

THESE

présentée par **Tania WELSCH** pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

SYNTHESES MULTI-ETAPES DE COMPOSES BIOACTIFS

**PARTIE I : AU DEPART DE COMPLEXES
DIENIQUES DE FER-TRICARBONYLE**

**PARTIE II : AU DEPART DE
BICYCLO[3.2.0]HEPTANONES ET
D' ω -CETOESTERS ACETYLENIQUES**

Soutenue le 2 octobre 2008 devant la Commission d'Examen

MM	Pr. R. N. SAICIC	Rapporteur externe
	Dr. C. GUILLOU	Examineur
	Pr. E. FOUQUET	Rapporteur externe
	Pr. P. PALE	Rapporteur interne
	Dr. M. MIESCH	Directeur de Thèse
	Dr. L. MIESCH	Co-Directeur de Thèse

A mes parents

A mes frères

A ma famille

A tous mes amis

Merci à mes parents qui m'ont permis de poursuivre ces longues années d'études.
Merci à vous tous pour votre soutien. Vous étiez toujours là, même dans les moments
difficiles. Je vous remercie très chaleureusement.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique Synthétique à l'Institut de Chimie de Strasbourg, sous la direction des Dr. Michel MIESCH, Directeur de Recherche, et Laurence MIESCH, Chargée de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique. Je tiens à les remercier de m'avoir chaleureusement accueilli au sein de leur Laboratoire, de m'avoir guidée tout au long de ce travail en me faisant profiter de leur expérience dans le domaine de la chimie. Ils m'ont fait confiance durant ces 5 ans et demi passés auprès d'eux.

Je remercie le Dr. Catherine GUILLOU, Directrice de Recherche à l'ICNS-CNRS à Gif-sur-Yvette, le Pr. Radomir N. SAICIC, Professeur à l'Université de Belgrade, le Pr. Eric FOUQUET, Professeur à l'Université de Bordeaux I et le Pr. Patrick PALE, Professeur à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie également le Dr. Philippe GEOFFROY pour ses précieux conseils.

Je n'oublierai pas de remercier tous les autres membres du Laboratoire, mes camarades de paillasse, présents et passés :

- Pauline GUILINI, pour la lecture de ce manuscrit et pour son soutien pendant ces deux ans passés ensemble au Laboratoire. Tu m'as remonté le moral quand ça n'allait pas.
- Vincent RIETSCH, pour la lecture de ce manuscrit et pour les longues discussions scientifiques.
- Marie-Paule BALLEET, pour son soutien.
- Diane JULIEN-DAVID, pour sa bonne humeur quotidienne.
- Marc SCHUMACHER, Aurélie KLEIN, Sidonie FINCK, David HANSS.
- tous les stagiaires qui se sont succédés : Anne-Marie, Michel, Manon, Anh-Thu, Thomas, Marie, Laure, Delphine, Pascal, Maria, Gérald, Jane, Frédéric, Song-Li.

Merci pour la bonne ambiance qui a toujours régné au sein du Laboratoire.

Un grand merci également à Gilbert RITZLER pour son aide au sein du Laboratoire et sa gentillesse.

Je tiens également à remercier tout le personnel des Services Communs de l'Institut de Chimie, et plus particulièrement :

- Céline DESVIGNES pour les analyses élémentaires, sa gentillesse et son amitié.
- Jean-Daniel SAUER, Maurice COPPE et Lionel ALLOUCHE pour les spectres RMN, pour leur disponibilité et leur amabilité.
- Alain DECIAN et Lydia BRELOT pour les structures de rayons X.
- Tout le personnel du Magasin de Chimie.

Enfin, j'adresse un grand merci à tous mes camarades de l'Institut de Chimie, à tous mes amis et à tous mes coéquipiers du tennis de table.

ABREVIATIONS

$[\alpha]_D$:	pouvoir rotatoire
Ac	:	groupement acétyle
Ac ₂ O	:	anhydride acétique
AcOH	:	acide acétique
AcOEt	:	acétate d'éthyle
AIBN	:	2,2'-azobisisobutyronitrile
APTS	:	acide paratoluènesulfonique
ass	:	associé
atm.	:	atmosphérique
Bn	:	groupement benzyle
BnBr	:	bromure de benzyle
BOC	:	groupement <i>tert</i> butoxycarbonyle
BOC ₂ O	:	ditertiobutylcarbonate
<i>n</i> -Bu	:	groupement <i>n</i> -butyle
<i>t</i> -Bu	:	groupement <i>tert</i> -butyle
<i>n</i> -BuLi	:	<i>n</i> -Butyllithium
<i>t</i> -BuOK	:	tertiobutanolate de potassium
°C	:	degré Celsius
c	:	concentration exprimée en g/100ml pour les pouvoirs rotatoires
C15-5	:	éther couronne 15-5
C18-6	:	éther couronne 18-6
CAN	:	nitrate cérique ammoniacal
cat.	:	quantité catalytique
CCM	:	chromatographie sur couche mince
DBA	:	N,N-dibromodiméthylhydantoïne (dibromantine)
DBU	:	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene
DCC	:	dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	:	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
δ	:	déplacement chimique
dia	:	diastéréomère
DIBAL	:	hydrure de diisobutylaluminium
diss	:	dissocié
DMAP	:	4-diméthylamino-pyridine
DMF	:	diméthylformamide
Eb	:	température d'ébullition
éq.	:	équivalent
Et	:	groupement éthyle
Et ₂ O	:	diéthyléther
EtOH	:	éthanol
F	:	température de fusion
g	:	gramme
GP	:	groupement partant
h	:	heure
HMPA	:	hexaméthylphosphore triamide
HPLC	:	chromatographie liquide haute pression
Hz	:	Hertz
IR	:	Infrarouge

J	:	constante de couplage (exprimée en Hertz)
KHMDS	:	hexaméthylidisilazamide de potassium
L	:	litre
LDA	:	diisopropylamide de lithium
liq.	:	liquide
M	:	molarité (concentration exprimée en mol.L ⁻¹)
Me	:	groupement méthyle
MEM	:	groupement 2-méthoxyéthoxyméthyle
MeOH	:	méthanol
MHz	:	mégaHertz
min	:	minute
mL	:	millilitre
MM	:	masse molaire
mmHg	:	millimètre de mercure
mmol	:	millimole
Ms	:	groupement méthanesulfonyle (mésylate)
MsCl	:	chlorure de mésyle
MVK	:	méthylvinylcétone
η	:	rendement
NaOMe	:	méthanolate de sodium
NBS	:	N-bromosuccinimide
NEP	:	N-éthylpipéridine
NEt ₃	:	triéthylamine
P	:	pression
PCC	:	chlorochromate de pyridinium
Pd/C	:	palladium sur charbon
PDC	:	dichromate de pyridinium
Ph	:	groupement phényle
ppm	:	partie par million
<i>i</i> -Pr	:	groupement isopropyle
quant.	:	quantitatif
rac	:	racémique
rdt	:	rendement
RMN	:	résonance magnétique nucléaire
Sn(OTf) ₂	:	triflate d'étain
syst	:	système
TBAF	:	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBATB	:	tribromure de tétrabutylammonium
TBDMS	:	groupement tertibutyldiméthylsilyle
TBDMSOTf	:	triflate de tertibutyldiméthylsilyle
Tf	:	groupement trifluorométhanesulfonate (triflate)
THF	:	tétrahydrofurane
TMS	:	groupement triméthylsilyle
TMSCl	:	chlorure de triméthylsilyle
TMSOTf	:	triflate de triméthylsilyle
Ts	:	groupement paratoluènesulfonyle
TsCl	:	chlorure de tosyle
W	:	watt
Δν	:	non équivalence

Introduction générale	1
------------------------------------	----------

CHAPITRE I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

1 Introduction	3
1.1 Isolement	3
1.2 Propriétés biologiques.....	4
1.3 Notre objectif	4
2 Synthèses précédentes de la Kanosamine.....	5
2.1 Synthèse réalisée par Pacak et coll.	5
2.2 Synthèse réalisée par Frost et coll.....	5
3 Stratégie de synthèse	7
4 Synthèse de la Kanosamine multiprotégée.....	8
4.1 Préparation de l'α-aminodiénone complexée racémique	8
4.1.1 Préparation de l'heptadiénone complexée 24	8
4.1.2 Halogénéation de l'heptadiénone complexée 24	8
4.1.3 Substitution nucléophile de l'atome de brome par un groupement azoture	9
4.1.4 Préparation de l' α -aminodiénone complexée 35	10
4.2 Préparation des diénones α-aminées complexées énantiomériquement pures	11
4.2.1 Obtention des complexes d'heptadiénones énantiomériquement purs	11
4.2.1.1 Préparation des acides hexadiénoïques complexés énantiomériquement purs	11
4.2.1.2 Obtention des méthylcétones complexées énantiomériquement pures	13
4.2.2 Obtention des α -aminodiénones complexées énantiomériquement pures	13
4.3 Préparation du R(+)-glycéraldéhyde diprotégé.....	14
4.3.1 Obtention du 2,3- <i>O</i> -isopropylidène-D-glycéraldéhyde 43	14
4.3.2 Préparation du 2,3-di- <i>O</i> -tertiobutyldiméthylsilyle-D-glycéraldéhyde 48	15
4.3.2.1 Stratégie de synthèse	15
4.3.2.2 Synthèse du dérivé dibenzylé 46.....	16
4.3.2.3 Obtention du diol libre 47	16
4.3.2.4 Obtention du 2,3-di- <i>O</i> -tertiobutyldiméthylsilyle-D-glycéraldéhyde 48	17
4.4 Réaction d'aldolisation	18
4.4.1 Précédents de la littérature	18
4.4.2 Réaction d'aldolisation au départ du complexe d' α -aminodiénone 35 racémique	19
4.4.2.1 Réaction d'aldolisation avec le 2,3- <i>O</i> -isopropylidène-D-glycéraldéhyde 43	19
4.4.2.2 Réaction d'aldolisation avec le 2,3-di- <i>O</i> -tertiobutyldiméthylsilyle-D-glycéraldéhyde 48	19
4.4.3 Réaction d'aldolisation au départ des complexes d' α -aminodiénones optiquement purs	20
4.5 Obtention de la Kanosamine multiprotégée	22
4.5.1 Réduction de la cétone en α du diène complexé	22
4.5.1.1 Réduction du cétole 52	22
4.5.1.2 Réduction du cétole 55	23
4.5.2 Protection des diols sous forme de diacétates	23

4.5.3 Etude par diffraction des rayons X.....	24
4.5.4 Décomplexation des diènes.....	25
4.5.5 Ozonolyse suivie de réduction des diènes.....	26
4.5.6 Etude par diffraction des rayons X.....	27
4.6 Discussion sur la diastéréosélectivité de l'étape d'aldolisation	27

5 Conclusion et perspectives 31

CHAPITRE II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

1 Introduction 33

2 Rappels : obtention du système hydroazuléniq ue fonctionnalis é..... 36

2.1 Par rétroaldolisation 36

2.2 Par fragmentation de systèmes tricycliques 5-4-5..... 36

2.2.1 Par fragmentation d'un système tricyclo[5.3.0.0^{2,5}]décanique 36

2.2.2 Par fragmentation d'un système tricyclo[5.3.0.0^{2,6}]décanique 37

2.3 Par expansion radicalaire de cycles..... 37

2.3.1 Au départ d'un dérivé bicyclo[3.2.0]heptanique bromé 37

2.3.2 Par expansion d'un dérivé tricyclo[5.3.0.0^{2,5}]décanique..... 38

2.3.3 Par expansion d'un dérivé tricyclo[5.3.0.0^{2,6}]décanique..... 38

3 Tentative d'obtention du système bicyclo[5.3.0]décanique 40

3.1 Stratégie de synthèse 40

3.2 Tentative d'obtention du système bicyclo[5.3.0]décanique au départ de la bicyclocétone (rac)-65 41

3.2.1 Préparation des produits de départ nécessaires à l'aldolisation 41

3.2.1.1 Synthèse de la bicyclo[3.2.0]heptan-6-one (rac)-65..... 41

3.2.1.2 Synthèse de l'oxypropanal protégé énantiomériquement pur 41

3.2.1.2.1 Synthèse du (S)-(-)-benzyloxypropanal (-)-105..... 41

3.2.1.2.2 Synthèse du (R)-(+)-benzyloxypropanal (+)-105..... 42

3.2.2 Réaction d'aldolisation en présence de TiCl₄ 42

3.2.2.1 Généralités..... 42

3.2.2.2 Précédents au Laboratoire 42

3.2.2.3 Application à notre substrat..... 43

3.2.2.4 Discussion de l'étape d'aldolisation..... 44

3.2.3 Synthèse des dicétones-1,4 nécessaires à la réaction de cyclisation intramoléculaire..... 46

3.2.3.1 Protection du groupement hydroxyle 46

3.2.3.1.1 Protection sous forme d'acétates (+)-121a et (-)-121b 46

3.2.3.1.2 Protection sous forme d'éther silylés (+)-122a et (-)-122b 47

3.2.3.2 Déprotection du groupement benzyle 48

3.2.3.2.1 Déprotection des dérivés benzylés (+)-121a et (-)-121b 48

3.2.3.2.2 Déprotection des dérivés benzylés (+)-122a et (-)-122b 48

3.2.3.3 Obtention des dicétones-1,4	48
3.2.3.3.1 Oxydation des cétoles acétylés 123a et 123b	48
3.2.3.3.2 Oxydation des cétoles silylés 124a et 124b	49
3.2.4 Tentatives de cyclisation 1,5 intramoléculeire	50
3.2.4.1 Généralités	50
3.2.4.2 Application aux dicétones acétylées	50
3.2.4.2.1 Réactivité vis-à-vis de NaOMe	50
3.2.4.2.2 Réactivité vis-à-vis de l'APTS	50
3.2.4.3 Application aux dicétones silylées	51
3.2.4.3.1 Réactivité vis-à-vis de NaOMe	51
3.2.4.3.2 Réactivité vis-à-vis de NaH	51
3.2.4.3.3 Réactivité vis-à-vis de l'APTS	52
3.2.4.4 Conclusion	52
3.3 Tentative d'obtention du système bicyclo[5.3.0]décanique au départ de la bicyclocétole méthylée (rac)-66	53
3.3.1 Préparation de la 7-méthylbicyclo[3.2.0]heptan-6-one (rac)-66 de départ	53
3.3.2 Réaction d'aldolisation	53
3.3.3 Synthèse des dicétones-1,4 nécessaires à la cyclisation intramoléculeire	54
3.3.3.1 Protection du groupement hydroxyle	54
3.3.3.1.1 Protection sous forme d'éthers tert-butyldiméthylsilylés 133a et 133b	54
3.3.3.1.2 Protection sous forme d'éthers triméthylsilylés 134a et 134b	54
3.3.3.1.3 Protection sous forme d'éther 135	55
3.3.3.2 Déprotection du groupement benzyle	55
3.3.3.2.1 Déprotection des dérivés benzylés 134a et 134b	55
3.3.3.2.2 Déprotection du dérivé benzylé 135	57
3.3.3.3 Oxydation du mélange 140/141 : obtention de la dicétole 142	57
3.3.4 Réaction de cyclisation intramoléculeire-1,5	58
4 Conclusion et perspectives	59

CHAPITRE III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

1 Introduction	61
1.1 Isolement	61
1.2 Propriétés biologiques	62
1.3 Notre objectif	62
2 Synthèses précédentes de l'Hamigéran B	63
2.1 Synthèse réalisée par Nicolaou et coll.	63
2.2 Synthèses réalisées par Clive et Wang	64
2.2.1 Synthèse en série racémique	64
2.2.2 Synthèse en série optiquement pure	66
2.3 Synthèse réalisée par Trost et coll.	66
2.4 Synthèses d'intermédiaires	67

3 Stratégie de synthèse	69
4 Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B	72
4.1 Etude modèle au départ de la tétralone	72
4.1.1 Synthèse de l' ω -cétoester acétylénique 205	72
4.1.1.1 Rappel des travaux effectués par A. Klein	72
4.1.1.2 Obtention de la tétralone alkylée 203	73
4.1.1.3 Protection de la tétralone alkylée 203	73
4.1.1.4 Estérification suivie de déprotection de l'alcyne 204	74
4.1.2 Cyclisation de l' ω -cétoester acétylénique 205	74
4.1.3 Conclusion	76
4.2 Etude modèle au départ de la 2-méthyl-1-tétralone 211.....	76
4.2.1 Alkylation de la 2-méthyl-1-tétralone 211	76
4.2.2 Estérification de la tétralone alkylée 215	79
4.2.3 Réaction de l' ω -cétoester acétylénique 217 avec le TBAF	79
4.2.4 Réaction de l' ω -cétoester acétylénique 217 avec TBDMSOTf/NEt ₃	81
4.2.5 Déprotection des esters alléniques 223	82
4.3 Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B	84
4.3.1 Synthèse de la tétralone fonctionnalisée 163	84
4.3.2 Obtention de l' ω -cétoester acétylénique 186	85
4.3.2.1 Alkylation de la tétralone fonctionnalisée 163	85
4.3.2.2 Estérification de la méthyltétralone alkylée 229	85
4.3.3 Synthèse du β -cétoester tricyclique 188	85
4.3.3.1 Obtention de l'ester allénique 231	85
4.3.3.2 Obtention du β -cétoester 188	86
4.3.4 Synthèse du tricyclique 190	86
4.3.4.1 Décarboxylation du β -cétoester tricyclique 188	86
4.3.4.2 Obtention du diène tricyclique 189	86
4.3.4.3 Obtention du tricycle 190	87
4.3.4.3.1 Hydrogénation en présence de Pd/C	87
4.3.4.3.2 Hydrogénation en présence d'iridium	88
4.3.4.3.3 Hydrogénation en présence de PtO ₂	88
4.3.4.3.4 Confirmation de la structure du dérivé tricyclique 190	89
4.3.4.3.5 Discussion sur l'étape d'hydrogénation	96
4.3.5 Synthèse d'un intermédiaire clé de l'Hamigéran B	97
4.3.5.1 Réaction de déméthylation du dérivé tricyclique 190	98
4.3.5.2 Oxydation benzylique du dérivé tricyclique 243 à l'aide de DDQ/H ₂ O	98
4.3.5.3 Oxydation benzylique du dérivé tricyclique 190	99
4.3.5.3.1 A l'aide de CrO ₃	99
4.3.5.3.2 A l'aide de KMnO ₄ /CuSO ₄ .5H ₂ O	100
4.3.5.3.3 A l'aide de PDC/ <i>t</i> -BuOOH	100
4.3.5.3.4 A l'aide de DDQ/H ₂ O	101
4.3.5.4 Déméthylation du mélange 258/255a /255	102
5 Synthèse d'un intermédiaire des Hamigérans C et D	106
5.1 Stratégie de synthèse	106
5.2 Résultats	106
5.2.1 Méthylation de la benzosubérone 259	106
5.2.2 Synthèse du β -cétoester 267	107

5.2.2.1 Alkylation de la 2-méthylbenzosubérone 260	107
5.2.2.2 Estérification de la benzosubérone alkylée 263	107
5.2.2.3 Cyclisation : synthèse de l'allène tricyclique 266	107
5.2.2.4 Obtention du β -cétoster 267	108
5.2.3 Obtention du tricycle 261	108
5.2.3.1 Décarboxylation du β -cétoster 267	108
5.2.3.2 Obtention du diène tricyclique 270	109
5.2.3.3 Obtention du tricycle 261	109
5.2.4 Conclusion.....	109
6 Conclusion et perspectives	110
Conclusion générale.....	113
Publications - Communications.....	115
Partie expérimentale	
Indications générales.....	117
Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée.....	119
Partie expérimentale II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique	161
Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B.....	203
Bibliographie	249
Résumé - Abstract.....	261

Introduction générale

La réaction d'aldolisation fut découverte indépendamment par Charles-Adolphe Wurtz [Wurtz 1872a, 1872b et 1872c] et Alexandre Porfirievitch Borodine en 1872. Borodine observa la dimérisation du 3-hydroxybutanal avec l'éthanal en milieu acide. L'aldolisation est utilisée à grande échelle dans la production de produits chimiques tels le pentaerythritol [Mestres 2004] et dans l'industrie pharmaceutique pour l'obtention de produits optiquement purs tel l'atorvastatine (un hypolipémiant) synthétisée par Pfizer [Devant 1984 ; Li 2004].

L'aldolisation est une réaction de formation de liaisons carbone-carbone importante en chimie organique [March 2001 ; Mahrwald 2004 ; Wade 2005]. Elle implique généralement l'addition nucléophile d'un énolate sur un aldéhyde (ou une cétone), pour former une β -hydroxycétone ou aldol, une unité structurale présente dans de nombreuses molécules naturelles et médicaments [Mukaiyama 1982a ; Paterson 1988 ; Heathcock 1991].

La réaction d'aldolisation est une réaction très puissante en synthèse totale car elle donne des produits possédant deux nouveaux stéréocentres. Des méthodes récentes permettent désormais le contrôle relatif et absolu de ces centres [Mahrwald 2004]. Ceci est d'une importance toute particulière dans la synthèse de médicaments, puisque des molécules de même structure mais de stéréochimies différentes ont souvent des propriétés chimiques et biologiques différentes.

Une grande variété de nucléophiles différents peut être employée pour la réaction d'aldolisation, incluant les énols, éthers d'énol, énolates de cétones et d'aldéhydes et une grande variété d'autres composés carbonyles. L'électrophile est généralement un aldéhyde mais de nombreuses variations existent.

Au cours de ce travail, nous avons cherché dans un premier temps à valoriser les propriétés inhérentes aux complexes de diènes acycliques liés à un greffon fer-tricarbonyle par le biais d'une réaction d'aldolisation entre un complexe de diénone α -substitué par un groupement azoté et un aldéhyde énantiopur. Cette réaction clé nous a permis d'effectuer la synthèse totale d'un aminosucre, la Kanosamine, possédant des propriétés antibiotiques et antifongiques.

Une deuxième étude a été consacrée à la mise au point d'une nouvelle méthode d'obtention d'hydroazulènes, des motifs présents dans de nombreux produits naturels bioactifs. Basée sur une réaction d'aldolisation entre une bicyclo[3.2.0]heptanone et un aldéhyde énantiopur, cette étude nous a mené à des systèmes tricycliques précurseurs directs de systèmes hydroazuléniques.

Finalement, une réaction d'aldolisation alkynylogue intramoléculaire de type Mukaiyama tout à fait originale au départ d' ω -cétoesters acétyléniques fonctionnalisés, nous a permis, via un acétal silylé de cétène, d'accéder à des allènes polyfonctionnalisés. Nous avons ainsi pu développer une nouvelle synthèse totale de l'Hamigeran B, possédant des propriétés antivirales.

Introduction générale

L'ensemble de nos résultats sera décrit dans les trois chapitres ci-dessous :

I - Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

II - Tentatives de synthèse du système bicyclo [5.3.0] décanique

III - Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

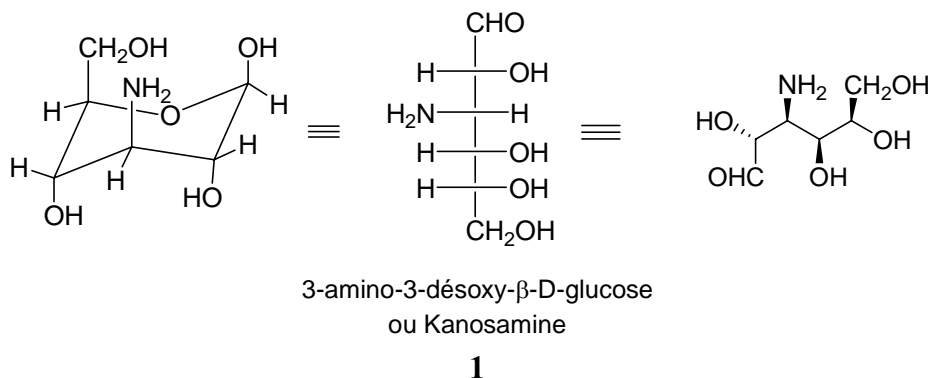
CHAPITRE I

Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

1 Introduction

1.1 Isolement

Ce projet a été consacré à la synthèse totale d'un aminosucre optiquement pur : le 3-amino-3-déoxy- β -D-glucose **1** que l'on appelle également Kanosamine. Cet aminosucre fait partie de la famille des hexosamines.



La Kanosamine (CAS 576-44-3) représente la partie sucre de plusieurs macrolides antibiotiques, tels que la Kanamycine [Umezawa 1957], la Nebramycine [Koch 1970], l'Hikizimycine [Das 1972], la 3-Trehalosamine [Dolak 1980a], la Tobramycine et l'Amikacine [Remers 1986]. Elle a été isolée pour la première fois en 1958 par Cron et coll. [Cron 1958a et 1958b] par hydrolyse de la Kanamycine.

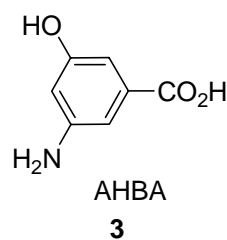
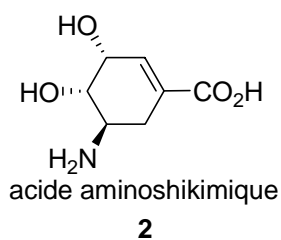
La kanosamine existe également sous forme libre dans des bactéries. En effet, elle a été isolée par fermentation de *Bacillus aminoglucoisidicus* [Umezawa 1967], ce qui démontre pour la première fois la présence d'un monosaccharide aminodeoxypyranose dans la nature. En 1977, elle est extraite de *Bacillus Cereus* var. SA-1127 que l'on trouve dans le sol [Iwai 1977]. En 1980, il a été montré qu'elle était produite par une nouvelle espèce de *Streptomyces* nommée *Streptomyce Lansus* [Dolak 1980b] issue du sol du Kansas. A ce stade, c'est le seul aminosucre qui est produit par les deux groupes de micro-organismes, c'est-à-dire par une bactérie unicellulaire (famille *Bacillaceae*) et par une bactérie filamenteuse (famille *Streptomycetaceae*). Elle a également été découverte dans une souche de *Bacillus* isolée de sédiments collectés à 4310 m de profondeur dans le bassin Pacifique [Fusetani 1987] et dans le *Bacillus Cereus* UW 85, une bactérie extraite du sol de 5 continents [Handelsman 1996].

1.2 Propriétés biologiques

En ce qui concerne les propriétés biologiques, la Kanosamine est le seul aminosucre à être lui-même un antibiotique. En effet, il présente une activité antibactérienne *in vitro* [Handelsman 1996]. Des études montrent que l'activité de la Kanosamine conduit à l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries, et que c'est le premier site d'action de cet antibiotique [Iwai 1977].

Outre ses propriétés antibiotiques, la Kanosamine possède des propriétés antifongiques, notamment dans le domaine phytosanitaire où elle inhibe la croissance des champignons pathogènes des plantes et des oomycètes [Handelsman 1996]. Elle inhibe également la croissance de *Saccharomyces cerevisiae* (levure) et d'une variété de champignons pathogènes humains, comme par exemple *Candida albicans* [Milewski 2001].

Très récemment, il a été montré que cet aminosucre est impliqué dans la voie de biosynthèse de l'acide aminoshikimique **2** et de l'acide 3-amino-5-hydroxybenzoïque **3** (AHBA) [Frost 2002] puisqu'il est la source d'azote dans ces processus. Ces 2 acides sont très intéressants puisqu'ils sont les précurseurs de produits naturels biologiquement actifs. En effet, l'acide aminoshikimique est un produit de départ pour la synthèse d'inhibiteurs de la neuraminidase de l'influenza, comme le Tamiflu®, un agent antiviral contre le virus de la grippe. Le AHBA, quant à lui, est un précurseur, entre autre, de la rifamycine, un antibactérien, et de l'ansamitocine, un agent anticancéreux.



1.3 Notre objectif

Les propriétés biologiques inhérentes à la Kanosamine, ainsi que la densité de fonctionnalités et de centres chiraux présents dans cette molécule, confèrent un réel attrait et un véritable défi à sa synthèse.

Dans le cadre des recherches développées au Laboratoire, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une suite de réactions adaptée à la synthèse de la Kanosamine faisant appel aux complexes de diènes acycliques de fer-tricarbonyle, notamment pour la mise en place des 4 centres stéréogéniques.

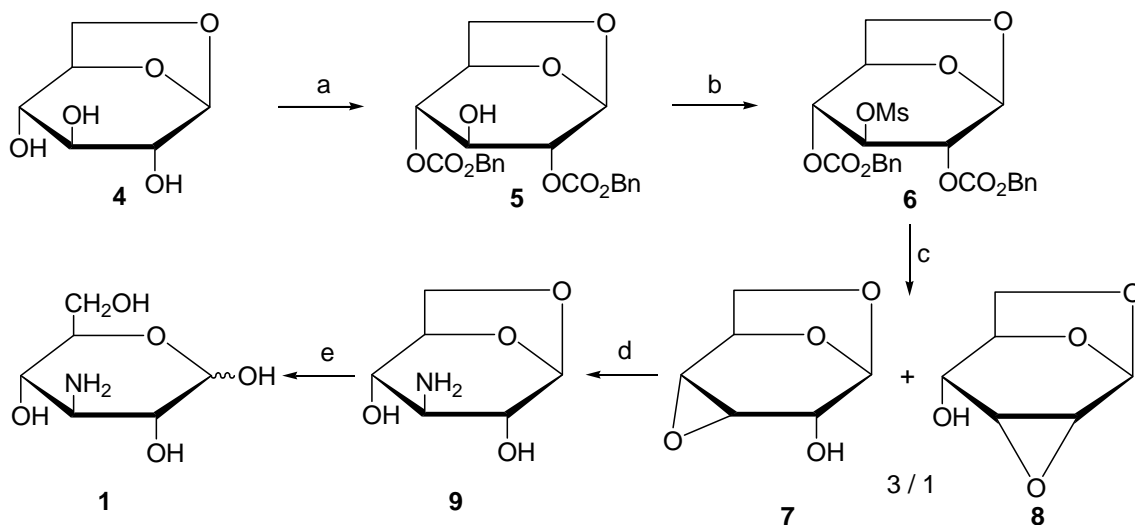
2 Synthèses précédentes de la Kanosamine

Depuis son isolement en 1958, deux synthèses au départ d'un sucre ou dérivé de sucre ont été reportées dans la littérature. Avant son isolement, une synthèse avait été menée par Peat et Wiggins en 1938 [Peat 1938], cependant le nom de Kanosamine au 3-amino-3-déoxy-D-glucose n'avait pas encore attribué.

2.1 Synthèse réalisée par Pacak et coll.

[Pacak 1975]

Pacak et ses collaborateurs ont effectué la synthèse de la Kanosamine, au départ du 1,6-anhydro- β -D-glucopyranose **4**, après protections successives, en 5 étapes. Ce dernier est tout d'abord converti en dérivé 2,4-di-O-benzyloxycarbonyle **5** par traitement avec le chlorure de benzyloxycarbonyle dans la pyridine. Après protection de la fonction hydroxyle sous forme de mésylate, on accède, par traitement avec le méthanolate de sodium, à un mélange d'époxydes **7** et **8** dans des proportions 3/1. La réaction de ce mélange avec une solution NH_3 -EtOH conduit, avec un rendement de 85 %, au dérivé aminé **9**. Finalement, l'hydrolyse par de l'acide chlorhydrique à 20 %, suivie d'une déionisation du dérivé hydrochloré formé aboutit à la Kanosamine **1**. De façon surprenante, au cours de cette aminolyse, aucune décomposition n'a été observée.



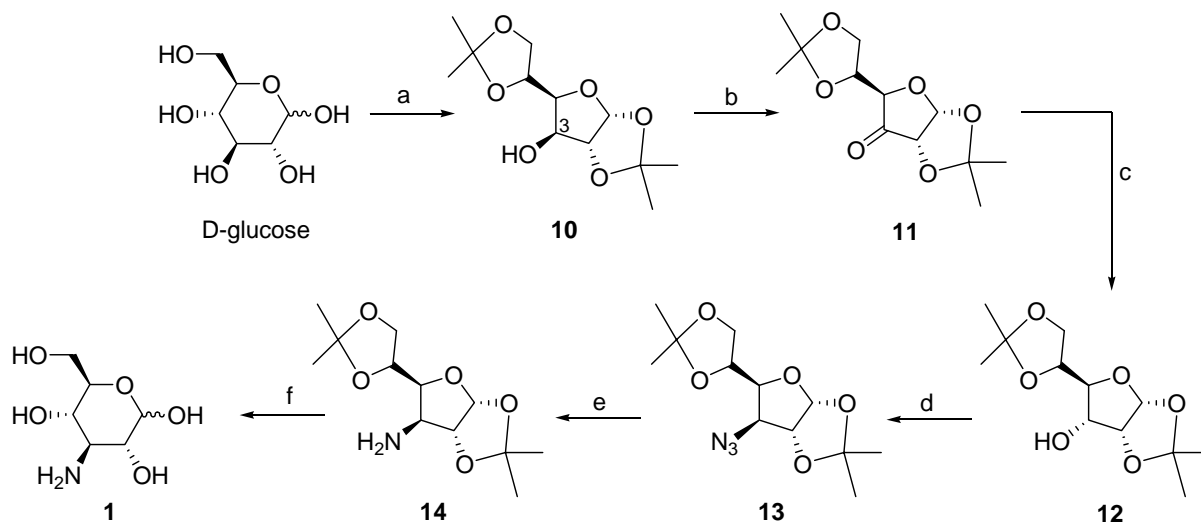
a. ClCO_2Bn , pyridine ; b. $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OCl}$; c. NaOMe , CHCl_3 , TA, 15h (76 %) ; d. NH_3 -EtOH 14 %, 120-125°C, 50h (85 %) ; e. HCl 20 %, reflux, 20 min, puis colonne d'Amberlite IR 400 dans OH^- (72 %).

2.2 Synthèse réalisée par Frost et coll.

[Frost 2002]

Cette synthèse a été réalisée en 6 étapes au départ de D-glucose. Ce dernier est tout d'abord protégé sélectivement sous forme de dérivé di-O-isopropylidène **10**. Le groupement

hydroxyle en position 3 est ensuite oxydé. La réduction diastéréosélective de la cétone **11** obtenu conduit à l'alcool **12**. Une activation sous forme d'ester triflique, suivie d'une substitution nucléophile d'ordre 2 (inversion de configuration) avec de l'azoture de sodium, conduit à l'azoture **13** avec la bonne configuration. Enfin, la réduction de cet azoture, suivie de la déprotection des groupements isopropylidènes permet d'accéder à la Kanosamine **1**.



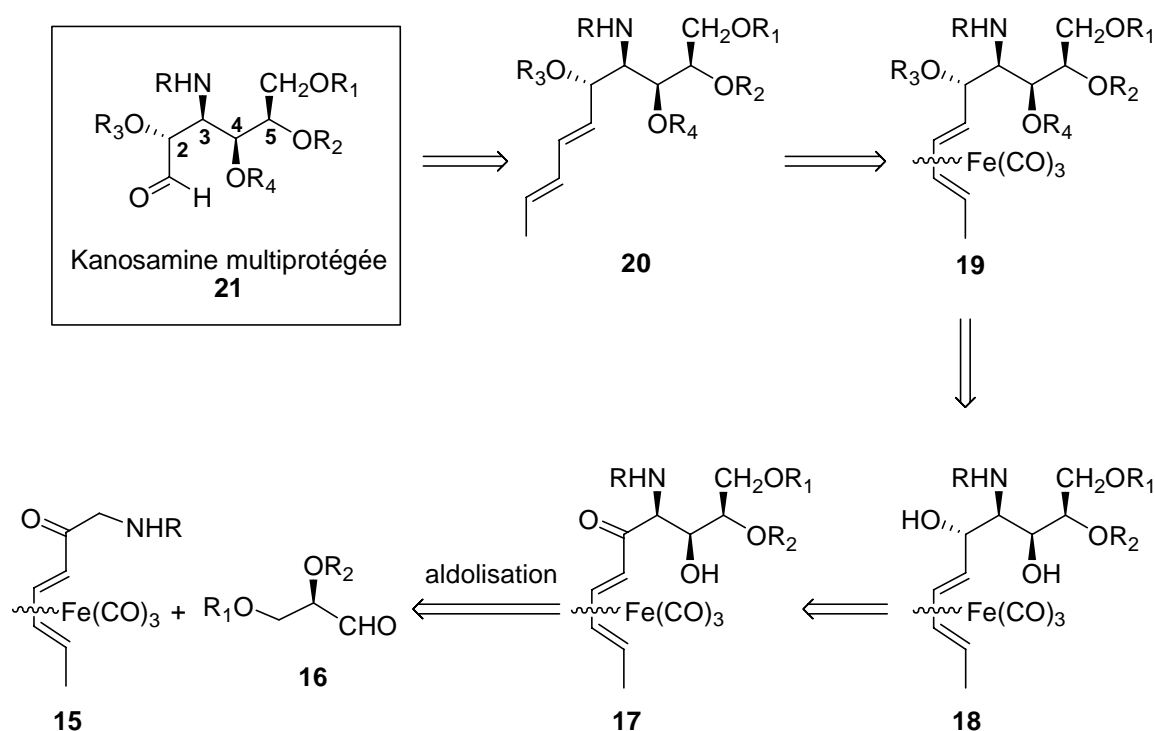
a. ZnCl_2 , acétone, H_3PO_4 , TA, 36 h (68 %) ; b. PDC, $(\text{CH}_3\text{CO})_2$, CH_2Cl_2 , reflux, 4 h (91 %) ; c. NaBH_4 , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (9 : 1), 0°C , 1 h (90 %) ; d. 1) $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, pyridine, CH_2Cl_2 , -30°C , 30 min, 2) NaN_3 , DMF, 50°C , 12 h (91%) ; e. LiAlH_4 , Et_2O , TA, 2 h (94 %) , f. HCl 2N, TA, 12 h (quant).

Cette méthode simple et rapide, au départ d'un produit peu onéreux et utilisant des réactions courantes, s'effectue avec un rendement global de 47 %. Toutefois, cette synthèse souffre d'un inconvénient majeur : la Kanosamine est obtenue sous forme d'un mélange d'anomères α et β .

3 Stratégie de synthèse

La Kanosamine multiprotégée **21** résulterait d'une décomplexation, suivie d'une ozonolyse réductrice du diène polyfonctionnalisé complexé **19**. Le diol protégé complexé **19** proviendrait, quand à lui, d'une réduction stéréospécifique de l'aldol **17** suivie d'une protection du diol ainsi généré.

L'obtention de l'aldol complexé **17** serait réalisée à partir de la réaction d'aldolisation entre l'énolate divalent d' α -aminodiénone **15** adéquatement fonctionnalisé et le R(+)-glycéraldéhyde multiprotégé **16**. Cette réaction constituerait l'étape clé de cette synthèse, puisqu'elle permettrait à la fois la mise en place de trois centres asymétriques sur les quatre présents dans l'aminopolyol, ainsi que la résolution du complexe de départ.



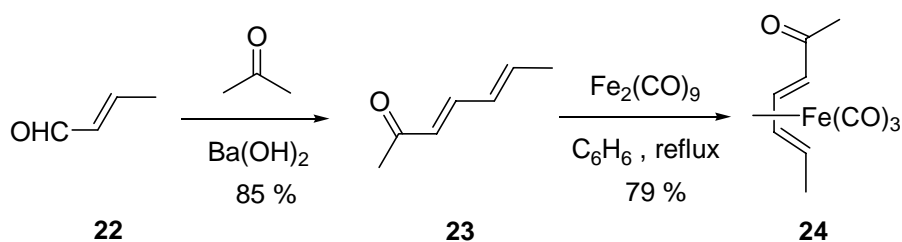
Les configurations des centres carbonés en position 2 et 5 peuvent être fixées en utilisant le diène complexé **15** et le glycéraldéhyde **16** de configurations adéquates pour générer ces deux centres chiraux. Cependant, en nous basant sur les travaux effectués au Laboratoire par C. Gateau et L. Miesch [Franck-Neumann 2000] lors de la synthèse de la Mycosamine, l'aminosucré présent dans l'Amphotéricine B, il est raisonnable de penser que lors de cette réaction d'aldolisation nous pourrions accéder à un précurseur la Kanosamine. La configuration des centres stéréogéniques des positions 3 et 4 n'étant pas prévisible, nous évaluerons l'influence de la copule métallique sur la diastéréosélectivité de la réaction d'aldolisation.

4 Synthèse de la Kanosamine multiprotégée

4.1 Préparation de l' α -aminodiénone complexée racémique

4.1.1 Préparation de l'heptadiénone complexée **24**

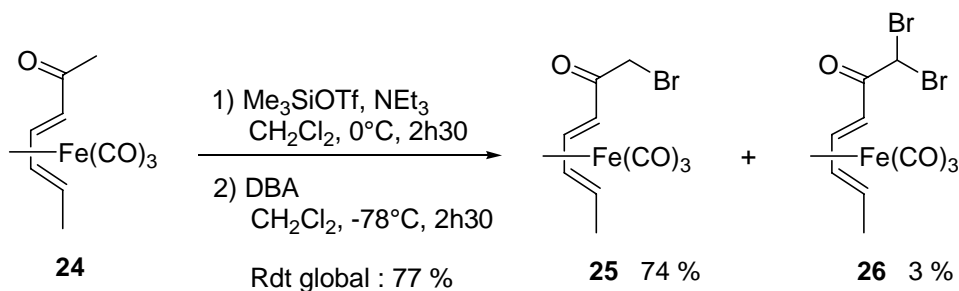
La méthylcétone **24** est accessible en grosses quantités par complexation directe de l'heptadiénone **23** par le difernonacarbonyle. Le diène libre **23** est lui-même obtenu selon la méthode de Leraux et Chaquin [Leraux 1968]. En effet, la condensation aldolique, suivie de crotonisation du crotonaldéhyde **22** et de l'acétone, en présence d'hydroxyde de baryum, permet de préparer facilement la diénone libre **23**. La complexation de l'heptadiénone **23** à l'aide du difernonacarbonyle dans le benzène à reflux, conduit alors au complexe de diénone **24**, isolé avec un rendement de 79 %.



4.1.2 Halogénéation de l'heptadiénone complexée **24**

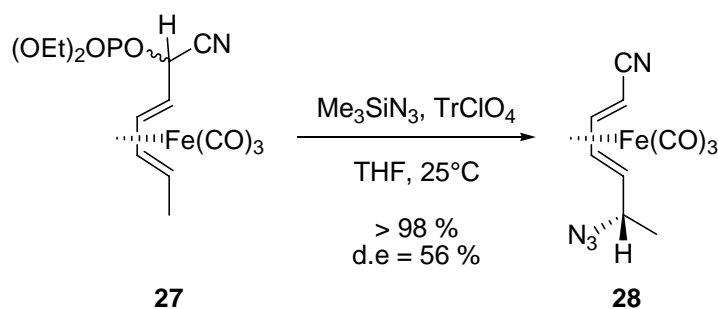
Nous savons au Laboratoire qu'il est facile de fonctionnaliser la position en α d'un complexe de diénone via un éther d'énol silylé [Franck-Neumann 1991]. Le traitement des énoxysilanes intermédiaires par le N-bromosuccinimide (NBS) ou le N-iodosuccinimide (NIS) permet ainsi d'accéder aux halocétone correspondantes [Abdali 1988]. Dans le cas de la bromation, l'utilisation de la dibromantine (1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne ou DBA), en remplacement du N-bromosuccinimide permet d'augmenter de façon significative le rendement de cette réaction [Colson 1991].

Pour notre part, la bromocétone **25** a été préparée par α -bromation, à l'aide de dibromantine, de l'éther d'énol silylé intermédiaire formé. Ce dernier est obtenu par réaction de l'heptadiénone complexée **24** avec le triflate de triméthylsilyle en présence de triéthylamine. L'addition *in situ* de dibromantine nous a permis d'isoler la diénone α -bromée **25** avec un rendement de 74 %, accompagnée de 3 % de produit dibromé **26**. Les complexes obtenus mono- et dibromés sont cependant facilement séparables par chromatographie sur colonne de silice.



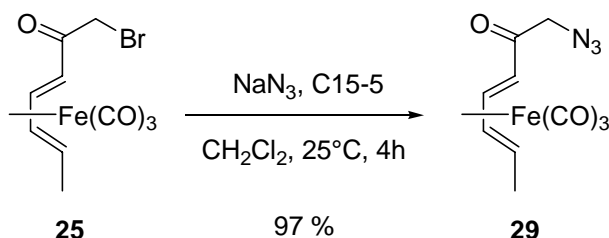
4.1.3 Substitution nucléophile de l'atome de brome par un groupement azoture

Généralement, les azotures sont obtenus par substitution nucléophile de l'ion azoture sur un halogénure [Lieber 1957 ; Carrié 1985] ou un sulfonate [Bose 1962 ; Rebek 1984 ; Carrié 1987]. L'importance de ces intermédiaires comme précurseurs de la fonction amine a conduit au développement de nombreuses variantes de cette réaction de substitution. Une des méthodes les plus courantes est la substitution nucléophile d'un atome de brome à l'aide d'azoture de sodium ou de lithium dans des solvants polaires comme le diméthylsulfoxyde [Alvarez 1997]. Une telle substitution peut également être accomplie en présence d'un catalyseur de transfert de phase [Reeves 1976 ; Roy 1992] ou encore en utilisant l'azoture de triméthylsilyle en combinaison ou non avec un acide de Lewis [Nishiyama 1982 ; Hassner 1984 ; Zwiezak 1987]. Cette dernière méthode a d'ailleurs été utilisée par Iwata et ses collaborateurs [Iwata 1996] pour introduire un groupement azoture en α d'un diène complexé par le fer-tricarbonyle. En effet, ces auteurs ont montré que le traitement du complexe **27** par l'azoture de triméthylsilyle en présence de perchlorate de trityle permet d'accéder au dérivé **28** portant le groupement azoture en α du diène.



Au Laboratoire, C. Gateau a montré que les conditions optimales pour réaliser cette substitution nucléophile sont une réaction dans le chlorure de méthylène, en présence d'azoture de sodium et d'éther couronne 15-5 [Franck-Neumann 2000]. En effet Inoue et ses collaborateurs [Inoue 1984] ont montré que le polyéther cyclique le mieux adapté à la complexation du sodium est l'éther couronne 15-5.

Lors du traitement de la diénone α -bromée **25** par l'azoture de sodium dans le chlorure de méthylène en présence de C15-5, nous accédons à l'azoture **29** avec un rendement quasiment quantitatif (97 %).

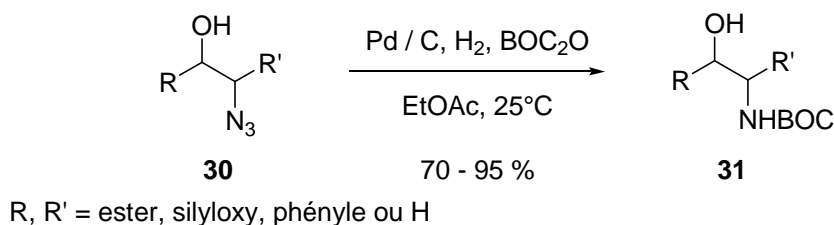


Il faut signaler à ce niveau que la purification de l'azoture **29** par chromatographie sur colonne de silice doit être effectuée très rapidement et que le composé isolé ne peut pas être conservé longtemps et doit donc être utilisé rapidement pour l'étape suivante.

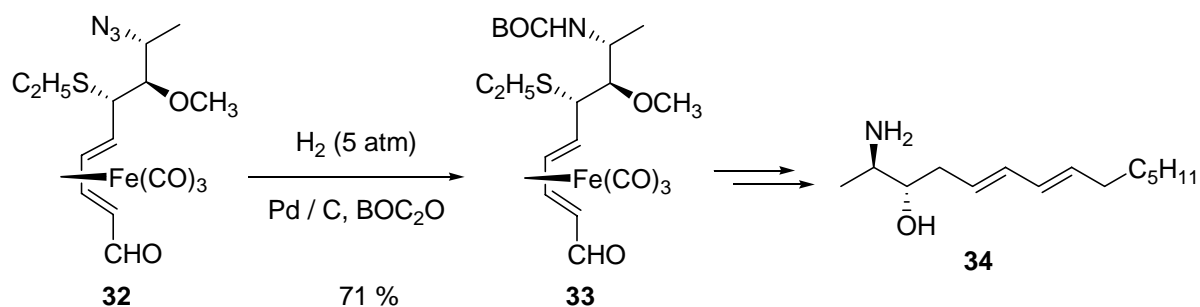
La présence de la fonction azoture dans le complexe **29** est mise en évidence par analyse infrarouge. En effet, le spectre de ce composé présente une bande intense à 2108 cm^{-1} caractéristique de cette fonction.

4.1.4 Préparation de l' α -aminodiénone complexée **35**

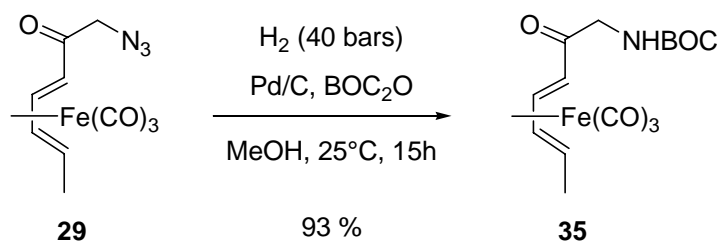
Les amines primaires peuvent être accessibles par hydrogénation catalytique du groupement azoture [Letsinger 1975 ; Corey 1975]. Dans ce contexte, Saito et ses collaborateurs [Saito 1989] ont mis au point en 1989, une nouvelle méthode permettant d'accéder directement à l'amine protégée sous forme de carbamate de tertibutyle. Ces auteurs ont en effet montré que les azidoalcools de type **30**, soumis à une hydrogénation catalysée par le palladium sur charbon en présence de ditertiobutyldicarbonate, conduisent directement aux aminoalcools protégés **31** avec d'excellents rendements.



Cette méthode décrite par Saito et ses collaborateurs, a été employée par Iwata et ses collaborateurs sur des complexes de diènes fer-carbonyle [Iwata 1996]. Lors de leur synthèse du 2-amino-5,7-tétradécadién-3-ol optiquement pur **34**, la fonction amine a été générée au départ de l'azoture **32** par hydrogénation sous pression (5 atm) en présence de palladium sur charbon et de ditertiobutyldicarbonate. Cette réaction a permis à ces auteurs d'obtenir l'amine **33** avec un rendement de 71 %.



L'application de la méthode de Saito aux complexes de fer-tricarbonyle nous a incité à utiliser cette méthodologie pour accéder à l'aminodiénone **35**. Effectivement, l'amine protégée **35** a finalement été obtenue avec un rendement de 93 % par hydrogénation de l'azoture **29** sous pression d'hydrogène (40 bar) en présence de palladium sur charbon et de ditertiobutyldicarbonate [Franck-Neumann 2000].



En chimie purement organique, l'hydrogénation d'un groupement azoture en amine primaire avec divers catalyseurs est généralement réalisée à pression atmosphérique. Par contre, dans le cas de complexes de fer-tricarbonyle, comme l'ont également souligné Iwata et ses collaborateurs [Iwata 1996], l'utilisation de la pression est nécessaire.

4.2 Préparation des diénones α -aminées complexées énantiomériquement pures

Pour la synthèse des deux formes énantiomériquement pures de l'heptadiénone complexée **24**, nous avons retenu une méthode développée au Laboratoire qui consiste :

- dans un premier temps à synthétiser les acides hexadiénoïques complexés chiraux [Briswalter 1991 ; Franck-Neumann 1990],
- dans un deuxième temps à transformer ces derniers en méthylcétones **24** correspondantes [Bissinger 1996].

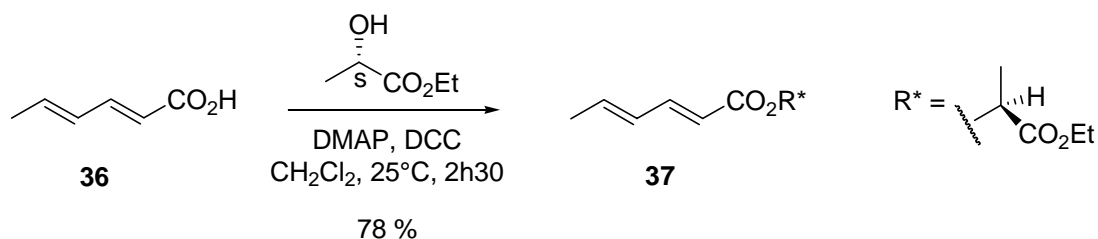
Ensuite, nous avons appliqué la stratégie de synthèse, utilisée précédemment, pour accéder aux complexes d' α -aminodiénones **35** énantiomériquement purs à partir des heptadiénones complexées asymétriques **24**.

4.2.1 Obtention des complexes d'heptadiénones énantiomériquement purs

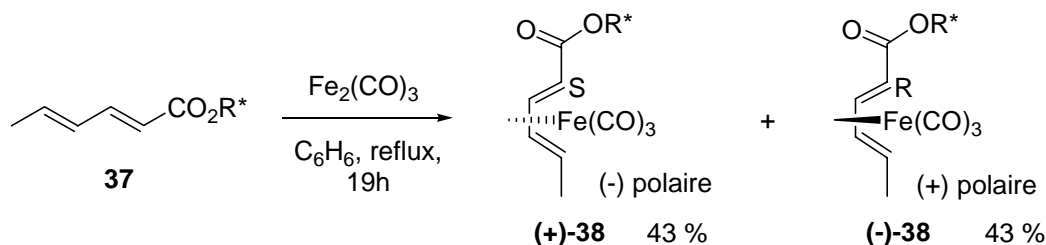
4.2.1.1 Préparation des acides hexadiénoïques complexés énantiomériquement purs [Briswalter 1991 ; Franck-Neumann 1990]

Cette méthode, développée au laboratoire, consiste, au départ de l'acide sorbique commercial **36**, à dédoubler, lors de l'étape de complexation, des esters diéniques diastéréomères (+)-**38** et (-)-**38**. Elle présente les avantages d'être efficace et peu onéreuse.

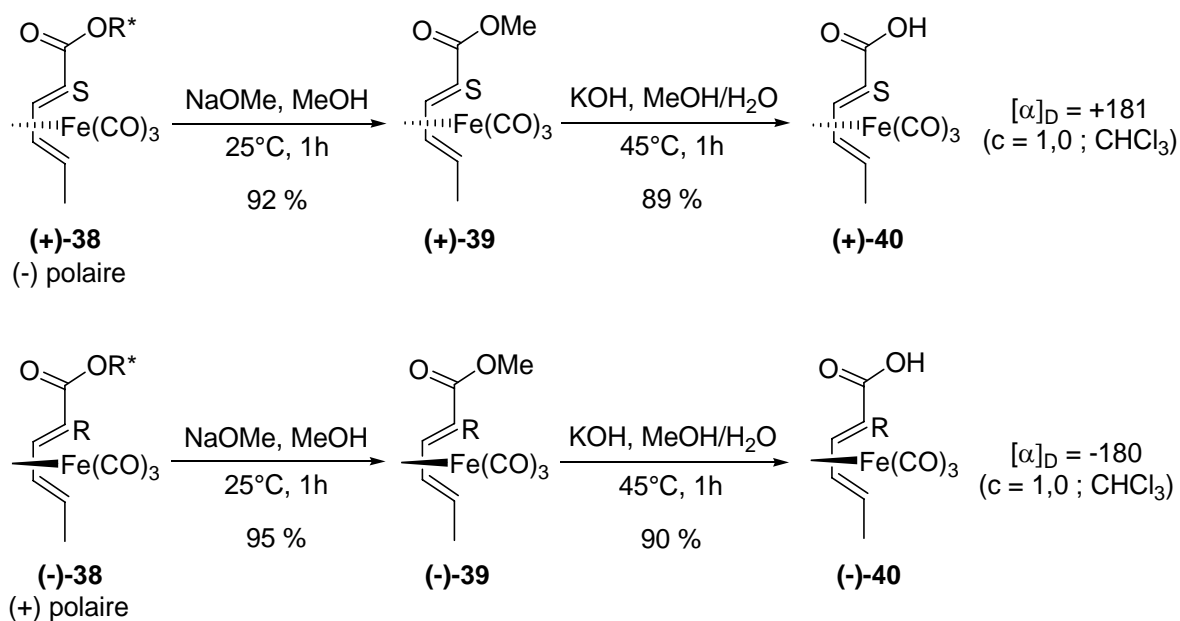
Dans un premier temps, l'acide sorbique **36** est estérifié par le (S)-lactate d'éthyle en présence de DCC et d'une quantité catalytique de DMAP.



Les complexes diastéréomères (+)-**38** et (-)-**38**, obtenus par complexation de l'ester énantiomériquement pur **37**, sont séparables par chromatographie sur colonne de silice. Ce résultat découle d'une étude entreprise par D. Martina, qui a comparé la séparabilité d'esters diastéréomères de l'acide sorbique complexé, préparés avec divers alcools optiquement actifs, et qui a rapidement pu constater les avantages qu'apportent le lactate d'éthyle par rapport à d'autres plus « classiques » comme le menthol ou le bornéol [Franck- Neumann 1990].

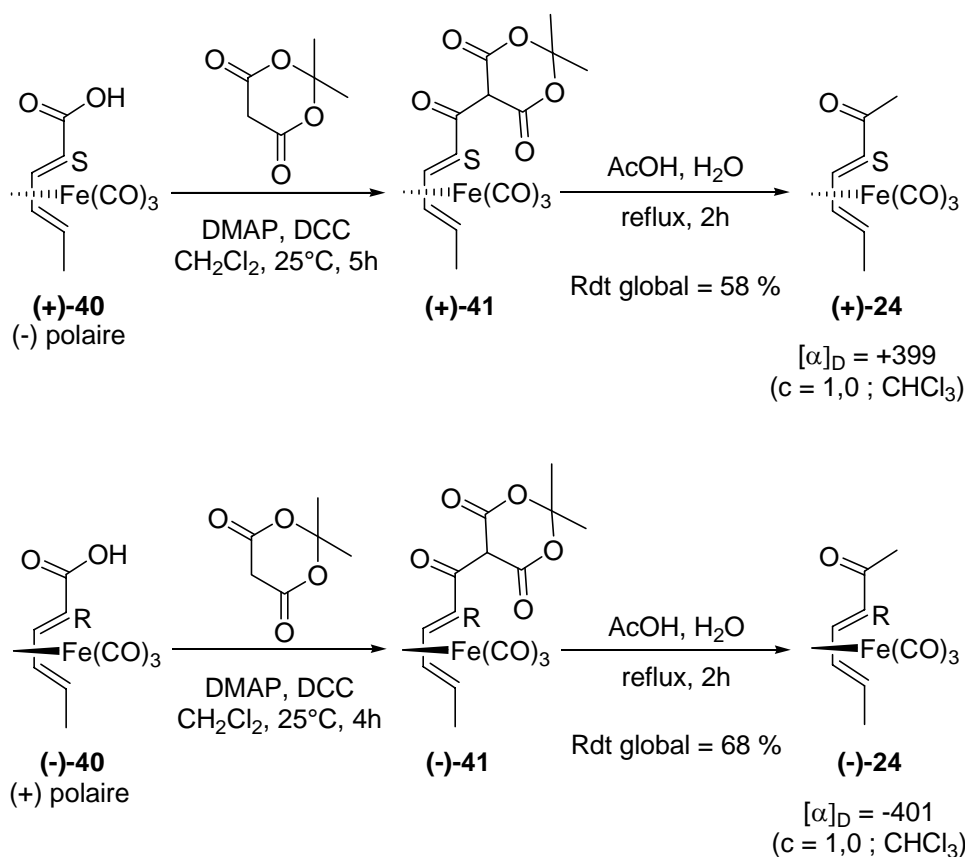


Le traitement de ces esters par le méthanoate de sodium dans le méthanol conduit aux esters méthyliques qui, après saponification, fournissent les acides énantiomères (+)-**40** et (-)-**40**.



4.2.1.2 Obtention des méthylcétones complexées énantiomériquement pures

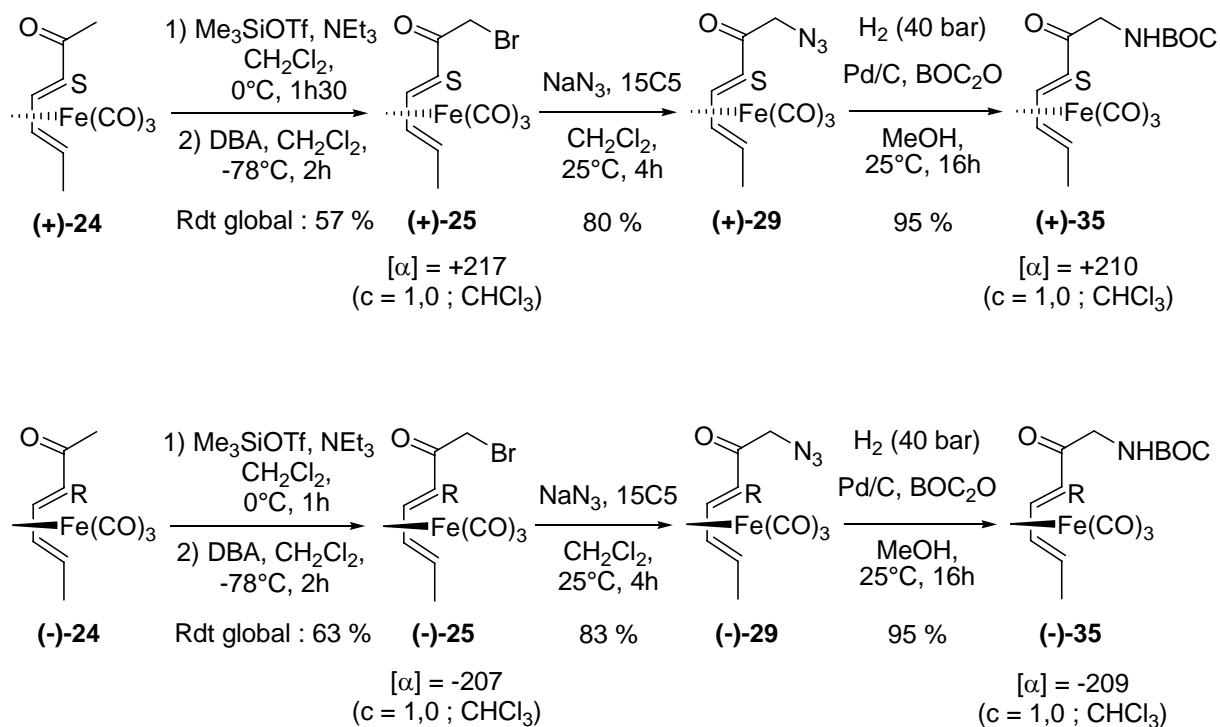
La transformation de la fonction acide en méthylcétone est effectuée en deux étapes, selon un protocole mis au point au laboratoire [Bissinger 1996]. Les acides chiraux **40** sont traités par l'acide de Meldrum [Weiler 1992] en présence de DCC et de DMAP pour donner les complexes **41**, qui, après solvolysse acide [Hase 1980] aboutissent aux méthylcétones complexées (+)-**24** et (-)-**24** de haute pureté énantiomérique.



Ces complexes chiraux de diénones avaient déjà été obtenus par acylation de Friedel-Crafts des complexes de *trans*-pentadiène énantiomériquement purs [Franck-Neumann 1990], mais la méthode employée ici est mieux adaptée au travail sur de plus grosses quantités.

4.2.2 Obtention des α -aminodiénones complexées énantiomériquement pures

Les heptadiénones complexées optiquement pures (+)-**24** et (-)-**24** sont ensuite transformées en aminodiénones (+)-**35** et (-)-**35** par bromation, substitution de l'atome de brome par le groupement azoture et enfin hydrogénation sous pression en présence de palladium sur charbon et de ditertiobutyldicarbonat selon la même séquence réactionnelle que pour l'obtention du complexe en série racémique **35** (cf. § 4.1 de ce chapitre).



La mesure des pouvoirs rotatoires des deux énantiomères **(+)-35** et **(-)-35** synthétisés nous a donné des valeurs respectives de +210 (c = 1,0 ; CHCl₃) et -209 (c = 1,0 ; CHCl₃). La pureté optique de ces deux énantiomères a été vérifiée par chromatographie HPLC sur phase chirale (Chiralcel OJ, isohexane/2-PrOH = 90/10). Les excès énantiomériques sont respectivement de 95 % et 94 % [Gateau 1999].

4.3 Préparation du R(+)-glycéraldéhyde diprotégé

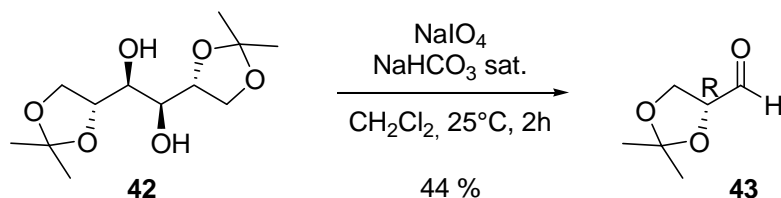
Dans le but de mener à bien l'étude de la réaction d'aldolisation proposée dans la stratégie de synthèse, nous avons envisagé de préparer le R(+)-glycéraldéhyde diprotégé au départ du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-D-mannitol **42** commercial.

Signalons à titre indicatif qu'il était envisageable de protéger le R(+)-glycéraldéhyde disponible commercialement, mais son coût est relativement onéreux (≈ 205 € le gramme, Aldrich 2007/2008).

4.3.1 Obtention du 2,3-*O*-isopropylidène-D-glycéraldéhyde **43**

Le 2,3-*O*-isopropylidène-D-glycéraldéhyde **43** a été préparé par coupure oxydante du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-D-mannitol **42**. Une première méthode a été mise au point par Bear et Fischer en 1939 qui consiste à utiliser du tétraacétate de plomb dans l'acétate d'éthyle [Baer 1939]. Depuis, l'utilisation d'autres oxydants, comme le periodate de sodium dans le chlorure de méthylène en présence de NaHCO₃, ont été utilisés et se sont avérés très efficaces [Golding 1977].

En appliquant ce protocole au diol **42**, nous obtenons l'aldéhyde **43** attendu avec un rendement relativement moyen de 44 %. En effet, ce composé s'est avéré extrêmement instable et polymérise, même conservé au froid. Toutefois, il a été montré qu'il pouvait être régénéré par un processus de crackage du polymère, avec conservation de la stéréochimie [Hertel 1991].

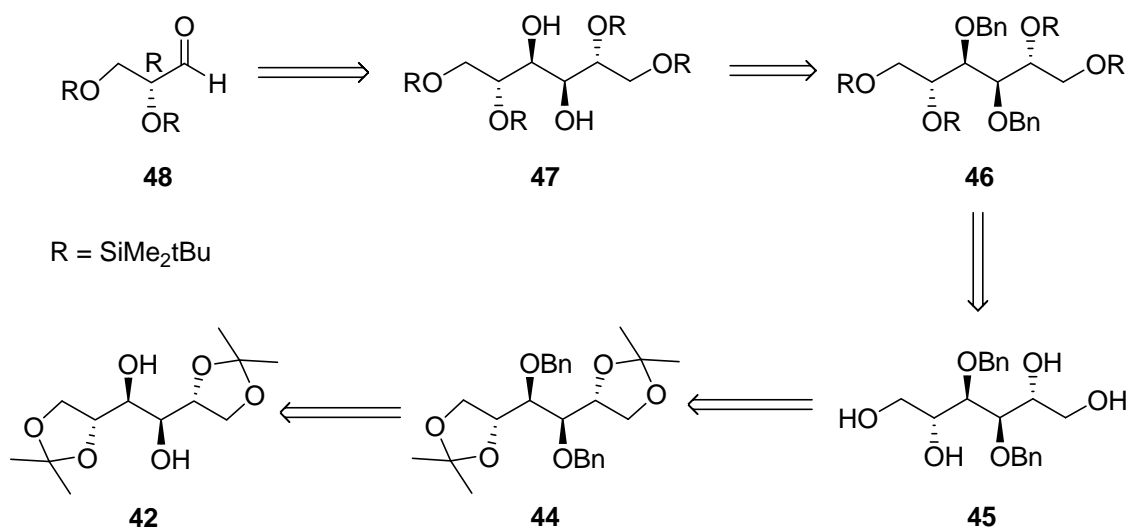


4.3.2 Préparation du 2,3-di-*O*-tertiobutyldiméthylsilyle-*D*-glycéraldéhyde **48**

4.3.2.1 Stratégie de synthèse

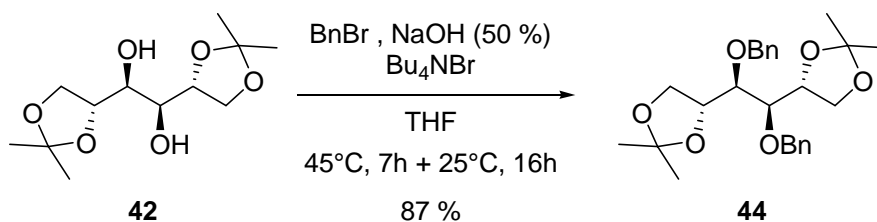
Pour mener ultérieurement la réaction d'aldolisation, nous avons envisagé d'étudier l'influence d'un autre groupement protecteur des deux fonctions hydroxyles, plus stable en milieu acide, à savoir le groupement tertibutyldiméthylsilyle.

Pour ce faire, nous avons envisagé la stratégie de synthèse suivante. Le glycéraldéhyde diprotégé sous forme d'éther silylé **48** serait obtenu par coupure oxydante du diol **47**, lui-même obtenu par déprotection du dérivé dibenzylé **46**. Ce dernier résulterait d'une séquence protection – déprotection du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-*D*-mannitol **42**.

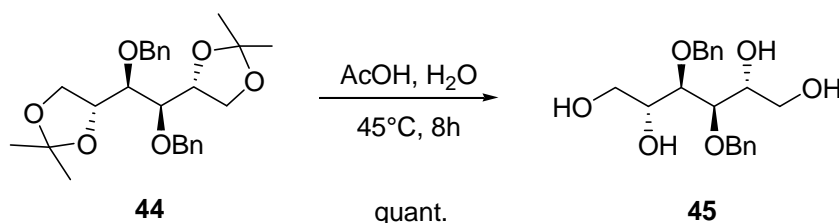


4.3.2.2 Synthèse du dérivé dibenzylé 46

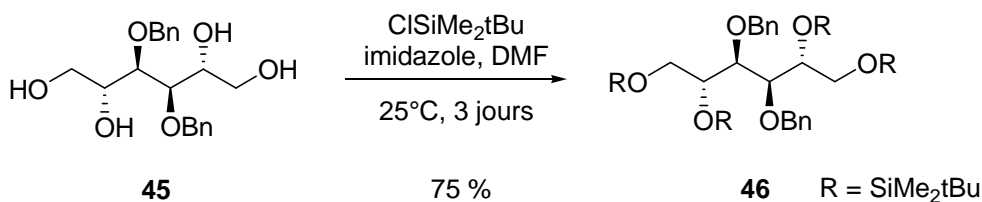
Afin de protéger les deux fonctions hydroxyles du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-D-mannitol **42**, nous nous sommes appuyés sur les résultats obtenus par Jurczak et ses collaborateurs [Jurczak 1987] qui consiste à traiter le diol **42** par du bromure de benzyle en présence d'hydroxyde de sodium et de bromure de tétrabutylammonium (Bu_4NBr) dans le tétrahydrofurane. Dans ces conditions nous obtenons le diacétonide dibenzylé **44** avec un bon rendement de 87 %.



Une hydrolyse acide du diacétonide **44** ainsi obtenu fournit de manière quantitative le tétraol **45** attendu [Jurczak 1987].

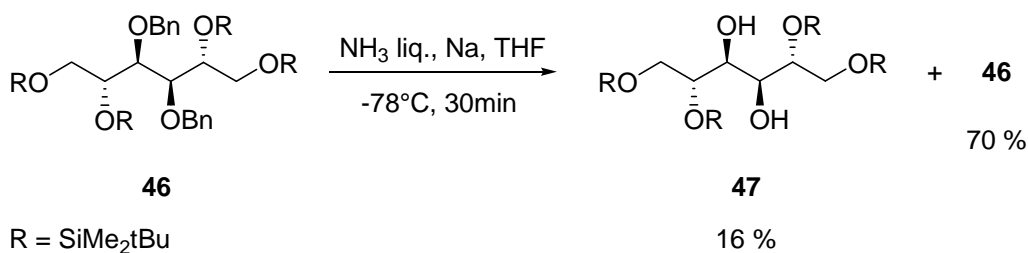


La préparation du dérivé tétrasilylé **46** s'effectue dans des conditions classiques à l'aide de chlorure de teriobutyldiméthylsilyle en présence d'imidazole dans le DMF [Jurczak 1987].

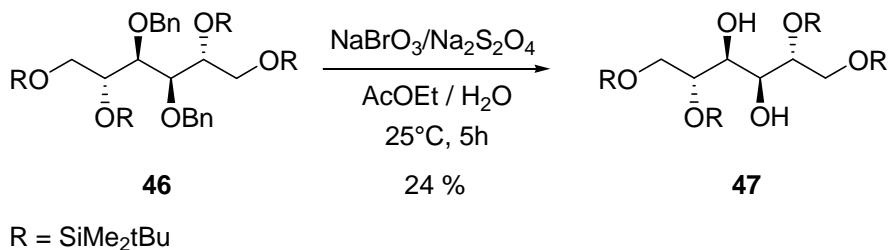


4.3.2.3 Obtention du diol libre 47

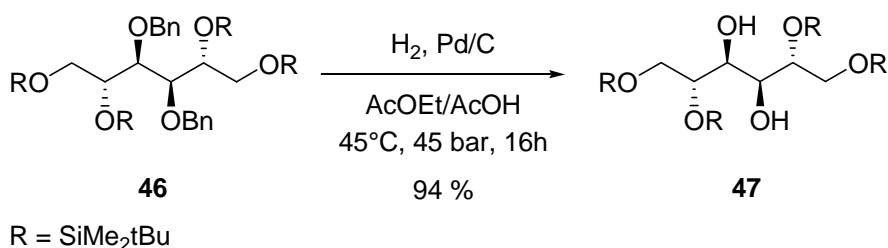
Notre première tentative de déprotection des groupements benzyles a consisté à traiter le dérivé dibenzylé **46** par du sodium dans de l'ammoniaque liquide [Jurczak 1987]. A l'issue de cette réaction, nous obtenons uniquement 16 % du diol **47** attendu, accompagné de 70 % de produit de départ.



Les tentatives d'optimisation de cette réaction ayant échoué, nous nous sommes tournés vers une méthode plus douce reportée par Iadonisi et ses collaborateurs pour la déprotection de groupements benzyles présents dans des sucres [Iadonisi 1999]. Cette méthode consiste à utiliser un mélange NaBrO₃/Na₂S₂O₄ dans un mélange AcOEt/H₂O à température ambiante. Dans notre cas, cette méthode s'est révélée peu efficace, conduisant au diol **47** avec un rendement très modeste de 24 %. Malgré le changement des conditions opératoires (augmentation de la température ou de la durée de réaction), le rendement de cette réaction n'a pas pu être amélioré.

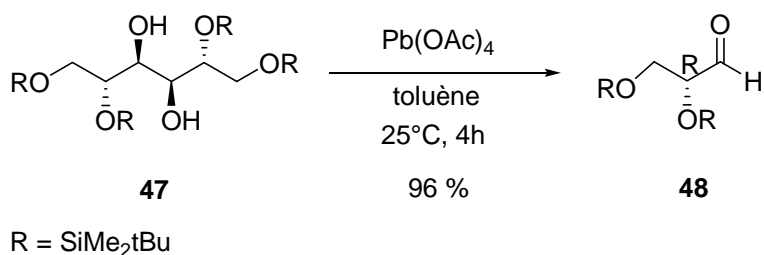


Finalement, une hydrogénéolyse en présence de palladium sur charbon sous pression, dans un mélange AcOEt/AcOH à chaud pendant 16 heures, nous a fourni le diol **47** attendu avec un très bon rendement.



4.3.2.4 Obtention du 2,3-di-*O*-tertiobutyldiméthylsilyle-D-glycéraldéhyde **48**

La coupure oxydante du diol **47** a été réalisée à l'aide de tétraacétate de plomb dans le toluène à température ambiante. Cet oxydant a été préféré au periodate de sodium en raison des bons rendements obtenus par Jurczack et ses collaborateurs pour effectuer cette même réaction [Jurcsak 1987]. Dans ces conditions, le 2,3-di-*O*-tertiobutyldiméthylsilyle-D-glycéraldéhyde **48** est obtenu avec un excellent rendement. En raison de son instabilité, ce composé est préparé « fraîchement » avant chaque réaction d'aldolisation.

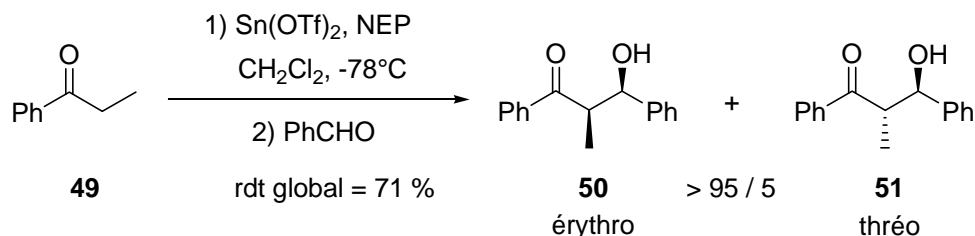


4.4 Réaction d'aldolisation

4.4.1 Précédents de la littérature

La condensation aldolique d'un aldéhyde ou d'une cétone sur la position en α d'un composé carbonyle énolisable est une des méthodes les plus importantes dont dispose les chimistes pour la création de liaisons carbone-carbone. La synthèse de produits naturels, et par conséquent la nécessité d'élaboration de substrats chiraux, a entraîné de nombreux groupes à développer de nouvelles méthodes régio- et stéréosélectives au départ d'énoxysilanes, de vinyloxyboranes et d'énolates métalliques divers [Mukaiyama 1983 et 1996].

En 1982, Mukaiyama et ses collaborateurs [Mukaiyama 1982a et 1982b] ont montré que les énolates d'étain divalent, obtenus à partir du triflate d'étain et d'une cétone, réagissent avec des composés carbonylés dans des conditions douces pour conduire aux produits d'aldolisation avec de bons rendements. Ces auteurs ont de plus observé une nette stéréosélectivité en faveur de l'isomère *érythro* pour ce couplage. Après passage au crible de conditions réactionnelles variées, ces auteurs ont mis en exergue que le choix du solvant et de la base employés est crucial. En effet, l'étude de cette réaction dans divers solvants a révélé que le chlorure de méthylène est le solvant le plus approprié. En ce qui concerne la base, l'emploi de la N-éthylpipéridine (NEP) a permis, dans les cas étudiés, d'obtenir le produit d'aldolisation avec le meilleur rendement et une excellente diastéréosélectivité, sans trace de produits d'autocondensation. Par exemple, la réaction, selon ces conditions optimisées, de la phényléthylcétone **49** et du benzaldéhyde fournit les cétols **50** et **51** avec un rendement de 71 % et une bonne diastéréosélectivité (> 90 %).

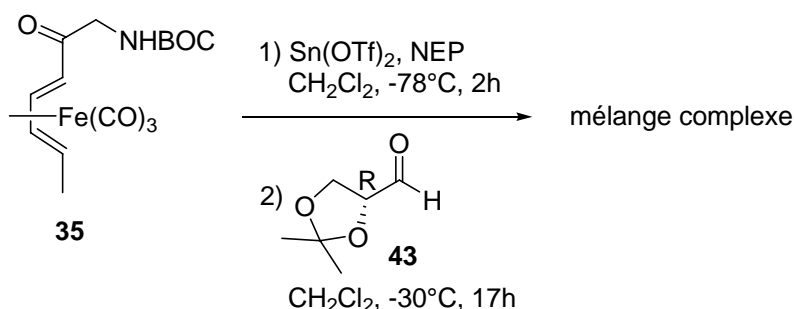


4.4.2 Réaction d'aldolisation au départ du complexe d' α -aminodiénone **35** racémique

4.4.2.1 Réaction d'aldolisation avec le 2,3-*O*-isopropylidène-D-glycéraldéhyde **43**

En nous basant sur les travaux décrits par Mukaiyama et ses collaborateurs [Mukaiyama 1982b et 1982c] et ceux effectués au Laboratoire pour la synthèse de la Mycosamine [Gateau 1999], nous avons utilisé ces mêmes conditions au départ de l' α -aminodiénone racémique **35** et testé la réactivité de l'énolate d'étain ainsi formé avec le 2,3-*O*-isopropylidène-D-glycéraldéhyde **43**.

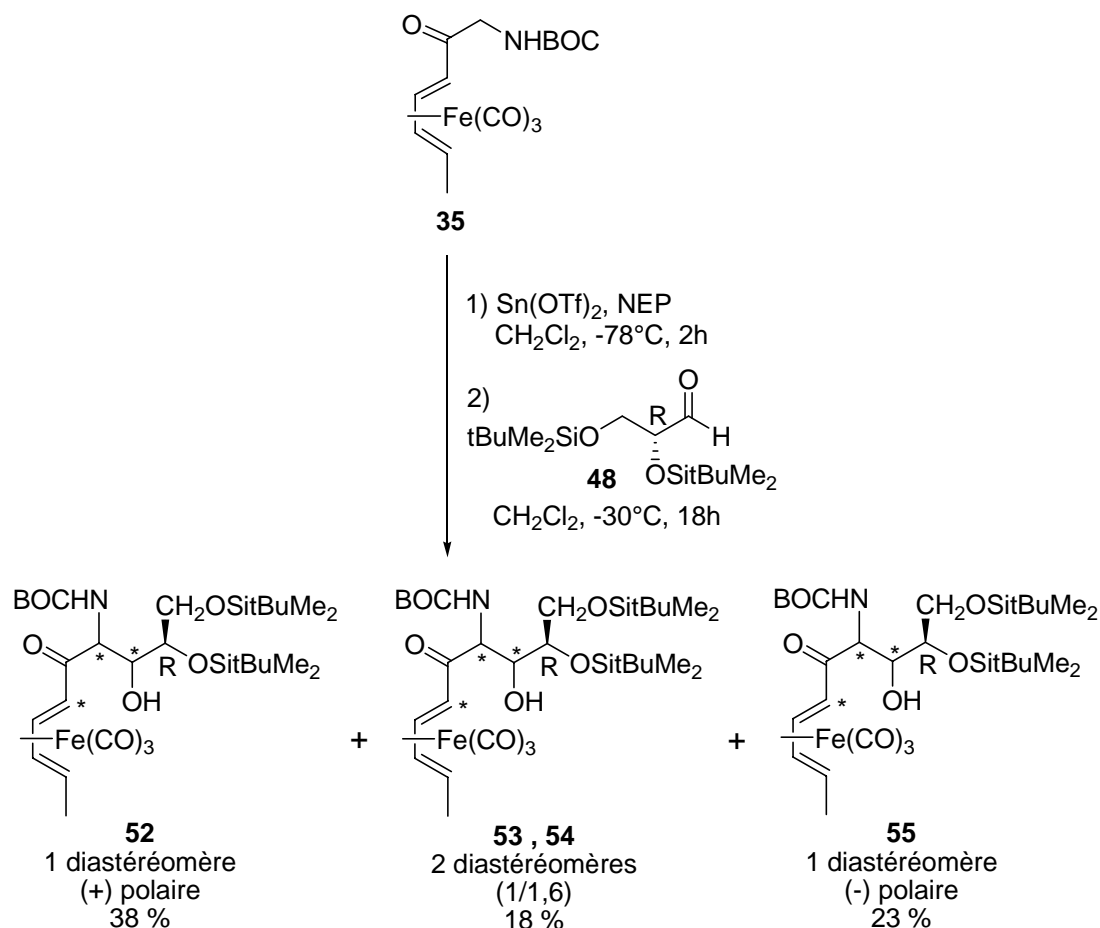
Dans un premier temps, l'énolate d'étain divalent est obtenu par traitement de la cétone α aminée **35** avec du triflate d'étain, en présence de NEP, dans le chlorure de méthylène. Le triflate d'étain étant un produit commercial relativement onéreux, il a donc été préparé selon une procédure de la littérature par réaction d'un excès d'acide triflique avec du chlorure d'étain anhydre [Aubke 1977]. La réaction d'aldolisation entre cet énolate d'étain et le 2,3-*O*-isopropylidène-D-glycéraldéhyde **43** conduit à un mélange complexe de produits.



A la vue de ce résultat, il semblerait que l'aldéhyde **43** impliqué ne soit pas compatible avec les conditions acides utilisées.

4.4.2.2 Réaction d'aldolisation avec le 2,3-di-*O*-tertiobutyldiméthylsilyle-D-glycéraldéhyde **48**

L'énolate d'étain dérivant du complexe d' amino diénone **35** est ensuite traité par le glycéraldéhyde disilylé **48** de configuration R dans les mêmes conditions. Cette réaction nous permet d'isoler alors le cétole majoritaire **52** avec un rendement de l'ordre de 38 % accompagné du cétole **55** avec un rendement de 23 %, ainsi qu'un mélange inséparable de deux autres cétoles **53** et **54** avec un rendement de 18 %.



Il faut noter que dans ce cas, il n'est pas possible d'obtenir un diastéréomère énantiomériquement pur avec un rendement supérieur à 50 %, étant donné que l'on part d'un complexe racémique et que la réaction représente aussi une résolution. En effet, l'utilisation de cet aldéhyde énantiomériquement pur permet également le dédoublement du complexe racémique de départ **35**.

L'intérêt le plus indéniable de cette réaction est qu'elle permet de mettre en place trois des centres asymétriques sur les quatre présents dans le produit naturel. Finalement, il nous reste à mettre en place le dernier centre stéréogénique. Celui-ci peut en principe facilement être généré de manière stéréosélective par réduction de la cétone contrôlée par le motif organométallique.

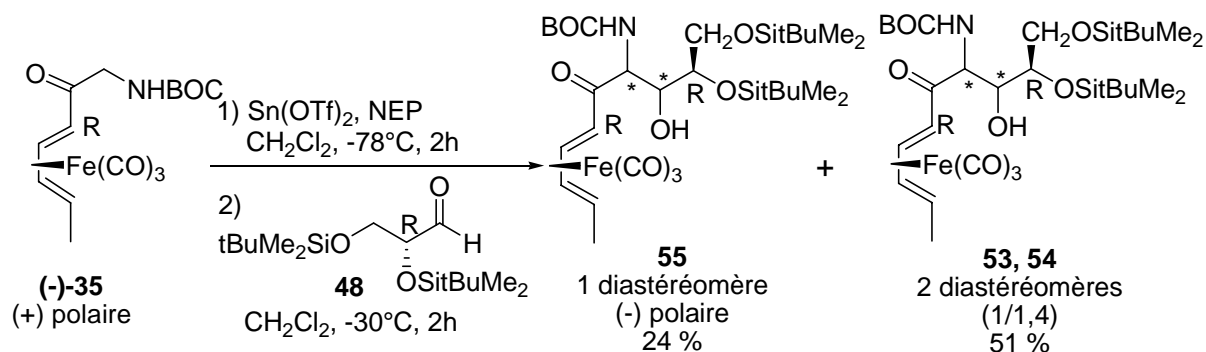
Cependant, avant de mettre en place ce quatrième centre asymétrique, il nous a semblé intéressant d'étudier cette réaction d'aldolisation, non plus au départ du complexe racémique, mais au contraire avec des complexes d' α -aminodiénone énantiomériquement purs (-)-**35** et (+)-**35**.

4.4.3 Réaction d'aldolisation au départ des complexes d' α -aminodiénone optiquement purs

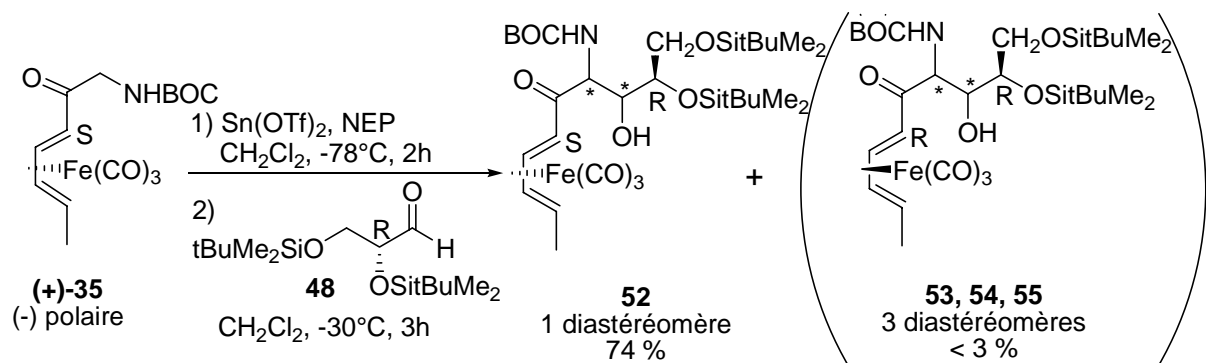
A la vue des résultats obtenus ci-dessus, il nous a semblé intéressant d'étudier la réaction d'aldolisation du glycéraldéhyde disilylé **48** avec chacune des deux formes énantiomériquement pures de l' α -aminodiénone complexée (-)-**35** et (+)-**35**.

Dans un premier temps, l'énolate d'étain, obtenu par addition de triflate d'étain et de NEP sur l' α -aminodiénone complexée la plus polaire (-)-**35**, de configuration R, réagit avec l'aldéhyde protégé **48** pour donner un mélange de trois cétoles diastéréomères. Un cétole, moins polaire (24 %), qui correspond au complexe le moins polaire **55** obtenu en série racémique (cf. § 4.4.3 de ce chapitre) et un mélange non séparable de deux diastéréomères (1/1,4 ; 51%), plus polaires, correspondant aux complexes **53** et **54**.

Toutefois, il nous a été possible d'obtenir une fraction pure de chacun des composés **53** et **54** afin de les caractériser par RMN du proton et du carbone.

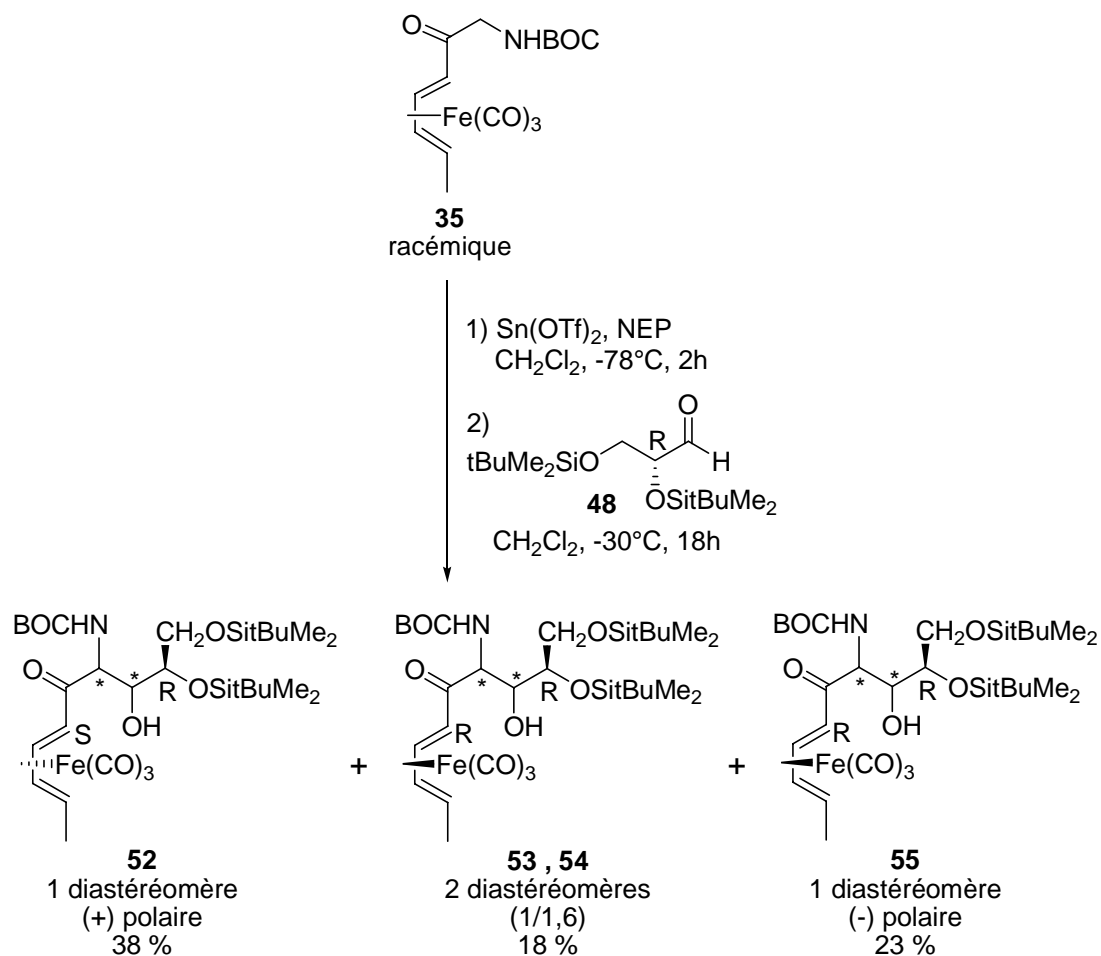


Par contre, la même réaction au départ de l'aminodiénone complexée (+)-**35**, de configuration S, conduit majoritairement au cétole **52** avec un rendement de 74 %. Dans ce cas, nous observons la formation de moins de 3 % des trois autres cétoles diastéréomères moins polaires **53**, **54** et **55**.



Les résultats obtenus en série optiquement pure nous permettent d'attribuer, sans ambiguïté, la configuration du centre métallique des cétoles isolés en série racémique. En effet, lorsque cette aldolisation est effectuée au départ du substrat racémique **35**, les deux formes énantiomères (-)-**35** et (+)-**35** sont présentes dans le substrat de départ. En connaissant la configuration du centre métallique des aminodiénone de départ, on peut en déduire la stéréochimie de ce même centre pour les cétoles obtenus en série énantiomériquement pure et par corrélation, celle des cétoles obtenus en série racémique. Il en résulte ainsi que le cétole majoritaire **52**, le plus polaire, possède une configuration S au niveau du centre lié au tripode

fer-carbonyl, et les trois autres diastéréomères **54**, **55** et **56** possèdent la configuration R au niveau de ce même centre.



4.5 Obtention de la Kanosamine multiprotégée

A ce stade, nous ne disposons que de peu d'informations quant aux configurations des cétoles obtenus. Cependant, nous avons tout de même poursuivi notre synthèse totale sur les deux produits d'aldolisation majoritaires **52** et **55**, en espérant déterminer ultérieurement la configuration des centres formés.

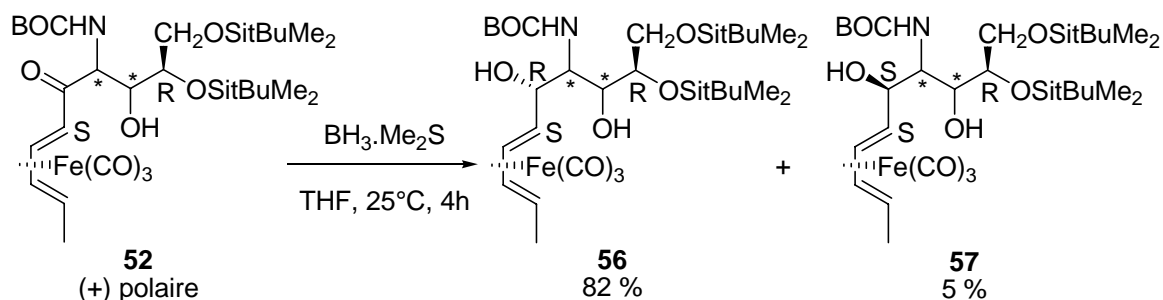
4.5.1 Réduction de la cétone en α du diène complexé

4.5.1.1 Réduction du cétole **52**

L'étape suivante de notre schéma synthétique consiste à réduire la fonction carbonyle en α du motif organométallique, afin de générer le quatrième centre stéréogénique.

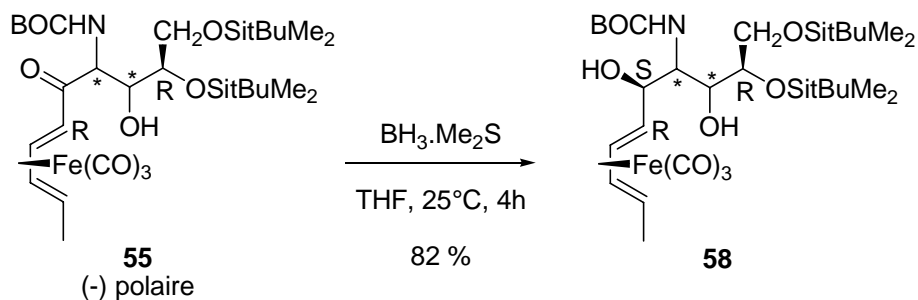
Pour ce faire, nous avons choisi d'utiliser un agent réducteur chimiosélectif, à savoir le complexe borane-diméthylsulfure ($\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$).

Le traitement du cétole **52** par ce réactif conduit majoritairement au diol **56** (82 %), accompagné du diol diastéréomère **57** (5 %). Ces deux diastéréomères sont facilement séparables par chromatographie sur colonne de silice. Dans ce cas, la réduction de la fonction carbonyle n'est plus totalement stéréosélective. Ce résultat peut s'expliquer par le fort encombrement de la chaîne latérale qui vraisemblablement gêne, au moins en partie, l'attaque en opposition à la copule métallique [Lillya 1970]. Une observation similaire avait été faite par C. Gateau lors de la synthèse de la Mycosamine [Gateau 1999].



4.5.1.2 Réduction du cétole **55**

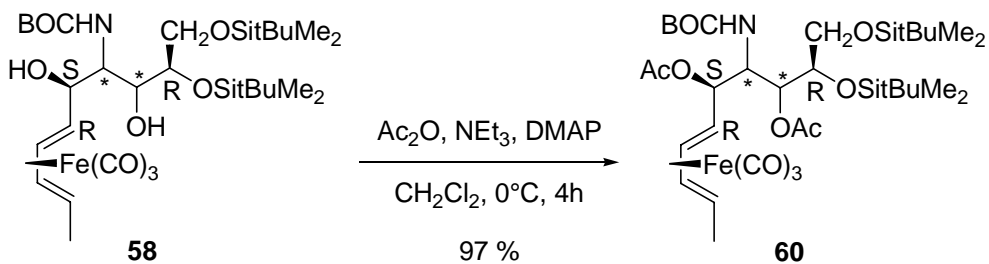
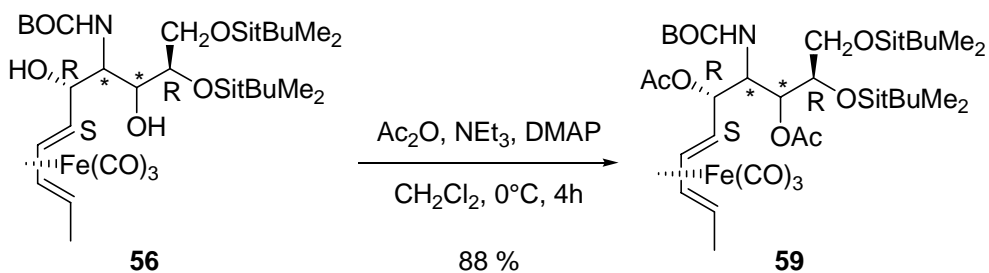
Nous avons également effectué cette réduction, dans les mêmes conditions que précédemment, au départ du cétole **55**. Dans ce cas, nous isolons de manière exclusive le diol **58** avec un rendement de 82 %.



4.5.2 Protection des diols sous forme de diacétates

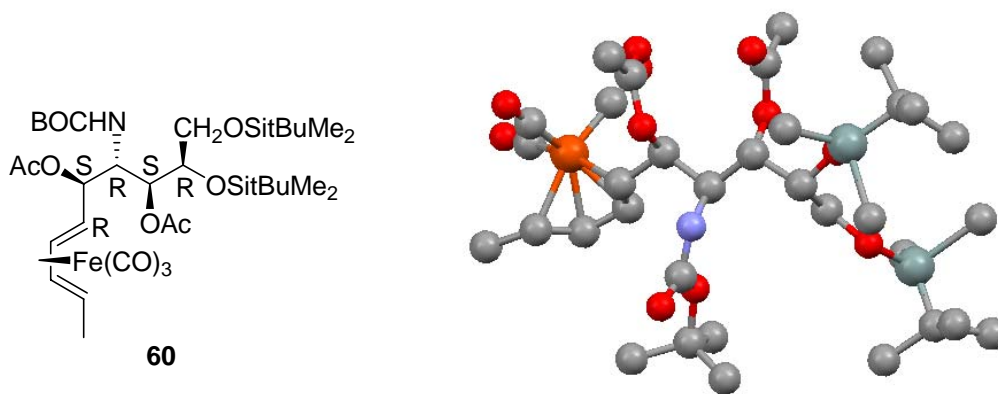
Nous avons ensuite protégé nos diols obtenus précédemment sous forme de diacétates. Le choix de ce groupement protecteur a été guidé par des travaux menés au Laboratoire. En effet, lors de la synthèse énantiosélective de 3,6-didésoxyhexoses [Franck-Neumann 1997], ce groupe protecteur s'est révélé assez stable lors des étapes de décomplexation et d'ozonolyse réductrice des diènes en résultant.

Les diols **56** et **58** réagissent avec l'anhydride acétique en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine pour conduire aux complexes diacétylés **59** et **60** avec d'excellents rendements.



4.5.3 Etude par diffraction des rayons X

A notre grande satisfaction, le dérivé diacétylé **60** obtenu ici cristallise et une recristallisation lente par diffusion d'hexane/dichlorométhane nous a permis d'obtenir des monocristaux, dont une analyse par diffraction des rayons X nous a fournit la structure suivante :



Cette structure nous permet d'attribuer sans ambiguïté les configurations absolues du dérivé diacétylé **60**.

Toutefois, à ce stade, nous ne disposons pas d'informations quant aux configurations absolues des centres présents dans le composé **59**.

Les centres fonctionnels chiraux étant en place, il ne nous restait plus qu'à remplacer la partie diénique coordonnée au métal par la fonction aldéhyde. Ceci se fera en deux étapes, par décomplexation suivie d'ozonolyse réductrice.

4.5.4 Décomplexation des diènes

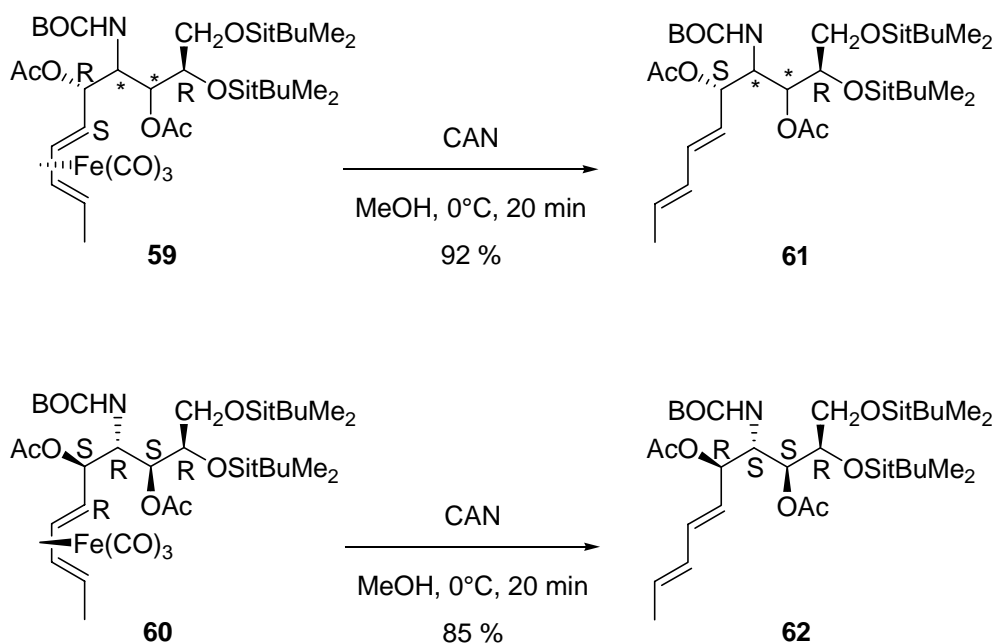
Diverses méthodes permettant la décomplexation de diènes de fer-tricarbonyle ont été reportées dans la littérature. Parmi ces méthodes, nous distinguons trois types de réactions :

- la décomplexation par échange de ligand, généralement à l'aide de phosphines [Manuel 1960].
- la décomplexation oxydante par le nitrate cérique ammoniacal [Holmes 1963], le perchlorure de fer [Emerson 1964], le réactif de Collins [Corey 1973], l'oxyde de triéthylamine [Shvo 1974], les sels d'argent [Thompson 1975], le chlorure cuivrique [Thompson 1976] ou encore l'eau oxygénée en milieu basique [Franck-Neumann 1983].
- la décomplexation par méthode électrochimique [Kern 1985].

Le choix de la méthode dépend de la compatibilité du réactif avec les groupements fonctionnels présents dans le composé à décomplexer.

Pour notre part, nous avons utilisé le nitrate cérique ammoniacal, déjà employé avec succès au Laboratoire sur des complexes de même type lors de la synthèse de 3,6-didésoxyhexoses [Franck-Neumann 1997 ; Franck-Neumann 2000].

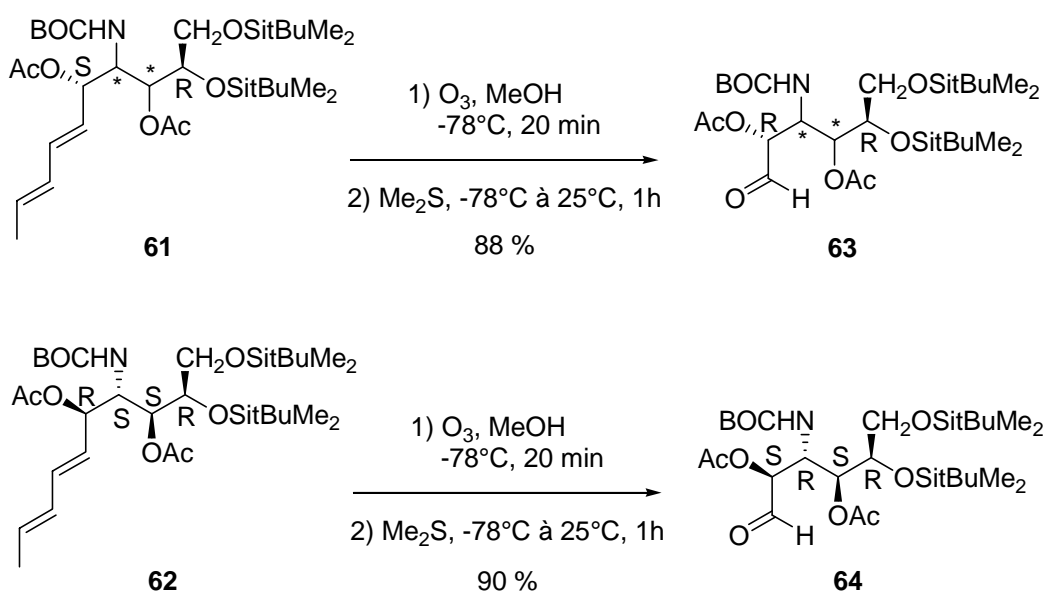
La réaction des complexes **59** et **60** avec le nitrate cérique (CAN) dans le méthanol conduit aux diènes libres **61** et **62** avec des rendements respectifs de 93 % et 85 %.



4.5.5 Ozonolyse suivie de réduction des diènes

Une large variété d'agents réducteurs peut être employée afin de convertir les produits résultant de l'ozonolyse d'un alcène en fragments carbonyles [Bailey 1958]. Parmi les méthodes les plus classiques, nous pouvons citer l'hydrogénation catalytique [Henne 1943], le zinc en présence d'acide acétique [Turner 1952], les phosphites [Knowles 1960], ou encore l'iodure de potassium [Bailey 1961]. Cependant, il apparaît que la méthode la plus efficace est l'ozonolyse d'une oléfine dans le méthanol, suivie de la réduction *in situ* par le diméthylsulfure du méthoxyhydroperoxyde intermédiairement formé [Pappas 1966]. En plus, le diméthylsulfure présente l'avantage d'être très sélectif, puis facilement éliminé par simple évaporation. Cette méthode a fréquemment été mise en pratique pour la synthèse totale de produits naturels comme par exemple les prostaglandines [Jones 1972], l'antibiotique X-14574A [Nicolaou 1981] et également au Laboratoire, pour la synthèse de 3,6-didésoxyhexoses [Franck-Neumann 1997 ; Franck-Neumann 2000].

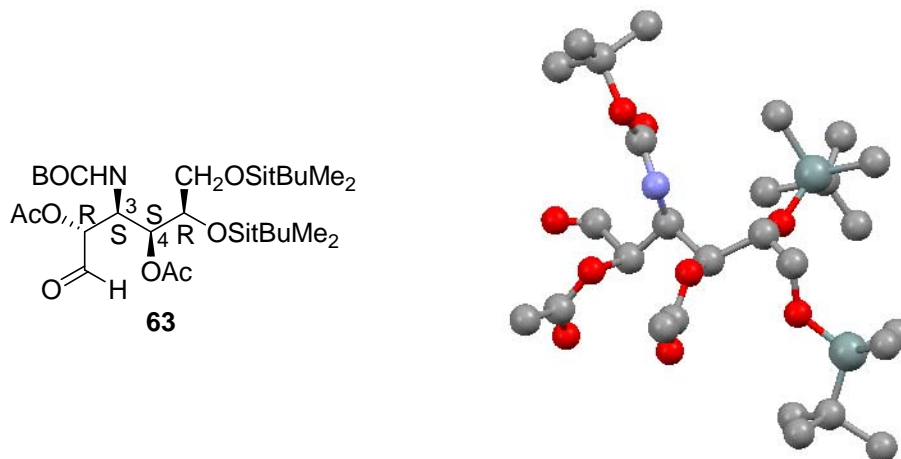
Pour notre part, la coupure des deux diènes **61** et **62** en présence d'ozone dans le méthanol à -78°C , suivie de la réduction *in situ* des hydroperoxydes résultant par un excès de diméthylsulfure, nous a permis d'accéder aux aldéhydes multiprotégés **63** et **64** diastéréomériquement purs avec des rendements respectifs de 88 % et 90 %.



A ce stade, au niveau des aldéhydes **63** et **64**, nous avons tenté de déterminer la pureté optique des composés synthétisés. Malgré de nombreuses tentatives par chromatographie HPLC phase chirale, aucune séparation des énantiomères n'a été observée. Cependant, les spectres de RMN du proton (300 MHz) des différents produits synthétisés, nous permettent d'affirmer, dans la limite de détection de cette technique, qu'il n'y a pas eu d'épimérisation au cours de la suite réactionnelle utilisée, donc que nos différents produits sont énantiomériquement purs.

4.5.6 Etude par diffraction des rayons X

Toutefois, à notre grande satisfaction, l'aldéhyde **63**, de configuration inconnue jusqu'à maintenant (du moins en ce qui concerne les configurations absolues des carbones 3 et 4) a cristallisé. Ainsi, la recristallisation lente par diffusion d'hexane/dichlorométhane nous permet d'obtenir des monocristaux analysés par diffraction des rayons X. La structure obtenue est la suivante :



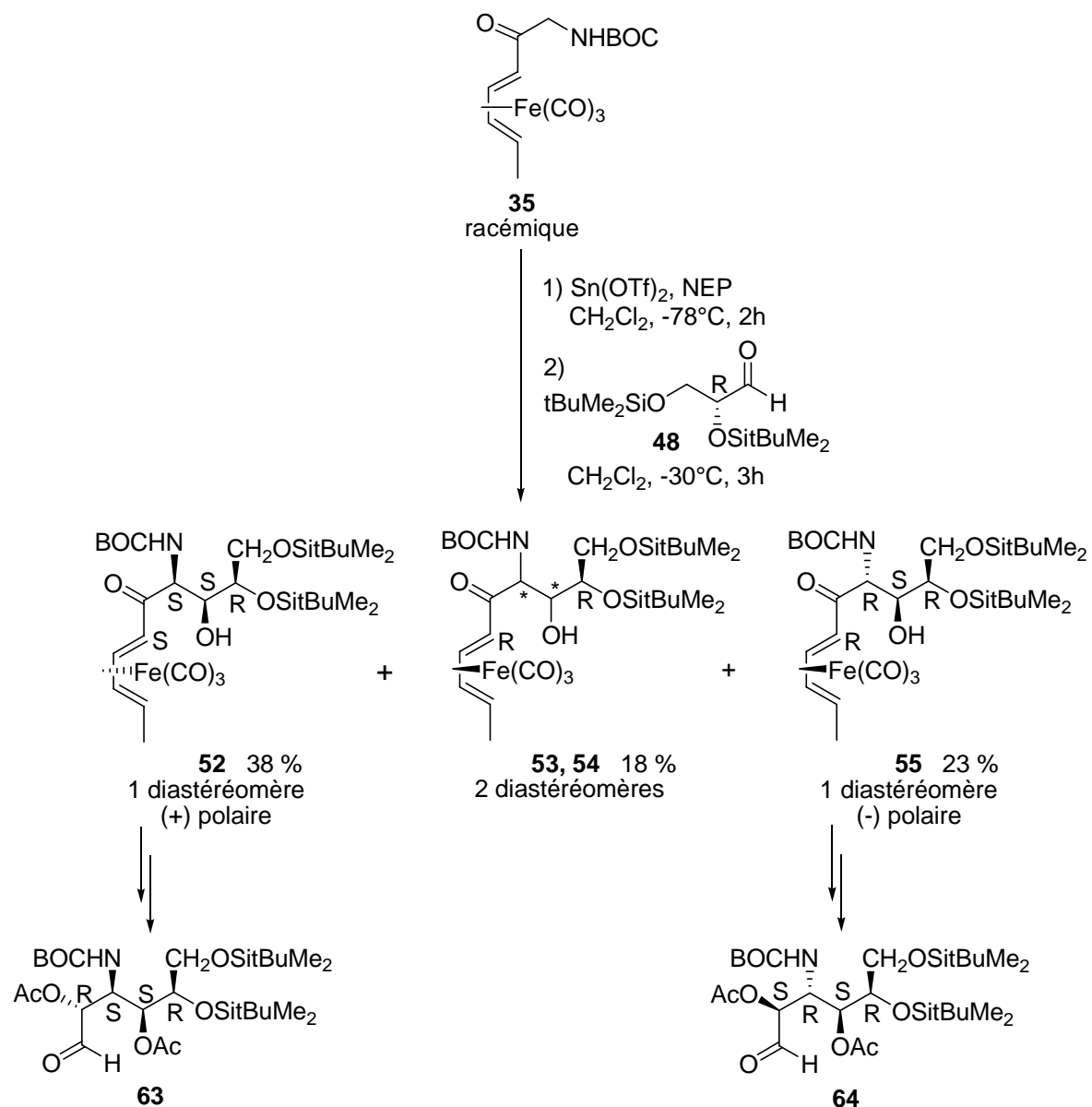
Cette structure permet d'attribuer sans ambiguïté les configurations absolues de l'aldéhyde multiprotégé, soit (R,S,S,R). Il s'agit bien ici de la structure de la Kanosamine multiprotégée.

4.6 Discussion sur la diastéréosélectivité de l'étape d'aldolisation

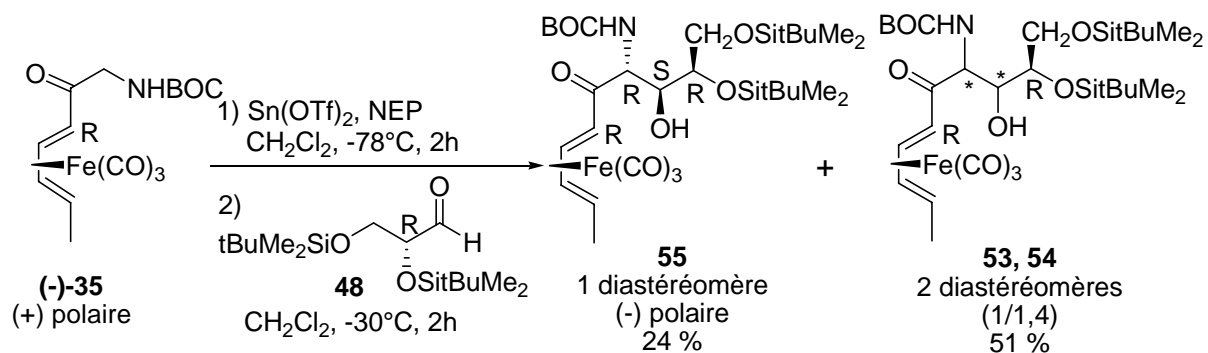
Connaissant la structure de la Kanosamine multiprotégée **63** (cf. § 4.5.6 de ce chapitre) et du dérivé diacétylé **60** (cf. § 4.5.3 de ce chapitre), nous pouvons alors attribuer sans ambiguïté la configuration des cétoles **52** et **55** comme étant (S,S,S,R), respectivement (R,R,S,R).

Rappelons que :

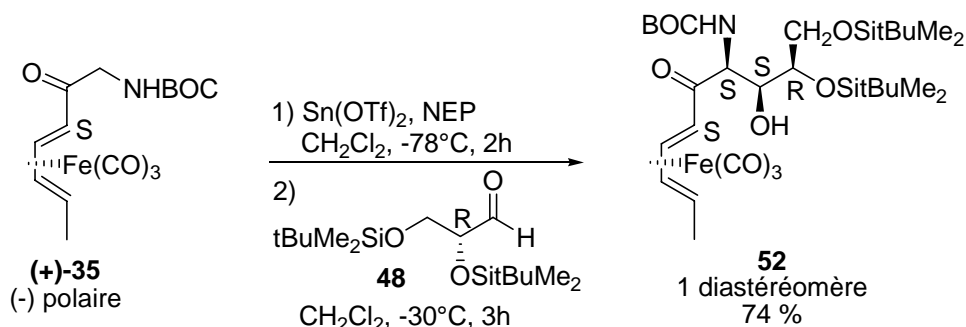
1°) La réaction d'aldolisation entre l' α -aminodiénone complexée racémique **35** et le 2,3-di-O-tertiobutyldiméthylsilyle-D-glycéraldéhyde **48** conduit principalement à quatre cétoles **52**, **53**, **54** et **55**, dont l'un est nettement majoritaire (**52**).



2°) A partir du complexe d' α -aminodiénone de configuration R (-)-**35** et de ce même aldéhyde chiral **48**, nous accédons presque exclusivement aux 3 cétoles "minoritaires" **53**, **54** et **55**.



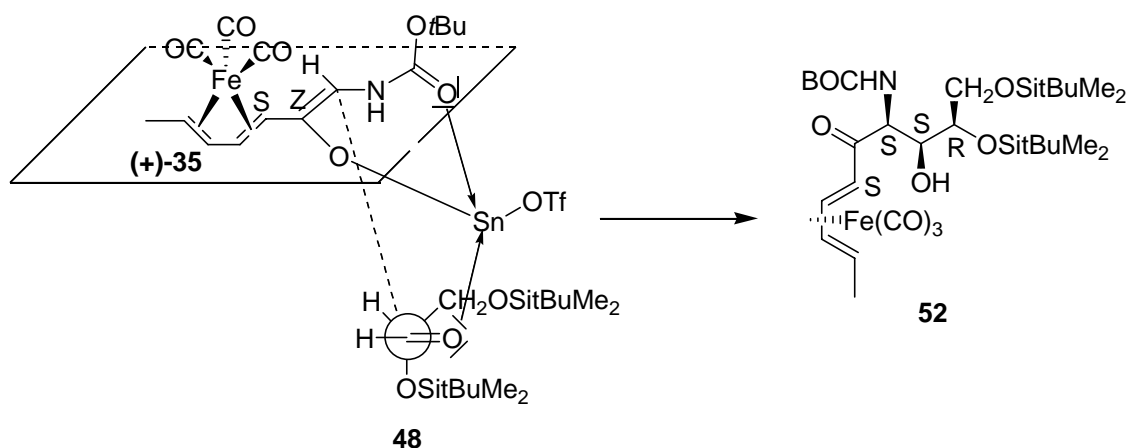
3°) Au départ de l' α -aminodiénone complexée de configuration S (+)-**35**, cette même réaction d'aldolisation fournit essentiellement le cétole majoritaire **52**.



Ceci pourrait résulter de la formation d'un intermédiaire chélaté. En effet, comme lors des réactions énantiosélectives à l'aide de diamines chirales décrites par Mukaiyama et ses collaborateurs, la présence sur l'atome d'étain divalent d'orbitales d vacantes permet d'envisager la formation d'un chélate impliquant l'amine secondaire protégée, l'atome d'oxygène de l'énolate provenant de l'aminodiénone et l'atome d'oxygène de la fonction aldéhyde [Mukaiyama 1982c et 1990].

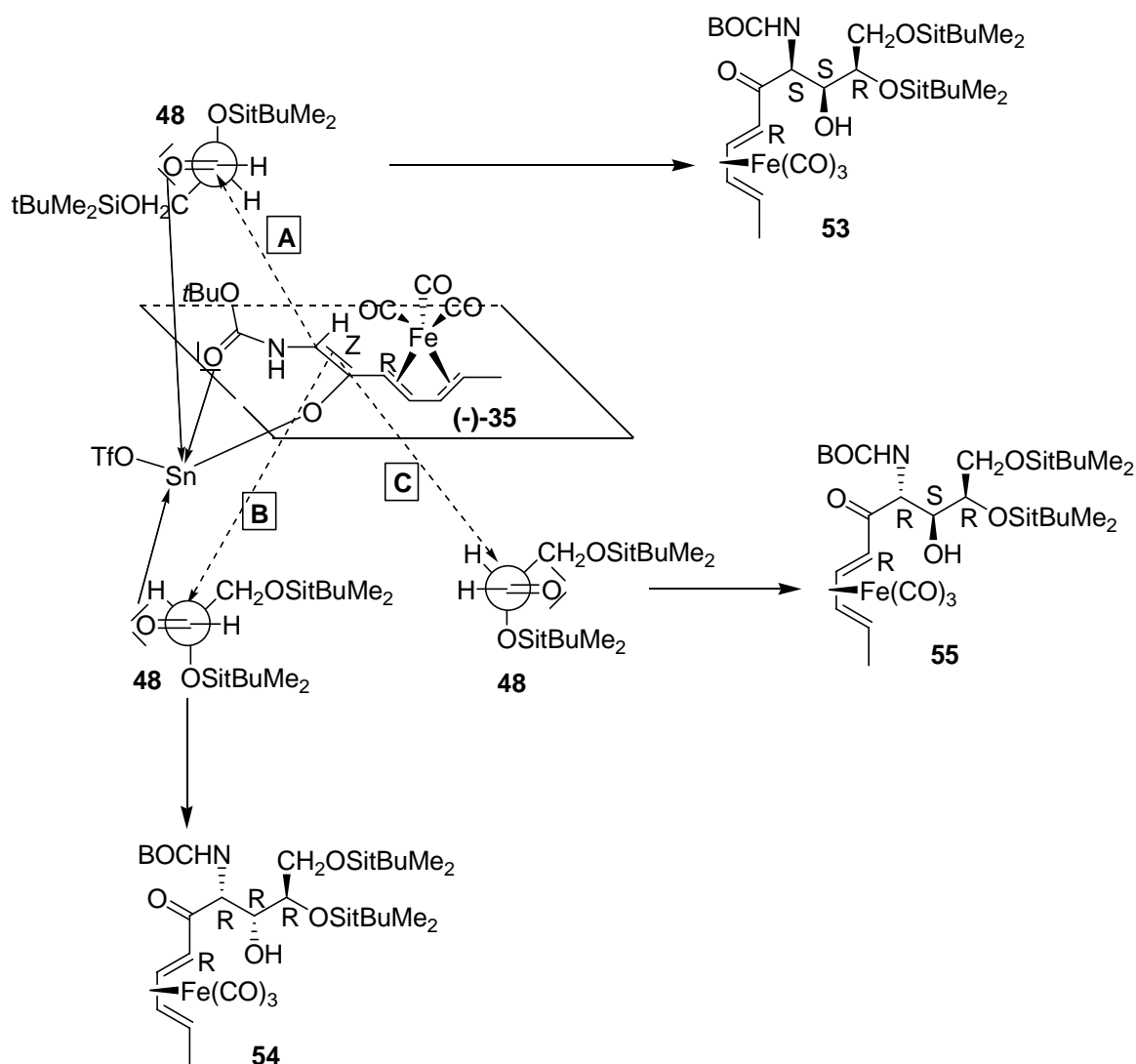
Un modèle tridimensionnel, inspiré des explications de Hashimoto et ses collaborateurs [Hashimoto 2005], montre tout d'abord que la face la moins encombrée du complexe (la face opposée à la copule métallique) est la face d'attaque favorisée. La double liaison de l'énolate peut prendre la configuration Z ou E. Cependant, uniquement la configuration Z permet au doublet libre de l'amine de chélater le métal [Hashimoto 2005]. De plus, la face Si de l'aldéhyde est favorisée, ce qui s'explique par le modèle Felkin-Anh.

Le modèle tridimensionnel proposé ci-dessous est en accord avec les observations expérimentales.



Au cours de cette approche, les préférences faciales des deux réactifs s'associent parfaitement pour conduire à la formation du cétole érythro **52** de configuration (S,S,S,R).

Par contre, lors de la réaction d'aldolisation impliquant l'aminodiénone complexée (-)-**35** de configuration R, nous obtenons trois cétoles diastéréomères **53**, **54** et **55**. Dans ce cas là, les trois conditions qui favorisent la réaction ne peuvent pas avoir lieu en même temps. Dans chacun des trois cas proposés dans le modèle ci-dessous, une des trois conditions ne peut pas être respectée, à savoir l'attaque par la face la moins encombrée du complexe (approche **A**), le respect du modèle Felkin-Anh de l'aldéhyde (approche **B**) ou la chélation de l'étain par l'atome d'oxygène de l'aldéhyde (approche **C**). Ceci explique vraisemblablement la formation des trois cétoles **53**, **54** et **55** dans des proportions quasi équivalentes, avec des configurations respectives (R,S,S,R) (**A**), (R,R,R,R) (**B**) et (R,R,S,R) (**C**), ce dernier étant le deuxième diastéréomère isolé facilement, dont on a pu déterminer la configuration absolue, et qui est en accord avec l'expérience.

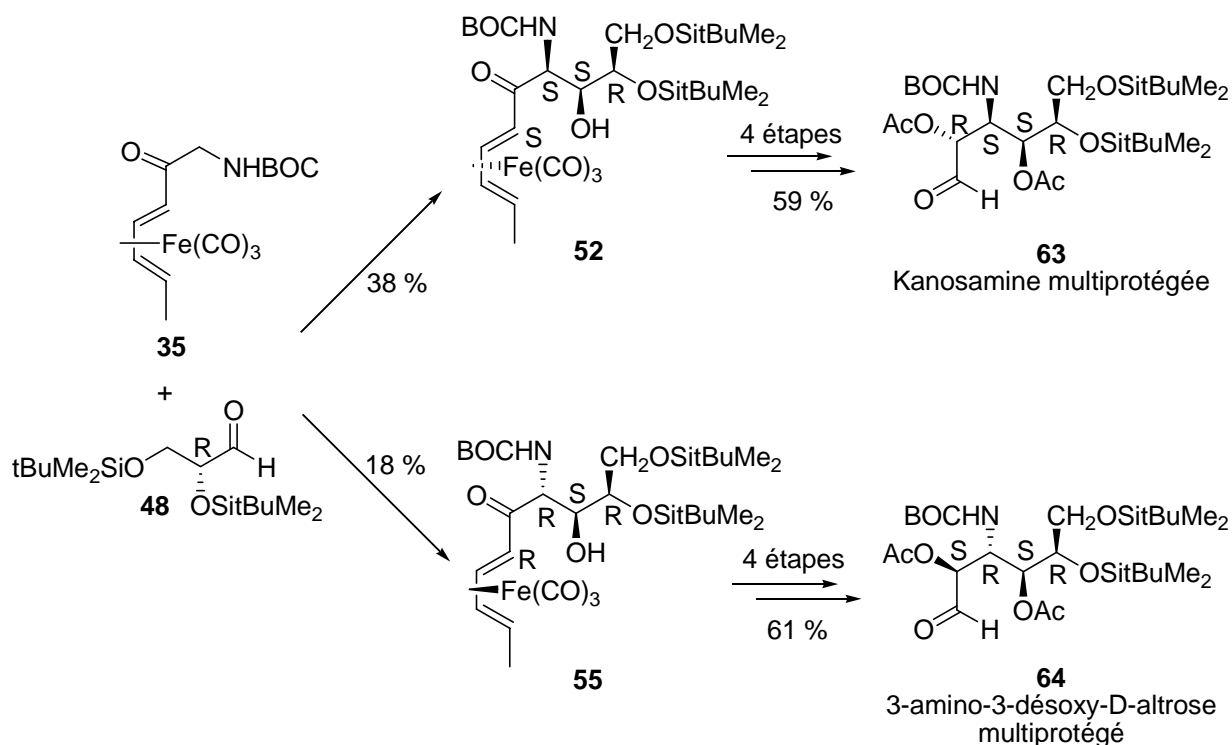


5 Conclusion et perspectives

Lorsque nous avons entrepris cette étude, notre but était de mettre au point une synthèse énantiomériquement pure de la Kanosamine multiprotégée. Notre objectif a été atteint, et une nouvelle approche utilisant la chimie des complexes diéniques de fer-tricarbonyle a pu être développée.

L'étape clé de cette synthèse est la réaction d'aldolisation entre l' α -aminodiénone complexé énantiomériquement pur (+)-**35** et le 2,3-di-*O*-tertiobutyldiméthylsilyl-D-glycéraldéhyde **48** en présence de triflate d'étain et de *N*-éthylpipéridine. La mise en jeu d'un aldéhyde énantiomériquement pur et la chiralité planaire inhérente à de tels complexes nous a permis, non seulement de dédoubler les aminocétols obtenus, mais également d'obtenir une très bonne diastéréosélectivité. En effet, cette condensation permet, en une seule étape, de mettre en place trois centres asymétriques sur les quatre présents dans l'aminosucré naturel. Ensuite, il a été montré que la réduction des cétols majoritaires **52** et **55** facilement isolables, dirigé par le métal, permet d'accéder par ozonolyse aux formes protégées de la Kanosamine **63** et du 3-amino-3-désoxy-D-glucose **64**.

En résumé, cette synthèse multi-étapes nous a permis, au départ de l' α -aminodiénone racémique **35**, d'obtenir, en cinq étapes, ces deux aminopolyols **63** et **64** avec un rendement global respectif de 22 % et 11 %.



La méthode développée dans le cadre de cette étude offre évidemment d'intéressantes perspectives pour l'accès à une large gamme de produits naturels du type polyol et aminopolyols.

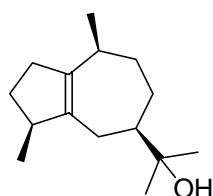
CHAPITRE II

Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

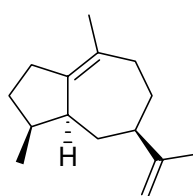
1 Introduction

Les systèmes bicyclo[5.3.0]décaniques, ou hydroazulènes, sont des motifs présents dans de très nombreux produits naturels bioactifs. A ce jour, des centaines de sesquiterpènes possédant ce squelette bicyclique 5-7 ont été isolés et identifiés [Reed 2007]. L'un des premiers hydroazulènes à avoir été étudié, dans les années 60, le guaïol, fait partie de la famille des guaïanes. Un autre composé de cette famille, l' α -bulnesène, extrait de *pogostemon ablin*, est un puissant agent antithrombotique [Tsai 2006]. Le daucol et le carotol, extraits de l'huile de graines de carottes, possèdent eux une activité antifongique, notamment contre *Alternaria alternata* [Jasicka-Misiak 2004]. D'autres exemples plus complexes sont l'ingénol, isolé des plantes *euphobia*, qui agit comme antitumoral et possède des activités anti H.I.V, et le Guanacastepène A, un antibiotique.

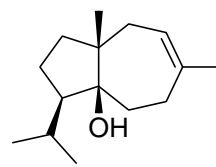
La formation de ces cycles moyens lors des synthèses totales, par des réactions de cyclisation, est thermodynamiquement défavorisée et représente souvent l'étape limitante. Une autre difficulté est la rétention de la stéréochimie voulue de la jonction de cycle.



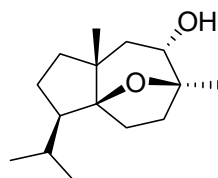
guaïol



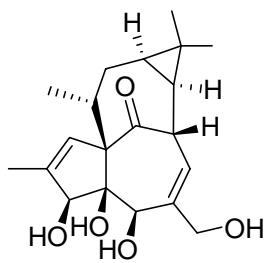
α -bulnesène



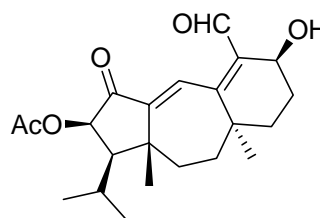
carotol



daucol



ingénol



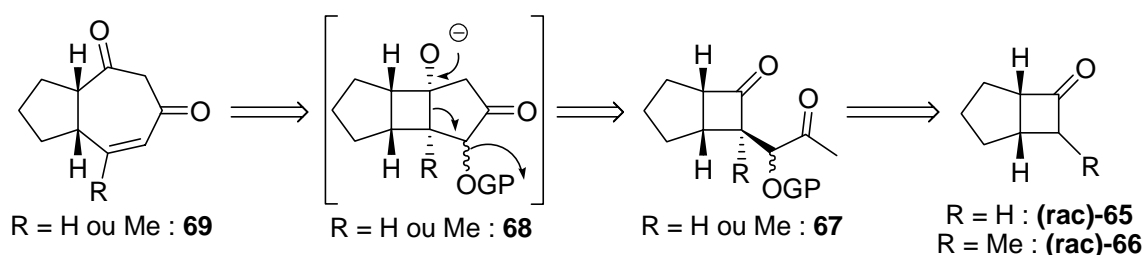
guanacastepène A

Généralités sur la représentation des molécules :

Tout au long de ce chapitre les configurations représentées pour les molécules indiquent soit une configuration relative, soit une configuration absolue. Pour plus de clarté, nous allons employer le préfixe "(rac)-" pour indiquer que nous travaillons en série racémique. Lorsque ce préfixe n'apparaît pas, la configuration indiquée sur les molécules correspond à la configuration absolue.

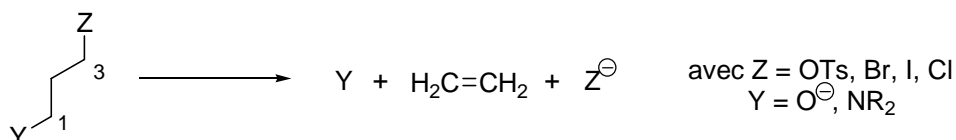
Objectif

Notre objectif sera la mise au point d'une nouvelle méthode d'obtention du motif hydroazulénique **69**. Pour ce faire, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une réaction tandem, à savoir une réaction d'aldolisation suivie *in situ* d'une réaction de fragmentation de type Grob au départ de la bicyclo[3.2.0]heptanone racémique (**rac**)-**65** ou (**rac**)-**66**. De plus, nous voulions effectuer cette réaction d'aldolisation de façon énantiosélective pour accéder finalement à des hydroazulènes optiquement actifs **69**.



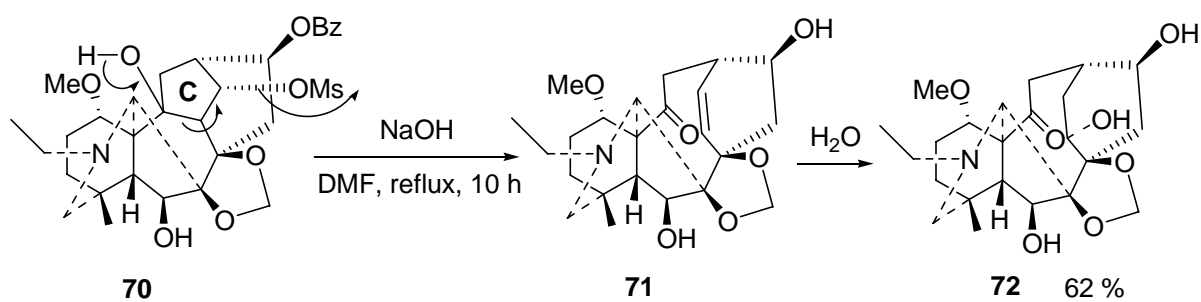
La fragmentation de Grob

La fragmentation de Grob [Grob 1955] est un cas particulier d'élimination par rupture d'une liaison carbone-carbone via un mécanisme concerté, le nucléofuge et l'électrofuge étant situés en position 1,3 d'une chaîne aliphatique.

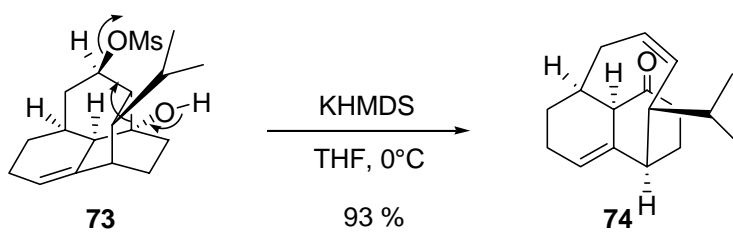


Nous ne présentons ici que des exemples récents de cette fragmentation.

Par exemple Chen et ses collaborateurs [Chen 2008] ont utilisé cette réaction pour la synthèse d'alkaloïdes diterpénoïques. En effet, dans ces molécules, le cycle C peut subir une fragmentation de Grob. Plus particulièrement, le traitement par l'hydroxyde de sodium du composé **70** permet d'isoler le produit de fragmentation **72** après hydrolyse.



Cette fragmentation de Grob a également été utilisée par Baran et ses collaborateurs [Baran 2008] pour leur approche vers le squelette tricyclique du vinigrol [Hashimoto 1987]. Le dérivé tétracyclique **73** évolue, par ouverture de cycle, en tricycle **74**, après traitement avec l'hexaméthylidisilazamide de potassium.

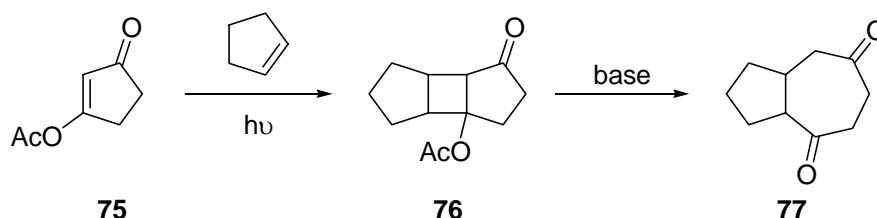


2 Rappels : obtention du système hydroazulénique fonctionnalisé

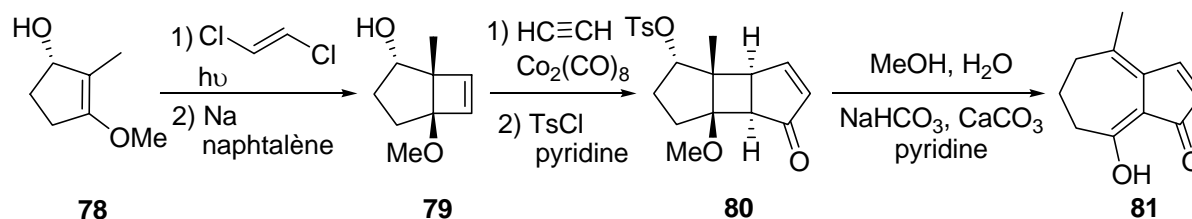
De nombreuses stratégies pour l'obtention du système bicyclique 5-7 existent [ApSimon 1983]. Nous nous limiterons ici à la description des méthodes utilisant les systèmes tricycliques 5-4-5 comme précurseurs directs des dérivés hydroazuléniques.

2.1 Par rétroaldolisation

La réaction de de Mayo [de Mayo 1969] permet tout d'abord de former le dérivé acétylé **76** par photocycloaddition de l'énol acétylé **75** avec le cyclopentène. Une réaction de rétroaldolisation conduit alors à l'hydroazulène **77** [Kurth 2000].



Un autre exemple a été réalisé par Schore et ses collaborateurs [Schore 1987]. L'alcool bicyclique **79** est obtenu à partir de l'énol **78** par addition photochimique [2+2] de *trans*-1,2-dichloroéthylène, suivie de déchloration. Une cycloaddition du composé **79** avec l'acétylène, en présence de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, suivie d'une activation du groupement hydroxyle sous forme de tosylate, permet d'aboutir au dérivé tricyclique **80** qui conduit, par traitement basique à l'hydroazulène **81**.

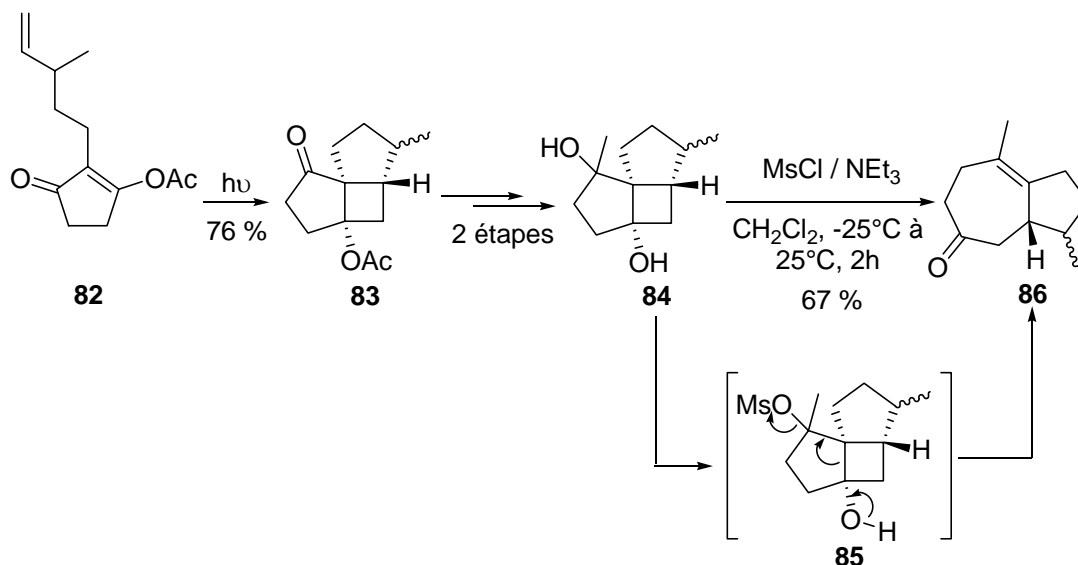


2.2 Par fragmentation de systèmes tricycliques 5-4-5

2.2.1 Par fragmentation d'un système tricyclo[5.3.0.0^{2,5}]décanique

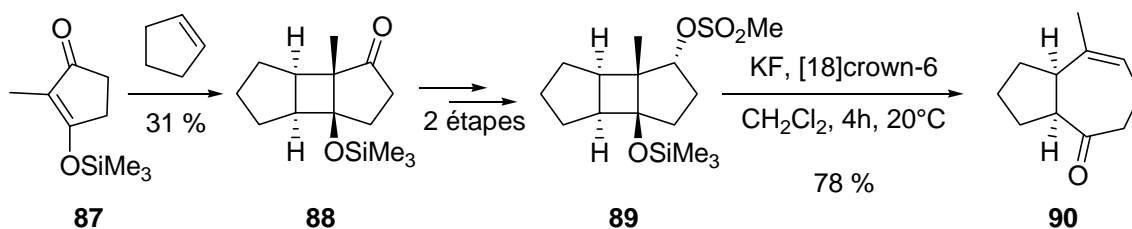
Cette méthode a été utilisée par Oppolzer et ses collaborateurs [Oppolzer 1980]. La cyclisation photochimique intramoléculaire de l'énone **82** conduit au dérivé tricyclique **83**. Deux étapes supplémentaires permettent ensuite la formation du diol **84**, à savoir addition

d'un groupement méthyle, suivie d'une saponification du groupement acétyle. Le traitement de ce dernier par du chlorure de mésyle et de la triéthylamine fournit l'hydroazulène **86** directement, sans isolement de l'intermédiaire mésylé **85**.



2.2.2 Par fragmentation d'un système tricyclo[5.3.0.0^{2,6}]décannique

Tietze et ses collaborateurs [Tietze 1980] isolent l'hydroazulène **90** par fragmentation de l'éther silylé **89** induite par le fluorure de potassium en présence d'éther couronne C18-6, ce qui déclenche une réaction en cascade et a pour conséquence l'agrandissement de cycle par le départ du groupement mésylé. Le dérivé tricyclique **89** avait préalablement été synthétisé par photolyse du cyclopentène avec l'énone **87**, suivie d'une réduction et de l'activation du groupement hydroxyle généré avec un groupement mésyle.

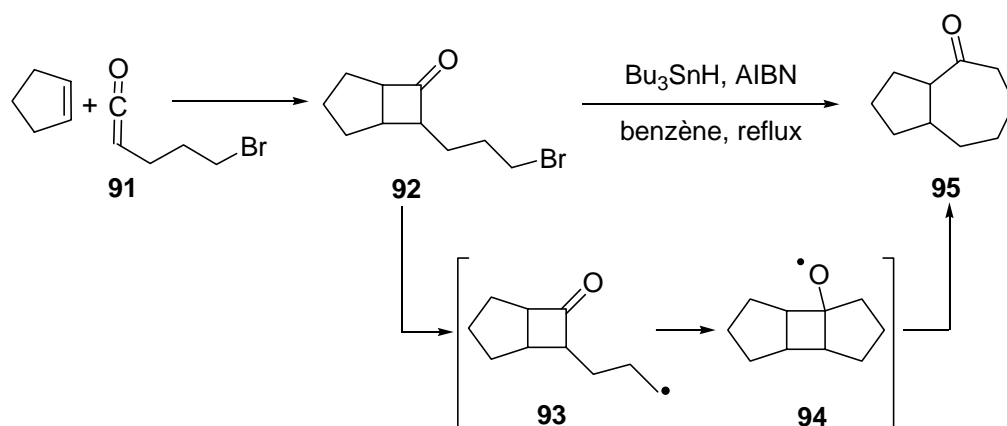


2.3 Par expansion radicalaire de cycles

2.3.1 Au départ d'un dérivé bicyclo[3.2.0]heptanique bromé

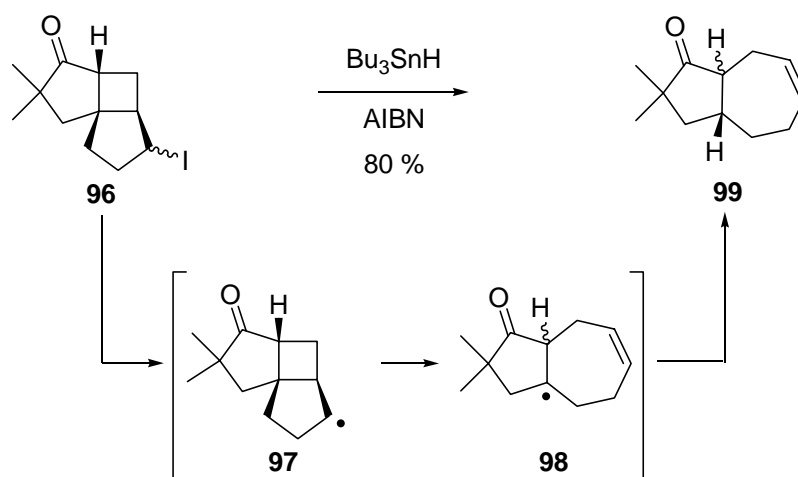
Cette méthodologie a été mise au point par Dowd et Zhang [Dowd 1991]. Le dérivé bromé **92** de départ est obtenu par cycloaddition du cyclopentène et du cétène **91**. Le

traitement par l'hydruire de tributyl étain et le 2,2'-azobisisobutyronitrile du dérivé **92** permet alors de générer l'hydroazulène **95** après ouverture du radical **94**.



2.3.2 Par expansion d'un dérivé tricyclo[5.3.0.0^{2,5}]décanique

Crimmins et ses collaborateurs [Crimmins 1992] ont montré que le traitement du dérivé iodé tricyclique **96** par l'hydruire de tributyl étain et le 2,2'-azobisisobutyronitrile génère l'hydroazulène **99**. En effet, après formation du radical **97**, une ouverture de cycle se produit, avec obtention du radical **98**, puis, par protonation on aboutit au composé **99**.

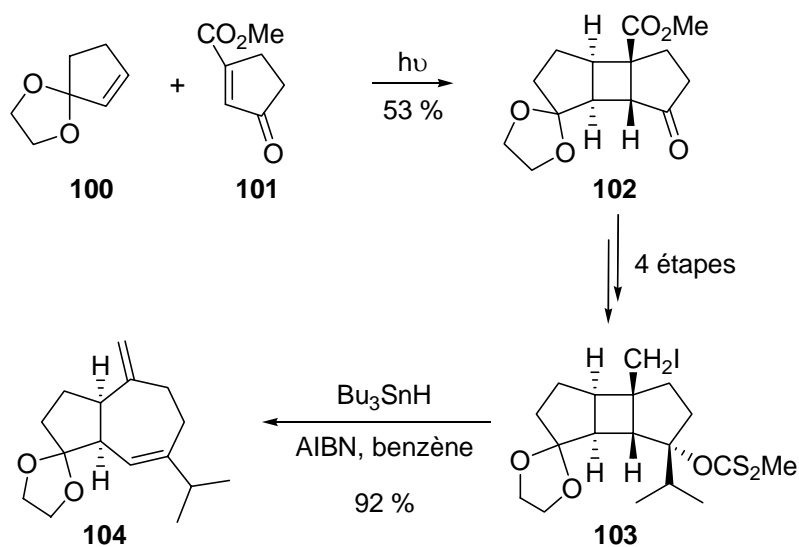


2.3.3 Par expansion d'un dérivé tricyclo[5.3.0.0^{2,6}]décanique

Cette méthode a été mise au point par Lange et Gottardo [Lange 1994]. La photocycloaddition [2+2] de l'alcène **100** et de l'énone **101** permet tout d'abord la formation du dérivé tricyclique **102**. Après 4 étapes, avec mise en place du groupement isopropyle et du fragment iodé, et activation du groupement hydroxyle, le dérivé iodé tricyclique **103** est généré. Le traitement de ce dernier par l'hydruire de tributyl étain et le 2,2'-

Chapitre II : tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

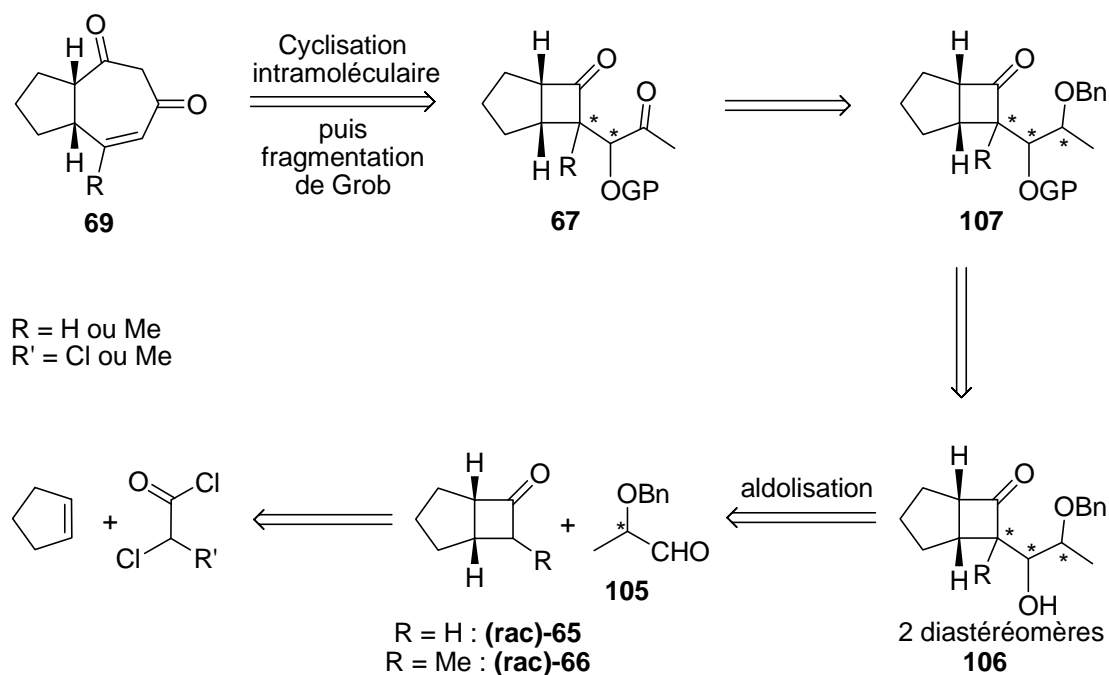
azobisisobutyronitrile permet l'isolement de l'hydroazulène **104** par fragmentation radicalaire avec ouverture de cycle.



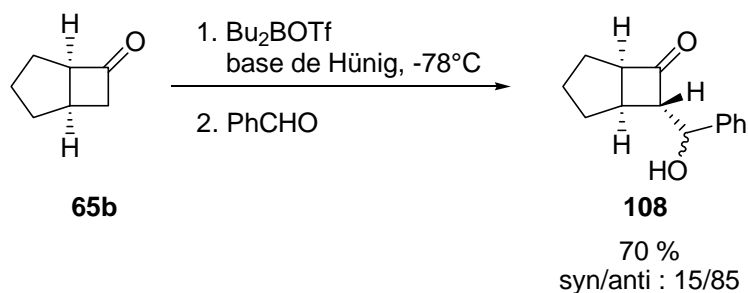
3 Tentative d'obtention du système bicyclo[5.3.0]décannique

3.1 Stratégie de synthèse

L'hydroazulène **69** pourrait être obtenu à partir de la dicétone-1,4 **67** par cyclisation intramoléculaire, suivie *in situ* d'une fragmentation de Grob entraînant une ouverture de cycle. Cette dicétone **67** pourrait provenir de la cétone **106** suite à une séquence protection-déprotection-oxydation. La cétone **106** devrait être accessible par une réaction d'aldolisation entre le benzyloxypropanal **105** énantiomériquement pur et les bicyclo[3.2.0]heptanones **(rac)-65** et **(rac)-66**, ces dernières étant obtenues au départ de cyclopentène et des chlorures d'acide correspondants.



A notre connaissance, aucune réaction d'aldolisation entre la bicyclocétone **(rac)-65** ou **(rac)-66** et un aldéhyde énantiomériquement pur n'a été décrite dans la littérature. Nous pouvons cependant noter que Bellus et son collaborateur [Bellus 1988] avaient réalisé une condensation entre la cyclobutanone **65b** et le benzaldéhyde, via des énolate de bore. Les deux cétoles diastéréomères **108** sont isolés dans un rapport syn/anti : 15/85, avec un rendement de 70 %.

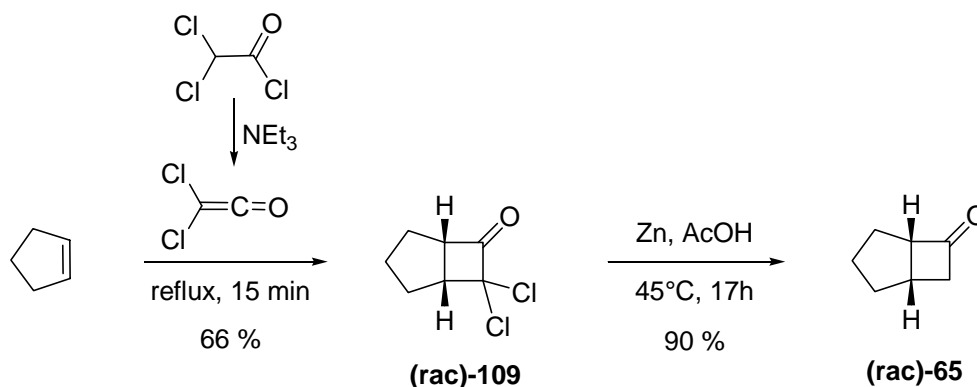


3.2 Tentative d'obtention du système bicyclo[5.3.0]décanique au départ de la bicyclocétone (rac)-65

3.2.1 Préparation des produits de départ nécessaires à l'aldolisation

3.2.1.1 Synthèse de la bicyclo[3.2.0]heptan-6-one (rac)-65

La cétone (rac)-65 est accessible en grande quantité selon un protocole développé par Stevens et ses collaborateurs [Stevens 1965] et par Ghosez et ses collaborateurs [Ghosez 1971]. Le dichlorocétène, formé *in situ* par l'action de la triéthylamine sur le chlorure de dichloroacétyle, réagit par cycloaddition [2+2] sur le cyclopentène pour donner la dichlorocétone (rac)-109. Cette dernière est alors déhalogénée à chaud à l'aide d'une suspension de zinc dans l'acide acétique pour donner la bicyclo[3.2.0]heptan-6-one (rac)-65 avec un bon rendement de 83 %.

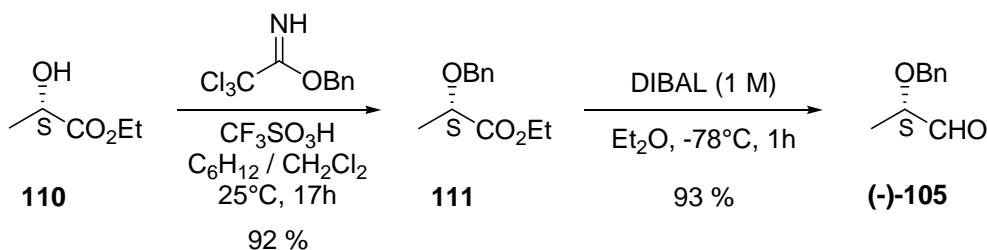


3.2.1.2 Synthèse de l'oxypropanal protégé énantiomériquement pur

Nous avons synthétisé les deux benzyloxypropanal énantiomériquement purs (-)-105 et (+)-105 afin de tester la réaction d'aldolisation.

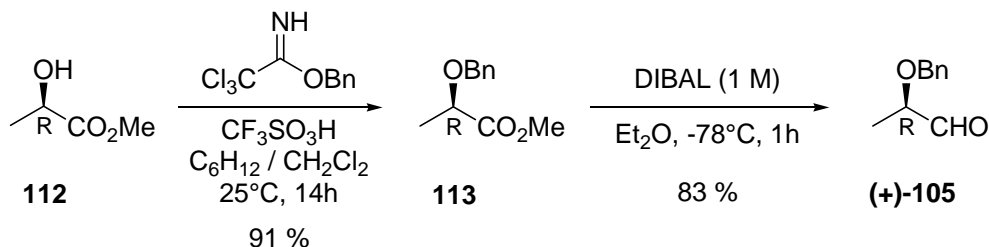
3.2.1.2.1 Synthèse du (S)-(-)-benzyloxypropanal (-)-105

L'aldéhyde est préparé selon la procédure décrite par Terashima et ses collaborateurs [Terashima 1989], à partir du (S)-lactate d'éthyle **110**. Après protection de la fonction hydroxyle au moyen du trichloroacétamide de benzyle, l'alcool protégé **111** ainsi formé est réduit à l'aide d'hydruire de diisobutylaluminium pour donner le benzyloxypropanal (-)-105.



3.2.1.2.2 Synthèse du (R)-(+)-benzyloxypropanal (+)-105

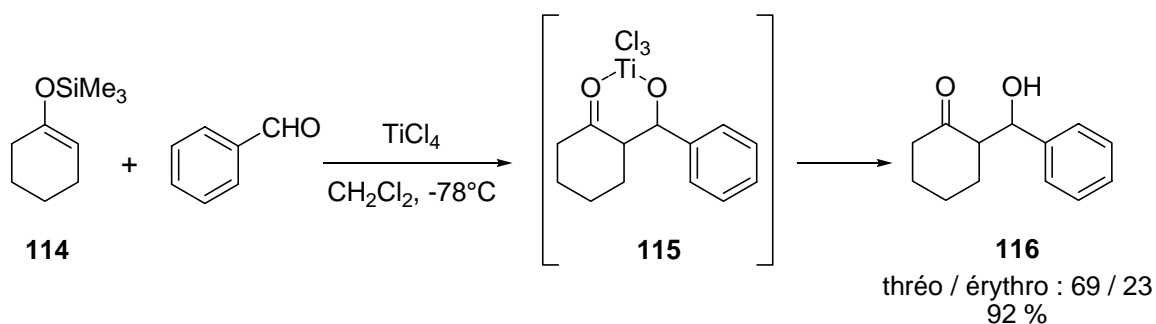
La méthode de préparation de l'aldéhyde (+)-105 est la même que pour la synthèse du benzyloxypropanal (-)-105, mis à part que l'alcool de départ est le (R)-lactate de méthyle **112**. Il faut noter que cet alcool **112** est nettement plus onéreux que le (S)-lactate d'éthyle **110** (respectivement 34,00 euros les 5 mL contre 16,90 euros les 250 mL (Fluka 2007 / 2008)).



3.2.2 Réaction d'aldolisation en présence de TiCl_4

3.2.2.1 Généralités

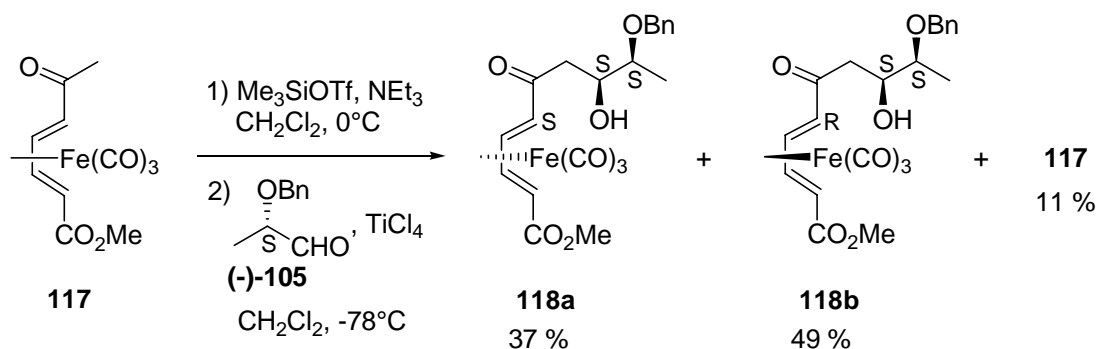
Le succès de la réaction d'aldolisation dépend de la capacité du métal à former un chélate, permettant la stabilisation et le cas échéant, l'orientation de l'adduit formé. Dans ce contexte, Mukaiyama et ses collaborateurs [Mukaiyama 1973 et 1974] ont montré qu'en présence d'un acide de Lewis, les éthers d'énols silylés dérivant de cétones, réagissent avec des cétones ou des aldéhydes conduisant à des β -hydroxycétones avec de bons rendements. En effet, la réaction du 1-triméthylsilyloxy-cyclohexène **114** avec le benzaldéhyde, en présence du tétrachlorure de titane (acide de Lewis le plus adapté pour promouvoir cette aldolisation) donne le β -hydroxycétone **116**.



3.2.2.2 Précédents au Laboratoire

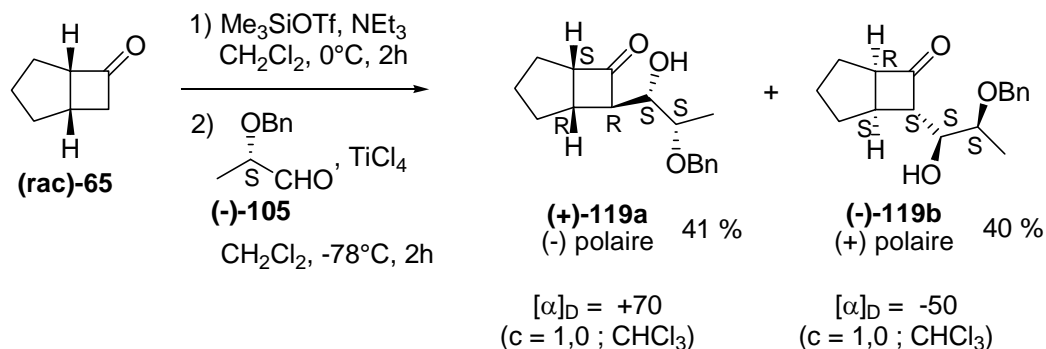
Au Laboratoire, la méthode développée par Mukaiyama a déjà fait l'objet de plusieurs études au départ de complexes de fer-tricarbonyle [Franck-Neumann 1992 et 1997 a-c ; Gateau 1999]. Elle a également été réalisée avec le (S)-(-)-benzyloxypropanal (-)-105, qui est connu pour donner une sélectivité importante avec des éthers d'énols silylés dérivant de méthylcétones, par suite de la chélation avec l'acide de Lewis [Reetz 1992]. Ainsi, dans le cadre de la synthèse du fragment C_{29} - C_{37} de l'Amphotéricine B [Gateau 1999], la

condensation aldolique au départ de l'heptadiène complexé **117**, fournit deux diastéréomères **118a** et **118b** séparables par chromatographie sur colonne de silice.



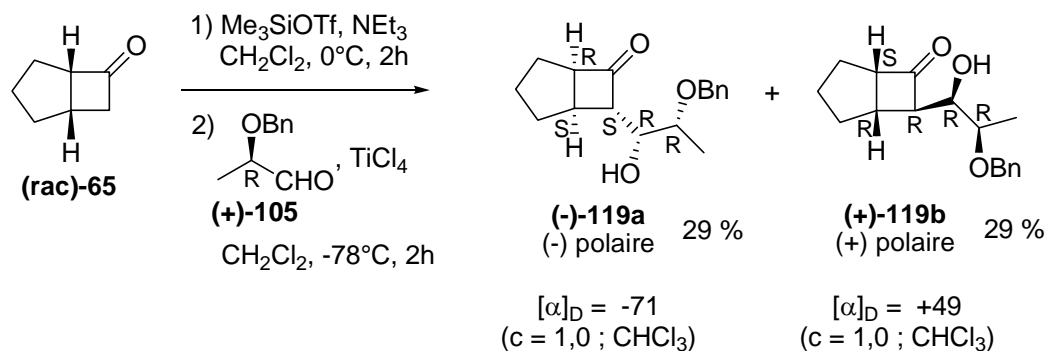
3.2.2.3 Application à notre substrat

La condensation de l'éther d'énol silylé de la cyclobutanone (**rac**)-**65** avec l'aldéhyde **(-)-105** (S) en présence de TiCl_4 permet d'isoler les deux diastéréomères **(+)-119a** et **(-)-119b**, séparables par chromatographie sur colonne, avec un rendement global de 81 %.



Les configurations absolues du cétole **(+)-119a** indiquées ci-dessus, ont été déduites des configurations absolues de l'acétate **(+)-121a** correspondant obtenu ci-après, par analyse par diffraction des rayons X des monocristaux formés par recristallisation dans l'hexane. A ce stade, nous avons admis qu'aucune réaction d'épimérisation n'avait lieu lors de la formation de l'acétate **(+)-121a**.

Cette aldolisation est réalisée dans les mêmes conditions que ci-dessus, mais cette fois-ci au départ de l'aldéhyde **(+)-105** (R), et toujours au départ de la bicyclocétone (**rac**)-**65**. Nous isolons ainsi deux autres diastéréomères **(-)-119a** et **(+)-119b**, avec un rendement global de 58 %.



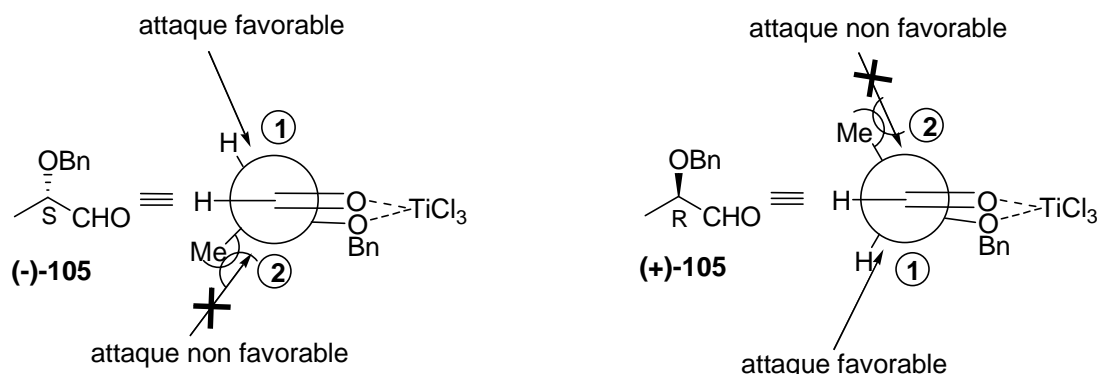
Les configurations absolues des différents centres stéréogéniques des composés (-)-119a et (+)-119b, découlent de ceux obtenus pour les composés (+)-119a et (-)-119a : ceci a d'ailleurs été confirmé par le fait que les valeurs mesurées des pouvoirs rotatoires sont identiques et de signes opposés.

3.2.2.4 Discussion de l'étape d'aldolisation

Nous pouvons constater dans un premier temps que la réaction d'aldolisation entre l'éther d'énol silylé de la cyclobutanone (*rac*)-65, avec l'un ou l'autre des aldéhydes énantiomères (-)-105 (S) ou (+)-105 (R), en présence de TiCl_4 , conduit très sélectivement à deux diastéréomères dans chaque cas : (+)-119a et (-)-119b, (-)-119a et (+)-119b.

Il faut ensuite remarquer que l'approche de l'aldéhyde (-)-105 ou (+)-105 a lieu exclusivement sur la face convexe de la bicyclocétone (*rac*)-65. En effet, la face concave de ce bicyclic est encombrée par les hydrogènes situés sur le système bicyclic ce qui empêche l'approche de l'aldéhyde sur cette face.

Pour les possibilités restantes d'approche de l'aldéhyde, TiCl_4 chélate les 2 oxygènes de l'aldéhyde, selon le modèle de Cram-chélaté. L'attaque de l'éther d'énol silylé de la bicyclocétone (*rac*)-65, qui doit se faire selon l'angle de Bürgi-Dünitz (107°), se fera donc sur la face la moins encombrée stériquement, c'est-à-dire la face 1 (du côté du proton). La face 2 est encombrée par le groupement méthyle, ce qui défavorise l'attaque.

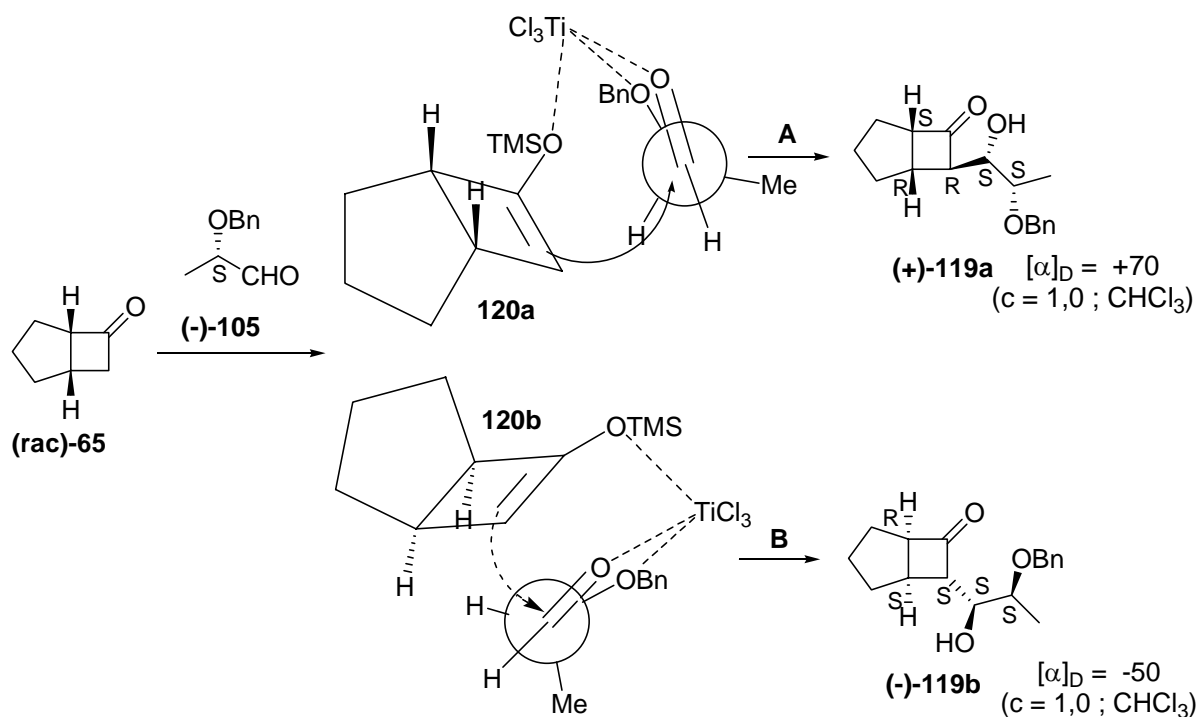


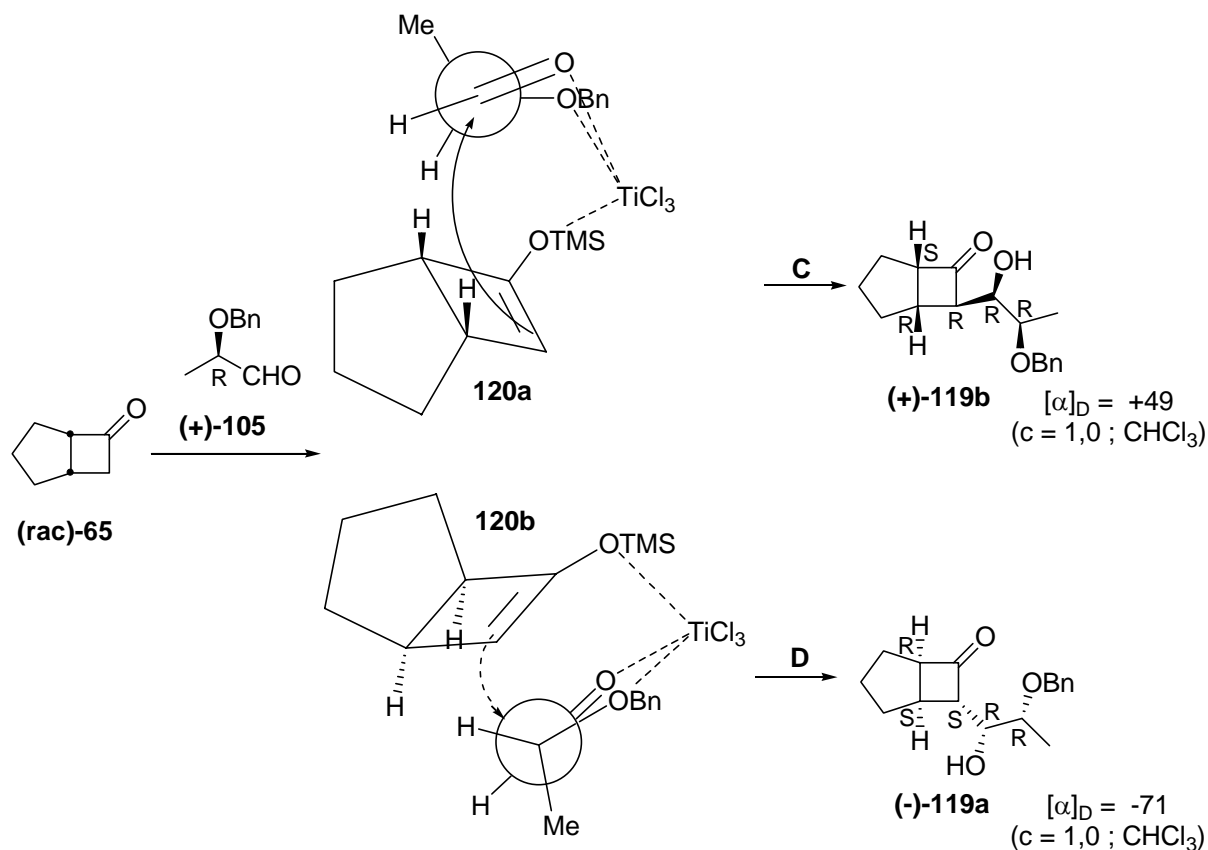
De plus, TiCl_4 va également chélater l'oxygène de la bicyclocétone. En effet, le titane est oxophile et peut être coordonné à 6 ligands. Etant donné toutes ces contraintes, il ne restera que deux possibilités d'approche pour chaque aldéhyde, donc deux diastéromères seront générés dans chaque cas :

Pour l'aldéhyde (-)-105 :

Nous savons que l'éther d'énol silylé de (**rac**)-65 est un mélange 50/50 des produits **120a** et **120b**. Nous savons également que l'approche de l'aldéhyde a lieu sur la face convexe du système bicyclopentannique. Il ne nous reste dans ce cas plus que 4 possibilités d'approche. Si maintenant nous tenons compte du fait que l'aldéhyde se place selon le modèle Cram-chélaté et que le titane chélate les 2 atomes d'oxygène de l'aldéhyde et celui des éthers d'énol silylés **120a** et **120b**, pour chaque énantiomère du mélange racémique il n'y aura plus que une seule attaque possible, soit deux en tout pour la cyclobutanone racémique (**rac**)-65 : voies **A** et **B**.

Pour l'aldéhyde (+)-105, le raisonnement est le même, ce qui ne laisse que 2 attaques possibles des éthers d'énol silylé **120a** et **120b**, soit les voies **C** et **D**.





En raison du coût élevé de l'ester au départ de l'aldéhyde (+)-105 (R), nécessaire pour l'obtention des cétoles (-)-119a et (+)-119b, les étapes suivantes vont tout d'abord être poursuivies au départ des cétoles (+)-119a et (-)-119b. Après avoir été mises au point, nous pourrions les appliquer aux cétoles (-)-119a et (+)-119b.

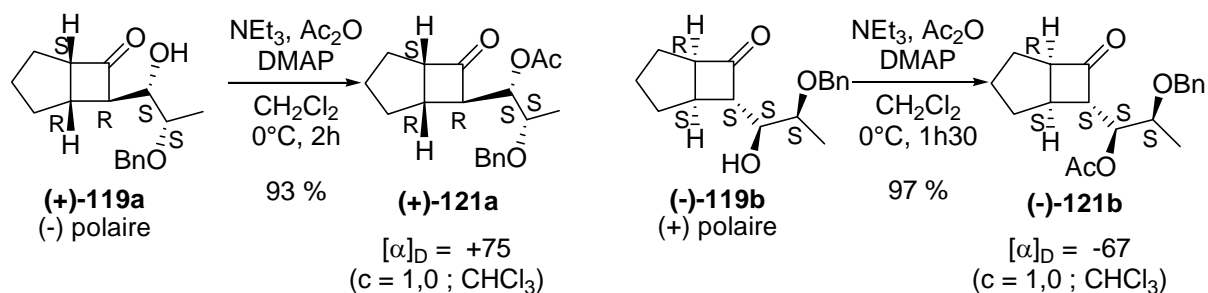
Afin de générer les dicétones-1,4 nécessaires à la réaction de cyclisation intramoléculaire, il nous fallait dans un premier temps protéger le groupement hydroxyle des cétoles ainsi formés ((+)-119a et (-)-119b) puis déprotéger les groupements benzyles.

3.2.3 Synthèse des dicétones-1,4 nécessaires à la réaction de cyclisation intramoléculaire

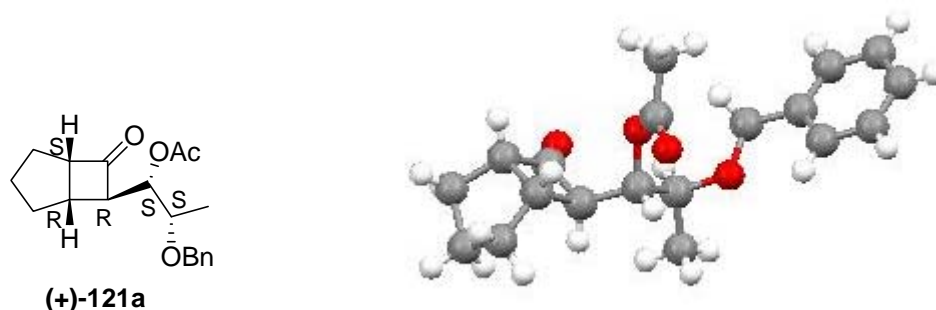
3.2.3.1 Protection du groupement hydroxyle

3.2.3.1.1 Protection sous forme d'acétates (+)-121a et (-)-121b

Le traitement des cétoles (+)-119a et (-)-119b à l'aide d'anhydride acétique en présence de triéthylamine et de diméthylaminopyridine à froid permet d'isoler les dérivés acétylés (+)-121a et (-)-121b avec des rendements respectifs de 93 % et 97 %.

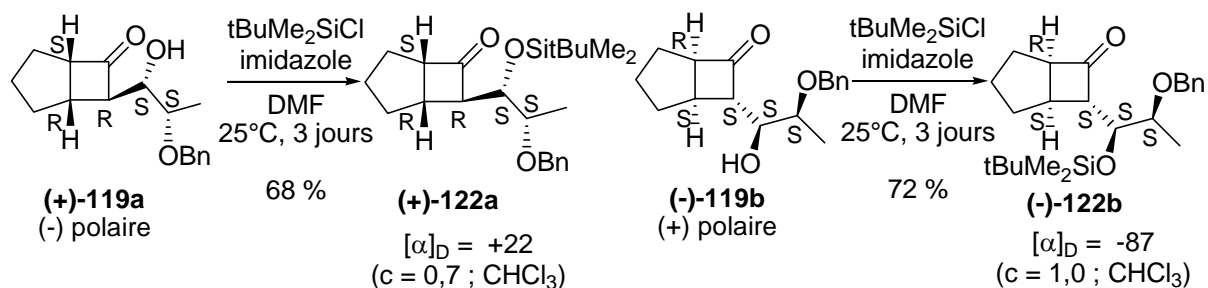


Une recristallisation du dérivé **(+)-121a** dans l'hexane a permis d'obtenir des monocristaux pouvant être analysés par diffraction des rayons X, ce qui a confirmé la structure de ce composé.



3.2.3.1.2 Protection sous forme d'éthers silylés **(+)-122a** et **(-)-122b**

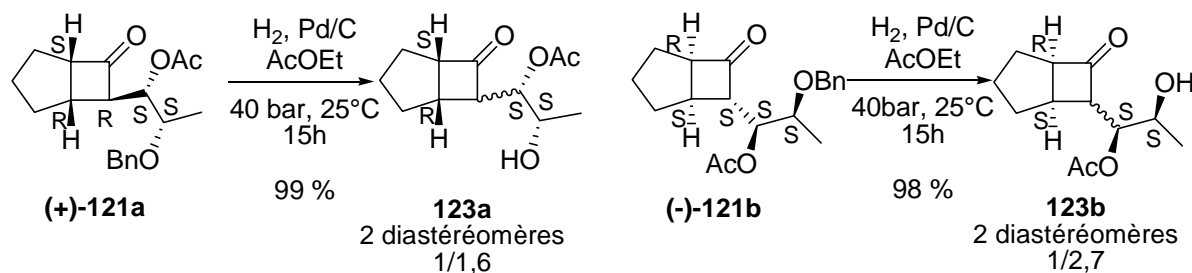
La protection des cétoles **(+)-119a** et **(-)-119b** s'effectue par traitement avec le chlorure de tert-butyl-diméthylsilyle en présence d'imidazole dans le diméthylformamide. On isole ainsi les dérivés silylés **(+)-122a** et **(-)-122b** avec des rendements respectifs de 68 % et 72 %. (Remarque : avec le triflate de tert-butyl-diméthylsilyle en présence de triéthylamine dans le chlorure de méthylène, le rendement de ces réactions ne dépasse pas 55 %).



3.2.3.2 Déprotection du groupement benzyle

3.2.3.2.1 Déprotection des dérivés benzylés (+)-121a et (-)-121b

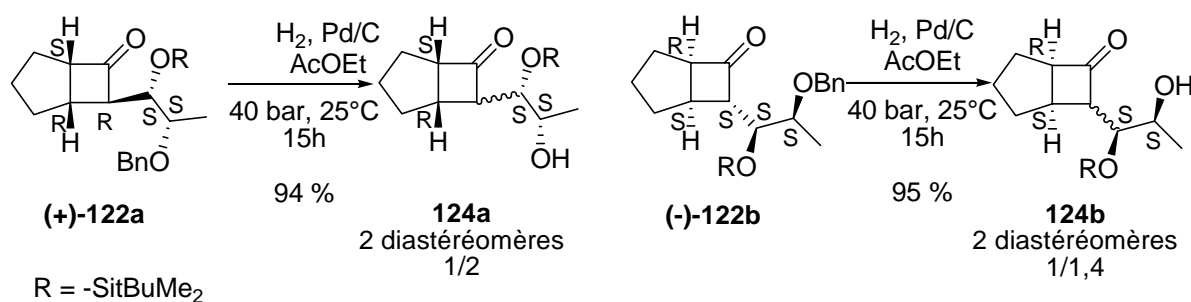
L'hydrogénolyse des dérivés benzylés (+)-121a et (-)-121b est réalisée en présence de palladium sur charbon dans l'acétate d'éthyle, sous une pression de 40 bar et à température ambiante pendant 15 heures. Nous isolons ainsi respectivement les cétoles 123a et 123b, sous la forme de deux mélanges de deux diastéréomères que nous n'avons pas été en mesure de séparer.



A notre grande surprise, nous avons observé la formation des composés 123a et 123b sous forme de deux diastéréomères. Il semblerait donc que les conditions réactionnelles utilisées pour la déprotection du groupement benzyle engendrent une réaction d'épimérisation en position α du groupement carbonyle.

3.2.3.2.2 Déprotection des dérivés benzylés (+)-122a et (-)-122b

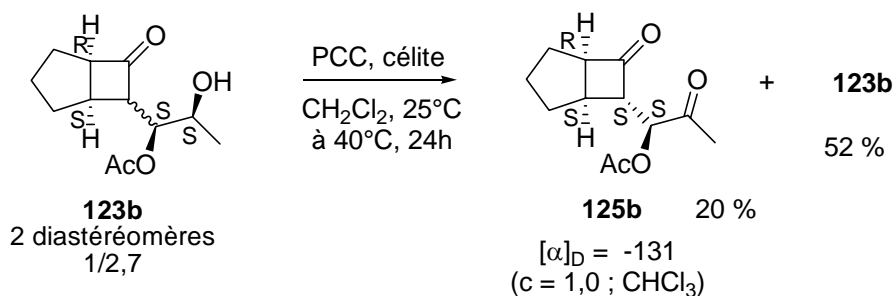
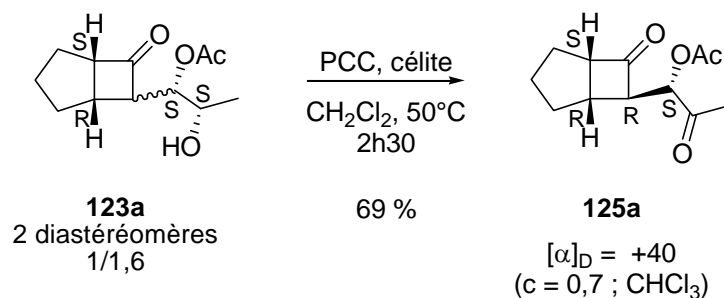
Les cétones (+)-122a et (-)-122b sont déprotégées dans les mêmes conditions que ci-dessus, les cétoles 124a et 124b étant isolés également sous forme de mélanges de deux diastéréomères que nous n'avons pas été en mesure de séparer.



3.2.3.3 Obtention des dicétones-1,4

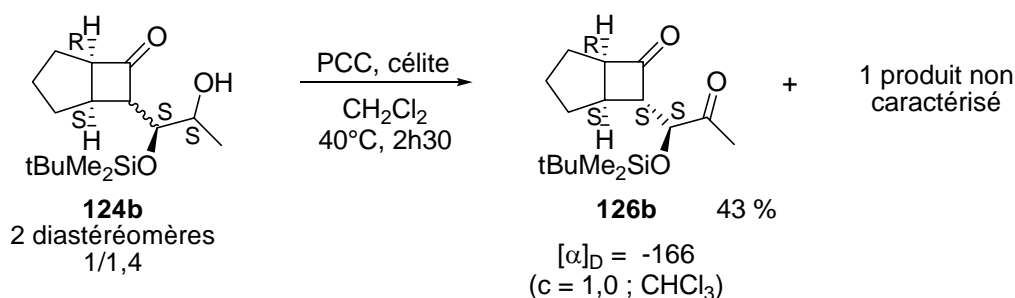
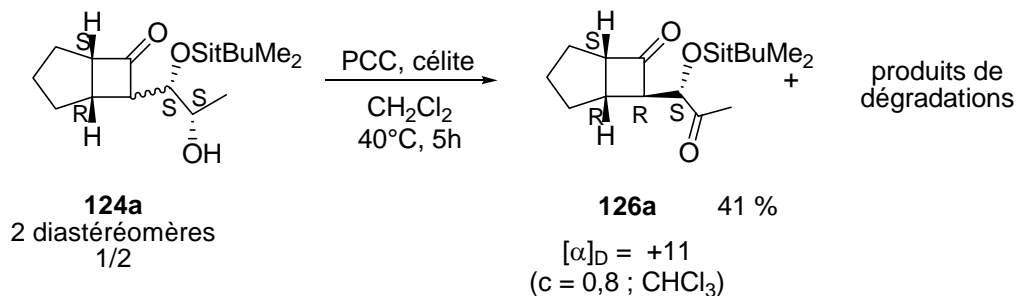
3.2.3.3.1 Oxydation des cétoles acétylés 123a et 123b

Les dicétones-1,4 125a et 125b sont obtenues par oxydation des cétoles 123a et 123b à l'aide de chlorochromate de pyridinium dans le chlorure de méthylène. Les rendements n'ont pas pu être augmentés malgré les changements des conditions opératoires.



3.2.3.3.2 Oxydation des cétoles silylés 124a et 124b

Les dicétones-1,4 **126a** et **126b** sont obtenues par oxydation des cétoles **124a** et **124b** dans les mêmes conditions que ci-dessus, et ont été isolées avec respectivement 41 et 43 % de rendement.



Ces réactions d'oxydation ont conduit à la formation des dicétones-1,4 **125a**, **125b**, **126a** et **126b**. Etant donné que les produits de départ étaient sous la forme de deux diastéréomères, nous aurions dû isoler dans chacun des cas les dicétones-1,4 sous forme de deux diastéréomères. Toutefois, les analyses spectroscopiques (RMN ¹H, ¹³C) nous ont permis de détecter un seul et unique composé dans chacun des cas. Nos conditions

d'oxydation provoqueraient à nouveau une épimérisation en faveur des composés *cis-anti-cis* thermodynamiquement les plus stables.

3.2.4 Tentatives de cyclisation 1,5 intramoléculaire

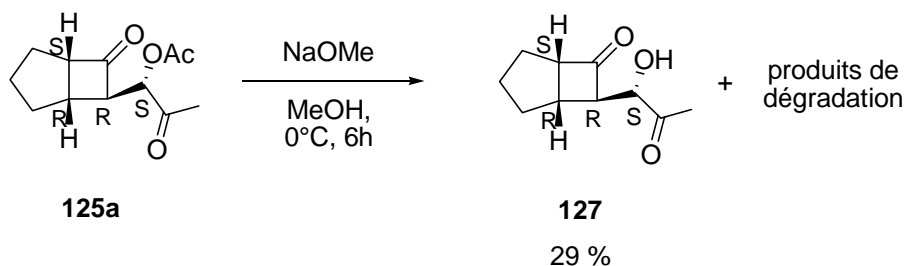
3.2.4.1 Généralités

Une telle condensation aldolique intramoléculaire d'une dicétone-1,4 s'effectue soit par catalyse acide, soit par catalyse basique. Les réactifs les plus employés, afin de mener à bien cette réaction sont : le méthanolate de sodium [Stork 1973], l'hydroxyde de potassium ou de sodium [Stork 1974], la (S)-(-)-proline [Hajos 1990] ou le tertibutanolate de potassium [Danishefsky 1981] pour les bases, et l'acide paratoluènesulfonique [Boyce 1959] ou l'acétate de pipéridinium [Plieninger 1956] en tant qu'acides.

3.2.4.2 Application aux dicétones acétylées

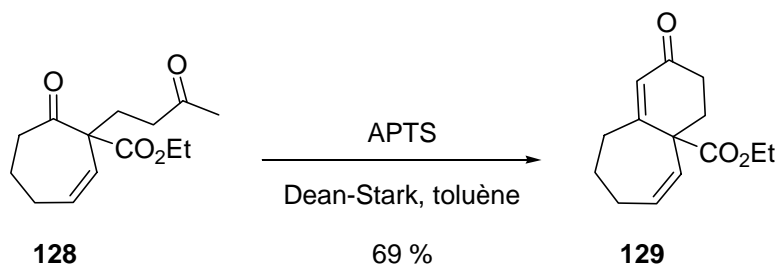
3.2.4.2.1 Réactivité vis-à-vis de NaOMe

La cyclisation intramoléculaire est testée, dans un premier temps, sur la dicétone acétylée **125a**, avec le méthanolate de sodium comme base dans le méthanol. Nous isolons ainsi la dicétone-1,4 **127** avec un rendement de 29 %.

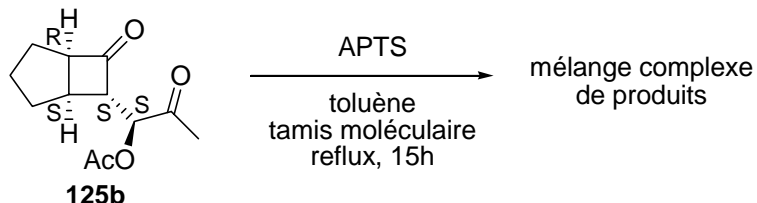


3.2.4.2.2 Réactivité vis-à-vis de l'APTS

La tentative de cyclisation avec une base n'ayant pas aboutit, nous avons alors décidé de tester cette cyclisation à l'aide d'un acide, plus particulièrement l'acide paratoluènesulfonique. En effet, au Laboratoire, G. Mislin [Mislin 1998] avait effectué la cyclisation de la dicétone-1,5 **128** en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique, pour aboutir au bicyclic **129**.



En appliquant ces mêmes conditions à la dicétone-1,4 **125b**, nous récupérons un mélange complexe de produits.

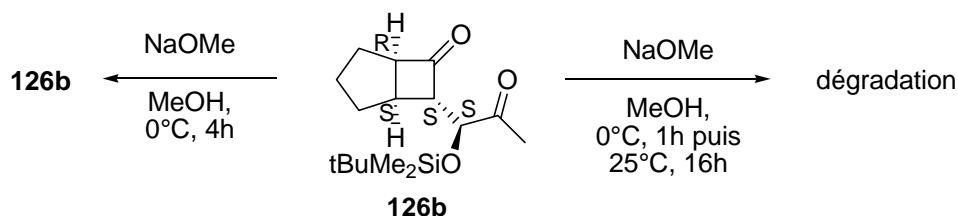


La cyclisation intramoléculaire sur les dérivés acétylés **125a** et **125b** n'ayant donné aucun résultat, autant en présence d'une base que d'un acide, nous avons alors décidé de tester cette réaction de cyclisation sur les dérivés silylés.

3.2.4.3 Application aux dicétones silylées

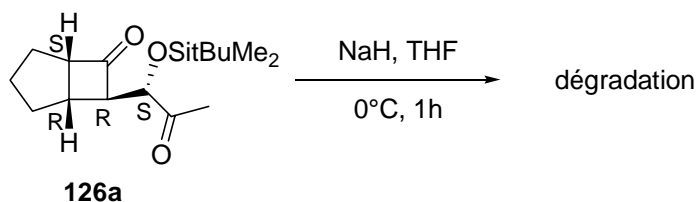
3.2.4.3.1 Réactivité vis-à-vis de NaOMe

Après traitement de la dicétone-1,4 silylée **126b** avec le méthanolate de sodium dans le méthanol à 0°C pendant quatre heures, le substrat de départ **126b** est récupéré. Lorsque cette réaction est menée à température ambiante, la dégradation complète du produit départ est observée.



3.2.4.3.2 Réactivité vis-à-vis de NaH

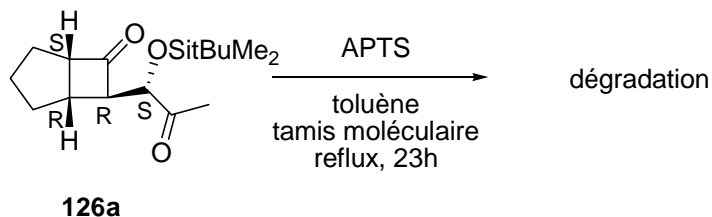
La dicétone silylée **126a** est traitée par l'hydrure de sodium dans le tétrahydrofurane à 0°C. Après seulement une heure d'agitation à cette température, nous observons la dégradation du substrat de départ.



Le traitement de nos dicétones par une base n'ayant pas abouti, nous avons à nouveau tenté le traitement par l'acide paratoluènesulfonique.

3.2.4.3.3 Réactivité vis-à-vis de l'APTS

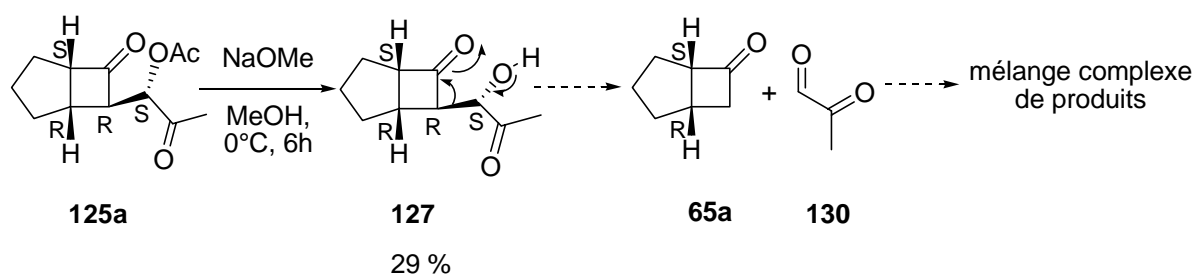
En traitant notre dicétone silylée **126a** par l'acide paratoluènesulfonique dans le toluène à reflux, nous n'observons à nouveau que de la dégradation.



3.2.4.4 Conclusion

Cette cyclisation-1,5 voulue, n'a pas abouti au départ de nos différentes dicétones acétylées **125a** et **125b**, ou silylées **126a** et **126b**, que nous soyons en milieu basique ou acide.

Pour expliquer ces résultats, il est raisonnable de dire que, dans nos conditions, les dérivés acétylés **125a** et **125b** pourraient subir une réaction de rétroaldolisation pour conduire à la bicyclocétone **65a** et au méthylglyoxal **130**, qui évolueraient ensuite dans les conditions de la réaction vers un mélange complexe de produits.

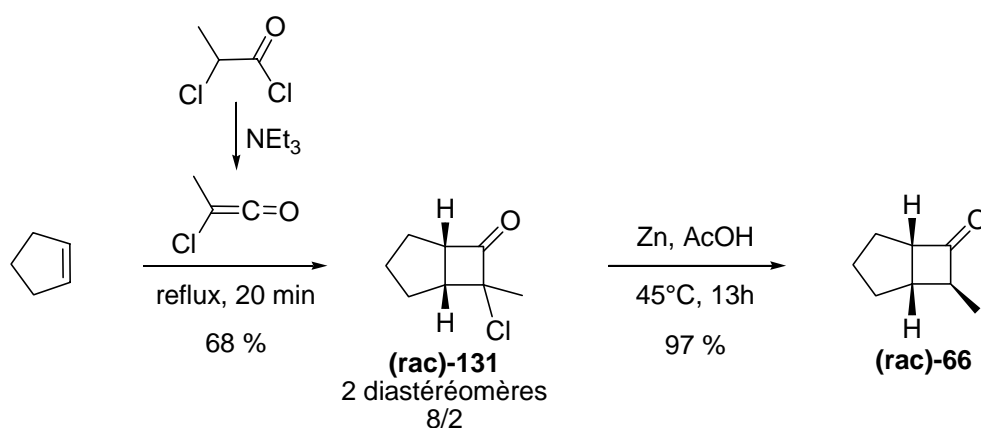


Nous avons alors décidé d'appliquer cette même stratégie de synthèse au départ de la bicyclocétone (**rac**)-**66** (cf. § 3.3.1 p.52). En effet, la réaction d'aldolisation devrait permettre l'introduction d'un centre quaternaire stéréogénique en α du groupement carbonyle et par conséquent tout problème d'épimérisation sera évité.

3.3 Tentative d'obtention du système bicyclo[5.3.0]décanique au départ de la bicyclocétone méthylée (*rac*)-66

3.3.1 Préparation de la 7-méthylbicyclo[3.2.0]heptan-6-one (*rac*)-66 de départ

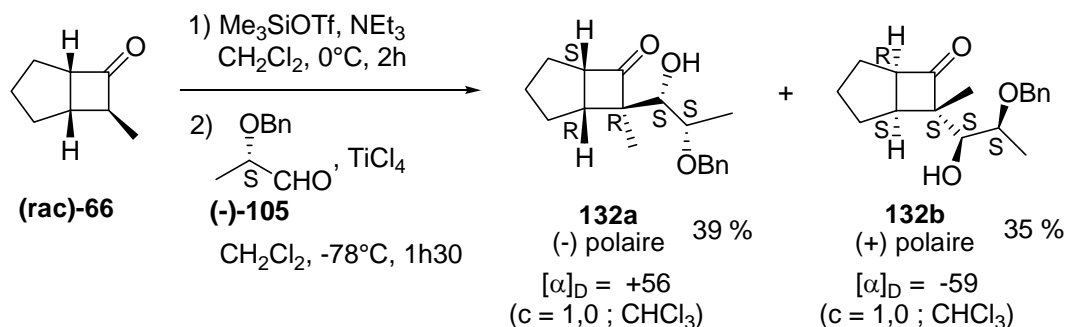
Cette cétone est synthétisée de la même manière que la bicyclocétone (*rac*)-65, outre le fait que le chlorure de dichloroacétyle est remplacé par le chlorure de 2-chloropropionyle. Ainsi, le chlorométhylcétène, formé *in-situ* par l'action de la triéthylamine sur le chlorure de 2-chloropropionyle, réagit par cycloaddition [2+2] sur le cyclopentène pour donner le dérivé monochloré (*rac*)-131, sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères (8/2) que nous n'avons pas été en mesure de séparer. Ces derniers sont alors déhalogénés à chaud à l'aide de zinc dans l'acide acétique pour donner la méthylbicyclocétone (*rac*)-66 avec un excellent rendement de 97 %.



3.3.2 Réaction d'aldolisation

Cette réaction est réalisée dans les mêmes conditions que précédemment, avec l'aldéhyde benzylé (S) (-)-105 à l'aide de chlorure de titane en tant qu'acide de Lewis.

Ainsi, l'éther d'énol silylé de la méthylbicyclocétone (*rac*)-66 est condensé avec l'aldéhyde (-)-105 en présence de chlorure de titane pour donner, comme avec la bicyclocétone (*rac*)-65 (cf. § 3.2.2.3 p.42), deux cétols diastéréomères **132a** et **132b** avec un rendement global de 74 %.



En ce qui concerne les configurations absolues des deux cétoles diastéréomères **132a** et **132b**, nous avons suivi le même raisonnement que pour la formation des cétoles (+)-**119a** et (-)-**119b**, issus de la bicyclocétone non méthylée (**rac**)-**65** : l'approche de l'aldéhyde (-)-**105** a lieu sur la face convexe du système bicyclique (**rac**)-**66**, et l'aldéhyde (-)-**105** adopte le modèle Cram-Chélaté (cf. § 3.2.2.4 p.44 pour les modèles).

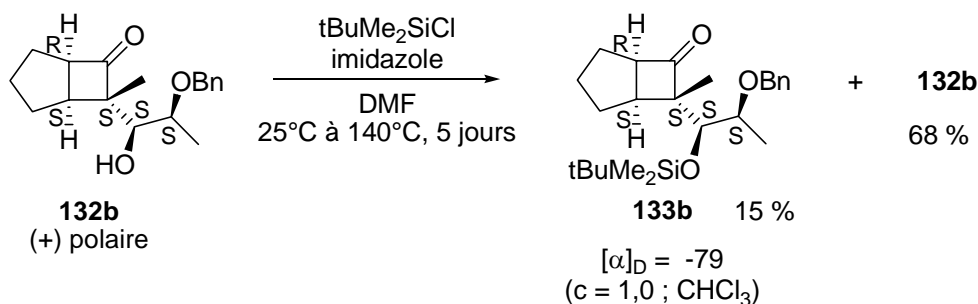
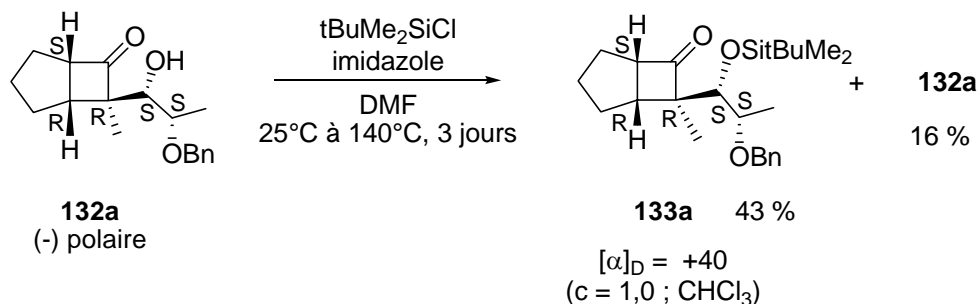
3.3.3 Synthèse des dicétones-1,4 nécessaires à la cyclisation intramoléculaire

Comme au départ de la bicyclocétone (**rac**)-**65**, nous allons étudier la réaction de cyclisation intramoléculaire de dicétones-1,4 protégées par différents groupements. Nous ne protégerons pas avec le groupement acétyle, pour éviter la réaction de rétroaldolisation, mais nous utiliserons deux groupements silylés et le groupement méthoxyéthoxyméthyle (MEM).

3.3.3.1 Protection du groupement hydroxyle

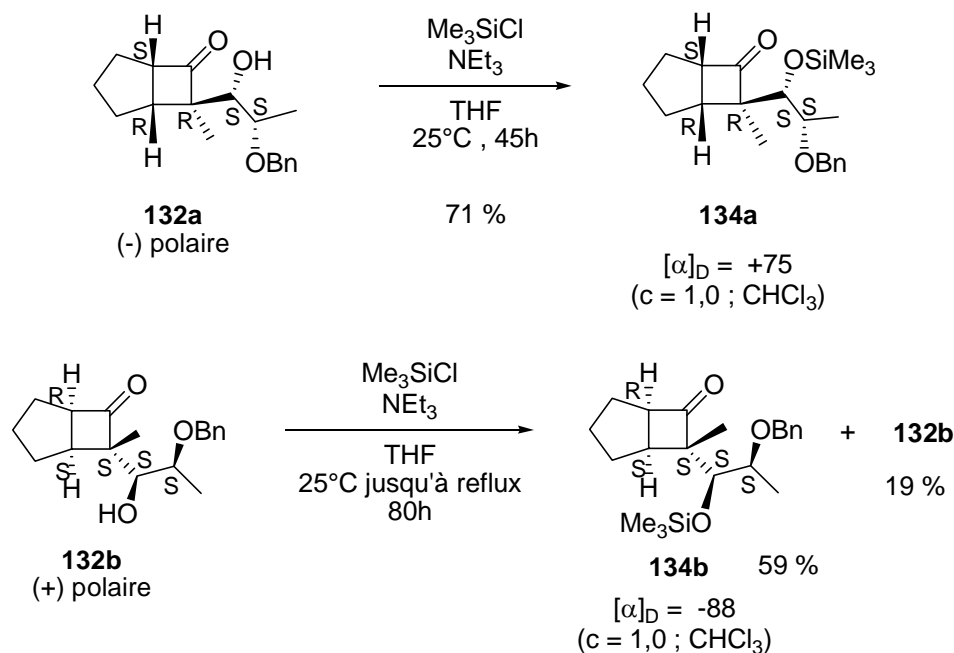
3.3.3.1.1 Protection sous forme d'éthers tert-butyldiméthylsilylés **133a** et **133b**

Les éthers silylés **133a** et **133b** sont obtenus par traitement des cétoles **132a** et **132b** avec le chlorure de tert-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole dans le diméthylformamide.



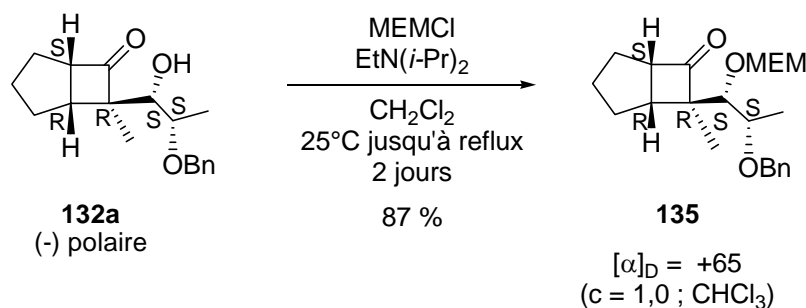
3.3.3.1.2 Protection sous forme d'éthers triméthylsilylés **134a** et **134b**

La protection du groupement hydroxyle s'effectue à l'aide du chlorure de triméthylsilyle en présence de triéthylamine dans le tétrahydrofurane. Les dérivés silylés **134a** et **134b** sont isolés avec des rendements respectifs de 71 % et 59 %.



3.3.3.1.3 Protection sous forme d'éther 135

Cette protection de la fonction hydroxyle à l'aide d'un groupement méthoxyéthoxyméthyle (MEM), a été effectuée uniquement sur le cétole (-) polaire **132a** en appliquant les conditions de Corey et ses collaborateurs [Corey 1976], par traitement avec le chlorure de 2-méthoxyéthoxyméthyle en présence de N,N-diisopropyléthylamine dans le chlorure de méthylène. Cette protection permet d'isoler, avec un très bon rendement de 87 %, la cétone **135**.

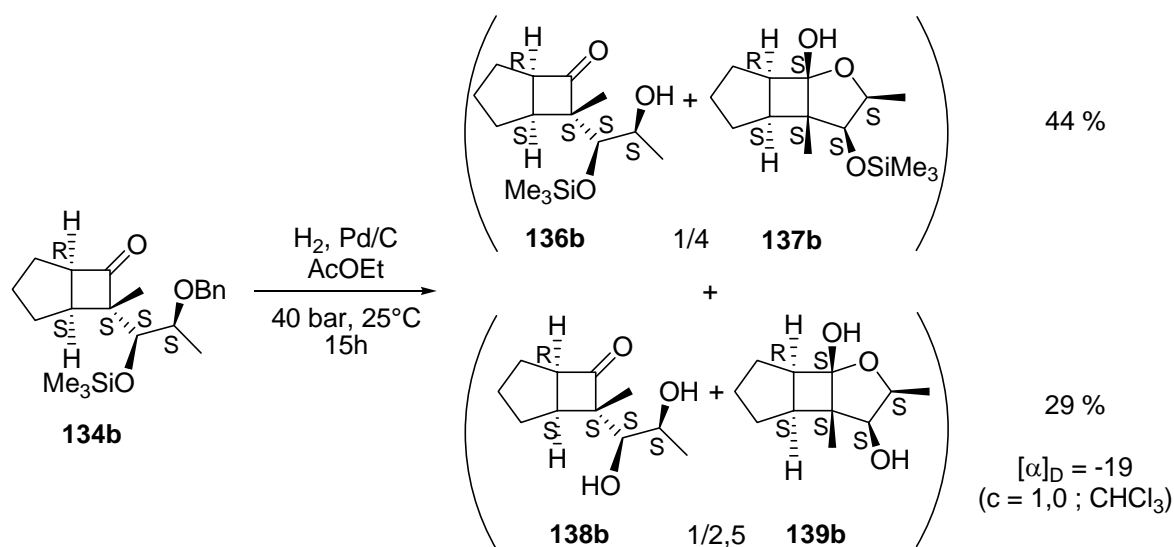


3.3.3.2 Déprotection du groupement benzyle

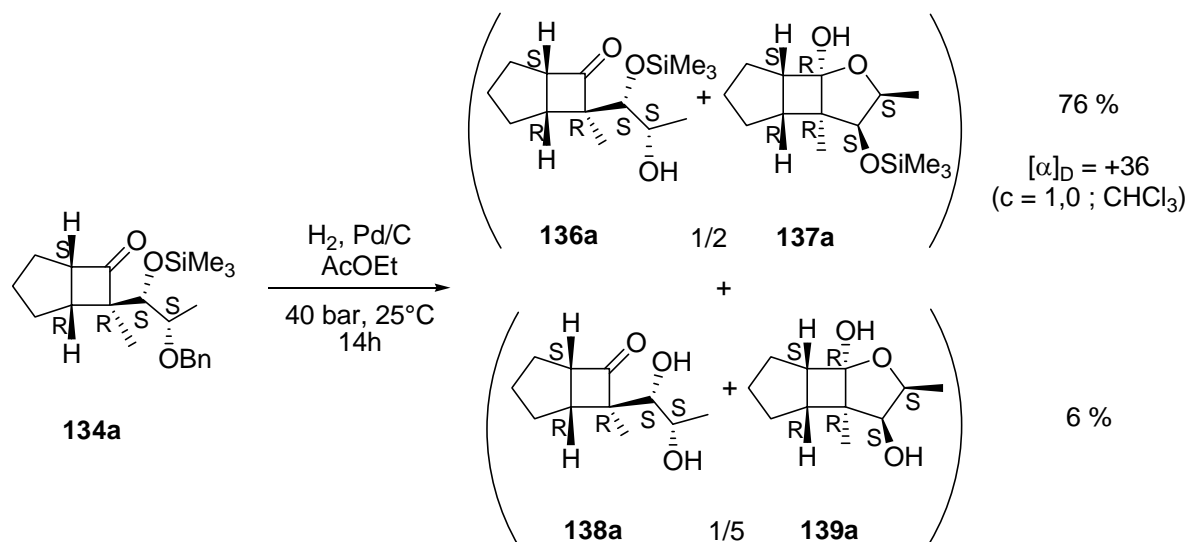
3.3.3.2.1 Déprotection des dérivés benzylés 134a et 134b

L'hydrogénolyse de **134b** effectuée en présence de palladium sur charbon dans l'acétate d'éthyle, sous une pression de 40 bar, à température ambiante et pendant 15 heures conduit au mélange de 4 produits séparables 2 à 2 : les dérivés silylés **136b** et **137b** (rapport : 1/4 ; rdt = 44 %) et les dérivés hydroxylés **138b** et **139b** (rapport : 1/2,5 ; rdt = 29 %). Il semblerait donc que nos conditions réactionnelles engendrent d'une part la formation des hémiacétals

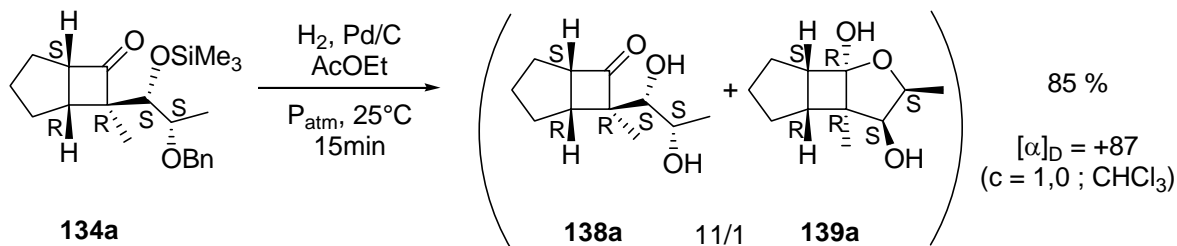
137b et **139b**, et d'autre part provoquent une réaction de déprotection des dérivés silylés **136b** et **137b**.



Nous avons observé le même type de réaction au départ du cétole **134a**, dans les mêmes conditions, ce qui nous a permis d'isoler un mélange des deux dérivés silylés **136a** et **137a** (rapport : 1/2 ; rdt = 76 %) et un mélange des deux dérivés hydroxylés **138a** et **139a** (rapport : 1/5 ; rdt = 6 %).

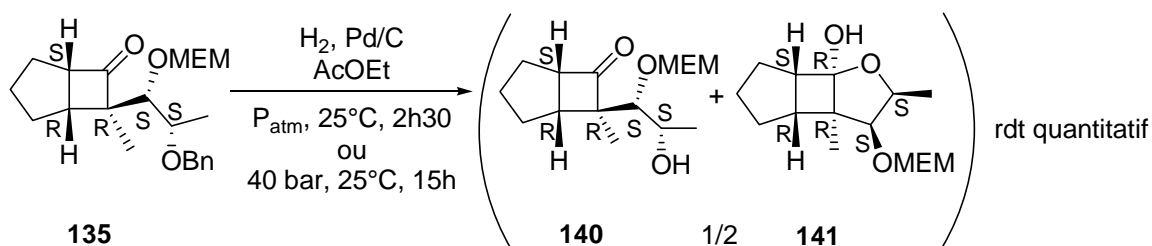


Nous avons également constaté qu'en effectuant l'hydrogénolyse du dérivé benzylé **134a** à pression atmosphérique, température ambiante et pendant seulement 15 minutes, seul le mélange des deux dérivés hydroxylés **138a** et **139a** est isolé (rapport : 11/1 ; rdt = 85 %).



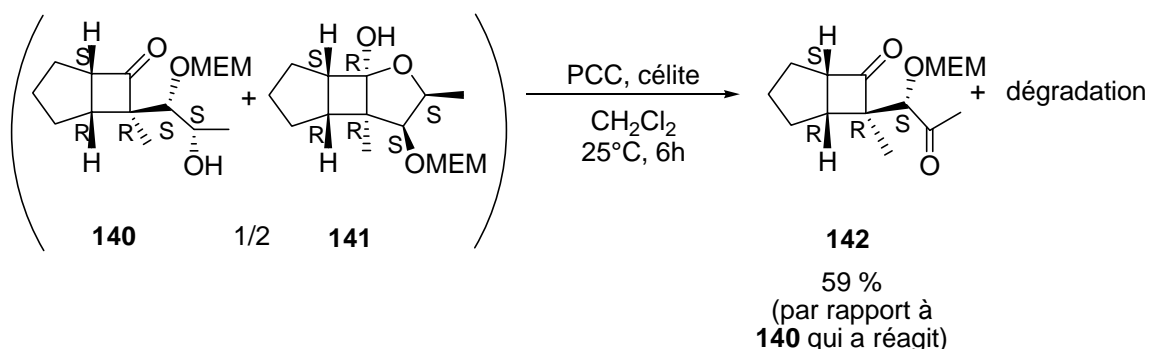
3.3.3.2 Déprotection du dérivé benzylé 135

L'hydrogénolyse du dérivé **135** en présence de palladium sur charbon, dans l'acétate d'éthyle, à température ambiante et pression atmosphérique, nous permet d'isoler un mélange du cétole **140** et du dérivé tricyclique **141** (rapport 1/2) où le groupement protecteur MEM reste en place. (Remarque : en effectuant la réaction à une pression de 40 bar, nous avons obtenu un résultat identique).



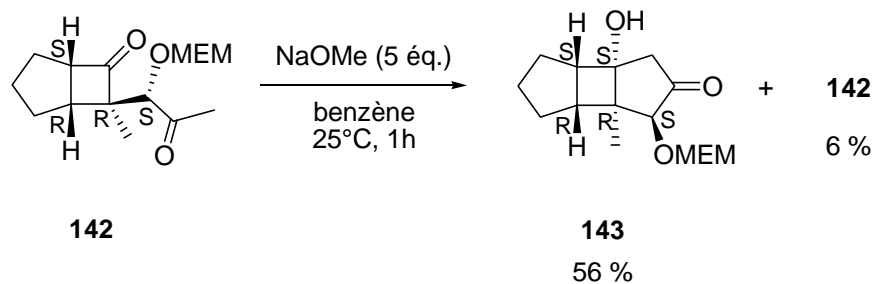
3.3.3.3 Oxydation du mélange 140/141 : obtention de la dicétone 142

Le traitement du mélange **140** et **141** par le chlorochromate de pyridinium dans le chlorure de méthylène nous a permis d'isoler la dicétone-1,4 **142** avec un rendement de 59 %.



3.3.4 Réaction de cyclisation intramoléculaire-1,5

Nous avons décidé de tester la réaction de cyclisation intramoléculaire avec le méthylate de sodium comme base. Ceci a permis de provoquer la cyclisation intramoléculaire voulue pour conduire au dérivé tricyclique énantiomériquement pur **143** isolé avec un rendement de 56 %.

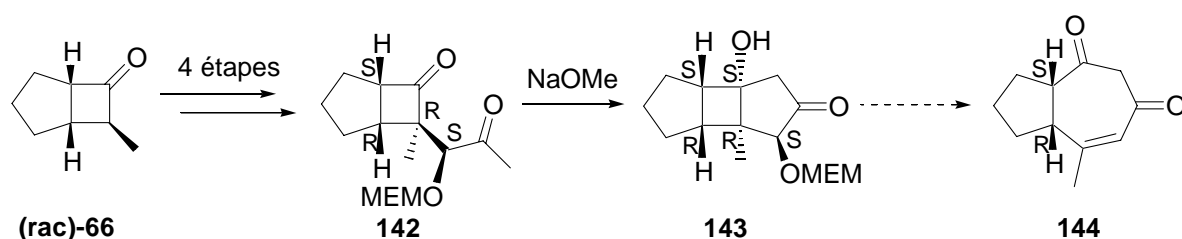


Bien entendu, à ce stade, la réaction tandem aldolisation-fragmentation de Grob ne peut avoir lieu étant donné la présence du groupement protecteur MEM.

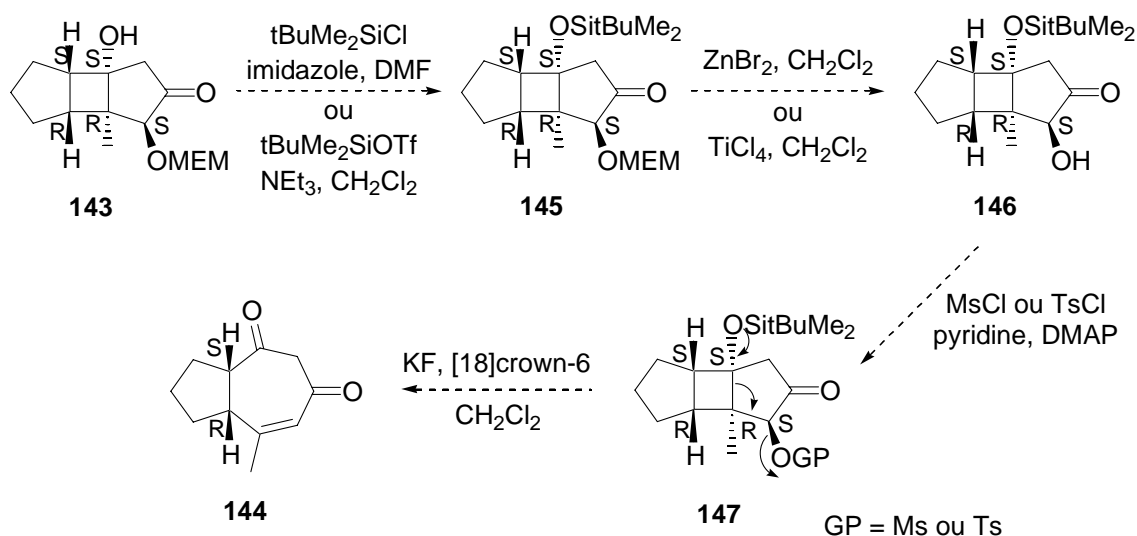
4 Conclusion et perspectives

Notre objectif, dans ce chapitre, était de réaliser une nouvelle méthodologie d'accès aux hydroazulènes.

Ces systèmes bicyclo[3.5.0]décaniques devaient être synthétisés en série énantiomériquement pure. Notre travail n'a pas abouti à ces systèmes, mais un précurseur direct de ces composés a été synthétisé. En effet, l'alcool tricyclique énantiomériquement pur **143**, précurseur potentiel de l'hydroazulène **144**, est obtenu en 5 étapes à partir de la bicyclo[3.2.0]heptanone (**rac**)-**66**.



Pour accéder à l'hydroazulène énantiomériquement pur **144** une possibilité consisterait à protéger la fonction hydroxyle de l'alcool tricyclique **143** par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle, à déprotéger le groupement MEM à l'aide de bromure de zinc ou de tétrachlorure de titane. La fonction hydroxyle du composé **146** serait ensuite activée à l'aide d'un groupement mésyle ou tosylo. La déprotection du groupement silylé, à l'aide de fluorure de potassium [Tietze 1980] devrait ensuite aboutir à l'hydroazulène **144**.



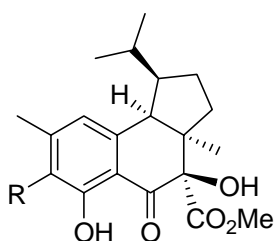
CHAPITRE III

Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

1 Introduction

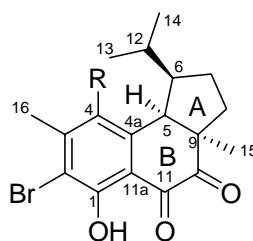
1.1 Isolement

Les Hamigérans appartiennent à une famille de métabolites bioactifs isolés par Wellington et ses collaborateurs [Wellington 2000] à partir d'une éponge marine, le *Hamigera tarangaensis* qui se trouve principalement au large des îles Hen et Chicken (Nouvelle Zélande). Huit produits (Hamigéran A **148**, débromohamigéran A **149**, Hamigéran B **150**, 4-bromohamigéran B **151**, Hamigéran C **152**, Hamigéran D **153**, Hamigéran E **154** et débromohamigéran E **155**) ont été isolés de l'éponge et chacun d'eux correspond à moins de 1% de la masse totale de l'éponge sèche. Le squelette de ces composés naturels est constitué d'un noyau aromatique condensé soit à un système bicyclo[4.3.0]nonanique (composés **148-151**), soit à un système bicyclo[5.3.0]décanique (composés **152** et **153**), soit encore relié à un cyclopentane polysubstitué (composés **154** et **155**).



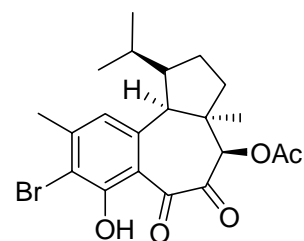
148 : R = Br, Hamigéran A

149 : R = H, Débromohamigéran A

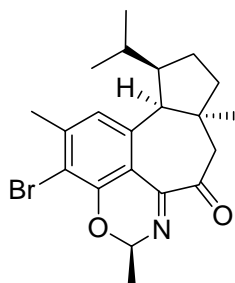


150 : R = H, Hamigéran B

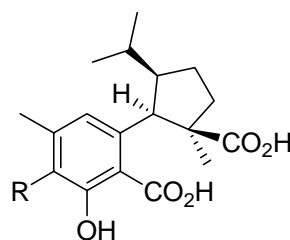
151 : R = Br, Bromohamigéran B



152 : Hamigéran C



153 : Hamigéran D



154 : R = Br, Hamigéran E

155 : R = H, Débromohamigéran E

1.2 Propriétés biologiques

Des études biologiques [Wellington 2000] ont montré que tous les Hamigérans et leurs dérivés **148-155** présentent une activité antitumorale *in vitro* notamment contre les cellules leucémiques P-388 avec une faible cytotoxicité. L'effet le plus remarquable concerne l'Hamigéran B **150**. En effet, celui-ci se révèle être un antiviral puissant contre les virus de l'Herpès et de la Poliomyélite (100 % d'inhibition) avec une cytotoxicité relativement faible.

1.3 Notre objectif

Au cours de ce travail, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au développement d'une voie de synthèse originale permettant d'accéder à l'Hamigéran B. Pour ce faire, nous avons voulu utiliser une méthodologie développée au Laboratoire, à savoir l'obtention de systèmes polycycliques polyfonctionnalisés au départ d' ω -cétoesters acétyléniques [Wendling 2001 ; Miesch 2001].

2 Synthèses précédentes de l'Hamigéran B

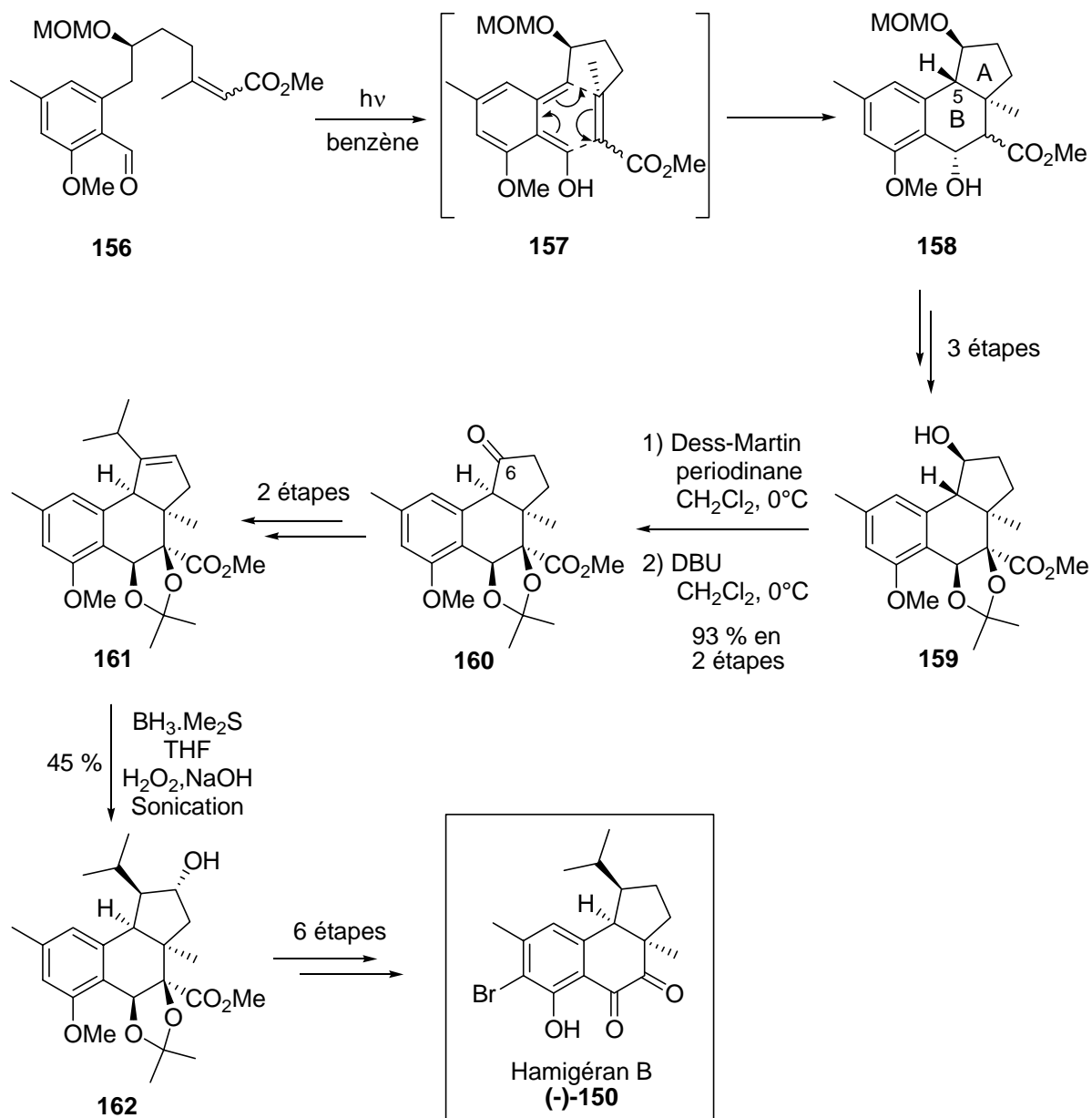
Nous allons tout d'abord présenter les différentes synthèses totales de l'Hamigéran B en nous focalisant sur trois points :

- la formation du système tricyclique ;
- la mise en place de la jonction de cycle *cis* entre les cycles A et B ;
- la mise en place du groupement isopropyle en position 6 possédant la bonne configuration (la numérotation utilisée pour l'Hamigéran B (cf. § 1.1 p.58) sera employée pour les différents précurseurs du produit naturel).

2.1 Synthèse réalisée par Nicolaou et coll.

[Nicolaou 2001 et 2004]

La synthèse de Nicolaou et ses collaborateurs est la première synthèse totale de l'Hamigéran B, réalisée en série optiquement active en 24 étapes avec un rendement global de 2 %. La mise en place du système tricyclique a été effectuée au départ du composé **156** énantiomériquement pur, par une réaction de photoénolisation suivie *in situ* d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. La chiralité du produit naturel est donc introduite dès l'étape de cyclisation. Cette réaction tandem conduit au système tricyclique **158** possédant une relation *trans* entre les deux cycles A et B (l'Hamigéran B possède une relation *cis* entre les deux cycles A et B). C'est pourquoi, après introduction de différents groupements fonctionnels conduisant au composé **159**, un réajustement stéréochimique de ce dernier a été effectué par oxydation suivie d'une réaction d'épimérisation pour conduire à la cétone **160**. Possédant la bonne stéréochimie de la jonction de cycle (*cis*), le groupement isopropyle est alors introduit en position 6 sur la face *exo*. Le groupement hydroxyle résultant est éliminé par déshydratation afin d'aboutir au composé **161**. L'hydroboration engendre la bonne stéréochimie du groupement isopropyle pour conduire à l'alcool **162**, précurseur de l'Hamigéran B (-)-**150**.



2.2 Synthèses réalisées par Clive et Wang

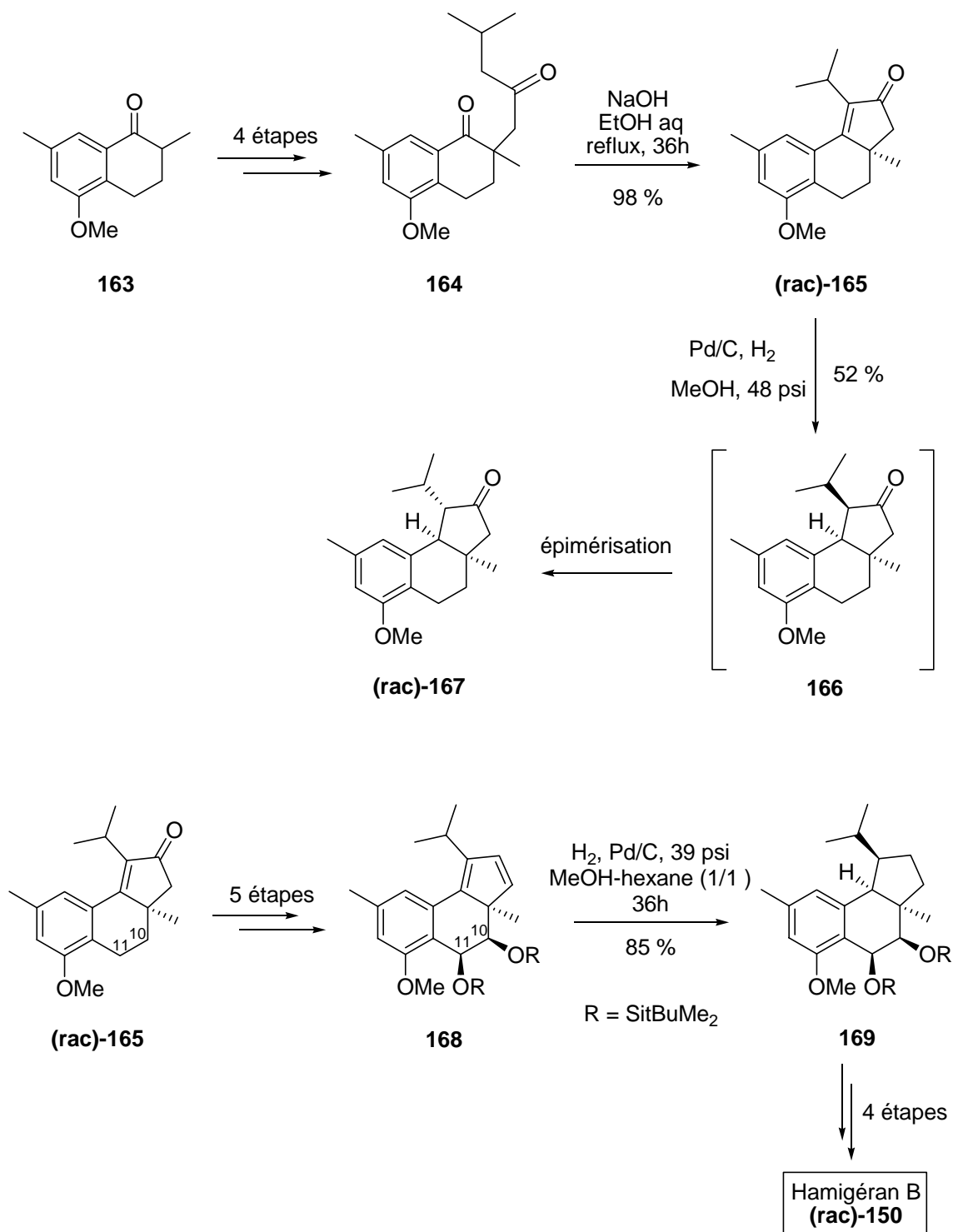
2.2.1 Synthèse en série racémique

[Clive 2003a et 2004]

Clive et ses collaborateurs ont effectué une synthèse totale de l'Hamigéran B en série racémique en 20 étapes, avec un rendement global de 7%. Le système tricyclique (**rac**)-**165** a été obtenu par une réaction de cyclisation intramoléculaire effectuée sur la dicétone-1,4 **164** obtenue au départ de la tétralone fonctionnalisée **163**.

A ce stade, les auteurs ont hydrogéné la diénone (**rac**)-**165** sous pression dans le méthanol en présence de Pd/C. Cependant, le produit (**rac**)-**167** majoritairement obtenu possède le groupement isopropyle dans la configuration inverse de celle présente dans le produit naturel. Selon les auteurs, le composé voulu **166** est sans doute généré initialement

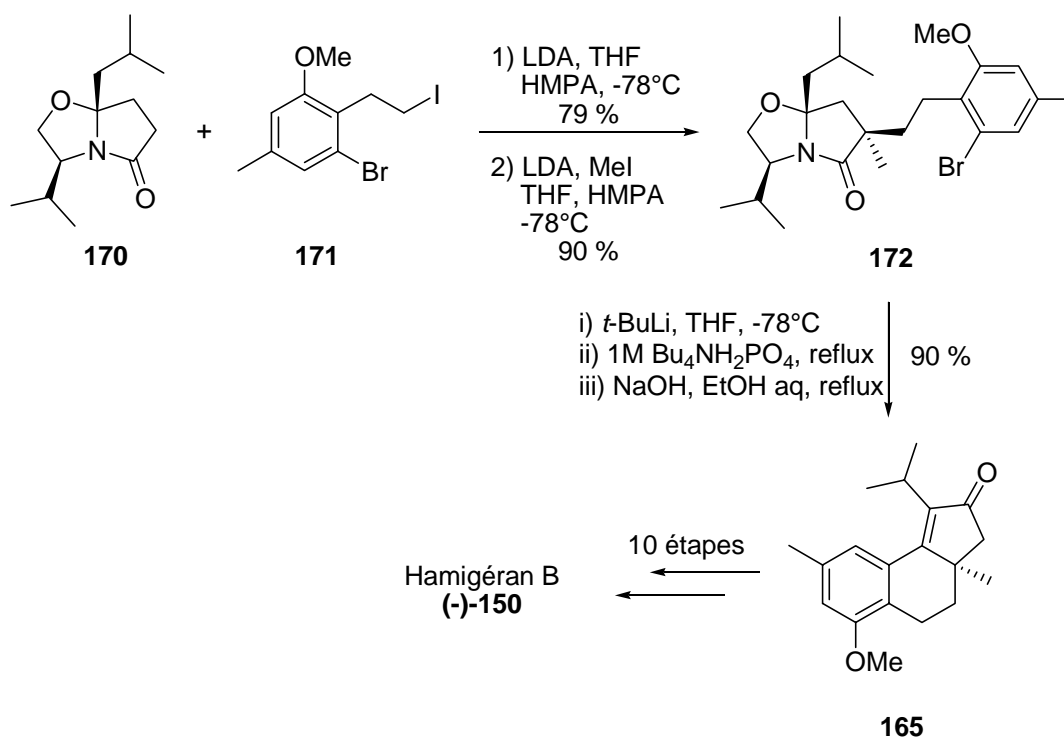
mais s'épimérise *in situ*. Pour résoudre ce problème, la face *endo* du composé **(rac)-165** a été rendue difficilement accessible par introduction d'un diol protégé par un groupement tertibutyldiméthylsilyle en position 10 et 11, de telle sorte que l'hydrogénation se fasse préférentiellement par la face *exo*. Effectivement, l'hydrogénation sous pression du diène **168** en présence de palladium sur charbon conduit stéréospécifiquement au dérivé tricyclique voulu **169** précurseur de l'Hamigéran B **(rac)-150**.



2.2.2 Synthèse en série optiquement pure

[Clive 2003b et 2004]

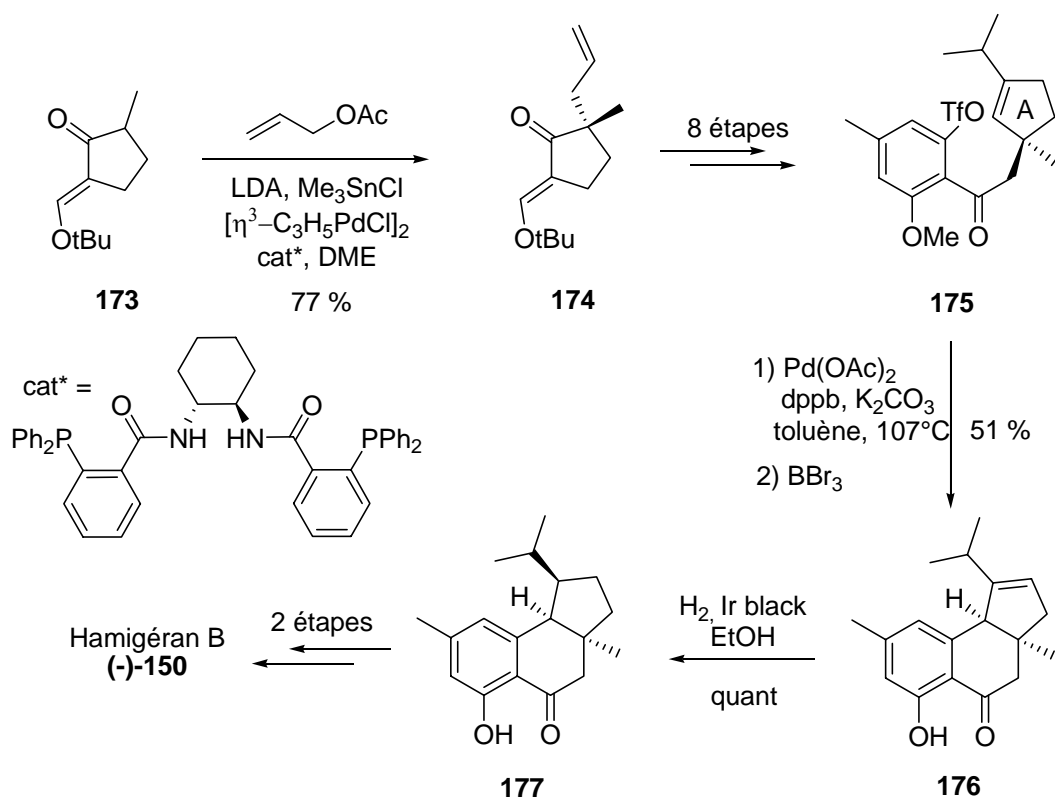
La synthèse décrite ci dessus a été réalisée en série optiquement active en 13 étapes, avec un rendement global de 11 %. Ainsi, la synthèse de l'énone **165** énantiomériquement pure a été effectuée au départ du dérivé halogéné **172** obtenu selon la méthodologie décrite par Meyers et ses collaborateurs [Meyers 1993 et 1995] qui consiste à faire réagir le dérivé aromatique **171** avec le lactame **170**.



2.3 Synthèse réalisée par Trost et coll.

[Trost 2004]

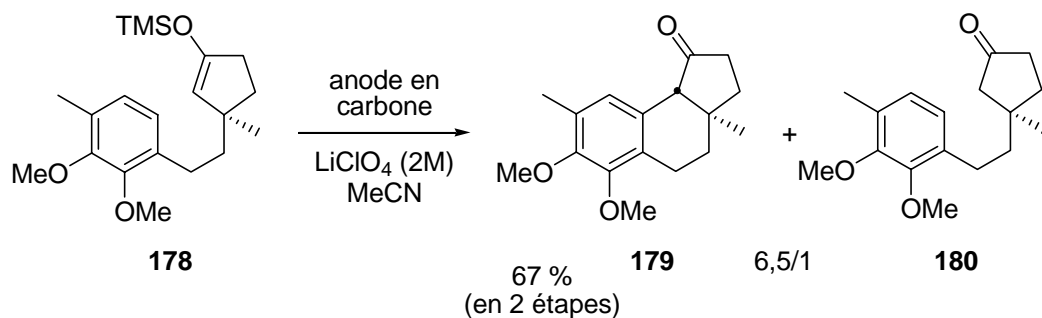
Trost et ses collaborateurs ont synthétisé l'Hamigéran B en série optiquement active en 14 étapes avec un rendement global de 13 %. Cette synthèse débute par une allylation asymétrique de la cyclopentanone **173**. L'allylcyclopentanone **174** résultant est ensuite transformée en triflate **175**. Ce dernier subit une cyclisation intramolécule de Heck, puis une déméthylation pour conduire au dérivé tricyclique **176**. L'hydrogénation de la double liaison trisubstituée a posé beaucoup de problèmes et a finalement été réalisée en présence d'iridium black pour conduire stéréospécifiquement au composé tricyclique **177** précurseur direct de l'Hamigéran B (-)-**150**.



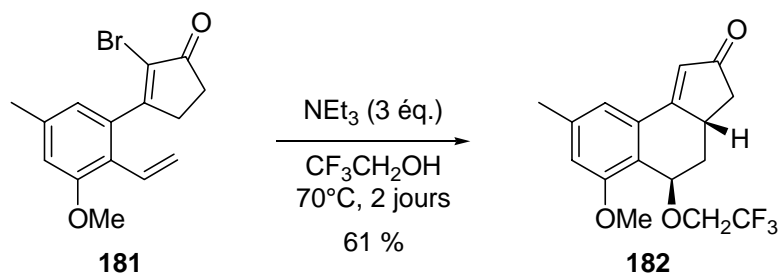
2.4 Synthèses d'intermédiaires

Plus récemment, différentes équipes ont synthétisé différents précurseurs potentiels de l'Hamigéran B.

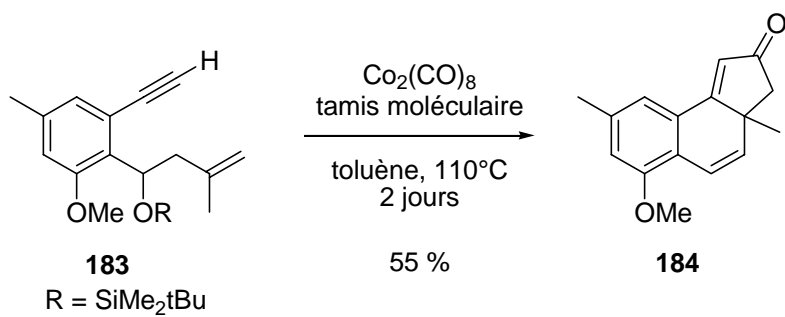
En 2005, Wright et ses collaborateurs ont cyclisé, de façon intramoléculaire, un arène et un éther d'énol silylé par électro-oxydation [Wright 2005]. Cette réaction, au départ du composé **178**, permet d'accéder à la cétone tricyclique **179**.



En 2006, Harmata et ses collaborateurs ont basé leur cyclisation sur une réaction électrocyclique [Harmata 2006]. Ainsi, le dérivé bromé **181** conduit, par cette méthode, à l'énone tricyclique **182**.



Enfin, Lovely et ses collaborateurs en 2007 [Lovely 2007] et Castells et ses collaborateurs en 2008 [Castells 2008] ont construit le tricycle par une réaction intramoléculaire de Pauson-Khand. La diénone **184** est ainsi synthétisée à partir du dérivé silylé **183**.

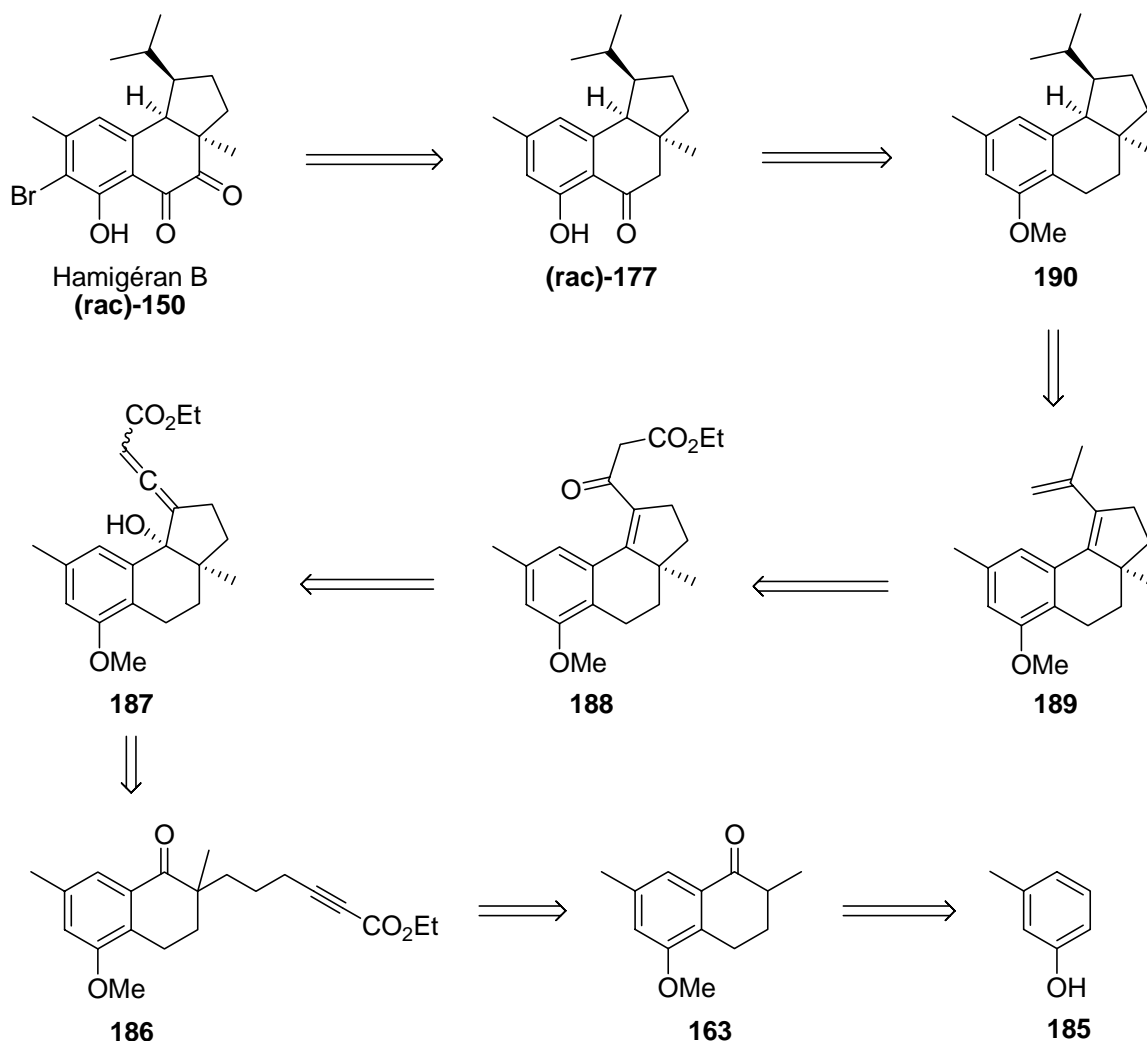


[Castells 2008]

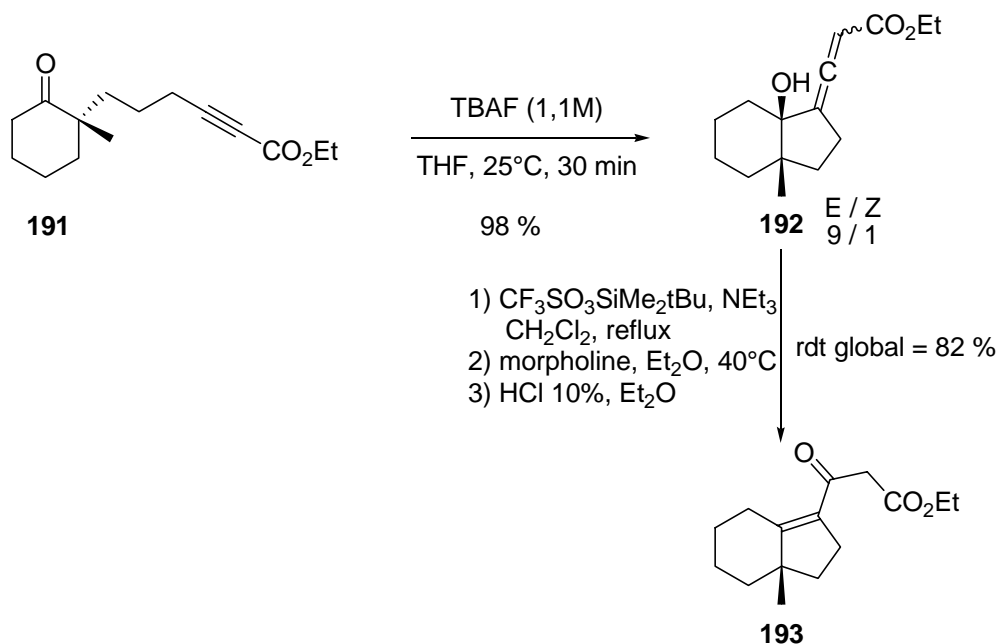
3 Stratégie de synthèse

Pour accéder à l'Hamigéran B en série racémique (**rac**)-**150**, nous nous sommes fixés comme objectif la synthèse du dérivé tricyclique (**rac**)-**177**. En effet, Trost et ses collaborateurs [Trost 2004] avaient montré que ce composé pouvait être transformé en deux étapes (oxydation – bromation) en Hamigéran B. Pour ce faire, nous nous sommes proposés d'étudier le schéma rétrosynthétique suivant :

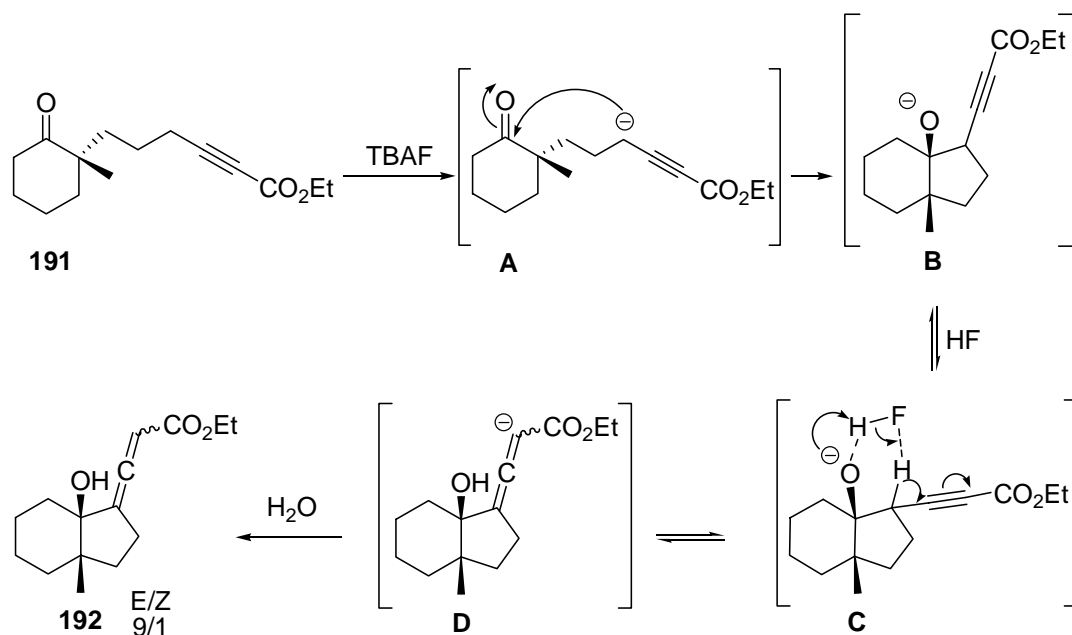
Le cétole tricyclique (**rac**)-**177** pourrait résulter d'une oxydation, suivie d'une réaction de déméthylation du tricyclic **190**, lui-même pouvant provenir de l'hydrogénation du diène tricyclique **189**. Ce dernier pourrait être synthétisé à partir du β -cétoester **188** par une réaction de décarboxylation, suivie d'une réaction de Wittig. Selon une méthode développée au Laboratoire, ce β -cétoester pourrait résulter de l'allène tricyclique **187**, lui-même accessible au départ de l' ω -cétoester acétylénique **186**. Ce dernier pourrait être obtenu par alkylation, suivie d'estérification de la tétralone fonctionnalisée **163**, elle-même obtenue à partir du m-crésol **185**, selon une méthode développée par Clive et Wang [Clive 2003a].



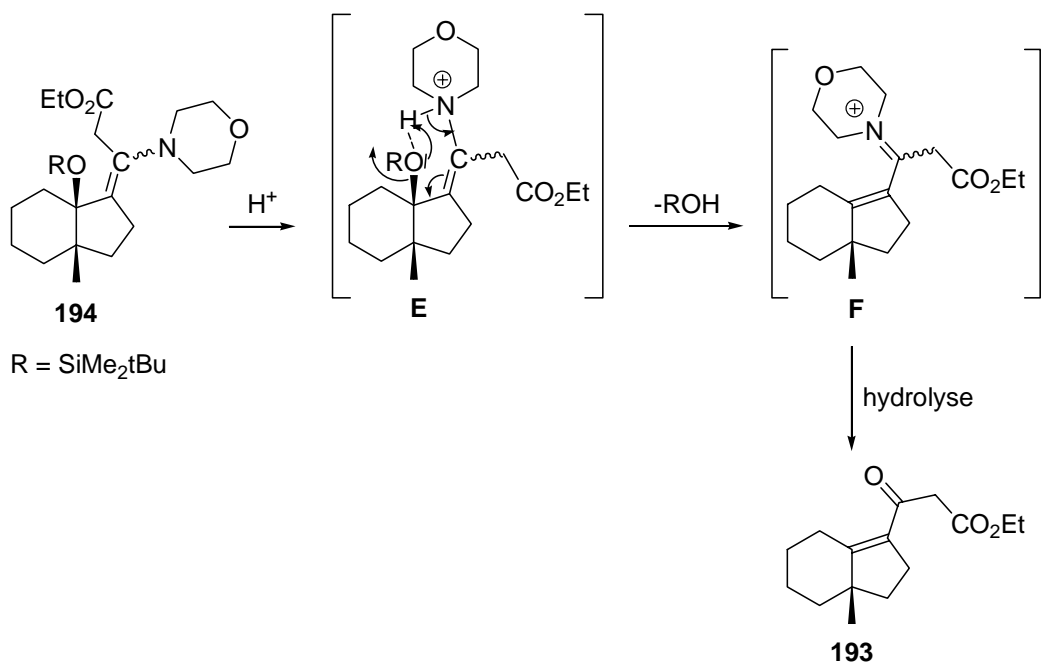
Les étapes clés de ce schéma rétrosynthétique, à savoir les réactions **186** → **187** → **188**, reposent sur des méthodologies développées précédemment au Laboratoire. En effet, A. Klein a montré que l'addition de fluorure de tétra-*n*-butylammonium sur l' ω -cétoester acétylénique **191** conduit quantitativement à l'ester allénique **192**. D'autre part, A. Klein a également montré que, après protection du groupement hydroxyle du composé **192** en éther silylé, l'addition de morpholine, suivie d'une hydrolyse acide de l'énamine ainsi obtenue, conduisait au β -cétoester α,β -insaturé **193** [Klein 2005 ; Miesch 2005].



Pour expliquer la formation du dérivé allénique **192**, le mécanisme suivant a été proposé : le fluorure de tétra-*n*-butylammonium, qui joue le rôle de base [Clark 1980], arrache le proton propargylique de l' ω -cétoester acétylénique **191**, ce qui permet la formation du carbanion **A**. Celui-ci évolue par addition intramoléculaire sur le groupement carbonyle pour donner l'alcoolate **B**, qui évolue en carbanion **D** sous l'effet du HF formé. Enfin, l'hydrolyse de **D** conduit aux dérivés alléniques **192** sous forme d'un mélange de deux diastéréomères dans un rapport 9/1.



En ce qui concerne la formation du β -cétoester **193**, le mécanisme suivant a été proposé : la protonation de l'atome d'azote de l'énamine **194** conduit à l'intermédiaire **E**, qui évolue comme indiqué ci-dessous pour former l'iminium **F**. L'hydrolyse de ce dernier conduit au β -cétoester α,β -insaturé **193**.



4 Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

Avant d'effectuer la synthèse totale de l'Hamigéran B, nous avons effectué des études modèles, tout d'abord au départ de la tétralone, puis au départ de la 2-méthyl-1-tétralone. Ceci nous permettra de mettre au point les différentes étapes de la synthèse.

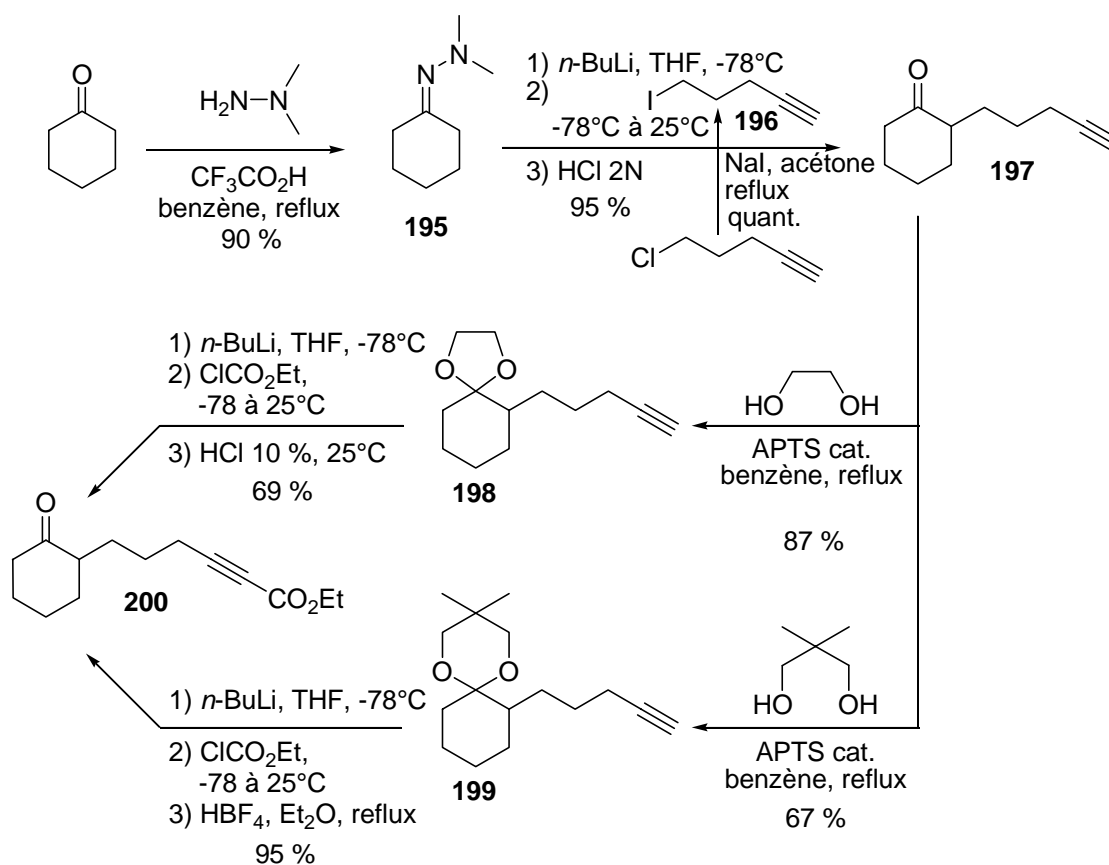
4.1 Etude modèle au départ de la tétralone

4.1.1 Synthèse de l' ω -cétoester acétylénique 205

4.1.1.1 Rappel des travaux effectués par A. Klein

[Klein 2005 ; Miesch 2005]

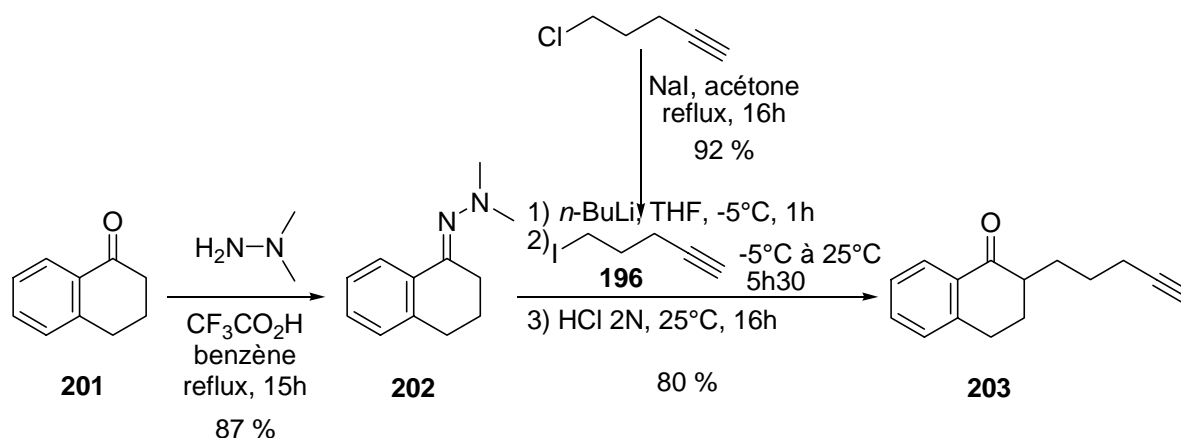
L'hydrazone **195** est obtenue par traitement de la cyclohexanone avec la N,N-diméthylhydrazine en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique dans le benzène à reflux. L'addition de *n*-butyllithium suivie de l'addition de 5-iodo-1-pentyne **196** [Oehlschlager 1995] conduit au dérivé acétylénique **197** après hydrolyse en milieu acide de l'hydrazone. Après protection du groupement carbonyle résultant (soit à l'aide d'éthylène glycol, soit de 2,2-diméthylpropane-1,3-diol), formation de l'acétylure à l'aide de *n*-butyllithium et addition de chloroformiate d'éthyle [Hirao 1983], l' ω -cétoester acétylénique **200** est obtenu avec un rendement global allant de 51 à 54 %.



4.1.1.2 Obtention de la tétralone alkylée 203

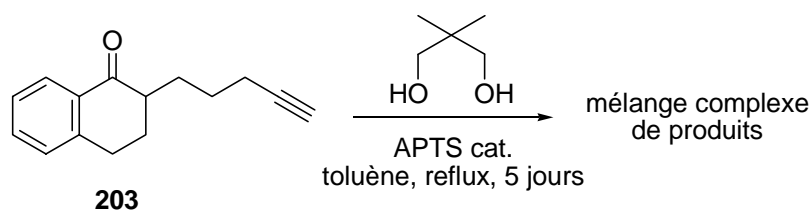
Afin de synthétiser la tétralone alkylée **203**, nous avons utilisé la suite de réactions qui avait permis l'obtention de l' ω -cétoester **200** dérivant de la cyclohexanone (cf. ci-dessus § 4.1.1.1).

L'hydrazone **202** est obtenue par addition de la N,N-diméthylhydrazine sur la 1-tétralone **201**, en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique dans le benzène à reflux avec un rendement de 87 %. Celle-ci est ensuite traitée par du *n*-butyllithium, et le carbanion ainsi formé est piégé par le 5-iodo-1-pentyne **196**, obtenu à partir du dérivé chloré commercial, pour donner, après hydrolyse acide, la tétralone alkylée **203** avec un rendement de 80 %.



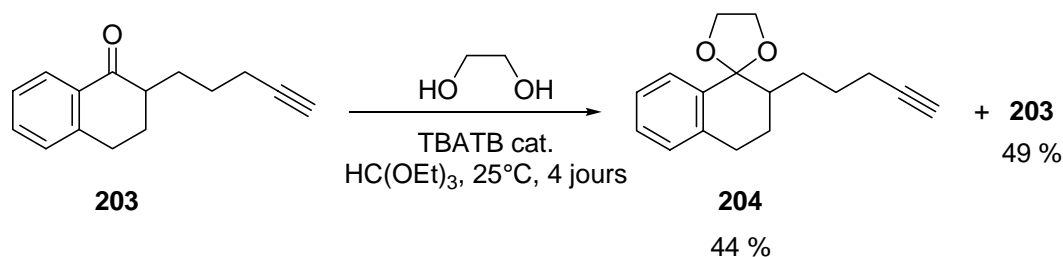
4.1.1.3 Protection de la tétralone alkylée 203

Nous avons voulu protéger la tétralone alkylée **203** à l'aide de 2,2-diméthylpropane-1,3-diol, en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique, dans le toluène à reflux. Cependant, dans ces conditions, nous récupérons un mélange complexe de produits.



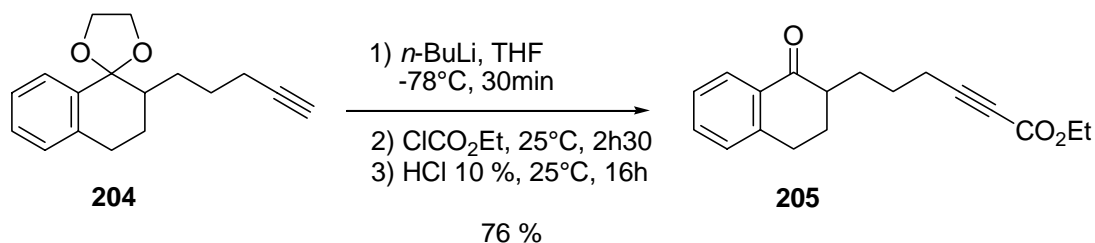
En utilisant les conditions mises au point par Patel et coll. [Patel 2002], à savoir traitement de la tétralone alkylée **203** par l'éthylène glycol (qui joue également le rôle du solvant) en présence de tribromure de tétrabutylammonium (TBATB) en quantité catalytique et d'orthoformiate d'éthyle, nous avons isolé l'acétal voulu **204** avec un rendement de 44 % accompagné de 49 % de produit de départ.

Ce rendement n'a pas pu être augmenté, malgré les modifications des conditions réactionnelles (température, durée de réaction, nombre d'équivalents de chaque réactif).



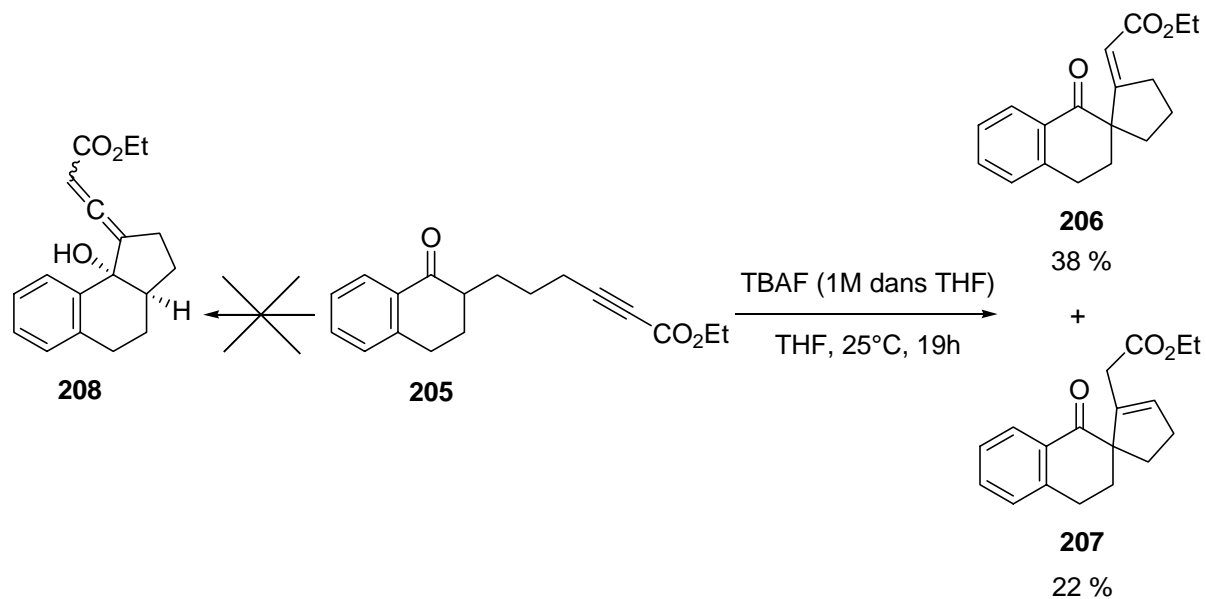
4.1.1.4 Estérification suivie de déprotection de l'alcyne 204

L' ω -cétoester acétylénique **205** est obtenu avec un rendement de 76 % à partir de l'alcyne **204** par traitement par le *n*-butyllithium et le chloroformiate d'éthyle dans le tétrahydrofurane, puis hydrolyse acide.

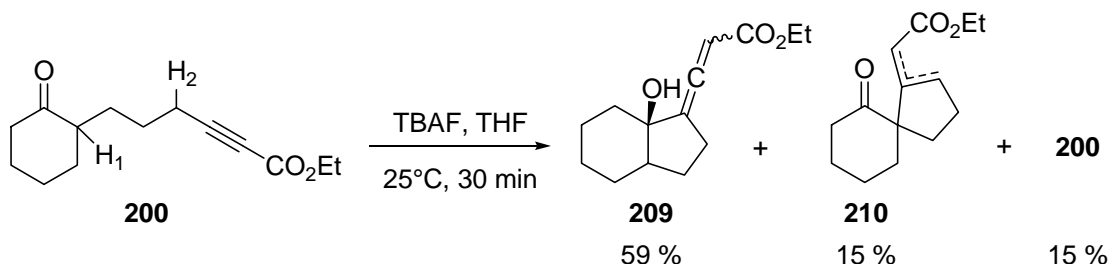


4.1.2 Cyclisation de l' ω -cétoester acétylénique 205

Par traitement de l' ω -cétoester acétylénique **205** avec le fluorure de tétra-*n*-butylammonium dans le tétrahydrofurane, nous isolons exclusivement deux dérivés spiraniques isomères **206** et **207** avec des rendements respectifs de 38 % et 22 %, mais aucune trace du tricycle allénique **208** attendu.

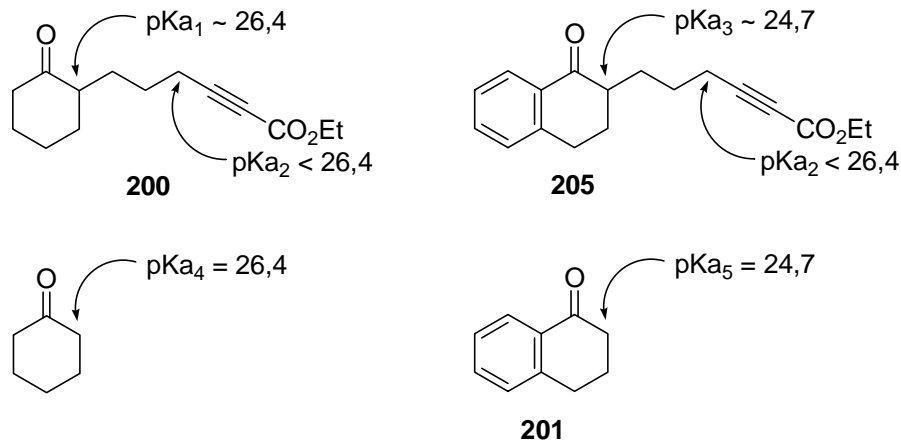


Rappelons toutefois que A. Klein, au Laboratoire, a montré que le traitement de l' ω -cétoester acétylénique **200** à l'aide de fluorure de tétrabutylammonium avait majoritairement conduit à l'alcool allénique **209** accompagné des dérivés spiraniques **210** [Klein 2005].



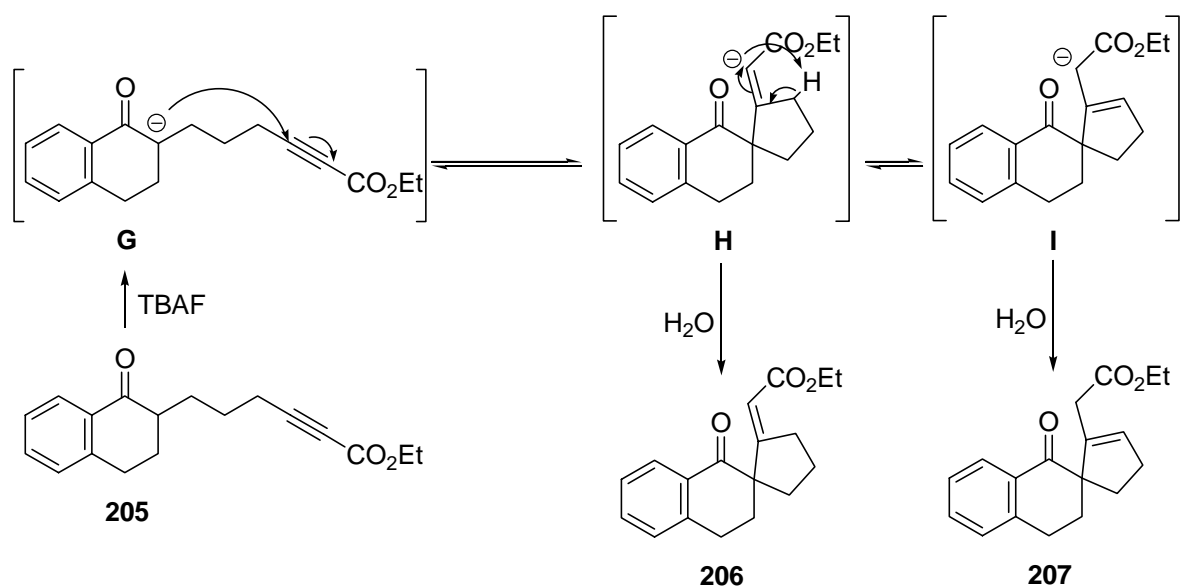
Ce résultat semble indiquer que le pKa du proton propargylique H₂ (pKa₂) est plus faible mais proche de celui du proton H₁ (pKa₁) situé en α du groupement carbonyle (pKa₂ < pKa₁).

D'autre part, en comparant les pKa des protons situés en α des groupements carbonyles de la cyclohexanone et de la tétralone **201** [Silva Jr. 2007], nous pouvons constater une différence de presque 2 unités (pKa₄ (cyclohexanone) = 26,4 et pKa₅ (tétralone) = 24,7). Ceci indique donc que le proton situé en α du groupement carbonyle de la tétralone est plus acide que celui de la cyclohexanone.



Par conséquent, si nous considérons que pKa₁ \approx pKa₄ et que pKa₃ \approx pKa₅, nous pouvons en déduire que pKa₃ < pKa₂. Le proton situé en α du groupement carbonyle de notre ω -cétoester acétylénique **205** est donc plus acide que le proton propargylique.

La base, dans notre cas le TBAF, arracherait donc préférentiellement le proton situé en α du groupement carbonyle de la tétralone alkylée **205**. Par conséquent, il y aura formation exclusive des dérivés spiraniques **206** et **207**, et c'est bien ce que nous observons.



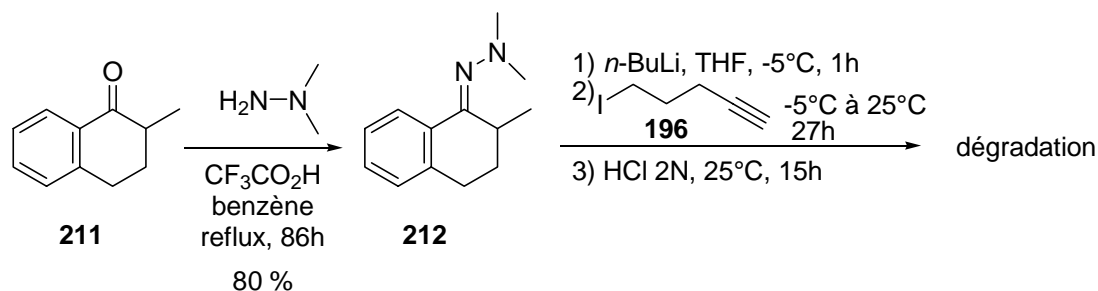
4.1.3 Conclusion

L'addition de fluorure de tétra-*n*-butylammonium sur l' ω -cétoester acétylénique **205** conduit exclusivement à la formation des dérivés spiraniques **206** et **207**. Afin d'éviter la formation de ces derniers, nous avons introduit un centre quaternaire stéréogénique en α du groupement carbonyle. C'est pourquoi notre deuxième étude modèle a été effectuée au départ de la 2-méthyl-1-tétralone.

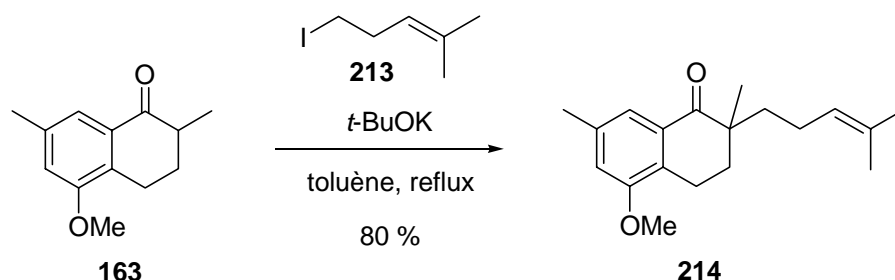
4.2 Etude modèle au départ de la 2-méthyl-1-tétralone **211**

4.2.1 Alkylation de la 2-méthyl-1-tétralone **211**

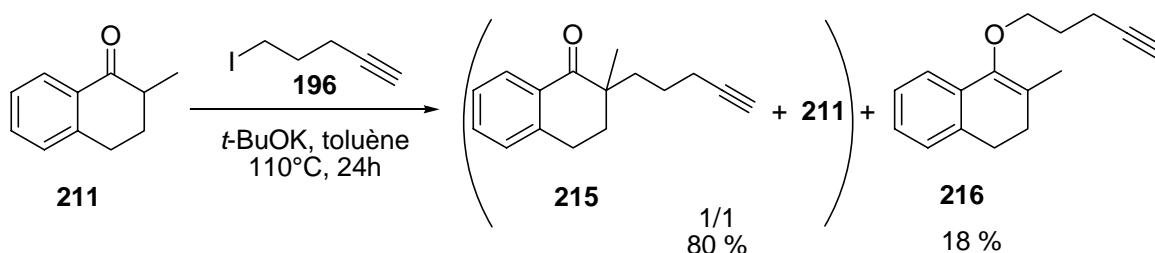
Dans un premier temps, nous avons voulu utiliser la méthode d'alkylation décrite précédemment, à savoir l'alkylation de la N,N-diméthylhydrazone dérivant de la tétralone **211**. Cependant, nous n'avons pas été en mesure d'isoler le produit d'alkylation voulu **215**. En effet, après formation de l'hydrazone **212** dérivant de la 2-méthyltétralone **211**, l'alkylation à l'aide de *n*-butyllithium et de 5-iodo-1-pentyne **196**, ne provoque que de la dégradation.



Pour pallier à ce problème, nous avons fait appel à la méthodologie développée par Clive et Wang, qui consiste à effectuer l'alkylation de la tétralone fonctionnalisée **163** à l'aide du dérivé iodé **213** en présence de tertibutanolate de potassium comme base, dans le toluène à reflux [Clive 2004]. Ils isolaient ainsi la tétralone alkylée **214** avec un rendement de 80 %.



En appliquant ces mêmes conditions réactionnelles à la 2-méthyltétralone **211**, et en utilisant le 5-iodo-1-pentyne **196** comme agent alkylant, nous isolons un mélange, non séparable par chromatographie sur colonne de silice, de la tétralone alkylée **215** et de la 2-méthyltétralone **211** de départ (80 % ; 1/1), accompagné du produit de *O*-alkylation **216** (18 %).



Afin d'augmenter le rendement de cette réaction, nous l'avons effectuée sous activation par les micro-ondes.

Les différents résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Solvant	196 (nb d'éq.)	<i>t</i> -BuOK (nb d'éq.)	Conditions	215 (η %)	211 (η %)	216 (η %)
toluène	3	3	110°C, 24h	40	40	18
1,2-dichlorobenzène	3	3	Micro-ondes, 400 W 150°C, 6min	45	45	10
DMF	3	3	140°C, 48h	43	43	5
DMF	2	2	Micro-ondes, 400 W 150°C, 3min	64	17	6

Au regard de ces résultats, il apparaît que les meilleurs rendements sont obtenus en utilisant l'activation par les micro-ondes. De plus, il faut noter que le temps de réaction est extrêmement faible : 6 ou 3 minutes, comparé à 24 ou 48 heures de chauffage "classique".

Il faut ensuite noter que le solvant le mieux adapté est le N,N-diméthylformamide. En effet, la tétralone alkylée **215** est obtenue avec un rendement de 64 % contre 45 % avec le 1,2-dichlorobenzène.

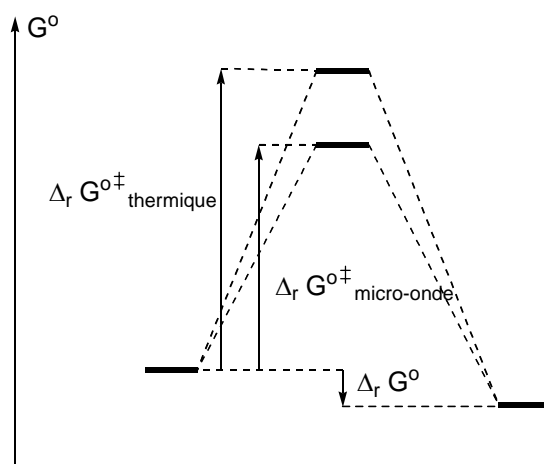
Remarques sur les effets du micro-ondes [Loupy 2006 ; Soufiaoui 2001]

Les effets des micro-ondes peuvent être attribués à une combinaison de deux contributions :

- les effets thermiques, résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique ;
- les effets spécifiques des ondes, d'origine électrostatique. Il s'agit d'une interaction dipôle-dipôle entre les molécules polaires et le champ électrique.

Ces effets sont dépendants des conditions réactionnelles. Lorsque le solvant utilisé est polaire (DMF), l'interaction principale a lieu entre les micro-ondes et le solvant, et un transfert d'énergie se produit entre les molécules du solvant et les réactifs. Par contre, lorsque le solvant est apolaire (toluène), le contraire se produit, avec transfert d'énergie des réactifs (s'ils sont polaires) vers le solvant.

De plus, sous irradiation, les molécules polaires vont s'aligner dans la direction du champ électrique, entraînant une diminution de l'entropie initiale (création d'un ordre moléculaire), provoquant une accélération de la vitesse de réaction. Ces effets sont également dépendants du mécanisme réactionnel. En effet, l'apparition de charges dans l'état de transition entraîne une stabilisation sous irradiation micro-onde. Ainsi, un effet direct sur la cinétique a lieu par la diminution de l'énergie d'activation ($\Delta_r G^{0\ddagger}$), ce qui entraîne l'accélération de la réaction et c'est bien ce que nous observons.

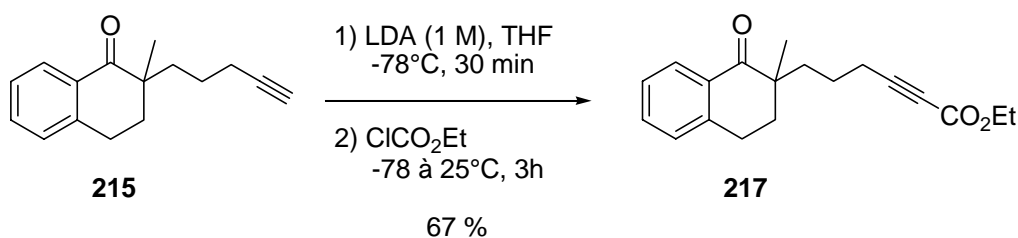


Comparaison des énergies d'activation entre une réaction thermique et une réaction sous activation aux micro-ondes.

4.2.2 Estérification de la tétralone alkylée **215**

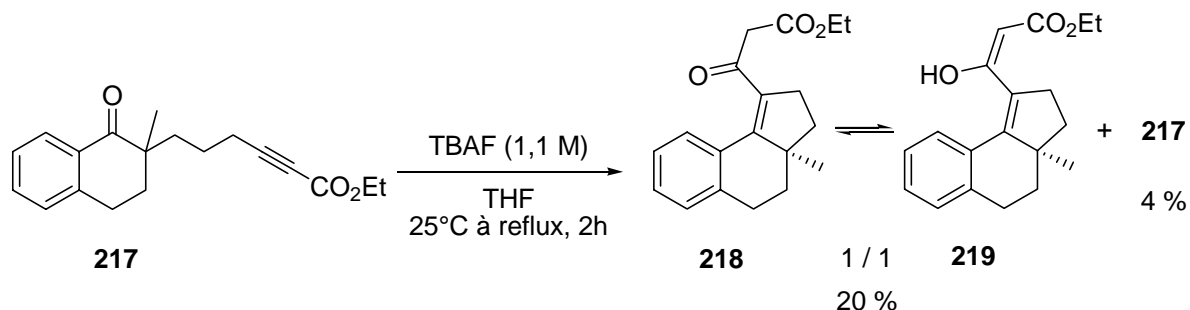
Le traitement de la tétralone **215** par du N,N-diisopropylamide de lithium à -78°C dans le tétrahydrofurane conduit, après addition de chloroformiate d'éthyle, à l' ω -cétoester acétylénique **217** voulu, isolé avec un rendement de 67 %.

Afin que cette réaction d'estérification se déroule dans de bonnes conditions, il est impératif de distiller sous pression réduite le produit **215** avant utilisation. En effet, nous avons constaté que le produit estérifié **217** n'était pas généré si cette purification n'était pas effectuée.

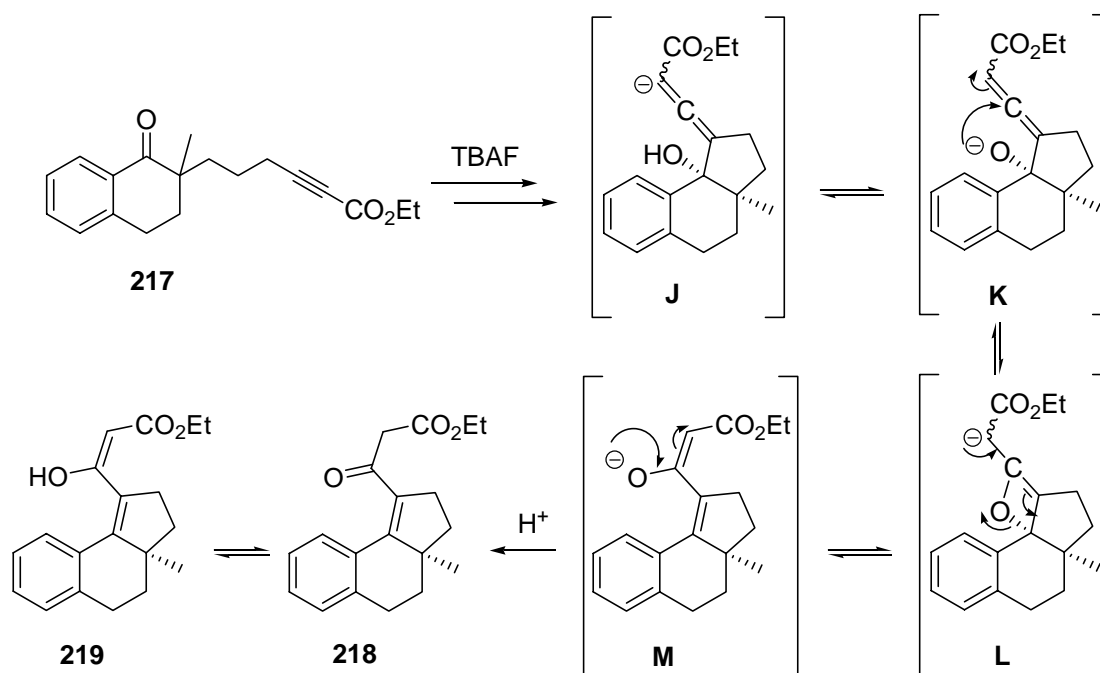


4.2.3 Réaction de l' ω -cétoester acétylénique **217** avec le TBAF

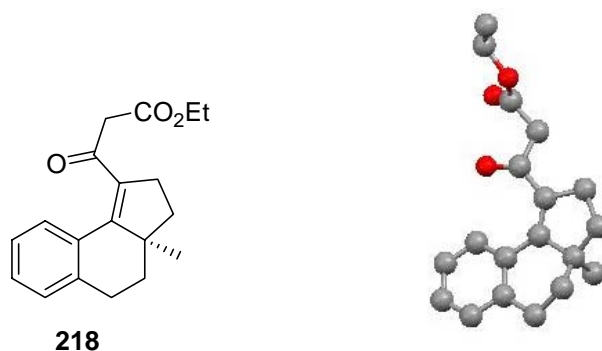
L'addition d'une solution de fluorure de tétra-*n*-butylammonium dans le tétrahydrofurane sur l' ω -cétoester acétylénique **217** conduit directement au β -cétoester **218** voulu (mélange cétone/énol : 1/1 déterminé par RMN) avec un rendement de 20 %.



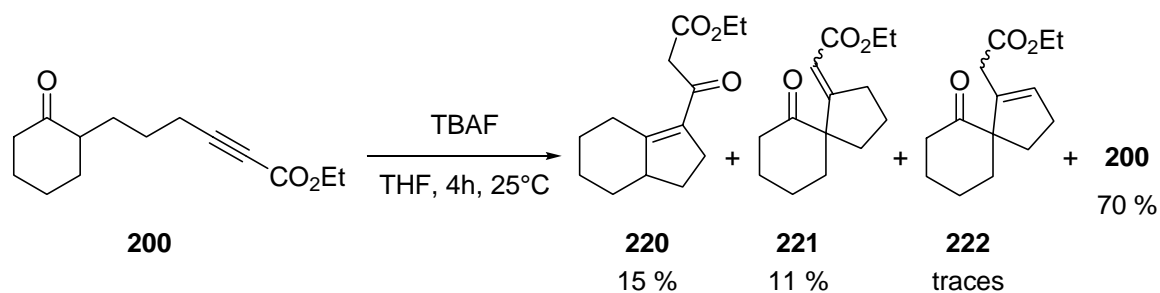
Pour expliquer la formation de ce composé, nous proposons le mécanisme suivant : le carbanion **J** se forme (cf. mécanisme p.69) et évolue par prototropie vers l'alcoolate **K**. Une addition intramoléculaire de ce dernier sur le carbone central de l'allène électrophile conduit au carbanion **L** (un oxétène très tendu) qui évolue par ouverture de cycle pour conduire finalement, après hydrolyse, au β -cétoester.



Une recristallisation de ce β-cétoester **218** dans l'hexane a permis d'obtenir des monocristaux pouvant être analysés par diffraction des rayons X, ce qui permet de confirmer la structure tricyclique de ce composé.



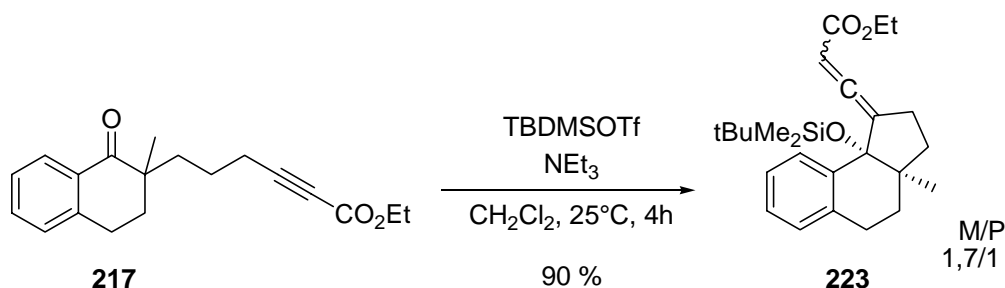
Ce résultat est en accord avec celui obtenu précédemment au Laboratoire par A. Klein, qui avait montré que l'addition de fluorure de tétra-*n*-butylammonium sur l' ω -cétoester acétylénique **200** conduisait à un mélange de plusieurs produits, dont le β-cétoester **220** isolé avec un rendement de 15 % [Klein 2005].



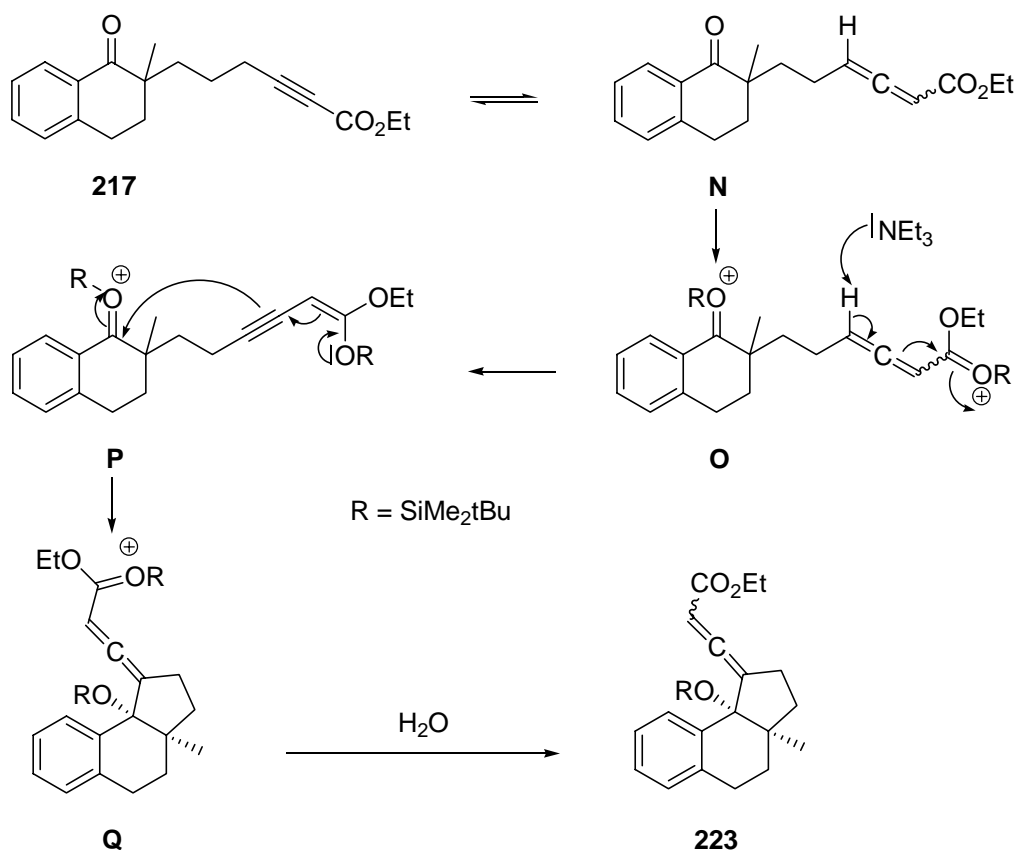
La réaction en cascade provoquée par le fluorure de tétra-*n*-butylammonium nous a donc permis d'accéder au produit voulu **218**, isolé avec un rendement de 20 %. Ce rendement peut sembler faible, mais il ne faut pas oublier que la formation de ce composé comporte 4 étapes en un seul pot !

4.2.4 Réaction de l' ω -cétoester acétylénique **217** avec TBDMSOTf/NEt₃

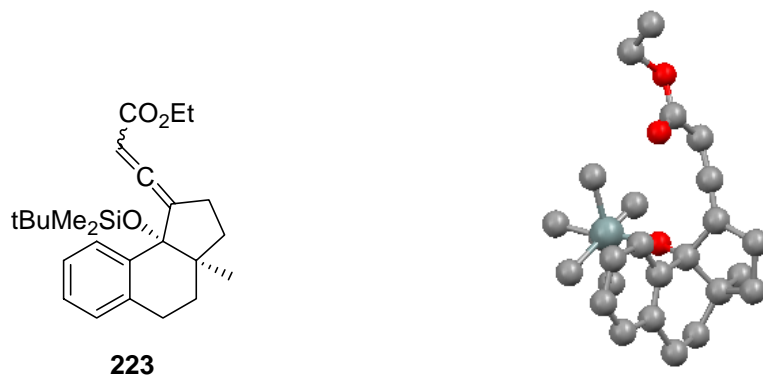
Toutefois, il nous fallait impérativement augmenter ce rendement afin que notre future synthèse de l'Hamigéran B puisse se dérouler dans les meilleures conditions. Pour ce faire, nous avons modifié notre stratégie en utilisant une méthodologie développée par V. Rietsch au Laboratoire, à savoir : la réaction intramoléculaire alkynylogue de Mukaiyama induite par une double activation d'un ω -cétoester acétylénique à l'aide de TBDMSOTf/NEt₃. Effectivement, en traitant l' ω -cétoester acétylénique **217** par un excès de TBDMSOTf/NEt₃, nous avons obtenu le dérivé allénique **223** (mélange d'isomères 1,7/1) isolé avec un rendement de 90 %.



Pour expliquer la formation des composés **223**, nous proposons le mécanisme suivant : dans nos conditions réactionnelles, l' ω -cétoester acétylénique **217** est vraisemblablement en équilibre avec la forme allénique **N**. Une première activation du groupement carbéthoxy par l'acide de Lewis, le triflate de tertibutyldiméthylsilyle, a lieu, rendant ainsi possible l'arrachement du proton allénique par la triéthylamine. Ceci conduit à l'acétal silylé de cétène **P**. Par la suite, une deuxième activation du groupement carbonyle par l'acide de Lewis TBDMSOTf a lieu, entraînant une réaction intramoléculaire alkynylogue de Mukaiyama, pour conduire à l'intermédiaire **Q** qui, après hydrolyse, fournit les esters alléniques tricycliques **223**.

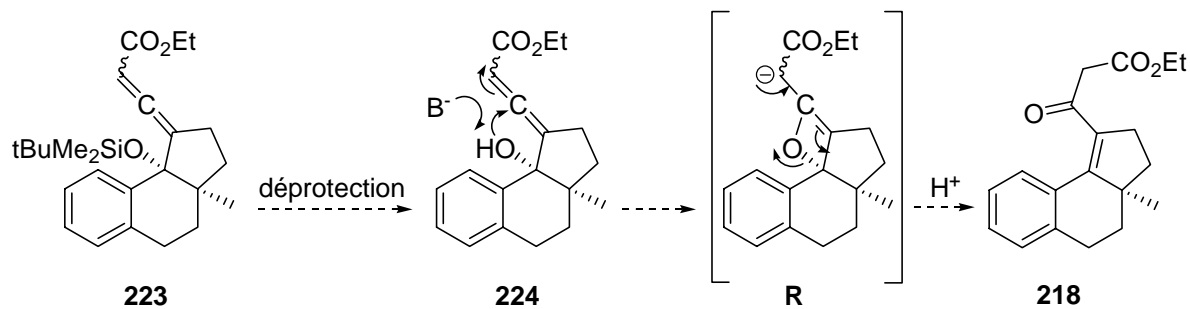


Une recristallisation de ce dernier dans l'hexane a permis d'obtenir des monocristaux pouvant être analysés par diffraction des rayons X, ce qui permet de confirmer la structure du composé **223**, avec une relation *cis* en jonction de cycles entre les groupements méthyle et silyloxy.

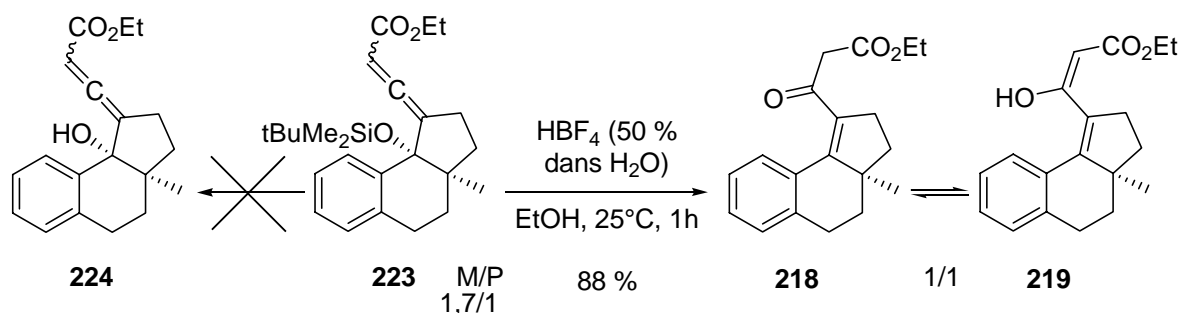


4.2.5 Déprotection des esters alléniques **223**

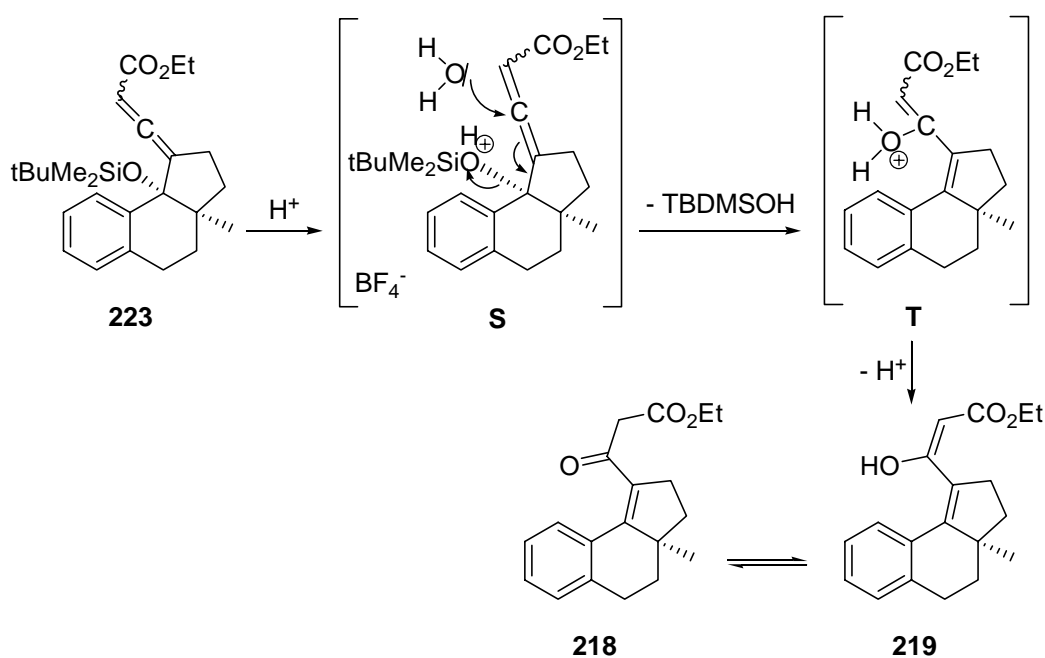
A ce stade, il nous fallait maintenant transformer les esters alléniques **223** en β -cétoester **218**. Pour ce faire, nous avons envisagé de déprotéger, dans un premier temps, l'alcool silylé présent dans les esters alléniques **223**, afin d'obtenir les hydroxy-esters alléniques **224**. Traités par une base, ces derniers pourraient évoluer par cyclisation intramoléculaire pour conduire au carbanion **R** qui évolue, par ouverture de cycle, vers le β -cétoester voulu **218**. Ceci semblait raisonnable car nous avons déjà observé ce type de réaction (cf. § 4.2.3 de ce chapitre p. 77).



Pour déprotéger l'éther silylé, nous avons utilisé une solution aqueuse d'acide tétrafluoroborique dont l'efficacité avait été préalablement montrée au Laboratoire par G. Mislin pour ce type de déprotection [Mislin 1998]. En appliquant ces conditions réactionnelles à notre substrat **223**, nous n'avons pas isolé les alcools **224** correspondants, mais directement le β -cétoster voulu **218** (mélange cétone/énol : 1/1) avec un rendement de 88 %.



La formation de ce produit pourrait s'expliquer de la façon suivante : après protonation de l'éther silylé **223**, une addition d'eau sur le carbone central de l'ester allénique a lieu, entraînant l'élimination de TBDMSOH comme indiqué ci-dessous.



En résumé, nous avons été en mesure de mettre au point notre étude modèle au départ de la 2-méthyl-1-tétralone, ce qui nous a permis d'accéder en 4 étapes au β -cétoster **218** voulu avec un rendement global de 34 %.

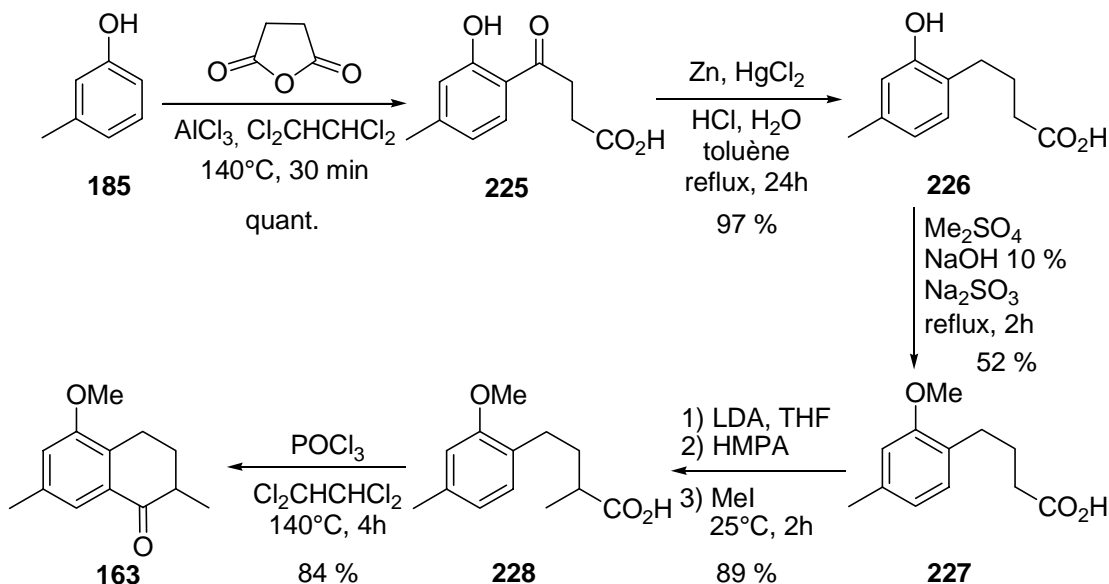
Nous allons maintenant utiliser ces résultats au départ de la 2-méthyltétralone fonctionnalisée de manière adéquate, pour réaliser notre approche vers la synthèse de l'Hamigéran B.

4.3 Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

4.3.1 Synthèse de la tétralone fonctionnalisée **163**

La méthyltétralone doit être fonctionnalisée de manière adéquate pour aboutir à l'Hamigéran B. Nous avons appliqué la synthèse mise au point par Clive et Wang [Clive 2003a] donnant accès à la tétralone fonctionnalisée **163**.

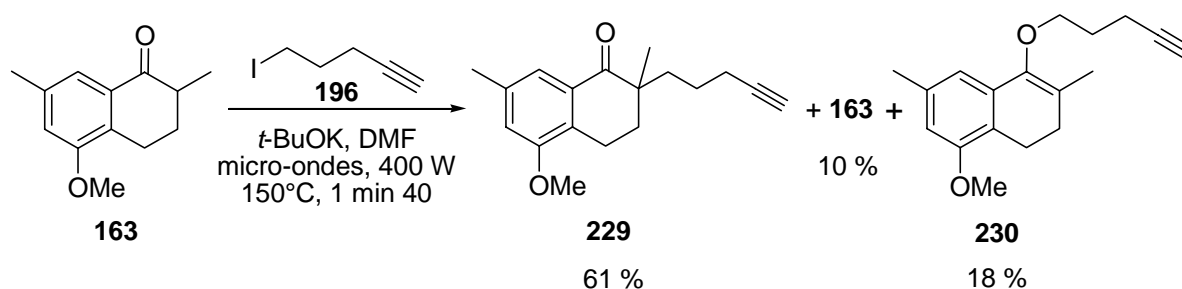
Tout d'abord, l'acide **225** est obtenu par réaction de Friedel et Crafts entre le m-crésol **185** et l'anhydride succinique. Après réduction de Clemmensen à l'aide de zinc et de chlorure de mercure, méthylation de la fonction hydroxyle à l'aide de sulfate de méthyle, méthylation en α de la fonction acide à l'aide de N,N-diisopropylamidure de lithium et de iodométhane, et enfin cyclisation par traitement avec l'oxychlorure de phosphore, nous isolons la tétralone fonctionnalisée **163**. Cette synthèse s'effectue donc en cinq étapes avec un rendement global de 37 %.



4.3.2 Obtention de l' ω -cétoester acétylénique 186

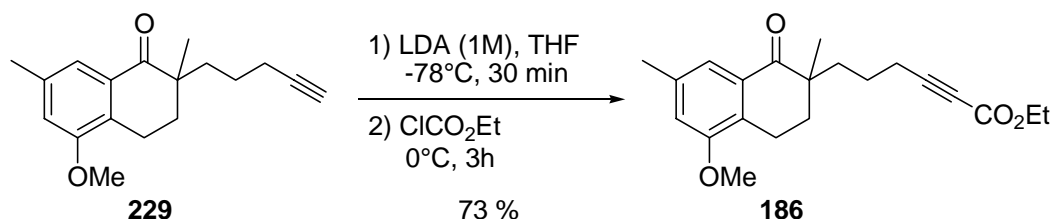
4.3.2.1 Alkylation de la tétralone fonctionnalisée 163

Le traitement de la méthyltétralone fonctionnalisée **163** avec le 5-iodo-1-pentyne **196** et le tertibutanolate de potassium dans le N,N-diméthylformamide, avec activation au micro-ondes (400 W), nous permet d'isoler la tétralone alkylée **229** avec un rendement de 61 %, accompagné du substrat de départ **163** (10 %) et du produit de *O*-alkylation **230** (18 %).



4.3.2.2 Estérification de la méthyltétralone alkylée 229

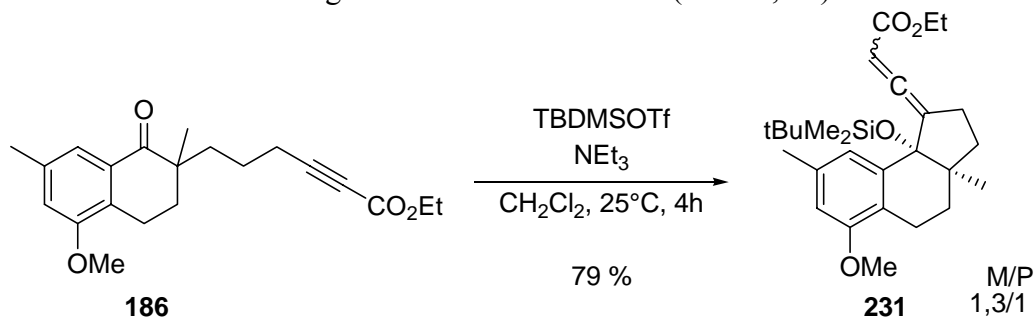
La tétralone alkylée **229** est estérifiée comme précédemment par addition de N,N-diisopropylamide de lithium puis de chloroformiate d'éthyle, ce qui conduit à l' ω -cétoester acétylénique **186** isolé avec un rendement de 73 %.



4.3.3 Synthèse du β -cétoester tricyclique 188

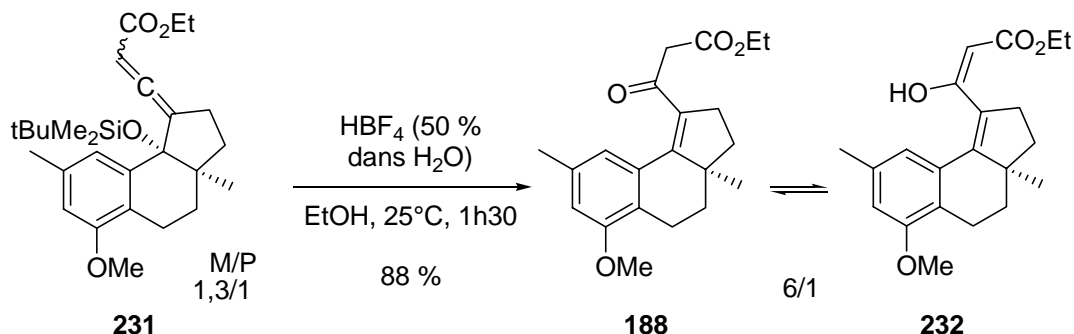
4.3.3.1 Obtention de l'ester allénique 231

En traitant l' ω -cétoester acétylénique **186** par de la triéthylamine et du triflate de tertibutyldiméthylsilyle, nous isolons avec un rendement de 79 %, l'ester allénique **231** voulu sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères (E/Z : 1,3/1).



4.3.3.2 Obtention du β -cétoester 188

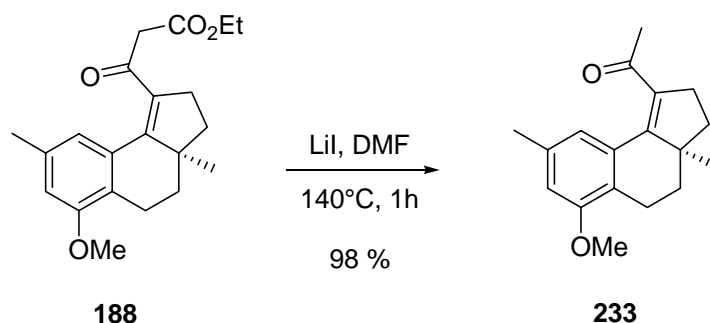
Le traitement du tricyclic allénique **231** par une solution d'acide tétrafluoroborique (50 % dans l'eau) dans l'éthanol, nous permet d'obtenir, comme attendu, le β -cétoester **188** en équilibre avec son énol **232**, avec un rendement de 88 %.



4.3.4 Synthèse du tricyclique 190

4.3.4.1 Décarboxylation du β -cétoester tricyclique 188

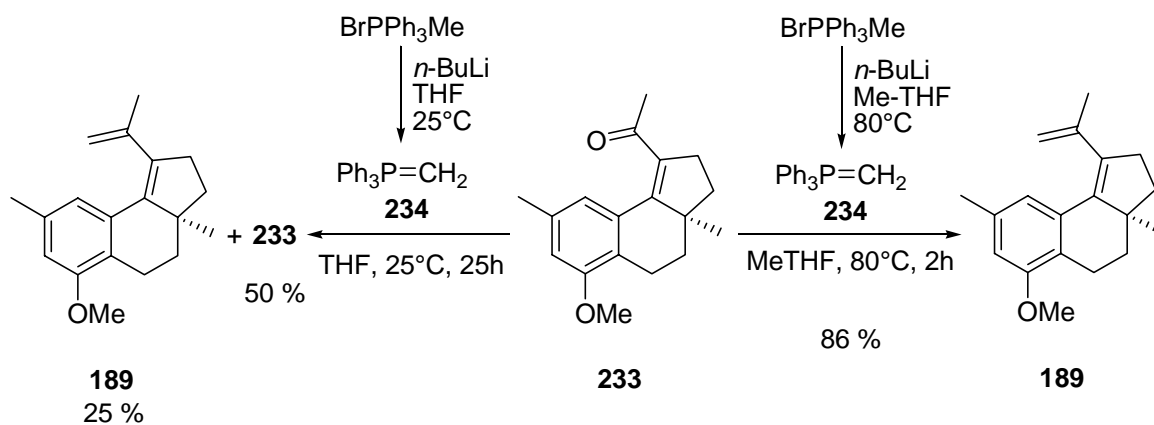
La décarboxylation du β -cétoester **188** a été effectuée en utilisant les conditions de Krapcho [Krapcho 1967] (LiI , DMF), ce qui nous a permis d'isoler le dérivé cétonique **233** avec un rendement de 98 %.



4.3.4.2 Obtention du diène tricyclique 189

Pour transformer le groupement carbonyle du composé **233** en groupement méthylène exocyclique, nous avons fait appel à une réaction de Wittig utilisant les conditions de Cornella et de ses collaborateurs [Cornella 2002], à savoir addition d'ylure de phosphonium **234** (obtenu par ajout de *n*-butyllithium sur le bromure de méthyl-triphénylphosphonium) sur le composé **233**. Dans ces conditions nous avons isolé le diène **189** avec un faible rendement (25 %) accompagné du produit de départ **233** (50 %).

En modifiant les conditions opératoires (large excès d'ylure : 5 équivalents) et à reflux de méthyl-tétrahydrofurane ($E_b = 80^\circ\text{C}$), nous avons été en mesure d'optimiser cette réaction et ainsi d'isoler le diène **189** voulu avec un rendement de 86 %.

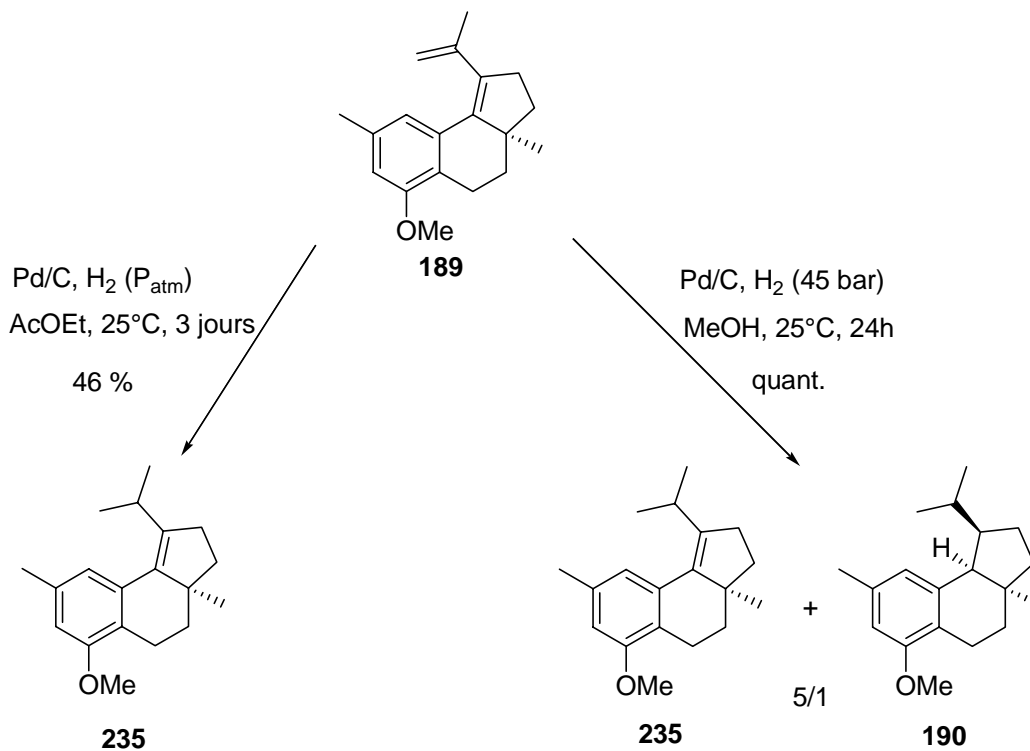


4.3.4.3 Obtention du tricycle 190

4.3.4.3.1 Hydrogénation en présence de Pd/C

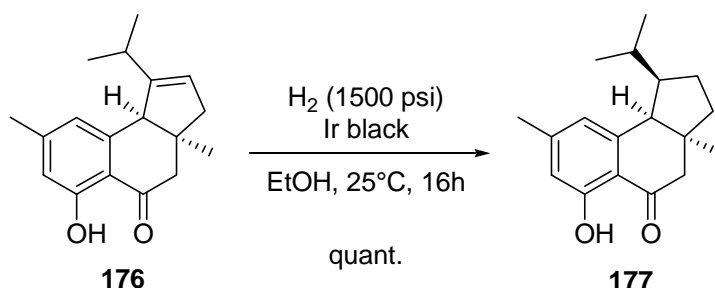
Pour accéder au composé **190**, nous avons tout d'abord hydrogéné le diène **189** en présence de palladium sur charbon comme catalyseur, à pression atmosphérique et à température ambiante pendant 3 jours. Ceci nous a permis d'isoler exclusivement le dérivé tricyclique **235** où seule la double liaison exocyclique a été réduite.

En effectuant cette hydrogénation sous pression (45 bar) dans le méthanol, nous avons récupéré, après 24 heures d'agitation à température ambiante, un mélange 5/1 de produit monohydrogéné **235** accompagné du dérivé tricycle **190** voulu.

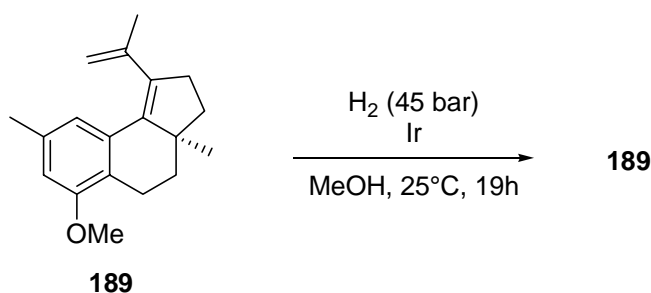


4.3.4.3.2 Hydrogénation en présence d'iridium

Pour tenter d'améliorer le rendement de la réaction d'hydrogénation, nous avons utilisé de l'iridium en tant que catalyseur. En effet, Trost et ses collaborateurs [Trost 2004] avaient montré que l'hydrogénation de l'oléfine **176** s'effectuait de façon stéréospécifique en présence d'iridium black pour conduire quantitativement au dérivé tricyclique **177**.

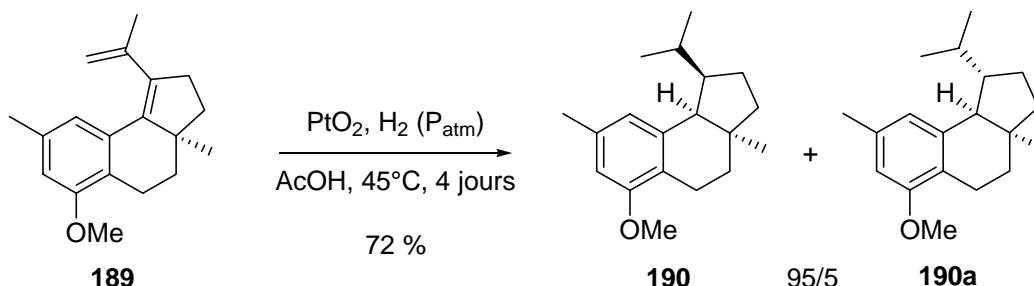


Cependant, en appliquant ces conditions réactionnelles à notre substrat **189**, nous avons uniquement récupéré le produit de départ.

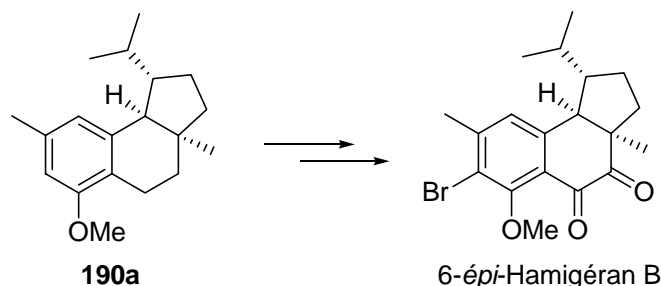


4.3.4.3.3 Hydrogénation en présence de PtO₂

Finalement, une hydrogénation du diène tricyclique **189** menée en présence d'oxyde de platine, à pression atmosphérique, en chauffant à 45°C pendant 4 jours, nous permet d'isoler de façon diastéréosélective le dérivé tricyclique **190** voulu accompagné du diastéréomère **190a**, dans un rapport (95/5), avec un rendement de 72 %.

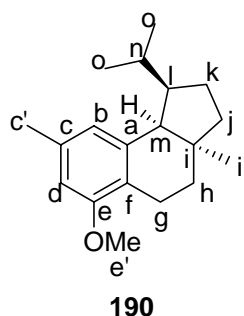


A ce stade, il faut remarquer que Clive et ses collaborateurs avaient obtenu le composé **190a**, et avaient transformé ce dernier en 6-épi-Hamigéran B [Clive 2004].



4.3.4.3.4 Confirmation de la structure du dérivé tricyclique **190**

Pour confirmer la structure du composé **190**, nous avons mené une étude approfondie de RMN. Chaque proton (ou groupe de protons) et chaque carbone ont ainsi pu être attribués. De plus, une corrélation proton-carbone (spectre HSQC : Heteronuclear Single Quantum Coherence) a permis de confirmer les différentes attributions.



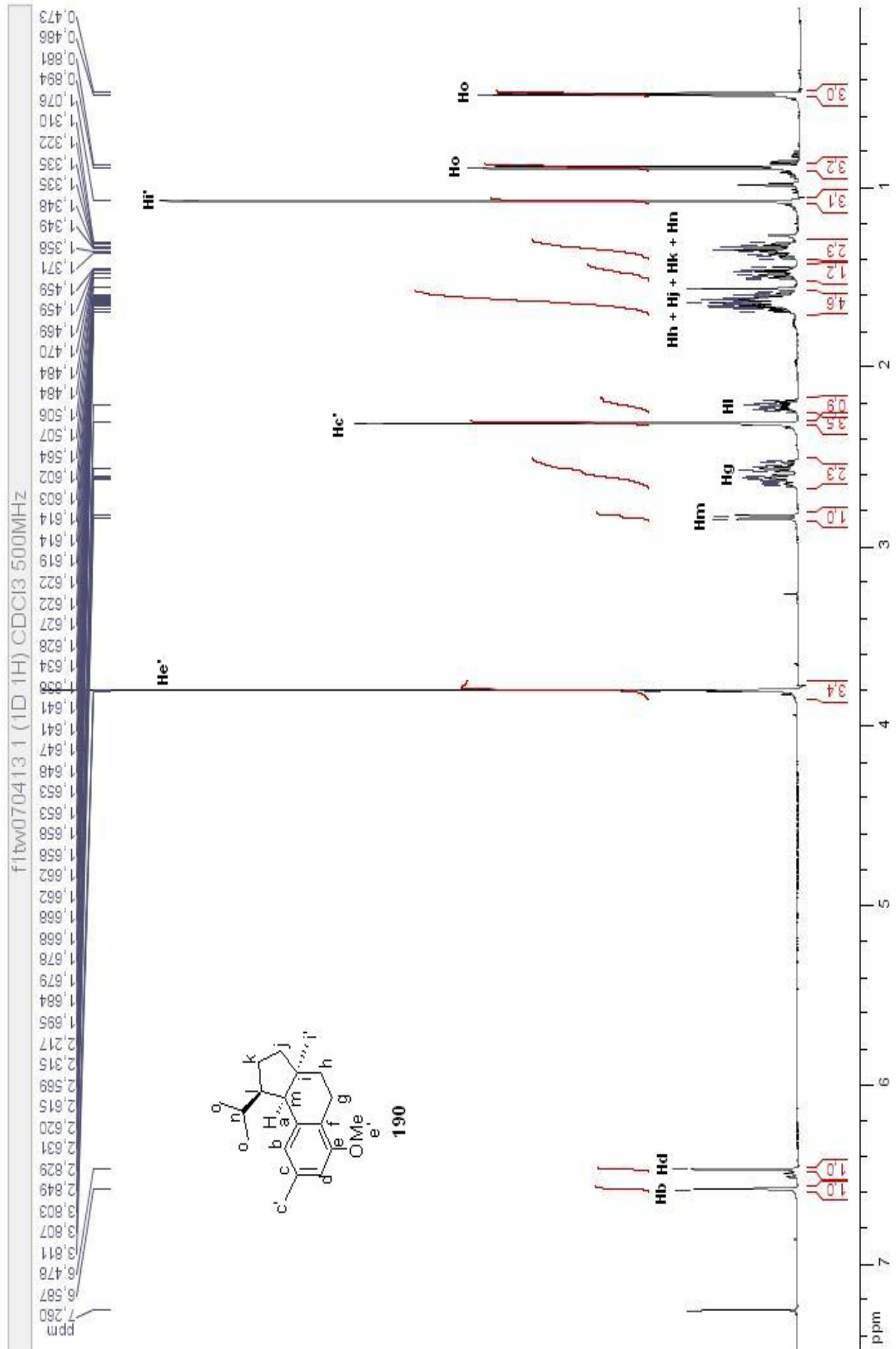
RMN ^1H (500 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

0,48	d	3H	$J = 6,8 \text{ Hz}$	Ho
0,89	d	3H	$J = 6,8 \text{ Hz}$	Ho
1,08	s	3H		Hi'
1,30-1,40	m	2H		Hj et Hk
1,47	td	1H	$J = 7,3 ; 4,4 \text{ Hz}$	Hh
1,58-1,70	m	4H		Hh et Hj et Hk et Hn
2,22	tdd	1H	$J = 6,5 ; 5,9 ; 4,0 \text{ Hz}$	Hi
2,31	s	3H		Hc'
2,55	td	1H	$J = 10,4 ; 3,7 \text{ Hz}$	Hg
2,63	ddd	1H	$J = 10,3 ; 4,9 ; 3,4 \text{ Hz}$	Hg
2,84	d	1H	$J = 6,0 \text{ Hz}$	Hm
3,80	s	3H		He'
6,48	s	1H		Hd
6,58	s	1H		Hb

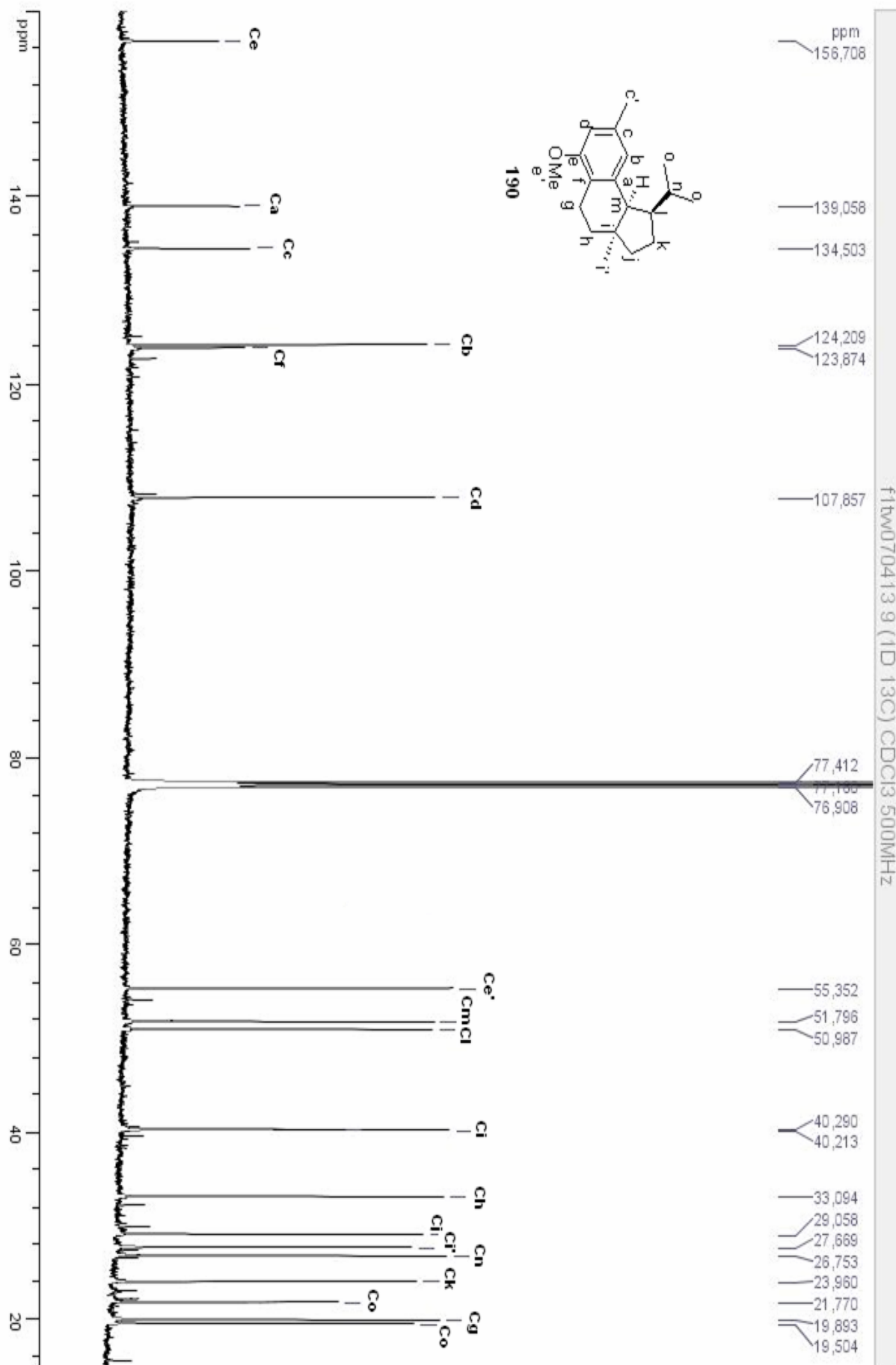
Chapitre III : vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

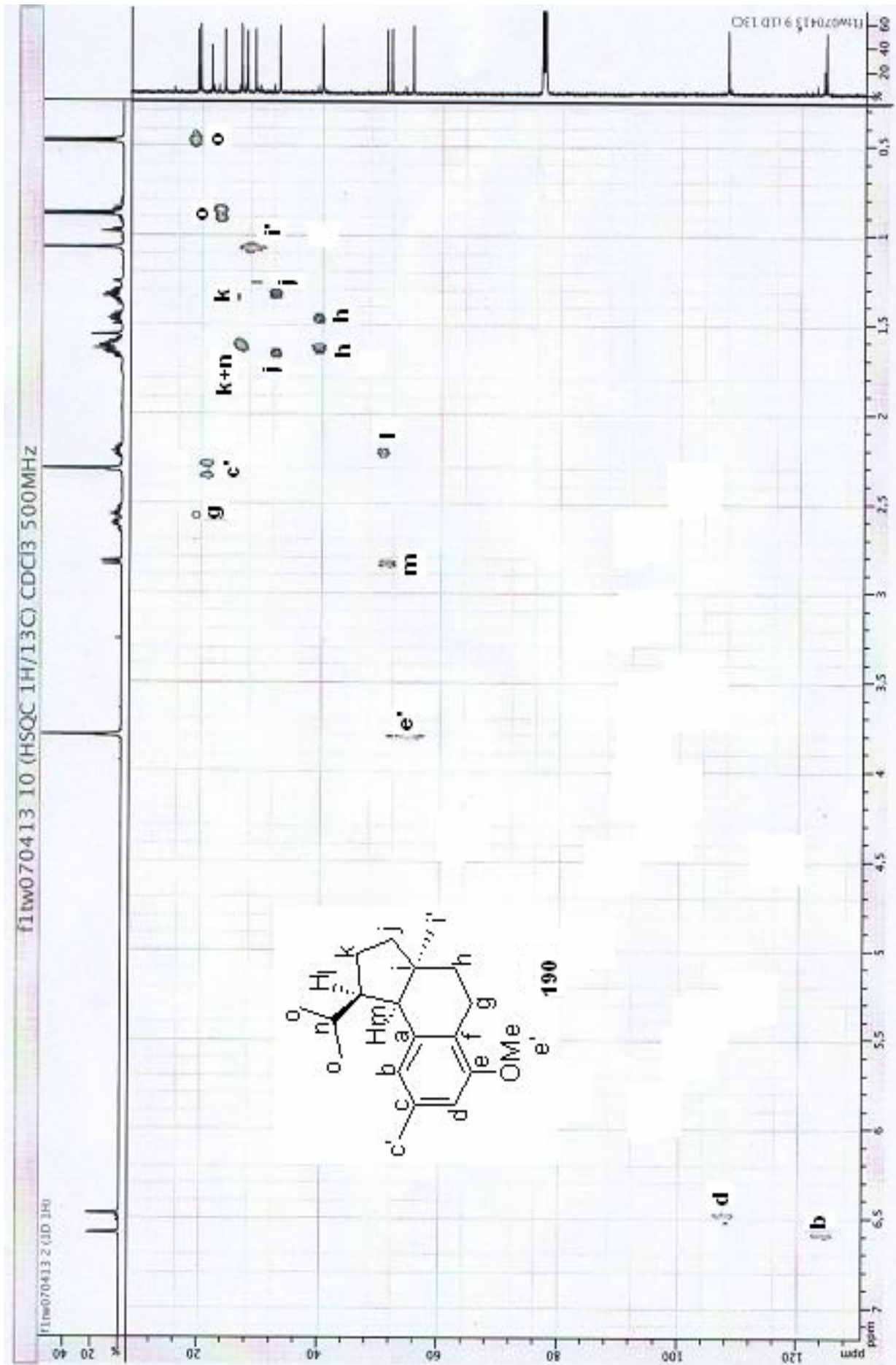
RMN ^{13}C (125 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

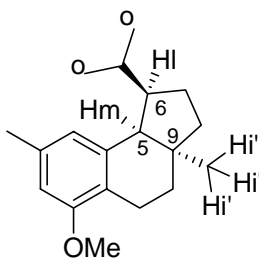
19,5	Co	51,0	Cl
19,9	Cg	51,8	Cm
21,8	Cc'	55,3	Ce'
24,0	Co	107,9	Cd
26,7	Ck	123,9	Cf
27,7	Cn	124,2	Cb
29,0	Ci'	134,5	Cc
33,1	Cj	139,1	Ca
40,2	Ch	156,7	Ce
40,3	Ci		



Chapitre III : vers la synthèse totale de l'Hamigéran B







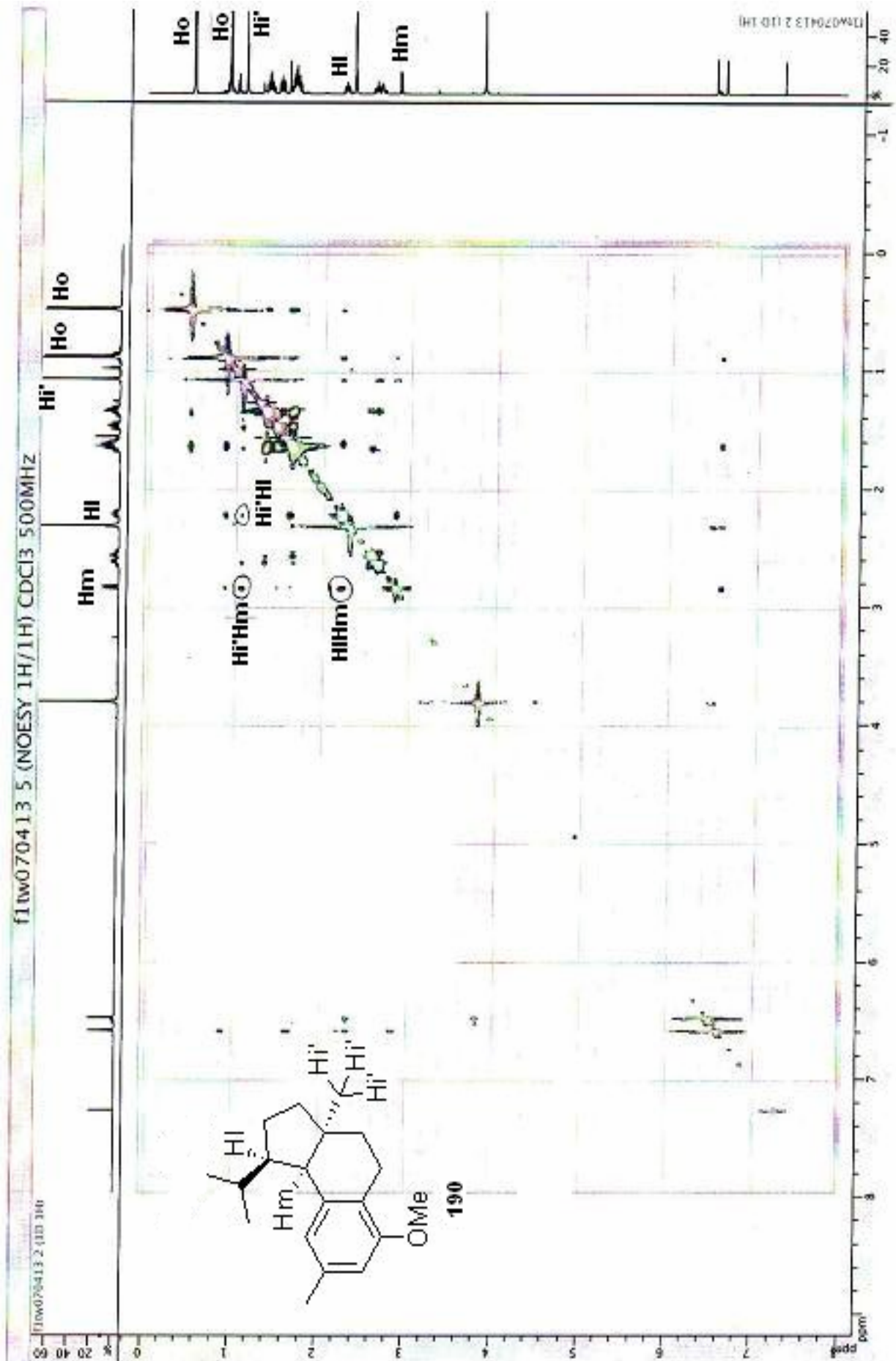
190

D'un autre côté, le spectre NOESY (Nuclear Overhauser Effects Spectroscopy) (500 MHz) a permis de déterminer les corrélations existant dans l'espace entre les différents protons : ceux positionnés en jonction de cycle (Hm et Hi'), ainsi que le proton HI.

En ce qui concerne la configuration de la jonction de cycle nous constatons que le proton Hi' ($\delta = 1,08$ ppm) présente une corrélation avec le proton Hm ($\delta = 2,84$ ppm), ce qui implique que ces deux protons sont en relation *cis* en jonction de cycle.

De plus, HI présente une corrélation avec Hm et Hi', ce qui confirme que ces 3 protons se situent sur la même face de la molécule.

Les configurations relatives des carbones en position 5, 6 et 9 sont donc bien en accord avec la configuration de l'Hamigéran B **150**.

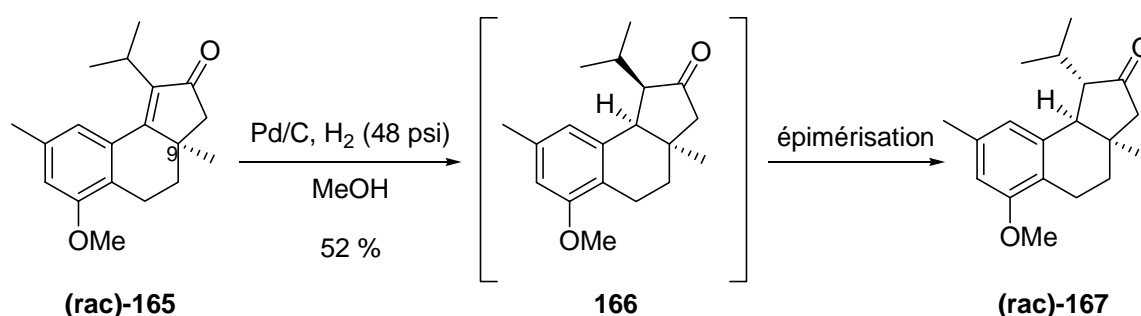


4.3.4.3.5 Discussion sur l'étape d'hydrogénation

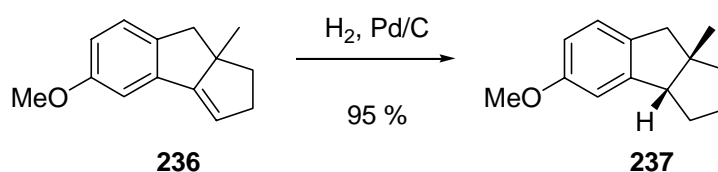
Obtention du composé 190

Le fait que l'hydrogénation s'effectue majoritairement par la face convexe de la molécule peut, dans un premier temps, sembler "étonnant", étant donné qu'à priori cette face est la plus encombrée, du fait de la présence du groupement méthyle en position 9.

Cependant, Clive et ses collaborateurs avaient observé le même phénomène lors de l'hydrogénation du dérivé tricyclique **(rac)-165** : en effet, le produit primaire formé **166** résulte bien d'une attaque de l'hydrogène par la face convexe du composé **(rac)-165**, ce dernier s'épimérisant *in situ* pour conduire finalement au composé **(rac)-167**.



D'autre part, Willis et ses collaborateurs [Willis 2007] ont observé le même type d'attaque lors de l'hydrogénation du dérivé tricyclique **236**. En effet, le produit **237** résulte à nouveau d'une attaque de l'hydrogène par la face convexe du produit **236**.

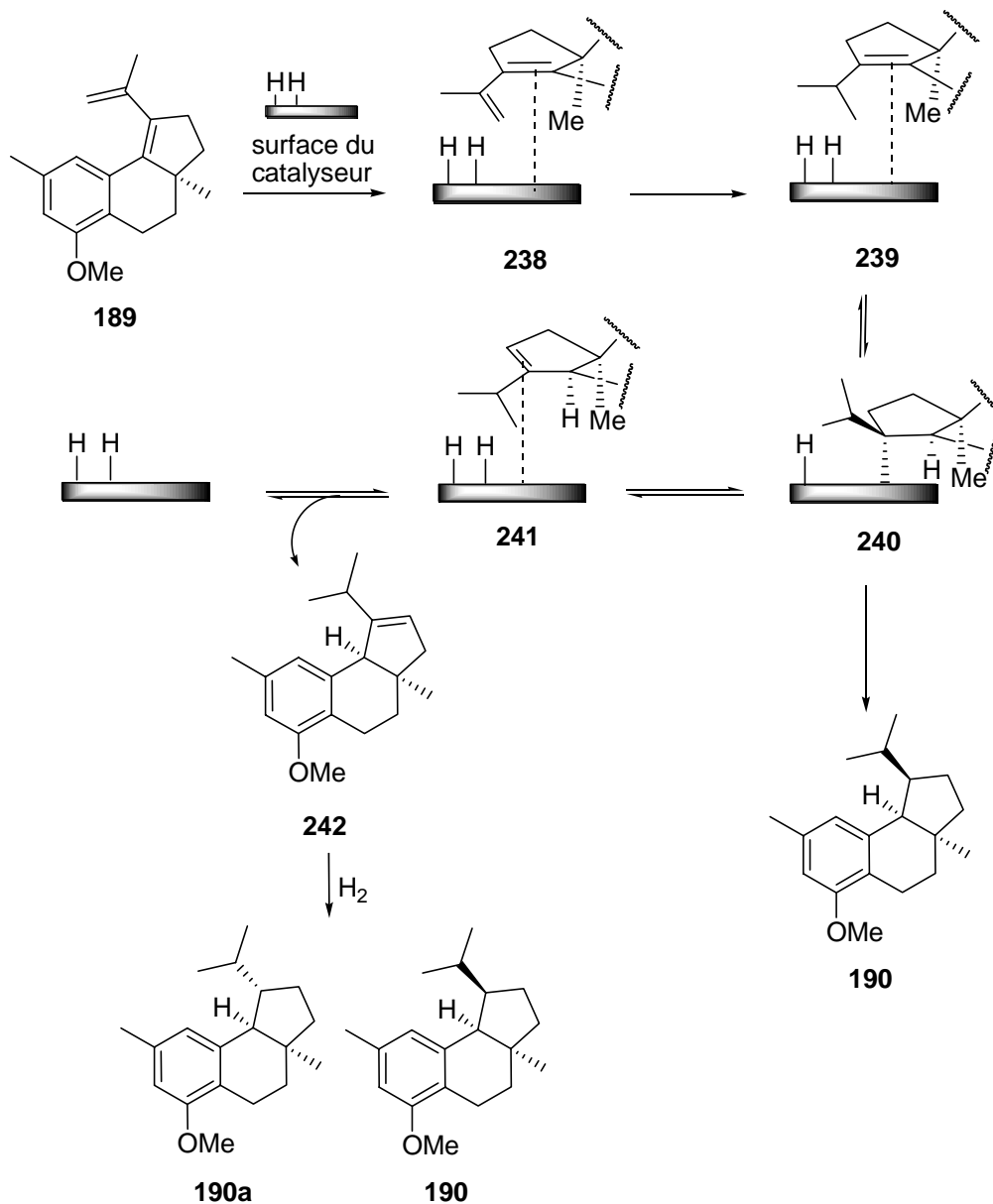


Ces résultats sont donc en accord avec nos observations et pourraient s'expliquer par le fait que les différents hydrogènes situés sur le système bicyclique 5-6 du dérivé tricyclique **189** encombrant suffisamment la face concave de la molécule pour entraîner préférentiellement une attaque hautement stéréosélective de l'hydrogène par la face convexe.

Obtention du composé 190a

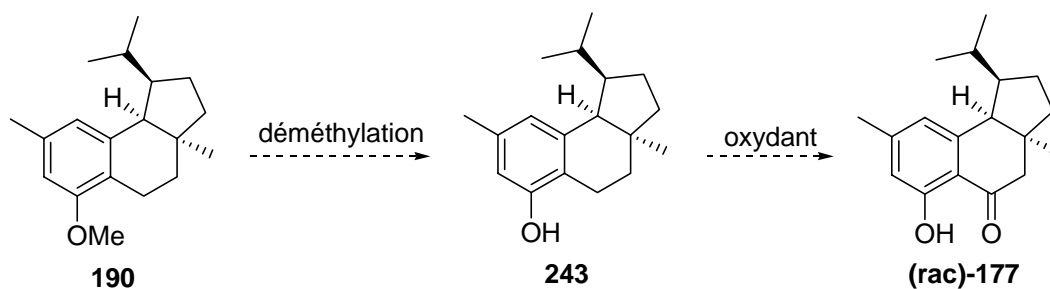
Le composé **190a** résulterait d'une hydrogénation *trans* peu courante. Toutefois, des cas similaires d'hydrogénation *trans* ont été reportés dans la littérature, notamment lorsque les hydrogénations sont effectuées en présence de catalyseurs au palladium ou au platine [Caruthers 2004]. La formation du composé *trans* **190a** résulterait d'une migration de la double liaison du composé partiellement hydrogéné à la surface du catalyseur.

Le diène **189**, adsorbé à la surface du catalyseur, subit tout d'abord une hydrogénation de la double liaison *exo*. Il existe un équilibre entre **239** et **241** et la forme partiellement hydrogénée **240**. Celle-ci peut soit s'hydrogéner totalement pour donner le tricycle **190**, soit revenir en arrière, soit encore s'isomériser en **242**. L'hydrogénation du composé **242** peut conduire à la fois aux tricycles **190** et **190a**.



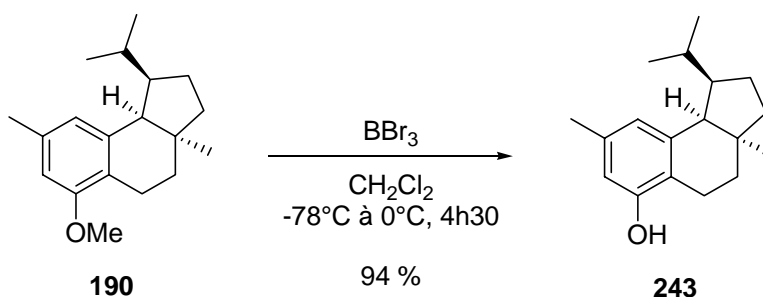
4.3.5 Synthèse d'un intermédiaire clé de l'Hamigéran B

Dans le but d'achever notre synthèse totale formelle de l'Hamigéran B, nous nous sommes fixés comme objectif la synthèse du dérivé tricyclique (*rac*)-**177**, accessible à priori par une réaction de déméthylation, suivie d'une oxydation benzylique du dérivé **190**.



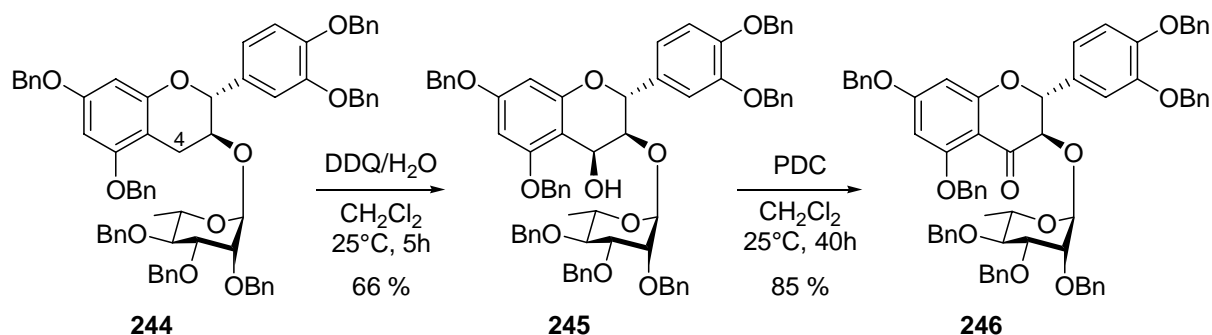
4.3.5.1 Réaction de déméthylation du dérivé tricyclique 190

Pour ce faire, nous avons traité dans un premier temps le composé **190** par du tribromure de bore, ce qui nous a permis d'isoler le dérivé tricyclique **243** avec un rendement de 94 %.

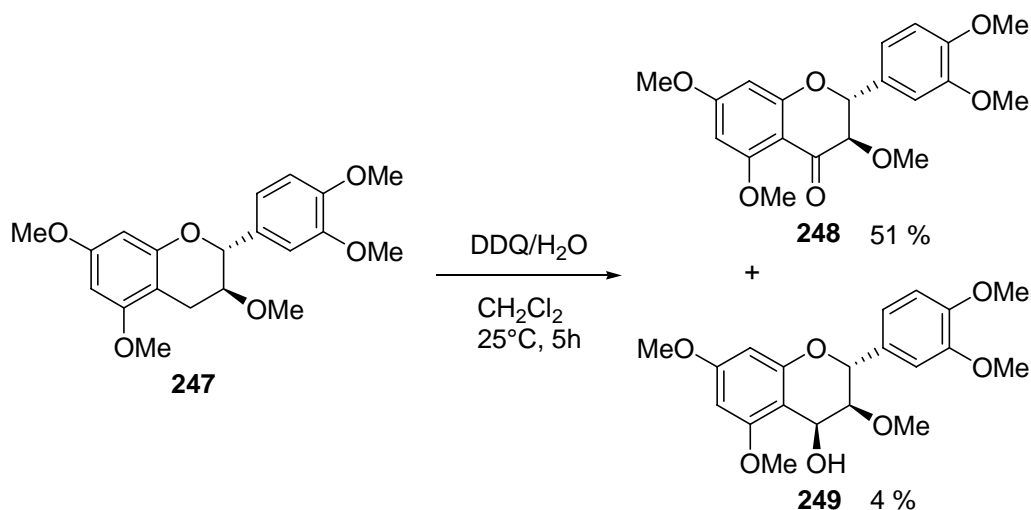


4.3.5.2 Oxydation benzylique du dérivé tricyclique 243 à l'aide de DDQ/H₂O

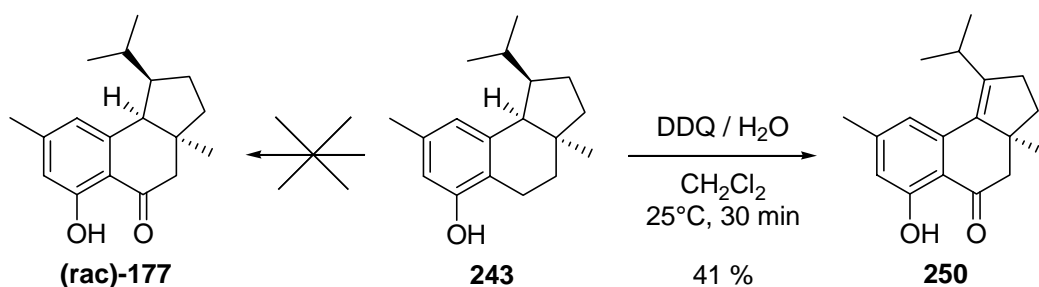
En 2004, Ohmori et ses collaborateurs [Ohmori 2004] avaient utilisé ce système oxydant DDQ/H₂O dans le chlorure de méthylène, pour oxyder en position 4 le motif catéchique 3-O-glycosylé **244**, et ainsi obtenir l'alcool **245**. L'oxydation à l'aide de dichromate de pyridinium permettait alors de générer la cétone en position benzylique.



Par contre, Kueny-Stotz [Kueny-Stotz 2008], en appliquant ces mêmes conditions à la (+)-catéchine perméthylée **247**, isolait directement la cétone **248**, mais toujours accompagnée de l'alcool **249** et d'autres produits d'oxydation.



Lorsque le composé **243** est traité par le système DDQ/H₂O, nous avons isolé le composé **250** (Rdt = 41 %), qui résulte d'une double oxydation. Diverses modifications des conditions opératoires (durée, concentration, température...) ne nous ont pas permis d'accéder au cétole (**rac**)-**177** voulu.



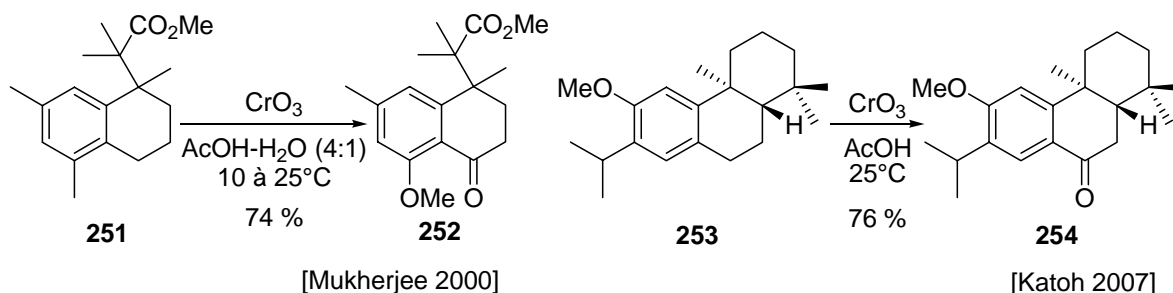
Nous avons alors envisagé une hydrogénation de de cétole **250** afin d'aboutir au cétole (**rac**)-**177**, mais Trost et ses collaborateurs [Trost 2005] avaient synthétisé cet intermédiaire et avaient constaté qu'il était impossible de l'hydrogéner.

Ces résultats nous ont alors poussé à inverser la séquence réactionnelle déméthylation – oxydation benzylique, pour tenter d'obtenir le composé (**rac**)-**177** voulu.

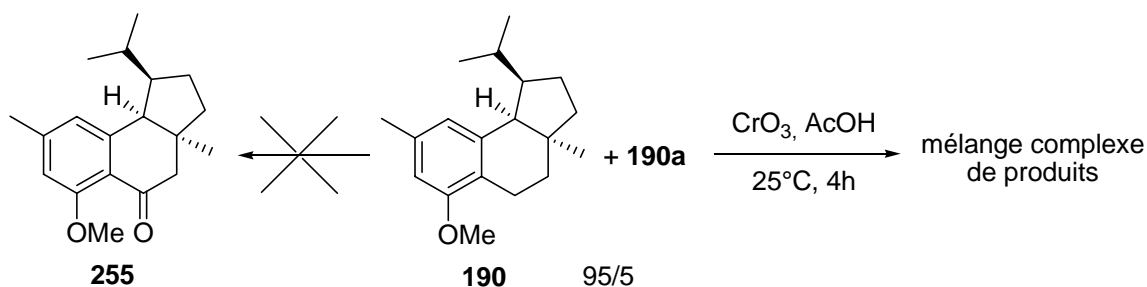
4.3.5.3 Oxydation benzylique du dérivé tricyclique 190

4.3.5.3.1 A l'aide de CrO₃

Nous avons appliqué les conditions utilisées par Mukherjee et ses collaborateurs [Mukherjee 2000] et Katoh et ses collaborateurs [Katoh 2007], qui travaillaient sur des produits très similaires aux nôtres. Ainsi, l'oxydation avec l'oxyde de chrome des dérivés aromatiques polycycliques **251** et **253**, aboutit respectivement aux composés **252** et **254**.

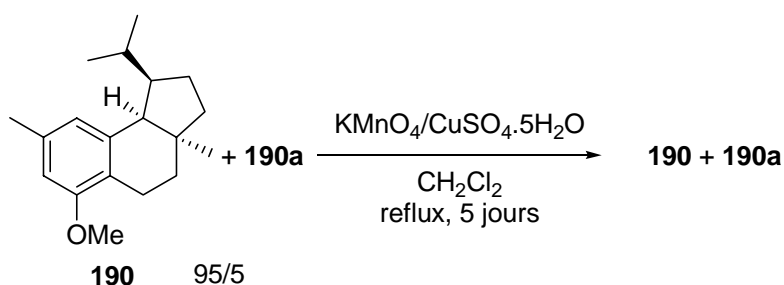


En appliquant l'une ou l'autre de ces conditions à notre substrat **190/190a**, nous n'isolons pas le dérivé **255** voulu, mais un mélange complexe de produits.



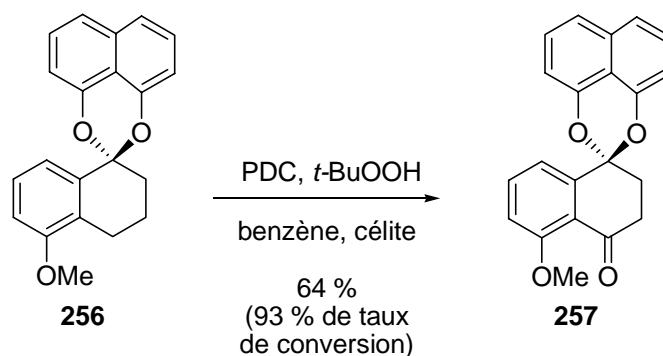
4.3.5.3.2 A l'aide de $\text{KMnO}_4/\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Il est connu que l'adsorption sur support solide de nombreux réactifs entraîne des changements de leurs propriétés chimiques [Smith 1992]. Ainsi, le permanganate de potassium, adsorbé sur alumine ou sur sulfate de cuivre pentahydraté, permet l'oxydation en position benzylique, ce qui n'est pas le cas lorsque le permanganate de potassium est utilisé en solution [Lee 1997]. En traitant les tricycles **190/190a** par le $\text{KMnO}_4/\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ dans le chlorure de méthylène à reflux pendant 5 jours, nous ne récupérons que notre substrat de départ.

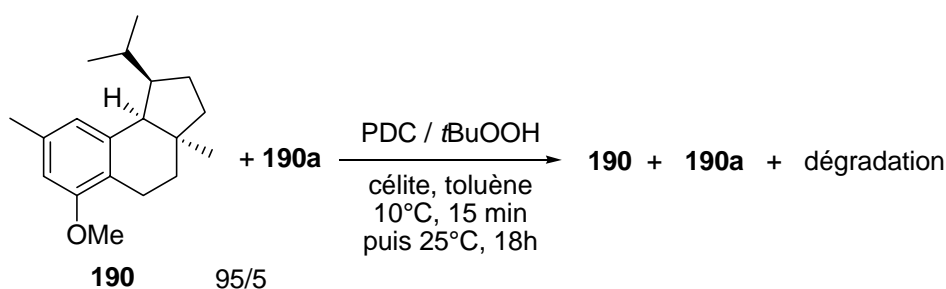


4.3.5.3.3 A l'aide de $\text{PDC}/t\text{-BuOOH}$

L'utilisation du système $\text{PDC}/t\text{-BuOOH}$ permet l'oxydation allylique et benzylique dans des conditions très douces (ce qui n'est pas le cas pour tous les réactifs à base de chrome) [Chandrasekaran 1987]. Taylor et ses collaborateurs [Taylor 1999] ont montré que ces conditions, appliquées au substrat **256** donnaient la cétone **257**.

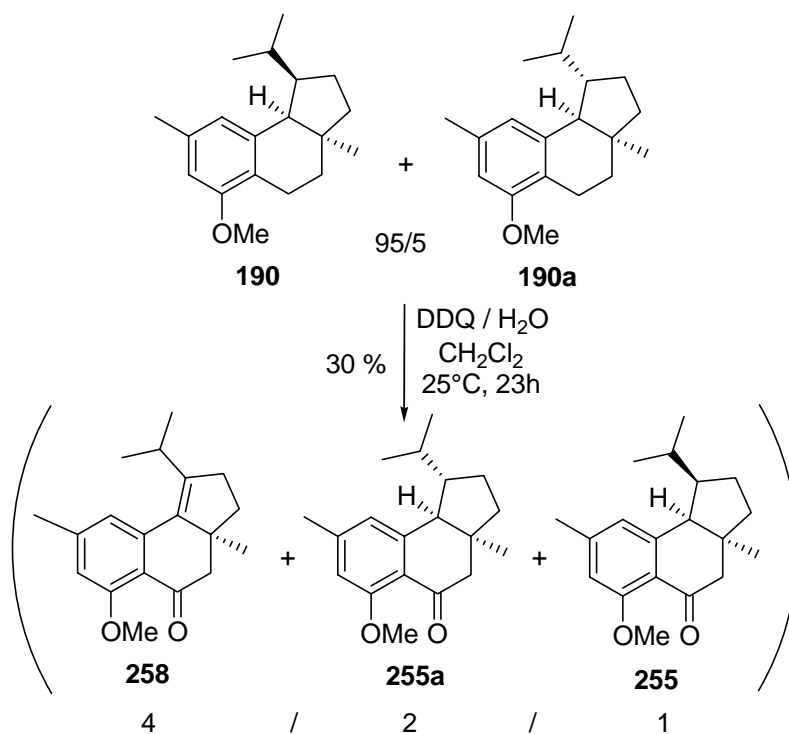


Le traitement des tricycles **190/190a** par le PDC/*t*-BuOOH dans le toluène n'a pas abouti, le substrat de départ accompagné de dégradation est récupéré.



4.3.5.3.4 A l'aide de DDQ/H₂O

En traitant le mélange **190/190a** par un mélange DDQ/H₂O, nous avons obtenu un mélange de trois produits **258**, **255a** et **255** (4/2/1 ; Rdt global = 30 %) que nous n'avons pas été en mesure de séparer.

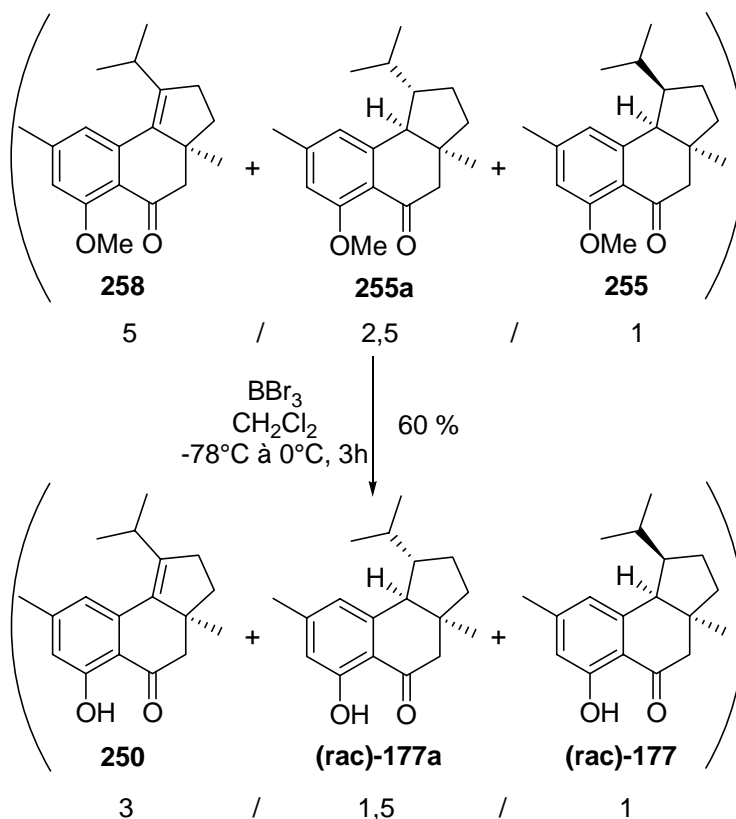


La cétone **255** attendue est obtenue de façon minoritaire. Le composé majoritaire **258** quant à lui résulte d'une double oxydation du dérivé **190**, alors que le composé **255a** est issu de l'oxydation du dérivé minoritaire **190a**.

4.3.5.4 Déméthylation du mélange 258/255a /255

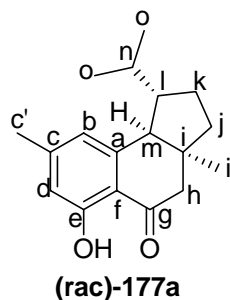
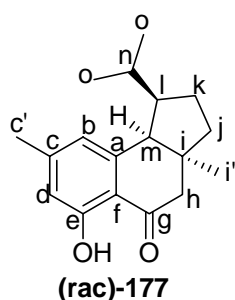
Malgré une quantité très faible de mélange produit disponible à ce stade, nous avons effectué une réaction de déméthylation en traitant ce mélange à l'aide de tribromure de bore. Ceci nous a permis d'isoler, avec un rendement global de 60 %, un mélange de trois produits **250**, **(rac)-177a** et **(rac)-177** (3/1,5/1) que nous n'avons pas été en mesure de séparer.

Toutefois, une analyse par RMN du proton (300 MHz) de ce mélange nous a permis d'identifier la présence du composé **(rac)-177** voulu, par comparaison avec les données RMN de ce même composé énantiomériquement pur **177** obtenu par Trost et ses collaborateurs [Trost 2004]. La présence du composé **(rac)-177a** est également confirmée par comparaison du spectre du mélange avec le spectre RMN du produit pur synthétisé par Trost et ses collaborateurs [Trost 2004].



Pour confirmer la formation de l'intermédiaire **(rac)-177** de l'Hamigéran B et de son diastéréomère **(rac)-177a**, le spectre de RMN (300 MHz ; CDCl_3) du proton est étudié. Sur le spectre, les pics caractéristiques des différents produits du mélange sont indiqués.

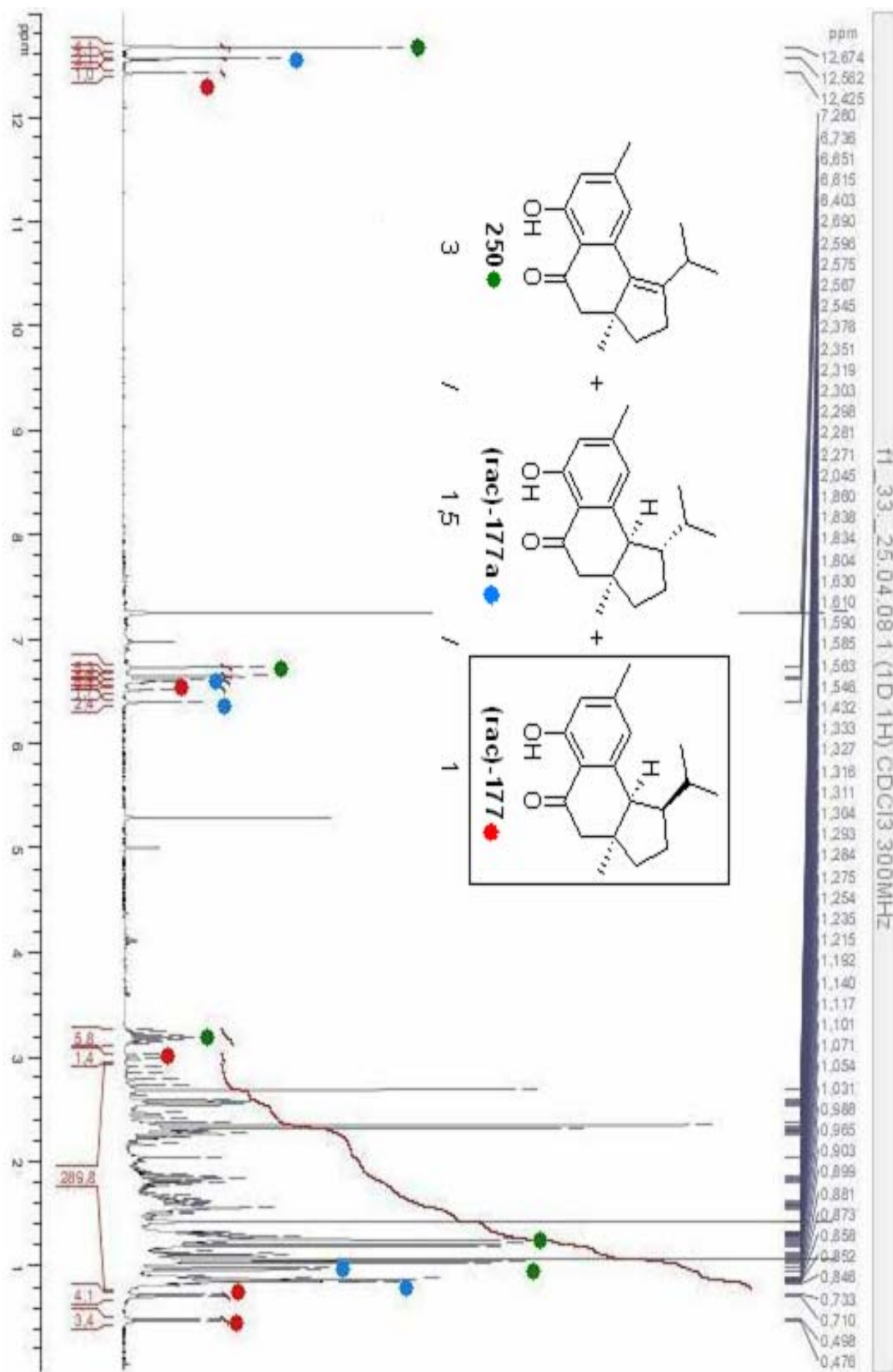
Nous comparons, dans le tableau ci-dessous, les déplacements chimiques des principaux signaux caractéristiques dans notre mélange de **(rac)-177** et de **(rac)-177a** par rapport aux analyses de RMN de proton des produits purs obtenus par Trost [Trost 2004].



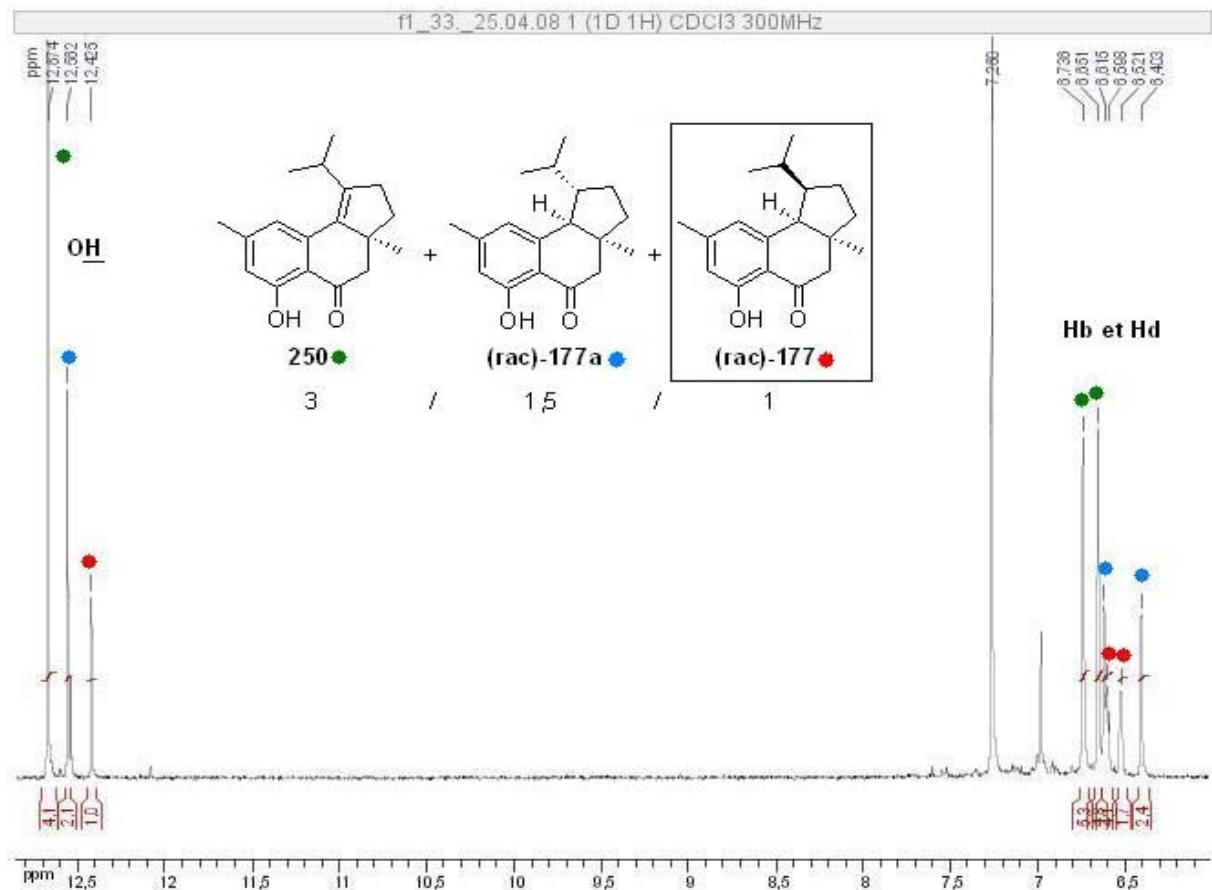
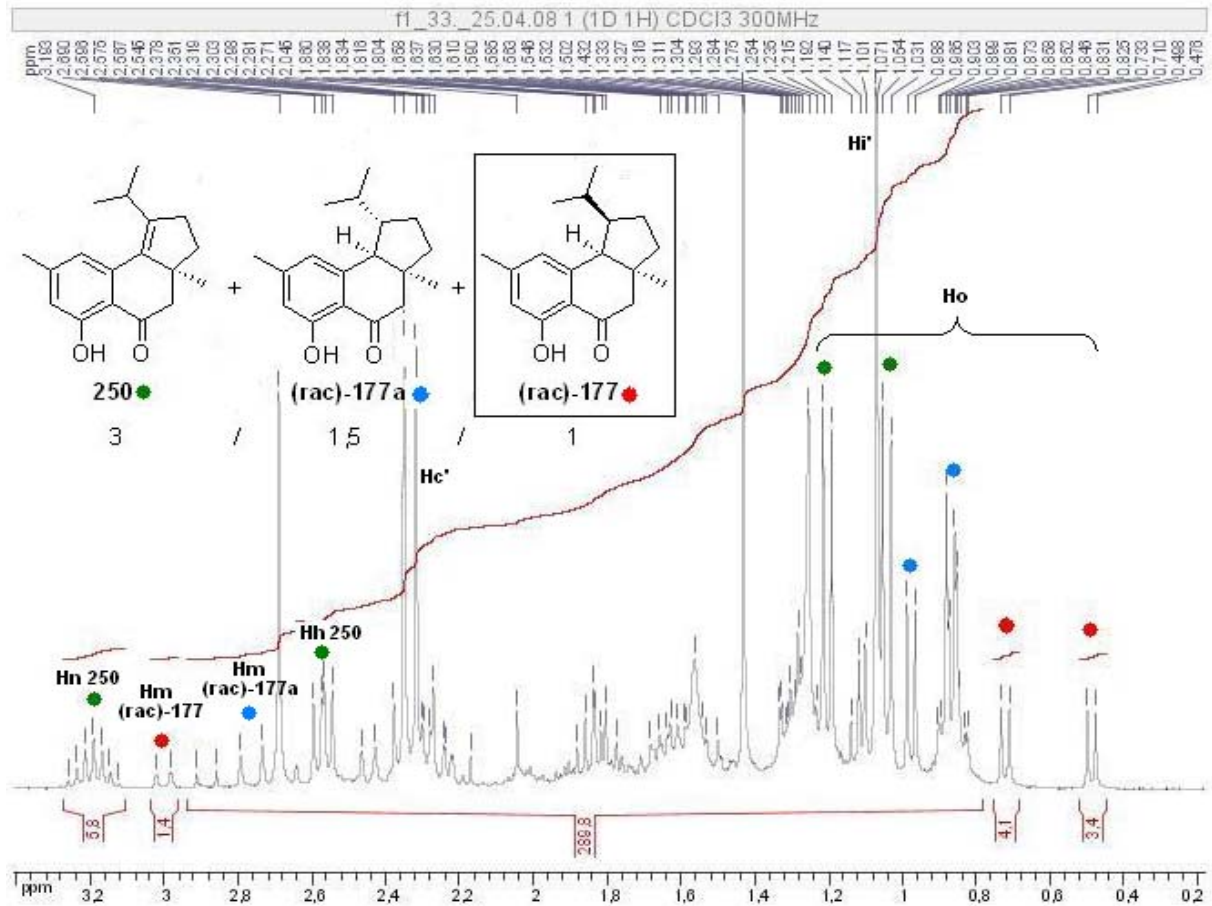
Proton	δ (ppm) (assignation)		δ (ppm) (assignation)	
	(rac)-177 (300 MHz)	177 (Trost) (500 MHz)	(rac)-177a (300 MHz)	177a (Trost) (500 MHz)
Ho	0,48 (d, 3H, J = 6,9 Hz)	0,48 (d, 3H, J = 6,8 Hz)	0,87 (d, 3H, J = 6,9 Hz)	0,86 (d, 3H, J = 7,0 Hz)
Ho	0,72 (d, 3H, J = 6,6 Hz)	0,72 (d, 3H, J = 6,7 Hz)	0,97 (d, 3H, J = 6,9 Hz)	0,97 (d, 3H, J = 7,0 Hz)
Hm	3,00 (d, 1H, J = 11,7 Hz)	3,00 (d, 1H, J = 11,7 Hz)	2,76 (d, 1H, J = 18,0 Hz)	2,76 (d, 1H, J = 17,7 Hz)
Hd	6,52 (s, 1H)	6,52 (s, 1H)	6,40 (s, 1H)	6,40 (s, 1H)
Hb	6,60 (s, 1H)	6,60 (s, 1H)	6,61 (s, 1H)	6,61 (s, 1H)
OH	12,42 (s, 1H)	12,48 (s, 1H)	12,56 (s, 1H)	12,57 (s, 1H)

Etant donné que les valeurs des déplacements chimiques (δ) de nos composés **(rac)-177** et **(rac)-177a** sont identiques à ceux observés par Trost et ses collaborateurs, nous pouvons en déduire que nous avons bien obtenu ces deux composés.

Bien que les deux dernières étapes (oxydation-déméthylation) demandent à être améliorées, nous pouvons maintenant affirmer que nous avons été en mesure de réaliser une nouvelle synthèse totale formelle de l'Hamigéran B en série racémique.

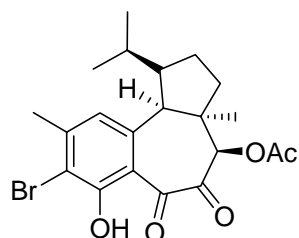


Chapitre III : vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

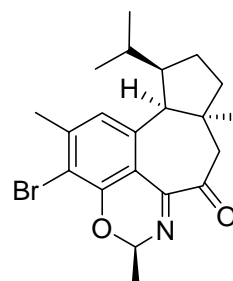


5 Synthèse d'un intermédiaire des Hamigéran C et D

A ce jour, et à notre connaissance, aucune synthèse totale des Hamigéran C (**152**) et D (**153**) a été réalisée.



152 : Hamigéran C

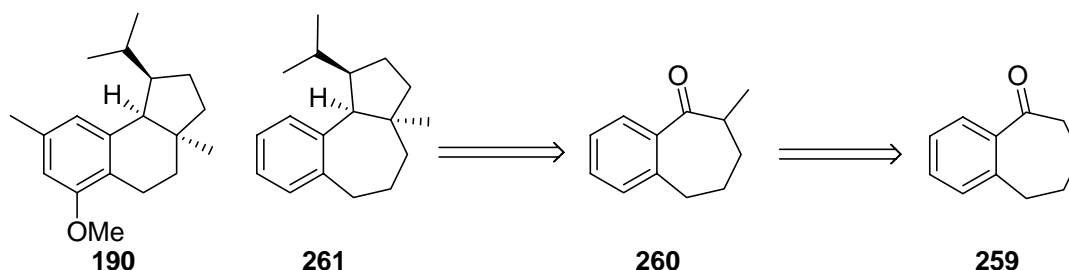


153 : Hamigéran D

5.1 Stratégie de synthèse

Nous nous sommes proposés de synthétiser un intermédiaire non fonctionnalisé **261** des Hamigéran C et D, en appliquant la même stratégie de synthèse mise au point pour l'obtention de l'intermédiaire tricyclique **190** de l'Hamigéran B (cf. § 4.3 de ce chapitre).

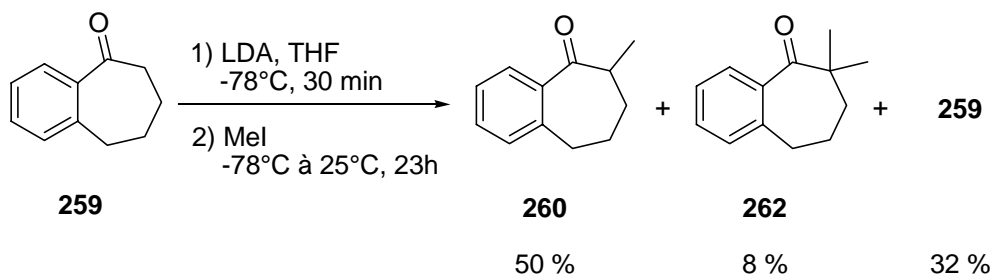
Le dérivé tricyclique **261** pourrait être obtenu à partir de la benzosubérone méthylée **260** (en 7 étapes), qui elle serait accessible par méthylation de la benzosubérone **259**.



5.2 Résultats

5.2.1 Méthylation de la benzosubérone **259**

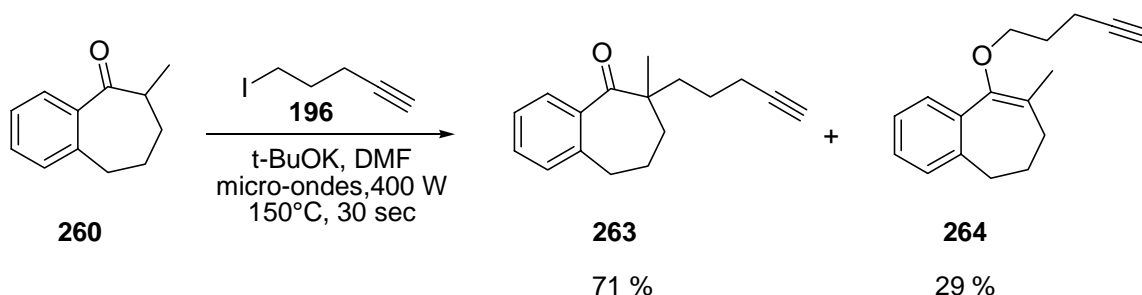
La benzosubérone **259** est méthyliée selon le protocole de Eames et ses collaborateurs [Eames 2002]. Celle-ci consiste à traiter la benzosubérone **259** par 1 équivalent de N,N-diisopropylamide de lithium, puis par 1 équivalent de iodométhane dans le tétrahydrofur. Nous obtenons ainsi la 2-méthylbenzosubérone **260** avec un rendement de 50 %, accompagné du dérivé diméthylé **262** (8 %) et du substrat de départ **259** (32 %). Malgré les changements des conditions opératoires (diminution du temps de réaction à température ambiante ou réaction réalisée à 0°C) le rendement en dérivé monométhylé **260** n'a jamais pu être amélioré.



5.2.2 Synthèse du β -cétoester 267

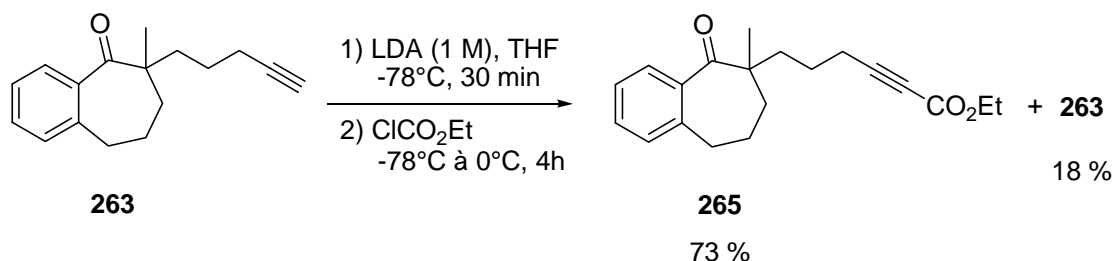
5.2.2.1 Alkylation de la 2-méthylbenzosubérone 260

La 2-méthylbenzosubérone **260** est alkylée à l'aide du 5-iodo-1-pentyne **196** par activation au micro-ondes pendant 30 secondes. La benzosubérone alkylée **263** est isolée avec un rendement de 71 %, accompagné du produit de *O*-alkylation **264** (29 %).



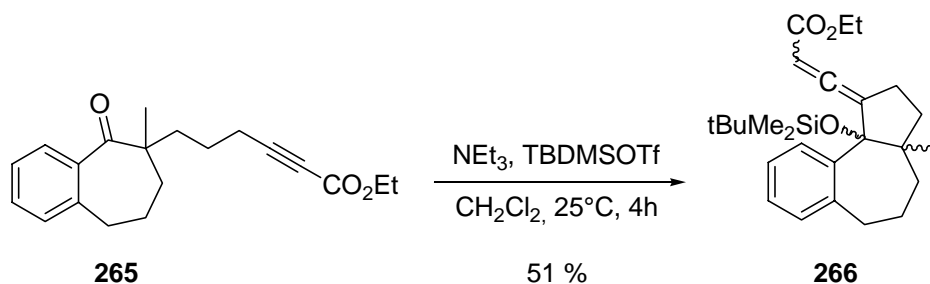
5.2.2.2 Estérification de la benzosubérone alkylée 263

La benzosubérone alkylée **263**, traitée par le *N,N*-diisopropylamidure de lithium et le chloroformiate d'éthyle dans le tétrahydrofurane, nous donne l' ω -cétoester acétylénique **265** avec un rendement de 73 %, toujours accompagné du substrat de départ **263**.



5.2.2.3 Cyclisation : synthèse de l'allène tricyclique 266

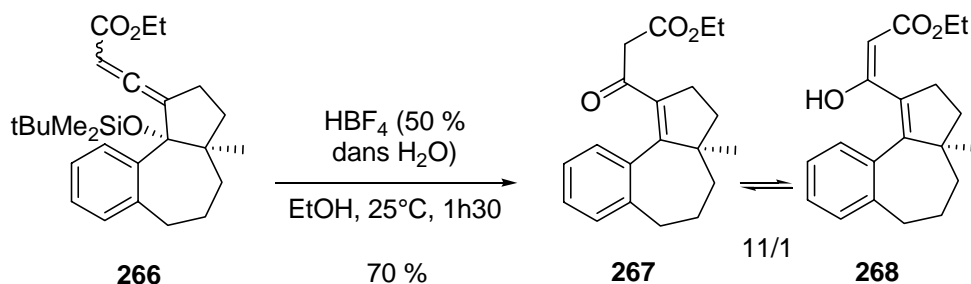
L' ω -cétoester acétylénique **265**, traitée par NEt_3 /TBDMSOTf dans le chlorure de méthylène, subit une réaction intramoléculaire alkynylogue de Mukaiyama pour donner l'allène tricyclique **266** isolé avec un rendement de 51 %.



En ce qui concerne la stéréochimie de l'allène **266**, nous n'avons pas déterminé pour le moment les configurations relatives de ce composé.

5.2.2.4 Obtention du β -cétoester **267**

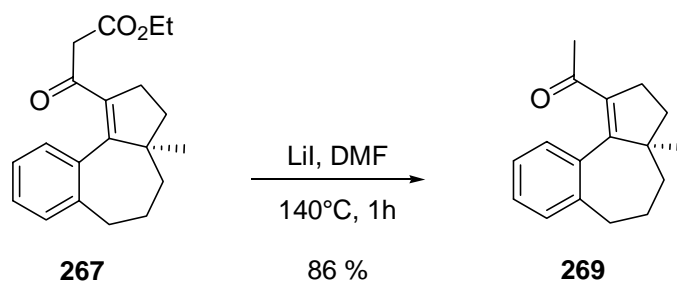
Le traitement du tricyclic allénique **266** par une solution d'acide tétrafluoroborique, nous permet d'isoler, le β -cétoester **267** en équilibre avec l'énol **268**, avec un rendement de 70 %.



5.2.3 Obtention du tricyclic **261**

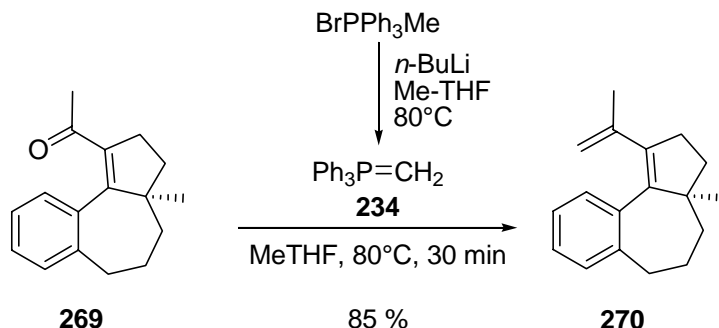
5.2.3.1 Décarboxylation du β -cétoester **267**

Cette réaction s'effectue à l'aide d'iodure de lithium, à reflux dans le N,N-diméthylformamide, ce qui permet d'isoler l'énone **269** avec un rendement de 86 %.



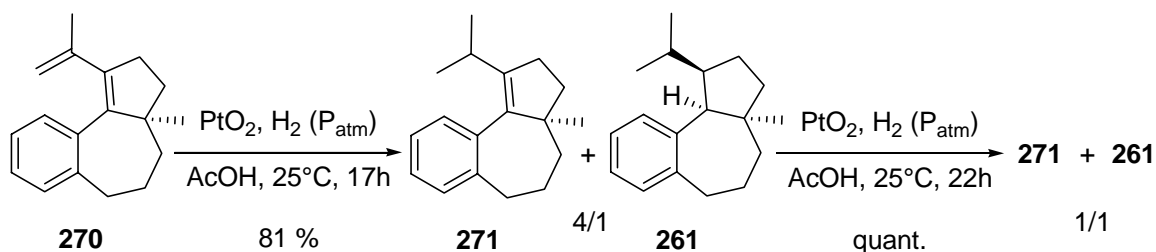
5.2.3.2 Obtention du diène tricyclique 270

L'ylure de phosphonium **234** réagit avec l'énone **269**, à reflux de méthyl-tétrahydrofurane pour conduire au diène **270** avec un rendement de 85 %.



5.2.3.3 Obtention du tricycle 261

L'hydrogénation du diène **270** en présence d'oxyde de platine dans l'acide acétique à température ambiante et pression atmosphérique pendant 17 heures, nous permet d'obtenir un mélange non séparable du dérivé monohydrogéné **271** et du tricycle **261** dans un rapport 4/1 et avec un rendement de 81 %. En traitant le mélange des composés **271** et **261** résultant dans les mêmes conditions, pendant 22 heures, nous isolons toujours le mélange des deux tricycles **271** et **261**, mais cette fois-ci dans un rapport 1/1. Il faut noter ici que les conditions d'obtention du dérivé **190** (cf § 4.3.4.3.3 de ce chapitre) n'avaient pas encore été mises au point au moment de cette réaction et que nous manquions de produit pour tester les nouvelles conditions (pression atmosphérique, à 45°C pendant 4 jours). Les configurations relatives du composé **261** n'ont pour le moment pas été déterminées.



5.2.4 Conclusion

Nous avons été en mesure de synthétiser l'intermédiaire tricyclique **261** en 5 étapes à partir de la benzosubérone sans grande difficulté. Cette stratégie de synthèse est donc adaptée à l'obtention du squelette tricyclique présent dans les (*épi*)-Hamigéran C et D.

6 Conclusion et perspectives

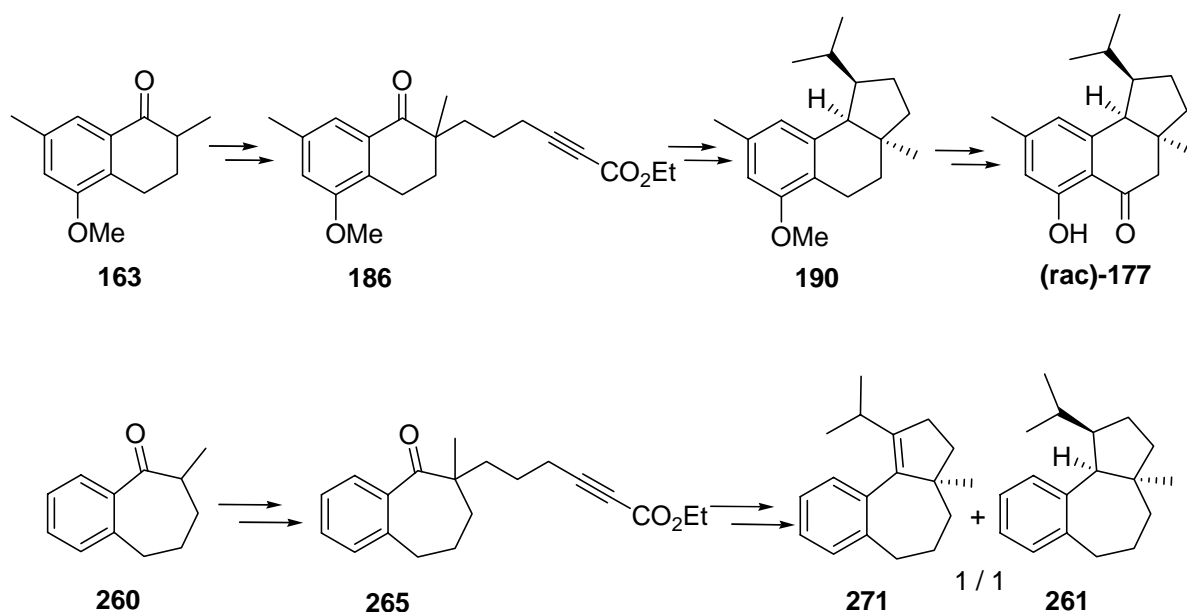
Notre objectif, dans ce chapitre était de mettre au point une synthèse formelle de l'Hamigéran B, plus particulièrement d'un intermédiaire synthétisé par Trost et ses collaborateurs. Nous voulions également réaliser la synthèse d'un intermédiaire non fonctionnalisé des Hamigérans C et D utilisant la méthodologie mise au point.

Dans la stratégie de synthèse utilisée pour l'obtention des Hamigérans, nous avons mis au point plusieurs étapes clés :

- la réaction intramoléculaire alkynylogue de Mukaiyama,
- l'hydrolyse acide des allènes électrophiles polyfonctionnalisés au moyen d'acide tétrafluoroborique,
- l'hydrogénation hautement stéréosélective du diène **189**.

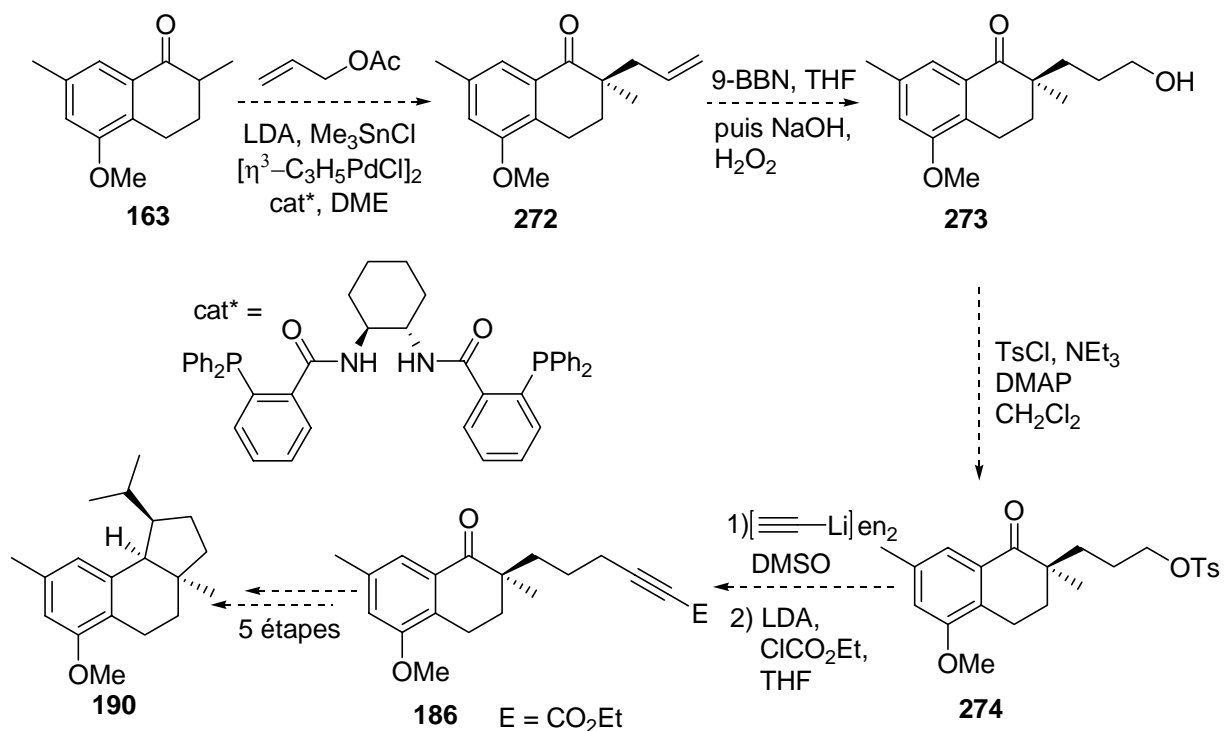
En résumé, le tricycle **190**, intermédiaire de l'Hamigéran B, a été obtenu en 7 étapes à partir de la méthyltétralone fonctionnalisée **163** après passage par l' ω -cétostère acétylénique **186**. Cette synthèse s'effectue avec un rendement global de 19 %. Finalement, le cétole (**rac**)-**177** a été synthétisé en deux étapes à partir du tricycle **190**, après oxydation benzylique (qui n'a pas encore été optimisée) et réaction de déméthylation.

Le squelette tricyclique présent dans les Hamigérans C et D, le tricycle **261**, a également été synthétisé en 7 étapes à partir de la méthylbenzosubérone **260** avec un rendement global de 11 %.

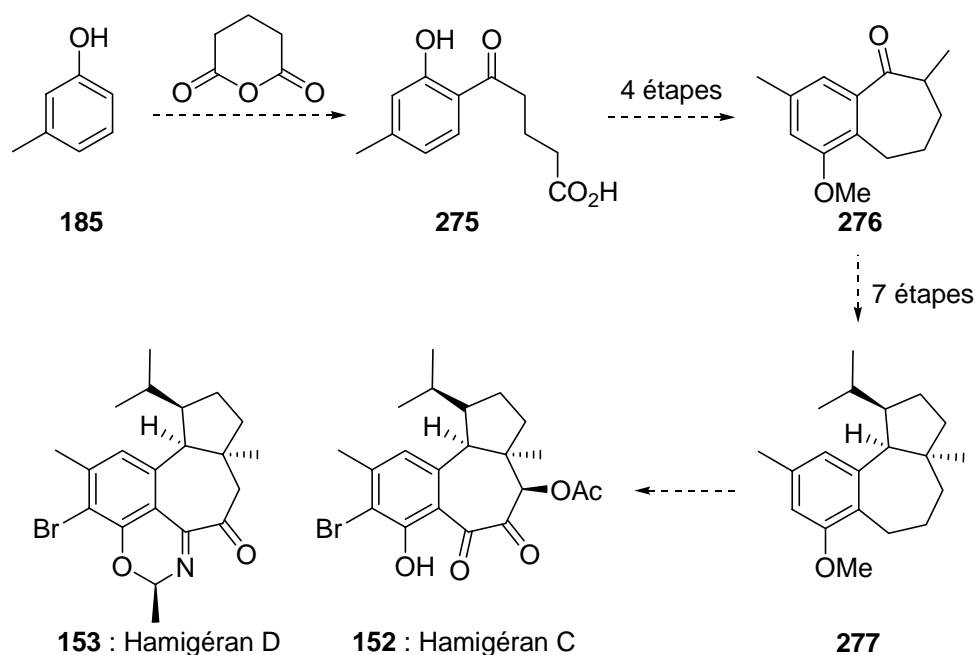


La suite de ces travaux consistera, dans un premier temps, à mettre au point une méthode d'obtention de l'intermédiaire tricyclique **190** de l'Hamigéran B en série énantiomériquement pure. La téralone fonctionnalisée **163** pourrait être allylée de manière asymétrique, catalysée par le Palladium [Trost 1999 et 2005 ; Zhu 2001], pour conduire à la téralone allylée **272**. Celle-ci pourrait être hydroborée, et l'alcool résultant **273** activé sous forme de tosylate **274**. Après addition d'acétylure sous forme de complexe éthylène diamine et introduction du groupement carbethoxy, nous pourrions accéder à l' ω -cétostère

acétylénique **186** énantiomériquement pur voulu, précurseur du dérivé tricyclique **190** énantiomériquement pur.



La synthèse de l'intermédiaire tricyclique fonctionnalisé **277** des Hamigéran C et D est également envisagée. La méthylbenzosuberone fonctionnalisée **276** pourrait être obtenue de la même manière que la méthyltétralone fonctionnalisée **163**, à partir du m-crésol **185** et de l'anhydride glutarique. En utilisant les 7 étapes mises au point précédemment nous pourrions obtenir le tricycle **277**, précurseur potentiel des Hamigéran C et D.



Conclusion générale

Ce travail a porté en premier lieu sur l'exploitation des propriétés inhérentes des complexes diéniques de fer-tricarbonyle.

Au cours du premier chapitre, nous avons utilisé l'accès facile aux α -aminodiénones complexées racémiques et énantiopures pour la synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée. La réaction d'aldolisation entre ces complexes et le D-glycéraldéhyde protégé nous a permis d'isoler majoritairement l'aminocétol possédant 3 centres stéréogéniques sur les 4 présents dans le produit naturel. La réduction stéréospécifique de l'aminocétol, la décomplexation, suivie de l'ozonolyse réductrice du diène, nous a finalement conduit à la Kanosamine multiprotégée. Bien que nous n'ayons pas encore élucidé toutes les potentialités de cette stratégie de synthèse, cette dernière constitue une alternative originale pour la synthèse d'aminosucres énantiopurs dont l'économie d'étapes et la stéréospécificité en sont les avantages principaux.

Dans le second chapitre de ce travail, la synthèse de systèmes bicyclo[3.5.0]décaniques énantiopurs était visée. Une aldolisation totalement stéréosélective entre une bicyclo[3.2.0]heptanone racémique et le benzyloxypropanal énantiopur, suivie d'une cyclisation au méthanolate de sodium conduit à un alcool tricyclique polyfonctionnalisé possédant un squelette 5-4-5. Le motif hydroazuléinique requis pourrait découler d'une fragmentation de Grob de ce dernier.

Le troisième chapitre a été consacré à la mise au point d'une nouvelle synthèse totale de l'Hamigéran B. Une réaction intramoléculaire alkynologique de type Mukaiyama induite par une double activation d'un ω -cétoester acétylénique à l'aide de TBDMSOTf/NEt₃ constitue l'étape clé de cette synthèse. L'allène polyfonctionnalisé résultant a conduit après traitement à l'aide de HBF₄, décarboxylation et réaction de Wittig au diène précurseur de l'Hamigéran B. Bien que les deux dernières étapes (oxydation-déméthylation) demandent à être améliorées, nous avons effectué une nouvelle synthèse totale de l'Hamigéran B en série racémique. La méthode développée dans le cadre de cette étude offre d'intéressantes perspectives notamment pour la mise au point d'une synthèse totale des Hamigérans C et D.

PUBLICATIONS

Intramolecular alkynylogous Mukaiyama aldol type reaction mediated by TBSOTf/NEt₃

L. Miesch ; V. Rietsch ; T. Welsch ; M. Miesch

Tetrahedron Lett. **2008**, 49, 5053.

A new Route to the Total Synthesis of Kanosamine

T. Welsch ; L. Miesch

Tetrahedron Letters (en préparation)

Towards the Total Synthesis of Hamigeran B

T. Welsch ; L. Miesch ; M. Miesch

Chemistry (en préparation)

COMMUNICATIONS ORALES

Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

Journée de la Société Française de Chimie

4 mai 2006 – Strasbourg

Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

Semaine d'Etudes de Chimie Organique, SECO 44

Du 20 au 26 mai 2007 – Port Barcarès

Partie expérimentale : indications générales

Toutes les réactions ont été effectuées dans des montages anhydres sous atmosphère d'argon et sous agitation magnétique.

Les solvants utilisés sont distillés de la manière suivante :

- le chlorure de méthylène est distillé sur le pentoxyde de phosphore,
- l'éther et le tétrahydrofurane sont distillés sur le sodium et la benzophénone,
- le méthanol est distillé sur le magnésium et conservé sur tamis moléculaire activé (4 Å) : chauffage au bain métallique ($\theta = 250^{\circ}\text{C}$) sous vide ($P = 1.10^{-2}$ torr) pendant une journée,
- le benzène est obtenu par simple distillation à pression atmosphérique sous atmosphère inerte,
- le N,N-diméthylformamide est distillé sous vide (40 mbar, $E_b = 63^{\circ}\text{C}$) et recueilli sur du tamis moléculaire activé (4 Å).

La triéthylamine et la diisopropylamine sont distillées et conservées sur des pastilles d'hydroxyde de potassium.

Le *n*-butyllithium (solution commerciale à 1,6 M dans l'hexane) est dosé avant chaque utilisation à l'aide de l'acide diphenylacétique dans le THF anhydre.

Le fluorure de tétrabutylammonium est une solution commerciale 1,0 M dans le THF.

L'hydrure de diisobutylaluminium est une solution commerciale 1,0 M dans l'hexane.

Le tétrachlorure de titane est une solution commerciale 1,0 M dans le CH_2Cl_2 .

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées sur des plaques de gel de silice MERCK 60F₂₅₄. Celles-ci sont révélées par UV, puis vaporisées soit par un mélange acide phosphomolybdique-sulfate de cérium, soit par un mélange vanilline-éthanol-eau-acide sulfurique, suivi d'un chauffage au décapeur thermique. Le suivi des réactions et la pureté des produits ont été contrôlés grâce à de telles plaques.

Les séparations par chromatographie sur colonne de silice ont été effectuées soit avec la silice fine (gel de silice MERCK Si60, 40-63 μm) au moyen de colonnes chemisées de tailles variables, sous moyenne pression à l'aide d'un groupement de pompage PROMINENT, soit avec de la grosse silice (gel de silice Si60, 63-200 μm) pour les colonnes de 3 g et par gravitation.

Les ozonolyses sont réalisées à l'aide d'un ozonolyseur FISHER 502.

Les réactions à haute pression de dihydrogène ont été réalisées dans un autoclave ROTH.

Les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN ELMER IR-881, puis d'un spectrophotomètre BRUKER ALPHA.

Les points de fusion (F) ont été mesurés au microscope à platine chauffante SMP 3 Stuart Scientific.

Les pouvoirs rotatoires ($[\alpha]_D$) ont été déterminés à 20°C dans les conditions de concentration et de solvant indiqués à l'aide d'un polarimètre PERKIN ELMER 341, dans une cuve en verre d'une capacité de 1 mL, en utilisant une lampe à onde continue à la raie D du sodium (589 nm). Les concentrations des échantillons sont exprimées en $\text{g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$.

Partie expérimentale : indications générales

Les microanalyses ont été effectuées par le Service Commun d'Analyses du C.N.R.S à l'Institut de Chimie de Strasbourg. L'erreur admise sur les résultats est de $\pm 0,3$ %.

La détermination des structures par diffraction des rayons X a été effectuée au Service Commun des Rayons X à l'Institut de Chimie de Strasbourg sur un diffractomètre KappaCCD.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été réalisés par le Service commun de RMN de l'Institut de Chimie de Strasbourg.

Les spectres de RMN du proton (RMN ^1H) ont été mesurés soit à 300 MHz sur un appareil BRUKER AC-300, soit à 500 MHz sur un appareil BRUKER ARX-500, dans le chloroforme ou le benzène deutérés. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal résiduel du solvant non deutéré donné comme référence interne. Les abréviations s, d, t, q, quint, hept et m désignent respectivement les multiplicités : singulet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, heptuplet et multiplet. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les spectres de RMN du carbone (RMN ^{13}C) ont été mesurés soit à 75 MHz sur un appareil BRUKER AC-300, soit à 125 MHz sur un appareil BRUKER ARX-500, dans le chloroforme ou le benzène deutérés. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal résiduel du solvant non deutéré donné comme référence interne. L'ordre des carbones est confirmé par une séquence DEPT afin de faciliter l'interprétation du spectre.

Les réactions au micro-ondes s'effectuent avec un appareil START SYSTEM de MILESTONE.

CHAPITRE I

Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

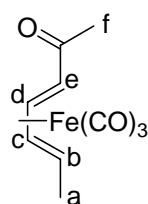
1 Préparation de l' α -aminodiénone complexée racémique **35**

1.1 Préparation de l'heptadiénone complexée **24**

L'heptadiénone **23** est préparée selon la méthode de Leraux et Chaquin [Leraux 1968].

A la solution d'heptadiénone **23** (6.000 g, 54.47 mmol, 1.0 éq.) dans le benzène dégazé (400 mL), est additionné le difernonacarbonyle (39.630 g, 108.94 mmol, 2.0 éq.). La solution est portée à reflux pendant 18 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis concentré (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (13.622 g) est chromatographié sur colonne de silice (180 g de SiO₂, hexane/Et₂O : gradient de 100/0 à 90/10) permettant ainsi d'isoler le complexe **24** (10.752 g, 79 %).



Heptadiénone complexée racémique **24**

C₁₀H₁₀O₄Fe

MM = 250.04 g.mol⁻¹

Solide orange

F = 41°C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.23	d	1H	J = 8.3 Hz	He
1.46-1.52	m	1H		Hb
1.48	d	3H	J = 5.7 Hz	Ha
2.11	s	3H		Hf
5.23	dd	1H	J = 8.0 ; 5.1 Hz	Hc
5.78	dd	1H	J = 8.0 ; 5.0 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.3	Ca	81.3	Cd
29.7	Cf	88.8	Cc
54.0	Ce	203.0	C=O
59.5	Cb		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C \equiv O)	:	2060 ; 2000 ; 1984
ν (C=O)	:	1683

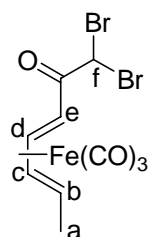
Analyse élémentaire

%calculé	C : 48.04	H : 4.03
%mesuré	C : 48.28	H : 4.06

1.2 Bromation de l'heptadiénone complexée **24**

A la solution d'heptadiénone complexée **24** (2.000 g, 8.00 mmol, 1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (20 mL) refroidie à 0°C, sont ajoutés la triéthylamine distillée (2.23 mL, 16.00 mmol, 2.0 éq.) puis le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (2.17 mL, 12.00 mmol, 1.5 éq.). La solution est agitée à 0°C en suivant l'évolution de la réaction sur plaque CCM traitée à la triéthylamine. Lorsque la totalité de la cétone a été consommée (1h30), le milieu réactionnel est refroidi à -78°C et la dibromantine (1.372 g, 4.80 mmol, 0.6 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (30 mL) est additionnée en une fois. Le milieu est agité à -78°C pendant 2h30. Après dilution dans du CH₂Cl₂ (100 mL), le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau (100 mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2 x 100 mL), puis à l'Et₂O (100 mL). Les phases organiques sont ensuite lavées à l'eau puis à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (3.888 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de SiO₂ ; hexane/Et₂O : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler successivement le dérivé dibromé **26** (0.085 g, 3 %) et le dérivé monobromé **25** (1.961 g, 74 %).



Dibromocétone complexée racémique **26**

C₁₀H₈O₄FeBr₂

MM = 407.85 g.mol⁻¹

Solide orange

F = 78°C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.52	d	3H	J = 6.2 Hz	Ha
1.67	d	1H	J = 7.9 Hz	He
1.71-1.83	m	1H		Hb
5.35	dd	1H	J = 8.8 ; 5.0 Hz	Hc
5.70	s	1H		Hf
5.84	dd	1H	J = 7.3 ; 5.3 Hz	Hd

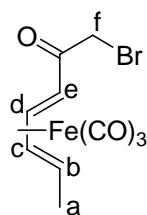
RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.2	Ca	83.0	Cd
41.6	Cf	89.9	Cc
45.8	Ce	195.0	C=O
60.2	Cb		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C≡O)	:	2065 ; 2008 ; 1990
ν (C=O)	:	1675

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée



Bromocétone complexée racémique **25**

$C_{10}H_9O_4FeBr$

MM = 328.95 g.mol⁻¹

Solide orange

F = 70°C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.47	d	1H	J = 8.6 Hz	He
1.50	d	3H	J = 6.4 Hz	Ha
1.60-1.73	m	1H		Hb
3.78	s	2H		Hf
5.30	dd	1H	J = 7.9 ; 5.7 Hz	Hc
5.82	dd	1H	J = 7.7 ; 5.3 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.2	Ca	81.8	Cd
33.4	Cf	89.5	Cc
49.8	Ce	198.1	C=O
60.0	Cb		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C≡O)	:	2063 ; 2004 ; 1989
ν (C=O)	:	1675

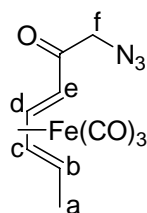
Analyse élémentaire

%calculé	C : 36.52	H : 2.76
%mesuré	C : 37.04	H : 3.02

1.3 Obtention de l'azoture **29**

A une suspension d'azoture de sodium (1.482 g, 22.80 mmol, 15.0 éq.) et d'éther couronne 15-5 (0.30 mL, 1.52 mmol, 1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (20 mL), est additionnée au goutte à goutte la bromocétone **25** (0.500 g, 1.52 mmol, 1.0 éq.) en solution dans le CH₂Cl₂ anhydre (20 mL). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (20°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (1.208 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de SiO₂ ; hexane/Et₂O : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler l'azoture **29** (0.429 g) avec un rendement de 97 %.



Azoture complexé racémique **29**

$C_{10}H_9O_4FeN_3$

MM = 291.05 g.mol⁻¹

Huile orange instable

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.22	d	1H	J = 8.2 Hz	He
1.50	d	3H	J = 6.2 Hz	Ha
1.58-1.70	m	1H		Hb
δ _A = 3.84	syst AB	2H	J _{AB} = 17.5 Hz	Hf
δ _B = 3.91			Δν = 11.2 Hz	
5.30	dd	1H	J = 8.7 ; 4.9 Hz	Hc
5.85	dd	1H	J = 7.9 ; 5.1 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.2	Ca	80.9	Cd
49.1	Ce	89.5	Cc
57.3	Cf	199.6	C=O
60.1	Cb		

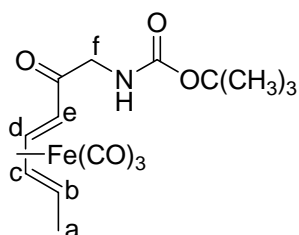
IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (N ₃)	:	2108
ν (C≡O)	:	2063 ; 2004 ; 1989
ν (C=O)	:	1679

1.4 Préparation de l'α-aminodiénone complexée **35**

Une solution contenant l'azoture **29** (0.638 g, 2.19 mmol, 1.0 éq.), le palladium sur charbon 10 % (~ 0.500 g) et le ditertiobutyldicarbonate (1.436 g, 6.58 mmol, 3.0 éq.) dans le MeOH anhydre (35 mL) est mise sous pression d'hydrogène (45 bar) et laissée sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Après dégazage, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis concentré sous pression réduite (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (1.272 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de SiO₂ ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 95/5 à 80/20) ce qui permet d'isoler l'amine protégée **35** (0.751 g) avec un rendement de 93 %.



Amine protégée complexée racémique **35**

C₁₅H₁₉O₆FeN

MM = 365.17 g.mol⁻¹

Solide jaune

F = 98°C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.14	d	1H	J = 7.9 Hz	He
1.35-1.65	m	1H		Hb
1.43	s	9H		OC(CH ₃) ₃
1.47	d	3H	J = 6.1 Hz	Ha
3.96	d	2H	J = 2.9 Hz	Hf
5.20-5.35	m	1H		NH
5.27	dd	1H	J = 8.1 ; 5.2 Hz	Hc
5.83	dd	1H	J = 6.9 ; 5.4 Hz	Hd

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

19.2	Ca	79.8	$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
28.4	$\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$	81.1	Cd
49.8	Cf	89.1	Cc
50.1	Ce	155.7	C=O carbamate
59.9	Cb	200.5	C=O cétone

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (N-H)	:	3432
ν (C \equiv O)	:	2063 ; 2003 ; 1988
ν (C=O)carbamate	:	1721
ν (C=O)cétone	:	1687

Analyse élémentaire

%calculé	C : 49.34	H : 5.24	N : 3.84
%mesuré	C : 49.62	H : 5.48	N : 3.82

2 Préparation des diénones α -aminées complexées énantiomériquement pures

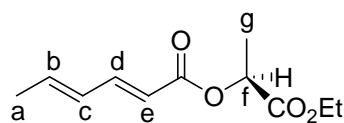
2.1 Obtention des complexes d'heptadiénones énantiomériquement purs

2.1.1 Préparation des acides hexadiénoïques complexés énantiomériquement purs

2.1.1.1 Estérification de l'acide sorbique 36

A une solution de l'acide sorbique **36** (30.000 g, 267.54 mmol, 1.0 éq.) et de la DMAP (1.634 g, 13.38 mmol, 0.05 éq.) dans le CH_2Cl_2 anhydre (80 mL) est ajouté le (S)-lactate d'éthyle 30.35 mL, 267,54 mmol, 1.0 éq.). A la solution refroidie à -5°C est additionné le DCC (60.723 g, 294.30 mmol, 1.1 éq.) dans le CH_2Cl_2 anhydre (35 mL) au goutte à goutte. Après agitation à -5°C pendant 10 minutes, puis à température ambiante pendant 2h20, le milieu réactionnel est filtré sur célite, hydrolysé avec HCl 2N (20 mL) puis neutralisé avec une solution saturée de NaHCO_3 . La phase organique est lavée à l'aide une solution saturée de NaCl. Les phases aqueuses sont extraites à l' Et_2O (3 x 40 mL), la phase étherée est ensuite lavée à l'aide d'une solution saturée de NaCl. Les phases organiques regroupées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées (35°C , 15 mmHg).

Le brut réactionnel (77.541 g) est chromatographié sur colonne de silice (en 4 fois) (180 g de silice ; Et_2O de pétrole/ Et_2O : gradient de 100/0 à 80/20) ce qui permet d'isoler l'ester diénique **37** (44.395 g, 78 %)



Ester diénique **37**

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$

MM = 212.25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

$[\alpha]_D = -11$ (c = 0.8 ; CHCl_3)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.27	t	3H	J = 7.1 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
1.51	d	3H	J = 6.9 Hz	Hg
1.86	d	3H	J = 5.5 Hz	Ha
4.20	q	2H	J = 7.1 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
5.13	q	1H	J = 7.1 Hz	Hf
5.83	d	1H	J = 15.5 Hz	He
6.09-6.26	m	2H		Hc et Hd
7.26-7.36	m	1H		Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

16.3	CO ₂ CH ₂ CH ₃	131.9	Cb
19.2	Cg	142.2	Cd
20.8	Ca	148.3	Cc
63.4	CO ₂ CH ₂ CH ₃	168.6	CO ₂ lact
70.7	Cf	173.1	CO ₂ Et
120.1	Ce		

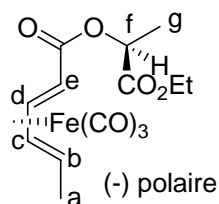
IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O) : 1760 ; 1721

2.1.1.2 Complexation de l'ester diénique 37

A la solution de l'ester diénique **37** (10.980 g, 51.73 mmol, 1.0 éq.) dans le benzène dégazé à l'argon (600 mL), est additionné le difernonacarbonyle (37.639 g, 103.46 mmol, 2.0 éq.). La solution est portée à reflux pendant 19 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis concentré (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (18.796 g) est chromatographié sur colonne de silice (en 2 fois) (180 g de SiO₂, hexane/Et₂O : gradient de 100/0 à 90/10) permettant ainsi d'isoler successivement les esters diéniques complexés (+)-**38** (7.914 g, 43 %) et (-)-**38** (7.826 g, 43 %).



Ester diénique complexé (-) polaire (+)-**38** (S)

C₁₄H₁₆O₇Fe

MM = 352.13 g.mol⁻¹

Huile orange

[α]_D = +133 (c = 1.1 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.99	d	1H	J = 8.0 Hz	He
1.30	t	3H	J = 7.1 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
1.35-1.55	m	7H		Ha et Hb et Hg
δ _A = 4.18	syst ABX ₃	2H	J _{AB} = 7.0 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
δ _B = 4.21			J _{AX} = 7.3 Hz	
			J _{BX} = 7.1 Hz	
5.06	q	1H	J = 6.9 Hz	Hf
5.15-5.25	m	1H		Hc
5.80	dd	1H	J = 7.8 ; 5.0 Hz	Hd

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

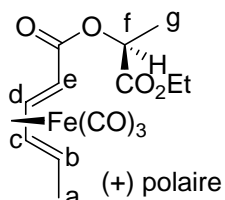
14.0	Cg	68.4	Cf
16.8	CO ₂ CH ₂ CH ₃	83.6	Cd
19.1	Ca	88.4	Cc
45.0	Ce	17.8	CO ₂ lact
58.9	Cb	171.6	CO ₂ Et
61.3	CO ₂ CH ₂ CH ₃	210.0	C≡O

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C≡O)	:	2063 ; 2002 ; 1985
ν (C=O)	:	1758 ; 1721

Analyse élémentaire

%calculé	C : 47.75	H : 4.58
%mesuré	C : 48.26	H : 4.81



Ester diénique complexé (+) polaire (-)-**38** (R)

C₁₄H₁₆O₇Fe

MM = 352.13 g.mol⁻¹

Huile orange

[α]_D = -146 (c = 1.5 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.05	d	1H	J = 8.1 Hz	He
1.27	t	3H	J = 7.1 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
1.35-1.60	m	7H		Ha et Hb et Hg
δ _A = 4.08	syst ABX ₃	2H	J _{AB} = 7.7 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
δ _B = 4.30			J _{AX} = 7.3 Hz	
			J _{BX} = 2.2 Hz	
5.02	q	1H	J = 7.0 Hz	Hf
5.15-5.30	m	1H		Hc
5.78	dd	1H	J = 7.9 ; 5.1 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

14.1	Cg	68.8	Cf
16.9	CO ₂ CH ₂ CH ₃	82.9	Cd
19.1	Ca	88.4	Cc
44.9	Ce	170.9	CO ₂ lact
59.3	Cb	171.8	CO ₂ Et
61.3	CO ₂ CH ₂ CH ₃	209.9	C≡O

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C≡O)	:	2062 ; 2001 ; 1986
ν (C=O)	:	1759 ; 1721

Analyse élémentaire

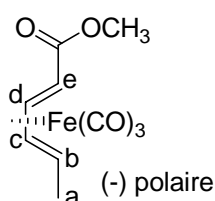
%calculé	C : 47.75	H : 4.58
%mesuré	C : 47.70	H : 4.66

2.1.1.3 Transestérification des esters diéniques complexés (+)-38 et (-)-38

2.1.1.3.1 Obtention de l'ester méthylique (+)-39

A la solution de l'ester complexé (+)-38 (3.491 g, 9.91 mmol, 1.0 éq.) dans le méthanol anhydre (20 mL), est additionné le méthanolate de sodium (1.6 M dans MeOH) (25.00 mL, 39.66 mmol, 4.0 éq.) au goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec HCl 2 % (100 mL). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 30 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (2.656 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) ce qui permet d'isoler l'ester méthylique (+)-39 (2.445 g, 92 %).



Ester méthylique complexé (-) polaire (+)-39 (S)
 C₁₀H₁₀O₅Fe
 MM = 266.03 g.mol⁻¹
 Huile orange
 [α]_D = +207 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.97	d	1H	J = 8.0 Hz	He
1.35-1.55	m	4H		Ha et Hb
3.64	s	3H		OCH ₃
5.20	dd	1H	J = 6.5 ; 5.4 Hz	Hc
5.76	dd	1H	J = 7.9 ; 4.9 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.2	Ca	82.9	Cd
45.6	Ce	88.4	Cc
51.7	OCH ₃	172.8	C=O
59.2	Cb	210.2	C≡O

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C≡O)	:	2061 ; 2001 ; 1985
ν (C=O)	:	1716

Analyse élémentaire

%calculé	C : 45.15	H : 3.79
%mesuré	C : 44.88	H : 3.89

2.1.1.3.2 Obtention de l'ester méthylique (-)-39

L'ester méthylique (-)-39 est obtenu selon le protocole décrit ci-dessus pour l'obtention de l'ester méthylique (+)-39.

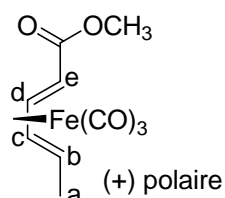
Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

Quantités utilisées :

- ester complexé (-)-**38** : 1.520 g, 4.32 mmol, 1.0 éq.
- NaOMe (1.7 M dans MeOH) : 10.00 mL, 17.27 mmol, 4.0 éq.

Durée de réaction : 1 heure à 25°C.

Le brut réactionnel (1.173 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) permettant d'isoler l'ester méthylique (-)-**39** (1.091 g, 95 %).



Ester méthylique complexé (+) polaire (-)-**39** (S)
C₁₀H₁₀O₅Fe
MM = 266.03 g.mol⁻¹
Huile orange
[α]_D = -190 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.97	d	1H	J = 8.0 Hz	He
1.35-1.50	m	4H		Ha et Hb
3.65	s	3H		OCH ₃
5.21	dd	1H	J = 6.9 ; 5.2 Hz	Hc
5.76	dd	1H	J = 8.0 ; 5.3 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.1	Ca	82.8	Cd
45.5	Ce	88.3	Cc
51.6	OCH ₃	172.7	C=O
59.1	Cb	210.3	C≡O

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C≡O)	:	2061 ; 2001 ; 1985
ν (C=O)	:	1716

Analyse élémentaire

%calculé	C : 45.15	H : 3.79
%mesuré	C : 45.23	H : 3.89

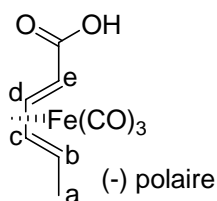
2.1.1.4 Saponification des esters méthyliques (+)-**39** et (-)-**39**

2.1.1.4.1 Préparation de l'acide sorbique complexé (+)-**40**

A une suspension de KOH (7.903 g, 140.85 mmol, 16.0 éq.) dans H₂O (25 mL) est ajouté l'ester méthylique (+)-**39** (2.342 g, 8.80 mL, 1.0 éq.) dans le MeOH (65 mL). Après agitation à 45°C pendant 1 heure, le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution de H₂SO₄ diluée (100 mL H₂O / 8 mL H₂SO₄ conc.). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (4 x 30 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (2.117 g) est purifié par recristallisation à -78°C dans un mélange CH₂Cl₂/hexane ce qui permet d'isoler l'acide sorbique complexé (+)-**40** (1.991 g, 89 %).

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée



Acide sorbique complexé (-) polaire (+)-**40** (S)
 $C_9H_8O_5Fe$
 $MM = 252.01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Solide jaune
 $F = 163^\circ\text{C}$
 $[\alpha]_D = +181 \text{ (c = 1.0 ; CHCl}_3\text{)}$

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

0.92	d	1H	$J = 8.0 \text{ Hz}$	He
1.40-1.55	m	4H		Ha et Hb
5.23	dd	1H	$J = 7.1 ; 5.2 \text{ Hz}$	Hc
5.76	dd	1H	$J = 8.1 ; 4.8 \text{ Hz}$	Hd

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

19.3	Ca	88.7	Cc
44.8	Ce	178.7	C=O
59.6	Cb	219.0	C≡O
83.2	Cd		

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (OH)	:	bande large centrée à 2917
ν (C≡O)	:	2065 ; 2006 ; 1988
ν (C=O)	:	1682

Analyse élémentaire

%calculé	C : 42.90	H : 3.20
%mesuré	C : 43.56	H : 3.46

2.1.1.4.2 Préparation de l'acide sorbique complexé (-)-**40**

L'acide sorbique complexé (-)-**40** est obtenu selon le protocole décrit ci-dessus pour l'obtention de l'acide sorbique (+)-**40**.

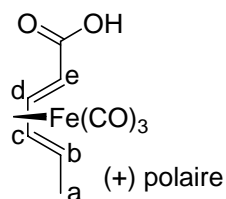
Quantités utilisées :

- ester méthylique (+)-**39** : 2.190 g, 8.23 mmol, 1.0 éq.

- KOH : 7.390 g, 131.71 mmol, 16.0 éq.

Durée de réaction : 1 heure à 45°C .

Le brut réactionnel (1.992 g) est purifié par recristallisation à -78°C , dans un mélange CH_2Cl_2 /hexane ce qui permet d'isoler l'acide sorbique complexé (-)-**40** (1.869 g, 90 %).



Acide sorbique complexé (+) polaire (-)-**40** (R)
 $C_9H_8O_5Fe$
 $MM = 252.01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Solide jaune
 $F = 161^\circ\text{C}$
 $[\alpha]_D = -180 \text{ (c = 1.0 ; CHCl}_3\text{)}$

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.92	d	1H	J = 7.9 Hz	He
1.40-1.60	m	4H		Ha et Hb
5.23	t large	1H	J = 5.4 Hz	Hc
5.76	dd	1H	J = 7.5 ; 5.1 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.3	Ca	88.7	Cc
44.8	Ce	178.7	C=O
59.6	Cb	209.7	C≡O
83.2	Cd		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)	:	bande large centrée à 2970
ν (C≡O)	:	2065 ; 2006 ; 1988
ν (C=O)	:	1683

Analyse élémentaire

%calculé	C : 42.90	H : 3.20
%mesuré	C : 42.93	H : 3.25

2.1.2 Obtention des heptadiénones complexées énantiomériquement pures

2.1.2.1 Préparation de l'heptadiénone complexée (+)-24

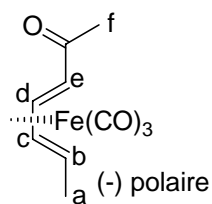
L'acide de Meldrum est préparé selon le protocole de Weiler et ses collaborateurs [Weiler 1992].

A la solution de l'acide sorbique complexé (+)-**40** (1.900 g, 7.54 mmol, 1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (60 mL) est ajouté la DMAP (0.046 g, 0.38 mmol, 0.05 éq.) puis la DCC (1.711 g, 8.29 mmol, 1.1 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (20 mL) au goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, l'acide de Meldrum est ajouté (1.195 g, 8.29 mmol, 1.1 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (20 mL) au goutte à goutte. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite, cette dernière étant lavée avec CH₂Cl₂ (4 x 50 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées avec H₂O (100 mL), puis avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (3.865 g) est utilisé sans purification. Ainsi, à ce dernier, dans l'AcOH concentré dégazé à l'argon (30 mL) est ajouté H₂O (15 mL). Après 2 heures d'agitation à reflux, le milieu réactionnel est refroidi, dissout dans H₂O (10 mL), extrait à l'Et₂O (3 x 50 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (6 x 50 mL), puis une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (2.596 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) permettant d'isoler l'heptadiénone complexée (+)-**24** (1.101 g, 58 %).

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée



Heptadiénone complexée (-) polaire (+)-24 (S)

$C_{10}H_{10}O_4Fe$

MM = 250.04 g.mol⁻¹

Solide orange

F = 41-42°C

$[\alpha]_D = +399$ (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.26	d	1H	J = 8.1 Hz	He
1.46	d	3H	J = 5.9 Hz	Ha
1.45-1.65	m	1H		Hb
2.11	s	3H		Hf
5.23	dd	1H	J = 8.1 ; 5.0 Hz	Hc
5.78	dd	1H	J = 7.9 ; 5.1 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.2	Ca	81.2	Cd
29.6	Cf	88.7	Cc
53.9	Ce	202.9	C=O
59.4	Cb	210.0	C≡O

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C≡O)	:	2060 ; 2000 ; 1981
ν (C=O)	:	1683

Analyse élémentaire

%calculé	C : 48.04	H : 4.03
%mesuré	C : 48.27	H : 4.24

2.1.2.2 Préparation de l'heptadiénone complexée (-)-24

L'heptadiénone complexée (-)-24 est obtenue selon le protocole décrit ci-dessus pour l'obtention de l'heptadiénone complexée (+)-24.

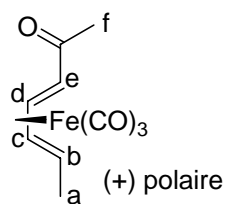
Quantités utilisées :

- acide sorbique complexé (-)-40 : 2.500 g, 9.92 mmol, 1.0 éq.
- DMAP : 0.061 g, 0.50 mmol, 0.05 éq.
- DCC : 2.252 g, 10.91 mmol, 1.1 éq.
- acide de Meldrum : 1.573 g, 10.91 mmol, 1.1 éq.

Durée de réaction : 1 heure à température ambiante pour la première étape, 3 heures à reflux pour la deuxième étape.

Le brut réactionnel (2.661 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) permettant d'isoler l'heptadiénone complexée (-)-24 (1.706 g, 68 %).

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée



Heptadiénone complexée (+) polaire (-)-**24** (R)
C₁₀H₁₀O₄Fe
MM = 250.04 g.mol⁻¹
Solide orange
F = 41-42°C
[α]_D = -401 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.23	d	1H	J = 8.2 Hz	He
1.47	d	3H	J = 5.9 Hz	Ha
1.40-1.60	m	1H		Hb
2.11	s	3H		Hf
5.23	dd	1H	J = 8.0 ; 5.0 Hz	Hc
5.77	ddd	1H	J = 8.2 ; 5.1 ; 0.8 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.2	Ca	81.2	Cd
29.6	Cf	88.7	Cc
53.9	Ce	202.9	C=O
59.4	Cb	210.0	C≡O

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C≡O)	:	2060 ; 1999 ; 1980
ν (C=O)	:	1683

Analyse élémentaire

%calculé	C : 48.04	H : 4.03
%mesuré	C : 48.16	H : 4.15

2.2 Obtention des α-aminodiénones complexées énantiomériquement pures

2.2.1 Bromation des heptadiénones complexées énantiomériquement pures

2.2.1.1 Préparation de la bromocétone complexée (+)-**25**

La bromocétone (+)-**25** est obtenue selon le protocole décrit en série racémique (cf § 1.2 de ce chapitre, p.120).

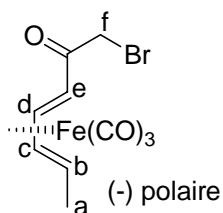
Quantités utilisées :

- complexe (+)-**24** : 0.970 g, 3.88 mmol, 1.0 éq.
- Et₃N : 1.08 mL, 7.76 mmol, 2.0 éq.
- CF₃SO₃SiMe₃ : 1.05 mL, 5.82 mmol, 1.5 éq.
- DBA : 0.887 g, 3.10 mmol, 0.8 éq.

Durée de réaction : 1h30 à 0°C et 2 heures à -78°C.

Le brut réactionnel (2.048 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/Et₂O : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler successivement le dérivé dibromé (5 %) et le dérivé monobromé (+)-**25** (0.732 g, 57 %).

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée



Bromocétone complexée (-) polaire (+)-**25** (S)
 $C_{10}H_9O_4FeBr$
 $MM = 328.95 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Huile orange
 $[\alpha]_D = +217$ (c = 1.0 ; $CHCl_3$)

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

1.48	d	1H	J = 8.6 Hz	He
1.50	d	3H	J = 6.4 Hz	Ha
1.60-1.75	m	1H		Hb
3.78	s	2H		Hf
5.31	dd	1H	J = 8.4 ; 5.1 Hz	Hc
5.82	dd	1H	J = 7.5 ; 5.3 Hz	Hd

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

19.1	Ca	81.7	Cd
33.3	Cf	89.4	Cc
49.8	Ce	198.0	C=O
60.0	Cb		

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν ($C\equiv O$)	:	2063 ; 2004 ; 1989
ν ($C=O$)	:	1675

Analyse élémentaire

%calculé	C : 36.52	H : 2.76
%mesuré	C : 37.34	H : 3.01

2.2.1.2 Préparation de la bromocétone complexée (-)-25

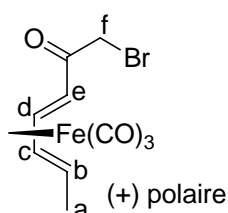
La bromocétone (-)-**25** est obtenue selon le protocole décrit en série racémique (cf § 1.2 de ce chapitre, p.120).

Quantités utilisées :

- complexe (-)-**24** : 0.876 g, 3.50 mmol, 1.0 éq.
- Et_3N : 0.98 mL, 7.01 mmol, 2.0 éq.
- $CF_3SO_3SiMe_3$: 0.95 mL, 5.26 mmol, 1.5 éq.
- DBA : 0.802 g, 2.80 mmol, 0.8 éq.

Durée de réaction : 1h30 à $0^\circ C$ et 2 heures à $-78^\circ C$.

Le brut réactionnel (2.016 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et_2O de pétrole/ Et_2O : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler successivement le dérivé dibromé (4 %) et le dérivé monobromé (-)-**25** (0.725 g, 63 %).



Bromocétone complexée (+) polaire (-)-**25** (R)
 $C_{10}H_9O_4FeBr$
 $MM = 328.95 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Huile orange
 $[\alpha]_D = -207$ (c = 1.0 ; $CHCl_3$)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.48	d	1H	J = 8.8 Hz	He
1.50	d	3H	J = 6.4 Hz	Ha
1.61-1.73	m	1H		Hb
3.78	s	2H		Hf
5.30	dd	1H	J = 8.7 ; 5.1 Hz	Hc
5.83	dd	1H	J = 7.6 ; 5.4 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.2	Ca	81.8	Cd
33.3	Cf	89.4	Cc
49.8	Ce	198.1	C=O
59.9	Cb		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C≡O)	:	2063 ; 2004 ; 1989
ν (C=O)	:	1674

Analyse élémentaire

%calculé	C : 36.52	H : 2.76
%mesuré	C : 36.90	H : 3.00

2.2.2 Obtention des azotures complexés énantiomériquement purs

2.2.2.1 Préparation de l'azoture complexé (+)-29

L'azoture (+)-**29** est obtenu selon le protocole décrit en série racémique (cf § 1.3 de ce chapitre, p.121).

Quantités utilisées :

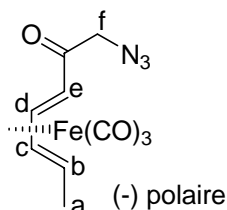
- bromocétone (+)-**25** : 0.663 g, 2.02 mmol, 1.0 éq.

- NaN₃ : 1.966 g, 30.23 mmol, 15.0 éq.

- éther couronne 15-5 : 0.40 mL, 2.02 mmol, 1.0 éq.

Durée de réaction : 4 heures à 25°C.

Le brut réactionnel (1.425 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/Et₂O : gradient de 100/0 à 80/20) permettant d'isoler l'azoture (+)-**29** (0.471 g, 80 %).



Azoture complexé (-) polaire (+)-**29** (S)

C₁₀H₉O₄FeN₃

MM = 291.05 g.mol⁻¹

Huile orange foncé instable

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.23	d	1H	J = 8.2 Hz	He
1.50	d	3H	J = 6.2 Hz	Ha
1.58-1.71	m	1H		Hb

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

$\delta_A = 3.84$	syst AB	2H	$J_{AB} = 17.5$ Hz	Hf
$\delta_B = 3.91$			$\Delta\nu = 11.2$ Hz	
5.31	dd	1H	$J = 8.9 ; 4.9$ Hz	Hc
5.86	dd	1H	$J = 7.9 ; 5.1$ Hz	Hd

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

19.2	Ca	80.9	Cd
49.1	Ce	89.5	Cc
57.3	Cf	199.6	C=O
60.1	Cb		

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (N_3)	:	2108
ν ($\text{C}\equiv\text{O}$)	:	2063 ; 2004 ; 1990
ν ($\text{C}=\text{O}$)	:	1679

2.2.2.2 Préparation de l'azoture complexé (-)-29

L'azoture (-)-29 est obtenu selon le protocole décrit en série racémique (cf § 1.3 de ce chapitre, p.121).

Quantités utilisées :

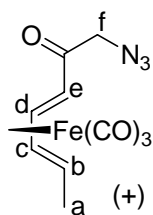
- bromocétone (-)-25 : 0.583 g, 1.77 mmol, 1.0 éq.

- NaN_3 : 1.728 g, 26.59 mmol, 15.0 éq.

- éther couronne 15-5 : 0.35 mL, 1.77 mmol, 1.0 éq.

Durée de réaction : 4h30 à 25°C.

Le brut réactionnel (1.378 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et_2O de pétrole/ Et_2O : gradient de 100/0 à 80/20) qui permet d'isoler l'azoture (-)-29 (0.430 g, 83 %).



Azoture complexé (+) polaire (-)-29 (R)

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4\text{FeN}_3$

MM = 291.05 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile orange foncé instable

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

1.22	d	1H	$J = 8.0$ Hz	He
1.50	d	3H	$J = 6.0$ Hz	Ha
1.58-1.69	m	1H		Hb
$\delta_A = 3.85$	syst AB	2H	$J_{AB} = 17.6$ Hz	Hf
$\delta_B = 3.91$			$\Delta\nu = 10.6$ Hz	
5.31	dd	1H	$J = 8.6 ; 5.0$ Hz	Hc
5.86	dd	1H	$J = 7.8 ; 5.2$ Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.2	Ca	80.9	Cd
49.1	Ce	89.5	Cc
57.3	Cf	199.6	C=O
60.1	Cb		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (N ₃)	:	2108
ν (C≡O)	:	2063 ; 2003 ; 1990
ν (C=O)	:	1680

2.2.3 Préparation des α-aminodiénones complexées énantiomériquement pures

2.2.3.1 Synthèse de l'α-aminodiénone complexée (+)-35

L'α-aminodiénone complexée (+)-35 est obtenue selon le protocole décrit en série racémique (cf § 1.4 de ce chapitre, p.122).

Quantités utilisées :

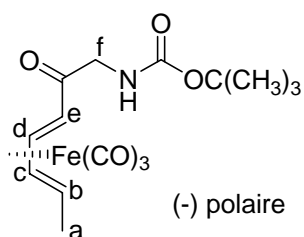
- azoture (+)-29 : 0.375 g, 1.29 mmol, 1.0 éq.

- Pd/C : ~ 0.400 g.

- BOC₂O : 0.844 g, 3.87 mmol, 3.0 éq.

Durée de réaction : 16 heures à 25°C et 40 bar.

Le brut réactionnel (0.749 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20) permettant d'isoler l'α-amine protégée (+)-35 (0.448 g, 95 %).



α-aminodiénone complexée (-) polaire (+)-35 (S)

C₁₅H₁₉O₆FeN

MM = 365.17 g.mol⁻¹

Huile orange

[α]_D = +210 (c = 1.0 ; CHCl₃)

(-) polaire

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.15	d	1H	J = 8.2 Hz	He
1.44	s	9H		OC(CH ₃) ₃
1.49	d	3H	J = 6.0 Hz	Ha
1.51-1.62	m	1H		Hb
3.97	d	2H	J = 4.6 Hz	Hf
5.20-5.30	m	1H		NH
5.27	dd	1H	J = 9.1 ; 5.4 Hz	Hc
5.84	dd	1H	J = 8.2 ; 5.6 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.1	Ca	79.7	OC(CH ₃) ₃
28.4	OC(CH ₃) ₃	81.0	Cd
49.8	Cf	89.1	Cc
50.0	Ce	155.6	C=O carbamate
59.8	Cb	200.4	C=O cétone

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (N-H)	:	3431
ν (C≡O)	:	2063 ; 2003 ; 1988
ν (C=O)carbamate	:	1721
ν (C=O)cétone	:	1687

2.2.3.2 Synthèse de l'α-aminodiénone complexée (-)-35

L'α-aminodiénone complexée (-)-35 est obtenue selon le protocole décrit en série racémique (cf § 1.4 de ce chapitre, p.122).

Quantités utilisées :

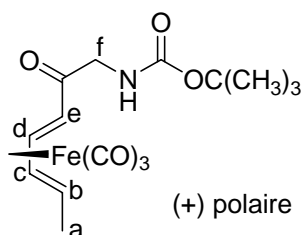
- azoture (-)-29 : 0.418 g, 1.44 mmol, 1.0 éq.

- Pd/C : ~ 0.500 g.

- BOC₂O : 0.940 g, 4.31 mmol, 3.0 éq.

Durée de réaction : 16 heures à 25°C et 40 bar.

Le brut réactionnel (0.780 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20) permettant d'isoler l'α-amine protégée (-)-35 (0.501 g, 95 %).



α-aminodiénone complexée (+) polaire (-)-35 (R)

C₁₅H₁₉O₆FeN

MM = 365.17 g.mol⁻¹

Huile orange

[α]_D = -209 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.15	d	1H	J = 7.9 Hz	He
1.44	s	9H		OC(CH ₃) ₃
1.49	d	3H	J = 6.0 Hz	Ha
1.53-1.62	m	1H		Hb
3.97	d	2H	J = 4.2 Hz	Hf
5.20-5.35	m	1H		NH
5.27	dd	1H	J = 9.0 ; 5.3 Hz	Hc
5.84	dd	1H	J = 7.9 ; 5.1 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.1	Ca	79.8	OC(CH ₃) ₃
28.4	OC(CH ₃) ₃	81.0	Cd
49.7	Cf	89.1	Cc
50.0	Ce	155.6	C=O carbamate
59.8	Cb	200.5	C=O cétone

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

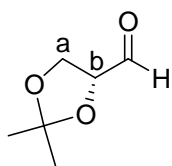
ν (N-H)	:	3432
ν (C≡O)	:	2062 ; 2002 ; 1988
ν (C=O)carbamate	:	1720
ν (C=O)cétone	:	1687

3 Préparation du R(+)-glycéraldéhyde diprotégé

3.1 Obtention du 2,3-*O*-isopropylidène-D-glycéraldéhyde **43**

A la solution du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-D-mannitol **42** (5.000 g, 19.06 mmol, 1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (70 mL), agitée vigoureusement, est ajoutée une solution saturée de NaHCO₃ (2 mL), puis le periodate de sodium (8.000 g, 38.12 mmol, 2.0 éq.) en petites portions pendant 5 minutes. Le milieu est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures, puis du MgSO₄ (2,5 g) est ajouté et le milieu agité à température ambiante pendant 40 minutes supplémentaires. Le milieu réactionnel est filtré rapidement, avec lavage au CH₂Cl₂ anhydre.

Le CH₂Cl₂ est tout d'abord distillé à pression atmosphérique. Le brut obtenu est ensuite distillé sous pression réduite (P = 40 mbar) ce qui permet d'isoler le 2,3-*O*-isopropylidène-D-glycéraldéhyde **43** (2.210 g ; 44 %).

2,3-*O*-isopropylidène-D-glycéraldéhyde **43**C₆H₁₀O₃MM = 318.61 g.mol⁻¹

Liquide incolore

[α]_D = +57 (c = 1.0 ; CHCl₃)

Eb = 65°C à 40 mbars

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.42	s	3H		C(CH ₃) ₂
1.49	s	3H		C(CH ₃) ₂
δ _A = 4.12	syst ABX	2H	J _{AB} = 8.8 Hz	Ha
δ _B = 4.16			J _{AX} = 7.4 Hz	
			J _{BX} = 4.8 Hz	
			Δν = 11.9 Hz	
4.38	ddd	1H	J = 7.0 ; 5.0 ; 2.0 Hz	Hb
9.72	d	1H	J = 1.8 Hz	CHO

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

25.2	C(CH ₃) ₂	79.9	Cb
26.3	C(CH ₃) ₂	111.3	C(CH ₃) ₂
65.6	Ca	201.8	CHO

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O) : 1739

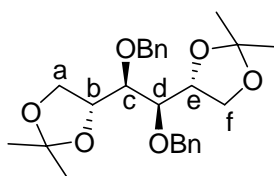
3.2 Préparation du 2,3-di-*O*-tertiobutyldiméthylsilyle-D-glycéraldéhyde 48

3.2.1 Synthèse du dérivé dibenzylé 46

3.2.1.1 Préparation du diacétonide dibenzylé 44

A une solution de NaOH (50 % dans l'eau) (25 mL) agitée vigoureusement, sont ajoutés dans l'ordre : le THF (10 mL), le bromure de benzyle (1.50 mL, 12.58 mmol, 2.2 éq.) et le bromure de tétrabutylammonium (0.295 g, 0.91 mmol, 0.16 éq.). Le 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-D-mannitol **42** est alors additionné, dans le THF (25 mL), au goutte à goutte. La solution est agitée à 45°C pendant 7 heures, puis à température ambiante pendant 16 heures. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (2 x 20 mL). Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (3.116 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; cyclohexane/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10), ce qui permet d'isoler le 3,4-di-*O*-benzyle-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-D-mannitol **44** (2.210 g, 87 %).



3,4-di-*O*-benzyle-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-D-mannitol **44**

C₂₆H₃₆O₆

MM = 442.55 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = +24 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.33	s	6H		C(CH ₃) ₂
1.41	s	6H		C(CH ₃) ₂
3.77-3.79	d	2H	J = 5.9 Hz	Hc et Hd
3.85	dd	2H	J = 8.3 ; 6.5 Hz	Ha ou Hf
4.00	dd	2H	J = 8.2 ; 6.2 Hz	Ha ou Hf
4.24	t	2H	J = 6.2 Hz	Hb et He
4.70	s	4H		CH ₂ C ₆ H ₅
7.25-7.35	m	10H		CH ₂ C ₆ H ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

25.4	C(CH ₃) ₂	76.0	Cb et Ce
26.8	C(CH ₃) ₂	80.1	Cc et Cd
66.9	Ca et Cf	108.7	C(CH ₃) ₂
74.7	CH ₂ C ₆ H ₅	127.9 ; 128.2 ; 128.5 ; 138.4	OCOCH ₃

Analyse élémentaire

%calculé	C : 70.56	H : 7.74
%mesuré	C : 70.59	H : 7.88

3.2.1.2 hydrolyse du diacétonide benzylé 44

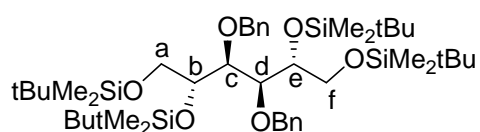
Le 3,4-di-*O*-benzyle-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-D-mannitol **44** (3.498 g, 7.90 mmol) est traité par de l'acide acétique 70 % dans l'eau (35 mL) et agité à 45°C pendant 6 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (3.467 g) est recristallisé à froid à l'aide d'un mélange acétone/Et₂O : 1/1 (40 mL) et le surnageant ôté à la pipette. Le solide blanc restant est séché à la pompe à palettes (40°C). Le 3,4-di-*O*-benzyle-D-mannitol **45** (2.978 g, rdt quantitatif). Ce composé est tellement hygroscopique qu'il ne sera pas analysé et sera utilisé tel quel pour la réaction suivante.

3.2.1.3 Préparation du dérivé dibenzylé **46**

A la solution du 3,4-di-*O*-benzyle-D-mannitol **45** (2.210 g, 6.10 mmol, 1.0 éq.) dans le DMF anhydre (35 mL), sont ajoutées 2 spatules de tamis moléculaire activé, le chlorure de tert-butyldiméthylsilyle (4.412 g, 29.27 mmol, 4.8 éq.) et l'imidazole (1.993 g, 29.27 mmol, 4.8 éq.). La solution est agitée à température ambiante pendant 45 heures. La réaction n'étant pas entièrement terminée, du chlorure de tert-butyldiméthylsilyle (4.412 g, 29.27 mmol, 4.8 éq.) et de l'imidazole (1.993 g, 29.27 mmol, 4.8 éq.) sont additionnés. Après 27 heures supplémentaires d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite, versé dans l'eau (100 mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite au pentane (5 x 30 mL). Les phases organiques sont lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (8.034 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; pentane/AcOEt : gradient de 100/0 à 98/2), permettant d'isoler le 3,4-di-*O*-benzyle-1,2,5,6-tétra-*O*-tert-butyldiméthylsilyle-D-mannitol **46** (3.775 g, 75 %).



3,4-di-*O*-benzyle-1,2,5,6-tétra-*O*-tert-butyldiméthylsilyle-D-mannitol **46**

C₄₄H₈₂O₆Si₄

MM = 819.48 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = +14 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; C₆D₆ ; ppm)

0.04	s	12H		OSi(CH ₃) ₂
0.19	s	6H		OSi(CH ₃) ₂
0.21	s	6H		OSi(CH ₃) ₂
0.94	s	18H		OSiC(CH ₃) ₃
1.02	s	18H		OSiC(CH ₃) ₃
3.87-4.24	m	8H		Ha et Hb et Hc et Hd et He et Hf
δ _A = 4.84	syst AB	4H	J _{AB} = 11.5 Hz	OCH ₂ C ₆ H ₅
δ _B = 4.94				
7.02-7.44	m	10H		OCH ₂ C ₆ H ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; C₆D₆ ; ppm)

-5.1 ; -5.0 ; -4.2 ; -3.7	OSi(CH ₃) ₂	74.9	OCH ₂ C ₆ H ₅
18.5 ; 18.6	OSiC(CH ₃) ₃	76.3	Cc et Cd
26.4	OSiC(CH ₃) ₃	82.7	Cb et Ce
65.6	Ca et Cf	127.6 ; 127.8 ; 128.5 ; 139.7	OCH ₂ C ₆ H ₅

Analyse élémentaire

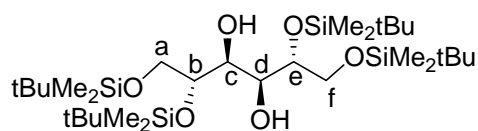
%calculé	C : 64.49	H : 10.09
%mesuré	C : 64.00	H : 10.04

3.2.2 Obtention du diol 47

3.2.2.1 Par traitement avec le sodium dans NH₃ liquide

A l'ammoniaque liquide (30 mL) refroidie à -78°C, on ajoute le 3,4-di-*O*-benzyle-1,2,5,6-tétra-*O*-tert-butyldiméthylsilyle-D-mannitol **46** (0.980 g, 1.20 mmol, 1.0 éq.) dans le THF anhydre (10 mL). Du sodium (0.332 g, 14.44 mmol, 12.1 éq.) est ajouté en deux fois, avec à chaque fois agitation pendant 15 minutes après chaque ajout. 2 spatules de NH₄Cl sont additionnées et le mélange est laissé sous agitation pendant 40 minutes jusqu'à ce que l'ammoniaque soit évaporée et qu'il ne reste plus qu'un solide blanc. Le résidu est alors dissout dans l'Et₂O (30 mL) et laissé agité à température ambiante pendant 20 minutes. Le milieu réactionnel est alors versé dans l'eau (50 mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 20 mL). Les phases organiques sont lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.982 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; pentane/AcOEt : gradient de 100/0 à 99/1), ce qui permet d'isoler successivement le 3,4-di-*O*-benzyle-1,2,5,6-tétra-*O*-tert-butyldiméthylsilyle-D-mannitol **46** de départ (0.686 g, 70 %) et le 1,2,5,6-tétra-*O*-tert-butyldiméthylsilyle-D-mannitol **47** (0.121 g, 16 %).



1,2,5,6-tétra-*O*-tert-butyldiméthylsilyle-D-mannitol **47**
 C₃₀H₇₀O₆Si₄
 MM = 639.23 g.mol⁻¹
 Huile incolore
 [α]_D = -14 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; C₆D₆ ; ppm)

0.06	s	12H		OSi(CH ₃) ₂
0.10	s	6H		OSi(CH ₃) ₂
0.12	s	6H		OSi(CH ₃) ₂
0.89	s	18H		OSiC(CH ₃) ₃
0.90	s	18H		OSiC(CH ₃) ₃
3.36	d	2H	J = 4.1 Hz	OH
3.64-3.86	m	8H		Ha et Hb et Hc et Hd et He et Hf

RMN ¹³C (75 MHz ; C₆D₆ ; ppm)

-5.3 ; -4.8 ; -4.2	OSi(CH ₃) ₂	65.7	Ca et Cf
18.2 ; 18.5	OSiC(CH ₃) ₃	70.7	Cc et Cd
26.0 ; 26.1	OSiC(CH ₃) ₃	74.4	Cb et Ce

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)	:	3480
--------	---	------

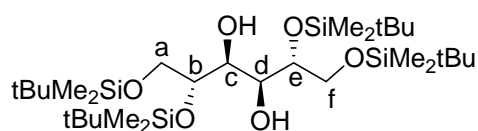
Analyse élémentaire

%calculé	C : 56.37	H : 11.04
%mesuré	C : 56.46	H : 11.08

3.2.2.2 Par traitement avec le mélange NaBrO₃/Na₂S₂O₄

A la solution du 3,4-di-*O*-benzyle-1,2,5,6-tétra-*O*-tert-butyldiméthylsilyle-D-mannitol **46** (0.228 g, 0.28 mmol, 1.0 éq.) dans l'AcOEt (4 mL), sont ajoutés le bromate de sodium (0.126 g, 0.83 mmol, 3.0 éq.) dans l'eau (2.5 mL) et l'hydrosulfite de sodium (0.144 g, 0.83 mmol, 3.0 éq.) dans l'eau (6 mL) au goutte à goutte. Ces ajouts se font en plusieurs fois pendant 4 heures d'agitation à température ambiante. L'agitation est prolongée ensuite pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est dilué dans de l'AcOEt (15 mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4 x 5 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.236 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; pentane/AcOEt : gradient de 100/0 à 98/2). Le 1,2,5,6-tétra-*O*-tert-butyldiméthylsilyle-D-mannitol **47** (0.043 g, 24 %).

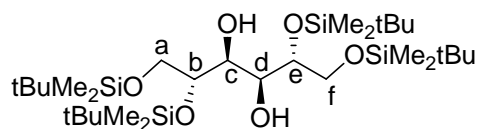


1,2,5,6-tétra-*O*-tert-butyldiméthylsilyle-D-mannitol **47**
 C₃₀H₇₀O₆Si₄
 MM = 639.23 g.mol⁻¹
 Huile incolore
 [α]_D = -14 (c = 1.0 ; CHCl₃)

3.2.2.3 Par hydrogénolyse

Une solution contenant le dérivé dibenzylé **46** (1.935 g, 2.36 mmol, 1.0 éq.) et le palladium sur charbon 10 % (2 spatules) dans un mélange AcOEt/AcOH (3/1) (36 mL) est mise sous pression d'hydrogène (45 bar) et agitée à 40°C pendant 16 heures. Après dégazage, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis concentré sous pression réduite (45°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (1.515 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5), ce qui permet d'isoler le 1,2,5,6-tétra-*O*-tert-butyldiméthylsilyle-D-mannitol **47** (1.420 g, 94 %).



1,2,5,6-tétra-*O*-tert-butyldiméthylsilyle-D-mannitol **47**
 C₃₀H₇₀O₆Si₄
 MM = 639.23 g.mol⁻¹
 Huile incolore
 [α]_D = -14 (c = 1.0 ; CHCl₃)

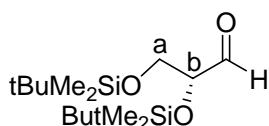
3.2.3 Coupure oxydante du diol **47**

A la solution du 1,2,5,6-tétra-*O*-tert-butyldiméthylsilyle-D-mannitol **47** (0.700 g, 1.10 mmol, 1.0 éq.) dans le toluène anhydre (20 mL), est ajouté, à 5°C, le tétraacétate de plomb séché

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

(0.534 g, 1.20 mmol, 1.1 éq.). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite. Au filtrat, sont rajoutés K_2CO_3 (6.000 g). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis concentré sous pression réduite (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.721 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et_2O de pétrole/ $AcOEt$: gradient de 100/0 à 98/2), permettant d'isoler le 2,3-di-*O*-tert-butylidiméthylsilyle-D-glycéraldéhyde **48** (0,671 g, 96 %).



2,3-di-*O*-tert-butylidiméthylsilyle-D-glycéraldéhyde **48**

$C_{15}H_{34}O_3Si_2$

MM = 318.61 $g \cdot mol^{-1}$

Huile incolore

$[\alpha]_D = +6$ ($c = 1.0$; $CHCl_3$)

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

0.04	s	3H		OSi(<u>CH</u> ₃) ₂
0.05	s	3H		OSi(<u>CH</u> ₃) ₂
0.08	s	3H		OSi(<u>CH</u> ₃) ₂
0.09	s	3H		OSi(<u>CH</u> ₃) ₂
0.87	s	9H		OSiC(<u>CH</u> ₃) ₃
0.91	s	9H		OSiC(<u>CH</u> ₃) ₃
3.78	d	2H	$J = 5.2$ Hz	Ha
4.04	td	1H	$J = 5.2 ; 1.1$ Hz	Hb
9.64	d	1H	$J = 1.2$ Hz	CHO

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

-5.4 ; -5.3 ; -4.7 ; -4.6	OSi(<u>CH</u> ₃) ₂	64.8	Ca
18.3 ; 18.4	OSiC(<u>CH</u> ₃) ₃	79.0	Cb
25.9 ; 26.0	OSiC(<u>CH</u> ₃) ₃	203.3	CHO

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (C=O) : 1739

Analyse élémentaire

%calculé	C : 55.62	H : 10.83
%mesuré	C : 56.55	H : 10.76

4 Réaction d'aldolisation

Procédure générale

A -78°C, l' α -aminodiénone complexée (1.0 éq.) en solution dans le CH_2Cl_2 anhydre (10 mL/mmol) est additionnée au goutte à goutte à une suspension de triflate d'étain (2.4 éq.) et de N-éthylpipéridine distillée (2.7 éq.) dans le CH_2Cl_2 anhydre (2 mL/mmol). Après 2 heures sous agitation à -78°C, l'aldéhyde (1.5 éq.), dans le CH_2Cl_2 anhydre (8 mL/mmol), est ajouté au goutte à goutte. Après 3 heures d'agitation à -30°C, le milieu réactionnel est hydrolysé à froid avec une solution saturée de $NaHCO_3$ (15 mL/mmol), puis filtré sur célite. La phase

aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (2 x 5 mL/mmol) et à l' Et_2O (1 x 5 mL/mmol). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl , séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées (40°C, 15 mmHg).

4.1 Réaction d'aldolisation entre l' α -aminodiénone racémique **35** et l'aldéhyde **48**

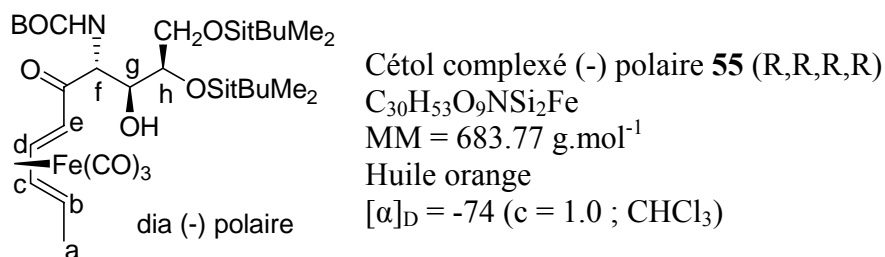
Cette aldolisation est menée selon le protocole général décrit ci-dessus.

Quantités utilisées :

- α -aminodiénone complexée racémique **35** : 0.612 g, 1.67 mmol, 1.0 éq.
- aldéhyde **48** : 0.800 g, 2.51 mmol, 1,5 éq.
- $\text{Sn}(\text{OTf})_2$: 1.674 g, 4.02 mmol, 2,4 éq.
- N-éthylpipéridine : 0.62 mL, 4.52 mmol, 2,7 éq.

Durée de réaction : 2 heures à -30°C, puis 18 heures à -30°C.

Le brut réactionnel (2.810 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et_2O de pétrole/ AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20), ce qui permet d'isoler successivement le céto (-) polaire **55** (0.262 g, 23 %), un mélange des deux céto **53** et **54** (1/1.6, 0.229 g, 18 %) et le céto majoritaire (+) polaire **52** (0.437 g, 38 %).



RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

0.06	s	6H		$\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$
0.07	s	6H		$\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$
0.80-0.95	m	1H		He
0.86	s	9H		$\text{OSiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
0.88	s	9H		$\text{OSiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
1.40-1.60	m	1H		Hb
1.43	s	9H		$\text{NHCO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
1.46	d	3H	J = 6.1 Hz	Ha
3.60-3.72	m	2H		$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
3.72-3.83	m	2H		Hg et Hh
3.86	s large	1H		OH
4.35	d large	1H	J = 6.8 Hz	Hf
5.24	dd	1H	J = 8.5 ; 5.0 Hz	Hc
5.58	d large	1H	J = 7.7 Hz	NH
5.78	dd	1H	J = 8.8 ; 4.9 Hz	Hd

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

-5.4 ; -4.5 ; -4.3	$\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$	65.2	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
18.3 ; 18.4	$\text{OSiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$	73.6	Cg
19.2	Ca	75.4	Ch
26.0 ; 26.1	$\text{OSiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$	80.0	$\text{NHCO}_2\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

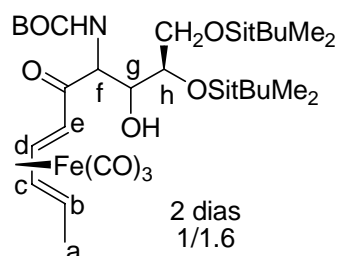
28.4	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	81.6	Cd
52.4	Cf	89.1	Cc
59.3	Cb	156.0	C=O carbamate
59.8	Ce	204.3	C=O cétone

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (N-H)	:	3440
ν (OH)	:	bande large centrée à 3400
ν (C≡O)	:	2062 ; 2002 ; 1985
ν (C=O)carbamate	:	1720
ν (C=O)cétone	:	1672

Analyse élémentaire

%calculé	C : 52.70	H : 7.81	N : 2.05
%mesuré	C : 53.02	H : 7.86	N : 1.44

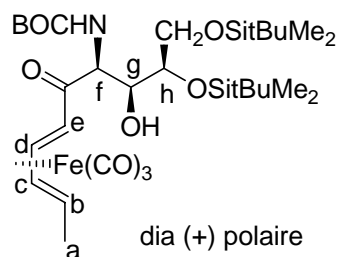


Cétols complexés **53** et **54**

C₃₀H₅₃O₉NSi₂Fe

MM = 683.77 g.mol⁻¹

Huile orange



Cétol complexé (+) polaire **52** (S,S,R,R)

C₃₀H₅₃O₉NSi₂Fe

MM = 683.77 g.mol⁻¹

Huile orange

[α]_D = +45 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.06	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.08	s	6H		OSi(CH ₃) ₂
0.09	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.80-0.95	m	1H		He
0.88	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
0.89	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
1.40-1.50	m	1H		Hb
1.43	s	9H		NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
1.46	d	3H	J = 5.9 Hz	Ha
3.63	d	2H	J = 6.6 Hz	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
3.75	s large	1H		OH
3.77-3.88	m	1H		Hg
4.10	d large	1H	J = 7.0 Hz	Hh

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

4.28	d large	1H	J = 9.1 Hz	Hf
5.24	dd	1H	J = 7.2 ; 5.2 Hz	Hc
5.45	d large	1H	J = 9.3 Hz	NH
5.84	dd	1H	J = 7.8 ; 5.0 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-5.5 ; -5.4 ; -5.2 ; -4.2	OSi(CH ₃) ₂	67.6	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
18.0 ; 18.3	OSiC(CH ₃) ₃	69.8	Cg
19.3	Ca	75.2	Ch
25.9	OSiC(CH ₃) ₃	79.5	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
28.4	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	81.6	Cd
50.3	Cf	89.0	Cc
58.6	Cb	156.0	C=O carbamate
59.8	Ce	204.7	C=O cétone

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)	:	bande large centrée à 3480
ν (N-H)	:	3442
ν (C≡O)	:	2062 ; 2001 ; 1983
ν (C=O)carbamate	:	1721
ν (C=O)cétone	:	1670

Analyse élémentaire

%calculé	C : 52.70	H : 7.81	N : 2.05
%mesuré	C : 52.91	H : 7.92	N : 2.16

4.2 Réaction d'aldolisation entre l'α-aminodiénone (-)-**35** et l'aldéhyde **48**

Cette aldolisation est menée selon le protocole général décrit ci-dessus.

Quantités utilisées :

- α-aminodiénone complexée (-)-**35** (R) : 0.420 g, 1.15 mmol, 1.0 équivalent.

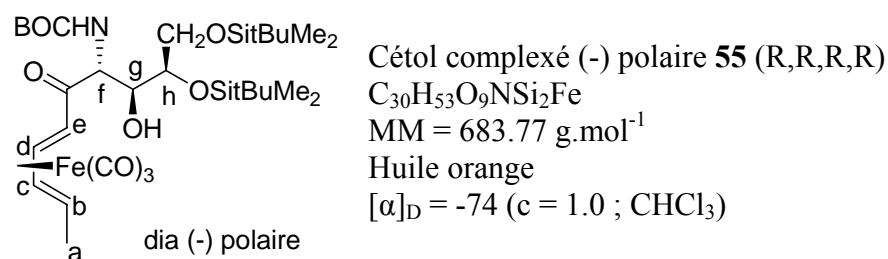
- aldéhyde **48** : 0.550 g, 1.73 mmol, 1.5 éq.

- Sn(OTf)₂ : 1.151 g, 2.76 mmol, 2.4 éq.

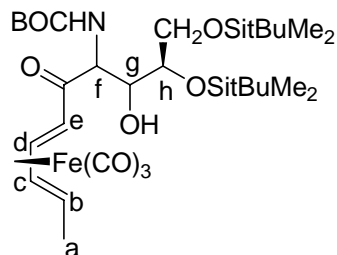
- N-éthylpipéridine : 0.43 mL, 3.11 mmol, 2.7 éq.

Durée de réaction : 2 heures à -30°C.

Le brut réactionnel (1.759 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20), ce qui permet d'isoler successivement le cétole (-)polaire **55** (0.190 g, 24 %) et un mélange des deux cétoles **53** et **54** (1/1.4, 0.403 g, 51 %) dont chaque diastéréomère a été analysé grâce à l'isolement d'une très petite quantité.



Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée



Cétol complexé **53**

$C_{30}H_{53}O_9NSi_2Fe$

MM = 683.77 g.mol⁻¹

Huile orange

$[\alpha]_D = -75$ (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.07	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.08	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.10	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.11	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.80-0.95	m	1H		He
0.89	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
0.92	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
1.42	s	9H		NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
1.48	d	3H	J = 5.9 Hz	Ha
1.50-1.65	m	1H		Hb
3.60-3.75	m	2H		CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
3.80-3.89	m	1H		Hg
3.91	s large	1H		OH
4.16	d large	1H	J = 7.1 Hz	Hh
4.38	d large	1H	J = 9.1 Hz	Hf
5.27	dd	1H	J = 8.2 ; 5.3 Hz	Hc
5.37	d large	1H	J = 9.2 Hz	NH
5.84	dd	1H	J = 8.1 ; 5.0 Hz	Hd

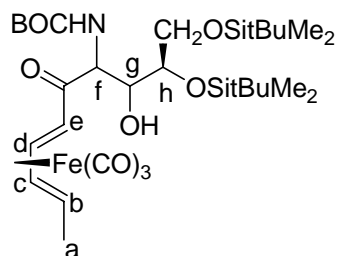
RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-5.6 ; -5.5 ; -5.1 ; -4.2	OSi(CH ₃) ₂	67.5	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
18.1 ; 18.3	OSiC(CH ₃) ₃	69.9	Cg
19.2	Ca	76.1	Ch
25.9 ; 26.0	OSiC(CH ₃) ₃	79.5	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
28.5	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	82.6	Cd
50.3	Cf	89.2	Cc
59.2	Cb	156.3	C=O carbamate
60.1	Ce	204.4	C=O cétone

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)	:	bande large centrée à 3460
ν (N-H)	:	3438
ν (C≡O)	:	2062 ; 2003 ; 1982
ν (C=O)carbamate	:	1721
ν (C=O)cétone	:	1690

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée



Cétol complexé **54**

$C_{30}H_{53}O_9NSi_2Fe$

MM = 683.77 g.mol⁻¹

Huile orange

$[\alpha]_D = -46$ (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.06	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.07	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.09	s	6H		OSi(CH ₃) ₂
0.80-0.95	m	1H		He
0.89	s	18H		OSiC(CH ₃) ₃
1.35-1.50	m	1H		Hb
1.43	s	9H		NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
1.46	d	3H	J = 6.6 Hz	Ha
2.83	d	1H	J = 4.2 Hz	OH
3.60-3.80	m	3H		CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃ et Hg
4.10	s large	1H		Hh
4.21	d large	1H	J = 8.0 Hz	Hf
5.25	dd	1H	J = 7.2 ; 5.0 Hz	Hc
5.42	d large	1H	J = 8.1 Hz	NH
5.82	dd	1H	J = 8.2 ; 5.0 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-5.4 ; -5.3 ; -4.8 ; -4.1	OSi(CH ₃) ₂	65.1	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
18.2 ; 18.4	OSiC(CH ₃) ₃	71.2	Cg
19.1	Ca	73.0	Ch
26.0 ; 26.1	OSiC(CH ₃) ₃	79.8	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
28.4	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	81.7	Cd
50.2	Cf	89.1	Cc
59.0	Cb	156.0	C=O carbamate
60.4	Ce	203.7	C=O cétone

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)	:	bande large centrée à 3540
ν (N-H)	:	3440
ν (C≡O)	:	2062 ; 2003 ; 1984
ν (C=O)carbamate	:	1721
ν (C=O)cétone	:	1670

4.3 Réaction d'aldolisation entre l' α -aminodiénone (+)-**35** et l'aldéhyde **48**

Cette aldolisation est menée selon le protocole général décrit ci-dessus.

Quantités utilisées :

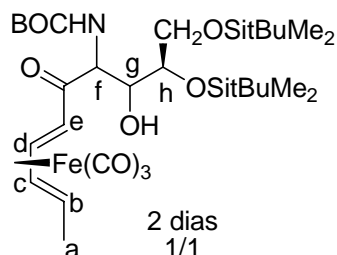
- α -aminodiénone complexée (+)-**35** (S) : 0.416 g, 1.14 mmol, 1.0 éq.

- aldéhyde **48** : 0.545 g, 1.71 mmol, 1.5 éq.

- Sn(OTf)₂ : 1.140 g, 2.73 mmol, 2.4 éq.
- N-éthylpipéridine : 0.42 mL, 3.08 mmol, 2.7 éq.

Durée de réaction : 3 heures à -30°C.

Le brut réactionnel (1.669 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20), ce qui permet d'isoler successivement un mélange des deux cétoles **53** et **54** (1/1, 0.020 g, < 3 %) et le cétole majoritaire (+) polaire **52** (0.582 g, 74 %).

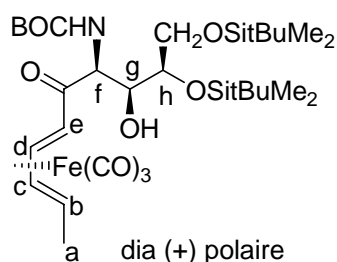


Cétols complexés **53** et **54**

C₃₀H₅₃O₉NSi₂Fe

MM = 683.77 g.mol⁻¹

Huile orange



Cétole complexé (+) polaire **52** (5,7,8,9)

C₃₀H₅₃O₉NSi₂Fe

MM = 683.77 g.mol⁻¹

Huile orange

[α]_D = +45 (c = 1.0 ; CHCl₃)

5 Synthèse de la Kanosamine multiprotégée

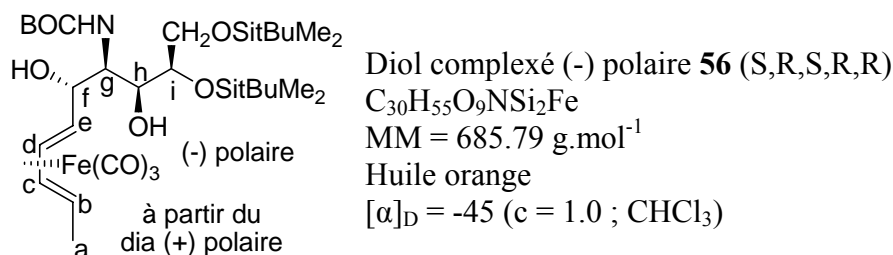
5.1 Réduction de la cétole en α des diènes complexés

5.1.1 Réduction du cétole **52** (+) polaire

A la solution du cétole **52** (+) polaire (0.273 g, 0.40 mmol, 1.0 éq.) dans le THF anhydre (10 mL) refroidie à 0°C, est additionné le complexe borane-diméthylsulfure (2M dans le THF) (0.22 mL, 0.44 mmol, 1.1 éq.) au goutte à goutte. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué très lentement avec du MeOH (30 mL), hydrolysé avec de l'eau (30 mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (4 x 20 mL). Les phases organiques sont ensuite lavées à l'eau, puis à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.267 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler successivement le diol (-) polaire majoritaire **56** (0.226 g, 82 %) et le diol (+) polaire minoritaire **57** (0.022 g, 5 %).

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée



RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

0.06	s	6H		OSi(CH ₃) ₂
0.10	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.11	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.90	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
0.91	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
0.97	t	1H	J = 8.3 Hz	He
1.07-1.16	m	1H		Hb
1.40	d	3H	J = 8.2 Hz	Ha
1.43	s	9H		NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
3.28	d	1H	J = 1.9 Hz	OH
3.55-3.65	m	2H		CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
3.66	q	1H	J = 7.7 Hz	Hi
3.79	dd	1H	J = 9.3 ; 5.1 Hz	Hg
3.84	dd	1H	J = 9.1 ; 3.2 Hz	Hf
3.97	d large	1H	J = 7.0 Hz	Hh
4.18	s large	1H		OH
5.06	dd	1H	J = 8.6 ; 5.0 Hz	Hc
5.21	dd	1H	J = 8.4 ; 5.0 Hz	Hd
5.28	d large	1H	J = 9.7 Hz	NH

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

-5.5 ; -5.4 ; -5.0 ; -4.1	OSi(CH ₃) ₂	67.6	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
18.1 ; 18.3	OSiC(CH ₃) ₃	69.8	Ch
19.2	Ca	76.9	Ci
25.9 ; 26.0	OSiC(CH ₃) ₃	77.8	Cf
28.5	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	79.6	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
55.8	Cg	81.5	Cd
57.8	Cb	86.1	Cc
64.0	Ce	157.0	C=O carbamate

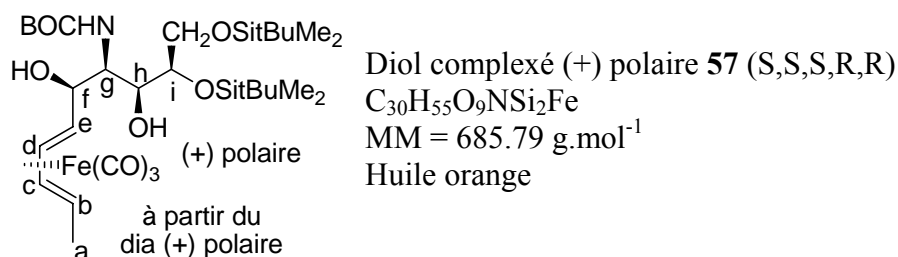
IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (N-H)	:	3443
ν (OH)	:	bande large centrée à 3420
ν (C≡O)	:	2046 ; 1975 ; 1967
ν (C=O)carbamate	:	1718

Analyse élémentaire

%calculé	C : 52.54	H : 8.08	N : 2.04
%mesuré	C : 52.34	H : 8.21	N : 1.61

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée



RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

0.06	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.10	s	6H		OSi(CH ₃) ₂
0.11	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.82-0.92	m	1H		He
0.89	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
0.90	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
1.08-1.18	m	1H		Hb
1.41	d	3H	J = 6.4 Hz	Ha
1.44	s	9H		NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
3.58-3.70	m	3H		CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃ et Hi
3.73-3.94	m	3H		Hf et Hg et OH
4.15	d large	1H	J = 7.5 Hz	Hh
4.35	s	1H		OH
5.08	dd	1H	J = 8.6 ; 4.9 Hz	Hc
5.28-5.38	m	2H		Hd et NH

5.1.2 Réduction du cétole **55** (-) polaire

Le diol **58** est obtenu selon le protocole décrit ci-dessus.

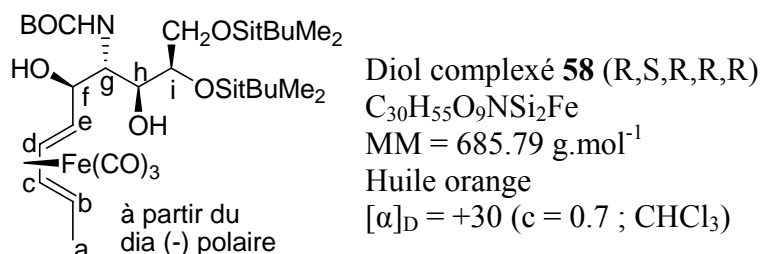
Quantités utilisées :

- cétole **55** : 0.158 g, 0.23 mmol, 1.0 éq.

- $BH_3\cdot Me_2S$ (2M dans le THF) : 0.13 mL, 0.26 mmol, 1.1 éq.

Durée de réaction : 4 heures à 25°C.

Le brut réactionnel (0.152 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et_2O de pétrole/ $AcOEt$: gradient de 100/0 à 95/5), ce qui permet d'isoler le diol **58** (0.130 g, 82 %).



RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

0.09	s	6H		OSi(CH ₃) ₂
0.10	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.11	s	3H		OSi(CH ₃) ₂

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

0.89	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
0.91	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
1.03	t	1H	J = 8.5 Hz	He
1.08-1.16	m	1H		Hb
1.40	d	3H	J = 6.4 Hz	Ha
1.41	s	9H		NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
2.97	s large	1H		OH
3.65-3.89	m	6H		CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃ et Hf et Hg et Hh et Hi
3.90	s large	1H		OH
5.04	dd	1H	J = 8.6 ; 4.9 Hz	Hc
5.15	dd	1H	J = 8.4 ; 4.7 Hz	Hd
5.24	d large	1H	J = 9.2 Hz	NH

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-5.4 ; -5.3 ; -4.4 ; -3.9	OSi(CH ₃) ₂	66.2	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
18.3 ; 18.4	OSiC(CH ₃) ₃	72.4	Ch
19.2	Ca	73.1	Ci
26.0 ; 26.1	OSiC(CH ₃) ₃	77.5	Cf
28.5	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	79.4	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
55.8	Cg	81.2	Cd
58.2	Cb	86.0	Cc
63.7	Ce	156.0	C=O carbamate

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (N-H)	:	3442
ν (OH)	:	bande large centrée à 3400
ν (C≡O)	:	2047 ; 1982 ; 1960
ν (C=O)carbamate	:	1716

Analyse élémentaire

%calculé	C : 52.54	H : 8.08	N : 2.04
%mesuré	C : 52.68	H : 7.78	N : 1.67

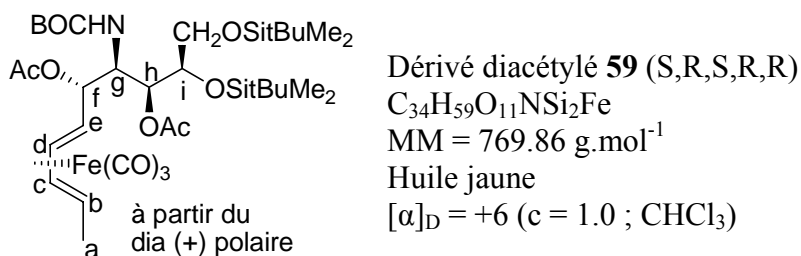
5.2 Protection des diols sous forme de diacétates

5.2.1 Protection du diol 56

A la solution du diol **56** (0.200 g, 0.29 mmol, 1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (15 mL) refroidie à 0°C, sont additionnés successivement la triéthylamine distillée (0.33 mL, 2.33 mmol, 8.0 éq.), l'anhydride acétique distillé (0.11 mL, 1.17 mmol, 4.0 éq.) et la DMAP (0.005 g, 0.04 mmol, 0.14 éq.). Après 2 heures d'agitation à 0°C, les mêmes quantités de chacun des réactifs sont rajoutés. Après 2 heures supplémentaires d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est hydrolysé à froid avec de l'eau (30 mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) puis à l'Et₂O (1 x 20 mL). Les phases organiques sont ensuite lavées à l'aide d'une solution saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées (30°C, 15 mmHg).

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

Le brut réactionnel (0.505 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5), ce qui permet d'isoler le dérivé diacétylé **59** (0.198 g, 88 %).



RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.04	s	9H		OSi(CH ₃) ₂
0.05	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.85	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
0.89	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
0.80-0.95	m	1H		He
1.05-1.20	m	1H		Hb
1.39	d	3H	J = 6.2 Hz	Ha
1.42	s	9H		NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
2.10	s	3H		OCOCH ₃
2.12	s	3H		OCOCH ₃
δ _A = 3.57	syst ABX	2H	J _{AB} = 10.7 Hz	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
δ _B = 3.59			J _{AX} = 5.2 Hz	
			J _{BX} = 5.4 Hz	
			Δν = 4.2 Hz	
3.86	q	1H	J = 5.4 Hz	Hi
4.08	t large	1H	J = 9.0 Hz	Hg
4.53	t	1H	J = 8.5 Hz	Hf
4.81	d	1H	J = 9.9 Hz	NH
5.00	dd	1H	J = 8.6 ; 4.8 Hz	Hc
5.27	d large	1H	J = 4.9 Hz	Hh
5.38	dd	1H	J = 8.3 ; 4.8 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-5.4 ; -5.3 ; -5.1 ; -4.1	OSi(CH ₃) ₂	64.2	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
18.1 ; 18.4	OSiC(CH ₃) ₃	71.7	Ch
19.2	Ca	72.2	Ci
20.9 ; 21.2	OCOCH ₃	75.3	Cf
26.0 ; 26.1	OSiC(CH ₃) ₃	79.5	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
28.5	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	81.9	Cd
54.4	Cg	85.7	Cc
58.3	Cb	155.4	C=O carbamate
59.3	Ce	170.2	OCOME

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (N-H)	:	3448
ν (C≡O)	:	2051 ; 1983 ; 1970
ν (C=O)acétyle	:	1746
ν (C=O)carbamate	:	1720

Analyse élémentaire

%calculé	C : 53.05	H : 7.73	N : 1.82
%mesuré	C : 53.46	H : 7.62	N : 1.32

5.2.2 Protection du diol 58

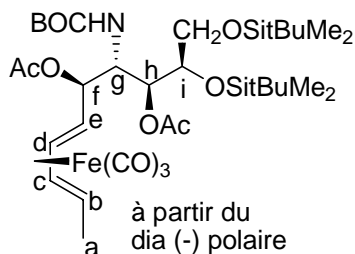
Le dérivé diacétylé **60** est obtenu selon le protocole décrit ci-dessus.

Quantités utilisées :

- diol **58** : 0.130 g, 0.19 mmol, 1.0 éq.
- NEt₃ distillée : 0.21 mL, 1.52 mmol, 8.0 éq.
- Ac₂O distillé : 0.07 mL, 0.76 mmol, 4.0 éq.
- DMAP : 0.003 g, 0.03 mmol, 0.14 éq.

Durée de réaction : 4 heures à 0°C.

Le brut réactionnel (0.336 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5), permettant d'isoler le dérivé diacétylé **60** (0.142 g, 97 %).



Dérivé diacétylé **60** (R,S,R,R,R)

C₃₄H₅₉O₁₁NSi₂Fe

MM = 769.86 g.mol⁻¹

Solide jaune

[α]_D = +29 (c = 0.9 ; CHCl₃)

à partir du
dia (-) polaire

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.04	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.06	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.07	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.09	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.76	t	1H	J = 8.6 Hz	He
0.92	s	18H		OSiC(CH ₃) ₃
0.80-0.97	m	1H		Hb
1.37	d	3H	J = 6.2 Hz	Ha
1.40	s	9H		NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
2.00	s	3H		OCOCH ₃
2.04	s	3H		OCOCH ₃
δ _A = 3.56	syst ABX	2H	J _{AB} = 10.3 Hz	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
δ _B = 3.58			J _{AX} = 7.1 Hz	
			J _{BX} = 6.6 Hz	
			Δν = 6.0 Hz	

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

3.88	td	1H	J = 6.6 ; 2.2 Hz	Hi
4.34	td	1H	J = 9.6 ; 2.6 Hz	Hg
4.80	d large	1H	J = 10.1 Hz	NH
4.82	dd	1H	J = 8.3 ; 3.0 Hz	Hf
4.99	dd	1H	J = 8.9 ; 2.1 Hz	Hh
5.00	dd	1H	J = 7.9 ; 5.7 Hz	Hc
5.23	dd	1H	J = 8.8 ; 4.8 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-5.4 ; -5.3 ; -4.6 ; -4.5	OSi(CH ₃) ₂	64.3	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
18.2 ; 18.4	OSiC(CH ₃) ₃	71.7	Ch
19.2	Ca	73.7	Ci
20.8 ; 21.2	OCOCH ₃	74.4	Cf
25.9 ; 26.0	OSiC(CH ₃) ₃	79.6	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
28.4	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	81.1	Cd
53.9	Cg	85.5	Cc
57.9	Cb	155.0	C=O carbamate
58.6	Ce	169.4 ; 170.1	OCOMe

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

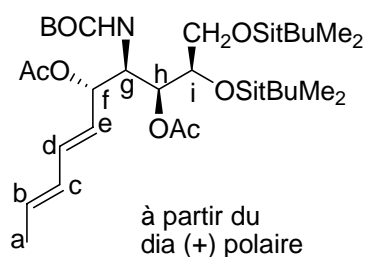
ν (N-H)	:	3444
ν (C≡O)	:	2050 ; 1980 ; 1970
ν (C=O)acétyle	:	1749
ν (C=O)carbamate	:	1728

5.3 Décomplexation des diènes

5.3.1 Décomplexation du dérivé diacétylé **59**

A la solution du complexe diacétylé **59** (0.176 g, 0.23 mmol, 1.0 éq.) dans le MeOH anhydre (5 mL) refroidie à 0°C, est additionné, au goutte à goutte, une solution du nitrate de cérium ammoniacal (CAN) (0.627 g, 1.14 mmol, 5.0 éq.) dans le MeOH anhydre (10 mL). Après 20 minutes d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est versé sur une solution saturée en NaHCO₃ (30 mL), extrait à l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques sont lavées à l'eau, puis à l'aide d'une solution saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.134 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10), ce qui permet d'isoler le diène libre **61** (0.134 g, 93 %).



Diène libre **61** (S,R,R,R)

C₃₁H₅₉O₈NSi₂

MM = 629.98 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = +11 (c = 1.0 ; CHCl₃)

à partir du
dia (+) polaire

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.04	s	12H		OSi(CH ₃) ₂
0.87	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
0.88	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
1.42	s	9H		NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
1.73	d	3H	J = 6.6 Hz	Ha
2.04	s	3H		OCOCH ₃
2.07	s	3H		OCOCH ₃
δ _A = 3.54	syst ABX	2H	J _{AB} = 10.6 Hz	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
δ _B = 3.60			J _{AX} = 5.5 Hz	
			J _{BX} = 6.5 Hz	
			Δν = 17.8 Hz	
3.48	q	1H	J = 5.4 Hz	Hi
4.15	ddd	1H	J = 9.9 ; 6.4 ; 3.5 Hz	Hg
4.85	d	1H	J = 9.7 Hz	NH
5.10	t	1H	J = 4.1 Hz	Hh
5.30	t	1H	J = 7.0 Hz	Hf
5.43	dd	1H	J = 15.1 ; 7.4 Hz	He
5.71	qd	1H	J = 15.0 ; 6.7 Hz	Hb
5.97	dd	1H	J = 15.0 ; 10.4 Hz	Hc
6.20	dd	1H	J = 15.0 ; 10.4 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-5.4 ; -5.3 ; -5.0 ; -4.4	OSi(CH ₃) ₂	72.6	Ci
18.1 ; 18.4	OSiC(CH ₃) ₃	74.5	Cf
18.2	Ca	79.4	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
21.2 ; 21.3	OCOCH ₃	124.6	Cb
26.0 ; 26.1	OSiC(CH ₃) ₃	130.6	Cd
28.5	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	131.7	Ce
52.6	Cg	135.2	Cc
64.3	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	155.5	C=O carbamate
72.5	Ch	169.9 ; 170.2	OCOMe

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (N-H)	:	3442
ν (C=O)acétyle	:	1743
ν (C=O)carbamate	:	1725

Analyse élémentaire

%calculé	C : 59.10	H : 9.44	N : 2.22
%mesuré	C : 58.13	H : 8.99	N : 1.79

5.3.2 Décomplexation du dérivé diacétylé 60

Le diène libre **62** est obtenu selon le protocole décrit ci-dessus.

Quantités utilisées :

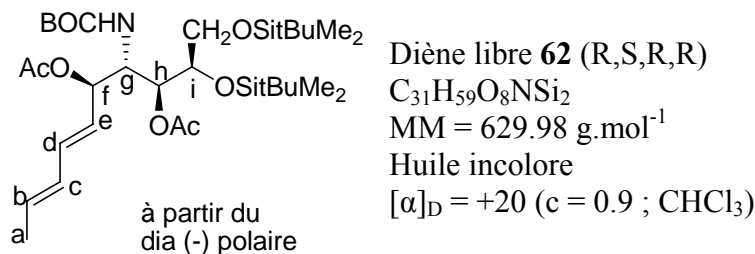
- dérivé diacétylé **62** : 0.142 g, 0.18 mmol, 1.0 éq.

- CAN : 0.506 g, 0.92 mmol, 5.0 éq.

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

Durée de réaction : 20 minutes à 0°C.

Le brut réactionnel (0.102 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10), permettant d'isoler le diène libre **62** (0.099 g, 85 %).



RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.04	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.06	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.08	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.88	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
0.91	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
1.42	s	9H		NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
1.72	d	3H	J = 6.4 Hz	Ha
2.02	s	3H		OCOCH ₃
2.03	s	3H		OCOCH ₃
δ _A = 3.57	syst ABX	2H	J _{AB} = 10.2 Hz	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
δ _B = 3.63			J _{AX} = 6.8 Hz	
			J _{BX} = 6.6 Hz	
			Δν = 17.3 Hz	
3.87	td	1H	J = 6.7 ; 1.9 Hz	Hi
4.25	ddd	1H	J = 10.5 ; 8.8 ; 2.6 Hz	Hg
4.94	d large	1H	J = 10.4 Hz	NH
5.06	dd	1H	J = 8.8 ; 2.0 Hz	Hh
5.43	dd	1H	J = 6.5 ; 2.7 Hz	Hf
5.50	t	1H	J = 7.2 Hz	He
5.69	qd	1H	J = 14.8 ; 6.7 Hz	Hb
5.98	td	1H	J = 12.8 ; 1.3 Hz	Hc
6.19	dd	1H	J = 14.3 ; 10.5 Hz	Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-5.4 ; -5.3 ; -4.7 ; -4.5	OSi(CH ₃) ₂	72.9	Ci
18.2 ; 18.4	OSiC(CH ₃) ₃	73.7	Cf
18.3	Ca	79.5	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
21.1 ; 21.2	OCOCH ₃	125.0	Cb
26.0 ; 26.1	OSiC(CH ₃) ₃	130.8	Cd
28.5	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	131.1	Ce
51.7	Cg	134.0	Cc
64.2	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	155.2	C=O carbamate
72.5	Ch	169.9 ; 170.0	OCOME

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (N-H)	:	3444
ν (C=O)acétyle	:	1748
ν (C=O)carbamate	:	1728

Analyse élémentaire

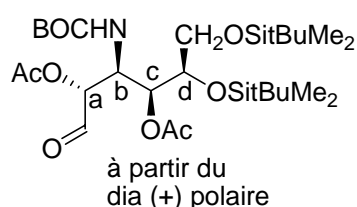
%calculé	C : 59.10	H : 9.44	N : 2.22
%mesuré	C : 59.11	H : 9.56	N : 2.21

5.4 Ozonolyse, suivie de réduction des diènes libres diacétylés

5.4.1 Ozonolyse du diène libre 61

A -78°C, on fait buller de l'ozone (débit d'O₂ = 100 l/h ; intensité = 0,35 A) dans la solution de diène libre **61** (0.120 g, 0.19 mmol, 1.0 éq.) dans le MeOH anhydre (25 mL) jusqu'à ce que la coloration bleue persiste (8 minutes). Le milieu réactionnel est purgé à l'argon jusqu'à décoloration complète (10 minutes), puis le diméthylsulfure (0.56 mL, 7.62 mmol, 40.0 éq.) est rajouté à -78°C. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré (30°C, 15 mmHg), dilué dans de l'AcOEt (15 mL) et hydrolysé avec de l'eau (15 mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques sont lavées à l'eau, puis avec une solution saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.122 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20), ce qui permet d'isoler la Kanosamine multiprotégée **63** (0.100 g, 88 %).



Kanosamine multiprotégée **63** (R,S,R,R)

C₂₇H₅₃O₉NSi₂

MM = 591.89 g.mol⁻¹

Solide blanc

[α]_D = -33 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.06	s	6H		OSi(CH ₃) ₂
0.07	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.08	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.89	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
0.90	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
1.42	s	9H		NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
2.04	s	3H		OCOCH ₃
2.15	s	3H		OCOCH ₃
δ _A = 3.59	syst ABX	2H	J _{AB} = 10.4 Hz	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
δ _B = 3.61			J _{AX} = 4.5 Hz	
			J _{BX} = 5.9 Hz	
			Δν = 4.6 Hz	
3.96	q	1H	J = 5.5 Hz	Hd
4.61	ddd	1H	J = 7.9 ; 3.9 ; 3.9 Hz	Hb

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

5.25	t	1H	J = 4.1 Hz	Hc
5.30	d large	1H	J = 7.3 Hz	Ha
5.43	d	1H	J = 3.7 Hz	NH
9.55	s	1H		CHO

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-5.4 ; -5.3 ; -5.1 ; -4.5	OSi(CH ₃) ₂	72.0	Cd
18.1 ; 18.3	OSiC(CH ₃) ₃	72.3	Cc
20.5 ; 21.0	OCOCH ₃	77.7	Ca
25.9 ; 26.0	OSiC(CH ₃) ₃	80.3	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
28.4	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	155.5	C=O carbamate
50.3	Cb	169.5 ; 169.7	OCOMe
64.0	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	194.8	CHO

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (N-H)	:	3438
ν (C=O)aldéhyde	:	1758
ν (C=O)acétyle	:	1748
ν (C=O)carbamate	:	1721

Analyse élémentaire

%calculé	C : 54.79	H : 9.03	N : 2.37
%mesuré	C : 54.71	H : 9.05	N : 2.20

5.4.2 Ozonolyse du diène libre 62

L'aldéhyde multiprotégé **64** est obtenu selon le protocole décrit ci-dessus.

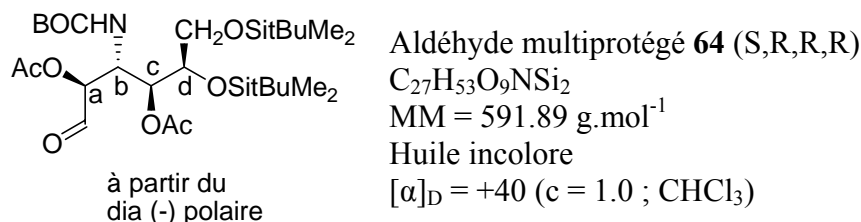
Quantités utilisées :

- diène libre **62** : 0.099 g, 0.16 mmol, 1.0 éq.

- Me₂S : 0.46 mL, 6.29 mmol, 40.0 éq.

Durée de réaction : 1 heure à 25°C.

Le brut réactionnel (0.086 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20), ce qui permet d'isoler l'aldéhyde multiprotégé **64** (0.084 g, 90 %).



RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.05	s	3H	OSi(CH ₃) ₂
0.08	s	9H	OSi(CH ₃) ₂
0.91	s	9H	OSiC(CH ₃) ₃
0.92	s	9H	OSiC(CH ₃) ₃
1.39	s	9H	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
2.04	s	3H	OCOCH ₃

Partie expérimentale I : Synthèse totale de la Kanosamine multiprotégée

2.14	s	3H		OCOCH ₃
$\delta_A = 3.56$	syst ABX	2H	$J_{AB} = 10.3$ Hz	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
$\delta_B = 3.62$			$J_{AX} = 7.9$ Hz	
			$J_{BX} = 6.6$ Hz	
			$\Delta\nu = 15.5$ Hz	
3.94	td	1H	$J = 7.2 ; 1.5$ Hz	Hd
4.90	td	1H	$J = 9.0 ; 1.1$ Hz	Hb
5.10	dd	1H	$J = 9.4 ; 0.6$ Hz	Hc
5.17	dd	1H	$J = 8.3 ; 1.6$ Hz	Ha
5.33	d	1H	$J = 1.2$ Hz	NH
9.55	s	1H		CHO

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-5.5 ; -5.4 ; -4.7 ; -4.6	OSi(CH ₃) ₂	71.9	Cd
18.2 ; 18.3	OSiC(CH ₃) ₃	73.5	Cc
20.5 ; 21.0	OCOCH ₃	78.3	Ca
25.8 ; 26.0	OSiC(CH ₃) ₃	80.3	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
28.3	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	154.7	C=O carbamate
47.3	Cb	169.8	OCOMe
64.3	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	194.6	CHO

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (N-H)	:	3440
ν (C=O)aldéhyde	:	1753
ν (C=O)acétyle	:	1746
ν (C=O)carbamate	:	1723

CHAPITRE II

Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

1 Au départ de la bicyclo[3.2.0]heptan-6-one rac-(65)

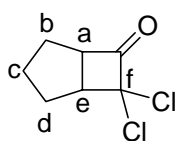
1.1 Préparation des produits de départ nécessaires à l'aldolisation

1.1.1 Synthèse de la bicyclo[3.2.0]heptan-6-one (rac)-165

1.1.1.1 Synthèse de la dichlorocétone (rac)-109

Dans un tétracol de 1 L (équipé d'un système d'agitation mécanique, d'un thermomètre, d'un condenseur à serpentin et d'une ampoule à addition), le chlorure de dichloroacétyle (15.00 mL, 155.91 mmol, 1.0 éq.) est porté à reflux de cyclopentène distillé (200 mL). Après 15 minutes de reflux, la triéthylamine anhydre (25.00 mL, 179.37 mmol, 1.15 éq.) est additionnée au goutte à goutte (attention : réaction très exothermique). Un précipité blanc apparaît et progressivement le milieu réactionnel s'épaissit. Après addition, le reflux est maintenu pendant 15 minutes. Le milieu réactionnel est alors refroidi à température ambiante, dilué dans l'eau (400 mL), pour dissoudre les sels qui se sont formés, puis extrait au CH₂Cl₂ (3 x 80 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées doucement avec une solution de HCl 5 % (250 mL), puis avec une solution saturée de NaHCO₃ (250 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (25°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (22.275 g) est purifié par distillation sous pression réduite (Eb = 37-39°C, 2,5.10⁻² torr) ce qui permet d'isoler la dichlorocétone (**rac**)-109 (18.518 g, 66 %).



Dichlorocétone (**rac**)-109

7,7-dichlorobicyclo[3.2.0]heptan-6-one

C₇H₈OCl₂

MM = 179.05 g.mol⁻¹

Liquide incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.42-1.72	m	2H		Hb ou Hd
1.72-1.90	m	2H		Hb ou Hd
δ _A = 2.23	syst ABX	2H	J _{AB} = 12.5 Hz	Hc
δ _B = 2.25			J _{AX} = 6.2 Hz	
			J _{BX} = 5.6 Hz	
			Δν = 8.5 Hz	
3.38	t large	1H	J = 7.9 Hz	He
4.04	t large	1H	J = 7.8 Hz	Ha

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

25.9	Cb ou Cc ou Cd	62.3	Ca
30.2	Cb ou Cc ou Cd	88.7	Cf

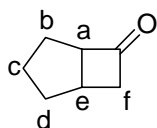
30.5	Cb ou Cc ou Cd	199.6	C=O
52.6	Ce		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)
 ν (C=O) : 1808

1.1.1.2 Déhalogénéation de la dichlorocétone (rac)-109

La dichlorocétone (**rac**)-109 (9.282 g, 51.84 mmol, 1.0 éq.), en solution dans l'acide acétique (30 mL), est additionnée au goutte à goutte lent, à température ambiante, sur une suspension de zinc (16.947 g, 259.20 mmol, 5.0 éq.) dans l'acide acétique (150 mL). La température de la réaction, fortement exothermique, est contrôlée par un bain de glace. Après addition, le mélange réactionnel est chauffé pendant 17 heures à 45°C. Le milieu réactionnel est alors refroidi à température ambiante, filtré sur célite, cette dernière étant abondamment lavée au CH₂Cl₂. Le filtrat est lavé à l'eau (3 x 100 mL) et les phases aqueuses extraites au CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (50 mL), puis avec de l'eau (50 mL), enfin avec une solution saturée de NaCl (50 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (25°C, 15 mmHg). (Attention : le produit étant volatil, il n'est pas laissé trop longtemps à l'évaporateur rotatif).

Le brut réactionnel (8.017 g, 140 %) sent encore l'acide acétique. Il est alors dilué dans du CH₂Cl₂ (20 mL), lavé à l'eau (2 x 10 mL). Les phases aqueuses sont extraites au CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (10 mL), puis avec une solution saturée de NaCl (10 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (25°C, 15 mmHg). La bicyclo[3.2.0]heptan-6-one (**rac**)-105 (5.172 g, 90 %) n'est pas purifiée d'avantage, ses analyses montrent qu'elle est pure.



Bicyclocétone (**rac**)-105
 bicyclo[3.2.0]heptan-6-one
 C₇H₁₀O
 MM = 110.16 g.mol⁻¹
 Liquide incolore volatile

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.49-2.08	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.49	ddd	1H	J = 18.3 ; 4.4 ; 3.3 Hz	Hf
2.82-2.94	m	1H		He
3.19	ddd	1H	J = 18.3 ; 9.4 ; 4.5 Hz	Hf
3.48-3.58	m	1H		Ha

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

24.8	Cb ou Cc ou Cd	51.6	Cf
29.0	Ce	64.9	Ca
29.9	Cb ou Cc ou Cd	215.2	C=O
32.8	Cb ou Cc ou Cd		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)
 ν (C=O) : 1779

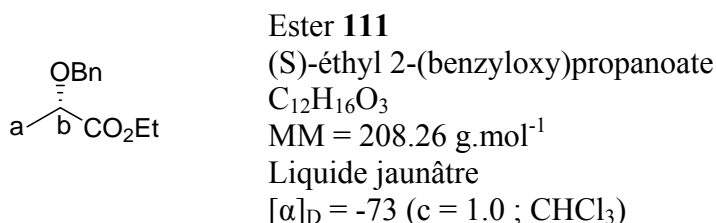
1.1.2 Synthèse des benzyloxypropanals énantiomériquement purs

1.1.2.1 Synthèse du (S)-(-)-benzyloxypropanal (-)-105

1.1.2.1.1 Obtention de l'ester **111**

A la solution du (S)-lactate d'éthyle **110** (2.88 mL, 25.40 mmol, 1.0 éq.) dans un mélange CH₂Cl₂/benzène (4/6) (100 mL) est additionné le 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle (5.66 mL, 30.47 mmol, 1.2 éq.). Des gouttes d'acide triflique sont ajoutées par petites portions, avec agitation pendant 10 minutes après chaque ajout, jusqu'à ce que le mélange soit blanc laiteux (environ 55 gouttes). Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite (cette dernière étant lavée au CH₂Cl₂), hydrolysé avec une solution saturée en NaHCO₃ (100 mL). La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), puis à l'Et₂O (2 x 50 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (13.216 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) permettant d'isoler l'ester **111** (4.898 g, 92 %).

**RMN ¹H** (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.30	t	3H	J = 7.1 Hz	CO ₂ CH ₂ <u>CH</u> ₃
1.44	d	3H	J = 6.8 Hz	Ha
4.06	q	1H	J = 6.8 Hz	Hb
4.22	qd	2H	J = 7.1 Hz ; 1.5 Hz	CO ₂ <u>CH</u> ₂ CH ₃
δ _A = 4.46	syst AB	2H	J _{AB} = 11.5 Hz	O <u>CH</u> ₂ C ₆ H ₅
δ _B = 4.70			Δν = 73.2 Hz	
7.20-7.40	m	5H		OCH ₂ C ₆ <u>H</u> ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

14.3	CO ₂ CH ₂ <u>CH</u> ₃	74.1	Cb
18.8	Ca	127.9 ; 128.1 ; 128.5 ; 137.7	OCH ₂ <u>C</u> ₆ H ₅
60.9	CO ₂ <u>CH</u> ₂ CH ₃	173.4	<u>CO</u> ₂ CH ₂ CH ₃
72.1	O <u>CH</u> ₂ C ₆ H ₅		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

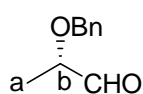
ν (C=O) : 1749

Analyse élémentaire

%calculé	C : 69.21	H : 7.74
%mesuré	C : 69.43	H : 7.60

1.1.2.1.2 Réduction de l'ester **111**

A la solution de l'ester **111** (2.474 g, 11.88 mmol, 1.0 éq.) dans l'Et₂O anhydre (15 mL), refroidie à -78°C, est additionné le DIBAL (1M dans l'hexane) (17.90 mL, 17.82 mmol, 1.5 éq.) au goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à -78°C, un mélange Et₂O/H₂O (2 mL, 1/2) est ajouté et la solution est agitée progressivement de -78°C à température ambiante, puis 1 heure supplémentaire à température ambiante : un gel blanc apparaît qui est filtré sur célite, cette dernière étant abondamment lavée à l'Et₂O. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg). Le brut réactionnel (2.138 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10), ce qui permet d'isoler l'oxypropanal benzylé (**rac**)-**105** (1.824 g, 93 %).



Oxypropanal benzylé (**rac**)-**105**

(S)-2-(benzyloxy)propanal

C₁₀H₁₂O₂

MM = 164.20 g.mol⁻¹

Liquide incolore

[α]_D = -51 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.34	d	3H	J = 7.0 Hz	Ha
3.90	qd	1H	J = 7.0 ; 1.8 Hz	Hb
δ _A = 4.60	syst AB	2H	J _{AB} = 11.7 Hz	OCH ₂ C ₆ H ₅
δ _B = 4.66			Δν = 14.1 Hz	
7.10-7.40	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅
9.68	d	1H	J = 1.7 Hz	CHO

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

15.4	Ca	128.0 ; 128.2 ; 128.7 ; 137.4	OCH ₂ C ₆ H ₅
72.1	OCH ₂ C ₆ H ₅	203.5	CHO
79.5	Cb		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O) : 1737

Analyse élémentaire

%calculé	C : 73.15	H : 7.37
%mesuré	C : 73.38	H : 7.39

1.1.2.2 Synthèse du (R)-(+)-benzyloxypropanal (+)-**105**

1.1.2.2.1 Obtention de l'ester **113**

L'ester **113** est obtenu selon le protocole décrit plus haut lors de l'obtention de l'ester **111** (cf § 1.1.2.1.1 de ce chapitre, p.163).

Quantités utilisées :

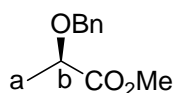
- (R)-lactate de méthyle **112** : 1.090 g, 10.47 mmol, 1.0 éq.

Partie expérimentale II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

- 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle : 2.33 mL, 12.56 mmol, 1.2 éq.
- CF₃SO₃H : 10 gouttes.

Durée de réaction : 14 heures à température ambiante.

Le brut réactionnel (5.316 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) ce qui permet d'isoler l'ester **113** (1.866 g, 91 %).



Ester **113**

(R)-méthyl 2-(benzyloxy)propanoate

C₁₁H₁₄O₃

MM = 194.23 g.mol⁻¹

Liquide incolore

[α]_D = +73 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.45	d	3H	J = 6.8 Hz	Ha
3.76	s	3H		CO ₂ CH ₃
4.08	q	1H	J = 6.9 Hz	Hb
δ _A = 4.46	syst AB	2H	J _{AB} = 11.7 Hz	OCH ₂ C ₆ H ₅
δ _B = 4.70			Δν = 71.7 Hz	
7.25-7.39	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

18.8	Ca	74.1	Cb
52.0	CO ₂ CH ₃	128.0 ; 128.1 ; 128.5 ; 137.6	OCH ₂ C ₆ H ₅
72.1	OCH ₂ C ₆ H ₅	173.6	CO ₂ CH ₃

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O) : 1755

Analyse élémentaire

%calculé	C : 68.02	H : 7.27
%mesuré	C : 68.76	H : 7.13

1.1.2.2.2 Réduction de l'ester **113**

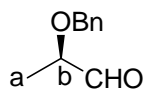
L'oxypropanal benzylé (+)-**105** est obtenu selon le protocole décrit plus haut lors de la réduction de l'ester **111** (cf § 1.1.2.1.2 de ce chapitre, p.164).

Quantités utilisées :

- ester **113** : 1.000 g, 5.15 mmol, 1.0 éq.
- DIBAL (1M dans l'hexane) : 7.70 mL, 7.72 mmol, 1.5 éq.

Durée de réaction : 1 heure à -78°C.

Le brut réactionnel (0.876 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) ce qui permet d'isoler l'oxypropanal benzylé (+)-**105** (0.704 g, 83 %).



Oxypropanal benzylé (+)-**105**

(R)-2-(benzyloxy)propanal

$C_{10}H_{12}O_2$

MM = 164.20 g.mol⁻¹

Liquide incolore

$[\alpha]_D = +41$ (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.34	d	3H	J = 7.0 Hz	Ha
3.90	qd	1H	J = 7.0 ; 1.8 Hz	Hb
$\delta_A = 4.60$	syst AB	2H	$J_{AB} = 11.7$ Hz	OCH ₂ C ₆ H ₅
$\delta_B = 4.66$				
7.25-7.40	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅
9.67	d	1H	J = 1.8 Hz	CHO

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

15.4	Ca	128.0 ; 128.2 ; 128.7 ; 137.4	OCH ₂ C ₆ H ₅
72.1	OCH ₂ C ₆ H ₅	203.5	CHO
79.5	Cb		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O) : 1737

Analyse élémentaire

%calculé	C : 73.15	H : 7.37
%mesuré	C : 73.90	H : 7.43

1.2 Réaction d'aldolisation en présence de TiCl₄

Procédure générale

A 0°C, la triéthylamine (2.5 éq.), puis le triflate de triméthylsilyle (1.3 éq.) sont additionnés à la bicyclocétone (1.0 éq.) en solution dans le CH₂Cl₂ anhydre (1 mL/mmol). Après 2 heures sous agitation à 0°C, le milieu est concentré sous vide (40°C, 15 mmHg). Le brut ainsi obtenu sera utilisé tel quel dans la réaction d'aldolisation et est appelé énoxysilane « brut ».

A la solution de l'oxypropanal benzylé (1,2 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (1 mL/mmol), refroidie à -78°C, est additionné le tétrachlorure de titane (1M dans CH₂Cl₂) (1,2 éq.). Après 10 minutes d'agitation à -78°C, l'énoxysilane « brut », dans le CH₂Cl₂ anhydre (1 mL/mmol) est ajouté au goutte à goutte. Après 1 heure sous agitation à -78°C, le milieu réactionnel est hydrolysé à froid avec une solution saturée de NaHCO₃ (5 mL/mmol). La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3 x 5 mL/mmol), puis à l'Et₂O (1 x 5 mL/mmol). Les phases organiques sont ensuite lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

1.2.1 Réaction d'aldolisation entre la bicyclocétone (rac)-65 et le (S)-(-)-benzyloxypropanal (-)-105

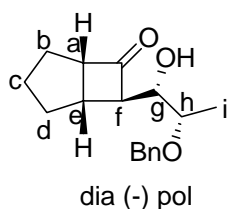
Cette aldolisation est menée selon le protocole général décrit ci-dessus.

Quantités utilisées :

- bicyclocétone (rac)-65 : 1.583 g, 14.37 mmol, 1.0 éq.
- NEt₃ : 5.01 mL, 35.93 mmol, 2.5 éq.
- Me₃SiOTf : 3.38 mL, 18.68 mmol, 1.3 éq.
- oxypropanal benzylé (-)-105 : 2.831 g, 17.24 mmol, 1.2 éq.
- TiCl₄ (1M dans CH₂Cl₂) : 17.30 mL, 17.24 mmol, 1.2 éq.

Durée de réaction : 2 heures à -78°C.

Le brut réactionnel (4.513 g) est chromatographié sur colonne de silice (180 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 85/15) permettant d'isoler successivement le cétole (+)-119a (1.633 g, 41 %) et le cétole (-)-119b (1.595g, 40 %).



Cétole (+)-119a
 C₁₇H₂₂O₃
 MM = 274.36 g.mol⁻¹
 Huile incolore
 [α]_D = +70 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

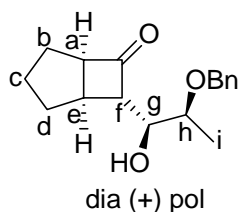
1.21	d	3H	J = 6.0 Hz	Hi
1.49-2.10	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.77	td	1H	J = 4.7 ; 3.3 Hz	Hf
2.84	s large	1H		OH
2.90	q large	1H	J = 6.0 Hz	He
3.47	td	1H	J = 8.0 ; 2.8 Hz	Ha
3.70	quint	1H	J = 5.7 Hz	Hh
3.74	t	1H	J = 6.3 Hz	Hg
δ _A = 4.44	syst AB	2H	J _{AB} = 11.4 Hz	OCH ₂ C ₆ H ₅
δ _B = 4.66			Δν = 64.4 Hz	
7.27-7.38	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

15.6	Ci	65.4	Cf
25.5	Cb ou Cc ou Cd	71.3	OCH ₂ C ₆ H ₅
29.6	Cb ou Cc ou Cd	74.5	Cg
32.6	Cb ou Cc ou Cd	76.5	Ch
33.5	Ce	127.9 ; 128.0 ; 128.6 ; 138.3	OCH ₂ C ₆ H ₅
62.9	Ca	216.1	C=O

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)	:	bande large centrée à 3573
ν (C=O)	:	1775



Cétol (-)-**119b**
 $C_{17}H_{22}O_3$
 $MM = 274.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Huile incolore
 $[\alpha]_D = -50 \text{ (c} = 1.0 \text{ ; CHCl}_3\text{)}$

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

1.19	d	3H	$J = 6.2 \text{ Hz}$	Hi
1.90-2.10	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.53	d	1H	$J = 5.0 \text{ Hz}$	<u>OH</u>
2.81	td	1H	$J = 5.0 \text{ ; } 3.4 \text{ Hz}$	Hf
2.97	td	1H	$J = 7.2 \text{ ; } 4.9 \text{ Hz}$	He
3.47	td	1H	$J = 8.1 \text{ ; } 3.2 \text{ Hz}$	Ha
3.63	quint	1H	$J = 6.1 \text{ Hz}$	Hh
3.76	q	1H	$J = 5.4 \text{ Hz}$	Hg
$\delta_A = 4.47$	syst AB	2H	$J_{AB} = 11.4 \text{ Hz}$	<u>OCH</u> $_2\text{C}_6\text{H}_5$
$\delta_B = 4.66$			$\Delta\nu = 58.3 \text{ Hz}$	
7.26-7.40	m	5H		<u>OCH</u> $_2\text{C}_6\text{H}_5$

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

15.9	Ci	66.4	Cf
25.5	Cb ou Cc ou Cd	71.3	<u>OCH</u> $_2\text{C}_6\text{H}_5$
29.6	Cb ou Cc ou Cd	73.1	Cg
32.1	Ce	76.3	Ch
33.0	Cb ou Cc ou Cd	127.9 ; 128.0 ; 128.6 ; 138.3	<u>OCH</u> $_2\text{C}_6\text{H}_5$
63.3	Ca	215.4	C=O

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (OH)	:	bande large centrée à 3573
ν (C=O)	:	1768

1.2.2 Réaction d'aldolisation entre la bicyclocétone (rac)-65 et le (R)-(-)-benzyloxypropanal (+)-105

Cette aldolisation est menée selon le protocole général décrit ci-dessus.

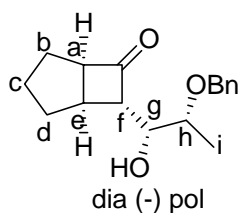
Quantités utilisées :

- bicyclocétone (rac)-**65** : 0.300 g, 2.72 mmol, 1.0 éq.
- NEt_3 : 0.95 mL, 6.81 mmol, 2.5 éq.
- Me_3SiOTf : 0.64 mL, 3.54 mmol, 1.3 éq.
- oxypropanal benzylé (+)-**105** : 0.537 g, 3.27 mmol, 1.2 éq.
- TiCl_4 (1M dans CH_2Cl_2) : 3.30 mL, 3.27 mmol, 1.2 éq.

Durée de réaction : 2 heures à -78°C .

Le brut réactionnel (0.796 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et_2O de pétrole/ AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10). Permettant d'isoler successivement le cétol (-)-**119a** (0.217 g, 29 %) et le cétol (+)-**119b** (0.222 g, 29 %).

Partie expérimentale II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique



Cétol (-)-119a
 $C_{17}H_{22}O_3$
 $MM = 274.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Huile incolore
 $[\alpha]_D = -71$ ($c = 1.0$; $CHCl_3$)

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

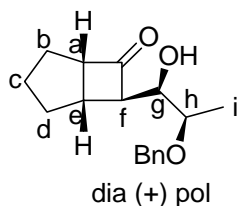
1.20	d	3H	$J = 6.0 \text{ Hz}$	Hi
1.45-2.10	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.77	td	1H	$J = 4.8 ; 3.2 \text{ Hz}$	Hf
2.84-2.93	sl large	1H		<u>OH</u>
2.89	q large	1H	$J = 5.9 \text{ Hz}$	He
3.46	td	1H	$J = 8.0 ; 3.0 \text{ Hz}$	Ha
3.64-3.78	m	2H		Hg et Hh
$\delta_A = 4.44$	syst AB	2H	$J_{AB} = 11.4 \text{ Hz}$	<u>OCH₂C₆H₅</u>
$\delta_B = 4.65$			$\Delta\nu = 62.9 \text{ Hz}$	
7.21-7.38	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

15.5	Ci	65.3	Cf
25.4	Cb ou Cc ou Cd	71.2	<u>OCH₂C₆H₅</u>
29.6	Cb ou Cc ou Cd	74.4	Cg
32.5	Cb ou Cc ou Cd	76.4	Ch
33.5	Ce	127.8 ; 127.9 ; 128.5 ; 138.2	<u>OCH₂C₆H₅</u>
62.9	Ca	216.1	C=O

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (OH)	:	bande large centrée à 3580
ν (C=O)	:	1775



Cétol (+)-119b
 $C_{17}H_{22}O_3$
 $MM = 274.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Huile incolore
 $[\alpha]_D = +49$ ($c = 1.0$; $CHCl_3$)

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

1.18	d	3H	$J = 6.2 \text{ Hz}$	Hi
1.45-2.08	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.62	s large	1H		<u>OH</u>
2.81	td	1H	$J = 5.1 ; 3.2 \text{ Hz}$	Hf
2.93-3.02	m	1H		He
3.42-3.49	m	1H		Ha
3.62	quint	1H	$J = 6.0 \text{ Hz}$	Hh
3.76	t	1H	$J = 5.4 \text{ Hz}$	Hg
$\delta_A = 4.46$	syst AB	2H	$J_{AB} = 11.5 \text{ Hz}$	<u>OCH₂C₆H₅</u>
$\delta_B = 4.65$			$\Delta\nu = 54.6 \text{ Hz}$	
7.20-7.40	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

15.9	Ci	66.3	Cf
25.4	Cb ou Cc ou Cd	71.3	OCH ₂ C ₆ H ₅
29.6	Cb ou Cc ou Cd	73.0	Cg
32.1	Ce	76.3	Ch
32.9	Cb ou Cc ou Cd	127.8 ; 127.9 ; 128.5 ; 138.2	OCH ₂ C ₆ H ₅
63.2	Ca	215.5	C=O

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)	:	bande large centrée à 3580
ν (C=O)	:	1768

1.3 Synthèse des dicétones-1,4 nécessaires à la réaction de cyclisation intramoléculaire

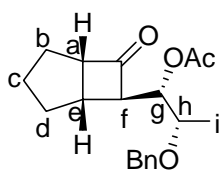
1.3.1 Protection du groupement hydroxyle

1.3.1.1 Protection sous forme d'acétates

1.3.1.1.1 Obtention du dérivé acétylé (+)-121a

A la solution du cétole (+)-119a (0.500 g, 1.82 mmol, 1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (15 mL), refroidie à 0°C, sont additionnés dans l'ordre : la triéthylamine (1.02 mL, 7.29 mmol, 4.0 éq.), l'anhydride acétique (0.35 mL, 3.64 mmol, 2.0 éq.) et la DMAP (0.016 g, 0.13 mmol, 0.07 éq.). Après 2 heures d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est hydrolysé à froid avec de l'eau (30 mL). La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), puis à l'Et₂O (20 mL). Les phases organiques sont ensuite lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.942 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler le dérivé acétylé (+)-121a (0.538 g, 93 %).



Dérivé acétylé (+)-121a

C₁₉H₂₄O₄

MM = 316.40 g.mol⁻¹

Solide blanc

[α]_D = +75 (c = 1.0 ; CHCl₃)

F = 44.6°C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.20	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi
1.48-2.05	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.08	s	3H		CO ₂ CH ₃
2.63-2.72	m	1H		Hf
2.99	ddd	1H	J = 7.1 ; 4.7 ; 3.3 Hz	He
3.46	td	1H	J = 8.1 ; 3.1 Hz	Ha
3.75	qd	1H	J = 6.3 ; 5.3 Hz	Hh

Partie expérimentale II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

$\delta_A = 4.45$	syst AB	2H	$J_{AB} = 11.9$ Hz	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
$\delta_B = 4.63$			$\Delta\nu = 51.3$ Hz	
5.19	dd	1H	$J = 7.0 ; 5.2$ Hz	Hg
7.25-7.40	m	5H		$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

15.9	Ci	63.3	Cf
21.1	CO_2CH_3	71.3	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
25.3	Cb ou Cc ou Cd	74.2	Ch
29.6	Cb ou Cc ou Cd	74.7	Cg
32.5	Cb ou Cc ou Cd	127.7 ; 128.5 ; 138.4	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
33.8	Ce	170.8	CO_2CH_3
63.0	Ca	213.2	C=O cétone

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (C=O)cétone	:	1777
ν (C=O)acétyle	:	1743

Analyse élémentaire

%calculé	C : 72.13	H : 7.64
%mesuré	C : 71.73	H : 7.61

1.3.1.1.2 Obtention du dérivé acétylé (-)-**121b**

Le dérivé acétylé (-)-**121b** est obtenu selon le protocole de protection décrit ci-dessus.

Quantités utilisées :

- cétole (-)-**119b** : 0.600 g, 2.19 mmol, 1.0 éq.

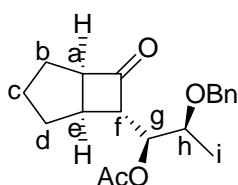
- NEt_3 : 1.22 mL, 8.75 mmol, 4.0 éq.

- Ac_2O : 0.41 mL, 4.37 mmol, 2.0 éq.

- DMAP : 0.019 g, 0.15 mmol, 0.07 éq.

Durée de réaction : 1h30 à 0°C .

Le brut réactionnel (0.906 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et_2O de pétrole/ AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler le dérivé acétylé (-)-**121b** (0.674 g, 97 %).



Dérivé acétylé (-)-**121b**

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$

MM = 316.40 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

$[\alpha]_D = -67$ (c = 1.0 ; CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

1.13	d	3H	$J = 6.6$ Hz	Hi
1.45-2.05	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.09	s	3H		CO_2CH_3
2.82	q	1H	$J = 6.1$ Hz	Hf
3.16	ddd	1H	$J = 7.1 ; 5.1 ; 3.3$ Hz	He
3.45	td	1H	$J = 8.2 ; 3.2$ Hz	Ha

Partie expérimentale II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

3.79	qd	1H	J = 6.4 ; 3.5 Hz	Hh
$\delta_A = 4.53$	syst AB	2H	$J_{AB} = 11.7$ Hz	OCH ₂ C ₆ H ₅
$\delta_B = 4.61$			$\Delta\nu = 19.4$ Hz	
5.23	dd	1H	J = 7.1 ; 3.4 Hz	Hg
7.20-7.35	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

16.1	Ci	63.8	Cf
21.0	CO ₂ CH ₃	71.6	OCH ₂ C ₆ H ₅
25.3	Cb ou Cc ou Cd	73.3	Ch
29.5	Cb ou Cc ou Cd	74.3	Cg
32.8	Cb ou Cc ou Cd	127.7 ; 128.0 ; 128.4 ; 138.4	OCH ₂ C ₆ H ₅
33.4	Ce	170.6	CO ₂ CH ₃
63.0	Ca	213.0	C=O cétone

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

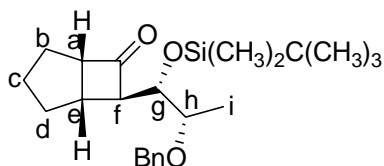
ν (C=O)cétone	:	1771
ν (C=O)acétyle	:	1742

1.3.1.2 Protection sous forme d'éthers silylés

1.3.1.2.1 Obtention du dérivé silylé (+)-122a

A la solution du cétole (+)-119a (0.600 g, 2.19 mmol, 1.0 équ.) dans le DMF anhydre (25 mL), est additionné l'imidazole (0.223 g, 3.28 mmol, 1.5 équ.). Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, le chlorure de tert-butyldiméthylsilyle (0.396 g, 2.62 mmol, 1.2 équ.) est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante. La réaction est suivie par CCM, et plusieurs fois (4 fois) les mêmes quantités en réactifs sont ajoutées. Après 3 jours d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans le CH₂Cl₂ (150 mL), puis hydrolysé avec de l'eau (50 mL). La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (19.719 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5). Ce qui permet d'isoler le dérivé silylé (+)-122a (0.578 g, 68 %).



Dérivé silylé (+)-122a

C₂₃H₃₆O₃Si

MM = 388.62 g.mol⁻¹

Huile incolore

$[\alpha]_D = +22$ (c = 0.7 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-0.03	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.08	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.86	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
1.21	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi
1.45-2.05	m	6H		Hb et Hc et Hd

Partie expérimentale II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

2.81	q large	1H	J = 6.3 Hz	Hf
2.95	td	1H	J = 4.8 ; 3.2 Hz	He
3.38	td	1H	J = 8.1 ; 3.2 Hz	Ha
3.54	qd	1H	J = 6.4 ; 5.0 Hz	Hh
3.96	dd	1H	J = 4.9 ; 3.1 Hz	Hg
$\delta_A = 4.45$	syst AB	2H	$J_{AB} = 12.1$ Hz	$OCH_2C_6H_5$
$\delta_B = 4.60$			$\Delta\nu = 44.5$ Hz	
7.20-7.35	m	5H		$OCH_2C_6H_5$

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

-4.5	OSi(CH ₃) ₂	34.3	Ce
-4.1	OSi(CH ₃) ₂	62.7	Ca
15.1	Ci	66.2	Cf
18.2	OSiC(CH ₃) ₃	71.0	$OCH_2C_6H_5$
25.5	Cb ou Cc ou Cd	76.7	Ch
26.0	OSiC(CH ₃) ₃	77.4	Cg
29.7	Cb ou Cc ou Cd	127.6 ; 127.7 ; 128.4 ; 138.9	$OCH_2C_6H_5$
32.7	Cb ou Cc ou Cd	214.3	C=O

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (C=O) : 1777

Analyse élémentaire

%calculé	C : 71.08	H : 9.34
%mesuré	C : 70.77	H : 9.42

1.3.1.2.2 Obtention du dérivé silylé (-)-122b

Le dérivé silylé (-)-122b est obtenu selon le protocole de protection décrit ci-dessus.

Quantités utilisées :

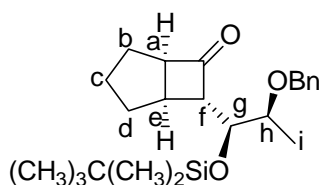
- céto (-)-119b : 0.100 g, 0.36 mmol, 1.0 éq.

- imidazole : 0.037 g, 0.55 mmol, 1.5 éq.

- *t*-BuMe₂SiCl : 0.066 g, 0.44 mmol, 1.2 éq.

Durée de réaction : 3 jours à température ambiante.

Le brut réactionnel (4.051 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) ce qui permet d'isoler le dérivé silylé (-)-122b (0.103 g, 72 %).



Dérivé silylé (-)-122b

$C_{23}H_{36}O_3Si$

MM = 388.62 $g \cdot mol^{-1}$

Huile incolore

$[\alpha]_D = -87$ (c = 1.0 ; $CHCl_3$)

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

-0.05	s	3H	OSi(CH ₃) ₂
-0.04	s	3H	OSi(CH ₃) ₂
0.86	s	9H	OSiC(CH ₃) ₃

1.16	d	3H	J = 6,4 Hz	Hi
1.50-2.10	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.98	ddd	1H	J = 4.8 ; 3.3 ; 1.1 Hz	He
3.15	q large	1H	J = 6.2 Hz	Hf
3.30-3.39	m	1H		Ha
3.46	qd	1H	J = 6.4 ; 4.5 Hz	Hh
4.22	dd	1H	J = 4.4 ; 1.1 Hz	Hg
4.53	s	2H		OCH ₂ C ₆ H ₅
7.20-7.35	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅
RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)				
-4.9	OSi(CH ₃) ₂	32.5		Cb ou Cc ou Cd
-4.5	OSi(CH ₃) ₂	64.1		Ca
15.1	Ci	65.1		Cf
18.1	OSiC(CH ₃) ₃	70.7		Ch
25.7	Cb ou Cc ou Cd	71.1		OCH ₂ C ₆ H ₅
25.9	OSiC(CH ₃) ₃	76.9		Cg
29.6	Cb ou Cc ou Cd	127.7 ; 127.8 ; 128.5 ; 138.6		OCH ₂ C ₆ H ₅
31.7	Ce	218.4		C=O

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)
 ν (C=O) : 1775

Analyse élémentaire

%calculé	C : 71.08	H : 9.34
%mesuré	C : 71.02	H : 9.42

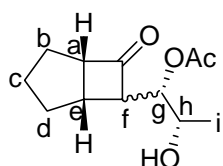
1.3.2 Déprotection du groupement benzyle

1.3.2.1 Déprotection des dérivés benzylés (+)-121a et (-)-121b

1.3.2.1.1 Déprotection du dérivé (+)-121a

Une solution contenant le dérivé acétylé (+)-121a (0.528 g, 1.67 mmol, 1.0 éq.) et le palladium sur charbon 10 % (~ 0.020 g) dans l'AcOEt (25 mL) est mise sous hydrogène (40 bar) et laissée sous agitation à température ambiante pendant 14 heures. Après dégazage à l'argon pendant 30 minutes, le milieu réactionnel est filtré sur célite (qui est bien lavée au CH₂Cl₂) et concentré (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.393 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20) permettant d'isoler les cétoles **123a** sous la forme d'un mélange de 2 diastéréomères (1/1.6) (0.376 g, 99 %).



2 dias : 1/1.6

Cétoles 123a
 C₁₂H₁₈O₄
 MM = 226.27 g.mol⁻¹
 Huile incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.16	d	3H	J = 6.6 Hz	Hi (dia 2)
1.27	d	3H	J = 6.6 Hz	Hi (dia 1)
1.50-2.05	m	12H		Hb et Hc et Hd (dia 1 et 2)
2.08	s	3H		CO ₂ CH ₃ (dia 1)
2.12	s	3H		CO ₂ CH ₃ (dia 2)
2.25-2.60	sl	2H		OH (dia 1 et 2)
2.61-2.79	m	3H		Hf (dia 1 et 2) et He (dia 1)
2.94	ddd	1H	J = 5.8 ; 5.1 ; 3.4 Hz	He (dia 2)
3.43-3.52	m	2H		Ha (dia 1 et 2)
3.79	dd	1H	J = 7.3 ; 3.8 Hz	Hg (dia 1)
4.29	qd	1H	J = 6.4 ; 4.6 Hz	Hh (dia 2)
5.01	qd	1H	J = 6.5 ; 3.9 Hz	Hh (dia 1)
5.04	dd	1H	J = 5.9 ; 3.8 Hz	Hg (dia 2)

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

16.4	Ci (dia 1)	62.7	Ca (dia 1)
19.7	Ci (dia 2)	62.8	Ca (dia 2)
21.0	CO ₂ CH ₃ (dia 2)	64.6	Cf (dia 2)
21.3	CO ₂ CH ₃ (dia 1)	65.8	Cf (dia 1)
25.2	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	68.2	Ch (dia 2)
25.4	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)	71.2	Ch (dia 1)
29.5	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	73.4	Cg (dia 1)
29.6	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)	75.5	Cg (dia 2)
32.5	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)	170.7	CO ₂ CH ₃ (dia 1)
32.7	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	171.0	CO ₂ CH ₃ (dia 2)
33.6	Ce (dia 2)	214.0	C=O cétone (dia 2)
33.7	Ce (dia 1)	215.3	C=O cétone (dia 1)

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)ass.	:	3580
ν (OH)diss.	:	bande large centrée à 3440
ν (C=O)cétone	:	1775
ν (C=O)acétyle	:	1740

1.3.2.1.2 Déprotection du dérivé (-)-**121b**

Les cétols **123b** sont obtenus selon le protocole d'hydrogénolyse catalytique décrit ci-dessus.

Quantités utilisées :

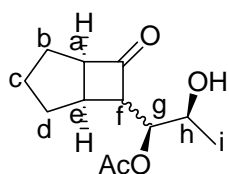
- dérivé acétylé (-)-**121b** : 0.667 g, 2.11 mmol, 1.0 éq.

- Pd/C (10 %) : ~ 0.020 g.

Durée de réaction : 15 heures à température ambiante et sous 40 bar.

Le brut réactionnel (0.485 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20) ce qui permet d'isoler les cétols **123b** sous la forme d'un mélange de 2 diastéréomères (1/2.7) (0.470 g, 98 %).

Partie expérimentale II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique



Cétols **123b**

$C_{12}H_{18}O_4$

MM = 226.27 g.mol⁻¹

Huile incolore

2 dias : 1/2.7

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.15	d	3H	J = 6.6 Hz	Hi (dia 2)
1.27	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi (dia 1)
1.30-2.05	m	12H		Hb et Hc et Hd (dia 1 et 2)
2.06	s	3H		CO ₂ CH ₃ (dia 1)
2.10	s	3H		CO ₂ CH ₃ (dia 2)
2.73	dd	1H	J = 7.7 ; 6.6 Hz	Hf (dia 1)
2.67-2.85	m	3H		He (dia 2) et OH (dia 2) et Hf (dia 2)
3.00	s large	1H		OH (dia 1)
3.07	ddd	1H	J = 8.0 ; 4.9 ; 3.1 Hz	He (dia 1)
3.41-3.54	m	2H		Ha (dia 1 et 2)
3.90-4.02	m	1H		Hh (dia 2)
4.32	qd	1H	J = 6.4 ; 3.3 Hz	Hh (dia 1)
4.98	d	1H	J = 3.1 Hz	Hg (dia 1)
5.08	dd	1H	J = 8.0 ; 3.5 Hz	Hg (dia 2)

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

14.4	Ci (dia 1)	49.5	Ca (dia 1)
19.4	Ci (dia 2)	56.4	Cf (dia 1)
21.0	CO ₂ CH ₃ (dia 2)	62.8	Ca (dia 2)
21.1	CO ₂ CH ₃ (dia 1)	64.1	Cf (dia 2)
25.2	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	67.6	Ch (dia 2)
25.3	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)	74.9	Cg (dia 2)
27.1	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)	75.9	Ch (dia 1)
29.5	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	78.2	Cg (dia 1)
32.5	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)	170.6	CO ₂ CH ₃ (dia 1)
32.9	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	170.7	CO ₂ CH ₃ (dia 2)
33.2	Ce (dia 1)	213.1	C=O cétone (dia 1)
33.6	Ce (dia 2)	215.0	C=O cétone (dia 2)

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)ass.	:	3591
ν (OH)diss.	:	bande large centrée à 3434
ν (C=O)cétone	:	1775
ν (C=O)acétyle	:	1743

1.3.2.2 Déprotection des dérivés benzylés (+)-122a et (-)-122b

1.3.2.2.1 Déprotection du dérivé (+)-122a

Les cétoles **124a** sont obtenus selon le protocole d'hydrogénolyse catalytique décrit ci-dessus (cf § 1.3.2.1.1, p.174).

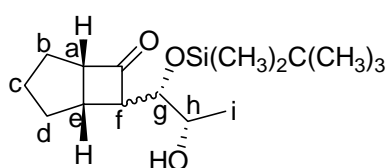
Quantités utilisées :

- dérivé silylé (+)-**122a** : 0.508 g, 1.31 mmol, 1.0 éq.

- Pd/C (10 %) : ~ 0.020 g.

Durée de réaction : 15 heures à température ambiante et sous 40 bar.

Le brut réactionnel (0.330 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20) permettant d'isoler les cétoles **124a** sous la forme d'un mélange de 2 diastéréomères (1/2) (0.273 g, 94 %).



Cétols **124a**

C₁₆H₃₀O₃Si

MM = 298.50 g.mol⁻¹

Solide blanc

2 dias : 1/2

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.02	s	3H		OSi(CH ₃) ₂ (dia 2)
0.03	s	3H		OSi(CH ₃) ₂ (dia 2)
0.09	s	3H		OSi(CH ₃) ₂ (dia 1)
0.13	s	3H		OSi(CH ₃) ₂ (dia 1)
0.90	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃ (dia 1)
0.91	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃ (dia 2)
1.16	d	3H	J = 6.2 Hz	Hi (dia 1)
1.22	d	3H	J = 6.2 Hz	Hi (dia 2)
1.50-2.05	m	12H		Hb et Hc et Hd (dia 1 et 2)
2.18	dd	1H	J = 7.7 ; 4.1 Hz	Hf (dia 2)
2.28	s large	1H		OH (dia 1)
2.58-2.73	m	2H		Hf (dia 1) et He (dia 2)
2.81-2.92	m	3H		He (dia 1) et Ha (dia 2) et OH (dia 2)
3.35-3.45	m	1H		Ha (dia 1)
3.72	t	1H	J = 4.0 Hz	Hg (dia 1)
3.81	s large	1H		Hh (dia 1)
4.11-4.22	m	1H		Hh (dia 2)
4.32	dd	1H	J = 7.7 ; 4.6 Hz	Hg (dia 2)

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-5.1	OSi(CH ₃) ₂ (dia 2)	29.9	Ce (dia 2)
-4.7	OSi(CH ₃) ₂ (dia 2)	32.2	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)
-3.9	OSi(CH ₃) ₂ (dia 1)	32.8	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)
14.5	Ci (dia 2)	33.3	Ce (dia 1)
18.2	OSiC(CH ₃) ₃ (dia 1)	47.1	Ca (dia 2)
18.5	OSiC(CH ₃) ₃ (dia 2)	54.7	Cf (dia 2)
20.1	Ci (dia 1)	62.7	Ca (dia 1)

25.4	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)	67.7	Cf (dia 1)
25.6	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	69.4	Cg (dia 1)
26.0	OSiC(CH ₃) ₃ (dia 2)	75.5	Ch (dia 2)
26.1	OSiC(CH ₃) ₃ (dia 1)	75.7	Ch (dia 1)
26.7	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	80.2	Cg (dia 2)
29.6	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)	214.8	C=O (dia 1 et 2)

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH) _{ass.}	:	3600
ν (OH) _{diss.}	:	bande large centrée à 3370
ν (C=O)	:	1775

1.3.2.2.2 Déprotection du dérivé (-)-**122b**

Les cétoles **124b** sont obtenus selon le protocole d'hydrogénolyse catalytique décrit ci-dessus (cf § 1.3.2.1.1, p.174).

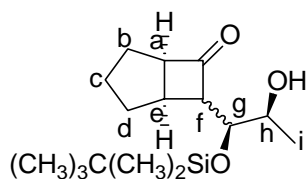
Quantités utilisées :

- dérivé silylé (-)-**122b** : 0.485 g, 1.25 mmol, 1.0 éq.

- Pd/C (10 %) : ~ 0.020 g.

Durée de réaction : 15 heures à température ambiante et sous 40 bar.

Le brut réactionnel (0.387 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20) ce qui permet d'isoler le cétole **124b** sous la forme d'un mélange de 2 diastéréomères (1/1.4) (0.357 g, 95 %).



Cétols 124b

C₁₆H₃₀O₃Si

MM = 298.50 g.mol⁻¹

Huile incolore

2 dias : 1/1.4

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.05	s	6H		OSi(CH ₃) ₂ (dia 1)
0.09	s	6H		OSi(CH ₃) ₂ (dia 2)
0.89	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃ (dia 2)
0.90	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃ (dia 1)
1.15	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi (dia 1)
1.29	d	3H	J = 6.2 Hz	Hi (dia 2)
1.50-2.05	m	12H		Hb et Hc et Hd (dia 1 et 2)
2.20-2.26	m	2H		Hf (dia 2) et OH (dia 1)
2.48	s large	1H		OH (dia 2)
2.71	dd	1H	J = 8.1 ; 5.8 Hz	Hf (dia 1)
2.81-2.89	m	1H		He (dia 2)
2.97	q	1H	J = 6.1 Hz	He (dia 1)
3.35-3.50	m	2H		Ha (dia 1 et 2)
3.73	s large	1H		Hh (dia 1)
3.80	d	1H	J = 2.9 Hz	Hg (dia 2)
3.89	t	1H	J = 4.6 Hz	Hg (dia 1)
4.17	qd	1H	J = 6.2 ; 3.1 Hz	Hh (dia 2)

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-4.9	OSi(CH ₃) ₂ (dia 2)	32.5	Ce (dia 1)
-4.6	OSi(CH ₃) ₂ (dia 2)	32.7	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)
-4.4	OSi(CH ₃) ₂ (dia 1)	32.9	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)
-4.3	OSi(CH ₃) ₂ (dia 1)	33.1	Ce (dia 2)
14.8	Ci (dia 2)	49.4	Ca (dia 2)
18.2	OSiC(CH ₃) ₃ (dia 2)	60.0	Cf (dia 2)
18.4	OSiC(CH ₃) ₃ (dia 1)	62.9	Ca (dia 1)
18.7	Ci (dia 1)	66.3	Cf (dia 1)
25.4	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)	69.9	Ch (dia 1)
25.5	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	74.1	Cg (dia 1)
25.9	OSiC(CH ₃) ₃ (dia 2)	77.2	Ch (dia 2)
26.0	OSiC(CH ₃) ₃ (dia 1)	77.5	Cg (dia 2)
26.9	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	216.6	C=O (dia 1 et 2)
29.5	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)ass.	:	3580
ν (OH)diss.	:	bande large centrée à 3480
ν (C=O)	:	1774

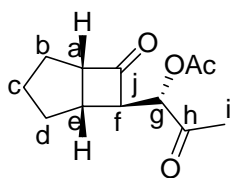
1.3.3 Obtention des dicétones-1,4

1.3.3.1 Oxydation des cétoles acétylés

1.3.3.1.1 Oxydation du cétole acétylé **123a**

A une suspension de célite (1.000 g) dans le CH₂Cl₂ anhydre (8 mL) agitée vigoureusement, est ajouté le pyridinium chlorochromate (0.431 g, 2.00 mmol, 2.0 éq.) bien broyé, puis le cétole **123a** (0.226 g, 1.00 mmol, 1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (8 mL). Après 2h30 d'agitation à 50°C, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, puis filtré sur célite (qui est bien lavée au CH₂Cl₂) et enfin concentré (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.585 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler la dicétole acétylée **125a** (0.156 g, 69 %).



Dicétole acétylée **125a**

C₁₂H₁₆O₄

MM = 224.26 g.mol⁻¹

Solide jaunâtre

[α]_D = +40 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.55-2.10	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.18	s	3H		CO ₂ CH ₃
2.19	s	3H		Hi
2.75	q large	1H	J = 6.3 Hz	Hf
3.11	td	1H	J = 5.0 ; 3.2 Hz	He

Partie expérimentale II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

3.50-3.58	m	1H		Ha
5.24	d	1H	J = 4.9 Hz	Hg

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

20.8	CO ₂ CH ₃	63.3	Ca
25.2	Cb ou Cc ou Cd	63.6	Cf
26.5	Ci	76.8	Cg
29.5	Cb ou Cc ou Cd	170.3	CO ₂ CH ₃
32.6	Cb ou Cc ou Cd	204.4	Ch
33.5	Ce	211.0	Cj

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O)cétone	:	1779 ; 1750
ν (C=O)acétyle	:	1731

Analyse élémentaire

%calculé	C : 64.27	H : 7.19
%mesuré	C : 64.23	H : 7.32

1.3.3.1.2 Oxydation du cétole acétylé **123b**

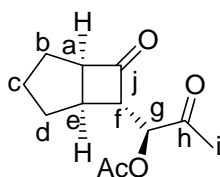
La dicétone acétylée **125b** est obtenue selon le protocole d'oxydation décrit ci-dessus.

Quantités utilisées :

- cétole **123b** : 0.434 g, 1.92 mmol, 1.0 éq.
- PCC : 0.827 g, 3.84 mmol, 2.0 éq.
- célite : 1.700 g.

Durée de réaction : température ambiante, puis 40°C, pendant 24 heures.

Le brut réactionnel (1.486 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) ce qui permet d'isoler successivement la dicétone acétylée **125b** (0.088 g, 20 %) et le cétole **123b** de départ (0.229 g, 52 %).



Dicétone acétylée **125b**

C₁₂H₁₆O₄

MM = 224.26 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = -131 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.55-2.10	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.13	s	3H		CO ₂ CH ₃
2.18	s	3H		Hi
2.88-2.97	m	1H		Hf
3.10	td	1H	J = 5.1 ; 3.6 Hz	He
3.51-3.59	m	1H		Ha
5.31	d	1H	J = 3.8 Hz	Hg

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

20.6	CO ₂ CH ₃	62.4	Ca
25.3	Cb ou Cc ou Cd	64.1	Cf
26.7	Ci	75.5	Cg
29.5	Cb ou Cc ou Cd	170.1	CO ₂ CH ₃
32.2	Ce	202.5	Ch
32.8	Cb ou Cc ou Cd	211.2	Cj

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O)cétone	:	1781 ; 1755
ν (C=O)acétyle	:	1735

Analyse élémentaire

%calculé	C : 64.27	H : 7.19
%mesuré	C : 64.26	H : 7.31

1.3.3.2 Oxydation des cétoles silylés

1.3.3.2.1 Oxydation du cétole silylé **124a**

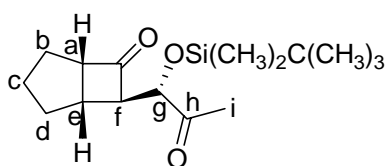
La dicétone silylée **126a** est obtenue selon le protocole d'oxydation décrit ci-dessus (cf § 1.3.3.1.1, p.179).

Quantités utilisées :

- cétole **124a** : 0.315 g, 1.06 mmol, 1.0 éq.
- PCC : 0.455 g, 2.11 mmol, 2.0 éq.
- célite : 0.910 g.

Durée de réaction : 5 heures à 40°C.

Le brut réactionnel (0.535 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) ce qui permet d'isoler la dicétone silylée **126a** (0.130 g, 41 %).



Dicétone silylée **126a**

C₁₆H₂₈O₃Si

MM = 296.48 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = +11 (c = 0.8 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.06	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.12	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.93	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
1.47-2.05	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.24	s	3H		Hi
2.75	q large	1H	J = 6.1 Hz	Hf
2.84	td	1H	J = 4.6 ; 3.6 Hz	He
3.46	td	1H	J = 8.0 ; 3.2 Hz	Ha
4.17	d	1H	J = 3.8 Hz	Hg

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-4.8	OSi(CH ₃) ₂	32.6	Cb ou Cc ou Cd
-4.7	OSi(CH ₃) ₂	33.2	Ce
18.1	OSi(CH ₃) ₃	63.5	Ca
25.5	Cb ou Cc ou Cd	67.5	Cf
25.8	OSi(CH ₃) ₃	78.1	Cg
26.5	Ci	211.3	Ch
29.5	Cb ou Cc ou Cd	212.8	Cj

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O)cétone : 1779 ; 1715

Analyse élémentaire

%calculé	C : 64.82	H : 9.52
%mesuré	C : 65.07	H : 9.65

1.3.3.2.2 Oxydation du cétole silylé **124b**

La dicétone silylée **126b** est obtenue selon le protocole d'oxydation décrit ci-dessus (cf § 1.3.3.1.1, p.179).

Quantités utilisées :

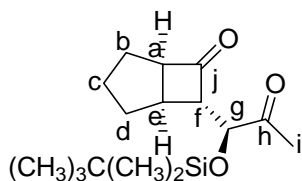
- cétole **124b** : 0.203 g, 0.68 mmol, 1.0 éq.

- PCC : 0.293 g, 1.36 mmol, 2.0 éq.

- célite : 0.590 g.

Durée de réaction : 2h30 à 40°C.

Le brut réactionnel (0.305 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler la dicétone silylée **126b** (0.088 g, 43 %).



Dicétone silylée 126b

C₁₆H₂₈O₃Si

MM = 296.48 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = -166 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.01	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.06	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.91	s	9H		OSi(CH ₃) ₃
1.50-2.05	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.18	s	3H		Hi
2.93	td	1H	J = 5.0 ; 2.9 Hz	He
2.99-3.08	m	1H		Hf
3.44	td	1H	J = 8.0 ; 3.0 Hz	Ha
4.45	d	1H	J = 2.6 Hz	Hg

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-5.3	OSi(CH ₃) ₂	31.0	Ce
-4.7	OSi(CH ₃) ₂	32.7	Cb ou Cc ou Cd
18.2	OSi(CH ₃) ₃	64.5	Ca
25.6	Cb ou Cc ou Cd	66.6	Cf
25.8	OSi(CH ₃) ₃	76.0	Cg
26.6	Ci	209.0	Ch
29.6	Cb ou Cc ou Cd	213.6	Cj

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O)cétone : 1779 ; 1732

Analyse élémentaire

%calculé	C : 64.82	H : 9.52
%mesuré	C : 64.83	H : 9.56

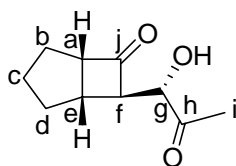
1.4 Tentatives de cyclisation-1,5 intramoléculaire

1.4.1 Réactivité vis-à-vis de NaOMe

1.4.1.1 Traitement de la dicétone acétylée **125a**

A la solution de la dicétone **125a** (0.072 g, 0.32 mmol, 1.0 éq.) dans le MeOH anhydre (3 mL), refroidie à 0°C, est additionné le méthanolate de sodium (0.6 M dans MeOH) (0.50 mL, 0.32 mmol, 1.0 éq.). Après 6 heures d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est hydrolysé à froid avec une solution de HCl dilué (8 mL H₂O + 2 mL HCl 10 %). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 10 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.051 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20) permettant d'isoler la dicétone **127** (0.017 g, 29 %).



Dicétone-1,4 **127**

C₁₀H₁₄O₃

MM = 182.22 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = +40 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.55-2.10	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.25	s	3H		Hi
3.03-3.11	m	2H		He et Hf
3.43-3.51	m	1H		Ha
3.66	d	1H	J = 4.0 Hz	OH
4.24	t large	1H	J = 3.5 Hz	Hg

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

25.6	Ci et Cb ou Cc ou Cd	65.3	Cf
29.6	Cb ou Cc ou Cd	75.5	Cg
32.8	Cb ou Cc ou Cd	206.9	Ch
33.6	Ce	213.4	Cj
64.0	Ca		

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (OH)	:	bande large centrée à 3480
ν (C=O)cétone	:	1779 ; 1721

1.4.1.2 Traitement de la dicétone silylée **126b**

Ce traitement est mené de la même manière que ci-dessus pour le traitement de la dicétone acétylée **125a**.

Quantités utilisées :

- dicétone silylée **126b** : 0.070 g, 0.24 mmol, 1.0 éq.

- NaOMe (0.6 M dans MeOH) : 0.40 mL, 0.24 mmol, 1.0 éq.

Durées de réactions : * 4 heures à 0°C : c'est la dicétone **125a** de départ qui est récupérée.

* 1 heure à 0°C , puis 16 heures à température ambiante : de la dégradation est observée.

1.4.2 Réactivité vis-à-vis de l'APTS

1.4.2.1 Traitement de la dicétone acétylée **125b**

A la solution de la dicétone **125b** (0.030 g, 0.13 mmol, 1.0 éq.) dans le toluène (4 mL) sont ajoutés du tamis moléculaire activé (1 spatule) et l'APTS (0.005 g, quantité catalytique). Après 15 heures d'agitation à reflux, le milieu réactionnel est refroidi, filtré sur célite et concentré (40°C , 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.016 g) est un mélange complexe de produits.

1.4.2.2 Traitement de la dicétone silylée **126a**

Ce traitement est mené de la même manière que ci-dessus pour le traitement de la dicétone silylée **126a**.

Quantités utilisées :

- dicétone silylée **126a** : 0.025 g, 0.084 mmol, 1.0 éq.

- APTS : 0.010 g, cat.

Durée de réaction : 23 heures à reflux.

Le brut réactionnel (0.033 g) ne représente que de la dégradation.

1.4.3 Réactivité de la dicétone silylée **126a** vis-à-vis de NaH

A la suspension de NaH (0.010 g, 0.41 mmol, 2.2 éq.) dans le THF anhydre (4 mL), refroidie à 0°C, est ajouté la dicétone **126a** (0.055 g, 0.19 mmol, 1.0 éq.), dans le THF anhydre (2 mL), au goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est hydrolysé à froid avec une solution de H₂SO₄ dilué (4 mL H₂O + 2 mL H₂SO₄ conc.). La phase aqueuse est extraite avec l'Et₂O (3 x 5 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées avec une solution saturée de NaHCO₃, puis une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0,020 g) n'est que de la dégradation.

2 Au départ de la 7-méthylbicyclo[3.2.0]heptan-6-one (rac)-66

2.1 Préparation de la 7-méthylbicyclo[3.2.0]heptan-6-one (rac)-66 de départ

2.1.1 Synthèse du dérivé monochloré (rac)-131

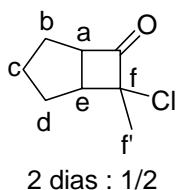
Le dérivé monochloré (rac)-**131** est obtenu selon le protocole décrit lors de la synthèse de la dichlorocétone (rac)-**109** (cf § 1.1.1.1 de ce chapitre, p.161).

Quantités utilisées :

- chlorure de 2-chloropropionyle : 8.00 mL, 82.41 mmol, 1.0 éq.
- cyclopentène distillé : 100.00 mL.
- NEt₃ : 13.20 mL, 94.78 mmol, 1.15 éq.

Durée de réaction : 20 minutes à reflux.

Le brut réactionnel (11.240 g) est purifié par distillation sous pression réduite (Eb = 35-37°C, 5,5.10⁻² torr) ce qui permet d'isoler la chlorométhylcétone (rac)-**131** (8.882 g, 68 %) sous la forme de 2 diastéréomères (1/4).



Chlorométhylcétone (rac)-**131**

7-chloro-7-méthylbicyclo[3.2.0]heptan-6-one

C₈H₁₁OCl

MM = 158.63 g.mol⁻¹

Huile incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.47	s	3H		Hf' (dia 1)
1.73	s	3H		Hf' (dia 2)
1.30-2.17	m	12H		Hb et Hc et Hd (dia 1et 2)
2.85	t large	1H	J = 7.4 Hz	He (dia 2)
3.07	t large	1H	J = 8.3 Hz	He (dia 1)
3.70	t large	1H	J = 7.5 Hz	Ha (dia 2)
4.04	t large	1H	J = 8.1 Hz	Ha (dia 1)

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

17.5	Cf' (dia 1 et dia 2)	46.0	Ce (dia 2)
26.0	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	47.5	Ce (dia 1)
26.5	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)	60.9	Ca (dia 2)
28.6	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)	63.2	Ca (dia 1)
28.9	Cb ou Cc ou Cd (dia 1)	77.6	Cf (dia 1 et dia 2)
29.7	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	209.1	C=O (dia 1)
30.3	Cb ou Cc ou Cd (dia 2)	210.3	C=O (dia 2)

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (C=O) : 1791

2.1.2 Déshalogénéation de la chlorométhylcétone (rac)-131

La méthylbicyclocétone (rac)-66 est obtenue selon le protocole décrit lors de la synthèse de la bicyclocétone (rac)-65 (cf § 1.1.1.2 de ce chapitre, p.162).

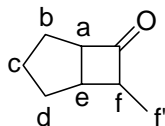
Quantités utilisées :

- chlorométhylcétone (rac)-131 : 8.000 g, 50.43 mmol, 1.0 éq.

- Zn : 16.486 g, 252.16 mmol, 5.0 éq.

Durée de réaction : 13 heures à 45°C.

La 7-méthylbicyclo[3.2.0]heptan-6-one (rac)-66 obtenue (6.119 g, 97 %) n'est pas purifiée d'avantage, ses analyses montrent qu'elle est pure.



Méthylbicyclocétone (rac)-66

7-méthylbicyclo[3.2.0]heptan-6-one

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$

MM = 124.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Liquide légèrement jaunâtre

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

0.96	d	3H	$J = 7.5$ Hz	Hf'
1.15-2.10	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.94	q large	1H	$J = 7.9$ Hz	He
3.37	qdd	1H	$J = 10.5 ; 7.4 ; 3.3$ Hz	Hf
3.59	td large	1H	$J = 7.4 ; 3.3$ Hz	Ha

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

7.6	Cf'	34.0	Ce
26.5	Cb ou Cc ou Cd	55.1	Cf
26.6	Cb ou Cc ou Cd	63.4	Ca
29.1	Cb ou Cc ou Cd	219.0	C=O

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (C=O) : 1777

2.2 Réaction d'aldolisation entre la méthylbicyclocétone (rac)-66 et le (S)-(-)-benzyloxypropanal (-)-105

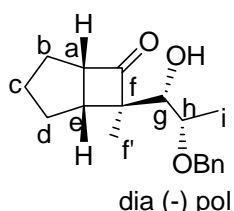
Cette aldolisation est menée selon le protocole général décrit dans ce chapitre (cf § 1.2, p.166).

Quantités utilisées :

- méthylbicyclocétone (rac)-66 : 1.150 g, 9.26 mmol, 1.0 éq.
- NEt₃ : 3.23 mL, 23.15 mmol, 2.5 éq.
- Me₃SiOTf : 2.18 mL, 12.04 mmol, 1.3 éq.
- (S)-(-)-benzyloxypropanal (-)-105 : 1.824 g, 11.11 mmol, 1.2 éq.
- TiCl₄ (1M dans CH₂Cl₂) : 11.15 mL, 11.11 mmol, 1.2 éq.

Durée de réaction : 1h30 à -78°C.

Le brut réactionnel (2.900 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20) ce qui permet d'isoler successivement le cétole **132a** (1.048 g, 39 %) et le cétole **132b** (0.947 g, 35 %).



Cétole **132a**

C₁₈H₂₄O₃

MM = 288.39 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = +56 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.98	s	3H		Hf'
1.28	d	3H	J = 6.2 Hz	Hi
1.30-2.10	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.86	d	1H	J = 6.0 Hz	<u>OH</u>
2.87	t large	1H	J = 8.2 Hz	He
3.51	dd	1H	J = 6.0 ; 4.0 Hz	Hg
3.61	t large	1H	J = 8.1 Hz	Ha
3.68	qd	1H	J = 6.2 ; 4.1 Hz	Hh
δ _A = 4.46	syst AB	2H	J _{AB} = 11.2 Hz	OCH ₂ C ₆ H ₅
δ _B = 4.62			Δν = 46.4 Hz	
7.20-7.40	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

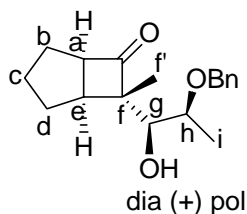
10.9	Cf'	67.7	Cf
17.8	Ci	71.0	OCH ₂ C ₆ H ₅
27.0	Cb ou Cc ou Cd	74.5	Cg
27.2	Cb ou Cc ou Cd	78.4	Ch
28.5	Cb ou Cc ou Cd	127.9 ; 128.1 ; 128.6 ; 138.0	OCH ₂ C ₆ H ₅
38.0	Ce	218.6	C=O
63.2	Ca		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)	:	bande large centrée à 3560
ν (C=O)	:	1764

Analyse élémentaire

%calculé	C : 75.00	H : 8.39
%mesuré	C : 74.69	H : 8.46



Cétole 132b

$C_{18}H_{24}O_3$

MM = 288.39 g.mol⁻¹

Huile incolore

$[\alpha]_D = -59$ (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.92	s	3H		Hf'
1.26	d	3H	J = 6.2 Hz	Hi
1.30-2.10	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.79	d	1H	J = 7.3 Hz	<u>OH</u>
3.05	t large	1H	J = 8.1 Hz	He
3.53	dd	1H	J = 7.4 ; 3.4 Hz	Hg
3.60	t large	1H	J = 8.1 Hz	Ha
3.71	qd	1H	J = 6.3 ; 3.2 Hz	Hh
$\delta_A = 4.42$	syst AB	2H	$J_{AB} = 11.4$ Hz	<u>OCH₂C₆H₅</u>
$\delta_B = 4.65$			$\Delta\nu = 68.1$ Hz	
7.20-7.40	m	5H		<u>OCH₂C₆H₅</u>

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

10.5	Cf'	67.8	Cf
16.9	Ci	70.7	<u>OCH₂C₆H₅</u>
27.1	Cb ou Cc ou Cd	74.1	Cg
27.4	Cb ou Cc ou Cd	77.6	Ch
28.6	Cb ou Cc ou Cd	127.9 ; 128.0 ; 128.6 ; 138.0	<u>OCH₂C₆H₅</u>
37.7	Ce	219.6	C=O
63.2	Ca		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)	:	bande large centrée à 3560
ν (C=O)	:	1766

2.3 Synthèse des dicétones-1,4 nécessaires à la réaction de cyclisation intramoléculaire

2.3.1 Protection du groupement hydroxyle

2.3.1.1 Protection sous forme d'éthers tert-butyldiméthylsilylés

2.3.1.1.1 Protection du cétole **132a**

Le dérivé silylé **133a** est obtenu selon le protocole de protection décrit pour l'obtention du dérivé silylé (+)-**122a** (cf § 1.3.1.2.1 de ce chapitre, p.172).

Quantités utilisées :

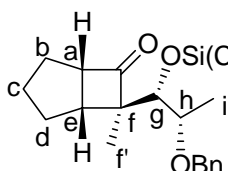
- cétole **132a** : 0.210 g, 0.73 mmol, 1.0 éq.

- imidazole : 0.074 g, 1.09 mmol, 1.5 éq.

- *t*-BuMe₂SiCl : 0.132 g, 0.87 mmol, 1.2 éq.

Durée de réaction : température ambiante, puis 140°C, pendant 3 jours.

Le brut réactionnel (5.150 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler le dérivé silylé **133a** (0.127 g, 43 %), puis le cétole **132a** de départ (0.034 g, 16 %).



Dérivé silylé **133a**

C₂₄H₃₈O₃Si

MM = 402.65 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = +40 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-0.02	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.04	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.89	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
1.05	s	3H		Hf'
1.26	d	3H	J = 6.6 Hz	Hi
1.30-2.05	m	6H	.	Hb et Hc et Hd
2.89	t large	1H	J = 8.4 Hz	He
3.57	qd	1H	J = 6.6 ; 4.6 Hz	Hh
3.61	t large	1H	J = 8.4 Hz	Ha
3.86	d	1H	J = 4.4 Hz	Hg
δ _A = 4.46	syst AB	2H	J _{AB} = 12.1 Hz	OCH ₂ C ₆ H ₅
δ _B = 4.56			Δν = 27.9 Hz	
7.20-7.38	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-4.2	OSi(CH ₃) ₂	38.8	Ce
-4.1	OSi(CH ₃) ₂	63.0	Ca
11.9	Cf'	68.8	Cf
15.8	Ci	71.1	OCH ₂ C ₆ H ₅
18.3	OSiC(CH ₃) ₃	78.1	Ch
26.1	OSiC(CH ₃) ₃	78.6	Cg
27.1	Cb ou Cc ou Cd	127.5 ; 127.6 ; 128.4 ; 139.0	OCH ₂ C ₆ H ₅
27.2	Cb ou Cc ou Cd	218.1	C=O
28.3	Cb ou Cc ou Cd		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)
 ν (C=O) : 1770

Analyse élémentaire

%calculé C : 71.59 H : 9.51
 %mesuré C : 71.47 H : 9.61

2.3.1.1.2 Protection du cétole **132b**

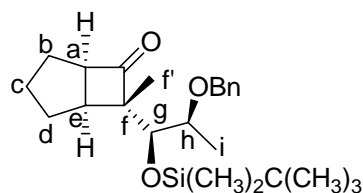
Le dérivé silylé **133b** est obtenu selon le protocole de protection décrit pour l'obtention du dérivé silylé (+)-**122a** (cf § 1.3.1.2.1 de ce chapitre, p.172).

Quantités utilisées :

- cétole **132b** : 0.136 g, 0.47 mmol, 1.0 éq.
- imidazole : 0.049 g, 0.71 mmol, 1.5 éq.
- *t*-BuMe₂SiCl : 0.086 g, 0.57 mmol, 1.2 éq.

Durée de réaction : température ambiante, puis 140°C, pendant 5 jours.

Le brut réactionnel (5.703 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) ce qui permet d'isoler le dérivé silylé **133b** (0.030 g, 15 %), puis le cétole **132b** de départ (0.093 g, 68 %).



Dérivé silylé **133b**

C₂₄H₃₈O₃Si

MM = 402.65 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = -79 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-0.03	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
-0.01	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
0.89	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
1.04	s	3H		Hf'
1.24	d	3H	J = 6.6 Hz	Hi
1.35-2.05	m	6H		Hb et Hc et Hd
3.23	t large	1H	J = 8.2 Hz	He
3.50	t large	1H	J = 8.6 Hz	Ha
3.54	qd	1H	J = 6.6 ; 3.3 Hz	Hh
3.98	d	1H	J = 3.3 Hz	Hg
δ _A = 4.49	syst AB	2H	J _{AB} = 11.9 Hz	OCH ₂ C ₆ H ₅
δ _B = 4.55			Δν = 14.9 Hz	
7.20-7.40	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-4.5	OSi(CH ₃) ₂	37.3	Ce
-4.4	OSi(CH ₃) ₂	64.4	Ca
11.7	Cf'	68.0	Cf
15.7	Ci	70.9	OCH ₂ C ₆ H ₅
18.3	OSiC(CH ₃) ₃	75.5	Ch
26.1	OSiC(CH ₃) ₃	78.8	Cg

26.9	Cb ou Cc ou Cd	127.5 ; 127.6 ; 128.4 ; 138.9	OCH ₂ C ₆ H ₅
27.8	Cb ou Cc ou Cd	221.7	C=O
28.5	Cb ou Cc ou Cd		

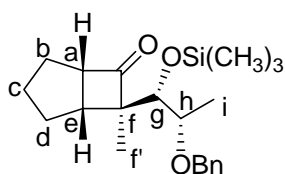
IR (CCl₄ ; cm⁻¹)
 ν (C=O) : 1769

2.3.1.2 Protection sous forme d'éthers triméthylsilylés

2.3.1.2.1 Protection du cétole **132a**

A la solution du cétole **132a** (0.100 g, 0.35 mmol, 1.0 éq.) dans le THF anhydre (5 mL) est additionnée la triéthylamine (0.12 mL, 0.87 mmol, 2.5 éq.). Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, le chlorure de triméthylsilyle (0.06 mL, 0.45 mmol, 1.3 éq.) est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante. La réaction est suivie par CCM, et les mêmes quantités en réactifs vont être rajoutées plusieurs fois (3 fois). Après 45 heures au total d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans l'Et₂O (30 mL), puis hydrolysé avec de l'eau (15 mL). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 10 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.116 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 98/2) ce qui permet d'isoler le dérivé silylé **134a** (0.089 g, 71 %).



Dérivé silylé **134a**
 C₂₁H₃₂O₃Si
 MM = 360.57 g.mol⁻¹
 Huile incolore
 [α]_D = +75 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.09	s	9H		OSi(CH ₃) ₃
1.02	s	3H		Hf'
1.21	d	3H	J = 6.6 Hz	Hi
1.30-2.05	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.77	t large	1H	J = 8.3 Hz	He
3.58	qd	1H	J = 6.4 ; 4.7 Hz	Hh
3.59	t large	1H	J = 8.1 Hz	Ha
3.77	d	1H	J = 4.6 Hz	Hg
δ _A = 4.47	syst AB	2H	J _{AB} = 11.9 Hz	OCH ₂ C ₆ H ₅
δ _B = 4.56			Δν = 25.3 Hz	
7.20-7.40	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.7	OSi(CH ₃) ₃	62.8	Ca
11.0	Cf'	68.7	Cf
16.6	Ci	71.3	OCH ₂ C ₆ H ₅
27.1	Cb ou Cc ou Cd	77.3	Ch

Partie expérimentale II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

27.2	Cb ou Cc ou Cd	79.2	Cg
28.4	Cb ou Cc ou Cd	127.6 ; 127.9 ; 128.4 ; 138.8	OCH ₂ C ₆ H ₅
38.9	Ce	218.1	C=O

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)
 ν (C=O) : 1770

Analyse élémentaire

%calculé	C : 69.95	H : 8.95
%mesuré	C : 69.91	H : 9.00

2.3.1.2.2 Protection du cétole **132b**

Le dérivé silylé **134b** est obtenu selon le protocole de protection décrit ci-dessus pour l'obtention du dérivé silylé **134a**.

Quantités utilisées :

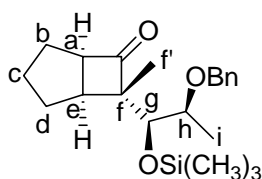
- cétole **132b** : 0.342 g, 1.19 mmol, 1.0 éq.

- NEt₃ : 0.41 mL, 2.97 mmol, 2.5 éq.

- (CH₃)₃SiCl : 0.20 mL, 1.54 mmol, 1.3 éq.

Durée de réaction : 80 heures, température ambiante puis reflux.

Le brut réactionnel (0.465 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) ce qui permet d'isoler le dérivé silylé **134b** (0.255 g, 59 %), puis le cétole **132b** de départ (0.065 g, 19 %).



Dérivé silylé **134b**

C₂₁H₃₂O₃Si

MM = 360.57 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = -88 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.09	s	9H		OSi(CH ₃) ₃
0.88	s	3H		Hf'
1.21	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi
1.35-2.05	m	6H		Hb et Hc et Hd
3.32	t large	1H	J = 8.2 Hz	He
3.46	t large	1H	J = 8.1 Hz	Ha
3.57	qd	1H	J = 6.4 ; 2.9 Hz	Hh
3.76	d	1H	J = 2.9 Hz	Hg
δ _A = 4.41	syst AB	2H	J _{AB} = 11.7 Hz	OCH ₂ C ₆ H ₅
δ _B = 4.60			Δν = 55.4 Hz	
7.20-7.35	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.7	OSi(CH ₃) ₃	64.3	Ca
11.9	Cf'	67.8	Cf
16.4	Ci	70.8	OCH ₂ C ₆ H ₅
27.3	Cb ou Cc ou Cd	76.1	Ch
27.7	Cb ou Cc ou Cd	77.8	Cg

28.5	Cb ou Cc ou Cd	127.6 ; 128.0 ; 128.4 ; 138.6	OCH ₂ C ₆ H ₅
36.9	Ce	222.3	C=O

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)
 ν (C=O) : 1767

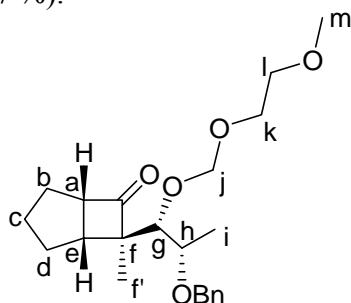
Analyse élémentaire

%calculé	C : 69.95	H : 8.95
%mesuré	C : 69.47	H : 8.95

2.3.1.3 Protection sous forme d'éther 135, protégé par un groupement MEM

A la solution du cétole **132a** (0.100 g, 0.35 mmol, 1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (5 mL), sont additionnés la N,N-diisopropyléthylamine (0.09 mL, 0.52 mmol, 1.5 éq.) puis le chlorure de 2-méthoxyéthoxyméthyle (0.06 mL, 0.52 mmol, 1.5 éq.). Le mélange est agité à température ambiante. La réaction est suivie par CCM, et les mêmes quantités en réactifs vont être rajoutées plusieurs fois (4 fois). Après 2 jours au total d'agitation à température ambiante puis à reflux, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, dilué dans le CH₂Cl₂ (20 mL), puis hydrolysé avec de l'eau (20 mL). La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.349 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20) permettant d'isoler la cétone **235** (0.114 g, 87 %).



Cétone **235**

C₂₂H₃₂O₅

MM = 376.49 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = +65 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.04	s	3H		Hf'
1.25	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi
1.30-2.05	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.83	t large	1H	J = 8.3 Hz	He
3.36	s	3H		Hm
3.48	t	2H	J = 4.6 Hz	Hk ou Hl
3.70	t large	1H	J = 8.1 Hz	Ha
3.71	d	1H	J = 4.7 Hz	Hg
3.65-3.78	m	3H		Hh et Hk ou Hl
δ _A = 4.46	syst AB	2H	J _{AB} = 11.6 Hz	OCH ₂ C ₆ H ₅
δ _B = 4.58			Δν = 34.4 Hz	
δ _A = 4.73	syst AB	2H	J _{AB} = 7.2 Hz	Hj
δ _B = 4.89			Δν = 48.9 Hz	
7.25-7.35	m	5H		OCH ₂ C ₆ H ₅

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

11.2	Cf	67.9	OCH ₂ C ₆ H ₅
17.3	Ci	71.5	Ck ou Cl
26.9	Cb ou Cc ou Cd	71.8	Ck ou Cl
27.1	Cb ou Cc ou Cd	76.5	Ch
28.3	Cb ou Cc ou Cd	83.8	Cg
38.7	Ce	96.9	Cj
59.1	Cm	127.6 ; 127.9 ; 128.4 ; 138.5	OCH ₂ C ₆ H ₅
62.9	Ca	217.4	C=O
67.6	Cf		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O) : 1770

Analyse élémentaire

%calculé	C : 70.19	H : 8.57
%mesuré	C : 69.59	H : 8.41

2.3.2 Déprotection du groupement benzyle

2.3.2.1 Déprotection des dérivés benzylés 134a et 134b

2.3.2.1.1 Déprotection du dérivé benzylé 134b

Le dérivé **134b** est déprotégé selon le protocole d'hydrogénolyse catalytique décrit lors de la déprotection du dérivé (+)-**121a** (cf § 1.3.2.1.1, p.174).

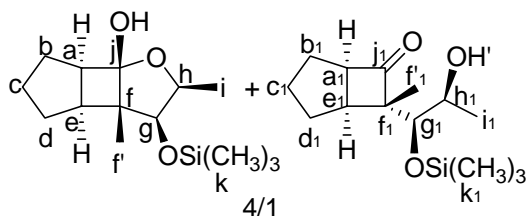
Quantités utilisées :

- dérivé silylé **134b** : 0.226 g, 0.63 mmol, 1.0 éq.

- Pd/C (10 %) : ~ 0.010 g.

Durée de réaction : 15 heures à température ambiante et sous 40 bar.

Le brut réactionnel (0.162 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 50/50) ce qui permet d'isoler successivement le mélange des cétoles silylés **136b** et **137b** (1/4) (0.075 g, 44 %) et le mélange des dérivés hydroxylés **138b** et **139b** (1/2.5) (0.036 g, 29 %).



Cétoles silylés **137b** et **136b**

C₁₄H₂₆O₃Si

MM = 270.45 g.mol⁻¹

Huile incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.11	s	9H		Hk
0.15	s	9H		Hk ₁
0.87	s	3H		Hf'
0.94	s	3H		Hf' ₁
1.15	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi ₁
1.25	d	3H	J = 6.2 Hz	Hi

Partie expérimentale II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

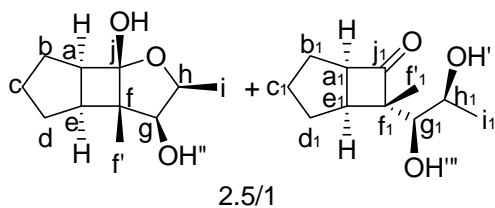
1.96	t	1H	J = 7.7 Hz	He
1.30-2.05	m	12H		Hb et Hc et Hd et Hb ₁ et Hc ₁ et Hd ₁
2.19	d	1H	J = 8.6 Hz	OH'
2.61	s	1H		OH
2.76	t	1H	J = 8.1 Hz	Ha
3.09	t	1H	J = 8.3 Hz	He ₁
3.50	t	1H	J = 7.8 Hz	Ha ₁
3.58	d	1H	J = 3.1 Hz	Hg
3.55-3.60	m	1H		Hg ₁
3.75-3.85	m	1H		Hh ₁
4.18	qd	1H	J = 6.2 ; 3.2 Hz	Hh

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.4	Ck	38.8	Ce ₁
0.7	Ck ₁	49.5	Ca
9.1	Cf''	53.2	Cf
11.9	Cf' ₁	63.9	Ca ₁
14.8	Ci	66.8	Ch ₁
22.6	Ci ₁	68.0	Cf ₁
26.3	Cb ou Cc ou Cd	74.0	Ch
27.4	Cb ₁ ou Cc ₁ ou Cd ₁	79.1	Cg ₁
27.5	Cb ₁ ou Cc ₁ ou Cd ₁	80.7	Cg
27.9	Cb et/ou Cc et/ou Cd	105.4	Cj
28.6	Cb ₁ ou Cc ₁ ou Cd ₁	219.0	Cj ₁
36.9	Ce		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH) _{ass}	:	3588
ν (OH) _{diss}	:	bande large centrée à 3400
ν (C=O)	:	1767



Dérivés hydroxylés **139b** et **138b**

C₁₁H₁₈O₃

MM = 198.26 g.mol⁻¹

Solide blanc

[α]_D = -19 (c = 1.0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.98	s	6H		Hf' et Hf' ₁
1.25	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi ₁
1.36	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi
1.99	t	1H	J = 7.7 Hz	He
1.35-2.05	m	12H		Hb et Hc et Hd et Hb ₁ et Hc ₁ et Hd ₁
2.70	s large	1H		OH'' ou OH'''
2.75	t	1H	J = 8.1 Hz	Ha
2.99	t	1H	J = 8.3 Hz	He ₁

3.24	s large	2H		OH et OH'
3.48	s large	1H		OH'' ou OH'''
3.52	s large	2H		Hg et Hg ₁
3.67	t	1H	J = 8.0 Hz	Ha ₁
3.90-4.05	m	1H		Hh ₁
4.26	qd	1H	J = 6.3 ; 3.0 Hz	Hh

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

8.3	Cf'	38.5	Ce
10.8	Cf ₁	49.2	Ca
14.0	Ci	52.9	Cf
21.2	Ci ₁	63.1	Ca ₁
26.3	Cb ou Cc ou Cd	67.3	Ch ₁
27.2	Cb ₁ ou Cc ₁ ou Cd ₁	67.7	Cf ₁
27.3	Cb ₁ ou Cc ₁ ou Cd ₁	74.0	Ch
27.7	Cb ou Cc ou Cd	77.9	Cg ₁
27.9	Cb ou Cc ou Cd	79.7	Cg
28.6	Cb ₁ ou Cc ₁ ou Cd ₁	105.8	Cj
37.7	Ce ₁	221.0	Cj ₁

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)	:	bande large centrée à 3420
ν (C=O)	:	1753

2.3.2.1.2 Déprotection du dérivé benzylé **134a**

2.3.2.1.2.1 Sous pression de 40 bar

Le dérivé **134a** est déprotégé selon le protocole d'hydrogénolyse catalytique décrit lors de la déprotection du dérivé (+)-**121a** (cf § 1.3.2.1.1, p.174).

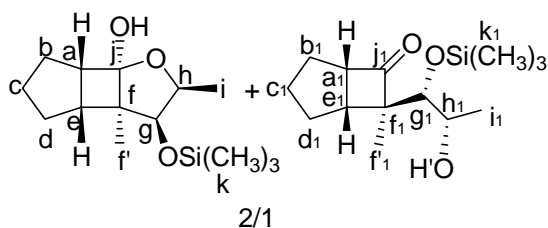
Quantités utilisées :

- dérivé silylé **134a** : 0.177 g, 0.49 mmol, 1.0 éq.

- Pd/C (10 %) : ~ 0.010 g.

Durée de réaction : 14 heures à température ambiante et sous 40 bar.

Le brut réactionnel (0.132 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 50/50) ce qui permet d'isoler successivement le mélange des cétoles silylés **136a** et **137a** (1/2) (0.102 g, 76 %) et le mélange des dérivés hydroxylés **138a** et **139a** (1/5) (0.006 g, 6 %).



Cétoles silylés **137a** et **136a**

C₁₄H₂₆O₃Si

MM = 270.45 g.mol⁻¹

Solide blanc

[α]_D = +36 (c = 1.0 ; CHCl₃)

Partie expérimentale II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.10	s	9H		Hk
0.17	s	9H		Hk ₁
0.94	s	3H		Hf'
0.99	s	3H		Hf' ₁
1.17	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi ₁
1.18	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi
1.30-2.05	m	12H		Hb et Hc et Hd et Hb ₁ et Hc ₁ et Hd ₁
2.50	s	1H		OH
2.53	d	1H	J = 6.6 Hz	OH'
2.62-2.73	m	3H		Ha et He et He ₁
3.55	d	1H	J = 2.2 Hz	Hg ₁
3.60	t	1H	J = 8.1 Hz	Ha ₁
3.68	d	1H	J = 3.7 Hz	Hg
3.88	quint.d	1H	J = 6.5 ; 2.2 Hz	Hh ₁
4.09	qd	1H	J = 6.3 ; 3.5 Hz	Hh

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

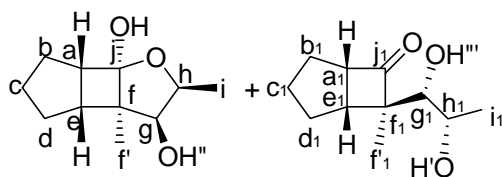
0.1	Ck	38.5	Ce ₁
0.8	Ck ₁	49.3	Ca
10.5	Cf' ₁	53.2	Cf
13.7	Cf'	62.6	Ca ₁
14.2	Ci	67.1	Ch ₁
22.2	Ci ₁	68.7	Cf ₁
26.7	Cb ₁ et/ou Cc ₁ et/ou Cd ₁	77.2	Ch
26.8	Cb ou Cc ou Cd	79.8	Cg ₁
27.2	Cb ou Cc ou Cd	84.1	Cg
28.0	Cb ou Cc ou Cd	105.4	Cj
28.6	Cb ₁ ou Cc ₁ ou Cd ₁	219.3	Cj ₁
33.7	Ce		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH) _{ass}	:	3600
ν (OH) _{diss}	:	bande large centrée à 3380
ν (C=O)	:	1770

Analyse élémentaire

%calculé	C : 62.18	H : 9.69
%mesuré	C : 62.06	H : 9.72



Dérivés hydroxylés **139a** et **138a**

$C_{11}H_{18}O_3$

MM = 226.35 g.mol⁻¹

Huile incolore

5/1

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.94	s	3H		Hf'
0.96	s	3H		Hf'' ₁
1.22	d	3H	J = 6.6 Hz	Hi ₁
1.26	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi
1.30-2.05	m	12H		Hb et Hc et Hd et Hb ₁ et Hc ₁ et Hd ₁
2.72	t	1H	J = 7.7 Hz	He
2.52-2.75	m	4H		OH et OH' et OH'' et OH'''
2.93	t	1H	J = 8.0 Hz	He ₁
3.33	d	1H	J = 2.2 Hz	Hg ₁
3.30-3.35	m	1H		Hg
3.58	t	1H	J = 8.6 Hz	Ha ₁
3.62-3.70	m	1H		Ha
4.07	qd	1H	J = 6.5 ; 2.4 Hz	Hh ₁
4.00-4.13	m	1H		Hh

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

10.5	Cf' ₁	38.3	Ce ₁
13.3	Cf'	49.8	Ca
13.8	Ci	53.5	Cf
20.4	Ci ₁	63.0	Ca ₁
26.9	Cb ou Cc ou Cd	66.8	Ch ₁
27.0	Cb ou Cc ou Cd	67.2	Cf ₁
27.3	Cb ₁ ou Cc ₁ ou Cd ₁	76.8	Ch
27.5	Cb ₁ ou Cc ₁ ou Cd ₁	78.0	Cg ₁
27.6	Cb ou Cc ou Cd	83.5	Cg
28.7	Cb ₁ ou Cc ₁ ou Cd ₁	105.3	Cj
33.0	Ce	223.5	Cj ₁

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)	:	bande large centrée à 3550
ν (C=O)	:	1758

Analyse élémentaire

%calculé	C : 66.64	H : 9.15
%mesuré	C : 66.45	H : 9.20

2.3.2.1.2.2 Sous pression atmosphérique

Le dérivé **134a** est déprotégé selon le protocole d'hydrogénolyse catalytique décrit lors de la déprotection du dérivé (+)-**121a**, hormis le fait que la réaction est menée à pression atmosphérique (cf § 1.3.2.1.1, p.174).

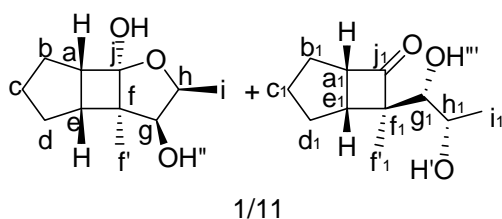
Quantités utilisées :

- dérivé silylé **134a** : 0.100 g, 0.28 mmol, 1.0 éq.

- Pd/C (10 %) : ~ 0.010 g.

Durée de réaction : 15 minutes à température ambiante et sous pression atmosphérique.

Le brut réactionnel (0.057 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 60/40) permettant d'isoler le mélange des dérivés hydroxylés **138a** et **139a** (11/1) (0.047 g, 85 %).



Dérivés hydroxylés **139a** et **138a**

C₁₁H₁₈O₃

MM = 226.35 g.mol⁻¹

Huile incolore

[α]_D = +87 (c = 1.0 ; CHCl₃)

2.3.2.2 Déprotection du dérivé benzylé **135**

Le dérivé **135** est déprotégé selon le protocole d'hydrogénolyse catalytique décrit lors de la déprotection du dérivé (+)-**121a** (cf § 1.3.2.1.1, p.174).

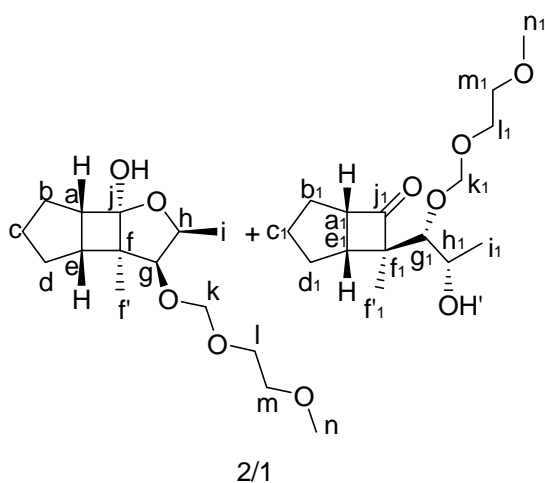
Quantités utilisées :

- dérivé silylé **135** : 0.120 g, 0.32 mmol, 1.0 éq.

- Pd/C (10 %) : ~ 0.010 g.

Durée de réaction : 15 heures à température ambiante et sous 40 bar ou 2h30 à température ambiante et sous pression atmosphérique.

Le brut réactionnel (0.097 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 40/60) ce qui permet d'isoler le mélange du cétole **140** et du dérivé tricyclique **141** (1/2) (0.092 g, rdt quantitatif).



Dérivé tricyclique **141** et cétole **140**

C₁₅H₂₆O₅

MM = 286.37 g.mol⁻¹

Huile incolore

Partie expérimentale II : Tentatives de synthèse du système bicyclo[5.3.0]décanique

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.99	s	6H		Hf' et Hf'₁
1.22	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi₁
1.27	d	3H	J = 6.4 Hz	Hi
1.30-2.10	m	12H		Hb et Hc et Hd et Hb₁ et Hc₁ et Hd₁
2.61	t	1H	J = 7.8 Hz	He
2.65	d large	1H	J = 10.0 Hz	OH'
2.69	t	1H	J = 7.9 Hz	Ha
2.72	s large	1H		OH
2.78	t	1H	J = 8.2 Hz	He₁
3.36	s	3H		Hn₁
3.38	s	3H		Hn
3.48	d	1H	J = 5.1 Hz	Hg₁
3.54	t	2H	J = 4.7 Hz	Hl ou Hm
3.51-3.57	m	2H		Hl₁ ou Hm₁
3.79	d	1H	J = 4.0 Hz	Hg
3.61-3.81	m	6H		Ha₁ et Hh₁ et Hl ou Hm et Hl₁ ou Hm₁
4.19	qd	1H	J = 6.4 ; 4.1 Hz	Hh
δ _A = 4.62	syst AB	2H	J _{AB} = 7.1 Hz	Hk₁
δ _B = 4.80			Δν = 53.6 Hz	
δ _A = 4.64	syst AB	2H	J _{AB} = 6.8 Hz	Hk
δ _B = 4.75			Δν = 30.8 Hz	

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

9.7	Cf'₁	59.2	Cn
14.4	Cf'	62.4	Ca₁
14.5	Ci	67.4	Cl
20.7	Ci₁	67.6	Cf₁
26.6	Cb ou Cc ou Cd	67.8	Ch₁
26.9	Cb₁ ou Cc₁ ou Cd₁	68.4	Cl₁
27.0	Cb ou Cc ou Cd	71.7	Cm₁
27.1	Cb₁ ou Cc₁ ou Cd₁	71.8	Cm
28.0	Cb ou Cc ou Cd	76.5	Ch
28.6	Cb₁ ou Cc₁ ou Cd₁	87.8	Cg
34.1	Ce	88.0	Cg₁
38.6	Ce₁	95.2	Ck
49.4	Ca	98.0	Ck₁
52.7	Cf	105.3	Cj
59.1	Cn₁	218.5	Cj₁

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH) _{ass}	:	3600
ν (OH) _{diss}	:	bande large centrée à 3360
ν (C=O)	:	1770

Analyse élémentaire

%calculé	C : 62.91	H : 9.15
%mesuré	C : 63.12	H : 9.19

2.3.2 Oxydation du mélange 140/141 : obtention de la dicétone 142

La dicétone **142** est obtenue selon le protocole d'oxydation décrit lors de l'obtention de la dicétone **125a** (cf § 1.3.3.1.1, p.179).

Quantités utilisées :

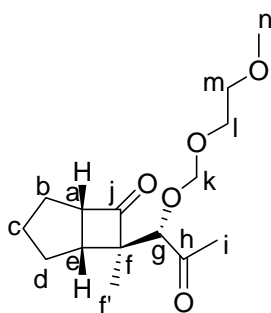
- mélange **140/141** : 0.073 g, 0.25 mmol, 1.0 éq.

- PCC : 0.110 g, 0.51 mmol, 2.0 éq.

- célite : 0.220 g.

Durée de réaction : 6 heures à température ambiante.

Le brut réactionnel (0.110 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 50/50) ce qui permet d'isoler la dicétone **142** (0.014 g, 59 % (par rapport au cétole **140** qui a réagi)).



Dicétone-1,4 **142**

C₁₅H₂₄O₅

MM = 284.35 g.mol⁻¹

Huile incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.93	s	3H		Hf'
1.20-2.10	m	6H		Hb et Hc et Hd
2.20	s	3H		Hi
2.93	t	1H	J = 8.3 Hz	He
3.37	s	3H		Hn
3.51	t	2H	J = 4.6 Hz	Hl ou Hm
3.64-3.79	m	3H		Ha et Hl ou Hm
4.02	s	1H		Hg
4.74	s	2H		Hk

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

10.7	Cf'	65.5	Cf
27.1	Cb ou Cc ou Cd	68.3	Cl
27.2	Cb ou Cc ou Cd	71.8	Cm
27.6	Ci	86.8	Cg
28.6	Cb ou Cc ou Cd	96.2	Ck
38.5	Ce	209.0	Ch
59.2	Ca	216.8	Cj
63.5	Cn		

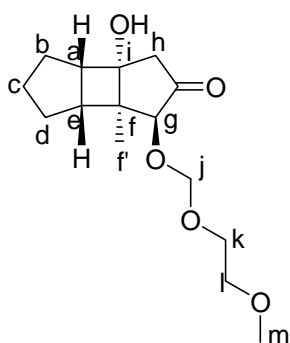
IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O) : 1772 ; 1715

2.4 Réaction de cyclisation intramoléculaire-1,5 de la dicétone **142**

A la solution de la dicétone **142** (0.016 g, 0.06 mmol, 1.0 éq.) dans le benzène (1 mL) est additionné le méthanolate de sodium (1 M dans MeOH) (0.28 mL, 0.28 mmol, 5.0 éq.). Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de NaHCO₃ (5 mL). La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.012 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 50/50) permettant d'isoler successivement la dicétone **280** de départ (0.001 g, 6 %), et le dérivé tricyclique **143** (0.009 g, 56 %).



Dérivé tricyclique **143**

C₁₅H₂₄O₅

MM = 284.35 g.mol⁻¹

Huile incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.19	s	3H		Hf'
1.40-1.90	m	7H		Hb et Hc et Hd et OH
2.33-2.53	m	3H		He et Hh
2.77	dd	1H	J = 16.0 ; 2.7 Hz	Ha
3.38	s	3H		Hm
3.53-3.57	m	2H		Hk ou Hl
3.75-3.79	m	2H		Hk ou Hl
4.33	d	1H	J = 2.6 Hz	Hg
δA = 4.81	syst AB	2H	JAB = 7.0 Hz	Hj
δB = 4.94			Δν = 41.3 Hz	

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

13.8	Cf'	59.2	Cm
26.6	Cb ou Cc ou Cd	67.3	Ck
28.1	Cb ou Cc ou Cd	71.8	Cl
28.2	Cb ou Cc ou Cd	74.2	Ci
35.2	Ce	86.5	Cg
48.6	Cf	95.5	Cj
49.0	Ca	211.1	C=O
49.8	Ch		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH) _{ass}	:	3606
ν (OH) _{diss}	:	bande large centrée à 3471
ν (C=O)	:	1757

CHAPITRE III

Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

1 Etude modèle au départ de la 1-tétralone

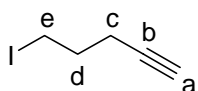
1.1 Synthèse de l' ω -cétoester acétylénique 205

1.1.1 Synthèse de la tétralone alkylée 203

1.1.1.1 Synthèse du 5-iodo-1-pentyne 196

A une solution de 5-chloro-1-pentyne (5.00 mL, 47.19 mmol, 1.0 éq.) dans l'acétone (90 mL), est ajouté, à température ambiante, l'iodure de sodium (12.730 g, 84.95 mmol, 1.8 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite, puis lavé avec une solution saturée de thiosulfate de sodium (2 x 50 mL). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 20 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄ et filtrées. Compte tenu de la grande volatilité du dérivé iodé **196** obtenu, les solvants sont éliminés par distillation à pression atmosphérique.

Le brut réactionnel est purifié par distillation sous pression réduite (Eb = 62°C, 30 mbar) ce qui permet d'isoler le 5-iodo-1-pentyne **196** (8.499 g, 92 %).

5-iodo-1-pentyne **196**C₅H₇IMM = 194.02 g.mol⁻¹

Liquide incolore volatile

Eb = 62°C, 30 mbar

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.99	t	1H	J = 2.7 Hz	Ha
2.00	quint	2H	J = 6.7 Hz	Hd
2.34	td	2H	J = 6.7 ; 2.6 Hz	Hc
3.31	t	2H	J = 6.8 Hz	He

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

5.2	Ce	69.6	Cb
19.6	Cd	82.4	Ca
31.9	Cc		

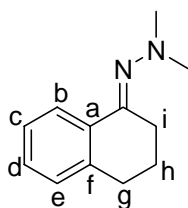
IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (\equiv C-H) : 3311

1.1.1.2 Synthèse de l'hydrazone **202**

A une solution de la 1-tétralone **201** (13.00 mL, 97.75 mmol, 1.0 éq.) dans le benzène (150 mL), sont ajoutés, à température ambiante, la N,N-diméthylhydrazine (8.90 mL, 117.30 mmol, 1.2 éq.), puis 20 gouttes d'acide trifluoroacétique. Le milieu est porté à reflux pendant 15 heures dans un montage muni d'un Dean-Starck. Après distillation du benzène, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, dilué dans l'Et₂O (30 mL) puis hydrolysé à l'eau glacée (25 mL). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 20 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (18.468 g) est purifié par distillation sous pression réduite (Eb = 84°C, 1,1.10⁻¹ torr) ce qui permet d'isoler la N,N-diméthylhydrazone **202** (16.069 g, 87 %).

N,N-diméthylhydrazone **202**C₁₂H₁₆N₂MM = 188.27 g.mol⁻¹

Liquide jaune

Eb = 84°C, 1,1.10⁻¹ torrRMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.87-1.97	m	2H		Hi
2.60	s	6H		N(CH ₃) ₂
2.78-2.87	m	4H		Hg et Hh
7.09-7.23	m	2H		He et Hc ou Hd
7.26	td	1H	J = 7.3 ; 1.7 Hz	Hc ou Hd
8.16	dd	1H	J = 7.8 ; 1.4 Hz	Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

22.7	Ci	128.7	Ce
27.4	Cg ou Ch	129.4	Cd
29.9	Cg ou Ch	133.1	Ca
47.4	N(CH ₃) ₂	139.8	Cf
125.1	Cc	161.2	CN ₂ (CH ₃) ₂
126.3	Cb		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=N) : 1686

Analyse élémentaire

%calculé	C : 76.55	H : 8.57	N : 14.88
%mesuré	C : 76.62	H : 8.60	N : 14.82

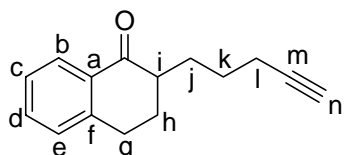
1.1.1.3 Obtention de la tétralone alkylée **203**

A une solution de N,N-diméthylhydrazone **202** (1.020 g, 5.42 mmol, 1.0 éq.) dans le THF anhydre (20 mL), est ajouté, à -5°C, le *n*-BuLi (1.05 M dans l'hexane) (6.20 mL, 6.50 mmol, 1.2 éq.) au goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à -5°C, le 5-iodo-1-pentyne **196** (1.156 g, 5.96 mmol, 1.1 éq.) dans le THF anhydre (5 mL) est ajouté au goutte à goutte. Après

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

5h30 d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution de HCl 2M (20 mL), puis est agité pendant 16 heures à température ambiante. La phase aqueuse est ensuite extraite à l'AcOEt (5 x 10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées successivement avec une solution saturée de thiosulfate de sodium (2 x 50 mL), une solution saturée de NaHCO₃ et enfin avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (2.515 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10), ce qui permet d'isoler la tétralone alkylée **203** (0.921 g, 80 %).



Tétralone alkylée **203**

C₁₅H₁₆O

MM = 212.29 g.mol⁻¹

Huile jaune

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.55-1.75	m	2H		Hj
1.95	t	1H	J = 2.6 Hz	Hn
1.82-2.10	m	3H		Hh et/ou Hk et/ou Hl
2.15-2.30	m	3H		Hh et/ou Hk et/ou Hl
2.43-2.55	m	1H		Hi
3.00	t	2H	J = 6.0 Hz	Hg
7.21-7.33	m	2H		Hc et He
7.45	td	1H	J = 7.5 ; 1.5 Hz	Hd
8.02	dd	1H	J = 7.9 ; 1.1 Hz	Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

18.7	Cl	126.7	Cc
26.2	Cg ou Ch ou Cj ou Ck	127.6	Cb
28.5	Cg ou Ch ou Cj ou Ck	128.8	Ce
28.6	Cg ou Ch ou Cj ou Ck	132.6	Ca
28.9	Cg ou Ch ou Cj ou Ck	133.3	Cd
47.2	Ci	144.0	Cf
68.6	Cm	200.1	C=O
84.4	Cn		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (\equiv C-H)	:	3312
ν (C=O)	:	1687

Analyse élémentaire

%calculé	C : 84.87	H : 7.60
%mesuré	C : 84.59	H : 7.45

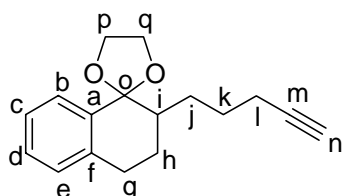
1.1.2 Protection de la tétralone alkylée **203**

A une solution de la tétralone alkylée **203** (0.211 g, 0.99 mmol, 1.0 éq.) dans le 1,2-éthanediol (3 mL) sont ajoutés, à température ambiante, l'orthoformiate d'éthyle (0.55 mL, 3.28 mmol,

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

3.3 éq.), puis le tribromure de tétrabutylammonium (TBATB) (0.048 g, 0.10 mmol, 0.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 heures. La réaction n'étant pas totale, les mêmes quantités en orthoformiate d'éthyle et en TBATB sont ajoutées. Après 91 heures supplémentaires d'agitation à température ambiante, la réaction n'a plus évolué et est stoppée. Le milieu réactionnel est versé sur une solution saturée en NaHCO₃ (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (1.185 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler successivement la tétralone alkylée de départ **203** (0.104 g, 49 %) et la tétralone alkylée protégée **204** (0.112 g, 44 %).



Tétralone alkylée protégée **204**

C₁₇H₂₀O₂

MM = 256.34 g.mol⁻¹

Huile jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.20-1.38	m	1H		Hj
1.62-1.80	m	3H		Hj et Hk
1.94	t	1H	J = 2.6 Hz	Hn
1.80-2.02	m	2H		Hh
2.07-2.32	m	3H		Hi et Hl
2.70-2.93	m	2H		Hg
4.00-4.26	m	4H		Hp et Hq
7.05-7.12	m	1H		He
7.14-7.28	m	2H		Hd et Hc
7.40-7.45	m	1H		Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

18.8	Cl	84.5	Cn
24.0	Cg ou Ch ou Cj ou Ck	109.3	Co
26.1	Cg ou Ch ou Cj ou Ck	125.7	Cc
26.8	Cg ou Ch ou Cj ou Ck	125.8	Cb
26.9	Cg ou Ch ou Cj ou Ck	128.2	Ce
41.5	Ci	128.7	Cd
65.2	Cp ou Cq	137.5	Ca
65.7	Cp ou Cq	137.7	Cf
68.4	Cm		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (≡C-H)	:	3312
ν (C≡C)	:	2121

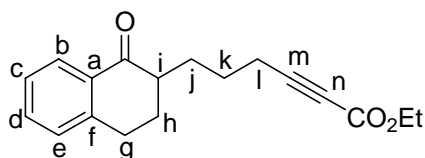
Analyse élémentaire

%calculé	C : 79.65	H : 7.86
%mesuré	C : 79.86	H : 8.16

1.1.3 Obtention de l' ω -cétoester acétylénique **205**

A une solution de l'alcyne **204** (0.100 g, 0.39 mmol, 1.0 éq.) dans le THF anhydre (5 mL), refroidie à -78°C , est ajouté le *n*-BuLi (1.35 M dans l'hexane) (0.35 mL, 0.47 mmol, 1.2 éq.) au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 30 minutes, puis le chloroformiate d'éthyle (0.08 mL, 0.78 mmol, 2.0 éq.) est ajouté en un coup. Après 2h30 d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution de HCl 10 % (10 mL), puis est agité pendant 16 heures à température ambiante. La phase aqueuse est ensuite extraite à l'Et₂O (3 x 10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaHCO₃, puis avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.114 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) ce qui permet d'isoler l' ω -cétoester acétylénique **122** (0.085 g, 76 %).

 ω -cétoester acétylénique **205**C₁₈H₂₀O₃MM = 284.35 g.mol⁻¹

Huile incolore qui cristallise à froid sous forme de solide blanc

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.29	t	3H	J = 7.0 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
1.55-1.78	m	3H		Hj et/ou Hk et/ou Hl
1.82-2.09	m	2H		Hj et/ou Hk et/ou Hl
2.17-2.29	m	1H		Hj ou Hk ou Hl
2.39	td	2H	J = 7.0 ; 1.4 Hz	Hh
2.43-2.55	m	1H		Hi
3.00	dd	2H	J = 7.4 ; 4.8 Hz	Hg
4.20	q	2H	J = 7.1 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
7.19-7.33	m	2H		Hc et He
7.45	td	1H	J = 7.5 ; 1.5 Hz	Hd
8.01	dd	1H	J = 7.9 ; 1.5 Hz	Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

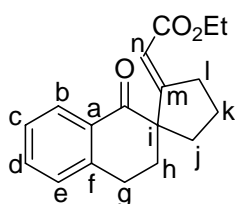
14.1	CO ₂ CH ₂ CH ₃	126.7	Cc
19.0	Cl	127.5	Cb
25.3	Cg ou Ch ou Cj ou Ck	128.8	Ce
28.6	Cg et/ou Ch et/ou Cj et/ou Ck	132.5	Ca
29.1	Cg ou Ch ou Cj ou Ck	133.3	Cd
47.2	Ci	144.0	Cf
61.9	CO ₂ CH ₂ CH ₃	153.9	CO ₂ CH ₂ CH ₃
73.5	Cn	199.9	C=O cétone
89.0	Cm		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C≡C)	:	2240
ν (C=O)ester	:	1714
ν (C=O)cétone	:	1687

1.2 Cyclisation de l' ω -cétoester acétylénique **205**

A une solution d' ω -cétoester acétylénique **205** (0.085 g, 0.30 mmol, 1.0 éq.) dans le THF anhydre (5 mL), est ajouté, en une seule fois, à température ambiante, une solution de TBAF (solution commerciale à 1M dans le THF) (0.33 mL, 0.33 mmol, 1.1 éq). Après 19 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de NH_4Cl (5 mL), puis lavé à l'eau (3 x 10 mL). Les phases aqueuses sont ensuite extraites à l' Et_2O (3 x 10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl , séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg). Le brut réactionnel (0.085 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et_2O de pétrole/ AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5), ce qui permet d'isoler successivement le dérivé spiranique *exo* **206** (0.032 g, 38 %) et le dérivé spiranique *endo* **207** (0.019 g, 22 %).

Dérivé spiranique *exo* **206** $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$ MM = 284.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

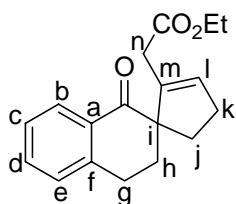
1.24	t	3H	$J = 7.1 \text{ Hz}$	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
1.74-1.92	m	3H		Hh et/ou Hj et/ou Hk et/ou Hl
2.00	td	1H	$J = 13.5 ; 5.1 \text{ Hz}$	Hh ou Hj ou Hk ou Hl
2.22-2.39	m	2H		Hh ou Hj ou Hk ou Hl
2.85-3.20	m	4H		Hg et Hh ou Hj ou Hk ou Hl
4.13	qd	2H	$J = 7.1 ; 1.7 \text{ Hz}$	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
5.57	t	1H	$J = 2.6 \text{ Hz}$	Hn
7.25	d large	1H	$J = 7.7 \text{ Hz}$	He
7.32	t large	1H	$J = 7.3 \text{ Hz}$	Hc
7.49	td	1H	$J = 7.5 ; 1.5 \text{ Hz}$	Hd
8.04	dd	1H	$J = 7.9 ; 1.3 \text{ Hz}$	Hb

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

14.4	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	127.0	Cc
22.8	Cg ou Ch ou Cj ou Ck ou Cl	128.3	Cb
26.2	Cg ou Ch ou Cj ou Ck ou Cl	128.9	Ce
33.7	Cg ou Ch ou Cj ou Ck ou Cl	131.7	Ca
33.8	Cg ou Ch ou Cj ou Ck ou Cl	133.6	Cd
35.6	Cg ou Ch ou Cj ou Ck ou Cl	143.5	Cf
59.7	Ci	166.8	Cm
59.9	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	170.0	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
113.7	Cn	199.2	C=O cétone

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (C=O)ester	:	1716
ν (C=O)cétone	:	1683



Dérivé spiranique *endo* **207**

$C_{18}H_{20}O_3$

MM = 284.35 g.mol⁻¹

Huile incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.19	t	3H	J = 7.1 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
1.93	qd	1H	J = 13.3 ; 2.4 Hz	Hh ou Hj ou Hk
2.00-2.19	m	2H		Hh ou Hj ou Hk
2.35-2.44	m	3H		Hh et/ou Hj et/ou Hk
2.88-2.98	m	2H		Hg
3.10-3.19	m	2H		Hn
4.09	qd	2H	J = 7.1 ; 2.0 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
5.94	hept	1H	J = 1.3 Hz	Hi
7.23	d large	1H	J = 7.7 Hz	He
7.30	t large	1H	J = 7.6 Hz	Hc
7.47	td	1H	J = 7.5 ; 1.4 Hz	Hd
8.04	dd	1H	J = 7.9 ; 1.3 Hz	Hb

RMN ¹³C (126 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

14.2	CO ₂ CH ₂ CH ₃	128.2	Cb
26.4	Cg ou Ch ou Cj ou Ck ou Cn	128.7	Ce
29.9	Cg ou Ch ou Cj ou Ck ou Cn	131.9	Ca et Cl
32.2	Cg ou Ch ou Cj ou Ck ou Cn	133.4	Cd
33.7	Cg ou Ch ou Cj ou Ck ou Cn	138.4	Cm
34.5	Cg ou Ch ou Cj ou Ck ou Cn	143.6	Cf
60.8	CO ₂ CH ₂ CH ₃	171.6	CO ₂ CH ₂ CH ₃
61.5	Ci	199.8	C=O cétone
126.8	Cc		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O)ester	:	1739
ν (C=O)cétone	:	1682

2 Etude modèle au départ de la méthyltéralone

2.1 Alkylation de la 2-méthyl-1-téralone **211**

2.1.1 Obtention de l'hydrazone **212**

L'hydrazone **212** est obtenue selon le protocole décrit pour l'obtention de l'hydrazone **202** (cf. § 1.1.1.2 de ce chapitre, p.204).

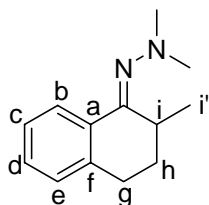
Quantités utilisées :

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

- 2-méthyl-1-tétralone **211** : 0.95 mL, 6.27 mmol, 1.0 éq.
- N,N-diméthylhydrazine : 1.14 mL, 15.04 mmol, 2.4 éq.
- CF₃CO₂H : 15 gouttes.

Durée de réaction : 86 heures à reflux.

Le brut réactionnel (1.294 g) est purifié par distillation sous pression réduite (Eb = 63°C, 1,5.10⁻³ torr) ce qui permet d'éliminer la tétralone méthylée **212** de départ, et permet d'isoler la N,N-diméthylhydrazone **212** (1.246 g, 80 %).



N,N-diméthylhydrazone **212**

C₁₂H₁₈N₂

MM = 202.30 g.mol⁻¹

Liquide jaune-orange

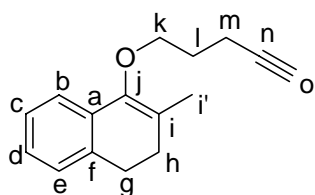
RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.14	d	3H	J = 7.0 Hz	Hi'
1.78-1.89	m	1H		Hi
1.92-2.06	m	2H		Hh
2.56	s	6H		N(CH ₃) ₂
2.74	ddd	1H	J = 17.0 ; 5.5 ; 2.4 Hz	Hg
2.66-3.78	m	1H		Hg
7.10-7.23	m	2H		Hc et He
7.28	td	1H	J = 7.3 ; 1.5 Hz	Hd
8.10	dd	1H	J = 7.9 ; 1.1 Hz	Hb

2.1.2 Réaction à 140°C pendant 48 heures dans le DMF

A une solution de la 2-méthyl-1-tétralone **211** (0.40 mL, 2.64 mmol, 1.0 éq.) dans le DMF anhydre (10 mL), sont ajoutés, à température ambiante, le 5-iodo-1-pentyne **196** (1.536 g, 7.92 mmol, 3.0 éq.), puis le *t*-BuOK (0.888 g, 7.92 mmol, 3.0 éq.). La solution est portée à reflux pendant 48 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution de HCl 10 % (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 10 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées à l'eau, puis avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.992 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) permettant d'isoler successivement le dérivé *O*-alkylé **216** (0.032 g, 5 %), puis un mélange (50/50) que nous n'avons pas été en mesure de séparer de la tétralone alkylée **215** et de la 2-méthyl-1-tétralone **211** de départ (0.441 g, 43 %/43 %).



Dérivé *O*-alkylé **216**

C₁₆H₁₈O

MM = 226.32 g.mol⁻¹

Huile jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.89	s	3H		Hi'
1.97	t	1H	J = 2.7 Hz	Ho

1.92-2.02	m	2H		Hl
2.27	td	2H	J = 7.9 ; 0.9 Hz	Hh
2.46	td	2H	J = 7.0 ; 2.7 Hz	Hm
2.76	t	2H	J = 7.9 Hz	Hg
3.81	t	2H	J = 6.2 Hz	Hk
7.09-7.23	m	3H		Hc et Hd et He
7.31	d	1H	J = 7.3 Hz	Hb

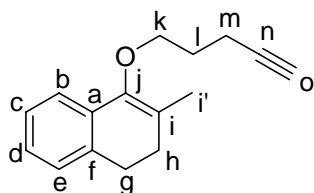
RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

15.4	Cm	121.0	Cc
16.5	Ci'	122.0	Ci
28.0	Cg ou Ch ou Cl	126.3	Cb
29.0	Cg ou Ch ou Cl	126.4	Ce
29.1	Cg ou Ch ou Cl	127.2	Cd
68.8	Cn	132.2	Ca
69.7	Ck	136.4	Cf
83.8	Co	147.0	Cj

2.1.3 Réaction à 150°C pendant 3 minutes dans le DMF sous activation par les micro-ondes

A une solution de 2-méthyl-1-tétralone **211** (1.50 mL, 9.90 mmol, 1.0 éq.) dans le DMF anhydre (8 mL), sont ajoutés, à température ambiante, le 5-iodo-1-pentyne **196** (3.840 g, 19.79 mmol, 2.0 éq.), puis le *t*-BuOK (2.221 g, 19.79 mmol, 2.0 éq.). La solution est soumise aux micro-ondes (400 W, 150°C) pendant 3 minutes. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution de HCl 10 % (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l' Et_2O (3 x 10 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées à l'eau, puis avec une solution saturée de NaHCO_3 et enfin une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (3.106 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et_2O de pétrole/ AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5), ce qui permet d'isoler successivement le dérivé *O*-alkylé **216** (0.137 g, 6 %), puis un mélange de la méthyltétralone alkylée **215** et de la 2-méthyl-1-tétralone **211** de départ (1.705 g) qui est distillé à une pression de $1,7 \cdot 10^{-2}$ torr. A 120°C (température du bain d'huile), le produit de départ **211** distille (0.282 g, 17 %). La tétralone alkylée est récupérée dans le ballon de départ (1.423 g, 64 %).

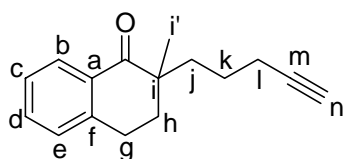


Dérivé *O*-alkylé **216**

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$

MM = 226.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaunâtre



Méthyltétralone alkylée **215**

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$

MM = 226.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaune

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.19	s	3H		Hi'
1.46-1.84	m	3H		Hj et Hk
1.71	t	1H	J = 2.6 Hz	Hj ou Hk
1.92	t	1H	J = 2.6 Hz	Hn
1.95	dd	1H	J = 7.8 ; 5.8 Hz	Hh ou Hl
2.03-2.22	m	3H		Hh et Hl
2.88-3.08	m	2H		Hg
7.21	dd	1H	J = 7.7 ; 0.7 Hz	He
7.25-7.33	m	1H		Hc
7.45	td	1H	J = 7.5 ; 1.5 Hz	Hd
8.03	d	1H	J = 7.9 Hz	Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.1	Cl	84.3	Cn
22.2	Ci'	126.7	Cc
23.4	Cg ou Ck	128.1	Cb
25.5	Cg ou Ck	128.8	Ce
33.8	Ch ou Cj	131.7	Ca
35.8	Ch ou Cj	133.1	Cd
44.6	Ci	143.3	Cf
68.6	Cm	202.4	C=O

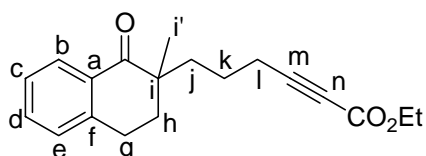
IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (≡C-H)	:	3312
ν (C=O)	:	1687

2.2 Estérification de la tétralone alkylée 215

A une solution de diisopropylamine distillée (1.35 mL, 9.66 mmol, 1.7 éq.) dans le THF anhydre (9.10 mL), refroidie à -78°C, est ajouté le *n*-BuLi fraîchement dosé (1.4 M dans l'hexane) (6.49 mL, 9.10 mmol, 1.6 éq.) en une fois. La solution est agitée à -78°C pendant 30 minutes, et la méthyltétralone alkylée **215** (1.286 g, 5.68 mmol, 1.0 éq.) dans le THF anhydre (10 mL) est ajouté au goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à -78°C, le chloroformiate d'éthyle distillé (1.63 mL, 17.05 mmol, 3.0 éq.) est ajouté à -78°C. Après 3 heures d'agitation à -78°C, puis à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution de HCl 10 % (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 5 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution saturée de NaHCO₃, puis une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (3.540 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 96/4), ce qui permet d'isoler l' ω -cétoester acétylénique **217** (1.147 g, 67 %).



ω -cétoester acétylénique **217**

C₁₉H₂₂O₃

MM = 298.38 g.mol⁻¹

Huile jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.19	s	3H		Hi'
1.29	t	3H	J = 7.1 Hz	CO ₂ CH ₂ <u>CH</u> ₃
1.52-1.82	m	4H		Hj et Hk
1.93	td	1H	J = 13.2 ; 6.4 Hz	Hh
2.08	td	1H	J = 13.3 ; 6.4 Hz	Hh
2.32	t	2H	J = 6.7 Hz	Hi
2.98	t	2H	J = 6.4 Hz	Hg
4.20	q	2H	J = 7.1 Hz	CO ₂ <u>CH</u> ₂ CH ₃
7.22	dd	1H	J = 7.6 ; 0.6 Hz	He
7.27-7.34	m	1H		Hc
7.46	td	1H	J = 7.4 ; 1.5 Hz	Hd
8.02	dd	1H	J = 7.8 ; 1.2 Hz	Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

14.1	CO ₂ CH ₂ <u>CH</u> ₃	88.9	Cm
19.4	Cl	126.8	Cc
22.2	Ci'	128.1	Cb
22.6	Cg ou Ck	128.8	Ce
25.4	Cg ou Ck	131.6	Ca
33.8	Ch ou Cj	133.2	Cd
36.1	Ch ou Cj	143.2	Cf
44.6	Ci	153.9	<u>CO</u> ₂ CH ₂ CH ₃
61.9	CO ₂ <u>CH</u> ₂ CH ₃	202.2	C=O cétone
73.5	Cn		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C≡C)	:	2239
ν (C=O)ester	:	1714
ν (C=O)cétone	:	1687

Analyse élémentaire

%calculé	C : 76.48	H : 7.43
%mesuré	C : 76.78	H : 7.67

2.3 Réaction de l'ω-cétoester acétylénique **217** avec le TBAF

L'ω-cétoester acétylénique **217** est traité par le TBAF selon le protocole décrit lors de la cyclisation de l'ω-cétoester acétylénique **205** (cf § 1.2 de ce chapitre, p.208).

Quantités utilisées :

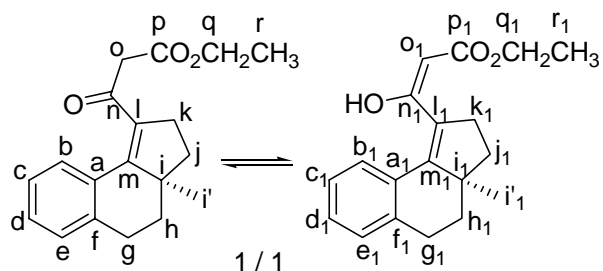
- ω-cétoester acétylénique **217** : 0.290 g, 0.97 mmol, 1.0 éq.

- TBAF (1M dans le THF) : 1.07 mL, 1.07 mmol, 1.1 éq.

Durée de réaction : 2 heures, de 25°C à reflux.

Le brut réactionnel (0.183 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) permettant d'isoler le β-cétoester **218** en équilibre avec son énol **219** (0.060 g, 20 %).

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B



β -cétostère **218** en équilibre avec son
énol **219**

$C_{19}H_{22}O_3$

MM = 298.37 g.mol⁻¹

Huile jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.00	s	3H		Hi' ₁
1.02	s	3H		Hi'
1.25	t	3H	J = 7.2 Hz	Hr
1.30	t	3H	J = 7.1 Hz	Hr ₁
1.68-1.96	m	8H		Hj et Hh et Hj ₁ et Hh ₁
2.49	ddd	1H	J = 15.4 ; 9.2 ; 1.5 Hz	Hk ou Hk ₁
2.61	ddd	1H	J = 15.7 ; 9.0 ; 1.3 Hz	Hk ou Hk ₁
2.65-3.03	m	6H		Hg et Hg ₁ et Hk et/ou Hk ₁
$\delta_A = 3.58$	syst AB	2H	J _{AB} = 15.7 Hz	Ho
$\delta_B = 3.64$			$\Delta\nu = 14.8$ Hz	
4.17	qd	2H	J = 7.1 ; 0.9 Hz	Hq
4.21	qd	2H	J = 7.1 ; 2.6 Hz	Hq ₁
5.19	s	1H		Ho ₁
7.05-7.30	m	6H		Hc et Hd et He et Hc ₁ et Hd ₁ et He ₁
7.42	d	1H	J = 7.9 Hz	Hb
7.67	d	1H	J = 7.9 Hz	Hb ₁
12.17	s	1H		OH

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

14.2	Cr	125.8	Cc
14.4	Cr ₁	126.9	Cl ₁
21.9	Ci'	128.3	Cb ₁
22.2	Ci' ₁	128.5	Ce ₁
27.5	Cg ou Cg ₁	128.9	Cb
27.6	Cg ou Cg ₁	129.3	Ce
33.3	Ck ou Ck ₁	129.5	Cd
33.8	Ck ou Ck ₁	129.8	Cd ₁
37.2	Ch ou Cj ou Ch ₁ ou Cj ₁	130.4	Cl
37.3	Ch ou Cj ou Ch ₁ ou Cj ₁	131.1	Ca ₁
38.3	Ch ou Cj ou Ch ₁ ou Cj ₁	133.5	Ca
38.4	Ch ou Cj ou Ch ₁ ou Cj ₁	138.3	Cf ₁
48.2	Ci	138.6	Cf
48.3	Ci ₁	149.6	Cm ₁
48.5	Co	152.7	Cm
60.2	Cq ₁	167.7	Cp
61.3	Cq	172.4	Cp ₁
90.4	Co ₁	173.2	Cn ₁
125.2	Cc ₁	197.5	Cn

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O)ester	:	1746
ν (C=O)cétone	:	1644

Analyse élémentaire

%calculé	C : 76.48	H : 7.43
%mesuré	C : 76.81	H : 7.47

La représentation MERCURY du β-cétoester **218** figurant en page 80 de la partie théorique a été obtenue après une expérience de diffraction des rayons X sur des monocristaux préparés par cristallisation dans l'hexane.

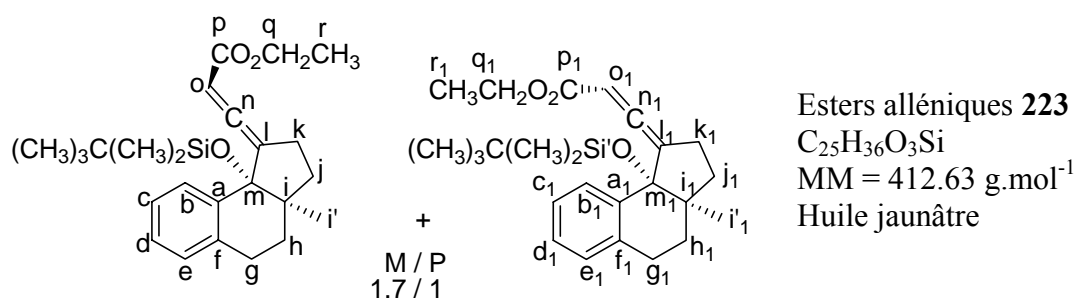
Données cristallographiques :

Formula	:	C ₁₉ H ₂₂ O ₃
Molecular weight	:	298.37
Crystal system	:	orthorhombic
Space group	:	P21 21 21
a (Å)	:	6.9160(3)
b (Å)	:	10.4990(4)
c (Å)	:	21.7730(12)
α (deg)	:	90.00
β (deg)	:	90.00
γ (deg)	:	90.00
V (Å ³)	:	1580.96(13)
Z	:	4
Color	:	colorless
Crystal dim (mm)	:	0.10 * 0.10 * 0.10
Dcalc(g.cm ⁻³)	:	1,254
F000	:	640
μ (mm ⁻¹)	:	0.083
Temperature (K)	:	173
Wavelength (Å)	:	0.71073
Radiation	:	MoKα graphite monochromated
Diffractometer	:	KappaCCD
Scan mode	:	phi scans
hkl limits	:	-8,8 / -13,13 / -28,28
Theta limits (deg)	:	1.87 / 27.48
Number of data meas.	:	3553
Number of data with I > 2 σ(I)	:	1633
Number of variables	:	199
R	:	0.0600
Rw	:	0.1255
GOF	:	0.830
Largest peak in final difference (eÅ ⁻³)	:	0.246

2.4 Réaction de l' ω -cétoester acétylénique **217** avec TBDMSOTf/NEt₃

A une solution d' ω -cétoester acétylénique **217** (0.314 g, 1.05 mmol, 1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (10 mL), est ajouté, à température ambiante, la triéthylamine distillée (0.73 mL, 5.26 mmol, 5.0 éq.). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, est additionné le triflate de tertbutyldiméthylsilyle (0.73 mL, 3.16 mmol, 3.0 éq.). Après agitation à température ambiante pendant 4 heures, le milieu réactionnel est hydrolysé avec l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2 x 5 mL), puis à l'Et₂O (1 x 5 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (1.189 g) est chromatographié sur colonne de florisil (60 g de florisil ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) ce qui permet d'isoler les esters alléniques **223** sous forme d'un mélange de 2 diastéréomères inséparables dans un rapport 1.7/1 (0.391 g, 90 %).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-0.64	s	3H		OSi [?] (CH ₃) ₂
-0.59	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
-0.17	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
-0.14	s	3H		OSi [?] (CH ₃) ₂
0.80	s	9H		OSi [?] C(CH ₃) ₃
0.82	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
1.11	s	3H		Hi [?]
1.21	s	3H		Hi [?] ₁
1.28	t	3H	J = 7.1 Hz	Hr ₁
1.34	t	3H	J = 7.1 Hz	Hr
1.39-1.92	m	8H		Hh et Hj et Hh ₁ et Hj ₁
2.16-2.40	m	2H		Hk ou Hk ₁
2.53-2.70	m	2H		Hk ou Hk ₁
2.81-2.87	m	4H		Hg et Hg ₁
4.09-4.36	m	4H		Hq et Hq ₁
5.73	dd	1H	J = 4.5 et 3.4 Hz	Ho ₁
5.80	dd	1H	J = 4.5 et 3.2 Hz	Ho
7.00-7.25	m	6H		Hc et Hd et He et Hc ₁ et Hd ₁ et He ₁
7.52-7.57	m	1H		Hb ₁
7.90-7.98	m	1H		Hb

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

-3.8	$\text{OSi}'(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$	85.2	Cm_1
-3.7	$\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$	85.9	Cm
-2.4	$\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$	91.4	Co_1
-2.1	$\text{OSi}'(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$	91.6	Co
14.4	Cr_1	114.2	Cl
14.5	Cr	114.5	Cl_1
18.9	$\text{OSi}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ et $\text{OSi}'\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$	125.9	Cc et Cc_1
23.5	Ci'	128.0	Cb
23.8	Ci'_1	128.1	Cb_1
24.0	Cg_1 ou Ck_1	128.8	Ce
24.1	Cg ou Ck	129.1	Ce_1
25.7	Cg_1 ou Ck_1	130.4	Cd_1
25.8	Cg ou Ck	131.0	Cd
25.0	$\text{OSi}'\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$	136.3	Ca
25.1	$\text{OSi}\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$	136.5	Ca_1
27.8	Ch_1 ou Cj_1	136.8	Cf
28.1	Ch ou Cj	137.0	Cf_1
29.3	Ch_1 ou Cj_1	166.7	Cp_1
29.8	Ch ou Cj	167.1	Cp
44.9	Ci_1	208.5	Cn_1
45.1	Ci	208.6	Cn
60.7	Cq et Cq_1		

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (C=C=C)	:	1969
ν (C=O)	:	1716

Analyse élémentaire

%calculé	C : 72.84	H : 8.80
%mesuré	C : 71.97	H : 9.45

La représentation MERCURY des esters alléniques **223** figurant en page 82 de la partie théorique a été obtenue après une expérience de diffraction des rayons X sur des monocristaux préparés par cristallisation dans l'hexane.

Données cristallographiques :

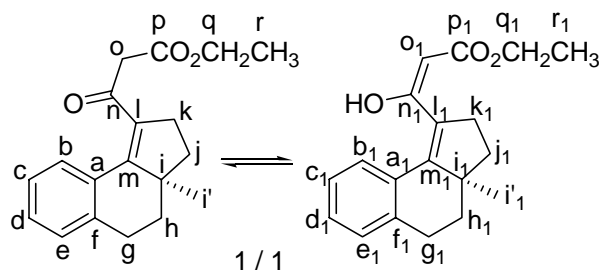
Formula	:	$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$
Molecular weight	:	412.63
Crystal system	:	orthorhombic
Space group	:	Pbca
a (Å)	:	13.0004(4)
b (Å)	:	28.2560(6)
c (Å)	:	12.9832(3)
α (deg)	:	90.00
β (deg)	:	90.00
γ (deg)	:	90.00
V (Å ³)	:	4769.2(2)

Z	:	8
Color	:	colorless
Crystal dim (mm)	:	0.40 * 0.35 * 0.30
Dcalc(g.cm ⁻³)	:	1.149
F000	:	1792
μ (mm ⁻¹)	:	0.120
Temperature (K)	:	173
Wavelength (Å)	:	0.71073
Radiation	:	MoKα graphite monochromated
Diffractionmeter	:	KappaCCD
Scan mode	:	phi scans
hkl limits	:	-16,16 / -34,36 / -16,16
Theta limits (deg)	:	1.44 / 27.49
Number of data meas.	:	5460
Number of data with I > 2 σ(I)	:	3639
Number of variables	:	269
R	:	0.0663
Rw	:	0.1707
GOF	:	1.058
Largest peak in final difference (e ² Å ⁻³)	:	0.977

2.5 Déprotection des esters alléniques 223 : obtention du β-cétoester 218

A une solution des esters alléniques **223** (0.084 g, 0.20 mmol, 1.0 éq.) dans l'EtOH (8 mL) est ajouté le HBF₄ (50 % dans l'eau) (2.50 mL). Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 10 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution saturée de NaHCO₃, puis une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.075 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) permettant d'isoler le β-cétoester **218** en équilibre avec son énol **219** dans un rapport 1/1 (0.054 g, 88 %).



β-cétoester **218** en équilibre avec son énol **219**

C₁₉H₂₂O₃

MM = 298.38 g.mol⁻¹

Huile jaunâtre

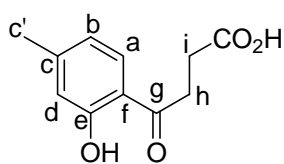
3 Vers la synthèse de l'Hamigéran B

3.1 Synthèse de la tétralone fonctionnalisée 163

3.1.1 Obtention de l'acide phénolique 225

A une solution du m-crésol **185** (20.00 mL, 191.23 mmol, 1.0 éq.) et d'anhydride succinique (17.223 g, 172.11 mmol, 0,9 éq.) dans le $\text{Cl}_2\text{CHCHCl}_2$ anhydre (80 mL), refroidie à 0°C , est ajouté le trichlorure d'aluminium (51.000 g, 382.47 mmol, 2.0 éq.) par petites portions pendant 1h30. La solution est portée à reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé avec un mélange HCl concentré/eau glacée (1/1 ; 100 mL) et tout le solide est "cassé" jusqu'à dissolution complète. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution saturée de NaCl et évaporées (30°C , 15 mmHg).

Le résidu vert est dissout dans une solution de NaOH (10 % dans l'eau) (100 mL) et agité à reflux pendant 1 heure avec une spatule de charbon actif, puis filtré sur célite à chaud. Au filtrat, on rajoute de l'HCl concentré et un précipité se forme. Après refroidissement à -78°C pour accélérer la précipitation, le solide blanc est filtré et lavé avec de l'EtOH froid. Après séchage à la pompe à palettes pendant 15 heures, l'acide phénolique **225** est récupéré (46.155 g, rdt quant.).

Acide phénolique **225** $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ MM = 208.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

F = 152-153 $^\circ\text{C}$

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

2.35	s	3H		Hc'
2.80	t	2H	J = 6.6 Hz	Hi
2.33	t	2H	J = 6.5 Hz	Hh
6.72	dd	1H	J = 8.2 ; 1.1 Hz	Hb
6.79	s	1H		Hd
7.66	d	1H	J = 8.2 Hz	Ha
12.04	s	1H		CO ₂ H

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

22.1	Cc'	129.7	Ca
27.8	Ci	148.4	Cc
32.8	Ch	162.5	Ce
117.1	Cf	178.2	CO ₂ H
118.7	Cd	203.0	Cg
120.5	Cb		

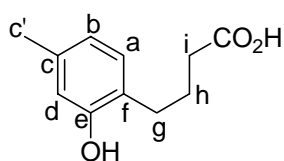
Analyse élémentaire

%calculé	C : 63.45	H : 5.81
%mesuré	C : 63.32	H : 5.77

3.1.2 Réduction de l'acide phénolique 225

A une suspension de zinc (13.790 g, 210.85 mmol, 6.4 éq.) et de dichlorure de mercure (1.340 g, 4.94 mmol, 0.15 éq.) dans une solution de 15 mL d'eau et 2 mL de HCl concentré, agitée à température ambiante pendant 5 minutes, sont ajoutés dans l'ordre : de l'eau (8 mL), HCl concentré (25 mL) et l'acide phénolique **225** (6.860 g, 32.95 mmol, 1.0 éq.) dans le toluène (10mL). La solution est agitée à reflux, et toutes les 2 heures, pendant 6 heures, HCl concentré (3mL) est rajouté, puis 2 heures après encore 10 mL. Après un total de 24 heures d'agitation à reflux, le milieu réactionnel est refroidi. La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (4 x 15 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel, un solide blanc obtenu à froid, est séché et est propre, aucune purification n'est donc nécessaire. Il s'agit de l'acide **226** (6.182 g, 97 %).



Acide **226**

C₁₁H₁₄O₃

MM = 194.23 g.mol⁻¹

Solide blanc

F = 79-80°C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.91	quint	2H	J = 7.3 Hz	Hh
2.27	s	3H		Hc'
2.44	t	2H	J = 6.9 Hz	Hi
2.64	t	2H	J = 7.6 Hz	Hg
6.63	s	1H		Hd
6.68	d	1H	J = 8.2 Hz	Hb
6.97	d	1H	J = 7.5 Hz	Ha

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

21.1	Cc'	124.0	Cf
24.9	Cg	130.2	Ca
29.0	Ch	137.8	Cc
32.9	Ci	153.9	Ce
116.5	Cd	180.0	CO ₂ H
121.5	Cb		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)ass	:	3620
ν (OH)diss	:	bande large centrée à 3400
ν (C=O)	:	1707

Analyse élémentaire

%calculé	C : 68.02	H : 7.27
%mesuré	C : 68.21	H : 7.22

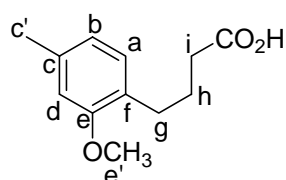
3.1.3 Méthylation de la fonction hydroxyle de l'acide 226

A une solution d'acide **226** (6.908 g, 37.57 mmol, 1.0 éq.) dans une solution de NaOH (10 % dans l'eau) (35 mL), sont ajoutés 2 spatules de sulfite de sodium. La solution est chauffée jusqu'à 90°C, puis le diméthylsulfate (7.40 mL, 78.25 mmol, 2.2 éq.) est rajouté au goutte à goutte. Après 2 heures d'agitation à reflux, le milieu réactionnel est refroidi, extrait à l'Et₂O (2 x 10 mL). La phase étherée est extraite avec une solution de NaOH 10 % (dans l'eau) (2 x 10 mL). Les phases aqueuses réunies sont acidifiées avec l'HCl concentré, puis extraites à l'Et₂O (2 x 20 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (4.657 g) est chromatographié sur colonne de silice (120 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 70/30) permettant d'isoler successivement l'acide **227** (2.463 g, 33 %), puis l'acide de départ **226** (1.771 g, 26 %).

La réaction est relancée sur l'acide **226** récupéré (1.771 g) dans les mêmes conditions, ce qui permet d'isoler l'acide **227** (1.390 g supplémentaires).

Au total, 3.853 g d'acide **227** sont récupérés, soit un rendement total de 52 %.



Acide **227**
 C₁₂H₁₆O₃
 MM = 208,26
 Solide blanc
 F = 49-50°C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.91	quint	2H	J = 7.5 Hz	Hh
2.33	s	3H		Hc'
2.36	t	2H	J = 7.7 Hz	Hi
2.64	t	2H	J = 7.4 Hz	Hg
3.80	s	3H		He'
6.66	s	1H		Hd
6.70	d	1H	J = 7.5 Hz	Hb
7.00	d	1H	J = 7.5 Hz	Ha

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

21.6	Cc'	121.0	Cb
25.0	Cg	126.6	Cf
29.1	Ch	129.9	Ca
33.7	Ci	137.2	Cc
55.2	Ce'	157.5	Ce
111.4	Cd	180.6	CO ₂ H

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (OH)	:	bande large centrée à 3100
ν (C=O)	:	1709

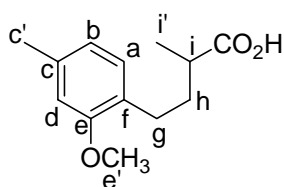
Analyse élémentaire

%calculé	C : 69.21	H : 7.74
%mesuré	C : 69.36	H : 7.61

3.1.4 Méthylation en position α de la fonction acide du composé **227**

A une solution de diisopropylamine distillée (5.80 mL, 41.39 mmol, 2.3 éq.) dans le THF anhydre (40 mL), refroidie à -78°C , est ajouté le *n*-BuLi fraîchement dosé (1.5 M dans l'hexane) (26.40 mL, 39.59 mmol, 2.2 éq.) au goutte à goutte. La solution est agitée à -78°C pendant 30 minutes, et l'acide **227** (3.748 g, 18.00 mmol, 1.0 éq.) dans le THF anhydre (12 mL), est ajouté au goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à -78°C , puis 30 minutes à 0°C , l'hexaméthylphosphoramide (3.60 mL, 20.70 mmol, 1.15 éq.) est ajouté au goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le iodométhane (1.80 mL, 28.79 mmol, 1.6 éq.) est ajouté à 0°C . Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 2 heures, puis hydrolysé avec une solution de HCl 10 % (30 mL). La phase aqueuse est extraite à l' Et_2O (3 x 15 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution de HCl 10 %, puis de l'eau, puis une solution saturée de NaHCO_3 , enfin avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées (30°C , 15 mmHg).

Le brut réactionnel (4.113 g) est chromatographié sur colonne de silice (180 g de silice ; Et_2O de pétrole/ AcOEt : gradient de 100/0 à 50/50) ce qui permet d'isoler l'acide **227** (3.566 g, 89 %).

Acide **228** $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ MM = 222.29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

F = $50-51^{\circ}\text{C}$ RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

1.23	d	3H	J = 7.7 Hz	Hi'
1.61-1.75	m	1H		Hh
1.92-2.06	m	1H		Hh
2.33	s	3H		Hc'
2.49	sext	1H	J = 7.0 Hz	Hi
2.63	t	2H	J = 7.8 Hz	Hg
3.80	s	3H		He'
6.66	s	1H		Hd
6.70	d	1H	J = 7.5 Hz	Hb
7.01	d	1H	J = 7.3 Hz	Ha

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

17.1	Ci'	121.0	Cb
21.6	Cc'	127.0	Cf
27.5	Cg	129.8	Ca
33.8	Ch	137.2	Cc
39.1	Ci	157.4	Ce
55.3	Ce'	183.1	CO_2H
111.4	Cd		

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (OH)	:	bande large centrée à 3000
ν (C=O)	:	1707

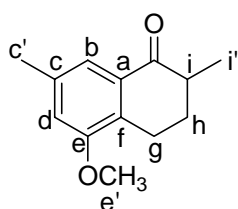
Analyse élémentaire

%calculé	C : 70.24	H : 8.16
%mesuré	C : 69.79	H : 8.17

3.1.5 Cyclisation intramoléculaire de l'acide 228

A une solution de l'acide **228** (0.375 g, 1.69 mmol, 1.0 éq.) dans le $\text{Cl}_2\text{CHCHCl}_2$ anhydre (8 mL), chauffée à 140°C , est ajouté le chlorure de phosphoryle (0.19 mL, 2.02 mmol, 1.2 éq.). La solution est agitée à 140°C pendant 4 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de NaHCO_3 (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l' Et_2O (3 x 5 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées avec l'eau, puis une solution saturée de NaCl , séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées (30°C , 15 mmHg).

Le brut réactionnel (9.145 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et_2O de pétrole/ AcOEt : gradient de 100/0 à 98/2) permettant d'isoler la tétralone fonctionnalisée **163** (0.290 g, 84 %).



Tétralone fonctionnalisée **163**

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$
 MM = 204.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Solide jaune pâle
 F = 36°C

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

1.24	d	3H	J = 6.8 Hz	Hi'
1.80	dddd	1H	J = 13.2 ; 12.0 ; 11.1 ; 4.7 Hz	Hh
2.18	qd	1H	J = 13.4 ; 4.5 Hz	Hh
2.36	s	3H		Hc'
2.55	qdd	1H	J = 12.0 ; 6.8 ; 4.5 Hz	Hi
2.63-2.77	m	1H		Hg
3.03	td	1H	J = 17.6 ; 4.4 Hz	Hg
3.85	s	3H		He'
6.83	s	1H		Hd
7.46	s	1H		Hb

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

15.4	Ci'	119.1	Cb
21.6	Cc'	130.4	Cf
22.1	Cg	133.2	Cc
30.8	Ch	136.8	Ca
42.3	Ci	156.8	Ce
55.7	Ce'	201.4	C=O
115.2	Cd		

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (C=O) : 1689

Analyse élémentaire

%calculé	C : 76.44	H : 7.90
%mesuré	C : 76.30	H : 7.94

3.2 Obtention de l' ω -cétoester acétylénique **229**

3.2.1 Alkylation de la tétralone fonctionnalisée **163**

La tétralone alkylée **229** est obtenue selon le protocole effectué au micro-ondes décrit lors de la synthèse de la tétralone alkylée **215** (cf § 2.1.3 de ce chapitre, p.211).

Quantités utilisées :

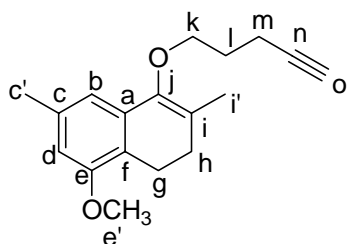
- tétralone fonctionnalisée **163** : 0.690 g, 3.38 mmol, 1.0 éq.

- 5-iodo-1-pentyne **196** : 0.983 g, 5.07 mmol, 1.5 éq.

- *t*-BuOK : 0.569 g, 5.07 mmol, 1.5 éq.

Durée de réaction : 1 min 40 au micro-ondes (400 W, 150°C).

Le brut réactionnel (0.983 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) permettant d'isoler successivement le dérivé *O*-alkylé **230** (0.169 g, 18 %) et un mélange de la tétralone alkylée **229** et de la tétralone fonctionnalisée **163** de départ (0.636 g). Ce mélange est distillé à une pression de 4,0.10⁻² torr. A 175°C (température du bain d'huile), la tétralone fonctionnalisée **163** de départ distille (0.066 g, 10 %). La tétralone alkylée **219** est récupérée dans le ballon de départ (0.556 g, 61 %).



Dérivé *O*-alkylé **230**

C₁₈H₂₂O₂

MM = 270.37 g.mol⁻¹

Huile jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.55	s	3H		Hi'
1.96	quint	2H	J = 6.6 Hz	Hl
1.97	t	1H	J = 2.6 Hz	Ho
2.23	t	2H	J = 8.2 Hz	Hh
2.34	s	3H		Hc'
2.47	td	2H	J = 7.0 ; 2.6 Hz	Hm
2.70	t	2H	J = 8.1 Hz	Hg
3.79	t	2H	J = 6.1 Hz	Hk
3.81	s	3H		He'
6.58	s	1H		Hb
6.82	s	1H		Hd

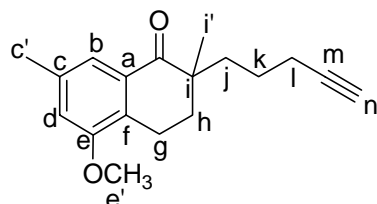
Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

15.4	Cm	83.9	Co
16.5	Ci'	110.2	Cd
19.9	Cg	114.7	Cb
21.9	Cc'	121.1	Ci
28.7	Ch ou Cl	122.2	Cf
29.1	Ch ou Cl	133.3	Cc
55.5	Ce'	136.3	Ca
68.8	Cn	146.9	Cj
69.8	Ck	156.0	Ce

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν ($\equiv\text{C}-\text{H}$) : 3312



Tétralone alkylée **229**

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$

MM = 270.37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaune

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

1.17	s	3H		Hi'
1.43-1.79	m	4H		Hj et Hk
1.92	t	1H	$J = 2.6 \text{ Hz}$	Hn
1.84-1.94	m	1H		Hh
2.04	td	1H	$J = 13.7 ; 6.0 \text{ Hz}$	Hh
2.12-2.19	m	2H		Hi
2.36	s	3H		Hc'
2.83	t	2H	$J = 6.0 \text{ Hz}$	Hg
3.85	s	3H		He'
6.82	d	1H	$J = 1.2 \text{ Hz}$	Hd
7.45	d	1H	$J = 0.8 \text{ Hz}$	Hb

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

19.0	Cg ou Cl	68.6	Cm
19.1	Cg ou Cl	84.4	Cn
21.6	Ci'	115.2	Cd
22.1	Cc'	119.7	Cb
23.4	Ck	129.4	Cf
33.3	Ch ou Cj	132.3	Cc
35.7	Ch ou Cj	136.9	Ca
44.2	Ci	156.7	Ce
55.7	Cc'	202.9	C=O

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν ($\equiv\text{C}-\text{H}$) : 3312

ν (C=O) : 1687

Analyse élémentaire

%calculé	C : 79.96	H : 8.20
%mesuré	C : 79.55	H : 8.53

3.2.2 Estérfication de la tétralone alkylée 229

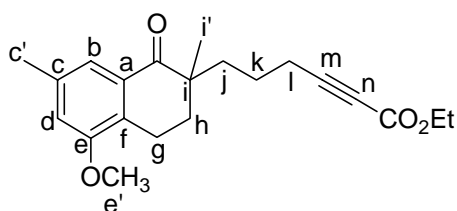
L' ω -cétoester acétylénique **186** est obtenu selon le protocole décrit lors de la synthèse de l' ω -cétoester acétylénique **217** (cf § 2.2 de ce chapitre, p.212).

Quantités utilisées :

- tétralone alkylée **229** : 0.155 g, 0.57 mmol, 1.0 éq.
- *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane) : 0.57 mL, 0.92 mmol, 1.6 éq.
- (*i*-Pr)₂NH : 0.14 mL, 0.97 mmol, 1.7 éq.
- ClCO₂Et : 0.17 mL, 1.72 mmol, 3.0 éq.

Durée de réaction : 30 minutes à -78°C et 3 heures à 0°C.

Le brut réactionnel (0.318 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) permettant d'isoler l' ω -cétoester acétylénique **186** (0.145 g, 73 %).



ω -cétoester acétylénique **186**

C₂₁H₂₆O₄
MM = 342.44 g.mol⁻¹
Huile jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.16	s	3H		Hi'
1.29	t	3H	J = 7.2 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
1.50-1.78	m	4H		Hj et Hk
1.89	ddd	1H	J = 13.4 ; 7.4 ; 6.0 Hz	Hh
2.03	td	1H	J = 13.9 ; 6.3 Hz	Hh
2.27-2.37	m	2H		Hi
2.36	s	3H		Hc'
2.83	td	2H	J = 6.3 ; 3.0 Hz	Hg
3.85	s	3H		He'
4.20	q	2H	J = 7.2 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
6.82	d	1H	J = 1.2 Hz	Hd
7.45	d	1H	J = 0.8 Hz	Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

14.1	CO ₂ CH ₂ CH ₃	73.5	Cn
19.0	Cg	89.0	Cm
19.4	Cl	115.2	Cd
21.6	Ci'	119.7	Cb
22.1	Cc'	129.4	Cf
22.7	Ck	132.2	Cc
33.2	Ch ou Cj	137.0	Ca
36.0	Ch ou Cj	153.9	CO ₂ CH ₂ CH ₃
44.3	Ci	156.7	Ce

55.7	Ce'	202.7	C=O cétone
61.9	CO ₂ CH ₂ CH ₃		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C≡C)	:	2240
ν (C=O)ester	:	1714
ν (C=O)cétone	:	1687

Analyse élémentaire

%calculé	C : 73.66	H : 7.65
%mesuré	C : 73.73	H : 7.54

3.3 Synthèse du β-cétoester 188

3.3.1 Obtention des esters alléniques 231

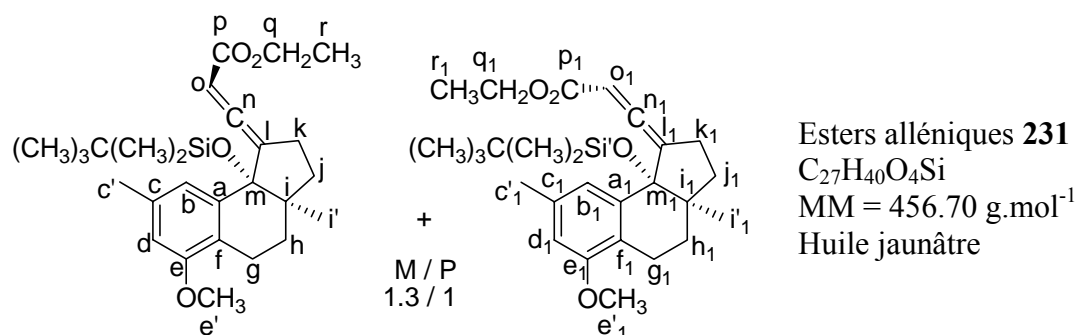
Les esters alléniques **231** sont obtenus selon le protocole décrit lors de la synthèse des esters alléniques **223** (cf § 2.4 de ce chapitre, p.216).

Quantités utilisées :

- ω-cétoester acétylénique **186** : 0.110 g, 0.32 mmol, 1.0 éq.
- NEt₃ : 0.22 mL, 1.60 mmol, 5.0 éq.
- TBDMSOTf : 0.18 mL, 0.78 mmol, 2.4 éq.

Durée de réaction : 4 heures à température ambiante.

Le brut réactionnel (0.412 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) ce qui permet d'isoler les esters alléniques **231** sous la forme d'un mélange de 2 diastéréomères inséparables dans un rapport 1.3/1 (0.117g, 79 %).



RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-0.63	s	3H	OSi'(CH ₃) ₂
-0.58	s	3H	OSi(CH ₃) ₂
-0.16	s	3H	OSi(CH ₃) ₂
-0.14	s	3H	OSi'(CH ₃) ₂
0.80	s	9H	OSi'C(CH ₃) ₃
0.82	s	9H	OSiC(CH ₃) ₃
1.09	s	3H	Hi'
1.19	s	3H	Hi' ₁
1.28	t	3H	Hr ₁

J = 7.1 Hz

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

1.31	t	3H	J = 7.1 Hz	Hr
1.34-1.77	m	8H		Hh et Hj et Hh ₁ et Hj ₁
2.32	s	3H		Hc' ₁
2.35	s	3H		Hc'
2.40-2.83	m	8H		Hg et Hk et Hg ₁ et Hk ₁
3.81	s	6H		He' et He' ₁
4.15	qd	2H	J = 7.2 ; 3.8 Hz	Hq ₁
4.25	q	2H	J = 7.1 Hz	Hq
5.74	dd	1H	J = 4.3 et 3.3 Hz	Ho ₁
5.80	dd	1H	J = 4.5 et 3.2 Hz	Ho
6.58	s	2H		Hd et Hd ₁
6.96	s	1H		Hb ₁
7.37	s	1H		Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-3.8	OSi'(CH ₃) ₂	60.6	Cq
-3.7	OSi(CH ₃) ₂	60.7	Cq ₁
-2.5	OSi(CH ₃) ₂	85.1	Cm ₁
-2.1	OSi'(CH ₃) ₂	85.8	Cm
14.4	Cr ₁	91.3	Co ₁
14.6	Cr	91.5	Co
18.8	Ck ₁	110.2	Cd et Cd ₁
18.9	Ck	114.5	Cl
19.5	OSiC(CH ₃) ₃	114.8	Cl ₁
19.6	OSi'C(CH ₃) ₃	122.3	Cf
21.6	Ci'	122.6	Cf ₁
21.7	Ci' ₁	122.9	Cb ₁
23.5	Cc'	123.7	Cb
23.9	Cg et Cg ₁	135.6	Cc ₁
24.1	Cc' ₁	135.7	Cc
26.0	OSi'C(CH ₃) ₃	137.4	Ca
26.1	OSiC(CH ₃) ₃	137.6	Ca ₁
27.3	Ch ₁ ou Cj ₁	156.7	Ce
27.6	Ch ou Cj	156.9	Ce ₁
29.2	Ch ₁ ou Cj ₁	166.8	Cp ₁
29.6	Ch ou Cj	167.1	Cp
44.5	Ci ₁	208.5	Cn ₁
44.7	Ci	208.6	Cn
55.5	Ce' et Ce' ₁		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=C=C)	:	1970
ν (C=O)	:	1715

3.3.2 Obtention du β-cétoester 188

Le β-cétoester tricyclique **188** est obtenu selon le protocole décrit lors de la déprotection des esters alléniques **223** (cf § 2.5 de ce chapitre, p.218).

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

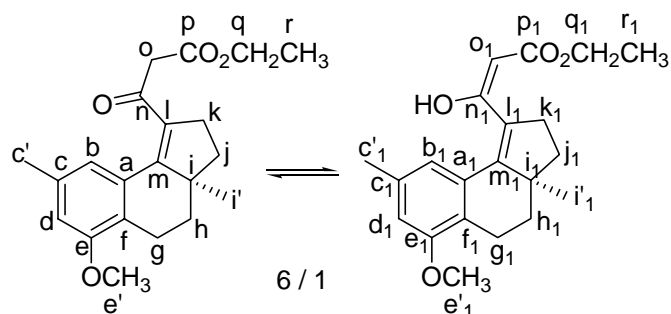
Quantités utilisées :

- esters alléniques **231** : 0.175 g, 0.38 mmol, 1.0 éq.

- HBF₄ (50 % dans l'eau) : 5.00 mL.

Durée de réaction : 1h30 à température ambiante.

Le brut réactionnel (0.148 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) permettant d'isoler le β-cétoester tricyclique **188** en équilibre avec son énol **232** (0.116 g, 88 %).



β-cétoester **231** en équilibre avec son énol **232**

C₂₁H₂₆O₄

MM = 342.43 g.mol⁻¹

Huile jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.99	s	3H		Hi' ₁
1.01	s	3H		Hi'
1.25	td	3H	J = 7.1 ; 0.5 Hz	Hr
1.27	t	3H	J = 6.9 Hz	Hr ₁
1.63-2.00	m	8H		Hh et Hj et Hh ₁ et Hj ₁
2.28	s	3H		Hc' ₁
2.31	s	3H		Hc'
2.40-3.05	m	8H		Hg et Hk et Hg ₁ et Hk ₁
δ _A = 3.59	syst AB	2H	J _{AB} = 15.7 Hz	Ho
δ _B = 3.72			Δν = 36.1 Hz	
3.80	s	3H		He' ₁
3.82	s	3H		He'
4.17	q	2H	J = 6.9 Hz	Hq
4.22	q	2H	J = 6.9 Hz	Hq ₁
5.21	s	1H		Ho ₁
6.58	s	1H		Hd ₁
6.65	s	1H		Hd
6.77	s	1H		Hb
7.12	s	1H		Hb ₁
12.20	s	1H		OH

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

14.3	Cr	60.1	Cq ₁
14.4	Cr ₁	61.3	Cq
21.2	Ci'	90.6	Co ₁
21.3	Cg	110.8	Cd ₁
21.4	Cg ₁	111.7	Cd
21.5	Cc'	122.4	Cb ₁
21.6	Cc' ₁	122.5	Cb
21.7	Ci' ₁	124.0	Cf
33.6	Ck	126.9	Cf ₁
34.1	Ck ₁	130.8	Cl et Cl ₁

37.1	Ch ₁ ou Cj ₁	133.7	Cc
37.2	Ch ou Cj	135.0	Cc ₁
38.2	Ch ou Cj	136.0	Ca et Ca ₁
38.3	Ch ₁ ou Cj ₁	152.2	Cm et Cm ₁
47.7	Ci	156.9	Ce ₁
48.0	Ci ₁	157.2	Ce
48.4	Co	167.8	Cp et Cp ₁
55.4	Ce'	172.6	Cn ₁
55.5	Ce' ₁	198.6	Cn

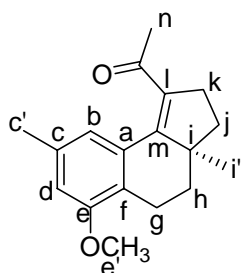
IR (CCl₄ ; cm⁻¹)
 ν (C=O) : 1744 ; 1610 (bande large)

3.4 Synthèse du tricycle 190

3.4.1 Décarboxylation du β-cétoester 231

A une solution du β-cétoester **231** (0.116 g, 0.34 mmol, 1.0 éq.) dans le DMF anhydre (5 mL), est ajouté, à température ambiante, l'iodure de lithium (0.182 g, 1.36 mmol, 4.0 éq.) par petites portions. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de Na₂CO₃, puis avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.108 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler l'énone tricyclique **233** (0.090 g, 98 %).



Enone tricyclique **233**
 C₁₈H₂₂O₂
 MM = 270.37 g.mol⁻¹
 Huile jaune

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.00	s	3H		Hi'
1.62-1.98	m	4H		Hh et Hj
2.29	s	3H		Hn
2.30	s	3H		Hc'
2.48-2.72	m	2H		Hk
2.82	ddd	1H	J = 18.2 ; 6.7 ; 2.0 Hz	Hg
2.94	ddd	1H	J = 15.9 ; 10.4 ; 7.9 Hz	Hg
3.82	s	1H		He'
6.62	s	1H		Hd
6.76	s	1H		Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

21.3	Cg	111.2	Cd
21.4	Ci'	122.5	Cb
21.6	Cc'	123.8	Cf
30.0	Cn	131.2	Cl
33.5	Ck	134.7	Cc
37.2	Ch ou Cj	135.6	Ca
38.3	Ch ou Cj	150.0	Cm
47.5	Ci	157.1	Ce
55.4	Ce'	205.0	C=O

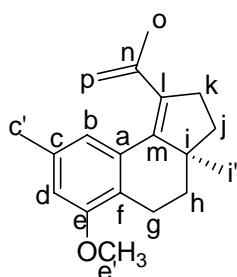
IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O) : 1668

3.4.2 Obtention du diène tricyclique 189

A une solution de bromure de méthyl-triphénylphosphonium (0.793 g, 2.22 mmol, 5.0 éq.) dans le méthyl-THF anhydre (15 mL), refroidie à 0°C, est ajouté le *n*-BuLi fraîchement dosé (1.3 M dans l'hexane) (1.70 mL, 2.22 mmol, 5.0 éq.) en une fois. La solution est agitée à reflux pendant 30 minutes. A chaud, l'énone tricyclique **233** (0.120 g, 0.44 mmol, 1.0 éq.), dans le méthyl-THF anhydre (5 mL), est alors ajoutée au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé à l'eau (20 mL). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 10 mL), puis au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.549 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) ce qui permet d'isoler le diène tricyclique **189** (0.103 g, 86 %).



Diène tricyclique **189**

C₁₉H₂₄O

MM = 268.39 g.mol⁻¹

Solide blanc

F = 33°C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.00	s	3H		Hi'
1.60-1.73	m	2H		Hh
1.79-1.91	m	2H		Hj
1.93	dd	3H	J = 1.5 ; 0.9 Hz	Ho
2.30	s	3H		Hc'
2.33	ddd	1H	J = 16.1 ; 9.2 ; 1.2 Hz	Hg
2.62	ddd	1H	J = 18.4 ; 12.3 ; 6.1 Hz	Hg
2.79-2.91	m	2H		Hk
3.82	s	3H		He'
4.93-4.96	m	1H		Hp
5.00-5.03	m	1H		Hp

6.53	s	1H		Hd
7.22	s	1H		Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

21.5	Cg	113.0	Cp
21.6	Cc' ou Ci' ou Co	120.8	Cb
21.7	Cc' ou Ci' ou Co	122.6	Cl
21.8	Cc' ou Ci' ou Co	133.1	Cf
36.8	Ch ou Cj ou Ck	135.0	Cc
37.1	Ch ou Cj ou Ck	137.3	Ca
38.8	Ch ou Cj ou Ck	137.8	Cm
46.6	Ci	144.8	Cn
55.6	Ce'	157.2	Ce
109.1	Cd		

Analyse élémentaire

%calculé	C : 85.03	H : 9.01
%mesuré	C : 85.24	H : 9.39

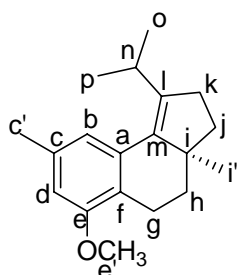
3.4.3 Obtention du tricycle 190

3.4.3.1 Hydrogénation en présence de Pd/C

3.4.3.1.1 Sous pression atmosphérique et à température ambiante

A la solution du diène tricyclique **189** (0.030 g, 0.11 mmol, 1.0 éq.) dans l'AcOEt (5 mL), dégazée à l'argon pendant 30 minutes, est ajouté le palladium sur charbon (~0,010 g). La solution est mise sous hydrogène (pression atmosphérique) et laissée sous agitation à température ambiante pendant 3 jours. Après dégazage à l'argon pendant 30 minutes, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis concentré (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.019 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 99/1) ce qui permet d'isoler l'alcène tricyclique **235** (0,014 g, 46 %) où seule la liaison exocyclique est hydrogénée.



Alcène tricyclique **235**

C₁₉H₂₆O

MM = 270.42 g.mol⁻¹

Huile incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.94	s	3H		Hi'
1.00	d	3H	J = 6.8 Hz	Ho ou Hp
1.18	d	3H	J = 7.0 Hz	Ho ou Hp
1.58-1.87	m	4H		Hh et Hj
2.35	s	3H		Hc'

2.37-2.83	m	4H		Hg et Hk
3.23	hept	1H	J = 6.8 Hz	Hn
3.81	s	3H		He'
6.55	s	1H		Hd
6.88	s	1H		Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

21.5	Co ou Cp	55.3	Ce'
21.6	Cc'	108.9	Cd
21.7	Cg	120.5	Cb
22.0	Co ou Cp	122.8	Cf
22.8	Ci'	134.6	Cc
27.5	Cn	135.3	Cl
28.9	Ck	136.4	Ca
37.7	Cj	141.8	Cm
37.8	Ch	157.3	Ce
46.6	Ci		

3.4.3.1.2 Sous 45 bar et à température ambiante

Le diène tricyclique **189** est hydrogéné selon le protocole ci-dessus, mais à 45 bar.

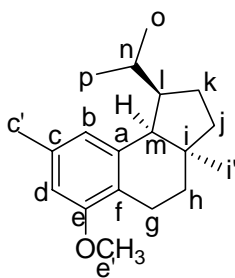
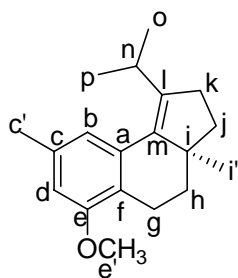
Quantités utilisées :

- diène tricyclique **189** : 0.013 g, 0.05 mmol, 1.0 éq.

- Pd/C : ~ 0.010 g.

Durée de réaction : 24 heures sous 45 bar et à température ambiante.

Le brut réactionnel (0,013 g) est analysé tel quel. Il s'agit d'un mélange inséparable de l'alcène tricyclique **235** et du tricyclic **190** dans un rapport 5/1.



Alcène tricyclique **235**

C₁₉H₂₆O

MM = 270.42 g.mol⁻¹

Dérivé tricyclique **190**

C₁₉H₂₈O

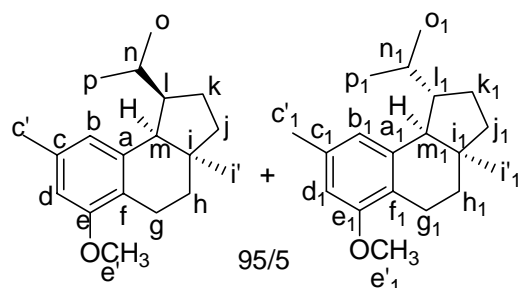
MM = 272.3 g.mol⁻¹

3.4.3.2 Hydrogénation en présence de PtO₂

La solution du diène tricyclique **189** (0.026 g, 0.10 mmol, 1.0 éq.) et de l'oxyde de platine (~0,010 g) dans l'AcOH (5 mL) est mise sous hydrogène (pression atmosphérique) et laissée sous agitation à 45°C pendant 4 jours. Après dégazage à l'argon pendant 30 minutes, le milieu réactionnel est filtré sur célite, cette dernière étant bien lavée au CH₂Cl₂. La phase organique est lavée à l'eau (2 x 10 mL). Les phases organiques rassemblées sont extraites au CH₂Cl₂ (2 x10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaHCO₃, puis une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (40°C, 15 mmHg).

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

Le brut réactionnel (0,037 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 98/2) ce qui permet d'isoler un mélange inséparable des tricycliques **190** et **190a** (95/5) (0.019 g, 72 %).



Dérivés tricycliques **190** et **190a**

C₁₉H₂₈O

MM = 272.43 g.mol⁻¹

Huile incolore

RMN ¹H (500 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.48	d	3H	J = 6.8 Hz	Ho ou Hp
0.85	d	3H	J = 6.9 Hz	Ho ₁ ou Hp ₁
0.89	d	3H	J = 6.8 Hz	Ho ou Hp
0.97	d	3H	J = 6.6 Hz	Ho ₁ ou Hp ₁
0.98	s	3H		Hi' ₁
1.08	s	3H		Hi'
1.30-1.40	m	2H		Hj et Hk
1.47	td	1H	J = 7.3 ; 4.4 Hz	Hh
1.58-1.70	m	4H		Hh et Hj et Hk et Hn
2.22	tdd	1H	J = 6.5 ; 5.9 ; 4.0 Hz	Hi
2.31	s	3H		Hc'
2.32	s	3H		Hc' ₁
2.55	td	1H	J = 10.4 ; 3.7 Hz	Hg
2.63	ddd	1H	J = 10.3 ; 4.9 ; 3.4 Hz	Hg
2.84	d	1H	J = 6.0 Hz	Hm
3.80	s	3H		He'
3.81	s	3H		He' ₁
6.48	s	1H		Hd
6.50	s	1H		Hd ₁
6.52	s	1H		Hb ₁
6.58	s	1H		Hb

Les protons non assignés du composé **190a** (Hg₁, Hh₁, Hj₁, Hk₁, Hl₁, Hm₁ et Hn₁) sont confondus dans les massifs du composé **190**.

RMN ¹³C (125 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

15.5	C (190a)	40.2	Ch
19.5	Co ou Cp	40.3	Ci
19.9	Cg	40.5	C (190a)
20.0	C (190a)	51.0	Cl
21.8	Cc'	51.8	Cm
22.1	Cc' ₁	51.9	Cm ₁
23.0	C (190a)	54.1	Ce' ₁
24.0	Co ou Cp	55.3	Ce'
26.5	C (190a)	107.9	Cd

26.7	Ck	108.3	Cd ₁
27.3	C (190a)	122.7	Cb ₁
27.7	Cn	123.9	Cf
29.0	Ci'	124.2	Cb
32.2	C (190a)	134.5	Cc
33.1	Cj	139.1	Ca
39.5	C (190a)	156.7	Ce

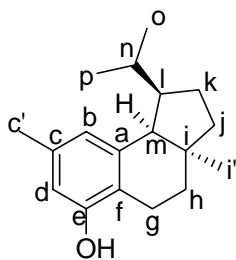
Les carbones non listés du dérivé **190a** sont les carbones quaternaires et sont trop petits pour être distingués.

3.5 Synthèse d'un intermédiaire clé de l'Hamigéran B

3.5.1 Déméthylation du dérivé tricyclique 190

A une solution du dérivé tricyclique **190** (0.019 g, 0.007 mmol, 1.0 éq.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (5 mL), refroidie à -78°C, est additionné le tribromure de bore (0.034 mL, 0.35 mmol, 5.0 éq.) au goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à -78°C, puis 3h30 à 0°C, le milieu réactionnel est hydrolysé à froid avec de l'eau (10 mL). Un mélange HCl 1N/Et₂O (1/1 ; 5 mL) est ajouté. La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (2 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.019 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler le phénol tricyclique **243** (0.017 g, 94 %).



Phénol tricyclique **243**

C₁₈H₂₆O

MM = 258.40 g.mol⁻¹

Huile très légèrement jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.47	d	3H	J = 6.3 Hz	Ho ou Hp
0.87	d	3H	J = 6.6 Hz	Ho ou Hp
1.07	s	3H		Hi'
1.20-1.85	m	7H		Hh et Hj et Hk et Hn
2.15-2.35	m	1H		Hl
2.25	s	3H		Hc'
2.45-2.65	m	2H		Hg
2.84	d	1H	J = 9.6 Hz	Hm
4.59	s large	1H		OH
6.44	s	1H		Hd
6.56	s	1H		Hb

RMN ^{13}C (125 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

19.3	Co ou Cp	40.3	Ci
19.8	Cg	50.8	Cl
21.3	Cc'	51.7	Cm
23.9	Co ou Cp	112.5	Cd
26.6	Ck	121.1	Cf
27.6	Cn	124.6	Cb
28.8	Ci'	135.1	Cc
32.8	Cj	139.5	Ca
40.2	Ch	152.7	Ce

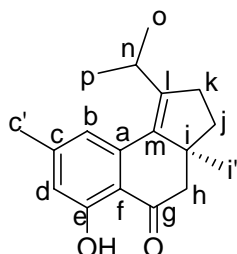
IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (OH) : 3613

3.5.2 Oxydation du dérivé tricyclique 243 à l'aide d'un mélange DDQ/ H_2O

A une solution de l'alcool tricyclique **243** (0.007 g, 0.027 mmol, 1.0 éq.) dans le CH_2Cl_2 (2.00 mL) et l'eau (0.20 mL) est additionné le DDQ (0.012 g, 0.054 mmol, 2.0 éq.). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec de l'eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaHCO_3 (2 x 5 mL), puis une solution saturée de NaCl , séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées (40°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (0.008 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et_2O de pétrole/ AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) permettant d'isoler le cétol **250** (0.003 g, 41 %).



Cétol tricyclique **250**

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$

MM = 270.37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaunâtre

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; ppm)

1.04	d	3H	$J = 6.9 \text{ Hz}$	Ho ou Hp
1.07	s	3H		Hi'
1.20	d	3H	$J = 7.2 \text{ Hz}$	Ho ou Hp
1.20-2.00	m	4H		Hj et Hk
2.35	s	3H		Hc'
$\delta_A = 2.56$	syst AB	2H	$J_{AB} = 6.5 \text{ Hz}$	Hh
$\delta_B = 2.59$			$\Delta\nu = 6.1 \text{ Hz}$	
3.19	hept	1H	$J = 6.8 \text{ Hz}$	Hn
6.65	s	1H		Hd
6.74	s	1H		Hb
12.67	s	1H		OH

IR (CCl_4 ; cm^{-1})

ν (OH)ass : 3531
 ν (OH)diss : bande large centrée à 3382
 ν (C=O) : 1634

3.5.3 Oxydation des dérivés tricycliques 190 et 190a à l'aide d'un mélange DDQ/H₂O

Le mélange des tricycles **190** et **190a** est oxydé selon le protocole décrit ci-dessus pour l'oxydation du dérivé tricyclique **243**.

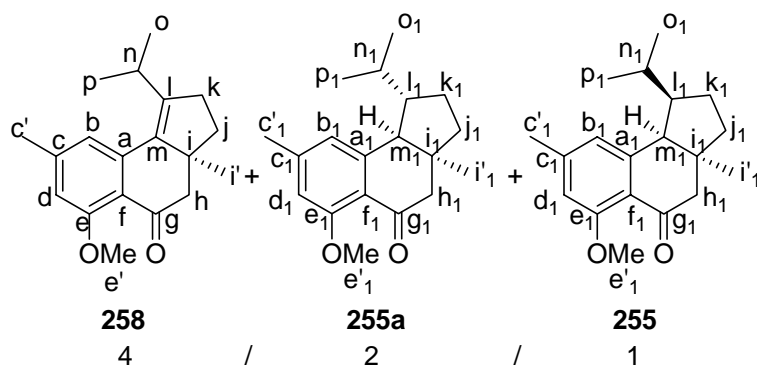
Quantités utilisées :

- mélange des tricycles **190/190a** (95/5) : 0.018 g, 0.066 mmol, 1.0 éq.

- DDQ : 0.075 g, 0.33 mmol, 5.0 éq.

Durée de réaction : 23 heures à température ambiante.

Le brut réactionnel (0.037 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 80/20) ce qui permet d'isoler un mélange inséparable des 3 tricycles **258**, **255a** et **255** (4/2/1) (0.005 g, 30 %).



Mélange des cétones tricycliques

258/255a/255

C₁₉H₂₄O₂ et C₁₉H₂₆O₂

MM = 284.40 et 286.42 g.mol⁻¹

Huile incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.51	d	3H	J = 6.6 Hz	Ho ₁ ou Hp ₁ (255)
0.76	d	3H	J = 6.6 Hz	Ho ₁ ou Hp ₁ (255)
0.86	d	3H	J = 6.8 Hz	Ho ₁ ou Hp ₁ (255a)
0.97	d	3H	J = 6.8 Hz	Ho ₁ ou Hp ₁ (255a)
1.01	d	3H	J = 6.8 Hz	Ho ou Hp
1.06	s	9H		Hi' et Hi' ₁ (255 et 255a)
1.20	d	3H	J = 6.8 Hz	Ho ou Hp
1.20-2.05	m	15H		Hj et Hk et Hj ₁ (255a et 255) et Hk ₁ (255a et 255) et Hh ₁ (255a) et Hn ₁ (255a et 255)
2.20-2.40	m	2H		Hl ₁ (255a et 255)
2.36	s	6H		Hc' ₁ (255a et 255)
2.39	s	3H		Hc'
2.47	d	1H	J = 10.8 Hz	Hm ₁ (255a)
2.50-2.60	m	3H		Hh et Hh ₁ (255)
2.63	d	1H	J = 5.5 Hz	Hh
2.69	dd	1H	J = 16.6 ; 12.5 Hz	Hh ₁ (255a)
3.03	d	1H	J = 10.0 Hz	Hm ₁ (255)
3.14	hept	1H	J = 6.7 Hz	Hn
3.88	s	3H		He' ₁ (255)
3.89	s	3H		He' ₁ (255a)
3.90	s	3H		He'
6.53	s	1H		Hd ₁ (255a)
6.62	s	1H		Hd ₁ (255)
6.64	s	2H		Hb ₁ (255a et 255)

6.69	s	1H	Hd
6.81	s	1H	Hb

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O) : 1678

3.5.4 Déméthylation du mélange 258/255a/255

Le mélange **258/255a/255** est déméthylé selon le protocole décrit pour la déméthylation du dérivé tricyclique **190** (cf. § 3.5.1 de ce chapitre, p.235).

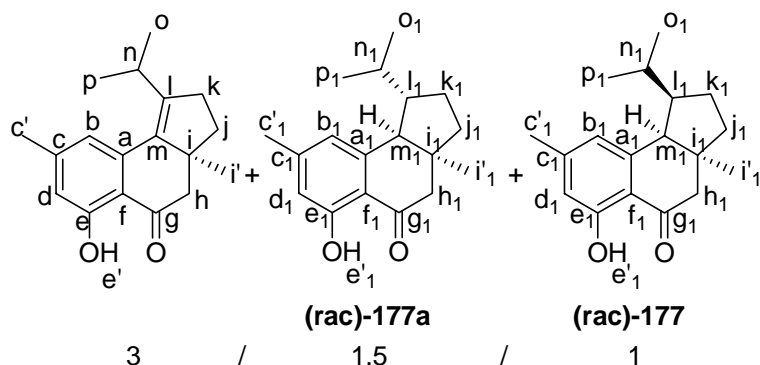
Quantités utilisées :

- mélange **258/255a/255** (5/2.5/1) : 0.007 g, 0.024 mmol, 1.0 éq.

- BBr₃ : 0.036 mL, 0.37 mmol, 15.0 éq.

Durée de réaction : 1h30 d'agitation à -78°C, puis 1h30 à 0°C.

Le brut réactionnel (0.006 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) permettant d'isoler un mélange inséparable des 3 cétoles **250**, (**rac**)-**177a** et (**rac**)-**177** (3/1.5/1) (0.004 g, 60 %).



Mélange des cétoles tricycliques
250/(rac)-177a/(rac)-177
 C₁₈H₂₂O₂ et C₁₈H₂₄O₂
 MM = 270.37 et 272.39 g.mol⁻¹
 Huile jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.48	d	3H	J = 6.9 Hz	Ho ₁ ou Hp ₁ (177)
0.72	d	3H	J = 6.6 Hz	Ho ₁ ou Hp ₁ (177)
0.87	d	3H	J = 6.9 Hz	Ho ₁ ou Hp ₁ (177a)
0.97	d	3H	J = 6.9 Hz	Ho ₁ ou Hp ₁ (177a)
1.04	d	3H	J = 6.6 Hz	Ho ou Hp
1.07	s	6H		Hi' et Hi' ₁ (177a)
1.10	s	3H		Hi' ₁ (177)
1.20	d	3H	J = 6.9 Hz	Ho ou Hp
1.20-2.00	m	15H		Hj et Hk et Hj ₁ (177a et 177) et Hk ₁ (177a et 177) et Hh ₁ (177a) et Hn ₁ (177a et 177)
2.20-2.40	m	2H		Hl ₁ (177a et 177)
2.32	s	6H		Hc' ₁ (177a et 177)
2.35	s	3H		Hc'
2.45	d	1H	J = 11.4 Hz	Hh ₁ (177a)
2.46-2.60	m	1H		Hh ₁ (177)
δ _A = 2.55	syst AB	2H	J _{AB} = 6.6 Hz	Hh
δ _B = 2.58			Δν = 5.7 Hz	
2.67	d	1H	J = 16.5 Hz	Hh ₁ (177)

2.76	d	1H	J = 18.0 Hz	Hm ₁ (177a)
3.00	d	1H	J = 11.7 Hz	Hm ₁ (177)
3.19	hept	1H	J = 6.8 Hz	Hn
6.40	s	1H		Hd ₁ (177a)
6.52	s	1H		Hd ₁ (177)
6.60	s	1H		Hb ₁ (177)
6.61	s	1H		Hb ₁ (177a)
6.65	s	1H		Hd
6.74	s	1H		Hb
12.42	s	1H		He' ₁ (177)
12.56	s	1H		He' ₁ (177a)
12.67	s	1H		He'

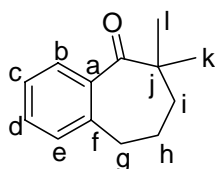
IR (CCl₄ ; cm⁻¹)
 ν (C=O) : 1634

4 Synthèse d'un intermédiaire des Hamigérans C et D

4.1 Méthylation de la benzosubérone **259**

A une solution de diisopropylamine distillée (0.88 mL, 6.25 mmol, 1.1 éq.) dans le THF anhydre (10 mL), refroidie à -78°C, est ajouté le *n*-BuLi fraîchement dosé (1.6 M dans l'hexane) (3.55 mL, 5.68 mmol, 1.0 éq.) en une fois. La solution est agitée à -78°C pendant 30 minutes. A -78°C, la benzosubérone **259** (0.85 mL, 5.68 mmol, 1.0 éq.) dans le THF anhydre (3 mL), est ajoutée au goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à -78°C, le iodométhane (0.35 mL, 5.68 mmol, 1.0 éq.) est additionné. Le milieu réactionnel est alors agité à -78°C, puis à température ambiante pendant 23 heures, hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l'Et₂O (3 x 15 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées (30°C, 15 mmHg).

Le brut réactionnel (1.164 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 94/6) permettant d'isoler successivement le dérivé diméthylé **262** (0.092 g, 8 %), la méthylbenzosubérone **260** (0.503 g, 50 %) et la benzosubérone de départ **259** (0.293 g, 32 %).



1-Diméthylbenzosubérone **262**

C₁₃H₁₆O

MM = 188.27 g.mol⁻¹

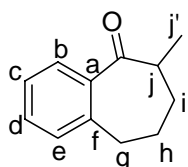
Huile jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.18	s	6H	Hk et Hl
1.64-1.69	m	2H	Hi
1.85-1.95	m	2H	Hh

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

2.77	t	2H	J = 6.7 Hz	Hg
7.11	d large	1H	J = 7.3 Hz	He
7.18-7.40	m	3H		Hb et Hc et Hd



1-Méthylbenzosubérone **260**
 $C_{12}H_{14}O$
 MM = 174.24 g.mol⁻¹
 Huile incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.22	d	3H	J = 6.6 Hz	Hj'
1.53-1.78	m	2H		Hi
1.85-2.13	m	2H		Hh
2.85-3.07	m	3H		Hg et Hj
7.17-7.36	m	2H		Hc et He
7.37	td	1H	J = 7.4 ; 1.6 Hz	Hd
7.67	dd	1H	J = 7.7 ; 1.5 Hz	Hb

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

16.6	Cj'	128.6	Cb
25.7	Ch	129.9	Ce
32.1	Cg ou Ci	131.4	Cd
33.8	Cg ou Ci	139.8	Ca
44.3	Cj	142.0	Cf
126.5	Cc	208.1	C=O

4.2 Synthèse du β-cétoester 267

4.2.1 Alkylation de la méthylbenzosubérone 260

La méthylbenzosubérone alkylée **263** est obtenue selon le protocole, effectué au micro-ondes, décrit lors de la synthèse de la méthyltétralone alkylée **215** (cf § 2.1.3 de ce chapitre, p.211).

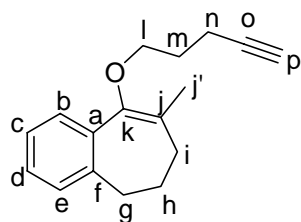
Quantités utilisées :

- méthylbenzosubérone **260** : 0.200 g, 1.15 mmol, 1.0 éq.
- 5-iodo-1-pentyne **196** : 0.334 g, 1.72 mmol, 1.5 éq.
- *t*-BuOK : 0.193 g, 1.72 mmol, 1.5 éq.

Durée de réaction : 30 secondes au micro-ondes (400 W, 150°C).

Le brut réactionnel (0.302 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 98/1) ce qui permet d'isoler successivement le dérivé *O*-alkylé **264** (0.081 g, 29 %) et la méthylbenzosubérone alkylée **263** (0.198 g, 71 %).

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B



Méthylbenzosubérone-*O*-alkylée **264**

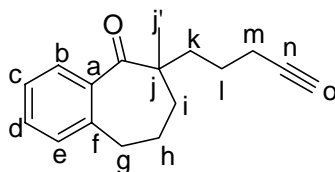
$C_{17}H_{20}O$

MM = 240.35 g.mol⁻¹

Huile jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.82	quint	2H	J = 6.6 Hz	Hm
1.82	t	2H	J = 6.9 Hz	Hi
1.92	t	1H	J = 2.7 Hz	Hp
1.95	s	3H		Hj'
2.10	quint	2H	J = 7.1 Hz	Hh
2.36	td	2H	J = 7.2 ; 2.7 Hz	Hn
2.58	t	2H	J = 7.0 Hz	Hg
3.60	t	2H	J = 6.2 Hz	Hi
7.15-7.40	m	4H		Hb et Hc et Hd et He



Méthylbenzosubérone alkylée **263**

$C_{17}H_{20}O$

MM = 240.35 g.mol⁻¹

Huile incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.18	s	3H		Hj'
1.42-1.95	m	8H		Hh et Hi et Hk et Hl
1.91	t	1H	J = 2.6 Hz	Ho
2.12	td	2H	J = 6.9 ; 2.6 Hz	Hm
2.78	t	2H	J = 6.9 Hz	Hg
7.10	d	1H	J = 7.1 Hz	He
7.23-7.37	m	3H		Hb et Hc et Hd

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

19.1	Cm	84.2	Co
22.4	Cj'	126.7	Cc
22.9	Ch ou Cl	127.1	Cb
23.3	Ch ou Cl	128.6	Ce
33.2	Cg ou Ci ou Ck	130.8	Cd
35.4	Cg ou Ci ou Ck	137.3	Ca
38.8	Cg ou Ci ou Ck	141.8	Cf
49.1	Cj	214.7	C=O
68.6	Cn		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (≡C-H)	:	3312
ν (C=O)	:	1683

4.2.2 Estérification de la méthylbenzosubérone alkylée 263

L' ω -cétoester acétylénique **265** est obtenu selon le protocole décrit lors de la synthèse de l' ω -cétoester acétylénique **217** (cf § 2.2 de ce chapitre, p.212).

Quantités utilisées :

- méthylbenzosubérone alkylée **263** : 0.083 g, 0.35 mmol, 1.0 éq.

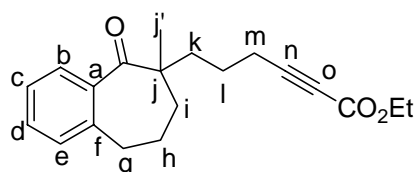
- *n*-BuLi (1.45 M dans l'hexane) : 0.38 mL, 0.55 mmol, 1.6 éq.

- (*i*-Pr)₂NH : 0.08 mL, 0.59 mmol, 1.7 éq.

- ClCO₂Et : 0.10 mL, 1.04 mmol, 3.0 éq.

Durée de réaction : 30 minutes à -78°C et 3h30 à 0°C.

Le brut réactionnel (0.242 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 90/10) ce qui permet d'isoler successivement la méthylbenzosubérone alkylée de départ **263** (0.015 g, 18 %) et l' ω -cétoester acétylénique **265** (0.079 g, 73 %).



ω -cétoester acétylénique **265**

C₂₀H₂₄O₃

MM = 312.41 g.mol⁻¹

Huile jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

1.17	s	3H		Hj'
1.30	t	3H	J = 7.1 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
1.45-1.82	m	6H		Hi et Hk et Hl
1.91	quint	2H	J = 6.6 Hz	Hh
2.27	t	2H	J = 7.0 Hz	Hm
2.79	t	2H	J = 6.4 Hz	Hg
4.21	q	2H	J = 7.1 Hz	CO ₂ CH ₂ CH ₃
7.09-7.40	m	4H		Hb et Hc et Hd et He

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

14.2	CO ₂ CH ₂ CH ₃	73.5	Co
19.4	Cm	88.8	Cn
22.4	Cj'	126.8	Cc
22.6	Ch ou Cl	127.1	Cb
22.9	Ch ou Cl	128.7	Ce
33.3	Cg ou Ci ou Ck	130.9	Cd
35.5	Cg ou Ci ou Ck	137.3	Ca
38.9	Cg ou Ci ou Ck	141.6	Cf
49.1	Cj	153.9	CO ₂ Et
61.9	CO ₂ CH ₂ CH ₃	214.5	C=O cétone

4.2.3 Synthèse des esters alléniques 266

Les esters alléniques **266** sont obtenus selon le protocole décrit lors de la synthèse des esters alléniques **223** (cf § 2.4 de ce chapitre, p.216).

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

Quantités utilisées :

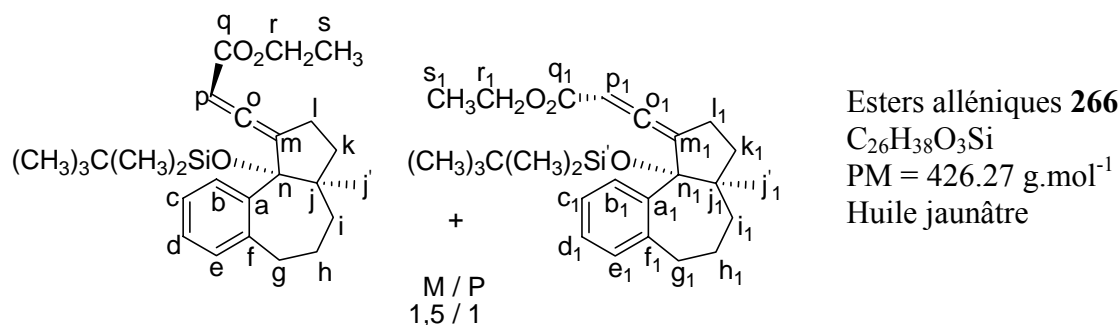
- ω-cétoester acétylénique **265** : 0.079 g, 0.25 mmol, 1.0 éq.

- NEt₃ : 0.18 mL, 1.26 mmol, 5.0 éq.

- TBDMSOTf : 0.18 mL, 0.76 mmol, 3.0 éq.

Durée de réaction : 4 heures à température ambiante.

Le brut réactionnel (0.488 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 98/2) permettant d'isoler les esters alléniques **266** sous forme d'un mélange de 2 diastéréomères inséparables dans un rapport 1.5/1 (0.055 g, 51 %).



RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-0.28	s	3H		OSi'(CH ₃) ₂
-0.25	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
-0.07	s	3H		OSi(CH ₃) ₂
-0.05	s	3H		OSi'(CH ₃) ₂
0.93	s	9H		OSiC(CH ₃) ₃
0.94	s	9H		OSi' C(CH ₃) ₃
1.09	s	3H		Hj'
1.13	s	3H		Hj' ₁
1.23	t	3H	J = 7.1 Hz	Hs ₁
1.31	t	3H	J = 7.1 Hz	Hs
1.45-1.75	m	6H		Hh et Hi et Hk et Hh ₁ et Hi ₁ et Hk ₁
2.45-2.95	m	4H		Hg et Hl et Hg ₁ et Hl ₁
4.02-4.28	m	4H		Hr et Hr ₁
5.58-5.66	m	2H		Hp et Hp ₁
6.95-7.20	m	6H		Hc et Hd et He et Hc ₁ et Hd ₁ et He ₁
7.60-7.90	m	2H		Hb et Hb ₁

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

-3.0	OSi'(CH ₃) ₂	60.7	Cr ₁
-2.5	OSi(CH ₃) ₂	60.8	Cr
-2.3	OSi(CH ₃) ₂	91.3	Cp
-2.0	OSi'(CH ₃) ₂	91.4	Cp ₁
14.4	Cs ₁	91.6	Cn
14.5	Cs	91.7	Cn ₁
19.2	OSi' C(CH ₃) ₃	114.7	Cm ₁
19.3	OSi C(CH ₃) ₃	115.0	Cm
20.9	Cj'	125.1	Cc ₁
22.5	Cg ou Cl	125.4	Cc

22.7	Cg ₁ ou Cl ₁	125.5	Cb
23.9	Cj' ₁	128.0	Ce
26.4	OSiC(CH ₃) ₃	129.3	Cb ₁
26.5	OSi'C(CH ₃) ₃	129.7	Ce ₁
27.8	Cg ₁ ou Cl ₁	130.4	Cd ₁
28.1	Cg ou Cl	130.7	Cd
35.1	Ch ou Ci ou Ck	138.8	Ca ₁
36.2	Ch ₁ ou Ci ₁ ou Ck ₁	139.4	Ca
36.4	Ch ₁ ou Ci ₁ ou Ck ₁	141.7	Cf
39.1	Ch ₁ ou Ci ₁ ou Ck ₁	142.8	Cf ₁
39.4	Ch ou Ci ou Ck	166.3	Cq
40.0	Ch ou Ci ou Ck	166.4	Cq ₁
50.3	Cj	207.0	Co
50.4	Cj ₁	207.8	Co ₁

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=C=C)	:	1958
ν (C=O)	:	1717

4.2.4 Obtention du β -cétoster 267

Le β -cétoster tricyclique **267** est obtenu selon le protocole décrit lors de la déprotection des esters alléniques **223** (cf § 2.5 de ce chapitre, p.218).

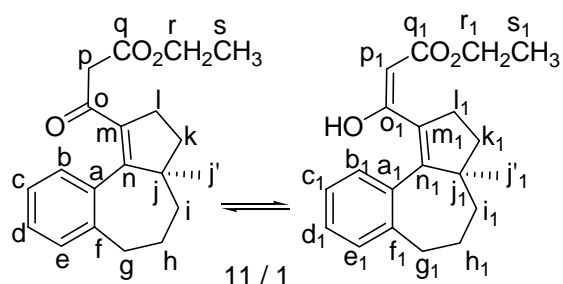
Quantités utilisées :

- esters alléniques **266** : 0.051 g, 0.12 mmol, 1.0 éq.

- HBF₄ (50 % dans l'eau) : 2.00 mL.

Durée de réaction : 1h30 à température ambiante.

Le brut réactionnel (0.033 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 98/2) ce qui permet d'isoler le β -cétoster tricyclique **267** en équilibre avec son énol **268** (0.026 g, 70 %).



β -cétoster **267** en équilibre avec son énol **268**

C₂₀H₂₄O₃

MM = 312.41 g.mol⁻¹

Huile jaunâtre

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.83	s	3H		Hj' ₁
0.86	s	3H		Hj'
1.18	t	3H	J = 7.1 Hz	Hs
1.22	t	3H	J = 7.1 Hz	Hs ₁
1.58-1.98	m	12H		Hh et Hi et Hk et Hh ₁ et Hi ₁ et Hk ₁
2.62-2.90	m	8H		Hg et Hl et Hg ₁ et Hl ₁

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

$\delta_A = 3.05$	syst AB	2H	$J_{AB} = 16.3$ Hz	Hp
$\delta_B = 3.14$			$\Delta\nu = 21.2$ Hz	
4.03	qd	2H	$J = 7.1 ; 3.5$ Hz	Hr
4.07-4.15	m	2H		Hr ₁
4.89	s	1H		Hp ₁
6.98-7.26	m	8H		Hb et Hc et Hd et He et Hb ₁ et Hc ₁ et Hd ₁ et He ₁
11.91	s	1H		OH

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

14.1	Cs	61.0	Cr
14.4	Cs ₁	90.2	Cp ₁
23.2	Ch	125.6	Cc ₁
23.4	Ch ₁	126.3	Cc
23.9	Cj'	127.3	Cb ₁
24.1	Cj' ₁	128.5	Cb
30.4	Cl	128.6	Ce ₁
30.7	Cl ₁	128.8	Ce
35.8	Cg ou Ci ou Ck	129.2	Cd ₁
36.1	Cg ₁ ou Ci ₁ ou Ck ₁	129.4	Cd
38.8	Cg ou Ci ou Ck	136.5	Cm et Cm ₁
39.5	Cg ₁ ou Ci ₁ ou Ck ₁	136.9	Ca et Ca ₁
42.1	Cg ou Ci ou Ck	139.1	Cf ₁
42.2	Cg ₁ ou Ci ₁ ou Ck ₁	139.4	Cf
48.2	Cp	163.9	Cn et Cn ₁
50.5	Cj ₁	168.0	Cq et Cq ₁
51.2	Cj	170.1	Co ₁
60.0	Cr ₁	193.0	Co

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O)ester	:	1744
ν (C=O)cétone	:	1661

4.3 Synthèse du tricycle 261

4.3.1 Décarboxylation du β -cétoster 267

L'énone tricyclique **269** est obtenue selon le protocole décrit lors de la synthèse de l'énone **233** (cf § 3.4.1 de ce chapitre, p.230).

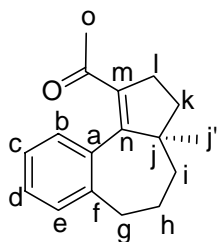
Quantités utilisées :

- β -cétoster **267** : 0.078 g, 0.25 mmol, 1.0 éq.

- LiI : 0.134 g, 1.00 mmol, 4.0 éq.

Durée de réaction : 30 minutes à reflux.

Le brut réactionnel (0.074 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 95/5) permettant d'isoler ainsi l'énone tricyclique **269** (0.052 g, 86 %).



Enone tricyclique **269**

$C_{17}H_{20}O$

MM = 240.35 g.mol⁻¹

Huile incolore

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.86	s	3H	Hj'
1.76	s	3H	Ho
1.55-1.96	m	6H	Hh et Hi et Hk
2.62-2.87	m	4H	Hg et Hl
6.98-7.04	m	1H	Hc
7.12-7.25	m	3H	Hb et Hd et He

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

23.3	Ch	128.1	Cb
24.0	Cj'	129.0	Ce
30.1	Co	129.1	Cd
30.3	Cl	137.1	Cm
35.9	Cg ou Ci ou Ck	137.8	Ca
38.9	Cg ou Ci ou Ck	139.2	Cf
42.2	Cg ou Ci ou Ck	162.7	Cn
50.9	Cj	199.1	C=O
126.1	Cc		

IR (CCl₄ ; cm⁻¹)

ν (C=O) : 1687

4.3.2 Obtention du diène tricyclique **270**

Le diène tricyclique **270** est obtenu selon le protocole décrit lors de la synthèse du diène tricyclique **189** (cf § 3.4.2 de ce chapitre, p.231).

Quantités utilisées :

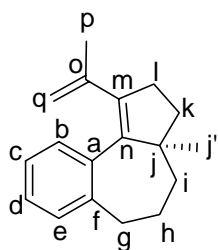
- énone **269** : 0.040 g, 0.17 mmol, 1.0 éq.

- *n*-BuLi (1.58 M dans l'hexane) : 0.53 mL, 0.83 mmol, 5.0 éq.

- BrPPh₃Me : 0.298 g, 0.83 mmol, 5.0 éq.

Durée de réaction : 30 minutes à reflux.

Le brut réactionnel (0.262 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et₂O de pétrole/AcOEt : gradient de 100/0 à 99/1) ce qui permet d'isoler le diène tricyclique **270** (0.034 g, 85 %).



Diène tricyclique **270**

$C_{18}H_{22}$

MM = 238.37 $g \cdot mol^{-1}$

Huile incolore

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

0.83	s	3H		Hj'
1.49	dd	3H	$J = 1.3 ; 0.6$ Hz	Hp
1.55-1.68	m	2H		Hi
1.70-1.92	m	4H		Hh et Hk
2.58-2.78	m	4H		Hg et Hl
4.84-4.92	m	2H		Hq
6.97-7.15	m	4H		Hb et Hc et Hd et He

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$; ppm)

23.1	Cj'	125.4	Cc
23.6	Ch	126.7	Cb
24.5	Cp	128.3	Ce
32.9	Cl	129.8	Cd
36.3	Cg ou Ci ou Ck	135.5	Cm
39.6	Cg ou Ci ou Ck	139.8	Ca
42.5	Cg ou Ci ou Ck	140.5	Cf
49.6	Cj	141.9	Cn
114.7	Cq	147.9	Co

4.3.3 Obtention du dérivé tricyclique 261

Le diène tricyclique **270** est hydrogéné selon le protocole décrit lors de l'hydrogénation du diène tricyclique **189** (cf § 3.4.3.2 de ce chapitre, p.233).

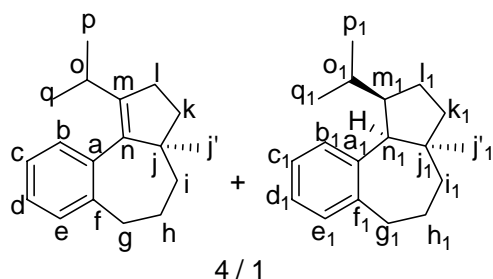
Quantités utilisées :

- diène tricyclique **270** : 0.033 g, 0.14 mmol, 1.0 éq.

- PtO_2 : ~ 0.010 g.

Durée de réaction : 17 heures sous pression atmosphérique et à température ambiante.

Le brut réactionnel (0.032 g) est chromatographié sur colonne de silice (3 g de silice ; Et_2O de pétrole/ $AcOEt$: 100/0) permettant d'isoler un mélange non séparable du dérivé monohydrogéné **271** et du tricyclique **261** dans un rapport 4/1 (0.027 g, 81 %).



Alcène tricyclique **271** et dérivé tricyclique **261**

$C_{18}H_{24}$ et $C_{18}H_{26}$

MM = 240.39 et 242.41 $g \cdot mol^{-1}$

Huile incolore

Partie expérimentale III : Vers la synthèse totale de l'Hamigéran B

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

0.30	s	3H		Hj' ₁
0.75	d	3H	J = 6.2 Hz	Hp ₁ ou Hq ₁
0.80	s	3H		Hj'
0.85	d	3H	J = 7.0 Hz	Hp ou Hq
0.99	d	3H	J = 6.4 Hz	Hp ₁ ou Hq ₁
1.05	d	3H	J = 6.8 Hz	Hp ou Hq
1.30-1.90	m	15H		Hh et Hi et Hk et Hh ₁ et Hi ₁ et Hk ₁ et Hl ₁ et Ho ₁
2.25-2.70	m	7H		Hg et Hl et Ho et Hg ₁
3.05	t large	1H	J = 13.4 Hz	Hm ₁
3.64	d	1H	J = 10.8 Hz	Hn ₁
6.93-7.38	m	8H		Hb et Hc et Hd et He et Hb ₁ et Hc ₁ et Hd ₁ et He ₁

RMN ¹³C (125 MHz ; CDCl₃ ; ppm)

21.6	Cp ou Cq	48.0	Cj
21.8	Cp ou Cq	49.2	Cm ₁
23.0	Cp ₁ et Cq ₁	54.3	Cn ₁
23.7	Ch	124.9	Cc ₁
23.9	Cj' ₁	125.3	Cb ₁
24.3	Ch ₁	125.6	Cc
24.9	Cj'	126.3	Cb
27.7	Co	127.0	Ce ₁
27.9	Cl	128.6	Ce
29.8	Co ₁	129.0	Cd ₁
30.7	Cl ₁	129.6	Cd
36.0	Cg ₁ ou Ci ₁ ou Ck ₁	139.1	Cn
36.9	Cg ou Ci ou Ck	141.4	Ca
40.5	Cg ou Ci ou Ck	142.5	Cf
42.1	Cg ou Ci ou Ck	142.6	Ca ₁
43.3	Cg ₁ ou Ci ₁ ou Ck ₁	143.2	Cm
43.4	Cj ₁	144.0	Cf ₁
45.6	Cg ₁ ou Ci ₁ ou Ck ₁		

Bibliographie

- Abdali 1988** A. Abdali
"Fonctionnalisation de complexes polyéniques de fer-tricarbone : nouvelles voies d'accès aux diénones silylées, aux triènes gem-difonctionnalisés et aux époxydes"
Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, 1988.
- Alvarez 1997** S. G. Alvarez, M. T. Alvarez
Synthesis **1997**, 413.
- ApSimon 1983** J. ApSimon
The Total Synthesis of Natural Products vol 5
Wiley-Interscience, New-York, **1983**, 118.
- Aubke 1977** R. J. Batchelor, J. N. R. Ruddick, J. R. Sams, F. Aubke
Inorg. Chem. **1977**, 16, 1414.
- Baer 1939** E. Baer, H. O. L. Fischer
J. Biol. Chem. **1939**, 128, 463.
- Bailey 1958** P. S. Bailey
Chem. Rev. **1958**, 58, 925.
- Bailey 1961** P. S. Bailey, R. E. Erickson
Org. Synth. **1961**, 41, 41.
- Baran 2008** T. J. Maimone, A.-F. Voica, P. S. Baran
Ang. Chem. Int. Edit. **2008**, 47, 3054.
- Bellus 1988** D. Bellus, B. Ernst
Ang. Chem. Int. Edit. **1988**, 27, 797.
- Bissinger 1996** P. Bissinger
"Synthèses stéréocontrôlées de dérivés polyhydroxylés chiraux utilisant des complexes diéniques de fer-tricarbone"
Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, 1996.
- Bose 1962** A. K. Bose, J. F. Kistner, L. Farber
J. Org. Chem. **1962**, 27, 2925.
- Boyce 1959** C. B. C. Boyce, J. S. Whitehurst
J. Chem. Soc. **1959**, 2022.
- Briswalter 1991** C. Briswalter
"Complexes diéniques de fer-tricarbone : nouvelle méthode de dédoublement de complexes chiraux, fonctionnalisations et décomplexations appliquées à la synthèse organique"
Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, 1991.
- Carrié 1985** N. Knouzi, M. Vaultier, R. Carrié
Bull. Soc. Chim. Fr. **1985**, 5, 815.

Bibliographie

- Carrié 1987** S. Boulaajaj, T. Le Gall, M. Vaultier, R. Grée, L. Toupet, R. Carrié
Tetrahedron Lett. **1987**, 28, 1761.
- Caruthers 2004** W. Caruthers and I. Coldham
Modern Methods of Organic Synthesis
Cambridge : University Press, **2004** (4^e édition), 411.
- Castells 2008** E. Arnaiz, J. Blanco-Urgoiti, D. Abdi, G. Dominguez, J. P. Castells
J. Organomet. Chem. **2008**, 693, 2431.
- Chandrasekaran 1987** N. Chidambaram, S. Chandrasekaran
J. Org. Chem. **1987**, 52, 5048.
- Chen 2008** C.-L. Zou, X.-Y. Liu, F.-P. Wang, Q.-H. Chen
Chem. Pharm. Bull. **2008**, 56, 250.
- Clark 1980** J. H. Clark
Chem. Rev. **1980**, 80, 429.
- Clive 2003** a) D. L. J. Clive, J. Wang
Ang. Chem. Int. Edit. **2003**, 42, 3406.
b) D. L. J. Clive, J. Wang
Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 7731.
- Clive 2004** D. L. J. Clive, J. Wang
J. Org. Chem. **2004**, 69, 2773.
- Colson 1991** P. J. Colson
"Des acyl-1 et acyl-2 diènes fer-tricarbonyle aux complexes d'époxydes diéniques. Synthèse totale du (5S, 6S)-Leucotriènes LTA₄"
Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, **1991**.
- Corey 1973** E. J. Corey, G. Moinet
J. Am. Chem. Soc. **1973**, 95, 7185-7186
- Corey 1975** E. J. Corey, K. C. Nicolaou, R. D. Balanson, Y. Machida
Synthesis **1975**, 590.
- Corey 1976** E. J. Corey, J. L. Gras, P. Ulrich
Tetrahedron Lett. **1976**, 11, 809.
- Cornella 2002** I. Cornella, J. Pérez Sestelo, A. Mouriño, L. A. Sarandeses
J. Org. Chem. **2002**, 67, 4707.
- Crimmins 1992** M. T. Crimmins, C. M. Dudek, A. W.-H. Cheung
Tetrahedron Lett. **1992**, 33, 181.

Bibliographie

- Cron 1958** a) M. J. Cron, O. B. Fardig, D. L. Johnson, H. Schmitz, D. F. Whitehead, I. R. Hooper, R. U. Lemieux
J. Am. Chem. Soc. **1958**, *80*, 2342.
b) M. J. Cron, D. L. Evans, F. M. Palermiti, D. F. Whitehead, I. R. Hooper, P. Chu, R. U. Lemieux
J. Am. Chem. Soc. **1958**, *80*, 4741.
- Danishefsky 1981** S. Danishefsky, R. Zamboni, M. Kahn, S. J. Etheredge
J. Am. Chem. Soc. **1981**, *103*, 3460.
- Das 1972** B. C. Das, J. Defaye, K. Uchida
Carbohydr. Res. **1972**, *22*, 293.
- Devant 1984** M. Braun, R. Devant
Tetrahedron Lett. **1984**, *25*, 5031.
- Dolak 1980** a) L. A. Dolak, T. M. Castle, A. L. Laborde
J. Antibiot. **1980**, *33*, 690.
b) L. A. Dolak, T. M. Castle, A. Dietz, A. L. Laborde
J. Antibiot. **1980**, *33*, 900.
- Dowd 1991** P. Dowd, W. Zhang
J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 9875.
- Eames 2002** J. Eames, N. Weerasooriya, G. S. Coumbarides
Eur. J. Org. Chem. **2002**, 181.
- Emerson 1964** G. F. Emerson, J. E. Mahler, R. Kochhar, R. Pettit
J. Org. Chem. **1964**, *29*, 3620.
- Franck-Neumann 1983** M. Franck-Neumann, M. P. Heitz, D. Martina
Tetrahedron Lett. **1983**, *24*, 1615.
- Franck-Neumann 1990** M. Franck-Neumann, C. Briswalter, C. Chemla, D. Martina
Synlett **1990**, 637.
- Franck-Neumann 1991** M. Franck-Neumann, A. Abdali, P. J. Colson, M. Sedrati
Synlett **1991**, 331.
- Franck-Neumann 1992** M. Franck-Neumann, P. J. Colson, P. Geoffroy, K. M. Taba
Tetrahedron Lett. **1992**, *33*, 1903.
- Franck-Neumann 1997** a) M. Franck-Neumann, P. Bissinger, P. Geoffroy
Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 4469.
b) M. Franck-Neumann, P. Bissinger, P. Geoffroy
Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 4473.
c) M. Franck-Neumann, P. Bissinger, P. Geoffroy
Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 4477.

Bibliographie

- Franck-Neumann 2000** M. Franck-Neumann, L. Miesch, C. Gateau
Eur. J. Org. Chem. **2000**, 3693.
- Frost 2002** J. Guo, J. W. Frost
J. Am. Chem. Soc. **2002**, *124*, 10642.
- Fusetani 1987** N. Fusetani, D. Ejima, S. Matsunaga, K. Hashimoto, K. Itagazi, Y. Akagi, N. Taga, K. Suzuki
Experientia **1987**, *43*, 464.
- Gateau 1999** C. Gateau
"Synthèses de motifs polyfonctionnalisés chiraux de macrolides polyéniques antibiotiques du type de l'Amphotéricine B"
Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, **1999**.
- Ghosez 1971** L. Ghosez, R. Montaigne, A. Roussel, H. Vanlierde, P. Mallet
Tetrahedron **1971**, *27*, 615.
- Golding 1977** B. T. Golding, P. V. Ioannou
Synthesis **1977**, 423.
- Grob 1955** C. A. Grob
Helv. Chim. Acta **1955**, *38*, 594.
- Hajos 1990** Z. G. Hajos, D. R. Parrish
Org. Synth., Coll. Vol. VII **1990**, 363.
- Handelsman 1996** J. L. Milner, L. Silo-Suh, J. C. Lee, H. He, J. Clardy, J. Handelsman
Appl. Environ. Microbiol. **1996**, *62* (8), 3061.
- Harmata 2006** M. Harmata, P. Zheng, P. R. Schreiner, A. Navarro-Vazquez
Ang. Chem. Int. Edit. **2006**, *45*, 1966.
- Hase 1980** T. A. Hase, K. Salonen
Synth. Comm. **1980**, *10*, 221.
- Hashimoto 1987** I. Uchida, T. Ando, N. Fukami, K. Yoshida, M. Hashimoto, T. Tada, S. Koda, Y. Morimoto
J. Org. Chem. **1987**, *52*, 5292.
- Hashimoto 2005** S. Nakamura, H. Sato, Y. Hirata, N. Watanabe, S. Hashimoto
Tetrahedron **2005**, *61*, 11078.
- Hassner 1984** A. Hassner, R. Fibiger, D. Andisik
J. Org. Chem. **1984**, *49*, 4237.
- Heathcock 1991** C. H. Heathcock
Comp. Org. Syn., Pergamon, Oxford **1991**, 133.

Bibliographie

- Henne 1943** A. L. Henne, W. L. Perilstein
J. Am. Chem. Soc. **1943**, *65*, 2183.
- Hertel 1991** L. W. Hertel, C. S. Grossman, J. S. Kroin
Synth. Comm. **1991**, *21(2)*, 151.
- Hirao 1983** M. Yamaguchi, I. Hirao
Tetrahedron Lett. **1983**, *24*, 4, 391.
- Holmes 1963** J. D. Holmes, R. Pettit
J. Am. Chem. Soc. **1963**, *85*, 2531.
- Iadonisi 1999** M. Adinolfi, G. Barone, L. Guariniello, A. Iadonisi
Tetrahedron Lett. **1999**, *40*, 8439.
- Inoue 1984** M. Ouchi, Y. Inoue, T. Kanzaki, T. Hakushi
J. Org. Chem. **1984**, *49*, 1408.
- Iwai 1977** Y. Iwai, H. Tanka, R. Ōiwa, S. Shimizu, S. Ōmura
Biochimica. et Biophysica. Acta. **1977**, *498*, 223.
- Iwata 1996** C. Iwata, Y. Takemoto
Chem. Comm. **1996**, 2497.
- Jasicka-Misiak 2004** I. Jasicka-Misiak, J. Lipok, E. M. Nowakowska, P. P. Wiczorek, P. Mlynarz, P. Kafarski
Z. Naturforsch. **2004**, *59c*, 791.
- Jones 1972** G. Jones, R. A. Raphael, W. Wright
J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1972**, 609.
- Jurczak 1987** J. Jurczak, T. Bauer, M. Chmielewski
Carbohydr. Res. **1987**, *164*, 493.
- Katoh 2007** T. Katoh, T. Akagi, C. Noguchi, M. Node, R. Tanaka, M. Nishizawa (née Iwamoto), H. Ohtsu, N. Suzuki, K. Saito
Bioorg. Med. Chem. **2007**, *15*, 2736.
- Kern 1985** J. M. Kern, D. Martina, M. P. Heitz
Tetrahedron Lett. **1985**, *26*, 737-740
- Klein 2005** A. Klein
"Synthèse d'allènes électrophyles polyfonctionnalisés en série racémique et en série optiquement active. Vers la synthèse de produits naturels bioactifs appartenant à la famille des iphionanes"
Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, **2005**.
- Knowles 1960** W. S. Knowles, Q. E. Thompson
J. Org. Chem. **1960**, *25*, 1031.

Bibliographie

- Koch 1970** K. F. Koch, J. A. Rhoades
Antimicrob. Ag. Chemother. **1970**, 309.
- Krapcho 1967** A. P. Krapcho, G. A. Glynn, B. J. Grenon
Tetrahedron Lett. **1967**, 8, 215.
- Kueny-Stotz 2008** M. Kueny-Stotz
"Contribution à la chimie des flavanoïdes : élaboration de squelettes flavylum sophistiqués – Nouvelle voie d'accès aux flavan-3-ols et aux proanthocyanidines"
Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, **2008**.
- Kurth 2000** E. J. Kantorowski, M. J. Kurth
Tetrahedron **2000**, 56, 4317.
- Lange 1994** G. L. Lange, G. Gottardo
Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 8513.
- Lee 1997** N. A. Noureldin, D. Zhao, D. G. Lee
J. Org. Chem. **1997**, 62, 8767.
- Leraux 1968** Y. Leraux, P. Chaquin
Ann. Chim. **1968**, 3, 133.
- Letsinger 1975** W. S. Mungall, G. L. Greene, G. A. Heavner, R. L. Letsinger
J. Org. Chem. **1975**, 40, 1659.
- Li 2004** J. J. Li et coll.
Contemporary Drug Synthesis
Wiley-Interscience, New-York, **2004**, 118.
- Lieber 1957** E. Lieber, T. S. Chao, C. N. R. Rao
J. Org. Chem. **1957**, 22, 238.
- Lillya 1970** N. A. Clinton, C. P. Lillya
J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 3058.
- Loupy 2006** A. Loupy
Microwaves in Organic Synthesis, volume 1
Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (Allemagne), **2006**.
- Lovely 2007** C. E. Madu, C. J. Lovely
Org. Lett. **2007**, 9 (23), 4697.
- Mahrwald 2004** R. Mahrwald
Modern Aldol Reactions, volumes 1 et 2
Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (Allemagne), **2004**, 1218.

Bibliographie

- Manuel 1960** T. A. Manuel, F. G. A. Stone
J. Am. Chem. Soc. **1960**, 82, 366.
- March 2001** M. B. Smith, J. March
Advanced Organic Chemistry
Wiley-Interscience, New-York, **2001** (5^e édition), 1218.
- de Mayo 1969** B. D. Challand, H. Hikino, G. Kornis, G. Lange, P. J. de Mayo
J. Org. Chem. **1969**, 34, 794.
- Mestres 2004** R. Mestres
Green Chemistry **2004**, 12, 583.
- Meyers 1993** L. Snyder, A. I. Meyers
J. Org. Chem. **1993**, 58, 7507.
- Meyers 1995** D. A. Sandham, A. I. Meyers
J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1995**, 2511.
- Miesch 2001** F. Wendling, M. Miesch
Org. Lett. **2001**, 3, 2689.
- Miesch 2005** A. J. Mota, A. Klein, F. Wendling, A. Dedieu, M. Miesch
Eur. J. Org. Chem. **2005**, 4346.
- Milewski 2001** A. M. Janiak, S. Milewski
Medical Mycology **2001**, 39, 401.
- Mislin 1998** G. Mislin
"Agrandissement de cycles par l'intermédiaire de cyclobutènes électrophiles"
Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, **1998**.
- Mukaiyama 1973** T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno
Chem. Lett. **1973**, 1011.
- Mukaiyama 1974** T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka
J. Am. Chem. Soc. **1974**, 96, 7503.
- Mukaiyama 1982** a) T. Mukaiyama
Org. React. **1982**, 28, 203.
b) T. Mukaiyama, R. W. Stevens, N. Iwasawa
Chem. Lett. **1982**, 353.
c) N. Iwasawa, T. Mukaiyama
Chem. Lett. **1982**, 1441.
- Mukaiyama 1983** a) T. Mukaiyama
Org. Reactions **1983**, 28, 203.
b) T. Mukaiyama
Pure & Appl. Chem **1983**, 55, 1749.

Bibliographie

- Mukaiyama 1990** T. Mukaiyama, S. Kobayashi, H. Ushiro, I. Shiina
Chem. Lett. **1990**, 129.
- Mukaiyama 1996** T. Mukaiyama
Aldrichimica Acta **1996**, 29, 59.
- Mukherjee 2000** P. D. Gupta, A. Pal, A. Roy, D. Mukherjee
Tetrahedron Lett. **2000**, 41, 7563.
- Nicolaou 1981** K. C. Nicolaou, R. L. Magolda
J. Org. Chem. **1981**, 46, 1506.
- Nicolaou 2001** K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, J. Tae
Ang. Chem. Int. Edit. **2001**, 40, 3679.
- Nicolaou 2004** K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, J. Tae
J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126, 613.
- Nishiyama 1982** K. Nishiyama, H. Karigomi
Chem. Lett. **1982**, 1477.
- Oehlschlager 1995** M. W. Hutzinger, A. C. Oehlschlager
J. Org. Chem. **1995**, 60, 4595.
- Ohmori 2004** K. Ohmori, K. Hatakeyama, H. Ohru, K. Suzuki
Tetrahedron **2004**, 60, 1365.
- Oppolzer 1980** W. Oppolzer, R. D. Wylie
Helv. Chim. Acta **1980**, 63, 1198.
- Pacak 1975** T. Trnka, M. Cerny, M. Budesinsky, J. Pacak
Collection Czechoslov. Chem. Commun. **1975**, 40, 3038.
- Pappas 1966** J. J. Pappas, W. P. Keaveney, E. Gancher, M. Berger
Tetrahedron Lett. **1966**, 7, 4273.
- Patel 2002** R. Gopinath, Sk. Jiaul Haque, B. K. Patel
J. Org. Chem. **2002**, 67, 5842.
- Paterson 1988** I. Paterson
Chem. Ind. **1988**, 12, 390.
- Peat 1938** S. Peat, L. F. Wiggins
J. Chem. Soc. **1938**, 1810.
- Plieninger 1956** H. Plieninger, T. Suehiro
Chem. Ber. **1956**, 2789.

Bibliographie

- Rebek 1984** J. Rebek Jr., S. H. Shaber, Y. K. Shue, J. C. Gehret, S. Zimmerman
J. Org. Chem. **1984**, *49*, 5164.
- Reed 2007** T. Hudlicky, J. W. Reed
The Ways of Synthesis : Evolution of Design and Methods for Natural Products
Wiley-VCH , Weinheim (Allemagne), **2007**, 277.
- Reetz 1992** M. T. Reetz, B. Raguse, C. F. Marth, H. M. Hügel, T. Bach, D. N. A. Fox
Tetrahedron **1992**, *48*, 5731.
- Reeves 1976** W. P. Reeves, M. L. Bahr
Synthesis **1976**, 823.
- Remers 1986** B. S. Iyengar, V. Kumar, T. P. Wunz, W. A. Remers
J. Med. Chem. **1986**, *29*, 611.
- Roy 1992** F. D. Tropper, F. O. Andersson, S. Braun, R. Roy
Synthesis **1992**, 618.
- Saito 1989** S. Saito, H. Nakajima, M. Inaba, T. Moriwake
Tetrahedron Lett. **1989**, *30*, 837.
- Schore 1987** V. Sampath, E. C. Lund, M. J. Knudsen, M. M. Olmstead, N. E. Schore
J. Org. Chem. **1987**, *52*, 3595.
- Shvo 1974** Y. Shvo, E. Hazum
J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1974**, 336.
- Silva Jr. 2007** S. A. P. Quintiliano, L. F. Silva Jr.
J. Braz. Chem. Soc. **2007**, *18*, 1281.
- Smith 1992** K. Smith
Ed. Solid Supports and Catalysts in Organic Synthesis
Ellis Horwood and PTR Prentice Hall, New York, **1992**.
- Soufiaoui 2001** K. Bougrin, A. Loupy, A. Petit, B. Daou, M. Soufiaoui
Tetrahedron **2001**, *57*, 163.
- Stevens 1965** H. C. Stevens, D. A. Reich, D. R. Brandt, K. R. Fountain, E. J. Gaughan
J. Org. Chem. **1965**, *30*, 5257.
- Stork 1973** G. Stork, B. Ganem
J. Am. Chem. Soc. **1973**, *95*, 6152.

Bibliographie

- Stork 1974** G. Stork, M. E. Jung
J. Am. Chem. Soc. **1974**, *96*, 3682.
- Taylor 1999** J. P. Ragot, C. Steeneck, M.-L. Alcaraz, R. J. K. Taylor
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1999**, 1073.
- Terashima 1989** Y. Ito, Y. Kobayashi, T. Kawabata, M. Takase, S. Terashima
Tetrahedron **1989**, *45*, 5767.
- Thompson 1975** B. F. G. Johnson, J. Lewis, D. J. Thompson, D. Heil
J. Chem. Soc., Dalton. Trans. **1975**, 567.
- Thompson 1976** D. J. Thompson
J. Organomet. Chem. **1976**, *108*, 381.
- Tietze 1980** L. F. Tietze, U. Reichert
Ang. Chem. Int. Edit. Engl. **1980**, *19*, 830.
- Trost 1999** B. M. Trost, G. M. Schroeder
J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 6759.
- Trost 2004** B. M. Trost, C. Pissot-Soldermann, I. Chen, G. M. Schroeder
J. Am. Chem. Soc. **2004**, *126*, 4480.
- Trost 2005** B. M. Trost, G. M. Schroeder
Chem. Eur. J. **2005**, *11*, 174.
- Tsai 2006** H.-C. Hsu, W.-C. Yang, W.-J. Tsai, C.-C. Chen, H.-Y. Huang, Y.-C. Tsai
Biochem. and Biophys. Res. Comm. **2006**, *345*, 1033.
- Turner 1952** R. B. Turner, V. R. Mattox, W. F. McGuckin, E. C. Kendall
J. Am. Chem. Soc. **1952**, *74*, 5814.
- Umezawa 1957** T. Takeuchi, T. Hikiji, K. Nitts, S. Yamazaki, S. Abe, H. Takayama, H. Umezawa
J. Antibiot. **1957**, *A10*, 107.
- Umezawa 1967** S. Umezawa, K. Umino, S. Shibahara, S. Omoto
a) *J. Antibiot.* **1967**, *A20*, 355.
b) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2419.
- Wade 2005** L. G. Wade
Organic Chemistry
Upper Saddle River, New-Jersey : Prentice Hall, **2005** (6^e édition), 1056.
- Weiler 1992** L. Lermer, E. G. Neeland, J. P. Ounsworth, R. J. Sims, S. A. Tischler, L. Weiler
Can. J. Chem. **1992**, *70*, 1427.

Bibliographie

- Wellington 2000** K. D. Wellington, R. C. Cambie, P. S. Rutledge, P. R. Bergquist
J. Nat. Prod. **2000**, *63*, 79.
- Wendling 2001** F. Wendling
"Vers la synthèse de produits naturels par de nouvelles réactions inter- et intramoléculaires d'acétyléniques électrophiles"
Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, **2001**.
- Willis 2007** A. C. F. Cruz, N. D. Miller, M. C. Willis
Org. Lett. **2007**, *9*, *21*, 4391.
- Wright 2005** J. B. Sperry, D. L. Wright
Tetrahedron Lett. **2005**, *46*, 411.
- Wurtz 1872** C. A. Wurtz
a) *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, *17*, 436.
b) *J. Prakt. Chemie* **1872**, *5* (1), 457.
c) *Comptes Rendus* **1872**, *74*, 1361.
- Zhu 2001** S.-L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, X.-Z. Zhu
Org. Lett. **2001**, *3*, 149.
- Zwierzak 1987** A. Koziara, K. Osowska-Pacewicka, S. Zawadzki, A. Zwierzak
J. Am. Chem. Soc. **1987**, *109*, 7151.

Résumé

Le travail décrit dans ce mémoire concerne la synthèse d'un aminosucre énantiomériquement pur au moyen de complexes diéniques de fer-tricarbonyle. L'étape clé de la synthèse est la réaction d'aldolisation entre l'énolate d'étain divalent dérivant de l' α -aminodiénone complexée et le D-glycéraldéhyde multiprotégé. Cette réaction permet en effet de mettre en place, en une étape, trois centres asymétriques sur les quatre présents dans l'aminosucre naturel. La réduction stéréosélective du cétole formé contrôlée par le motif organométallique suivie d'une ozonolyse réductrice conduit à la Kanosamine multiprotégée.

Dans la deuxième partie de ce travail, une nouvelle stratégie de synthèse vers des systèmes hydroazuléniques a été envisagée. Une réaction d'aldolisation entre une bicyclo[3.2.0]heptanone racémique et le lactaldéhyde énantiopur conduit au cétole correspondant avec une totale diastéréosélectivité. Après obtention de la dicétone-1,4 correspondante, une méthanolyse fournit un intermédiaire tricyclique précurseur direct du système bicyclo[5.3.0]décanique fonctionnalisé voulu. En effet, une fragmentation de Grob devrait permettre d'achever la synthèse en vue de l'obtention du système hydroazulénique.

Dans la dernière partie de ce travail, une nouvelle réaction d'aldolisation alkynylogue intramoléculaire de type Mukaiyama au départ de 2-méthyltétralone est développée. L'allène polyfonctionnalisé obtenu à l'issue de cette réaction conduit, après traitement acide à l'aide de HBF_4 , décarboxylation et réaction de Wittig, à un diène tricyclique précurseur potentiel de l'Hamigéran B. Finalement, une hydrogénation stéréosélective suivie d'une oxydation et d'une déméthylation conduit à l'Hamigéran B, un antiviral puissant contre le virus de l'herpès et de la poliomyélite avec une faible cytotoxicité.

Discipline : Chimie Organique

Mots-clés : Kanosamine ; complexes de fer-tricarbonyle ; aldolisation ; N-BOC α -aminodiénone ; D-glycéraldéhyde ; systèmes bicyclo[3.2.0]heptanones ; systèmes hydroazuléniques ; Hamigéran B ; ω -cétoesters acétyléniques ; fluorure de tétra-*n*-butylammonium ; aldolisation alkynylogue de Mukaiyama.

Intitulé du Laboratoire : Laboratoire de Chimie Organique Synthétique
Institut de Chimie de Strasbourg (UMR 7177)
1, rue Blaise Pascal
67008 Strasbourg Cedex

Abstract

In the first part of this work, a stereoselective synthesis of enantiopure multiprotected Kanosamine was achieved. Starting from readily available α -aminodienone (tricarbonyl)iron complex, an aldol reaction between the divalent tin enol ether of the latter and multiprotected D-glyceraldehyde allowed the introduction of three of the four stereogenic centers present in the desired aminosugar. Stereoselective reduction of the formed ketol, protection of the hydroxyl groups, decomplexation followed by reductive ozonolysis of the diene afforded the required multiprotected enantiopure Kanosamine.

In the second part of this work a new route to hydroazulenic systems was investigated. Aldolisation reaction between racemic bicyclo[3.2.0]heptanones and enantiomerically protected lactaldehyde afforded the corresponding ketol with total diastereoselectivity. After the synthesis of the corresponding 1,4-diketone, methanolysis of the latter generated a tricyclic polyfunctionalized alcohol. For the moment, our method was unsuccessful to proceed to bicyclic[5.3.0]decanic systems. Nevertheless, the synthesized tricyclic alcohol is close to the target molecule and, after Grob Fragmentation should enable the access to enantiopure hydroazulens.

In the last part of this work polyfunctionalized 2-methyltetralone led to a fused tricyclic allenolate by an intramolecular alkynylogous Mukaiyama aldol type reaction promoted by TBSOTf/ NEt_3 double activation, the key intermediate being a silylalkynylketene acetal. Acidic treatment of the resulting allenolate with HBF_4 , decarboxylation and Wittig reaction afforded a tricyclic diene which, after hydrogenation, oxidation and deprotection led to Hamigeran B, a natural marine product which exhibit inhibitory activities against polio and herpes viruses with slight cytotoxicity.