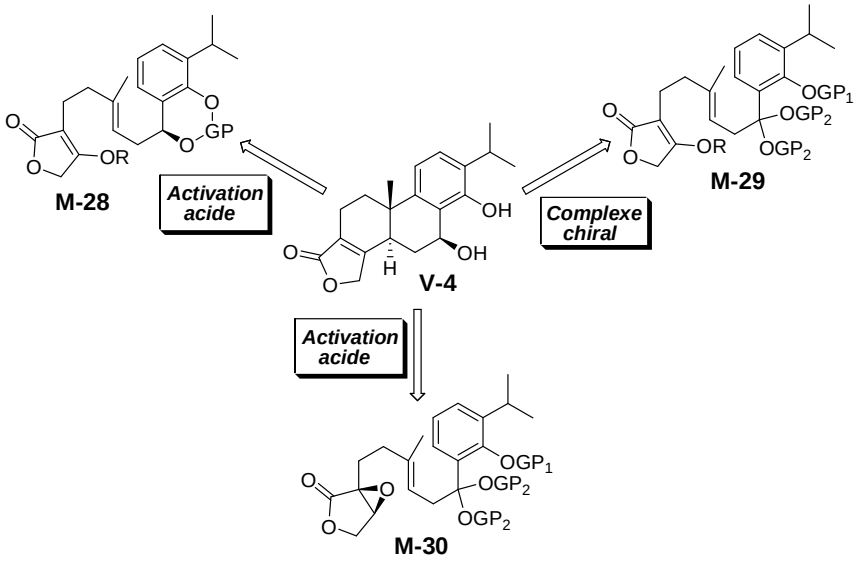


Schéma I-20 : Formation stéréosélective de la jonction de cycle : possibilités envisagées

IV. Utilisation d'un modèle simplifié permettant de tester les conditions de CCC

IV.1. Synthèses du modèle simplifié M-31

Dans le but de tester l'aptitude du noyau furan-2(5H)-one à initier une cyclisation cationique en cascade (CCC), nous avons décidé, dans un premier temps, de synthétiser un modèle simplifié de l'intermédiaire clef acyclique **M-21** (schéma I-21). Les caractéristiques structurales du modèle simplifié **M-31** sont une double liaison de stéréochimie *E*, un groupement furan-2(5H)-one dont la position 3 est alkylée et un noyau aromatique *ortho*-substitué, dérivé de l'anisole.

Ce modèle **M-31**, dont les groupements isopropyles du noyau aromatique et alkoxyle en position benzylique sont absents par rapport au modèle fonctionnalisé **M-21**, pourrait être formé par le couplage entre la cétone **M-32** et le composé **M-33**. Pour cela, une des nombreuses méthodes de formation de doubles liaisons trisubstituées *E* décrites peut être utilisée. Une addition de Michael de l'acide tétronique sur la méthyle vinyle cétone permettrait d'accéder au produit **M-32**. L'orthométallation de l'anisole suivie du piégeage du lithien formé par du 1,3-dibromopropane conduirait au produit **M-33**.

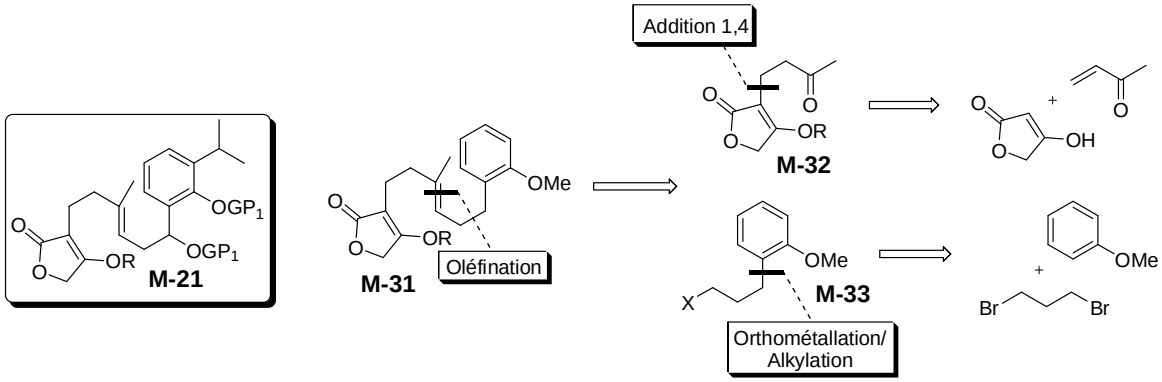
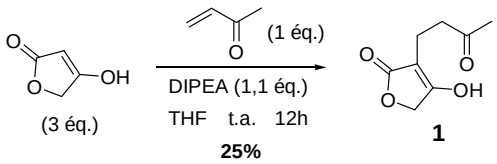


Schéma I-21 : Rétrosynthèse du modèle simplifié

IV.1.1. Synthèses des cétones **M-32**

L'introduction, en position 3 de l'acide tétronique, de groupements alkyles est une réaction connue depuis très longtemps. Cependant, lorsque l'on utilise des électrophiles de type carbonyle α,β-insaturé ou accepteur de Michael, il a été décrit que la di-addition est favorisée[57]. Nous avons en effet obtenu les mêmes résultats dans notre cas et la synthèse du produit mono-alkylé a nécessité une mise au point (tableau I-1).

Tableau I-1 : Résultats pour la synthèse de **1**



Entrée	*Réactifs*		*Conditions*	*Résultats*[a]
1	(1 éq.)	(5 éq.)	EtOH, t.a., 12h / 50°C 12h	-conversion incomplète -mélange complexe
2	(1 éq.)	(3 éq.) DIPEA (5 éq.)	THF, t.a., 12h	**2** (35%)
3	(1 éq.)	(1 éq.) DIPEA (1,5 éq.)	THF, t.a., 5h	**1** (9%)
4	(3 éq.)	(1 éq.) DIPEA (1,1 éq.)	THF, t.a., 12h	**1** (25%)

[a] Rendements isolés

On constate que l'emploi d'une base, la diisopropyléthylamine, est nécessaire. En effet, un mélange complexe est obtenu lorsqu'elle n'est pas utilisée (entrée 1). La proportion entre les réactifs est cruciale, puisqu'un excès en vinyle méthyle cétone engendre la formation exclusive du produit de di-addition (entrée 2). Pour obtenir le produit désiré **1**, avec un rendement modeste de 25%, il faut se placer en excès d'acide tétronique (entrée 4).

Pour moduler les propriétés électroniques du noyau furan-2(5H)-one nous avons décidé d'introduire deux types de groupement sur l'alcool du dérivé de l'acide tétronique. En effet, il est possible que ce facteur puisse avoir une influence lors de la CCC. Pour cela, les produits **4** et **3** ont été préparés. Nous avons donc introduit un groupement tosyle électroattracteur dans un cas[58], et un groupement méthoxy- électrodonneur dans l'autre par une réaction de Mitsunobu[59]. On notera que le produit **3** n'a pu être isolé en l'absence d'oxyde de triphénylphosphine, mais une purification lors d'une étape ultérieure permettra de s'en débarrasser.

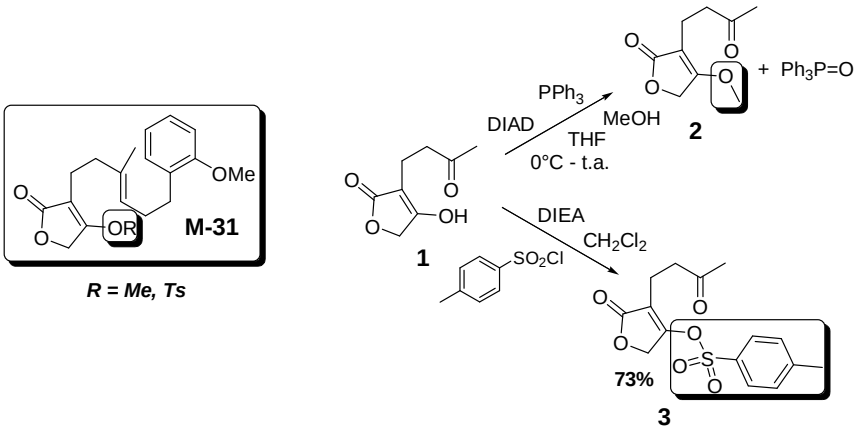


Schéma I-22 : Synthèse des cétones **3** et **4**

IV.1.2. Synthèses des dérivés de l'anisole **M-33** et essais d'oléfination pour former l'alcène **M-31**

L'introduction de la chaîne alkyle en position 2 de l'anisole a été réalisée par substitution nucléophile de l'organolithien, généré par métallation dirigée en position *ortho* de l'anisole[60], sur le 1,3-dibromopropane. Nous avons utilisé un large excès du composé di-bromé afin de minimiser la formation du produit de di-addition. Des conditions décrites[61] d'*ortho*-métallation dirigée par le groupement méthoxy de l'anisole, nous ont donné accès au produit **5** avec un rendement de 37% (schéma I-23). Notons que l'utilisation du tétrahydrofurane comme solvant ne génère que des traces du produit désiré **5**.

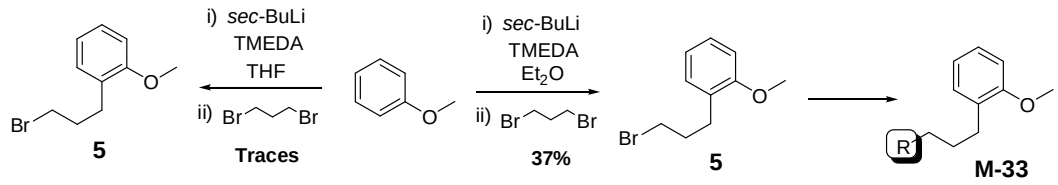


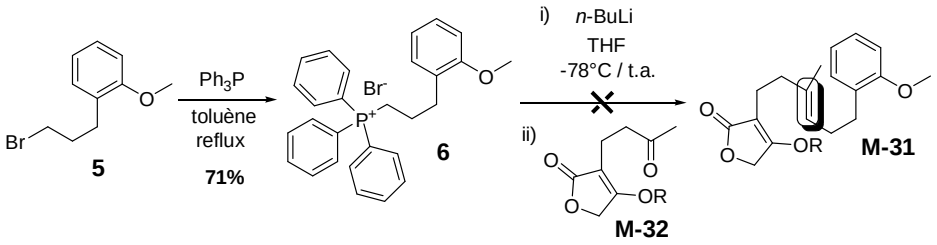
Schéma I-23 : Synthèse du dérivé bromé **5** précurseur du produit **M-33**

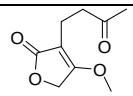
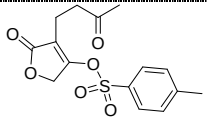
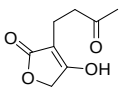
Multiples sont les méthodes d'oléfination décrivant la formation d'une double liaison à partir d'un dérivé carbonylé. Leurs différences principales concernent la nature de l'ylure utilisé. Il s'agit donc de choisir le bon groupement R du composé **M-33** (schéma I-23), qui nous permettra, en réagissant avec le dérivé carbonylé **M-32** (tableau I-2), de former la double liaison *E* présente dans le précurseur **M-31**, qui sera engagé dans la CCC.

IV.1.2.1. Oléfination de Wittig

La réaction de Wittig utilise un groupement triphénylphosphonium comme précurseur d'un ylure de phosphore[62]. C'est cette réaction très connue que nous avons d'abord utilisée pour tenter d'obtenir l'oléfine **M-31** (tableau I-2) en utilisant les conditions décrites par Ray *et al.*[63].

Tableau I-2 : Réaction de Wittig pour la formation de **M-31**



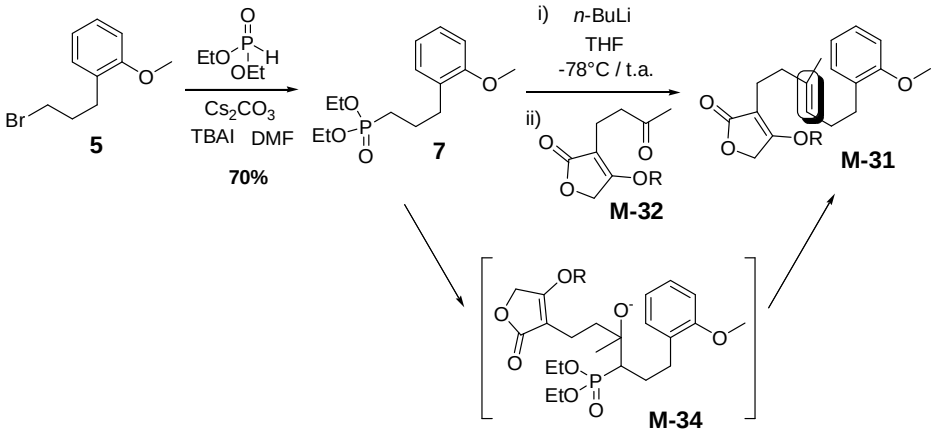
Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*
1	 **3** (1 éq.) *n*-BuLi (1,1 éq.)	THF, -78°C 30 min. / t.a. 12h	-pas de réaction
2	 **4** (1 éq.) *n*-BuLi (1,1 éq.)	THF, -78°C 30 min. / t.a. 12h	 **1**

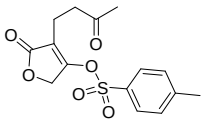
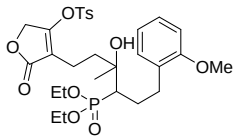
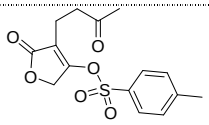
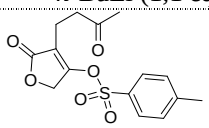
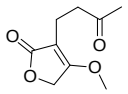
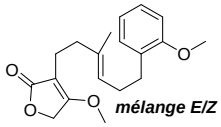
Il ne nous a pas été possible d'obtenir l'oléfine désirée indifféremment du groupement R (méthyle ou tosyle) présent sur le dérivé carbonylé **M-32**. D'autre part, aucune réaction n'a été constatée avec le réactif **3** (tableau I-2, entrée 1). Seul le produit **1**, issu de la dégradation du groupe tosyle de **4** dans ces conditions basiques, a pu être isolé (tableau I-2, entrée 2).

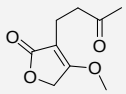
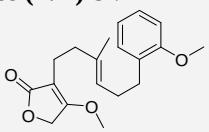
IV.1.2.2. Oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons

Nous nous sommes ensuite orientés vers la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) qui utilise un ylure de phosphore généré en α d'un groupement phosphonate[64]. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau I-3.

Tableau I-3 : Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour la formation de **M-31**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 (1 éq.) *n*-BuLi (1,1 éq.)	DME, -78°C 30 min / reflux 12h	-pas d'oléfine désirée -formation majoritaire du produit issu de l'intermédiaire avant élimination **M-34 :**  **8**
2	 (1 éq.) *n*-BuLi (1,1 éq.)	THF, -78°C 30 min / reflux 12h	-pas d'oléfine désirée -formation majoritaire du produit issu de l'intermédiaire avant élimination **M-34**
3	 (1 éq.) LiHMDS (1,1 éq.)	THF, -78°C 30 min / t.a. 12h	-pas d'oléfine désirée -formation majoritaire du produit issu de l'intermédiaire avant élimination **M-34**
4	 (1 éq.) *n*-BuLi (1,1 éq.)	Et_2O, -78°C 30 min / reflux 12h	-formation majoritaire du produit issu de l'intermédiaire avant élimination **M-34** -traces de l'oléfine désirée :  ***mélange E/Z***

5	 (1 éq.) *n*-BuLi (1,1 éq.)	THF, -78°C 30 min / reflux 12h	-formation majoritaire du produit issu de l'intermédiaire avant élimination **M-34** -oléfine désirée **(*E*/*Z*)-9** :  **7%, mélange E/Z (71:29)**

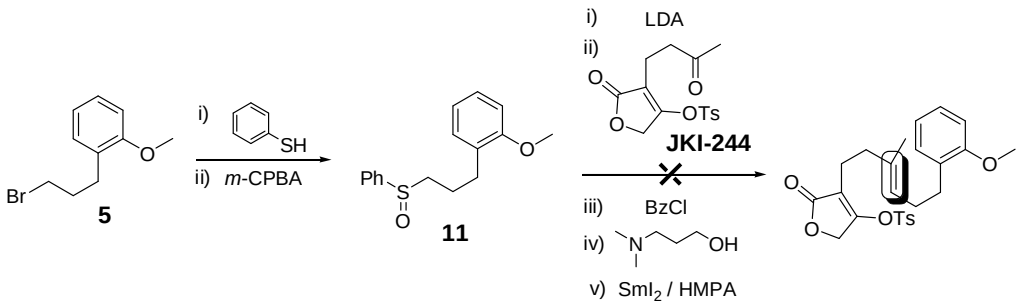
[a] Rendements isolés

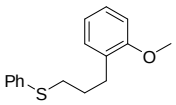
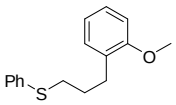
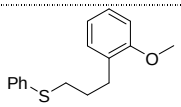
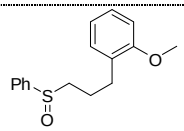
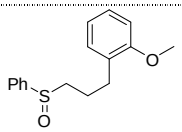
Nous avons, dans un premier temps, formé le dérivé phosphonate **7** par substitution nucléophile entre le dérivé bromé **5** et le diéthylphosphonate[65]. Sa mise en réaction avec un des réactifs carbonylés **4** ou **3** devait nous permettre de former la double liaison trisubstituée après élimination au sein de l'intermédiaire **M-34** (tableau I-3). Il s'avère que les résultats obtenus montrent que cette étape d'élimination n'est pas facile à obtenir dans notre cas. En effet, la réaction entre **4** (R = -Ts) et le phosphonate **7** donne, dans les conditions de HWE, l'alcool **8** provenant de la protonation de l'intermédiaire **M-34** (tableau I-3, entrées 1-3). Ce produit secondaire a été formé majoritairement dans tous les essais quel que soit le solvant ou la base utilisés. Malgré tout, le produit désiré **(*E*/*Z*)-9**, obtenu sous forme d'un mélange d'isomères E/Z (71:29), a été formé par couplage entre le réactif **3** (R = -Me) et le phosphonate **7**(tableau I-3, entrée 5). Le rendement de 7% est faible ce qui nous a poussés à chercher une autre manière pour former cette double liaison.

IV.1.2.3. Oléfination de Julia-Lythgoe

Nous nous sommes donc tournés vers les réactions de type Julia[66], dans lesquelles un ylure de soufre est utilisé. La réaction de Julia ou Julia-Lythgoe, est une méthode de préparation d'oléfine qui est réalisée en plusieurs étapes. La première est l'addition de l'ylure de soufre sur le groupement carbonyle, puis le piégeage *in situ* de l'intermédiaire alcoolate formé qui subit une élimination pour donner naissance à une double liaison. Nous avons utilisé une procédure décrite récemment[67] pour tenter d'aboutir à l'oléfine trisubstituée **M-31**.

Tableau I-4 : Réaction de Julia-Lythgoe pour la formation de **M-31**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	**5** (1 éq.) / (1,1 éq.) DIPEA (1,3 éq.)	CH_2Cl_2, 0°C / t.a. 12h	 **10**, 52%
2	**5** (1 éq.) / (1,1 éq.) K_2CO_3 (1,3 éq.)	DMF, t.a. 12h	 **10**, **98%**
3	 (1 éq.) *m*-CPBA (1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 1h	 **11**, **72%**
4	 i) LDA (1,1 éq.) ii) **4** (1,05 éq.) iii) BzCl (1,5 éq.) iv) diméthylaminopropanol (1,55 éq.) v) SmI_2 (3,5 éq.)/HMPA (3,5 éq.)	i) THF, -78 °C 30 min. ii) THF, -78°C 2h. iii) THF, -78 / t.a. 1,5h iv) t.a. 10 min. v) THF, -78°C, 1h.	-mélange complexe

[a] Rendements isolés

Dans un premier temps, il a fallu synthétiser le sulfoxyde **11**. Pour cela nous sommes partis du dérivé bromé **5**, qui a été transformé en produit **10** avec un excellent rendement de 98% (tableau I-4, entrée 2). Une mono oxydation du soufre avec un peracide (*m*-CPBA) nous a fourni le produit désiré **11** (tableau I-4, entrée 3). Une fois ce substrat entre nos mains, il nous a fallu tester le couplage avec la cétone **4** (R = -OTs). L'application de la longue procédure de Julia-Lythgoe, ne nous a pas permis de former l'oléfine ciblée, par contre, un mélange complexe de nombreux produits a été obtenu (tableau I-4, entrée 4). Compte tenu de ce résultat négatif, nous nous sommes directement tournés vers une autre méthode plus pratique à mettre en œuvre.

IV.1.2.4. Oléfination de Julia-Kocienski

Nous avons finalement utilisé une variante de l'oléfination de Julia appelée réaction de Julia-Kocienski[68]. Elle se caractérise par son mécanisme réactionnel, qui évite l'emploi de réactifs additionnels pour obtenir le produit d'élimination. Cette singularité fait qu'elle mérite qu'on s'attarde sur son mécanisme (schéma I-24).

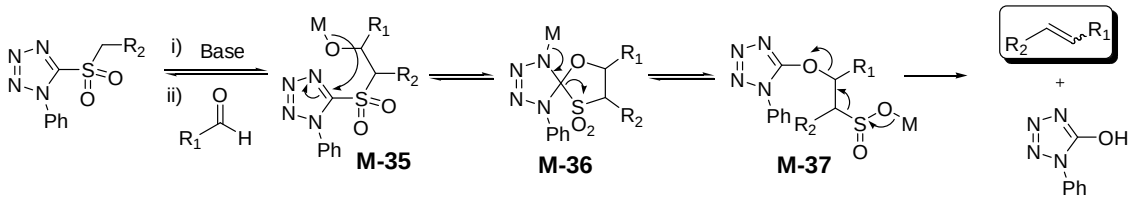
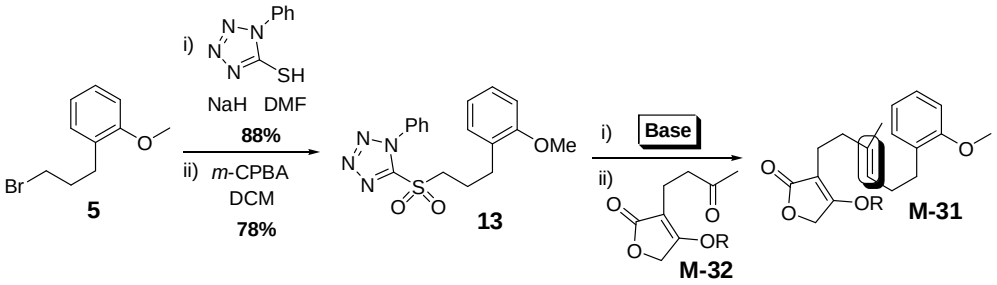


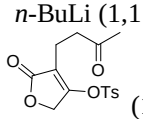
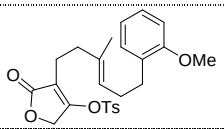
Schéma I-24 : Mécanisme proposé pour la réaction de Julia-Kocienski

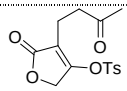
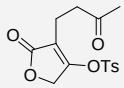
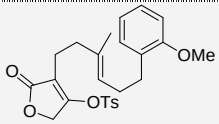
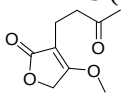
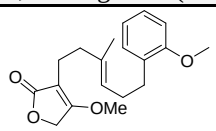
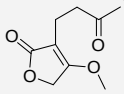
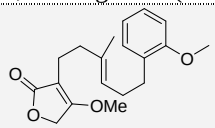
On constate que l'incorporation du noyau tétrazole est la clef de cette réaction. L'anion, généré en α du groupe sulfonyle, réagit dans un premier temps sur un aldéhyde pour former l'adduit **M-35**. Ce dernier subit instantanément une addition intramoléculaire pour aboutir à l'intermédiaire spirannique **M-36**, qui se décompose d'abord en composé **M-37** puis en oléfine, après élimination de SO_2.

Pour appliquer cette méthode d'oléfination à la formation de l'alcène **M-31**, il nous a fallu synthétiser le produit **13** comportant le fragment sulfonyltétrazole (tableau I-5). L'utilisation de conditions réactionnelles décrites[69] nous a permis d'obtenir la sulfone **13**, par oxydation du dérivé soufré **12** provenant du bromure de départ **5**, avec de bons rendements. Voici les résultats obtenus lors de l'application du couplage de Julia-Kocienski à nos substrats **13** et **M-32**.

Tableau I-5 : Réaction de Julia-Kocienski pour la formation de **M-31**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	**13** (1 éq.) *n*-BuLi (1,1 éq.)  (1 éq.)	THF, -78°C 2h	- conversion incomplète - traces du produit désiré - produits secondaires
2	**13** (1 éq.) LiHMDS (1,1 éq.)	THF, -78 / -60°C 1h	

	 (1 éq.)		**(*E*/*Z*)-14** 17%, mélange E/Z (55:45)
3	**13** (1 éq.) LiHMDS (2 éq.)  (1 éq.)	THF, -78 / -60°C 1h	 **(*E*/*Z*)-14** **31%**, mélange E/Z (68:32)
4	**13** (1 éq.) LiHMDS (1,1 éq.)  (1 éq.)	THF, -78 / -60°C 1h	 **(*E*/*Z*)-9** 25%, mélange E/Z (51:49)
5	**13** (1 éq.) LiHMDS (2 éq.)  (1 éq.)	THF, -78 / -60°C 1h	 **(*E*/*Z*)-9** **49%**, mélange E/Z (66:34)

[a] Rendements isolés

Cette méthode d'oléfination nous a permis de former les alcènes désirés **(*E*/*Z*)-9** et **(*E*/*Z*)-14** avec des rendements de 49% et 31% respectivement et dans un mélange d'isomère *E*/*Z* faiblement enrichi en oléfine *E*. Bien que la voie de synthèse utilisée nécessiterait des optimisations, elle nous a permis de former les modèles désirés possédant chacun un noyau furan-2(5H)-one de nature électronique différente.

Les résultats de l'étape d'oléfination ont montré que l'utilisation du LiHMDS comme base donnait de meilleurs résultats qu'avec le *n*-butyllithium (tableau I-5, entrées 1, 2). Il est intéressant de noter l'influence importante de la quantité de base utilisée, non seulement sur le rendement mais également sur le rapport *E*/*Z* des produits formés. En effet, l'utilisation de deux équivalents de LiHMDS a pour conséquence un doublement du rendement en oléfine (Tableau I-5, entrées 2, 3 et 4, 5). D'autre part, l'enrichissement en isomère *E* en fonction de l'augmentation de la quantité de base (LiHMDS) est un résultat intrigant, que nous avons tenté de rationaliser.

Pour cela, nous nous sommes appuyés sur le modèle de Bassindale[70] qui décrit l'orientation des réactifs lors de l'addition d'un anion sur un composé carbonylé (schéma I-25).

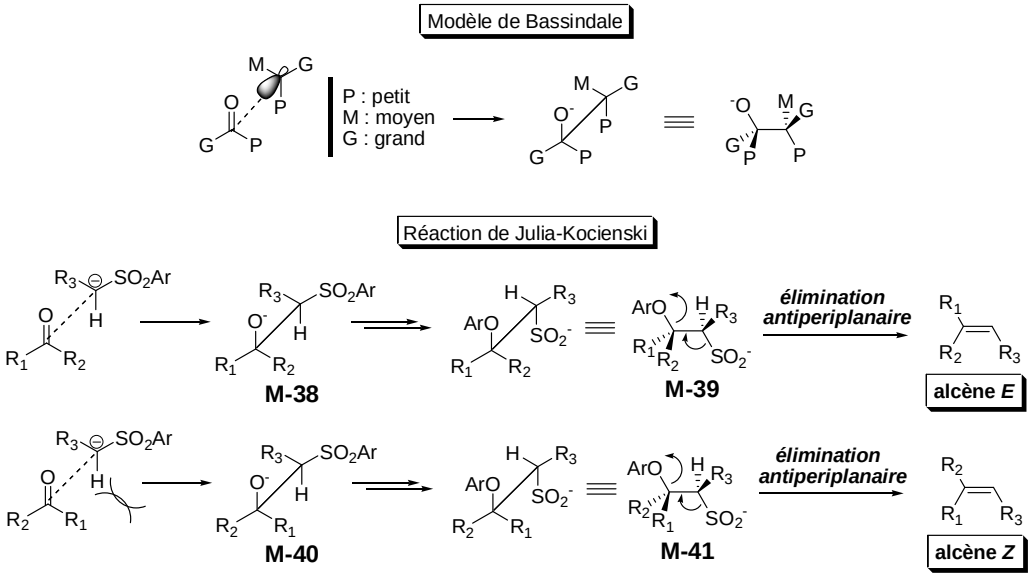


Schéma I-25 : Application du modèle de Bassindale à la réaction de Julia-Kocienski

Si l'on applique ce modèle à la réaction de Julia-Kocienski, on peut dans un premier temps comprendre la faible stéréosélectivité constatée dans notre cas lors de la formation de l'alcène. En effet, pour obtenir un produit fortement enrichi en isomère *E*, il faut que l'approche de l'anion soit largement favorisée vers une des faces de la cétone. Or, les cétones **3** et **4** (tableau I-22) possèdent des groupements $R_1 = CH_2CH_2R$ et $R_2 = CH_3$ (schéma I-25), qui sont relativement proches du point de vue de l'encombrement stérique, ce qui ne permet pas une discrimination faciale importante.

Par contre, l'influence de l'excès de LiHMDS sur l'augmentation du rapport E/Z est difficilement explicable. Nous avons malgré tout avancé une hypothèse (schéma I-26).

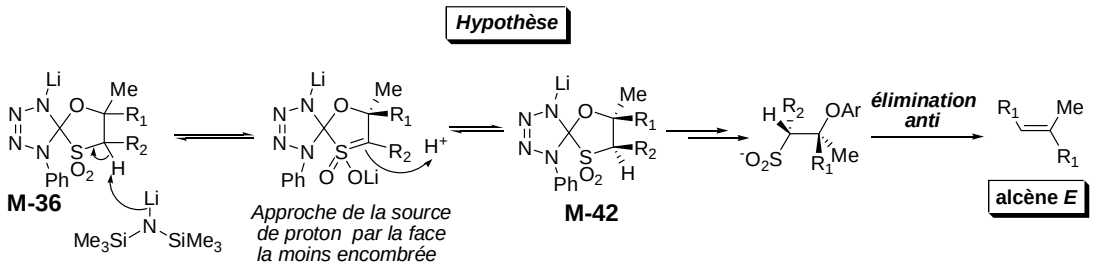


Schéma I-26 : Hypothèse pour l'explication du rôle de l'excès de LiHMDS dans l'enrichissement en oléfine *E*.

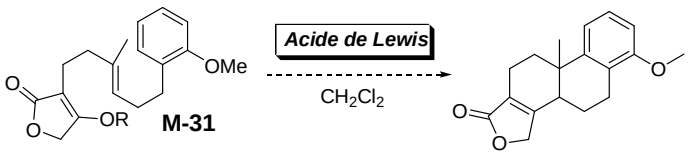
Il est probable que l'excès de base LiHMDS réagisse avec le proton en α du groupe sulfonyle au sein d'un des intermédiaires **M-35**, **M-36** ou **M-37** (schéma I-24). C'est l'étape de protonation de l'organolithien généré, qui pourrait expliquer l'enrichissement en oléfine de configuration *E*. En effet, l'exemple faisant intervenir l'intermédiaire **M-36**, aboutissant au dérivé spirannique **M-42**, par le biais d'une protonation de l'intermédiaire plan, préférentiellement par la face la moins encombrée, illustre cette hypothèse (schéma I-26). C'est donc cette étape qui pourrait contrôler, totalement ou en partie, le rapport entre les oléfines *E*/*Z* formées. Puisque l'étape de discrimination est différente lors de

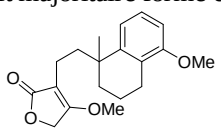
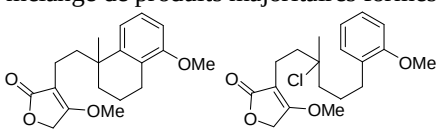
l'utilisation d'un équivalent de base (rapport *E*/*Z* fixé au cours de l'étape d'addition entre **13** et **M-32**) ou de deux équivalents de base (rapport *E*/*Z* modifié par une déprotonation post-addition), il est concevable d'observer une proportion différente en isomère *E*/*Z* dans ces deux cas.

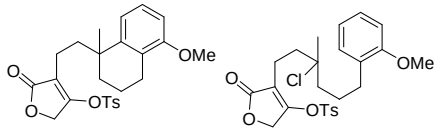
IV.2. Essais de CCC sur les modèles (E/Z)-9 et (E/Z)-14

Une fois les deux modèles **(*E*/*Z*)-9** et **(*E*/*Z*)-14** en notre possession, nous les avons soumis à différentes conditions acides pour essayer de déclencher une cyclisation cationique en cascade. Nous avons utilisé des acides de Lewis ayant montré leur aptitude à catalyser ce type de réaction ($SnCl_4$, $TiCl_4$, $BF_3.Et_2O$…) et le dichlorométhane comme solvant dans la majorité des cas. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau I-6 ci-dessous.

Tableau I-6 : Résultats des tests de CCC pour les modèles simplifiés **(*E*/*Z*)-9** et **(*E*/*Z*)-14**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*
1	R = -Me (**(*E*/*Z*)-9**) $MeAlCl_2$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, 0°C / t.a. 12h	- pas de réaction
2	R = -Me $EtAlCl_2$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, 0°C / t.a. 12h / reflux 12h	- pas de réaction
3	R = -Me $BF_3.OEt_2$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C / t.a. 12h	- pas de réaction
4	R = -Me $SnCl_4$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C / t.a. 12h	- conversion incomplète - mélange complexe
5	R = -Me $SnCl_4$ (2 éq.)	THF, -78°C / t.a. 12h / reflux 12h	- pas de réaction
6	R = -Me TMSOTf (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C / 0°C / t.a. 12h	- conversion totale - mélange complexe - produit majoritaire formé et isolé :  **15**
7	R = -Me $TiCl_4$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C 1h	- conversion totale - mélange de produits majoritaires formés :  **15** / **16** (60:40)

8	R = -OTs (**(*E*/*Z*)-14**) $TiCl_4$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C 1h	- conversion totale - mélange de produits majoritaires formés :  **17** / **18** (52:48)

On ne constate aucune transformation du substrat **(E/Z)-9** en présence des acides de Lewis à base d'aluminium (tableau I-6, entrées 1 et 2), ni avec le $BF_3.OEt_2$ (tableau I-6, entrées 3). On notera l'influence du solvant sur la réactivité lorsque $SnCl_4$ a été utilisé comme déclencheur de la CCC, puisqu'aucune réaction n'a eu lieu entre **(E/Z)-9** et $SnCl_4$ dans le THF, même en chauffant le milieu réactionnel à reflux (tableau I-6, entrées 5), alors que dans le CH_2Cl_2 un mélange complexe est obtenu à température ambiante (tableau I-6, entrées 4). L'emploi du TMSOTf a permis d'obtenir une conversion totale du substrat et nous avons réussi à isoler le produit majoritaire **15** parmi plusieurs produits secondaires non caractérisés (tableau I-6, entrées 6). Pour cela, nous avons dû utiliser la CLHP semi-préparative ($MeOH/H_2O$ (30:70) ; 21 mL/min.), car la purification par chromatographie sur colonne n'avait pas une résolution suffisante. Le dernier acide de Lewis testé ($TiCl_4$) a montré une forte réactivité, puisqu'une conversion totale a été obtenue en 1 h à -78°C (tableau I-6, entrées 7 et 8). La nature du groupement initiateur n'a pas eu d'influence sur la formation des produits. On constate en effet que la proportion entre les produits **15** et **2** et les produits **17** et **2** sont comparables et que le produit désiré n'a été formé dans aucun des deux cas.

On peut expliquer la formation de ces produits par une activation acide de l'oléfine suivie d'une addition du noyau aromatique. Ces résultats sont en accord avec les travaux décrivant l'emploi d'une double liaison comme initiateur de cyclisation cationique (schéma I-11 et I-14). L'utilisation de TMSOTf comme acide de Lewis entraîne la formation majoritaire du produit mono cyclisé **15**. Ce composé pourrait être issu d'une activation de l'oléfine pour aboutir à l'intermédiaire **M-45**, qui subirait une addition du noyau aromatique pour donner le dérivé silylé **M-46** (schéma I-27, voie B). Si ce mode d'activation avait eu lieu, il est probable que le groupement triméthylsilane serait toujours présent dans le produit final car la rupture d'une liaison $C(sp^3)$-Si en milieu acide n'est que très peu probable. Nous avons fait intervenir un intermédiaire cationique pour des raisons de compréhension, mais un mécanisme concerté semblerait plus proche de la réalité.

Pour pouvoir observer la formation du composé **15** en présence de TMSOTf, la réaction doit être conduite à température ambiante pendant 12h, ce qui pourrait laisser supposer que l'espèce ayant déclenché la réaction est en réalité l'acide triflique, issu de la dégradation de TMSOTf (schéma I-27, voie A). Dans ce cas, c'est le carbocation **M-43** qui serait l'intermédiaire aboutissant au produit **15** après réaromatisation du cycle aromatique de l'intermédiaire **M-44**.

Lorsque $TiCl_4$ est l'activateur de l'oléfine, deux types de composés sont obtenus : les produits mono-cyclisés **15** et **17** ainsi que les produits chlorés **16** et **18**. Leur formation peut s'expliquer en considérant le passage par un intermédiaire commun **M-47** qui, dans un cas, subit l'addition du noyau aromatique pour engendrer **M-48** et dans l'autre, l'addition d'un chlorure aboutissant à **M-49** (schéma I-27, voie C). Une étape de rupture de la liaison C-Ti dans les composés **M-48** et **M-49** pourrait

intervenir au cours de la réaction (présence de protons acides), ou suite à l'étape d'hydrolyse ultérieure.

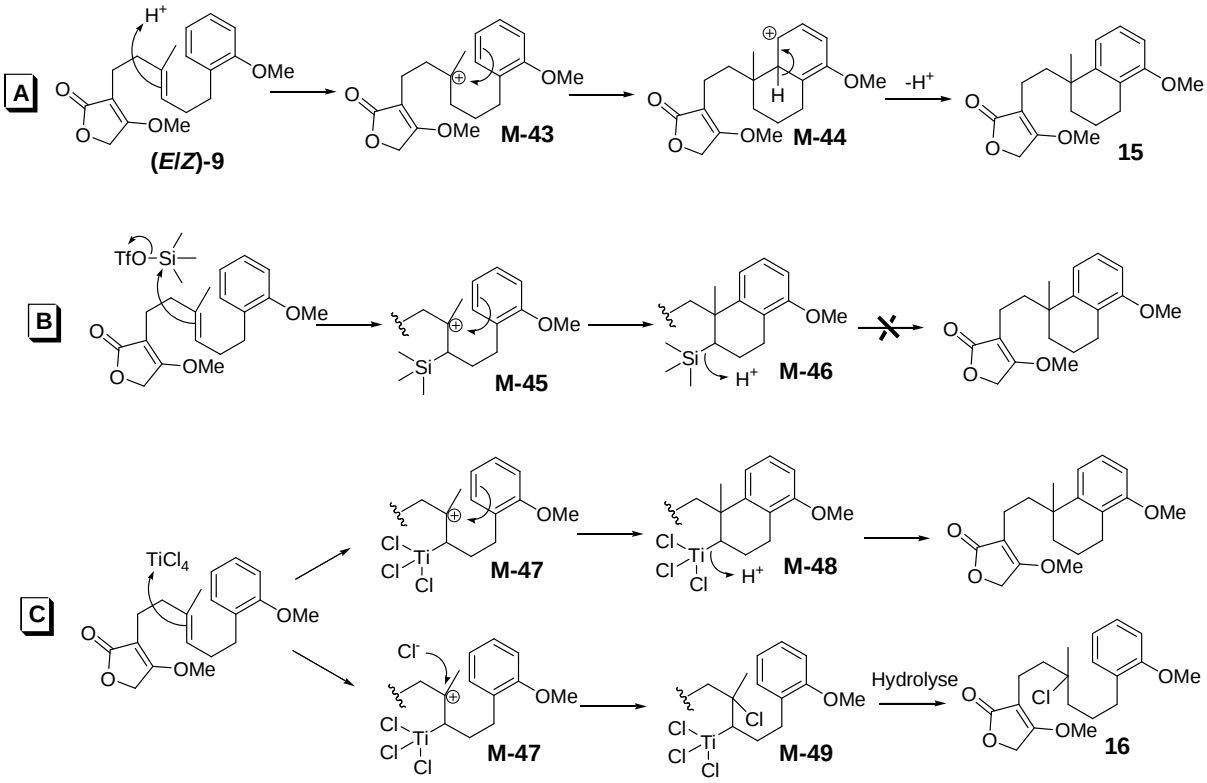
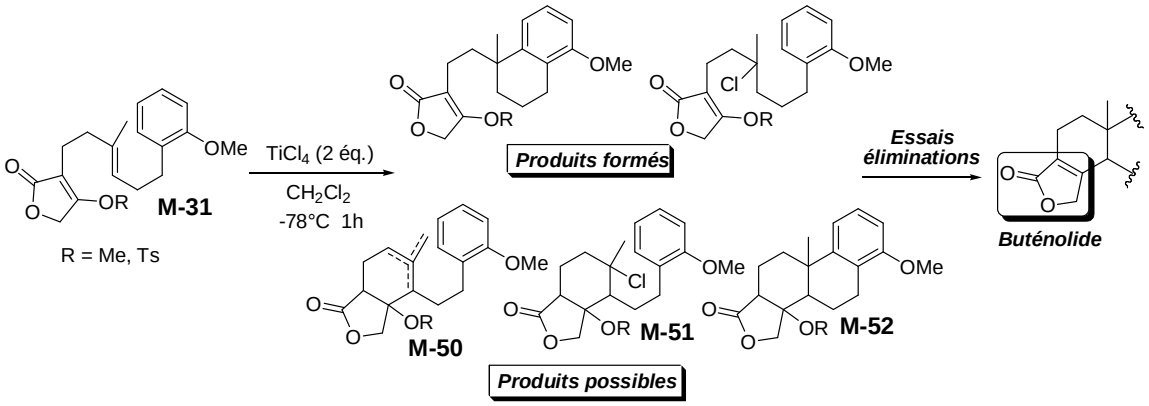
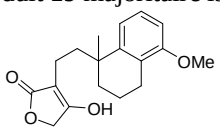


Schéma I-27 : Hypothèses de formation des produits de cyclisation **15** et **2** et **17** et **2**

L'analyse de ces bruts réactionnels par spectroscopie RMN, IR et spectrométrie de masse, n'a pas été triviale. A priori, le produit désiré (tableau I-6), issu de la CCC, n'a pu être détecté dans aucune des conditions testées. Cependant il n'est pas exclu que des produits de cyclisation entre l'oléfine et le noyau furan-2(5H)-one aient été formés sans avoir pu être caractérisés. Dans le but de déceler indirectement des produits cyclisés potentiellement intéressants, qui démontreraient la réactivité désirée entre ces deux entités, nous avons soumis les mélanges bruts issus des réactions utilisant $TiCl_4$ comme acide de Lewis à des conditions d'élimination (tableau I-7).

Tableau I-7 : Essais de formation du fragment buténolide en milieu basique à partir des bruts réactionnels



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*
1	Brut réactionnel issu du substrat **(*E*/*Z*)-9**	DBU (2 éq.) toluène, reflux 12h	-pas de transformation
2	Brut réactionnel issu du substrat **(*E*/*Z*)-9**	LiHMDS (1,5 éq.) THF, t.a. 12h	-pas de transformation
3	Brut réactionnel issu du substrat **(*E*/*Z*)-14**	DBU (2 éq.) toluène, reflux 12h	- produit **19** majoritaire isolé : 

Ces essais avaient pour but de mettre en évidence la formation du noyau buténolide, ce qui se traduirait expérimentalement par une variation des signaux en RMN ^{1}H et ^{13}C, des bandes caractéristiques d'absorption en IR et des masses molaires des produits transformés. Il est en effet possible que le groupement –OR n'ait pas joué son rôle de groupement partant, ce qui conduit à la formation hypothétique des composés **M-50**, **M-51** et **M-52** par exemple. Le nombre élevé de centres asymétriques présents dans ces molécules a pour conséquence une complexification des analyses du fait de la formation de mélanges de diastéréoisomères. La formation du buténolide, par une réaction d'élimination, permettrait d'une part de simplifier les structures et donc les analyses des produits formés, d'autre part, démontrerait la possibilité de former la liaison C-C entre le fragment furan-2(5H)-one et l'oléfine.

Les résultats expérimentaux obtenus ne montrent aucune transformation du brut réactionnel issu de la réaction entre le substrat **(*E*/*Z*)-9** et $TiCl_4$, lorsqu'on le soumet à des conditions d'élimination (tableau I-7, entrées 1 et 2). Par contre, un produit majoritaire a pu être caractérisé lorsque le brut réactionnel, provenant de la réaction du dérivé –OTs **(*E*/*Z*)-14**, a été chauffé à reflux dans le toluène en présence de DBU (tableau I-7, entrée 3). La formation de ce produit s'explique par la fragilité de la liaison O-S du composé sulfoné **17** dans ces conditions basiques.

Aucune des conditions d'élimination testées n'a permis de former le noyau buténolide, ce qui nous a permis de tirer deux conclusions : soit l'élimination n'a pas eu lieu, soit la liaison C-C entre le fragment furan-2(5H)-one et l'oléfine n'a pas été formée.

Pour tenter d'apporter un élément de réponse supplémentaire, nous nous sommes tournés vers une autre méthode d'analyse : la spectroscopie RMN du carbone 13 en mode *dept 90*[71]. Cette méthode permet d'irradier spécifiquement les carbones tertiaires (–CH). Or si l'on considère les structures potentiellement formées (schéma I-28), on constate que les produits de cyclisation qui nous intéressent possèdent un ou plusieurs $–Csp_3H$ aliphatiques caractéristiques (**M-50**, **M-51**, **M-52** et **M-52'**). Il s'avère que l'analyse des bruts réactionnels par cette méthode a montré qu'aucun –CH aliphatique n'était présent et que seuls les $–Csp_2H$ des noyaux aromatiques apparaissaient. Cette technique d'analyse est très efficace pour notre étude car, appliquée à des mélanges complexes de produits, elle permet d'obtenir une information structurale relativement précise et rapide.

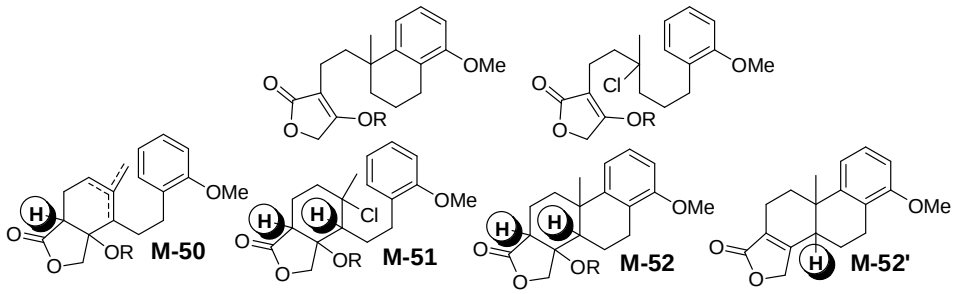


Schéma I-28 : Hypothèses de structures

IV.3. Conclusion

Les différentes conditions de CCC testées ne nous ont pas permis de former le produit désiré, ou un précurseur qui permettrait d'y accéder. Ces résultats expérimentaux sont importants puisqu'ils laissent apparaître la compétition entre les groupements initiateurs que sont le noyau furan-2(5H)-one et l'oléfine. Pour obtenir le produit désiré par CCC, il est primordial de trouver des conditions d'activation sélective du groupement furan-2(5H)-one. En effet, l'activation sélective de l'oléfine inhibe la cyclisation cationique en cascade (schéma I-29).

Le modèle utilisé pour trouver des conditions de CCC présentait plusieurs limitations. En effet, il est possible que le mélange d'isomères *E*/*Z* des substrats utilisés ait eu des conséquences sur la réactivité au cours de l'étape de cyclisation, il est donc préférable d'utiliser un modèle comportant une oléfine trisubstituée de stéréochimie *E* uniquement. Les bruts réactionnels sont difficilement exploitables car de nombreux produits complexes différents peuvent être formés. Même si la méthode d'analyse par RMN du carbone 13 en mode *dept 90* permet de nous apporter une information structurale, seules des hypothèses peuvent être avancées concernant les molécules formées.

Sachant que l'aptitude du groupement furan-2(5H)-one à initier une réaction de CCC n'a jamais été démontrée, nous avons décidé d'utiliser un nouveau modèle dans lequel la compétition avec l'activation de l'oléfine ne pouvait pas avoir lieu. Nous espérions ainsi limiter le nombre de réactions parasites et pouvoir obtenir des résultats plus facilement exploitables.

V. Synthèse et évaluation d'une deuxième génération de modèles simplifiés

Nous avons pu constater la complexité liée à l'analyse des bruts réactionnels issus des tests de cyclisation sur le premier modèle simplifié **M-31**. Dans un souci de simplification, nous avons décidé d'étudier spécifiquement la réactivité entre le groupement furan-2(5H)-one et l'oléfine grâce à un nouveau modèle. Il est important de préciser qu'il faut absolument une activation sélective de l'initiateur furan-2(5H)-one pour former le produit désiré tétracyclique **M-53** par CCC (schéma I-29). Si par contre la réaction entre le noyau aromatique et l'oléfine est favorisée, cela entraîne une inhibition de la cascade et on obtient le produit **M-54** mono-cyclisé (schéma I-29)

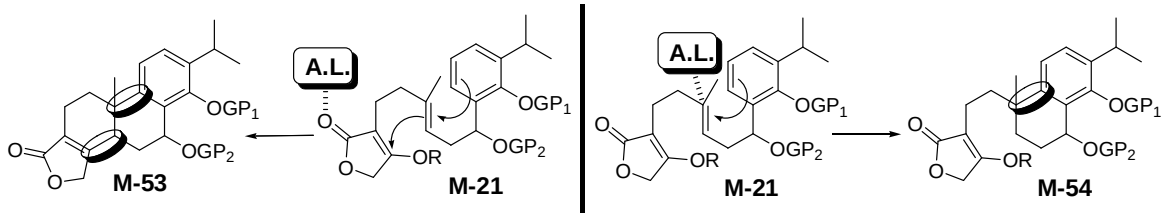


Schéma I-29 : Importance de l'activation spécifique du noyau furan-2(5H)-one

Nous avons donc envisagé de synthétiser le modèle Ouest **M-55** (schéma I-30) dans lequel le noyau aromatique serait supprimé. Ce modèle devrait donc nous permettre de mettre en évidence des conditions réactionnelles permettant l'activation du furan-2(5H)-one vis-à-vis d'une oléfine. Le modèle Est **M-56** (schéma I-30) servirait quant à lui, à tester la réactivité entre l'oléfine et le noyau aromatique. Des conditions idéales permettraient d'activer l'initiateur furan-2(5H)-one du modèle Ouest, et de laisser le modèle Est inchangé. Des conditions réactionnelles possédant ces caractéristiques auraient une bonne probabilité de permettre à la CCC d'avoir lieu.

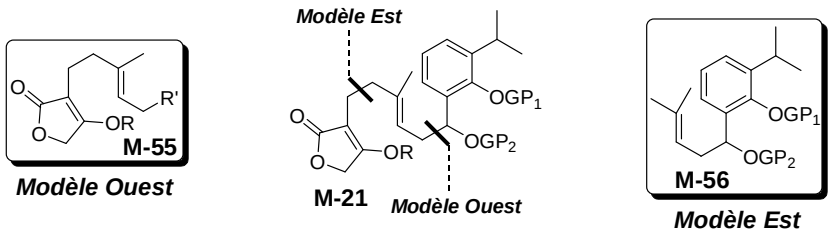


Schéma I-30 : Structures des modèles simplifiés Ouest et Est

V.1. Synthèse du modèle Ouest : première approche

V.1.1. Première rétrosynthèse envisagée pour la formation du modèle Ouest

L'une de nos priorités lors de l'analyse rétrosynthétique du modèle Ouest, était la formation stéréosélective de l'alcène *E*. Nous avons tenté de trouver une méthode qui pouvait, en plus, être

appliquée à la synthèse du substrat réel **M-21**. Plusieurs alternatives étaient envisageables, soit l'utilisation d'une méthode décrite pour la synthèse d'oléfine trisubstituée de stéréochimie *E*, soit la mise au point d'une nouvelle méthodologie, soit l'utilisation d'un réactif de départ possédant déjà ce motif. C'est cette dernière solution que nous avons choisie dans un premier temps, car nous avions en notre possession une molécule remplissant ce critère.

Le modèle Ouest **M-55** pourrait être obtenu par une séquence de couplage/réduction entre l'acide tétronique et le dérivé acide **M-57** (schéma I-31).

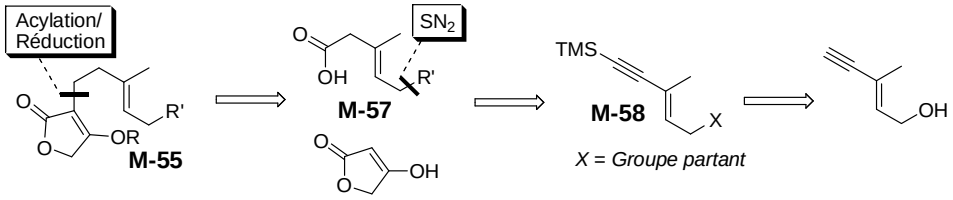


Schéma I-31 : Rétrosynthèse 1 du modèle Ouest

L'intermédiaire **M-57** serait formé à partir du composé de type ényne **M-58**, dont le groupement partant en position allylique aurait été substitué et le fragment acétylénique converti en acide carboxylique grâce à une hydroboration suivie d'une étape d'oxydation *in situ*. Le réactif de départ commercial, dans lequel l'alcène possède la stéréochimie désirée, est le (2*E*) 3-méthylpent-2-én-4-yn-1-ol.

V.1.2. Essais de synthèse du modèle Ouest

Nous avons donc commencé par la synthèse du dérivé chloré **21**, dont la synthèse de son isomère *Z* est décrite par Wulff *et al.*[72]. Cette réaction consiste à piéger l'espèce dianionique, formée par réaction avec 2,2 équivalents de *n*-butyllithium, en additionnant du chlorure de triméthylsilane. Le dérivé silylé **20** est ensuite engagé dans l'étape de chloration aboutissant à la formation du produit désiré **21**. L'application de ces conditions réactionnelles à notre substrat, n'a pas permis d'obtenir le chlorure d'allyle **21** avec un rendement supérieur à 29%. Pour connaître l'étape limitante, nous avons isolé le produit intermédiaire **20**. Le rendement de 37% observé montre que c'est la formation du produit di-sylilé **20** qui est à mettre en cause.

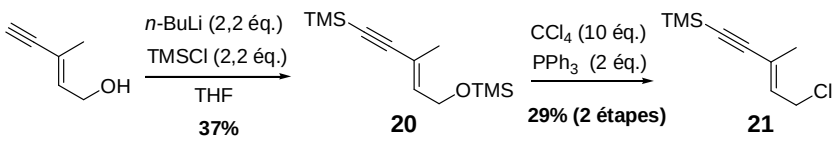


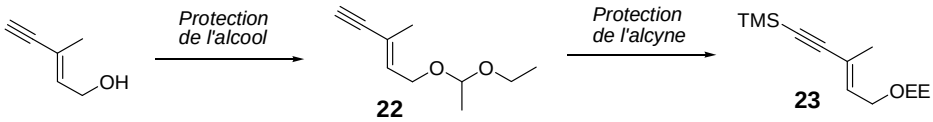
Schéma I-32 : Synthèse du dérivé chloré **21**

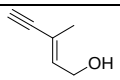
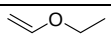
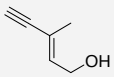
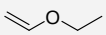
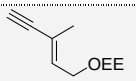
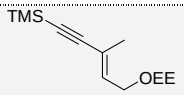
Suite à ce résultat, nous avons décidé d'explorer une nouvelle approche, moins directe mais plus efficace. La synthèse de **21** débute par la protection de la fonction alcool par un groupement éthoxyéthyle (-EE), stable dans des conditions basiques. Le produit **22** est obtenu quantitativement par

réaction entre l'alcool de départ, le vinyléthyléther et une quantité catalytique de PPTS (tableau 1-8, entrée 2). On constate que l'utilisation d'un catalyseur plus acide (PTSA), entraîne la formation d'un mélange complexe, probablement lié à la dégradation de l'alcool de départ (tableau 1-8, entrée 1).

L'introduction du groupement –TMS sur l'alcyne vrai présent dans **22** a été réalisée par réaction entre le chlorure de triméthylsilane et l'anion généré par déprotonation en présence de LiHMDS (tableau 1-8, entrée 4). Ces conditions ont permis d'accéder au produit **23** avec un rendement de 92%. Des produits secondaires ont été observés lors des essais utilisant le *n*-butyllithium comme base (tableau 1-8, entrée 3).

Tableau I-8 : Synthèse des produits **22** et **23**

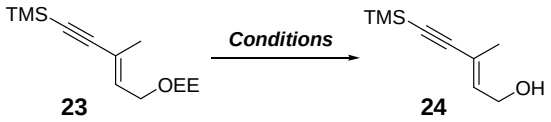


Entrée	***Réactifs***	***Conditions***	***Résultats***[a]
1	 (1 éq.)	 (1,5 éq.) PTSA (0,1 éq.) THF, t.a. 4h	-mélange complexe
2	 (1 éq.)	 (1,5 éq.) PPTS (0,1 éq.) THF, t.a. 3h	 **22 (**99%**)**
3	**22** (1 éq.)	n-BuLi (1,1 éq.) TMSCl (1,3 éq.) THF, -78°C 1h	-formation du produit désiré mais aussi de produits secondaires
4	**22** (1 éq.)	LiHMDS (1,1 éq.) TMSCl (1,3 éq.) THF, -78°C 1h	 **23 (**92%**)**

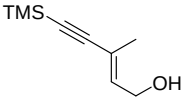
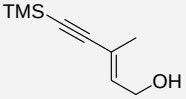
[a] Rendements isolés

L'étape suivante est la déprotection de l'alcool en milieu acide pour former le produit **24** (tableau I-9). Les trois conditions testées nous ont permis de réaliser cette transformation. L'utilisation de l'acide acétique comme source de protons, même en large excès, ne déprotège qu'une faible partie du réactif **23** (tableau I-9, entrée 1). Part contre, d'excellents rendements sont obtenus avec le PPTS (tableau I-9, entrée 2), et avec l'acide chlorhydrique 0,5 N (tableau I-9, entrée 2). Nous avons décidé de sélectionner cette méthode de déprotection pour sa rapidité (2h contre 12h avec le PPTS).

Tableau I-9 : Synthèse de l'alcool **24**



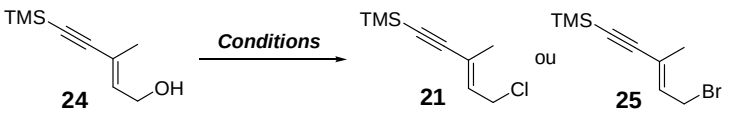
23 **24**

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	**23** (1 éq.)	AcOH / THF / H_2O (1:1:1) t.a. 12h	-traces du produit déprotégé
2	**23** (1 éq.)	PPTS (0,1 éq.) MeOH, t.a. 12h	 **24** (99%)
3	**23** (1 éq.)	0,5 N HCl (0,4 éq.) THF, t.a. 2h	 **24** (95%)

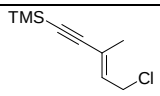
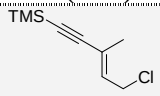
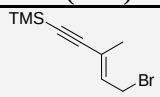
[a] Rendements isolés

Pour pouvoir introduire un groupement –R' en position allylique (schéma I-31), il est nécessaire d'activer le groupement alcool. Beaucoup de groupements sont utilisables, mais nous nous sommes limités aux halogénures (-Cl et –Br). Nous avons ainsi synthétisé le produit chloré **21** avec un rendement de 71% (tableau I-10, entrée 2) et le produit bromé **25** avec un rendement de 97% (tableau I-10, entrée 3).

Tableau I-10 : Synthèse de l'alcool **24**



24 **21** **25**

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	**24** (1 éq.)	CCl_4 (10 éq.) / PPh_3 (2 éq.) THF, t.a. 12h	 **21** (31%)
2	**24** (1 éq.)	CCl_4 (10 éq.) / PPh_3 (2 éq.) THF, 50°C 12h	 **21** (71%)
3	**24** (1 éq.)	CBr_4 (1,5 éq.) / PPh_3 (1,5 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h	 **25** (97%)

[a] Rendements isolés

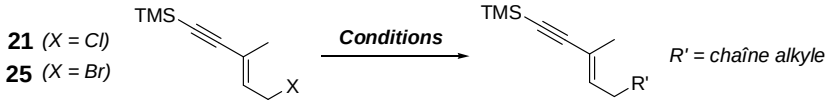
La séquence réactionnelle décrite ci-dessus permet d'accéder au produit chloré **21** en quatre étapes à partir de l'alcool commercial de départ avec un rendement global de 61%, et de 84% pour le

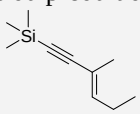
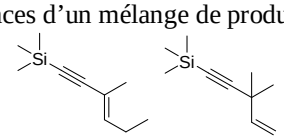
dérivé bromé **25**. Il faut également souligner l'utilisation d'une unique étape de purification par chromatographie sur gel de silice lors de la dernière étape. On obtient donc de meilleurs résultats qu'avec la méthode décrite schéma I-32.

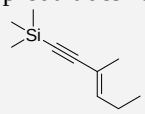
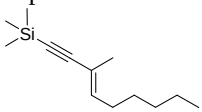
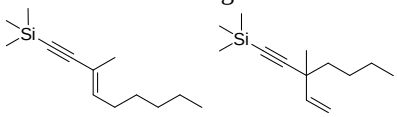
Il s'agit maintenant d'introduire un groupement carboné –R' en position allylique pour se rapprocher au maximum de la structure du substrat réel **M-21**. On pourrait imaginer conserver les groupements –Cl et/ou –Br, mais leur nature électroattracteur engendrerait un appauvrissement de la densité électronique de l'oléfine, ce qui pourrait compromettre la cyclisation, et par la même occasion, fausser les conclusions à tirer de ces tests.

Voici les résultats obtenus pour les essais de substitution nucléophile allylique avec différents réactifs organométalliques (tableau I-11).

Tableau I-11 : Essais d'introduction d'une chaîne alkyle en position allylique de **21** et **25**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	**21** (1 éq.)	MeMgBr (1,1 éq.) THF, -78°C 1h / t.a. 12h	-pas de réaction
2	**21** (1 éq.)	MeLi (1,05 éq.) Et_2O, -78°C 1h / t.a. 12h	-pas de réaction
3	**21** (1 éq.)	MeLi (1,05 éq.) THF, -78°C 30 min.	-conversion totale -pas de produit désiré
4	**21** (1 éq.)	MeLi.LiBr (1,05 éq.) THF, -78°C 30 min.	-conversion totale -pas de produit désiré
5	**21** (1 éq.)	MeLi (6 éq.) / CuI (3 éq.) THF, -78°C 2h	-conversion totale -pas de produit désiré
6	**21** (1 éq.)	MeLi (4 éq.) / $InCl_3$ (1 éq.) Et_2O, -78°C 1h / t.a. 2 h	-conversion totale -traces du produit désiré :  **26**
7	**25** (1 éq.)	MeMgBr (1,1 éq.) THF, -78°C 1h / t.a. 12h	-pas de réaction
8	**25** (1 éq.)	MeLi (4 éq.) / $InCl_3$ (1 éq.) Et_2O, -78°C 1h	-conversion totale -traces d'un mélange de produits :  rapport S_N2/S_N2' (2,5:1)

9	**25** (1 éq.)	MeLi.LiBr (6 éq.) / CuI (3 éq.) THF, -78°C 1h	-conversion totale -produit désiré:  **26** (25%)
10	**25** (1 éq.)	n-BuLi (6 éq.) / CuI (3 éq.) THF, -78°C 1h	-conversion totale -produit désiré:  **27** (19%) -mélange:  rapport S_N2/S_N2' (1 :1)

[a] Rendements isolés

Nous avons utilisé le dérivé chloré **21** pour débuter nos essais. Aucune réaction n'a eu lieu lorsque le substrat était mis en réaction avec du bromure de méthylmagnésium (tableau I-11, entrée 1)[73]. L'utilisation d'organolithien a donné des résultats différents en fonction du solvant utilisé. Ainsi, aucune réaction n'a eu lieu dans l'éther (tableau I-11, entrée 2), alors que des mélanges complexes de produits non caractérisés se formaient dans le tétrahydrofurane (tableau I-11, entrées 3,4). Les organocuprates sont souvent utilisés dans des réactions de substitution nucléophile sur des halogénures allyliques[74]. Dans notre cas, l'utilisation de l'organocuprate Me_2CuLi, généré *in situ*, ne nous a pas permis de former le produit désiré (tableau I-11, entrée 5). Par contre, la réaction décrite par Hirashita[75], faisant intervenir un réactif dérivé de l'indium, a permis de former des traces du produit de substitution S_N2 **26** (tableau I-11, entrée 6).

Compte tenu des mauvais résultats obtenus avec le produit chloré **21**, nous nous sommes tournés vers le composé bromé **25** à priori plus réactif. A nouveau, aucune réaction n'a été observée en présence du réactif organomagnésien (tableau I-11, entrée 7). Il est intéressant de constater la formation de traces d'un mélange entre le produit désiré, obtenu par une réaction de substitution nucléophile $S_N2$et un produit secondaire, issu de la substitution S_N2' (tableau I-11, entrée 8). Ce résultat montre l'influence de la nature du groupement partant (-Cl ou –Br) sur la régiosélectivité de la réaction de substitution, puisque seul le produit S_N2 était obtenu avec le dérivé chloré **21** (tableau I-11, entrée 7). Finalement, le produit **26** a pu être formé avec un rendement de 25% par addition de l'organocuprate formé à partir du méthyllithium (tableau I-11, entrée 9). L'utilisation de l'organocuprate Bu_2CuLi, nous a permis de constater une régiosélectivité d'addition différente. En effet, bien que le produit désiré **27**, ait été formé avec un rendement comparable à celui obtenu dans le cas du transfert d'un groupement méthyle, nous avons observé la formation du produit de substitution S_N2' dans une proportion identique (tableau I-11, entrée 10).

Etant donné les faibles rendements obtenus, nous avons préféré nous orienter dans une nouvelle direction et tenter de mettre au point une approche synthétique différente.

V.2. Synthèse du modèle Ouest : deuxième approche

V.2.1 Deuxième rétrosynthèse envisagée pour la formation du modèle Ouest

La différence majeure entre cette deuxième stratégie de synthèse du modèle Ouest et l'approche précédente, réside dans la façon d'obtenir la double liaison trisubstituée *E*. En effet, nous allons dans ce cas utiliser une méthode de formation stéréosélective, alors que précédemment, l'utilisation d'un réactif commercial permettait d'y accéder.

Nous avons envisagé la formation du modèle Ouest **M-59**, par couplage entre l'acide **M-60** et l'acide tétronique (schéma I-33). On pourrait partir de l'iodovinyle **M-61** pour former le produit **M-60**, par introduction d'un fragment acétylénique, suivi de sa transformation en acide carboxylique. L'utilisation du 2,3-dihydrofurane permettrait d'accéder facilement au produit **M-61** tout en contrôlant la stéréochimie de l'oléfine formée.

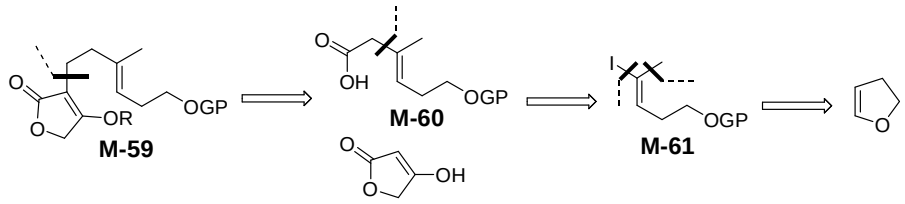


Schéma I-33 : Rétrosynthèse du modèle Ouest

Le modèle **M-59** nous permettrait non seulement de trouver des conditions permettant l'activation du groupement initiateur furan-2(5H)-one vis-à-vis de l'alcène, mais également de tester la stabilité du groupement protecteur (-GP) de la fonction alcool soumis à ces conditions (schéma I-34). La présence de l'alcool libre, généré par déprotection de $-GP_2$ au cours de la réaction impliquant le composé **M-21**, pourrait en effet interférer dans le processus de cyclisation.

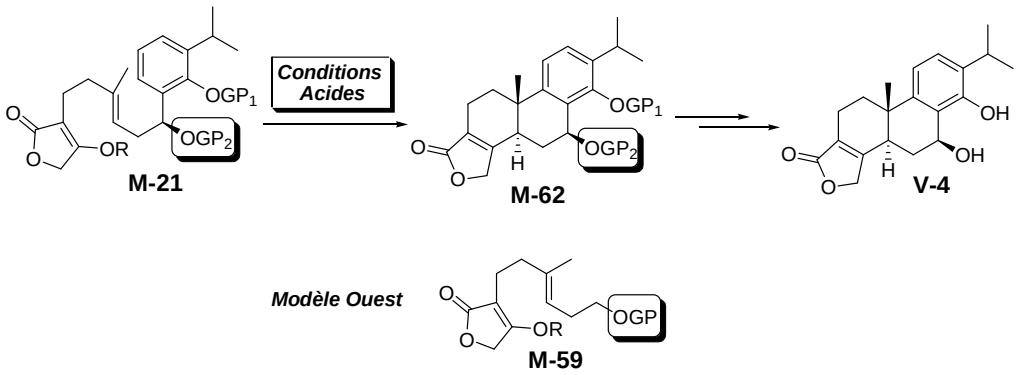


Schéma I-34 : Importance du choix du groupe protecteur de la fonction alcool

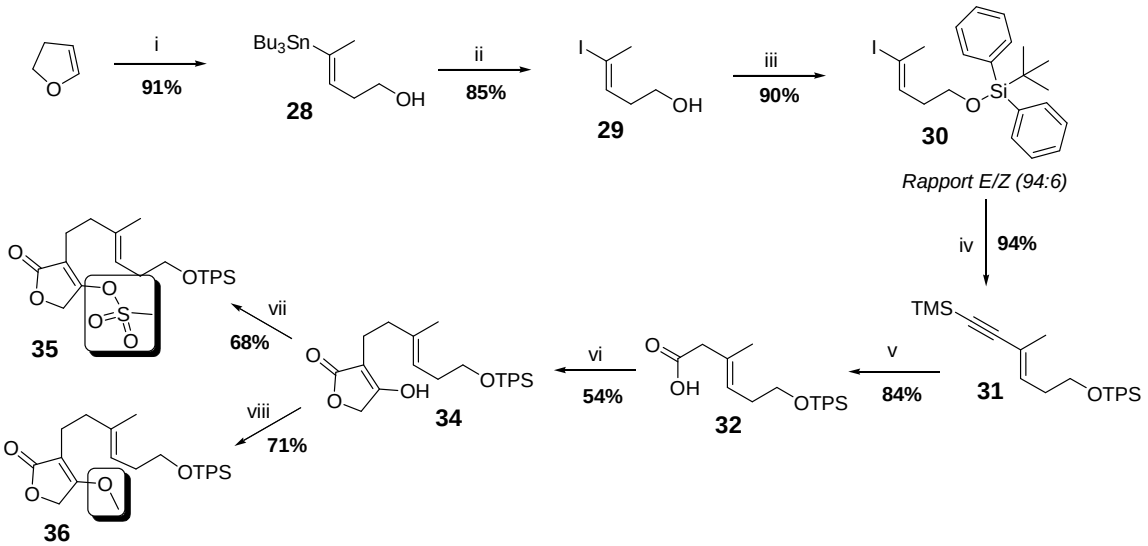
A l'inverse, le groupement protecteur ne doit pas être trop stable, car les conditions de déprotection devront être compatibles avec les fonctionnalités présentes au sein de l'intermédiaire **M-62**, permettant d'accéder au diol **V-4** conduisant au (-)-triptolide.

V.2.2. Synthèse du modèle Ouest - choix du *TBDPS* comme groupe protecteur

Nous avons décidé d'utiliser un groupement silylé pour protéger la fonction alcool primaire. De nombreux dérivés sont disponibles, mais compte tenu du critère de stabilité aux conditions acides, c'est le groupement *tert*-butyldiphénylsilane (TBDPS) qui a été sélectionné[76].

Voici la voie de synthèse qui nous a permis d'accéder aux modèles Ouest **35** et **36** possédant des noyaux furan-2(5H)-ones de nature différente (schéma I-35).

Schéma I-35 : Synthèses des modèles Ouest **35** et **36**



Conditions : i) *t*-BuLi, THF, -60 à 0°C, puis $(Bu_3Sn)_2Cu(CN)Li_2$, -30°C, puis MeI, -30°C à t.a. ; ii) I_2, CH_2Cl_2, 0°C à t.a. ; iii) TBDPSCl, imidazole, DMF, t.a. ; iv) $(CH_3)_3SiC{\equiv}CH$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, Et_2NH, t.a. ; v) BH_3.THF, 2-méthyl-2-butène, -15 à 0°C, puis **31**, THF, -40 à -3°C, puis MeOH, -10°C, puis 3N NaOH, 35% H_2O_2, -10°C, puis 1N HCl, t.a. ; vi) a) acide tétronique, DCC, DMAP, CH_2Cl_2, t.a., b) $NaBH_3CN$, AcOH, t.a. ; vii) MsCl, DIPEA, CH_2Cl_2, 0°C à t.a. ; viii) DEAD, PPh_3, MeOH, THF, 0°C à t.a.

Nous avons obtenu le vinylstannane **28** à partir du 2,3-dihydropyrane grâce à la méthode décrite par le groupe d'Ardisson[77]. Cette méthode permet la formation de la double liaison possédant la stéréochimie désirée de manière très efficace. Un échange iode/étain permet de former l'alcool **29**, qui est ensuite protégé par le groupement –TBDPS pour aboutir au composé **30**. A cette étape de la synthèse, le rapport entre les isomères *E* et *Z* (94:6) a pu être déterminé par chromatographie en phase gazeuse. Un couplage pallado-catalysé de type Sonogashira[78] nous a permis d'introduire le fragment alcyne du dérivé ényne **31**. La transformation de l'alcyne protégé par un groupement –TMS dans **31** en acide carboxylique **32** est une réaction peu utilisée, mais cette méthode[79] nous a donné accès à l'acide désiré **32** avec un très bon rendement. Cette réaction fait intervenir une première étape d'hydroboration suivie par une oxydation par la méthode de Zweifel[80]. Peu de méthodes permettent la fonctionnalisation de la position 3 de l'acide tétronique[81]. Les conditions réactionnelles décrites par Koroleva *et al.*[82] ont été appliquées à notre substrat avec succès. Une séquence de C-acylation, suivie d'une réduction de la cétone exocyclique formée, conduit au produit **34** avec un rendement de 54% sur deux étapes. L'étape finale, permettant d'obtenir les deux modèles **35** et **36**, consiste à fonctionnaliser

l'alcool en position 4 du fragment furan-2(5H)-one par deux groupements de nature différente. L'introduction du fragment mésyle électroattracteur, par le biais du chlorure de mésyle en présence d'une base (DIPEA), donne accès au modèle Ouest **35**. La formation du modèle Ouest **36**, qui comporte quant à lui un fragment méthoxy électrodonneur, a été obtenue grâce à une réaction de Mitsunobu avec du méthanol[83].

Maintenant que les deux modèles Ouest sont en notre possession, nous allons effectuer un criblage de conditions d'activation, dans le but de former le produit de cyclisation désiré.

V.2.3. Essais de cyclisation sur les modèles Ouest **35** et **36**.

Différents produits peuvent être potentiellement obtenus lorsque l'on place ces deux modèles Ouest en condition acide (schéma I-36).

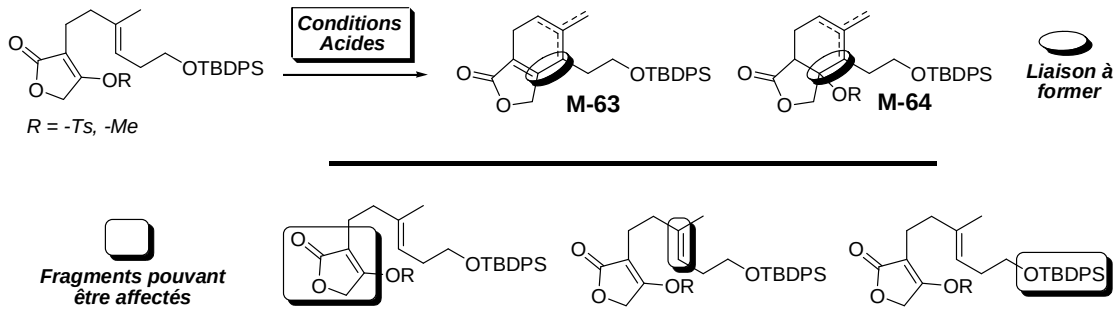


Schéma I-36 : Réactivité possible des modèles Ouest **35** et **36** en condition acide

On espère évidemment obtenir des produits dérivés de **M-63** ou **M-64**, dans lesquels la liaison désirée entre les fragments furan-2(5H)-one et l'alcène aurait bien été formée. Il est malheureusement possible que d'autres produits soient présents dans les mélanges réactionnels à analyser. En effet, les noyaux furan-2(5H)-one, alcène et le groupement protecteur silylé -TBDPS peuvent être affectés au cours de la réaction.

Nous avons décidé de suivre le devenir de ces différents fragments au cours de la réaction, ainsi il ne sera pas nécessaire de déterminer la structure de tous les produits obtenus. En effet, si dans un produit isolé nous constatons la présence soit du noyau furan-2(5H)-one, soit celle de l'oléfine ou des deux ensembles, il est évident que la formation de la liaison désirée n'aura pas eu lieu. L'absence des signaux caractéristiques de ces deux fragments ne signifiera pas pour autant que la liaison entre eux ait été formée, mais cette méthode permet un criblage rapide des conditions d'activation sur de petites quantités de substrat. Ensuite, les conditions prometteuses seront explorées en profondeur sur des quantités permettant une détermination structurale. Nous avons essayé de caractériser les produits obtenus dans la mesure du possible.

Les marqueurs utilisés, c'est-à-dire les parties caractéristiques de la molécule que nous avons sélectionnées, sont représentés figure I-3. Des études par spectroscopie RMN 2D ont été réalisées dans les cas présentant des ambiguïtés d'attribution des signaux. La spectroscopie RMN est la méthode d'analyse que nous avons favorisée mais en complément, la spectroscopie IR a été utilisée, car le fragment furan-2(5H)-one absorbe à des longueurs d'ondes spécifiques. Le rôle de ces marqueurs est

de suivre la transformation éventuelle des fragments ciblés, pour pouvoir tirer des informations de tous les tests réalisés, même si la structure des produits isolés n'a pu être déterminée.

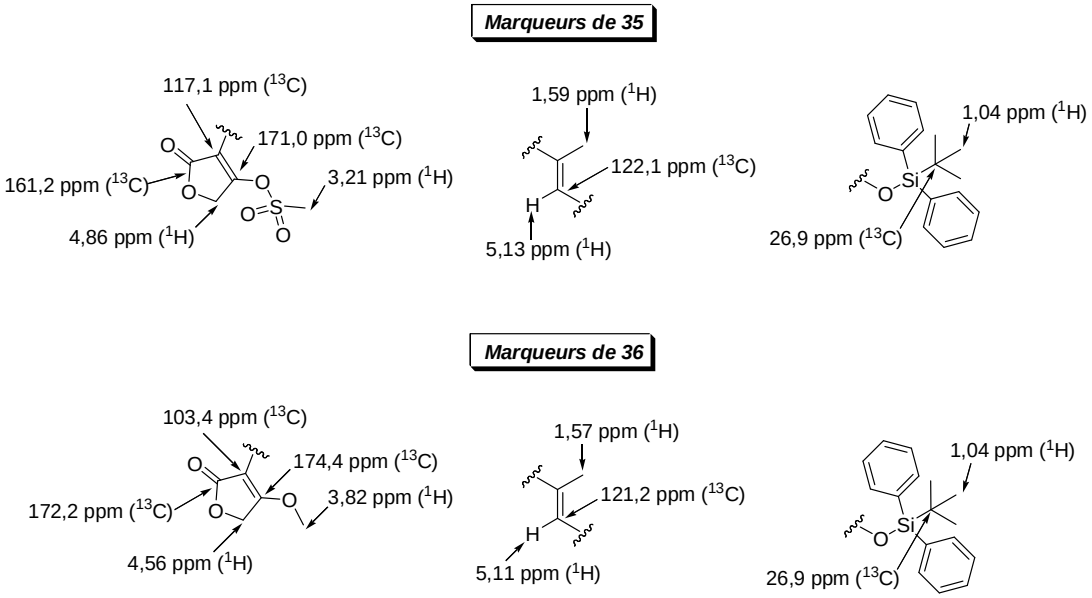
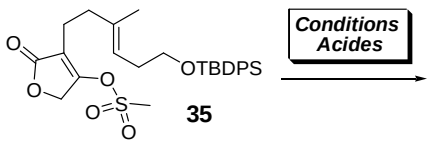


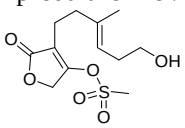
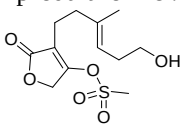
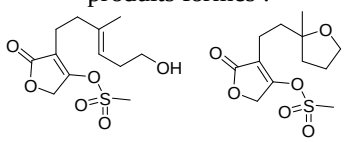
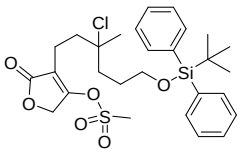
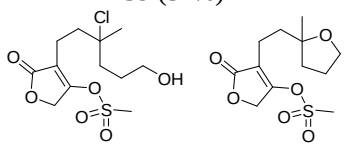
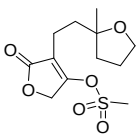
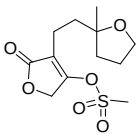
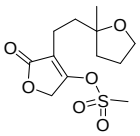
Figure I-3 : Marqueurs choisis pour les modèles Ouest **35** et **36**

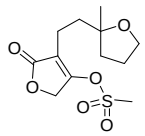
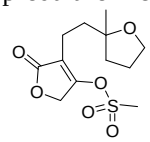
Puisque l'utilisation du groupement furan-2(5H)-one n'a pas été décrit comme initiateur de cyclisations cationiques, nous avons décidé d'essayer toutes sortes de conditions d'activation, avec une préférence pour les acides de Lewis. Le dichlorométhane a été choisi comme solvant dans la majorité des cas, car la plupart des réactions de cyclisation cationique décrites l'utilisent. Voici les résultats obtenus lors des ces tests avec les deux modèles Ouest **35** et **36** (tableau I-12). Les bruts réactionnels obtenus ont été purifiés par chromatographie sur couche mince préparative, à l'exception des mélanges contenant un nombre trop élevé de produits formés en proportion équivalente.

Tableau I-12 : Tests de cyclisation cationique avec les modèles Ouest **35**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	$CeCl_3$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
2	$Zn(OTf)_2$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
3	$MgCl_2$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
4	$MgCl_2$ (1 éq.)	THF, reflux 12h	-pas de réaction

5	$EtAlCl_2$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion à 60% -produit formé :  **37** (35%)
6	$Sc(OTf)_3$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, 0°C / t.a. 12h	-conversion à 63% -produit formé :  **37** (58%)
7	$BF_3.OEt_2$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C 1h / 0°C 1h / t.a. 12h	-conversion à 96 -produits formés :  **37** (43%) / **38** (21%)
8	$ZrCl_4$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion totale  **39** (31%)  **40** (21%) / **38** (25%)
9	TMSOTf (1 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C 2h / t.a. 12h	-conversion totale  **38** (75%)
10	$Cu(OTf)_2$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion totale  **38** (78%)
11	$In(OTf)_3$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion totale  **38** (87%)

12	TfOH (1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion totale  **38** (79%)
13	Tf_2O (1 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C 2h / t.a. 12h	-conversion à 49% -produit formé :  **38** (19%) -formation de produits secondaires non caractérisés

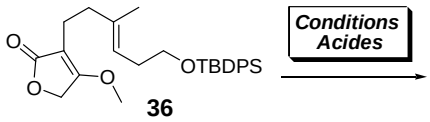
[a] Rendements isolés

Les acides de Lewis $CeCl_3$, $Zn(OTf)_2$ et $MgCl_2$ se sont avérés inertes par rapport au substrat (tableau I-12, entrées 1, 2, 3 et 4). L'utilisation de $EtAlCl_2$ ou de $Sc(OTf)_3$ a engendré une déprotection partielle du groupe -TBDPS et la formation de l'alcool **37** (tableau I-12, entrées 5 et 6). Dans la majorité des essais, nous avons constaté la formation du dérivé tétrahydrofurane **38** (tableau I-12, entrées 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13) avec d'excellents rendements dans la plupart des cas. Ce produit est vraisemblablement issu de l'addition de l'alcool déprotégé sur l'oléfine activée. La réaction faisant intervenir le chlorure de zirconium (IV) a donné différents produits chlorés **39** et **40**, du fait de la nucléophilie de l'ion chlorure à l'inverse de l'ion triflate présent dans la plupart des acides de Lewis utilisés. La formation du cycle furanique dans le composé **38**, sous l'effet de l'acide triflique (tableau I-12, entrée 12), laisse penser que son obtention avec des acides de Lewis de type $M_x(OTf)_x$ résultait peut-être de la formation *in situ* de l'acide protique correspondant. Pour tenter de forcer la cyclisation désirée, nous avons mis le substrat en présence d'anhydride triflique (tableau I-12, entrée 13) en nous inspirant des travaux de Trauner[84]. Ce réactif pourrait activer sélectivement le fragment furan-2(5H)-one de manière covalente et ensuite former la liaison avec l'oléfine. Malheureusement, le produit **38** a de nouveau été obtenu dans ces conditions. Il est tout de même étonnant de constater la grande stabilité du noyau furan-2(5H)-one. En effet, aucun des essais réalisés n'a permis de mettre en évidence une quelconque variation de ce fragment.

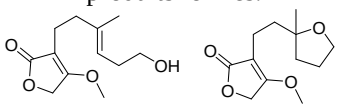
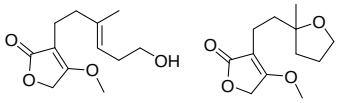
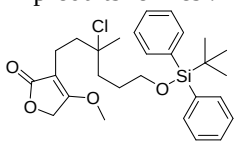
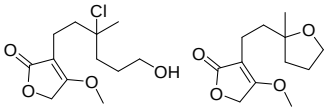
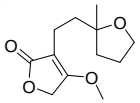
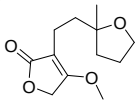
Etant donné les résultats négatifs obtenus avec le modèle Ouest **35**, nous avons décidé de passer à l'étude du modèle **36**, en espérant observer une réactivité différente, liée à son noyau furan-2(5H)-one de nature électronique différente. Il est en effet possible que l'appauvrissement de la densité électronique, au niveau de l'atome d'oxygène de la fonction ester dans **35**, ait un impact négatif sur sa capacité de coordination avec le réactif activateur (en général un acide de Lewis).

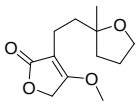
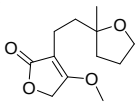
Le tableau I-13 récapitule les résultats des tests de cyclisation menés avec le modèle Ouest **36**.

Tableau I-13 : Tests de cyclisation cationique avec le modèles Ouest **36**



36

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	$Yb(OTf)_3$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
2	$Yb(OTf)_3$ (1 éq.)	THF, reflux 12h	-pas de réaction
3	$Sc(OTf)_3$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, 0°C / t.a. 12h	-conversion incomplète -produits formés:  **41** / **42**
4	$SnCl_4$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, -78 1h/ 0°C / t.a. 12h	-conversion totale -produits formés:  **41** / **42**
5	$TiCl_4$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, -78 1h/ 0°C / t.a. 12h	-conversion totale -produits formés :  **43** (11%)  **44** (21%) / **42** (55%)
6	$Ga(OTf)_3$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion totale -produit formé :  **42** (72%)
7	Tf_2O (1 éq.)	CH_2Cl_2, -78 1h/ 0°C / t.a. 12h	-conversion totale -produit formé :  **42**

8	Tf_2O (1 éq.) / $SnCl_4$ (1 éq.)	CH_2Cl_2, -78 1h/ t.a. 12h	-conversion totale -produit formé :  **42** (46%)
9	TMSOTf (1 éq.)	CH_2Cl_2, -78 2h/ t.a. 12h	-produit formé :  **42** (74%)
10	TMSOTf (1 éq.) / 2,6-lutidine (1,2 éq.)	CH_2Cl_2, -78 2h/ t.a. 12h	-pas de réaction

[a] Rendements isolés

L'information la plus importante à retenir de ces résultats est, malheureusement, la stabilité du noyau furan-2(5H)-one de **36** dans toutes les conditions d'activation testées. Comme pour les tests sur le substrat **35**, le produit formé préférentiellement est le dérivé furanique **42** (tableau I-13, entrées 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9). La formation de produits chlorés est à nouveau observée, dans ce cas avec le chlorure de titane (IV) (tableau I-13, entrée 5). Les conditions d'activation covalente par l'anhydride triflique (tableau I-13, entrée 7), ou par la combinaison $TfOH/SnCl_4$ (tableau I-13, entrée 8), n'ont pas donné de bons résultats. On notera que l'ajout d'une base (tableau I-13, entrée 10) en même temps que le TMSOTf, n'entraîne aucune transformation de substrat, alors que le TMSOTf seul (tableau I-13, entrée 9), donne accès au produit **42** avec un bon rendement. Ce résultat semble confirmer la formation in situ d'acide triflique qui, une fois neutralisé par la base, ne peut plus jouer le rôle d'activateur.

Deux conclusions majeures sont à tirer de ces tests de cyclisation sur les modèles Ouest **35** et **36**. D'une part, le noyau furan-2(5H)-one est apparu comme un groupement stable dans les conditions acides testées, puisque sa structure n'a pas été affectée au cours des différents essais. D'autre part, le groupement protecteur -TBDPS, n'est pas assez robuste. Ce point est très important, car cette déprotection prématurée risque de masquer des conditions réactionnelles permettant la formation de produits de cyclisation désirés (schéma I-37).

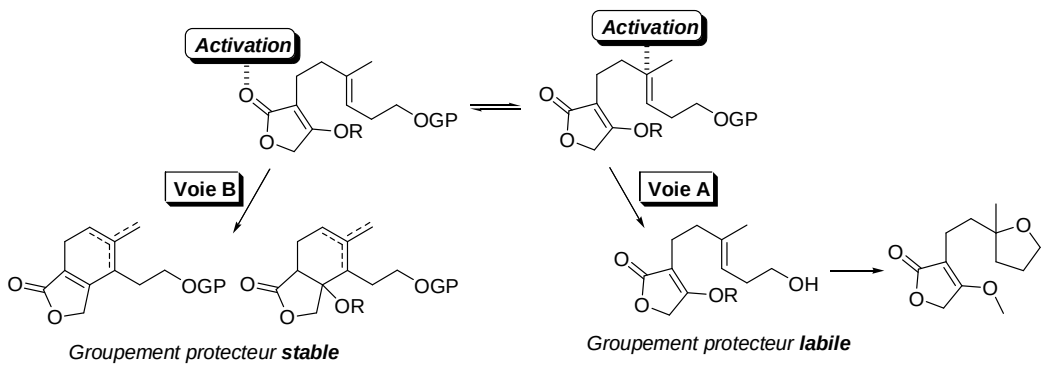


Schéma I-37 : Importance de la stabilité du groupement protecteur de l'alcool

En effet, il est primordial de trouver un groupement protecteur stable pour ne pas parasiter les conclusions des tests. Il semble en effet que la réaction d'addition de l'alcool sur l'oléfine est très favorable et que l'utilisation d'un groupe protecteur labile entraîne le plus souvent la formation du dérivé furanique (schéma I-37, voie A). Cependant, il est possible qu'en l'absence d'alcool libre dans le milieu, l'activation du noyau furan-2(5H)-one serait possible, et permettrait de former la liaison C-C désirée (schéma I-37, voie B).

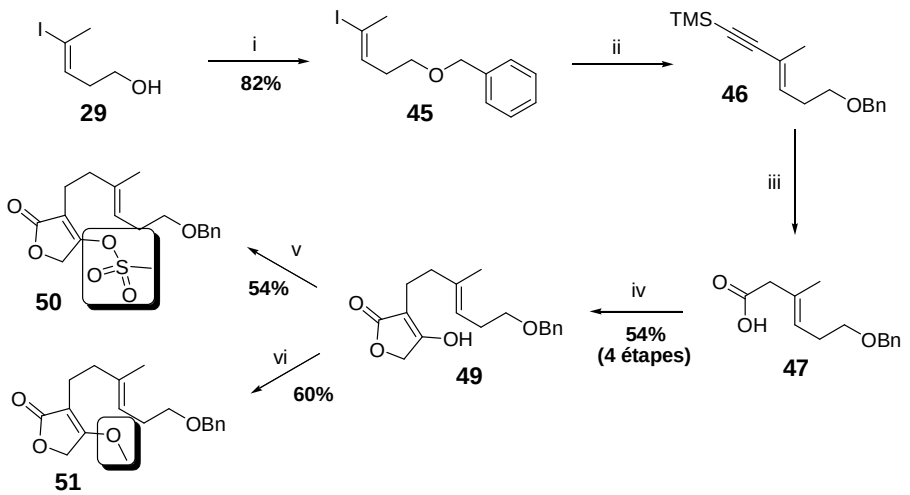
Nous avons donc entrepris la synthèse d'un modèle Ouest comportant un groupe protecteur plus stable dans les conditions d'activation testées.

V.3.1 Synthèse du modèle Ouest - choix du *benzyle* comme groupe protecteur

Nous avons choisi de remplacer le groupe protecteur silylé TBDPS par un groupement benzyle, plus stable en milieu acide et qui devrait pouvoir être déprotégé au sein du substrat réel **M-62** (schéma I-34). Nous avons dans un premier temps envisagé d'introduire le groupement benzyle à partir des modèles **35** et **36**. Cependant, la méthode de déprotection utilisée (TBAF / THF) était compatible avec le dérivé méthoxy **36**, mais le fragment mésyle présent dans **36** ne tolérait pas ces conditions et plusieurs produits secondaires étaient générés. Trouver des conditions de déprotection sélective aurait probablement pris du temps. C'est pourquoi nous avons décidé d'introduire le groupement benzyle au début de la synthèse mise au point pour les modèles Ouest **35** et **36**.

Voici la synthèse des modèles **50** et **51** (schéma I-38).

Schéma I-38 : Synthèses des modèles Ouest **35** et **36**



Conditions : i) NaH, BnBr, THF, 0°C à t.a. ; ii) $(CH_3)_3SiC{\equiv}CH$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, Et_2NH, t.a. ; iii) BH_3.THF, 2-méthyl-2-butène, -15 à 0°C, puis **46**, THF, -40 à -3°C, puis MeOH, -10°C, puis 3N NaOH, 35% H_2O_2, -10°C, puis 1N HCl, t.a. ; iv) a) acide tétronique, DCC, DMAP, CH_2Cl_2, t.a., b) $NaBH_3CN$, AcOH, t.a. ; v) MsCl, DIPEA, CH_2Cl_2, 0°C à t.a. vi) DEAD, PPh_3, MeOH, THF, 0°C à t.a.

L'alcool **29** décrit dans la synthèse précédente (schéma I-35), a été utilisé comme produit de départ. Le groupement benzyle a été introduit par une méthode classique avec un rendement de 82%. Une séquence réactionnelle faisant intervenir le couplage de Sonogashira, suivi de la transformation de

l'intermédiaire ényne **46** en acide carboxylique **47** et finalement de l'introduction du fragment furan-2(5H)-one, pour aboutir au produit **49**, a été réalisée avec un rendement de 54% sans étape de purification. Finalement, l'introduction du fragment mésyle nous a donné accès au modèle Ouest **50** et la réaction de Mitsunobu, en présence de méthanol, nous a permis de former le modèle Ouest **51**.

V.3.2. Essais de cyclisation sur les modèles Ouest **50** et **51**.

Afin de suivre rapidement les transformations que pourraient subir les modèles **50** et **51** lors des tests de cyclisation cationique, nous avons à nouveau choisi des marqueurs spécifiques. Les signaux caractéristiques de ces fragments nous permettent de constater une modification structurale des noyaux qui nous intéressent (furan-2(5H)-one, alcène et benzyle) (figure I-4). Comme pour les essais précédents, nous avons essayé de caractériser les produits isolés.

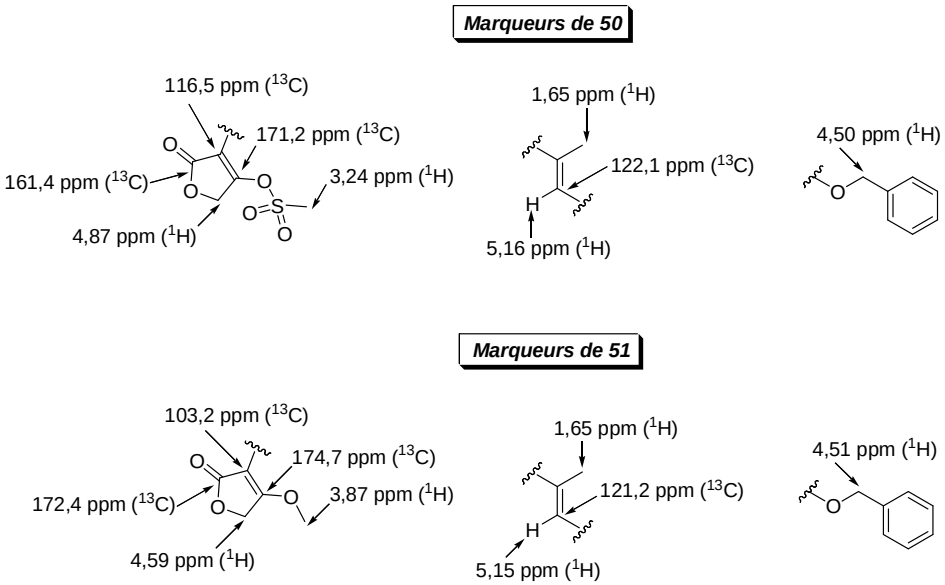
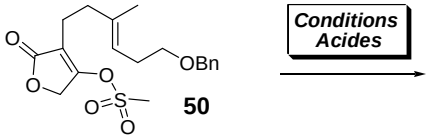
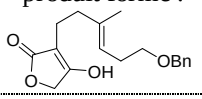
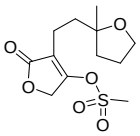
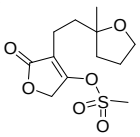
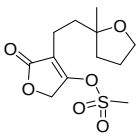
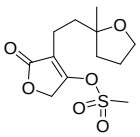


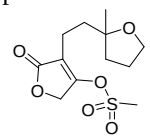
Figure I-4 : Marqueurs choisis pour les modèles Ouest **50** et **51**

Nous avons ensuite placé ces deux modèles dans des conditions réactionnelles susceptibles de déclencher la cyclisation cationique désirée. Voici les résultats obtenus avec le modèle **50** (tableau I-14). On notera l'utilisation d'un excès en réactif d'activation car, surtout dans le cas des acides de Lewis, une compétition entre les différents sites de coordination est possible.

Tableau I-14 : Tests de cyclisation cationique avec le modèle Ouest **50**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	$Ti(OiPr)_4$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
2	$Ti(OiPr)_4$ (3 éq.)	THF, t.a. 12h / reflux 12h	-pas de réaction
3	$Ti(OiPr)_4$ (3 éq.)	DMF, t.a. 12h / 50°C 5h / 100°C 12h	-conversion totale -produit formé : 
4	$CeCl_3$ (3 éq.)	THF, t.a. 12h / reflux 12h	-pas de réaction
5	$Mg(ClO_4)_2$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
6	PTSA (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
7	$Yb(OTf)_3$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-coversion à 62% -produit formé :  **38** (53%)
8	$SnCl_4$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C, 1h / t.a. 12h	-conversion incomplète -produit formé :  **38**
9	TMSOTf (3 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C, 1h / t.a. 12h	-conversion totale -produit formé :  **38** (75%)
10	$In(OTf)_3$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion totale -produit formé :  **38** (78%)

11	Tf_2O (3 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C, 1h / t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe de produits secondaires non caractérisés
12	MeI (3 éq.) / AgOTf (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion totale -produit formé :  **38** (62%) -produits secondaires non caractérisés

[a] Rendements isolés

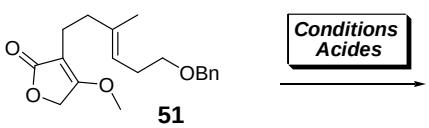
On constate que l'utilisation de certains acides de Lewis (tableau I-14, entrées 1-5) n'a eu aucune incidence sur le substrat. Il nous a semblé intéressant d'explorer plus en profondeur les résultats obtenus avec $Ti(OiPr)_4$. En effet, la réaction conduite dans le dichlorométhane à température ambiante n'a pas généré de produits désirés mais pas non plus de produits secondaires. Ce résultat, bien que négatif à première vue, pourrait en fait s'avérer être positif. En effet, d'une part cet acide de Lewis ne déprotège pas le groupement protecteur benzyle et ne génère aucun produit secondaire suite à une réaction avec l'oléfine, d'autre part, le $Ti(OiPr)_4$ est un acide de Lewis oxophile ce qui en fait un bon candidat à l'activation chimioséléctive du noyau furan-2(5H)-one au profit de l'alcène. Il est donc possible que $Ti(OiPr)_4$ requière simplement plus d'énergie pour permettre l'activation du fragment furan-2(5H)-one vis-à-vis de l'alcène. Nous avons donc utilisé des solvants et des températures différentes pour tester cette hypothèse. A notre grand regret, l'utilisation de THF et d'une température de 50°C n'a pas permis d'observer une transformation du substrat **50** (tableau I-14, entrée 2). Lorsque le milieu réactionnel a été chauffé à 100°C dans du DMF, le produit issu de la rupture de la liaison O-S du groupe sulfonyle a été récupéré comme seul produit (tableau I-14, entrée 3).

On constate également qu'aucune réaction n'a été observée avec l'emploi d'un acide protique (tableau I-14, entrée 6). Lorsqu'une transformation du modèle **50** était obtenue, c'est à nouveau le dérivé furanique **38** qui a été récupéré (tableau I-14, entrées 7-10 et 12). Ce résultat nous a montré que même l'utilisation d'un groupement protecteur plus robuste tel que le benzyle ne permettait pas d'observer la formation du produit de cyclisation désiré.

Les conditions d'activation covalentes (tableau I-14, entrée 11 et 12) n'ont pas eu plus de succès.

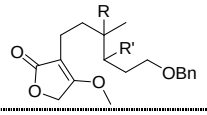
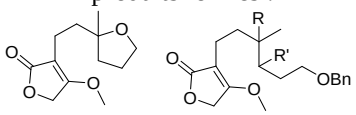
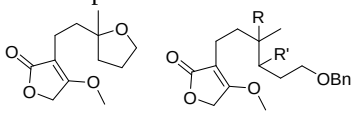
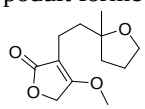
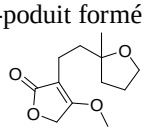
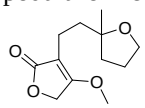
Voici les résultas obtenus avec le modèle Ouest **51** (tableau I-15).

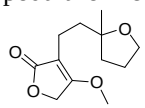
Tableau I-15 : Tests de cyclisation cationique avec le modèle Ouest **50**



51

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]

1	$Yb(OTf)_3$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
2	$CeCl_3$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
3	$Cu(OTf)_2$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
4	$Ti(OiPr)_4$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
5	$Mg(ClO_4)_2$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
6	$BF_3.OEt_2$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C 1h / 0°C 2h	-conversion à 30% -produit non caractérisé formé : 
7	$SnCl_4$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C 1h / t.a. 12h	-conversion totale -produits formés :  **42** (61%) / produit non caractérisé
8	TMSOTf (3 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C 1h / 0°C 2h	-conversion totale -produits formés :  **42** (38%) / produit non caractérisé
9	$TiCl_4$(3 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C 1h / 0°C 2h	-conversion totale -poduit formé :  **42** (61%)
10	$Sc(OTf)_3$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe de produits non caractérisés
11	$Ga(OTf)_3$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion totale -poduit formé :  **42**
12	$In(OTf)_3$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion totale -poduit formé :  **42** (79%)

13	$EtAlCl_2$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion totale -poduit formé :  **42** (62%)
14	PTSA (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
15	H_2SO_4 (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 1h	-conversion totale -mélange complexe de produits non caractérisés
16	1M HCl/Et_2O (3 éq.)	CH_2Cl_2, 0°C 1h / t.a. 1h	-pas de réaction
17	AgOTf (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
18	AgOTf (3 éq.) / MeI (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe de produits non caractérisés
19	$Me_3O^+BF_4^-$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 1h	-conversion totale -mélange complexe de produits non caractérisés

[a] Rendements isolés

Malgré la kyrielle de conditions testées, ni les acides de Lewis (tableau I-15, entrées, 1-13 et 17), ni les acides protiques (tableau I-15, entrées 14-16), ni même les activateurs covalents (tableau I-15, entrée 18 et 19) n'ont permis de former un produit qui résulterait de la cyclisation cationique entre le furan-2(5H)-one et l'alcène. Les signaux caractéristiques du noyau furan-2(5H)-one étaient présents dans la totalité des produits isolés, ce qui montre sa grande inertie comparativement à l'oléfine et au groupement protecteur benzyle.

A la suite de ces résultats décevants, nous avons décidé d'introduire un groupement protecteur dont la stabilité ne sera plus un problème. C'est ainsi que le groupement phényle a été choisi. La faible réactivité de la liaison éther, associée à ses propriétés d'absorbance dans les longueurs d'ondes correspondant à l'Ultra Violet (UV), en faisait un candidat idéal. En effet, ce groupement protecteur devrait résister aux conditions d'activation et permettre la visualisation des produits (lampe UV) pendant l'étape de purification des mélanges (CCM préparative).

Nous avons également décidé de moduler la nature du groupement activateur suite aux nombreux échecs essuyés par le noyaux furan-2(5H)-one.

V.4.1 Synthèse d'un modèle Ouest avec un groupement activateur variable

V.4.1.1. Mise au point des conditions réactionnelles sur un modèle

Comme nous l'avons mentionné précédemment, des cyclisations cationiques utilisant des systèmes α,β-insaturés (schémas I-12 et I-15) et des groupements époxydes (schéma I-16) comme initiateurs ont été décrites. Etant donné les mauvais résultats obtenus dans le cas du noyau furan-2(5H)-one, il nous est apparu nécessaire de le transformer, dans l'optique d'obtenir le produit de cyclisation désiré. Les modifications envisagées sont décrites figure I-5.

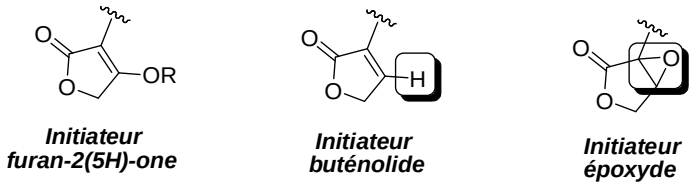


Figure I-5 : Variation des groupements initiateurs

Il est possible que le remplacement du groupement alkoxy en position 4 du groupe furan-2(5H)-one ait un impact sur la capacité à initier la réaction de cyclisation cationique. En effet, l'introduction du fragment buténolide permettrait d'avoir un groupement activateur aux propriétés différentes. La position 4 d'addition de l'oléfine serait non seulement stériquement plus accessible, mais aurait également une densité électronique plus faible. Ces deux critères sembleraient faire du fragment buténolide un meilleur groupement initiateur.

La voie biomimétique faisant intervenir un époxyde pour initier la cyclisation cationique semble également être une bonne alternative. Sa présence au sein du modèle ouest présente cependant un désavantage lié à l'analyse des bruts réactionnels. En effet, deux centres asymétriques sont créés, ce qui pourrait engendrer des mélanges encore plus complexes que ceux obtenus avec le noyau furan-2(5H)-one.

La réduction pallado-catalysée des vinyles triflates pour former l'oléfine correspondante est une réaction souvent utilisée[85]. D'autre part, le groupe de Grigg a étudié la formation de buténolide substitué en position 4, grâce au couplage de Suzuki[86] sur des dérivés O-triflates de l'acide tétronique[87]. Ces résultats nous ont amenés à considérer l'obtention du fragment buténolide par réduction du furan-2(5H)-one possédant une groupement –OTf en position 4 (schéma I-39). De plus, une réaction d'époxydation du buténolide permettrait d'installer le fragment époxyde.

Pour étudier la faisabilité de cette stratégie, nous avons opté pour l'utilisation d'un modèle. Ce dernier a été obtenu en trois étapes à partir de l'acide tétronique (schéma I-39).

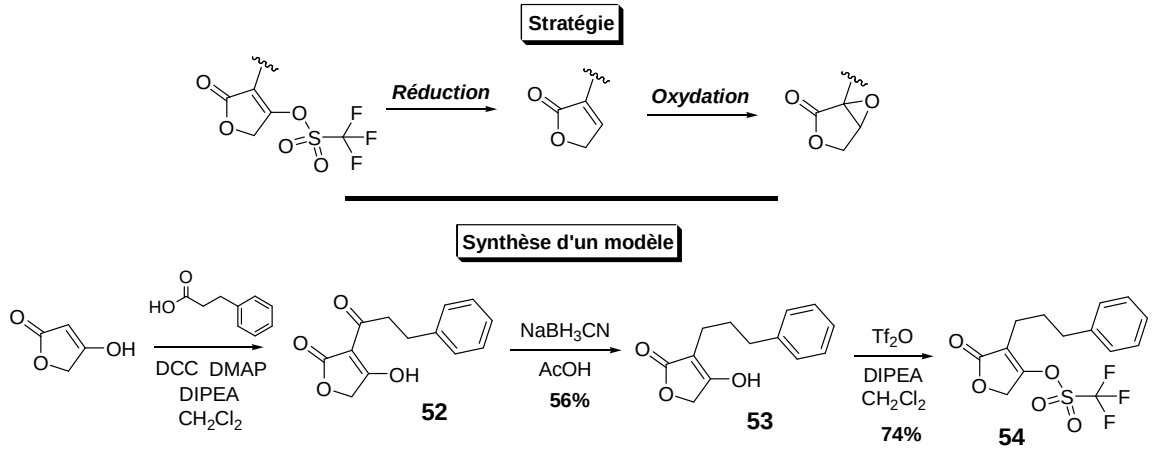
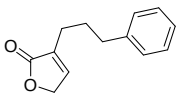
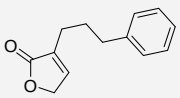


Schéma I-39 : Synthèse du modèle **54**

L'introduction de la chaîne latérale en position 3 de l'acide tétronique est à nouveau effectuée par une séquence d'acylation/réduction pour former le produit **53**. Des conditions standard nous ont permis de former le dérivé triflate **54** avec un bon rendement.

Nous avons ensuite essayé plusieurs conditions réactionnelles pour former le dérivé buténolide désiré (tableau I-16).

Tableau I-16 : Tests de réduction pour former le produit **55**

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	$Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq.) / LiCl (5 éq.) / Bu_3SnH (5 éq.)	THF, reflux 12h	-conversion totale -traces du produit **55**
2	Pd_2dba_3 (0,02 éq.) / PPh_3 (0,16 éq.) / Bu_3SnH (1,05 éq.)	THF, t.a. 12h	-reste **54**  **55** (42%)
3	Pd_2dba_3 (0,02 éq.) / PPh_3 (0,16 éq.) / Bu_3SnH (2 éq.)	THF, 50°C 4h	-conversion totale  **55** (84%)

[a] Rendements isolés

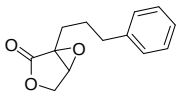
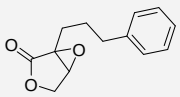
Il s'est avéré que la source de palladium utilisée influait fortement sur l'efficacité de la réaction. L'utilisation de $Pd(PPh_3)_4$ n'a donné que des traces de produit réduit **55** (tableau I-16, entrée 1). L'application de conditions décrites pour la réduction de la liaison C-I d'un dérivé 4-

iodobuténolide[88] nous a permis d'obtenir le composé désiré avec un rendement de 42% (tableau I-16, entrée 2). Le produit **55** a finalement pu être formé à 82%, grâce à l'optimisation de ces conditions (tableau I-16, entrée 3)

De nombreuses façons d'introduire le fragment époxyde au sein d'un groupement buténolide ont été publiées. Elles diffèrent de part la nature de l'oxydant qui, dans la plupart des cas, est un peroxyde. Nous avons donc soumis le buténolide **55** à plusieurs de ces conditions pour former l'époxyde **56** (tableau I-17).

Tableau I-17 : Tests d'époxydation pour former le produit **56**

55 **56**

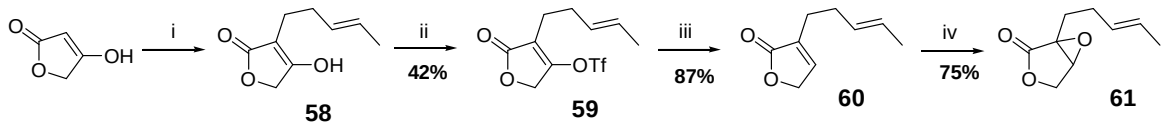
Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	NaClO (2,3 éq.)	pyridine, 0°C 1h / t.a. 12h	-pas de réaction
2	NaClO (2 éq.)	Et_2O/DMF (1:1), 0°C 1h / t.a. 12h	-pas de réaction
3	*t*-BuOOH (5,5 éq.) / DBU (large excès)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
4	H_2O_2 (1 éq.) / $Me_3BnN^+OH^-$ (3 éq.)	THF, -15°C / t.a. 12h	-reste **55**  **56** (12%)
5	2M H_2O_2 (4 éq.) / 4% NaOH (2 éq.)	MeOH, t.a. ON	-conversion totale  **56** (74%)

[a] Rendements isolés

L'utilisation de NaOCl comme oxydant n'a pas donné de résultat positif, ni dans la pyridine (entrée 1)[89], ni dans le mélange éther/diméthylformamide (tableau I-17, entrée 2)[90]. Le même résultat a été obtenu avec le mélange *t*-BuOOH/DBU (tableau I-17, entrée 3)[91]. La formation de l'époxyde a été obtenu à 12% avec le peroxyde d'hydrogène comme oxydant et un agent de transfert de phase basique (tableau I-17, entrée 4)[92]. Les meilleures conditions trouvées (H_2O_2/NaOH) ont permis d'obtenir l'époxyde **56** avec un rendement de 74% (tableau I-17, entrée 5)[93].

Pour vérifier la compatibilité de cette séquence réactionnelle avec la présence d'une oléfine, nous avons décidé d'appliquer les conditions mises au point à un modèle comportant une double liaison. En effet, une compétition entre l'étape de réduction et une réaction de type Heck-intramoléculaire[94] pourrait s'avérer problématique.

Schéma I-40 : Test de compatibilité des conditions réactionnelles avec la présence de l'oléfine



Conditions : i) a) acide but-3-énoïque, DCC, DMAP, DIPEA, CH_2Cl_2, 0°C à t.a. (**57**), b) $NaBH_3CN$, AcOH, t.a. ; ii) Tf_2O, DIPEA, CH_2Cl_2, 0°C ; iii) Pd_2dba_3, PPh_3, Bu_3SnH, THF, 50°C ; iv) 2M H_2O_2, 4% NaOH, MeOH, t.a.

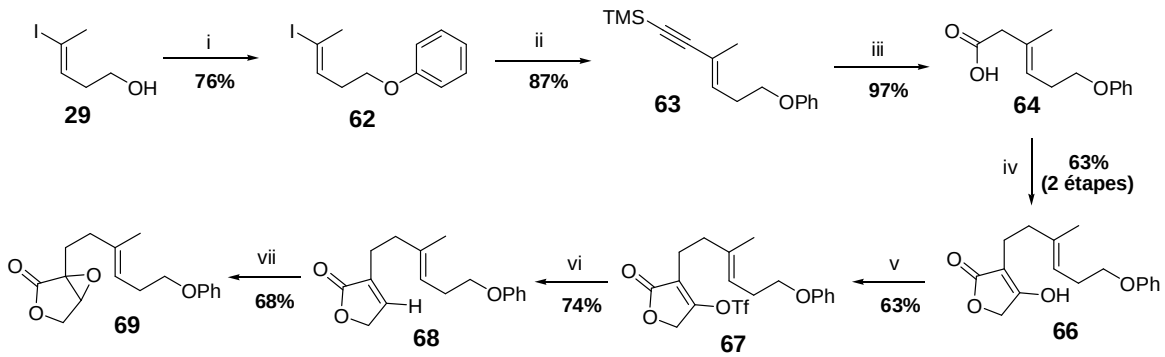
Le dérivé –OTf **59** a été obtenu en trois étapes à partir de l'acide tétronique avec un rendement de 42%. La formation du produit réduit **60** (87%) et de l'époxyde **61** (75%), n'a pas posé de problème. En effet, aucune trace de produit cyclisé, issu de la réaction de Heck, n'a été obtenue. De plus, l'étape d'oxydation était compatible avec la fonction alcène.

Compte tenu de ces résultats, nous avons pu appliquer ces conditions réactionnelles à la synthèse des modèles Ouest, puis évaluer leur aptitude à initier la cyclisation cationique.

V.4.1.2. Synthèse des modèles Ouest **67**, **68** et **69**

Nous avons, lors des tests effectués sur les modèles Ouest **50** et **51**, constaté la déprotection du groupement benzyle utilisé pour protéger la fonction alcool. Pour ne plus rencontrer ce problème, nous avons décidé d'utiliser un groupement phényle pour jouer ce rôle. Ci-dessous est présentée la synthèse des trois modèles **67**, **68** et **69**.

Schéma I-41 : Synthèse des modèles Ouest **67**, **68** et **69**



Conditions : i) phénol, DEAD, PPh_3, THF, 0°C à t.a. ; ii) $(CH_3)_3SiC{\equiv}CH$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, Et_2NH, t.a. ; iii) BH_3.THF, 2-méthyl-2-butène, -15 à 0°C, puis **63**, THF, -40 à -3°C, puis MeOH, -10°C, puis 3N NaOH, 35% H_2O_2, -10°C, puis 1N HCl, t.a. ; iv) a) acide tétronique, DCC, DMAP, CH_2Cl_2, t.a., b) $NaBH_3CN$, AcOH, t.a. ; v) Tf_2O, DIPEA, CH_2Cl_2, 0°C ; vi) Pd_2dba_3, PPh_3, Bu_3SnH, THF, 50°C ; vii) 2M H_2O_2, 4% NaOH, MeOH, t.a.

La réaction de Mitsunobu a été utilisée pour protéger la fonction alcool du composé **29**. La séquence réactionnelle décrite précédemment (schéma I-38), nous a permis d'accéder au dérivé de l'acide tétronique **66** de manière efficace. Le premier modèle Ouest **67** a été obtenu par introduction du fragment triflate. L'étape de réduction par l'hydrure d'étain a conduit au deuxième modèle Ouest **68** possédant un fragment buténolide. Finalement, l'oxydation de ce dernier par le peroxyde

d'hydrogène en milieu basique, a généré le fragment époxyde présent dans le troisième et dernier modèle Ouest **69**.

Ayant préparé les trois modèles Ouest, il ne nous restait plus qu'à les engager dans des essais de cyclisation cationique.

V.4.2. Essais de cyclisation avec le modèle Ouest **67**

Les premiers tests ont été effectués avec le modèle **67** qui possède un groupement protecteur phényle et un noyau furan-2(5H)-one comme initiateur de la cyclisation cationique.

Voici les marqueurs que nous avons utilisés pour suivre les variations structurales des différents fragments importants présents au sein du dérivé triflate **67** (figure I-6).

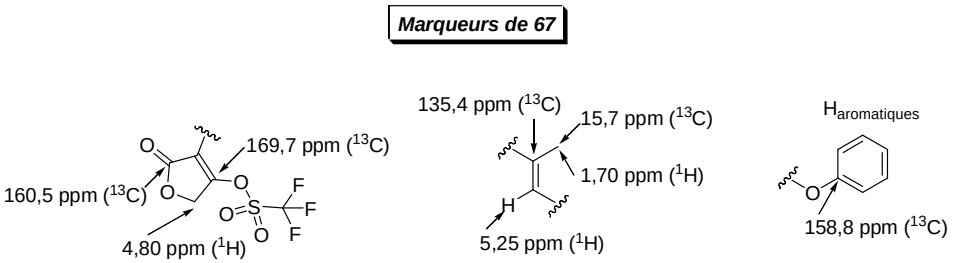
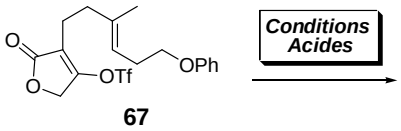


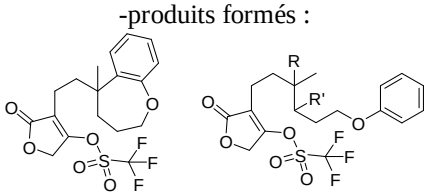
Figure I-6 : Marqueurs choisis pour le modèle Ouest **67**

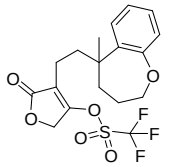
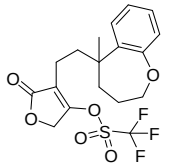
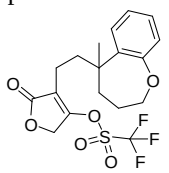
Les résultats obtenus pour les essais d'activation du furan-2(5H)-one sont rassemblés dans le tableau I-18.

Tableau I-18 : Tests de cyclisation avec le modèle Ouest **67**



67

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	$SnCl_4$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, -78C 1h / 0°C 1h / t.a. 12h	-conversion incomplète -produits formés :  **70** (traces) / produit non caractérisé

2	$BF_3.OEt_2$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, -78C 1h / 0°C 1h / t.a. 12h	-conversion incomplète -produit formé :  **70** (traces)
3	$In(OTf)_3$ (3 éq.)	CH_2Cl_2, -0°C 1h / t.a. 12h	-conversion totale -produit formé :  **70** (50%)
4	TfOH (3 éq.)	CH_2Cl_2, -0°C 1h / t.a. 12h	-conversion totale -produit formé :  **70** (52%)

[a] Rendements isolés

Les résultats des essais de cyclisation précédents nous ont montré qu'un criblage excessif de conditions d'activation ne donnait pas forcément plus d'informations. Nous avons donc diminué le nombre d'essais pour ne pas perdre trop de temps sur chaque modèle. Dès qu'un profil de réactivité était établi, nous passions au modèle suivant.

Les tests ont fait apparaître la résistance du groupement protecteur phényle ; cependant, une réactivité que nous n'avions pas anticipée s'est avérée être prédominante. En effet, la réaction de cyclisation entre le noyau aromatique et l'oléfine a engendré la formation d'un cycle à sept chaînons, que nous avons observé dans toutes les conditions testées. Comme dans les essais précédents, la structure du fragment furan-2(5H)-one n'a pas été affectée.

V.4.3. Essais de cyclisation avec le modèle Ouest **68**

Les tests de cyclisation avec le modèle **68** nous permettraient de déterminer l'aptitude du groupement buténolide à initier une réaction de cyclisation avec l'alcène. Ci-dessous sont représentés les marqueurs spécifiques qui ont été sélectionnés pour connaître les fragments modifiés au cours des réactions (figure I-7).

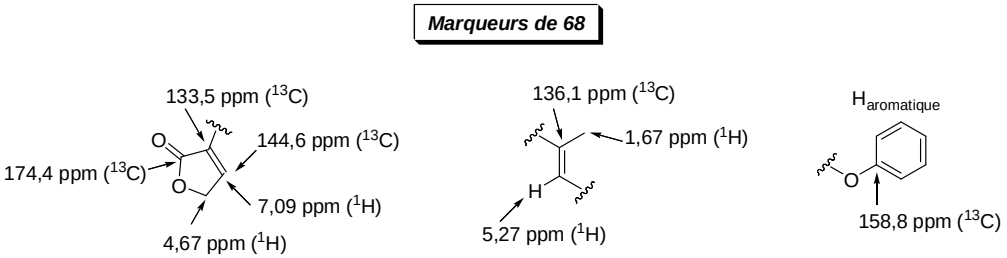
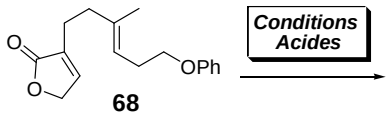


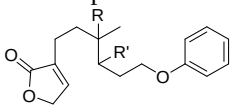
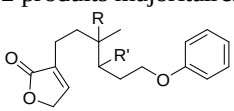
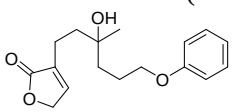
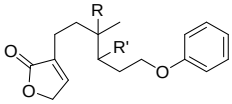
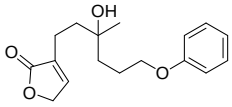
Figure I-7 : Marqueurs choisis pour le modèle Ouest **68**

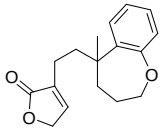
Voici les résultats obtenus lors de la mise en réaction du modèle Ouest **68** comportant un groupement initiateur buténolide (tableau I-19).

Tableau I-19 : Tests de cyclisation avec le modèle Ouest **68**



68

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	$MeAlCl_2$ (2 éq.)	CH_2Cl_2 -78°C 1h / t.a. 12h	-pas de réaction
2	$BF_3.OEt_2$ (2 éq.)	CH_2Cl_2 -78°C 1h / t.a. 12h	-conversion incomplète -1 produit formé :  (traces)
3	$SnCl_4$ (2 éq.)	CH_2Cl_2 -78°C 1h / t.a. 12h	-conversion incomplète -2 produits majoritaires formés :  (R=Cl ?)  **71**
4	TMSOTf (2 éq.)	CH_2Cl_2 -78°C 1h / t.a. 12h	-conversion incomplète -1 produit majoritaire formé : 
5	$Yb(OTf)_3$ (2 éq.)	CH_2Cl_2 -78°C 1h / t.a. 12h	-conversion incomplète -1 produit majoritaire formé :  **71**

			-conversion incomplète
6	$TiCl_4$ (2 éq.)	CH_2Cl_2 -78°C 1h / t.a. 12h	 **72**

[a] Rendements isolés

A notre grand regret, toutes les conditions d'activation testées n'ont pas affecté le fragment initiateur buténolide (tableau I-19, entrées 1-6). Nous avons récupéré le substrat inchangé lors de sa mise en réaction avec $MeAlCl_2$ (tableau I-19, entrée 1). Les produits obtenus ont montré que la double liaison était la partie la plus réactive du modèle Ouest **68**. En effet, toutes les molécules isolées laissaient apparaître une disparition de l'oléfine. Dans certains cas, les composés récupérés avaient subi une addition sur l'alcène, mais nous n'avons pas pu déterminer leurs structures exactes (tableau I-19, entrées 2-4). Le produit de cyclisation entre le noyau phényle et l'oléfine pour aboutir au composé **72** n'a été observé qu'avec une seule condition d'activation (tableau I-19, entrée 6). Nous avons supposé que l'alcool **71**, récupéré dans deux cas (tableau I-19, entrées 3 et 5), avait probablement été formé lors de l'étape d'hydrolyse en fin de réaction.

Suite aux résultats négatifs de ces tests, nous avons étudié le dernier modèle Ouest **69**, comportant un groupement initiateur époxyde, afin d'évaluer sa capacité à initier la cyclisation cationique.

V.4.4. Essais de cyclisation avec le modèle Ouest **69**

Une fois encore, nous avons choisi différents marqueurs, spécifiques de la structure du modèle Ouest **69** (figure I-8).

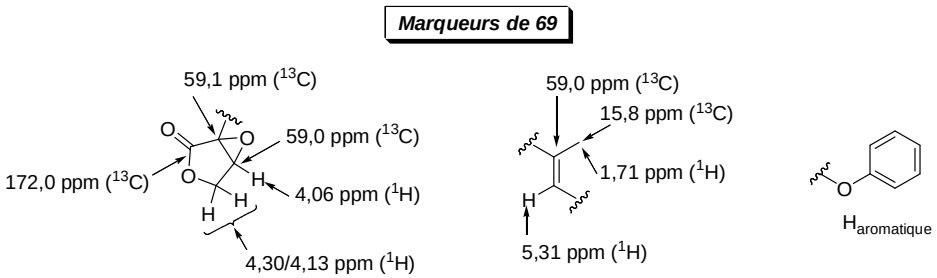


Figure I-8 : Marqueurs choisis pour le modèle Ouest **69**

La formation de nombreux diastéréoisomères au cours des essais de cyclisation sur le modèle **69** ne nous a pas permis, même après purification par chromatographie sur couche mince, de caractériser les produits obtenus. Nous nous sommes donc concentrés sur la formation de la liaison désirée C4-C5, entre les fragments époxyde et alcène. La mise en évidence de cette transformation structurale démontrerait l'aptitude du groupement époxyde à initier la cyclisation cationique. Nous nous sommes basés sur les prédictions (logiciel *ACD/NMR*) des déplacements chimiques attendus pour

les carbones tertiaires -C_4H et -C_5H, potentiellement formés. La présence des signaux correspondant à ce type de carbone, dans des zones spectrales caractéristiques, devrait permettre de différencier les produits ouverts (figure I-9) des produits cyclisés (figure I-10).

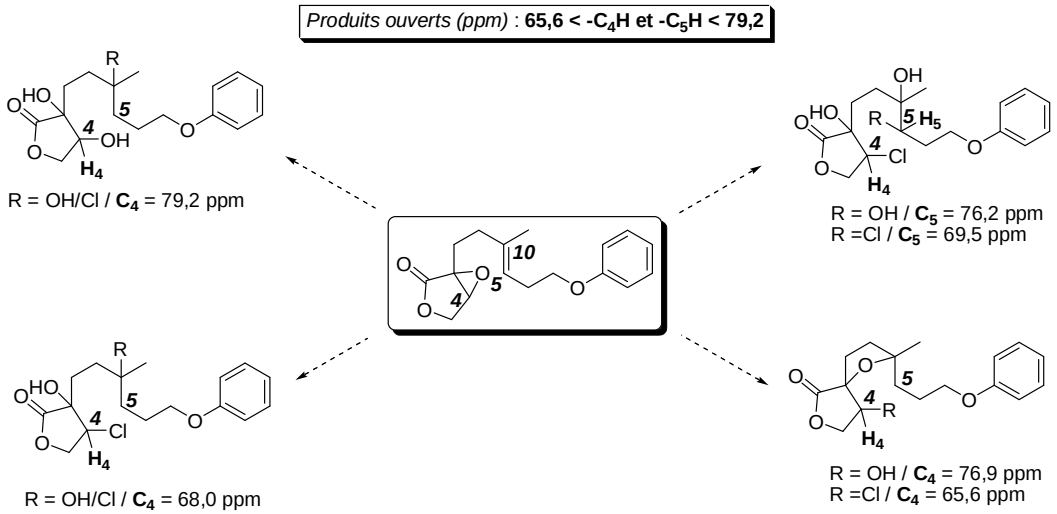


Figure I-9 : Déplacements chimiques attendus dans le cas des produits secondaires ouverts

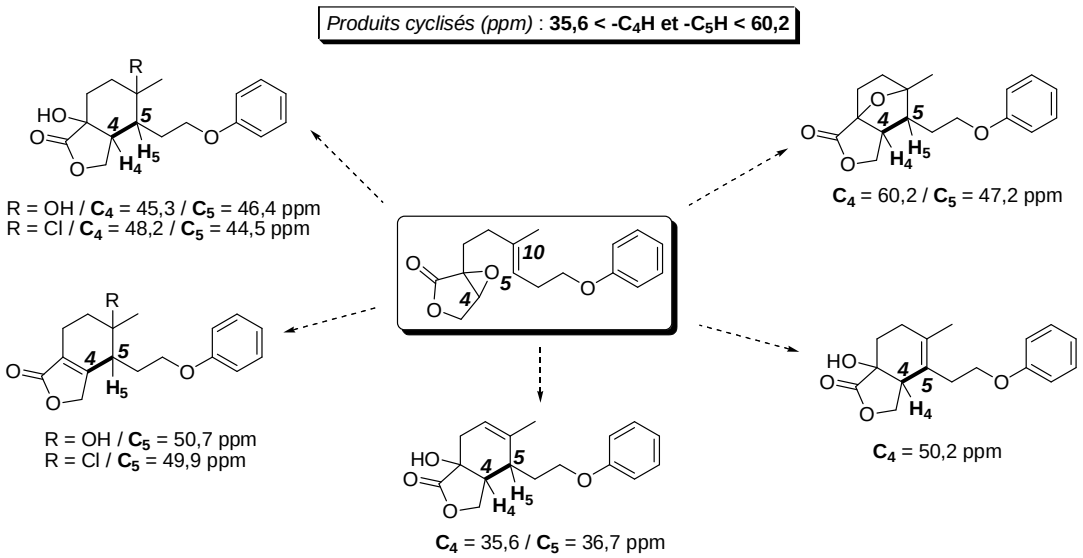
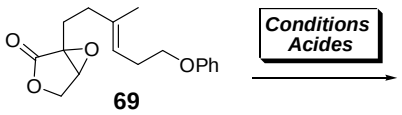


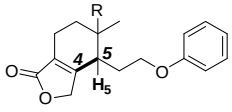
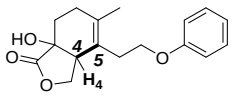
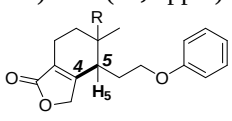
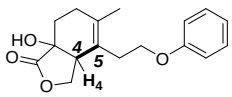
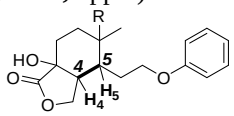
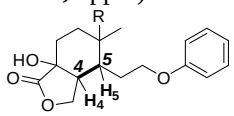
Figure I-10 : Déplacements chimiques attendus dans le cas des produits cyclisés

Les résultats expérimentaux obtenus pour les différentes conditions d'activation testées sur le modèle **69**, sont rassemblés dans le tableau I-20.

Tableau I-20 : Tests de cyclisation avec le modèle Ouest **69**



69

Entrée	*Réactifs*	*Résultats*
1	$Yb(OTf)_3$ (2 éq.) CH_2Cl_2, t.a. 12h	-pas de réaction
2	$BF_3.OEt_2$ (2 éq.) CH_2Cl_2 -78°C 1h / t.a. 12h	4 produits isolés : 1) pas de -CH dans la zone attendue[a] 2) pas de -CH dans la zone attendue[a] 3) -CH (**46,6** ppm) dans la zone attendue[a]  R = OH / $\mathbf{H_5}$ = 50,7 ppm R = Cl / $\mathbf{H_5}$ = 49,9 ppm  $\mathbf{H_4}$ = 50,2 ppm 4) -CH (**46,5** ppm) dans la zone attendue[a]  R = OH / $\mathbf{H_5}$ = 50,7 ppm R = Cl / $\mathbf{H_5}$ = 49,9 ppm  $\mathbf{H_4}$ = 50,2 ppm
3	$MeAlCl_2$ (2 éq.) CH_2Cl_2 -78°C 1h / t.a. 12h	2 produits isolés : 1) 2 -CH (**47,7** / **44,5** ppm) dans la zone attendue[a]  R = OH / $\mathbf{H_4}$ = 45,3 / $\mathbf{H_5}$ = 46,4 ppm R = Cl / $\mathbf{H_4}$ = 48,2 / $\mathbf{H_5}$ = 44,5 ppm 1) 2 -CH (**47,2** / **44,2** ppm) dans la zone attendue[a]  R = OH / $\mathbf{H_4}$ = 45,3 / $\mathbf{H_5}$ = 46,4 ppm R = Cl / $\mathbf{H_4}$ = 48,2 / $\mathbf{H_5}$ = 44,5 ppm

[a] Déplacement chimiques attendus : 35,6 ppm < -C_4H et –C_5H < 60,2 ppm.

L'utilisation du triflate d'ytterbium (III) n'a engendré aucune transformation du modèle Ouest **69** (tableau I-20, entrée 1). Par contre, la conversion totale du substrat a été obtenue avec les acide de Lewis $BF_3.OEt_2$ (tableau I-20, entrée 2) et $MeAlCl_2$ (tableau I-20, entrée 3). Tous les produits isolés dans ces essais présentaient les caractéristiques structurales suivantes :

- transformation du fragment époxyde
- transformation de la double liaison trisubstituée
- groupement phénoxy intact
- groupement méthyle connecté à un carbone C10 quaternaire

Au cours des analyses par spectroscopie RMN du carbone, des signaux très intéressants ont été observés. En effet, l'obtention de produits comportant des carbones tertiaires entre 40 et 50 ppm a pu être mis en évidence. Ce résultat confirme la formation de la liaison C4-C5 au sein des produits issus du modèle Ouest **69**.

V.5. Conclusion relative aux essais de cyclisation avec les modèles Ouest

Plusieurs conclusions ont été tirées suite aux tests de cyclisation effectués sur les différents modèles Ouest. La première concerne l'incapacité des dérivés de furan-2(5H)-one utilisés à initier la réaction de cyclisation. En effet, les fragments furan-2(5H)-one, substitués ou non en position 4 par des groupements de nature électronique différente, n'ont jamais été affectés, malgré la multitude de conditions testées. L'inertie chimique de ces groupements activateurs vis-à-vis de l'addition d'un alcène, était un résultat que nous aurions préféré ne pas avoir découvert ! Cependant, il est possible qu'avec des oléfines plus réactives, comme les éthers d'énole silylés par exemple, la liaison C-C désirée aurait pu être formée.

La modification structurale du fragment furan-2(5H)-one nous a finalement permis de contourner l'absence de réactivité liée à ce groupement initiateur. En effet, l'introduction du fragment époxyde nous a permis de mettre en évidence la formation de la liaison C4-C5 entre l'oléfine et le groupement initiateur. Ce résultat nous laisse entrevoir une issue positive pour notre étape clef de CCC.

L'étude du modèle Ouest ayant permis de sélectionner un groupement activateur, nous avons ensuite étudié la formation puis la réactivité du modèle Est.

VI. Etude réalisée sur le modèle Est M-56

Le modèle Est **M-56** (schéma I-30) a été synthétisé dans le but d'être soumis aux conditions d'activation ayant permis le déclenchement d'une cyclisation cationique sur l'un des modèles Ouest. Nous voulions ainsi déterminer si les conditions sélectionnées avaient la capacité ou non d'induire une réaction entre le noyau aromatique et l'oléfine au sein du modèle Est. Les conditions idéales seraient en effet celles permettant d'induire sélectivement une réaction entre le groupement initiateur et l'oléfine (modèle Ouest), et de ne pas activer cette dernière vis-à-vis du noyau aromatique (modèle Est). Même si les résultats obtenus avec des substrats modèles ne sont pas toujours extensibles au substrat réel, il nous a semblé intéressant de réaliser cette étude de compatibilité des conditions d'activation entre les modèles Ouest et Est.

VI.1. Rétrosynthèse du modèle Est M-56.

Nous avons envisagé deux approches synthétiques différentes pour la formation du modèle Est **M-56**, qui ont été réalisées en parallèle (schéma I-42).

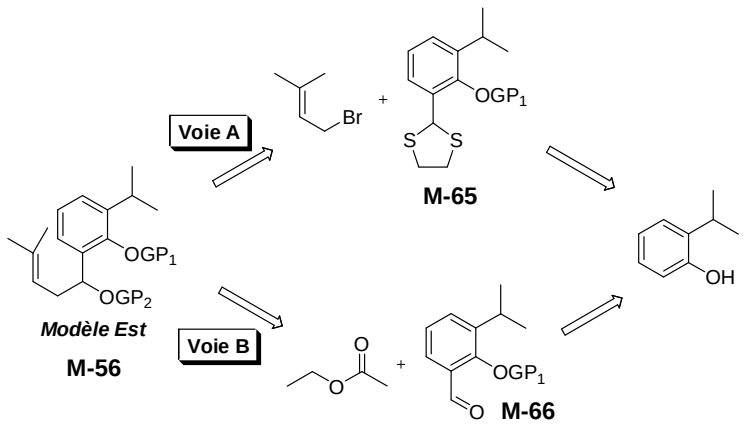


Schéma I-42 : Rétrosynthèse du modèle Est **M-56**

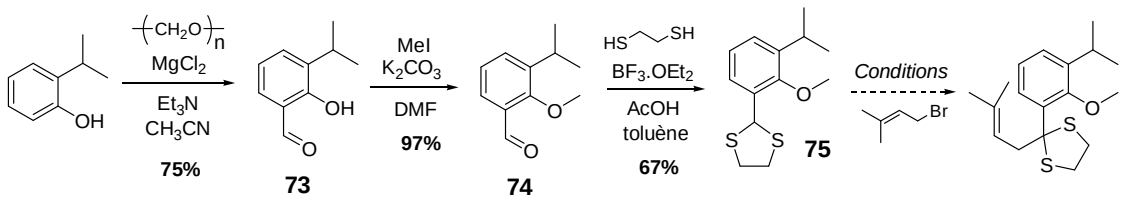
La voie A fait intervenir l'intermédiaire **M-65**, qui permettrait d'introduire le fragment alcène, par alkylation de l'anion généré en position benzylique, avec du bromure d'isoprényle. La voie B passerait par l'aldéhyde **M-66**, qui pourrait subir une addition de l'énolate d'ester issu de l'acétate d'éthyle. La transformation de la fonction ester en alcène, par réduction en aldéhyde suivie d'une oléfination, devrait conduire au modèle Est **M-56**.

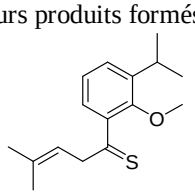
VI.2. Synthèse du modèle Est M-56.

VI.2.1. Etude de faisabilité de la voie A

Les résultats obtenus lors de l'étude de la voie A de synthèse sont présentés ci-dessous (Tableau I-21).

Tableau I-21 : Etapes de synthèse de la voie A



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*
1	i) n-BuLi (1,05 éq.) ii) bromure d'isoprényle (1,2 éq.)	i) THF, -78°C 30 min. ii) THF, -78°C 3h.	-conversion totale -plusieurs produits formés dont :  **76**

2	i) n-BuLi (1,05 éq.) ii) D_2O	i) THF, -78°C 30 min. ii) THF, -78°C 3h.	-conversion totale -dégradation du fragment thiocétale

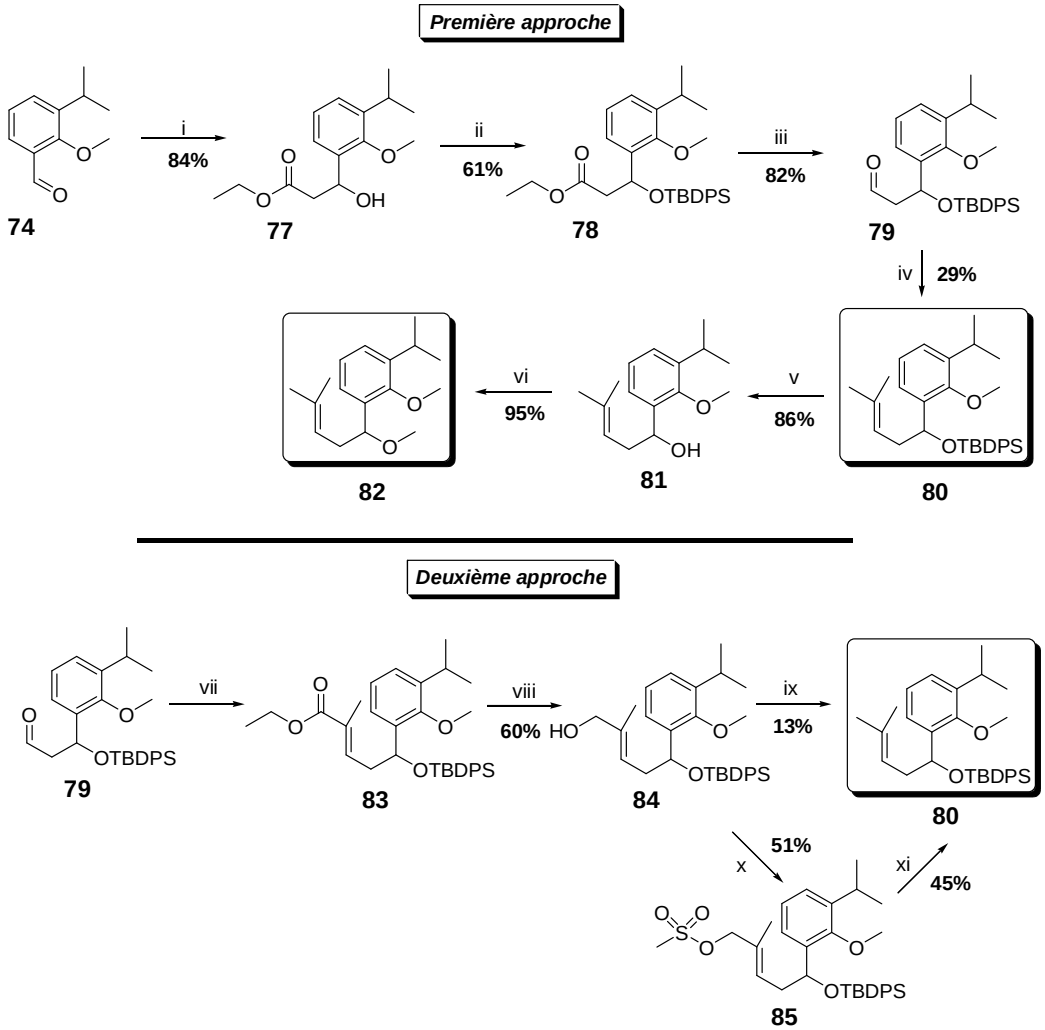
La synthèse utilise comme réactif de départ le 2-isopropylphénol commercial, que nous avons transformé en aldéhyde **73**, grâce à une réaction d'*ortho*-formylation très efficace, publiée par le groupe de Skattebol[95]. Nous avons ensuite choisi d'utiliser le groupement méthyle pour protéger la fonction alcool du phénol. Le produit **74** a été obtenu quantitativement en appliquant des conditions standard. Une des nombreuses procédures de thioacétylation[96] nous a permis d'accéder au produit **75** avec un rendement de 67%. L'étape d'alkylation s'est révélée être problématique, bien qu'une publication utilisant des substrats structuralement proches[97], nous laissait entrevoir une meilleure issue. En effet, le produit désiré n'a pas été obtenu, car il semble que la stabilité du thioacétal, dans ces conditions basiques, est à mettre en cause. Le composé **76**, comportant le fragment prényle, montre que l'étape d'alkylation a bien eu lieu, mais une fragmentation ultérieure du thioacétale pourrait être à l'origine de la thiocétone isolée. Une étude de deutériation de l'anion benzylique n'a pas permis de récupérer le produit deutérié attendu. En revanche, nous avons observé un mélange de produits de dégradation.

Il est possible que le criblage de différentes bases nous aurait donné accès au produit de couplage avec le bromure de prényle, mais la voie B de synthèse, étudiée en parallèle, a donné de meilleurs résultats. Nous avons donc décidé de ne pas poursuivre l'approche par la voie A.

VI.2.2. Synthèse du modèle Est par la voie B

La voie de synthèse B nous a permis d'accéder au modèle Est **82** (GP_2=Me) (schéma I-43).

Schéma I-43 : Synthèse des modèles Est **80** et **82**



Conditions : i) LDA, acétate d'éthyle, THF, -78°C ; ii) TBDPSCl, imidazole, DMF, t.a. ; iii) Dibal-H, toluène, -78°C ; iv) $Ph_3P^+iPrI^-$, *n*-BuLi, THF, -78 à 0°C ; v) TBAF, THF, t.a. ; vi) NaH, MeI, THF, 0°C à t.a. ; vii) $Ph_3P{=}C(Me)(CO_2Et)$, THF, t.a. viii) Dibal-H, CH_2Cl_2, -78°C ; ix) a) SO_3.pyridine, THF, 0°C, b) LAH, 0°C à t.a. ; x) MsCl, DIPEA, CH_2Cl_2, 0°C à t.a. ; xi) LAH, Et_2O, t.a.

L'ester **77** a été préparé par addition de l'énolate, généré à partir de l'acétate d'éthyle et de LDA, sur l'aldéhyde **74**[98]. La fonction alcool formée a ensuite été protégée par le groupement silylé – TBDPS, pour aboutir au produit **78**. Le rendement relativement faible observé, s'explique probablement par l'encombrement stérique de la position benzylique. L'aldéhyde **79** a été obtenu avec un bon rendement de 82%, par réduction de la fonction ester. La réaction de Wittig a été utilisée comme méthode d'oléfination[99], mais même après plusieurs essais, le rendement en alcène **80** n'a pas dépassé 29%. Compte tenu de l'observation faisant état de la relative fragilité du groupement -TBDPS dans les conditions de cyclisation utilisées pour le modèle Ouest, nous avons synthétisé le produit O-méthylé **82**. Une séquence classique de déprotection avec une source de fluorure (TBAF), suivie d'une alkylation de Williamson[100] avec l'iodure de méthyle, nous a facilement donné accès au deuxième modèle Est **82**.

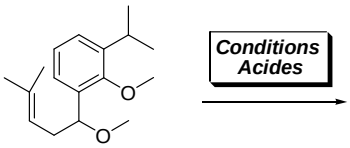
Le mauvais rendement de l'étape d'introduction de la double liaison au sein du modèle Est, nous a poussés à chercher une approche différente (schéma I-13). Nous avons donc transformé l'aldéhyde **79** en ester α,β-insaturé **83** grâce à la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons[101]. L'alcool allylique **84**, obtenu par réduction au Dibal-H de la fonction ester[102], nous a donné accès au modèle **80**. Deux méthodes ont été testées pour substituer l'alcool primaire par un hydrogène. La première passait par un intermédiaire activé à l'aide d'un groupement sulfonate, qui réagissait ensuite avec un hydrure d'aluminium (LAH) dans le même pot[103]. La deuxième méthode faisait intervenir le produit mésylé **85**, qui après réduction avec LAH[104], a permis la formation du modèle Est **80**.

Cette deuxième approche n'a pas permis d'améliorer les rendements de synthèse ; au contraire, elle a donné de moins bons résultats que la première approche utilisant la réaction de Wittig.

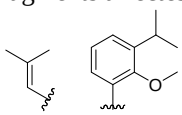
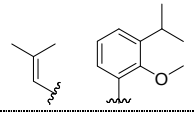
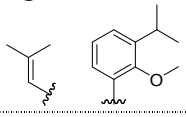
VI.3. Utilisation du modèle Est 82

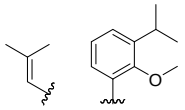
Dans le but d'évaluer la réactivité en milieu acide des fragments alcène et aryle que comporte le modèle Est **82**, nous l'avons placé dans des conditions de cyclisation cationique (tableau I-22). Nous avons sélectionné les acides de Lewis ayant été évalués lors des tests de cyclisation sur le modèle Ouest **69** (tableau I-20) et des acides de Lewis protiques.

Tableau I-22 : Tests qualitatifs de réactivité réalisés sur le modèle Est **82**



82

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*
1	$BF_3.OEt_2$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -fragments affectés : 
2	$MeAlCl_2$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C à t.a. 12h	-conversion incomplète -fragments affectés : 
3	TMSOTf (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -fragments affectés : 

4	TfOH (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -fragments affectés : 
5	CF_3COOH (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C à t.a. 12h	-produit de départ majoritaire -traces de dégradation

On constate qu'à l'exception de l'acide trifluoroacétique, les différentes conditions acides testées ont conduit à des transformations structurales au sein du modèle Est **82** (tableau I-22, entrées 1-4). Ces tests qualitatifs ont mis en évidence la réactivité des fragments alcènes et aryles dans les mêmes conditions nous ayant permis d'observer la formation de la liaison C4-C5 au sein du modèle Ouest **69** (tableau I-20).

VII. Conclusion

Les tests de CCC réalisés sur les modèles Ouest comportant le groupement initiateur furan-2(5H)-one n'ont pas permis d'observer la réactivité désirée (schéma I-44). Cependant, l'utilisation d'un groupement initiateur de type époxyde a finalement conduit à la formation de la liaison C4-C5.

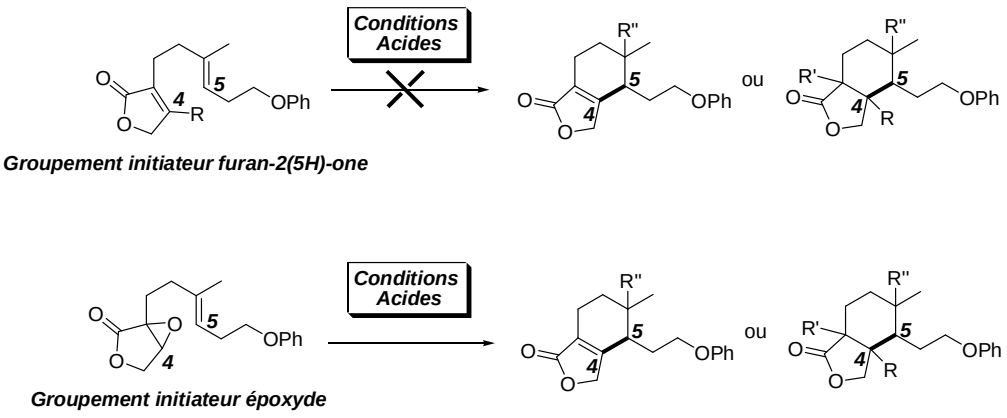


Schéma I-44 : Résultats des essais de cyclisation sur les modèles Ouest

Les résultats obtenus lors de l'étude du modèle Est **82**, ne nous ont malheureusement pas permis de sélectionner des conditions d'activation qui seraient sélectives du fragment initiateur époxyde que comporte le modèle Ouest **69** et qui n'engendreraient aucune réactivité entre les groupements alcène et aryle

Notons que les résultats obtenus lors de l'utilisation de modèles ne sont pas toujours extrapolables aux substrats réels fonctionnalisés. Seuls les essais de CCC sur les précurseurs acycliques réels **M-21** ou **M-27** (tableau II-1), comportant toutes les fonctionnalités (groupement initiateur, alcène et aryle) permettront de déterminer la faisabilité de notre stratégie de formation du

composé tétracyclique **V4**. Le chapitre II rassemble les travaux de synthèse ainsi que les tests de CCC réalisés sur les substrats réels.

- Références bibliographiques –

Chapitre I

[1] a) Su, D. ; Song, Y. ; Li, R. *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih* **1990**, *131*, 144. b) Tao, X. ; Cush, J. J. ; Garret, M. ; Lipsky, P. E. *J. Rheumatol*. **2001**, *28*, 2160.

[2] Kupchan, S. M. ; Court, W. A. ; Dailey, R. G. ; Gilmore, C. J. ; Bryan, R. F. *J. Am. Chem. Soc* **1972**, *94*, 7194.

[3] a) Kupchan, S. M. ; Court, W. A. ; Dailey, R. G. ; Gilmore, C. J. ; Bryan, R. F. *J. Am. Chem. Soc* **1972**, *94*, 7194. b) Wei, Y. S. ; Adachi, I. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* **1991**, *12*, 406. c) Shamon, L. A. ; Pezzuto, J. M. ; Graves, J. M. ; Mehta, R. R. ; Wangcharoentrakul, S. ; Sangsuwan, R. ; Chaichana, S. ; Tuchinda, P. ; Cleason, P. ; Reutrakul, V. *Cancer Lett.* **1997**, **112**, 113. d) Yang, S. ; Chen, J. ; Guo, Z. ; Xu, X. M. ; Wang, L. ; Pei, X. F. ; Yang, J. ; Underhill, C. B. ; Zhang, L. *Mol, Cancer Ther.* **2003**, *2*, 65.

[4] a) Zheng, Y-L. ; Lin J-F. ; Lin, C-C. ; Xu, T. *Acta Pham. Sin*, **1994**, *15*, 540. b) Zheng, J-R. ; Gu, K-X. ; Xu, L-F. ; Gao, J-W. ; Yu, Y-H. ; Tang, M-Y. *Acta Acad. Med. Sin*. **1991**, *13*, 391.

[5] Lu H. ; Hachida, M. ; Enosawa, S. ; Li, X. K. ; Suzuki, S. ; Koyanagi, H. *Transplant. Proc.* **1999**, *31*, 2056.

[6] Martin, S. A. ; Belenguer, A. ; Stracey, V. E. ; Quian, S. Z. ; Xu, Y. ; Zhang, J. W. ; Sanders, J. K. ; Amor, S. R. ; Pearce, C. M. *Contraception* **1993**, *47*, 387.

[7] a) Jiang, X. H. ; Wong, B. C. ; Lin, M. C. ; Zhu, G. H. ; Kung, H. F. ; Jiang, S. H. ; Yang, D. ; Lam, S. K. *Oncogene* **2001**, *20*, 8009. b) Lee, K. Y. ; Chang, W. ; Qiu, D. ; Kao, P. N. ; Rosen, G. D. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 13451.

[8] Filder, J. M. ; Li, K. ; Chung, C. ; Wei, K. ; Ross, J.A. ; Gao, M. ; Rosen, G. D. *Mol. Caner Ther*. **2003**, *2*, 855.

[9] a) Kupchan, S. M. GB ; **1973** GB 1431336. b) Wen-Zhen, G. ; Randal, C. *Int. J. Immunopharm*. **1995**, *17(5)*, 351. c) IND N° 63.339 « PG 490-88 for injection » 2002, Pharmagenesis, section 7 : chemistry, manufacturing and controls.

[10] Sher, F. T. ; Berchtold, G. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42(15)*, 2569.

[11] a) Adler, E. ; Brasen, S. ; Miyake, H. *Acta Chem. Scand*. **1971**, *25*, 2055. b) Becker, H. D. ; Bremhold, T. ; Adler, E. *Tetrahedron Lett*. **1972**, *41*, 4205.

[12] Buckanin, R. S.; Chen, S. J. ; Frieze, D. M.; Sher, F. T.; Berchtold, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102(3)*, 1200.

[13] Lai, C. K.; Buckanin, R. S.; Chen, S. J.; Frize Zimmerman, D.; Sher, F. T.; Berchtold, G. A. *J. Org; Chem* **1982**, *47*, 2364-2369.

[14] Van Tamelen, E. E. ; Demers, J. P.; Taylor, E. G.; Koller, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5425.

[15] Tahara, A. ; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull*. **1975**, *23*, 1976.

[16] Garver, L. G. ; Van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 867.

[17] a) Kitahara. Y. ; Yoshikoshi, A. ; Oida, S. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 1763. b) McMurry, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6821.

[18] Asaoka, M. ; Miyake, K. ; Takei, H. *Chem. Lett.* **1977**, 167.

[19] Van Tamelen, E. E. ; Leiden, T. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 1785.

[20] a) Yang, D. ; Ye, X-Y. ; Xu, M. ; Pang, K-W. ; Zou, N. ; Letcher, R. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 6446. b) Yang, D. ; Ye, X-Y. ; Ming, X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2208.

[21] a) Yang, D. ; Ye, X-Y. ; Gu, S. Xu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5579. b) Yang, D. ; Ye, X-Y. ; Xu, M. ; Pang, K-W. ; Cheung, K-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1658.

[22] a) Snider B. B. *Chem. Rev*. **1996**, *96*, 339. b) Snider B. B. ; Mohan, R. ; Kates, S. A. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 3659.

[23] Crisp, G. T. ; Meyer, A. G. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 6972.

[24] Yang, D. Wong, M-K. ; Cheung, K-K. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38(39)*, 6865.

[25] Buschmann, H. ; Scharf, H-D. ; *Synthesis* **1988**, 827.

[26] Nicolaou, K. C. ;Gray, D. L. F. ; Tae, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 613.

[27] Diels, O. ; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem*. **1928**, 98.

[28] a) Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16(1)*, 10. b) Brieger, G. ; Bennett, J. N. *Chem. Rev*. **1980**, *80(1)*, 63.

[29] Fischer K. ; Hünig, S. *Chem. Ber*. **1986**, *119*, 3344.

[30] Zschiesche, R. ; Frey, B. ; Grimm, E. ; Reissig, H-U. *Chem. Ber*. **1990**, *123*, 363.

[31] Frey, B. ; Hünig, S. ; Koch, M. ; Reissig, H-U. *Synlett* **1991**, *12*, 854.

[32] Ghosh, S. ; Gosh, A. K. ; Ghatak, U. R. *Synth. Commun*. **1992**, *22(4)*, 553.

[33] Banik, B. K. ; Ghosh, S. ; Ghatak, U. R. *Tetrahedron* **1988**, *44(22)*, 6947.

[34] Mukhopadhyaya, J. K. ; Gosh, A. K. ; Gatak, U. R. *Indian J. Chem., Sect. B* **1998**, *37(9)*, 835.

[35] Ischibashi, H. ; Kobayashi, T. ; Nakashima, S. ; Tamura, O. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 9022.

[36] Saha. N. N. ; Bagchi, P. N. ; Dutta, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3408.

[37] Bie, P-Y. ; Zhang, C-L. ; Peng, X-J. ; Chen, B. ; Yang, Y. ; Pan, X-F. *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* **2003**, *24(7)*, 1219.

[38] Hauser, F. M. ; Caringal, Y. *J. Org. Chem*. **1990**, *55*, 555.

[39] Hirai, G. ; Koizumi, Y. ; Moharram, S. M. ; Oguri, H. Hirama, M. *Org. Lett.* **2002**, *4(9)*, 1627.

[40] Zhang, X. ; Guzi, T. ; Pettus, L. ; Schultz, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7605.

[41] a) Youn, S. W. ; Pastine, S. J. ; Sames, D. *Org. Lett*. **2004**, *6(4)*, 581. b) Cruz, M. C. ; Tamariz, J. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 2377. c) Yamazaki, S. ; Morikawa, S. ; Iwata, Y. ; Yamamoto, M. ; Kuramoto, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3134.

[42] Yoder, R. A. ; Johnston, J. N. *Chem. Rev*. **2005**, *105*, 4730.

[43] Janssen, C. G. M. ; Godefroi, E. F. *J. Org. Chem*. **1984**, *49(19)*, 3600.

[44] Imagawa, H. ; Lyenaga, T. ; Nishizawa, M. *Org. Lett* **2005**, *7(3)*, 451.

[45] Angle, S. R. ; Frutos, R. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7918.

[46] Uyanik, M. ; Ishihara, K. ; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, *8(24)*, 5649.

[47] Aldington, R. M. ; Baldwin, J. E. ; Challis, G. L. ; Cox, R. J. ; Pritchard, G. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 623.

[48] Hart, D. J. ; Bennett, C. E. *Org. Lett.* **2003**, *5(9)*, 1499.

[49] a) Molander, G. A. ; St. Jean, D. J. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 3861. b) Chung, J. Y. L. ; Grabowski, E. J. J. ; Reider, P. J. *Org. Lett.* **1999**, *1(11)*, 1783.

[50] Lavallee, J-F. ; Doyle, T. W. ; Rioux, E. ; Belec, L. ; Rabouin, D. ; Billot, X. *Gemin X Biotechnologies Inc*., Can. ; **2005** US 725629.

[51] Tanis, S. P. ; Chuang, Y-H. ; Head, D. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4929.

[52] Tada, M. ; Nishiiri, S. ; Zhixiang, Y. ; Imai, Y. ; Tajima, S. ; Okazaki, N. ; Kitani, Y. ; Chiba, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2657.

[53] a) Son, J. B. ; Hwang, M. ; Lee, W. ; Lee, D-H. *Org. Lett.* **2007**, *9(20)*, 3897. b) Huang, J. ; Wu, C. ; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13366.

[54] Yang, D. ; Ye, X-Y. ; Xu, M. ; Pang, K-W. ; Zou, N. ; Letcher, R. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6446.

[55] Ischihara, K. ; Ischibashi, H. ; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1505.

[56] Ishibashi, H. ; Ishihara, K. ; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11122.

[57] Wolff, S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1901**, 151.

[58] Wu, J. ; Zhu, Q. ; Wang, L. ; Fathi, R. ; Yang, Z. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 670.

[59] Painter, F. F. ; Allmendinger, L. ; Bauschke, G. *Synlett* **2003**, *1*, 83.

[60] Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90(6)*, 879.

[61] Pena, M. A. ; Sestelo, J. P. ; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72(4)*, 1271.

[62] a) Wittig, G. ; Geissler, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44. b) Maryanoff, B. E. ; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

[63] Chakraborty, A. Kar, G. K. ; Ray, J. K. *Tetrahedron* **1997**, *53(25)*, 8513.

[64] a) Wadsworth, W. S. ; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733. b) Revue : Boutagy, J. Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87.

[65] Cohen, R. ; Fox, D. L. ; Eubank, J. F. ; Salvatore, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8617.

[66] Julia, M. ; Paris, J-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833.

[67] Pospisil, J. ; Pospisil, T. ; Marko, I. E. *Org. Lett.* **2005**, *7(12)*, 2373.

[68] a) Baudin, J. B. ; Hareau, G. ; Julia, S.a. ; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175. b) Revue : Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.

[69] Juliawaty, L. D. ; Watanabe, Y. ; Kitajima, S. A. A. ; Takayama, H. ; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8657.

[70] Bassindale, A. R. ; Ellis, R. J. ; Lau, J. C. Y. ; Taylor, P. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 98.

[71] *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*. volume 6, Derome, A. E., Pergamon press, **1987**, 143-151.

[72] Jiang, W. ; Fuertes, J. ; Wulff, W. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2183.

[73] Hodgetts, K. J. ; Saengchantara, S. T. ; Wallis, C. J. ; Wallace, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34(39)*, 6321.

[74] *Modern Organocopper Chemistry* ; Krause, N. ; Wiley-VCH **2002**.

[75] Hirashita, T. ; Hayashi, Y. ; Mitsui, K. ; Araki, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3225.

[76] *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ème édition ; Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M. Wiley-VCH, **1991**, 83.

[77] Fargeas, V. ; Ménez, P. L. ; Berque, I. ; Ardisson, J. ; Pancrazi, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6613.

[78] a) Odedra, A. ; Wu, C-J. ; Madhushaw, R. J. ; Wang, S-L. ; Liu, R-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125(32)*, 9610. b) Sonogashira, K. ; Tohada, Y. ; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.

[79] Uenishi, J. ; Ohmin M. ; Matsui, K. ; Iwano, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1971.

[80] Zweifel, G. ; Blacklund, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3184.

[81] Tejedor, D. ; Garcia-Tellado, F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36(1)*, 33.

[82] Pashkovskii, F. S. ; Katok, Y. M. ; Khlebnikova, T. S. ; Koroleva, E. V. ; Lakhvich, F. A. *Russian J. Org. Chem.* **2003**, *39(7)*, 1060.

[83] Paintner, F. F. ; Allmendinger, L. ; Bauschke, G. *Synlett* **2003**, *1*, 83.

[84] Grundi, M. A. ; Kaster, A. ; Beaulieu, E. D. ; Trauner, D. *Org. Lett.* **2006**, *8(24)*, 5429.

[85] Grecian, S. ; Aubé, J. *Org. Lett.* **2007**, *9(16)*, 3153.

[86] Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

[87] Grigg, R. ; Kennewell, P. ; Savic, V. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5489.

[88] Marshall, J. A. ; Wolf, M. A. ; Wallace, E. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 367.

[89] Jakubowski, A. A. ; Guziec, F. S. ; Sugiura, M. ; Chan Tam, C. ; Tischler, M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1221.

[90] Renard, M. Ghosez, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2597.

[91] Knappwost-Gieseke, C. ; Nerenz, F. ; Wartchow, R. ; Winterfeldt, E. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3839.

[92] Kuramochi, K. ; Nagata, S. ; Itaya, H. ; Matsubara, Y. ; Sunoki, T. ; Uchiro, H. ; Takao, K. ; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9743.

[93] Collado, I. G. ; Alonso, M. S. ; Hernandez-Galan, R. ; Madero, J. G. ; Massanet, G. M. *Tetrahedron* **1994**, *50(35)*, 10531.

[94] Dounay, A. B. ; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.

[95] Hofslokken, N. U. ; Skattebol, L. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 258.

[96] Macleod, C. ; McKiernan, G. J. ; Guthrie, E. J. ; Farrugia, L. J. ; Hamprecht, D. W. ; Machritchie, J. ; Hartley, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 387.

[97] Padwa, A. ; Akiba, M. ; Cohen, L. A. ; MacDonald, J. G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 695.

[98] Xu, C. ; Yuan, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2169.

[99] Lebold, T. P. ; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2007**, *9(10)*, 1883.

[100] Williamson, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1851**, *77*, 37.

[101] Sawamura, K. ; Yoshida, K. ; Suzuki, A. ; Motozaki, T. ; Kozawa, I. ; Hayamizu, T. ; Munakata, R. ; Takao, K. ; Tadano, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6143.

[102] Fürstner, A. ; Nevado, C. ; Waser, M. ; Tremblay, M. ; Chevrier, C. ; Teply, F. ; Aïssa, C. ; Moulin, E. ; Müller, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9150.

[103] Yumiko, Y. ; Chisato, T. ; Masayoshi, I. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1998**, *16*, 2569.

[104] Ito, Y. ; Matsuura, A. ; Matsuura, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4300.

- Chapitre II –

Synthèse de précurseurs acycliques fonctionnalisés et essais de cyclisation cationique en cascade

I. Première stratégie de synthèse du (-)-triptolide 1

I.1. Analyse rétrosynthétique des intermédiaires clef M-21 et M-27

Rappelons que les objectifs que nous nous étions fixés dans le cadre de ce projet de synthèse totale du (-)-triptolide étaient les suivants :

- Trouver une stratégie plus directe et plus convergente comparativement aux synthèses décrites, dans le but ultime de pouvoir obtenir le (-)-triptolide en quantité suffisante pour les besoins de la société Pierre Fabre, avec laquelle nous étions en collaboration.

- Accéder à l'intermédiaire avancé **V-4** (schéma II-1), précurseur du (-)-triptolide, par une voie de synthèse originale, impliquant une étape de cyclisation qui permettrait la formation des quatre cycles en une seule étape.

Voici la première rétrosynthèse que nous avons élaboré pour la synthèse des intermédiaires clefs acycliques **M-21** et **M-27** (schéma II-1).

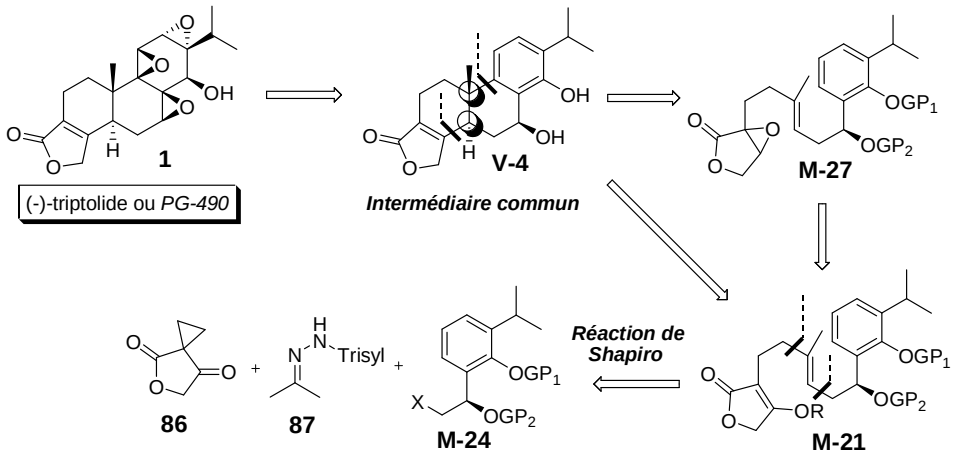


Schéma II-1 : Première rétrosynthèse

Nous avons envisagé de former le produit tétracyclique **V-4** à partir des intermédiaires clefs acycliques **M-21** ou **M-27**, grâce à une cyclisation cationique en cascade (CCC). Une étude préliminaire a laissé apparaître l'incapacité du groupement furan-2(5H)-one à initier cette cascade sur des modèles simplifiés (chapitre I). Malgré tout, il est possible que le substrat réel **M-21**, qui possède ce fragment initiateur, montre une réactivité différente. Les essais réalisés sur le modèle **69** (tableau I-20), comportant un époxyde comme groupement initiateur, font de l'intermédiaire **M-27**, un précurseur plus probable du produit cyclisé **V-4**.

Cette première stratégie fait intervenir la réaction de Shapiro[1] pour former l'oléfine **M-21** (schéma II-1). Nous nous sommes plus particulièrement appuyés sur les travaux de Corey[2], qui décrit une modification de la réaction de Shapiro, menant à des produits structuralement proches de notre cible (schéma II-2).

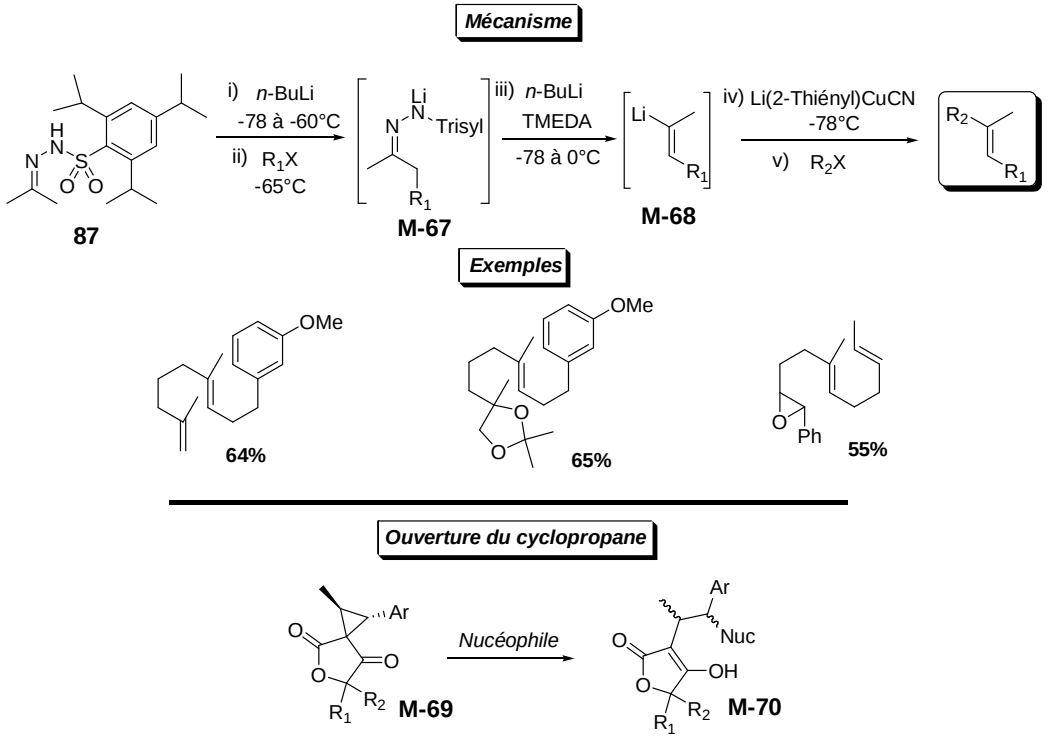


Schéma II-2 : Mécanisme de la réaction de Shapiro

Cette réaction est en réalité un enchaînement de plusieurs étapes. L'intermédiaire **M-67** est obtenu à partir du réactif trisylhydrazone de départ **87**, suite à l'alkylation par une première espèce électrophile (R_1X) du lithien généré par réaction avec du *n*-butyllithium. Cet intermédiaire **M-67** subit une déprotonation régiosélective, grâce au groupement directeur N-trisyle. L'organolithien obtenu se décompose thermiquement à 0°C, pour former stéréosélectivement le vinyllithium (*E*)-**M-68**. Ce dernier permet d'aboutir à l'oléfine *E* désirée, après une étape de transmétallation, puis un couplage entre l'organocuprate généré et le deuxième électrophile (R_2X). Cette méthode d'oléfination a permis au groupe de Corey d'obtenir différents alcènes, dont les trois exemples présentés (schéma II-2). On notera que seuls des iodures d'alkyle ont été utilisés comme électrophiles.

L'idée d'employer le dérivé spirocyclique **86** (schéma I-1) dans notre rétrosynthèse, est liée aux travaux publiés par le groupe de Schobert[3]. En effet, il a étudié l'ouverture du cyclopropane présent dans le composé **M-69**, par des nucléophiles de nature différente, et a montré que l'utilisation d'organocuprates permettait d'accéder au produit **M-70**, dérivé de l'acide tétronique.

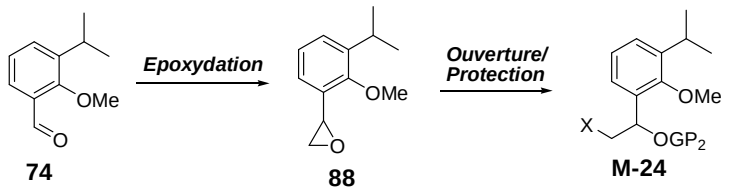
La combinaison des résultats décrits par ces deux groupes, nous a laissé entrevoir une issue favorable pour notre stratégie. Ainsi, l'application à nos substrats de la réaction de Shapiro, donnerait accès au produit **M-21** par couplage entre les deux fragments électrophiles **M-24** et **86**, de complexité équivalente. Cette méthode permettrait donc, en une seule étape, de former la double liaison possédant la stéréochimie *E* recherchée, tout en introduisant les deux fragments hautement fonctionnalisés. Il semble peu évident de trouver une voie d'approche plus convergente pour accéder à l'oléfine **M-21**.

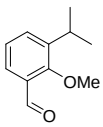
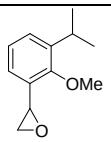
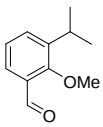
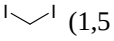
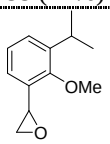
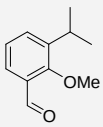
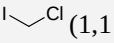
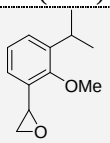
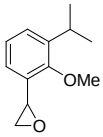
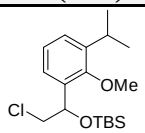
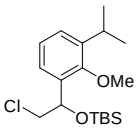
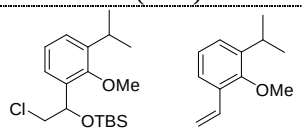
I.2. Synthèse de l'électrophile M-24

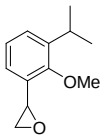
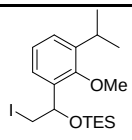
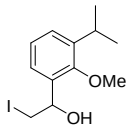
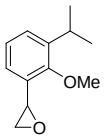
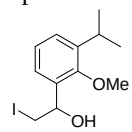
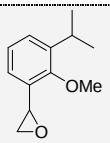
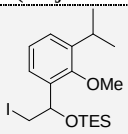
Pour former le dérivé iodé **M-24**, nous avons mis à profit la séquence réactionnelle développée lors de la synthèse du modèle Est (tableau I-21).

L'aldéhyde **74** a été converti en époxyde **88** avec un rendement de 78%, en utilisant les conditions décrites par Matteson *et al*.[4] (tableau II-1, entrée 3). Dans ce cas, l'époxyde est formé par addition de l'organolithien, obtenu par une réaction d'échange halogène/métal entre le chloroiodométhane et le méthyllithium, suivi d'une cyclisation de l'alcoolate intermédiaire. Des conditions réactionnelles similaires[5] (tableau II-1, entrée 2) n'ont permis de former le produit désiré **88** qu'avec un rendement moyen. La réaction de Corey-Chaykovsky[6], n'a pas donné de bons résultats (tableau II-1, entrée 1).

Tableau II-1 : Première approche pour la synthèse de l'iodure **M-24**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 (1 éq.)	(1,2 éq.)	DMSO / THF, -6°C à t.a. 2h	 **88** (12%)
2	 (1 éq.)	 (1,5 éq.) / MeLi (2 éq.)	THF, 0°C à t.a. 2h	 **88** (46%)
3	 (1 éq.)	 (1,1 éq.) / MeLi.LiBr (1,05 éq.)	THF, -78°C à t.a., 12h	 **88** (78%)
4	 (1 éq.)	TBSCl (1,05 éq.) / PPh_3 (0,4 éq.)	100°C, 12h	 **89** (53%)
5	 (1 éq.)	NaI (2 éq.)	acétone, reflux 12h	 **89** / **90** (1:0,61)

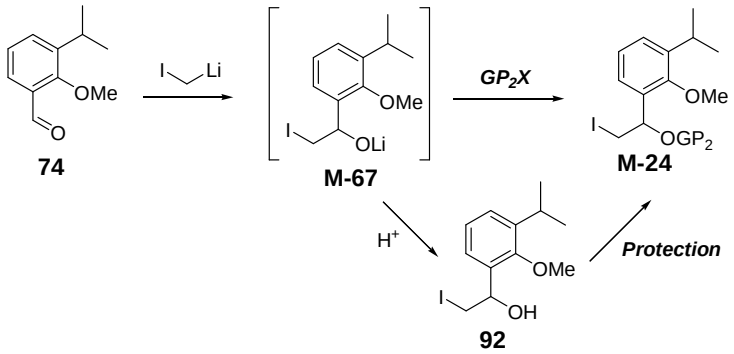
6	 (1 éq.)	TESI[b] (1,05 éq.) / TBACl (0,4 éq.)	CH_2Cl_2, -50°C 30min	  **91** (41%) / **92** (35%)
7	 (1 éq.)	TESI[b] (1,05 éq.) / PPh_3 (0,4 éq.)	CH_2Cl_2, -0°C 2h	-pas de produit **91** formé  **92** (majoritaire)
8	 (1 éq.)	TESI[b] (1,05 éq.) / PPh_3 (0,4 éq.)	CH_2Cl_2, -50°C 15min	 **91** (50%)

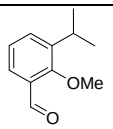
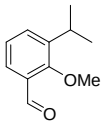
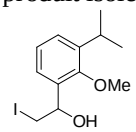
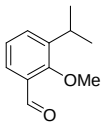
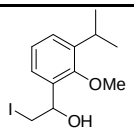
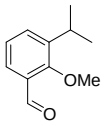
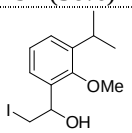
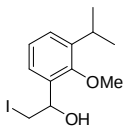
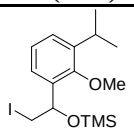
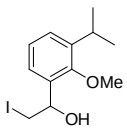
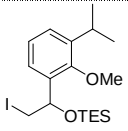
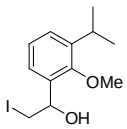
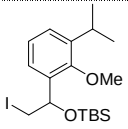
[a] Rendements isolés. [b] Voir partie expérimentale (produit **169**).

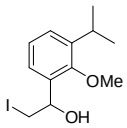
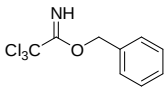
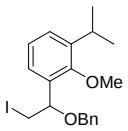
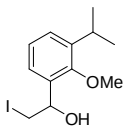
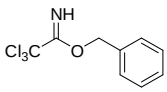
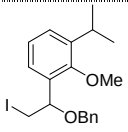
Une fois l'époxyde **88** formé, nous l'avons converti en chlorohydrine **89**, protégée par un groupement -TBS, grâce à une réaction utilisant le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane et une quantité catalytique de triphénylphosphine[7] (Tableau II-1, entré 4). Cependant, la substitution du chlorure pour former l'iodure correspondant par la réaction de Finkelstein[8], n'a pas donné le composé désiré, mais uniquement le produit d'élimination **90** (tableau II-1, entrée 5). L'utilisation d'iodure de triéthylsilane, généré à partir du triéthylsilane[9], donne directement accès au produit iodé **91**, dans lequel l'alcool est protégé par un groupement –TES (tableau II-1, entrée 8). Le rendement de cette réaction n'est que de 50% et, de plus, la nature du groupement protecteur introduit n'est pas facilement modulable.

Pour pouvoir varier le type de protection de l'alcool en position benzylique, nous avons exploré une approche différente (tableau II-2).

Tableau II-2 : Deuxième approche pour la synthèse de l'iodure **M-24**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 (1 éq.)	i) I⌒I (1,5 éq.) / MeLi (2 éq.) i) TBSOTf (5 éq.)	i)THF, -78°C 1h ii) -78°c à t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe
2	 (1 éq.)	i) I⌒I (1,5 éq.) / MeLi (2 éq.) i) TBSCl (5 éq.)	i) THF, -78°C 1h ii) -78°c à t.a. 12h	-pas de produit désiré formé -produit isolé :  **92**[b]
3	 (1 éq.)	i) I⌒I (1,5 éq.) / MeLi (2 éq.) i) 1N HCl	i) THF, -78°C 1h ii) -78°c à t.a. 1h	 **92** (56%)
4	 (1 éq.)	i) I⌒I (1,5 éq.) / MeLi.LiBr (2 éq.) i) 1N HCl	i) THF, -78°C 1h ii) -78°c à t.a. 1h	 **92** (78%)
5	 (1 éq.)	TMSCl (2,5 eq.) / imidazole (3 éq.) / DMAP (0,1 éq.)	DMF, t.a. 12h	 **93** (22%)
6	 (1 éq.)	TESCl (2,5 eq.) / imidazole (3 éq.) / DMAP (0,1 éq.)	DMF, t.a. 12h	 **91** (93%)
7	 (1 éq.)	TBSCl (2,5 eq.) / imidazole (3 éq.) / DMAP (0,1 éq.)	DMF, t.a. 12h	 **94** (91%)

8	 (1 éq.)	 (1,1 éq.) $BF_3.OEt_2$ (0,1 éq.)	CH_2Cl_2, 0°C à t.a. 12h	-conversion totale  **95** (traces)
9	 (1 éq.)	 (1,1 éq.) TMSOTf (0,1 éq.)	CH_2Cl_2, 0°C à t.a. 12h	 **95** (25%)

[a] Rendements isolés. [b] Rendement non déterminé.

Dans un premier temps, nous avons essayé de piéger l'alcoolate de lithium intermédiaire **M-67** à -78°C, avec un excès d'une source de –TBS (tableau II-2, entrées 1 et 2). Cette approche nous aurait permis de varier les réactifs utilisés au cours de l'étape de piégeage, et ainsi d'introduire des groupements protecteurs différents. Malheureusement, ni le TBSCl, ni le TBSOTf n'ont induit la formation du composé iodé désiré **M-24**. La formation de l'iodohydrine **92** a été réalisée à 78%, par protonation de l'alcoolate **M-67** (tableau II-2, entrées 4). Il est intéressant de constater l'influence positive de la complexation du méthyllithium par du bromure de lithium sur le rendement de cette réaction (tableau II-2, entrées 3 et 4). Les différents groupements protecteurs silylés ont été introduits par une méthode standard avec de très bons rendements (tableau II-2, entrées 6 et 7), à l'exception du dérivé –OTMS **93** (tableau II-2, entrée 5), qui se dégrade dans les conditions de purification (SiO_2). Pour ne pas former l'époxyde **88**, par une réaction de cyclisation intramoléculaire de l'iodohydrine **92** en milieu basique, nous avons utilisé le trichloroacétimidate de benzyle en catalyse acide pour accéder au produit –OBn **95**[10]. Cependant, un rendement maximum de 25% a été obtenu par utilisation du triflate de triméthylsilane (tableau II-2, entrées 9).

Les conditions réactionnelles mises au point, nous ont permis de former plusieurs dérivés du premier électrophile **M-24**, qui seront évalués dans le couplage de Shapiro. Passons maintenant à la synthèse du deuxième électrophile **86**.

I.3. Synthèse de l'électrophile 86

I.3.1. Utilisation de l'acide tétronique comme précurseur de **86**

I.3.1.1. Formation du cyclopropane par une réaction de dialkylation de l'acide tétronique

Lorsqu'un β-céto-ester est mis en présence d'une base au pKa suffisant pour réagir selon un processus acido-basique, les deux anions formés **M-71** et **M-72**, sont en équilibre (schéma II-3). L'ajout d'un halogénure d'alkyle **M-75**, engendre souvent la formation d'un mélange de produit C-alkylé et O-alkylé, dont la proportion peut varier en fonction des conditions réactionnelles. La

formation du composé cyclopropane **M-77** à partir de l'acétoacétate d'éthyle **M-76**, est bien documentée[11].

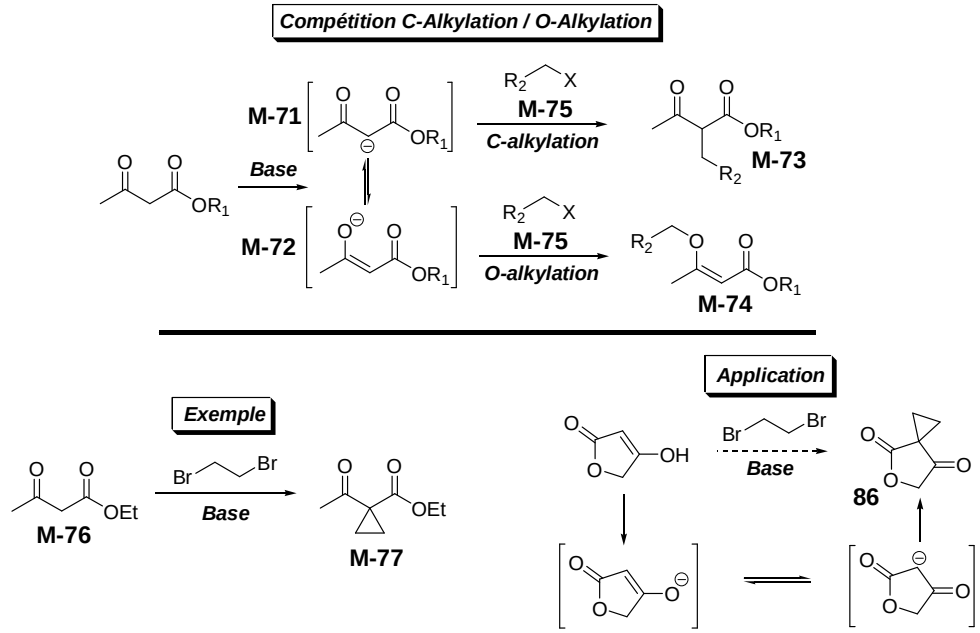
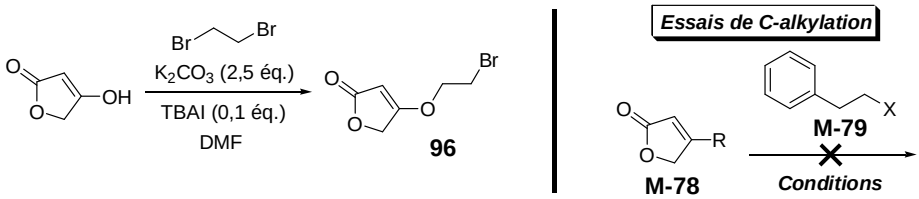
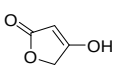
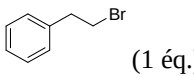
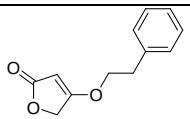
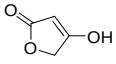
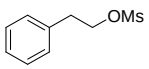
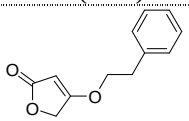


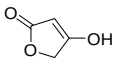
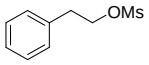
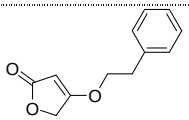
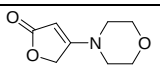
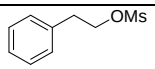
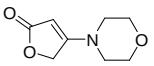
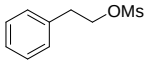
Schéma II-3 : Stratégie de formation de **86** par dialkylation avec le 1,3-dibromopropane

Nous avons voulu appliquer cette réaction à la formation du deuxième électrophile **86**, nécessaire pour la réaction de Shapiro. Lorsque des conditions d'alkylation ont été essayées avec l'acide tétronique, nous n'avons pas obtenu le produit désiré, car la réaction de O-alkylation s'est révélée prédominante (tableau II-3). En effet, seul le produit **96** a été isolé.

Tableau II-3 : Mise au point de conditions de C-alkylation.



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	(1 éq.)   (1 éq.) NaH (1,1 éq.)	DMF, 0°C à t.a.	 **97** (37%)
2	(1 éq.)   **99** (1 éq.) NaH (1,1 éq.)	DMF, 0°C à t.a.	 **97** (37%)

3	 (1 éq.)	 **99** (1 éq.) DIPEA (1,1 éq.)	DMF, 0°C / t.a. / 55°C	 **97** (31%)
4	 **98** (1 éq.)	 **99** (1 éq.)	THF, 0°C / t.a. / reflux	-pas de réaction
5	 **98** (1 éq.)	 **99** (1 éq.) BF_3.OEt (1 éq.)	THF, -78°C / t.a. / reflux	-conversion incomplète -mélange complexe

[a] Rendements isolés.

Ce résultat était prévisible d'après les travaux publiés par Otera, décrivant l'introduction sélective de groupements alkyles sur la fonction alcool de l'acide tétronique[12]. Pour tenter de trouver une méthode qui favoriserait le produit de C-alkylation, nous avons voulu évaluer l'influence du groupement R présent dans **M-78** ainsi que la nature du groupement partant de **M-79**. Le produit de O-alkylation a malheureusement été obtenu indépendamment de la nature de la base ou du groupement partant de l'espèce électrophile utilisée (tableau II-3, entrées 1-3). Nous avons introduit le fragment morpholine sur l'acide tétronique[13], en espérant forcer le couplage en position 3 du furan-2(5H)-one. Cependant, le produit désiré n'a pu être obtenu, avec ou sans ajout d'acide de Lewis (tableau II-3, entrées 4 et 5).

I.3.1.2. Formation du cyclopropane par addition d'ylure de sulfoxonium

La construction de cyclopropanes grâce aux ylures de sulfoxonium a été appliquée à des esters α,β-insaturés[14]. Nous espérions tirer profit de cette réaction pour former le produit **86** à partir de son précurseur **M-81** (schéma II-4).

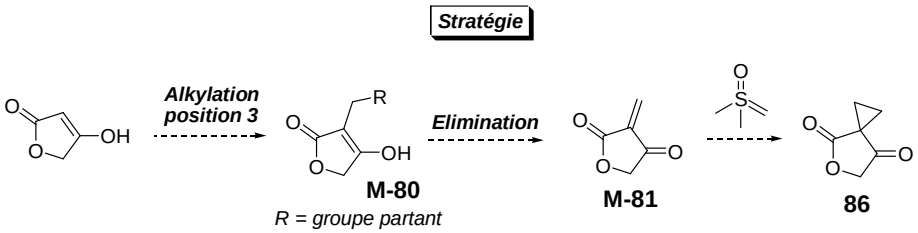


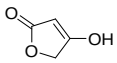
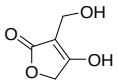
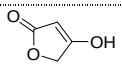
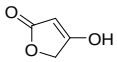
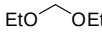
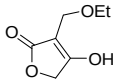
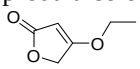
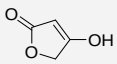
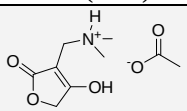
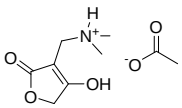
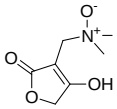
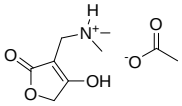
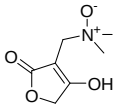
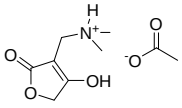
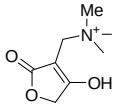
Schéma II-4 : Stratégie de formation de **86** par cyclopropanation de **M-81**

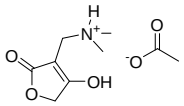
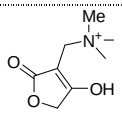
Pour cela, nous devions introduire un fragment méthylène comportant un groupement partant -R, au sein du composé **M-80**, par fonctionnalisation de la position 3 de l'acide tétronique. Peu de réactions permettent de réaliser cette transformation. Seuls certains types d'électrophiles peuvent être introduits sélectivement dans cette position. C'est le cas des aldéhydes et des carbonyles α,β-insaturés, comme nous avons pu le constater dans le premier chapitre, mais les iminiums sont également utilisables. Voici les essais que nous avons réalisés pour cette stratégie de formation de **86** et plus particulièrement pour l'obtention de l'intermédiaire **M-80**.

Tableau II-4 : Essais de formation du produit **M-80**

M-80

R = groupe partant

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 (1 éq.)	formaldéhyde (10 éq.)	MeOH, t.a. à reflux 4h	-conversion totale  (pas obtenu) -mélange complexe
2	 (1 éq.)	formaldéhyde (10 éq.) $CeCl_3.7H_2O$ (0,2 éq.) / NaI (0,1 éq.)	CH_3CN, reflux 12h	-conversion totale -mélange complexe
3	 (1 éq.)	 (10 éq.) PTSA (0,1 éq.)	EtOH, reflux 12h	-conversion incomplète  (pas obtenu) -produit isolé :  **100** (34%)
4	 (1 éq.)	(1,05 éq.)	EtOH, 0°C à t.a. 1h	 **101** (quantitatif)
5	 **101** (1 éq.)	*m*-CPBA (1,05 éq.) $NaHCO_3$ (1,05 éq.)	DMF, 0°C 30 min.	 (pas obtenu) -décomposition
6	 **101** (1 éq.)	*m*-CPBA (1,05 éq.) NaH (2 éq.)	DMF, 0°C à t.a. 12h	 (pas obtenu) -décomposition
7	 **101** (1 éq.)	MeI (1,05 éq.) $NaHCO_3$ (1,05 éq.)	DMF, t.a. 12h	 (pas obtenu) -décomposition

8	 **101** (1 éq.)	MeI (1,05 éq.) NaH (2 éq.)	DMF, 0°C à t.a. 12h	 (pas obtenu) -décomposition

[a] Rendements isolés.

Nous avons tout d'abord essayé d'introduire un groupement hydroxyméthylène, pour former le produit **M-81**, après une séquence d'activation de la fonction alcool, suivie d'une élimination en milieu basique. Les deux conditions testées (tableaux II-4, entrées 1 et 2), ont abouti à des mélanges de nombreux produits non caractérisés. L'introduction d'un groupement éthoxyméthylène (tableaux II-4, entrée 3) n'a pas non plus été possible.

Nous avons cependant réussi à obtenir le produit **101** de manière quantitative (tableaux II-4, entrée 4) grâce au sel d'Eschenmoser, et nous espérions pouvoir activer le fragment diméthylamine, dans le but de former le produit α,β-insaturé **M-81** après une étape d'élimination. Malheureusement, ni le substrat candidat à une élimination de Cope[15] (tableau II-4, entrées 5 et 6), ni le produit pouvant subir une élimination d'Hoffman[16] (tableau II-4, entrées 7 et 8), n'ont pu être obtenus à partir de **101**.

I.3.1.3. Formation du précurseur **M-81** de **86** par métathèse croisée.

La synthèse du produit **102** (schéma II-5) a été décrite, à partir de l'acide tétronique, par le groupe de Zimmer[17]. La double liaison exocyclique que nous souhaitons former au sein de la lactone **M-81**, pourrait être obtenue par métathèse croisée[18] avec de l'éthylène, à partir de **102**. A nouveau, une réaction de cyclopropanation donnerait accès au produit ciblé **86**.

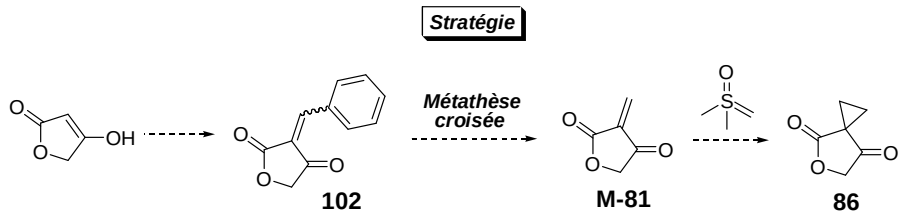
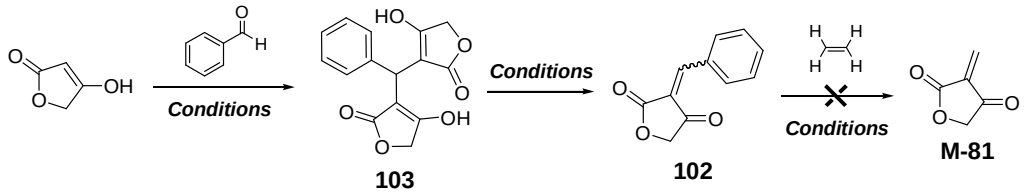
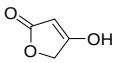
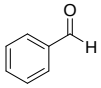
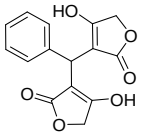
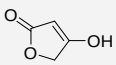
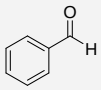
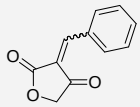
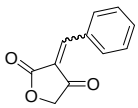
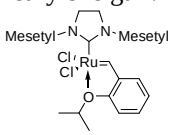


Schéma II-5 : Stratégie pour la formation de **86** par cyclopropanation de **M-81**

Zimmer a obtenu le produit **102** avec un rendement de 30% en utilisant des conditions assez drastiques. En effet, il conduit la réaction en absence de solvant et en bullant de l'acide chlorhydrique dans le milieu réactionnel. Nous avons donc essayé de trouver une méthode plus douce pour former le produit d'addition **102** (tableau II-5).

Tableau II-5 : Essais de formation du produit **M-81**



Entrée	*Réactifs*		*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 (1 éq.)	 (5 éq.)	EtOH, t.a. 48h	-produit formé :  **103**[b]
2	 (1 éq.)	 (5 éq.)	i) EtOH, 50°C 12h ii) distillation sous vide	-produit formé :  **102** (51%)
3	 **102** (1 éq.)	éthylène gaz /  (0,1 éq.)	CH_2Cl_2, 0°C / t.a. 12h	-conversion incomplète -mélange complexe

[a] Rendements isolés. [b] Rendement non déterminé

Lors de notre premier essai, nous avons utilisé du benzaldéhyde (5 éq.) dans l'éthanol (tableau II, entrée 1). Malgré l'excès d'aldéhyde, nous avons récupéré le composé de diaddition **103** comme unique produit de la réaction. Ce résultat avait en fait déjà été rapporté par Wolff *et al.*[19]. Au cours d'une tentative de purification du produit **103**, par distillation sous vide, une transformation intrigante de l'huile brut en solide orange a été observée, au fur et à mesure de l'augmentation de la température. A notre plus grande surprise, l'analyse de ce solide a révélé que le produit récupéré n'était autre que la lactone **102**, obtenue vraisemblablement par élimination d'un des groupements furan-2(5H)-one dans **103**. Cette voie d'accès permettait donc d'obtenir le produit désiré, non seulement dans des conditions plus douces mais également avec un rendement supérieur (51% au lieu de 30%) (tableau II, entrée 2). Malheureusement, la réaction de métathèse croisée, avec le catalyseur de Hoveyda-Grubbs, n'a pas donné le résultat escompté (tableau II, entrée 3). La nature gazeuse de l'éthylène nous a posé des problèmes techniques lors de la réaction. Ni le bullage en continu, ni l'utilisation d'une solution saturée dans un tube scellé n'ont permis de former le produit **M-81**.

I.3.1.4. Formation de **86** par cyclopropanation du précurseur **104**.

La formation de dérivés cyclopropanes, via la réaction catalysée par des métaux (Rhodium ou Cuivre principalement), entre un composé diazo et un alcène, est une réaction bien documentée[20]. Nous avons tenté de l'appliquer pour obtenir le produit **86**. On pourrait en effet envisager sa formation à partir du composé **104**, issu de la réaction de diazotation de l'acide tétronique[21] (schéma II-6).

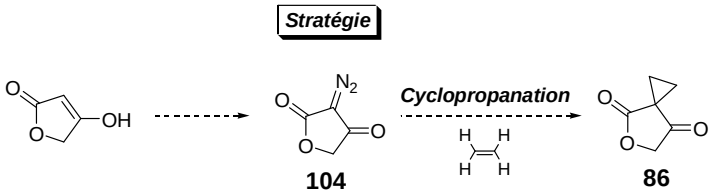
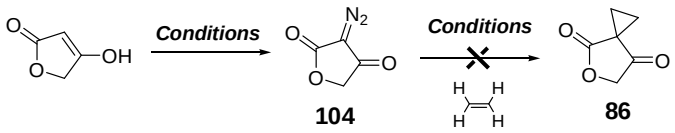
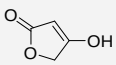
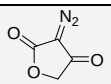
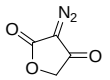
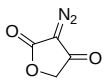
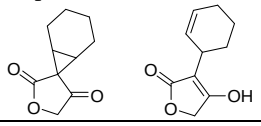
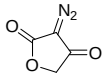


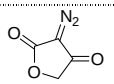
Schéma II-6 : Stratégie pour la formation de **86** par cyclopropanation de **104**

L'utilisation des conditions de diazotation décrites nous a donné accès au produit **104** avec rendement de 39% (tableau II-6, entrée 1). Les différents tests de cyclopropanation sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Tableau II-6 : Essais de formation du produit **86** à partir de **104**.



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 (1 éq.)	TsN_3[b] **105** (1,05 éq.) / Et_3N (1,1 éq.)	CH_3CN, 0°C à t.a. 2h	 **104** (39%)
2	 **104** (1 éq.)	(5 éq.) / $Cu(OTf)_2$ (0,1 éq.)	CH_2Cl_2, i) t.a. 12h ii) reflux 12h	i) -pas de réaction ii) –conversion incomplète -mélange complexe
3	 **104** (1 éq.)	(5 éq.) / $Rh_2(OAc)_4$ (0,1 éq.)	$(CH_2)_2Cl_2$, 50°C 12h	-conversion incomplète -produits observés : 
4	 **104** (1 éq.)	éthylène gaz / $Rh_2(OAc)_4$ (0,1 éq.)	CH_2Cl_2, i) bullage 5 min. / t.a. 12h ii) bullage 15 min / 40°C 12h	i) pas de réaction ii) pas de réaction

5	 **104** (1 éq.)	éthylène gaz / $Rh_2(OAc)_4$ (0,1 éq.)	$(CH_2)_2Cl_2$, bullage 15 min. / 85°C 12h	-conversion totale -mélange complexe

[a] Rendements isolés. [b] Voir partie expérimentale (produit **105**).

Dans un premier temps, nous avons évalué l'aptitude du composé diazo **104** à former le fragment cyclopropane, en utilisant le cyclohexène comme modèle. En comparaison avec l'éthylène, cet alcène présente l'avantage d'être sous forme liquide dans les conditions standard de pression et température. Il est donc plus facile de gérer précisément la quantité de réactif mise en solution. L'utilisation de triflate de cuivre (II) dans le dichlorométhane n'a pas permis d'obtenir le produit désiré (tableau II-6, entrée 2). En revanche, l'acétate de rhodium (II) a catalysé la réaction, et un mélange du produit de cyclopropanation et du produit d'insertion CH a été obtenu. Ce résultat est en accord avec ceux obtenus avec d'autres substrats, pour ce type de transformation[22] (tableau II-6, entrée 3). Finalement, nous avons tenté de remplacer le cyclohexène par l'éthylène, dans le but de former le produit **86**. Les essais réalisés aussi bien dans le dichlorométhane que dans le dichloroéthane à différentes températures, se sont soldés par des échecs (tableau II-6, entrées 4 et 5). Notons que la conversion totale du réactif diazo **104**, observée dans un cas (tableau II-6, entrée 5), laisse supposer que le complexe carbène de rhodium a été formé, mais il est possible que les quantités d'éthylène en solution aient été insuffisantes pour permettre à la réaction de cyclopropanation d'avoir lieu.

L'utilisation de l'acide tétronique comme réactif de départ semblait raisonnable, puisque nous voulions tirer parti de son squelette, pour rapidement aboutir au produit spirocyclique **86**, structuralement proche. La voie d'approche la plus évidente n'est pas toujours la meilleure. A la suite de ces différents échecs, nous avons donc décidé de changer de stratégie.

I.3.2. Formation de la lactone **86** par cyclisation intramoléculaire.

I.3.2.1. Cyclisation intramoléculaire du précurseur acyclique **106**

Nous avons envisagé de former le produit **86** par une réaction de condensation de Claisen[23] intramoléculaire du substrat **106** (schéma II-7). L'acidité des deux protons en position alpha (α) des fonctions esters, devrait être du même ordre de grandeur. Une fois générées, les deux formes anioniques **M-82** et **M-83** pourraient donc être en équilibre. L'énolate d'ester **M-82** ne semble pouvoir réagir que de façon intermoléculaire, alors que la formation de l'énolate **M-83** pourrait engendrer une cyclisation intramoléculaire sur la partie ester éthylique, et donc aboutir au produit **86** dans des conditions de haute dilution.

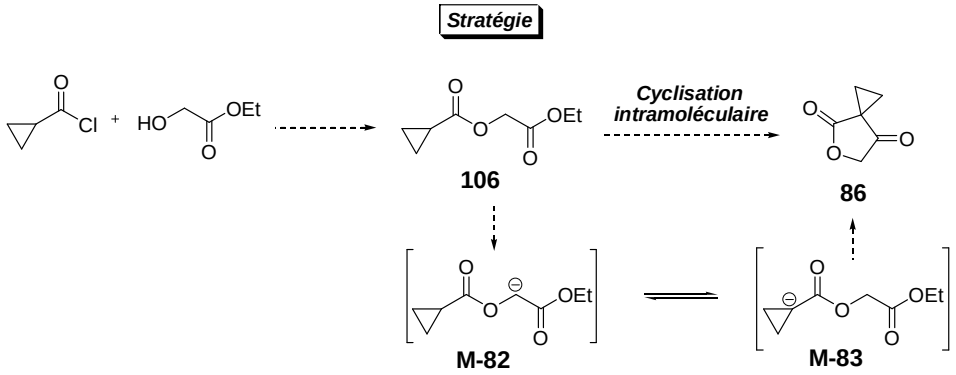
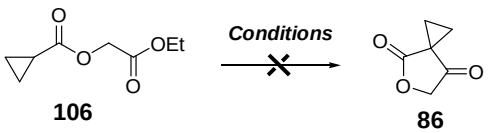
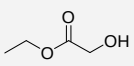
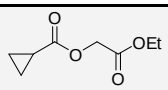
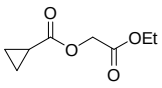
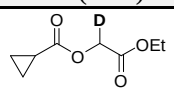
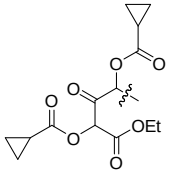


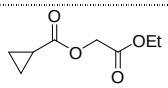
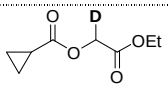
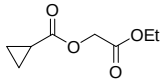
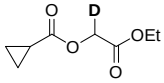
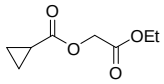
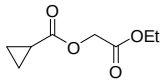
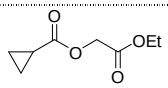
Schéma II-7 : Stratégie pour la formation de **86** par cyclisation intramoléculaire de **106**

Une réaction d'estérification nous a facilement permis de former le composé **106** (tableau II-7, entrée 1). Pour savoir lequel des énolates d'ester **M-82** ou **M-83** se formaient préférentiellement, nous avons réalisé une étude de deutériation. Nous avons utilisé l'amidure de lithium de la diisopropylamine comme base pour effectuer ces tests. Les résultats ont montré que l'anion **M-82** était formé spécifiquement dans ces conditions (tableau II-7, entrées 2-4), puisque l'incorporation du deutérium était régiosélective. Nous espérions que l'augmentation de la température entraînerait un déplacement de l'équilibre entre les deux énolates d'ester, mais cela n'a pas été le cas. En effet, ni le produit deutérié, provenant de l'espèce anionique **M-83**, ni le produit cyclisé **86**, n'ont été observés. Il semble qu'un ou plusieurs produits, issus de la polymérisation de **106**, aient été formés au vu de la nature des massifs observés en spectroscopie RMN du proton.

Tableau II-7 : Essais de formation du produit **86** à partir de **106**.



Entrée	*Réactifs*		*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 (1 éq.)	(1,05 éq.) DIPEA (1,1 éq.)	CH_2Cl_2, 0°C à t.a. 12h	 **106** (73%)
2	 **106** (1 éq.)	i) LDA (1,05 éq.) ii) 20% DCl/D_2O	i) THF, -78°C 1h ii) -78°C	 -trace de dégradation -produit formé ? : 

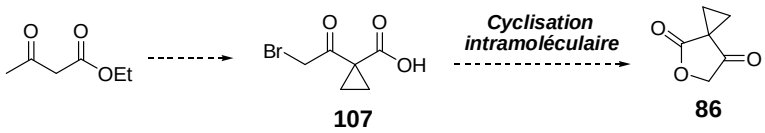
3	 **106** (1 éq.)	i) LDA (1,05 éq.) ii) 20% DCl/D_2O	i) THF, -78 à -40°C 1h ii) -40°C	 -trace de dégradation
4	 **106** (1 éq.)	i) LDA (1,05 éq.) ii) 20% DCl/D_2O	i) THF, -78 à 0°C 1h ii) 0°C	 -trace de dégradation
6	 **106** (1 éq.)	NaH (1,05 éq.)	THF, 0°C à t.a. 12h	-conversion incomplète -pas de produit **86** -traces produits secondaires
7	 **106** (1 éq.)	*t*-BuOK (1,05 éq.)	i) THF, t.a. 12h ii) reflux 12h	-conversion incomplète -pas de produit **86** -traces produits secondaires
8	 **106** (1 éq.)	*t*-BuOK (2,1 éq.)	THF, reflux 12h	-conversion totale -pas de produit **86**

[a] Rendements isolés.

Pour connaître l'influence de la base utilisée sur la régiosélectivité de déprotonation, nous avons engagé le produit **106** avec des bases de nature différente. Cependant le produit désiré **86** n'a pas été obtenu, ni avec l'hydrure de sodium (tableau II-7, entrée 6), ni avec le *tert*-butoxyde de potassium (tableau II-7, entrée 7). Nous avons finalement essayé d'obtenir une cyclisation en formant l'espèce dianionique, par addition de deux équivalents de *t*-BuOK (tableau II-7, entrée 8). Bien que ces conditions aient permis d'obtenir une conversion totale du substrat acyclique **106**, aucune trace du produit désiré **86** n'a été observée.

I.3.2.2. Cyclisation intramoléculaire du précurseur acyclique **107**

La deuxième approche de la synthèse de **86** par cyclisation intramoléculaire, faisait intervenir le précurseur acyclique **107**. Cet acide pourrait être issu de la réaction de cyclopropanation par dialkylation de l'acétoacétate d'éthyle de départ, avec le 1,3-dibromopropane, suivi d'une bromation en position α de la cétone. Finalement la saponification de l'ester éthylique donnerait accès à l'acide **107**.

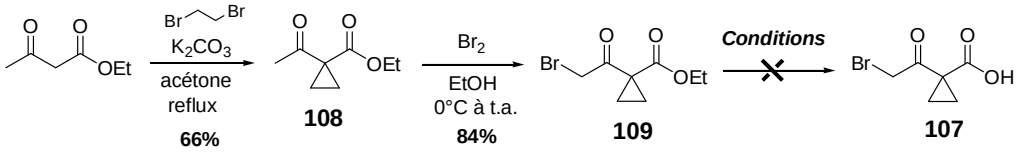


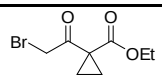
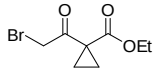
107 **86**

Schéma II-8 : Stratégie pour la formation de **86** par cyclisation intramoléculaire de **107**

L'introduction du fragment cyclopropane au sein de l'acétoacétate d'éthyle a été réalisée grâce aux conditions décrites par le groupe de Taber[24]. L'α-bromation de la cétone **108** a permis d'accéder au dérivé bromé **109** avec un bon rendement (tableau II-8).

Tableau II-8 : Essais de synthèse du précurseur acyclique **107**.

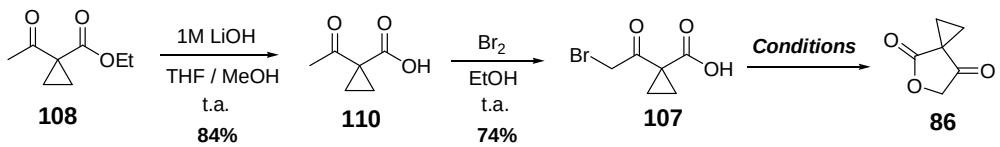


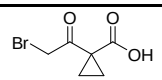
Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*
1	 **109** (1 éq.)	0,5 N NaOH (1,5 éq.)	acétone, t.a. 12h	-conversion incomplète -mélange complexe
2	 **109** (1 éq.)	LiOH (1 éq.)	THF / MeOH / H_20 (3:1:1)	-conversion incomplète -mélange complexe

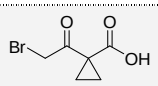
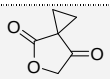
Bien que l'application de cette stratégie à un substrat mono-alkylé ait permis d'effectuer la cyclisation désirée[25], ni l'acide **107**, ni le produit cyclisé **86**, n'ont pu être formés aux cours des tests de saponification (tableau II-8, entrées 1 et 2). Il est probable que la présence de plusieurs sites électrophiles, susceptibles de réagir dans les conditions utilisées, soit une des causes de la formation des mélanges de produits obtenus.

Ces résultats nous ont poussés à modifier la séquence de réaction menant au produit **107** (tableau II-9). La saponification de l'ester **108** permet d'obtenir l'acide correspondant **110** avec un bon rendement. L'étape de bromation pour aboutir au bromure **107** a été réalisée à 74%. La formation tant attendue du produit cyclisé **86** a finalement pu être observée grâce à l'addition lente de l'acide **107** sur un mélange de carbonate de potassium dans le diméthylformamide (tableau II-9, entrée 2). La quantité de base utilisée est un facteur déterminant, puisque lors de la réaction faisant intervenir deux équivalents de carbonate de potassium, aucune trace de la lactone n'a pu être détectée (tableau II-9, entrée 1).

Tableau II-9 : Synthèse du précurseur acyclique **107** et de la lactone **86**.



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 **107** (1 éq.)	K_2CO_3 (2 éq.)	DMF, 0°C à t.a. 1h	-conversion totale -pas de produit **86**

2	 **107** (1 éq.)	K_2CO_3 (1,2 éq.)	DMF, 0°C à t.a. 1h	 **86** (34%)

[a] Rendements isolés.

Etant donné le faible rendement obtenu (34%), nous avons envisagé une dernière variation de cette approche par cyclisation intramoléculaire.

I.3.2.3. Cyclisation intramoléculaire du précurseur acyclique **M-84**

Nous avons voulu réaliser une réaction de cyclisation intramoléculaire inverse en comparaison avec la méthode de formation de **86** qui vient d'être présentée (schéma II-9). Ainsi, l'alcool **M-84** pourrait subir une estérification intramoléculaire pour aboutir au produit cyclisé **86**. La fonction alcool en position α de la cétone, proviendrait soit du dérivé bromé correspondant **M-85**, soit de la cétone **108** après une réaction d'α-hydroxylation.

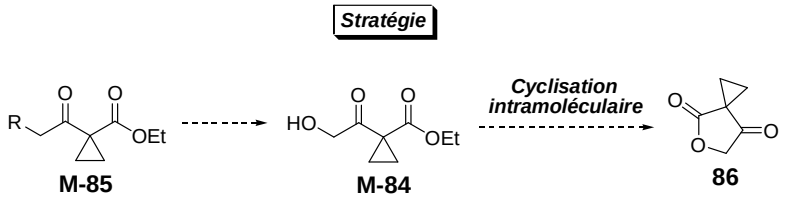
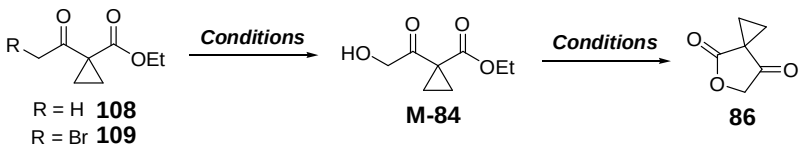


Schéma II-9 : Stratégie pour la formation de **86** par cyclisation intramoléculaire de **M-84**

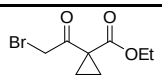
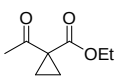
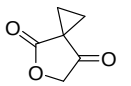
Nous avons donc utilisé les substrats de départ **108** (R=H) et **109** (R=Br), pour essayer de valider cette approche. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau II-10.

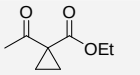
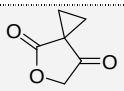
Tableau II-10 : Synthèse du précurseur acyclique **107**.



R = H **108**
R = Br **109**

M-84

Entrée	*Réactifs*		*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 **109** (1 éq.)	(1,5 éq.)	MeOH, reflux 12h	-conversion totale -mélange complexe
2	 **108** (1 éq.)	$PhI(OCOCF_3)_2$ **111** (2 éq.) / TFA (2 éq.)	CH_3CN / H_2O, reflux 7h	-conversion incomplète  **86** (traces)

3	 **108** (1 éq.)	$PhI(OCOCF_3)_2$ **111** (2 éq.) / TFA (4 éq.)	CH_3CN / H_2O, reflux 2h	 **86** (25%)

[a] Rendements isolés. [b] Voir partie expérimentale (produit **111**).

La transformation d'une cétone α-bromée en α-hydroxycétone, par substitution du brome par un hydroxyle, est une méthode de choix pour nos besoins. Cependant, l'application des conditions réactionnelles décrites[26], ne nous a pas permis d'obtenir l'alcool **M-84** désiré à partir du bromure **109** (tableau II-10, entrée 1). Nombreuses sont les méthodes d'α-hydroxylation de dérivés carbonylés à avoir été rapportées dans la littérature[27]. Elles sont, pour la majorité, conduites en présence de bases, or nous craignions que notre substrat ne tolère pas ces conditions. Nous avons donc opté pour une méthode utilisant un milieu acide, pour tenter de former le précurseur acyclique **M-84**[28]. L'utilisation d'un oxydant à base d'iode hypervalent **111** en milieu acide et en présence d'eau, a généré des traces de produit cyclisé **86** (tableau II-10, entrée 2). Il semble que le produit hydroxylé ait directement cyclisé en présence d'acide trifluoroacétique, car aucune trace de l'intermédiaire **M-84** n'a pu être récupérée. Une simple modification de la quantité d'acide et du temps de réaction nous a permis de former le produit **86**, avec un rendement de 25% (tableau II-10, entrée 3). Notons qu'une mise au point de ces conditions réactionnelles aurait probablement permis d'augmenter le rendement, mais la nécessité de valider la stratégie faisant intervenir **86** dans la réaction de Shapiro était plus urgente.

Nous avons donc mis au point deux voies de synthèse différentes pour former le produit spirocyclique **86** (tableau II-10).

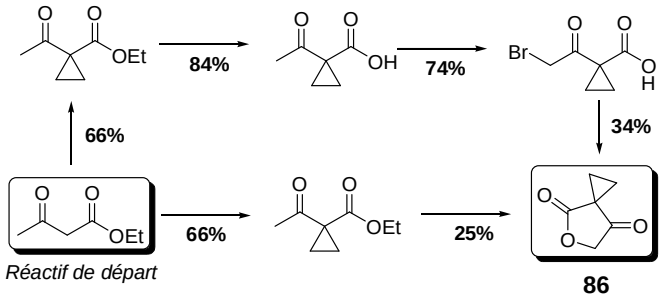


Schéma II-10 : Deux synthèses permettant de former **86**

La première nécessite quatre étapes à partir de l'acétoacétate d'éthyle commercial (rendement global de 14%). La deuxième permet d'accéder en deux étapes au produit désiré (rendement global de 17%).

I.4. Utilisation des électrophiles M-24 et 86 pour obtenir le précurseur M-21 de la cyclisation cationique.

I.4.1. Réactivité du dérivé cyclopropane avec les organocuprates mixtes

Pour rappel, voici les différentes étapes de la réaction de Shapiro, qui nous permettrait de former l'oléfine **M-88** à partir des deux électrophiles **M-24** et **86** (schéma II-11).

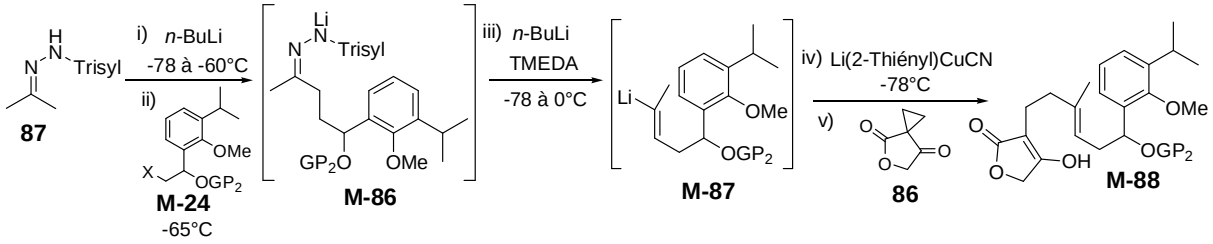


Schéma II-11 : Formation de l'oléfine **M-88** par la réaction de Shapiro

L'oléfine (*E*)-**M-88**, dérivée de l'acide tétronique, pourrait donc être obtenue par couplage de l'organocuprate, généré par transmétallation entre le vinyllithien **M-87** et le réactif Li(2-thiényl)CuCN, avec l'électrophile **86**. Le composé lithié **M-87** proviendrait, quant à lui, de la décomposition thermique de l'intermédiaire **M-86**, lui-même formé par alkylation de la trisylhydrazone **87** avec l'iodure **M-24**.

Bien que l'ouverture d'un dérivé structuralement proche de l'époxyde **86** ait été rapportée (schéma II-2), nous avons testé une réaction faisant intervenir un organocuprate mixte, obtenu à partir du même réactif utilisé par Corey (Li(2-thiényl)CuCN) **113**. La particularité de ce type d'organocuprate réside dans l'utilisation d'un fragment non transférable qui est, dans ce cas, l'hétérocycle 2-thiényle permettant d'éviter la perte de matière.

La réaction entre le substrat **86** et l'organocuprate, dérivé du *n*-butyllithium, nous a permis d'obtenir le produit d'ouverture **112** avec un rendement de 55% (schéma II-12).

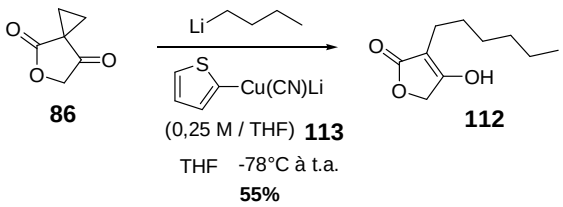


Schéma II-12 : Formation du produit **112** par ouverture de l'époxyde **86** avec un organocuprate

Le réactif de transmétallation Li(2-thiényl)CuCN **113** a été préparé sous forme d'une solution à 0,25 M dans le tétrahydrofurane[29] et pouvait être conservé plusieurs jours à -10°C.

Ce résultat nous a invité à tenter la séquence réactionnelle de Shapiro avec les deux électrophiles **M-24** et **86**.

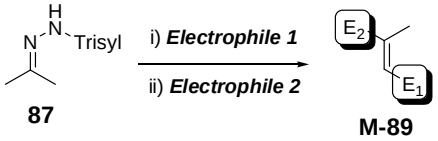
I.4.2. Réaction de Shapiro – utilisation d'électrophiles simplifiés

Pour nous familiariser avec la réaction, des électrophiles non fonctionnalisés ont tout d'abord été utilisés. En effet, beaucoup de transformations successives ont lieu au cours de la réaction de Shapiro. Le contrôle de la température, l'observation de la variation des couleurs ou encore l'évolution

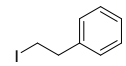
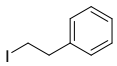
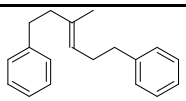
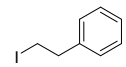
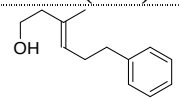
du dégagement d'azote sont des paramètres qui doivent être bien gérés pour que cette réaction capricieuse donne de bons résultats.

Les résultats des essais de formation d'oléfine *E* sont présentés dans le tableau II-11.

Tableau II-11 : Utilisation d'électrophiles simplifiés pour tester la formation d'oléfine.



87 **M-89**

Entrée	*Réactifs*		*Conditions*	*Résultats*[a]
1	E_1 :  **114**[b] (0,95 éq.)	E_2 :  **114**[b] (1 éq.)	voir schéma II-11	 **115** (41%)
2	E_1 :  **114**[b] (0,95 éq.)	E_2 : (3,5 éq.)	voir schéma II-11[c]	 **116** (57%)

[a] Rendements isolés. [b] Voir partie expérimentale (produit **114**).[c] Dans ce cas, le vinyllithien a directement été piégé par de l'oxyde d'éthylène.

L'utilisation des conditions de couplage de Shapiro nous a permis d'obtenir les oléfines **115** et **116**, avec des rendements de 41% et 57% respectivement (tableau II-11, entrées 1 et 2). Il est important de signaler qu'aucune trace de l'alcène de stéréochimie *Z* n'a pu être détectée (RMN ^{1}H)

La formation de l'alcool **116**, issu de l'addition du vinyllithien sur l'oxyde d'éthylène, avait pour but de proposer une alternative à l'utilisation du composé spirocyclique **86**, si son introduction s'avérait problématique. En effet, on peut imaginer former l'oléfine **M-90** par la réaction de Shapiro entre le substrat **M-24** et de l'oxyde d'éthylène (schéma II-13).

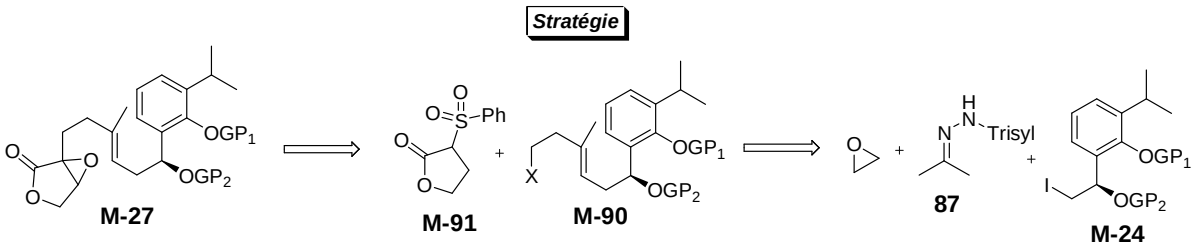


Schéma II-13 : Stratégie alternative faisant intervenir l'intermédiaire **M-90**

Ensuite l'alkylation du composé **M-90** par la lactone **M-91**, suivie d'une élimination thermique du groupement sulfonyle, engendrerait la formation d'un dérivé buténolide[30], précurseur de l'intermédiaire acyclique **M-27**.

I.4.3. Réaction de Shapiro – utilisation d'électrophiles fonctionnalisés

Lors de notre premier essai de formation de l'oléfine **M-88**, nous avons utilisé le dérivé iodé **91** dont la fonction alcool était protégée par un groupement silylé (-TES) (schéma II-14).

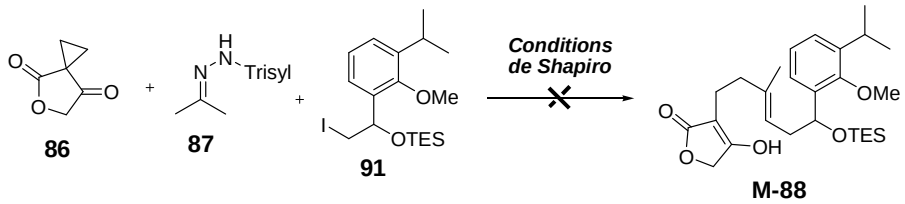
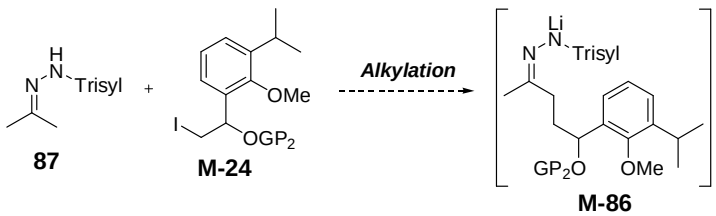


Schéma II-14 : Essais de formation de l'oléfine **M-88** grâce à la réaction de Shapiro

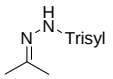
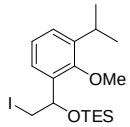
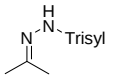
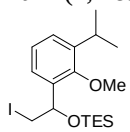
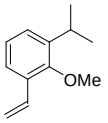
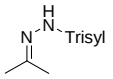
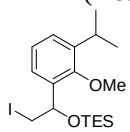
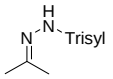
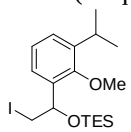
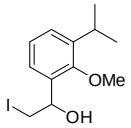
Malheureusement, aucune trace du proton vinylique, pouvant attester de la formation d'une double liaison, n'a été observée. Un mélange complexe de produits a été généré lors des deux essais que nous avons réalisés avec ces substrats.

L'une des difficultés liées à ce type de réaction multi-étapes, est de savoir quelle partie de la séquence est limitante. Nous avons donc décidé de décortiquer la réaction étape par étape, en commençant par le couplage entre le dérivé d'hydrazone **87** et le premier électrophile iodé **M-24** (tableau II-12).

Tableau II-12 : Essais de couplage entre **87** et **M-24**



Entrée	*Réactifs*		*Conditions*	*Résultats*[a]
1	**87** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (2,2 éq.) **114** (0,9 éq.) ii) 1N HCl	i) DME, -78 à -65°C 1h ii) -65°C à t.a.	-conversion totale (CCM) : **117** (77%)
2	**87** (1 éq.)	*n*-BuLi (2,1 éq.) **94** (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 4h	-pas de réaction
3	**87** (1 éq.)	*n*-BuLi (2,1 éq.) **94** (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 12h	-pas de réaction

4	 **87** (1 éq.)	*n*-BuLi (2,1 éq.)  **91** (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 12h	-pas de réaction
5	 **87** (1 éq.)	*n*-BuLi (2,1 éq.)  **91** (0,95 éq.)	i) DME, -78 à t.a. 12h	-pas de couplage : -produit formé :  **90**[b]
6	 **87** (1 éq.)	*n*-BuLi (2,1 éq.) / TMEDA (1 éq.)  **91** (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 12h	-pas de réaction
7	 **87** (1 éq.)	*n*-BuLi (2,1 éq.) / HMPA (2 éq.)  **91** (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 12h	-pas de couplabe -produit formé :  **92**[b]

[a] Rendements isolés. [b] Rendement non déterminé.

Dans un premier temps, nous avons voulu nous assurer du couplage entre de dérivé hydrazone **87** et l'halogénure d'alkyle modèle **114** (tableau II-12, entré 1). Après vérification de la formation de l'intermédiaire dérivé de **M-86** (suivi par CCM), une hydrolyse acide a été réalisée. La cétone isolée, provenant de la dégradation du noyau trisylhydrazone, atteste de la réussite du couplage entre ces deux composés.

Nous pensions qu'un des problèmes ne permettant pas de former l'alcène désiré **M-88**, pouvait provenir de la fragilité du groupement –OTES dans les conditions basiques utilisées. Ainsi, nous avons effectué des tests de couplage avec le dérivé iodé **94**, dont l'alcool était protégé par un groupe –TBS plus robuste. A notre grande surprise, lorsque nous avons soumis les substrats aux conditions de couplage de Shapiro, les produits de départ ont été récupérés inchangés, indépendamment du temps de réaction (tableau II-12, entrées 2 et 3). Il semble donc que la première étape de la séquence réactionnelle pose des problèmes.

Si l'on s'intéresse de plus près à la réaction d'alkylation entre l'organolithien, généré à partir de la trisylhydrazone **94**, et l'iodure **M-24**, on peut se poser la question de l'accessibilité des deux sites réactionnels (schéma II-15). Les organolithiens sont connus pour former des agrégats[31]. Le degré d'agrégation varie en fonction de la taille des substituants –R (dans RLi) et des espèces coordinantes présentes dans le milieu. En effet, il a été montré que l'augmentation du volume du groupement R[32] et la présence de groupement chélatant interne à l'organolithien[33], entraînent une diminution du degré d'agrégation. Appliqué à notre substrat, on peut supposer que le dérivé lithié **M-92** est obtenu sous forme d'un agrégat possédant un faible degré d'agrégation. Malgré tout, l'encombrement stérique lié à

la formation d'un agrégat, engendre une accessibilité réduite du site de réaction de **M-92** (schéma II-15). De plus l'introduction d'un groupement (-$OSiR_3$) volumineux, en position benzylique dans **M-24**, engendre probablement un encombrement stérique trop important pour permettre l'approche des deux entités, et donc la formation de la liaison C-C désirée au sein de l'intermédiaire **M-86** (tableau II-12).

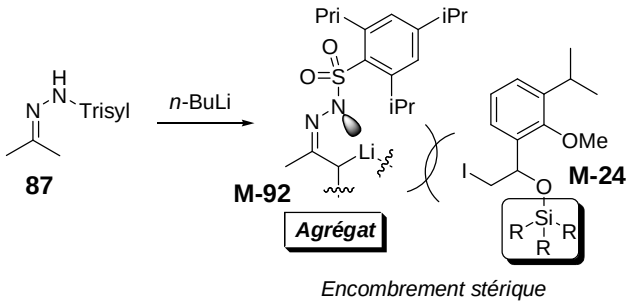


Schéma II-15 : Influence supposée de l'encombrement stérique sur le couplage entre **M-92** et **M-24**

Compte tenu de cette hypothèse, nous avons d'abord réduit la taille du groupement silylé en utilisant le dérivé iodé **91**, mais cette modification n'a pas permis de former le produit de couplage **M-86** (tableau II-12, entrée 4). Lorsque la réaction a été conduite à température ambiante, seul l'alcène **90** a pu être obtenu (tableau II-12, entrée 5). Ce dernier a probablement été formé par une séquence d'échange iode/lithium, suivi d'une β-élimination.

Sachant qu'en règle générale, plus le degré d'agrégation est faible, plus l'organolithien sera réactif[34], nous avons tenté d'obtenir le produit couplé par addition de différents additifs coordinants. Cependant, ni l'ajout de TMEDA (tableau II-12, entrée 6), ni l'utilisation d'HMPA (tableau II-12, entrée 7), n'a permis de former la liaison C-C désirée.

Pour évaluer la nature et la taille du groupement toléré en position benzylique de l'iodure **M-24**, nous avons décidé de réaliser une étude en introduisant des fragments différents dans cette position. Nous avons donc commencé par synthétiser divers électrophiles (schéma II-16).

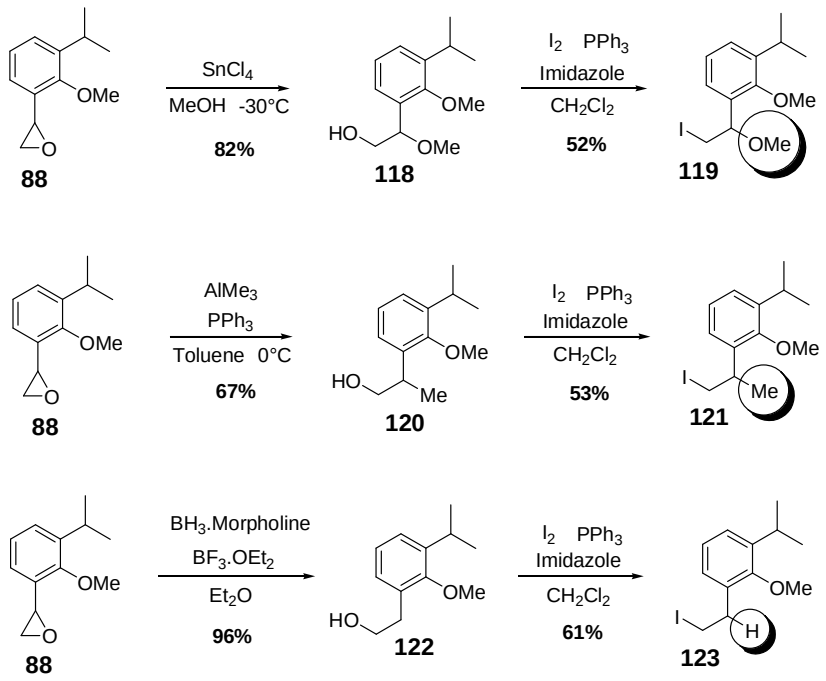
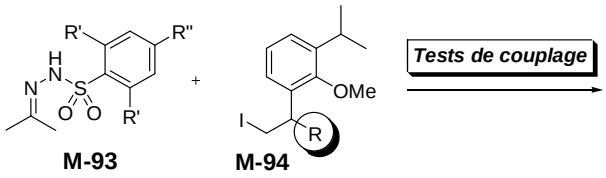


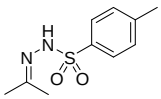
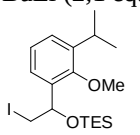
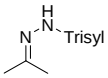
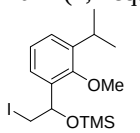
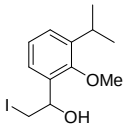
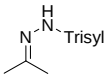
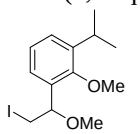
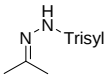
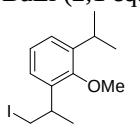
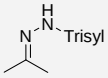
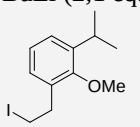
Schéma II-16 : Synthèse des dérivés de **M-24** comportant des groupements de nature et de taille différentes en position benzylique

Nous sommes partis de l'époxyde **88** dont nous maîtrisions la synthèse. Les différents composés iodés ont été obtenus par ouverture de l'époxyde avec différents types de nucléophiles, suivie d'une substitution du groupement hydroxyle par un iodure en utilisant des conditions classiques. Ainsi, l'alcool **118** a été obtenu par ouverture de l'époxyde **88** avec du méthanol, catalysé par le tétrachlorure d'étain (IV)[35]. L'utilisation des conditions décrites par Schneider[36], a donné accès au composé **120**, par introduction d'un groupe méthyle avec du triméthylaluminium. C'est la formation de l'alcool **122**, qui s'est avérée la plus difficile. En effet, ni les conditions de Ley[37], ni celles décrites par Dragovich[38], n'ont permis d'ouvrir l'époxyde régiosélectivement. Seule l'utilisation d'une quantité équimolaire d'un mélange $BF_3.OEt_2$ / BH_3.Morpholine[39], nous a donné accès au produit désiré **122** avec un excellent rendement.

Une fois les différents électrophiles en notre possession, nous n'avions plus qu'à les engager dans le couplage de Shapiro (tableau II-13).

Tableau II-13 : Influence de la nature du groupement -R dans **M-94** sur le couplage de Shapiro



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	n-BuLi (2,1 éq.)  **124**[b] (1 éq.)  **91** (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 12h	-pas de couplage
2	n-BuLi (2,1 éq.)  **87** (1 éq.)  **93** (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 4h	-pas de couplage -produit formé :  **92**[c]
3	n-BuLi (2,1 éq.)  **87** (1 éq.)  **119** (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 12h / t.a. 4h	-pas de réaction
4	n-BuLi (2,1 éq.)  **87** (1 éq.)  **121** (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 12h / t.a. 4h	-pas de réaction
5	n-BuLi (2,1 éq.)  **87** (1 éq.)  **123** (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 12h ii) n-BuLi (1,1éq.) / TMEDA (3,5 éq.), -78°C à 0°C iii) 0°C à t.a. 1h iv) reflux 12h	i) formation du produit couplé **M-86**[d] ii) pas de formation du vinyllithien **M-87**[d]

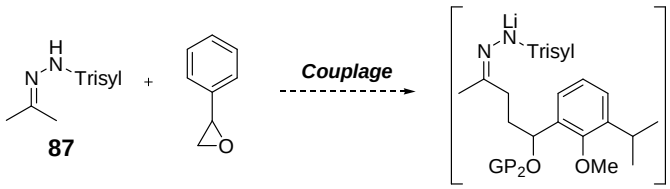
[a] Rendements isolés. [b] Voir partie expérimentale (produit **124**). [c] Rendement non déterminé. [d] Voir schéma II-11.

Dans le but de réduire l'encombrement stérique au sein de l'organolithien **M-92** (schéma II-15), nous avons dans un premier temps utilisé la tosylhydrazone **124**, dans laquelle les positions *ortho* ne sont pas substituées (R'=H et R''=Me) (tableau II-13, entrée 1). Malheureusement, aucune trace de produit de couplage n'a été observée. Nous avons ensuite engagé le dérivé iodé **93** (R=OTMS), mais la seule réactivité constatée était la déprotection du groupement silylé (tableau II-13, entrée 2). L'utilisation des substrats **119** (R=OMe) et **121** (R=Me) n'ont pas permis d'obtenir le produit de couplage (schéma II-13, entrées 3 et 4). Finalement, lorsque l'iodure **123** (R=H) a été testé, une conversion totale en produit couplé **M-86** a été observée. Nous l'avons immédiatement engagé dans

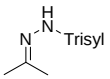
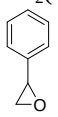
l'étape suivante de décomposition thermique, afin de savoir si la formation du *Z*-vinyllithien **M-87** (schéma II-11) était possible avec ce substrat. La deuxième déprotonation par le *n*-butyllithium semble avoir eu lieu, si l'on en croit le changement de coloration observé. Malheureusement, même des conditions de chauffage à reflux, n'ont pas permis à la décomposition du fragment -N=N-trisyle d'avoir lieu.

Pour tenter de résoudre ce problème, nous avons décidé d'utiliser d'autres types d'électrophiles (tableau II-14). L'utilisation d'un époxyde semble être une alternative de choix, puisque son ouverture permettrait d'obtenir l'intermédiaire **M-86** (GP_2=Li) dont la position benzylique est oxydée.

Tableau II-14 : Couplage avec un époxyde comme électrophile



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	**87** (1 éq.) + *n*-BuLi (2,1 éq.) + (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 1h	-conversion incomplète -traces du produit couplé
2	**87** (1 éq.) + *n*-BuLi (2,1 éq.) / $TiCl_4$ (1 éq.) + (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 1h	-polymérisation de l'oxyde de styrène
3	**87** (1 éq.) + *n*-BuLi (2,1 éq.) / $SnCl_4$ (1 éq.) + (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 1h	-polymérisation de l'oxyde de styrène
4	**87** (1 éq.) + *n*-BuLi (2,1 éq.) / $BF_3.OEt_2$(1 éq.) + (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 1h	-produit formé : **125**[b]

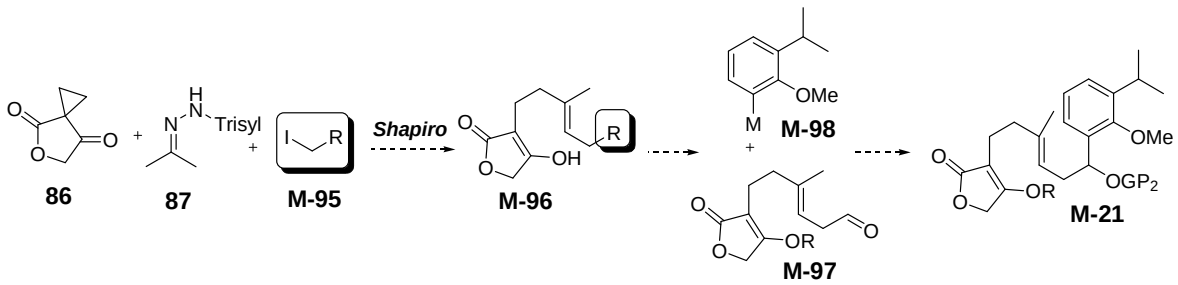
5	 **87** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (2,1 éq.) / $BF_3.OEt_2$(1 éq.)  (0,95 éq.) ii) n-BuLi (1,1 éq.) / TMEDA (3,5 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 1h ii) 0°Cà t.a. 12h	-produit de couplage formé -pas de décomposition thermique

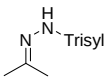
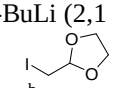
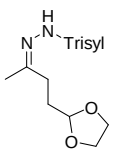
[a] Rendements isolés. [b] Rendement non déterminé.

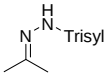
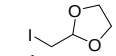
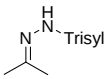
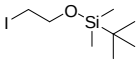
Le premier essai de couplage, faisant intervenir l'oxyde de styrène, n'était pas concluant puisque la conversion en produit couplé était faible (tableau II-14, entrée 1). Nous avons donc envisagé d'accroître la réactivité du système en activant le fragment oxirane par un acide de Lewis. L'utilisation du tétrachlorure de titane (IV) (tableau II-14, entrée 2) ou encore du tétrachlorure d'étain (IV) (tableau II-14, entrée 3) a entraîné une polymérisation de l'oxyde de styrène, avant de pouvoir l'injecter dans le milieu réactionnel, même lorsque ce mélange était préparé à -78°C. Par contre, le produit de couplage a été obtenu lorsque $BF_3.OEt_2$ était utilisé comme activateur (tableau II-14, entrée 4). En effet, le produit de couplage **125** a pu être isolé et caractérisé. Malheureusement, les conditions de formation du vinyllithien testées n'ont pas permis d'observer la décomposition thermique de la trisylhydrazone (tableau II-14, entrée 5).

Nous nous sommes finalement repliés sur des électrophiles structuralement différents du dérivé aromatique **M-94** (tableau II-13). Le couplage entre la trisylhydrazone **87** et l'iodure **M-95** conduirait à l'intermédiaire **M-96**. Le choix d'un groupement –R précurseur de la fonction aldéhyde, nous permettrait de le transformer en oléfine **M-21**, par addition de l'espèce organométallique **M-98** sur l'aldéhyde **M-97** (tableau II-15).

Tableau II-15 : Couplage avec iodure **M-95** possédant un fragment –R précurseur d'aldéhyde



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 **87** (1 éq.)	*n*-BuLi (2,1 éq.)  **126**[b] (0,95 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 1h	-conversion totale -produit formé :  **127**[d]

2	 **87** (1 éq.)	*n*-BuLi (2,1 éq.)  **126**[b] (0,95 éq.) ii) n-BuLi (1,1 éq.) / TMEDA (3,5 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 1h ii) 0°C à t.a. 12h / reflux 12h	-produit de couplage formé -pas de décomposition thermique
3	 **87** (1 éq.)	*n*-BuLi (2,1 éq.)  **128**[c] (0,95 éq.) ii) n-BuLi (1,1 éq.) / TMEDA (3,5 éq.)	i) DME, -78 à -65°C 1h ii) 0°C à t.a. 12h	-produit de couplage formé -pas de décomposition thermique

[a] Rendements isolés. [b] Voir partie expérimentale (produit **126**). [c] Voir partie expérimentale (produit **128**). [d] Rendement non déterminé.

L'iodure **126** a été introduit avec succès lors du couplage avec **87** (tableau II-15, entrée 1). A nouveau, les essais de décomposition thermique se sont soldés par des échecs malgré un chauffage à reflux du milieu réactionnel (tableau II-15, entrée 2). Nous avons observé le même résultat négatif lorsque l'iodoalcool protégé **128** a été utilisé (tableau II-15, entrée 3).

Ces résultats pourraient s'expliquer par la grande stabilité des organolithiens intermédiaires, qui dans les conditions de décomposition thermique ne se fragmentent pas. Il est probable que la présence d'un groupement coordinant au sein des électrophiles introduits, engendre la formation de complexes de lithium très stables **M-99**, **M-100** et **M-101** (schéma II-17).

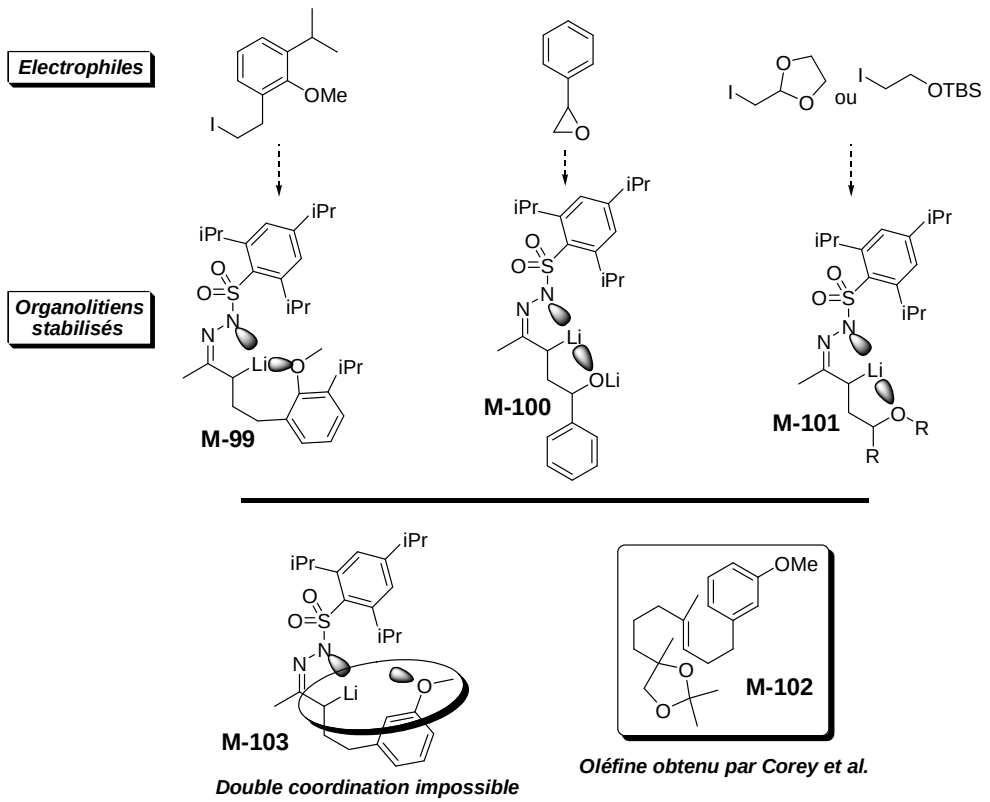


Schéma II-17 : Hypothèse de formation des complexes stables **M-99**, **M-100** et **M-101**.

En effet, seule l'utilisation de l'iodure **114**, dépourvu d'hétéroatomes coordinants, nous a permis d'observer la formation de l'oléfine désirée (tableau II-11). Corey a pourtant rapporté la formation de l'oléfine **M-102**, possédant un noyau aromatique dérivé de la *méta*-anisidine. Cependant, si on considère l'intermédiaire **M-103** formé au cours de la réaction de Shapiro, on constate que dans ce cas, la coordination de l'atome de lithium par le groupement méthoxy est peu probable compte tenu de l'éloignement de ces deux entités.

Au final, malgré tous les efforts déployés pour cette approche, nous avons dû envisager une nouvelle stratégie de synthèse.

II. Deuxième stratégie de synthèse du (-)-triptolide 1

II.1. Analyse rétrosynthétique des intermédiaires clefs M-21 et M-27

Suite à l'échec de notre première stratégie de synthèse faisant intervenir la réaction de Shapiro, nous avons dû mettre au point une nouvelle rétrosynthèse pouvant mener aux intermédiaires acycliques **M-21** et **M-27** (schéma II-18).

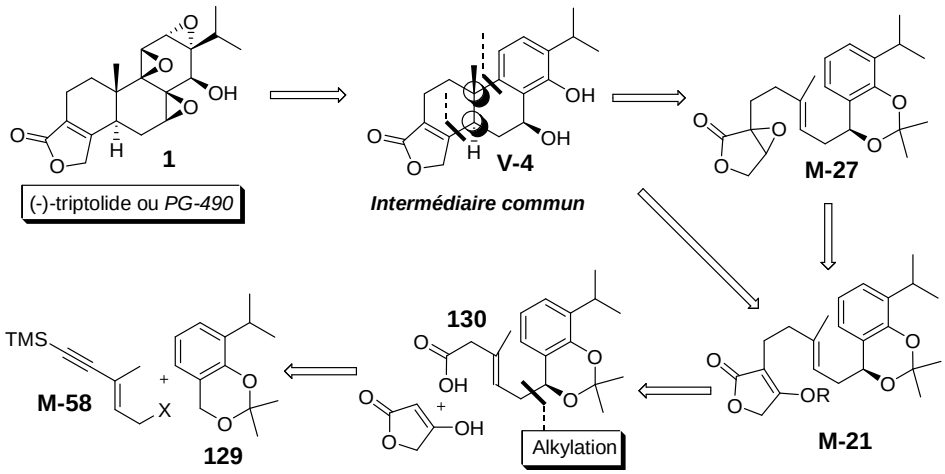


Schéma II-18 : Formation de **M-21** à partir d'une étape clef de couplage entre **129** et **M-58**

L'intermédiaire acyclique **M-21**, serait formé par couplage entre l'acide tétronique et l'acide **130**, qui pourrait être obtenu par alkylation de la position benzylique du composé **129** avec l'halogénure allylique **M-58**. Bien que cette nouvelle stratégie soit moins convergente que l'approche étudiée précédemment, elle devrait nous permettre d'accéder plus facilement aux intermédiaires clefs **M-21** et **M-27**, afin de pouvoir vérifier la faisabilité d'une cyclisation cationique en cascade (CCC).

Pour mettre au point cette nouvelle stratégie de synthèse, nous nous sommes appuyés sur les travaux des groupes de Yang[40] et de Azzena[41] (schéma II-19). Yang a en effet utilisé le dérivé aromatique **129** pour aboutir à l'alcool allylique **M-105**, par l'intermédiaire d'un organocuprate mixte **M-104** réagissant sur le 2-méthyl-2-vinyloxirane, suivant la méthode décrite par Lipschutz[42]. D'autre

part, Azzena a montré la possibilité d'introduire des halogénures d'alkyle en position benzylique d'un dérivé de l'*ortho*-anisidine **M-106**, par alkylation de l'organolithien généré.

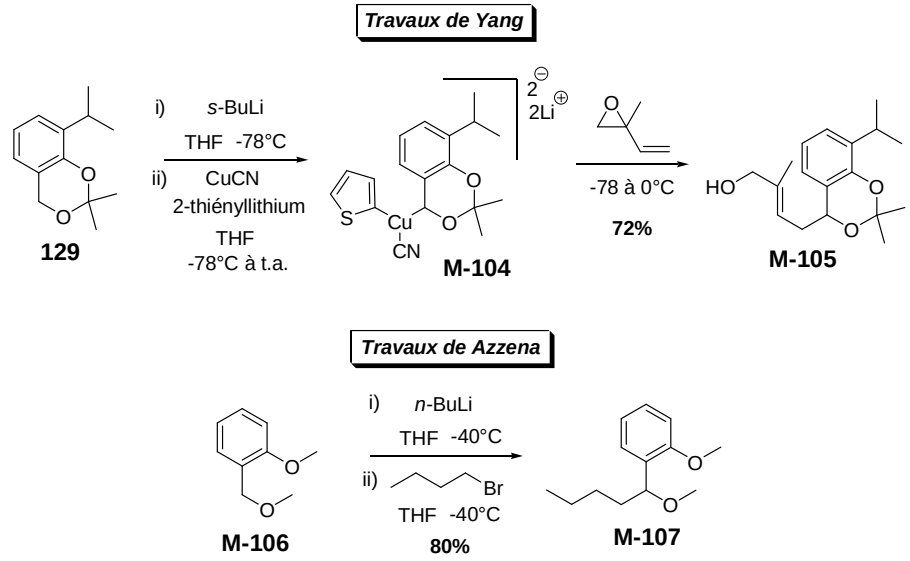


Schéma II-19 : Travaux décrivant des alkylations en position benzylique

Ces résultats nous ont donc conduits à essayer le couplage entre les deux substrats **129** et **M-58**, par alkylation de l'organolithien en position benzylique (schéma II-18). Une alkylation stéréosélective, de l'organolithien généré à partir de **129**, permettrait de contrôler la stéréochimie du centre asymétrique de **130**, ce dernier pouvant induire la configuration absolue de la jonction de cycle A/B au cours de la CCC.[43].

II.2. Etude du couplage faisant intervenir le composé 129

II.2.1. Synthèse de **129** et tests préliminaires

Ayant en notre possession les dérivés chlorés **21** et bromé **25** du composé **M-58** (tableau I-10), nous nous sommes attelés à la synthèse du produit **129** (schéma II-20). La protection du diol **131** sous forme d'un groupement acétonide, obtenu par réduction de l'aldéhyde **73**, nous a permis de former l'intermédiaire **129** de façon efficace.

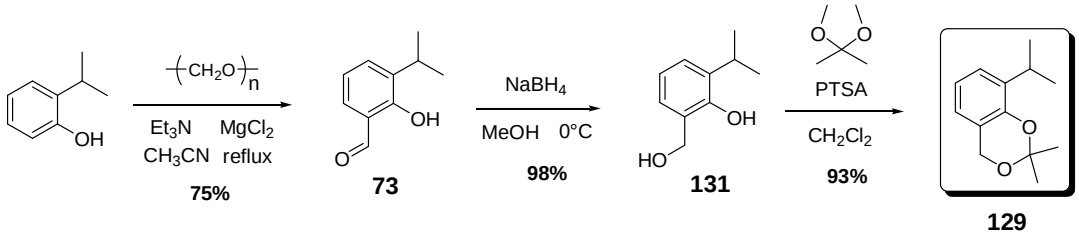
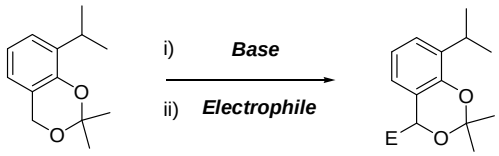


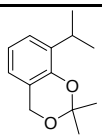
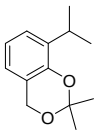
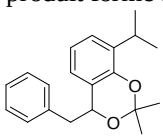
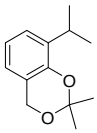
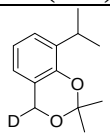
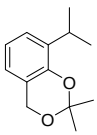
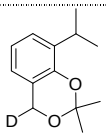
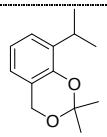
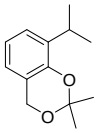
Schéma II-20 : Synthèse de **129**

L'étape suivante consistait donc à tester le couplage entre ces deux substrats (tableau II-16). Nous avons, dans un premier temps, essayé de déterminer les meilleures conditions de déprotonation de la position benzylique.

Tableau II-16 : Essais préliminaires de couplage avec **129**



129 **M-108**

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 **129** (1 éq.)	i) LiHMDS (1,1 éq.) ii) BnBr (1,05 éq.)	i) THF, -78°C 30 min. ii) -78°C à t.a. 12h	-pas de réaction
2	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii) BnBr (1,05 éq.)	i) THF, -78°C 30 min. ii) -78°C 1h	-conversion totale -produit formé :  **132** (20%)
3	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii) D_2O (excès)	i) THF, -78°C 30 min. ii) -78°C	 74% d'incorporation de deutérium
4	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii) D_2O (excès)	i) THF, -78°C 30 min. ii) -45°C	 100% d'incorporation de deutérium -début de dégradation
5	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii) D_2O (excès)	i) THF, -78°C 30 min. ii) 0°C	-forte dégradation
6	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii) D_2O (excès)	i) Et_2O, -78°C 30 min. 1- ii) -78°C 2- ii) -45°C 3- ii) 0°C	1) pas d'incorporation de deuterium 2) traces d'incorporation 3) dégradation

[a] Rendements isolés.

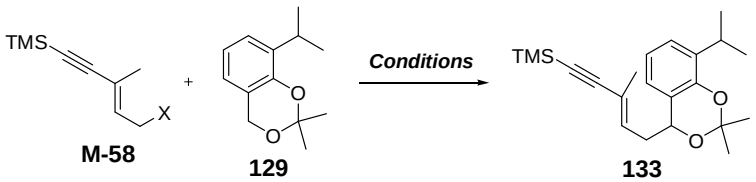
Les premières conditions réactionnelles testées faisaient intervenir le LiHMDS comme base et le bromure de benzyle en tant qu'électrophile (tableau II-16, entrée 1). Il semble que dans ce cas, l'absence de transformation soit due à une réactivité trop faible entre la base et l'un des protons acides de la position benzylique. Par conséquent, nous avons utilisé une base possédant un pKa plus élevé. Le produit de couplage **132** a bien été isolé lorsque la *n*-butyllithium était utilisée, mais avec un faible rendement (tableau II-16, entrée 2). Nous avons donc décidé d'étudier l'influence de la température et du solvant sur la formation de l'organolithien désiré. Nous avons débuté cette étude en faisant réagir le substrat **129** avec le *n*-butyllithium dans le tétrahydrofurane. Après 30 minutes d'agitation à -78°C, de l'eau deutérié a été ajoutée. Dans ce cas, 74% de produit deutérié était récupéré (tableau II-16, entrée 3). Lorsque la même réaction a été conduite à -45°C, l'incorporation du deutérium atteignait 100%, mais une dégradation du produit **129** était également obtenu (tableau II-16, entrée 4). Finalement, nous avons observé une forte dégradation quand la température du milieu réactionnel était de 0°C (tableau II-16, entrée 5). L'utilisation de l'éther diéthylique à la place du tétrahydrofurane n'a pas permis d'améliorer les résultats, puisque entre -78°C et -45°C, la réaction de déprotonation était quasi nulle, et à 0°C une dégradation du composé **129** avait lieu (tableau II-16, entrée 6).

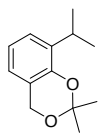
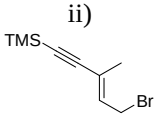
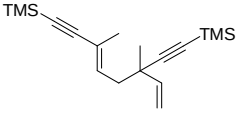
Compte tenu de ces résultats, nous avons choisi d'essayer le couplage entre **129** et **M-58** dans le tétrahydrofurane, à une température de -65°C, conditions qui devaient apporter un bon compromis entre efficacité de déprotonation et absence de dégradation.

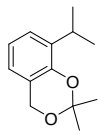
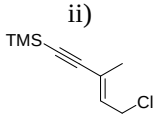
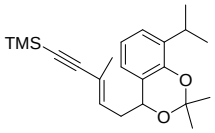
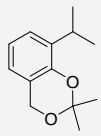
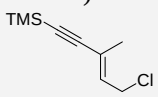
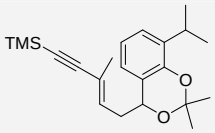
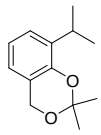
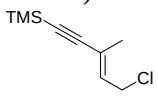
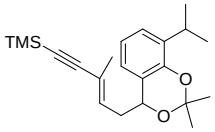
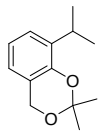
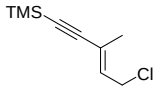
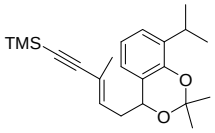
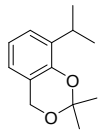
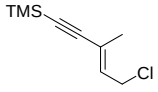
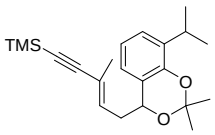
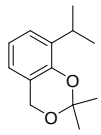
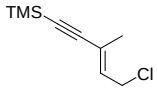
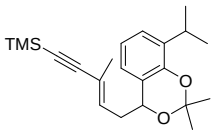
II.2.2. Influence de la nature de l'halogénure **M-58**, de la température et de l'échelle de quantité, sur la formation de **133**

Voici les résultats obtenus lors des essais de couplage entre les deux substrats **129** et **M-58** (tableau II-17).

Tableau II-17 : Réaction d'alkylation entre **129** et **M-58**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 **129** (1 éq.) + i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii)  **25** (1,05 éq.)	i) THF, -78°C ii) THF, -78°C, 15 min	-conversion incomplète -pas de produit **133** -mélange complexe -produit caractérisé :  **134**[b]

2	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii)  **21** (1,05 éq.)	i) THF, -78°C ii) THF, -78°C, 15 min	-reste traces de **129**  **133** (27%)
3	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii)  **21** (1,05 éq.)	i) THF, -78 à -65°C ii) THF, -78°C, 15 min	 **133** (44%)
4	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii)  **21** (1,2 éq.)	i) THF, -78 à -65°C ii) THF, -95°C, 30 min	 **133** (19%)
5	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii)  **21** (1,05 éq.)	i) THF, -78 à -65°C ii) THF, -60°C, 15 min	 **133** (39%)
6	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii)  **21** (1,5 éq.)	i) THF, -78°C ii) THF, -78°C, 15 min	 **133** (41%)
7	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii)  **21** (1,2 éq.)	i) THF, -78 à -65°C ii) THF, -78°C, 15 min	-réaction sur 10 mmol.  **133** (33%)

[a] Rendements isolés. [b] Rendement non déterminé.

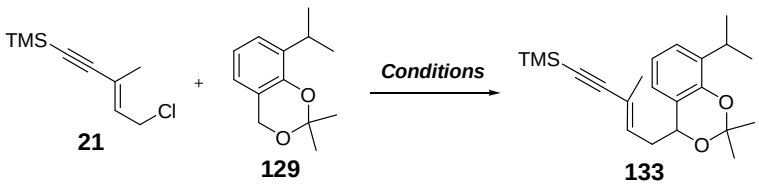
Nous avons commencé par mettre en réaction le dérivé bromé **25** avec l'organolithien généré à partir de **129**. Lors de cette réaction, aucune trace du produit de couplage **133** n'a pu être observée (tableau II-17, entrée 1). Parmi les produits formés, nous avons pu caractériser l'ényne **134**. Nous avons supposé que sa formation était le résultat d'une première étape d'échange halogène/métal, entre le bromure **25** et l'un des organolithiens présents dans le milieu (*n*-BuLi ou dérivé lithié de **129**), suivi d'une étape de substitution S_N2' entre l'organolithien allylique formé et le composé bromé **25**. Nous avons ensuite utilisé le dérivé chloré **21** en espérant obtenir le produit de couplage. Dans ce cas, le produit désiré **133** a pu être formé à 27% (tableau II-17, entrée 2). Nous avons essayé d'accroître ce rendement en faisant varier différents paramètres. Lorsque les conditions optimisées de déprotonation (tableau II-16) étaient appliquées, le produit couplé a été obtenu avec un rendement maximum de 44% (tableau II-17, entrée 3). Tous les essais suivants visant à améliorer ce résultat ont été infructueux. En effet, ni la variation de la température (tableau II-17, entrées 4 et 5), ni l'augmentation de la quantité de chlorure **21** (tableau II-17, entrée 6), n'ont permis d'augmenter le rendement. Nous avons voulu constater si la réaction, réalisée sur des quantités supérieures de substrat, donnait les mêmes résultats.

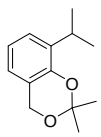
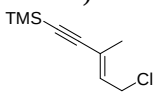
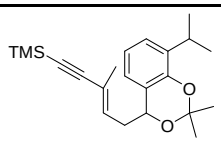
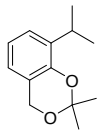
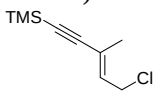
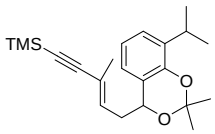
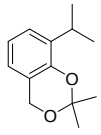
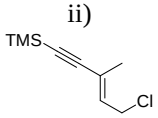
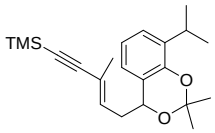
Il est apparu que le passage d'une échelle de 0,5 mmol à une échelle de 10 mmol entraînait malheureusement une baisse du rendement (tableau II-17, entrée 7). La formation du produit en quantité suffisante pour effectuer des tests de CCC semblait donc problématique.

II.2.3. Influence de l'ordre et de la vitesse d'addition des réactifs sur la formation de **133**

Dans le but d'optimiser les conditions réactionnelles donnant accès au produit **133**, nous avons ensuite varié l'ordre et la vitesse d'addition des réactifs **129** et **21**. Les résultats obtenus lors de ces essais sont rassemblés dans le tableau II-18.

Tableau II-18 : Influence des paramètres d'addition des réactifs **129** et **21**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii)  **21** (1,05 éq.)	i) THF, -78 à -65°C ii) THF, -78°C, 15 min **Ajout rapide de 21**	 **133** (40%)
2	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii)  **21** (1,05 éq.)	i) THF, -78 à -65°C ii) THF, -78°C, 15 min **Ajout lent (30 min.) de 21**	 **133** (25%)
3	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii)  **21** (1,05 éq.)	i) THF, -78 à -65°C ii) THF, -78°C, 15 min **Ajout de l'organolithien sur 21**	 **133** (21%)

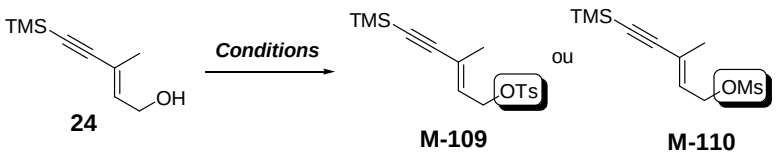
[a] Rendements isolés.

On constate que la vitesse d'addition de **21** a une incidence sur le rendement de la réaction. En effet, une addition rapide permet d'obtenir le produit **133** avec un rendement de 40% (tableau II-18, entrée 1), alors que l'addition au goutte-à-goutte lent entraîne une baisse du rendement (tableau II-18, entrée 2). Ces deux résultats laissaient penser que la concentration en **21** dans le milieu réactionnel devait être élevée, afin d'obtenir une transformation efficace en produit **133**. Une addition inverse, de l'organolithien sur le dérivé chloré aurait dû nous permettre d'augmenter le rendement de la réaction, mais cela n'a pas été le cas (tableau II-18, entrée 3).

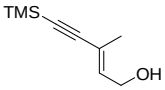
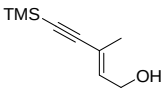
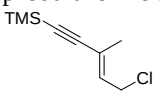
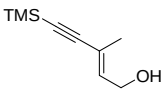
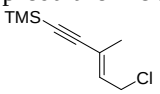
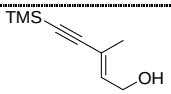
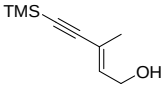
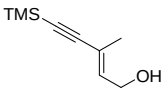
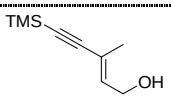
II.2.4. Influence de la nature du groupement partant de **M-58** sur la formation de **133**

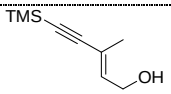
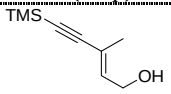
Le groupe de Sammakia a publié des travaux, au cours desquels il a étudié une étape d'alkylation d'un composé vinylique par un organolithien dérivé du thiazole[44]. Il montre dans cette étude, que l'utilisation d'un dérivé vinylique comportant un fragment –OTs comme groupement partant, donnait de meilleurs résultats que les dérivés chlorés et bromés correspondants. Cette observation nous a poussés à essayer d'obtenir les composés **M-109** et **M-110** (tableau II-19).

Tableau II-19 : Tests de formation des dérivés vinyliques **M-109** et **M-110**



24 **M-109** **M-110**

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 **24** (1éq.)	TsCl (1,1 éq.) / imidazole (1,3 éq.) / DMAP (0,1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 12h	-conversion incomplète -traces de produits secondaires
2	 **24** (1éq.)	TsCl (1,1 éq.) / Et_3N (1,3 éq.) / DMAP (0,1 éq.)	CH_2Cl_2, t.a. 1h	-conversion totale -produit formé :  **21** (25%)
3	 **24** (1éq.)	MsCl (1,1 éq.) / Et_3N (1,3 éq.)	CH_2Cl_2, 0°C 1h	-conversion totale -produit formé :  **21**[b]
4	 **24** (1éq.)	i) n-BuLi (1 éq.) / ii) TsCl (1,1 éq.)	i) THF, -78°C 5 min. ii) -78°C 3h	-reste traces de **24** -mélange complexe
5	 **24** (1éq.)	Ts_2O (1,1 éq.) / DIPEA (1,2 éq.) / DMAP (0,1 éq.)	CH_2Cl_2, 0°C à t.a. 12h	-**24** majoritaire -traces de produits secondaires
6	 **24** (1éq.)	Ts_2O (1,1 éq.) / DIPEA (1,2 éq.) / DMAP (0,1 éq.)	THF, 0°C à t.a. 12h	-**24** majoritaire -traces de produits secondaires
7	 **24** (1éq.)	Ts_2O (1,1 éq.) / imidazole (1,5 éq.)	DMF, 0°C à t.a. 12h	-**24** majoritaire -traces de produits secondaires

8	 **24** (1éq.)	i) LiHMDS (1 éq.) / ii) Ts_2O (1,1 éq.)	i) THF, -78°C 15 min ii) -78°C 3h	-reste traces de **24** -mélange complexe
9	 **24** (1éq.)	*p*-TsOH (1 éq.) / $CoCl_2.{}_6H_2O$ (0,05 éq.)	$(CH_2)_2Cl_2$, reflux 1h	-conversion totale -mélange complexe

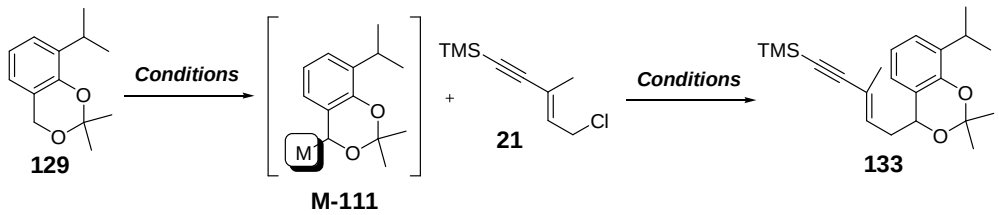
[a] Rendements isolés. [b] Rendement non déterminé.

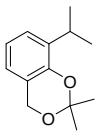
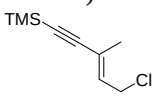
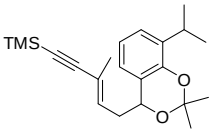
Dans le but d'introduire le fragment –OTs, nous avons dans un premier temps utilisé des conditions classiques (tableau II-19, entrées 1 et 2). Le seul produit obtenu était le chlorure allylique **21** (tableau II-19, entrée 2), provenant de la réaction de substitution nucléophile entre le composé **M-109** intermédiaire et l'ion chlorure présent dans le milieu. Le même résultat a été obtenu avec l'utilisation du chlorure de mésyle (tableau II-19, entrée 3). Nous avons ensuite essayé des conditions décrites pour l'introduction du fragment –OTs sur des alcools allyliques[45], mais sans succès (tableau II-19, entrée 4). Pour éviter la présence d'ion chlorure, empêchant la formation du produit désiré, nous avons utilisé l'anhydride de tosyle (Ts_2O). Mais à nouveau, aucune trace du produit désiré n'a pu être isolé (tableau II-19, entrées 5-8). Finalement, des conditions de formation du dérivé tosyle en milieu acide[46] ont été testées, mais seule une décomposition du réactif de départ **24** a été observée (tableau II-19, entrées 9).

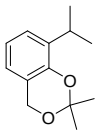
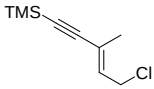
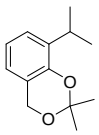
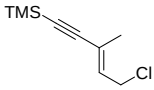
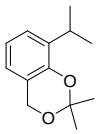
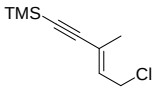
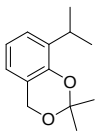
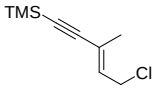
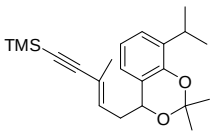
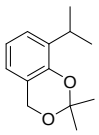
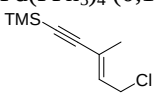
II.2.5. Influence de la nature de l'organométallique sur la formation de **133**

Le dernier paramètre que nous avons étudié, dans le but d'accroître le rendement du couplage entre **129** et **21**, a été la nature de l'organométallique formé et l'ajout d'un additif. Voici donc les résultats obtenus (tableau II-20).

Tableau II-20 : Influence de la nature de l'organométallique sur la formation de **133**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii) TMEDA (1,5 éq.) iii)  **21** (1,05 éq.)	i) THF, -78 à -65°C 30 min ii) -78°C 5min iii) THF, -78°C 1h	 **133** (38%)

2	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii) $CeCl_3$ (1,1 éq.) iii)  **21** (1,05 éq.)	i) THF, -78 à -65°C 30 min ii) -78 à 0°C 1h iii) THF, -78 à 0°C à t.a. 12h	-pas de réaction
3	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii) $MgCl_2$ (1,1 éq.) iii)  **21** (1,05 éq.)	i) THF, -78 à -65°C 30 min ii) -78 à 0°C 1h iii) THF, -78 à 0°C à t.a. 12h	-pas de réaction
4	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii) $ZnCl_2$ (1,5 éq.) iii)  **21** (1,05 éq.)	i) THF, -78 à -65°C 30 min ii) -78 à 0°C 1h iii) THF, -78 à 0°C à t.a. 12h	-pas de réaction
5	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii) Li(2-thiényl)CuCN (1,5 éq.) iii)  **21** (1,05 éq.)	i) THF, -78 à -65°C 30 min ii) -78°C 15 min iii) THF, -78°C 30 min	 **133** (22%)
6	 **129** (1 éq.)	i) *n*-BuLi (1,1 éq.) ii) $ZnCl_2$ (1,5 éq.) iii) $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq)  **21** (1,05 éq.)	i) THF, -78 à -65°C 30 min ii) -78°C 15 min iii) DMF, 0°C à t.a. à reflux 8h	-pas de réaction

[a] Rendements isolés.

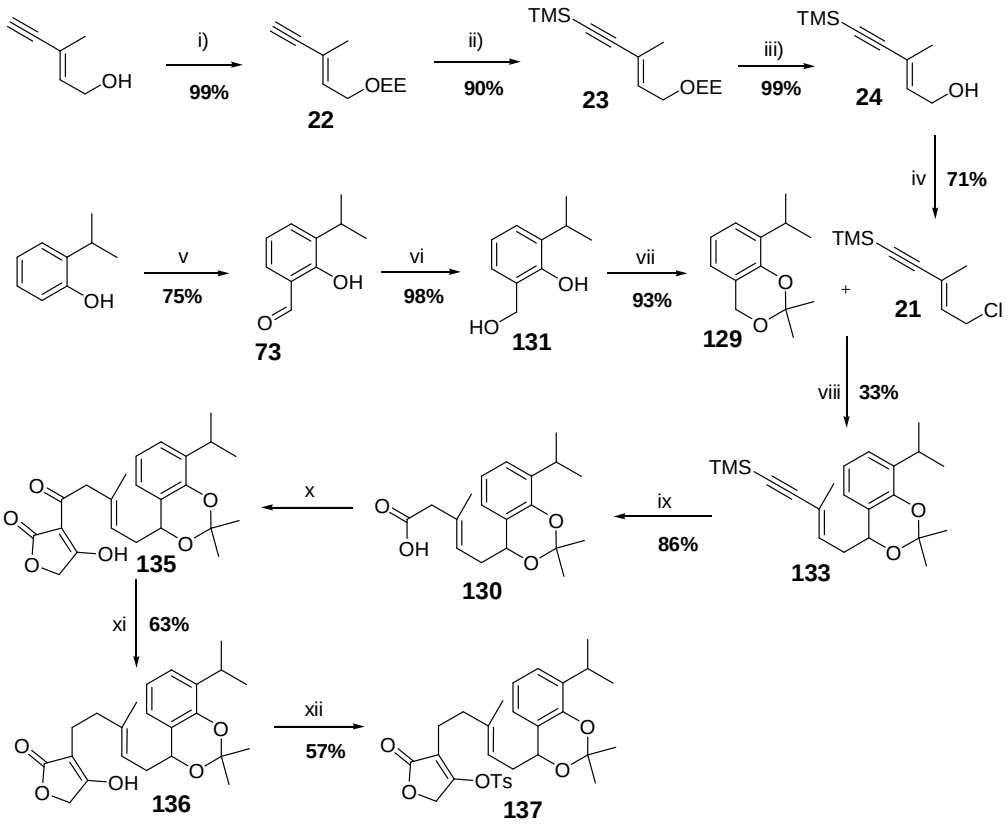
Nous avons mentionné précédemment que l'utilisation d'additifs coordinants dans un milieu contenant une espèce lithiée, avait comme conséquence de diminuer le degré d'agrégation de cette espèce et, par la même occasion, d'augmenter sa réactivité. Nous avons donc ajouté de la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) pour essayer d'augmenter le rendement en produit **133** (tableau II-20, entrée 1), mais cela n'a pas permis d'améliorer le couplage. Ensuite, la nature de l'espèce organométallique engagée dans la réaction avec l'électrophile **21** a été modulée. Cependant, ni l'utilisation d'un organocérique (tableau II-20, entrée 2)[47], ni d'un organomagnésien (tableau II-20, entrée 3) ou encore d'un organozincique (tableau II-20, entrée 4) n'a permis d'observer le produit couplé **133**. Les conditions réactionnelles faisant intervenir un organocuprate ont donné accès au produit désiré, mais avec un rendement de seulement 22% (tableau II-20, entrée 5). Lors de notre dernier essai, nous avons employé le couplage pallado-catalysé de Negishi[48], mais les réactifs de départ ont été récupérés inchangés (tableau II-20, entrée 6).

En résumé, le criblage des différentes conditions réactionnelles pour la formation du produit de couplage entre **129** et **M-58**, a permis de former le produit **133** avec un rendement maximum de 44% au cours de essais, et de 33% sur une échelle de 10 mmol.

II.3. Synthèse des précurseurs acycliques 136 et 137

Une fois le produit **133** formé, trois étapes de synthèse sont nécessaires pour introduire le fragment furan-2(5H)-one, initiateur potentiel de la CCC, au sein de l'intermédiaire acyclique **136** (schéma II-21). La formation du produit **137**, comportant un groupement tosyle en position 4 du noyau furan-2(5H)-one, a été réalisée dans des conditions standard. Cette synthèse constitue donc la première voie d'accès aux produits **136** et **137** comportant toutes les fonctionnalités qui nous permettraient de former le triptolide.

Schéma II-21 : Synthèse de **137**



Conditions : i) méthylvinyléther, PPTS, THF, t.a. ; ii) a) LiHMDS, THF, -78°C, b) TMSCl, -78°C ; iii) PPTS, MeOH, t.a. ; iv) CCl_4, PPh_3, THF, 50°C ; v) paraforamaldéhyde, $MgCl_2$, Et_3N, CH_3CN, reflux ; vi) $NaBH_4$, MeOH, 0°C ; vii) 2,2-diméthoxypropane, p-TsOH, CH_2Cl_2, t.a. ; viii) a) **129**, *n*-BuLi, THF, -78 à -65°C, b) **21**, THF, -78°C ; ix) BH_3.THF, 2-méthyl-2-butène, -15 à 0°C, puis **133**, THF, -40 à -3°C, puis MeOH, -10°C, puis 3N NaOH, 35% H_2O_2, -10°C, puis 1N HCl, t.a. ; x) acide tétronique, DCC, DMAP, CH_2Cl_2, t.a. ; xi) $NaBH_3CN$, AcOH, t.a. ; xii) TsCl, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2, 0°C à t.a.

A partir du moment où les composés **136** et **137** étaient entre nos mains, nous avons décidé de les mettre dans des conditions pouvant déclencher une CCC. Il nous fallait tester la stabilité du groupement acétonide protégeant les fonctions alcools du phénol et de la position benzylique. En effet, nous craignions que la déprotection de ce groupement protecteur au cours de la réaction de CCC n'engendre la formation de produits de cyclisation entre les alcools libres et l'oléfine (chapitre I : tests de cyclisation réalisés sur les modèles Ouest).

II.4. Tests de cyclisation cationique en cascade afin d'évaluer la stabilité du groupement acétonide

Comme lors des tests de CCC sur les différents modèles étudiés, nous avons suivi l'évolution des fragments susceptibles de subir une modification structurale, en choisissant des marqueurs spécifiques pour ces fragments (figue II-1).

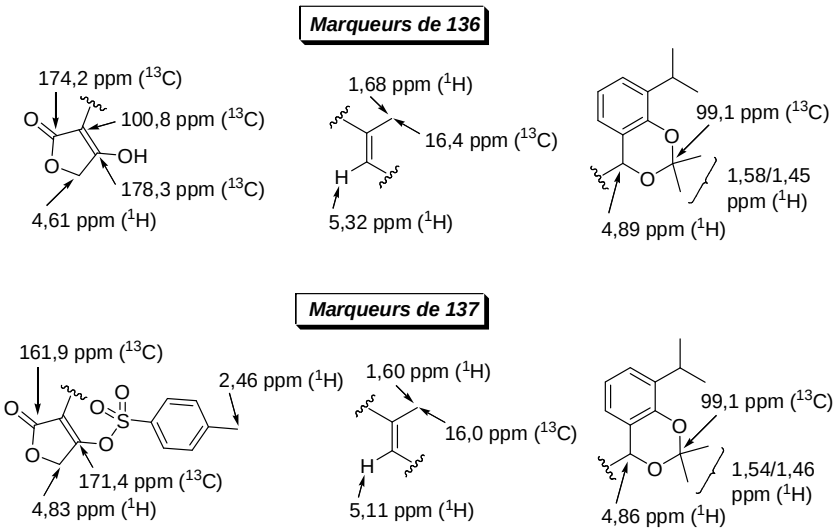
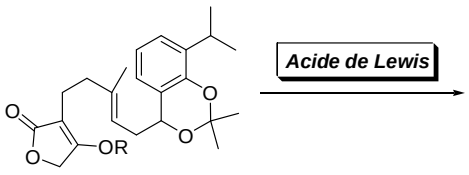
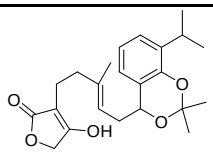
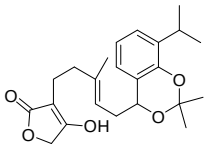
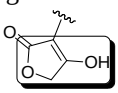
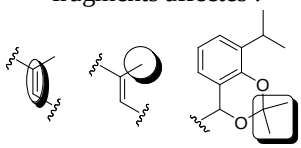
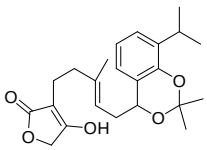
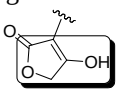
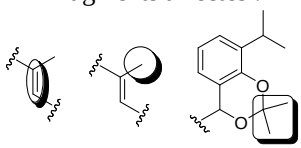
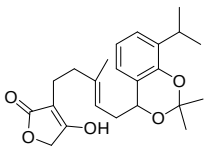
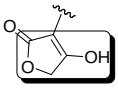
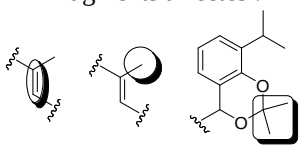
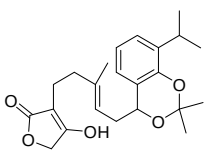
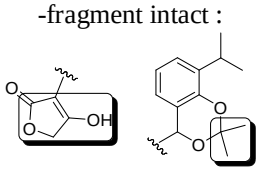
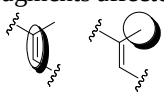


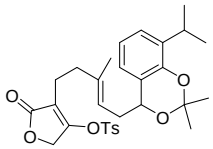
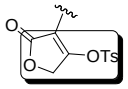
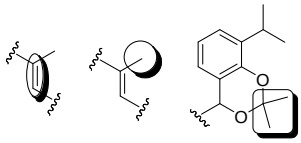
Figure II-1 : Marqueurs spécifiques des précurseurs acycliques **136** et **137** de CCC

Voici les résultats qualitatifs obtenus lors de la mise en condition de CCC (schéma II-21). Compte tenu de la complexité des mélanges bruts obtenus, nous nous sommes uniquement concentrés sur les fragments affectés, au sein des composés majoritaires isolés

Tableau II-21 : Tests de CCC sur les substrats **136** et **137**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*
1	 **136** (1 éq.)	$Ti(OiPr)_4$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C à t.a. 12h	-pas de réaction
2	 **136** (1 éq.)	$TiCl_4$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C 1h	-fragment intact :  -fragments affectés : 
3	 **136** (1 éq.)	TMSOTf (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C 3h	-fragment intact :  -fragments affectés : 
4	 **136** (1 éq.)	$Sc(OTf)_3$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C à t.a. 12h	-fragment intact :  -fragments affectés : 
5	 **136** (1 éq.)	$BF_3.OEt_2$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C à t.a. 12h	-fragment intact :  -fragments affectés : 

6	 **137** (1 éq.)	$TiCl_4$ (2 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C 1h	-fragment intact :  -fragments affectés : 

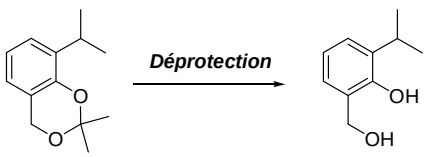
A part lors de l'utilisation de $Ti(OiPr)_4$ (tableau II-21, entrée 1), toutes les conditions testées ont induit une modification structurale des substrats. Ensuite, nous avons constaté que dans tous les essais, le fragment furan-2(5H)-one n'avait pas été affecté (tableau II-21, entrées 1-6). Notons enfin que seul l'utilisation de $BF_3.OEt_2$ a permis d'isoler un produit dans lequel le groupement acétonide n'avait pas été déprotégé (tableau II-21, entrée 5).

Ces résultats nous ont donc obligés à modifier la nature du groupement protecteur des fonctions alcools présentes, avant d'essayer d'obtenir une CCC avec d'autres types de groupements initiateurs.

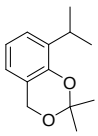
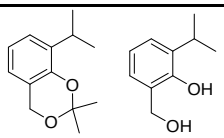
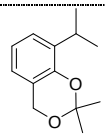
II.5. Essais d'introduction d'un groupement protecteur résistant aux conditions de CCC.

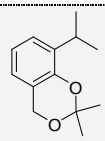
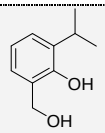
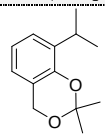
Nous avons, dans un premier temps, appliqué des conditions décrites de déprotection du groupement acétonide sur le produit **129**, afin de préserver nos intermédiaires avancés (tableau II-22).

Tableau II-22 : Essais de déprotéction sur **129**



129 **131**

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 **129** (1 éq.)	1N HCl (3 éq.)	THF, t.a. à 50°C 12h	 **129**/**131** (1:1)
2	 **129** (1 éq.)	*p*-TsOH (0,3 éq.)	THF / H_2O (3:2), 75°C 48h	-mélange complexe

3	 **129** (1 éq.)	*p*-TsOH (0,3 éq.)	THF / H_2O (3:2), 75°C 12h	 **131** (98%)
4	 **129** (1 éq.)	PPTS (0,3 éq.)	THF / H_2O (3:2), 75°C 12h	-pas de réaction

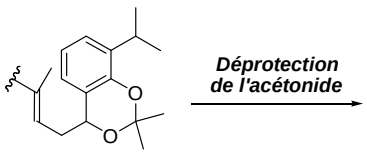
[a] Rendements isolés.

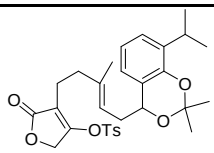
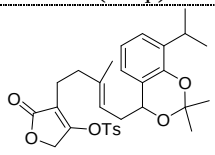
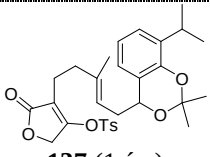
L'utilisation d'un mélange d'acide chlorhydrique dans le tétrahydrofurane[49], n'a permis d'obtenir qu'une conversion de 50% en diol **131** (tableau II-22, entrée 1). Lorsque l'aptitude de l'acide *para*-toluènesulfonique à déprotéger le groupement acétonide a été évaluée[50], il est apparu que le produit désiré était obtenu quantitativement (tableau II-22, entrée 3), à condition de stopper la réaction après 12h, sous peine d'obtenir un mélange complexe (tableau II-22, entrée 2). Aucune réaction n'a été observée lors de l'utilisation du PPTS (tableau II-22, entrée 4).

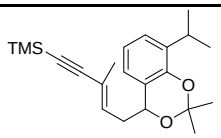
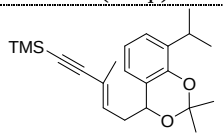
Bien que l'utilisation d'acide de Lewis ait été décrite pour ce type de déprotection[51], il est probable que l'application de ces conditions à notre substrat aurait affecté les groupements fonctionnels présents et en particulier la fonction alcène (tableau II-21).

Voici les résultats des tests de déprotection du groupement acétonide présent dans les intermédiaires fonctionnalisés.

Tableau II-23 : Essais de déprotection du groupement protecteur acétonide



Entrée	***Réactifs***	***Conditions***	***Résultats***
1	 **137** (1 éq.)	*p*-TsOH (0,3 éq.)	THF / H_2O (3:2), 75°C 12h	-pas de réaction
2	 **137** (1 éq.)	1N HCl (3 éq.)	THF, t.a. 12h	-pas de réaction
3	 **137** (1 éq.)	1N HCl (3 éq.)	THF, reflux. 12h	-conversion totale -mélange complexe

4	 **133** (1 éq.)	*p*-TsOH (0,3 éq.)	THF / H_2O (3:2), 75°C 12h	-pas de réaction
5	 **133** (1 éq.)	1N HCl (3 éq.)	THF, reflux. 12h	-conversion totale -mélange complexe

Dans un premier temps, les tests de déprotection ont été effectués sur le précurseur de CCC **137**. Nous avons constaté que soit aucune réaction n'avait lieu (tableau II-23, entrées 1 et 2), soit un mélange complexe de produits de dégradation était obtenu (tableau II-23, entrée 3). Nous avons donc décidé de tenter d'appliquer les conditions de déprotection à un substrat différent. Mais le même constat a été établi lors de la mise en réaction du dérivé ényne **133** (tableau II-23, entrées 4 et 5).

Au vu de ces résultats, il semble qu'une fois le groupement acétonide déprotégé, la présence d'alcool libre au sein des substrats utilisés engendre des réactions secondaires avec les autres fonctionnalités présentes.

Compte tenu d'une part, du caractère labile du groupement acétonide, lorsqu'il est soumis à des conditions susceptibles de déclencher une CCC, et d'autre part de notre incapacité à introduire un autre groupement protecteur au cours de la synthèse, il nous a semblé inévitable de devoir mettre au point une voie de synthèse différente. Cette nouvelle approche devra nous permettre d'accéder aux intermédiaires acycliques, possédant des groupements protecteurs des fonctions alcools qui puissent résister aux conditions acides.

III. Troisième stratégie de synthèse du (-)-triptolide 1

III.1. Analyse rétrosynthétique des intermédiaires clefs M-21 et M-27

Nous avons envisagé d'accéder aux substrats de CCC **M-21** et **M-27**, à partir de l'acide **M-113** pouvant être obtenu par addition d'un organométallique **M-112** sur l'aldéhyde provenant de l'oxydation de l'alcool **29** (schéma II-22). La synthèse de cet alcool a été décrite dans le premier chapitre (schéma I-35).

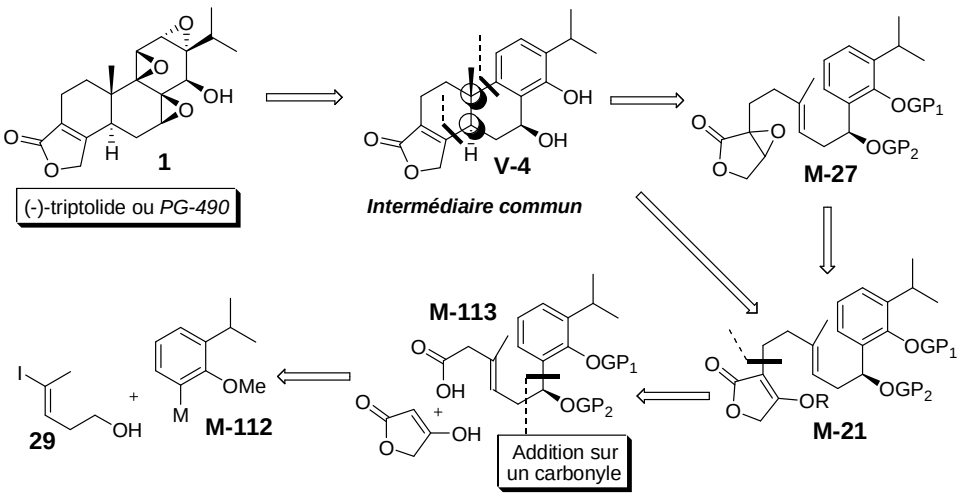


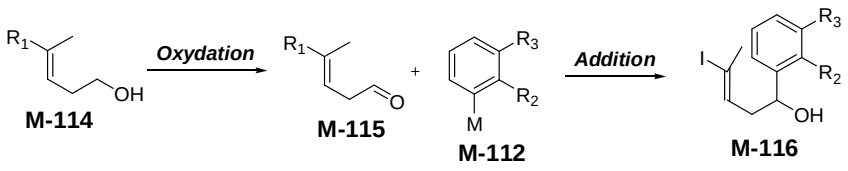
Schéma II-22 : Formation de l'intermédiaire **M-21** à partir d'une étape clef de couplage entre les composés **M-112 et 29**

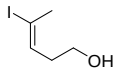
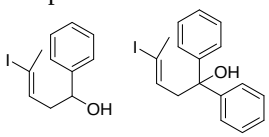
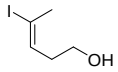
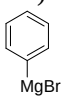
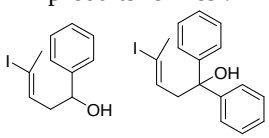
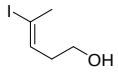
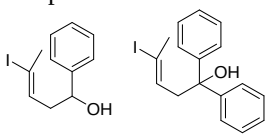
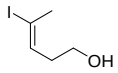
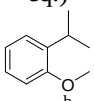
Pour nous assurer de la faisabilité de l'addition du composé **M-112** sur l'aldéhyde issu de l'alcool **29**, nous avons tout d'abord réalisé quelques essais.

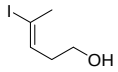
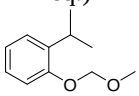
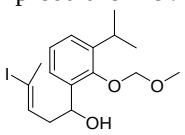
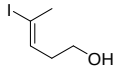
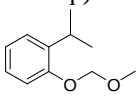
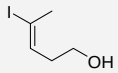
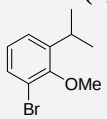
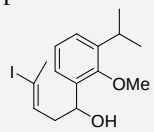
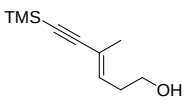
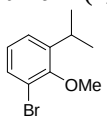
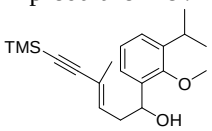
III.2. Synthèse de l'intermédiaire M-116 par addition d'un organométallique M-112 sur l'aldéhyde M-115

L'oxydation de l'alcool **29** en aldéhyde correspondant grâce au réactif de Dess-Martin, est une transformation décrite dans la littérature[52]. Cependant, dès sa formation, la fonction aldéhyde s'oxyde très rapidement en acide, même en prenant des précautions (atmosphère d'argon). Il a donc été nécessaire d'engager l'aldéhyde brut dans l'étape d'addition sans étape de purification. Une étude a été réalisée pour déterminer l'influence de la nature de l'espèce organométallique utilisée ainsi que de l'ordre d'addition des réactifs, sur la formation du produit d'addition **M-116**. (tableau II-24).

Tableau II-24 : Etude de l'addition d'organométalliques **M-112** sur des aldéhydes **M-115**



Entrée	*Réactifs*		*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 **29** (1 éq.)	i) DMP (1,3 éq.) ii) (1,1 éq.)	i) CH_2Cl_2, 0°C à t.a. 30 min ii) THF, -78°C 1h **Addition de l'organolithien sur l'aldéhyde**	-conversion totale -produits formés :  **138**/**139** (traces) / (majoritaire)
2	 **29** (1 éq.)	i) DMP (1,3 éq.) ii)  (1,1 éq.)	i) CH_2Cl_2, 0°C à t.a. 30 min ii) THF, -78°C 1h **Addition de l'organomagnésien sur l'aldéhyde**	-conversion totale -produits formés :  **138**/**139** (28%) / (17%)
3	 **29** (1 éq.)	i) DMP (1,3 éq.) ii) $CeCl_3$ (1,2 éq) (1,1 éq.)	ii) CH_2Cl_2, 0°C à t.a. 30 min ii) THF, -78°C 1h **Addition de l'organocérique sur l'aldéhyde**	-conversion totale -produits formés :  **138**/**139** (26%) / (11%)
4	 **29** (1 éq.)	i) DMP (1,3 éq.) ii) *s*-BuLi (1,1 éq.) TMEDA (1,1 éq.)  **140**[b] (1,1 éq.)	ii) CH_2Cl_2, 0°C à t.a. 30 min ii) THF, -78°C 1h **Addition de l'aldéhyde sur l'organolithien**	-conversion incomplète -traces du produit d'addition

5	 **29** (1 éq.)	i) DMP (1,3 éq.) ii) *s*-BuLi (1,1 éq.) TMEDA (1,1 éq.)  **141**[c] (1,1 éq.)	ii) CH_2Cl_2, 0°C à t.a. 30 min ii) THF, -78°C 1h **Addition de l'aldéhyde sur l'organolithien**	-conversion incomplète -produit formé :  **142** (17%)
6	 **29** (1 éq.)	i) DMP (1,3 éq.) ii) *s*-BuLi (1,1 éq.) TMEDA (1,1 éq.)  **141**[c] (1,1 éq.)	ii) CH_2Cl_2, 0°C à t.a. 30 min ii) THF, -78°C 1h **Addition de l'organolithien sur l'aldéhyde**	-mélange complexe -pas de produit **142** formé
7	 **29** (1 éq.)	i) DMP (1,3 éq.) ii) *t*-BuLi (2,1)  **143** (1 éq.)	ii) CH_2Cl_2, 0°C à t.a. 30 min ii) THF, -78°C 1h **Addition de l'aldéhyde sur l'organolithien**	-conversion totale -produit formé :  **144** (38%)
8	 **146**[d] (1 éq.)	i) DMP (1,3 éq.) ii) *t*-BuLi (2,1)  **143** (1 éq.)	ii) CH_2Cl_2, 0°C à t.a. 30 min ii) THF, -78°C 1h **Addition de l'aldéhyde sur l'organolithien**	-conversion totale -produit formé :  **145** (17%)

[a] Rendements isolés. [b] Voir partie expérimentale (produit **140**). [c] Voir partie expérimentale (produit **141**).[d] Voir partie expérimentale (produit **146**)

Lors du premier essai d'addition sur l'aldéhyde **M-115** en utilisant le phényllithium comme organométallique modèle, nous n'avons pu récupérer que des traces de l'alcool **138** (tableau II-24, entrée 1). Le produit majoritairement formé résultait de la di-addition du réactif lithié sur l'acide issu de l'oxydation de l'aldéhyde **29**. Ce résultat confirme bien l'instabilité de l'aldéhyde utilisé, mais ne donne pas d'information sur l'aptitude de l'organolithien à former le produit d'addition. En effet, il est possible que lors de cet essai, la quantité d'aldéhyde en solution était quasi nulle avant l'ajout du réactif lithié. A la suite de cet essai, nous avons essayé, dans la mesure du possible, de ne pas mettre l'aldéhyde en contact d'oxygène. L'utilisation d'un organomagnésien a permis d'accéder au produit d'addition **138** avec un rendement de 28%, contre 17% pour le produit secondaire **139** (tableau II-24, entrée 2). Les organocériques ont souvent été utilisés pour obtenir de meilleurs résultats lors de leur addition sur des dérivés carbonylés, comparativement aux organomagnésiens et aux organolithiens[53]. Dans notre cas, cet effet positif n'a pas été observé (tableau II-24, entrée 3). Nous avons ensuite tenté d'utiliser des dérivés aromatiques qui possèdent des groupements *ortho*-directeurs afin de générer les

aryllithiens correspondants. L'application de conditions décrites[54], ne nous a pourtant pas permis d'obtenir de couplage entre l'aldéhyde et l'organolithien généré à partir **140** (tableau II-24, entrée 4). Cependant, lorsque nous avons utilisé un meilleur groupement *ortho*-directeur (-MOM), le produit désiré **142** a été formé à 17% (tableau II-24, entrée 5). Il est intéressant de souligner l'influence de l'ordre d'addition des réactifs, puisque l'addition inverse de l'organolithien formé à partir de **141**, sur l'aldéhyde issu de **29**, engendre la formation d'un mélange complexe ne contenant aucune trace du produit **142** (tableau II-24, entrée 6). Pour s'affranchir de l'étape d'*ortho*-métallation dirigée, nous avons généré l'organolithien par une réaction plus efficace d'échange halogène/métal, entre le dérivé bromé **143** et le *tert*-butyllithium[55]. L'addition de l'aldéhyde sur l'organolithien issu de **143**, nous a donné accès au produit **144**, possédant les substituants désirés sur le noyau aromatique, avec rendement maximum de 38% (tableau II-24, entrée 7). Nous avons finalement essayé d'augmenter le rendement du produit d'addition en utilisant l'alcool **146**, mais sans succès (tableau II-24, entrée 8).

Pour obtenir le produit **143**, nous avons reproduit les résultats décrits dans les travaux de Royer *et al.*[56] (schéma II-23). Une étape d'hydrolyse de l'organolithien intermédiaire a montré que l'échange brome/lithium était quantitatif.

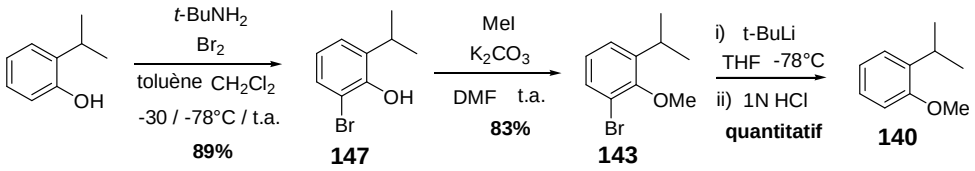


Schéma II-23 : Synthèse de **143** et réaction d'échange brome/lithium.

Etant donné le faible rendement du couplage entre le dérivé aromatique **143** et l'aldéhyde généré à partir de l'alcool homoallylique **29**, nous avons essayé de développer en parallèle d'autres approches, dans le but d'aboutir aux précurseurs de CCC **M-21** et **M-27**.

III.3. Voies d'accès alternatives vers l'intermédiaire avancé M-113

III.3.1. Essais de formation de la liaison C5-C6 du composé **M-113** grâce au couplage entre les composés **M-117** et **88**

Nous avons pensé pouvoir aboutir à l'acide **M-113** par couplage entre l'iodure de vinyle **M-117** et l'époxyde **88**, dont nous maîtrisons la synthèse (tableau II-1).

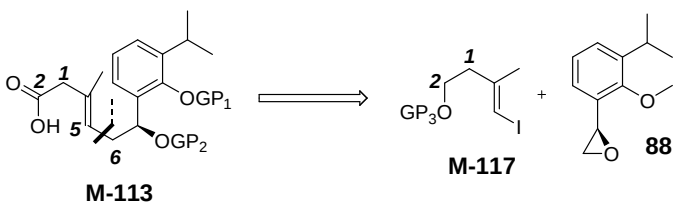


Schéma II-24 : Formation de la liaison C5-C6 par couplage entre les composés **M-117** et **88**

L'originalité de cette approche, par rapport aux voies explorées précédemment, réside dans la stratégie de formation de la liaison C5-C6, ainsi que dans la présence des deux carbones méthyléniques C1 et C2 au sein du réactif **M-117**. L'utilisation de cette voie de synthèse permettrait d'accéder à l'intermédiaire avancé **M-113** de manière très convergente. Un autre avantage potentiellement valorisable, est la possibilité de contrôler la stéréochimie de la position benzylique, par utilisation d'une des méthodes d'époxydation énantiosélective[57].

Dans un premier temps, nous avons synthétisé l'iodure de vinyle **M-117**, avec deux groupements protecteurs de nature différente. En effet, nous avons choisi d'utiliser d'une part, un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (composé **149**), dont les conditions de déprotection devraient être compatibles avec toutes les fonctionnalités présentes dans le produit *post*-couplage, d'autre part, un groupement benzyle (composé **150**) plus robuste, qui permettra de mettre au point les conditions réactionnelles de couplage (schéma II-25).

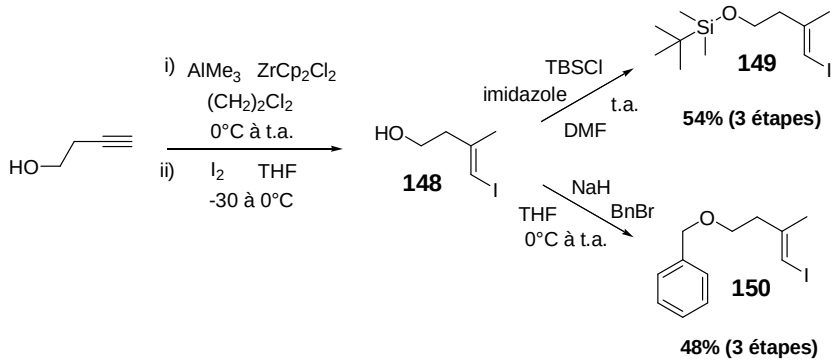


Schéma II-25 : Synthèse des deux dérivés vinyliodés **149** et **150**

L'alcool **148** a été obtenu à partir du 3-butynol, grâce à la méthode mise au point par le groupe de Negishi[58]. Cette réaction fait intervenir une carboalumination catalysée par le zirconium, suivie d'une étape d'échange iode/aluminium[59]. Des conditions standard de protection nous ont permis d'accéder aux produits **149** et **150**.

L'ouverture d'époxyde par des espèces organométalliques générées à partir de dérivés vinyliques est une réaction souvent utilisée en synthèse organique. En effet, l'utilisation de vinyllithien[60] (schéma I-26, exemple 1), de vinylmagnésien[61] (schéma I-26, exemple 2) ou encore de vinylcuprate[62] (schéma I-26, exemple 3) a été décrite. Cependant, seuls de rares exemples mentionnent l'utilisation d'époxydes dérivés de l'oxyde de styrène qui semble présenter des problèmes de régiosélectivité d'ouverture[63] (schéma II-26, exemple 4). Cette particularité réactionnelle pourrait compromettre notre approche synthétique.

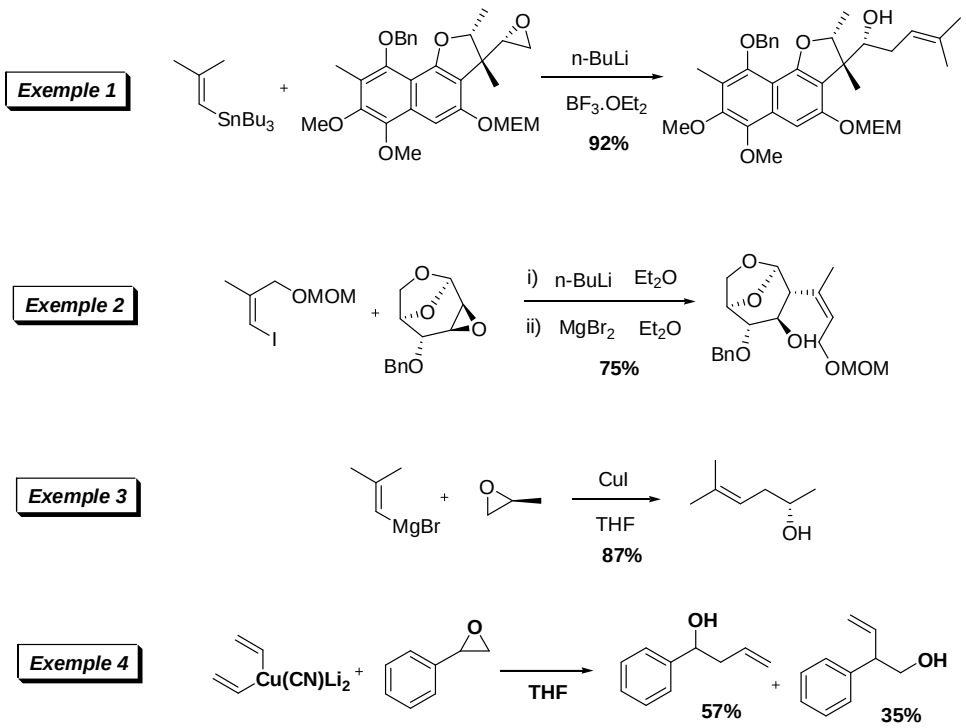
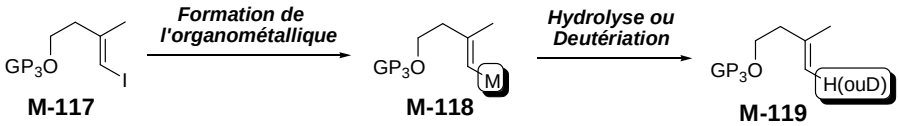
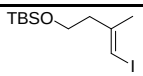
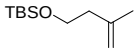
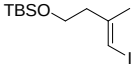
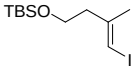


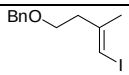
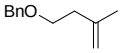
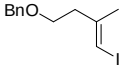
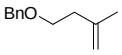
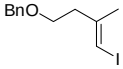
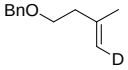
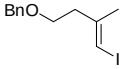
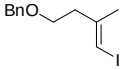
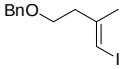
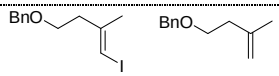
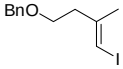
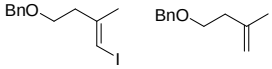
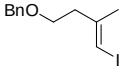
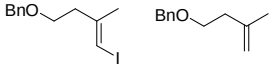
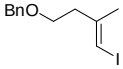
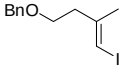
Schéma II-26 : Exemples de réactions d'ouverture d'époxydes

Pour définir le type d'organométallique pouvant être généré à partir des composés vinyliodés **149** et **150**, nous avons commencé par étudier la faisabilité des réactions d'échanges iode/lithium, iode/magnésium et de l'addition oxydante de magnésium (0) (tableau II-25).

Tableau II-25 : Etude de formation d'organométallique à partir des vinyliodés **149** et **150**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 **149** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) 1N HCl	i) Et_2O, -78°C 1h ii) -78°C	 **151** (58%)
2	 **149** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) D_2O	i) THF, -78°C 1h ii) -78°C	-dégradation
3	 **149** (1 éq.)	i) *i*-PrMgCl.LiCl[b] (3 éq.) ii) 1N HCl	i) THF, -20°C à t.a. 12h ii) t.a.	-dégradation

4	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) 1N HCl	i) Et_2O, -78°C 1h ii) -78°C	 **152** (quantitatif)
5	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) 1N HCl	i) THF, -78°C 1h ii) -78°C	 **152** (quantitatif)
6	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) D_2O	i) THF, -78°C 1h ii) -78°C	 **153** (quantitatif)
7	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) D_2O	i) THF, -78°C à t.a. 1h ii) t.a.	-dégradation
8	 **150** (1 éq.)	i) *i*-PrMgCl (1,1 éq.) ii) 1N HCl	i) THF, -10°C. 1h ii) -10°C.	-pas de réaction d'échange I/Mg
9	 **150** (1 éq.)	i) *i*-PrMgCl (1,1 éq.) ii) 1N HCl	i) THF, t.a. 1h ii) t.a..	 **150**/**152** (1 : 0,3)
10	 **150** (1 éq.)	i) *i*-PrMgCl (1,1 éq.) ii) 1N HCl	i) THF, t.a. 12h ii) t.a..	 **150**/**152** (1 : 0,85)
11	 **150** (1 éq.)	i) *i*-PrMgCl.LiCl[b] (1,1 éq.) ii) 1N HCl	i) THF, -20°C à t.a. 12h ii) t.a..	 **150**/**152** (1 : 0,5)
12	 **150** (1 éq.)	i) *i*-PrMgCl.LiCl[b] (3 éq.) ii) 1N HCl	i) THF, -20°C à t.a. 12h ii) t.a..	-conversion totale -**152** + dégradation
13	 **150** (1 éq.)	i) Mg^0 (2 éq.) ii) 1N HCl	i) THF, t.a. 12h ii) t.a..	-pas d'addition oxydante de Mg^0

[a] Rendements isolés. [b] Réactif de Knochel[64].

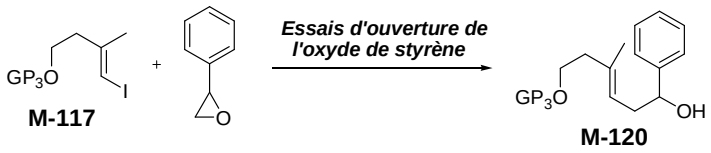
L'organolithien, issu du composé iodé **149** (-OTBS), a pu être obtenu grâce à l'utilisation de *tert*-butyllithium (tableau II-25, entrée 1). Le faible rendement obtenu est lié au caractère volatil de l'alcène **151** obtenu. Une dégradation du produit a été observée lorsque l'échange iode/lithium et iode/magnésium avait lieu dans le tétrahydrofurane (tableau II-25, entrées 2 et 3). La fragilité du composé **149** dans les conditions testées, nous a poussés à utiliser le dérivé benzylé **150**, comme modèle pour cette étude. La réaction d'échange iode/lithium était quantitative lors de sa conduite avec le substrat **150** (tableau II-25, entrées 4-6). Cependant, pour ne pas former de produits de dégradation, la température du milieu réactionnel devait être inférieure à 20°C (tableau II-25, entrée 7). Ni les conditions d'échange iode/magnésium avec le chlorure d'isopropylmagnésium[65], ni les conditions

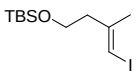
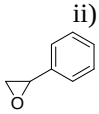
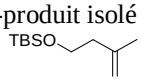
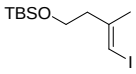
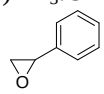
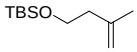
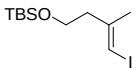
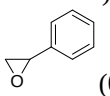
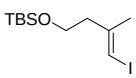
décrites par Knochel[66], n'ont permis d'obtenir le vinylmagnésien de manière efficace (tableau II-25, entrées 8-11), ou sans dégradation (tableau II-25, entrée 12). Aucune trace de formation de l'organomagnésien désiré n'a pu être observé lorsque les conditions classiques de formation du réactif de Grignard ont été appliquées au substrat **150** (tableau II-25, entrée 13).

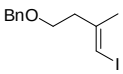
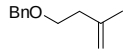
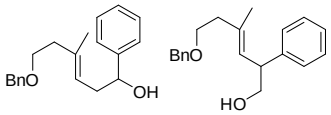
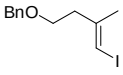
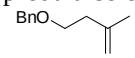
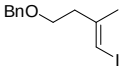
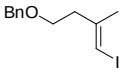
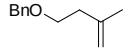
Ces résultats ont montré que la méthode la plus adaptée pour former une espèce organométallique à partir du composé vinyliodé **M-117**, était le passage par un organilithien généré par échange iode/lithium.

Voici les résultats obtenus lors des tests d'ouverture de l'oxyde de styrène par différents organométalliques issus du vinyllithien généré à partir de **M-117** (tableau II-26).

Tableau II-26 : Etude de la formation de l'alcool benzylique **M-120**



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 **149** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii)  (1 éq.)	i) Et_2O, -78°C 1h ii) -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -produit isolé :  **151**
2	 **149** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) $BF_3.OEt_2$ (1 éq.)  (1 éq.)	i) THF, -78°C 30 min. ii) -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -produit isolé :  **151**
3	 **149** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) $MgBr_2$ (0,9 éq.) iii)  (0,7 éq.)	i) Et_2O, -78°C 30 min. ii) -78°C à t.a. 1h iii) -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe
4	 **149** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) Li(2-thiényl)CuCN (1,5 éq.) iii) (1 éq.)	i) Et_2O, -78°C 30 min. ii) -78°C 30 min. iii) -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe

5	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) (1 éq.)	i) Et_2O, -78°C 1h ii) -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -produit majoritaire :  **152** -mélange de produits :  **154/155** (7%) / (8%)
6	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) / HMPA (5 éq.) ii) (1 éq.)	i) Et_2O, -78°C 1h ii) -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -produit isolé :  **152**
7	 **150** (1,5 éq.)	i) *t*-BuLi (3,1 éq.) / $LiClO_4$ (2 éq.) ii) (1 éq.)	i) THF, -78°C 30 min. ii) -78°C à t.a. 1h iii) -78°C à t.a. 12h	-mélange complexe
8	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) $MgBr_2$ (1,5 éq.) iii) (1,2 éq.)	i) THF, -78°C 1h ii) -78°C à t.a. 1h iii) -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -produit isolé :  **152**

[a] Rendements isolés.

Aucun des essais réalisés sur le substrat **149** (-OTBS) n'a permis d'obtenir le produit d'ouverture de l'époxyde **M-120**. En effet, l'utilisation d'organolithien (tableau II-26, entrée 1), ou d'organomagnésien (tableau II-26, entrée 3) ou encore d'organocuprates mixtes (tableau II-26, entrée 4) ne nous a pas donné accès au produit désiré. Nous avons également essayé d'activer la fonction époxyde avec un acide de Lewis (tableau II-26, entrée 2), mais sans plus de succès.

Bien que la majorité des conditions testées sur le substrat **150** (-OBn) aient été inefficaces (tableau II-26, entrées 6-8), nous avons tout de même réussi à isoler le produit désiré **154** (tableau II-26, entrées 5), mais avec un rendement très faible de 7%. De plus, une quantité équivalente de son isomère de constitution a également été obtenue.

Etant donné la difficulté de couplages des organométalliques vinyliques, additionnée au problème de régiosélectivité d'ouverture de l'époxyde, nous avons pensé modifier le type d'organométallique utilisé pour la formation de la liaison C5-C6.

III.3.2. Essais de formation de la liaison C5-C6 du composé **M-113** grâce au couplage entre les composés **M-123** et **88**

Nous avons envisagé d'utiliser des alcynures métalliques **M-123**, afin d'ouvrir l'époxyde **88** pour former l'alcyne **M-122**. Cet intermédiaire permettrait d'aboutir au composé **M-121** par une réaction d'hydrozirconation suivi d'un échange zirconium/iode[67]. Il est possible que la nature différente de cette espèce organométallique influe sur la régiosélectivité d'ouverture de l'époxyde, comparativement aux résultats obtenus avec les organométalliques vinyliques.

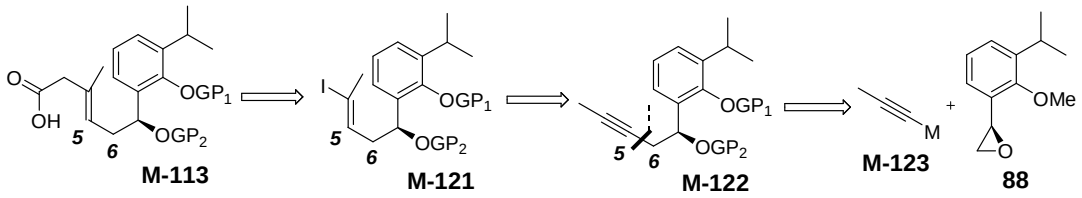
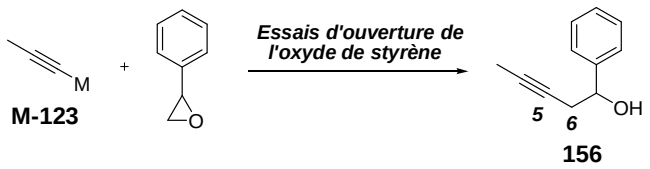


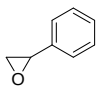
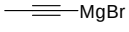
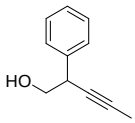
Schéma II-27 : Formation de la liaison C5-C6 par couplage entre les composés **88** et **M-123**

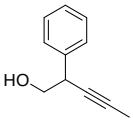
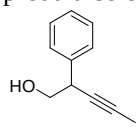
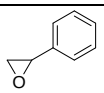
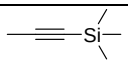
De nombreux exemples de formation d'alcools homopropargyliques, dérivés de **M-122**, ont été publiés, avec des résultats différents en terme de régiosélectivité[68].

Les produits obtenus, lors des essais de couplage entre le réactif dérivé d'alcène **M-123** et l'oxyde de styrène, sont rassemblés dans le tableau II-27.

Tableau II-27 : Etude de formation de l'alcool homopropargylique **156**



Entrée	*Réactifs*		*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 (1 éq.)	 (1,5 éq.)	THF, -10°C à t.a. 2h	-conversion totale -produit formé :  **157** (69%) -pas de produit **156**

2	(1 éq.)	(1,5 éq.) CuI (0,05 éq.)	THF, -30°C à t.a. 12h	-conversion complète -produit formé :  **157** (43%) -pas de produit **156**
3	(1 éq.)	(1,5 éq.) $LiClO_4$ (0,05 éq.)	THF, -30°C à t.a. 12h	-conversion complète -mélange complexe -produit isolé :  **157** (traces) -pas de produit **156**
4	 (1 éq.)	 (1,5 éq.) TBAF (1,1 éq.)	THF, t.a. 12h	-pas de réaction

[a] Rendements isolés.

Cette étude a montré l'ouverture largement favorisée de la position benzylique de l'oxyde de styrène, indépendamment des conditions testées (tableau II-27, entrées 1-3).

III.3.3. Essais de formation de la liaison C6-C7 de l'alcyne **M-124** par couplage entre les composés **M-125** et **74**

Pour s'affranchir des problèmes liés à la formation d'isomères de constitution, suite à l'ouverture régiospécifique de l'époxyde **88**, nous avons exploré une troisième approche qui permettrait d'améliorer la voie d'accès à l'intermédiaire **M-113**. Dans cette optique, nous avons voulu former la liaison C6-C7 au sein du composé **M-124**, par addition du bromure de but-2-yne **M-125** sur l'aldéhyde **74** (schéma II-28). La séquence réactionnelle, mentionnée précédemment (schéma II-27), devrait nous donner accès à l'intermédiaire avancé **M-113**.

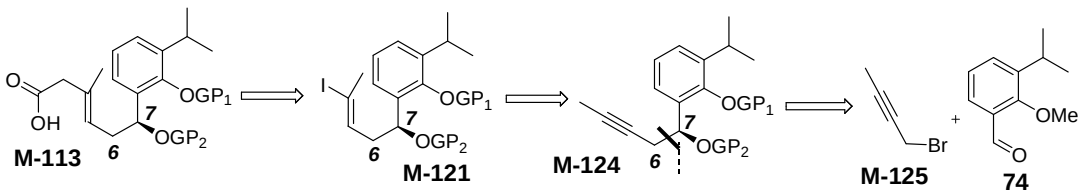


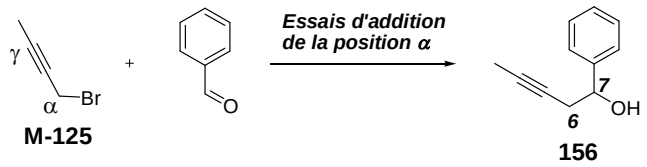
Schéma II-28 : Formation de la liaison C6-C7 par couplage entre les composés **74** et **M-125**

Les dérivés organométalliques, issus du bromure de propargyle, ont pour particularité de s'additionner sur les aldéhydes *via* leur position alpha (α), pour former des alcools

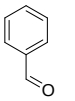
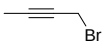
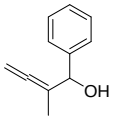
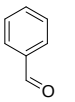
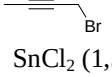
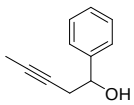
homopropargyliques, ou *via* leur position gamma (γ), formant ainsi des alcools homoalléniques[69]. En règle générale, des mélanges sont obtenus, mais l'utilisation de certaines conditions réactionnelles a permis d'obtenir spécifiquement le dérivé alcool souhaité. Nous avons tenté de tirer profit de ces résultats pour former l'alcool homoallylique **156**.

La réaction entre le bromure de propargyle **M-125** et le benzaldéhyde a été utilisé pour vérifier la faisabilité de cette approche (tableau II-28).

Tableau II-28 : Etude de formation de l'alcool



M-125 **156**

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*[a]
1	 (1 éq.)  (2 éq.) In (0,05 éq.) Ga (1 éq.)	THF, 10°C 1h / t.a. 12h	-conversion totale -produit formé :  **158** (58%) -par d'alcool **156**
2	 (1 éq.)  (2 éq.) $SnCl_2$ (1,5 éq.) TBABr (0,3 éq.)	H_2O, 50°C 12h	-mélange complexe -produit formé :  **156** (12%)

[a] Rendements isolés.

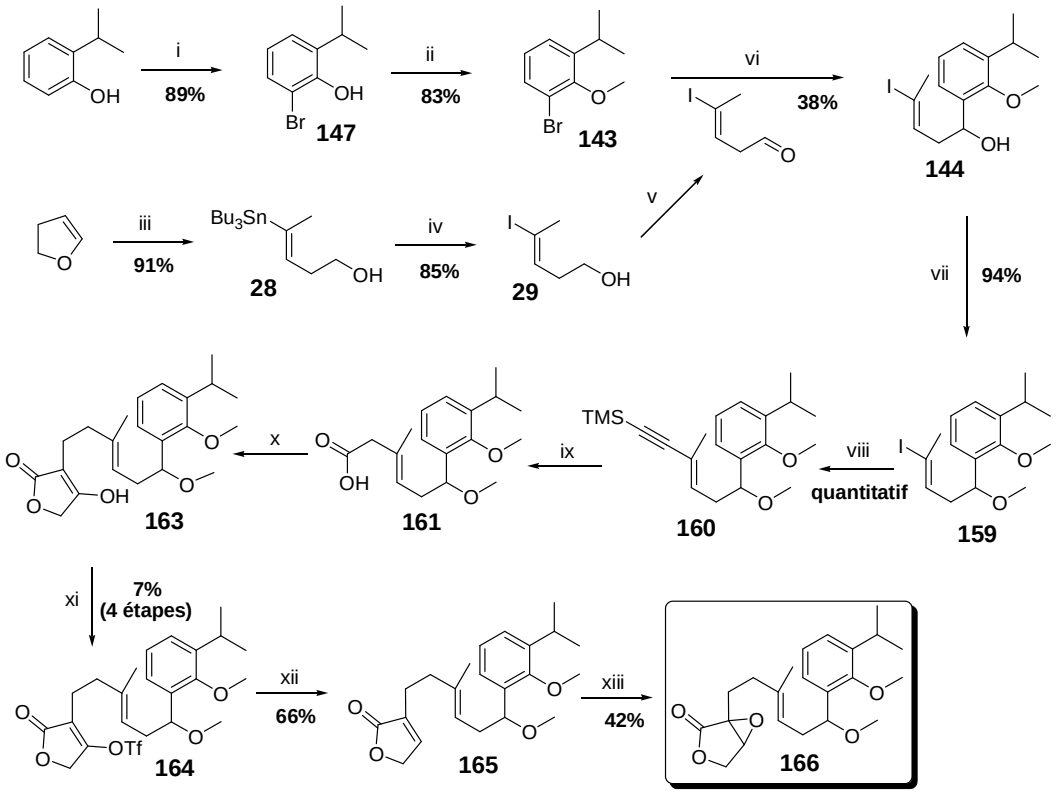
Les résultats de Lee, décrivant la formation quasi spécifique de l'alcool homopropargylique, en utilisant des organométalliques à base de gallium et une quantité catalytique d'indium[70], n'ont pu être reproduits. En effet, la formation majoritaire de l'alcool homoallénique **158** a été observée dans notre cas (tableau II-28, entrée 1). Le produit désiré **156** a pu être obtenu grâce aux conditions réactionnelles publiées par le groupe de Masuyama[71]. Mais le faible rendement obtenu ne nous permet pas d'utiliser cette méthode pour la formation en plus grosse quantité de l'intermédiaire avancé **M-113** (schéma II-28).

Malgré tous les efforts mis en œuvre dans le but d'accéder de manière plus efficace à l'intermédiaire avancé **M-113**, aucune des voies alternatives n'a permis d'apporter une amélioration par rapport à l'approche décrite schéma II-22. Nous allons donc continuer la synthèse à partir du produit de couplage **144**, obtenu par addition de l'organolithien, généré par échange brome/lithium avec le bromure aromatique **143**, sur l'aldéhyde issu de l'oxydation de l'alcool **29** (tableau II-24).

III.4. Synthèse du précurseur acyclique époxyde 166

Voici la voie de synthèse qui nous a permis d'accéder au précurseur de cyclisation cationique en cascade **166** (schéma II-29). Nous avons choisi de protéger l'alcool de la position benzylique par un groupement méthyle, relativement inerte chimiquement, afin de minimiser les risques de déprotection au cours du processus de CCC. En effet, nous avons constaté durant les tests de cyclisation, que la présence d'alcool libre engendrait la formation de produits secondaires.

Schéma II-29 : Synthèse du précurseur acyclique de CCC **166**



Conditions : i) *t*-$BuNH_2$, Br_2, toluène, CH_2Cl_2, -30 à -78°C à t.a. ; ii) MeI, K_2CO_3, DMF, t.a. ; iii) *t*-BuLi, THF, -60 à 0°C, puis $(Bu_3Sn)_2Cu(CN)Li_2$, -30°C, puis MeI, -30°C à t.a. ; iv) I_2, CH_2Cl_2, 0°C à t.a. ; v) DMP, CH_2Cl_2, 0°C à t.a. ; vi) *t*-BuLi, THF, -78°C ; vii) NaH, MeI, THF, 0°C à t.a. ; viii) $(CH_3)_3SiC{\equiv}CH$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, Et_2NH, t.a. ; ix) BH_3.THF, 2-méthyl-2-butène, -15 à 0°C, puis **160**, THF, -40 à -3°C, puis MeOH, -10°C, puis 3N NaOH, 35% H_2O_2, -10°C, puis 1N HCl, t.a. ; x) a) acide tétronique, DCC, DMAP, CH_2Cl_2, t.a., b) $NaBH_3CN$, AcOH, t.a. ; xi) Tf_2O, DIPEA, CH_2Cl_2, -20°C ; xii) Pd_2dba_3, PPh_3, Bu_3SnH, THF, 50°C ; xiii) 2M H_2O_2, 4% NaOH, MeOH, t.a.

Nous avons mis à profit les conditions réactionnelles mises au point dans le cadre de la synthèse du modèle Ouest (schéma I-35 et schéma I-41), ce qui nous a permis de transformer l'alcool **144** en substrat de CCC **166**. Cette synthèse comporte 14 étapes, dont 8 étapes linéaires à partir du dérivé vinyliodé **144**. On constate que plusieurs étapes limitent le rendement global. La première est le couplage entre l'aldéhyde issu de **29** et l'organolithien généré à partir de **143** (38%). La construction du fragment furan-2(5H)-one substitué par un groupement triflate **164**, à partir du ényne **160**, nous a posé des problèmes lors du passage à une échelle supérieure par rapport aux quantités utilisées durant

les différents essais. En effet, le composé **160** n'a pu être transformé en produit **164** qu'avec un faible rendement de 7%. De plus, les deux dernières étapes de réduction du fragment –OTf et de construction du noyau époxyde initiateur de CCC, ont été moins efficaces que lors de la synthèse des modèles Ouest. Autant dire que toutes ces étapes limitantes ne nous ont pas facilité la tâche lorsque nous voulions obtenir le produit **166** en quantité suffisante pour effectuer des tests de CCC. La combinaison entre le manque de temps lié à la fin de la thèse, additionné à une synthèse peu évidente du substrat **166** en quantité suffisante, ne nous à malheureusement permis de réaliser qu'un nombre limité de tests de CCC.

Compte tenu de la quantité limitée de produit à notre disposition pour effectuer les réactions de CCC, nous avons privilégié les essais faisant intervenir le groupement époxyde comme initiateur, car c'est le seul fragment ayant montré une réactivité intéressante au cours des tests sur le modèle Ouest.

III.5. Tests de cyclisation cationique en cascade sur le substrat fonctionnalisé 166

Comme pour les tests de CCC précédents, nous avons choisi des marqueurs spécifiques, permettant de suivre les variations structurales des fragments intéressants (figure II-2).

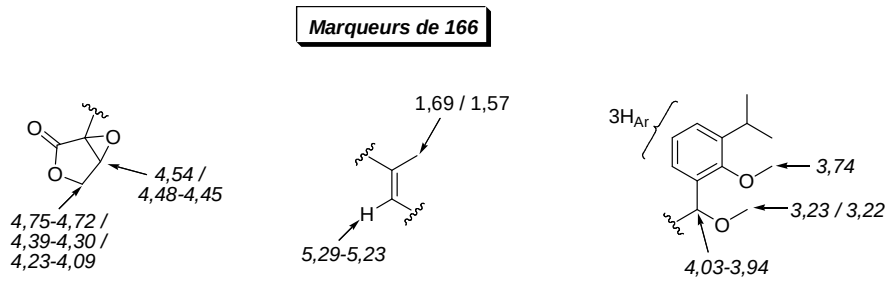
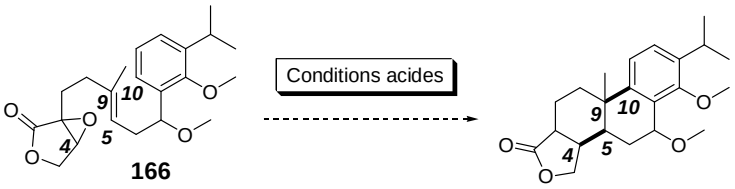


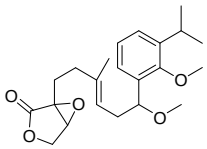
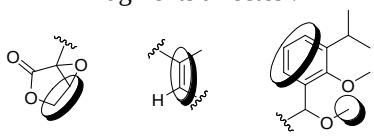
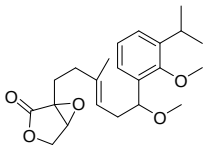
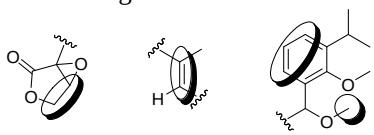
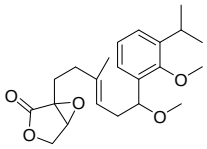
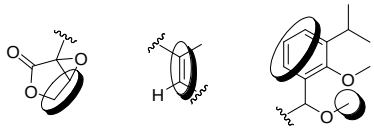
Figure II-2 : Marqueurs spécifiques du mélange de diastéréoisomères **166** (RMN ^{1}H)

Voici les informations qu'il nous a été possible d'extraire des trois tests de cyclisation cationique en cascade, effectués sur le précurseur acyclique **166** (tableau II-29). Notons que l'utilisation du produit **166** sous forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères, complique l'analyse des mélanges obtenus.

Tableau II-29 : Essais qualitatifs de CCC sur le précurseur acyclique **166**



166

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*
1	 (1 éq.)	$BF_3.OEt_2$ (4 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe -**3** produits isolés -fragments affectés : 
2	 (1 éq.)	$MeAlCl_2$ (4 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe -**5** produits isolés -fragments affectés : 
3	 (1 éq.)	TfOH (4 éq.)	CH_2Cl_2, -78°C à t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe -**2** produits isolés -fragments affectés : 

Les trois conditions testées ont conduit à une conversion totale du mélange de diastéréoisomères **166** (tableau II-29, entrées 1-3). Même après purification des mélanges complexes obtenus, l'analyse des produits isolés ne permettait pas de tirer des conclusions précises suite aux différents essais. Une transformation du groupement initiateur époxyde a été observée dans tous les cas, mais les faibles quantités de produits à notre disposition ne nous ont pas permis d'approfondir les analyses structurales.

La déprotection du groupement méthyle présent sur l'alcool benzylique, dans les conditions utilisées, a été une des informations obtenues suite à ces essais. En effet, comme nous l'avons expliqué précédemment, la présence de l'alcool libre peut engendrer la formation de dérivés tétrahydrofuraniques par addition de l'oléfine, ce qui augmente encore la complexité des mélanges à analyser. La modification du fragment en position benzylique semble donc être nécessaire dans la perspective du développement d'une voie de synthèse alternative.

III.6. Conclusion des essais de CCC sur le substrat 166

Bien que le groupement initiateur époxyde ait été affecté au cours des tests de CCC réalisés sur le mélange de diastéréoisomères **166**, la formation des liaisons C4-C5 et C9-C10 n'a pu être mise en évidence (tableau II-29). La complexité des mélanges de produits à analyser en est la principale raison.

L'utilisation d'un substrat de CCC simplifié semble donc être la meilleure alternative pour nous permettre de caractériser les produits obtenus et ainsi de vérifier la faisabilité de notre stratégie de CCC.

IV. Stratégies alternatives de synthèse du (-)-triptolide 1 via l'intermédiaire M-126

IV.1. Première rétrosynthèse de l'intermédiaire simplifié M-126 – formation de la liaison C5-C6

Afin d'obtenir une information plus pertinente sur l'aptitude du noyau bicyclique lactone/époxyde à initier une cyclisation cationique en cascade (CCC), il nous a semblé nécessaire de réduire la complexité des mélanges bruts à analyser. Nous avons pensé que la meilleure solution était de retirer le substituant en position benzylique, ce qui aurait comme conséquence de réduire le nombre de diastréréoisomères formés au cours de la CCC. Pour ne pas modifier la nature électronique du fragment aromatique, les substituants électrodonneurs (-*i*Pr et –OMe) devraient être conservés.

Nous avons envisagé de former la liaison C5-C6, par l'intermédiaire d'un couplage entre le dérivé vinylique **M-117** et l'halogénure d'alkyle **M-127**. Le nombre croissant de méthodes efficaces, décrites pour la formation de liaisons C-C par l'intermédiaire d'halogénures non-activés[72], a orienté notre choix vers cette stratégie (schéma II-30).

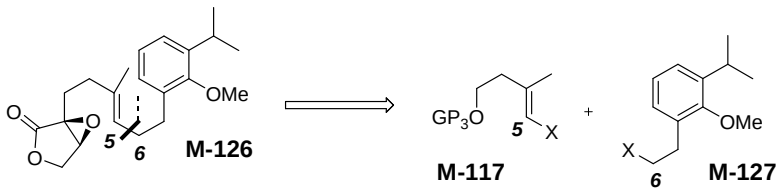
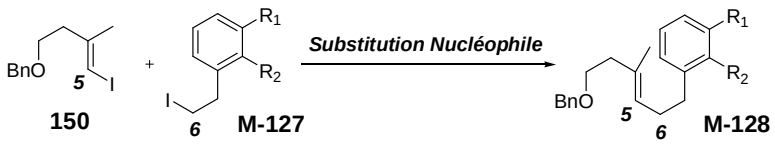


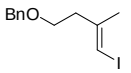
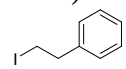
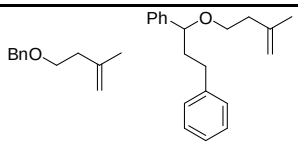
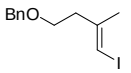
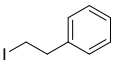
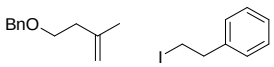
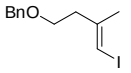
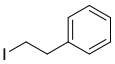
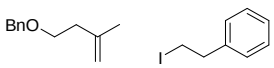
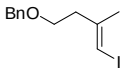
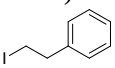
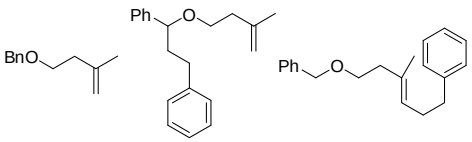
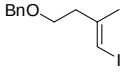
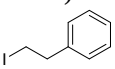
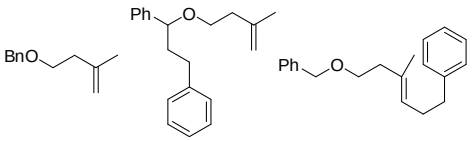
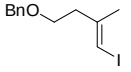
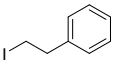
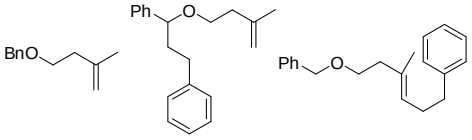
Schéma II-30 : Formation de la liaison C5-C6 par couplage entre les composés **M-117** et **M-127**

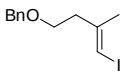
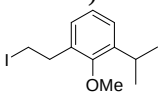
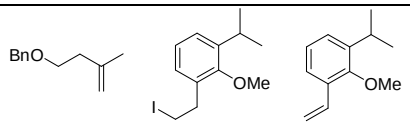
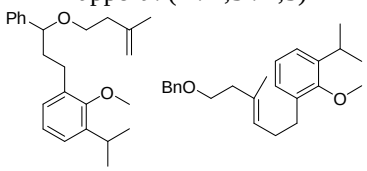
Nous avons effectué des tests en utilisant l'iodure de 2-phényléthane **114** comme modèle lors de cette étude de couplage, avant d'appliquer les meilleures conditions au substrat fonctionnalisé **123** (tableau II-30). La première approche étudiée consistait à former le produit couplé **M-128** par la substitution nucléophile d'une espèce organométallique, générée à partir de l'iodovinyle **150**, sur l'iodure d'alkyle **M-127**.

IV.1.1. Formation de la liaison C5-C6 par le biais d'une substitution nucléophile (S_N2) entre les substrats **150** et **M-127**

Tableau II-30 : Essais de CCC sur le précurseur acyclique **166** par substitution nucléophile



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*
1	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii)  **114**[a] (1,2 éq.)	i) THF, -78°C 30 min ii) THF, -78°C 3h	 Rapport (1 : 0,9)
2	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) $MgBr_2$ (1,5 éq.) iii)  **114**[a] (1,2 éq.)	i) THF, -78°C 30 min ii) THF, -78 à 0°C 1h iii) THF, -78°C 2h / t.a. 12h	
3	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) PhSCu (1,5 éq.) iii)  **114**[a] (1,2 éq.)	i) THF, -78°C 30 min ii) -78 à -20°C 15 min iii) THF, -78°C à t.a. 12h	
4	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) Li_2CuCl_4 (0,1 éq.) iii)  **114**[a] (1,2 éq.)	i) THF, -78°C 30 min ii) THF, -78°C 10 min iii) THF, -78°C à t.a. 12h	 Rapport : (1 : 0,2 : 0,8)
5	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) Li_2CuCl_4 (0,1 éq.) iii)  **114**[a] (2 éq.)	i) THF, -78°C 30 min ii) THF, -78°C 10 min iii) THF, -78°C à t.a. 12h	 Rapport : (1 : 0,4 : 1,3)
6	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) Li_2CuCl_4 (0,1 éq.) iii)  **114**[a] (1,2 éq.)	i) THF, -78°C 30 min ii) THF, -78°C 10 min iii) THF, -78 à 50°C 12h	-produits obtenus :  Rapport : (1 : 0,5 : 0,9)

7	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) Li_2CuCl_4 (0,1 éq.) iii)  **123** (1,5 éq.)	i) THF, -78°C 30 min ii) THF, -78°C 10 min iii) THF, -78°C à t.a. 12h	 Rapport : (1 : 1,3 : 1,3)  Rapport : (0,6 : 0,3)

[a] Voir partie expérimentale (produit **114**).

Lors de notre premier essai de couplage, nous avons voulu évaluer l'aptitude d'un organolithien à substituer l'iode du substrat modèle **114**, pour former l'oléfine désirée **M-128**. A notre grande surprise, nous avons constaté la formation d'un produit, dont la position benzylique du groupement protecteur de la fonction alcool, avait été alkylée (tableau II-30, entrée 1). Ce résultat laisse apparaître l'existence d'un équilibre entre les deux espèces lithiées **M-129** et **M-130** (schéma II-31).

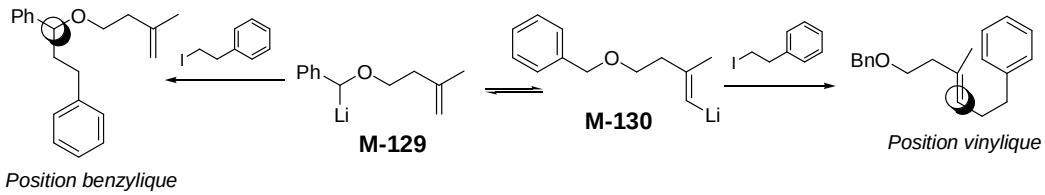


Schéma II-31 : Equilibre entre les deux organolithiens **M-129** et **M-130**

La formation sélective du produit issu de l'alkylation de l'intermédiaire **M-129**, pourrait être liée, soit à la prédominance de l'espèce lithié **M-129** dans ces conditions réactionnelles, soit à la réactivité supérieure de l'organolithien Csp^3 **M-129**, comparativement au vinyllithien Csp^2 **M-130**, vis-à-vis d'un iodure d'alkyle. Pour tenter de former l'oléfine trisubstituée **M-128** ciblée, nous avons fait varier la nature de l'organométallique utilisé. La mise en réaction de l'iodure d'alkyle **114** avec un vinylmagnésien, n'a engendré aucun produit de couplage (tableau II-30, entrée 2). L'utilisation du vinylcuprate a donné des résultats différents en fonction du réactif utilisé. En effet, aucune réactivité entre les substrats **150** et **114** n'a été observée avec un cuprate mixte dérivé du thiophénolate de cuivre[73] (tableau II-30, entrée 3). Par contre, l'application des conditions décrites par Nunomoto[74] nous a donné un mélange d'isomères de position (tableau II-30, entrées 4-6). On constate que, ni l'augmentation de la quantité d'électrophile (tableau II-30, entrée 5), ni l'augmentation de la température (tableau II-30, entrée 6), n'ont permis d'obtenir une conversion complète en alcène trisubstitué. Finalement, nous avons appliqué les conditions les plus efficaces à l'iodure d'alkyle fonctionnalisé **123** (schéma II-32), dont la synthèse est décrite dans le schéma II-32.

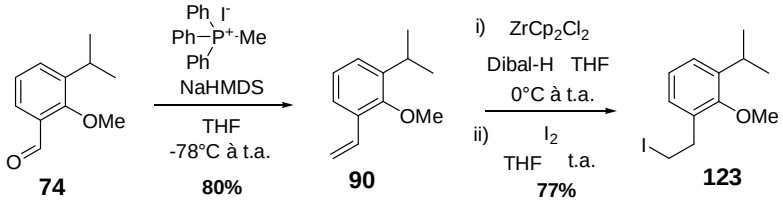


Schéma II-32 : Synthèse de l'iodure d'alkyle **123** par hydrozirconation[75]

Dans cet essai, non seulement nous avons mis en évidence la formation d'un dérivé du styrène obtenu par élimination du substrat **150**, mais la conversion en produit couplé était inférieure aux résultats précédents (tableau II-30, entrée 6). D'autre part, le rapport entre les isomères de position s'était inversé, favorisant ainsi la formation du produit secondaire, substitué en position benzylique.

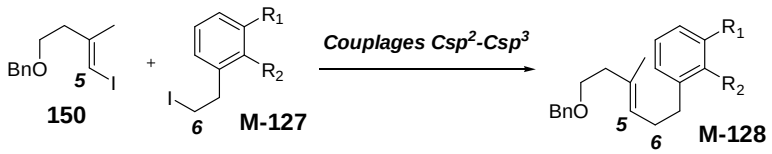
Cet échec nous a poussés vers la recherche d'une méthode de couplage différente.

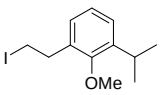
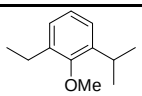
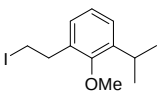
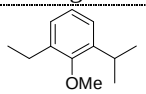
IV.1.2. Formation de la liaison C5-C6 par le biais d'un couplage pallado-catalysé entre les substrats **150** et **M-127**

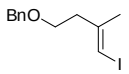
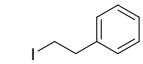
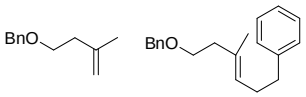
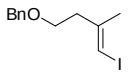
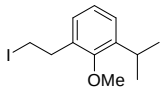
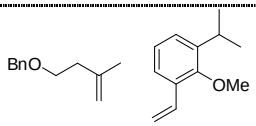
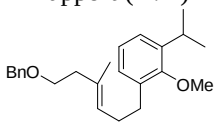
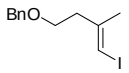
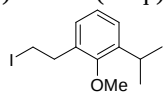
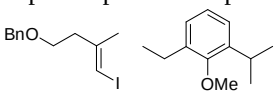
De nombreux travaux présentent la réaction de couplage pallado-catalysé comme une méthode efficace de formation de doubles liaisons trisubstituées de stéréochimie *E*, à partir de dérivés *E*-vinyliodés et d'halogénures d'alkyle. En effet, aussi bien la réaction de Suzuki[76] que la réaction de Negishi[77] ont été utilisées avec succès.

Nous avons donc essayé d'appliquer ces deux types de couplage à nos substrats (tableau II-31).

Tableau II-31 : Essais de formation du produit **M-128** par couplage Csp^2-Csp^3



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*
1	 **123** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) 1N HCl	i) THF, -78°C, 1h ii) -78°C	 **167** + dégradation
2	 **123** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) 1N HCl	i) Et_2O, -78°C, 1h ii) -78°C	 **167** (quantitatif)

3	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,5 éq.) /  **114**[a] (1,2 éq.) ii) $ZnCl_2$ (1,8 éq.) iii) $Pd(PPh_3)_4$ (0,04 éq.)	i) Et_2O , -78°C 1h ii) THF, -78 à 0°C 1h iii) Et_2O , t.a. 12h	 Rapport (1 : 1,3)
4	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,5 éq.) /  **123** (1,5 éq.) ii) $ZnCl_2$ (1,8 éq.) iii) $Pd(PPh_3)_4$ (0,04 éq.)	i) Et_2O , -78°C 1h ii) THF, -78 à 0°C 1h iii) Et_2O , t.a. 12h	 Rapport (1 : 1)  Rapport (0,2)
5	 **150** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (6 éq.) /  **123** (1 éq.) ii) 9-OMe-9-BBN (6 éq.) iii) $PdCl_2$(dppf) (0,05 éq.) / $AsPPh_3$ (0,1 éq.) / 3M K_3PO_4 (6 éq.)	i) Et_2O , -78°C 1h ii) THF, -78°C 15min / t.a. 1h iii) DMF, t.a. 12h	-pas de produit couplé  + dégradation

[a] Voir partie expérimentale (produit **114**).

Nous avons voulu vérifier l'efficacité de l'étape de formation de l'organolithien issu de la réaction d'échange iode/lithium entre l'iodure **123** et le *tert*-butyllithium. Il est apparu que, pour des raisons de stabilité du substrat, il était préférable de conduire la réaction dans l'éther éthylique (tableau II-31, entrées 1 et 2). L'oléfine trisubstituée a été formée majoritairement lors de la mise en réaction de l'iodure d'alkyle modèle **114**, dans les conditions décrites pour la réaction de Negishi (tableau II-31, entrée 3). Malheureusement, le passage au substrat fonctionnalisé a généré le dérivé du styrène en majorité et seule une faible conversion en oléfine couplée a été obtenue (tableau II-31, entrée 4). L'application de la variante « 9-MeO-9-BBN » de la réaction de Suzuki développée par Fürstner[78] s'est avérée inefficace dans notre cas. En effet, aucune trace du produit couplé n'a pu être détecté (tableau II-31, entrée 5).

Aucune des conditions de formation de la liaison C5-C6 n'a permis d'obtenir une conversion convenable en oléfine trisubstituée **M-128**. Notons que la découverte d'une méthode efficace était nécessaire, car la polarité des produits secondaires formés au cours des réactions, aussi bien l'isomère de position que le produit réduit, avaient des polarités trop proches du produit désiré, pour permettre une séparation par les techniques chromatographiques usuelles.

IV.2. Deuxième rétrosynthèse de l'intermédiaire simplifié M-126 – formation de la liaison C7-C8

Il est possible que les problèmes observés lors des tests de couplage entre le composé vinyliodé **150** et l'iodure l'alkyle **M-127** soient liés à la nature de l'espèce organométallique utilisée. Ceci nous a amenés à considérer la formation de la liaison C7-C8 du composé **M-126**, par couplage entre l'iodure d'alkyle **168** et l'organométallique issu du bromure aromatique **143** (schéma II-33).

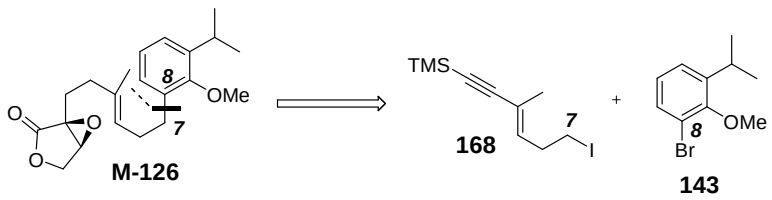


Schéma II-33 : Formation de la liaison C7-C8 par couplage entre les composés **168** et **143**

La voie de synthèse utilisée pour la préparation de l'iodure d'alkyle **168**, utilise l'alcool **29** décrit précédemment. Un couplage de Sonogashira nous a permis d'installer le fragment acétylénique, et des conditions standard d'iodation ont donné accès au substrat désiré (schéma II-34).

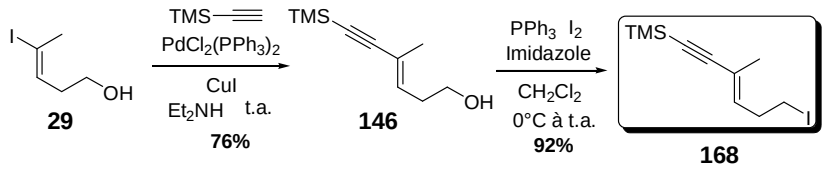
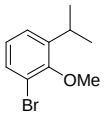
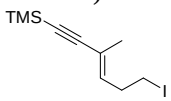
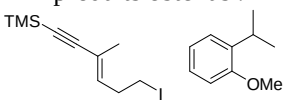
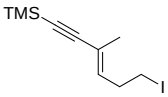
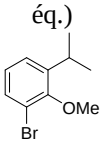
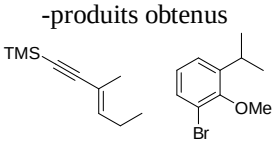
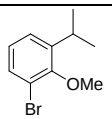
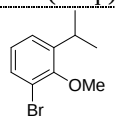
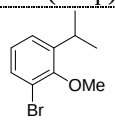
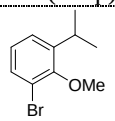
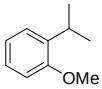
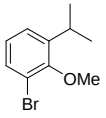
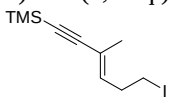
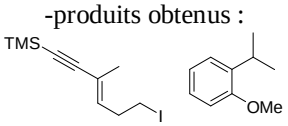
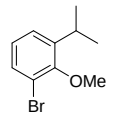
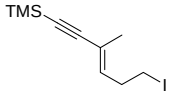
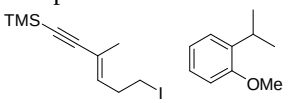


Schéma II-34 : Synthèse de l'iodure d'alkyle **168**

Voici les résultats obtenus au cours de cette brève étude de formation de la liaison C7-C8 entre les composés **168** et **143** (tableau II-32).

Tableau II-32 : Essais de formation du produit **M-128** par couplage Csp^2-Csp^3

Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats*
1	 **143** (1 éq.)	i) *t*-BuLi (2,1 éq.) ii) Li_2CuCl_4 (0,1 éq.) iii)  **168** (1,2 éq.)	i) THF, -78°C, 30 min. ii) THF, -78°C, 10 min. iii) THF, -78°C 3h / t.a. 12h	-produits obtenus : 
2	 **168** (1,2 éq.)	i) *t*-BuLi (2,5 éq.) ii) $ZnCl_2$ (1,8 éq.) iii) $Pd(PPh_3)_4$ (0,04 éq.)  **143** (1 éq.)	i) Et_2O, -78°C 30 min. ii) -78 à 0°C 1h iii) Et_2O, t.a. 12h	-produits obtenus 
3	 **143** (1 éq.)	i) *i*PrMgCl (1,1 éq.) ii) 1N HCl	i) THF, 0°C à t.a. 12h	-pas d'échange Br/Mg
4	 **143** (1 éq.)	i) *i*PrMgCl (2,2 éq.) ii) 1N HCl	i) THF, 0°C à t.a. 12h	-pas d'échange Br/Mg
5	 **143** (1 éq.)	i) *i*PrMgCl.LiCl (1,1 éq.) ii) 1N HCl	i) THF, 0°C à t.a. 12h	-traces d'échange Br/Mg
6	 **143** (1 éq.)	i) Mg (2 éq.) ii) 1N HCl	THF, t.a. 2h	-addition oxydante quantitative : 
7	 **143** (1 éq.)	i) Mg (2 éq.) ii) CuI (0,1 éq.)  **168** (1,2 éq.)	i) THF, t.a. 2h ii)	-produits obtenus :  -traces de dégradation

8	 **143** (2 éq.)	i) Mg (4 éq.) ii) $FeCl_3$ (0,1 éq.) / TMEDA (0,1 éq.)  **168** (1 éq.)	i) THF, t.a. 2h ii) THF, 0°C à t.a. 12h	-produits obtenus :  -traces de dégradation

Nous avons commencé par tester la faisabilité d'une substitution nucléophile en faisant réagir l'organocuprate issu du bromure d'aryle **143** avec l'iodure d'alkyle **168** (tableau II-32, entrée 1). Aucun couplage n'a été constaté dans ces conditions, et les deux seuls composés présents dans le brut réactionnel étaient l'iodure inchangé **168** et le dérivé d'anisole, formé par hydrolyse de l'organométallique intermédiaire. Nous espérions pouvoir obtenir l'oléfine trisubstituée **M-131**, grâce au couplage de Negishi, mais aucune trace de cette dernière n'a pu être détectée (tableau II-32, entrée 2).

Récemment, les réactions catalysées par le fer, permettant la formation de liaisons C-C entre des organomagnésiens hybridés sp^2 et des halogénures primaires et même secondaires, ont connu un essor important[79]. Les auteurs soulignent l'efficacité de ces réactions, c'est pourquoi nous avons tenté d'appliquer cette méthodologie à nos substrats. Pour cela il nous fallait, dans un premier temps, générer l'organomagnésien à partir du dérivé aromatique **143**. Les réactions d'échanges brome/magnésium testées n'ont pas permis de former l'arylmagnésien désiré (tableau II-32, entrées 3-5). Par contre, l'utilisation de magnésium (0) a quantitativement donné le réactif de Grignard issu de **143** (tableau II-32, entrée 6). La mise en réaction de ce réactif, associé à une quantité catalytique de cuivre (I), n'a pas permis de former la liaison C7-C8 présente dans l'oléfine **M-131** (tableau II-32, entrée 7). Finalement, malgré les espoirs placés dans le couplage catalysé par le couple chlorure de fer (III) / TMEDA, l'utilisation de ces conditions ne nous a pas donné accès au composé **M-131** (tableau II-32, entrée 8).

On peut s'interroger sur l'origine de l'inertie chimique observée dans toutes les conditions testées. Il est possible que la présence d'un groupement coordinant (-OMe) en alpha de la position métallée, engendre une stabilisation de l'espèce organométallique formée et donc une diminution de sa réactivité.

En se basant sur les résultats décrits, concernant les différentes méthodes de couplage permettant d'accéder aux oléfines trisubstituées de stéréochimie *E*, nous pensions pouvoir synthétiser le modèle simplifié **M-126** sans trop de problèmes. Nous aurions ainsi pu tester l'aptitude du noyau comportant la fonction époxyde, à initier une réaction de CCC, formant ainsi les quatre cycles du squelette constituant le triptolide. Malheureusement, par manque de temps, nous n'avons pas pu mettre au point les conditions de couplage. Il est en effet souvent nécessaire, lors de l'utilisation de réactions catalysées par des métaux, d'effectuer un criblage des conditions réactionnelles (métaux, ligands, solvants…) avant d'obtenir de bons résultats.

V. Conclusion

Au stade actuel de l'avancement des travaux réalisés dans le cadre de la synthèse totale du (-)-triptolide, il ne nous a pas été possible de vérifier l'aptitude des précurseurs acycliques **M-21** et **M-27** à former le produit tétracyclique **V-4**, par le biais d'une cyclisation cationique en cascade (schéma II-35).

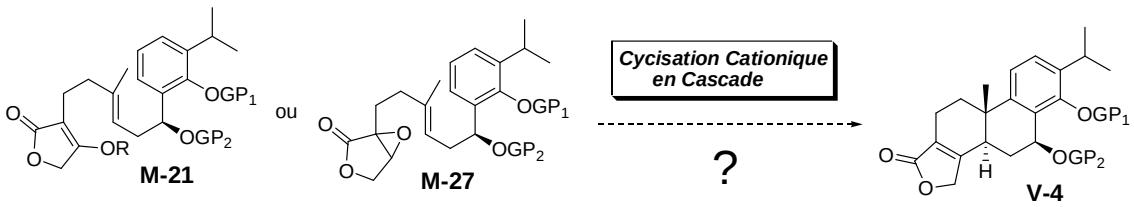


Schéma II-35 : Stratégie de CCC à vérifier avec les substrats **M-21** et **M-27**

Le nombre élevé d'étapes de synthèse nécessaires à la formation des intermédiaires clefs **M-21** et **M-27** à engager dans l'étape de CCC, engendre une accessibilité limitée en substrat. Le nombre réalisable d'essais de cyclisation est donc également diminué. D'autre part, nous avons été confrontés à des problèmes d'interprétation des données obtenues à partir de l'analyse des mélanges bruts, générés suite à la cyclisation. Pour pouvoir tirer des conclusions des différents essais effectués, il faudrait pouvoir accéder à un précurseur de CCC moins complexe. La manière la plus simple serait de diminuer le nombre de centres asymétriques (schéma II-36).

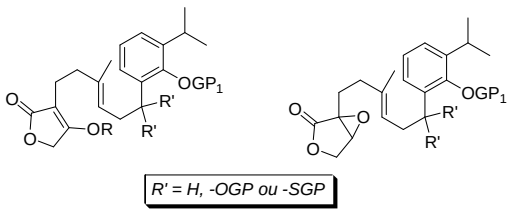


Schéma II-36 : Utilisation de substrats simplifiés

Pour cela, il serait judicieux de former des composés dans lesquels la position benzylique aurait été substituée par des groupements R' identiques. On pourrait dont introduire, soit un fragment méthylène, soit un groupement symétrique permettant de protéger la fonction carbonyle.

Finalement, s'il s'avère que la stratégie de cyclisation cationique en cascade n'est pas applicable à nos substrats **M-21** et **M-27**, une autre voie d'accès au composé tétracyclique **V-4** est envisageable. Il est possible de tirer profit des observations réalisées au cours des tests de cyclisation. En effet, l'inertie chimique du fragment furan-2(5H)-one dans les conditions testées, associée à la réactivité observée entre les fragments aryle et alcène, laisse entrevoir la formation potentielle du produit cyclisé **V-4** grâce à une cyclisation séquentielle (schéma II-37).

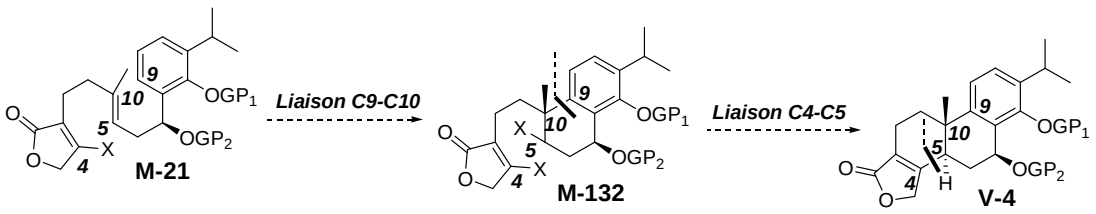


Schéma II-37 : Stratégie de cyclisation séquentielle

Cette approche consisterait à former dans un premier temps la liaison C9-C10 pour aboutir au composé **M-132**. Ensuite un couplage entre la position C4 du fragment furan-2(5H)-one et le carbone C-5, permettrait d'obtenir l'intermédiaire **V-4**, précurseur du (-)-triptolide.

Nous allons donc proposer quelques idées concernant la réalisation de cette stratégie de cyclisation séquentielle.

VI. Perspective : formation de l'intermédiaire tétracyclique clef V-4 par le biais d'une cyclisation séquentielle

VI.1. Utilisation d'une étape clef d'addition/élimination d'une espèce radicalaire

Des exemples de cyclisation entre une oléfine et un fragment aryle sont décrits dans la littérature. Cette méthode permet de former une décaline, tout en installant un groupement précurseur du radical alkyle. Il est ainsi possible d'introduire un groupement thiophénoxy[80] (schéma II-38, exemple 1) ou un atome d'iode[81] (schéma II-38, exemple 2), tous deux pouvant engendrer l'espèce radicalaire qui nous intéresse.

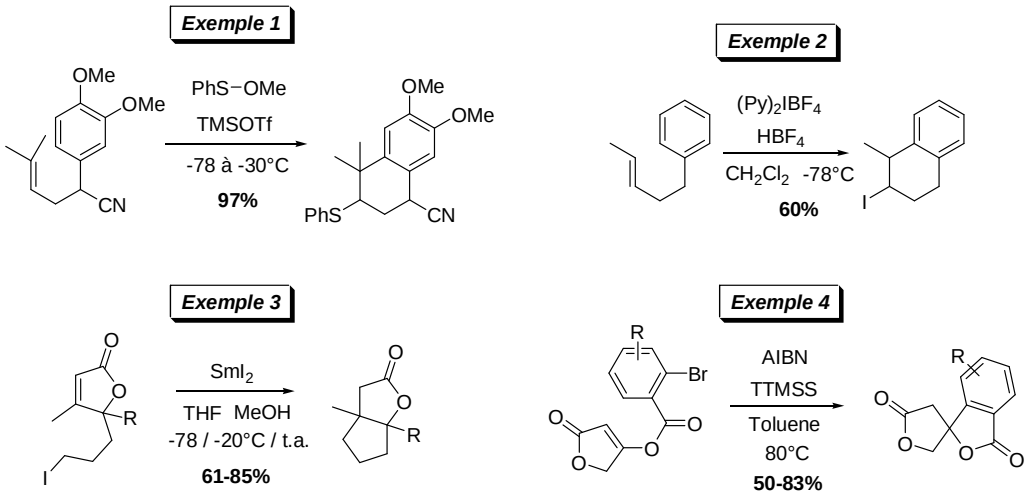


Schéma II-38 : Exemple de cyclisation 6-endo-trig et d'addition 1,4 conjuguée sur des furanones

D'autre part, des travaux ont montré que des noyaux furanones pouvaient servir d'accepteur d'addition de Michael (schéma II-38, exemples 1 et 2)[82].

Voici donc la stratégie qui nous permettrait de former l'intermédiaire cyclisé **V-4**, à partir du composé **M-21**, grâce à une séquence de cyclisation 6-endo-trig / addition-1,4 / élimination (schéma II-39).

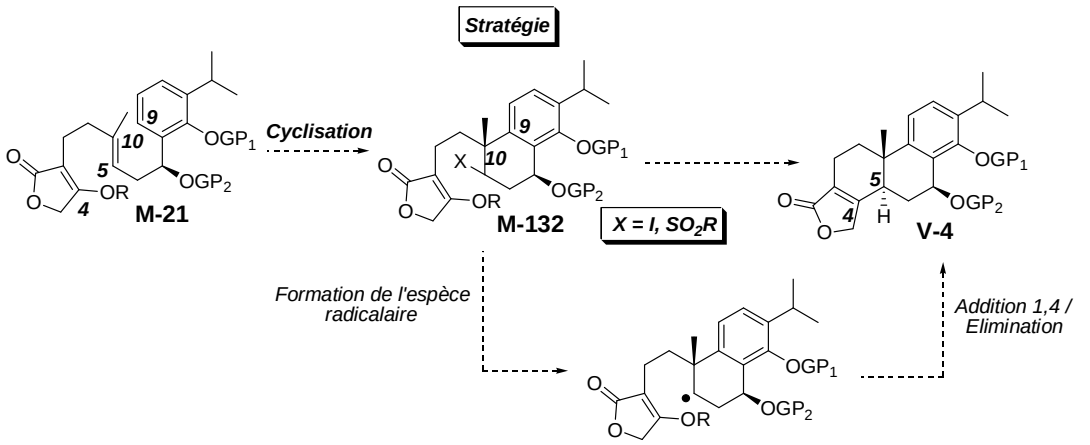


Schéma II-39 : Stratégie de cyclisation séquentielle par voie radicalaire

VI.2. Utilisation d'une étape clef d'addition/élimination d'un organocuprate

Les organocuprates[83] (schéma II-40, exemple 1) ainsi que les organomagnésiens[84] (schéma II-40, exemple 2) peuvent être utilisés dans les réactions d'addition de Michael sur des systèmes α,β-insaturés, suivi de l'élimination d'un groupe partant afin de régénérer la double liaison de l'alcène.

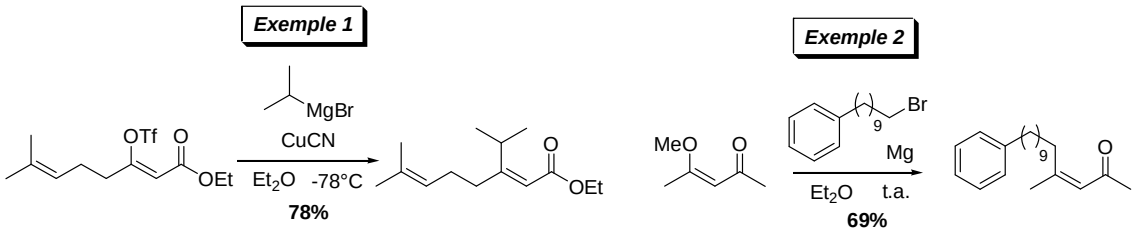


Schéma II-40 : Exemples de séquence d'addition 1,4 conjugée / élimination

On peut donc envisager la formation du produit **V-4**, en générant à partir du composé iodé **M-132**, soit un organocuprate, soit un organomagnésien qui pourrait s'additionner sur le groupement furan-2(5H)-one pour obtenir, après élimination, le noyau buténolide désiré (schéma II-41).

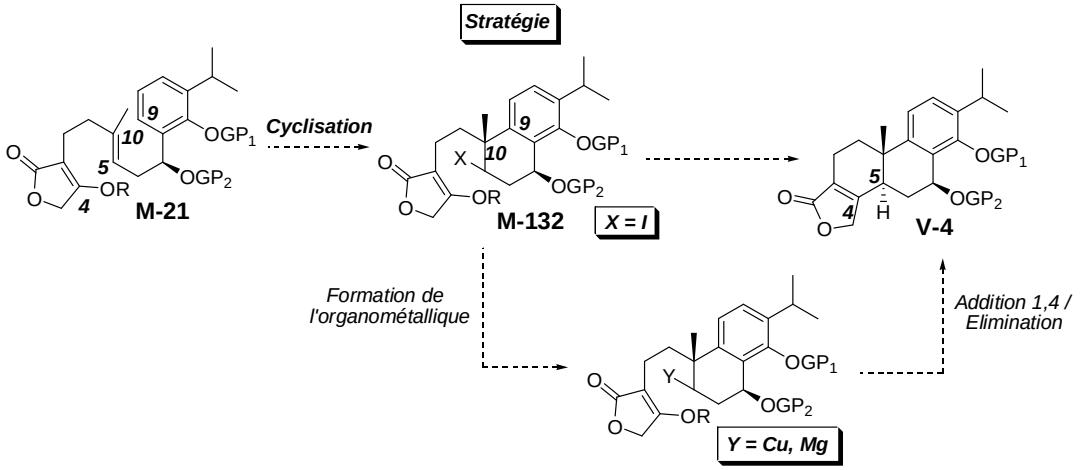


Schéma II-41 : Stratégie de cyclisation séquentielle par addition/élimination d'un organométallique

VI.3. Utilisation d'une étape clef de couplage pallado-catalysé de type Suzuki

Des travaux réalisés sur le couplage de Suzuki, décrivent la réaction entre des dérivés 4-OTf de l'acide tétronique et des alkylboronates primaires[85] et secondaires[86] (schéma II-42, exemples 1 et 2).

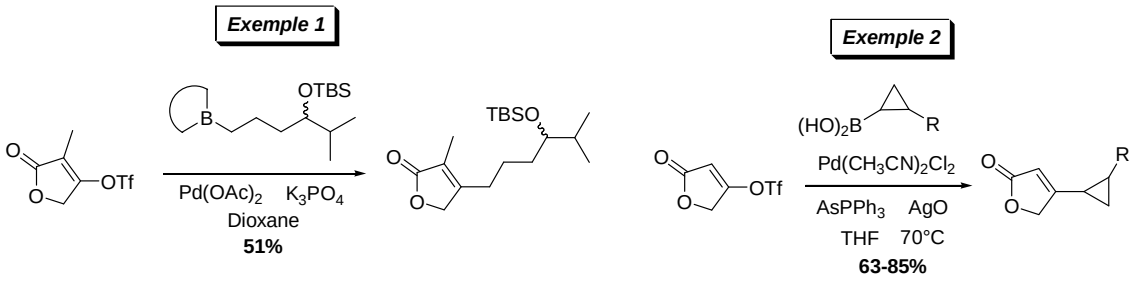


Schéma II-42 : Exemples de couplage de Suzuki utilisant des dérivés 4-OTf de l'acide tétronique

On peut imaginer utiliser le dérivé iodé **M-132** pour obtenir l'alkylboronate nécessaire au couplage de Suzuki, via un organolithien généré par échange halogène/métal.

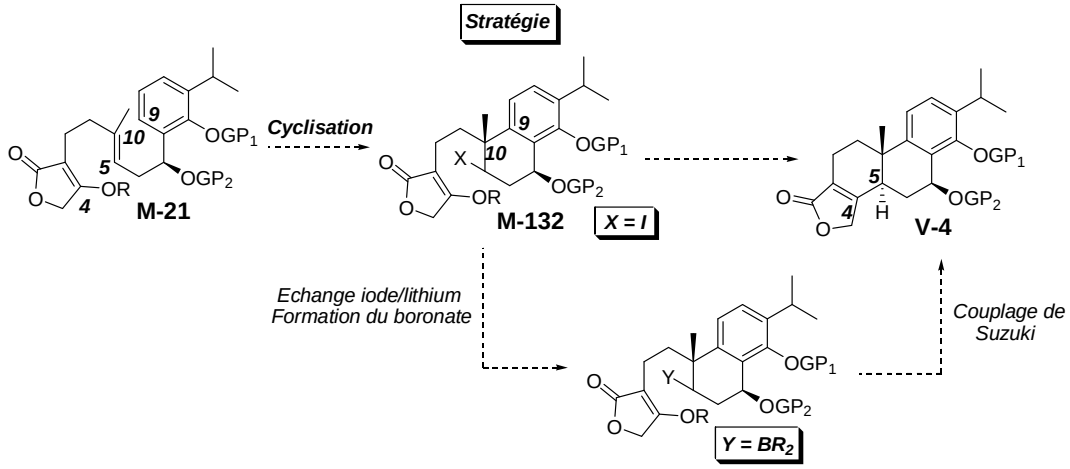


Schéma II-43 : Stratégie de cyclisation séquentielle par un couplage pallado-catalysé de Suzuki

VI.4. Utilisation d'une étape clef de couplage pallado-catalysé de type Heck

L'utilisation du couplage pallado-catalysé de type Heck, nous a semblé être la stratégie alternative la plus prometteuse pour accéder à l'intermédiaire cyclisé **V-4**. L'exemple ci-dessous illustre l'application des conditions de couplage de Heck, ayant permis la formation efficace d'un cycle à six entre un vinyltriflate et un système α,β-insaturé[87] (schéma II-44).

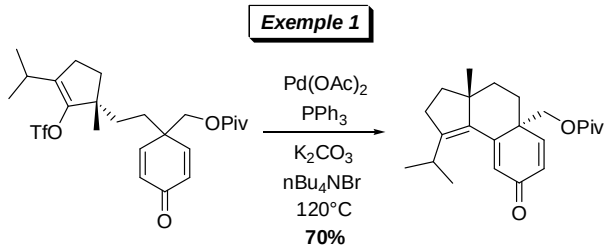


Schéma II-44 : Exemples de couplage de Heck intramoléculaire

Cette approche nécessiterait la formation du produit **M-132**, possédant un groupement –X capable de générer une double liaison pour aboutir à l'une des oléfines **M-133** ou **M-134** (schéma II-45). La formation de la liaison C4-C5 proviendrait de la réaction de Heck, suivie de la réduction de l'alcène C5-C6 régénéré suite au couplage. L'utilisation d'alcènes de nature électronique différente, comme substrat de la réaction de Heck intramoléculaire, a été documenté[88]. La possibilité de former les composés **M-134** et **M-133** à partir du même précurseur **M-132**, augmenterait donc la probabilité d'accéder au produit désiré **V-4**.

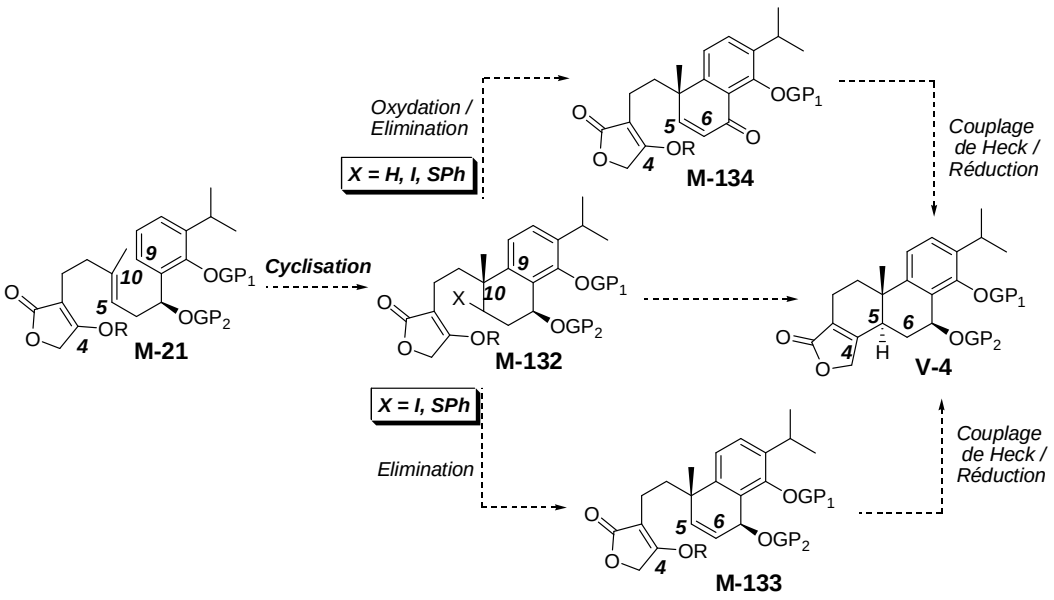


Schéma II-45 : Stratégie de cyclisation séquentielle par couplage pallado-catalysé de Heck

Cette approche semble intéressante du point de vue de la formation du squelette carboné du triptolide, mais également du point de vue de l'induction contrôlée des différents centres asymétriques (schéma II-46).

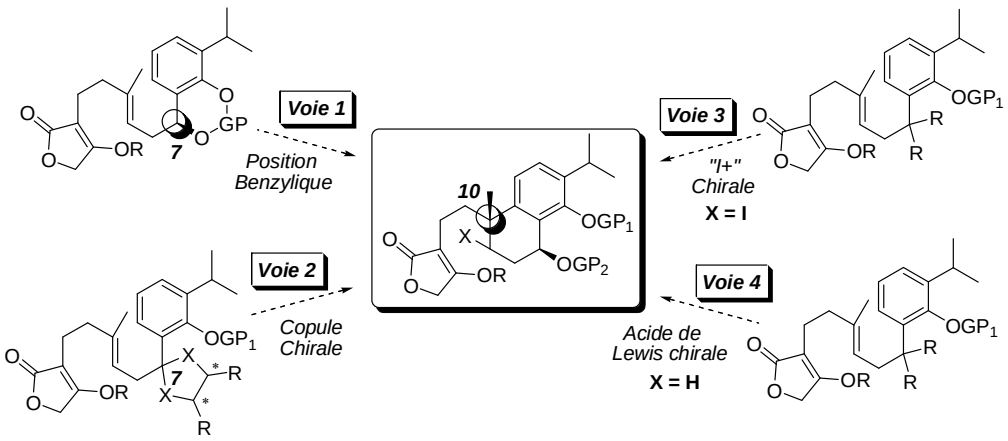


Schéma II-46 : Stratégies de formation contrôlée du centre asymétrique quaternaire en position C10

Plusieurs possibilités sont envisageables, telles que l'utilisation du centre asymétrique en position benzylique C7 (schéma II-46, voie 1). On pourrait imaginer utiliser un groupement protecteur de la fonction carbonyle en C7 servant également de copule chirale (schéma II-46, voie 2). Les travaux récents de cyclisation asymétrique faisant intervenir une source chirale de cation iodonium[89] pourraient être mis à profit dans notre cas (schéma II-46, voie 3). L'activation de l'oléfine par un acide de Lewis possédant des ligands chiraux donnerait probablement de bons résultats (schéma II-46, voie 4).

Les travaux de Tahara *et al.*[90] laissent entrevoir une possibilité de réduction stéréodirigée de l'oléfine C5-C6, au sein du composé **M-135**, grâce au groupement méthyle en position C10 (schéma II-47), ce qui engendrerait la stéréochimie absolue présente dans le (-)-triptolide.

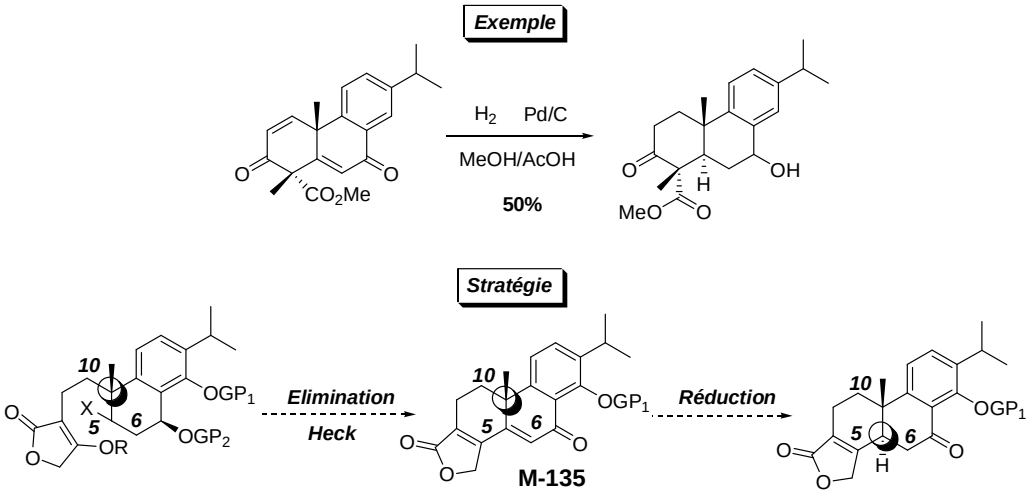


Schéma II-47 : Réduction stéréodirigée de l'oléfine C5-C6

C'est sur cette note d'espoir que nous allons finalement clore ce chapitre.

- Références bibliographiques –

Chapitre 2

[1] Shapiro, R. H. *Org. react.* **1976**, *23*, 405.

[2] Corey, E. J. ; Lee, J. ; Roberts, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38(52)*, 8915.

[3] Schobert, R. ; Gordon, G. J. ; Bieser, A. ; Milius, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3637.

[4] Sadhu, K. M. ; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 795.

[5] Concellon, J. M. ; Cuervo, H. ; Fernandez-Fano, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8983.

[6] Corey, E. J. ; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 1353.

[7] Andrews, G. C. ; Crawford, T. C. ; Contillo, L. G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22(39)*, 3804.

[8] Finkelstein, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528.

[9] Kunai, A. ; Ohshita, J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *686*, 3.

[10] Chataigner, I. ; Lebreton, J. ; Durand, D. ; Guignant, A. ; Villeras, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1759.

[11] a) Zefirov, N. S. ; Kozhushkov, S. I. ; Kuznetsova, T. S. ; *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19(6)*, 644. b) Townsend, C. A. ; Christensen, S. B. ; Davis, S. G. ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1988**, 839.

[12] Sato, T. ; Yoshimatsu, K. ; Otera, J. *Synlett.* **1995**, 843.

[13] Monose, T. ; Toyooka, N. ; Nishi, T. ; Takeuchi, Y. *Heterocycles*, **1988**, *27(8)*, 1907.

[14] Izquierdo, M. L. ; Arenal, I. ; Bernabe, M. ; Alavez, E. F. *Tetrahedron* **1985**, *41(1)*, 215.

[15] Cope, A. C. ; Foster, T. T. ; Towle, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3929.

[16] Hoffman, A. W. *Justus Ann. Chem.* **1851**, *78*, 253.

[17] Zimmer, H. ; Hillstrom, W. W. ; Schmidt, J. C. ; Seemuth, P. D. ; Vögeli, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43(8)*, 1541.

[18] a) Connon, S. J. ; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900. b) Herisson, J-L. ; Chauvin, Y. *Macromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.

[19] L. Wolff, Schwabe, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1896**, 231.

[20] Merlic, C. A ; Zechman, A. L. *Synthesis* **2003**, *8*, 1137.

[21] a) Schmidt, D. G. ; Zimmer, H. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 385. b) Kumler, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 859.

[22] Müller, P. ; Tohill, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1725.

[23] Claisen, L. ; Lowman, O. *Ber. Dstsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 651.

[24] Taber, D. F. ; Hennessy, M. J. ; Louey, J. P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57(2)*, 436.

[25] Svendsen, A. ; Boll, P. M. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 4251.

[26] Ma, C. ; Kwok, W. M. ; Chan, W. S. ; Du, Y. ; Kan, J. T. W. ; Toy, P. H. ; Phillips, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128(8)*, 2558.

[27] Méthodes indirectes via un éther d'énol silylé : a) Bailey, E. J. ; Barton, D. H. R. ; JElks, J.. Templeton, J. F. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1578. b) Rubottom, G. M. ; Vasquez, M. A. ; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *49*, 4319. c) Davis, F. A. ; Sheppard, A. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 954. Méthodes directes : a) Moriarty, R. M. ; Hu, H. ; Gupta, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1283. b) EVedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944. c) Guertin, K. R. ; Chan, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 715.

[28] Moriarty, R. M. ; Berglund, B. A. ; Penmasta, R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33(41)*, 6065.

[29] Lipshutz, B. H. ; Koerner, M. ; Parker, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28(9)*, 945.

[30] a) Iwai, K. ; Kosugi, H. ; Uda, H. ; Kawai, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50(1)*, 242. b) Ghosh, A. K. ; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11027.

[31] a) Gregory, K. ; Schleyer, P. R. ; Snaith, P. *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *37*, 47. b) Streitweiser, A. ; Williams, J. J. E. ; Alexandratos, J. S. ; McKelvey, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4778.

[32] Thomas, R. D. ; Clark, M. T. ; Corby Young, T. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *328*, 239.

[33] a) Gossage, R. . ; Jastrzebski, T. T. B. H. ; van Kolen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1448. b) Jantzi, K. L. ; Puckett, C. L. ; Guzei, I. A. ; Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7520.

[34] Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448.

[35] Moberg, C. ; Rakos, L. ; Tottie, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33(16)*, 2191.

[36] Schneider, C. ; Brauner, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4445.

[37] Ley, S. V. ; Mitchell, C. ; Pears, D. ; Ramarao, C. ; Yu, J-Q. ; Zhou, W. *Org. Lett* **2003**, *5(24)*, 4665.

[38] Cragovich, P. S. ; Prins, T. J. ; Zhou, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4922.

[39] Adesomoju, A. A. ; Davis, W. A. ; Rajaraman, R. ; Pelletier, J. C. ; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3220.

[40] Yang, D. ; Ye, X-Y. ; Xu, M. ; Pang, K-W. ; Zou, N. ; Lechter, R. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6446.

[41] Azzena, U. ; Pilo, L. ; Sechi, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12389.

[42] a) Lipschutz, B. H. ; Kozlowski, J. A. ; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 2305. b) Lipschutz, B. H. ; Parker, D. A. ; Nguyen, S. L. McCarthy, K. E. ; Barton, J. C. ; Whitney, S. E. ; Kotsuki, H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2873.

[43] a) Thayumanavan, S. ; Lee, S. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 9755. b) Li, X. ; Schenkel, L. B. ; Kozlowski, M. C. *Org. Lett*. **2000**, *2(7)*, 875. c) Wilkinson, J. A. ; Rossington, S. B. ; Ducki, S. ; Leonard, J. ; Hussain, N. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 1833.

[44] Stangeland, E. L. ; Sammakia, T. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 2381.

[45] a) Rzasa, R. M. ; Shea, H. A. ; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 591. b) Burke, L. T. ; Dixon, D. J. ; Ley, S. V. ; Rodriguez, F. *Org. Biomol. Chem*. **2005**, *3*, 274.

[46] Velusamy, S. ; Kiran Kumar, J. S. ; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 203.

[47] Imamoto, T. ; Takiyama, N. ; Nakamura, K. ; Hatajima, T. ; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111(12)*, 4392.

[48] a) Negishi, E. *J. Org. Chem*. **1977**, **42**, 1821. b) Negishi, E. ; Liu, F. dans *Metal-Catalysed Cross-coupling Reactions.* Stang, P. ; Diederich, F. VCH. **1998**, 1-47.

[49] Davies, M. W. ; Maskell, L. ; Shipman, M. ; Slawin, A. M. Z. ; Vidot, S. M. E. ; Whatmore, J. L. *Org. Lett*. **2004**, *6(22)*, 3909.

[50] Nicolaou, K. C. ; Vassilikogiannakis, G. ; Montagnon, T. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41(17)*, 3276.

[51] *Protective Groups in Organic Synthesis*. Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M. deuxième édition, Wiley. **1991**, pp. 125.

[52] Commeira, L. ; Santelli, M. ; Parrain, J-L. *Org. Lett*. **2001**, *3(11)*, 1713.

[53] a) Imamoto, T dans *Organocerium Reagents in Comprehensive Organique Synthesis*. Trost, B. M. ; Fleming, I. ; Schreiber, S. L. Pergamon Press **1991**, Vol. 1, pp 231-250. b) Molander, G. A. *Chem. Rev*. **1992**, *92*, 29.

[54] Anthis, J. W. ; Filippov, I. ; Wigley, D. E. *Inorg. Chem*. **2004**, *43*, 716.

[55] Pedrosa, R. ; Sayalero, S. ; Vicente, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10400.

[56] Deck, L. M. ; Brazwell, E. M. ; Vander Jagt D. L. ; Royer, R. E. *Org. Prep. Proced. Int*. **1990**, *22(4)*, 495.

[57] a) Matsumoto, K ; Katsuki, T. dans *Asymetric Synthesis* , Christmann, M. ; Braese, S., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 116-120. b) Aggarwal, V. dans *Asymetric Synthesis* , Christmann, M. ; Braese, S., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 52-56. c) Shi, Y. dans *Handbook of Chiral Chemicals*, 2ème édition, Ager, D. ; CRC Press LLC, Boca Raton, **2006**, 147-163. d) Sello, G. ; Fumagalli, T. ; Orsini, F. *Current Organic Synthesis* **2006**, *3(4)*, 457.

[58] a) Van Horn, D. E. ; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252. b) Negishi, E. ; Van Horn, D. E. ; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639.

[59] Chang, M. H. ; Dougherty, D. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4093.

[60] Saito, T. ; Suzuki, T. ; Morimoto, M. ; Akiyama, C. ; Ochiai, T. ; Takeuchi, K. ; Matsumoto, T. ; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11633.

[61] Fraser-Reid, B. ; Magdzinski, L. ; Molino, B. F. ; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4495.

[62] Roulland, E. ; Ermolenko, M. S. *Org. Lett.* **2005**, *7(11)*, 2225.

[63] Lipshutz, B. H. ; Wilhelm, R. S. ; Kozlowski, J. A. ; Parker, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928.

[64] Krasovskiy, A. ; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3333.

[65] Rocaboy, C. ; Gladysz, J. A. *Org. Lett.* **2002**, *4(12)*, 1993.

[66] a) Ren, H. ; Krasovskiy, A. ; Knochel, P. *Org. Lett.* **2004**, *6(23)*, 4215. b) Knochel, P. ; Dohle, W. ; Gommermann, N. ; Kneisel, F. F. ; Kopp, F. ; Korn, T. ; Sapountzis, I. ; Anh Vu V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302.

[67] Huang, Z. ; Negishi, E. I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675.

[68] a) Mosher, M. D. ; Emmerich, L. G. ; Frost, K. S. ; Anderson, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43(3)*, 535. b) Shirakawa, E. ; Yasuhara, Y. ; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **2006**, *35(7)*, 768. c) Shindo, M. ; Sugioka, T. ; Shishido, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45(50)*, 9265.

[69] a) Yamagushi, M. dans *Main Group Metals in Organic Synthesis*. Yamamoto, H. ; Oshima, K., wiley-VCH, **2004**, *Vol. 1*, pp. 307-322. b) Yamamoto, Y. ; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.

[70] Lee, P. H. ; Kim, H. ; Lee, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1219.

[71] Massuyama, Y. ; Ito, A. ; Fukuzawa, M. ; Terada, K. ; Kurusu, Y. *Chem. Commun.* **1998**, 2025.

[72] Frisch, A. C. ; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674.

[73] Piers, E. ; Nagakura, I. *J. Org. Chem.* **1975**, *40(18)*, 2694.

[74] a) Nunomoto, S. ; *J. Org. Chem.* **198**, *48*, 1912. b) Bogenstätter, M. ; Limberg, A. ; Overman, L. E. Tomasi, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12206.

[75] Kiyotsuka, Y. ; Igarashi, J. ; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43(25)*, 2725.

[76] a) Werle, S. ; Fey, T. ; Neudôrfl, J. M. ; Schmalz, H-G. *Org. Lett.* **2007**, *9(18)*, 3555. b) White, J. D. ; Quaranta, L. ; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1717. c) Winne, J. M. ; Guan, B. ; D'herde, J. ; De Clercq ; P. J. *Org. Lett.* **2006**, *8(21)*, 4815. d) Mohr, P. J. ; Halcomb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*

2003, *125*, 1712. e) Chemler, S. R. ; Trauner, D. ; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544.

[77] a) Maloney, D. J. ; Hecht, S. M. Org. Lett. 2005, 7(19), 4297. b) Rodeschini, V. ; Boiteau, J-G. ; Van de Weghe, P. ; Tarnus, C. ; Eustache, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 357. c) Zhou, J. ; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527. d) Zakarian, A. ; Batch, A. ; Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7822. e) Negishi, E. ; Valente, L. F. ; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 3298.

[78] Fürstner, A. ; Kattnig, E. ; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194.

[79] a) Cahiez, G. ; Duplais, C. ; Moyeux, A. Org. Lett. 2007, 9(17), 3253. b) Guérinot, A. ; Reymond, S. ; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521. c) Bedford, R. B. ; Bruce, D. W. ; Frost, R. M. ; Hird, M. *Chem. Commun.* **2005**, *4161*. d) Nakamura, M. ; Matsuo, K. ; Ito, S. ; Nakamura, E. 2004, *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 3686. e) Nagano, T. ; Hayashi, T. *Org. Lett*. **2004**, *6(8)*, 1297.

[80] Edstrom, E. D. ; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1334.

[81] Appelbe, R. ; Casey, M. ; Dunne, A. ; Pascarella, E. *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 7641.

[82] Srikanth, G. S. C. ; Castle, S. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10337.

[83] Rawat, D. S. ; Gibbs, R. A. *Org. Lett.* **2002**, *4(18)*, 3027.

[84] Jung, M. ; Ham, J. ; Song, J. *Org. Lett*. **2002**, *4(16)*, 2763.

[85] Zorn, N. ; Lett, R. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 4325.

[86] Yao, M-L. ; Deng, M-Z. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 5034.

[87] Drège, E. ; Tominaux, C. ; Morgant, G. ; Desmaële, D. *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 4825.

[88] Douanay, A. D. ; Overman, L. E. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 2945.

[89] Sakakura, A. ; Ukai, A. ; Ishihara, K. *Nature* **2007**, *445*, 900.

[90] Tahara, A. ; Harigaya, Y. ; Onda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23(9)*, 1996.

- Chapitre III –

Synthèse des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes – versions racémique et asymétrique

I. Trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes – version racémique

I.1. Introduction

L'une des thématiques de recherche abordée dans notre laboratoire concerne l'étude de la réactivité des organométalliques à base de chrome. Les 2,2,2-trichlorométhylcarbinols, ainsi que certains de leurs dérivés O-fonctionnalisés, ont été utilisés par notre groupe comme substrat dans diverses transformations fonctionnelles (schéma III-1).

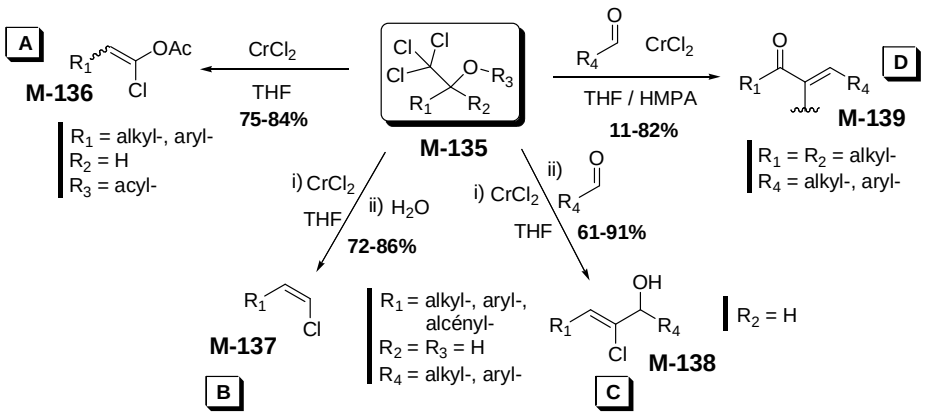


Schéma III-1 : Transformations des dérivés de 2,2,2-trichlorométhylcarbinols décrites par notre groupe

Les (*Z*)-2-chloroénol d'ester **M-136** ont pu être obtenus à partir de dérivés O-acylés du trichlorométhylcarbinols **M-135**[1] (schéma III-1, exemple A). Le piégeage avec de l'eau, de l'espèce organochromique générée à partir du composé **M-135** (R_3=H), a donné accès spécifiquement à des chlorures de vinyle (*Z*)-**M-137** (schéma III-1, exemple B), alors que l'ajout d'un aldéhyde a engendré la formation d'alcools allyliques chlorés **M-138**[2] (schéma III-1, exemple C). La mise en réaction de substrats cycliques **M-135** avec des aldéhydes et du chlorure de chrome (II), a permis d'obtenir des cétones α,β-insaturées **M-139**, par extension de cycle[3] (schéma III-1, exemple D).

Pour réaliser toutes ces études, il a été nécessaire de synthétiser dans un premier temps les substrats **M-135** dérivés des trichlorocarbinols. Or, le nombre limité de méthodes permettant de former ces composés nous a incités à étudier une nouvelle voie d'accès à cette famille de composés.

I.2. Travaux réalisés sur les 2,2,2-trichlorométhylcarbinols protégés par des groupements triméthylsilanes

I.2.1. Applications des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes

Les 2,2,2-trichlorométhylcarbinols, dont la fonction alcool est protégée par un groupement triméthylsilane, sont des intermédiaires de synthèse très intéressants car ils permettent d'accéder à de nombreux produits (schéma III-2). En effet, le groupe de Takai a décrit leur transformation en (*Z*)-2-chloroalc-2-én-1-ols[4] (schéma III-1, exemple A). Normant a montré que la mise en réaction des

trichlorométhylcarbinols triméthylsilane avec le *n*-butyllithium pouvait donner accès à des alcynes (schéma III-2, exemple B), des 1,1-dichloroalcènes (schéma III-2, exemple C) ou des α-chlorocétones (schéma III-2, exemple D) en fonction de la quantité de base lithiée utilisée et du mécanisme d'élimination que subit l'espèce carbénoïde intermédiaire[5].

La déprotection du groupement triméthylsilane conduit à l'alcool **M-141** qui, outre les transformations décrites schéma III-1, donne accès à une multitude de produits fréquemment utilisés en synthèse organique. En effet, les trichlorométhylcarbinols sont des précurseurs d'acides α-chloro-[6] (schéma III-2, exemple E), α-fluoro-[7] (schéma III-2, exemple F), α-hydroxy-[8] (schéma III-2, exemple G) et α-amino-acides[9] (schéma III-2, exemple H). Ces composés permettent également d'obtenir des époxydes[10] (schéma III-2, exemple I), des 1,1-dichloroalcènes[11] (schéma III-2, exemple J), ou encore des alcynes vrais[12] (schéma III-2, exemple K).

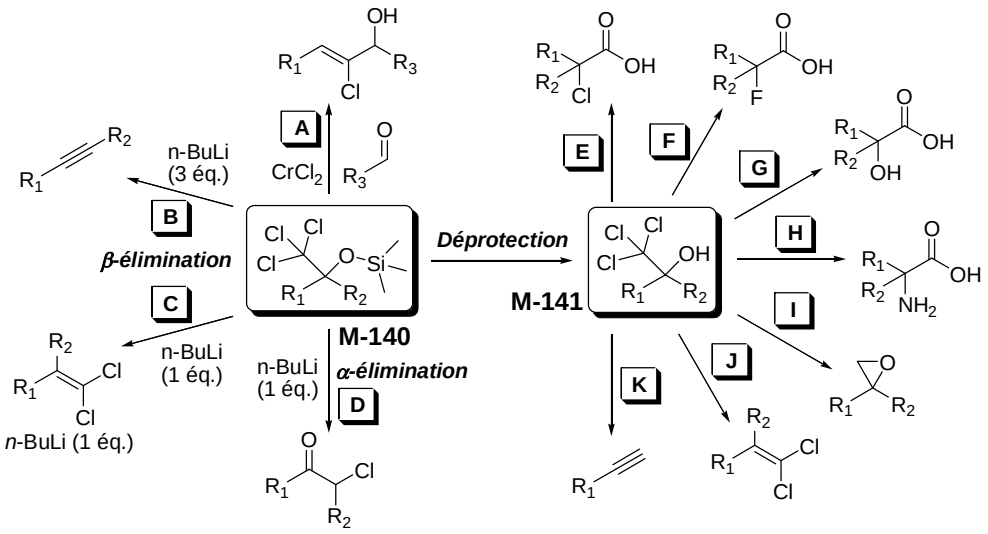


Schéma III-2 : Produits accessibles à partir des composés **M-140** et **M-141**

Malgré le nombre élevé et la diversité des produits pouvant être formés à partir des trichlorométhylcarbinols triméthylsilane **M-140** et de leurs dérivés déprotégés **M-141**, peu de travaux décrivent la préparation des composés **M-140**.

I.2.2. Synthèse des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes

I.2.2.1. Méthodes de préparations des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes

Toutes les méthodes décrites, permettant d'accéder au produit **M-140**, sont représentées schéma III-3.

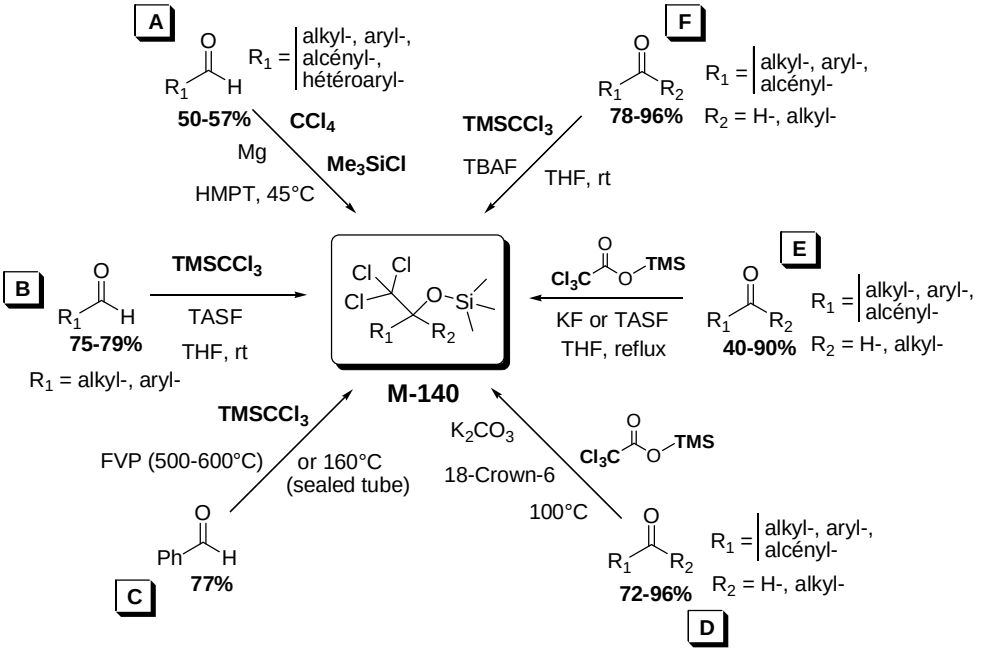


Schéma III-3 : Préparation des 2,2,2-trichlororméthylcarbinols triméthylsilane **M-140**

La différence principale entre ces conditions réactionnelles, réside dans la nature des réactifs permettant d'additionner les groupements triméthylsilyles (–TMS) et trichlorométhyles (–CCl_3) sur des substrats carbonylés. En effet, le groupe de Brunner a décrit la préparation des trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes **M-140**, grâce à l'addition de l'espèce carbénoïde -CCl_3^-, générée par réduction d'une des liaisons C-Cl du tétrachlorure de carbone, sur différents aldéhydes. La présence du chlorure de triméthylsilane dans le milieu permet un piégeage *in situ* de l'alcoolate intermédiaire pour conduire au produit **M-140**[13] (schéma III-3, exemple A). Hiyama a étudié l'utilisation du réactif $TMSCCl_3$ comme source des fragments –TMS et -CCl_3 en présence d'une quantité catalytique de difluorotriméthylsilicate de tris(diéthylamino)sulfonium (TASF)[14] (schéma III-3, exemple B). Le produit désiré **M-140** a été obtenu avec des rendements entre 75 et 79%, mais uniquement à partir d'aldéhydes. L'absence d'un catalyseur permettant d'activer le réactif $TMSCCl_3$, engendre la nécessité de chauffer le milieu réactionnel pour obtenir le produit **M-140**, comme l'a montré Lanfgrebe lors de son étude de pyrolyse éclair[15] (schéma III-3, exemple C). La décarboxylation thermique du trichloroacétate de triméthylsilane en présence d'une base de Lewis conduit au $TMSCCl_3$. Cette réaction a été exploitée pour former le produit **M-140** à partir d'aldéhydes et de cétones. L'utilisation du carbonate de potassium à 100°C en l'absence de solvant par Renga[16] (schéma III-3, exemple D) ou d'une source d'ion fluorure dans le tétrahydrofurane à reflux par Larson[17] (schéma III-3, exemple F), a permis d'obtenir les produits d'addition avec de bons rendements. Les conditions réactionnelles les plus douces et efficaces ont été décrites par Wang[18]. En effet, le produit **M-140** a été obtenu avec d'excellents rendements, à partir d'aldéhydes et de cétones. (schéma III-3, exemple E). Notons que l'utilisation du $TMSCCl_3$ et d'une activation par le fluorure de tétrabutylammonium, permet de conduire la réaction à température ambiante dans le tétrahydrofurane.

L'analyse des différentes conditions réactionnelles permettant la formation des trichlorométhylcarbinols triméthylsilane **M-140**, montre que seule l'utilisation de substrats faiblement

fonctionnalisés a été explorée. Notre but consistait donc à trouver une méthode de formation générale permettant d'accéder à cette famille de molécules.

Nous avons décidé d'utiliser le réactif trichlorométhyltriméthylsilane ($TMSCCl_3$) comme source des groupements –TMS et $–CCl_3$ à transférer, afin de tirer parti de sa réactivité supérieure à celle du trichloroacétate de triméthylsilane (Cl_3CCO_2TMS).

I.2.2.2. Mécanisme réactionnel d'addition de $TMSCCl_3$ sur un groupement carbonyle catalysé par une base de Lewis

I.2.2.2.1. Réactivité du carbénoïde issu de $TMSCCl_3$

Les composés de type carbénoïdes sont en général des espèces organométalliques comportant un groupement partant en position α. Ils ont tendance à subir un α-élimination conduisant au carbène correspondant[19] (schéma III-4).

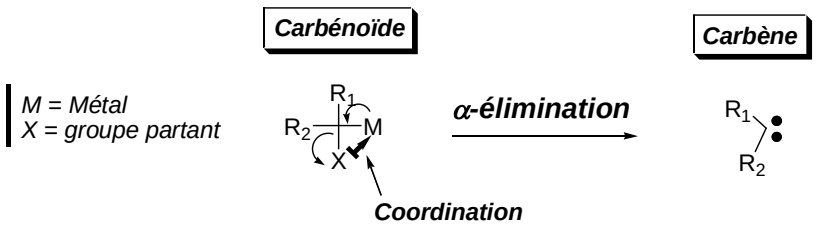


Schéma III-4 : Instabilité des carbénoïdes organométalliques

L'instabilité des carbénoïdes organométalliques semble être liée à la coordination de l'atome métallique par le groupement partant, qui le plus souvent est un halogène, ce qui a pour effet de faciliter l'étape d'α-élimination. Pour ralentir la décomposition des carbénoïdes, il est nécessaire de se placer dans des conditions de basse température. En effet, la préparation des composés $LiCHCl_2$ ou $LiCCl_3$ requiert des températures de -100°C et -78°C respectivement[19].

La particularité des carbénoïdes générés par rupture de la liaison C-Si au sein d'un précurseur silylé, tel que le $TMSCCl_3$, réside dans leur plus grande stabilité. C'est la raison pour laquelle les réactions de formation de trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes peuvent être conduites à température ambiante.

I.2.2.2.2. Nature du complexe formé entre l'ion fluorure et le trichlorométhyltriméthylsilane.

La mise en présence d'un dérivé silylé avec une base de Lewis engendre la formation de complexes *ate* de nature différente[20]. Plusieurs espèces peuvent donc potentiellement être obtenues lors de l'addition du réactif $TMSCCl_3$ et de la base de Lewis F^- (schéma III-5).

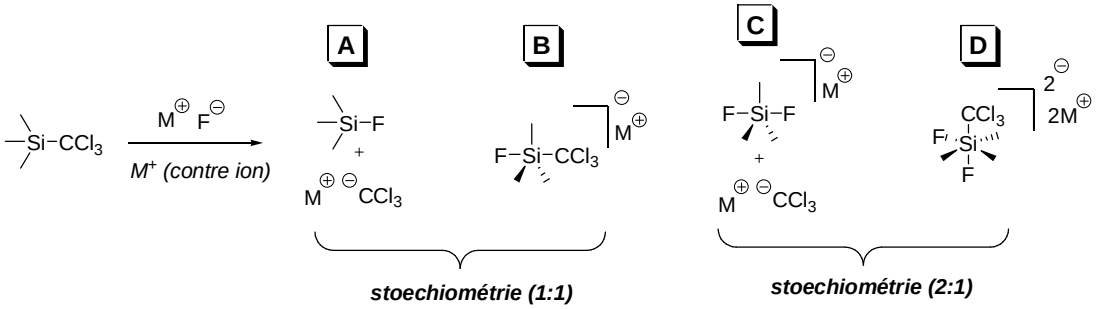
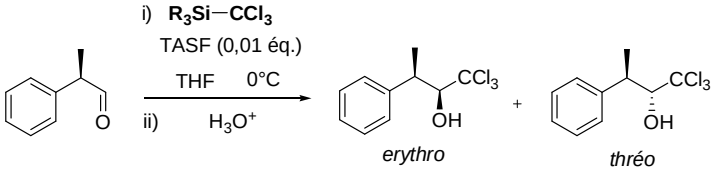


Schéma III-5 : Complexes *ate* $TMSCCl_3/F^-$

L'addition de l'ion fluorure sur l'atome de silicium peut engendrer des complexes *ate* penta- ou hexacoordinés de steochiométrie différente (schéma III-5, cas B, C et D). La liaison Si-CCl_3, fragilisée par la complexation de la base de Lewis, peut être rompue conduisant à l'anion libre $-CCl_3^-$ (schéma III-5, cas A et C).

Hiyama a étudié l'influence des substituants reliés à l'atome de silicium, lors de l'addition de $TMSCCl_3$ sur des aldéhydes comportant un centre asymétrique en position α (schéma III-6).



R_3Si-	*erythro : thréo*
Me_3Si-	87 : 13
$PhMe_2Si$-	87 : 13
t-$BuMe_2Si$-	90 : 10

Schéma III-6 : Etude de l'addition diastéréosélective de $TMSCCl_3$

Il est intéressant de constater que les diastéréoisomères (éryhthro/thréo) ont été obtenus dans un rapport équivalent, indépendamment de la nature des substituants du groupement silylé. Cette étude donne une information sur la nature de l'espèce R-CCl_3 formée par l'addition de l'ion fluorure sur le $TMSCCl_3$. En effet, ces résultats impliquent le passage par une espèce au sein de laquelle l'environnement du silicium n'aurait que peu d'influence lors de l'étape d'addition de l'anion CCl_3^- sur le composé cabonylé. La rupture de la liaison Si-C a probablement eu lieu puisque l'addition du sel $M^+CCl_3^-$ devrait engendrer le même rapport diastéréoisomérique, indépendamment du groupement silylé présent au sein du réactif R_3Si-CCl_3 (schéma III-5, cas A ou C). D'autre part, l'utilisation d'une quantité catalytique de la source de fluorure semble défavoriser l'hypothèse de formation d'un complexe faisant intervenir deux ion F^- pour une seule de $TMSCCl_3$ (stoechiométrie 2:1), au profit d'un complexe de stoechiométrie (1:1) plus probable (schéma III-5, cas A).

I.2.2.2.3. Cycle catalytique proposé pour la formation des trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes

Les différentes observations concernant la nature des espèces obtenues au cours de la réaction de formation des trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes, par addition du trichlorométhylsilane sur un dérivé carbonylé en présence d'une quantité catalytique d'ion fluorure, nous a permis de proposer le cycle catalytique ci-dessous (schéma III-7).

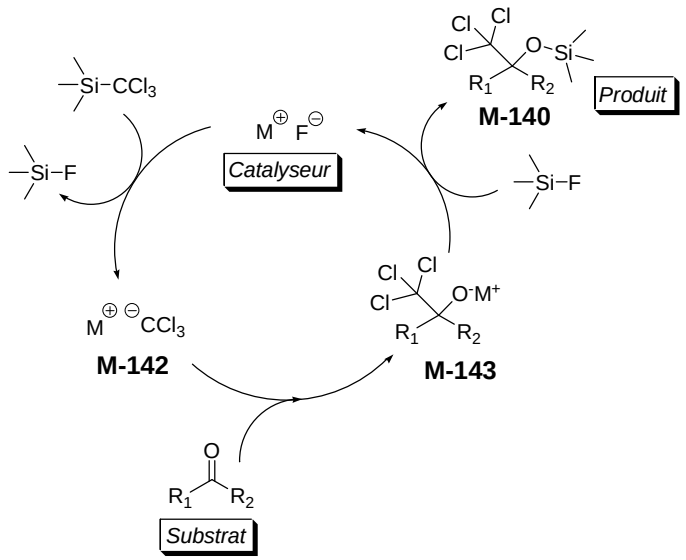


Schéma III-7 : Cycle catalytique proposé pour l'addition de $TMSCCl_3$

Seules les sources d'ion fluorure ont été décrites comme catalyseur pour la formation des trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes **M-140** à partir du réactif $TMSCCl_3$. Partant de ce constat, nous avons décidé de trouver une base de Lewis différente qui permettrait de réaliser cette transformation.

I.3. A la recherche d'une nouvelle méthode de préparation des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes

Avant de commencer l'étude sur la formation des trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes, il nous a été nécessaire de synthétiser le réactif $TMSCCl_3$ car ce réactif n'est plus commercialisé. L'application des conditions réactionnelles décrites par Simchen[21] nous a donné accès au $TMSCCl_3$ **171** en deux étapes avec un rendement global de 47% (schéma III-8).

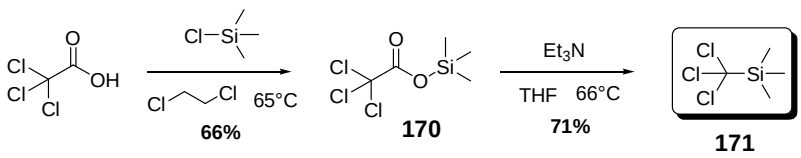


Schéma III-8 : Préparation du $TMSCCl_3$ **171**

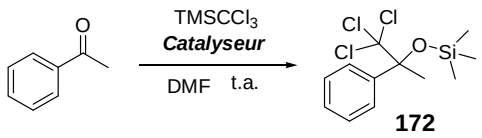
La première étape consiste à former le trichloroacétate de triméthylsilane à partir de l'acide trichloroacétique et du chlorure de timéthylsilane. Une décarboxylation thermique en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine conduit au $TMSCCl_3$.

Après obtention d'une quantité suffisante de $TMSCCl_3$, nous avons pu débuter les tests de criblage de différentes bases de Lewis, avec l'objectif de mettre à jour un nouveau catalyseur.

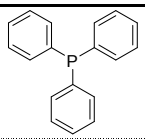
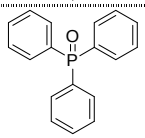
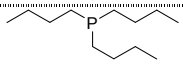
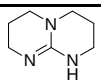
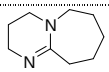
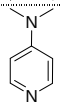
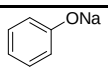
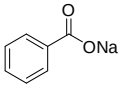
I.3.1. Criblage de différentes bases de Lewis

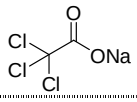
L'acétophénone a été utilisée comme modèle d'étude lors de la recherche de bases de Lewis aptes à catalyser la réaction de transfert des groupements –TMS et $–CCl_3$, conduisant au produit **172** (tableau III-1).

Tableau III-1 : Essais de formation du produit **172** avec différents catalyseurs



172

Entrée	***Catalyseur***	***Rendement (%)***[a, b]
1	-	0
2	TBAF	22
3	KF	29
4		11
5		5
6		5
7		36
8		7[c]
9		9
10		23
11		8
12		11
13		17
14		65
15		70

16		70
17		74
18		61
19		44
20		83
21		84[d]
22		80
23		82

[a] Rendements isolés. [d] Conditions standard : acétophénone (0,5 mmol) ; $TMSCCl_3$ (0,6 mmol, 1,2 éq.) ; catalyseur (0,05 mmol, 0,01 éq.) ; DMF (1 mL, 0,5 M) ; t.a. pendant 4h. [c] α-Triméthylsiloxystyrène formé à 35%. [d] Réaction conduite pendant 1h.

Dans un premier temps, la réaction a été conduite sans catalyseur pour s'assurer que le produit ne se formait pas dans ces conditions (tableau III-1, entrée 1). Les deux réactifs à base d'ions fluorure n'ont pas donné de bons résultats dans ces conditions réactionnelles (tableau III-1, entrées 2 et 3). L'activité catalytique des bases de Lewis dérivées de composés phosphorés a été quasi nulle (tableau III-1, entrées 4-6). Lors de l'évaluation de l'aptitude de différentes amines à catalyser la réaction, des résultats encourageants ont été obtenus avec une guanidine bicyclique (TBD) (tableau III-1, entrée 7). L'éther d'énol silylé, issu de la réaction entre la base et le proton en α du groupement carbonyle, n'a été observé qu'avec la DBU (tableau III-1, entrée 8). Dans ce cas, le triméthysiloxystyrène a été obtenu avec un rendement de 35%. Les catalyseurs de type N-oxyde (tableau III-1, entrée 11), urée (tableau III-1, entrées 12) et sulfoxyde (tableau III-1, entrée 13) ont engendré une faible conversion en produit d'addition. L'utilisation des bases de Lewis ioniques a conduit à une augmentation significative des rendements (tableau III-1, entrées 14-23). En effet, le phénolate de sodium et le benzoate de sodium ont permis de former le produit **172** avec des rendements de 65% et 70% respectivement. Lors de l'utilisation des sels issus de l'acide acétique, dans le but de déterminer l'influence de la nature du cation, c'est l'acétate de potassium qui a donné le moins bon résultat (tableau III-1, entrées 16-18). Cependant, ce paramètre n'a qu'un impact limité sur les rendements. Par contre, l'introduction d'un fragment électroattracteur est plus influent, puisque seul 44% du produit a pu être obtenu avec le trichloroacétate de sodium (tableau III-1, entrées 19). Les meilleurs résultats ont été observés avec les catalyseurs dérivés de l'acide formique (tableau III-1, entrées 20-23). Puisque les résultats obtenus avec les sel de sodium, potassium et de césium étaient comparables, nous avons choisi le formate de sodium étant donné son faible coût. Finalement, nous avons stoppé la réaction après 1h sans variation du rendement en produit désiré.

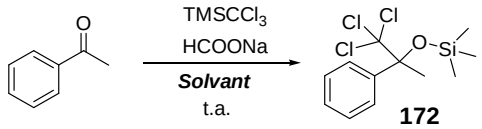
Le formate de sodium s'est révélé être un catalyseur très efficace pour la formation du trichlorométhylcarbinol triméthylsilane **172**. Nous avons ensuite fait varier différents paramètres des conditions réactionnelles afin de maximiser les rendements.

I.3.2. Optimisation des conditions réactionnelles

I.3.2.1. Influence du solvant

Le premier paramètre que nous avons fait varier était la nature du solvant utilisé (Tableau III-2).

Tableau III-2 : Influence de la variation du solvant



172

Entrée	***Solvant***	***Rendement (%)***[a, b]
1	Toluène	-
2	CH_2Cl_2	-
3	THF	31
4	CH_3CN	62
5	DMSO	61
6	DMF	84[c]

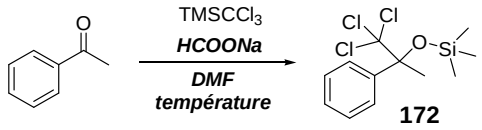
[a] Rendements isolés. [d] Conditions standard : acétophénone (0,5 mmol) ; $TMSCCl_3$ (0,6 mmol, 1,2 éq.) ; HCOONa (0,05 mmol, 0,01 éq.) ; Solvant (1 mL, 0,5 M) ; t.a. pendant 14h. [c] Résultat obtenu au cours du criblage des bases de Lewis (tableau III-1)

La variation de la nature du solvant n'a pas permis d'obtenir une amélioration du rendement en trichlorométhylcarbinol triméthylsilane **172**. Lors de l'utilisation de solvant peu polaire, aucune trace du produit désiré n'a été observée (tableau III-2, entrées 1 et 2)[22]. Ce résultat est probablement lié à des problèmes de solubilité du catalyseur dans ces solvants. Notons qu'aucune corrélation entre la polarité du solvant et le rendement obtenu n'a pu être établie (tableau III-2, entrées 3-6). Parmi les différents solvant testés, c'est finalement le diméthylformamide qui s'est avéré être le plus efficace pour cette réaction (tableau III-2, entrées 6).

I.3.2.2. Influence de la concentration, de la température et de la quantité de catalyseur

Nous avons ensuite décidé de déterminer l'influence d'autres paramètres sur la conversion de l'acétophénone en produit désiré (tableau III-3).

Tableau III-3 : Variation de la concentration, de la température et de la quantité de catalyseur



172

Entrée	*HCOONa*	*DMF (concentration)*	*Temps*	*Température*	*Rendement (%)*[a, b]
1	0,01 éq.	0,1 M	4h	t.a.	71
2	0,01 éq.	0,25 M	4h	t.a.	81
3	0,01 éq.	0,5 M	1h	t.a.	84[c]
4	0,01 éq.	1 M	1h	t.a.	83
5	0,01 éq.	0,5 M	4h	0°C	69
6	0,05 éq.	0,5 M	1h	t.a.	80
7	0,2 éq.	0,5 M	1h	t.a.	81
8	0,3 éq.	0,5 M	1h	t.a.	86

[a] Rendements isolés. [b] Conditions standard : acétophénone (0,5 mmol). [c] Résultat obtenu au cours du criblage des bases de Lewis (tableau III-1)

La variation de la concentration du milieu réactionnel n'a pas eu d'incidence majeure sur le rendement de la réaction (tableau III-3, entrées 1-4). Il est probable que la réaction conduite à une concentration de 0,1 mol.L-1 (tableau III-3, entrée 1) aurait donné, après une agitation prolongée, des résultats comparables à ceux obtenus à des concentrations supérieures. L'abaissement de la cinétique de réaction, engendrée par la diminution de la température du milieu réactionnel, ne permet d'obtenir qu'un rendement de 69% après 4 heures d'agitation (tableau III-3, entrée 5). On constate que la variation de la quantité de catalyseur n'est pas un facteur déterminant pour l'optimisation de la formation du produit d'addition **172** (tableau III-3, entrées 6-8).

I.3.2.3. Influence de la quantité de $TMSCCl_3$

Le dernier paramètre que nous avons fait varier était la quantité de $TMSCCl_3$ utilisée (tableau III-4).

Tableau III-4 : Variation de la quantité de $TMSCCl_3$

172

Entrée	*$TMSCCl_3$*	*Rendement (%)*[a, b]
1	1,2 éq.	84[c]
2	1,3 éq.	87
3	1,4 éq.	91
4	1,5 éq.	96
5	1,6 éq.	96
6	2 éq.	94

[a] Rendements isolés. [d] Conditions standard : acétophénone (0,5 mmol) ; HCOONa (0,05 mmol, 0,01 éq.) ; Solvant (1 mL, 0,5 M) ; t.a. pendant 1h. [c] Résultat obtenu au cours du criblage des bases de Lewis (tableau III-1)

On constate que le facteur déterminant permettant d'obtenir une conversion complète de l'acétophénone, est la quantité de $TMSCCl_3$. Un rendement maximum de 96% a été atteint lors de l'utilisation de 1,5 équivalent de ce réactif (tableau III-4, entrée 4). Notons que l'addition d'une quantité supérieure de $TMSCCl_3$ n'entraîne pas d'amélioration du rendement, ni de dégradation du produit formé (tableau III-4, entrées 5 et 6).

La nécessité d'employer un excès de $TMSCCl_3$ semble indiquer qu'une partie du réactif se dégrade au cours de la réaction. Une expérience simple a montré l'instabilité du $TMSCCl_3$ en présence du catalyseur (schéma III-9).

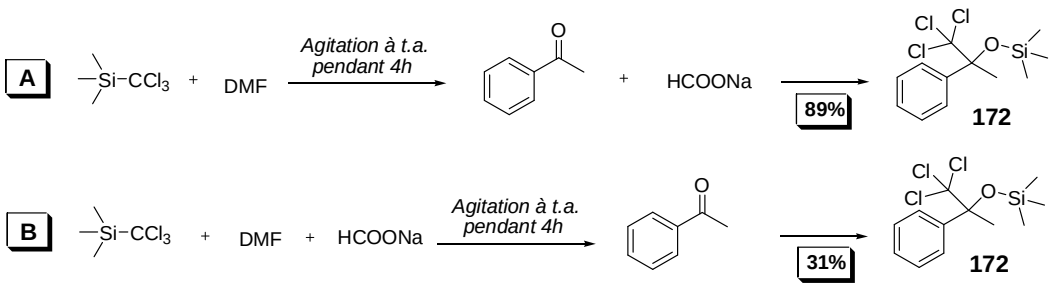


Schéma III-9 : Dégradation du $TMSCCl_3$ en présence du catalyseur HCOONa

On constate que la solubilisation de $TMSCCl_3$ dans le diméthylformamide et son agitation pendant une durée de quatre heures avant l'ajout simultané du substrat et du catalyseur, n'entraîne aucune baisse de la conversion en produit **172** (schéma III-9, expérience A). Cependant, lorsque le catalyseur est ajouté avant l'acétophénone, le rendement en produit d'addition chute à 31% (schéma III-9, expérience B). Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer ces résultats. La plus probable

est la formation du dichlorocarbène issu de l'α-élimination de l'espèce carbénoïde intermédiaire. Mais il est également possible qu'une partie du $TMSCCl_3$ s'additionne sur le groupement carbonyle du diméthylformamide.

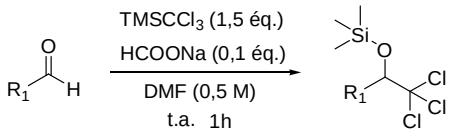
Il s'agit maintenant d'appliquer ces conditions réactionnelles optimisées à des substrats de nature différente, afin de mettre au jour d'éventuelles limitations liées, par exemple, à des facteurs électroniques ou d'encombrement stérique.

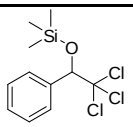
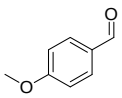
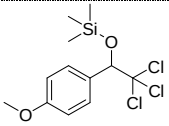
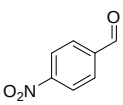
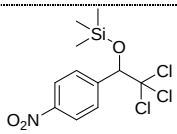
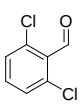
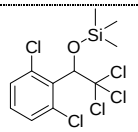
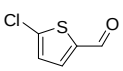
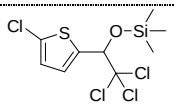
I.3.3. Application des conditions optimisées à divers substrats carbonylés.

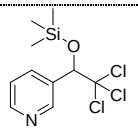
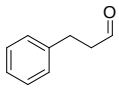
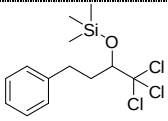
I.3.3.1. Evaluation de la réaction avec des aldéhydes

Nous avons donc évalué dans un premier temps, l'aptitude de notre système catalytique à former le produit d'addition de $TMSCCl_3$ sur des aldéhydes de nature différente (tableau III-5).

Tableau III-5 : Application des conditions à divers aldéhydes



Entrée	*Substrats*	*Produits*	*Rendement (%)[a]*
1		 **173**	95
2		 **174**	92
3		 **175**	99
4		 **176**	96
5		 **177**	99

6		 **178**	85
7		 **179**	87

[a] Rendements isolés.

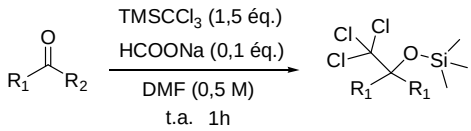
La présence de groupements électroattracteurs et électrodonneurs n'a pas eu d'influence sur la réaction et d'excellents rendements ont été obtenus lors de la formation des produits **174** (tableau III-5, entrée 2) et **175** (tableau III-5, entrée 3). Malgré l'encombrement stérique de la fonction aldéhyde au sein du 2,5-dichlorobenzaldéhyde, le produit **176** a été obtenu à 96% (tableau III-5, entrée 4). Les conditions optimisées ont également donné de très bons résultats sur les substrats hétéroaromatiques testés (tableau III-5, entrées 5 et 6). L'utilisation d'un aldéhyde énolisable aurait pu s'avérer problématique, mais le produit **179**, issu de l'addition de $TMSCCl_3$ **s**ur le dihydrocinnamaldéhyde, a été obtenu avec un rendement de 87% (tableau III-5, entrée 7).

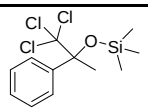
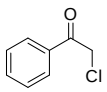
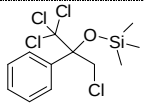
Puisque les différents aldéhydes testés ont pu être transformés efficacement en trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes correspondants, nous avons décidé d'évaluer l'efficacité de ces conditions réactionnelles avec des substrats moins réactifs tels que les cétones.

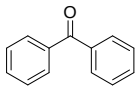
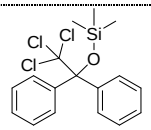
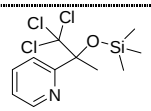
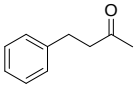
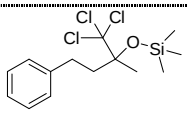
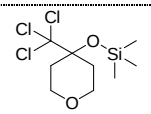
I.3.3.2. Evaluation de la réaction avec des cétones

Voici les résultats obtenus lors des réactions impliquant diverses cétones (tableau III-6).

Tableau III-6 : Application des conditions à divers cétones



Entrée	*Substrats*	*Produits*	*Rendement (%)[a]*
1		 **172**	96
2		 **180**	97

3		 **181**	94
4		 **182**	95
5		 **183**	98
6		 **184**	85

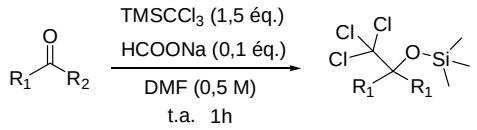
[a] Rendements isolés.

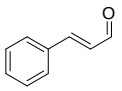
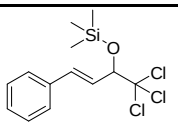
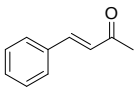
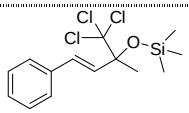
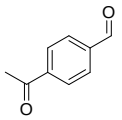
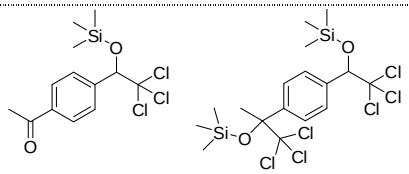
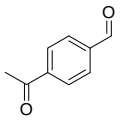
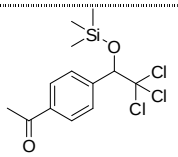
L'utilisation de cétones comme substrat de départ a permis de former les produits d'addition correspondants avec d'excellents rendements, indépendamment de l'encombrement stérique (tableau III-6, entrées 1-3). La présence d'un fragment 2-pyridyle n'a pas posé de problème, puisque le produit **182** a été obtenu avec un rendement de 95% (tableau III-6, entrée 4). Le produit **183**, issu d'une cétone aliphatique, n'a pas souffert de la présence de protons labiles en position α du groupement carbonyle (tableau III-6, entrée 5). Le produit cyclique **184** a été obtenu avec un rendement de 85% (tableau III-6, entrée 6)

I.3.3.3. Evaluation de la régio- et de la chimiosélectivité d'addition

Les différents substrats utilisés, aussi bien les aldéhydes que les cétones, ne comportaient qu'un seul site réactionnel susceptible d'être modifié au cours de la réaction. Voici donc les résultats obtenus lors de la mise en réaction de dérivés carbonylés α,β-insaturés ainsi que d'un composé dicarbonylé.

Tableau III-7 : Evaluation de substrats possédant deux sites réactionnels de nature différente



Entrée	*Substrats*	*Produits*	*Rendement (%)*[a]
1		 **185**	98
2		 **186**	99
3		 **187** / **188**	60 / 30
4		 **187**	88[b]

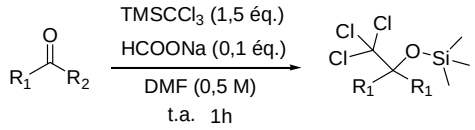
[a] Rendements isolés. [b] Diminution de la quantité de $TMSCCl_3$ à 1,2 éq.

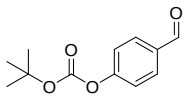
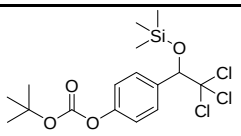
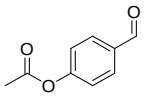
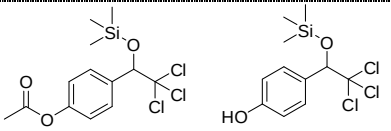
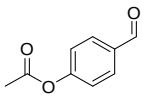
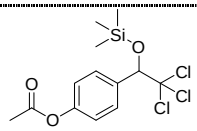
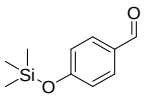
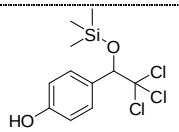
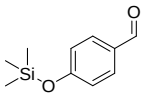
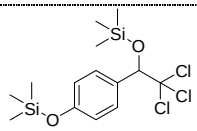
On a observé une régiosélectivité lors de l'utilisation des substrats α,β-insaturés. En effet les produits **185** et **186**, issus de l'addition 1,2- au profit de l'addition 1,4-, ont été obtenus avec d'excellents rendements (tableau III-7, entrées 1 et 2). Après une légère modification des conditions réactionnelles standard, nous avons obtenu le produit **187** à 88% (tableau III-7, entrée 4). Une diminution de la quantité de $TMSCCl_3$ a été nécessaire, afin de minimiser la formation du produit de di-addition **188** (tableau III-7, entrée 3).

I.3.3.4. Evaluation de substrats possédant des fonctionnalités sensibles aux conditions acides et basiques

Pour que nos conditions de formation des dérivés trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes apportent une amélioration significative par rapport aux méthodes existantes, il nous fallait démontrer la possibilité de former des produits issus de substrats fonctionnalisés. Nous avons donc décidé d'utiliser différents aldéhydes comportant des fragments sensibles aussi bien aux conditions acides que basiques (tableau III-8).

Tableau III-8 : Evaluation de substrats possédant des groupements fonctionnels sensibles aux conditions acides et basiques



Entrée	*Substrats*	*Produits*	*Rendement (%)*[a]
1		 **189**	99
2		 **190** / **191**	68 / 26
3		 **190**	82[b]
4		 **191**	99[c]
5		 **192**	75[d]

[a] Rendements isolés. [b]. Diminution de la quantité de $TMSCCl_3$ à 1,2 éq. [c] Purification par chromatographie sur gel de silice. [d] Purification par CLHP.

Le groupement *tert*-butylcarbonate peut être dégradé en milieu acide et en milieu basique. L'application de nos conditions réactionnelles nous a donné accès au produit **189** (tableau III-8, entrée 1), sans observer la moindre dégradation, qui aurait conduit au phénol correspondant. Pour obtenir le produit **190** avec un bon rendement, nous avons à nouveau réduit la quantité de réactif $TMSCCl_3$ ajoutée (tableau III-8, entrées 2 et 3). Le groupement triméthylsilyle présent sur l'alcool phénolique s'est avéré extrêmement labile, puisque l'utilisation de gel de silice lors de l'étape de purification chromatographique, a entraîné la formation quantitative du phénol **191** (tableau III-8, entrée 4). Bien que la conversion de l'aldéhyde de départ ait été totale, le rendement en produit **192** purifié n'a été que de 75% (tableau III-8, entrée 5). Seule une purification par chromatographie liquide haute performance (CLHP), en utilisant de l'acétonitrile pur en tant qu'éluant, nous a permis de minimiser la dégradation du fragment triméthylsilyle.

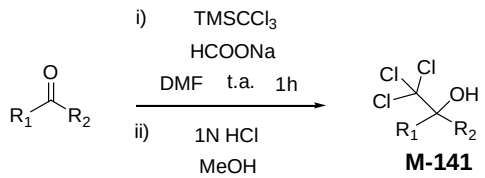
Grâce au criblage de diverses bases de Lewis, nous avons mis en évidence l'activité catalytique du formiate de sodium. L'application des conditions optimisées à différents aldéhydes et cétones a donné d'excellents résultats. En effet, les trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes ont été formés avec des rendements allant de 75% à 99%, indépendamment de l'influence des substituants présents au sein des substrats. De plus, une addition régio- et chimiosélective a été observée avec certains dérivés carbonylés. Finalement, nous avons démontré que cette méthode pouvait être appliquée à des substrats comportant des fonctionnalités sensibles aux conditions acides et basiques.

I.4. Préparation des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols

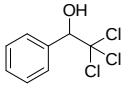
Nous avons précédemment fait mention de l'intérêt que pouvait susciter les 2,2,2-trichlorocarbinols **M-141** pour leurs diverses applications en tant qu'intermédiaire de synthèse (schéma III-2). Une des limitations liées à la préparation de ces composés concerne le mode de génération de l'anion -CCl_3^-. En effet, les méthodes classiques utilisent des bases relativement fortes telles que le *tert*-butoxyde de potassium[23], ou l'hydroxyde de potassium[24]. Ces conditions réactionnelles engendrent la formation de produits secondaires, issus principalement de la réaction de Cannizzaro[25] dans le cas des dérivés aromatiques, et de la réaction d'aldolisation[26] pour les substrats aliphatiques. Wyvratt a montré que l'utilisation d'une solution méthanolique d'hydroxyde de potassium dans le diméthylformamide à -5° conduisait sélectivement au trichlorométhylcarbinol sans produits secondaires[27]. Cependant, seul un nombre limité de substrats a été rapporté. Récemment, Aggarwal a décrit la formation des trichlorométhylcarbinols grâce à des bases organiques de type amidine[28]. Dans le but de s'affranchir des conditions basiques, la formation de l'anion -CCl_3^- par décarboxylation du trichloroacétate de sodium a été étudiée par le groupe de Corey[29]. Cette méthode n'a été appliquée qu'à la formation de produits d'addition à partir d'aldéhydes et la présence de groupements stériquement encombrés a entraîné une chute des rendements.

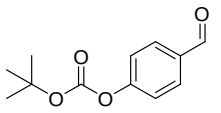
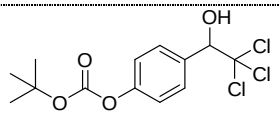
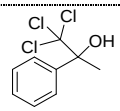
Compte tenu de ces observations, notre méthode de formation des trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes **M-140**, couplée à une déprotection du groupement silylé dans le même pot, semblait être une alternative intéressante pour accéder au trichlorométhylcarbinols **M-141** (tableau III-9).

Tableau III-9 : Essais de formation des trichlorométhylcarbinols



M-141

Entrée	*Substrats*	*Produits*	*Rendement (%)*[a, b]
1		 **193**	94

2		 **194**	85
3		 **195**	71[c]

[a] Rendements isolés. [b] Conditions standard : i) substrat (0,5 mmol) ; $TMSCCl_3$ (0,75 mmol, 1,5 éq.) ; HCOONa (0,05 mmol, 0,01 éq.) ; DMF (1 mL, 0,5 M) ; t.a. pendant 1h. ii) 1N HCl (1 mL, 2 éq.) ; MeOH (1 mL) ; t.a. pendant 1h. [c] Modification des conditions d'hydrolyse : ii) 50°C pendant 12h.

Le produit **193**, formé à partir du benzaldéhyde par addition de $TMSCCl_3$ suivie de l'hydrolyse du groupement triméthylsilyle, a été obtenu avec un excellent rendement de 94% (tableau III-9, entrée 1). La formation à 85% du trichlorométhylcarbinol **194** comportant le groupement –Boc, a démontré la compatibilité des conditions acides d'hydrolyse avec un groupement fonctionnel sensible (tableau III-9, entrée 2). Notons que la déprotection du groupement silylé conduisant au produit **195**, s'est avérée plus difficile à réaliser. Dans ce cas, une agitation pendant 12 heures à une température de 50°C a été nécessaire pour obtenir un rendement satisfaisant (tableau III-9, entrée 3).

Les résultats obtenus montrent l'efficacité de cette voie d'accès aux trichlorométhylcarbinols **M-141** à partir de dérivés carbonylés par une séquence d'addition de $TMSCCl_3$ / déprotection du groupement –TMS dans le même pot.

II. Trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes – version asymétrique

II.1. Introduction

Suite à la mise au point de conditions réactionnelles donnant accès au trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes racémiques, nous avons étudié la formation énantiosélective de ces composés. En effet, la mise au point de conditions permettant de contrôler le centre asymétrique formé donnerait accès aux α-chloro-, α–fluoro-, α-hydroxy- ou α-aminoacides énantiomériquement purs (schéma III-2). Cependant, malgré l'intérêt synthétique que suscite cette réaction, aucune étude traitant de ce sujet n'a été décrite à ce jour.

Nous avons montré, lors de notre criblage des composés permettant l'addition de $TMSCCl_3$ sur des dérivés cabonylés, que diverses bases de Lewis présentaient une activité catalytique (tableau III-1). Nous avons donc tenté d'induire la chiralité par le biais de bases de Lewis énantiomériquement pures.

Si l'on considère les différentes espèces pouvant être présentes dans le milieu au cours de la réaction, on constate que l'information chirale pourrait être introduite de différentes manières (schéma III-10).

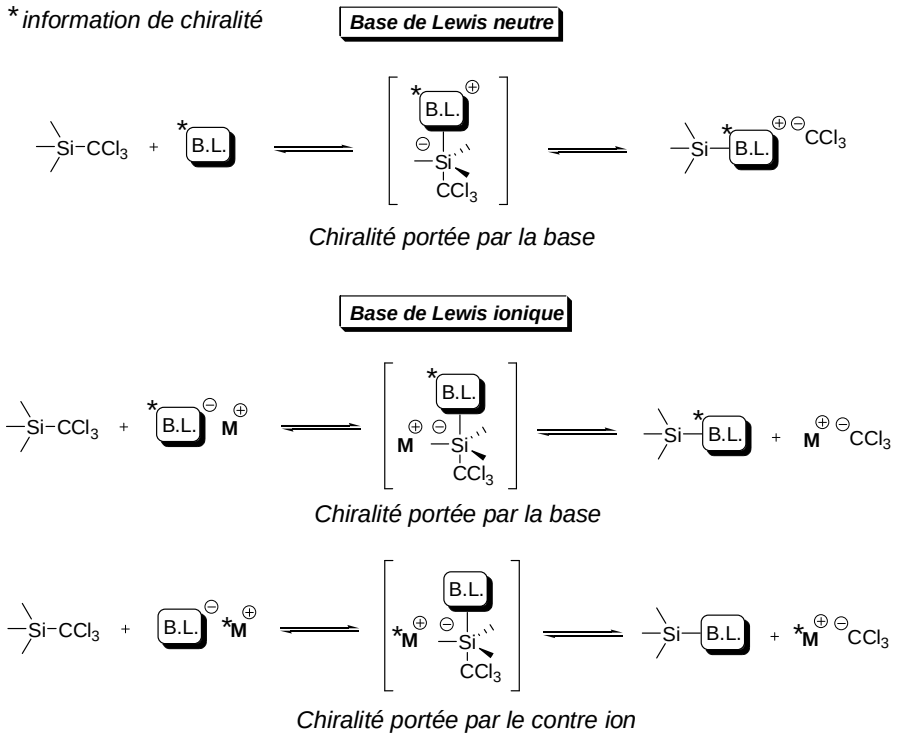


Schéma III-10 : Possibilités d'introduction de l'information de chiralité

Pour transférer l'information de chiralité du catalyseur au produit, la première possibilité est d'utiliser une base de Lewis chirale. Bien que l'activité catalytique des bases de type carboxylate soit supérieure à celle des bases neutres, nous voulions dans un premier temps vérifier ce concept avant d'obtenir une conversion élevée en produit d'addition. De plus, il est possible que l'espèce active varie en fonction de la nature de la base utilisée, ce qui pourrait aboutir à des résultats différents lors de l'utilisation d'une base neutre ou chargée.

Contrairement aux réactions impliquant $TMSCCl_3$, nombreuses sont les études faisant mention des intermédiaires potentiellement impliqués dans les réactions d'addition de $TMSCF_3$[31] ou de TMSCN[32] au cours d'une catalyse basique. Les auteurs de ces travaux proposent un intermédiaire silylé pentacoordiné comme espèce active. Cependant, les résultats obtenus par Hiyama lors de la réaction impliquant $TMSCCl_3$ et une source de fluorure (schéma III-6), semblaient indiquer la présence de l'anion $-CCl_3^-$ « nu ». Il est possible que les équilibres entre les espèces actives varient en fonction des conditions réactionnelles et plus particulièrement suivant la nature de la base (neutre ou ionique) et du groupement à transférer ($-CCl_3$, $-CF_3$ ou –CN).

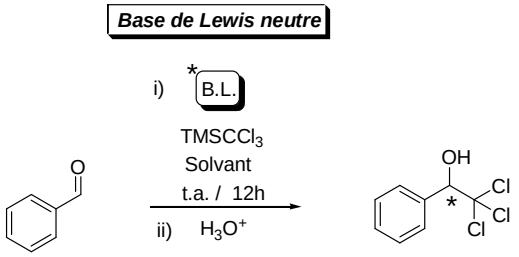
Puisque les connaissances sur la réaction d'addition stéréosélective de $TMSCCl_3$ sont limitées, nous avons décidé d'étudier plusieurs approches en parallèle. En effet, nous avons introduit l'information chirale sur la base (neutre et ionique) mais également sur le contre ion.

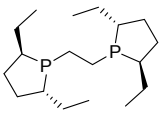
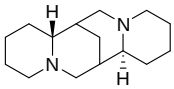
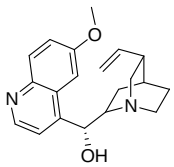
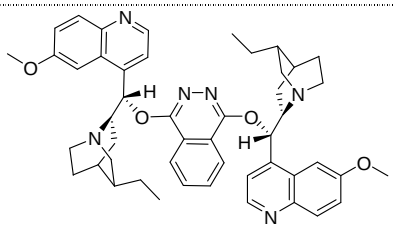
II.2. Base de Lewis neutre chirale

Le benzaldéhyde a été utilisé comme modèle lors des tests de catalyse asymétrique. La détermination des excès énantiomériques a été effectuée sur les trichlorométhylcarbinols, car leur

résolution était meilleure lors de la séparation des énantiomères par CLHP (colonne chirale), comparativement aux dérivés –OTMS. Les conditions de séparation mises au point sur le mélange racémique ont permis d'obtenir des rapports énantiomériques reproductibles (*r.e.* : 50,1 : 49,9). Voici les résultats des premiers tests de catalyse asymétrique réalisés avec des bases de Lewis neutres (tableau III-10).

Tableau III-10 : Résultats des tests de catalyse utilisant des bases neutres chirales



Entrée	*Réactifs*	*Catalyseur*	*Rendement (%)*[a] */ (%e.e.)*[b]
1	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) CH_2Cl_2** **2) DMF**	 (0,3 éq.)	**1)** 12 (***0,0***) **2)** 58 (***0,1***)
2	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2** **3) THF** **4) DMF**	 (0,2 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** pas de réaction **3)** 29 (***3,8***) **4)** 63 (***2,2***)
3	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2** **3) THF** **4) DMF**	 (0,2 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** pas de réaction **3)** pas de réaction **4)** 60 (***1,9***)
4	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2** **3) THF** **4) DMF**	 (0,2 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** 23 (***1,7***) **3)** 45 (***1,4***) **4)** 69 (***1,7***)

[a] Rendements isolés. [b] Excès énantiomériques déterminés par CLHP sur colonne chirale.

La base phosphorée utilisée a permis de former le produit d'addition de $TMSCCl_3$, mais aucun enrichissement en l'un des deux énantiomères n'a pu être obtenu (tableau III-10, entrée 1). La (-)-

spartéine a permis d'observer un léger excès énantiomérique aussi bien dans le tétrahydrofurane que dans le diméthylformamide (tableau III-10, entrée 2). Nous avons ensuite utilisé des alcaloïdes naturels pour essayer d'induire le centre asymétrique formé. Seule la réaction conduite dans le diméthylformamide nous a donné accès au produit désiré (tableau III-10, entrée 3), mais avec un excès énantiomérique inférieur à celui obtenu avec la (-)-spartéine. Le $(DHQD)_2PHAL$ a conduit au trichlorométhylcarbinol avec des rendements croissants en fonction de l'augmentation de la polarité du solvant utilisé, mais avec de faibles excès (tableau III-10, entrée 4). Notons que cette base a permis de former des cyanohydrines avec de bons excès énantiomériques, par addition stéréosélective de TMSCN sur certaines cétones[33].

On constate dans tous les essais que l'efficacité de la catalyse, en terme de conversion du benzaldéhyde en produit d'addition, augmente en fonction de la polarité du solvant utilisé. Puisque les bases neutres se sont avérées inefficaces comme catalyseur chiral, nous avons ensuite étudié la réaction d'addition de $TMSCCl_3$ en présence de bases ioniques chirales.

II.3. Base de Lewis ionique chirale

II.3.1. Base de Lewis ionique chirale – première génération

II.3.1.1. Préparation des catalyseurs

Compte tenu de la réactivité des bases de type carboxylate pour l'activation de $TMSCCl_3$ (tableau III-1), nous avons préparé plusieurs catalyseurs par formation des sels de potassium ou de sodium à partir des acides correspondants[34] (schéma III-11).

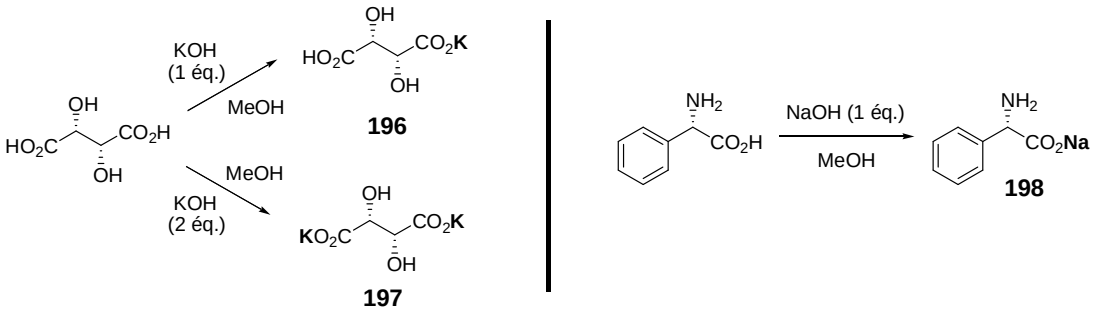
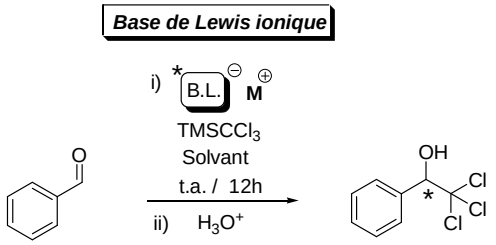


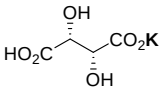
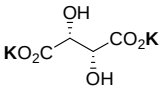
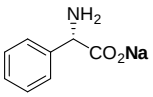
Schéma III-11 : Préparation des catalyseurs **196**, **197** et **198**

II.3.1.2. Evaluation des bases ioniques de type $RCOO^-M^+$ en catalyse asymétrique

Les résultats obtenus lors des tests utilisant les catalyseurs chiraux de types $RCOO^-M^+$ sont rassemblés tableau III-11.

Tableau III-11 : Résultats des tests de catalyse utilisant des bases ioniques $RCOO^-M^+$



Entrée	*Réactifs*	*Catalyseur*	*Rendement (%)[a] / (%e.e.)[b]*
1	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) CH_2Cl_2** **2) DMF**	 **196** (0,3 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** 39 (***2,0***)
2	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) CH_2Cl_2** **2) DMF**	 **197** (0,3 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** 79 (***1,3***)
3	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) CH_2Cl_2** **2) DMF**	 **198** (0,3 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** 55 (***3,3***)

[a] Rendements isolés. [b] Excès énantiomériques déterminés par CLHP sur colonne chirale.

La réaction catalysée par les sels de potassium générés à partir de l'acide tartrique n'a permis de former le produit désiré que dans le diméthylformamide (tableau III-11, entrées 1 et 2). Des problèmes de solubilité dans le dichlorométhane expliqueraient l'absence de réactivité dans ce solvant. La conversion est meilleure avec le sel de di-potassium, mais les énantiomères sont formés dans des proportions équivalentes. L'addition stéréosélective de TMSCN grâce au sel de sodium de la (L)-phénylglycine a été décrite pas Feng[35]. Cependant, appliqué à notre réaction, ce catalyseur ne s'est pas révélé aussi efficace (tableau III-11, entrées 1 et 2).

Pour induire une réaction stéréosélective, l'espèce comportant l'information de chiralité doit nécessairement se trouver à proximité du groupement $-CCl_3$ lors de son transfert. L'utilisation de solvant peu polaire devrait favoriser une interaction forte au sein des espèces chargées réactives. A l'inverse, des solvants polaires pourraient dissocier l'anion $-CCl_3^-$ de la source de chiralité. Ainsi, nous avons formé des catalyseurs de type carboxylate solubles dans des milieux peu polaires.

II.3.2. Base de Lewis ionique chirale – deuxième génération

II.3.2.1. Préparation des catalyseurs

L'introduction d'une espèce cationique lipophile en tant que contre ion du carboxylate, permet de solubiliser le sel obtenu dans des solvants peu polaires. La réaction acido-basique entre l'hydroxyde de tétrabutylammonium et différents acides chiraux[36], nous a permis d'accéder à plusieurs catalyseurs de type $RCOO^{-}Bu_4N^{+}$ (schéma III-12).

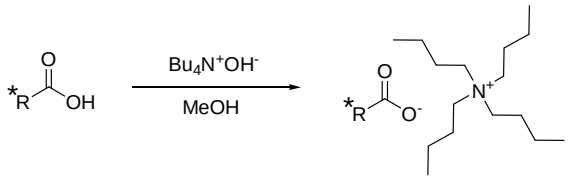
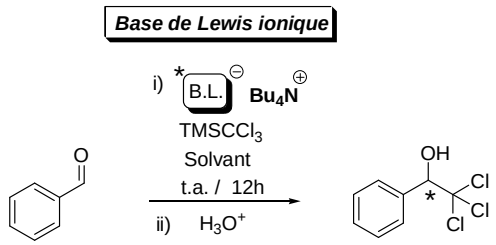


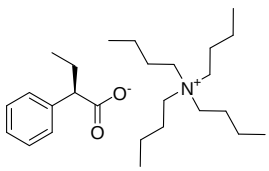
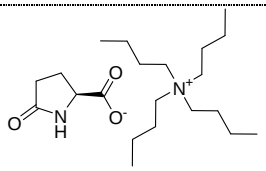
Schéma III-12 : Préparation des catalyseurs de type $RCOO^{-}Bu_4N^{+}$

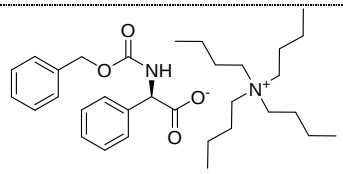
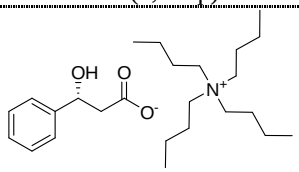
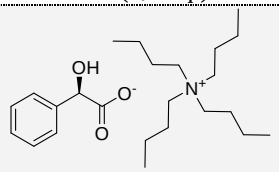
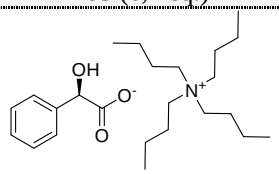
II.3.2.2. Evaluation des bases ioniques de type $RCOO^{-}Bu_4N^{+}$ en catalyse asymétrique

Voici les résultats obtenus au cours des essais d'enrichissement énantiomérique des trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes, par utilisation de catalyseurs anioniques chiraux solubles dans des solvants peu polaires (tableau III-12).

Tableau III-12 : Résultats des tests de catalyse utilisant des bases ioniques $RCOO^{-}Bu_4N^{+}$



Entrée	*Réactifs*	*Catalyseur*	*Rendement (%)[a] / (%e.e.)[b]*
1	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2** **3) THF** **4) DMF**	 **199** (0,2 éq.)	**1)** 92 (***3,1***) **2)** 70 (***1,3***) **3)** 74 (***2,0***) **4)** 96 (***1,5***)
2	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 **200** (0,2 éq.)	**1)** 61 (***2,5***) **2)** 38 (***2,0***)

3	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 **201** (0,2 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** 82 (***6,4***)
4	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 **202** (0,2 éq.)	**1)** 76 (***4,8***) **2)** 81 (***4,0***)
5	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 **203** (0,2 éq.)	**1)** 94 (***4,2***) **2)** 89 (***9,2***)
6	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène, -5°C** **2) CH_2Cl_2, -5°C**	 **203** (0,2 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** pas de réaction

[a] Rendements isolés. [b] Excès énantiomériques déterminés par CLHP sur colonne chirale.

Lors de tous les essais nous avons constaté que les conversions en produits désirés étaient élevées. Ces résultats sont probablement attribuables à une bonne solubilité des catalyseurs utilisés. L'utilisation du catalyseur **199** dans divers solvants a permis de constater que les excès énantiomériques obtenus étaient faibles indépendamment de la polarité du solvant utilisé avec un résultat légèrement supérieur dans le toluène (tableau III-12, entrée 1). La réaction faisant intervenir le catalyseur dérivé de l'acide (*L*)-pyroglutamique **200** n'a pas permis d'amélioration (tableau III-12, entrée 2). Une légère hausse de l'excès énantiomérique (%e.e.=6,4) a été observée dans le dichlorométhane avec le (Z)-*D*-phénylglycinate de tétrabutylammonium **202** (tableau III-12, entrée 3). Le meilleur résultat a été obtenu avec le catalyseur **203** dérivé de l'acide (R)-(-)-mandélique (tableau III-12, entrée 5). En effet, un enrichissement proche de 10% a été atteint dans ce cas. Il semble que la présence du groupement hydroxy- en position α soit important puisque le catalyseur β-hydroxycarboxylate **202** donne un moins bon résultat (tableau III-12, entrée 4). Lors d'un processus de catalyse asymétrique, une diminution de la température du milieu réactionnel peut entraîner une augmentation de l'excès énantiomérique. Malheureusement, dans notre cas il n'a pas été possible de faire varier ce paramètre. En effet, la réaction conduite à -5°C n'a pas permis d'obtenir le produit issu de l'addition de $TMSCCl_3$ (tableau III-12, entrée 6).

Au vu de ces résultats, il est possible que l'introduction d'un groupement approprié en position α permette d'améliorer les excès énantiomériques.

II.4. Contre ion chiral

Nous avons finalement choisi d'introduire l'information chirale grâce à des cations chiraux dans le but d'induire une addition stéréosélective du réactif $TMSCCl_3$. Nous nous sommes intéressés aux cations de type ammonium chiral, générés par alkylation de certains alcaloïdes. Ce type de catalyseur est principalement utilisé comme agent de transfert de phase pour différentes réactions[37]. Ces composés ont également permis d'accéder à une source chirale d'ion fluorure catalysant, entre autres, la réaction d'addition du réactif de Ruppert ($TMSCF_3$)[38].

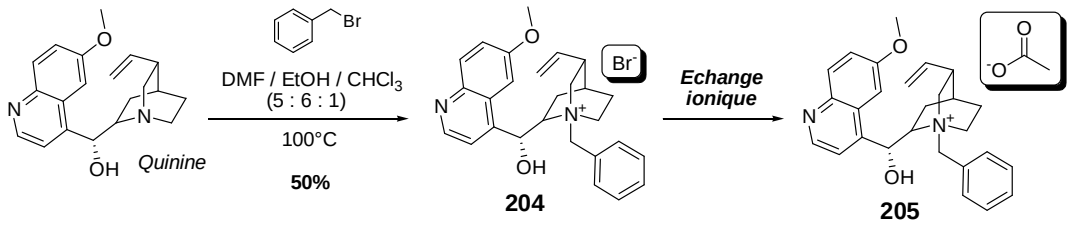
II.4.1. Catalyseur de type ammonium chiral / carboxylate achiral

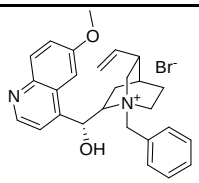
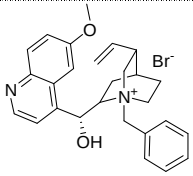
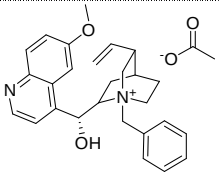
II.4.1.1. Préparation des catalyseurs

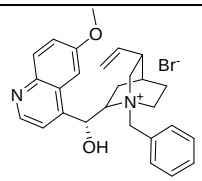
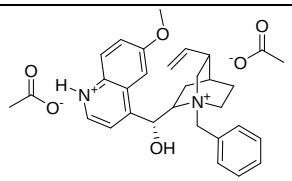
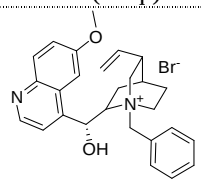
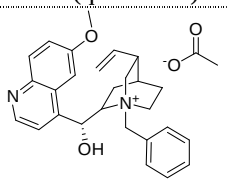
II.4.1.1.1. Mise au point des conditions d'échange d'anion

L'étude de préparation des catalyseurs de type ammonium chiral / carboxylate achiral a été réalisée avec un dérivé benzylé de la quinine (tableau III-13). L'application de conditions réactionnelles décrites[39] nous a permis d'alkyler la quinine avec un rendement de 50% conduisant au bromure d'ammonium **204**.

Tableau III-13 : Mise au point des conditions d'échange ionique



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats (%)*[a]
1	 **204** (1 éq.)	AcOK (10 éq.) MeOH, t.a. 12h	-pas d'échange ionique
2	 **204** (1 éq.)	AcOK (10 éq.) MeOH, reflux 12h	 **205** (quantitatif)

3	 **204** (1 éq.)	i) Amberlyst A-26 (OH^-) / MeOH ii) AcOH (excès)	 **206** (quantitatif)
4	 **204** (1 éq.)	i) Amberlyst A-26 (OH^-) / MeOH ii) AcOH (1 éq.)	 **205** (quantitatif)

[a] Rendements bruts.

Nous avons débuté cette étude en utilisant le sel de potassium de l'acide acétique en excès dans le méthanol. Pour que l'ion acétate remplace l'ion bromure au sein de l'ammonium chiral, il a fallu chauffer le mélange à reflux pendant 12h (tableau III-13, entrées 1 et 2). Il est possible que des traces de bromure d'acétate soient piégées dans le catalyseur, c'est pourquoi nous avons envisagé d'accéder au catalyseur **205** par une autre voie. Nous nous sommes donc inspirés des travaux décrivant la préparation du catalyseur ammonium chiral comportant un anion de type fluorure[40]. Cette méthode consiste à former dans un premier temps l'hydroxyde d'ammonium, par échange ionique entre l'ion bromure et l'ion hydroxyde fourni par la résine Amberlyst A-26 (OH^-). L'ajout d'une solution d'acide fluorhydrique engendre une réaction acido-basique conduisant au fluorure d'ammonium désiré. Le remplacement de l'acide fluorhydrique par de l'acide acétique nous a donné accès au catalyseur désiré **205** (tableau III-13, entrée 4). Cette méthode permet d'utiliser l'acide en quantité équimolaire par rapport au dérivé ammonium et donne la possibilité de facilement varier la nature du dérivé acide introduit.

Le composé **205** a pu être cristallisé, ce qui nous a permis de valider cette méthode d'échange ionique (figure III-1).

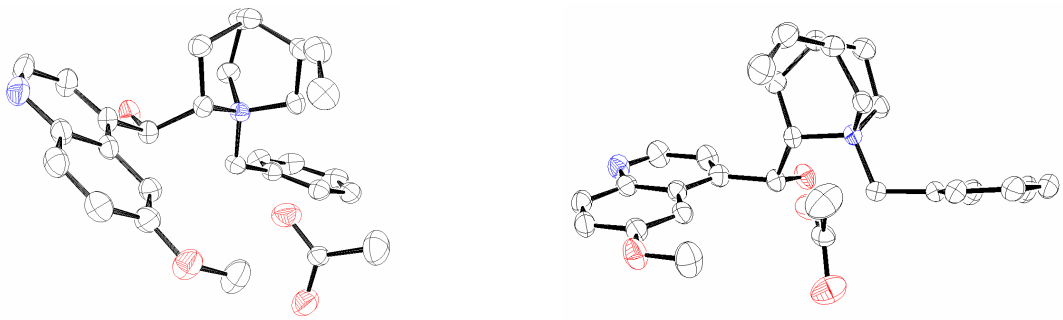
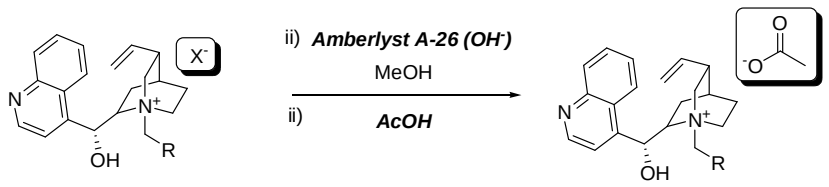


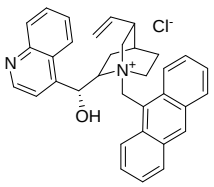
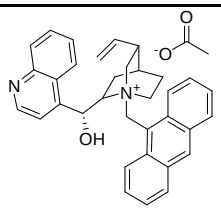
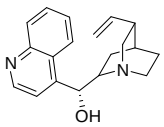
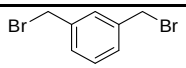
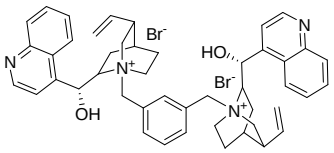
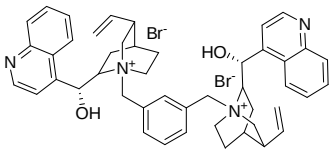
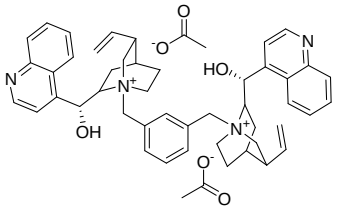
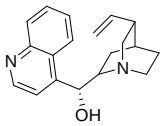
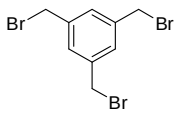
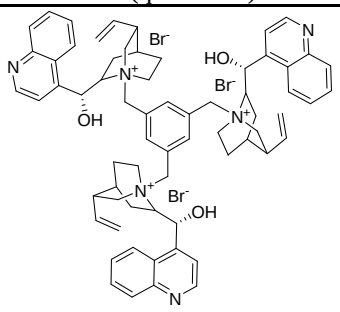
Figure III-1 : Deux vues différentes de la structure cristallisée du catalyseur **205**

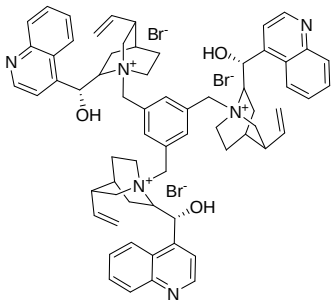
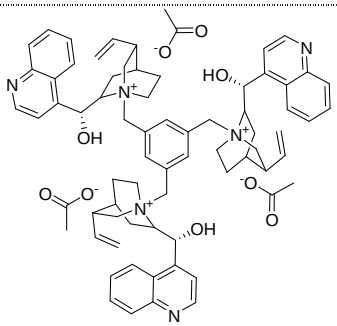
II.4.1.1.2. Application de la méthode d'échange ionique à la préparation d'ammonium chiraux

Après avoir mis au point les conditions d'échange ionique nous les avons appliquées à d'autres substrats (tableau I-14). Nous avons utilisé le squelette de la cinchonidine comme vecteur de l'information chirale.

Tableau III-14 : Préparation d'ammonium chiraux possédant des groupements -R différents



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats (%)*[a]
1	 (1 éq.)	i) Amberlyst A-26 (OH-) / MeOH ii) AcOH (1 éq.)	 **207** (qantitatif)
2	 (1 éq.)	 (1 éq.) $DMF/EtOH/CHCl_3$ (5 : 6 : 1) 100°C 12h	 **208** (86%)[b]
3	 **208** (1 éq.)	i) Amberlyst A-26 (OH-) / MeOH ii) AcOH (2 éq.)	 **209** (quantitatif)
4	 (1 éq.)	 **210**[c] (1 éq.) $DMF/EtOH/CHCl_3$ (5 : 6 : 1) 100°C 12h	 **211** (82%)[b]

5	 **208**	i) Amberlyst A-26 (OH^-) / MeOH ii) AcOH (3 éq.)	 **212** (quantitatif)

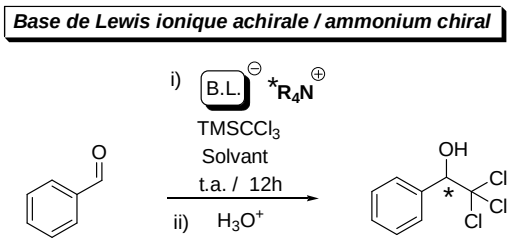
[a] Rendements bruts. [b] Rendement isolé. [c] Voir procédure (partie expérimentale **210**)[41].

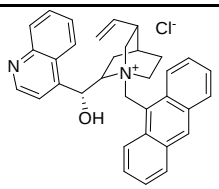
Nous avons sélectionné les ammoniums chiraux ayant donné les meilleurs résultats d'induction asymétrique dans des réactions de catalyse asymétrique[42]. Les auteurs ont décrit une amélioration des excès énantiomériques en fonction de l'augmentation de l'encombrement stérique des ammoniums chiraux.

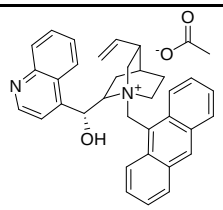
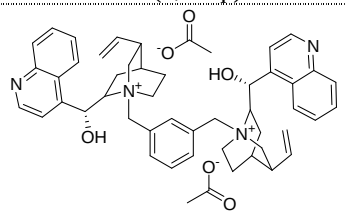
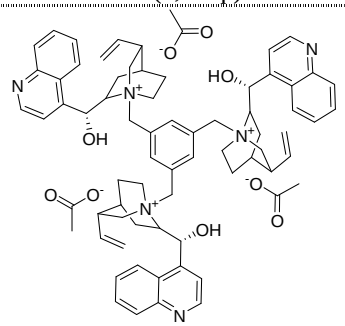
II.4.1.2. Utilisation des catalyseurs de type ammonium chiral / carboxylate achiral

Ci-dessous sont rassemblés les résultats obtenus lors des tests d'addition stéréosélective de $TMSCCl_3$ sur le benzaldéhyde par le biais des catalyseurs comportant des ammoniums chiraux.

Tableau III-15 : Résultats des tests faisant intervenir les couples ammonium chiral / caboxylate achiral



Entrée	*Réactifs*	*Catalyseur*	*Rendement (%)[a] / (%e.e.)[b]*
1	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 (1 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** pas de réaction

2	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 **207** (0,1 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** 79 (***3,5***)
3	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 **209** (0,1 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** 64 (***7,0***)
4	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 **212** (0,1 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** 44 (***8,3***)

[a] Rendements isolés. [b] Excès énantiomériques déterminés par CLHP sur colonne chirale.

Pour s'assurer que l'activité catalytique des différents dérivés ammoniums utilisés est liée au fragment carboxylate, la réaction a été conduite avec le chlorure précurseur de **207** (tableau III-15, entrée 1).

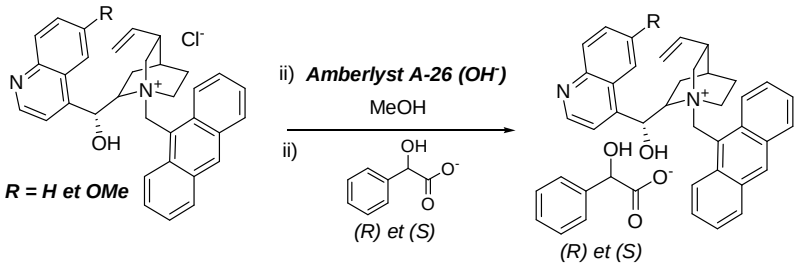
On observe une différence de réactivité entre les catalyseurs en fonction du solvant utilisé. En effet, aucune des réactions conduites dans le toluène n'a permis de former le trichlorométhylcarbinol triméthylsilane désiré (tableau III-15, entrées 2-4). On constate également une augmentation de l'excès énantiomérique et une diminution du rendement, proportionnellement à l'augmentation de l'encombrement stérique du dérivé ammonium utilisé. Malgré la complexité et le volume de ces catalyseurs, on notera que le meilleur résultat obtenu avec l'ammonium chirale **212** (tableau III-15, entrée 3) est inférieur à l'excès énantiomérique induit par un simple carboxylate chiral issu de l'acide (R)-(-)-mandélique (tableau III-12, entrée 5).

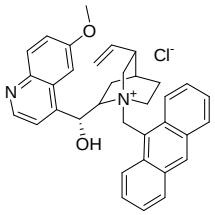
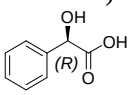
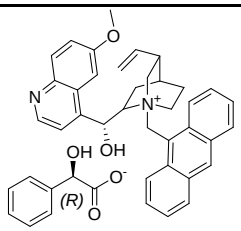
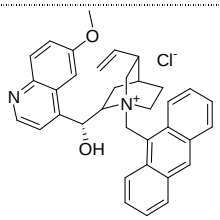
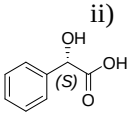
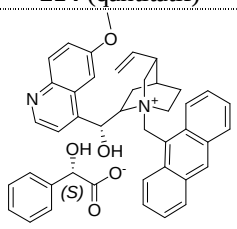
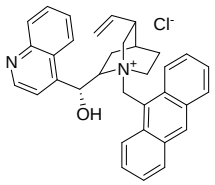
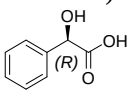
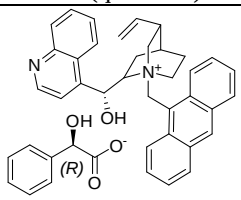
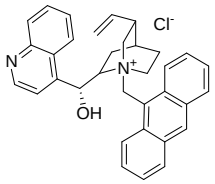
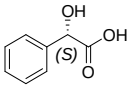
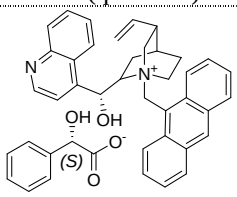
II.4.2. Catalyseur de type ammonium chiral / carboxylate chiral

II.4.2.1. Préparation des catalyseurs

Dans le but d'améliorer le transfert de l'information chirale du catalyseur au produit d'addition de $TMSCCl_3$, nous avons voulu évaluer l'aptitude d'induction de chiralité du carboxylate chiral issu des énantiomères de l'acide mandélique possédant un contre ion chirale (tableau III-16).

Tableau III-16 : Préparation des catalyseurs de type ammonium chiral / caboxylate chiral



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats (%)*[a]
1	 **213** (1 éq.)	i) Amberlyst A-26 (OH-) / MeOH ii)  (1 éq.)	 **214** (qantitatif)
2	 **213** (1 éq.)	i) Amberlyst A-26 (OH-) / MeOH ii)  (1 éq.)	 **215** (qantitatif)
3	 (1 éq.)	i) Amberlyst A-26 (OH-) / MeOH ii)  (1 éq.)	 **216** (qantitatif)
4	 (1 éq.)	i) Amberlyst A-26 (OH-) / MeOH ii)  (1 éq.)	 **217** (qantitatif)

[a] Rendements bruts.

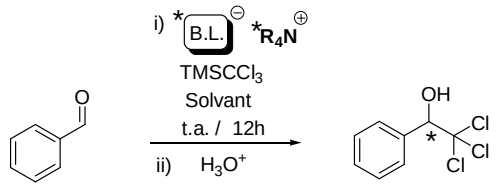
Nous avons préparé les catalyseurs à partir des acides (*R*)-(-)-mandélique et (*S*)-(+)-mandélique pour observer si les informations de chiralité, introduits par le biais des dérivés ammoniums et carboxylates, pouvaient ou non s'additionner. De plus, l'utilisation de dérivés de la quinine (tableau III-16, entrées 1 et 2) ou de la cinchonidine (tableau III-16, entrées 3 et 4) donnera une information relative à l'influence de la nature du fragment hétéroaromatique présent au sein des catalyseurs.

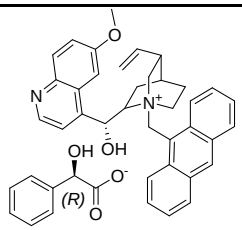
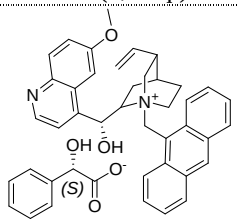
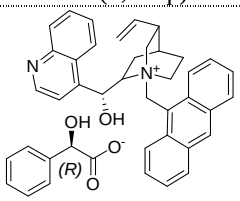
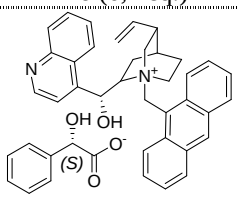
II.4.2.2. Utilisation des catalyseurs de type ammonium chiral / carboxylate chiral

Les résultats obtenus lors de ces tests impliquant les catalyseurs de type ammonium chiral / carboxylate chiral sont rassemblés dans le tableau III-17.

Tableau III-17 : Résultats des tests faisant intervenir les couples ammonium chiral / caboxylate chiral

Base de Lewis ionique chirale / ammonium chiral



Entrée	***Réactifs***	***Catalyseur***	***Rendement (%)[a] / (%e.e.)[b]***
1	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 **214** (0,1 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** 27 (***1,6***)
2	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 **215** (0,1 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** 18 (***2,0***)
3	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 **216** (0,1 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** pas de réaction
4	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 **217** (0,1 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** pas de réaction

[a] Rendements isolés. [b] Excès énantiomériques déterminés par CLHP sur colonne chirale.

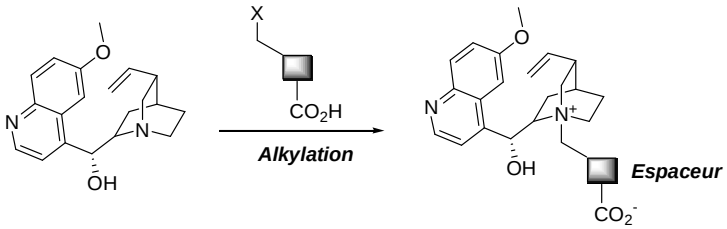
On constate une diminution de l'activité catalytique lors de l'utilisation de cette famille de catalyseurs. Seuls les catalyseurs **214** (tableau III-17, entrée 1) et **215** (tableau III-17, entrée 2) ont permis d'obtenir le produit mais avec des rendements et des excès énantiomériques faibles.

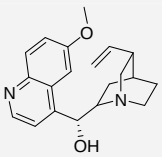
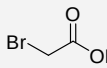
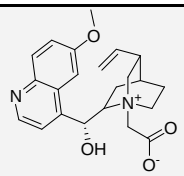
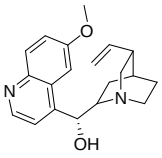
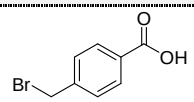
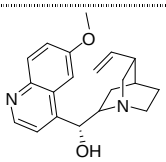
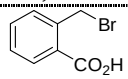
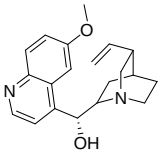
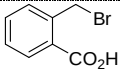
II.4.3. Catalyseur de type ammonium chiral / carboxylate achiral ponté

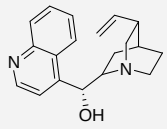
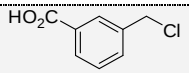
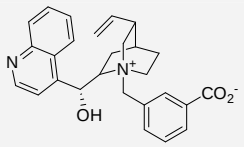
II.4.3.1. Préparation des catalyseurs

Nous avons finalement préparé des catalyseurs au sein desquels la base de Lewis ionique (carboxylate) était connectée au cation ammonium chiral (tableau III-18).

Tableau III-18 : Préparation des catalyseurs de type ammonium chiral / caboxylate achiral pontés



Entrée	*Réactifs*	*Conditions*	*Résultats (%)*[a]
1	 (1 éq.)	 (1 éq.) Na_2CO_3 (1,2 éq.) MeOH, reflux 12h	 **218** (50%)
2	 (1 éq.)	 (1 éq.) Na_2CO_3 (1,2 éq.) MeOH, reflux 12h	-conversion totale -pas de produit désiré
3	 (1 éq.)	 **219**[b] (1 éq.) Na_2CO_3 (1,2 éq.) MeOH, reflux 12h	-pas de réaction
4	 (1 éq.)	 **219**[b] (1 éq.) DIPEA (1,2 éq.) toluène, reflux 12h	-pas de réaction

5	 (1 éq.)	 (1 éq.) Na_2CO_3 (1,2 éq.) MeOH, reflux 12h	 **220** (63%)

[a] Rendements isolés. [b] Voir procédure (partie expérimentale **219**)[43].

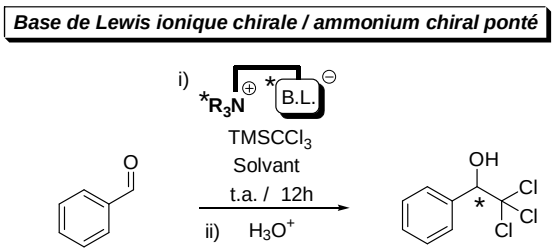
Nous voulions étudier l'influence de la nature de l'espaceur sur l'enrichissement énantiomérique du mélange d'énantiomère formé. Il est en effet possible que la distance entre le site cationique chiral et le site basique du carboxylate soit un paramètre important.

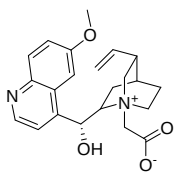
L'application de conditions d'alkylation décrite[44] nous a donné accès aux catalyseurs **218** (tableau III-18, entrée 1) et **220** (tableau III-18, entrée 5). Les tentatives de formation des isomères de position du catalyseur **220** se sont malheureusement soldées par des échecs (tableau III-18, entrées 2-4).

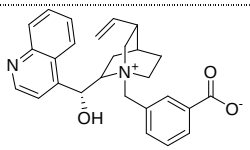
II.4.3.2. Utilisation des catalyseurs de type ammonium chiral / carboxylate achiral pontés

Voici les résultats obtenus lors des essais utilisant les catalyseurs pontés **218** et **220** (tableau III-19).

Tableau III-19 : Résultats des tests utilisant les catalyseurs de type ammonium chiral / caboxylate achiral pontés



Entrée	*Réactifs*	*Catalyseur*	*Rendement (%)[a] / (%e.e.)[b]*
1	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2** **3) THF** **4) DMF**	 **218** (0,2 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** pas de réaction **3)** pas de réaction **4)** 50 (***2,3***)

2	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2**	 **220** (0,2 éq.)	**1)** 77 (***1,4***) **2)** 80 (***6,7***)

[a] Rendements isolés. [b] Excès énantiomériques déterminés par CLHP sur colonne chirale.

Seule la réaction conduite dans le diméthylformamide a permis d'obtenir le produit d'addition lorsque la réaction a été catalysée par l'ammonium chiral **218**, mais sans amélioration de l'excès énantiomérique par rapport aux résultats précédents (tableau III-19, entrée 1). Ce résultat est probablement lié à l'appauvrissement de la densité électronique du site basique, engendré par la présence du groupement ammonium en α par rapport au groupement carboxylate ou à une liaison hydrogène intramoléculaire avec la fonction alcool. L'éloignement du site basique, au sein du catalyseur **220**, a permis d'obtenir de meilleures conversions en produit désiré (tableau III-19, entrée 2). Cependant, bien que l'induction de chiralité ait été légèrement améliorée, les excès énantiomériques obtenus restent faibles.

II.5. Conclusion relative aux essais d'addition stéréosélective de $TMSCCl_3$ catalysé par des bases de Lewis chirales

On constate qu'aucune des voies explorées n'a permis d'obtenir une discrimination faciale efficace lors de l'addition de $TMSCCl_3$ sur la fonction carbonyle du benzaldéhyde. Un excès énantiomérique maximum de 9,2% a été obtenu avec le catalyseur **203** issu de l'acide (R)-(-)-mandélique (tableau III-12, entrée 5).

Il semble que l'utilisation d'une base de Lewis comme source de chiralité n'est pas une approche efficace pour cette réaction. On peut supposer que la poche chirale à proximité de l'espèce transférant le fragment $-CCl_3$ n'induise pas une approche préférentielle suivant l'une des faces du carbonyle (schéma III-13).

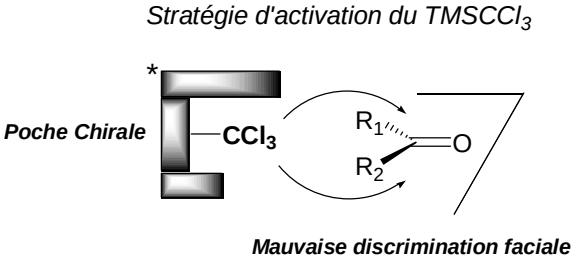


Schéma III-13 : Stratégie d'activation du $TMSCCl_3$ par un catalyseur chirale

D'autres stratégies d'induction de chiralité sont envisageables et ont été utilisées avec succès pour l'addition stéréosélective du réactif TMSCN (schéma III-14).

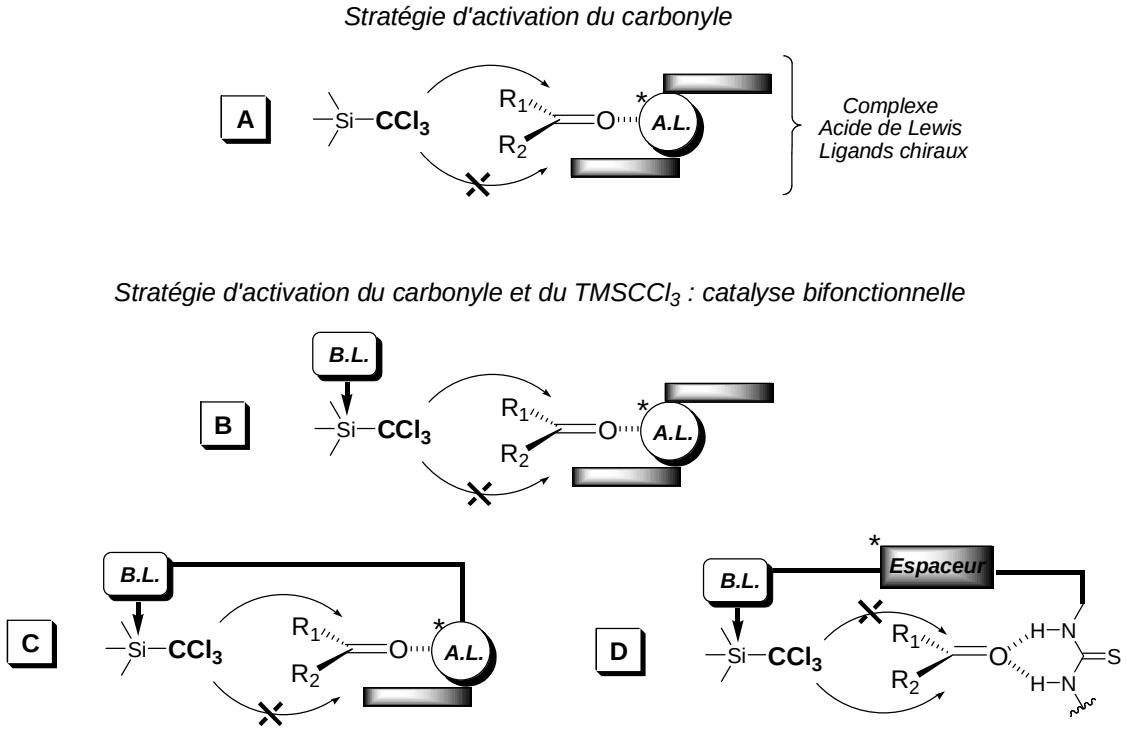


Schéma III-14 : Stratégies envisageables pour l'addition stéréocontrôlée de $TMSCCl_3$

L'information chirale peut être introduite par le biais d'un catalyseur de type acide de Lewis chélaté par des ligands chiraux (schéma III-14, stratégie A). C'est la stratégie la plus utilisée pour la formation de cyanohydrines énantiomériquement enrichies à partir d'un dérivé carbonylé et du réactif TMSCN[45]. Si l'activation du carbonyle par un acide de Lewis n'est pas suffisante pour déclencher l'addition du réactif, une activation duale est envisageable (schéma III-14, stratégie B, C et D). Cette activation peut être réalisée par une combinaison de catalyseurs indépendants[46] (schéma III-14, stratégie B) ou par un unique catalyseur comportant les deux sites actifs (schéma III-14, stratégie C et D). Dans ce dernier cas de figure, le fragment activateur du carbonyle peut être un métal de transition[47] mais également un groupement thio-urée[48]. C'est à cette dernière catégorie de catalyseur que nous nous sommes intéressés.

II.6. Catalyseur bifonctionnel de type thio-urée

La catalyse organique a connu un essor important ces dernières années[49]. Les catalyseurs organiques bifonctionnels de la famille des thio-urées ont été utilisés dans de nombreux processus d'induction asymétrique autres que l'addition de TMSCN. Ces composés ont en effet été utilisés pour les réactions asymétriques de Michael-Henry[50], de Morita-Baylis-Hillman[51] ou encore de Mannich[52].

Nous avons voulu évaluer l'aptitude de cette famille de catalyseurs dans le cadre de la formation stéréocontrôlée des trichlorométhylcarbinols (schéma III-15).

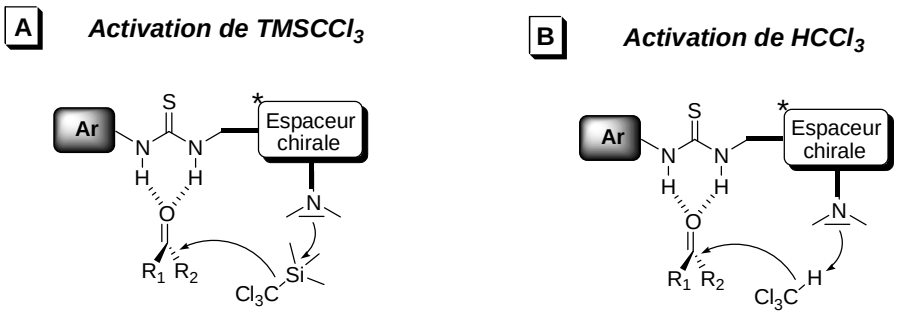


Schéma III-15 : Utilisation de catalyseurs bifonctionnels de type thio-urée

Le noyau thio-urée aurait donc un rôle d'activateur permettant d'accroître la réactivité du dérivé carbonylé. L'espaceur chiral servirait de discriminateur facial, obligeant l'addition spécifique du réactif selon une face. Le fragment basique, dans ce cas une amine, activerait la source de -CCl_3 ($TMSCCl_3$ ou $HCCl_3$) pour permettre son addition et ainsi conduire au produit désiré.

II.6.1. Préparation du catalyseur bifonctionnel **225**

Dans un premier temps, nous avons choisi d'utiliser le catalyseur de Takemoto **225**[50] car la majorité des études décrites ont montré leur efficacité indépendamment de la réaction étudiée.

Nous avons appliqué la méthode rapportée par Finney[53] pour accéder au catalyseur désiré **225** (schéma III-16).

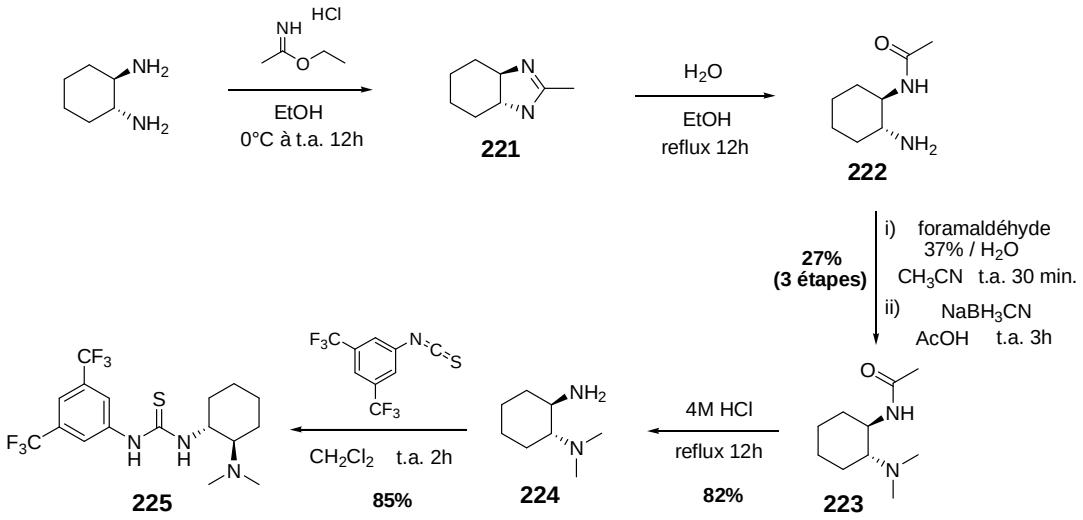


Schéma III-16 : Synthèse du catalyseur **225**

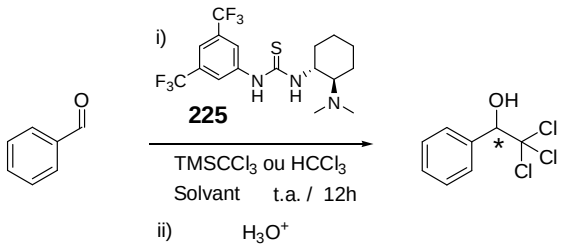
La condensation de la (1*R*, 2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine avec le sel de Pinner a conduit à l'imidazoline **221**. Une réaction d'hydrolyse nous a donné accès à l'amide **222**. Le produit **223** a été obtenu par une di-amination réductrice. Après déprotection de l'amine primaire puis addition sur le 3,5-(difluorométhyl)phényle isothiocyanate, nous avons obtenu le catalyseur bifonctionnel **225**.

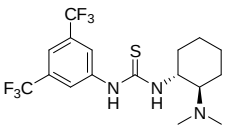
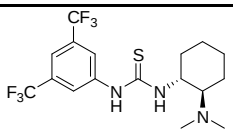
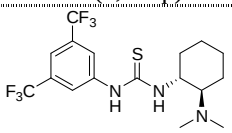
II.6.2. Utilisation du catalyseur bifonctionnel **225**

Voici les résultats obtenus lors des premiers tests de formation des trichlorométhylcarbinols par addition de $TMSCCl_3$ ou $HCCl_3$, catalysé par le dérivé thio-urée **225** (tableau III-20).

Tableau III-20 : Résultats des tests réalisés avec le catalyseur bifonctionnel **225**

Catalyseur bifonctionnel de type thio-urée



Entrée	***Réactifs***	***Catalyseur***	***Rendement (%)[a] / (%e.e.)[b]***
1	Benzaldéhyde (1 éq.) $TMSCCl_3$ (2 éq.) **1) toluène** **2) CH_2Cl_2** **3) THF**	 **225** (0,3 éq.)	**1)** pas de réaction **2)** pas de réaction **3)** pas de réaction
2	Benzaldéhyde (1 éq.) $HCCl_3$ (2 éq.) **THF**	 **225** (0,3 éq.)	pas de réaction
3	Benzaldéhyde (1 éq.) **$HCCl_3$**	 **225** (0,3 éq.)	pas de réaction

A notre plus grand regret, aucune des conditions réactionnelles testées ne nous a permis d'obtenir le produit d'addition. Ni l'activation de $TMSCCl_3$ (tableau III-20, entrée 1), ni l'activation de $HCCl_3$ (tableau III-20, entrées 2 et 3) n'a été possible avec le catalyseur **225**. Il est probable que l'introduction d'un fragment basique plus réactif donnerait de meilleurs résultats. Cependant, nous n'avons pas eu le temps de réaliser une étude de relation structure / activité sur le catalyseur **225**.

III. Conclusion et perspectives

L'étude de l'addition de $TMSCCl_3$ sur les aldéhydes et les cétones nous a permis de mettre au point une nouvelle méthode de formation des trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes, efficace et compatible avec des fonctionnalités sensibles aux conditions acides et basiques. L'application des

conditions $TMSCCl_3$ / HCOONa / DMF suivie d'une déprotection du groupement triméthylsilane dans le même pot, constitue une alternative de choix aux conditions décrites pour la formation des trichlorométhylcarbinols.

Voici le résumé des produits formés lors de notre étude (schéma III-16).

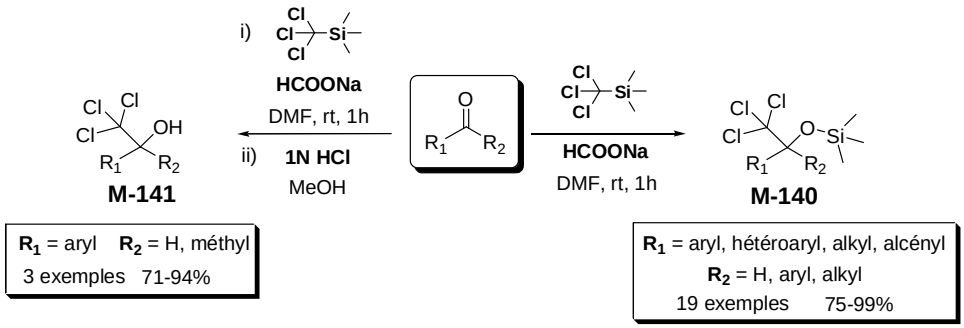


Schéma III-16 : Résumé des résultats obtenus lors de l'application des conditions $TMSCCl_3$ / HCOONa / DMF à différents aldéhydes et cétones

Partant du constat que l'addition de $TMSCCl_3$ est catalysée par une base de Lewis nous avons essayé de contrôler la stéréochimie du centre asymétrique formé en introduisant une information de chiralité à proximité de la source de $–CCl_3$. Malheureusement les excès énantiomériques obtenus ont approché, dans le meilleur des cas, les 10%. (schéma III-17).

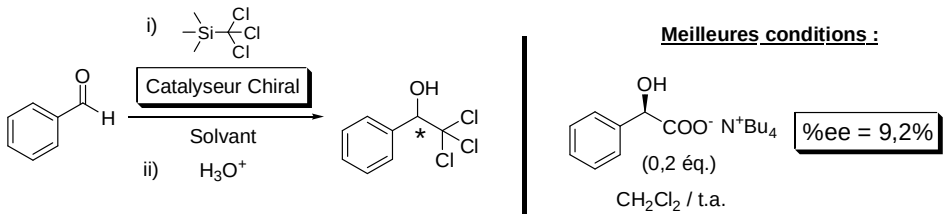


Schéma III-17 : Meilleur résultat obtenu lors des essais d'addition stéréocontrôlée de $TMSCCl_3$

Au vu de ces résultats, il semble que la stratégie faisant intervenir des bases de Lewis chirales ne permettra pas d'obtenir une bonne discrimination faciale du dérivé carbonylé. C'est pourquoi nous avons débuté une étude utilisant un catalyseur organique bifonctionnel. Cependant les premiers résultats faisant intervenir le dérivé thio-urée **225**, ont laissé apparaître une trop faible capacité d'activation avec ce catalyseur. Des modifications structurales au niveau de l'espaceur ou du fragment basique, permettraient peut-être d'obtenir de meilleurs résultats.

Sachant qu'aucune publication n'a décrit un enrichissement énantiomérique lors de l'addition catalysée de $TMSCCl_3$ sur un groupement carbonyle, il semble intéressant de poursuivre les investigations sur cette réaction. D'autres stratégies restent à explorer. En effet, l'utilisation d'un complexe entre un métal de transition et des ligands chiraux pourrait permettre une sélectivité lors de l'approche entre le réactif $TMSCCl_3$ et le dérivé carbonylé. L'activation synergétique de ces deux

espèces par un couple acide de Lewis / base de Lewis est également une stratégie potentiellement intéressante.

- Références bibliographiques –

Chapitre III

[1] Bejot, R. ; Tisserand, S. ; Redy, L. M. ; Barma, D. K. ; Baati, R. ; Falk, J. R. ; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 2008.

[2] Baati, R. ; Barma, D. K. ; Falk, J. R. ; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2183.

[3] Falk, J. R. ; He, A. ; Reddy, L. M. ; Kundu, A. ; Barma, D. K. ; Bandyopdhyay, A. ; Kamilia, S. ; Akella, R. ; Bejot, R. ; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2006**, *8(20)*, 4645.

[4] Takai, K. ; Kokumai, R. ; Nobunaka, T. *Chem. Commun*. **2001**, 1128.

[5] Villieras, J. ; Bacquet, C. ; Normant J. F. *J. Organomet. Chem*. **1975**, *97*, 355.

[6] Reeve, W. ; McKee, J. R. ; Brown, R. ; Lakshmanan, S. ; McKee, G. A. *Can. J. Chem*. **1980**, *58*, 485.

[7] a) Khrimian, A. P. ; Oliver, J. E. ; Walters, R. M. ; Panicker, S. ; Nicholson, J. M. ; Klun, J. A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7(1)*, 37. b) Oliver, J. E. ; Walters, R. M. ; Lusby, W. R. *Synthesis* **1994**, 273.

[8] a) Jocicz, Z. *Zh. Russ. Fiz. Khim. Ova.* **1897**, *29*, 97. b) Compere, E. L. *J. Org. Chem*. **1968**, *33(6)*, 2565.

[9] Tennyson, R. L. ; Cortez, G. S. ; Galicia, H. J. ; Kreiman, C. R. ; Thompson, C. M. ; Romo, D. *Org. Lett*. **2002**, *4(4)*, 533. b) Corey, E. J. ; Link, J. O. *J. Am. Chem. Soc*. **1992**, *114*, 1906. c) Reeve, W. ; Fine, L. W. *J. Org. Chem*. **1964**, *29*, 1148.

[10] Corey, E. J. ; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34(33)*, 5227.

[11] a) Li, J. ; Xu, X. ; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 9349. b) Brindaban, C. R. ; Sampak, S. ; Arijit, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5993.

[12] a) Lerm, M. ; Gais, H-J. ; Cheng, K. ; Vermeeren, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9653. b) Wang, Z. ; Campagna, S. ; Yang, K. ; Xu, G. ; Pierce, M. E. ; Fortunak, J. M. ; Confalone, P. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1889.

[13] Brunner, H. ; Wimmer, P. *J. Organomet. Chem*. **1986**, *309*, C4-C6.

[14] a) Fujita, M. ; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4085-4087. b) Fujita. M. ; Obayashi, M. ; Hiyama. T. *Tetrahedron* **1988**, *44(13)*, 4135-4145.

[15] Gisch, J. F. ; Landgrebe, J. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2050-2054.

[16] Renga, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26(9)*, 1175-1178.

[17] de Jesus, M. A. ; Prieto, J. A. ; del Valle, L. ; Larson, G. L. *Synth. Commun*. **1987**, *17(9)*, 1047-1051.

[18] Wang, P. C. The Dow Chemical Company, US; 1987 US 4634787.

[19] a) *Carbene Chemistry*. Kirmse, K. 2ème édition ; Academic Press ; New York, **1971**. b) Köbrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1967**, 6, 41.

[20] a) Bassindale, A. R. ; Stout, T. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *21*, 1387. b) Bassindale, A. R. ; Stout, T. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, *2*, 221. c) Orito, Y. ; Nakajima, M. *Synthesis*, **2006**, *9*, 1391. d) *Organosilicon Chemistry IV*, Auner, N. ; Weis, J. ; Wiley-VCH, Weinheim ; **2000**, pp. 456-504.

[21] Hergott, H. H. ; Simchen, G. *Synthesis* **1980**, 626.

[22] *Organic Solvents*, Vol II dans *Techniques of Organic Chemistry*, Riddick, J. A. ; Bunder, W. B. ; 3ème édition, Wiley-interscience, **1970**.

[23] Bal'on, Y. G. ; Paranyuk, V. E. ; Shul'man, M. D. *Zh. Obshch. Chim*. **1974**, *44*, 2633.

[24] a) Bergmann, E. D. ; Ginsburg, D. ; Lavie, D. *J. Am. Chem. Soc*. **1950**, *72*, 5012. b) Merz, A. ; Tomahogh, R. *Chem. Ber*. **1977**, *110*, 96.

[25] Cannizzaro, S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1853**, *88*, 129.

[26] a) Wurtz, M. A. *Bull. Soc. Chim. Fr*. **1872**, *17*, 436. b) Nielsen, A. T. ; Houlihan, W. J. *Org. React*. **1968**, *16*, 1.

[27] Wyvratt, J. M. ; Hazen, G. ; Weinstock, L. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 944.

[28] Aggarwal, V. K. ; Mereu, A. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 7211.

[30] Corey, E. J. ; Link, J. O. ; Shao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 3435.

[31] a) Prakash, G. K. S. ; Panja, C. ; Vaghoo, H. ; Surampudi, V. ; Kultyshev, R. ; Mandal, M. ; Rasul, G. ; Mathew, T. ; Olah, G. A. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 6806. b) Prakash, G. K. S. ; Mandal, M. ; Panja, C. ; Mathew, T. ; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem*. **2003**, *123*, 61.

[32] a) Liu, X. ; Qin, B. ; Zhou, X. ; He, B. ; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 12224. b) Holmes, I. P. ; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 7453. c) Holmes, I. P. ; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7457.

[33] Tian, S-K. ; Hong, R. ; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900.

[34] Singh, R. N. ; Gupta, G. S. P. ; Kumar, B. ; Singh, A. K. *Asian J. Chem.* **2001**, *13(2)*, 455.

[35] Liu, X. ; Qin, B. ; Zhou, X. ; He, B. ; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 12224.

[36] a) Allen, C. ; R. ; Richard, P. L. ; Ward, A. J. ; van de Water, L. G. A. ; Masters, A. ; Maschmeyer, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7367. b) Baudequin, C. ; Brégeon, D. ; Levillain, J. ; Guillen, F. ; Plaquevent, J-C. ; Gaumont, A-C. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3921.

[37] a) Ooi, T. ; Maruoka, K. Angew *Chem., Int. Ed*. **2007**, *46*, 4222. b) Maruoka, K. ; Ooi, T. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 3013.

[38] a) Ooi, T. ; T. ; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res*. **2004**, *37*, 526. b) Iseki, K. ; Nagai, T. ; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35(19)*, 3137.

[39] Park, H-G. ; Jeong, B-S. ; Yoo, M-S. ; Lee, J-H ; Park, M-K. ; Lee, Y-J. ; Kim, M-J. ; Jew, S-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41(16)*, 3036.

[40] Ando, A. ; Miura, T. ; Tatematsu, T. ; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34(9)*, 1507.

[41] Li, J. ; Liu, D. ; Li, Y. ; Lee, C-S. ; Kwong, H-L. ; Lee, S. *Chem. Mater*. **2005**, *17*, 1208.

[42] a) Dérivé 9-méthylanthryle : Corey, E. J. ; Xu, F. ; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414. b) Dérivé dimérique : Jew, S-s. ; J. B-S. ; Yoo, M-S. ; Huh, H. ; Park, H-g. *Chem. Commun.* **2001**, 1244. c) Dérivé trimérique : Park, H-g. ; Jeong, B-s. ; Yoo, M-s. ; Park, M-k. ; Huh, H. ; Jew, S-s. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4645.

[43] Pifferi, G. ; Testa, E. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2107.

[44] Sourti, S. ; Boubalene, M. *Synth. Commun*. **2001**, *31(1)*, 9.

[45] TMSCN / Acide de Lewis + ligands chiraux : a) Li, Y. ; He, B. ; Qin, B. ; Feng, X. ; Zhang, G. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 7910. b) Belokon, Y. N. ; Caveda-Cepas, S. ; Green, B. ; Ikonnikov, N. S. ; Khrustalev, V. N. ; Larichev, V. S. ; Moscalenko, M. A. ; North, M. ; Orizu, C. Tararov, V. I. ; Tasinazzo, M. ; Timofeeva, G. I. ; Yashkina, L. V. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 3968. c) Michael, N. *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14*, 147.

[46] TMSCN / Catalyse asymétrique Acido-Basique intermoléculaire : a) Wang, J. ; Hu, X. ; Jiang, J. ; Gou, S. ; Huang, X. ; Liu, X. ; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2007**, *46*, 8468. b) Kim, S. S. ; Kwak, J. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 49. c) Chen, F. ; Feng, X. ; Qin, B. ; Zhang, G. ; Jiang, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5(6)*, 949.

[47] TMSCN / Catalyse symétrique Acido-Basique intramoléculaire : a) He, K. ; Zhou, Z. ; Wang, L. ; Li, K. ; Zhao, G. ; Zhou, Q. ; Tang, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10505. b) Shibasaki, M. ; Kanai, M. ; Funabashi, K. *Chem. Commun*. **2002**, 1989. c) Kanai, M. ; Hamashima, Y. ; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2405.

[48] TMSCN / Catalyse symétrique Acido-Basique intramoléculaire : Fuerst, D. E. ; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 8964.

[49] a) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819. b) Dalko, P. I. ; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2004**, *43*, 5138. c) Jarvo, E. R. ; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481.

[50] Okini, T. ; Hoashi, Y. ; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.

[51] Wang, J. ; Li, H. ; Yu, X. ; Zu, L. ; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293.

[52] Song, J. ; Wang, Y. ; Deng, Li. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 6048.

[53] Mitchell, J. M. ; Finney, N. S. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 8432.

- Annexe –

Vers une nouvelle méthode de formation d'amines primaires

Les amines primaires sont une classe de composés importants en synthèse organique. Les différentes méthodes décrites pour accéder à cette famille de composés[1], peuvent être rassemblées en deux catégories principales. En effet, l'introduction d'un fragment $–NH_2$ au sein d'une molécule peut être réalisée grâce à des réactifs électrophiles[2] ou nucléophiles[3].

Au cours d'une synthèse, nous avions besoin de former un dérivé d'amine primaire. Nous envisagions d'accéder à cet intermédiaire par le biais d'une amination électrophile à partir du dérivé mésylé de la dibenzylhydroxylamine **M-144** (schéma A-1).

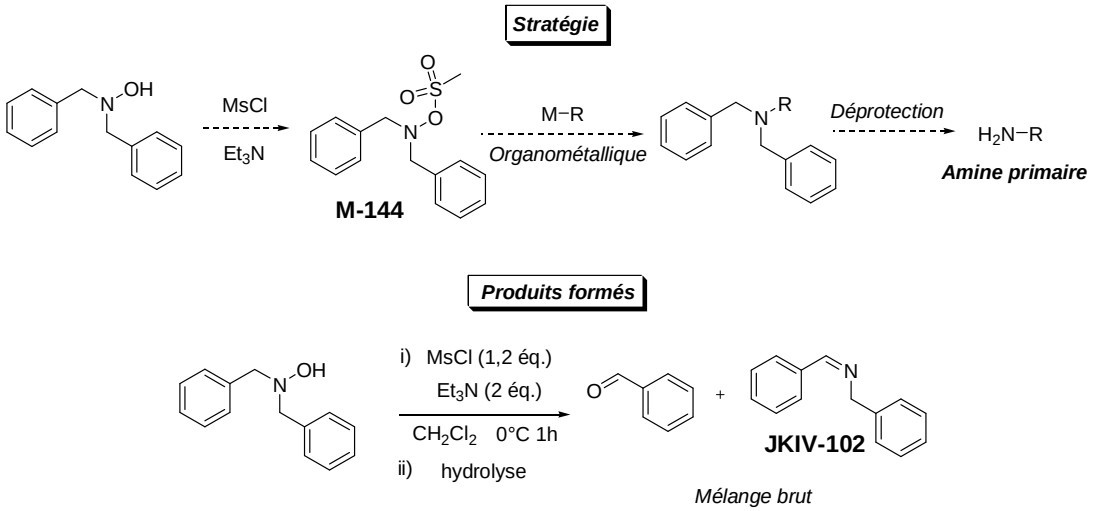


Schéma A-1 : Produits secondaires obtenus lors de l'essai de formation du composé **M-144**

Cependant, l'analyse du brut réactionnel a révélé l'absence du produit désiré mais la formation du benzaldéhyde et de l'imine **226**. Ce résultat s'explique par la réaction de β-élimination du composé mésylé **M-144** (schéma A-2).

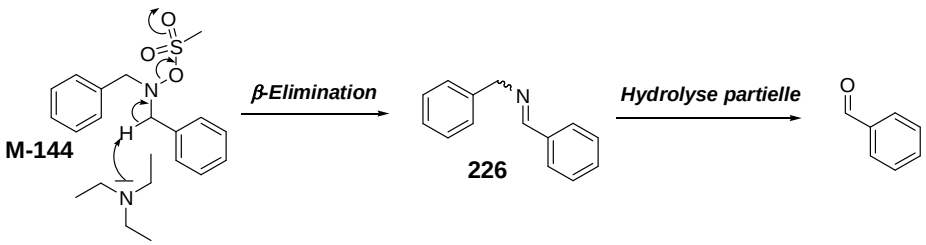


Schéma A-2 : Mécanisme expliquant la formation de l'imine **226** et du benzaldéhyde

Il s'avère que cette réaction a été décrite sur le dérivé tosylé de la dibenzylhydroxylamine mais dans des conditions basiques plus fortes (bases lithiées C-sp3)[4].

Nous avons donc essayé de tirer parti de cette réaction dans le but de développer un nouveau réactif nucléophile d'amination dérivé de la benzylhydroxylamine. Si la formation de l'imine à partir du composé **M-145** s'avérait régiosélective, on pourrait envisager d'utiliser l'hydroxylamine **M-146** comme source de $–NH_2$ (schéma A-3).

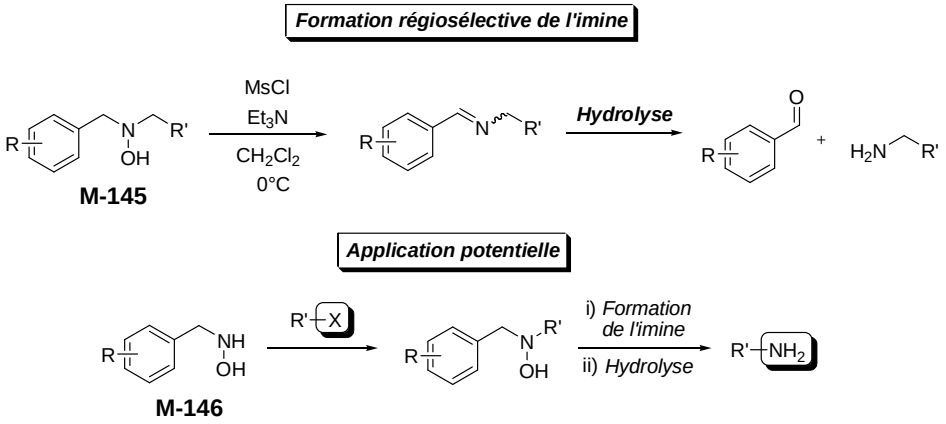


Schéma A-3 : Conditions nécessaires pour la faisabilité de cette stratégie

Certaines conditions réactionnelles permettent le passage de l'hydroxylamine à l'imine correspondante. En effet, l'hydrogénation pallado-catalysée[5] ou l'utilisation de $TiCl_3$[6] ont permis de réaliser cette transformation fonctionnelle. Cependant, les conditions (MsCl / Et_3N / 0°C 1h) décrites dans cette Annexe, constitueraient une bonne alternative.

La grande diversité réactionnelle des hydroxylamines vis-à-vis de nombreuses espèces électrophiles permettrait potentiellement d'accéder à des amines primaires de nature variée. En effet, voici les différentes possibilités envisageables compte tenu des réactions décrites dans la littérature (schéma A-4).

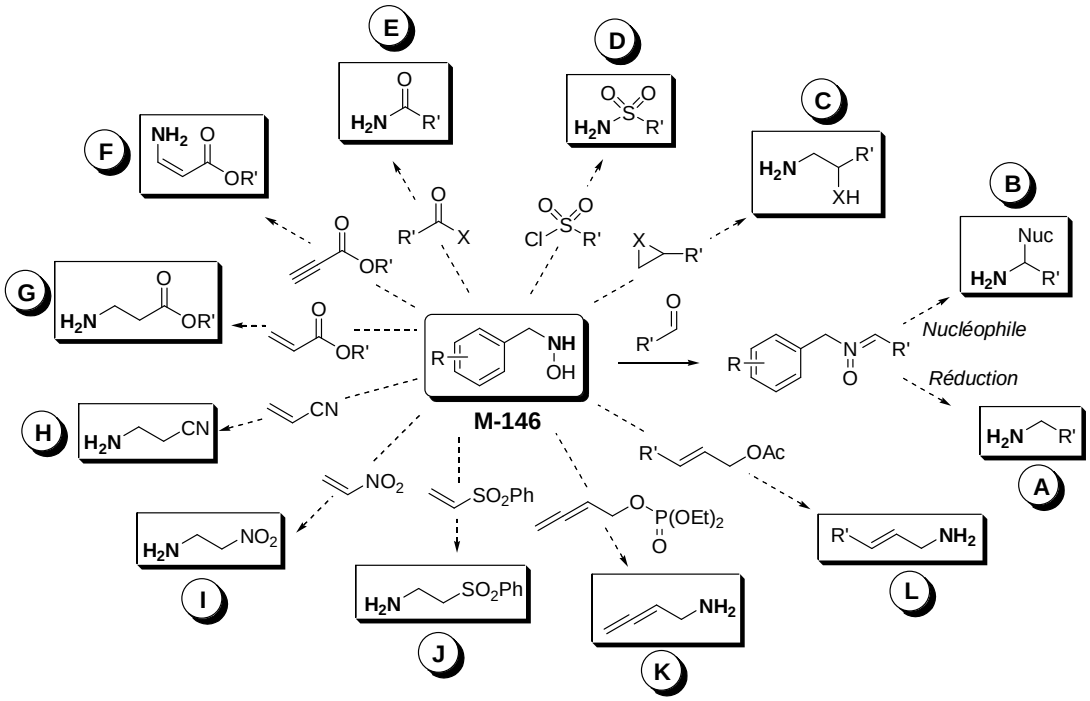


Schéma A-4 : Amines primaires potentiellement accessibles

La condensation d'un aldéhyde sur l'hydroxylamine **M-146** formerait la nitrone correspondante qui conduirait à une amine primaire α-monosubstituée par réduction (schéma A-4, exemple A)[7] ou à une amine primaire α-disubstituée par addition d'une espèce nucléophile (schéma A-4, exemple B)[8]. L'ouverture d'époxydes[9] ou de N-tosylaziridine[10] conduirait aux β-aminoalcools ou aux 1,2-diamines (schéma A-4, exemple C). Le couplage entre l'hydroxylamine **M-146** et des chlorures de sulfonyle[11] ou des chlorures d'acide[12] permettrait de former des sulfonamides (schéma A-4, exemple D) et des amides (schéma A-4, exemple E). L'addition de Michael sur divers systèmes α,β-insaturés a été rapportée. L'application de ces réactions pourrait conduire à des dérivés (2*Z*)-3-aminiacrylate (schéma A-4, exemple F)[13], aux β-aminoesters (schéma A-4, exemple G)[14], β-nitrileamines (schéma A-4, exemple H)[15], β-nitroamines (schéma A-4, exemple I)[15] et β-sulfonylamines (schéma A-4, exemple J)[15]. Finalement, on pourrait utiliser des complexes de métaux de transition pour aboutir aux amines alléniques (schéma A-4, exemple K)[16] ou aux amines allyliques (schéma A-4, exemple L)[17].

Pour évaluer la faisabilité de notre stratégie, nous avons synthétisé différentes hydroxylamines dissymétriques (schéma A-5).

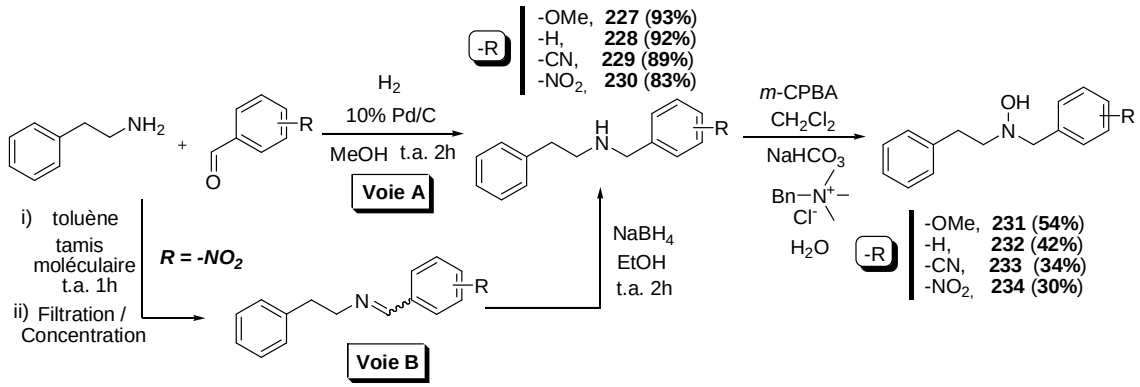
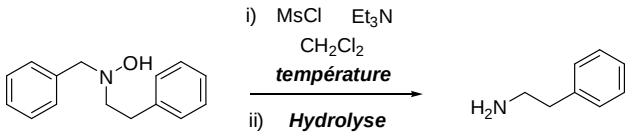
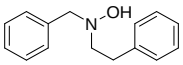
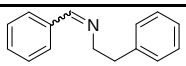
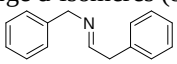
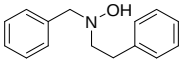
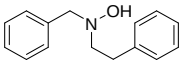
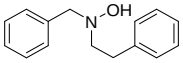
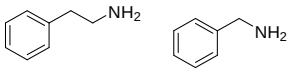
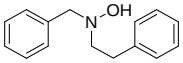
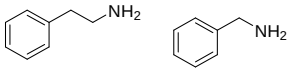
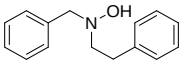
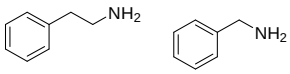


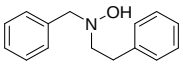
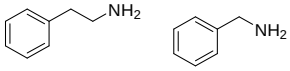
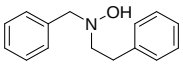
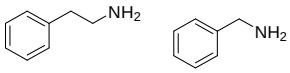
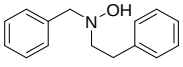
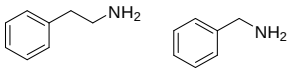
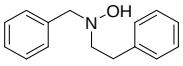
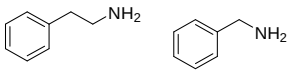
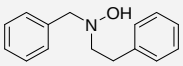
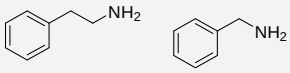
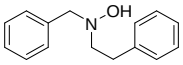
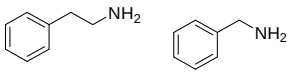
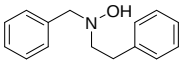
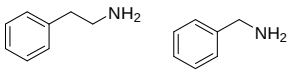
Schéma A-5 : Préparation des hydroxylamines modèles

Nous avons utilisé l'hydroxylamine **232** comme modèle pour la mise au point des conditions de formation d'imine et d'hydrolyse (tableau A-1).

Tableau A-1 : Mise au point des conditions de formation de l'imine et de son hydrolyse



Entrée	*Substrats*	*Conditions*	*Resultats* [a, b]
1	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,2 éq.) Et_3N (2,2 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) concentration à sec	 **235** mélange d'isomères (88:12)  pas de trace dans le brut (^1H)
2	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,2 éq.) Et_3N (2,2 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) traitement de la réaction i) 1N HCl ii) 2N NaOH	-hydrolyse incomplète -récupération aldéhyde / imine / amine
3	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,2 éq.) Et_3N (2,2 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) 1N NaOH / MeOH 50°C 12h	-pas d'hydrolyse de l'imine
4	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,2 éq.) Et_3N (2,2 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) 1N HCl / **CH_3CN** 50°C 12h	 59% Rapport (88:12)
5	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,2 éq.) Et_3N (2,2 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) 1N HCl / **MeOH** 50°C 12h	 68% Rapport (90:10)
6	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,2 éq.) Et_3N (2,2 éq.) CH_2Cl_2, **-20°C** 1h ii) 1N HCl / MeOH 50°C 12h	 68% Rapport (81:19)

7	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,2 éq.) Et_3N (2,2 éq.) CH_2Cl_2, **t.a.** 1h ii) 1N HCl / MeOH 50°C 12h	 57% Rapport (81:19)
8	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,2 éq.) Et_3N (2,2 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) **1N $(CO_2H)_2$** / THF 50°C 2h	 57% Rapport (88:12)
9	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,2 éq.) Et_3N (2,2 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) **$H_2NOH.HCl$** (4 éq.) / THF / H_2O t.a. 2h	 63% Rapport (89:11)
10	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,2 éq.) Et_3N (2,2 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) **AcOH** / H_2O 50°C 2h	 69% Rapport (90:10)
11	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (**1,5 éq.**) Et_3N (**3 éq.**) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) AcOH / H_2O 50°C 2h	 75% Rapport (88:12)
12	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,5 éq.) Et_3N (3 éq.) CH_2Cl_2, **-20°C** 1h ii) AcOH / H_2O 50°C 2h	 51% Rapport (86:14)
13	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,5 éq.) Et_3N (3 éq.) CH_2Cl_2, **t.a.** 1h ii) AcOH / H_2O 50°C 2h	 65% Rapport (85:15)

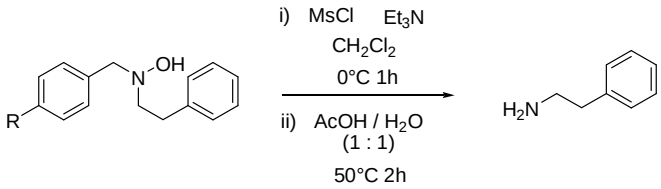
[a] Rendements du mélange brut.

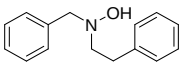
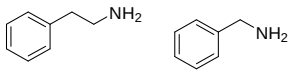
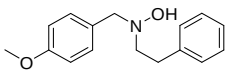
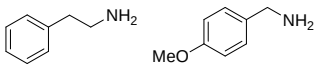
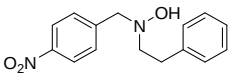
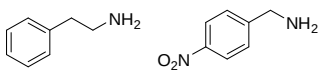
La formation de l'imine a été observée après concentration du milieu réactionnel et analyse par spectroscopie RMN 1H du brut réactionnel (tableau A-1, entrée 1). Nous avons ensuite tenté d'effectuer l'hydrolyse de l'imine au cours de l'étape de traitement de la réaction. Cependant sa grande stabilité n'a permis d'obtenir qu'une coupure partielle (tableau A-1, entrée 2). L'hydrolyse en condition basique s'est révélée inefficace (tableau A-1, entrée 3). En effet, seules des conditions acides

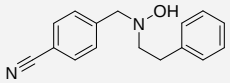
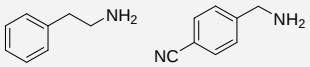
ont conduit à l'amine primaire désirée (tableau A-1, entrées 4-13). On constate que dans tous les essais d'hydrolyse en présence d'un acide, une certaine proportion de benzylamine a été récupérée. Ce résultat indique que la formation de l'imine, à partir de l'hydroxylamine dissymétrique, n'est pas régiosélective. Les conditions réactionnelles ayant donné le meilleur résultat utilisaient un mélange acide acétique / eau (1:1) (tableau A-1, entrée 10). Dans ce cas, le mélange d'amine a été obtenu avec un rendement brut de 69% et un rapport de (90:10) en faveur de l'amine désirée. L'augmentation des quantités de réactif de départ a permis d'accroître le rendement en amine (75% : tableau A-1, entrée 11). Finalement, dans le but d'obtenir une meilleure régiosélectivité de formation de l'imine, nous avons conduit la réaction à des températures différentes, mais malheureusement sans succès (tableau A-1, entrées 12 et 13).

Nous avons ensuite appliqué ces conditions réactionnelles aux hydroxylamines comportant des groupements -R de nature différente, pour tenter d'améliorer la formation de l'amine primaire désirée (tableau A-2).

Tableau A-2 : Etude de l'influence du groupement -R sur la régiosélectivité de formation de l'imine



Entrée	*Substrats*	*Conditions*	*Resultats* [a, b]
1	 **232** (1 éq.)	i) MsCl (1,5 éq.) Et_3N (3 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) AcOH / H_2O 50°C 2h	 75% Rapport (88:12)
2	 **231** (1 éq.)	i) MsCl (1,5 éq.) Et_3N (3 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) AcOH / H_2O 50°C 2h	 60% Rapport (83:17)
3	 **234** (1 éq.)	i) MsCl (1,5 éq.) Et_3N (3 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) AcOH / H_2O 50°C 2h	 80% Rapport (91:9)

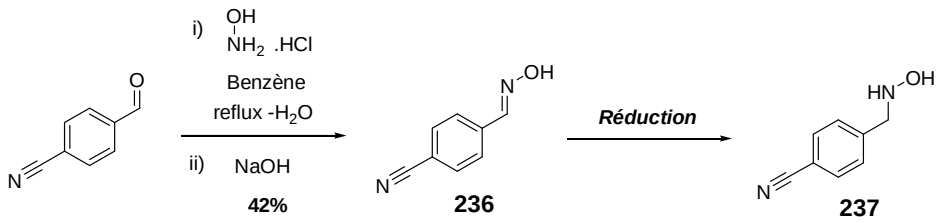
4	 **233** (1 éq.)	i) MsCl (1,5 éq.) Et_3N (3 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) AcOH / H_2O 50°C 2h	 80% Rapport (92:8)

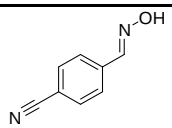
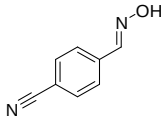
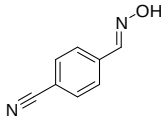
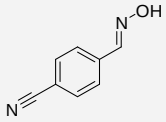
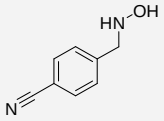
[a] Rendements du mélange brut.

Comme on pouvait le supposer, la présence de groupements électroattracteurs permet d'améliorer la régiosélectivité de formation de l'imine, probablement du fait d'une augmentation de l'acidité des protons benzyliques (tableau A-2, entrées 1 et 2 *vs*. 3 et 4) . Le meilleur résultat a été obtenu avec le groupement 4-cyano. Son utilisation a conduit à la formation à 80% du mélange d'amine avec un rapport de (92:2) en faveur de la 2-(phényléthyl)amine (tableau A-2, entrée 4).

L'étape suivante consistait à préparer la 4-cyanobenzylhydroxylamine **237** et d'évaluer sa réactivité avec différents électrophiles (tableau A-3).

Tableau A-3 : Préparation de la 4-cyanobenzylhydroxylamine **237**



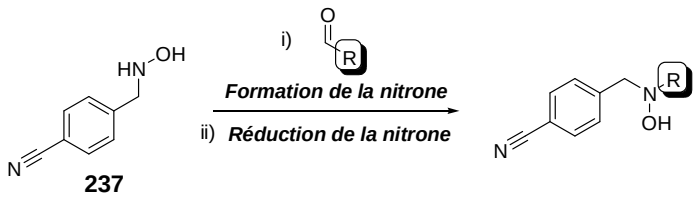
Entrée	*Substrats*	*Conditions*	*Resultats* [a, b]
1	 **236** (1 éq.)	$NaBH_3CN$ (0,5 éq) MeOH, t.a. 4h / 50°C 12h	-conversion faible -pas de produit désiré
2	 **236** (1 éq.)	$NaBH_3CN$ (0,5 éq) 4N HCl / dioxane MeOH, t.a. 4h / 50°C 12h	-conversion faible -pas de produit désiré
3	 **236** (1 éq.)	$NaBH_4$ (0,5 éq) MeOH, t.a. 4h / 50°C 12h	-pas de réaction
4	 **236** (1 éq.)	H2 10% Pd/C MeOH, t.a. 1h	 **237** (69%)

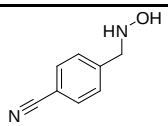
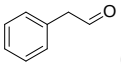
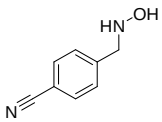
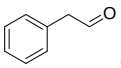
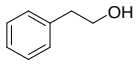
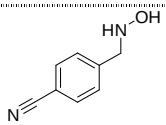
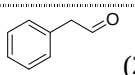
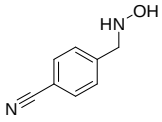
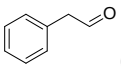
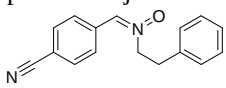
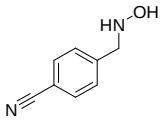
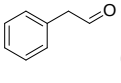
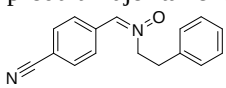
[a] Rendements isolés.

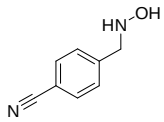
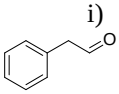
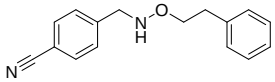
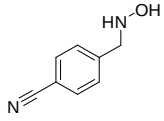
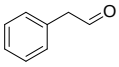
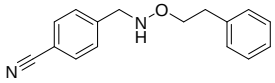
L'oxime **236** a été obtenue avec un rendement moyen par condensation entre le 4-cyanobenzaldéhyde et le chlorhydrate d'hydroxylamine. Les différents essais de réduction de l'oxime en hydroxylamine **237** avec des réactifs donneurs d'hydrures, se sont soldés par des échecs (tableau A-3, entrées 1-3). Seule l'hydrogénation pallado-catalysée nous a permis d'accéder au produit **237** avec un rendement de 69% (tableau A-3, entrées 4).

Nous avons choisi de commencer les essais de couplage avec l'hydroxylamine **237** en utilisant les aldéhydes comme espèce électrophile (tableau A-4).

Tableau A-4 : Essais de couplage réductif entre l'hydroxylamine **237** et un aldéhyde



Entrée	*Substrats*	*Conditions*	*Resultats* [a, b]
1	 **237** (1 éq.)	 (2 éq.) $NaBH_3CN$ (1,5 éq.) DMF, t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe -pas de produit désiré
2	 **237** (1 éq.)	 (2 éq.) $NaBH_3CN$ (1,5 éq.) MeOH, t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe -pas de produit désiré -produit majoritaire[b] : 
3	 **237** (1 éq.)	 (2 éq.) $NaBH(OAc)_3$ (1,5 éq.) MeOH, t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe -pas de produit désiré
4	 **237** (1 éq.)	 (1 éq.) $NaBH(OAc)_3$ (1,5 éq.) $(CH_2)Cl_2$, t.a. 12h	-conversion totale -produit majoritaire[b] : 
5	 **237** (1 éq.)	 (1 éq.) $NaBH(OAc)_3$ (1,5 éq.) 1N HCl / Et_2O (1 éq.) $(CH_2)Cl_2$, t.a. 12h	-conversion totale -produit majoritaire[b] : 

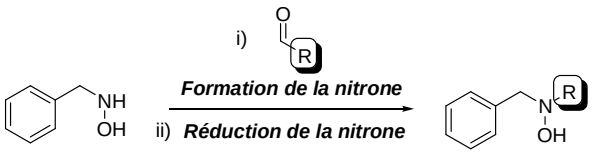
6	 **237** (1 éq.)	i)  (2 éq.) MeOH, t.a. 30 min. ii) $NaBH_4$ (2 éq.) MeOH, t.a. 12h	-conversion totale -produit majoritaire :  **238** (65%)
7	 **237** (1 éq.)	 (2 éq.) H_2, 10% Pd/C MeOH, t.a. 12h	-conversion totale -mélange complexe -traces[b] :  **238**

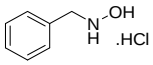
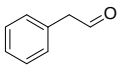
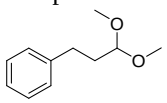
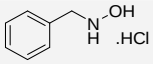
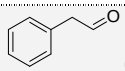
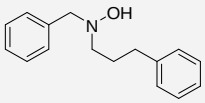
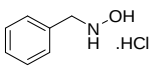
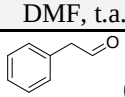
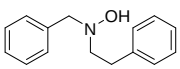
[a] Rendements isolés. [b] Rendement non déterminé.

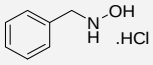
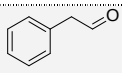
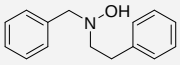
Aucune des conditions de couplage réductif testées n'a permis d'obtenir l'hydroxylamine désirée. Il semble que la nitrone intermédiaire soit très stable puisqu'elle a pu être récupérée dans certains cas (tableau A-4, entrées 4 et 5). Notons le résultat intéressant obtenu avec le borohydrure de sodium (tableau A-4, entrée 6). Dans ces conditions, le produit O-alkylé est formé majoritairement.

La présence du groupement 4-Cyano est une cause probable de la stabilité de la nitrone formée. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons réalisé des essais avec la benzylhydroxylamine (tableau A-5).

Tableau A-5 : Essais de couplage réductif entre la benzylhydroxylamine et des aldéhydes



Entrée	***Substrats***	***Conditions***	***Resultats*** [a, b]
1	 (1 éq.)	 (1,5 éq.) $NaBH_3CN$ (2 éq.) MeOH, t.a. 12h	-pas de produit désiré  (40%)
2	 (1 éq.)	 (1,5 éq.) $NaBH_3CN$ (2 éq.) DMF, t.a. 12h	 **239** (46%)
3	 (1 éq.)	 (1 éq.) $NaBH(OAc)_3$ (1,5 éq.) DMF, t.a. 12h	 **232** (23%)

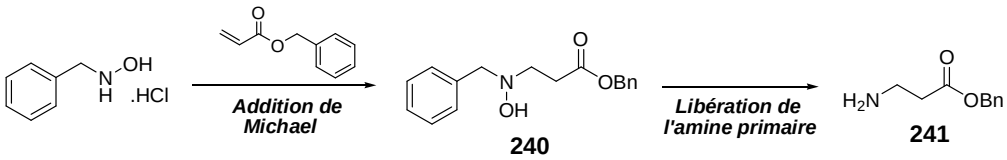
4	 (1 éq.)	 (1 éq.) $NaBH(OAc)_3$ (1,5 éq.) $(CH_2)Cl_2$, t.a. 12h	 **232** (85%)

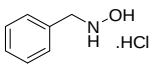
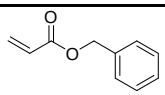
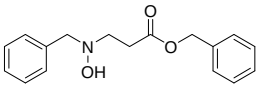
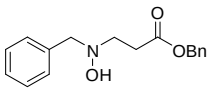
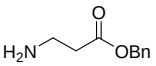
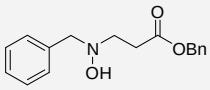
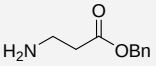
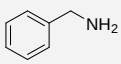
[a] Rendements isolés.

On constate que l'utilisation de la benzylhydroxylamine a permis d'accéder aux produits N-alkylés **239** et **232**, avec deux aldéhydes différents (tableau A-5, entrées 2 et 4). Il semble donc que la présence du groupement 4-cyano soit problématique.

Finalement, le dernier essai réalisé dans le cadre de ce projet, consistait à utiliser un électrophile de nature différente (tableau A-6).

Tableau A-6 : Essais de formation du β-aminoester **241**



Entrée	*Substrats*	*Conditions*	*Resultats* [a, b]
1	 (1 éq.)	 (1 éq.) Et_3N (1,3 éq.) CH_2Cl_2, t.a. 12h	 **240** (88%)
2	 **240** (1 éq.)	i) MsCl (1,5 éq.) Et_3N (3 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) AcOH / H_2O 50°C 2h	 **241** (48%)
3	 **240** (1 éq.)	i) MsCl (1,5 éq.) Et_3N (3 éq.) CH_2Cl_2, 0°C 1h ii) $H_2NOH.HCl$ / THF / H_2O t.a. 2h	 **241** (82%)  (traces)

[a] Rendements isolés.

La réaction de Michael a permis d'obtenir le produit couplé **240** à 88% (tableau A-6, entrée 1). L'application d'une méthode d'hydrolyse de l'imine intermédiaire, par formation de la benzyloxime, a conduit au β-aminoester **241** avec un rendement de 82% (tableau A-6, entrée 3).

Pour que cette méthode de formation d'amines primaires soit intéressante, il faudrait explorer les différents électrophiles utilisables. Si ces conditions d'introduction du fragment $-NH_2$ s'avéraient générales, alors cette méthode d'amination pourrait être une alternative de choix par rapport aux méthodes existantes.

- Références bibliographiques -

Annexe

[1] Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**, pp. 397-410.

[2] a) Kitamura, M. ; Suga, T. ; Chiba, S. ; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2004**, *6(24)*, 4619. b) Mann, G. ; Hartwig, J. F. ; Driver, M. S. ; Fernandez-Rivas, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 827. c) Wolfe, J. P. ; Aham, J. ; Sadighi, J. P. ; Singer, R. A. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 6367. d) Erdik, E. ; Ay, M. *Chem. Rev*. **1989**, *89*, 1947.

[3] a) Gabriel, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1887**, *20*, 2224. b) Ragnarsson, U. ; Grehn, L. *Acc. Chem. Res*. **1991**, *24*, 285. c) House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2ème édition, Benjamin, W. A., Reading, MA, **1972**.

[4] Shéradsky, T. ; Itzhak, N. ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. **1986**, 13.

[5] Steurer, S. ; Podlech, J. *Eur. J. Org. Chem*. **2002**, *5*, 899.

[6] Kodera, Y. ; Watanabe, S. ; Imada, Y. ; Murahashi, S-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2542.

[7] Popowucz, F. ; Gerber-Lemaire, S. ; Rodriguez-Garcia, E. ; Schuetz, C. ; Vogel, P. *Helv. Chem. Acta*. **2003**, *86(6)*, 1914.

[8] a) Wei, W. ; Kobayashi, M. ; Ukaji, Y. ; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2006**, *35(2)*, 176. b) Ohtake, H. ; Imada, Y. ; Murahashi, S-I. *J. Org. Chem*. **1999**, *64(11)*, 3790. c) Pastor, S. ; Ravichandran, R. ; Meuwly, R. *Tetrahedron* **1992**, *48(14)*, 2911.

[9] O'Neil, I. A. ; Southern, J. M. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 9089.

[10] O'Neil, I. A. ; Woodley, J. C. ; Southern, J. M. ; Hobbs, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8243.

[11] Piloty. *Chem. Ber*. **1896**, *29*, 1566.

[12] Baldwin, J. E. ; Cha, J. K. ; Kruse, L. *Tetrahedron* **1985**, *41(22)*, 5241.

[13] Wright, S. W. ; Harris, R. R. ; Kerr, J. S. ; Green, A. M. ; Pinto, D. J. *J. Med. Chem*. **1992**, *35(22)*, 4061.

[14] Lee, H-S. ; Park, J-S. ; Kim, B. M. ; Gellman, S. H. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 1575.

[15] O'Neil, I. A. ; Cleator, E. ; Southern, J. M. ; Bickley, J. F. ; Tapolczay, D. J. *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42(46)*, 8251.

[16] Imada, Y. ; Nishida, M. ; Kutsuwa, K. Murahashi, S-I. ; Naota, T. *Org. Lett*. **2005**, *7(26)*, 5837.

[17] Murahashi, S-I. ; Imada, Y. ; Taniguchi, Y. ; Kodera, Y. *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29(24)*, 2973.

- Conclusion générale -

La majorité des travaux rapportés dans ce manuscrit concernent le développement d'une voie de synthèse originale permettant d'accéder au produit naturel (-)-triptolide. Dans un premier temps nous avons utilisé un substrat modèle dans le but de valider notre stratégie de synthèse impliquant une étape clef de cyclisation cationique en cascade (CCC). Les résultats obtenus lors de la mise en réaction de ce précurseur acyclique simplifié ont laissé apparaître une compétition entre l'activation des différents groupements fonctionnels présents. Compte tenu de ces observations, nous avons décidé de synthétiser les modèles d'étude Ouest et Est. Le modèle Ouest nous a permis de sélectionner le groupement initiateur conduisant à la formation de la liaison C4-C5 entre les fragments époxyde et oléfine. Le noyau furan-2(5H)-one, malgré un criblage extensif de différents acides, a fait preuve d'une inertie chimique dans toutes les conditions testées. L'étude du modèle Est a confirmé la réactivité entre les fragments aryle et oléfine déjà observée lors des premiers essais impliquant le substrat acyclique simplifié.

A ce stade des travaux, seule l'utilisation du précurseur de cyclisation cationique en cascade possédant toutes les fonctionnalités, semblait pouvoir nous donner une réponse concernant la faisabilité de la CCC et par la même occasion valider notre stratégie de synthèse du (-)-triptolide. Initialement, nous avions envisagé d'accéder à l'intermédiaire clef acyclique en utilisant la réaction de Shapiro. Malheureusement, l'étape de couplage entre les deux espèces électrophiles n'a pu être réalisée. Nous avons ensuite tiré parti du travail réalisé dans le cadre de l'alkylation d'anions générés en position benzylique. Cette méthode nous a permis d'accéder au précurseur acyclique possédant l'alcène trisubstitué désiré de stéréochimie *E*. La fragilité du groupement acétonide dans les conditions acides utilisées nous a poussés à modifier la nature de ce groupement protecteur. Cependant, la dégradation des substrats soumis aux essais de déprotection, nous a conduits à explorer une troisième stratégie. Cette dernière voie de synthèse nous a finalement permis de former l'intermédiaire acyclique possédant le fragment époxyde en tant que groupement initiateur de CCC. La complexité des mélanges obtenus lors des premiers essais, associée au manque de temps lié à la fin de la thèse, ne nous ont malheureusement pas permis de tirer de conclusion concernant la formation du produit cyclisé.

Les travaux réalisés dans le cadre de la formation des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes nous ont permis de développer une nouvelle méthode de formation de ces intermédiaires d'intérêt en synthèse organique. En effet, l'application des conditions $TMSCCl_3$/HCOONa/DMF à différents aldéhydes et cétones, a permis de former les produits d'addition avec d'excellents rendements. La déprotection du groupement triméthylsilane dans le même pot, constitue une voie d'accès alternative au 2,2,2-trichlorométhylcarbinols dans des conditions plus douces par rapport aux méthodes décrites.A notre connaissance, la formation contrôlée du centre asymétrique généré par l'addition de $TMSCCl_3$ sur un dérivé carbonylé n'a jamais été décrite dans la littérature. Les différents essais visant à introduire l'information de chiralité par le biais d'une base de Lewis chirale n'ont conduit qu'à un faible enrichissement énantiomérique (environ 10%).

La formation d'amines primaires est une réaction souvent utilisée en chimie organique. L'utilisation d'un réactif nucléophile permettant après déprotection, d'introduire le fragment $–NH_2$, est la méthode la plus souvent rencontrée. Nous avons voulu tirer parti de la diversité réactionnelle des

hydroxylamines vis-à-vis d'électrophiles de nature variée, dans le but de développer un nouveau réactif d'amination. Les conditions douces de libération du fragment $–NH_2$, par hydrolyse de l'imine intermédiaire obtenue à partir de l'hydroxylamine, rendent cette méthode attractive.

Partie expérimentale

Indications générales

❒ *Manipulations* :

Les produits chimiques commerciaux ont été achetés auprès d'Aldrich, Avocado, Lancaster, Acros, Fluka, Strem et ont été utilisés sans aucune purification.

Toutes les manipulations nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'argon avec des solvants préalablement séchés sur fil de sodium ou sur tamis moléculaire ou distillés sur divers agents desséchant :

Solvant	***Agent desséchant***
Acétonitrile	Hydrure de calcium
Ether diéthylique	Sodium (benzophénone)[a]
Tétrahydrofurane	Sodium (benzophénone)[a]
Dichlorométhane	Hydrure de calcium
Benzène	Fil de sodium
Diméthoxyéthane	Fil de sodium
Toluène	Fil de sodium
Triéthylamine	Fil de sodium
N,*N*-Diisopropylamine	Hydroxyde de potassium
Acétone	Tamis moléculaire 3Å[b]
Chloroform	Tamis moléculaire 3Å[b]
N,*N*-Diméthylformamide	Tamis moléculaire 3Å[b]
Diméthylsulfoxyde	Tamis moléculaire 3Å[b]
Méthanol	Tamis moléculaire 3Å[b]
Ethanol	Tamis moléculaire 3Å[b]
Pyridine	Tamis moléculaire 3Å[b]
Tétrachlorure de carbone	Tamis moléculaire 3Å[b]

[a] Indicateur coloré (coloration violette du radical anion de la benzophénone). [b] Préalablement lavé au méthanol puis activé sous pression réduite (2 mbar) pendant 12h.

❒ *Purifications* :

➢ *Chromatographie préparative sur couche mince*

Elles ont été effectuées soit sur des plaques de gel de silice 60 F_{254} Merk réf. 5715, d'épaisseur 0,25 mm, soit sur des plaques de gel de silice 60 F_{254} Merk réf. 5717, d'épaisseur 2 mm.

➢ *Chromatographie sur colonne*

Elles ont été effectuées sur gel de silice 60 Merck réf. 9835 (granulométrie 40-63µm / 230-400 mesh).

❒ *Analyses* :

➢ *Chromatographie analytique sur couche mince (CCM)*

Elles ont été effectuées sur des plaques de gel de silice 60 F-254 Merk réf. 5715, d'épaisseur 0,25 mm.

La révélation des plaques a été réalisée par exposition ultraviolette à 254 ou 365 nm puis par traitement avec un révélateur (acide phosphomolybdique, ninhydrine, vaniline, anisaldéhyde, vapeur d'iode.)

➢ *Point de fusion*

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un microscope à platine chauffante *Reichert-Jung* modèle thermo Galen.

➢ *Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)*

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur les spectomètres suivants :

- *Bruker* WP-200 SY (200 MHz), équipé d'une sonde $^{13}C/^{1}H$ 5mm (*Dual*) pour le carbone-13 et le proton et d'une sonde large bande $X/^{1}H$ 10 mm pour le proton ou d'une sonde 19F (fréquence de résonance 188 MHz, référence $CFCl_3$) pour le fluor.
- *Bruker* DPX-300 (300 MHz), équipé d'une sonde $^{13}C/^{1}H$ 5 mm (*Dual*) pour le carbone-13 et le proton et d'une sonde large bande à détection inverse et gradients-z 5 mm (*BBigr*) pour le proton et toutes les expériences bidimensionnelles. Les spectres ^{13}C sont découplés du proton pendant l'acquisition.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport à une référence dont le déplacement chimique est connu :

Expérience	***Solvant***	***Référence***	***Déplacement Chimique (ppm)***
^{1}H	$CDCl_3$	$CHCl_3$	7,26
	MeOH-d_4	CD_2HOD	3,31

	DMSO-d_6	CD_2HSOCD_3	2,50
^{13}C	$CDCl_3$	$CHCl_3$	77,00
	MeOH-d_4	CD_2HOD	49,00
	DMSO-d_6	CD_2HSOCD_3	39,52

▪ *RMN du proton* :

RMN ^{1}H (champ (MHz), solvant) : δ (ppm) déplacement chimique (multiplicité du signal, constante de couplage (Hz), nombre de proton (obtenu par l'intégration du massif)).

Abréviation	***Multiplicité***
s	singulet
sl	singulet large
d	doublet
dd	doublet dédoublé
dt	doublet triplé
dq	doublet quadruplé
ddd	doublet doublement dédoublé
t	triplet
td	triplet dédoublé
tt	triplet triplé
tq	triplet quadruplé
q	quadruplet
quint	quintuplet
sext	sextuplet
hept	heptuplet
oct	octuplet
m	multiplet

▪ *RMN du carbone* :

RMN ^{13}C (champ (MHz), solvant) : δ (ppm) déplacement chimique.

Les attributions des signaux des composés ont été effectuées, dans la mesure du possible, par comparaison avec les données de la littérature, par utilisation d'un logiciel de prédiction des déplacements chimiques (ACD/NMR) allié à des expériences complémentaires (Dept 90 et 135, COSY, HMBC, HSQC, NOESY).

➢ *Spectroscopie infrarouge (IR)*

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés à l'aide d'un appareil à transformer de Fournier *Perkin-Elmer* 1600 FT-IR. Les échantillons liquides ont été analysés en film déposé sur des pastilles d'alliage TlBr/TlI (KRS-5) et les échantillons solides en dispersion homogène (pastille de KBr).

➢ *Spectrométrie de masse (SM)*

Les expériences de spectrométrie de masse basse résolution ont été effectuées sur un appareil *Shimadzu* CMS-QP5050A en mode ionisation chimique à l'ammoniac (IC, NH_3) muni d'une colonne SGE Cappillary Silice 25 m x 0,22 mm BPX5 0,25 ou sur un spectromètre de masse MSD *Agilent* 5974B avec une source d'ionisation de type impact électronique (IE) ou électrospray (ES).

Les expériences de spectrométrie de masse haute résolution ont été réalisées sur un appareil MicroTof de la marque *Brucker Daltonic*, avec une source électrospray, en utilisant un analyseur TOF et un étalonnage externe avec H_3PO_4 à 0,01% (CH_3CN/H_2O).

➢ *Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)*

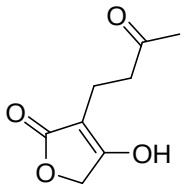
Les chromatographies liquides hautes performance (détermination d'excès énantiomérique) ont été effectués sur un appareil équipé d'une pompe *DIONEX* P580, d'un injecteur automatique *Gynkotek* GINA 50 et d'un détecteur UV à barrette diiode *Gynkotek* UVD 170S, l'irradiation se faisant par l'intermédiaire d'une lampe au deuérium. La gamme de détection est comprise entre 200 et 595 nm. La colonne utilisée est de la marque *Chiracel*, réf. OD-H (250 x 4,6 mm, 5 µm). Elle est composée de polysaccharides (cellulose tris(3,5-diméthylphényl carbamate) greffés sur le gel silice.

Le système d'éluant utilisé est un mélange : hexane / isopropanol (90 : 10) à un débit de 1 mL/min.

➢ *Analyses élémentaires (AE)*

Les analyses élémentaires ont été réalisées au service central d'analyse du CNRS, à Vernaison. La précision des mesures est de +/- 0,4 %.

1 - 4-hydroxy-3-(3-oxobutyl)furan-2(5*H*)-one



$C_8H_{10}O_4$
M = 170,16 g/mol
Huile incolore

A une suspension d'acide tétronique (10,0 g, 100 mmol, 3 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (110 mL) est ajouté à 0°C de la N,N-diisopropyléthylamine (6,38 mL, 36,6 mmol, 1,1 éq.) (dissolution du solide) puis de la méthyle vinyle cétone (2,70 mL, 33,3 mmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

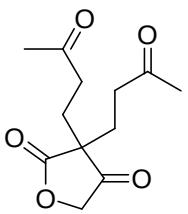
Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est dissous dans du chloroforme (300 mL) puis lavé avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (200 mL). La phase aqueuse est séparée puis lavée avec du chloroforme (2*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (200 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/AcOH (97:3)) pour donner le produit **1** (1,40 g, 25%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,50 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,58 (s, 2H) ; 2,69 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 2,38 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 2,14 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 211,0 ; 178,3 ; 175,6 ; 99,8 ; 68,3 ; 41,7 ; 29,6 ; 16,6.

2 - 3,3-bis(3-oxobutyl)furan-2,4(3*H*,5*H*)-dione



$C_{12}H_{16}O_5$
M = 240,25 g/mol
Huile incolore

A une suspension d'acide tétronique (200 mg, 2,00 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (7 mL) est ajoutée de la N,N-diisopropyléthylamine (1,74 mL, 10,0 mmol, 5 éq.) (dissolution du solide) puis de la méthyle vinyle cétone (487 µL, 6,00 mmol, 3 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

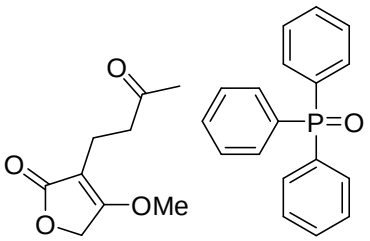
Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est dissous dans de l'acétate d'éthyle (30 mL) puis cette phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (30 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (1:1)) pour donner le produit **2** (168 mg, 35%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,24 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (1:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,58 (s, 2H) ; 2,47-2,42 (m, 4H) ; 2,02 (s, 6H) ; 1,97-1,83 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 208,4 ; 206,8 ; 175,8 ; 72,5 ; 49,3 ; 37,0 ; 29,7 ; 27,4.

3 - 4-méthoxy-3-(3-oxobutyl)furan-2(5*H*)-one



$C_9H_{12}O_4$
M = 184,19 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **1** (1,40 g, 8,23 mmol, 1 éq.), de triphénylphosphine (2,59 g, 9,88 mmol, 1,2 éq.) et de méthanol anhydre (400 µL, 9,88 mmol, 1,2 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (30 mL) est ajouté à 0°C du DIAD (1,96 mL, 9,88 mmol, 1,2 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

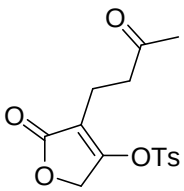
Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (200 mL) puis lavé avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*100 mL), une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2*100 mL), de l'eau (100 mL) et de la saumure (100 mL), séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (1:1) puis (4:6) puis (3:7)) pour donner le produit **3** (mélange inséparable avec l'oxyde de triphénylphosphine dans un rapport **3**/Ph_3P=O (1:1,5)) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,40 (SiO_2, CH_2Cl_2/AcOH (95:5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,63 (s, 2H) ; 3,99 (s, 3H) ; 2,74 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 2,53 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 2,14 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 207,5 ; 174,3 ; 172,7 ; 101,4 ; 65,2 ; 57,6 ; 40,7 ; 29,6 ; 16,2.

4 - 5-oxo-4-(3-oxobutyl)-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-méthylbenzènesulfonate



$C_{15}H_{16}O_6S$
M = 324,35 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **1** (50,0 mg, 294 µmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (2 mL) sont ajoutés du chlorure de *para*-toluènesulfonyle (59,0 mg, 309 µmol, 1,05 éq.) et de la N,N-diisopropyléthylamine (61,0 µL, 353 µmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h.

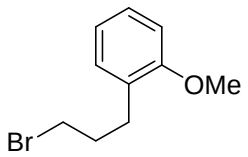
Le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle (30 mL) puis lavé avec une solution à 1 N d'acide chlorhydrique (30 mL), de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL), séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (75:25)) pour donner le produit **4** (70 mg, 73%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,47 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (1:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,87-7,83 (m, 2H) ; 7,44-7,40 (m, 2H) ; 4,85 (t, *J*=1,2 Hz, 2H) ; 2,55 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 2,48 (s, 3H) ; 2,31-2,25 (m, 2H) ; 2,07 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 206,3 ; 171,3 ; 162,1 ; 147,1 ; 131,4 ; 130,5 ; 128,2 ; 116,2 ; 67,2 ; 39,6 ; 26,6 ; 21,8 ; 16,2.

5 - 2-(4-bromopropyl)phényle méthyle éther



$C_{10}H_{13}BrO$
M = 229,11 g/mol
Huile incolore

A une solution d'anisole (1,49 g, 13,8 mmol, 1 éq.) dans de l'éther anhydre (55 mL) sont ajoutées à -78 °C de la tétraméthylènediamine (2,28 mL, 15,2 mmol, 1,1 éq.) et une solution à 1,26 M dans le cyclohexane de *sec*-butyllithium (12,0 mL, 15,7 mmol, 1,1 éq.). Après 1 h d'agitation à température ambiante, du 1,3-dibromopropane (7,00 mL, 69,0 mmol, 5 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

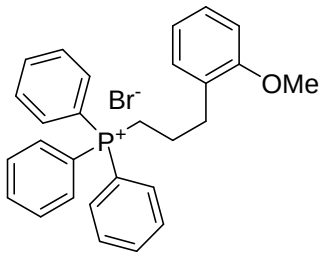
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (300 mL) puis le produit brut est extrait avec de l'éther (3*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (100 mL) et de la saumure (100 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation sous pression réduite (P = 9 mbar, T = 100°C, montage : kügelrohr) pour donner le produit **5** (1,30 g, 37%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,41 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,26-7,14 (m, 2H) ; 6,91-6,84 (m, 2H) ; 3,82 (s, 3H) ; 3,41 (t, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 2,77 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 2,15 (quint, *J*=7,2 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 157,6 ; 130,2 ; 129,0 ; 127,5 ; 120,5 ; 110,4 ; 55,3 ; 33,8 ; 32,8 ; 29,0.

6 – bromure de [3-(2-méthoxyphényl)propyl](triphényl)phosphonium



$C_{28}H_{28}BrOP$
M = 491,40 g/mol
Solide blanc

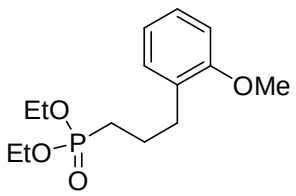
A une solution de **5** (438 mg, 1,91 mmol, 1 éq.) dans du toluène anhydre (10 mL) est ajoutée de la triphénylphosphine (501 mg, 1,91 mg, 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite laissé revenir à température ambiante puis du pentane est ajouté (20 mL) et le mélange est trituré pendant 1 h. Le solide est filtré sous pression réduite, filtré et lavé avec du pentane (3*20 mL). Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **6** (666 mg, 71%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) 7,90-7,86 (m, 3H) ; 7,76-7,70 (m, 12H) ; 7,22 (td, J_1=8,1 Hz, J_2=1,8 Hz, 1H) ; 7,12 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,8 Hz, 1H) ; 6,94 (d, J=8,1 Hz, 1H) ; 6,87 (td, J_1=7,5 Hz, J_2=0,9 Hz, 1H) ; 3,73 (s, 1H) ; 3,41-3,30 (m, 2H) ; 2,85 (t, J=7,2 Hz, 2H) ; 2,01-1,88 (m, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) 158,8 ; 136,20 ; 136,15 ; 134,8 ; 134,6 ; 131,6 ; 131,5 ; 131,4 ; 129,2 ; 121,6 ; 120,6 ; 118,9 ; 111,7 ; 55,9 ; 32,2 (d, J=16,8 Hz) ; 23,6 (d, J=2,9 Hz) ; 22,3 (d, J=51,3 Hz).

7 - diéthyl [3-(2-méthoxyphényl)propyl]phosphonate



$C_{14}H_{23}O_4P$
M = 286,30 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de diéthylphosphonate (244 mg, 1,77 mmol, 1 éq.) et de chlorure de tétrabutylammonium (1,96 g, 5,31 mmol, 3 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (9 mL) est ajouté du carbonate de césium (1,73 g, 5,31 mmol, 3 éq.) en une portion. Après 1 h d'agitation à température ambiante, une solution de **5** (811 mg, 3,54 mmol, 2 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (2 mL) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

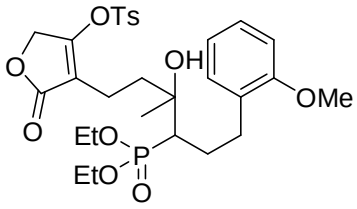
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (150 mL) puis le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (6:4)) pour donner le produit **7** (355 mg, 70%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,15 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (4:6)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,18 (td, J_1=7,8 Hz, J_2=1,8 Hz, 1H) ; 7,11 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,8 Hz, 1H) ; 6,90-6,82 (m, 2H) ; 4,13-4,01 (m, 4H) ; 3,81 (s, 3H) ; 2,69 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 1,97-1,83 (m, 2H) ; 1,81-1,69 (m, 2H) ; 1,30 (t, *J*=6,9 Hz, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 157,3 ; 129,9 ; 129,3 ; 127,2 ; 110,1 ; 61,3 (d, *J*=6,6 Hz) ; 55,0 ; 30,9 (d, *J*=17,6 Hz) ; 25,2 (d, *J*=139,5 Hz) ; 22,4 (d, *J*=4,4 Hz) ; 16,3 (d, *J*=5,5 Hz).

8 - 4-[4-(diéthoxyphosphoryl)-3-hydroxy-6-(2-méthoxyphényl)-3-méthylhexyl]-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-méthylbenzènesulfonate



$C_{29}H_{39}O_{10}PS$
M = 610,65 g/mol
Huile incolore

A une solution de **7** (60,0 mg, 210 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (1 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,48 M dans l'hexane de *n*-butyllithium (156 µL, 231 µmol, 1,1 éq.) au goutte-à-goutte. Après agitation à -78°C pendant 30 min, une solution de **4** (68,0 mg, 210 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (0,5 mL) est ajoutée à -78°C. Le milieu réactionnel est lentement laissé revenir à 0°C et agité à cette température pendant 1 h.

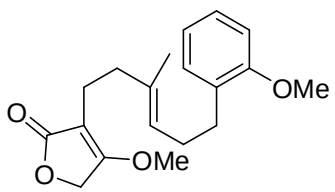
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (25 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (1:1)) pour donner le produit **8** sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,29 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (4:6)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) (mélange de diastéréoisomères) 7,88-7,65 (m, 2H) ; 7,42-7,27 (m, 2H) ; 7,23-7,03 (m, 2H) ; 6,99-6,79 (m, 2H) ; 4,91-4,70 (m, 2H) ; 4,23-4,02 (m, 4H) ; 3,82-3,78 (m, 3H) ; 2,86-2,53 (m, 3H) ; 2,50-2,44 (m, 3H) ; 2,28-1,51 (m, 6H) ; 1,47-1,13 (m, 9H).

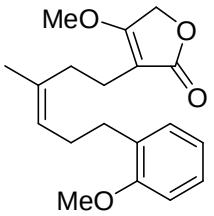
SM (ES, m/z) : 610,30 $[M+1]^+$; 633,28 $[M+Na]^+$.

(*E*)-**9** - 4-méthoxy-3-[(3*E*)-6-(2-méthoxyphényl)-3-méthylhex-3-én-1-yl]furan-2(5*H*)-one



$C_{19}H_{24}O_4$
M = 316,39 g/mol
Huile jaune clair
Mélange d'isomères Z/E (29:71 par RMN et 34:66 par GC-MS)

(*Z*)-**9** - 4-méthoxy-3-[(3*Z*)-6-(2-méthoxyphényl)-3-méthylhex-3-én-1-yl]furan-2(5*H*)-one



$C_{19}H_{24}O_4$
M = 316,39 g/mol
Huile jaune clair
Mélange d'isomères Z/E (29:71 par RMN et 34:66 par GC-MS)

A une solution de **7** (238 mg, 831 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (3,2 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,48 M dans l'hexane de *n*-butyllithium (618 µL, 914 µmol, 1,1 éq.) au goutte-à-goutte. Après agitation à -78°C pendant 30 min, une solution de **3** (384 mg, environ 831 µmol, 1éq) dans du tétrahydrofurane (1,1 mL) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 15 min puis à reflux pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (30 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (6:4)) pour donner le mélange de produits **(*E*/*Z*)-9** (18 mg, 7%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,48 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (1:1)).

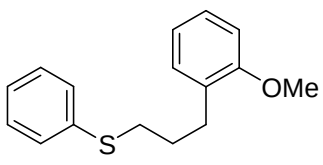
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,21-7,10 (m, 2H) ; 6,90-6,81 (m, 2H) ; 5,28-5,18 (m, 1H) ; 4,61 (s, 2H) ; 3,90 (s, 2,1H) ; 3,89 (s, 0,9H) ; 3,82 (s, 3H) ; 2,60 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 2,38-2,11 (m, 6H) ; 1,72 (sl, 0,9H) ; 1,60 (sl, 2,1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,8 ; 174,7 ; 172,5 ; 172,4 , 157,4 ; 134,4 ; 134,3 ; 130,5 ; 129,6 ; 126,8 ; 126,0 ; 125,0 ; 120,2 ; 110,1 ; 103,2 ; 103,1 ; 65,1 ; 57,3 ; 55,1 ; 37,8 ; 30,6 ; 30,3 ; 30,2 ; 28,0 ; 27,9 ; 23,1 ; 20,8 ; 20,5.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2926 ; 1752 ; 1672 ; 1493 ; 1459 ; 1383 ; 1243 ; 1111 ; 1052 , 756.

SM (IC, NH_3, m/z) : 317 $[M+1]^+$.

10 - méthyl 2-[3-(phénylthio)propyl]phényl éther



$C_{16}H_{18}OS$
M = 258,38 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **5** (280 mg, 1,22 mmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (4 mL) sont ajoutés à 0°C du thiophénol (137 µL, 1,34 mmol, 1,1 éq.) puis une solution de carbonate de potassium (220 mg, 1,59 mmol, 1,3 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 6h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (50 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*25 mL). Les phases organiques sont

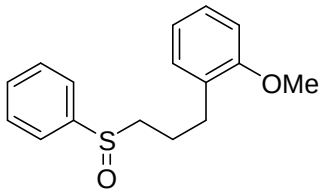
rassemblées puis lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **10** (309 mg, 98%) est obtenu sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,50 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm)7,34-7,24 (m, 5H) ; 7,20-7,11 (m, 3H) ; 6,91-6,84 (m, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 2,94 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 2,77 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) 2,00-1,93 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 157,4 ; 154,5 ; 133,7 ; 130,02 ; 129,98 ; 129,7 ; 128,9 ; 127,5 ; 123,9 ; 120,4 ; 110,3 ; 55,2 ; 33,0 ; 29,1 ; 29,0.

11 - 3-(2-méthoxyphényl)propyl phényl sulfoxyde



$C_{16}H_{18}O_2S$
M = 274,38 g/mol
Huile incolore

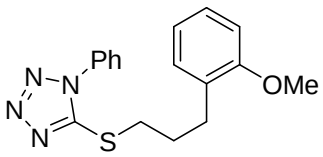
A une solution de **10** (303 mg, 1,17 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (4 mL) est ajoutée une solution de m-CPBA (263 mg, 1,17 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (2 mL) au goutte-à-goutte lent. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (30 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2*30 mL), de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (7:3)) pour donner le produit **11** (232 mg, 72%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,47 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (1:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,61-7,58 (m, 2H) ; 7,52-7,47 (m, 3H) ; 7,19 (td, J_1=7,5 Hz, J_2=1,6 Hz, 1H) ; 7,07 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 6,89-6,81 (m, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 2,81 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 2,73 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 2,12-1,85 (m, 2H).

12 - 5-{[3-(2-méthoxyphényl)propyl]thio}-1-phényl-1*H*-tétrazole



$C_{17}H_{18}N_4OS$
M = 326,42 g/mol
Huile jaune clair

A une suspension d'hydrure de sodium (dispersion à 60% dans l'huile) (420 mg, 10,5 mmol, 1,2 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (30 mL) sont ajoutées à 0°C une solution de 1-phényl-1H-tétrazole-5-thiol (1,71 g, 9,60 mmol, 1,1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (5 mL) puis une

solution de **5** (2,00 g, 8,73 mmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (5 mL). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

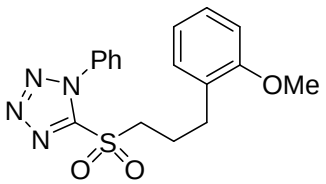
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (400 mL) puis le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **12** (2,50 g, 88%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,59 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,60-7,53 (m, 5H) ; 7,19 (td, J_1=7,8 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 7,12 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 6,89 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,2 Hz, 1H) ; 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,41 (t, J=7,2 Hz, 2H) ; 2,78 (t, J=7,2 Hz, 2H) ; 2,12 (quint, J=7,5 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 157,4 ; 154,5 ; 133,7 ; 130,02 ; 129,98 ; 129,7 ; 128,9 ; 127,5 ; 123,9 ; 120,4 ; 110,3 ; 55,2 ; 33,0 ; 29,1 ; 29,0.

13 - 5-{[3-(2-méthoxyphényl)propyl]sulfonyl}-1-phényl-1*H*-tétrazole



$C_{17}H_{18}N_4O_3S$
M = 358,41 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **12** (2,50 g, 7,65 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (30 mL) est ajouté du m-CPBA (4,28 g, 19,1 mmol, 2,5 éq.) en 1 portion. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

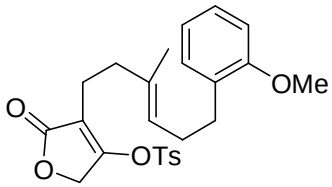
Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle (30 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (30 mL), de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (85:15)) pour donner le produit **13** (2,13 g, 78%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,35 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,67-7,58 (m, 5H) ; 7,23 (td, J_1=7,5 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 7,11 (dd, J_1=7,2 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 6,92-6,85 (m, 2H) ; 3,82 (s, 3H) ; 3,72-3,67 (m, 2H) ; 2,82 (t, J=7,2 Hz, 2H) 2,25 (quint, J=7,8 Hz, 2H).

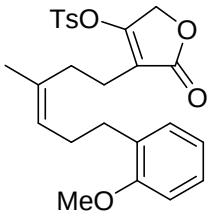
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 157,5 ; 153,5 ; 133,1 ; 131,5 ; 130,2 ; 129,7 ; 128,1 ; 127,6 ; 125,2 ; 120,6 ; 110,5 ; 55,5 ; 55,3 ; 28,7 ; 22,1..

(*E*)-14- 4-[(3E)-6-(2-méthoxyphényl)-3-méthylhex-3-én-1-yl]-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-méthylbenzènesulfonate



$C_{25}H_{28}O_6S$
M = 456,55 g/mol
Huile jaune clair
Mélange d'isomères Z/E (55:45 par RMN)

(*Z*)-14 - 4-[(3Z)-6-(2-méthoxyphényl)-3-méthylhex-3-én-1-yl]-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-méthylbenzènesulfonate



$C_{25}H_{28}O_6S$
M = 456,55 g/mol
Huile jaune clair
Mélange d'isomères Z/E (55:45 par RMN)

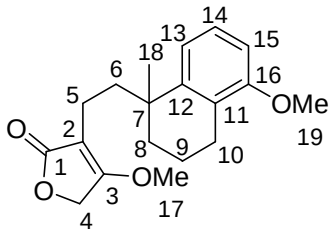
A une solution de **13** (50,0 mg, 140 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (0,5 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1 M dans du tétrahydrofurane de LiHMDS (154 µL, 154 µmol, 1,1 éq.). Après agitation à -78°C pendant 30 min, une solution de **4** (45,0 mg, 140 µmol, 1éq) dans du tétrahydrofurane anhydre (0,5 mL) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à -60°C pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (25 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1) puis (85:15)) pour donner le mélange de produits **(*E*/*Z*)-14** (11 mg, 17%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,46 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

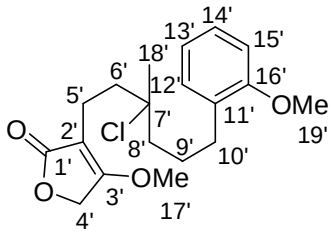
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,85-7,77 (m, 2H) ; 7,41-7,32 (m, 2H) ; 7,20-7,08 (m, 2H) ; 6,90-6,83 (m, 2H) ; 5,16 (t, *J*=6,9 Hz, 0,6H) ; 5,06 (t, *J*=6,9 Hz, 0,4H) ; 4,86 (s, 1,1H) ; 4,83 (s, 0,9H) ; 3,83 (s, 1,7H) ; 3,82 (s, 1,3H) ; 2,60-2,52 (m, 2H) ; 2,47 (s, 1,3H) ; 2,45 (s, 1,7H) ; 2,24-1,93 (m, 6H) ; 1,59 (s, 1,7H) ; 1,58 (s, 1,3H).

15 - 4-méthoxy-3-[2-(5-méthoxy-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphthalèn-1-yl)éthyl]furan-2(5*H*)-one



$C_{19}H_{24}O_4$
M = 316,39 g/mol
Huile jaune clair

16 - 3-[3-chloro-6-(2-méthoxyphényl)-3-méthylhexyl]-4-méthoxyfuran-2(5*H*)-one



$C_{19}H_{25}ClO_4$
M = 352,85 g/mol
Huile jaune clair

A une solution du mélange **(*E*/*Z*)-9** (50,0 mg, 158 µmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (3 mL) est ajouté à -78°C du chlorure de titane (IV) (35,0 µL, 316 µmol, 2 éq.) au goutte-à-goutte (coloration brune immédiate). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (25 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2) puis (7:3)) pour donner le mélange de produits **15** et **16** dans un rapport **(60:40)** sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,48 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (1:1)).

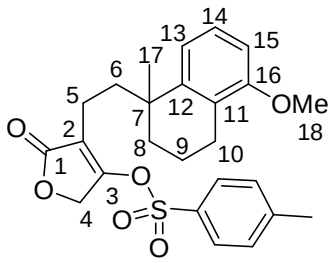
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) mélange de 15/16 (60:40) : δ (ppm) 7,22-7,13 (m, 0,8H) ; 7,12 (t, *J*=7,5 Hz, 0,6H, H14) ; 6,93 (d, *J*=7,2 Hz, 0,6H, H13 ou H15) ; 6,88-6,82 (m, 0,8H) ; 6,63 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2= 1,0 Hz, 0,6H, H13 ou H15) ; 4,62 (s, 1,2H, H4') ; 4,54-4,53 (m, 1,8H, H4) ; 3,96 (s, 1,2H, H17' ou H19') ; 3,85 (s, 1,8H, H17 ou H19) ; 3,82 (s, 1,2H, H17' ou H19') ; 3,80 (s, 1,8H, H17 ou H19) ; 2,83-1,67 (m, 10H) , 1,54 (s, 1,2H, H18') ; 1,28 (s, 1,8H, H18).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,67 ; 174,61 ; 172,2 ; 171,7 ; 157,4 ; 156,8 ; 145,4 (C12) ; 130,3 ; 129,7 ; 127,0 ; 125,9 ; 125,7 ; 120,3 ; 118,9 ; 110,2 ; 106,5 ; 103,7 ; 102,6 ; 74,4 (C7') ; 65,5 ; 65,2 ; 57,8 ; 57,4 ; 55,2 ; 43,9 ; 42,1 ; 41,3 ; 36,8 ; 34,3 ; 30,2 ; 30,1 ; 29,5 ; 24,8 ; 23,7 ; 18,7 ; 17,8 ; 17,4.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2935 ; 1752 ; 1672 ; 1460 ; 1384 ; 1254 ; 1054.

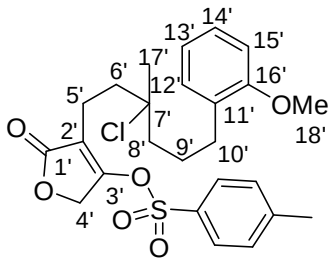
SM (IC, NH_3, m/z) : 317 $[M+1]^+$.

17 - 4-[2-(5-méthoxy-1-méthyle-1,2,3,4-tétrahydronaphthalén-1-yl)éthyle]-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-méthylbenzènesulfonate



$C_{25}H_{28}O_6S$
M = 456,55 g/mol
Huile jaune clair

18 - 4-[3-chloro-6-(2-méthoxyphényle)-3-méthylhexyl]-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-méthylbenzènesulfonate



$C_{25}H_{29}ClO_6S$
M = 493,01 g/mol
Huile jaune clair

A une solution du mélange **(*E*/*Z*)-14** (50,0 mg, 110 µmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (2,2 mL) est ajouté à -78°C du chlorure de titane (IV) (24,0 µL, 220 µmol, 2 éq.) au goutte-à-goutte (coloration brune immédiate). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h.

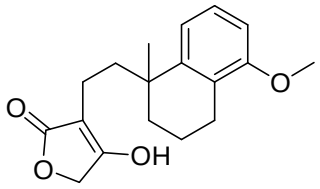
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (25 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le mélange de produit **17** et **18** est obtenu sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,46 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) mélange de 17/18 (52:48) : δ (ppm) 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1H, -Ts) ; 7,74 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H, -Ts) ; 7,38-7,32 (m, 2H, -Ts) ; 7,22-7,15 (m, 1H) ; 7,11 (t, *J*=8,1 Hz, 0,5H, H14) ; 6,91-6,84 (m, 1H) ; 6,79 (d, *J*=8,1 Hz, 0,5H, H13 ou H15) ; 6,65 (d, *J*=8,1 Hz, 0,5H, H13 ou H15) ; 4,88 (s, 1H, H4') ; 4,80-4,79 (m, 1H, H4) ; 3,83 (s, 1,5H) ; 3,82 (s, 1,5H) ; 2,85-2,58 (m, 2H) ; 2,44 (s, 3H, -Ar**Me**) ; 1,91-1,59 (m, 7H) ; 1,50-1,40 (m, 1H) ; 1,43 (s, 1,5H, H17') ; 1,18 (s, 1,5H, H17).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171,4 ; 171,3 ; 162,0 ; 161,3 ; 157,4 ; 156,9 ; 147,1 ; 146,9 ; 144,7 (C12) ; 131,4 ; 130,6 ; 130,3 ; 130,2 ; 129,7 ; 128,2 ; 127,1 ; 126,0 ; 125,1 ; 120,4 ; 118,9 ; 118,7 ; 117,6 ; 110,3 ; 106,6 ; 73,3 (C7') ; 67,4 ; 67,2 ; 55,2 ; 43,7 ; 40,4 ; 39,7 ; 36,7 ; 34,2 ; 30,2 ; 30,1 ; 29,3 ; 24,8 ; 23,6 ; 21,7 ; 18,6 ; 17,7 ; 17,4.

19 - 4-hydroxy-3-[2-(5-méthoxy-1-méthyle-1,2,3,4-tétrahydronaphthalén-1-yl)éthyle]furan-2(5*H*)-one



$C_{18}H_{22}O_4$
M = 302,36 g/mol
Huile incolore

A une solution du mélange **(*E*/*Z*)-14** (93 mg) dans du tétrahydrofurane anhydre (1 mL) est ajouté du DBU (61,0 µL, environ 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (20 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (20 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (20 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (7:3) puis (3:7)) pour donner le produit **19** sous forme d'une huile incolore.

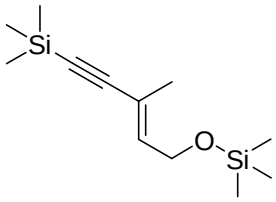
CCM : R_f = 0,29 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (3:7)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,12 (t, *J*=8,2 Hz, 1H) ; 6,93 (d, *J*=8,0 Hz, 1H) ; 6,63 (d, *J*=8,0 Hz, 1H) ; 4,55 (s, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 2,80-2,46 (m, 2H) ; 2,20-1,47 (m, 8H) ; 1,28 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 177,7 ; 172,9 ; 157,0 ; 145,6 ; 126,2 ; 125,9 ; 118,7 ; 106,6 ; 102,1 ; 67,4 ; 55,3 ; 40,7 ; 36,9 ; 34,4 ; 30,1 ; 23,7 ; 18,6 ; 16,4.

SMHR (microTOF, m/z) : Calculée pour [$C_{18}H_{22}O_4$ + Na^+] : 325,1410 ; mesurée : 325,1406.

20 - triméthyl{(3*E*)-3-méthyl-5-[(triméthylsilyl)oxy]pent-3-én-1-yn-1-yl}silane



$C_{12}H_{24}OSi_2$
M = 240,49 g/mol
Huile incolore

A une solution de trans-2-méthyl-2-pentén-4-yn-1-ol (96,1 mg, 1,00 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (2,5 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,5 M dans l'hexane de *n*-butyllithium (1,47 mL, 2,20 mmol, 2,2 éq.) au goutte-à-goutte (prise en masse). Après une agitation à 0°C pendant 20 min, du chlorure de triméthylsilane (278 µL, 2,20 mmol, 2,2 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (25 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane/CH_2Cl_2 (9:1)) pour donner le produit **20** (90 mg, 37%) sous forme d'une huile incolore.

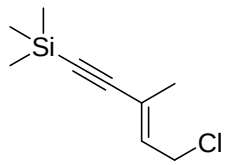
CCM : R_f = 0,79 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,96 (tq, J_1=6,5 Hz, J_2=1,3 Hz, 1H) ; 4,18 (dd, J_1=6,2 Hz, J_2=0,9 Hz, 2H) ; 1,78-1,77 (m, 3H) ; 0,16 (s, 9H) ; 0,11 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 137,5 ; 119,1 ; 107,6 ; 91,3 ; 59,1 ; 17,3 ; -0,04 ; -0,5.

SM (IC, NH_3, m/z) : 241 $[M+1]^+$.

21 - [(3*E*)-5-chloro-3-méthylpent-3-én-1-yn-1-yl](triméthyl)silane



$C_9H_{15}ClSi$
M = 186,75 g/mol
Huile incolore

A une solution de **24** (11,8 g, 70,2 mmol, 1 éq.) et de triphénylphosphine (36,7 g, 140 mmol, 2,0 éq.) dans du tétrahydrofurane (230 mL) est ajouté à 0°C du tétrachlorure de carbone (68,0 mL, 702 mmol, 10 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 50°C pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est versé sur du pentane (300 mL) puis filtré sur célite. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **21** (9,25 g, 71%) sous forme d'une huile incolore.

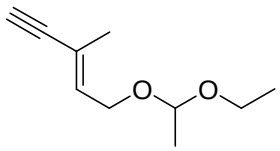
CCM : R_f = 0,56 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2 (8:2)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 6,05 (tq, J_1=8,1 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 4,10 (d, J=8,3 Hz, 2H) ; 1,88 (d, J=0,7 Hz, 3H) ; 0,19 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 132,3 ; 123,7 ; 106,6 ; 94,1 ; 39,6 ; 17,1 ; -0,2.

SM (IC, NH_3, m/z) : 188 $[M]^+$; 151 $[M-Cl]^+$

22 - (3*E*)-5-(1-éthoxyéthoxy)-3-méthylpent-3-én-1-yne



$C_{10}H_{16}O_2$
M = 168,23 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de trans-2-méthyl-2-pentén-4-yn-1-ol (14,4 g, 150 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (500 mL) sont ajoutés de l'éthyle vinyle éther (21,5 mL, 225 mmol, 1,5 eq) et du PPTS (3,77 g, 15,0 mmol, 0,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h.

Le brut réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle (500 mL), lavé avec de l'eau (2*500 mL) et de la saumure (300 mL), séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **22** (24,9 g, 99%) est obtenu sous forme d'une huile jaune clair.

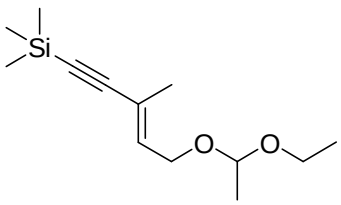
CCM : R_f = 0,77 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 6,06-6,01 (m, 1H) ; 4,73 (q, *J*=5,3 Hz, 1H) ; 4,20-4,06 (m, 2H) ; 3,68-3,44 (m, 2H) ; 2,81 (s, 1H) ; 1,83 (s, 3H) ; 1,32 (d, *J*=5,3 Hz, 3H) ; 1,21 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 135,0 ; 119,7 ; 98,8 ; 85,6 ; 75,0 ; 60,7 ; 60,2 ; 19,5 ; 17,2 ; 15,1.

SM (IC, NH_3, m/z) : 169 $[M+1]^+$.

23 - [(3*E*)-5-(1-éthoxyéhoxy)-3-méthylpent-3-én-1-yn-1-yl](triméthyl)silane



$C_{13}H_{24}O_2Si$
M = 240,41 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **22** (4,21 g, 25,0 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (100 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1 M dans le tétrahydrofurane de LiHMDS (27,5 mL, 27,5 mmol, 1,1 éq.). Après une agitation à -78°C pendant 30 min, du chlorure de triméthylsilane (4,11 mL, 32,5 mmol, 1,3 éq.) est ajouté au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (500 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **23** (5,53 g, 92%) est obtenu sous forme d'une huile jaune clair.

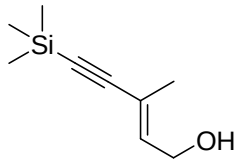
CCM : R_f = 0,50 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 6,02-5,97 (m, 1H) ; 4,72 (q, *J*=5,3 Hz, 1H) ; 4,25-4,04 (m, 2H) ; 3,71-3,43 (m, 2H) ; 1,82 (s, 3H) ; 1,31 (d, *J*=5,6 Hz, 3H) ; 1,20 (t, *J*=6,8 Hz, 3H) ; 0,2 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 134,6 ; 120,8 ; 107,4 ; 98,9 ; 91,6 ; 61,0 ; 60,3 ; 19,7 ; 17,4 ; 15,2 ; -0,11.

SM (IC, NH_3, m/z) : 241 $[M+1]^+$; 168 $[M-72]^+$ (produit sans –TMS).

24 - (2*E*)-3-méthyl-5-(triméthylsilyl)pent-2-én-4-yn-1-ol



$C_9H_{16}OSi$
M = 168,31 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **23** (17,8 g, 74,0 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (250 mL) est ajoutée une solution aqueuse à 0,5 N d'acide hydrochlorique (60 mL, 30,0 mmol, 0,4 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite, puis de l'eau (400 mL) est ajoutée. Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **24** (11,8 g, 95%) est obtenu sous forme d'une huile jaune clair.

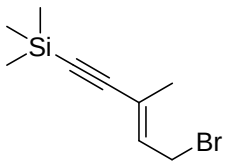
CCM : R_f = 0,40 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 6,01 (tq, J_1=4,8 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 4,18 (d, J=6,8 Hz, 2H) ; 2,28 (sl, 1H) ; 1,80 (s, 3H) ; 0,17 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 136,5 ; 120,5 ; 107,3 ; 92,0 ; 58,9 ; 17,3 ; -0,1.

SM (IC, NH_3, m/z) : 168 $[M]^+$.

25 - [(3*E*)-5-bromo-3-méthylpent-3-én-1-yn-1-yl](triméthyl)silane



$C_9H_{15}BrSi$
M = 231,2 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **24** (673 mg, 4,00 mmol, 1 éq.) et de triphénylphosphine (1,57 g, 6,00 mmol, 1,5 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (16 mL) est ajouté à 0°C du tétrabromure de carbone (1,99 g, 6,00 mmol, 1,5 éq.) en 1 portion. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 1 h.

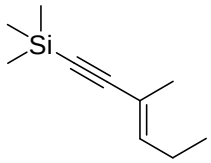
Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **169** (897 mg, 97%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,58 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2 (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 6,15-6,09 (m, 1H) ; 4,00 (d, J=8,7 Hz, 2H) ; 1,87 (d, J=0,9 Hz, 3H) ; 0,18 (s, 9H).

SM (IC, NH_3, m/z) : 231 $[M]^+$.

26- triméthyl[(3*E*)-3-méthylhex-3-én-1-yn-1-yl]silane



$C_{10}H_{18}Si$
M = 166,34 g/mol
Huile incolore

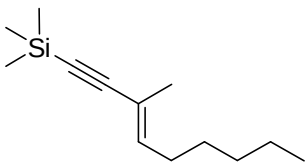
A une suspension d'iodure de cuivre (I) (1,09 g, 5,73 mmol, 3 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (7 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,6 M dans l'éther du complexe méthyllithium/bromure de lithium (1:1) (7,16 mL, 11,5 mmol, 6 éq.). Après agitation du mélange à -78°C pendant 1 h, une solution de **25** (442 mg, 1,91 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (1 mL) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (50 mL) et le produit brut est extrait avec de l'éther (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane) pour donner le produit **26** (82 mg, 25%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,50 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,92 (tq, J_1=7,5 Hz, J_2=1,6 Hz, 1H) ; 2,08 (quint, J=7,5 Hz, 2H) ; 1,77 (d, J=0,9 Hz, 3H) ; 0,98 (t, J=7,5 Hz, 3H) ; 0,18 (s, 9H).

27- triméthyl[(3*E*)-3-méthylnon-3-én-1-yn-1-yl]silane



$C_{13}H_{24}Si$
M = 208,42 g/mol
Huile incolore

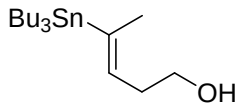
A une suspension d'iodure de cuivre (I) (286 mg, 1,50 mmol, 3 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (1,5 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,5 M dans l'hexane de *n*-butyllithium (2,00 mL, 3,00 mmol, 6 éq.). Après une agitation du mélange à -78°C pendant 1 h, une solution de **25** (116 mg, 500 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (0,5 mL) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur un mélange de $NH_4Cl_{saturé}$/$NH_4OH_{25\%}$ (4:1) (25 mL) et agité à température ambiante pendant 1 h. Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane) pour donner le produit **27** (20 mg, 19%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,71 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,93 (tq, J_1=7,5 Hz, J_2=1,3 Hz, 1H) ; 2,06 (q, J=7,2 Hz, 2H) ; 1,77 (s, 3H) ; 1,40-1,25 (m, 6H) ; 0,88 (t, J=6,9 Hz, 3H) ; 0,18 (s, 9H).

28 - (3*E*)-4-(tributylstannyl)pent-3-én-1-ol



$C_{17}H_{36}OSn$
M = 375,18 g/mol
Huile incolore

Solution A : A une suspension de cyanure de cuivre (I) (4,48 g, 50,0 mmol, 1 éq.) dans un mélange éther anhydre (100 mL) / tétrahydrofurane anhydre (60 mL), est ajouté à -30°C une solution à 2,0 M dans le pentane de *n*-butyllithium (50,0 mL, 100 mmol, 2 éq.) au goutte-à-goutte (coloration brune). Après une agitation de 5 min à -30°C, le mélange est agité à température ambiante pendant 15 min puis de l'hydrure de tributyle étain (26,5 mL, 100 mmol, 2 éq.) est ajouté à -30°C et la ***solution A*** est agitée à -30 °C pendant la préparation de la ***solution B***.

Solution B : A une solution de dihydrofurane (3,78 mL, 50,0 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (50 mL) est ajouté à -60°C une solution à 1,6 M dans le pentane de *tert*-butyllithium (37,5 mL, 60,0 mmol, 1,2 éq.) (coloration orange). Après une agitation à -60°C pendant 10 min, le mélange est agité à 0°C pendant 50 min.

La ***solution B*** est ensuite canulée dans la ***solution A*** à -30°C, et après une agitation à 0°C pendant 1,5 h, de l'iodure de méthyle (21,8 mL, 350 mmol, 7 éq.) est ajouté à -30°C. La température est lentement laissée remonter et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

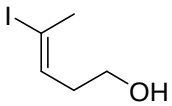
Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C puis versé sur un mélange de $NH_4Cl_{saturé}$/$NH_4OH_{25\%}$ (4:1) (500 mL) et agité à température ambiante pendant 1 h. Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*150 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec de l'eau (400 mL) et de la saumure (400 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **28** (17,1 g, 91%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,45 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,51 (tq, J_1=6,9 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 3,63 (t, J=6,5 Hz, 2H) ; 2,41 (q, J=6,8 Hz, 2H) ; 1,86 (d, J=1,6 Hz, 3H) ; 1,53-1,41 (m, 6H) ; 1,36-1,24 (m, 6H) ; 0,90-0,84 (m, 15H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 142,3 ; 135,9 ; 62,3 ; 31,8 ; 29,3 ; 27,5 ; 19,4 ; 13,8 ; 9,2.

29 - (3*E*)-4-iodopent-3-én-1-ol



C_5H_9IO
M = 212,03 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **28** (17,1 g, 45,7 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane (60 mL) est ajoutée à 0°C au goutte-à-goutte une solution de diiode (12,2 g, 47,9 mmol, 1,05 éq.) dans du dichlorométhane (600 mL). A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur solution aqueuse à 1 M de fluorure de potassium (92,0 mL, 92,0 mmol, 2 éq.) et le mélange est agité pendant 12 h. Le brut réactionnel est filtré et le filtrat est décanté. La phase organique est récupérée, lavée avec une solution aqueuse saturée de $Na_2S_2O_3$ (500 mL) et de la saumure (400 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice + 5% de

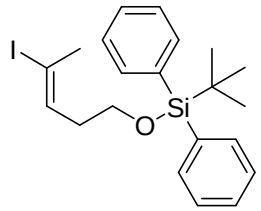
KF ; éluant : cyclohexane/AcOEt (7:3)) pour donner le produit **29** (7,70 g, 85%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,34 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 6,15 (tq, J_1=7,5 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 3,60 (t, J=6,4 Hz, 2H) ; 2,45 (s, 1H) ; 2,36 (d, J=1,5 Hz, 3H) ; 2,29-2,22 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 137,0 ; 96,0 ; 61,1 ; 33,8 ; 27,6.

30 - *tert*-butyl{[(3*E*)-4-iodopent-3-én-1-yl]oxy}diphénylsilane



$C_{21}H_{27}IOSi$
M = 450,43 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **29** (6,73 g, 34,0 mmol, 1 éq.) et d'imidazole (3,47g, 51,0 mmol, 1,5 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (70 mL) est ajouté du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilane (10,5 g, 40,8 mmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (400 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*150 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (300 mL), de l'eau (300 mL) et de la saumure (300 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/Et_2O (9:1)) pour donner le produit **30** (13,8 g, 90%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,87 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

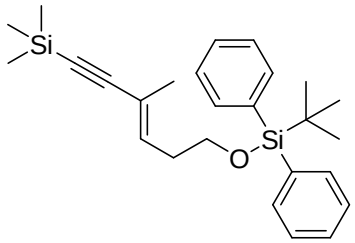
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,76-7,71 (m, 4H) ; 7,50-7,40 (m, 6H) ; 6,24 (tq, J_1=7,6 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 3,71 (t, J=6,6 Hz, 2H) ; 2,38 (d, J=1,5 Hz, 3H) ; 2,36-2,26 (m, 2H) ; 1,12 (s, 9H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 137,7 ; 135,5 ; 133,6 ; 129,6 ; 127,7 ; 95,5 ; 62,4 ; 33,8 ; 27,6 ; 26,8 ; 19,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2957 ; 2931 ; 2858 ; 1427 ; 1112 ; 739 ; 702 ; 505.

CG-SM (IC, NH_3, m/z) : 393 $[M\text{-}tBu]^+$; (mélange Z/E (4:96) par CG).

31 - *tert*-butyl{[(3*E*)-4-méthyl-6-(triméthylsilyl)hex-3-én-5-yn-1-yl]oxy}diphénylsilane



$C_{26}H_{36}OSi_2$
M = 420,73 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de chlorure du bis-triphénylphosphine palladium (II) (442 mg, 630 µmol, 0,02 éq.) et d'iodure de cuivre (I) (61,0 mg, 320 µmol, 0,01 éq.) dans de la diéthylamine (50 mL) est ajoutée une solution de **30** (13,8 g, 31,5 mmol, 1 éq.) dans de la diéthylamine (20 mL). Après une agitation du mélange à température ambiante pendant 10 min (coloration brunâtre), du triméthylsilylacétylène (5,23 mL, 37,8 mmol, 1,2 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h (coloration noire).

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (400 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*150 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (400 mL) et de la saumure (300 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/toluène (95:5)) pour donner le produit **31** (12,4 g, 94%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,34 (SiO_2, cyclohexane/toluène (95:5)).

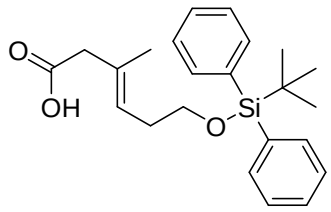
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,68-7,65 (m, 4H) ; 7,45-7,36 (m, 6H) ; 5,90 (tq, J_1=7,5 Hz, J_2=1,3 Hz, 1H) ; 3,65 (t, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 2,33 (q, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 1,72 (d, *J*=0,6 Hz, 3H) ; 1,05 (s, 9H) ; 0,17 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 135,6 ; 135,3 ; 133,8 ; 129,6 ; 127,6 ; 119,5 ; 108,4 ; 90,2 ; 62,8 ; 32,1 ; 26,8 ; 19,2 ; 17,1 ; 0,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2958 ; 2931 ; 2897 ; 2859 ; 2144 ; 1428 ; 1249 ; 1105 ; 1091 ; 857 ; 848 ; 701 ; 506.

CG-SM (IC, NH_3, m/z) : 420 $[M]^+$; 363 $[M\text{-}tBu]^+$.

32 - (3*E*)-6-{[*tert*-butyl(diphényl)silyl]oxy}-3-méthylhex-3-énoic acid



$C_{23}H_{30}O_3Si$
M = 382,57 g/mol
Huile incolore

A une solution à 1 M dans le tétrahydrofurane de BH_3 (87,8 mL, 87,8 mmol, 3 éq.) est ajouté à -15°C du 2-méthyl-2-butène (18,7 mL, 176 mmol, 6 éq.). Après agitation du mélange à 0°C pendant 2 h, une solution de **31** (12,3 g, 29,3 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (35 mL) est ajoutée

à -40 °C. La température est lentement laissée remonter à -3°C en 3 h. Le milieu réactionnel est refroidi à -10°C puis du méthanol (45 mL) est ajouté (dégagement gazeux). Après agitation à -10°C pendant 30 min, une solution aqueuse à 3 N de soude (88,0 mL, 264 mmol, 9 éq.) est ajoutée suivie d'une solution aqueuse à 35% de peroxyde d'hydrogène (30 mL). Le milieu réactionnel est agité à -10°C pendant 30 min (coloration orange).

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (1 L). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*250 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (500 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2) puis (6:4)) pour donner le produit **32** (9,38 g, 84%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,29 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

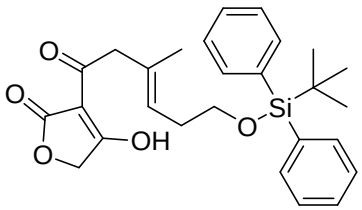
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,68-7,65 (m, 4H) ; 7,45-7,34 (m, 6H) ; 5,35-5,30 (m, 1H) ; 3,66 (t, *J*=6,5 Hz, 2H) ; 3,01 (s, 2H) ; 3,31 (q, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 1,67 (d, *J*=0,6 Hz, 3H) ; 1,04 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 178,0 ; 135,6 ; 133,9 ; 129,6 ; 129,5 ; 127,6 ; 126,1 ; 63,3 ; 44,8 ; 31,6 ; 26,8 ; 19,1 ; 16,3.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2958 ; 2931 ; 2858 ; 1709 ; 1428 ; 1112 ; 702 ; 505.

SM (IC, NH_3, m/z) : 381 $[M-1]^-$.

33 - 3-((3*E*)-6-{[*tert*-butyl(diphényl)silyl]oxy}-3-méthylhex-3-énoyl)-4-hydroxyfuran-2(5*H*)-one

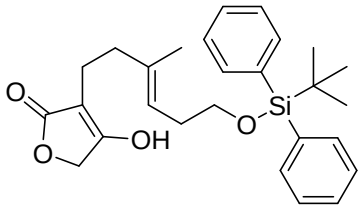


$C_{27}H_{32}O_5Si$
M = 464,63 g/mol
Huile orange

A une solution de **32** (7,80 g, 29,4 mmol, 1 éq.), d'acide tétronique (2,04 g, 20,4 mmol, 1 éq.), de 4-diméthylaminopyridine (748 mg, 6,12 mmol, 0,3 éq.) et de dicyclohexylcarbodiimide (5,05 g, 24,5 mmol, 1,2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (80 mL) est ajoutée à 0°C de la N,N-diisopropyléthylamine (3,91 mL, 22,4 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite filtré puis le solide est lavé avec du dichlorométhane (3*50 mL). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle (250 mL) puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*200 mL), une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de sodium (2*200 mL), de l'eau (200 mL) et de la saumure (100 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut **33** obtenu sous forme d'une huile orange, est engagé sans purification dans l'étape suivante.

34 - 3-((3*E*)-6-{[*tert*-butyl(diphényl)silyl]oxy}-3-méthylhex-3-én-1-yl)-4-hydroxyfuran-2(5*H*)-one



$C_{27}H_{34}O_4Si$
M = 450,64 g/mol
Huile incolore

A une solution de **33** (20,4 mmol, 1 éq.) dans de l'acide acétique glacial (65 mL) est ajouté à 10°C du cyanoborohydrure de sodium (2,56 g, 40,8 mmol, 2 éq.) par portion (dégagement gazeux). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (500 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*150 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (300 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est co-évaporé avec du toluène (3*50 mL) puis purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (1:1), (3:7) puis AcOEt) pour donner le produit **34** (4,95 g, 54% sur 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,20 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (1:1)).

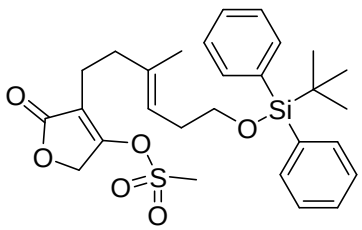
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,69-7,63 (m, 4H) ; 7,43-7,35 (m, 6H) ; 5,30-5,23 (m, 1H) ; 4,49 (s, 2H), 3,64 (t, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 2,38-2,15 (m, 6H) ; 1,63 (s, 3H) ; 1,04 (s, 9H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 178,2 ; 174,4 ; 136,5 ; 135,5 ; 133,9 ; 129,5 ; 127,6 ; 120,9 ; 100,6 ; 67,5 ; 63,7 ; 37,3 ; 31,5 ; 26,8 ; 19,9 ; 19,1 ; 15,8.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 3391 ; 2931 ; 2857 ; 1730 ; 1653 ; 1428 ; 1410 ; 1112 ; 1092 ; 1044 ; 702 ; 505.

SM (IC, NH_3, m/z) : 449 $[M-1]^-$.

35 - 4-((3*E*)-6-{[*tert*-butyl(diphényl)silyl]oxy}-3-méthylhex-3-én-1-yl)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl méthanesulfonate



$C_{28}H_{36}O_6SSi$
M = 528,73 g/mol
Huile incolore

A une solution de **34** (545 mg, 1,21 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (6 mL) sont ajoutés à 0°C de la N,N-diisopropylamine (317 µL, 1,82 mmol, 1,5 éq.) et du chlorure de mésyle (112 µL, 1,45 mmol, 1,3 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 3 h.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*50 mL), de l'eau (50 mL) et de la

saumure (50 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (5,5:4:0,5)) pour donner le produit **35** (436 mg, 68%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,32 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

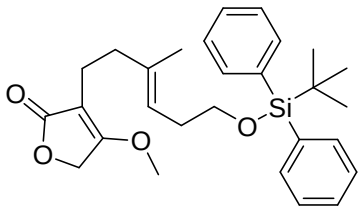
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,68-7,65 (m, 4H) ; 7,45-7,35 (m, 6H) ; 5,16-5,11 (m, 1H) ; 4,86 (s, 2H) ; 3,61 (t, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 3,21 (s, 3H) ; 2,41-2,36 (m, 2H) ; 2,30-2,17 (m, 4H) ; 1,58 (s, 3H) ; 1,04 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171,0 ; 161,2 ; 135,6 ; 135,2 ; 134,1 ; 129,6 ; 127,6 ; 122,1 ; 117,1 ; 66,8 ; 63,6 ; 39,0 ; 36,6 ; 31,6 ; 26,9 ; 21,1 ; 19,2 ; 15,8.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2932 ; 2858 ; 1769 ; 1691 ; 1385 ; 1366 ; 1179 ; 1112 ; 1090, 799 ; 743 ; 704 ; 507.

SM (ES, m/z) : 551 $[M+Na]^+$.

36 - 3-((3*E*)-6-{[*tert*-butyl(diphényl)silyl]oxy}-3-méthylhex-3-én-1-yl)-4-méthoxyfuran-2(5*H*)-one



$C_{28}H_{36}O_4Si$
M = 464,67 g/mol
Huile incolore

A une solution de **34** (539 mg, 1,19 mmol, 1éq.), de triphénylphosphine (375 mg, 1,43 mmol, 1,2 éq.) et de méthanol (58,0 µL, 1,43 mmol, 1,2 éq.) est ajouté à 0°C une solution à 40% dans le toluène de DEAD (656 µL, 1,43 mmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*50 mL), de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (5:4:1)) pour donner le produit **36** (395 mg, 71%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,60 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (4:4:2)).

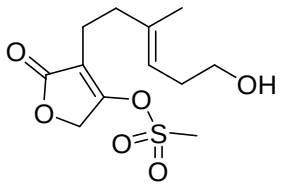
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,68-7,65 (m, 4H) ; 7,44-7,35 (m, 6H) ; 5,13-5,08 (m, 1H) ; 4,56 (s, 2H) ; 3,82 (s, 3H) ; 3,59 (t, *J*=7,1 Hz, 2H) ; 2,34-2,22 (m, 4H) ; 2,16-2,11 (m, 2H) ; 1,57 (d, *J*=1,5 Hz, 3H) ; 1,04 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,4 ; 172,2 ; 136,1 ; 135,6 ; 134,2 ; 129,5 ; 127,6 ; 121,2 ; 103,4 ; 65,1 ; 63,8 ; 57,2 ; 37,9 ; 31,6 ; 26,9 ; 20,9 ; 19,2 ; 15,9.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2954 ; 2931 ; 2858 ; 1754 ; 1676 ; 1382 ; 1112 ; 1052 ; 704 ; 506.

SM (ES, m/z) : 464 $[M]^+$; 407 $[M\text{-}tBu]^+$.

37 - 4-[(3*E*)-6-hydroxy-3-méthylhex-3-én-1-yl]-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl méthanesulfonate



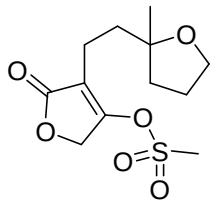
$C_{12}H_{18}O_6S$
M = 290,33 g/mol
Huile incolore

CCM : R_f = 0,14 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,18-5,15 (m, 1H) ; 4,93 (s, 2H) ; 3,61 (t, *J*=6,2 Hz, 2H) ; 3,31 (s, 3H) ; 2,45-2,41 (m, 2H) ; 2,29-2,22 (m, 4H) ; 1,68 (s, 3H).

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 3419 ; 2932 ; 1762 ; 1689 ; 1368 ; 1180 ; 1093 ; 1044 ; 800 ; 521.

38 - 4-[2-(2-méthyltétrahydrofuran-2-yl)éthyl]-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl méthanesulfonate



$C_{12}H_{18}O_6S$
M = 290,33 g/mol
Huile incolore

CCM : R_f = 0,48 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (4:6)).

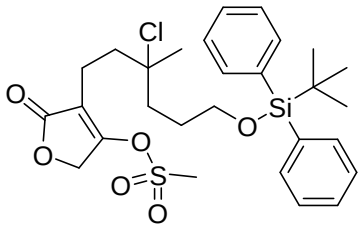
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,90 (s, 2H) ; 3,86-3,73 (m, 2H) ; 3,31 (s, 3H) ; 2,41-2,33 (m, 2H) ; 1,97-1,87 (m, 2H) ; 1,79-1,62 (m, 4H) ; 1,21 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171,3 ; 160,8 ; 117,8 ; 81,8 ; 67,2 ; 67,0 ; 39,1 ; 37,4 ; 36,9 ; 26,0 ; 25,4 ; 17,6.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2969 ; 2935 ; 2871 ; 1764 ; 1690 ; 1380 ; 1180 ; 1090 ; 1044 ; 800 ; 745 ; 521.

SM (ES, m/z) : 291 $[M+1]^+$.

39 - 4-(5-{[*tert*-butyl(diphényl)silyl]oxy}-3-chloro-3-méthylpentyl)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl méthanesulfonate



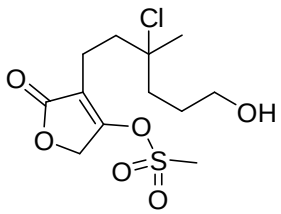
$C_{28}H_{37}ClO_6SSi$
M = 565,19 g/mol
Huile incolore

CCM : R_f = 0,69 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (1:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,68-7,65 (m, 4H) ; 7,43-7,35 (m, 6H) ; 4,93 (s, 2H) ; 3,69 (t, *J*=5,7 Hz, 2H) ; 3,30 (s, 3H) ; 2,54-2,48 (m, 2H) ; 2,00-1,68 (6H) ; 1,55 (s, 3H) ; 1,05 (s, 9H).

SM (ES, m/z) : 412 $[M–tBu\ et\ –OMs]^+$.

40 - 4-(3-chloro-5-hydroxy-3-méthylpentyl)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl méthanesulfonate



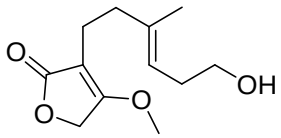
$C_{12}H_{19}ClO_6S$
M = 326,79 g/mol
Huile incolore

CCM : R_f = 0,53 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (1:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,93 (s, 2H) ; 3,59 (t, *J*=5,6 Hz, 2H) ; 3,34 (s, 3H) ; 2,56-2,42 (m, 2H) ; 2,04-1,92 (m, 6H) ; 1,58 (s, 3H).

SM (ES, m/z) : 309 $[M\text{-}OH]^+$.

41- 3-[(3*E*)-6-hydroxy-3-méthylhex-3-én-1-yl]-4-méthoxyfuran-2(5*H*)-one



$C_{12}H_{18}O_4$
M = 226,27 g/mol
Huile incolore

A une solution de **36** (164 mg, 353 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (2 mL) est ajoutée une solution à 1 M dans le tétrahydrofurane de fluorure de tétrabutylammonium (424 µL, 424 µmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h.

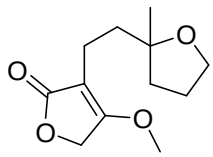
Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (3:7)) pour donner le produit **41** (70 mg, 88%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,24 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (3:7)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,12 (tq, J_1=7,2 Hz, J_2=0,9, 1H) ; 4,66 (s, 2H) ; 3,91 (s, 3H) ; 3,58 (t, *J*=6,3 Hz, 2H) ; 2,35 (t, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 2,28-2,16 (m, 4H) ; 1,66 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,8 ; 172,7 ; 137,2 ; 121,0 ; 102,9 ; 65,1 ; 62,2 ; 57,4 ; 37,8 ; 31,4 ; 20,4 ; 15,9.

42 - 4-méthoxy-3-[2-(2-méthyltétrahydrofuran-2-yl)éthyl]furan-2(5*H*)-one



$C_{12}H_{18}O_4$
M = 226,27 g/mol
Huile incolore

CCM : R_f = 0,30 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (3:7)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,62 (s, 2H) ; 3,96 (s, 3H) ; 3,89-3,75 (m, 2H) ; 2,36-2,29 (m, 2H) ; 1,95-1,65 (m, 6H) ; 1,21 (s, 3H).

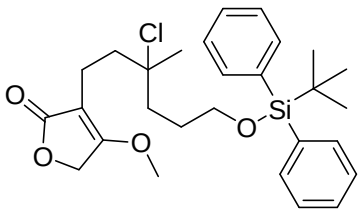
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,7 ; 172,4 ; 102,5 ; 82,1 ; 67,2 ; 65,4 ; 57,6 ; 39,3 ; 36,6 ; 26,1 ; 25,6 ; 17,5.

RMN 2D

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2967 ; 2930 ; 2868 ; 1751 ; 1672 ; 1463 ; 1385 ; 1098 ; 1050.

SM (ES, m/z) : 226 $[M]^+$.

43 - 3-(6-{[*tert*-butyl(diphényl)silyl]oxy}-3-chloro-3-méthylhexyl)-4-méthoxyfuran-2(5*H*)-one



$C_{28}H_{37}ClO_4Si$
M = 501,13 g/mol
Huile incolore

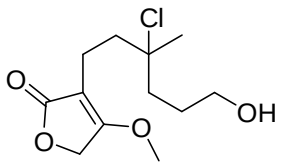
CCM : R_f = 0,70 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (3:7)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,67-7,65 (m, 4H) ; 7,44-7,35 (m, 6H) ; 4,63 (s, 2H) ; 3,97 (s, 3H) ; 3,68 (t, *J*=5,9 Hz, 2H) ; 2,51-2,43 (m, 2H) ; 1,95-1,83 (m, 4H) ; 1,77-1,70 (m, 2H) ; 1,55 (s, 3H) ; 1,05 (s, 9H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,9 ; 172,5 ; 135,6 ; 134,0 ; 129,7 ; 127,7 ; 102,7 ; 74,2 ; 65,6 ; 63,8 ; 57,9 ; 42,3 ; 40,6 ; 29,5 ; 28,0 ; 26,9 ; 19,3 ; 17,9.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2954 ; 2931 ; 2858 ; 1755 ; 1674 ; 1384 ; 1111 ; 1053 ; 704 ; 506.

44 - 3-(3-chloro-6-hydroxy-3-méthylhexyl)-4-méthoxyfuran-2(5*H*)-one



$C_{12}H_{19}ClO_4$
M = 262,73 g/mol
Huile incolore

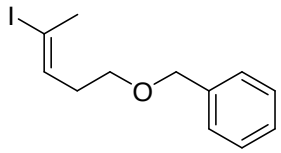
CCM : R_f = 0,17 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (3:7)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,64 (s, 2H) ; 3,98 (s, 3H) ; 3,68 (t, *J*=5,9 Hz, 2H) ; 2,49-2,44 (m, 2H) ; 1,98-1,86 (m, 4H) ; 1,79-1,71 (m, 2H) ; 1,57 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,8 ; 172,4 ; 102,5 ; 73,8 ; 65,5 ; 62,7 ; 57,8 ; 42,1 ; 40,0 ; 29,6 ; 28,0 ; 17,7.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 3442 ; 2952 ; 1748 ; 1669 ; 1464 ; 1386 ; 1341 ; 1051.

45 - benzyle (3*E*)-4-iodopent-3-én-1-yl éther



$C_{12}H_{15}IO$
M = 302,15 g/mol
Huile jaune clair

A une suspension d'hydrure de sodium (dispersion à 60% dans l'huile) (1,61 g, 40,3 mmol, 2 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (40 mL) est ajoutée à 0°C une solution de **29** (3,99 g, 20,2 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 mL). Après agitation du mélange à 0°C pendant 30 min, de l'iodure de méthyle (12,1 mL, 101 mmol, 5 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (300 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (300 mL), de l'eau (300 mL) et de la saumure (150 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane/CH_2Cl_2 (8:2) puis (7:3)) pour donner le produit **45** (4,99 g, 82%) sous forme d'une huile jaune clair.

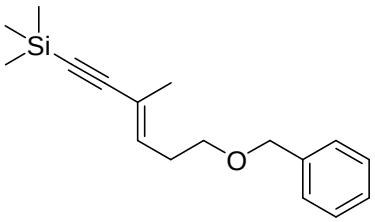
CCM : R_f = 0,70 (SiO_2, cyclohexane/ CH_2Cl_2 (1:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,39-7,27 (m, 5H) ; 6,20 (tq, J_1=7,2 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 4,51 (s, 2H) ; 3,48 (t, *J*=6,6 Hz, 2H) ; 2,38 (d, *J*=1,5 Hz, 3H) ; 2,35 (q, *J*=7,2 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 138,2 ; 137,3 ; 128,3 ; 127,5 (2 –CH) ; 95,3 ; 72,9 ; 68,6 ; 31,1 ; 27,6.

SM (IC, NH_3, m/z) : 320 $[M+NH_3]^+$.

46 - [(3*E*)-6-(benzyloxy)-3-méthylhex-3-én-1-yn-1-yl](triméthyl)silane



$C_{17}H_{24}OSi$
M = 272,46 g/mol
Huile jaune clair

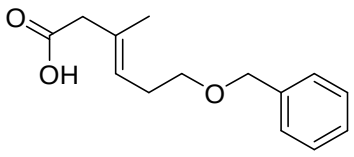
A une solution de chlorure du bis-triphénylphosphine palladium (II) (232 mg, 330 µmol, 0,02 éq.) et d'iodure de cuivre (I) (32,0 mg, 170 µmol, 0,01 éq.) dans de la diéthylamine (40 mL) est ajoutée une solution de **45** (4,99 g, 16,5 mmol, 1 éq.) dans de la diéthylamine (10 mL). Après une agitation du mélange à température ambiante pendant 10 min (coloration brunâtre), du triméthylsilylacétylène (2,74 mL, 19,8 mmol, 1,2 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 h (coloration noire).

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (300 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (300 mL) et de la saumure (200 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **46** est obtenu sous forme d'une huile jaune clair engagée sans purification dans l'étape suivante.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,35-7,32 (m, 5H) ; 5,94 (tq, J_1=7,4 Hz, J_2=1,4 Hz, 1H) ; 4,51 (s, 2H) ; 3,49 (t, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 2,41 (q, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 1,79 (d, *J*=1,2 Hz, 3H) ; 0,18 (s, 9H).

CG-SM (IC, NH_3, m/z) : 273 $[M+1]^+$.

47 – Acide (3*E*)-6-(benzyloxy)-3-méthylhex-3-énoique



$C_{14}H_{18}O_3$
M = 234,29 g/mol
Huile incolore

A une solution à 1 M dans le tétrahydrofurane de BH_3 (49,5 mL, 49,5 mmol, 3 éq.) est ajouté à -15°C du 2-méthyl-2-butène (10,5 mL, 99,1 mmol, 6 éq.). Après agitation du mélange à 0°C pendant 2 h, une solution de **46** (16,5 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 mL) est ajoutée à -40°C. La température est lentement laissée remonter à -3°C en 3 h. Le milieu réactionnel est refroidi à -10°C puis du méthanol (25 mL) est ajouté (dégagement gazeux). Après agitation à -10°C pendant 30 min, une solution aqueuse à 3 N de soude (50 mL, 149 mmol, 9 éq.) est ajoutée suivie d'une solution

aqueuse à 35% de peroxyde d'hydrogène (17 mL). Le milieu réactionnel est agité à -10°C pendant 30 min (coloration orange).

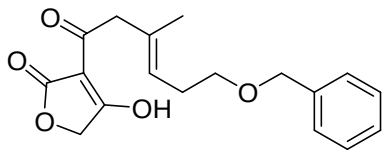
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (500 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*150 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (400 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **47** est obtenu sous forme d'une huile incolore engagée sans purification dans l'étape suivante.

CCM : R_f = 0,30 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (1:1)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,44-7,30 (m, 5H) ; 5,40 (tq, J_1=7,0 Hz, J_2=1,0 Hz, 1H) ; 4,57 (s, 2H) ; 3,54 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 3,09 (s, 2H) ; 2,43 (q, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 1,78 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 178,1 ; 138,3 ; 129,7 ; 128,3 ; 127,6 ; 127,5 ; 125,9 ; 72,8 ; 69,5 ; 44,7 ; 28,7 ; 16,4.

48 - 3-[(3*E*)-6-(benzyloxy)-3-méthylhex-3-énoyl]-4-hydroxyfuran-2(5*H*)-one



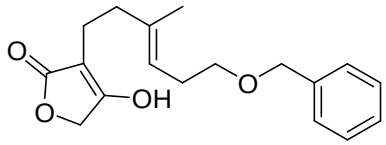
$C_{18}H_{20}O_5$
M = 316,35 g/mol
Huile orange

A une solution de **47** (16,5 mmol, 1 éq.), d'acide tétronique (1,65 g, 16,5 mmol, 1 éq.), de 4-diméthylaminopyridine (605 mg, 4,95 mmol, 0,3 éq.) et de dicyclohexylcarbodiimide (4,09 g, 19,8 mmol, 1,2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (60 mL) est ajoutée à 0°C de la N,N-diisopropyléthylamine (3,17 mL, 18,2 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite filtré puis le solide est lavé avec du dichlorométhane (3*50 mL). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle (250 mL) puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*200 mL), une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de sodium (2*200 mL), de l'eau (200 mL) et de la saumure (100 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut **48** obtenu sous forme d'une huile orange, est engagé sans purification dans l'étape suivante.

CCM : R_f = 0,66 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (8,5:1:0,5)).

49 - 3-[(3*E*)-6-(benzyloxy)-3-méthylhex-3-én-1-yl]-4-hydroxyfuran-2(5*H*)-one



$C_{18}H_{22}O_4$
M = 450,64 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **48** (16,5 mmol, 1 éq.) dans de l'acide acétique glacial (50 mL) est ajouté à 10°C du cyanoborohydrure de sodium (2,07 g, 33,0 mmol, 2 éq.) par portion (dégagement gazeux). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h.

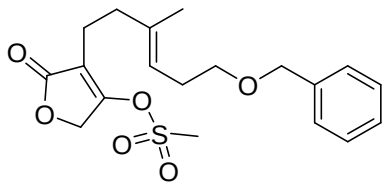
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (300 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (300 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est co-évaporé avec du toluène (3*50 mL) puis purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (3:7) puis AcOEt) pour donner le produit **49** (2,70 g, 54% sur 4 étapes) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,44 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 10,5 (sl, 1H) ; 7,39-7,28 (m, 5H) ; 5,19 (t, *J*=6,6 Hz, 1H) ; 4,57 (s, 2H) ; 4,52 (s, 2H) ; 3,47 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 2,36-2,30 (m, 4H) ; 2,21-2,16 (m, 2H) ; 1,67 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 177,9 ; 173,8 ; 138,2 ; 136,9 ; 128,4 ; 127,7 ; 127,6 ; 121,0 ; 100,9 ; 72,9 ; 70,0 ; 67,5 ; 37,2 ; 28,5 ; 20,1 ; 16,1.

50 - 4-[(3*E*)-6-(benzyloxy)-3-méthylhex-3-én-1-yl]-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl méthanesulfonate



$C_{19}H_{24}O_6S$
M = 380,46 g/mol
Huile incolore

A une solution de **49** (1,00 g, 3,31 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (15 mL) sont ajoutés à 0°C de la N,N-diisopropylamine (866 µL, 4,97 mmol, 1,5 éq.) et du chlorure de mésyle (307 µL, 3,97 mmol, 1,3 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h.

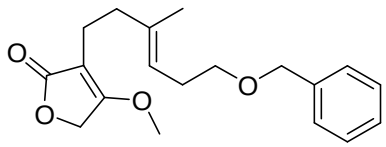
Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (6:3,5:0,5)) pour donner le produit **50** (682 mg, 54%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,33 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (5:4:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,35-7,27 (m, 5H) ; 5,16 (t, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 4,87 (s, 2H) ; 4,50 (s, 2H) ; 3,44 (t, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 3,24 (s, 3H) ; 2,44-2,39 (m, 2H) ; 2,34-2,21 (m, 4H) ; 1,65 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171,2 ; 161,4 ; 138,4 ; 135,1 ; 128,2 ; 127,6 ; 127,5 ; 122,1 ; 116,5 ; 72,8 ; 69,8 ; 66,7 ; 39,0 ; 36,5 ; 28,6 ; 20,8 ; 15,8.

51 - 3-[(3*E*)-6-(benzyloxy)-3-méthylhex-3-én-1-yl]-4-méthoxyfuran-2(5*H*)-one



$C_{19}H_{24}O_4$
M = 316,39 g/mol
Huile incolore

A une solution de **49** (1,00 g, 3,31 mmol, 1éq.), de triphénylphosphine (1,04 g, 3,97 mmol, 1,2 éq.) et de méthanol (1,34 mL, 33,0 mmol, 10 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (15 mL), est ajoutée à 0°C une solution à 40% dans le toluène de DEAD (1,82 mL, 3,97 mmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (5:4:1)) pour donner le produit **51** (627 mg, 60%) sous forme d'une huile incolore.

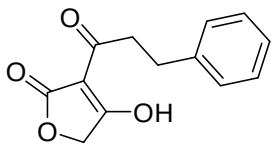
CCM : R_f = 0,34 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (5:4:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,35-7,27 (m, 5H) ; 5,15 (tq, J_1= 6,9 Hz, J_2=1,2 Hz, 1H) ; 4,59 (s, 2H) ; 4,51 (s, 2H) ; 3,87 (s, 3H) ; 3,44 (t, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 2,38-2,28 (m, 4H) ; 2,20-2,14 (m, 2H) ; 1,65 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,7 ; 172,4 ; 138,5 ; 136,1 ; 128,4 ; 127,7 ; 127,5 ; 121,2 ; 103,2 ; 72,8 ; 70,0 ; 65,1 ; 57,3 ; 37,9 ; 28,6 ; 20,7 ; 16,0.

SM (ES, m/z) : 317 $[M+1]^+$.

52 - 4-hydroxy-3-(3-phénylpropanoyl)furan-2(5*H*)-one



$C_{13}H_{12}O_4$
M = 232,23 g/mol
solide orange

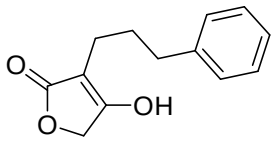
A une suspension d'acide tétronique (3,89 g, 38,9 mmol, 1 éq.), d'acide hydrocinnamique (6,43g, 42,8 mmol, 1,1 éq.), de 4-diméthylaminopyridine (1,43 g, 11,7 mmol, 0,3 éq.) et de dicyclohexylcarbodiimide (9,64 g, 46,7 mmol, 1,2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (80 mL) est ajoutée à 0°C de la N,N-diisopropyléthylamine (7,46 mL, 42,8 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le solide est lavé avec du dichlorométhane (3* 100 mL). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle (300 mL) puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*200 mL) et de la saumure (100 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression

réduite. Le produit brut **52** obtenu sous forme d'un solide orange, est engagé sans purification dans l'étape suivante.

CCM : R_f = 0,66 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (8,5:1:0,5)).

53- 4-hydroxy-3-(3-phénylpropyl)furan-2(5*H*)-one



$C_{13}H_{14}O_3$
M = 218,25 g/mol
Solide blanc

A une solution de **52** (38,9 mmol, 1 éq.) dans de l'acide acétique glacial (80 mL) est ajouté à 10°C du cyanoborohydrure de sodium (4,89 g, 77,8 mmol, 2 éq.) par portion (dégagement gazeux). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

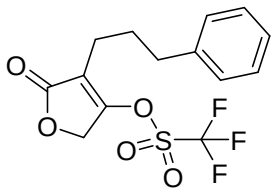
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (500 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*150 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (300 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est co-évaporé avec du toluène (3*50 mL) puis purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (3:7) puis AcOEt) pour donner le produit **53** (4,74 g, 56% sur 2 étapes) sous forme d'un solide blanc.

CCM : R_f = 0,70 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 7,25-7,10 (m, 5H) ; 4,46 (s, 2H) ; 2,59 (t, *J*=7,8 Hz, 2H) ; 2,18 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 1,83-1,76 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$ + 10% CD_3OD) : δ (ppm) 177,5 ; 173,7 ; 142,1 ; 128,3 ; 128,1 ; 125,5 ; 100,4 ; 67,1 ; 35,5 ; 29,3 ; 20,8.

54 - 5-oxo-4-(3-phénylpropyl)-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluorométhanesulfonate



$C_{14}H_{13}F_3O_5S$
M = 350,31 g/mol
Huile jaune clair

A une suspension de **53** (550 mg, 2,50 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL) sont ajoutés à 0°C de la N,N-diisopropylamine (650 µL, 3,75 mmol, 1,5 éq.) et de l'anhydride triflique (500 µL, 3,00 mmol, 1,2 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 2 h.

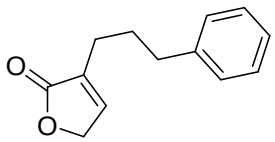
Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **54** (644 mg, 74%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,60 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,32-7,27 (m, 2H) ; 7,22-7,17 (m, 3H) ; 4,85 (s, 2H) ; 2,67 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 2,38 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 1,99-1,89 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 169,7 ; 160,2 ; 140,8 ; 128,4 ; 128,3 ; 126,1 ; 120,3 ; 118,3 (q, *J*=320 Hz, -CF_3) ; 66,2 ; 35,4 ; 27,8 ; 22,1.

55 - 3-(3-phénylpropyl)furan-2(5*H*)-one



$C_{13}H_{14}O_2$
M = 202,25 g/mol
Huile incolore

Une suspension de Pd_2dba_3 (61,0 mg, 67,0 µmol, 0,02 éq.) et de triphénylphosphine (140 mg, 534 µmol, 0,16 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 mL) est agitée à température ambiante (coloration verdâtre). Après 5 min, une solution de **54** (1,17 g, 3,34 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 mL) est ajoutée, suivie d'hydrure de tributylétain (1,80 mL, 6,68 mmol, 2 éq.) (coloration brune). Le milieu réactionnel est agité à 50°C pendant 4h (coloration noire).

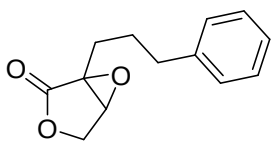
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur de l'eau (150 mL) et le produit brut est extrait avec de l'éther (3*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (100 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice + 5% de KF ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **55** (568 mg, 84%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,18 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,31-7,26 (m, 2H) ; 7,21-7,17 (m, 3H) ; 7,09 (quint, *J*=1,5 Hz, 1H) ; 4,74 (q, *J*=1,8 Hz, 2H) ; 2,68 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 2,37-2,30 (m, 2H) ; 1,96-1,86 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,3 ; 144,3 ; 141,4 ; 133,9 ; 128,3 (2 –CH) ; 125,9 ; 70,1 ; 35,3 ; 28,9 ; 24,8.

56 - 1-(3-phénylpropyl)-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one



$C_{13}H_{14}O_3$
M = 218,25 g/mol
Huile incolore

A une solution de **55** (51,0 mg, 250 µmol, 1 éq.) dans du méthanol (1,0 mL) sont ajoutées une solution aqueuse à 2 M de peroxyde d'hydrogène (500 µL, 1,00 mmol, 4 éq.) et une solution aqueuse à 4% de soude (500 µL, 500 µmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (15 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (20 mL) et de la saumure (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées

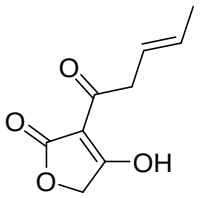
et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (1:1)) pour donner le produit **56** (40,3 mg, 74%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,34-7,14 (m, 5H) ; 4,33 (d, *J*=11,2 Hz, 1H) ; 4,11 (d, *J*=11,6 Hz, 1H) ; 3,97 (s, 1H) ; 2,69 (t, *J*=7,0 Hz, 2H) ; 2,17-1,67 (m, 4H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172,0 ; 141,2 ; 128,4 ; 128,3 ; 126,0 ; 67,2 ; 59,4 ; 59,1 ; 35,4 ; 25,5 ; 24,5.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2950 ; 1783 ; 1455 ; 1369 ; 1094 ; 1032 ; 751 ; 701.

57 - 3-[(3*E*)-pent-3-énoyl]furan-2(5*H*)-one



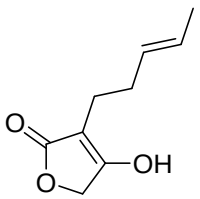
$C_9H_{10}O_4$
M = 182,17 g/mol
solide orange

A une suspension d'acide tétronique (2,00 g, 20,0 mmol, 1 éq.), d'acide (*3E*)-pent-3-énoïque (2,23 g, 22,0 mmol, 1,1 éq.), de 4-diméthylaminopyridine (733 mg, 6,00 mmol, 0,3 éq.) et de dicyclohexylcarbodiimide (4,95 g, 24,0 mmol, 1,2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (50 mL) est ajoutée à 0°C de la N,N-diisopropyléthylamine (3,83 mL, 22,0 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le solide est lavé avec du dichlorométhane (3*80 mL). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle (250 mL) puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*200 mL) et de la saumure (100 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut **57** obtenu sous forme d'un solide orange, est engagé sans purification dans l'étape suivante.

CCM : R_f = 0,30 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5)).

58 - 4-hydroxy-3-[(3*E*)-pent-3-én-1-yl]furan-2(5*H*)-one



$C_9H_{12}O_3$
M = 168,19 g/mol
Solide jaune

A une solution de **57** (20,0 mmol, 1 éq.) dans de l'acide acétique glacial (50 mL) est ajouté à 10°C du cyanoborohydrure de sodium (2,51 g, 40,0 mmol, 2 éq.) par portion (dégagement gazeux). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

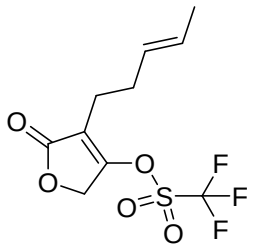
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (250 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (300 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est co-évaporé avec du toluène (3*50 mL) puis purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (3:7) puis AcOEt) pour donner le produit **58** sous forme d'un solide jaune.

CCM : R_f = 0,70 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,45-5,40 (m, 2H) ; 4,67 (s, 2H) ; 2,29-2,24 (m, 2H) ; 2,18-2,12 (m, 2H) ; 1,62 (d, *J*=4,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 179,2 ; 175,0 ; 130,3 ; 126,0 ; 100,9 ; 68,00 ; 30,8 ; 21,3 ; 18,0.

59 - 5-oxo-4-[(3*E*)-pent-3-én-1-yl]-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluorométhanesulfonate



$C_{10}H_{11}F_3O_5S$
M = 300,25 g/mol
Huile jaune clair

A une suspension de **58** (20,0 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (70 mL) sont ajoutés à 0°C de la N,N-diisopropyéthylamine (5,23 mL, 30,0 mmol, 1,5 éq.) et de l'anhydride triflique (4,04 mL, 24,0 mmol, 1,2 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 2 h.

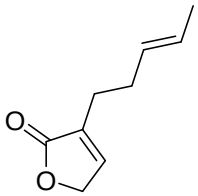
Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du dichlorométhane (200 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (200 mL), de l'eau (200 mL) et de la saumure (100 mL) puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1) puis (8:2)) pour donner le produit **59** (2,52 g, 42% sur 3 étapes) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,69 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,57-5,27 (m, 2H) ; 4,91 (s, 2H) ; 2,45-2,37 (m, 2H) ; 2,31-2,21 (m, 2H) ; 1,64 (d, *J*=7,5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 169,6 ; 160,5 ; 128,5 ; 127,2 ; 119,9 ; 118,3 (q, *J*=320 Hz, -CF_3) ; 66,2 ; 29,4 ; 22,6 ; 17,6.

60 - 3-[(3*E*)-pent-3-én-1-yl]furan-2(5*H*)-one



$C_9H_{12}O_2$
M = 152,19 g/mol
Huile incolore

Une suspension de Pd_2dba_3 (35,0 mg, 38,0 µmol, 0,02 éq.) et de triphénylphosphine (79,0 mg, 302 µmol, 0,16 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (13 mL) est agitée à température ambiante (coloration verdâtre). Après 5 min, une solution de **59** (567 mg, 1,89 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (6 mL) est ajoutée, suivi d'hydrure de tributylétain (1,02 mL, 3,78 mmol, 2 éq.) (coloration brune). Le milieu réactionnel est agité à 50°C pendant 4h (coloration noire).

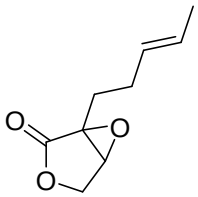
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur de l'eau (100 mL) et le produit brut est extrait avec de l'éther (3*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (50 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice + 5% de KF ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1) puis (8:2)) pour donner le produit **60** (251 mg, 87%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,23 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,10 (quint, *J*=1,4 Hz, 1H) ; 5,52-5,26 (m, 2H) ; 4,72 (q, *J*=1,8 Hz, 2H) ; 2,34-2,16 (m, 4H) ; 1,59 (d, *J*=4,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,3 ; 144,6 ; 133,4 ; 129,3 ; 125,2 ; 70,0 ; 30,0 ; 25,0 ; 17,7.

61 - 1-[(3*E*)-pent-3-én-1-yl]-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one



$C_9H_{12}O_3$
M = 168,19 g/mol
Huile incolore

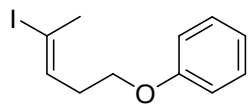
A une solution de **60** (38,0 mg, 250 µmol, 1 éq.) dans du méthanol (1,0 mL) sont ajoutées une solution aqueuse à 2 M de peroxyde d'hydrogène (500 µL, 1,00 mmol, 4 éq.) et une solution aqueuse à 4% de soude (500 µL, 500 µmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (15 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (20 mL) et de la saumure (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (7:3)) pour donner le produit **61** (31,7 mg, 75%) sous forme d'une huile incolore

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,56-5,30 (m, 2H) ; 4,37 (d, *J*=11,2 Hz, 1H) ; 4,19 (dd, J_1=11,2 Hz, J_2=1,4 Hz, 1H) ; 4,03 (d, *J*=1,6 Hz, 1H) ; 2,25-2,10 (m, 3H) ; 2,00-1,87 (m, 1H) ; 1,63 (d, *J*=5,2 Hz, 3H) .

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172,0 ; 129,2 ; 126,6 ; 67,2 ; 59,3 (C + -CH) ; 27,2 ; 24,9 ; 17,8.

62 - (3*E*)-4-iodopent-3-én-1-yl phényl éther



$C_{11}H_{13}IO$
M = 288,12 g/mol
Huile incolore

A une solution de **29** (99,0 mg, 500 µmol, 1éq.), de triphénylphosphine (157 mg, 600 µmol, 1,2 éq.) et de phénol (56,0 mg, 600 µmol, 1,2 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (2 mL) est ajoutée à 0°C une solution à 40% dans le toluène de DEAD (275 µL, 600 µmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

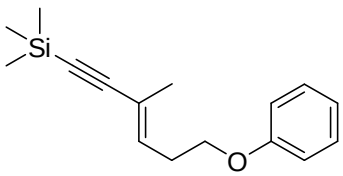
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (25 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2*20 mL), de l'eau (20 mL) et de la saumure (20 mL), puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)) pour donner le produit **62** (109 mg, 76%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,77 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,35-7,27 (m, 2H) ; 7,01-6,87 (m, 3H) ; 6,30 (tq, J_1=7,4 Hz, J_2=1,4 Hz, 1H) ; 3,98 (t, *J*=6,6 Hz, 2H) ; 2,53 (q, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 2,45 (d, *J*=1,0 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 158,5 ; 136,5 ; 129,4 ; 120,8 ; 114,4 ; 96,0 ; 66,0 ; 30,5 ; 27,7.

63 - triméthyl[(3*E*)-3-méthyl-6-phénoxyhex-3-én-1-yn-1-yl]silane



$C_{16}H_{22}OSi$
M = 258,43 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de chlorure du bis-triphénylphosphine palladium (II) (114 mg, 162 µmol, 0,02 éq.) et d'iodure de cuivre (I) (15,0 mg, 81,0 µmol, 0,01 éq.) dans de la diéthylamine (20 mL) est ajoutée une solution de **62** (2,33 g, 8,09 mmol, 1 éq.) dans de la diéthylamine (5 mL). Après une agitation du mélange à température ambiante pendant 10 min (coloration brunâtre), du triméthylsilylacétylène (1,34 mL, 9,71 mmol, 1,2 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h (coloration noire).

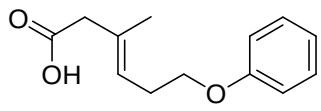
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (250 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*50 mL). Les phases organiques

sont rassemblées, lavées avec de l'eau (100 mL) et de la saumure (100 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **63** (1,81 g, 87%) est obtenu sous forme d'une huile jaune clair.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,34-7,25 (m, 2H) ; 6,98-6,88 (m, 3H) ; 6,03 (tq, J_1=7,5 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 3,98 (t, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 2,58 (q, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 1,85 (d, *J*=1,2 Hz, 3H) ; 0,20 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 158,7 ; 134,3 ; 129,4 ; 120,7 ; 120,2 ; 114,4 ; 108,0 ; 90,7 ; 66,3 ; 28,7 ; 17,3 ; 0,01.

64 - (3*E*)-3-méthyl-6-phénoxyhex-3-énoic acid



$C_{13}H_{16}O_3$
M = 220,26 g/mol
Huile incolore

A une solution à 1 M dans le tétrahydrofurane de BH_3 (21,0 mL, 21,0 mmol, 3 éq.) est ajouté à -15°C du 2-méthyl-2-butène (4,46 mL, 42,0 mmol, 6 éq.). Après agitation du mélange à 0°C pendant 2 h, une solution de **63** (1,81 g, 7,00 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (9 mL) est ajoutée à -40 °C. La température est lentement laissée remonter à -3°C en 3 h. Le milieu réactionnel est refroidi à -10°C puis du méthanol (11 mL) est ajouté (dégagement gazeux). Après agitation à -10°C pendant 30 min, une solution aqueuse à 3 N de soude (21,0 mL, 63,0 mmol, 9 éq.) est ajoutée suivie d'une solution aqueuse à 35% de peroxyde d'hydrogène (7,5 mL). Le milieu réactionnel est agité à -10°C pendant 30 min (coloration orange).

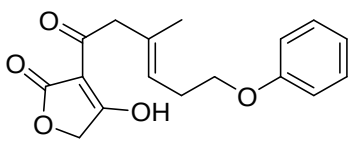
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (300 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (300 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (1:1)) pour donner le produit **64** (1,50 g, 97%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,52 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (1:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,32-7,25 (m, 2H) ; 6,97-6,89 (m, 3H) ; 5,44 (t, *J*=7,2 Hz, 1H) ; 3,98 (t, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 3,08 (s, 2H) ; 2,55 (q, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 1,78 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 177,9 ; 158,8 ; 130,4 ; 129,4 ; 125,2 ; 120,6 ; 114,5 ; 67,0 ; 44,7 ; 28,3 ; 16,4.

65 - 4-hydroxy-3-[(3*E*)-3-méthyl-6-phénoxyhex-3-énoyl]furan-2(5*H*)-one



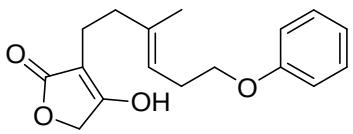
$C_{17}H_{18}O_5$
M = 302,32 g/mol
Huile orange

A une suspension de **64** (1,50 g, 6,81 mmol, 1 éq.), d'acide tétronique (681 mg, 6,81 mmol, 1 éq.), de 4-diméthylaminopyridine (249 mg, 2,04 mmol, 0,3 éq.) et de dicyclohexylcarbodiimide (1,69

g, 8,17 mmol, 1,2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (30 mL) est ajoutée à 0°C de la N,N-diisopropyléthylamine (1,31 mL, 7,49 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite filtré puis le solide est lavé avec du dichlorométhane (3*50 mL). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle (150 mL) puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*100 mL), une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de sodium (2*100 mL), de l'eau (200 mL) et de la saumure (100 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut **65** obtenu sous forme d'une huile orange, est engagé sans purification dans l'étape suivante.

66 - 4-hydroxy-3-[(3*E*)-3-méthyl-6-phénoxyhex-3-én-1-yl]furan-2(5*H*)-one



$C_{17}H_{20}O_4$
M = 288,34 g/mol
Solide jaune clair

A une solution de **65** (6,81 mmol, 1 éq.) dans de l'acide acétique glacial (25 mL) est ajouté à 10°C du cyanoborohydrure de sodium (854 mg, 13,6 mmol, 2 éq.) par portion (dégagement gazeux). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h.

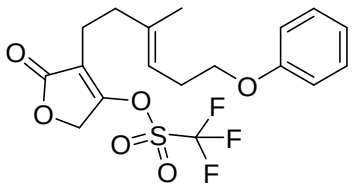
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (200 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (150 mL) et de la saumure (100 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est co-évaporé avec du toluène (3* 50 mL) puis purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (3:7) puis AcOEt) pour donner le produit **66** (1,24 g, 63% sur 2 étapes) sous forme d'un solide jaune clair.

CCM : R_f = 0,82 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (8,5:1:0,5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 7,24-7,19 (m, 2H) ; 6,90-6,81 (m, 3H) ; 5,18 (t, *J*=7,2 Hz, 1H) ; 4,45 (s, 2H) ; 3,86 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 2,41 (q, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 2,28-2,22 (m, 2H) ; 2,17-2,11 (m, 2H) ; 1,64 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 177,0 ; 173,2 ; 158,6 ; 137,1 ; 129,2 ; 120,4 ; 119,8 ; 114,3 ; 100,2 ; 67,3 ; 66,8 ; 37,1 ; 27,9 ; 19,6 ; 15,7.

67 - 4-[(3*E*)-3-méthyl-6-phénoxyhex-3-én-1-yl]-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluorométhanesulfonate



$C_{18}H_{19}F_3O_6S$
M = 420,40 g/mol
Huile jaune clair

A une suspension de **66** (1,24 g, 4,30 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (20 mL) sont ajoutés à 0°C de la N,N-diisopropylamine (1,12 mL, 6,45 mmol, 1,5 éq.) et de l'anhydride

triflique (868 µL, 5,16 mmol, 1,2 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 4 h.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du dichlorométhane (150 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (100 mL), de l'eau (100 mL) et de la saumure (100 mL) puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **67** (1,15 g, 64%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,59 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

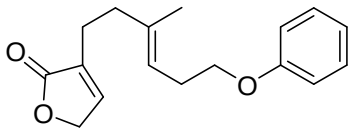
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,31-7,25 (m, 2H) ; 6,96-6,87 (m, 3H) ; 5,25 (t, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 4,80 (s, 2H) ; 3,92 (t, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 2,51-2,44 (m, 4H) ; 2,29 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 1,70 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 169,7 ; 160,5 ; 158,8 ; 135,4 ; 129,4 ; 122,1 ; 120,6 ; 120,0 ; 118,3 (q, *J*=319 Hz, -CF_3) ; 114,4 ; 67,2 ; 66,2 ; 36,3 ; 28,1 ; 21,0 ; 15,7.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2934 ; 1779 ; 1434 ; 1218 ; 1135 ; 1080 ; 1044 ; 812 ; 755 ; 608.

SM (ES, m/z) : 273 $[M\text{-}OPh]^+$.

68 - 3-[(3*E*)-3-méthyl-6-phénoxyhex-3-én-1-yl]furan-2(5*H*)-one



$C_{17}H_{20}O_3$
M = 272,34 g/mol
Huile incolore

Une suspension de Pd_2dba_3 (50,0 mg, 55,0 µmol, 0,02 éq.) et de triphénylphosphine (115 mg, 438 µmol, 0,16 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (18 mL) est agitée à température ambiante (coloration verdâtre). Après 5 min, une solution de **67** (1,15 g, 2,74 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (8 mL) est ajoutée, suivi d'hydrure de tributylétain (1,48 mL, 5,48 mmol, 2 éq.) (coloration brune). Le milieu réactionnel est agité à 50°C pendant 4h (coloration noire).

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur de l'eau (150 mL) et le produit brut est extrait avec de l'éther (3*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (50 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice + 5% de KF ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1) puis (8:2)) pour donner le produit **68** (549 mg, 74%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,39 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

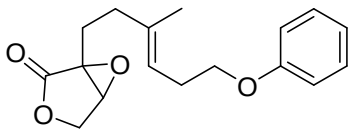
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,30-7,24 (m, 2H) ; 7,09 (quint, *J*=1,8 Hz, 1H) ; 6,96-6,86 (m, 3H) ; 5,27 (t, *J*=7,2 Hz, 1H) ; 4,67 (q, *J*=2,1 Hz, 2H) ; 3,93 (t, *J*=6,6 Hz, 2H) ; 2,52-2,40 (m, 4H) ; 2,28 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 1,69 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,4 ; 158,8 ; 144,6 ; 136,1 ; 133,5 ; 129,4 ; 121,2 ; 120,6 ; 114,4 ; 70,1 ; 67,3 ; 37,0 ; 28,1 ; 23,4 ; 15,9.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2929 ; 1756 ; 1600 ; 1498 ; 1246 ; 1077 ; 1056 ; 1037 ; 757 ; 694.

SM (ES, m/z) : 273 $[M+H]^+$.

69 - 1-[(3*E*)-3-méthyl-6-phénoxyhex-3-én-1-yl]-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one



$C_{17}H_{20}O_4$
M = 288,34 g/mol
Huile incolore

A une solution de **68** (510 mg, 1,87 mmol, 1 éq.) dans du méthanol (7,0 mL) sont ajoutées une solution aqueuse à 2 M de peroxyde d'hydrogène (3,5 mL, 7,00 mmol, 3,7 éq.) et une solution aqueuse à 4% de soude (3,5 mL, 3,50 mmol, 1,9 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (100 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*40 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (100 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **69** (369 mg, 68%) sous forme d'une huile incolore

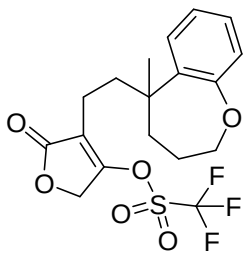
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,35-7,27 (m, 2H) ; 7,01-6,89 (m, 3H) ; 5,31 (d, *J*=6,6 Hz, 1H) ; 4,30 (d, *J*=11,2 Hz, 1H) ; 4,13 (dd, J_1=11,2 Hz, J_2=1,4 Hz, 1H) ; 4,06 (d, *J*=1,4 Hz, 1H) ; 4,01-3,92 (m, 2H) ; 2,52 (q, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 2,42-1,96 (m, 4H) ; 1,71 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172,0 ; 158,6 ; 135,9 ; 129,3 ; 121,4 ; 120,5 ; 114,2 ; 67,11 ; 67,08 ; 59,1 ; 59,0 ; 34,0 ; 28,0 ; 23,1 ; 15,8.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2924 ; 1778 ; 1753 ; 1599 ; 1496 ; 1241 ; 1079 ; 1032 ; 753 ; 692.

SM (ES, m/z) : 289 $[M+H]^+$; 195 $[M-OPh]^+$.

70 - 4-[2-(5-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1-benzoxepin-5-yl)éthyl]-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluorométhanesulfonate



$C_{18}H_{19}F_3O_6S$
M = 420,40 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **67** (42,0 mg, 100 µmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (2 mL) est ajouté à 0°C de l'acide triflique (26,0 µL, 300 µmol, 3 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

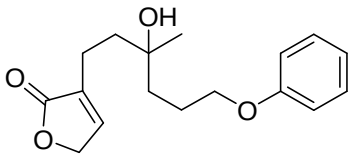
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (25 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (40 mL) et de la saumure (30 mL), puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées

et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur couche mince préparative (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (7:3)) pour donner le produit **70** (22,0 mg, 52%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,68 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,24 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 7,14 (td, J_1=7,5 Hz, J_2=2,1 Hz, 1H) ; 7,04 (td, J_1=7,5 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 6,98 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 4,75 (s, 2H) ; 4,32 (dt, J_1=12,0 Hz, J_2=3,0 Hz, 1H) ; 3,59 (td, J_1=11,4 Hz, J_2=2,4 Hz, 1H) ; 2,43-2,19 (m, 3H) ; 2,0-1,99 (m, 1H) ; 1,92-1,64 (m, 4H) ; 1,42 (s, 3H).

71 - 3-(3-hydroxy-3-méthyl-6-phénoxyhexyl)furan-2(5*H*)-one



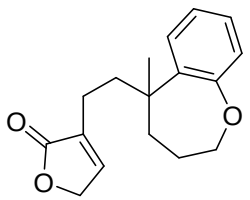
$C_{17}H_{22}O_4$
M = 290,35 g/mol
Huile incolore

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,31- 7,23 (m, 2H) ; 7,12 (quint, J=1,8 Hz, 1H) ; 6,97-6,87 (m, 3H) ; 4,77 (q, J=2,0 Hz, 2H) ; 3,99 (t, J=6,0 Hz, 2H) ; 2,46-2,36 (m, 2H) ; 1,93-1,64 (m, 6H) ; 1,26 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,4 ; 158,8 ; 144,1 ; 134,4 ; 129,4 ; 120,7 ; 114,5 ; 71,9 ; 70,2 ; 68,0 ; 39,3 ; 38,4 ; 26,6 ; 23,9 ; 20,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 3463 ; 2933 ; 1751 ; 1600 ; 1497 ; 1247 ; 1080 ; 1053 ; 1039 ; 758.

72 - 3-[2-(5-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1-benzoxépin-5-yl)éthyl]furan-2(5*H*)-one



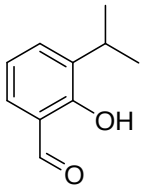
$C_{17}H_{20}O_3$
M = 272,34 g/mol
Huile incolore

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,26 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=2,0 Hz, 1H) ; 7,14 (td, J_1=7,4 Hz, J_2=2,2 Hz, 1H) ; 7,04 (td, J_1=7,2 Hz, J_2=2,0 Hz, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 6,95 (dd, J_1=7,6 Hz, J_2=1,6 Hz, 1H) ; 4,68 (sl, 2H) ; 4,38-4,28 (m, 1H) ; 3,60 (td, J_1=11,4 Hz, J_2=2,2 Hz, 1H) ; 2,32-2,23 (m, 3H) ; 1,95-1,65 (m, 5H) ; 1,42 (s, 3H).

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2932 ; 1756 ; 1486 ; 1442 ; 1228 ; 1201 ; 1082 ; 1012 ; 765 ; 754.

SM (ES, m/z) : 273 $[M+1]^+$.

73 - 2-hydroxy-3-isopropylbenzaldéhyde



$C_{10}H_{12}O_2$
M = 164,2 g/mol
Huile jaune clair

A une suspension de chlorure de magnésium anhydre (1,43 g, 15,0 mmol, 1,5 éq.) dans de l'acétonitrile anhydre (50 mL) sont ajoutées une solution de 2-isopropylphénol (1,36 g, 10,0 mmol, 1éq.) dans de l'acétonitrile anhydre (10 mL), de la triéthylamine (5,20 mL, 37,5 mmol, 3,8 éq.) et du paraformaldéhyde (2,03 g, 67,5 mmol, 6,8 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 0,5 N d'acide chlorhydrique (200 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (2*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec de la saumure (100 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/toluène (8:2)) pour donner le produit **73** (1,24 g, 75%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,52 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (8:2)).

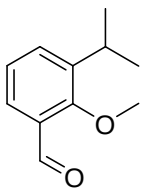
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 11,37 (s, 1H) ; 9,89 (s, 1H) ; 7,47 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,6 Hz, 1H) ; 7,39 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 6,99 (t, J=7,5 Hz, 1H) ; 3,38 (hept, J=6,8 Hz, 1H) ; 1,25 (d, J=6,8 Hz, 6 H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 197,0 ; 159,3 ; 137,1 ; 133,7 ; 131,4 ; 120,2 ; 119,7 ; 26,3 ; 22,3.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2964 ; 1659 ; 1616 ; 1439 ; 1309 ; 1219 ; 754 ; 698.

SM (ES, m/z) : 165 $[M+H]^+$.

74 - 3-isopropyl-2-méthoxybenzaldéhyde



$C_{11}H_{14}O_2$
M = 178,23 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **73** (1,05 g, 6,38 mmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (30 mL) sont ajoutés à 0°C du carbonate de potassium (1,32 g, 9,57 mmol, 1,5 éq.) en 1 portion puis de l'iodure de méthyle (477 µL, 7,66 mmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (200 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (2*80 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec de la saumure (80 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec

sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **74** (1,10 g, 97%) est obtenu sous forme d'une huile jaune clair.

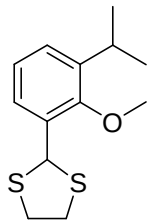
CCM : R_f = 0,46 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 10,38 (d, *J*=0,6 Hz, 1H) ; 7,68 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,6 Hz, 1H) ; 7,53 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 7,22 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 3,90 (s, 3H) ; 3,39 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 1,26 (d, *J*=6,9 Hz, 6 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 190,4 ; 160,7 ; 143,1 ; 133,4 ; 129,3 ; 126,7 ; 124,9 ; 64,8 ; 26,0 ; 23,7.

SM (ES, m/z) : 179 $[M+H]^+$.

75 - 2-(1,3-dithiolan-2-yl)-6-isopropylphényle méthyle éther



$C_{13}H_{18}OS_2$
M = 254,41 g/mol
Huile incolore

A une solution de **74** (328 mg, 1,84 mmol, 1 éq.) dans du toluène anhydre (4 mL) sont ajoutés de l'acide acétique (2 mL), de l'éthane dithiol (169 µL, 2,02 mmol, 1,1 éq.) et un complexe (1:1) de trifluorure de bore et d'éther (254 µL, 2,02 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'éther (30 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2*30 mL), de l'eau (2*30 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **75** (313 mg, 67%) sous forme d'une huile incolore.

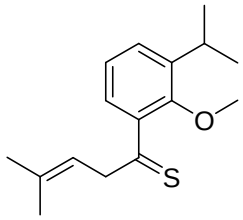
CCM : R_f = 0,64 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,63 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=2,2 Hz, 1H) ; 7,19 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=2,2 Hz, 1H) ; 7,12 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 6,10 (s, 1H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,59-3,48 (m, 2H) ; 3,43-3,33 (m, 2H) ; 3,32 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 1,24 (d, *J*=6,9 Hz, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 154,9 ; 141,7 ; 133,3 ; 126,9 ; 126,4 ; 124,8 ; 62,7 ; 49,2 ; 40,1 ; 26,3 ; 23,9.

SM (ES, m/z) : 254 $[M]^+$.

76 - 1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-4-méthylpent-3-ène-1-thione



$C_{16}H_{22}OS$
M = 262,41 g/mol
Huile rouge

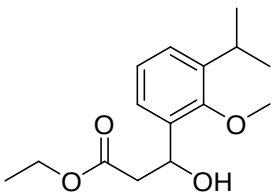
A une solution de **75** (100 mg, 393 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (1,5 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,5 M dans l'hexane de *n*-butyllithium (275 µL, 413 µmol, 1,05 éq.). Après agitation du mélange à -78°C pendant 30 min (coloration rouge), du bromure de 3,3-diméthylallyle (55,0 µL, 472 µmol, 1,5 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 3h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (20 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)) pour donner le produit **76** sous forme d'une huile rouge.

CCM : R_f = 0,30 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,31 (dd, J_1=7,9 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 7,23 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 7,08 (t, J=7,5 Hz, 1H) ; 5,40-5,34 (m, 1H) ; 4,99 (d, J=7,9 Hz, 2H) ; 3,74 (s, 3H) ; 3,38 (hept, J=6,8 Hz, 1H) ; 1,77 (s, 3H) , 1,75 (s, 3H) ; 1,25 (d, J=7,2 Hz, 6H)

77 - éthyl 3-hydroxy-3-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)propanoate



$C_{15}H_{22}O_4$
M = 266,33 g/mol
Huile incolore

A une solution de diisopropylamine (2,45 mL, 17,4 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,5 M dans l'hexane de *n*-butyllithium (11,6 mL, 17,4 mmol, 1 éq.). Après agitation du mélange à -78°C pendant 1 h, une solution d'acétate d'éthyle (1,45 mL, 14,8 mmol, 0,85 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (7 mL) est ajoutée. Après agitation à -78°C pendant 1 h, une solution de **74** (3,11 g, 17,4 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (7 mL) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 2 h.

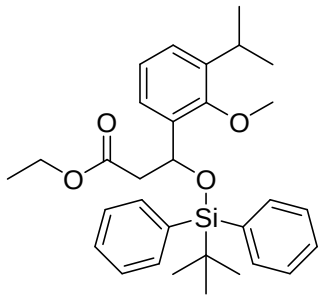
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (250 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*80 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (85:15)) pour donner le produit **77** (3,33 g, 84%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,56 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,31 (dd, J_1=7,1 Hz, J_2=2,0, 1H) ; 7,22 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=2,2 Hz, 1H) ; 7,12 (t, J=7,6 Hz, 1H) ; 5,42 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=4,9, 1H) ; 4,19 (q, J=7,3 Hz, 2H) ; 3,78 (s, 3H) ; 3,31 (hept, J=6,8 Hz, 1H) ; 3,19 (sl, 1H) ; 2,77-2,72 (m, 2H) ; 1,29-1,89 (m, 9H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172,8 ; 154,1 ; 141,9 ; 135,2 ; 126,3 ; 124,7 ; 124,1 ; 65,5 ; 62,3 ; 60,7 ; 42,3 ; 26,1 ; 24,1 ; 23,7 ; 14,1.

78 - éthyl 3-{[*tert*-butyl(diphényl)silyl]oxy}-3-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)propanoate



$C_{31}H_{40}O_4Si$
M = 504,73 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **77** (3,00 g, 11,3 mmol, 1 éq.) et d'imidazole (2,31 g, 33,9 mmol, 3 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (25 mL) est ajouté du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilane (5,79 ml, 22,6 mmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

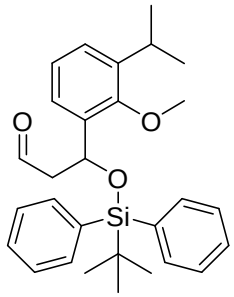
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (200 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*70 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (200 mL) et de la saumure (100 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/Et_2O (9:1)) pour donner le produit **78** (3,50 g, 61%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,74 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,67-7,63 (m, 2H) ; 7,51-7,48 (m, 2H) ; 7,43-7,35 (m, 5H) ; 7,25-7,19 (m, 2H) ; 7,12 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 7,05 (t, J=7,5 Hz, 1H) ; 5,51 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=4,1 Hz, 1H) ; 3,99-3,80 (m, 2H) ; 3,27 (s, 3H) ; 3,17 (hept, J=6,9 Hz, 1H) ; 2,80 (dd, J_1=14,3 Hz, J_2=7,8 Hz, 1H) ; 2,62 (dd, J_1=14,6 Hz, J_2=4,4 Hz, 1H) ; 1,15 (d, J=6,8 Hz, 3H) ; 1,14 (d, J=6,8 Hz, 3H) ; 1,10 (t, J=7,2 Hz, 3H) ; 1,03 (s, 9H).

SM (ES, m/z) : 447 $[M\text{-}tBu]^+$.

79 - 3-{[*tert*-butyl(diphényl)silyl]oxy}-3-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)propanal



$C_{29}H_{36}O_3Si$
M = 460,68 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **78** (3,50 g, 6,93 mmol, 1 éq.) dans du toluène anhydre (30 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1 M dans le toluène d'hydrure de diisobutylaluminium (13,9 mL, 13,9 mmol, 2,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 2 h.

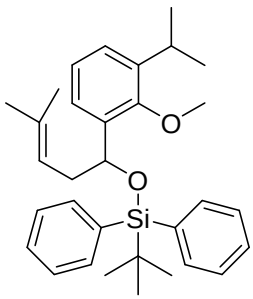
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur un mélange d'acétate d'éthyle (50 mL) et d'une solution aqueuse à 1 M de ditartrate de potassium et sodium (sel de Rochelle) (200 mL). Le mélange est agité pendant 1 h, décanté puis la phase aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle (2*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (100 mL) et de la saumure (100 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/Et_2O (9:1)) pour donner le produit **79** (2,62 g, 82%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,69 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 9,59 (t, *J*=2,8 Hz, 1H) ; 7,73 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=1,6 Hz, 2H) ; 7,58 (dd, J_1=7,2 Hz, J_2=2,2 Hz, 1H) ; 7,52-7,34 (m, 6H) ; 7,28-7,14 (m, 4H) ; 5,50-5,47 (m, 1H) ; 3,33 (s, 3H) ; 3,21 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,79 (ddd, J_1=15,6 Hz, J_2=5,9 Hz, J_3=3,1 Hz, 1H) ; 2,63 (ddd, J_1=15,6 Hz, J_2=5,0 Hz, J_3=2,8 Hz, 1H) ; 1,23 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 1,19 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 1,11 (s, 9H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 201,6 ; 153,1 ; 141,7 ; 136,1 ; 135,9 ; 133,3 ; 133,0 ; 129,9 ; 129,6 ; 127,7 ; 127,4 ; 126,1 ; 124,7 ; 124,6 ; 66,6 ; 61,2 ; 52,6 ; 26,9 ; 26,0 ; 24,0 ; 23,7 ; 19,3.

80 - *tert*-butyl{[1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-4-méthylpent-3-én-1-yl]oxy}diphénylsilane



$C_{32}H_{42}O_2Si$
M = 486,76 g/mol
Huile incolore

A une suspension de d'iodure d'isopropyltriphénylphosphonium (2,44 g, 5,65 mmol, 1,05 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,5 M dans l'hexane de *n*-butyllithium (3,95 mL, 5,92 mmol, 1,1 éq.) au goutte-à-goutte (coloration orange). Après agitation du mélange à -78°C pendant 30 min, une solution de **79** (2,48 g, 5,38 mmol, 1 éq.) dans du

tétrahydrofurane anhydre (8 mL) est ajoutée. Après agitation à -78°C pendant 15 min, le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (200 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (100 mL) et de la saumure (100 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (85:15)) pour donner le produit **80** (766 mg, 29%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,50 (SiO_2, cyclohexane/ CH_2Cl_2 (8:2)).

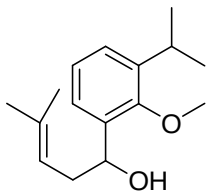
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,73-7,68 (m, 2H) ; 7,50-7,07 (m, 11H) ; 5,08-5,00 (m, 2H) ; 3,27 (s, 3H) ; 3,16 (hept, *J*=6,8 Hz, 1H) ; 2,47-2,27 (m, 2H) ; 1,54 (s, 3H) ; 1,33 (s, 3H) ; 1,18 (d, *J*=6,8 Hz, 3H) ; 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H) ; 1,05 (s, 9H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 153,6 ; 141,0 ; 137,9 ; 136,1 ; 136,0 ; 134,4 ; 134,0 ; 133,2 ; 129,4 ; 129,2 ; 127,3 ; 127,1 ; 125,3 ; 125,0 ; 124,1 ; 120,7 ; 70,0 ; 61,3 ; 38,4 ; 27,0 ; 26,1 ; 25,7 ; 24,0 ; 23,8 ; 19,3 ; 17,5.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2963 ; 2931 ; 2859 ; 1461 ; 1428 ; 1112 ; 1076 ; 1011 ; 822 ; 801 ; 740 ; 703 ; 506.

SM (ES, m/z) : 487 $[M+1]^+$.

81 - 1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-4-méthylpent-3-én-1-ol



$C_{16}H_{24}O_2$
M = 248,36 g/mol
Huile incolore

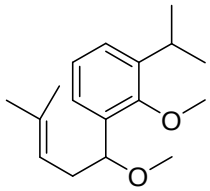
A une solution de **80** (1,45 g, 2,98 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (12 mL) est ajoutée une solution à 1 M dans le tétrahydrofurane de fluorure de tétrabutylammonium (4,47 mL, 4,47 mmol, 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h.

Le brut réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1) puis (8:2)) pour donner le produit **81** (636 mg, 86%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,41 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,29 (dd, J_1=7,2 Hz, J_2=2,2 Hz, 1H) ; 7,21 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=2,2 Hz, 1H) ; 7,17 (t, *J*=7,4 Hz, 1H) ; 5,30-5,21 (m, 1H) ; 5,00 (t, *J*=6,4 Hz, 1H) ; 3,78 (s, 3H) ; 3,32 (hept, *J*=7,0 Hz, 1H) ; 2,48 (t, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 2,20 (sl, 1H) ; 1,74 (d, *J*=1,0 Hz, 3H) ; 1,65 (s, 3H) ; 1,24 (d, *J*=7,0 Hz, 3H) ; 1,23 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

82 - 1-isopropyl-2-méthoxy-3-(1-méthoxy-4-méthylpent-3-én-1-yl)benzène



$C_{17}H_{26}O_2$
M = 262,39 g/mol
Huile incolore

A une suspension d'hydrure de sodium (dispersion à 60% dans l'huile) (130 mg, 3,26 mmol, 2 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (5,0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de **81** (405 mg, 1,63 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (2,0 mL). Après agitation du mélange à 0°C pendant 30 min, de l'iodure de méthyle (305 µL, 4,89 mmol, 3 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

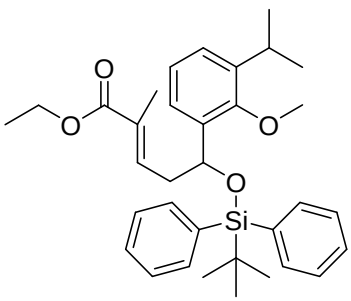
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (50 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), de l'eau (50 mL) et de la saumure (40 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (8:2) puis (7:3)) pour donner le produit **82** (406 mg, 95%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,71 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,25 (dd, J_1=7,2 Hz, J_2=2,1 Hz, 1H) ; 7,20 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=2,1 Hz, 1H) ; 7,13 (t, J=7,2 Hz, 1H) ; 5,25-5,20 (m, 1H) ; 4,56 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=5,4 Hz, 1H) ; 3,75 (s, 3H) ; 3,28 (hept, J=6,9 Hz, 1H) ; 3,24 (s, 3H) ; 3,53-3,35 (m, 2H) ; 1,68 (d, J=1,2 Hz, 3H) ; 1,53 (s, 3H) ; 1,26 (d, J=7,2 Hz, 3H) ; 1,24 (d, J=7,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 155,0 ; 141,1 ; 134,6 ; 132,9 ; 125,3 ; 124,2 (2 –CH) ; 120,3 ; 77,5 ; 61,7 ; 56,3 ; 35,8 ; 25,8 ; 25,3 ; 23,7 ; 23,4 ; 17,4.

83 - (2*E*)-5-{[*tert*-butyl(diphényl)silyl]oxy}-5-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-2-méthylpent-2-énoate d'éthyle



$C_{34}H_{44}O_4Si$
M = 544,8 g/mol
Huile jaune

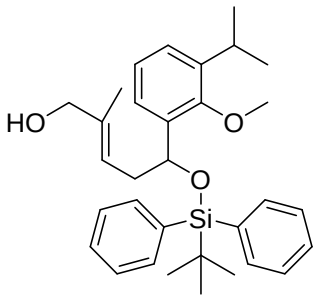
A une solution de **79** (808 mg, 1,75 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (8,0 mL) est ajouté du 1-carbéthoxyéthylidène triphénylphosphorane (761 mg, 2,10 mmol, 1,2 éq.) en 1 portion. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le brut réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est partiellement purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant :

cyclohexane/CH_2Cl_2 (7:3)) pour donner le produit brut **83** sous forme d'une huile jaune, engagé sans purification complémentaire dans l'étape suivante.

CCM : R_f = 0,42 (SiO_2, cyclohexane/ CH_2Cl_2 (7:3)).

84 - (2*E*)-5-{[*tert*-butyl(diphényl)silyl]oxy}-5-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-2-méthylpent-2-én-1-ol



$C_{32}H_{42}O_3Si$
M = 502,76 g/mol
Huile incolore

A une solution de **83** (1,75 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane anhydre (6 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1 M dans le toluène d'hydrure de diisobutylaluminium (5,25 mL, 5,25 mmol, 3 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 min.

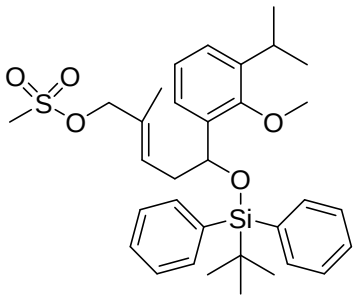
L'excès d'hydrure est détruit à –78°C avec une solution aqueuse à 1 M de ditartrate de sodium et potassium (sel de Rochelle) (jusqu'à la fin du dégagement gazeux). Le mélange est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 M de sel de Rochelle (100 mL) puis agité à température ambiante pendant 30 min. Le produit brut est ensuite extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (100 mL) et de la saumure (100 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/Et_2O (75:25)) pour donner le produit **84** (529 mg, 60% sur 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,63 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,75-7,71 (m, 2H) ; 7,55-7,51 (m, 1H) ; 7,46-7,13 (m, 10 H) ; 5,21 (t, *J*=7,6 Hz, 1H) ; 5,07 (t, *J*=6,2 Hz, 1H) ; 3,75 (s, 2H) ; 3,26 (s, 3H) ; 3,15 (hept, *J*=6,8 Hz, 1H) ; 2,54-2,25 (m, 2H) ; 1,43 (s, 1H) ; 1,32 (s, 3H) ; 1,20 (d, *J*=6,8 Hz, 3H) ; 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H) ; 1,05 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 153,5 ; 141,3 ; 137,7 ; 136,8 ; 136,1 (2 –CH) ; 134,4 ; 133,8 ; 129,7 ; 129,6 ; 127,6 ; 127,4 ; 125,4 ; 125,3 ; 124,5 ; 122,3 ; 69,9 ; 69,0 ; 61,4 ; 38,3 ; 27,1 ; 26,2 ; 24,3 ; 23,9 ; 19,4 ; 13,6.

85 - (2*E*)-5-{[*tert*-butyl(diphényl)silyl]oxy}-5-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-2-méthylpent-2-én-1-yl méthanesulfonate



$C_{33}H_{44}O_5SSi$
M = 580,85 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **84** (300 mg, 596 µmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (2,5 mL) sont ajoutés à 0°C de la N,N-diisopropyléthylamine (124 µL, 896 µmol, 1,5 éq.) et du chlorure de mésyle (55,0 µL, 716 µmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

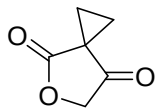
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (25 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (8:2)) pour donner le produit **85** (177 mg, 51%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,77 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,72-7,69 (m, 2H) ; 7,49-7,29 (m, 7H) ; 7,30-7,08 (m, 4H) ; 5,39 (t, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 5,11 (t, *J*=5,4 Hz, 1H) ; 3,82 (s, 2H) ; 3,28 (s, 3H) ; 3,17 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,49-2,30 (m, 2H) ; 1,54 (s, 3H) ; 1,43 (s, 3H) ; 1,19 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 1,15 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 1,05 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 153,6 ; 141,3 ; 137,4 ; 136,2 (2 –CH) ; 134,3 ; 133,8 ; 133,4 ; 129,8 ; 129,6 ; 127,6 ; 127,4 ; 127,0 ; 125,5 ; 125,3 ; 124,4 ; 76,7 ; 69,6 ; 61,5 ; 52,5 ; 38,3 ; 27,2 ; 26,3 ; 24,2 ; 23,9 ; 19,5 ; 14,0.

86 - 5-oxaspiro[2.4]heptane-4,7-dione



$C_6H_6O_3$
M = 126,11 g/mol
Solide blanc

Première méthode:

A une suspension de **108** (4,00 g, 25,6 mmol, 1 éq.) dans un mélange d'acétonitrile (130 mL) et d'eau (25 mL) sont ajoutés de l'acide trifluoroacétique (7,86 mL, 102 mmol, 4 éq.) et **111** (22,0 g, 51,2 mmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 6 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (500 mL) et le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*150 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite.

Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (4,5:5:0,5)) pour donner le produit **86** (1,02 g, 32%) sous forme d'une solide blanc.

Deuxième méthode:

A une suspension de carbonate de potassium (401 mg, 2,90 mmol, 1,2 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (25 mL) à 0°C est ajoutée une solution de **107** (500 mg, 2,42 mmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (5 mL) au goutte-à-goutte lent. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution à 1 N d'acide chlorhydrique (300 mL) et le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*60 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure puis séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (4,5:5:0,5)) pour donner le produit **86** (105 mg, 34%) sous forme d'une solide blanc.

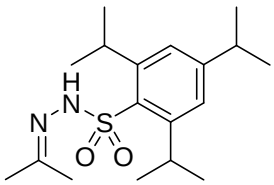
CCM : R_f = 0,32 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (4:5:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,76 (s, 2H) ; 1,96-1,84 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 205,4 ; 174,9 ; 73,3 ; 28,0 ; 23,7.

SM (IC, NH_3, m/z) : 126 $[M]^+$.

87 - 2,4,6-triisopropyl-*N*'-(1-méthyléthylidène)benzènesulfonohydrazide



$C_{18}H_{30}N_2O_2S$
M = 338,51 g/mol
Solide blanc

A une solution de chlorure de 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonyle (5,00 g, 16,5 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 mL) à 0°C est ajoutée au goutte-à-goutte de l'hydrazone monohydratée (1,60 mL, 33,0 mmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 3 h.

Il est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (80 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (100 mL), avec de la saumure (3*50 mL), puis est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et concentrée sous pression réduite.

Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le brut réactionnel est dissout dans de l'acétone anhydre (15 mL) et agité à température ambiante pendant 12 h. Le produit précipite au fur et à mesure de sa formation.

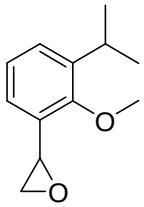
Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite puis le solide obtenu est purifié par recristallisation dans un mélange méthanol/eau. Le solide cristallisé est filtré, lavé avec de l'hexane (2*25 mL) puis séché pour obtenir le produit **87** (3,49 g, 69%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 147 – 148°C.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,17 (s, 2H) ; 4,22 (hept, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 2,90 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 1,97 (s, 3H) ; 1,83 (s, 3H) ; 1,27 (d, *J*=6,6 Hz, 12H) ; 1,25 (d, *J*=6,9 Hz, 6H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 153,9 ; 153,1 ; 151,4 ; 131,6 ; 123,8 ; 34,2 ; 29,9 ; 25,4 ; 24,9 ; 23,6 ; 16,7.

88 - 2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)oxirane



$C_{12}H_{16}O_2$
M = 192,25 g/mol
Huile incolore

A une solution de **74** (5,00 g, 28,1 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (100 mL) sont ajoutés à -78°C du chloroiodométhane (2,25 mL, 30,9 mmol, 1,1 éq.) puis une solution à 1,5 M dans l'éther du complexe méthyllitium/bromure de lithium (19,7 mL, 29,5 mmol, 1,05 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 15 min puis est laissé lentement revenir à température ambiante et agité pendant 12 h.

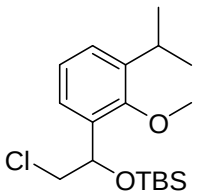
Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (400 mL) puis le produit brut est extrait avec de l'éther (2*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (200 mL) et de la saumure (100 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/Et_2O (9:1)) pour donner le produit **88** (4,22 g, 78%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,20 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,22 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,6 Hz, 1H) ; 7,09 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 6,98 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 4,19 (dd, J_1=4,1 Hz, J_2=2,8 Hz, 1H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,36 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 3,18 (dd, J_1=5,6 Hz, J_2=4,1 Hz, 1H) ; 2,78 (dd, J_1=5,6 Hz, J_2=2,82 Hz, 1H) ; 1,24 (d, *J*=7,2 Hz, 6 H)

SM (IC, NH_3, m/z) : 193 $[M+1]^+$.

89 - *tert*-butyl[2-chloro-1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthoxy]diméthylsilane



$C_{18}H_{31}ClO_2Si$
M = 342,98 g/mol
Huile incolore

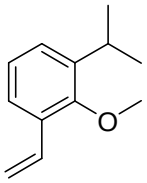
Dans un ballon sous argon sont placés **88** (100 mg, 520 µmol, 1 éq.), du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (82,0 mg, 546 µmol, 1,05 éq.) et de la triphénylphosphine (55,0 mg, 208 µmol, 0,4 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 100°C pendant 12 h.

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/toluène (9:1)) pour donner le produit **89** (95,0 mg, 53%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,18 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,31 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 7,23 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 7,13 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 5,37 (t, *J*=6,5 Hz, 1H) ; 3,99 (t, *J*=6,5 Hz, 2H) ; 3,80 (s, 3H), 3,32 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H) ; 1,25 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 1,21 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 0,83 (s, 9H) ; 0,04 (s, 3H) ; -0,01 (s, 3H).

90 - 2-isopropyl-6-vinylphényle méthyle éther



$C_{12}H_{16}O$
M = 176,25 g/mol
Huile incolore

A une suspension d'iodure de triphénylphosphonium méthyle (4,79 g, 11,8 mmol, 1,4 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 mL) est ajoutée une solution à 2 M dans le tétrahydrofurane de NaHMDS (6,74 mL, 13,5 mmol, 1,6 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 h (mélange limpide). Une solution de **74** (1,50 g, 8,42 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 mL) est ajoutée à -78°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

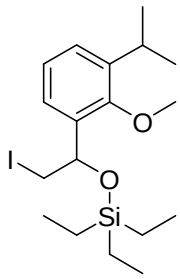
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (300 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)) pour donner le produit **90** (1,18 g, 80%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,36 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,8 Hz, 1H) ; 7,19 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=1,8 Hz, 1H) ; 7,08 (t, *J*=7,8 Hz, 1H) ; 7,02 (dd, J_1=17,4 Hz, J_2=10,8 Hz, 1H) ; 5,74 (dd, J_1=17,7 Hz, J_2=1,2 Hz, 1H) ; 5,30 (dd, J_1=11,1 Hz, J_2=1,2 Hz, 1H) ; 3,73 (s, 3H) ; 3,35 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 1,23 (d, *J*=6,9 Hz, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 155,0 ; 142,0 ; 132,1 ; 131,0 ; 126,2 ; 124,3 ; 123,9 ; 114,7 ; 61,9 ; 26,3 ; 23,8.

SM (ES, m/z) : 176 $[M]^+$.

91 - triéthyl[2-iodo-1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthoxy]silane



$C_{18}H_{31}IO_2Si$
M = 434,43 g/mol
Huile incolore

Première méthode:

A une solution de **88** (100 mg, 520 µmol, 1 éq.) et de triphénylphosphine (55 mg, 208 µmol, 0,4 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (1 mL) est ajouté à -50°C **169** (98,0 µL, 546 µmol, 1,05 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à -50 °C pendant 15 min.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (20 mL) et la phase organique est lavée avec de la saumure (2*10 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/toluène (9:1)) pour donner le produit **91** (113 mg, 50%) sous forme d'une huile jaune clair.

Deuxième méthode:

A une solution de **92** (100 mg, 312 µmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (1,3 mL) sont ajoutés de l'imidazole (64,0 mg, 936 µmol, 3 éq.), de la 4-diméthylaminopyridine (4,0 mg, 31,0 µmol, 0,1 éq.) et du chlorure de triéthylsilane (132 µL, 780 µmol, 2,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

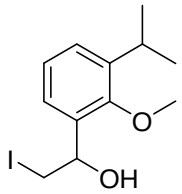
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (40 mL) puis le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (40 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane) pour donner le produit **91** (126 mg, 93%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,85 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,32 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 7,22 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 7,11 (t, J=7,5 Hz, 1H) ; 5,14 (dd, J_1=8,3 Hz, J_2=3,0 Hz, 1H) ; 3,78 (s, 3H) ; 3,48 (dd, J_1=10,2 Hz, J_2=3,4 Hz, 1H) ; 3,35-3,25 (m, 2H) ; 1,24 (d, J=7,1 Hz, 3H) ; 1,23 (d, J=6,8 Hz, 3H) ; 0,92 (t, J=8,3 Hz, 9H) ; 0,66-0,57 (m, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 153,8 ; 141,7 ; 135,9 ; 126,4 ; 124,5 (2 –CH); 69,8 ; 62,1 ; 26,2 ; 23,9 ; 14,7 ; 6,8 ; 4,8.

92 - 2-iodo-1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthanol



$C_{12}H_{17}IO_2$
M = 320,17 g/mol
Huile incolore

A une solution de **74** (100 mg, 561 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (2,2 mL) sont ajoutés à -78°C du diiodométhane (68,0 µL, 842 µmol, 1,5 éq.) puis une solution à 1,5 M dans l'éther du complexe méthyllitium/bromure de lithium (747 µL, 1,12 mmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h.

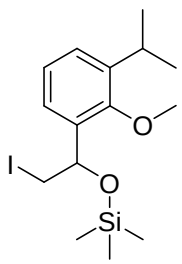
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (30 mL) puis le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (40 mL) et de la saumure (40 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/Et_2O (9:1 puis 8:2)) pour donner le produit **92** (140 mg, 78%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,30 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,34-7,26 (m, 2H) ; 7,16 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 5,15 (td, J_1=9,2 Hz, J_2=3,6 Hz, 1H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,61 (dd, J_1=10,1 Hz, J_2=3,3 Hz, 1H) ; 3,43 (dd, J_1=10,2 Hz, J_2=9,1 Hz, 1H) ; 3,33 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,74 (d, *J*=4,1 Hz, 1H) ; 1,28 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H) ; 1,24 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 154,3 ; 142,1 ; 133,8 ; 127,0 ; 124,8 ; 123,8 ; 69,6 ; 62,3 ; 26,1 ; 24,1 ; 23,7 ; 14,8.

93 - [2-iodo-1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthoxy](triméthyl)silane



$C_{15}H_{25}IO_2Si$
M = 392,35 g/mol
Huile incolore

A une solution de **92** (140 mg, 437 µmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (2 mL) sont ajoutés de l'imidazole (89,0 mg, 1,31 mmol, 3 éq.), de la 4-diméthylaminopyridine (5,0 mg, 44,0 µmol, 0,1 éq.) et du chlorure de triméthylsilane (138 µL, 1,09 mmol, 2,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (50 mL) puis le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (40 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur

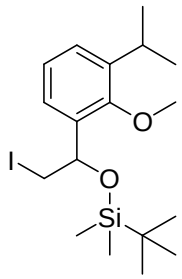
colonne (gel de silice ; éluant : pentane) pour donner le produit **94** (37 mg, 22%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,80 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,31 (dd, J_1=7,1 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 7,22 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 7,11 (t, J=7,5 Hz, 1H) ; 5,12 (dd, J_1=9,0 Hz, J_2=3,0 Hz, 1H) ; 3,78 (s, 3H) ; 3,50 (dd, J_1=10,2 Hz, J_2=3,0 Hz, 1H) ; 3,34-3,22 (m, 2H) ; 1,25 (d, J=6,8 Hz, 3H) ; 1,22 (d, J=6,8 Hz, 3H) ; 0,12 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 153,9 ; 141,8 ; 135,6 ; 126,5 ; 124,6 ; 124,3 ; 70,5 ; 62,0 ; 29,7 ; 26,2 ; 24,0 ; 23,8 ; 14,5 ; 0,16.

94 - *tert*-butyl[2-iodo-1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthoxy]diméthylsilane



$C_{18}H_{31}IO_2Si$
M = 434,43 g/mol
Huile incolore

A une solution de **92** (500 mg, 1,56 mmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (6 mL) sont ajoutés de l'imidazole (319 mg, 4,68 mmol, 3 éq.), de la 4-diméthylaminopyridine (20,0 mg, 160 µmol, 0,1 éq.) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (588 mg, 3,90 mmol, 2,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

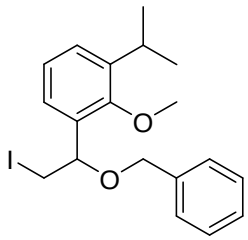
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlohydrique (50 mL) puis le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*20mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (40 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane) pour donner le produit **94** (614 mg, 91%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,81 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,30 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 7,20 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 7,11 (t, J=7,5 Hz, 1H) ; 5,11 (dd, J_1=8,7 Hz, J_2=3,1 Hz, 1H) ; 3,76 (s, 3H) ; 3,45 (dd, J_1=10,0 Hz, J_2=2,8 Hz, 1H) ; 3,30 (dd, J_1=10,0 Hz, J_2=8,7 Hz, 1H) ; 3,28 (hept, J=6,8 Hz, 1H) ; 1,24 (d, J=6,8 Hz, 3 H) ; 1,22 (d, J=6,9 Hz, 3 H) ; 0,91 (s, 9H) ; 0,16 (s, 3H) ; -0,10 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 153,8 ; 141,7 ; 135,8 ; 126,4 ; 124,6 ; 124,5 ; 69,9 ; 62,1 ; 26,2 ; 25,9 ; 24,0 ; 23,9 ; 18,3 ; 14,9 ; -4,7 ; -4,8.

95 - 1-[1-(benzyloxy)-2-iodoéthyl]-3-isopropyl-2-méthoxybenzène



$C_{19}H_{23}IO_2$
M = 410,29 g/mol
Huile jaune clair

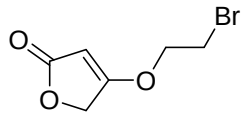
A une solution de **92** (50 mg, 156 µmol, 1 éq.) et de 2,2,2-trichloroacétimidate de benzyle (58,0 µL, 312 µmol, 2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (0,8 mL) est ajouté à 0°C du triflate de triméthylsilane (3,0 µL, 16,0 µmol, 0,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (20 mL) et la phase organique est lavée avec de l'eau (20 mL), de la saumure (20 mL) puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane/CH_2Cl_2 (8:2)) pour donner le produit **95** (16 mg, 25%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,76 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,43-7,06 (m, 8H) ; 4,86 (dd, J_1=9,0 Hz, J_2=3,4 Hz, 1H) ; 4,56 (d, J=11,7 Hz, 1H) ; 4,43 (d, J=11,7 Hz, 1H) ; 3,71 (s, 3H) ; 3,47 (dd, J_1=10,5 Hz, J_2=3,8 Hz, 1H) ; 3,41-3,27 (m, 2H) ; 1,28 (d, J=7,1 Hz, 3H) ; 1,23 (d, J=6,8 Hz, 3H).

96 - 4-(2-bromoéthoxy)furan-2(5*H*)-one



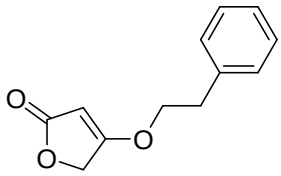
$C_6H_7BrO_3$
M = 207,02 g/mol
Huile jaune clair

A une solution d'acide tétronique (200 mg, 2,00 mmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (6 mL) sont ajoutés du 1,2-dibromoéthane (190 µL, 2,20 mmol, 1,1 éq.), de l'iodure de tétrabutylammonium (74 mg, 0,200 mmol, 0,1 éq.) et du carbonate de potassium (691 mg, 5,00 mmol, 2,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 48h.

Le solvant est distillé sous le vide de la pompe à palette (P = 1 mbar, T = 50°C, montage : hieckman). Le solide obtenu est trituré dans du dichlorométhane, puis le surnageant est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (1:1)) pour donner le produit **96** sous forme d'une huile jaune clair.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,11 (t, J=1,2 Hz, 1H) ; 4,65 (d, J=1,0 Hz, 2H) ; 4,34 (q, J=5,9 Hz, 2H), 3,61 (t, J=6,1 Hz, 2H).

97 - 4-(2-phényléthoxy)furan-2(5*H*)-one



$C_{12}H_{12}O_3$
M = 204,22 g/mol
Huile incolore

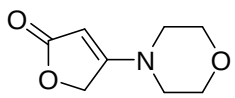
A une suspension d'hydrure de sodium (dispersion à 60% dans l'huile) (220 mg, 5,50 mmol, 1,1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (25 mL) est ajouté de l'acide tétronique (500 mg, 5,00 mmol, 1 éq.) en 1 portion à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 30 min puis du bromure de 2-phényléthane (683 µL, 5,00 mmol, 1 éq.) est ajouté au goutte-à-goutte à 0°C puis on agite à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse à 5% d'acide chlorhydrique (200 mL) et le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (2*100 mL), de la saumure (50 mL), séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (7:3)) pour donner le produit **97** (381 mg, 37%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,37-7,22 (m, 5H) ; 5,08 (t, *J*=1,1 Hz, 1H) ; 4,61 (d, *J*=0,9 Hz, 2H) ; 4,25 (t, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 3,10 (t, *J*=6,9 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 179,1 ; 173,3 ; 136,5 ;128,7 ; 128,6 ; 126,9 ; 88,9 ; 73,0 ; 67,7 ; 34,8.

98 - 4-morpholin-4-ylfuran-2(5*H*)-one



$C_8H_{11}NO_3$
M = 169,18 g/mol
Huile jaune clair

A une suspension d'acide tétronique (1,00 g, 10,0 mmol, 1 éq.) et de morpholine (915 mg, 10,5 mmol, 1,05 éq.) dans du benzène (20 mL) est ajouté de l'acide *para* toluène sulfonique (190 mg, 1,00 mmol, 0,1 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 48 h.

Une huile plus dense et non miscible avec le solvant s'est formée. L'huile contenant le produit désiré est séparée du surnageant puis purifiée par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5) puis (8:1,5:0,5)) pour donner le produit **98** (640 mg, 38%) sous forme d'une huile jaune clair.

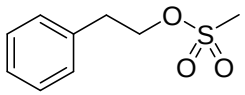
CCM : R_f = 0,11 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (8:1,5:0,5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) 3,36 (s, 2H) ; 3,22 (s, 1H) ; 2,21 (t, *J*=4,7 Hz, 4H) ; 1,75 (t, *J*=4,9 Hz, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) 179,4 ; 171,9 ; 81,6 ; 68,9 ; 67,2 ; 48,5.

SM (IC, NH_3, m/z) : 169 $[M]^+$.

99 - 2-phenylethyl méthanesulfonate



$C_9H_{12}O_3S$
M = 200,25 g/mol
Huile incolore

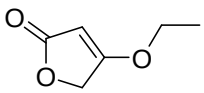
A une solution de 2-phényléthanol (2,00 g, 16,4 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (20 mL) à 0°C sont ajoutés de la triéthylamine (2,95 mL, 21,3 mmol, 1,3 éq.) puis du chlorure de mésyle (1,39 mL, 18,0 mmol, 1,1 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Après dilution avec du dichlorométhane (100 mL), le milieu réactionnel est lavé avec de l'eau (2*100 mL) puis de la saumure (100 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (4:5:1)) pour donner le produit **99** (2,82 g, 86%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,38-7,23 (m, 5H) ; 4,44 (t, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 3,07 (t, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 2,85 (s, 3H).

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 3030 ; 1353 ; 1174 ; 975 ; 919 ; 803 ; 528.

100 - 4-éthoxyfuran-2(5*H*)-one



$C_6H_8O_3$
M = 128,13 g/mol
Huile incolore

A une solution d'acide tétronique (200 mg, 2,00 mmol, 1 éq.) et de diacétale de formaldéhyde (2,51 mL, 20,0 mmol, 10 éq.) dans l'éthanol absolu (8mL) est ajouté de l'acide *para* toluène sulfonique (38 mg, 0,200 mmol, 0,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 12 h.

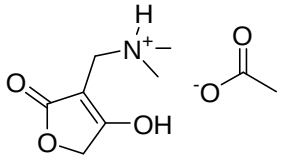
Après concentration à sec sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (6:4)) pour donner le produit **100** (88 mg, 34%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,00 (t, *J*=1,1 Hz, 1H) ; 4,55 (d, *J*=1,1 Hz, 2H) ; 4,05 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,35 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 179,3 ; 173,5 ; 88,4 ; 68,5 ; 67,7 ; 13,8.

SM (IC, NH_3, m/z) : 128 $[M]^+$.

101 - 3-[(diméthylamino)méthyl]-4-hydroxyfuran-2(5*H*)-one (sous forme de sel avec de l'acide acétique)



$C_9H_{15}NO_5$
M = 217,22 g/mol
Huile jaune clair

A une solution d'acide tétronique (100 mg, 1,00 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol absolu (3,5 mL) à 0°C est ajouté une solution de sel d'Eschenmoser (194 mg, 1,05 mmol, 1,05 éq.) dans de l'éthanol absolu (1,5mL) au goutte-à-goutte lent (30 min). Le milieu réactionnel est laissé lentement revenir à température ambiante et agité pendant 1 h.

Après concentration à sec sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5) puis (7:2,5:0,5)) pour donner le produit **101** (224 mg, quantitatif) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,19 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (7:2,5:0,5)).

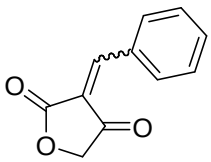
RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) 4,59 (s, 2H) ; 3,80 (s, 2H) ; 2,81 (s, 6H) ; 1,99 (S, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) 194,8 ; 182,1 ; 175,6 ; 82,7 ; 72,0 ; 51,3 ; 42,4 ; 21,0.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 3437 ; 2963 ; 2718 ; 1683 ; 1584 ; 1471 ; 1044.

SM (IC, NH_3, m/z) : 158 $[M+H^+-AcO^-]^+$.

102 - (3*E*, 3*Z*)-3-benzylidènefuran-2,4(3*H*,5*H*)-dione



$C_{11}H_8O_3$
M = 188,18 g/mol
Solide jaune (mélange d'isomères (75:25))

A une solution d'acide tétronique (600 mg, 6,00 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol absolu (30 mL) est ajouté du benzaldéhyde (3,05 mL, 30,0 mmol, 5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 50°C pendant 12 h.

Après concentration à sec sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par distillation sous le vide de la pompe à palette (P = 1 mbar, T = 100°C, montage : kügelrohr). Ceci permet d'éliminer l'excès de benzaldéhyde et de former *in situ* le produit désiré. Ce dernier précipite au fur et à mesure de sa formation. Le produit brut est recristallisé dans l'isopropanol, filtré, lavé avec du pentane (3*30 mL) et séché sous le vide de la pompe à palette. Le produit **102** (572 mg, 51%) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

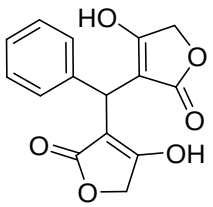
CCM : R_f = 0,80 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (8:1,5:0,5))

Point de Fusion : 153 – 154°C (Littérature : 154,5 – 155,5°C)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,50-8,46 (m, 2H) ; 8,03 (s, 1H) ; 7,70-7,62 (m, 1H) ; 7,59-7,52 (m, 2H), 4,76 (s, 0,5H) ; 4,65 (s, 1,5H).

SM (IC, NH_3, m/z) : 188 $[M]^+$.

103 - 3,3'-(phénylméthylène)bis(4-hydroxyfuran-2(5*H*)-one)



$C_{15}H_{12}O_6$
M = 288,25 g/mol
Solide blanc

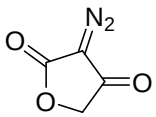
A une solution d'acide tétronique (200 mg, 2,00 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol absolu (10 mL) est ajouté du benzaldéhyde (1,02 mL, 10,0 mmol, 5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 h.

Après concentration à sec sous pression réduite, l'huile obtenue est maintenue à température ambiante pendant 12 h. Le solide formé est repris dans un minimum d'éther puis rallongé avec du pentane et trituré dans ce mélange pendant 1h. Après filtration, lavage avec de l'éther (3*10 mL) et du pentane (1*20 mL) puis séchage sous le vide de la pompe à palette on obtient le produit **103** sous forme d'un solide blanc.

CCM : R_f = 0,47 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (8:1,5:0,5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,30-7,19 (m, 5H) ; 5,05 (s, 1H) ; 4,76 (s, 2H) ; 4,75 (s, 2H).

104 - 2,4-dioxotetrahydrofuran-3-diazonium



$C_4H_2N_2O_3$
M = 126,07 g/mol
Solide blanc

A une suspension d'acide tétronique (1,00 g, 10,0 mmol, 1 éq.) dans de l'acétonitrile anhydre (30 mL) est ajouté au goutte-à-goutte à 0°C une solution de **105** (2,07 g, 10,5 mmol, 1,05 éq.) dans de l'acétonitrile anhydre (20 mL). Finalement de la triéthylamine (1,53 mL, 11,0 mmol, 1,1 éq.) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité à température ambiant pendant 12 h.

Après concentration à sec sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : toluène/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **104** (492 mg, 39%) sous forme d'un solide blanc.

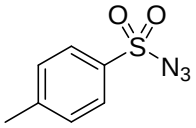
CCM : R_f = 0,22 (SiO_2, toluène).

Point de Fusion : 90 - 91°C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,67 (s, 2H).

SM (IC, NH_3, m/z) : 126 $[M]^+$.

105 – 4-méthylbenzènesulfonyl azide



$C_7H_7N_3O_2S$
M = 197,21 g/mol
Huile incolore

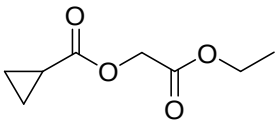
A une solution de chlorure d'acide *para*-toluènesulfonique (4,00 g, 21,0 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol absolu (40 mL) est ajoutée une solution d'azidure de sodium (1,80 g, 27,7 mmol, 1,3 éq.) dans de l'eau (10 mL). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

Après addition d'eau (60 mL), le produit brut est extrait avec de l'éther (60 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (2*60 mL) et de la saumure (60 mL), séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est séché sous le vide de la pompe à palette pour donner le produit **105** (4,03 g, 97%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,60 (SiO_2, toluène)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,83 (d, *J*=8,3 Hz, 2H) ; 7,40 (d, *J*=8,3 Hz, 2H) ; 2,48 (s, 3H).

106 - 2-éthoxy-2-oxoethyl cyclopropanecarboxylate



$C_8H_{12}O_4$
M = 172,18 g/mol
Huile incolore

A une solution de glycolate d'éthyle (946 µL, 10,0 mmol, 1 éq.) et de diisopropyléthylamine (1,92 mL, 11,0 mmol, 1,1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (40 mL) à 0°C est ajouté du chlorure d'acide cyclopropanoïque (953 µL, 10,5 mmol, 1,05 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Après dilution avec du dichlorométhane (60 mL), la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1N d'acide chlorhydrique (2*100 mL), une solution aqueuse à 1N d'hydroxyde de sodium (100 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchée sur Na_2SO_4, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **106** (1,25 g, 73%) sous forme d'une huile incolore.

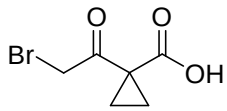
CCM : R_f = 0,56 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,59 (s, 2H) ; 4,21 (q, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 1,72 (tt, J_1=7,8 Hz, J_2=4,7 Hz, 1H) ; 1,27 (t, *J*=7,2 Hz, 3H) ; 1,09-1,04 (m, 2H) ; 0,95-0,89 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,2 ; 167,9 ; 61,3 ; 60,7 ; 14,1 ; 12,6 ; 8,8.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2986 ; 1762 ; 1739 ; 1425 ; 1392 ; 1279 ; 1219 ; 1162 ; 1102.

107 – acide 1-(bromoacétyl)cyclopropanoïque



$C_6H_7BrO_3$
M = 207,02 g/mol
Solide jaune clair

A une solution de **110** (10,1 g, 78,5 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol absolu (250 mL) est ajouté à 0°C du dibrome (12,1 mL, 235 mmol, 3 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h.

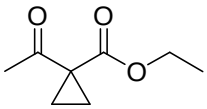
Le milieu réactionnel est versé lentement sur une solution aqueuse saturée de $Na_2S_2O_3$ (400 mL) et le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*150 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2 puis CH_2Cl_2/AcOH (95:5)). L'huile obtenue est co-évaporée avec du toluène (3*100 mL) pour donner le produit **107** (12,0 g, 74%) sous forme d'un solide jaune clair.

CCM : R_f = 0,71 (SiO_2, CH_2Cl_2/AcOH (95:5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,46 (s, 2H) ; 1,84-1,72 (m, 4H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 197,1 ; 176,3 ; 34,9 ; 32,7 ; 22,5.

108 - 1-acétylcyclopropanecarboxylate d'éthyle



$C_8H_{12}O_3$
M = 156,18 g/mol
Huile incolore

A une suspension de carbonate de potassium (76,8 g, 556 mmol, 3 éq.) dans de l'acétone (186 mL) sont ajoutés de l'acétoacétate d'éthyle (20,0 mL, 185 mmol, 1 éq.) et du 1,2-dibromoéthane (24,0 mL, 278 mmol, 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 12 h.

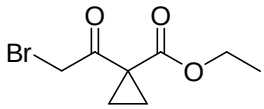
Le brut réactionnel est filtré sur célite et lavé avec de l'éther (3*50 mL). Le filtrat est concentré sous pression réduite puis le résidu obtenu est purifié par distillation sous vide (P = 12 mbar, T = 75-85°C) pour donner le produit **108** (19,2 g, 66%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,30 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,21 (q, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 2,47 (s, 3H) ; 1,47 (s, 4H) ; 1,29 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 202,9 ; 170,8 ; 61,0 ; 34,9 ; 29,7 ; 18,9 ; 13,9.

109 - 1-(bromoacétyl)cyclopropanecarboxylate d'éthyle



$C_8H_{11}BrO_3$
M = 235,08 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **108** (300 mg, 1,92 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol absolu (8 mL) est ajouté à 0°C du dibrome (296 µL, 5,76 mmol, 3 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h.

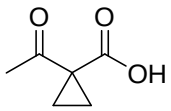
Après dilution avec de l'acétate d'éthyle (100 mL), la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de $Na_2S_2O_3$ (2*100 mL), de l'eau (100 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchée sur Na_2SO_4, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/Et_2O (9:1)) pour donner le produit **109** (380 mg, 84%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,48 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,49 (s, 2H) ; 4,21 (q, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 1,63-1,59 (m, 4H) ; 1,29 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 197,5 ; 170,3 ; 61,6 ; 35,0 ; 33,2 ; 21,1 ; 14,0.

110 – acide 1-acétylcyclopropanoïque



$C_6H_8O_3$
M = 128,13 g/mol
Huile incolore

A une solution de **108** (15,0 g, 96,0 mmol, 1 éq.) dans un mélange de tétrahydrofurane (300 mL) et de méthanol (100 mL) est ajoutée une solution aqueuse à 1 N d'hydroxyde de lithium (105 mL, 105 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h.

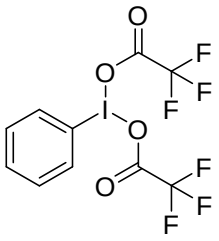
Le brut réactionnel est concentré à sec sous pression réduite puis de l'eau (150 mL) est ajoutée. La phase aqueuse contenant le produit est lavée avec de l'éther (2*100 mL). Après acidification avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (150 mL), le produit est extrait avec du dichlorométhane (3*150 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur Na_2SO_4, filtrées, concentrées sous pression réduite et séchées sous le vide de la pompe à palette pour donner le produit **110** (10,4 g, 84%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,48 (SiO_2, CH_2Cl_2/AcOH (95:5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 2,10 (s, 3H) ; 2,00 (q, *J*=3,9 Hz, 2H) ; 1,74 (q, *J*=4,0 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 208,9 ; 173,2 ; 33,7 ; 26,1 ; 21,9.

111 – phényl{bis[(trifluoroacétyl)oxy]}-λ^3-iodane

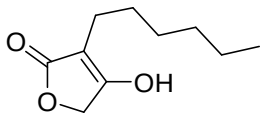


$C_{10}H_5F_6IO_4$
M = 430,04 g/mol
Solide blanc

Une solution d'iodobenzène diacétate (20 g, 62,1 mmol) dans de l'acide trifluoroacétique (25 mL) est chauffée à reflux pendant 30 min. Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante puis le solide formé est filtré et lavé avec du pentane (5*30 mL). Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **111** (22 g, 82%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 123°C

112 - 3-hexyl-4-hydroxyfuran-2(5*H*)-one



$C_{10}H_{16}O_3$
M = 184,23 g/mol
Huile incolore

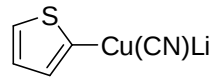
A une solution à 0,25 M de 2-thiénylcyanocuprate de lithium **113** (3,17 mL, 792 µmol, 2 éq.) est ajouté une solution à 1,6 M dans l'hexane de n-butyllithium (260 µL, 416 µmol, 1,05 éq.) à -78°C au goutte-à-goutte. Après 20 min d'agitation à -78°C, une solution de **86** (50,0 mg, 396 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (0,8 mL) est ajoutée. Le milieu réactionnel est lentement laisser revenir à température ambiante puis agité pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite et lavé abondamment avec du dichlorométhane. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/AcOH (95:5) puis CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5)) pour donner, après co-évaporation avec du toluène (3*10 mL), le produit **112** (41 mg, 56%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,46 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) 4,56 (s, 2H) ; 2,16 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 1,50-1,42 (m, 2H) ; 1,33-1,29 (m, 6H) ; 0,90 (t, *J*=6,9 Hz, 3H).

113 – Préparation de la solution à 0,25 M/THF de 2-thiénylcyanocuprate de lithium

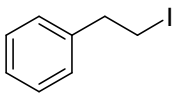


(0,25 M / THF)

Solution brun clair

A une solution de thiophène (0,817 mL, 10,2 mmol, 1,02 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,6 M dans l'hexane de *n*-butyllithium (6,25 mL, 10,0 mmol, 1 éq.). Le milieu est agité à -78°C pendant 15 min. puis à -20°C pendant 30 min. Cette solution est ensuite cannulée sur une suspension de cyanure de cuivre (I) (0,896 g, 10,0 mmol, 1 éq.) dans le tétrahydrofurane anhydre (20 mL) à -78°C. Le milieu réactionnel est agité à -40°C jusqu'à obtention d'un solution limpide brun clair (30 min.). Finalement du tétrahydrofurane anhydre (3,75 mL) est ajouté pour obtenir la concentration de 0,25 M.

114 - (2-iodoéthyl)benzène



C_8H_9I
M = 232,06 g/mol
Huile incolore

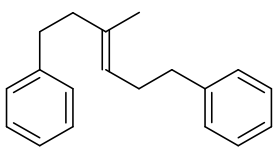
A une solution de 2-phényléthanol (1,49 mL, 12,5 mmol, 1 éq.), de triphénylphosphine (3,92 g, 14,9 mmol, 1,2 éq.) et d'imidazole (1,02 g, 14,9 mmol, 1,2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (40 mL) est ajouté à 0°C de l'iode (3,79 g, 14,9 mmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h (formation d'un précipité).

Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (50 mL), de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)) pour donner le produit **114** (2,84 g, 98%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,48 (SiO_2, cyclohexane/ CH_2Cl_2 (9:1)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,37-7,20 (m, 5H) ; 3,40-3,32 (m, 2H) ; 3,22-3,14 (m, 2H).

115 - 1,1'-[(3*E*)-3-méthylhéx-3-ène-1,6-diyl]dibenzène



$C_{19}H_{22}$
M = 250,38 g/mol
Huile incolore

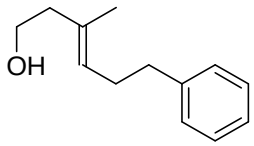
A une solution de **87** (77,0 mg, 226 µmol, 1 éq.) dans du diméthoxyéthane anhydre (0,8 mL) est ajoutée une solution à 1,43 M dans l'hexane de n-butyllithium (332 µL, 475 µmol, 2,1 éq.) à -78°C (coloration jaune-orange). Le milieu réactionnel est agité à -60°C pendant 30 min puis est refroidi à -78°C avant d'ajouter une solution de **114** (50,0 mg, 215 µmol, 0,95 éq.) dans du diméthoxyéthane

anhydre (0,4 mL). Le milieu réactionnel est agité à -65°C pendant 2 h puis refroidi à -78°C, ensuite de la tétraméthylènediamine (119 µL, 791 µmol, 3,5 éq.) et une solution à 1,43 M dans l'hexane de n-butyllithium (174 µL, 249 µmol, 1,1 éq.) sont ajoutées (coloration rouge). Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 10 min (dégagement gazeux) puis est refroidi à -78°C et **113** (1,81 mL, 452 µmol, 2 éq) est ajouté suivi, après 15 min, d'une solution de **114** (52,0 mg, 226 µmol, 1 éq.) dans du diméthoxyéthane anhydre (0,4 mL). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (30 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL), de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane) pour donner le produit **115** (22 mg, 41%)sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,30-7,25 (m, 4H) ; 7,20-7,15 (m, 6H) ; 5,20 (tq, J_1=7,2 Hz, J_2=1,2 Hz, 1H) ; 2,72-2,58 (m, 4H) ; 2,34-2,25 (m, 4H) ; 1,61 (s, 3H).

116 - (3*E*)-3-méthyl-6-phénylhéx-3-én-1-ol



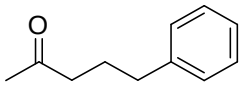
$C_{13}H_{18}O$
M = 190,28 g/mol
Huile incolore

A une solution de **87** (200 mg, 591 µmol, 1 éq.) dans du diméthoxyéthane anhydre (1,5 mL) est ajouté une solution à 1,5 M dans l'hexane de n-butyllithium (827 µL, 1,24 mmol, 2,1 éq.) à -78°C (coloration jaune-orange). Le milieu réactionnel est agité à -60°C pendant 30 min puis est refroidi à -78°C avant d'ajouter une solution de **114** (130 mg, 561 µmol, 0,95 éq.) dans du diméthoxyéthane anhydre (0,5 mL). Le milieu réactionnel est agité à -65°C pendant 1 h puis refroidi à -78°C, ensuite de la tétraméthylènediamine (310 µL, 2,07 mmol, 3,5 éq.) et une solution à 1,5 M dans l'hexane de n-butyllithium (433 µL, 650 µmol, 1,1 éq.) sont ajoutées (coloration rouge). Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 10 min (dégagement de N_2) puis est refroidi à -78°C et de l'oxyde d'éthylène (103 µL, 2,07 mmol, 3,5 éq.) (condensé sous forme liquide) est ajouté en une fois. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (30 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL), de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **116** (64 mg, 57%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,31-7,27 (m, 2H) ; 7,21-7,17 (m, 3H) ; 5,27 (tq, J_1=7,2 Hz, J_2=1,1 Hz, 1H) ; 3,61 (t, J=6,0 Hz, 2H) ; 2,70 (t, J=7,2 Hz, 2H) ; 2,37 (q, J=7,2 Hz, 2H) ; 2,22 (q, J=6,0 Hz, 2H) ; 1,55 (s, 3H).

117 - 5-phénylpentan-2-one



$C_{11}H_{14}O$
M = 162,23 g/mol
Huile incolore

A une solution de **87** (200 mg, 591 µmol, 1 éq.) dans du diméthoxyéthane anhydre (2 mL) est ajoutée une solution à 1,5 M dans l'hexane de n-butyllithium (861 µL, 1,30 mmol, 2,2 éq.) à -78°C. Le milieu réactionnel est agité à -60°C pendant 30 min puis est refroidi à -78°C avant d'ajouter une solution de **114** (123 mg, 532 µmol, 0,9 éq.) dans du diméthoxyéthane anhydre (0,8 mL). Le milieu réactionnel est agité à -65°C pendant 16 h.

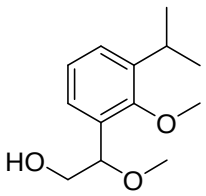
Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (30 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/Et_2O/toluène (6:2:2)) pour donner le produit **117** (66 mg, 77%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,42 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,33-7,25 (m, 2H) ; 7,22-7,16 (m, 3H) ; 2,63 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 2,44 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 2,12 (s, 3H) ; 1,91 (quint, *J*=7,5 Hz, 2H).

SM (IC, NH_3, m/z) : 162 $[M]^+$.

118 - 2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-2-méthoxyéthanol



$C_{13}H_{20}O_3$
M = 224,3 g/mol
Huile incolore

A une solution de **88** (50,0 mg, 260 µmol, 1 éq.) dans du méthanol anhydre (2,6 mL) est ajoutée à -30°C une solution à 1 M dans le dichlorométhane de tétrachlorure d'étain (13,0 µL, 13,0 µmol, 0,05 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -30°C pendant 30 min.

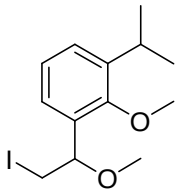
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de sodium (50 mL) puis le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/Et_2O (7:3) puis (6:4)) pour donner le produit **118** (48 mg, 82%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,18 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,24-7,11 (m, 3H) ; 4,71 (dd, J_1=6,9 Hz, J_2=5,0 Hz, 1H) ; 3,77 (s, 3H) ; 3,67 (d, *J*=6,2 Hz, 2H) ; 3,32 (s, 3H) ; 3,31 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,50 (s, 1H) ; 1,25 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 1,23 (d, *J*=6,9 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 155,7 ; 142,0 ; 131,1 ; 126,6 ; 124,8 ; 124,7 ; 79,1 ; 66,9 ; 62,3 ; 56,9 ; 26,1 ; 24,0 ; 23,8.

119 - 1-(2-iodo-1-méthoxyéthyl)-3-isopropyl-2-méthoxybenzène



$C_{13}H_{19}IO_2$
M = 334,19 g/mol
Huile jaune clair

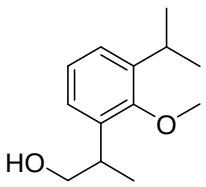
A une solution de **118** (95 mg, 424 µmol, 1 éq.), de triphénylphosphine (222 mg, 848 µmol, 2 éq.) et d'imidazole (58,0 mg, 848 µmol, 2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (4 mL) est ajouté à 0°C de l'iode (215 mg, 848 µmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h (formation d'un précipité).

Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le filtrat est dilué avec de l'acétate d'éthyle (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (50 mL), de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane/CH_2Cl_2 (9:1) puis pentane/Et_2O (9:1)) pour donner le produit **119** (73 mg, 52%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,31 (SiO_2, pentane/CH_2Cl_2 (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,24-7,11 (m, 3H) ; 4,70 (dd, J_1=7,1 Hz , J_2=4,6 Hz , 1H) ; 3,77 (s, 3H) ; 3,70-3,65 (m, 2H) ; 3,33 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 3,32 (s, 3H) ; 1,26 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 1,23 (d, *J*=6,9 Hz, 3H).

120 - 2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)propan-1-ol



$C_{13}H_{20}O_2$
M = 208,3 g/mol
Huile incolore

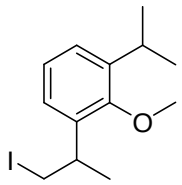
A une solution de **88** (150 mg, 780 µmol, 1 éq.) et triphénylphosphine (10,0 mg, 39,0 µmol, 0,05 éq.) dans du toluène (2 mL) est ajouté à 0°C une solution à 2 M dans l'hexane de triméthylaluminium (390 µL, 780 µmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 3h.

Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à -78°C et les sels d'aluminium sont détruits avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (5 mL). Le brut réactionnel est versé sur solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (20 mL) et le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (2*20 mL) et de la saumure (20 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/Et_2O (8:2) puis (7:3)) pour donner le produit **120** (109 mg, 67%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,23 (SiO_2, cyclohexane/ Et_2O (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,19-7,04 (m, 3H) ; 3,76 (s, 3H) ; 3,70 (dd, J_1=7,2 Hz, J_2=1,6 Hz, 2H) ; 3,46-3,30 (m, 2H) ; 1,71 (s, 1H) ; 1,27-1,22 (m, 9H).

121 - 1-(2-iodo-1-méthyléthyl)-3-isopropyl-2-méthoxybenzène



$C_{13}H_{19}IO$
M = 318,19 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **120** (109 mg, 523 µmol, 1 éq.), de triphénylphosphine (275 mg, 1,05 mmol, 2 éq.) et d'imidazole (71,0 mg, 1,05 mmol, 2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (4 mL) est ajouté à 0°C de l'iode (267 mg, 1,05 mmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h (formation d'un précipité).

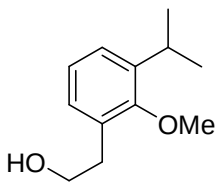
Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le filtrat est dilué avec de l'acétate d'éthyle (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (50 mL), de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane/CH_2Cl_2 (9:1)) pour donner le produit **121** (89 mg, 53%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,81 (SiO_2, pentane).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,21-7,16 (m, 1H) ; 7,11 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 7,04-6,99 (m, 1H) ; 3,76 (s, 3H) ; 3,54-3,25 (m, 4H) ; 1,41 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 1,24 (d, *J*=6,8 Hz, 3H) ; 1,23 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 154,8 ; 142,1 ; 137,2 ; 125,3 ; 124,6 ; 124,0 , 62,2 ; 35,2 ; 26,4 ; 24,0 ; 23,9 ; 21,5 ; 14,3.

122 - 2-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)éthanol



$C_{12}H_{18}O_2$
M = 194,27 g/mol
Huile incolore

A une suspension de **88** (147 mg, 765 µmol, 1 éq.) et du complexe borane-morpholine (77,0 mg, 765 µmol, 1 éq.) dans de l'éther anhydre (5 mL) est ajouté une solution du complexe trifluorure de bore-éther (97,0 µL, 765 µmol, 1 éq.) dans de l'éther anhydre (3 mL) au goutte-à-goutte.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (50 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées

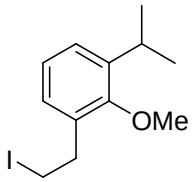
et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **122** (143 mg, 96%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,15 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,17 (dd, J_1=6,9 Hz, J_2=2,5 Hz, 1H) ; 7,10-7,03 (m, 2H) ; 3,88 (t, *J*=6,6 Hz, 2H) ; 3,77 (s, 3H) ; 3,33 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,93 (t, *J*=6,5 Hz, 2H) ; 1,24 (d, *J*=6,8 Hz, 6H).

SM (IC, NH_3, m/z) : 194 $[M]^+$.

123 - 1-(2-iodoéthyl)-3-isopropyl-2-méthoxybenzène



$C_{12}H_{17}IO$
M = 304,17 g/mol
Huile jaune clair

Première méthode :

A une solution de **122** (169 mg, 870 µmol, 1 éq.), de triphénylphosphine (456 mg, 1,74 mmol, 2 éq.) et d'imidazole (118 mg, 1,74 mmol, 2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (3,5 mL) est ajouté à 0°C du diiode (442 mg, 1,74 mmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h (formation d'un précipité).

Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le filtrat est dilué avec de l'acétate d'éthyle (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de $Na_2S_2O_3$ (50 mL), une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (50 mL), de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane/CH_2Cl_2 (9:1)) pour donner le produit **123** (161 mg, 61%) sous forme d'une huile jaune clair.

Deuxième méthode :

A une suspension de dichlorodicyclopentadiénylzirconium (IV) ($ZrCp_2Cl_2$) (2,15 g, 7,37 mmol, 1,3 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (16 mL) est ajoutée à 0°C une solution à 1 M dans le toluène d'hydrure de diisoobutylaluminium (7,37 mL, 7,37 mmol, 1,3 éq.) au goutte-à-goutte. Après agitation du mélange à 0°C pendant 30 min (coloration blanc cassée), une solution de **90** (1,00 g, 5,67 mmol, 1 éq.) dans le tétrahydrofurane anhydre (6,0 mL) est ajoutée. Après agitation à température ambiante pendant 1 h, une solution de diiode (2,16 g, 8,51 mmol, 1,5 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (9,0 mL) est ajoutée à -78°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (200 mL) est additionnée pour détruire l'excès de réactif. Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*80 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL), puis séchées sur $MgSO_4$ et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane/CH_2Cl_2 (9:1)) pour donner le produit **123** (1,33 g, 77%) sous forme d'une huile jaune clair.

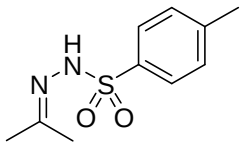
CCM : R_f = 0,84 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,23 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,9 Hz , 1H) ; 7,10 (t, J=7,5 Hz, 1H) ; 7,04 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,9 Hz , 1H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,43-3,32 (m, 3H) ; 3,28-3,22 (m, 2H) ; 1,27 (d, J=7,2 Hz, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 155,4 ; 142,2 ; 133,6 ; 127,3 ; 125,7 ; 124,5 ; 61,8 ; 35,4 ; 26,3 ; 23,9 ; 4,5.

SM (IC, NH_3, m/z) : 304 $[M]^+$.

124 - 4-méthyl-*N*'-(1-méthyléthylidène)benzènesulfonohydrazide



$C_{10}H_{14}N_2O_2S$
M = 226,3 g/mol
Solide blanc

Une solution de *para*-toluènesulfonohydrazide (2,00 g, 10,7 mmol, 1 éq.) dans de l'acétone (15 mL) est agitée à température ambiante pendant 12 h.

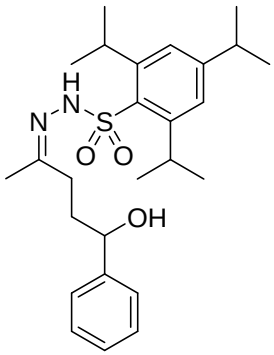
Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans un mélange eau/méthanol, filtré et lavé avec de l'hexane (3* 20 mL). Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **124** (1,72 g, 71%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

CCM : R_f = 0,25 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,85 (d, J=8,3 Hz, 2H) ; 7,31 (d, J=8,3 Hz, 2H) ; 2,42 (s, 3H) ; 1,95 (s, 3H) ; 1,81 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 156,3 ; 143,8 ; 135,4 ; 129,5 ; 127,9 ; 25,2 ; 21,5 ; 17,0.

125 - *N*'-[(1*Z*)-4-hydroxy-1-méthyl-4-phénylbutylidène]-2,4,6-triisopropylbenzènesulfonohydrazide



$C_{26}H_{38}N_2O_3S$
M = 458,66 g/mol
Huile incolore

A une solution de **87** (501 mg, 1,48 mmol, 1 éq.) dans du diméthoxyéthane anhydre (5,0 mL) est ajoutée une solution à 1,5 M dans l'hexane de n-butyllithium (2,07 mL, 3,11 mmol, 2,1 éq.) à -78°C (coloration jaune-orange). Le milieu réactionnel est agité à -60°C pendant 30 min puis est refroidi à -78°C avant d'ajouter une solution d'oxyde de styrène (169 mg, 1,41 mmol, 0,95 éq.) et du complexe trifluorure de bore-éther (188 µL, 1,48 mmol, 1 éq.) dans du diméthoxyéthane anhydre (0,7 mL) (solution préparée à -78°C avant addition). Le milieu réactionnel est agité à -65°C pendant 1 h.

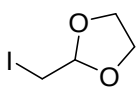
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (30 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL), de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **125** sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,41 (s, 1H) ; 7,28-7,18 (m, 3H) ; 7,16 (s, 2H) ; 7,14-7,10 (m, 2H) ; 4,18 (hept, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 4,11-4,04 (m, 1H) ; 2,88 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,74 (dd, J_1=13,8 Hz, J_2= 6,9 Hz, 1H) ; 2,59 (dd, J_1=13,5 Hz, J_2= 6,6 Hz, 1H) ; 2,34 (dd, J_1=16,8 Hz, J_2= 3,0 Hz, 1H) ; 2,24 (dd, J_1=16,8 Hz, J_2= 8,4 Hz, 1H) ; 1,78 (s, 3H) ; 1,26-1,21 (m, 18H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 155,2 ; 153,6 ; 151,2 ; 138,1 ; 130,7 ; 129,4 ; 128,3 ; 126,3 ; 123,8 ; 69,0 ; 44,3 ; 42,6 ; 34,1 ; 29,8 ; 24,8 ; 24,7 ; 23,5 ; 16,7.

SM (microTOF, m/z) : 459,27 $[M+1]^+$.

126 – 2-iodométhyl-1,3-dioxolane



$C_4H_7IO_2$
M = 214,0 g/mol
Huile jaune

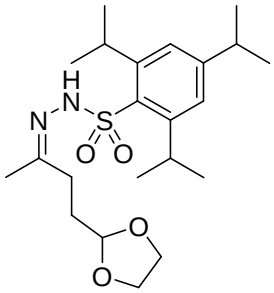
A une solution de 2-bromométhyl-1,3-dioxolane (500 µL, 4,82 mmol, 1 éq.) dans de l'acétone (10 mL) est ajouté de l'iodure de sodium anhydre (2,17 g, 14,5 mmol, 3 éq.). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 96 h.

Le milieu réactionnel est ensuite filtré puis le filtrat est dilué avec de l'acétate d'éthyle (100 mL). La phase organique contenant le produit est lavée avec de l'eau (100 mL) et de la saumure (100

mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **126** (10,2 g, 99%) est obtenu sous forme d'une huile jaune.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,89 (t, *J*=6,2 Hz, 1H) ; 4,13-3,92 (m, 4H) ; 3,26 (d, *J*=6,2 Hz, 2H).

127 - *N'*-[(1*Z*)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-méthylpropylidène]-2,4,6-triisopropylbenzènesulfonohydrazide



$C_{22}H_{36}N_2O_4S$
M = 424,6 g/mol
Huile incolore

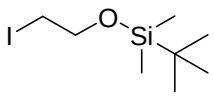
A une solution de **87** (403 mg, 1,19 mmol, 1 éq.) dans du diméthoxyéthane anhydre (4,0 mL) est ajoutée une solution à 1,5 M dans l'hexane de n-butyllithium (1,67 mL, 2,50 mmol, 2,1 éq.) à -78°C (coloration jaune-orange). Le milieu réactionnel est agité à -60°C pendant 30 min puis est refroidit à -78°C avant d'ajouter une solution de **126** (241 mg, 1,13 mmol, 0,95 éq.) dans du diméthoxyéthane anhydre (0,8 mL). Le milieu réactionnel est agité à -65°C pendant 2 h puis refroidit à -78°C, ensuite de la tétraméthylènediamine (625 µL, 4,17 mmol, 3,5 éq.) et une solution à 1,5 M dans l'hexane de n-butyllithium (873 µL, 1,31 mmol, 1,1 éq.) sont ajoutées (coloration rouge). Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 10 min puis est refroidit à -78°C et **113** (9,52 mL, 2,38 mmol, 2,0 éq) est ajouté suivi, après 15 min, d'une solution de **128** (341 mg, 1,19 mmol, 1 éq.) dans du diméthoxyéthane anhydre (1,0 mL). Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 2 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorrhydrique (30 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL), de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1) puis (8:2)) pour donner le produit **127** sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,17 (s, 2H) ; 4,77 (t, *J*=4,1 Hz, 1H) ; 4,23 (hept, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 3,82-3,67 (m, 4H) ; 2,90 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,32 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 1,85-1,80 (m, 2H) ; 1,78 (s, 3H) ; 1,29-1,24 (m, 18H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171,1 ; 152,9 ; 151,3 ; 131,4 ; 123,5 ; 103,3 ; 64,7 ; 34,0 ; 32,6 ; 29,7 ; 29,4 ; 24,8 ; 23,2 ; 15,6.

128 - *tert*-butyl(2-iodoéthoxy)diméthylsilane



$C_8H_{19}IOSi$
M = 286,23 g/mol
Huile jaune clair

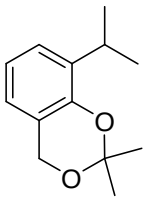
A une solution de 2-iodoéthanol (100 µL, 1,28 mmol, 1 éq.), d'imidazole (174 mg, 2,56 mmol, 2 éq.) et de 4-diméthylaminopyridine (16,0 mg, 130 µmol, 0,1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (5 mL) est ajouté du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (213 mg, 1,41 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du dichlorométhane (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (50 mL), de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **128** (315 mg, 86%) est obtenu sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,90 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 3,83 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 3,20 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 0,91 (s, 9H) ; 0,09 (s, 6H).

129 - 8-isopropyl-2,2-diméthyl-4*H*-1,3-benzodioxine



$C_{13}H_{18}O_2$
M = 206,28 g/mol
Huile incolore

A une solution de **131** (3,32 g, 20,0 mmol, 1 éq) et de 2,2-diméthoxypropane (12,4 mL, 100 mmol, 5 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (80 mL) est ajouté de l'acide *para*-toluènesulfonique (380 mg, 2,00 mmol, 0,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du dichlorométhane (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*100 mL), de l'eau (100 mL) et de la saumure (100 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **129** (3,83 g, 93%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

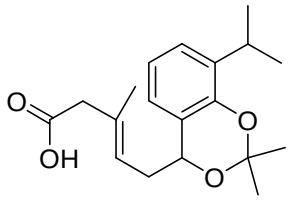
CCM : R_f = 0,70 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,08 (dd, J_1=7,2 Hz, J_2=0,9 Hz, 1H) ; 6,86 (t, *J*=7,4 Hz, 1H) ; 6,81-6,78 (m, 1H) ; 4,85 (s, 2H) ; 3,23 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 1,55 (s, 6H) ; 1,21 (d, *J*=7,2 Hz, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 148,3 ; 136,5 ; 124,4 ; 121,8 ; 120,0 ; 118,9 ; 99,1 ; 61,0 ; 26,6 ; 24,8 ; 22,4.

SM (IC, NH_3, m/z) : 206 $[M]^+$.

130 - (3*E*)-5-(8-isopropyl-2,2-diméthyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-yl)-3-méthylpent-3-énoic acid



$C_{19}H_{26}O_4$
M = 318,41 g/mol
Huile incolore

A une solution à 1 M dans le tétrahydrofurane de BH_3 (9,60 mL, 9,60 mmol, 3 éq.) est ajouté à -15°C du 2-méthyl-2-butène (2,04 mL, 19,2 mmol, 6 éq.). Après agitation à 0°C pendant 2 h, une solution de **133** (1,14 g, 3,20 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (3 mL) est ajoutée à -40 °C. La température est lentement laissée remonter à -3°C en 3 h. Le milieu réactionnel est refroidi à -10°C puis du méthanol (5,0 mL) est ajouté (dégagement gazeux). Après agitation à -10°C pendant 30 min, une solution aqueuse à 3 N de soude (9,6 mL, 28,8 mmol, 9 éq.) est ajoutée suivie d'une solution aqueuse à 35% de peroxyde d'hydrogène (3,28 mL). Le milieu réactionnel est agité à -10°C pendant 30 min (coloration orange).

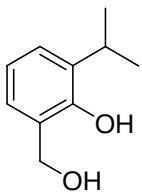
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (50 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (7:3) puis AcOEt) pour donner le produit **130** (878 mg, 86%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,23 (SiO_2, cyclohexane/ AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,11 (d, *J*=7,2 Hz, 1H) ; 6,95-6,85 (m, 2H) ; 5,49 (t, *J*=6,6 Hz, 1H) ; 4,96 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=3,7 Hz, 1H) ; 3,26 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 3,07 (s, 2H) ; 2,81-2,72 (m, 1H) ; 2,58-2,48 (m, 1H) ; 1,78 (s, 3H) ; 1,62 (s, 3H) ; 1,48 (s, 3H) ; 1,25 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 1,21 (d, *J*=6,9 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 178,4 ; 148,5 ; 136,5 ; 129,7 ; 125,8 ; 124,5 ; 122,8 ; 121,7 ; 120,0 ; 99,1 ; 69,5 ; 44,8 ; 34,3 ; 28,4 ; 26,6 ; 22,9 ; 22,0 ; 16,6.

131 - 2-(hydroxyméthyl)-6-isopropylphénol



$C_{10}H_{14}O_2$
M = 166,22 g/mol
Huile incolore

A une solution de **73** (10,8 g, 65,9 mmol, 1 éq.) dans du méthanol (250 mL) est ajouté à 0°C du borohydrure de sodium (2,74 g, 72,5 mmol, 1,1 éq.) par portion. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 1 h.

Une solution aqueuse à 0,5 N d'acide chlorhydrique est ajoutée lentement au milieu réactionnel à 0°C jusqu'à la fin du dégagement gazeux. Le brut réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle (200 mL), lavé avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (200 mL), de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL), séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **131** (10,7 g, 98%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

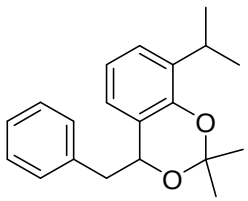
CCM : R_f = 0,52 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,69 (sl, 1H) ; 7,27 (t, *J*=4,5 Hz, 1H) ; 6,93-6,89 (m, 2H) ; 4,83 (s, 2H) ; 3,42 (hept, *J*=6,8 Hz, 1H) ; 3,35 (sl, 1H) ; 1,35 (d, *J*=6,8 Hz, 6H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 153,1 ; 135,8 ; 126,1 ; 125,1 ; 124,1 ; 119,8 ; 64,5 ; 26,4 ; 22,5.

SM (IC, NH_3, m/z) : 166 $[M]^+$.

132 - 4-benzyl-8-isopropyl-2,2-diméthyl-4*H*-1,3-benzodioxine



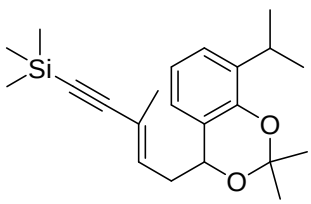
$C_{20}H_{24}O_2$
M = 296,4 g/mol
Huile incolore

CCM : R_f = 0,45 (SiO_2, cyclohexane/ CH_2Cl_2 (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,33-7,23 (m, 5H) ; 7,13-7,10 (m, 1H) ; 6,97-6,87 (m, 2H) ; 5,13 (dd, J_1=8,7 Hz, J_2=3,4 Hz, 1H) ; 3,30-3,21 (m, 2H) ; 3,04 (dd, J_1=14,3 Hz, J_2=8,7 Hz, 1H) ; 1,60 (s, 3H) ; 1,43 (s, 3H) ; 1,24 (d, *J*=6,8 Hz, 3H) ; 1,20 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 148,5 ; 138,6 ; 136,7 ; 129,6 ; 128,0 ; 126,2 ; 124,6 ; 122,9 ; 122,0 ; 119,9 ; 99,1 ; 70,7 ; 42,3 ; 28,4 ; 26,6 ; 22,9 ; 22,0 ; 21,9.

133 - [(3*E*)-5-(8-isopropyl-2,2-diméthyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-yl)-3-méthylpent-3-én-1-yn-1-yl](triméthyl)silane



$C_{22}H_{32}O_2Si$
M = 356,57 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **129** (98,0 mg, 476 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (1,8 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,43 M dans l'hexane de *n*-butyllithium (366 µL, 524 µmol, 1,1 éq.). Après une agitation à -65°C pendant 30 min, le milieu réactionnel est refroidi à -78°C puis une

solution de **21** (93,0 mg, 500 µmol, 1,05 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (0,5 mL) est ajoutée et l'agitation est poursuivie pendant 15 min.

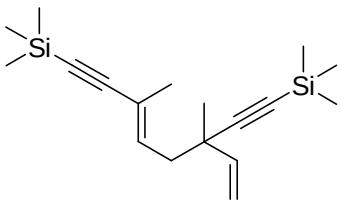
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (20 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **112** (75,0 mg, 44%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,33 (SiO_2, cyclohexane/ CH_2Cl_2 (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,10 (t, *J*=5,0 Hz, 1H) ; 6,88-6,87 (m, 2H) ; 6,09-6,04 (m, 1H) ; 4,93 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=3,4 Hz, 1H) ; 3,24 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,80-2,71 (m, 1H) ; 2,59-2,50 (m, 1H) ; 1,83 (d, *J*=0,9 Hz, 3H) ; 1,60 (s, 3H) ; 1,46 (s, 3H) ; 1,24 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 1,18 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 0,2 (s, 9H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 148,7 ; 136,8 ; 124,8 ; 124,6 ; 122,7 ; 121,8 ; 120,2 ; 119,8 ; 108,6 ; 99,3 ; 90,5 ; 69,4 ; 35,1 ; 28,6 ; 26,8 ; 23,1 ; 22,1 ; 17,8 ; 0,2.

134 - {(3*E*)-3,5-diméthyl-5-[(triméthylsilyl)éthynyl]hépta-3,6-dién-1-yn-1-yl}(triméthyl)silane



$C_{18}H_{30}Si_2$
M = 302,6 g/mol
Huile incolore

A une solution de **129** (31,0 mg, 152 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (0,5 mL) est ajouté à -78°C une solution à 1,5 M dans l'hexane de *n*-butyllithium (111 µL, 167 µmol, 1,1 éq.). Après une agitation à -78°C pendant 30 min, une solution de **25** (37,0 mg, 160 µmol, 1,05 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (0,4 mL) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 15 min.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (20 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2*15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : pentane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **134** sous forme d'une huile incolore.

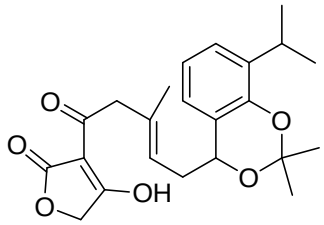
CCM : R_f = 0,61 (SiO_2, cyclohexane/ CH_2Cl_2 (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,98 (tq, J_1=7,8 Hz, J_2=1,6 Hz, 1H) ; 5,71 (dd, J_1=16,8 Hz, J_2=10,0 Hz, 1H) ; 5,35 (dd, J_1=17,2 Hz, J_2=1,3 Hz, 1H) ; 5,06 (dd, J_1=10,0 Hz, J_2=1,3 Hz, 1H) ; 2,28 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=3,75 Hz, 2H) ; 1,78 (d, *J*=0,6 Hz, 3H) ; 1,27 (s, 3H) ; 0,18 (s, 9H) ; 0,16 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 142,4 ; 134,9 ; 119,8 ; 113,5 ; 110,0 ; 108,5 ; 90,3 ; 87,6 ; 40,9 ; 39,5 ; 27,1 ; 17,6 ; 1,0 ; 0,2 ; 0,1.

SM (IC, NH_3, m/z) : 303 $[M+1]^+$.

135 - 4-hydroxy-3-[(3*E*)-5-(8-isopropyl-2,2-diméthyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-yl)-3-méthylpent-3-énoyl]furan-2(5*H*)-one



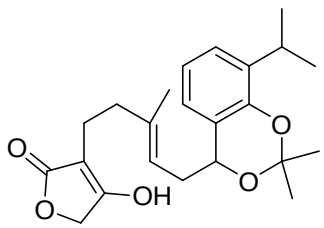
$C_{23}H_{28}O_6$
M = 400,46 g/mol
Solide orange

A une solution de **130** (459 mg, 1,44 mmol, 1 éq.), d'acide tétronique (144 mg, 1,44 mmol, 1 éq.), de 4-diméthylaminopyridine (53,0 mg, 43,0 mmol, 0,3 éq.) et de dicyclohexylcarbodiimide (357 mg, 1,73 mmol, 1,2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (6 mL) est ajoutée à 0°C de la N,N-diisopropyléthylamine (275 µL, 1,58 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h.

Le milieu réactionnel est filtré et le solide est lavé avec du dichlorométhane (3*20 mL). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle (40 mL) puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*40 mL), une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de sodium (2*40 mL), de l'eau (40 mL) et de la saumure (40 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut **135**, obtenu sous forme d'un solide orange, est engagé sans purification dans l'étape suivante.

CCM : R_f = 0,44 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5)).

136 - 4-hydroxy-3-[(3*E*)-5-(8-isopropyl-2,2-diméthyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-yl)-3-méthylpent-3-én-1-yl]furan-2(5*H*)-one



$C_{23}H_{30}O_5$
M = 386,48 g/mol
Huile incolore

A une solution de **135** (1,44 mmol, 1 éq.) dans de l'acide acétique glacial (6 mL) est ajouté du cyanoborohydrure de sodium (180 mg, 2,88 mmol, 2 éq.) par portion (dégagement gazeux). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (50 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est co-évaporé avec du toluène (3*20 mL) puis purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (7:3) puis AcOEt) pour donner le produit **136** (371 mg, 67% sur 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

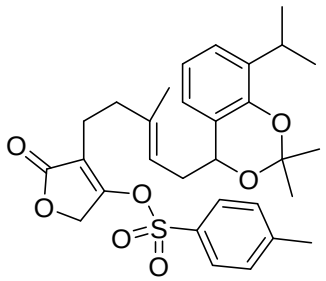
CCM : R_f = 0,29 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (6:4)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 10,6 (sl, 1H) ; 7,07 (dd, J_1=7,2 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 6,92-6,83 (m, 2H) ; 5,32 (t, *J*=5,9 Hz, 1H) ; 4,88 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=3,8 Hz, 1H) ; 4,61 (s, 2H) ; 3,22 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,72-2,63 (m, 1H) ; 2,50-2,40 (m, 1H) ; 2,34 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 2,20 (t, *J*=7,6 Hz, 2H) ; 1,68 (s, 3H) ; 1,58 (s, 3H) ; 1,45 (s, 3H) ; 1,21 (d, *J*=6,8 Hz, 3H) ; 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 178,3 ; 174,2 ; 148,4 ; 136,9 ; 136,4 ; 124,4 ; 123,0 ; 121,7 ; 121,1 ; 120,0 ; 100,8 ; 99,1 ; 69,8 ; 67,6 ; 37,2 ; 34,3 ; 28,4 ; 26,5 ; 22,9 ; 21,9 ; 20,0 ; 16,4.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 3393 ; 2934 ; 2857 ; 1733 ; 1652 ; 1608 ; 1568 ; 1455 ; 1410 ; 1383 ; 1350 ; 1258 ; 1142 ; 1097 ; 1046 ; 922 ; 750.

137 - 4-[(3*E*)-5-(8-isopropyl-2,2-diméthyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-yl)-3-méthylpent-3-én-1-yl]-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl 4-méthylbenzènesulfonate



$C_{30}H_{36}O_7S$
M = 540,67 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **136** (386 mg, 1,00 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (4 mL) sont ajoutés à 0°C de la N,N-diisopropyléthylamine (261 µL, 1,5 mmol, 1,5 éq.), de la 4-diméthylaminopyridine (12,0 mg, 100 µmol, 0,1 éq.) et du chlorure de tosyle (229 mg, 1,2 mmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

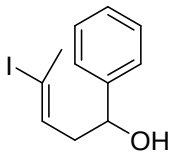
Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (40 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*40 mL), de l'eau (40 mL) et de la saumure (30 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (3:7)) pour donner le produit **137** (306 mg, 57%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,59 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,80 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) ; 7,38 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) ; 7,09 (t, *J*=4,8 Hz, 1H) ; 6,87 (d, *J*=4,5 Hz, 2H) ; 5,11 (t, *J*=6,3 Hz, 1H) ; 4,89-4,84 (m, 1H) ; 4,83 (s, 3H) ; 3,23 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,65-2,57 (m, 1H) ; 2,46 (s, 3H) ; 2,44-2,34 (m, 1H) ; 2,10 (t, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 1,94-1,89 (m, 2H) ; 1,60 (s, 3H) ; 1,54 (s, 3H) ; 1,46 (s, 3H) ; 1,22 (d, *J*=7,2 Hz, 3H) ; 1,17 (d, *J*=7,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171,4 ; 161,9 ; 148,6 ; 147,0 ; 136,5 ; 135,1 ; 131,5 ; 130,5 ; 128,1 ; 124,5 ; 123,0 ; 121,8 ; 121,5 ; 120,0 ; 117,5 ; 99,1 ; 69,7 ; 67,1 ; 36,6 ; 34,1 ; 28,5 ; 26,6 ; 23,0 ; 22,01 ; 21,94 ; 21,8 ; 20,6 ; 16,0.

138 - **(3*E*)-4-iodo-1-phénylpent-3-én-1-ol**



$C_{11}H_{13}IO$
M = 288,12 g/mol
Huile incolore

A une solution de **29** (99,0 mg, 500 µmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (5 mL) est ajouté à 0°C du Dess-Martin periodinane (276 mg, 650 µmol, 1,3 éq.) en 1 portion. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à conversion total de l'alcool de départ (suivi CCM, dans ce cas 30 min).

Le milieu réactionnel est versé sur un mélange de solutions aqueuses saturées de $NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$ (1:1) (30 mL). Le mélange est placé dans une ampoule à décanter puis est vigoureusement agité pendant 5 min. Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (40 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (le vide est cassé avec de l'argon) puis séchées sous le vide de la pompe à palette (environ 30 min). L'huile brune obtenue est engagée sans purification dans l'étape suivante.

A une solution de l'aldéhyde brut dans du tétrahydrofurane anhydre (2 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 3 M dans l'éther de bromure de phénylmagnésium (183 µL, 550 µmol, 1,1 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h puis à température ambiante pendant 1 h.

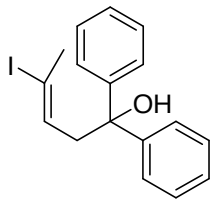
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (20 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **138** (40,5 mg, 28%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,52 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,40-7,27 (m, 5H) ; 6,22 (tq, J_1=7,5 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 4,72 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=5,4 Hz, 1H) ; 2,56-2,37 (m, 2H) ; 2,30 (d, J=0,9 Hz, 3H) ; 2,08 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 143,4 ; 136,5 ; 128,5 ; 127,8 ; 125,7 ; 96,6 ; 73,2 ; 40,2 ; 27,7.

139 - **(4*E*)-5-iodo-1,1-diphénylhex-4-én-1-ol**

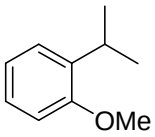


$C_{17}H_{17}IO$
M = 363,22 g/mol
Huile incolore

CCM : R_f = 0,81 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,66-7,60 (m, 4H) ; 7,51-7,44 (m, 4H) ; 7,40-7,34 (m, 2H) ; 6,19 (tq, J_1=7,2 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 2,41 (s, 3H) ; 2,42-2,30 (m, 2H).

140 - **2-isopropylphényle méthyle éther**



$C_{10}H_{14}O$
M = 150,22 g/mol
Huile jaune clair

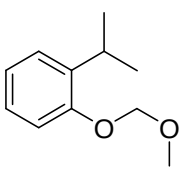
A une suspension de carbonate de potassium (7,61 g, 55,1 mmol, 1,5 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (80 mL) sont ajoutés une solution de 2-isopropylphénol (5,00 g, 36,7 mmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (20 mL) puis de l'iodure de méthyle (2,74 mL, 44,0 mmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution à 1 N d'acide chlorhydrique (500 mL) et le produit brut est extrait avec de l'éther (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **140** (5,35 g, 97%) est obtenu sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,71 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,25-7,20 (m, 1H) ; 7,17 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=1,6 Hz, 1H) ; 6,94 (t, J=7,5 Hz, 1H) ; 6,86 (d, J=8,1 Hz, 1H) ; 3,84 (s, 3H) ; 3,34 (hept, J=6,9 Hz, 1H) ; 1,23 (d, J=7,2 Hz, 6H)

141 - **1-isopropyl-2-(méthoxyméthoxy)benzène**



$C_{11}H_{16}O_2$
M = 180,24 g/mol
Huile rouge clair

A une suspension d'hydrure de sodium (dispersion à 60% dans l'huile) (764 mg, 19,1 mmol, 1,3 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (40 mL) est ajoutée une solution de 2-isopropylphénol (2,00 g, 14,7 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 mL). Après une agitation à température

ambiante pendant 30 min, du chlorométhyle méthyle éther (1,23 mL, 16,2 mmol, 1,1 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h.

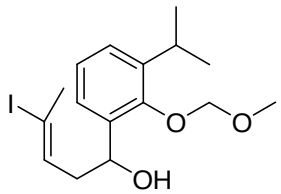
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution à 1 N d'acide chlorhydrique (500 mL) et le produit brut est extrait avec de l'éther (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **141** (2,56 g, 97%) est obtenu sous forme d'une huile rouge clair.

CCM : R_f = 0,38 (SiO_2, cyclohexane/Et_2O (95:5)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,27 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=1,2 Hz, 1H) ; 7,17 (td, J_1=7,2 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 7,11 (dd, J_1=8,1 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 7,02 (td, J_1=7,5 Hz, J_2=1,2 Hz, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 3,53 (s, 3H) ; 3,40 (hept, J=6,9 Hz, 1H) ; 1,27 (d, J=7,2 Hz, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 154,4 ; 137,6 ; 126,6 ; 126,2 ; 121,8 ; 113,9 ; 94,5 ; 56,0 ; 29,7 ; 26,8 ; 22,8.

142 - (3*E*)-4-iodo-1-[3-isopropyl-2-(méthoxyméthoxy)phényl]pent-3-én-1-ol



$C_{16}H_{23}IO_3$
M = 390,26 g/mol
Huile incolore

Solution A : A une solution de **141** (180 mg, 1,00 mmol, 1 éq.) dans de l'éther anhydre (3 mL) sont ajoutées à -78°C de la tétraméthyléthylènediamine (164 µL, 1,10 mmol, 1,1 éq.) puis une solution à 0,85 M dans le cyclohexane de *sec*-butyllithium (1,29 mL, 1,10 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h.

Solution B : A une solution de **29** (198 mg, 1,00 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL) est ajouté à 0°C du Dess-Martin periodinane (551 mg, 1,30 mmol, 1,3 éq.) en 1 portion. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à conversion total de l'alcool de départ (suivi CCM, dans ce cas 30 min).

Le milieu réactionnel est versé sur un mélange de solutions aqueuses saturées de $NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$ (1:1) (60 mL). Le mélange est placé dans une ampoule à décanter puis est vigoureusement agité pendant 5 min. Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (le vide est cassé avec de l'argon) puis séchées sous le vide de la pompe à palette (environ 30 min). L'huile brune obtenue est engagée sans purification dans l'étape suivante.

La **solution A** est refroidie à -78°C puis une solution de l'aldéhyde brut (issu de la **solution B**) dans du tétrahydrofurane anhydre (2 mL) est ajoutée à -78°C au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlohydrique (50 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne

(gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **142** (65,6 mg, 17%) sous forme d'une huile incolore.

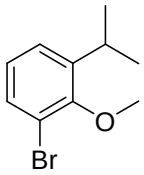
CCM : R_f = 0,58 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,27-7,22 (m, 2H) ; 7,15 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 6,27 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 5,06-5,00 (m, 1H) ; 5,01 (d, *J*=5,7 Hz, 1H) ; 4,91 (d, *J*=6,0 Hz, 1H) ; 3,60 (s, 3H) ; 3,22 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,96 (sl, 1H) ; 2,62-2,50 (m, 2H) ; 2,35 (s, 3H) ; 1,24 (d, *J*=7,2 Hz, 3 H) ; 1,21 (d, *J*=7,2 Hz, 3 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 152,6 ; 141,7 ; 137,5 ; 136,6 ; 126,3 ; 125,2 ; 124,2 ; 100,5 ; 95,7 ; 67,8 ; 57,4 ; 38,0 ; 27,7 ; 26,7 ; 24,0 ; 23,6.

SM (ES, m/z) : 272 $[M\text{-}H^2O]^+$

143 - 2-bromo-6-isopropylphényle méthyle éther



$C_{10}H_{13}BrO$
M = 229,11 g/mol
Huile incolore

A une solution de **147** (3,87 g, 18,0 mmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (40 mL) sont ajoutés du carbonate de potassium (4,98 g, 36,0 mmol, 2 éq.) et de l'iodure de méthyle (1,68 mL, 27,0 mmol, 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

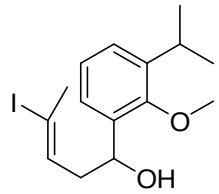
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (300 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **143** (3,43 g, 83%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,57 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,39 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 7,21 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 6,97 (t, *J*=7,8 Hz, 1H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,38 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 1,25 (d, *J*=6,9 Hz, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 154,2 ; 144,0 ; 130,7 ; 125,9 ; 125,5 ; 117,3 ; 61,2 ; 27,2 ; 23,7.

144 - (3*E*)-4-iodo-1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)pent-3-én-1-ol



$C_{15}H_{21}IO_2$
M = 360,23 g/mol
Huile incolore

Solution A : A une solution de **143** (115 mg, 500 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (2 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,55 M dans le pentane de *tert*-butyllithium (677 µL, 1,05 mmol, 2,1 éq.). Le mélange est agité à -78°C pendant 1 h.

Solution B : A une solution de **29** (106 mg, 500 µmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (5 mL) est ajouté à 0°C du Dess-Martin periodinane (254 mg, 600 µmol, 1,2 éq.) en 1 portion. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à conversion totale de l'alcool de départ (suivi CCM, dans ce cas 30 min).

Le milieu réactionnel est versé sur un mélange de solutions aqueuses saturées de $NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$ (1:1) (30 mL). Le mélange est placé dans une ampoule à décanter puis est vigoureusement agité pendant 5 min. Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (le vide est cassé avec de l'argon) puis séchées sous le vide de la pompe à palette (environ 30 min). L'huile brune obtenue est engagée sans purification dans l'étape suivante.

A la **solution A** refroidie à -78°C est ajoutée une solution de l'aldéhyde brut (issu de la **solution B**) dans du tétrahydrofurane anhydre (1 mL) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h.

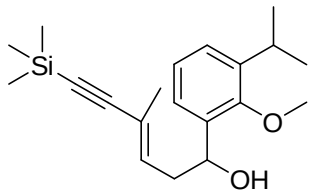
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (30 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (85:15)) pour donner le produit **144** (53,8 mg, 30%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,67 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,27-7,21 (m, 2H) ; 7,14 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 6,32-6,27 (m, 1H) ; 5,04 (t, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 3,77 (s, 3H) ; 3,31 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,50 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 2,35 (s, 3H) ; 1,25 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H) ; 1,23 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 154,3 ; 141,9 ; 137,2 ; 136,1 ; 126,3 ; 124,7 ; 124,0 ; 96,3 ; 68,2 ; 62,4 ; 39,1 ; 27,7 ; 26,2 ; 24,1 ; 23,8.

145 - (3*E*)-1-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-4-méthyl-6-(triméthylsilyl)hex-3-én-5-yn-1-ol



$C_{20}H_{30}O_2Si$
M = 330,54 g/mol
Huile incolore

Solution A : A une solution de **143** (115 mg, 500 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (2 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,55 M dans le pentane de *tert*-butyllithium (677 µL, 1,05 mmol, 2,1 éq.). Le mélange est agité à -78°C pendant 1 h.

Solution B : A une solution de **146** (91,0 mg, 500 µmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (5 mL) est ajouté à 0°C du Dess-Martin periodinane (254 mg, 600 µmol, 1,2 éq.) en 1 portion. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à conversion totale de l'alcool de départ (suivi CCM, dans ce cas 30 min).

Le milieu réactionnel est versé sur un mélange de solutions aqueuses saturées de $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (1:1) (30 mL). Le mélange est placé dans une ampoule à décanter puis est vigoureusement agité pendant 5 min. Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (le vide est cassé avec de l'argon) puis séchées sous le vide de la pompe à palette (environ 30 min). L'huile brune obtenue est engagée sans purification dans l'étape suivante.

A la **solution A** refroidie à -78°C est ajoutée une solution de l'aldéhyde brut (issu de la **solution B**) dans du tétrahydrofurane anhydre (1 mL) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h.

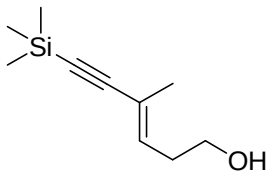
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (30 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **145** (27,6 mg, 17%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,50 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,29-7,20 (m, 2H) ; 7,13 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 6,09-6,03 (m, 1H) ; 5,05 (t, *J*=6,6 Hz, 1H) ; 3,77 (s, 3H) ; 3,31 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,57 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 1,81 (s, 3H) ; 1,24 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H) ; 1,23 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H) ; 0,18 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 154,9 ; 142,4 ; 136,9 ; 135,5 ; 126,7 ; 125,2 ; 124,5 ; 120,9 ; 108,6 ; 91,1 ; 69,0 ; 62,8 ; 37,7 ; 26,6 ; 24,5 ; 24,3 ; 17,8 ; 0,4.

146 - (3*E*)-4-méthyl-6-(triméthylsilyl)hex-3-én-5-yn-1-ol



$C_{10}H_{18}OSi$
M = 182,33 g/mol
Huile incolore

A une solution de chlorure du bis-triphénylphosphine palladium (II) (7,0 mg, 10,0 µmol, 0,02 éq.) et d'iodure de cuivre (I) (1,0 mg, 5,0 µmol, 0,01 éq.) dans de la diéthylamine (1,5 mL) est ajoutée une solution de **29** (106 mg, 500 µmol, 1 éq.) dans de la diéthylamine (0,5 mL). Après agitation du mélange à température ambiante pendant 10 min (coloration brunâtre), du triméthylsilylacétylène (83,0 µL, 600 µmol, 1,2 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h (coloration noire).

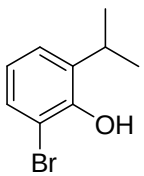
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (20 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **146** (69,5 mg, 76%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,37 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,90 (tq, J_1=7,5 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 3,64 (t, J=6,6 Hz, 2H) ; 2,34 (q, J=6,6 Hz, 2H) ; 1,92 (s, 1H) ; 1,79 (d, J=0,9 Hz, 3H) ; 0,15 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 134,7 ; 120,5 ; 108,0 ; 90,6 ; 61,6 ; 32,0 ; 17,2 ; -0,02.

147 - 2-bromo-6-isopropylphénol



$C_9H_{11}BrO$
M = 215,09 g/mol
Huile incolore

A une solution de *tert*-butylamine (3,24 mL, 30,8 mmol, 2,05 éq.) dans du toluène anhydre (90 mL) est ajouté au goutte-à-goutte à -30°C du dibrome (812 µL, 15,8 mmol, 1,05 éq.). A la fin de l'addition, une solution de 2-isopropylphénol (2,04 g, 15,0 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL) est ajoutée à -78°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

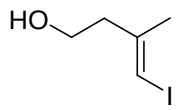
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (300 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **147** (2,86 g, 89%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,50 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,31 (dd, J_1=8,1 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 7,15 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 6,78 (t, J=7,8 Hz, 1H) ; 5,59 (s, 1H) ; 3,34 (hept, J=6,9 Hz, 1H) ; 1,25 (d, J=7,2 Hz, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 149,4 ; 136,3 ; 129,0 ; 125,9 ; 121,5 ; 110,6 ; 28,0 ; 22,4.

148- (3*E*)-4-iodo-3-méthylbut-3-én-1-ol



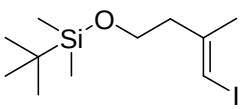
C_5H_9IO
M = 212,03 g/mol
Huile jaune clair (stockée à -20°C et à l'abri de la lumière)

A une suspension de dichlorodicyclopentadiénylzirconium (IV) ($ZrCp_2Cl_2$) (3,65g, 12,5 mmol, 0,25 éq.) dans du dichloroéthane anhydre (40 mL) est ajoutée à 0°C une solution à 2 M dans l'hexane de triméthylaluminium (75,0 mL, 150 mmol, 3 éq.) au goutte-à-goutte suivie d'une solution de 3-butyn-1-ol (3,78 mL, 50,0 mmol, 1 éq.) dans le dichloroéthane anhydre (10 mL). Après agitation du mélange pendant 48 h, une solution de diiode (15,2 g, 60 mmol, 1,2 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (50 mL) est ajoutée à -30°C au goutte-à-goutte. Après agitation à -30°C pendant 1h, le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 30 min.

Une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium (300 mL) est ajoutée pour détruire l'excès de réactif (très violent ; coloration laiteuse). Le produit brut est extrait vigoureusement avec de l'hexane (2*100 mL) et avec de l'éther (3*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées à sec sous pression réduite (le produit est relativement volatil). Le produit **148** obtenu sous forme d'une huile jaune clair est rapidement stocké à -20°C à l'abri de la lumière et est engagé sans purification dans l'étape suivante.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 6,03-6,01 (m, 1H) ; 3,72 (q, J=6,0 Hz, 2H) ; 2,48 (td, J_1=6,3 Hz, J_2=0,9 Hz, 2H) ; 1,88 (d, J=1,2 Hz, 3H) ; 1,34 (t, J=6,0 Hz, 1H).

149 - *tert*-butyl{[(3*E*)-4-iodo-3-méthylbut-3-én-1-yl]oxy}diméthylsilane



$C_{11}H_{23}IOSi$
M = 326,29 g/mol
Huile incolore

A une solution de **148** (2,00 g, 9,43 mmol, 1 éq.) et d'imidazole (1,28 g, 18,9 mmol, 2 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (20 mL), est ajouté du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (1,71 g, 11,3 mmol, 1,2 éq.) en 1 portion. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

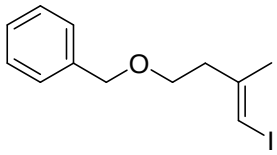
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (200 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (100 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)) pour donner le produit **149** (1,66 g, 54% sur 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,85 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,94-5,92 (m, 1H) ; 3,69 (t, *J*=6,6 Hz, 2H) ; 2,42 (t, *J*=6,6 Hz, 2H) ; 1,85 (d, *J*=0,9 Hz, 3H) ; 0,88 (s, 9H) ; 0,04 (s, 6H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 145,1 ; 76,3 ; 61,3 ; 42,6 ; 25,9 ; 24,2 ; 18,2 ; -5,4.

150 - benzyle (3*E*)-4-iodo-3-méthylbut-3-én-1-yl éther



$C_{12}H_{15}IO$
M = 302,15 g/mol
Huile incolore

A une suspension d'hydrure de sodium (dispersion à 60% dans l'huile) (754 mg, 18,9 mmol, 2 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (15 mL) est ajoutée à 0°C une solution de **148** (2,00 g, 9,43 mmol, 1 éq.). Après agitation du mélange à 0°C pendant 30 min, du bromure de benzyle (1,69 mL, 14,2 mmol, 1,5 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 12 h.

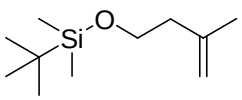
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (150 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (100 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1) puis (8:2)) pour donner le produit **150** (1,37 mg, 48% sur 2 étapes) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,70 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,38-7,28 (m, 5H) ; 5,99-5,97 (m, 1H) ; 4,51 (s, 2H) ; 3,56 (t, *J*=6,6 Hz, 2H) ; 2,51 (td, J_1=6,6 Hz, J_2=0,9 Hz, 2H) ; 1,85 (d, *J*=0,9 Hz, 3H) ;

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 144,9 ; 138,1 ; 128,3 ; 127,6 ; 127,4 ; 76,4 ; 72,9 ; 68,0 ; 39,4 ; 24,1.

151 - *tert*-butyl(diméthyl)[(3-méthylbut-3-én-1-yl)oxy]silane



$C_{11}H_{24}OSi$
M = 200,39 g/mol
Huile incolore

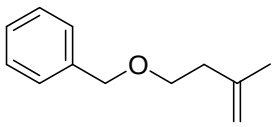
A une solution de **149** (33,0 mg, 100 µmol, 1 éq.) dans de l'éther anhydre (0,8 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,6 M dans le pentane de *tert*-butyllithium (131 µL, 210 µmol, 2,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C.

Après agitation pendant 1 h, une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (1 mL) est ajoutée à -78°C puis le mélange est laissé revenir à température ambiante. Le brut réactionnel est versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (15 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (2*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (20 mL) et de la

saumure (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **151** (11,6 mg, 58%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 4,75 (sl, 1H) ; 4,70 (sl, 1H) ; 3,71 (t, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 2,24 (t, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 1,74 (s, 3H) ; 0,89 (s, 9H) ; 0,05 (s, 6H).

152 - benzyle 3-méthylbut-3-én-1-yl éther



$C_{12}H_{16}O$
M = 176,25 g/mol
Huile incolore

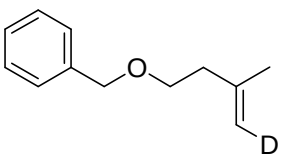
A une solution de **150** (76,0 mg, 250 µmol, 1 éq.) dans de l'éther ou du tétrahydrofurane anhydre (1,0 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,55 M dans le pentane de *tert*-butyllithium (339 µL, 525 µmol, 2,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C.

Après agitation pendant 30 min (coloration verdâtre), une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (1 mL) est ajoutée à -78°C puis le mélange est laissé revenir à température ambiante. Le brut réactionnel est versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (15 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (2*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (20 mL) et de la saumure (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **152** est obtenu sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,40-7,27 (m, 5H) ; 4,81 (sl, 1H) ; 4,77 (sl, 1H) ; 4,54 (s, 2H) ; 3,60 (t, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 2,34 (t, *J*=6,6 Hz, 2H) ; 1,77 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 142,8 ; 138,4 ; 128,3 ; 127,6 ; 127,5 ; 111,4 ; 72,9 ; 68,6 ; 37,8 ; 22,7.

153 - benzyle (3*E*)-3-méthylbut-3-én-1-yl éther-d_1



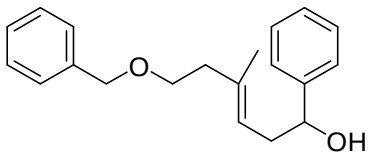
$C_{12}H_{15}DO$
M = 177,26 g/mol
Huile incolore

A une solution de **150** (76,0 mg, 250 µmol, 1 éq.) dans de l'éther ou du tétrahydrofurane anhydre (1,0 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,55 M dans le pentane de *tert*-butyllithium (339 µL, 525 µmol, 2,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C.

Après agitation pendant 30 min (coloration verdâtre), de l'eau deutériée (1 mL) est ajoutée à -78°C puis le mélange est laissé revenir à température ambiante. Le brut réactionnel est versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (15 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (2*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (20 mL) et de la saumure (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **153** est obtenu sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,36-7,17 (m, 5H) ; 4,74 (t, *J*=17,4 Hz, 1H) ; 4,54 (s, 2H) ; 3,60 (t, *J*=6,6 Hz, 2H) ; 2,36 (t, *J*=6,6 Hz, 2H) ; 1,76 (s, 3H).

154 - (3*E*)-6-(benzyloxy)-4-méthyl-1-phénylhex-3-én-1-ol



$C_{20}H_{24}O_2$
M = 296,40 g/mol
Huile incolore

A une solution de **150** (76,0 mg, 250 µmol, 1 éq.) dans de l'éther anhydre (1,0 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,5 M dans le pentane de *tert*-butyllithium (350 µL, 525 µmol, 2,1 éq.). Après agitation du mélange pendant 30 min, une solution d'oxyde de styrène (29,0 µL, 250 µmol, 1 éq.) dans de l'éther anhydre (0,5 mL) est ajoutée à -78°C. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h puis à température ambiante pendant 12 h.

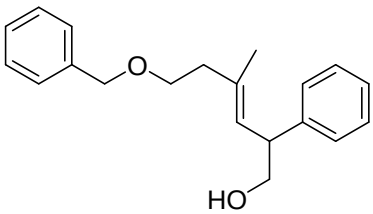
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (20 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (85:15)) pour donner le produit **154** (4,9 mg, 7%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,44 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,39-7,20 (m, 10H) ; 5,25 (t, *J*=6,8 Hz, 1H) ; 4,69 (dd, J_1=7,4 Hz, J_2=5,6 Hz, 1H) ; 4,51 (s, 2H) ; 3,53 (t, *J*=6,6 Hz, 2H) ; 2,53-2,45 (m, 2H) ; 2,33 (t, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 1,62 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 144,2 ; 138,4 ; 136,3 ; 128,34 ; 128,30 ; 127,7 ; 127,6 ; 127,3 ; 125,8 ; 121,5 ; 73,8 ; 72,9 ; 68,6 ; 39,8 ; 38,2 ; 16,4.

155 - (3*E*)-6-(benzyloxy)-4-méthyl-2-phénylhex-3-én-1-ol



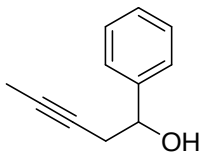
$C_{20}H_{24}O_2$
M = 296,40 g/mol
Huile incolore

Voir procédure **154**

CCM : R_f = 0,26 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,41-7,20 (m, 10H) ; 5,30 (dq, J_1=8,5 Hz, J_2=1,4 Hz, 1H) ; 4,51 (s, 2H) ; 4,28-4,16 (m, 1H) ; 3,87 (t, *J*=6,6 Hz, 1H) ; 3,54 (t, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 2,88 (t, *J*=6,6 Hz, 1H) ; 2,81 (dd, J_1=7,0 Hz, J_2=2,4 Hz, 1H) ; 2,32 (t, *J*=6,8 Hz, 2H) ; 1,57 (d, *J*=1,2 Hz, 3H).

156 - 1-phénylpent-3-yn-1-ol



$C_{11}H_{12}O$
M = 160,21 g/mol
Huile incolore

A une suspension de benzaldéhyde (102 µL, 1,00 mmol, 1 éq.), de 1-bromobut-2-yne (131 µL, 1,50 mmol, 1,5 éq.) et de bromure de térabutylammonium (97,0 mg, 300 µmol, 0,3 éq.) dans de l'eau (3 mL) est ajouté du dichlorure d'étain (II) (338 mg, 1,50 mmol, 1,5 éq.) en 1 portion. Le milieu réactionnel est agité à 50°C pendant 12 h.

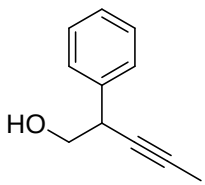
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur de l'eau (25 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (2*15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (95:5) puis (9:1)) pour donner le produit **156** (19 mg, 12%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,15 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (9:1)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,42-7,28 (m, 5H) ; 4,81 (dd, J_1=7,4 Hz, J_2=5,4 Hz, 1H) ; 2,61-2,53 (m, 2H) ; 2,31 (sl, 1H) ; 1,81 (t, *J*=2,6 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 142,8 ; 128,4 ; 127,7 ; 125,7 ; 78,7 ; 75,2 ; 72,6 ; 30,0 ; 3,5.

157 - 2-phénylpent-3-yn-1-ol



$C_{11}H_{12}O$
M = 160,21 g/mol
Huile incolore

A une solution d'oxyde de styrène (120 mg, 1,00 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (2 mL) est ajoutée à -10°C une solution à 0,5 M dans le tétrahydrofurane de bromure de 1-propinylmagnésium (3,00 mL, 1,50 mmol, 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (30 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (2*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (40 mL) et de la saumure (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (85:15)) pour donner le produit **157** (110 mg, 69%) sous forme d'une huile incolore.

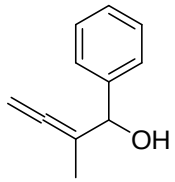
CCM : R_f = 0,30 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,40-7,27 (m, 5H) ; 3,86-3,79 (m, 1H) ; 3,77-3,69 (m, 2H) ; 1,90 (d, *J*=2,4 Hz, 3 H) ; 1,57 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 138,5 ; 128,4 ; 127,8 ; 127,0 ; 80,1 ; 77,8 ; 67,6 ; 41,2 ; 3,5.

SM (ES, m/z) : 161 $[M+1]^+$.

158 - 2-méthyl-1-phénylbuta-2,3-dién-1-ol



$C_{11}H_{12}O$
M = 160,21 g/mol
Huile incolore

A une suspension de poudre d'indium (6,0 mg, 50,0 µmol, 0,05 éq.) et de copeaux de gallium (70,0 mg, 1,00 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (3,0 mL) est ajouté à 10°C du 1-bromobut-2-yne (175 µL, 2,00 mmol, 2 éq.). Après agitation du mélange à 10°C pendant 2 h (solubilisation des solides), du benzaldéhyde (102 µL, 1,00 mmol, 1 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h.

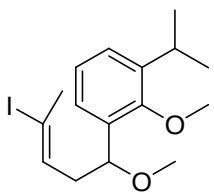
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (25 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **158** (92,7 mg, 58%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,25 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,42-7,31 (m, 5H) ; 5,13 (sl, 1H) ; 4,92 (quint, *J*=3,0 Hz, 2H) ; 2,56 (d, *J*=3,3 Hz, 1H) ; 1,60 (t, *J*=3,0 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 204,7 ; 141,7 ; 128,2 ; 127,6 ; 126,4 ; 120,4 ; 77,5 ; 74,5 ; 14,3.

159 - 1-[(3*E*)-4-iodo-1-méthoxypent-3-én-1-yl]-3-isopropyl-2-méthoxybenzène



$C_{16}H_{23}IO_2$
M = 374,26 g/mol
Huile jaune clair

A une suspension d'hydrure de sodium (dispersion à 60% dans l'huile) (222 mg, 5,56 mmol, 2 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (8 mL) est ajoutée à 0°C une solution de **144** (1,00 g, 2,78 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (3 mL). Après agitation du mélange à 0°C pendant 30

min, de l'iodure de méthyle (520 µL, 8,34 mmol, 3 éq.) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

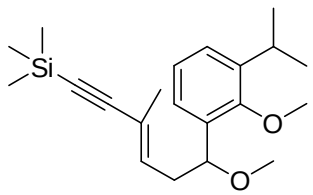
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (100 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (100 mL), de l'eau (100 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **159** (982 mg, 94%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,80 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,23-7,11 (m, 3H) ; 6,25 (tq, J_1=7,5 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 4,55 (dd, J_1=6,9 Hz, J_2=5,7 Hz, 1H) ; 3,74 (s, 3H) ; 3,31 (hept, J=6,9 Hz, 1H) ; 3,25 (s, 3H) ; 2,46-2,40 (m, 2H) ; 2,24 (d, J=0,9 Hz, 3H) ; 1,26 (d, J=6,9 Hz, 3H) ; 1,23 (d, J=6,9 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 155,3 ; 141,8 ; 137,4 ; 134,0 ; 126,1 ; 124,7 ; 124,4 ; 95,5 ; 62,2 ; 56,8 ; 38,5 ; 27,6 ; 26,2 ; 24,3 ; 23,7.

160 - [(3*E*)-6-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-6-méthoxy-3-méthylhex-3-én-1-yn-1-yl](triméthyl)silane



$C_{21}H_{32}O_2Si$
M = 344,56 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de chlorure du bis-triphénylphosphine palladium (II) (36,0 mg, 52,0 µmol, 0,02 éq.) et d'iodure de cuivre (I) (5,0 mg, 26,0 µmol, 0,01 éq.) dans de la diéthylamine (7 mL) est ajoutée une solution de **159** (980 mg, 2,62 mmol, 1 éq.) dans de la diéthylamine (3 mL). Après agitation du mélange à température ambiante pendant 10 min (coloration brunâtre), du triméthylsilylacétylène (434 µL, 3,14 mmol, 1,2 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h (coloration noire).

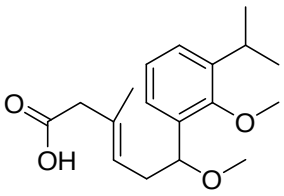
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (3*30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (100 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (95:5)) pour donner le produit **160** (903 mg, quantitatif) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,39 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,24-7,11 (m, 3H) ; 6,04 (tq, J_1=7,2 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H) ; 4,56 (dd, J_1=7,8 Hz, J_2=5,4 Hz, 1H) ; 3,73 (s, 3H) ; 3,31 (hept, J=7,2 Hz, 1H) ; 3,24 (s, 3H) ; 2,54-2,42 (m, 2H) ; 1,72 (d, J=1,2 Hz, 3H) ; 1,26 (d, J=6,9 Hz, 3H) ; 1,23 (d, J=6,9 Hz, 3H) ; 0,17 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 155,7 ; 142,2 ; 136,1 ; 134,9 ; 126,5 ; 125,1 ; 124,8 ; 119,7 ; 108,9 ; 90,6 ; 77,6 ; 62,6 ; 57,2 ; 37,2 ; 26,6 ; 24,6 ; 24,2 ; 17,7 ; 0,5.

161 – acide (3*E*)-6-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-6-méthoxy-3-méthylhex-3-énoique



$C_{18}H_{26}O_4$
M = 306,40 g/mol
Huile incolore

A une solution à 1 M dans le tétrahydrofurane de BH_3 (7,86 mL, 7,86 mmol, 3 éq.) est ajouté à -15°C du 2-méthyl-2-butène (1,67 mL, 15,7 mmol, 6 éq.). Après agitation du mélange à 0°C pendant 2 h, une solution de **160** (905 mg, 2,62 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (4 mL) est ajoutée à -40 °C. La température est lentement laissée remonter à -3°C en 3 h. Le milieu réactionnel est refroidi à -10°C puis du méthanol (4,2 mL) est ajouté (dégagement gazeux). Après agitation à -10°C pendant 30 min, une solution aqueuse à 3 N de soude (7,90 mL, 23,6 mmol, 9 éq.) est ajoutée suivie d'une solution aqueuse à 35% de peroxyde d'hydrogène (2,80 mL). Le milieu réactionnel est agité à -10°C pendant 30 min (coloration orange).

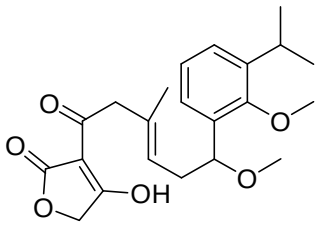
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (100 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (100 mL) et de la saumure (50 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (7:3) puis AcOEt) pour donner le produit **161** (655 mg, 82%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,33 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (1:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,24-7,11 (m, 3H) ; 5,41 (t, *J*=7,2 Hz, 1H) ; 4,57 (dd, J_1=7,5 Hz, J_2=5,7 Hz, 1H) ; 3,74 (s, 3H) ; 3,30 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 3,24 (s, 3H) ; 3,02 (s, 2H) ; 2,58-2,39 (m, 2H) ; 1,62 (s, 3H) ; 1,25 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 1,21 (d, *J*=6,9 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 176,6 ; 155,3 ; 141,7 ; 134,5 ; 129,7 ; 126,4 ; 126,0 ; 124,7 ; 124,5 ; 77,2 ; 62,2 ; 56,7 ; 44,8 ; 36,2 ; 26,2 ; 24,2 ; 23,8 ; 16,3.

162 - 4-hydroxy-3-[(3*E*)-6-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-6-méthoxy-3-méthylhex-3-énoyl]furan-2(5*H*)-one



$C_{22}H_{28}O_6$
M = 388,45 g/mol
huile orange

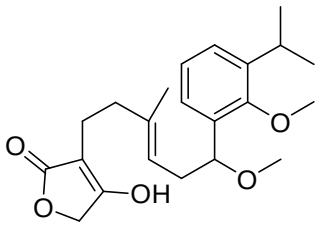
A une solution de **161** (655 mg, 2,14 mmol, 1 éq.), d'acide tétronique (214 mg, 2,14 mmol, 1 éq.), de 4-diméthylaminopyridine (78,0 mg, 642 µmol, 0,3 éq.) et de dicyclohexylcarbodiimide (530

mg, 2,57 mmol, 1,2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL) est ajoutée à 0°C de la N,N-diisopropyléthylamine (409 µL, 2,35 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est filtré et le solide est lavé avec du dichlorométhane (3*20 mL). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle (80 mL) puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*80 mL), une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de sodium (2*80 mL), de l'eau (80 mL) et de la saumure (40 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut **162**, obtenu sous forme d'une huile orange, est engagé sans purification dans l'étape suivante.

CCM : R_f = 0,50 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5)).

163 - 4-hydroxy-3-[(3*E*)-6-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-6-méthoxy-3-méthylhex-3-én-1-yl]furan-2(5*H*)-one



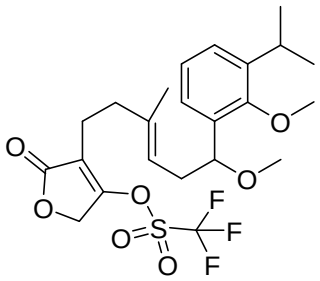
$C_{22}H_{30}O_5$
M = 374,47 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **162** (2,14 mmol, 1 éq.) dans de l'acide acétique glacial (10 mL) est ajouté du cyanoborohydrure de sodium (269 mg, 4,28 mmol, 2 éq.) par portion (dégagement gazeux). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (100 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (100 mL) et de la saumure (50 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est co-évaporé avec du toluène (3*15 mL) puis purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (7:3) puis AcOEt) pour donner le produit brut **163** (239 mg) sous forme d'une huile jaune clair comportant encore de impuretés. L'étape suivante est engagée sur le produit brut.

CCM : R_f = 0,76 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5)).

164 - 4-[(3*E*)-6-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-6-méthoxy-3-méthylhex-3-én-1-yl]-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluorométhanesulfonate



$C_{23}H_{29}F_3O_7S$
M = 506,53 g/mol
Huile incolore

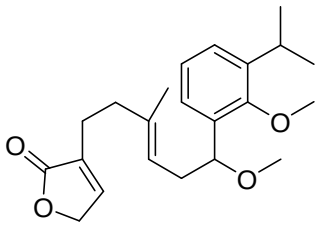
A une solution de **163** (239 mg, 638 µmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (5 mL) sont ajoutés à -20°C de la N,N-diisopropyléthylamine (167 µL, 957 µmol, 1,5 éq.) et de l'anhydride triflique (129 µL, 766 µmol, 1,2 éq.). Le milieu rréactionnel est agité à -20°C pendant 2 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (50 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (25 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1)) pour donner le produit **164** (73 mg, 7% sur 3 étapes) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,89 (SiO_2, AcOEt).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,23-7,08 (m, 3H) ; 5,22 (t, *J*=6,6 Hz, 1H) ; 4,86 (s, 2H) ; 4,53 (dd, J_1=7,2 Hz, J_2=6,0 Hz, 1H) ; 3,74 (s, 3H) ; 3,31 (hept, *J*=6,8 Hz, 1H) ; 3,22 (s, 3H) ; 2,47-2,39 (m, 2H) ; 2,21 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H) ; 1,72-1,63 (m, 2H) ; 1,55 (s, 3H) ; 1,25 (d, *J*=7,2 Hz, 3H) ; 1,21 (d, *J*=7,2 Hz, 3H).

165 - 3-[(3*E*)-6-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-6-méthoxy-3-méthylhex-3-én-1-yl]furan-2(5*H*)-one



$C_{22}H_{30}O_4$
M = 358,47 g/mol
Huile incolore

Une suspension de Pd_2dba_3 (3,0 mg, 3,0 µmol, 0,02 éq.) et de triphénylphosphine (6,0 mg, 23,0 µmol, 0,16 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (1,0 mL) est agitée à température ambiante (coloration verdâtre). Après 5 min, une solution de **164** (73,0 mg, 144 µmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (0,9 mL) est ajoutée, suivi d'hydrure de tétrabutylétain (78,0 µL, 288 µmol, 2 éq.) (coloration brune). Le milieu réactionnel est agité à 50°C pendant 4h (coloration noire).

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur de l'eau (25 mL) et le produit brut est extrait avec de l'éther (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (30 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par

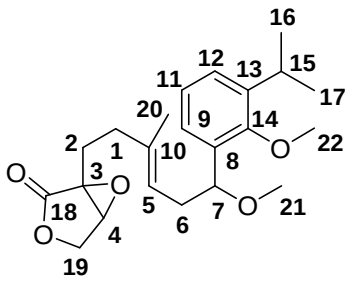
chromatographie flash sur colonne (gel de silice + 5% de KF ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **165** (33,9 mg, 66%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,38 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,22-7,09 (m, 3H) ; 7,05 (sl, 1H) ; 5,26 (t, *J*=6,6 Hz, 1H) ; 4,72 (d, *J*=1,5 Hz, 2H) ; 4,53 (dd, J_1=7,2 Hz, J_2=5,4 Hz, 1H) ; 3,74 (s, 3H) ; 3,31 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 3,23 (s, 3H) ; 2,47-2,35 (m, 4H) ; 2,22 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 1,54 (s, 3H) ; 1,25 (d, *J*=6,9 Hz, 3H) ; 1,21 (d, *J*=6,9 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174,4 ; 161,8 ; 155,4 ; 144,3 ; 141,7 ; 134,8 ; 133,8 ; 125,8 ; 124,6 ; 124,5 ; 121,9 ; 77,8 ; 70,1 ; 62,1 ; 56,7 ; 37,1 ; 36,0 ; 26,2 ; 24,2 ; 23,8 ; 23,4 ; 15,9.

166 - 1-[(3*E*)-6-(3-isopropyl-2-méthoxyphényl)-6-méthoxy-3-méthylhex-3-én-1-yl]-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one



$C_{22}H_{30}O_5$
M = 374,47 g/mol
Huile incolore

A une solution de **165** (34,0 mg, 94,8 µmol, 1 éq.) dans du méthanol (0,5 mL) sont ajoutées une solution aqueuse à 2 M de peroxyde d'hydrogène (200 µL, 400 µmol, 4,2 éq.) et une solution aqueuse à 4% de soude (200 µL, 200 µmol, 2,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

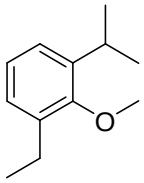
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (10 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **166** (15 mg, 42%) sous forme d'une huile incolore

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) (mélange de 4 diastéréoisomères) : δ (ppm) 7,21-7,10 (m, 3H, $\mathbf{H_{10}}$+$\mathbf{H_{11}}$+$\mathbf{H_{12}}$) ; 5,29-5,23 (m, 1H, $\mathbf{H_5}$) ; 4,75-4,72 (m, 0,2H, $\mathbf{H_{19}}$) ; 4,54 (dd, J_1=11,2 Hz, J_2=1,4 Hz, 0,7H, $\mathbf{H_4}$) ; 4,48-4,45 (m, 0,3H, $\mathbf{H_4}$) ; 4,39-4,30 (m, 0,9H, $\mathbf{H_{19}}$) ; 4,23-4,09 (m, 0,9H, $\mathbf{H_{19}}$) ; 4,03-3,94 (m, 1H, $\mathbf{C_7}$) ; 3,74 (s, 3H, $\mathbf{H_{22}}$) ; 3,36-3,26 (m, 1H, $\mathbf{H_{15}}$) ; 3,23 (s, 0,9H, $\mathbf{H_{21}}$) ; 3,22 (s, 2,1H, $\mathbf{H_{21}}$) ; 2,49-1,87 (m, 6H, $\mathbf{H_1}$+$\mathbf{H_2}$+$\mathbf{H_6}$) ; 1,69 (s, 0,6H, $\mathbf{C_{20}}$) ; 1,54 (s, 2,1H, $\mathbf{C_{20}}$) ; 1,27-1,21 (m, 5,4H, $\mathbf{C_{16}}$+$\mathbf{C_{17}}$) ; 0,90-0,87 (m, 0,6H, $\mathbf{C_{16}}$+$\mathbf{C_{17}}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) (mélange de 4 diastéréoisomères) : δ (ppm) (**C18** : 172,1 ; 172,0) ; (**C14** : 155,40 : 155,35) ; (**C13** : 141,77 ; 141,74 ; 141,68) ; (**C8+C10** : 135,3 ; 135,03 ; 134,95 ; 134,8 ; 134,7) ; (**C11** : 125,96 ; 125,93 ; 125,81 ; 125,77) ; (**C12+C10** : 124,70 ; 124,63 ; 124,59 ; 124,54 ; 124,50 ; 124,41 ; 124,36 ; 124,35) ; (**C5** : 122,5 ; 122,2 ; 121,9 ; 121,6) ; (**C4** : 77,83 ; 77,79 ; 77,73 ; 77,72) ; (**C19** : 70,1 ; 67,25 ; 67,15 ; 67,14) ; (**C22** : 62,2) ; (**C3** : 59,3) ; (**C7** : 59,1 ; 59,0) ;

(**C21** : 56,7 ; 56,6) : (**C1** : 36,2 ; 36,0) ; (**C6** : 34,2 ; 34,0) ; (**C15** : 26,2) ; (**C16+C17** : 24,2 ; 23,8 ; 19,37 ; 19,34 ; 19,24 ; 19,18) ; (**C2** : 23,22 ; 23,16) : (**C20** : 15,93 ; 15,89).

167 - 2-éthyl-6-isopropylphényl méthyle éther



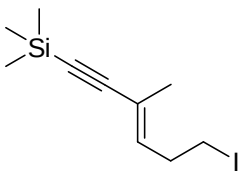
$C_{12}H_{18}O$
M = 178,27 g/mol
Huile incolore

A une solution de **123** (76,0 mg, 250 µmol, 1 éq.) dans de l'éther ou du tétrahydrofurane anhydre (1,0 mL) est ajoutée à -78°C une solution à 1,55 M dans le pentane de *tert*-butyllithium (339 µL, 525 µmol, 2,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à -78°C.

Après agitation pendant 1 h, une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (1 mL) est ajoutée à -78°C puis le mélange est laissé revenir à température ambiante. Le brut réactionnel est versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (15 mL). Le produit brut est extrait avec de l'éther (2*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (20 mL) et de la saumure (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **167** (46 mg, quantitatif) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,14-7,02 (m, 3H) ; 3,75 (s, 3H) ; 3,35 (hept, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 2,70 (q, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 1,28-1,23 (m, 9H).

168 - [(3*E*)-6-iodo-3-méthylhex-3-én-1-yn-1-yl](triméthyl)silane



$C_{10}H_{17}ISi$
M = 292,23 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de **146** (500 mg, 2,74 mmol, 1 éq.), de triphénylphosphine (863 mg, 3,29 mmol, 1,2 éq.) et d'imidazole (224 mg, 3,29 mmol, 1,2 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (11 mL) est ajouté à 0°C du diiode (835 mg, 3,29 mmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h (formation d'un précipité).

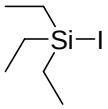
Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le filtrat est dilué avec de l'acétate d'éthyle (100 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de $Na_2S_2O_3$ (100 mL), une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (100 mL), de l'eau (100 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **168** (740 mg, 92%) sous forme d'une huile jaune clair.

CCM : R_f = 0,50 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5,83 (tq, J_1=7,2 Hz, J_2=1,2 Hz, 1H) ; 3,11 (t, J=7,5 Hz, 2H) ; 2,69 (q, J=7,2 Hz, 2H) ; 1,78 (d, J=0,8 Hz, 3H) ; 0,18 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 136,6 ; 120,3 ; 107,6 ; 91,5 ; 32,7 ; 17,4 ; 3,2 ; 0,0.

169 - triéthyl(iodo)silane

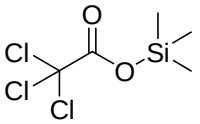


$C_6H_{15}ISi$
M = 242,17 g/mol
Huile incolore (à stoker au réfrigérateur)

Dans un ballon sous argon sont placés du triéthylsilane (11,4 mL, 71,5 mmol, 1 éq.) et de l'iodure de méthyle (8,10 mL, 130 mmol, 1,8 éq.). Du chlorure de palladium (II) (59,0 mg, 33,0 mmol, 0,5 éq.) est ensuite ajouté à 0°C en 1 portion (dégagement gazeux) puis le milieu réactionnel est lentement laissé revenir à température ambiante et agité pendant 1,5 h.

Le brut réactionnel est purifié par distillation sous pression réduite (P = 19 mbar, T = 74-75°C) pour donner le produit **169** sous forme d'une huile incolore.

170 - trichloroacétate de triméthylsilane

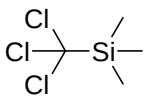


$C_5H_9Cl_3O_2Si$
M = 235,57 g/mol
Huile incolore

A une solution d'acide trichloroacétique (56,2 g, 350 mmol, 1 éq.) dans du dichloroéthane (140 mL) est ajouté du chlorure de triméthylsilane (50,6 mL, 400 mmol, 1,15 éq.). Le mélange est agité à 65°C pendant 12h.

Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par distillation sous vide (P = 8 mmHg, 62°C < T < 75°C) pour donner le produit **170** (54,5 g, 66%) sous forme d'une huile incolore.

171 - trichlorométhyltriméthylsilane



$C_4H_9Cl_3Si$
M = 191,56 g/mol
Solide blanc

A une solution de **170** (54,5 g, 231 mmol, 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (120 mL) est ajoutée de la triéthylamine (6,38 mL, 46,0 mmol, 0,3 éq.). Le mélange est agité à 70°C (T interne 66°C) pendant 4h.

Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante puis concentré à sec sous pression réduite (solide brun clair). Le résidu solide est purifié par sublimation (P = 10 mmHg, T = 70°C) pour donner le produit **171** (31,4 g, 71%) sous forme d'un solide blanc.

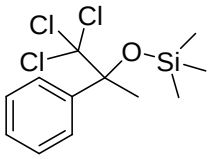
Point de Fusion : 131-132°C.

Procédure générale pour la formation des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols protégés par des triméthylsilanes :

A une solution de trichlorométhyltriméthylsilane (144 mg, 750 µmol, 1,5 éq.) et du dérivé carbonylé (500 µmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (1 mL), est ajouté du formiate de sodium (3,40 mg, 50,0 µmol, 0,01 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (25 mL) et le produit brut est extrait avec de l'éther (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (20 mL) et de la saumure (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 ou AcOEt) pour donner le produit désiré.

172 - triméthyl(2,2,2-trichloro-1-méthyl-1-phényléthoxy)silane



$C_{12}H_{17}Cl_3OSi$
M = 311,71 g/mol
Huile incolore

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)) pour donner le produit **172** (96%) sous forme d'une huile incolore.

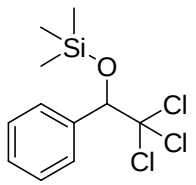
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,71–7,68 (m, 2H) ; 7,35–7,33 (m, 3H) ; 2,10 (s, 3H) ; 0,17 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 140,3 ; 129,1 ; 128,3 ; 127,0 ; 108,1 ; 85,6 ; 24,8 ; 2,0.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2959 ; 1264 ; 1254 ; 1227 ; 1167 ; 1081 ; 999 ; 868 ; 844 ; 802 ; 752 ; 699 ; 632.

AE : Calculée pour $C_{12}H_{17}Cl_3OSi$: C 46,24 ; H 5,50. Obtenue : C 46,26 ; H 5,64.

173 - triméthyl(2,2,2-trichloro-1-phényléthoxy)silane



$C_{11}H_{15}Cl_3OSi$
M = 297,68 g/mol
Huile incolore

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **173** (85%) sous forme d'une huile incolore.

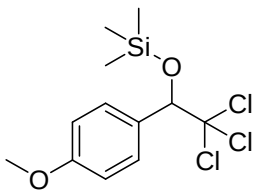
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,60–7,56 (m, 2H) ; 7,36–7,33 (m, 3H) ; 5,10 (s, 1H) ; 0,10 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 137,1 ; 129,5 ; 129,0 ; 127,5 ; 102,8 ; 85,1 ; -0,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2960 ; 1455 ; 1254 ; 1127 ; 888 ; 845 ; 781 ; 756 ; 740 ; 699 ; 613.

AE : Calculée pour $C_{11}H_{15}Cl_3OSi$: C 44,38 ; H 5,08. Obtenue : C 44,76 ; H 5,13.

174 - triméthyl[2,2,2-trichloro-1-(4-méthoxyphényl)éthoxy]silane



$C_{12}H_{17}Cl_3O_2Si$
M = 327,71 g/mol
Solide blanc

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **174** (92%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 52-53°C.

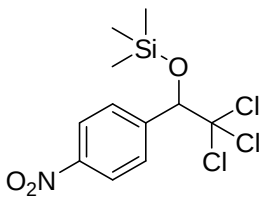
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,52 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) ; 6,90 (d, *J*=8,5 Hz, 2H) ; 5,08 (s, 1H) ; 3,83 (s, 3H) ; 0,12 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 160,1 ; 130,6 ; 129,1 ; 112,9 ; 103,2 ; 84,7 ; 55,2 ; -0,1,

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2958 ; 1612 ; 1513 ; 1253 ; 1175 ; 1126 ; 1106 ; 889 ; 844 ; 799 ; 756.

AE : Calculée pour $C_{12}H_{17}Cl_3O_2Si$: C 43,98 ; H 5,23. Obtenue : C 44,26 ; H 5,25,

175 - triméthyl[2,2,2-trichloro-1-(4-nitrophényl)éthoxy]silane



$C_{11}H_{14}Cl_3NO_3Si$
M = 342,68 g/mol
Solide jaune

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **175** (99%) sous forme d'un solide jaune.

Point de Fusion : 74-75°C.

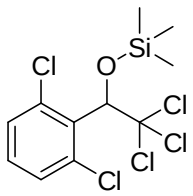
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,25–8,21 (m, 2H) ; 7,81–7,78 (m, 2H) ; 5,20 (s, 1H) ; 0,13 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 148,3 ; 144,0 ; 130,4 ; 122,7 ; 101,5 ; 84,0 ; -0,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2963 ; 1520 ; 1348 ; 1255 ; 1100 ; 889 ; 844 ; 778 ; 761 ; 753.

AE : Calculée pour $C_{11}H_{14}Cl_3NO_3Si$: C 38,55 ; H 4,12 ; N 4,09. Obtenue : C 38,64 ; H 4,04 ; N 3,99.

176 - triméthyl[2,2,2-trichloro-1-(2,6-dichlorophényl)éthoxy]silane



$C_{11}H_{13}Cl_5OSi$
M = 366,57 g/mol
Solide blanc

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **176** (96%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 47-49°C.

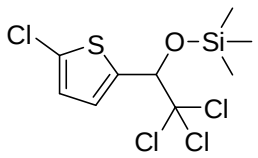
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,37–7,34 (m, 2H) ; 7,21 (t, *J*=7,9 Hz, 1H) ; 6,14 (s, 1H) ; 0,15 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 137,6 ; 136,0 ; 131,9 ; 131,7 ; 130,2 ; 128,5 ; 102,1 ; 82,9 ; -0,5.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2959 ; 1437 ; 1254 ; 1188 ; 1133 ; 888 ; 871 ; 845 ; 785 ; 776 ; 765 ; 746.

AE : Calculée pour $C_{11}H_{13}Cl_5OSi$: C 36,04 ; H 3,57. Obtenue : C 35,64 ; H 3,51.

177 - triméthyl[2,2,2-trichloro-1-(5-chloro-2-thiényl)éthoxy]silane



$C_9H_{12}Cl_4OSSi$
M = 338,15 g/mol
Solide blanc

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **177** (99%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 43-44°C.

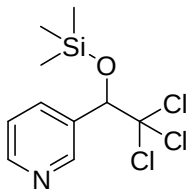
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 6,99 (d, *J*=4,1 Hz, 1H) ; 6,81 (d, *J*=3,8 Hz, 1H) ; 5,21 (s, 1H) ; 0,17 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 139,0 ; 131,6 ; 127,9 ; 125,2 ; 101,9 ; 82,0 ; -0,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2960 ; 1445 ; 1255 ; 1117 ; 886 ; 845 ; 755.

AE : Calculée pour $C_9H_{12}Cl_4OSSi$: C 31,97 ; H 3,58. Obtenue : C 31,97 ; H 3,50.

178- 3-{2,2,2-trichloro-1-[(triméthylsilyl)oxy]éthyl}pyridine



$C_{10}H_{14}Cl_3NOSi$
M = 298,67 g/mol
Solide blanc

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (6:4)) pour donner le produit **178** (85%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 51-52°C.

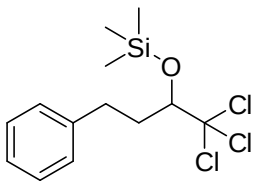
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,78 (d, *J*=1,9 Hz, 1H) ; 8,61 (dd, J_1=5,0 Hz, J_2=1,6 Hz, 1H) ; 7,95 (dt, J_1=7,9 Hz, J_2=1,6 Hz, 1H) ; 7,31 (dd, J_1=8,1 Hz, J_2=5,0 Hz, 1H) ; 5,14 (s, 1H) ; 0,1 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 150,5 ; 150,2 ; 136,6 ; 132,8 ; 122,7 ; 102,0 ; 83,0 ; -0,2.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2959 ; 1427 ; 1255 ; 1135 ; 1120 ; 886 ; 845 ; 775 ; 760 ; 713.

AE : Calculée pour $C_{10}H_{14}Cl_3NOSi$: C 40,21 ; H 4,72. Obtenue : C 40,49 ; H 4,74.

179 - triméthyl[3-phényl-1-(trichlorométhyl)propoxy]silane



$C_{13}H_{19}Cl_3OSi$
M = 325,73 g/mol
Huile incolore

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **179** (87%) sous forme d'une huile incolore.

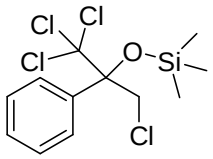
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,36–7,26 (m, 5H) ; 4,17 (dd, J_1=9,3 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 2,98 (ddd, J_1=14,0 Hz, J_2=10,6 Hz, J_3=5,0 Hz, 1H) ; 2,69 (ddd, J_1=13,7 Hz, J_2=10,3 Hz, J_3=6,5 Hz, 1H) ; 2,53–2,42 (m, 1H) ; 2,13–2,00 (m, 1H) ; 0,31 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 140,8 ; 128,5 ; 128,3 ; 126,2 ; 103,8 ; 83,7 ; 34,6 ; 32,4 ; 0,8.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2959 ; 1253 ; 1137 ; 974 ; 867 ; 844 ; 788 ; 771 ; 758 ; 698.

AE : Calculée pour $C_{13}H_{19}Cl_3OSi$: C 47,93 ; H 5,88. Obtenue : C 47,87; H 6,12.

180 - triméthyl[2,2,2-trichloro-1-(chlorométhyl)-1-phényléthoxy]silane



$C_{12}H_{16}Cl_4OSi$
M = 346,15 g/mol
Solide blanc

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **180** (97%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 53-54°C.

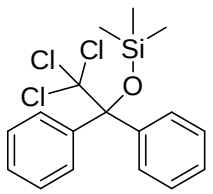
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,67–7,64 (m, 2H) ; 7,39–7,37 (m, 3H) ; 4,73 (d, *J*=12,5 Hz, 1H) ; 4,33 (d, *J*=12,2 Hz, 1H) ; 0,33 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 135,9 ; 129,6 ; 128,7 ; 127,1 ; 105,9 ; 89,0 ; 47,3 ; 2,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2958 ; 1449 ; 1264 ; 1252 ; 1187 ; 1152 ; 954 ; 848 ; 786 ; 757 ; 699 ; 656.

AE : Calculée pour $C_{12}H_{16}Cl_4OSi$: C 41,64 ; H 4,66. Obtenue : C 41,38 ; H 4,66.

181 - triméthyl(2,2,2-trichloro-1,1-diphényléthoxy)silane



$C_{17}H_{19}Cl_3OSi$
M = 373,78 g/mol
Huile incolore

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (9:1)) pour donner le produit **181** (94%) sous forme d'une huile incolore.

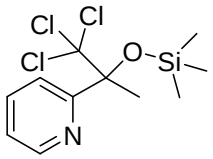
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,63–7,60 (m, 4H) ; 7,31–7,28 (m, 6H) ; 0,0 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 142,2 ; 130,4 ; 128,0 ; 126,9 ; 105,7 ; 90,8 ; 1,7.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2958 ; 1252 ; 1176 ; 1126 ; 919 ; 889 ; 842 ; 770 ; 747 ; 723 ; 699.

AE : Calculée pour $C_{17}H_{19}Cl_3OSi$: C 54,63 ; H 5,12. Obtenue : C 54,66 ; H 5,25.

182 - 2-{2,2,2-trichloro-1-méthyl-1-[(triméthylsilyl)oxy]éthyl}pyridine



$C_{11}H_{16}Cl_3NOSi$
M = 312,7 g/mol
Solide orange

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **182** (95%) sous forme d'un solide orange.

Point de Fusion : 36-37°C.

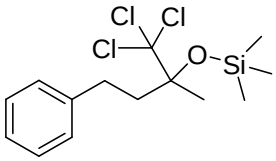
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,59 (m, 1H) ; 7,92 (d, *J*=8,1 Hz, 1H) ; 7,71 (dt, J_1=8,1 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H) ; 7,24 (m, 1H) ; 5,14 (s, 1H) ; 0,1 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 159,6 ; 147,5 ; 135,3 ; 124,2 ; 122,9 ; 107,1 ; 86,6 ; 23,8 ; 2,0,

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2958 ; 1264 ; 1254 ; 1178 ; 1003 ; 992 ; 872 ; 844 ; 808 ; 760 ; 749 ; 647.

AE : Calculée pour $C_{11}H_{16}Cl_3NOSi$: C 42,25 ; H 5,16 ; N 4,48. Obtenue : C 42,31 ; H 5,31 ; N, 4,36.

183 - triméthyl[1-méthyl-3-phényl-1-(trichlorométhyl)propoxy]silane



$C_{14}H_{21}Cl_3OSi$
M = 339,76 g/mol
Huile incolore

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **183** (98%) sous forme d'une huile incolore.

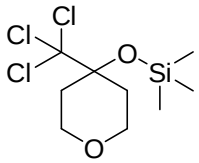
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,33–7,28 (m, 2H) ; 7,24–7,18 (m, 3H) ; 2,80 (dt, J_1=13,1 Hz, J_2=5,0 Hz, 1H) ; 2,70 (dt, J_1=13,1 Hz, J_2=5,2 Hz, 1H) ; 2,33 (dt, J_1=13,1 Hz, J_2=5,0 Hz, 1H) ; 2,18 (dt, J_1=12,5 Hz, J_2=5,3 Hz, 1H) ; 1,69 (s, 3H) ; 0,26 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 141,7 ; 128,5 ; 128,4 ; 126,0 ; 109,5 ; 85,9 ; 39,7 ; 31,3 ; 22,1 ; 2,6.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2956 ; 1262 ; 1252 ; 1194 ; 1134 ; 1077 ; 883 ; 844 ; 792 ; 699.

AE : Calculée pour $C_{14}H_{21}Cl_3OSi$: C 49,49 ; H 6,23. Obtenue : C 49,42 ; H 6,17.

184 - triméthyl{[4-(trichlorométhyl)tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl]oxy}silane



$C_9H_{17}Cl_3O_2Si$
M = 291,67 g/mol
Solide blanc

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (85:15)) pour donner le produit **184** (85%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 69-70°C.

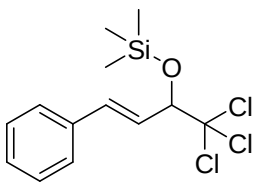
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 3,97 (dd, J_1=11,6 Hz, J_2=5,3 Hz, 2H) ; 3,61 (dt, J_1=12,5 Hz, J_2=2,2 Hz, 2H) ; 2,26 (dt, J_1=13,1 Hz, J_2=5,3 Hz, 2H) ; 1,88 (dd, J_1=12,5 Hz, J_2=1,0 Hz, 2H) ; 0,26 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 108,4 ; 84,0 ; 64,0 ; 32,6 ; 2,6.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2970 ; 1271 ; 1253 ; 1169 ; 1103 ; 1016 ; 891 ; 841 ; 777 ; 752.

AE : Calculée pour $C_9H_{17}Cl_3O_2Si$: C 37,06 ; H 5,87. Obtenue : C 37,33 ; H 5,89.

185 - triméthyl{[(2*E*)-3-phényl-1-(trichlorométhyl)prop-2-én-1-yl]oxy}silane



$C_{13}H_{17}Cl_3OSi$
M = 323,72 g/mol
Solide blanc

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **185** (98%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 39-40°C.

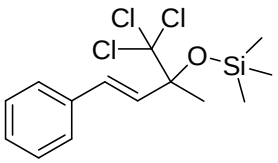
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,45–7,27 (m, 5H) ; 6,77 (d, J=15,9 Hz, 1H) ; 6,36 (dd, J_1=15,9 Hz, J_2=6,5 Hz, 1H) ; 4,69 (dd, J_1=6,6 Hz, J_2=1,2 Hz, 1H) ; 0,23 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 135,9 ; 135,8 ; 128,7 ; 128,4 ; 126,9 ; 124,9 ; 102,5 ; 84,2 ; 0,3.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2960 ; 1253 ; 1152 ; 1123 ; 1104 ; 968 ; 895 ; 846 ; 823 ; 791 ; 751 ; 691.

AE : Calculée pour $C_{13}H_{17}Cl_3OSi$: C 48,23 ; H 5,29. Obtenue : C 48,04 ; H 5,30.

186 - triméthyl{[(2*E*)-1-méthyl-3-phényl-1-(trichlorométhyl)prop-2-én-1-yl]oxy}silane



$C_{14}H_{19}Cl_3OSi$
M = 337,74 g/mol
Huile incolore

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/ CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **186** (99%) sous forme d'une huile incolore.

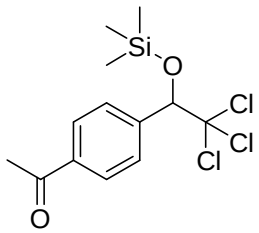
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,45–7,27 (m, 5H) ; 6,78 (d, *J*=15,9 Hz, 1H) ; 6,53 (d, *J*=15,9 Hz, 1H) ; 1,85 (s, 3H) ; 0,23 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 136,1 ; 133,3 ; 129,3 ; 128,7 ; 128,2 ; 126,8 ; 107,9 ; 84,6 ; 23,3 ; 2,2.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2959 ; 1253 ; 1224 ; 1141 ; 1015 ; 972 ; 885 ; 796 ; 748.

AE : Calculée pour $C_{14}H_{19}Cl_3OSi$: C 49,79 ; H 5,67. Obtenue : C 50,05 ; H 5,73.

187 - 1-(4-{2,2,2-trichloro-1-[(triméthylsilyl)oxy]éthyl}phényl)éthanone



$C_{13}H_{17}Cl_3O_2Si$
M = 339,72 g/mol
Solide blanc

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (95:5)) pour donner le produit **187** (88%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 55-57°C.

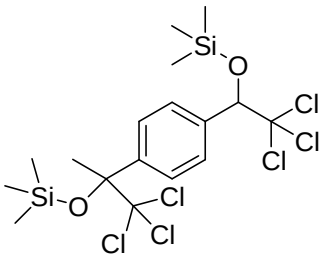
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,94 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) ; 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) ; 5,15 (s, 1H) ; 2,61 (s, 3H) ; 0,10 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 197,6 ; 142,1 ; 137,5 ; 129,7 ; 127,5 ; 102,0 ; 84,5 ; 26,6 ; -0,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2960 ; 1687 ; 1359 ; 1266 ; 1255 ; 1130 ; 1108 ; 888 ; 845 ; 786 ; 759 ; 704 ; 616.

AE : Calculée pour $C_{13}H_{17}Cl_3O_2Si$: C 45,96 ; H 5,04. Obtenue : C 46,24 ; H 5,09.

188 - triméthyl[2,2,2-trichloro-1-méthyl-1-(4-{2,2,2-trichloro-1-[(triméthylsilyl)oxy]éthyl}phényl)éthoxy]silane



$C_{17}H_{26}Cl_6O_2Si_2$
M = 531,28 g/mol
Huile incolore

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (95:5)) pour donner le produit **188** (mélange de diastéréoisomères 1:1) sous forme d'une huile incolore.

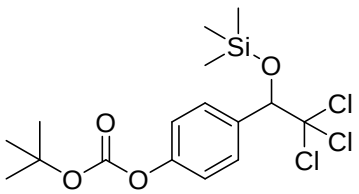
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) ; 7,54 (d, *J*=8,1 Hz, 2H) ; 5,10 (s, 1H) ; 2,11 (s, 3H) ; 0,16 (s, 4,5 H) ; 0,15 (s, 4,5H) ; 0,08 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 141,3 ; 137,2 ; 128,42 ; 128,39 ; 128,1 ; 107,8 ; 102,5 ; 85,5 ; 84,79 ; 84,74 ; 24,8 ; 1,9 ; -0,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2959 ; 1264 ; 1254 ; 1165 ; 1130 ; 1110 ; 999 ; 890 ; 869 ; 843 ; 758.

AE : Calculée pour $C_{17}H_{26}Cl_6O_2Si_2$: C 38,43 ; H 4,93. Obtenue : C 38,60 ; H 4,93.

189 - *tert*-butyl 4-{2,2,2-trichloro-1-[(triméthylsilyl)oxy]éthyl}phényl carbonate



$C_{16}H_{23}Cl_3O_4Si$
M = 413,8 g/mol
Solide blanc

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (95:5)) pour donner le produit **189** (99%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 69-70°C.

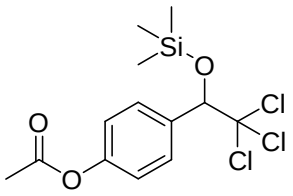
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,58 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) ; 7,17 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) ; 5,10 (s, 1H) ; 1,56 (s, 9H) ; 0,10 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 151,53 ; 151,50 ; 134,3 ; 130,4 ; 120,2 ; 102,5 ; 84,4 ; 83,5 ; 27,6 ; -0,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2981 ; 1761 ; 1508 ; 1371 ; 1277 ; 1256 ; 1223 ; 1150 ; 1101 ; 889 ; 843 ; 777.

AE : Calculée pour $C_{16}H_{23}Cl_3O_4Si$: C 46,44 ; H 5,60. Obtenue : C 46,63 ; H 5,52.

190 - 4-{2,2,2-trichloro-1-[(triméthylsilyl)oxy]éthyl}phényl acétate



$C_{13}H_{17}Cl_3O_3Si$
M = 355,72 g/mol
Solide blanc

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/ CH_2Cl_2 (95:5)) pour donner le produit **190** (82%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 55-56°C.

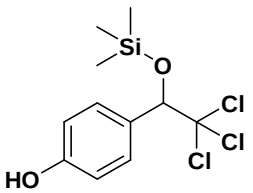
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,59 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) ; 7,10 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) ; 5,10 (s, 1H) ; 2,30 (s, 3H) ; 0,11 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 169,0 ; 151,2 ; 134,4 ; 130,4 ; 120,6 ; 102,6 ; 84,4 ; 21,1 ; -0,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2960 ; 1772 ; 1255 ; 1204 ; 1127 ; 1101 ; 913 ; 889 ; 846 ; 759.

AE : Calculée pour $C_{13}H_{17}Cl_3O_3Si$: C 43,89 ; H 4,82. Obtenue : C 43,93 ; H 4,76.

191 - 4-{2,2,2-trichloro-1-[(triméthylsilyl)oxy]éthyl}phénol



$C_{11}H_{15}Cl_3O_2Si$
M = 313,68 g/mol
Solide blanc

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **191** (99%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 66-67°C.

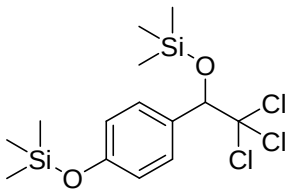
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,47 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) ; 6,84 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) ; 6,01 (s, 1H) ; 5,06 (s, 1H) ; 0,11 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 156,0 ; 130,8 ; 129,3 ; 114,5 ; 103,1 ; 84,6 ; -0,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 3368 ; 2959 ; 1614 ; 1514 ; 1254 ; 1200 ; 1172 ; 1125 ; 1101 ; 888 ; 842 ; 814 ; 759 ; 612.

AE : Calculée pour $C_{11}H_{15}Cl_3O_2Si$: C 42,12 ; H 4,82. Obtenue : C 42,17 ; H 4,77.

192 - triméthyl(4-{2,2,2-trichloro-1-[(triméthylsilyl)oxy]éthyl}phénoxy)silane



$C_{14}H_{23}Cl_3O_2Si_2$
M = 385,86 g/mol
Huile incolore

PURIFICATION : CLHP (C-18, 100% CH_3CN, 10 mL/min, 9.51 min, 254 nm) pour donner le produit **192** (75%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,43 (d, *J*=8,6 Hz, 2H) ; 6,81 (d, *J*=8,6 Hz, 2H) ; 5,04 (s, 1H) ; 0,28 (s, 9H) ; 0,09 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 155,9 ; 130,6 ; 129,9 ; 119,0 ; 103,1 ; 84,7 ; 0,3 ; -0,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 2960 ; 1608 ; 1509 ; 1254 ; 1124 ; 1100 ; 918 ; 890 ; 845 ; 758.

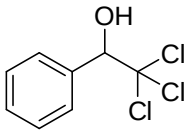
AE : Calculée pour $C_{14}H_{23}Cl_3O_2Si_2$: C 43,58 ; H 6,01. Obtenue : C 43,97 ; H 5,90.

Procédure générale pour la formation en 1 pot des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols :

A une solution de trichlorométhyltriméthylsilane (144 mg, 750 µmol, 1,5 éq.) et du dérivé carbonylé (500 µmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (1 mL), est ajouté du formiate de sodium (3,40 mg, 50,0 µmol, 0,01 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h puis du méthanol (1 mL) et une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (1 mL, 1 mmol, 2 éq.) sont ajoutés et le mélange est agité à température ambiante (produits dérivés d'aldéhydes), ou à 50°C (produits dérivés de cétones) pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (25 mL) et le produit brut est extrait avec de l'éther (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (20 mL) et de la saumure (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt) pour donner le produit désiré.

193 - 2,2,2-trichloro-1-phényléthanol



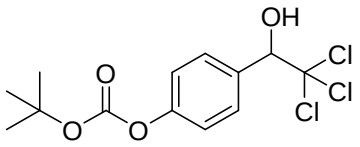
$C_8H_7Cl_3O$
M = 225,5 g/mol
Huile incolore

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **193** (94%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,64–7,62 (m, 2H) ; 7,46–7,37 (m, 3H) ; 5,22 (s, 1H) ; 3,38 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 134,8 ; 129,5 ; 129,2 ; 127,8 ; 103,0 ; 84,5.

194 - *tert*-butyl 4-(2,2,2-trichloro-1-hydroxyéthyl)phényle carbonate



$C_{13}H_{15}Cl_3O_4$
M = 341,61 g/mol
Solide blanc

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **194** (85%) sous forme d'un solide blanc.

Point de Fusion : 150-151°C.

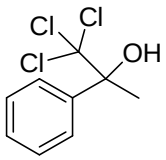
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) δ 7,61 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) ; 7,19 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) ; 5,15 (s, 1H) ; 3,52 (s, 1H) ; 1,56 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 151,67 ; 151,63 ; 132,3 ; 130,3 ; 120,6 ; 102,9 ; 83,9 ; 83,8 ; 27,6.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 3447 ; 2986 ; 1726 ; 1370 ; 1316 ; 1222 ; 1154 ; 1084 ; 808 ; 781 ; 621.

AE : Calculée pour $C_{13}H_{15}Cl_3O_4$: C 45,71 ; H 4,43. Obtenue : C 45,69; H 4,47.

195 - 1,1,1-trichloro-2-phénylpropan-2-ol



$C_9H_9Cl_3O$
M = 239,53 g/mol
Huile incolore

PURIFICATION : chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **195** (71%) sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,77–7,74 (m, 2H) ; 7,39–7,37 (m, 3H) ; 2,99 (s, 1H) ; 2,07 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 138,4 ; 128,44 ; 128,38 ; 127,4 ; 108,1 ; 83,3 ; 25,8.

Procédure générale pour les essais de catalyse asymétrique

A une solution de trichlorométhyltriméthylsilane (96,0 mg, 500 µmol, 2 éq.) et de benzaldéhyde (25,0 µL, 250 µmol, 1 éq.) dans du solvant anhydre (1 mL), est ajouté le catalyseur chiral (50,0 µmol, 0,02 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (20 mL). Le mélange est agité vigoureusement pendant 5 min (pour permettre la déprotection du groupement triméthylsilane) puis le produit brut est extrait avec de l'éther (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (20 mL) et de la saumure (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (95:5) puis (9:1)) pour donner le produit **193**.

Procédure générale pour la détermination des excès énantiomériques

Le mélange d'énantiomères du produit **193** est séparé par CLHP grâce à l'utilisation d'une colonne possédant une phase stationnaire chirale (Chiracel OD-H ; éluent : hexane/iPrOH (9:1) ; débit : 1 mL/min).La valeur des excès énantiomérique est calculée par intégration des pics correspondant à chaque énantiomère.

Procédure générale pour la formation des catalyseurs chiraux de type $R^*COO^-M^+$:

A une solution du dérivé acide (1 éq.) dans du méthanol (1,0 M) est ajouté de l'hydroxyde de sodium ou de potassium (1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

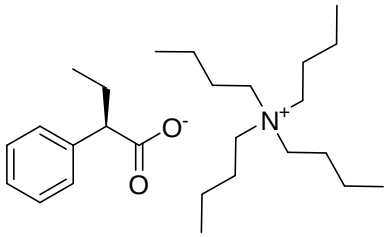
Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est co-évaporé avec du toluène (3*). Après séchage sous le vide de la pompe à palette, on obtient le catalyseur chiral.

Procédure générale pour la formation des catalyseurs chiraux de type $R^*COO^-Bu_4N^+$:

A une solution du dérivé acide (1 éq.) dans du méthanol (1,0 M) est ajouté une solution à 1 M dans le méthanol d'hydroxyde de tétrabutylammonium (1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h.

Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est co-évaporé avec du toluène (3*). Après séchage sous le vide de la pompe à palette, on obtient le catalyseur chiral.

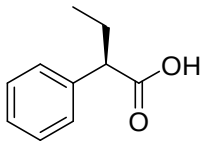
199 - *N,N,N*-tributylbutan-1-aminium 2-phénylbutanoate



$C_{26}H_{47}NO_2$
M = 405,66 g/mol
Huile incolore

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,42 (d, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 7,14 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 7,03 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 3,25 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 3,10-3,04 (m, 8H) ; 2,15-2,00 (m, 1H) ; 1,69-1,55 (m, 1H) ; 1,48-1,38 (m, 8H) ; 1,35-1,23 (m, 8H) ; 0,90 (t, *J*=7,2 Hz, 12H) ; 0,85 (t, *J*=7,5 Hz, 3H).

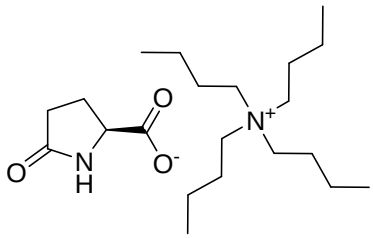
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 177,9 ; 145,2 ; 128,3 ; 127,4 ; 124,8 ; 58,7 ; 58,3 ; 28,0 ; 23,9 ; 19,6 ; 13,6 ; 12,9.



$C_{10}H_{12}O_2$
M = 164,2 g/mol

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,33-7,27 (m, 5H) ; 3,46 (t, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 2,18-2,04 (m, 1H) ; 1,89-1,74 (m, 1H) ; 0,91 (t, *J*=7,2 Hz, 3H)

200 – *L*-pyroglutamate de tétrabutylammonium

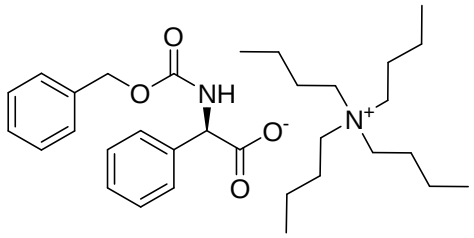


$C_{21}H_{42}N_2O_3$
M = 370,57 g/mol
Huile incolore

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 5,96 (sl, 1H) ; 4,07 (t, *J*=7,8 Hz, 1H) ; 3,38-3,29 (m, 8H) ; 2,49-2,14 (m, 4H) ; 1,73-1,58 (m, 8H) ; 1,51-1,33 (m, 8H) ; 0,99 (t, *J*=7,2 Hz, 12H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 178,2 ; 176,5 ; 58,3 ; 58,0 ; 30,5 ; 25,6 ; 23,5 ; 19,4 ; 13,3.

201 - (2*R*)-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}(phényl)acétate de tétrabutylammonium

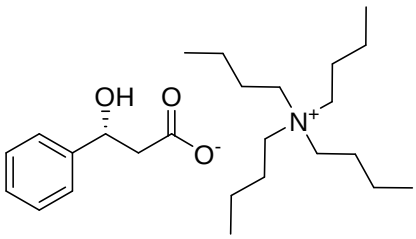


$C_{32}H_{50}N_2O_4$
M = 526,75 g/mol
Huile incolore

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 7,50 (d, *J*=7,0 Hz, 2H) ; 7,30-7,10 (m, 8H) ; 6,81 (d, *J*=5,4 Hz, 1H) ; 5,04-4,94 (m, 3H) ; 3,16-3,08 (m, 8H) ; 1,59-1,43 (m, 8H) ; 1,39-1,23 (m, 8H) ; 0,95 (t, *J*=7,4 Hz, 12H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 173,7 ; 155,4 ; 141,5 ; 136,7 ; 128,2 ; 128,0 ; 127,8 ; 127,6 ; 126,8 ; 126,4 ; 66,0 ; 60,4 ; 58,2 ; 23,5 ; 19,4 ; 13,3.

202 - (3*R*)-3-hydroxy-3-phénylpropanoate de tétrabutylammonium

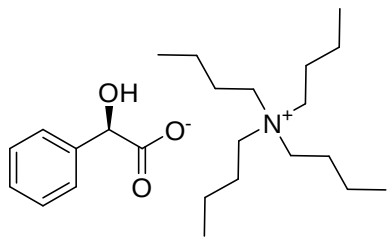


$C_{25}H_{45}NO_3$
M = 407,63 g/mol
Huile incolore

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 7,44-7,39 (m, 2H) ; 7,33-7,15 (m, 3H) ; 4,95 (dd, J_1=9,8 Hz, J_2=3,0 Hz, 1H) ; 3,37-3,29 (m, 8H) ; 2,58 (dd, J_1=15,0 Hz, J_2=3,2 Hz, 1H) ; 2,40 (dd, J_1=15,2 Hz, J_2=10,0 Hz, 1H) ; 2,35 (sl, 1H) ; 1,70-1,57 (m, 8H) ; 1,49-1,35 (m, 8H) ; 1,01 (t, *J*=7,4 Hz, 12H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 178,3 ; 144,2 ; 127,9 ; 126,6 ; 125,6 ; 71,0 ; 58,3 ; 45,0 ; 23,5 ; 19,4 ; 13,3.

203 - *N*,*N*,*N*-tributylbutan-1-aminium hydroxy(phényl)acétate

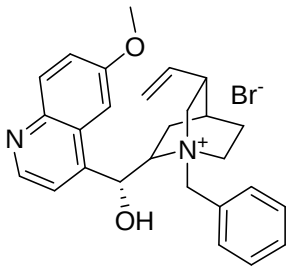


$C_{24}H_{43}NO_3$
M = 393,60 g/mol
Huile incolore

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,53 (d, *J*=7,2 Hz, 2H) ; 7,20 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 7,10 (t, *J*=7,2 Hz, 1H) ; 4,79 (s, 1H) ; 3,08-3,02 (m, 8H) ; 1,51-1,40 (m, 8H) ; 1,36-1,24 (m, 8H) ; 0,92 (t, *J*=7,2 Hz, 12H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 175,5 ; 144,4 ; 127,4 ; 126,6 ; 125,9 ; 74,5 ; 58,4 ; 23,8 ; 19,6 ; 13,6.

204- bromure de 1-benzyl-6'-méthoxycinchonan-1-ium-9-ol



$C_{27}H_{31}BrN_2O_2$
M = 495,45 g/mol
Solide jaune

A une solution de quinine (649 mg, 2,00 mmol, 1 éq.) dans un mélange diméthylformamide/éthanol/chloroforme (5:6:2) (6 mL) est ajouté du bromure de benzyle (238 µL, 2,00 mmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 100°C pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur de l'eau (40 mL) et le produit brut est extrait avec du dichlorométhane (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH (95:5)) pour donner le produit **204** (491 mg, 50%) sous forme d'un solide jaune.

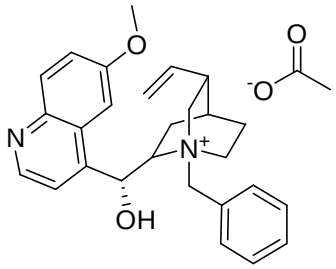
CCM : R_f = 0,40 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,74 (d, *J*=4,4 Hz, 1H) ; 8,03 (d, *J*=9,0 Hz, 1H) ; 7,78-7,72 (m, 3H) ; 7,46-7,29 (m, 5H) ; 6,74 (d, *J*=6,9 Hz, 1H) ; 6,57 (d, *J*=6,8 Hz, 1H) ; 6,28 (d, *J*=11,9 Hz, 1H) ; 5,60 (ddd, J_1=17,2 Hz, J_2=10,3 Hz, J_3=7,2 Hz, 1H) ; 5,12-5,01 (m, 3H) ; 4,59 (d, *J*=11,9 Hz, 1H) ; 3,96 (s, 3H) ; 3,80-3,74 (m, 1H) ; 3,57-3,49 (m, 1H) ; 3,19-3,10 (m, 2H) ; 2,61-2,54 (m, 1H) ; 2,41-2,30 (m, 2H) ; 1,77-1,70 (m, 2H) ; 1,60-1,49 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 158,1 ; 146,6 ; 143,4 ; 143,2 ; 135,2 ; 133,3 ; 130,6 ; 130,4 ; 129,0 ; 126,5 ; 125,8 ; 121,1 ; 120,1 ; 117,6 ; 101,8 ; 67,5 ; 65,6 ; 63,4 ; 56,5 ; 55,7 ; 53,9 ; 37,5 ; 26,8 ; 23,5 ; 21,1.

SM (ES, m/z) : 415 $[M^+]^+$.

205 - (9*R*)-1-benzyl-6'-éthylcinchonan-1-ium-9-ol acétate



$C_{29}H_{34}N_2O_4$
M = 474,59 g/mol
Solide jaune

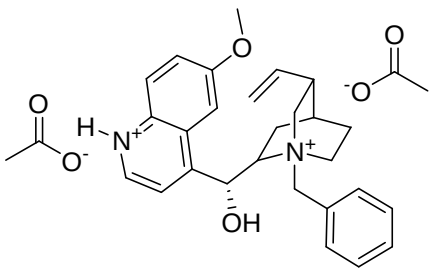
A une solution de **204** (56,9 mg, 115 µmol, 1 éq.) dans du méthanol (5 mL) est ajoutée de la résine *Amberlyst A26* (OH^-) (1 g). Après agitation pendant 1 h, le mélange est filtré sous pression réduite et la résine est lavée avec du méthanol (3*15 mL). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans du méthanol (2,5 mL) puis de l'acide acétique glacial (6,6 µL, 115 µmol, 1 éq.) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est co-évaporé avec du toluène (3*20 mL). Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **205** (56,1 mg, quantitatif) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,65 (d, *J*=4,2 Hz, 1H) ; 7,92 (d, *J*=9,0 Hz, 1H) ; 7,70 (d, *J*=4,2 Hz, 1H) ; 7,49 (d, *J*=6,6 Hz, 1H) ; 7,41-7,11 (m, 6H) ; 6,87 (s, 1H) ; 6,02 (d, *J*=12,3 Hz, 1H) ; 5,54 (ddd, J_1=17,1 Hz, J_2=10,2 Hz, J_3=6,9 Hz, 1H) ; 5,08-4,99 (m, 2H) ; 4,86 (t, *J*=11,1 Hz, 1H) ; 4,73 (d, *J*=12,3 Hz, 1H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,70 (t, *J*=7,8 Hz, 1H) ; 3,38 (t, *J*=12,0 Hz, 1H) ; 3,23-3,17 (m, 1H) ; 3,05-2,96 (m, 1H) ; 2,53-2,46 (m, 1H) ; 2,37-2,24 (m, 2H) ; 1,99-1,94 (m, 1H) ; 1,95 (s, 3H, **Ac**) ; 1,64 (t, *J*=9,6 Hz, 1H) ; 1,39 (t, *J*=10,5 Hz, 1H).

AE : Calculée pour $C_{29}H_{34}N_2O_4$: C 73,39 ; H 7,22 ; N 5,90 ; O 13,48. Obtenue : C 72,13 ; H 7,15 ; N 5,63 ; O 13,88.

206 - (9*R*)-1-benzyl-6'-éthylcinchonan-1,1'-diium-9-ol diacétate



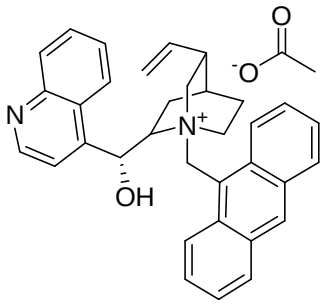
$C_{31}H_{38}N_2O_6$
M = 534,64 g/mol
Solide jaune

A une solution de **204** (56,9 mg, 115 µmol, 1 éq.) dans du méthanol (5 mL) est ajoutée de la résine *Amberlyst A26* (OH^-) (1 g). Après agitation pendant 1 h, le mélange est filtré sous pression réduite et la résine est lavée avec du méthanol (3*15 mL). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acide acétique glacial (2,5 mL) et agité à température ambiante pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est co-évaporé avec du toluène (3*20 mL). Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **206** (64,3 mg, quantitatif) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,79 (d, *J*=4,8 Hz, 1H) ; 8,09 (d, *J*=9,3 Hz, 1H) ; 7,84 (d, *J*=4,2 Hz, 1H) ; 7,58-7,48 (m, 5H) ; 7,40 (dd, J_1=9,0 Hz, J_2=2,4 Hz, 1H) ; 7,34 (d, *J*=2,4 Hz, 1H) ; 7,18 (d, *J*=7,5 Hz, 1H) ; 7,05 (s, 1H) ; 6,22 (d, *J*=12,6 Hz, 1H) ; 5,59 (ddd, J_1=17,4 Hz, J_2=10,5 Hz, J_3=6,9 Hz, 1H) ; 5,12-5,04 (m, 2H) ; 5,02-4,91 (m, 1H) ; 4,44 (d, *J*=12,6 Hz, 1H) ; 3,98 (s, 3H) ; 3,62-3,57 (m, 1H) ; 3,53-3,45 (m, 1H) ; 3,19-3,07 (m, 1H) ; 2,96-2,89 (m, 1H) ; 2,62-2,38 (m, 3H) ; 2,09-2,06 (m, 1H) ; 1,97 (s, 6H, **Ac**) ; 1,80-1,71 (m, 1H) ; 1,50-1,42 (m, 1H).

207 – acétate de (9*R*)-1-(9-anthrylméthyl)cinchonan-1-ium-9-ol



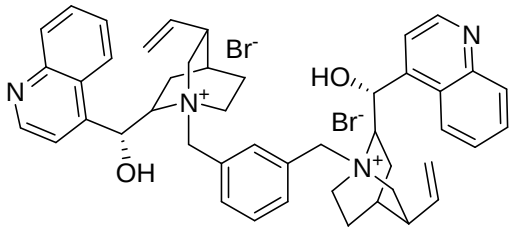
$C_{36}H_{36}N_2O_3$
M = 544,68 g/mol
Solide jaune

A une solution de bromure de (9-anthracényl)cinchonanium (261 mg, 500 µmol, 1 éq.) dans du méthanol (25 mL) est ajoutée de la résine *Amberlyst A26* (OH^-) (10 g). Après agitation pendant 1 h, le mélange est filtré sous pression réduite et la résine est lavée avec du méthanol (3*30 mL). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange dichlorométhane/méthanol (1:1) (20 mL) puis de l'acide acétique glaciale (29,0 µL, 500 µmol, 1 éq.) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant 1 h.

Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est co-évaporé avec du toluène (3*30 mL). Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **207** (283 mg, quantitatif) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,84-8,79 (m, 2H) ; 8,53 (d, *J*=8,4 Hz, 1H) ; 8,44 (d, *J*=8,8 Hz, 1H) ; 8,06 (d, *J*=4,6 Hz, 1H) ; 7,86 (sl, 1H) ; 7,45-7,64 (m, 2H) ; 7,55-7,42 (m, 3H) ; 7,33-6,97 (m, 4H) ; 6,93-6,86 (m, 2H) ; 6,59-6,43 (m, 2H) ; 5,43 (ddd, J_1=17,6 Hz, J_2=10,2 Hz, J_3=8,0 Hz, 1H) ; 5,03-4,68 (m, 4H) ; 4,14-4,07 (m, 1H) ; 2,50 (t, *J*=11,8 Hz, 1H) ; 2,17 (s, 3H, **Ac**) ; 2,13-2,04 (m, 1H) ; 1,85-1,60 (m, 4H) ; 1,10-0,86 (m, 2H).

208 - dibromure de (9*R*)-6'-éthyl-1-(3-{[(9*R*)-9-hydroxy-6'-méthylcinchonan-1-ium-1-yl]méthyl}benzyl)cinchonan-1-ium-9-ol



$C_{46}H_{52}Br_2N_4O_2$
M = 852,74 g/mol
Solide rouge

A une solution de (-)-cinchonidine (2,00 g, 6,79 mmol, 2,05 éq.) dans un mélange diméthylformamide/éthanol/chloroforme (5:6:2) (13 mL) est ajouté du bromure de *m*-xylène (880 mL, 3,33 mmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 100°C pendant 12 h.

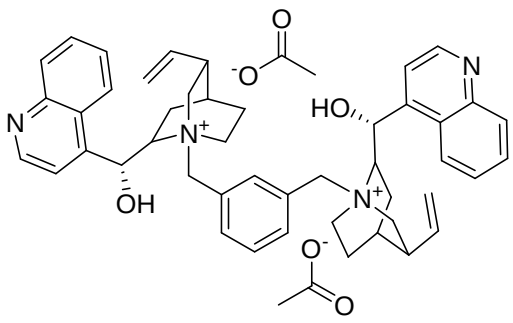
Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du méthanol (40 mL). Le mélange est versé au goutte-à-goutte sur de l'éther (500 mL). Le solide formé est filtré puis lavé avec de l'éther (3*150 mL). Le produit brut est purifié par recristallisation dans un mélange méthanol/éther (200 mL/550 mL). Après filtration et lavage à l'éther, le produit **208** (2,44 g, 86%) est obtenu sous forme d'un solide rouge.

CCM : R_f = 0,22 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 9,00 (d, *J*=4,5 Hz, 2H) ; 8,34 (d, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 8,13 (d, *J*=6,6 Hz, 3H) ; 7,96-7,77 (m, 9H) ; 6,76 (sl, 2H) ; 6,60 (sl, 2H) ; 5,77-5,65 (m, 2H) ; 5,31-5,15 (m, 6H) ; 4,97 (d, *J*=10,2 Hz, 2H) ; 4,36-4,27 (m, 2H) ; 4,03-3,93 (m, 2H) ; 3,82-3,77 (m, 2H) ; 3,63-3,36 (m, 4H) ; 2,77-2,71 (m, 2H) ; 2,18-2,01 (m, 6H) ; 1,87-1,80 (m, 2H) ; 1,40-1,27 (m, 2H).

SM (ES, m/z) : 346 $[M^{2+}/2]^+$; 773 $[M^{2+}+Br^-]^+$.

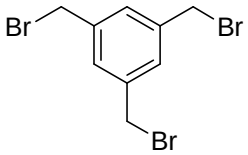
209 - diacétate de (9*R*)-6'-éthyl-1-(3-{[(9*R*)-9-hydroxy-6'-méthylcinchonan-1-ium-1-yl]méthyl}benzyl)cinchonan-1-ium-9-ol



$C_{50}H_{58}N_4O_6$
M = 811,02 g/mol
Solide jaune

Voir procédure catalyseur **207**

210 - 1,3,5-tris(bromométhyl)benzène



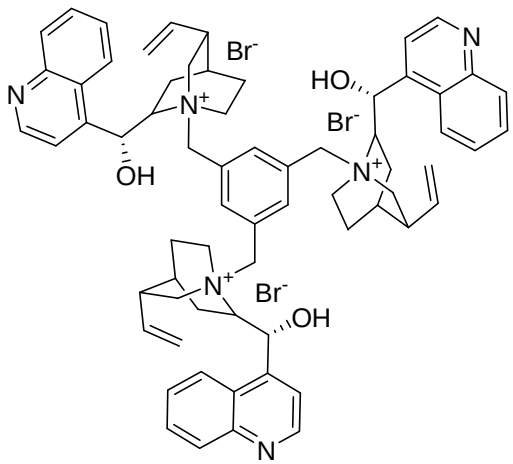
$C_9H_9Br_3$
M = 356,88 g/mol
Solide blanc

A une solution de mésitylène (1,20 g, 10,0 mmol, 1 éq.) dans du benzène anhydre (30 mL) sont ajoutés du N-bromosuccinimide (5,34 g, 30,0 mmol, 3 éq.) et du peroxyde de benzoyle (48,0 mg, 200 µmol, 0,02 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 h. Le mélange est ensuite laissé revenir lentement à température ambiante et maintenu à cette température pendant 12 h.

Le solide formé est filtré et lavé avec de l'hexane (3*40 mL). Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **210** (2,25 g, 63%)est obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 7,35 (s, 3H) ; 4,45 (s, 6H).

211 - tribromure de (9*R*,9'''*R*)-1,1'-[(5-{[(9*R*)-9-hydroxy-6'-méthylcinchonan-1-ium-1-yl]méthyl}-1,3-phénylène)di(méthylène)]bis(6'-éthylcinchonan-1-ium-9-ol)



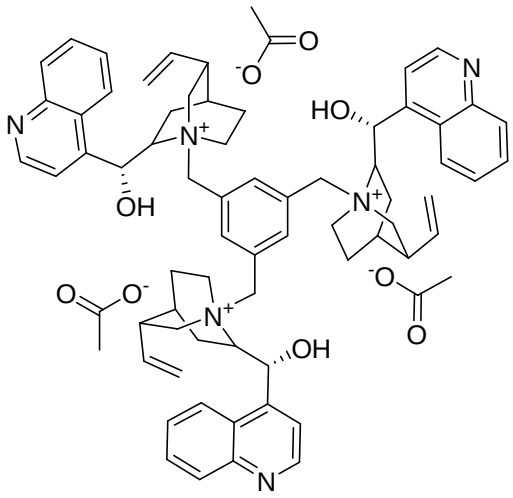
$C_{66}H_{75}Br_3N_6O_3$
M = 1240,05 g/mol
Solide jaune

A une solution de (-)-cinchonidine (545 mg, 1,85 mmol, 3,3 éq.) dans un mélange diméthylformamide/éthanol/chloroforme (5:6:2) (3 mL) est ajouté le dérivé bromé **210** (200 mg, 560 µmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 100°C pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du méthanol (5 mL). Le mélange est versé au goutte-à-goutte sur de l'éther (90 mL). Le solide formé est filtré puis lavé avec de l'éther (3*50 mL). Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **211** (0,572 g, 82%) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

SM (ES, m/z) : 500 $[M^{3+}/2]^+$; 2400 $[2M^{3+}+5Br]^+$.

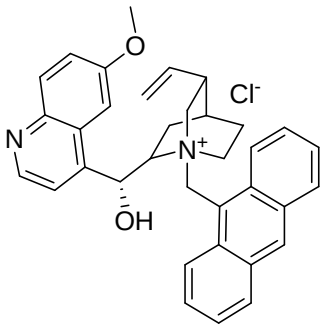
212 - triactétate de (9*R*,9'''*R*)-1,1'-[(5-{[(9*R*)-9-hydroxy-6'-méthylcinchonan-1-ium-1-yl]méthyl}-1,3-phénylène)di(méthylène)]bis(6'-éthylcinchonan-1-ium-9-ol)



$C_{72}H_{84}N_6O_9$
M = 1177,47 g/mol
Solide jaune

Voir procédure catalyseur **207**

213 - (9*R*)-1-(9-anthrylméthyl)-6'-méthoxycinchonan-1-ium-9-ol chloride



$C_{35}H_{35}ClN_2O_2$
M = 551,12 g/mol
Solide gris clair

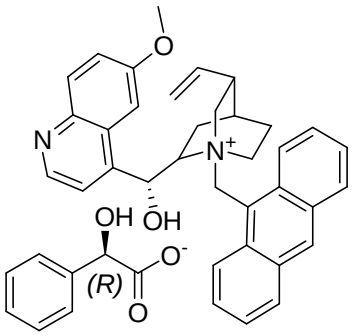
A une solution de quinine (3,00 g, 9,25 mmol, 1 éq.) dans un mélange diméthylformamide/éthanol/chloroforme (5:6:2) (20 mL) est ajouté du 1-(chlorométhyl)naphtalène (1,80 g, 10,2 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 100°C pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du méthanol (50 mL). Le mélange est lentement versé sur de l'éther (40 mL) avec une agitation vigoureuse. Le précipité formé est filtré, lavé avec de l'éther (3*100 mL) puis séché sous le vide de la pompe à palette pour donner le produit **213** (1,61 g, 32%) sous forme d'un solide gris clair.

CCM : R_f = 0,27 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:0,5:0,5)).

SM (ES, m/z) : 515 $[M^+]^+$.

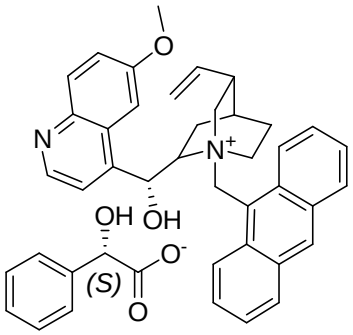
214 - (9*R*)-1-(9-anthrylméthyl)-6'-méthoxycinchonan-1-ium-9-ol (2*R*)-hydroxy(phényl)acétate



$C_{43}H_{42}N_2O_5$
M = 666,8 g/mol
Solide jaune

Voir procédure catalyseur **207**

215 - (9*R*)-1-(9-anthrylméthyl)-6'-méthoxycinchonan-1-ium-9-ol (2*S*)-hydroxy(phényl)acétate

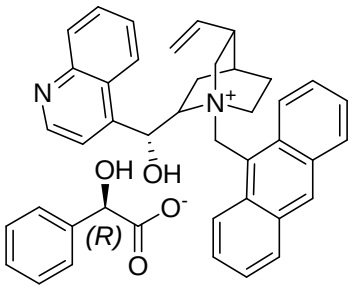


$C_{43}H_{42}N_2O_5$
M = 666,8 g/mol
Solide jaune

Voir procédure catalyseur **207**

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,83-8,79 (m, 1H) ; 8,73 (d, *J*=4,5 Hz, 1H) ; 8,59 (s, 1H) ; 8,19-8,16 (m, 1H) ; 8,11-8,06 (m, 2H) ; 8,01-7,98 (m, 1H) ; 7;88 (d, *J*=4,8 Hz, 1H) ; 7,58-7,37 (m, 9H) ; 7,14-7,04 (m, 5H) ; 5,76 (d, *J*=13,8 Hz, 1H) ; 5,50 (ddd, J_1=17,4 Hz, J_2=10,8 Hz, J_3=6,9 Hz, 1H) ; 5,15-5,07 (m, 1H) ; 5,01-4,96 (m, 2H) ; 4,85 (d, *J*=16,8 Hz, 1H) ; 4,02-3,95 (m, 1H) ; 3,90 (s, 3H) ; 3,22-3,16 (m, 1H) ; 2,98-2,88 (m, 1H) ; 2,71 (t, *J*=10,8 Hz, 1H) ; 2,45-2,34 (m, 2H) ; 2,24-2,17 (m, 1H) ; 1,94-1,91 (m, 1H) ; 1,56-1,38 (m, 1H).

216 - (9*R*)-1-(9-anthrylméthyl)cinchonan-1-ium-9-ol (2*R*)-hydroxy(phényl)acetate

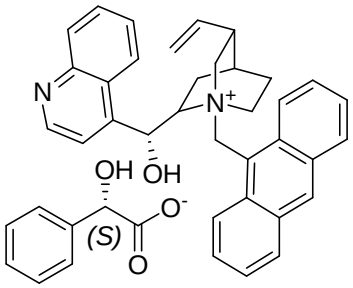


$C_{42}H_{40}N_2O_4$
M = 636,78 g/mol
Solide jaune

Voir procédure catalyseur **207**

SM (ES, m/z) : 1121 $[2M^+ + RCOO^-]^+$.

217 - (9*R*)-1-(9-anthrylméthyl)cinchonan-1-ium-9-ol (2*R*)-hydroxy(phényl)acetate

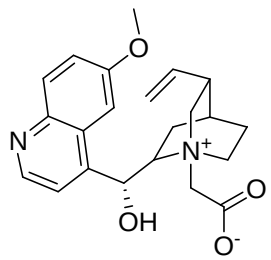


$C_{42}H_{40}N_2O_4$
M = 636,78 g/mol
Solide jaune

Voir procédure catalyseur **207**

SM (ES, m/z) : 1121 $[2M^+ + RCOO^-]^+$.

218 - (9-hydroxy-6'-méthoxycinchonan-1-ium-1-yl)acétate



$C_{22}H_{26}N_2O_4$
M = 382,45 g/mol
Solide blanc

A une solution de quinine (324 mg, 1,00 mmol, 1 éq.) dans du méthanol anhydre (4 mL) sont ajoutés du carbonate de sodium (127 mg, 1,20 mmol, 1,2 éq.) et de l'acide bromoacétique (139 mg, 1,00 mmol, 1 éq). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 12 h (coloration brune).

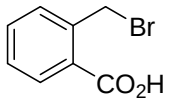
Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (9:1:0,1)) pour donner le produit **218** (193 mg, 50%) sous forme d'un solide blanc.

CCM : R_f = 0,26 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH (9:1:0,1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,73 (d, *J*=4,5 Hz, 1H) ; 8,28 (sl, 1H) ; 7,88 (d, *J*=4,5 Hz, 1H) ; 7,69 (d, *J*=8,7 Hz, 1H) ; 6,81-6,76 (m, 2H) ; 5,44 (ddd, J_1=17,1 Hz, J_2=10,5 Hz, J_3=5,1 Hz, 1H) ; 5,23-5,11 (m, 2H) ; 5,07-4,82 (m, 4H) ; 3,10 (s, 3H) ; 3,05-2,91 (m, 2H) ; 2,67-2,61 (m, 1H) ; 2,16-2,06 (m, 1H) ; 2,03-1,98 (m, 1H) ; 1,92-1,79 (m, 2H) ; 1,73-1,64 (m, 1H) ; 0,90-0,83 (m, 1H).

SM (ES, m/z) : 383 $[M+1]^+$.

219 - 2-(bromométhyl)benzoic acide



$C_8H_7BrO_2$
M = 215,04 g/mol
Solide blanc

Une solution à 45% d'acide bromhydrique dans l'acide acétique (10 mL) est refroidie à 0-5°C. Une solution de phtalide (1,34 g, 10,0 mmol, 1 éq.) dans l'acide acétique glacial (3 mL) est ajoutée au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h, puis à 70°C pendant 1h. Le mélange est ensuite laissé revenir lentement à température ambiante et maintenu à cette température pendant 12 h.

Le solide formé est filtré et lavé avec de l'éther (3*20 mL). Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **219** (1,44 g, 67%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

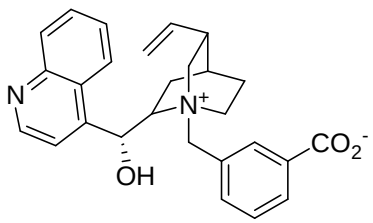
Point de Fusion : 149-150°C. Litt.: 149-150°C.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 7,97 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) ; 7,47-7,39 (m, 2H) ; 7,35-7,29 (m, 1H) ; 4,94 (s, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 168,9 ; 139,3 ; 132,5 ; 131,6 ; 129,0 ; 128,4 ; 31,5.

SM (ES, m/z) : 135 [M sans Br]$^+$.

220 - 3-{[(9*R*)-9-hydroxycinchonan-1-ium-1-yl]méthyl}benzoate



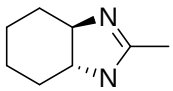
$C_{27}H_{28}N_2O_3$
M = 428,52 g/mol
Solide blanc

A une solution de cinchonidine (1,47 g, 5,00 mmol, 1 éq.) dans du méthanol anhydre (20 mL) sont ajoutés du carbonate de sodium (636 mg, 6,00 mmol, 1,2 éq.) et de l'acide 3-(chlorométhyl)benzoïque (938 mg, 5,50 mmol, 1,1 éq). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est filtré sous pression réduite. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH/AcOH (85:10:5)) pour donner le produit **220** (1,34 mg, 63%) sous forme d'un solide blanc.

SM (ES, m/z) : 429 $[M^+ + H]^+$.

221 - (3a*R*,7a*R*)-2-méthyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-benzimidazole

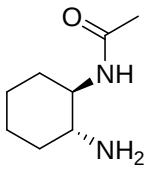


$C_8H_{13}N_2$
M = 137,2 g/mol
Huile jaune clair

A une solution de (*1R,2R*)-(-)-1,2-diaminocyclohexane (2,03 g, 17,8 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol absolu (80 mL) est ajouté à 0°C de l'éthyle acétimidate.HCl (2,20 g, 17,8 mmol, 1 éq.) en 1 portion (solubilisation). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N de soude (200 mL). Le produit brut est extrait avec un mélange dichlorométhane/méthanol (95:5) (3*150 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **221** est obtenu sous forme d'une huile jaune clair. Le produit est engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

222 - *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl]acétamide

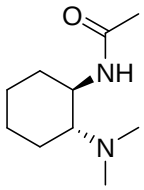


$C_8H_{16}N_2O$
M = 156,23 g/mol
Huile jaune clair

Le produit **221** (17,8 mmol, 1 éq.) est dissout dans un mélange éthanol/eau (1:1) (20 mL). La solution est agitée à reflux pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite, puis des co-évaporations du résidu avec de l'éthanol absolu sont effectuées (3*20 mL). Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **222** est obtenu sous forme d'une huile jaune clair. Le produit est engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

223 - *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(diméthylamino)cyclohexyl]acétamide



$C_{10}H_{20}N_2O$
M = 184,28 g/mol
Huile incolore

A une solution de **222** (17,8 mmol, 1 éq.) dans de l'acétonitrile (95 mL) est ajoutée une solution aqueuse à 37% de formaldéhyde (7,30 mL, 89,0 mmol, 5 éq.). Après agitation du mélange pendant 15 min, du cyanoborohydrure de sodium (2,24 g, 35,6 mmol, 2 éq.) est ajouté en une portion suivi d'acide acétique (5 mL) (exothermique). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

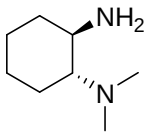
Un mélange dichlorométhane/méthanol (95:5) (200 mL) est ajouté. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 M de soude (3*200 mL) et de la saumure (150 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH (9:1:1%)) pour donner le produit **223** (886 mg, 27% sur 3 étapes) sous forme d'un huile incolore.

CCM : R_f = 0,57 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH (8:2:1%)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 6,12 (sl, 1H) ; 4,50-4,43 (m, 1H) ; 2,57-2,47 (m, 1H) ; 2,32-2,26 (m, 1H) ; 2,22 (s, 6H) ; 1,98 (s, 3H) ; 1,86-1,79 (m, 2H) ; 1,68-1,63 (m, 1H) ; 1,38-1,01 (m, 4H).

SM (ES, m/z) : 185 $[M+H]^+$.

224 - (1*R*,2*R*)-*N*,*N*-diméthylcyclohexane-1,2-diamine



$C_8H_{18}N_2$
M = 142,24 g/mol
Huile incolore

Le produit **223** (886 mg, 4,81 mmol, 1 éq.) est agité à reflux dans une solution aqueuse à 4 N d'acide chlorhydrique (20 mL) pendant 12 h.

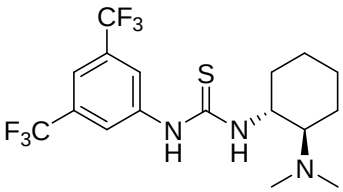
Le milieu réactionnel et ensuite versé sur une solution aqueuse à 3 N de soude (100 mL) et le produit brut est extrait avec un mélange dichlorométhane/méthanol (95:5) (3*50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH (9:1:1%)) pour donner le produit **224** (562 mg, 82%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,43 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH (8:2:1%)).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 2,64-2,50 (m, 1H) ; 2,23 (s, 6H) ; 2,09-1,63 (m, 5H) ; 1,86 (s, 2H) ; 1,20-1,00 (m, 4H).

SM (ES, m/z) : 143 $[M+H]^+$.

225 - *N*-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-*N*'-[2-(diméthylamino)cyclohexyl]thio-urée



$C_{17}H_{21}F_6N_3S$
M = 413,42 g/mol
Solide blanc

A une solution de **224** (200 mg, 1,41 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (5 mL) est ajouté du 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylisothiocyanate (257 mL, 1,41 mmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N de soude (50 mL). Le produit brut est extrait avec du dichlorométhane (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) et de la saumure (50 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH (9:1:1%)) pour donner le produit **225** (496 mg, 85%) sous forme d'un solide blanc.

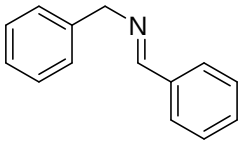
CCM : R_f = 0,47 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH (9:1:1%)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,98 (s, 2H) ; 7,57 (s, 1H) ; 4,22-4,03 (m, 1H) ; 2,77-2,68 (m, 1H) ; 2,53-2,40 (m, 1H) ; 2,42 (s, 6H) ; 1,97-1,85 (m, 2H) ; 1,77-1,73 (m, 1H) ; 1,37-1,14 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 180,6 ; 140,8 ; 132,0 (q, *J*=33,0 Hz) ; 123,1 (q, *J*=271 Hz) ; 122,8 ; 117,8 ; 67,1 ; 55,5 ; 39,9 ; 32,7 ; 24,5 ; 24,4 ; 22,0.

SM (ES, m/z) : 414 $[M+H]^+$.

226 - benzyl[(1*E*)-phénylméthylène]amine



$C_{14}H_{13}N$
M = 195,26 g/mol

A une solution de N,N-dibenzylhydroxylamine (213 mg, 1,00 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (4 mL) sont ajoutés à 0°C de la triéthylamine (305 µL, 2,20 mmol, 2,2 éq.) puis du chlorure de mésyle au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 1h.

Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu brut est analysé par spectroscopie ^{1}H RMN.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,36 (sl, 1H) ; 7,90-7,85 (m, 2H) ; 7,47-7,45 (m, 3H) ; 7,38-7,34 (m, 5H) ; 4,89 (sl, 2H).

SM (IC, NH_3, m/z) : 196 $[M+H]^+$.

Procédures générales pour la synthèse des amines secondaires par formation/hydrogénation d'imines

Procédure A :

A une solution de (2-phényléthyl)amine (1,00 mmol, 1 éq.) dans du méthanol (5 mL) est ajouté le dérivé de benzaldéhyde (1,00 mmol, 1 éq.). Le mélange est placé sous atmosphère d'argon puis du palladium sur charbon à 10% est ajouté (10% en masse). Finalement, le mélange est placé sous atmosphère d'hydrogène (ballon de baudruche) et agité à température ambiante pendant 2 heures.

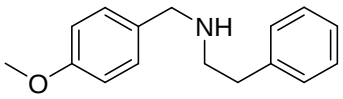
Le milieu réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est concentré à sec et le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH) pour donner les amines secondaires désirées.

Procédure B :

A une solution de (2-phényléthyl)amine (1,00 mmol, 1 éq.) dans du toluène (5 mL) est ajouté le dérivé de benzaldéhyde (1,00 mmol, 1 éq.) et du tamis moléculaire 4 Å. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est ensuite filtré puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éthanol (5 mL) puis du borohydrure de sodium (1,1 mmol, 1,1 éq.) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse à 1 N de soude (50 mL) et le produit brut est extrait avec du dichlorométhane (3*30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH) pour donner l'amine secondaire désirée.

227 - 4-méthoxybenzyl(2-phényléthyl)amine



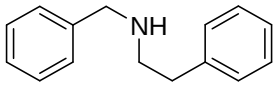
$C_{16}H_{19}NO$
M = 241,33 g/mol
Huile incolore
Rendement : 93%

Voir Procédure A

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,36-7,31 (m, 2H) ; 7,26-7,23 (m, 5H) ; 6,92-6,87 (m, 2H) ; 3,82 (s, 3H) ; 3,78 (s, 2H) ; 2,97-2,84 (m, 4H) ; 1,32 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 158,5 ; 140,0 ; 132,4 ; 129,2 ; 128,6 ; 128,4 ; 126,0 ; 113,7 ; 55,2 ; 53,2 ; 50,4 ; 36,3.

228 - benzyl(2-phényléthyl)amine



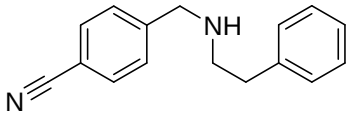
$C_{15}H_{17}N$
M = 211,30 g/mol
Huile incolore
Rendement : 92%

Voir Procédure A

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,37-7,21 (m, 10H) ; 3,83 (s, 2H) ; 2,97-2,83 (m, 4H) ; 1,37 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 140,3 ; 140,0 ; 128,7 ; 128,4 ; 128,3 ; 128,0 ; 126,9 ; 126,1 ; 53,9 ; 50,6 ; 36,4.

229 - 4-{[(2-phényléthyl)amino]méthyl}benzonitrile



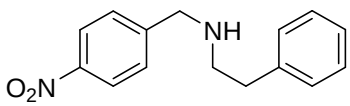
$C_{16}H_{16}N_2$
M = 236,31 g/mol
Huile jaune clair
Rendement : 89%

Voir Procédure A

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,59 (d, *J*=8,1 Hz, 2H) ; 7,39 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) ; 7,33-7,19 (m, 5H) ; 3,85 (s, 2H) ; 2,92-2,80 (m, 4H) ; 1,50 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 146,0 ; 139,7 ; 132,1 ; 128,7 ; 128,5 ; 126,9 ; 126,2 ; 118,9 ; 110,6 ; 53,2 ; 50,4 ; 36,3.

230 - 4-nitrobenzyl(2-phényléthyl)amine



$C_{15}H_{16}N_2O_2$
M = 256,30 g/mol
Huile jaune clair
Rendement : 83%

Voir Procédure B

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,17 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) ; 7,46 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) ; 7,35-7,21 (m, 5H) ; 3,91 (s, 2H) ; 2,95-2,82 (m, 4H) ; 1,55 (sl, 1H).

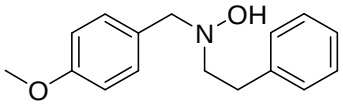
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 148,1 ; 146,9 ; 139,6 ; 128,6 ; 128,4 ; 126,8 ; 126,2 ; 123,5 ; 52,9 ; 50,4 ; 36,2.

Procédure générale pour la formation des hydroxylamines à partir des amines secondaires :

A une solution d'amine secondaire (1,00 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane (3 mL) est ajoutée une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 mL), une solution de *m*-CPBA (1,1 mmol, 1,1 éq.) dans du dichlorométhane (3 mL) et du chlorure de benzyltriméthylammonium (0,1 mmol, 0,1 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant jusqu'à disparition de l'amine secondaire de départ.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du dichlorométhane (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (2*30 mL) et de la saumure (30 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu brut est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt) pour donner l'hydroxylamaine désirée.

231 - ***N*-(4-méthoxybenzyl)-*N*-(2-phényléthyl)hydroxylamine**

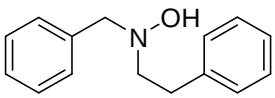


$C_{16}H_{19}NO_2$
M = 257,33 g/mol
Solide blanc
Rendement : 54%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,31-7,20 (m, 7H) ; 6,89-6,84 (m, 2H) ; 3,83 (s, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 2,99-2,94 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 159,4 ; 140,3 ; 131,6 ; 129,4 ; 129,2 ; 128,8 ; 126,5 ; 114,1 ; 64,6 ; 61,5 ; 55,5 ; 33,9.

232 - ***N*-benzyl-*N*-(2-phényléthyl)hydroxylamine**

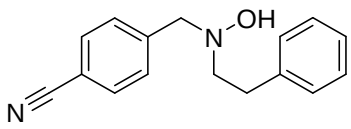


$C_{15}H_{17}NO$
M = 227,30 g/mol
Solide blanc
Rendement : 42%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,35-7,18 (m, 10H) ; 3,87 (s, 2H) ; 3,05-2,93 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 139,7 ; 136,7 ; 129,9 ; 128,7 ; 128,29 ; 128,28 ; 127,5 ; 126,0 ; 64,9 ; 60,9 ; 33,4.

233 - 4-{[hydroxy(2-phényléthyl)amino]méthyl}benzonitrile



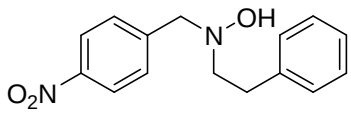
$C_{16}H_{16}N_2O$
M = 252,31 g/mol
Solide blanc
Rendement : 34%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,60 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) ; 7,43 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) ; 7,34-7,29 (m, 2H) ; 7,25-7,19 (m, 3H) ; 5,61 (sl, 1H) ; 3,86 (s, 2H) ; 3,02-2,88 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 143,3 ; 140,0 ; 132,5 ; 130,5 ; 129,1 ; 128,9 ; 126,7 ; 119,2 ; 111,7 ; 64,7 ; 62,1 ; 34,1.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 3226 ; 3058 ; 3031 ; 2938 ; 2901 ; 2848 ; 2230 ; 1496 ; 1455 ; 800 ; 745 ; 720 ; 703 ; 561.

234 - *N*-(4-nitrobenzyl)-*N*-(2-phényléthyl)hydroxylamine

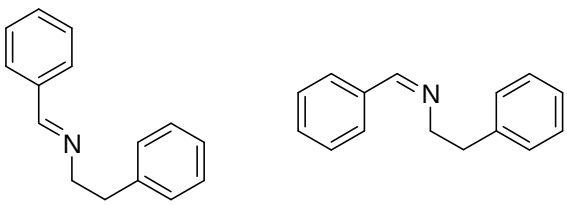


$C_{15}H_{16}N_2O_3$
M = 272,30 g/mol
Solide jaune clair
Rendement : 30%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,19 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) ; 7,52 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) ; 7,33-7,21 (m, 5H) ; 3,96 (s, 2H) ; 3,09-2,94 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 147,3 ; 144,8 ; 139,4 ; 130,1 ; 128,6 ; 128,5 ; 126,2 ; 123,5 ; 63,9 ; 61,7 ; 33,6.

235 - (2-phényléthyl)-[(1E et 1*Z*)-phénylméthylène]amine



$C_{15}H_{15}N$
M = 209,29 g/mol
Huile incolore
Mélange d'isomères Z/E (12:88)

A une solution de **232** (91,0 mg, 400 µmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (2 mL) sont ajoutés à 0°C de la triéthylamine (122 µL, 880 µmol, 2,2 éq.) puis du chlorure de mésyle (370 µL, 480 µmol, 1,2 éq.) au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 1 h.

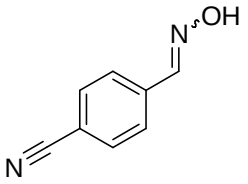
Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu brut est analysé par spectrométrie ^{1}H RMN.

CCM : R_f = 0,51 et 0,60 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) (mélange d'isomère Z/E (12:88)): δ (ppm) 8,40 (s, 0,1H) ; 8,17 (s, 0,9H) ; 7,80-7,77 (m, 0,2H) ; 7,72-7,69 (m, 1,8H) ; 7,43-7,40 (m, 3H) ; 7,31-7,20 (m, 5H) ; 3,87 (t, *J*=7,5 Hz, 1,8H) ; 3,41 (t, *J*=7,5 Hz, 0,2H) ; 3,02 (t, *J*=7,5 Hz, 1,8H) ; 2,79 (t, *J*=7,5 Hz, 0,2H).

SM (IC, NH_3, m/z) : 210 $[M+1]^+$.

236 - 4-[(hydroxyimino)méthyl]benzonitrile



$C_8H_6N_2O$
M = 146,15 g/mol
Solide jaune

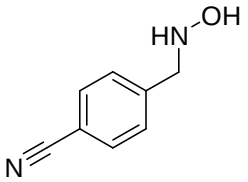
A une suspension d'hydroxylamine.HCl (1,00 g, 14,4 mmol, 1 éq.) dans du benzène (20 mL) est ajouté du 4-cyanobenzaldéhyde (2,07 g, 15,8 mmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 12h dans un montage de type Dean Stark.

Le mélange est laissé revenir à température ambiante. Le solide jaune obtenu est filtré, lavé avec du benzène (3*10 mL). Le solide est ensuite repris dans de l'acétate d'éthyle (100 mL) et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 1N de soude (3*50 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit **236** (880 mg, 42%) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

CCM : R_f = 0,27 (SiO_2, cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (5:4:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d6*) : δ (ppm) 11,7 (s, 1H) ; 8,24 (s, 1H) ; 8,08-7,85 (m, 2H) ; 7,79-7,76 (m, 2H).

237 - 4-[(hydroxyamino)méthyl]benzonitrile



$C_8H_8N_2O$
M = 148,16 g/mol
Solide blanc

A une solution de **236** (146 mg, 1,00 mmol, 1 éq.) dans du méthanol (4 mL) est ajouté du palladium sur charbon à 10% (15,0 mg). Le milieu réactionnel est agité sous atmosphère d'hydrogène (pression d'un ballon) à température ambiante pendant 1h.

Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH (9:1) puis (8:2)) pour donner le produit **237** (102 mg, 69%) sous forme d'un solide blanc.

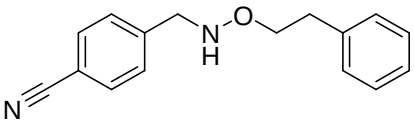
CCM : R_f = 0,41 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH (8:2)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$+10%CD_3OD) : δ (ppm) 7,63-7,60 (m, 2H) ; 7,43-7,40 (m, 2H) ; 3,91 (s, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) 149,5 ; 133,5 ; 129,5 ; 120,0 ; 111,7 ; 46,4.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 3346 ; 2925 ; 2645 ; 2232 ; 1569 ; 1536 ; 1478 ; 1335 ; 814 ; 547.

238 - 4-{[(2-phényléthoxy)amino]méthyl}benzonitrile



$C_{16}H_{16}N_2O$
M = 252,31 g/mol
Huile incolore

A une solution de **237** (74,0 mg, 500 µmol, 1 éq.) et de bromure de 1-phényléthane (82,0 µL, 600 µmol, 1,2 éq.) dans de l'acétonitrile anhydre (2 mL) est ajouté du carbonate de potassium (104 mg, 750 µmol, 1,5 éq.) en 1 portion. Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est ensuite filtré. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/CH_2Cl_2/AcOEt (5:4:1) puis (4:2:2)) pour donner le produit **238** (70 mg, 55%) sous forme d'une huile incolore.

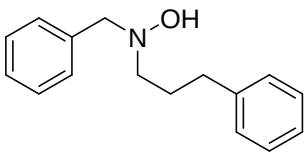
CCM : R_f = 0,66 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH (9:1)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,59 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) ; 7,39 (d, *J*=8,1 Hz, 2H) ; 7,36-7,19 (m, 5H) ; 3,86 (s, 2H) ; 2,92-2,80 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 145,8 ; 139,6 ; 132,0 ; 128,6 ; 128,44 ; 128,40 ; 126,2 ; 118,9 ; 110,5 ; 53,1 ; 50,3 ; 36,2.

IR (KRS-5) : ν (cm^{-1}) 3027 ; 2926 ; 2830 ; 2227 ; 1608 ; 1497 ; 1454 ; 822 ; 751 ; 701 ; 549.

239 - *N*-benzyl-*N*-(3-phénylpropyl)hydroxylamine



$C_{16}H_{19}NO$
M = 241,33 g/mol
Huile incolore

A une solution de N-benzylhydroxylamine.HCl (80,0 mg, 500 µmol, 1 éq.) dans du diméthylformamide anhydre (2 mL) est ajouté du dihydrocinnamaldéhyde (100 mg, 750 µmol, 1,5 éq.). Après agitation du mélange à température ambiante pendant 30 min, du cyanoborohydrure de sodium (63,0 mg, 1,00 mmol, 2 éq.) est ajouté en une portion. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 12 h.

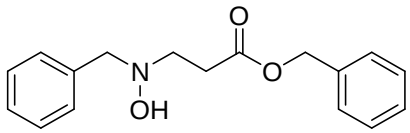
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (30 mL). Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (30 mL), séchées sur

$MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (9:1) puis (8:2)) pour donner le produit **239** (56 mg, 46%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,32 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,35-7,16 (m, 10H) ; 3,78 (s, 2H) ; 2,74 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 2,67 (t, *J*=7,5 Hz, 2H) ; 1,94 (quint, *J*=7,5 Hz, 2H).

240 - *N*-benzyl-*N*-hydroxy-b-alaninate de benzyle



$C_{17}H_{19}NO_3$
M = 285,34 g/mol
Huile incolore

A une solution d'acrylate de benzyle (162 mg, 1,00 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (4 mL) sont ajoutées de la N-benzylhydroxylamine.HCl (176 mg, 1,10 mmol, 1,1 éq.) et de la triéthylamine (180 µL, 1,30 mmol, 1,3 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h.

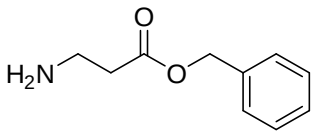
Le milieu réactionnel est ensuite versé sur de l'eau (50 mL). Le produit brut est extrait avec du dichlorométhane (3*20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure (50 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne (gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt (8:2)) pour donner le produit **240** (252 mg, 88%) sous forme d'une huile incolore.

CCM : R_f = 0,44 (SiO_2, cyclohexane/AcOEt (7:3)).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,38-7,33 (m, 5H) ; 7,33-7,25 (m, 5H) ; 6,56 (sl, 1H) ; 5,12 (s, 2H) ; 3,77 (s, 2H) ; 3,00 (t, *J*=6,9 Hz, 2H) ; 2,64 (t, *J*=6,9 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172,3 ; 136,7 ; 135,8 ; 129,7 ; 128,4 ; 128,23 ; 128,16 ; 128,1 ; 127,4 ; 66,2 ; 64,9 ; 54,7 ; 32,4.

241 - β-alaninate de benzyle



$C_{10}H_{13}NO_2$
M = 179,22 g/mol
Huile incolore

A une solution de **240** (143 mg, 500 µmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (2 mL) sont ajoutés à 0°C de la triéthylamine (208 µL, 1,5 mmol, 3 éq.) et du chlorure de mésyle (58,0 µL, 750 µmol, 1,5 éq.) au goutte-à-goutte. Après agitation du mélange à 0°C pendant 1 h, un mélange tétrahydrofurane/eau (1:1) (2 mL) et de l'hydroxylamine.HCl (139 mg, 2,00 mmol, 4 éq.) sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse à 1 N d'acide chlorhydrique (30 mL). La phase aqueuse (contenant le produit protoné) est lavée avec du dichlorométhane (3*10

mL). La phase aqueuse est basifiée avec du carbonate de sodium (jusqu'à pH=11), puis le produit brut est extrait avec du dichlorométhane (3*10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après séchage sous le vide de la pompe à palette, le produit brut **241** (73,5 mg, 82%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,32-7,25 (m, 5H) ; 5,12 (s, 2H) ; 2,97 (t, *J*=6,6 Hz, 2H) ; 2,54 (t, *J*=6,6 Hz, 2H).

Vers la Synthèse Totale du (-)-Triptolide -
Etude de la Réactivité du Trichlorométhyltriméthylsilane

Résumé :

La synthèse totale de produits naturels est un domaine important de la chimie organique. Cette science permet en effet à l'homme de se substituer à la nature et d'accéder à des structures moléculaires toujours plus complexes. La majeure partie de ce manuscrit présente les travaux réalisés dans le cadre de la synthèse du (-)-triptolide, possédant des propriétés anti-tumorales très prometteuses dans le domaine de la lutte contre le cancer.

Une étude faisant intervenir des substrats modèles a été menée dans un premier temps dans le but de valider notre stratégie de synthèse. Les résultats positifs obtenus avec le groupement initiateur époxyde nous ont encouragés à essayer d'appliquer notre approche par cyclisation cationique en cascade à un précurseur acyclique fonctionnalisé. Après une série d'échecs, nous avons finalement réussi à former le substrat réel. Malheureusement, une étude approfondie de l'étape clef de cyclisation n'a pu être mené à terme pour des raisons de temps.

Le développement de nouvelles méthodologies est également un axe de recherche important, puisqu'il fournit les outils indispensables dont profite le chimiste de synthèse. Dans cet optique, une nouvelle méthode de formation des 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilanes a été mise au point. Les premiers essais visant à développer la version asymétrique de cette réaction sont également exposés.

Finalement sont présentés les résultats encourageants obtenus dans le cadre de l'étude d'une nouvelle réaction permettant d'accéder aux amines primaires.

Toward the Total Synthesis of (-)-Triptolide -
Trichloromethyltrimethylsilane reactivity study

Summary:

Natural product total synthesis is an important field in organic chemistry. This science enables humanity to reach ever more complex molecular architectures. The major part of this manuscript deals with the work accomplished toward the synthesis of (-)-triptolide. This molecule exhibits some interesting anti-tumoral activities potentially applicable in the fight against cancer.

In order to verify the feasibility of our synthetic approach we have first carried out a model study. The positive results obtained with the epoxide as initiator moiety, prompt us to investigate the cationic cascade cyclisation with the fully functionalized acyclic precursor. After several unfruitful attempts, the desired substrate has finally been obtained. Unfortunately, since we were running out of time, a complete investigation of the key cyclisation step could not be achieved.

The discovery of new methodologies is important in order to allow the access of new synthetic tools. In this context, a new method for the preparation of 2,2,2-trichlorométhylcarbinols triméthylsilane has been developed. The preliminary results concerning the asymmetric version of this reaction are presented.

Finally, a new method for the formation of primary amines has been studied.