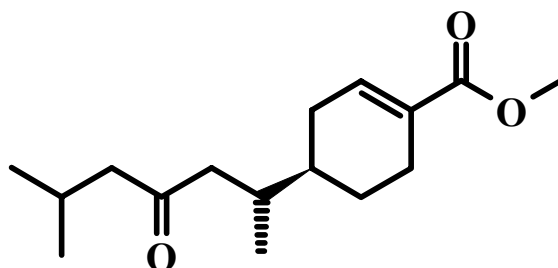


Université de Neuchâtel
Faculté des Sciences

Etude et développement du processus tandem réaction de Diels-Alder/réarrangement de Ireland-Claisen: Application à la synthèse de la Juvabione



Thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel pour l'obtention du
grade de docteur ès Sciences
par

Nicolas Soldermann

Ingénieur chimiste diplômé de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse

Juin 2002

IMPRIMATUR POUR LA THESE

**Etude et développement du processus tandem
réaction de Diels-Alder/réarrangement de Ireland-
Claisen: application à la synthèse de la juvabione**

de M. Nicolas Soldermann

UNIVERSITE DE NEUCHATEL

FACULTE DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de
Neuchâtel sur le rapport des membres du jury,

MM. R. Neier (directeur de thèse), T. Ward
et M. Ciufolini (Lyon F)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 6 juin 2002

Le doyen:



F. Zwahlen

Ce travail a été effectué d'octobre 1998 à avril 2002 à l'institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, sous la direction du Professeur Reinhard Neier. Je tiens à le remercier pour m'avoir offert l'opportunité de travailler au sein de son groupe de recherche, sur un projet scientifique intéressant et très stimulant. Merci pour la confiance qu'il m'a accordé pour mener à bien ce projet.

J'adresse mes sincères remerciements au Professeur Marco A. Ciufolini et au Professeur Thomas R. Ward qui ont pris part à mon jury de thèse, qui ont lu et corrigé mon manuscrit.

Je remercie également le groupe de cristallographie aux rayons X du Professeur Helen Stoeckli-Evans pour les nombreuses structures élucidées ainsi que pour leur gentillesse et leur disponibilité.

Je remercie le Groupe du Professeur Kendall N. Houk de l'Université de Californie, Los Angeles, pour avoir effectué les calculs théoriques sur les différents états de transition lors du réarrangement de Ireland-Claisen sur des systèmes allyles esters cycliques.

Je remercie particulièrement les personnes qui se sont impliquées dans la réalisation de ce travail de synthèse : Michael Gressly, laborant de 3^{ème} année ; les étudiants de 4^{ème} année Olivier Vallat et Julie Lenoble et les deux diplômants Luc Alexis Leuthold et Valentina Aureggi.

Je remercie également mes collègues de laboratoire : les Dr. Carole Soldermann, Dr. Frédéric Stauffer, Dr. Klaus Neuschütz, Dr. Jörg Velker, Dr. Jean-Philippe Roblin, Yann Berger, Olivier Vallat, Sébastien Lanaspèze, Dr. Laurent Ingrassia, ainsi que mes collègues du groupe Neier : Dr. André Chaperon, Dr. Thomas Engeloch, Dr. Caroline Engeloch-Jarret, Dr. Elena Cires, Dr. Christiane Bobillier, Dr. Alain Greppi, Dr. Olivier Siri, Dr. Jean-Mary Simone, Dr. Anne Bourry, Dr. Eleonora Zizzari, Valéria Botomei, Jean-Philippe Faurite, Michael Schmid.

Mes remerciements s'adressent également aux services analytiques qui font que la synthèse organique peut se faire : le service de spectrométrie de masse, Dr. Christine Poliart-Dubin, Dr. Armelle Michel, Nicolas Mottier ; le service de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, Dr. Saturnin Claude, Heinz Bursian ; le service de masse haute résolution de l'Université de Fribourg, Fredy Nydegger et l'HES de Fribourg pour les analyses élémentaires.

Merci enfin au Professeur Thomas R. Ward et en particulier à Jérôme Collot pour avoir mis à disposition la chromatographie en phase gazeuse.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble des personnes qui permettent par leur travail de faire vivre scientifiquement, administrativement et humainement l'institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel.

Ce travail a été soutenu financièrement par l'Etat de Neuchâtel et par le Fonds national Suisse de la Recherche Scientifique.

Enfin, je remercie tout particulièrement Klaus et Sonja Neuschütz, Frédéric Stauffer, Christian Ragot, Armelle et Olivier Vallat pour leur amitié et pour leur présence.

Merci à ma famille pour son soutien et son écoute et en particulier mes parents Jacqueline et Gérard, à mon grand père Xavier, mes beaux-parents Gérard et Babette ainsi que Tiana, Alexandre, Aurélien, Nathalie, Catherine, Vincent et Théo.

Finalement, je remercie du fond du cœur ma femme, Carole, pour son Amour, pour son soutien et sa présence.

A Carole,
A mes parents,
A mon grand père Xavier,

Abréviations

$[\alpha]_D^{25}$	Angle de rotation optique à 25°C pour la raie 589 nm du sodium
Bn	Benzyl
calc.	Calculé
CCM	Chromatographie sur couche mince
CD	Dichroïsme circulaire
CoA	Coenzyme A
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
de	Excès diastéréoisomérique
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer</i>
Diast. ou dia.	Diastéréoisomère
dist.	Distillé
Eb	Point d'ébullition
ee	Excès énantiomérique
EI	<i>Electronic impact</i>
éq.	Equivalent
ESI	<i>Electrospray Ionisation</i>
ET [‡]	Etat de transition
FID	<i>Flame Ionisation Detector</i>
Fr.	Fraction
FT	<i>Fourier Transformation</i>
HETCOR	<i>Heteronuclear Correlation spectroscopy</i>
HR-MS	<i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>
IR	Infrarouge
liq.	Liquide
litt.	Littérature
LR/SR	<i>Long Range/Short Range</i>
mes.	Mesuré
MS	Spectrométrie de masse
n _D	Indice de réfraction
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
ORD	Dispersion rotatoire optique
p	Pression
Pf	Point de fusion
ppm	Parties par million
(rac.)	Mélange racémique (±)
R _f	Facteur de rétention
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayons X
sat.	Solution aqueuse saturée
T.A	Température ambiante
<i>tert</i> -Bu ou ^t Bu ou tBu	<i>Tert</i> -butyle
Therm.	Thermique
T _{inject}	Température d'injection

Les abréviations des réactifs chimiques sont celles qui sont habituellement utilisés en chimie organique et décrite par *Daub et al* [1].

1	Résumé	1
1.1	Résumé.....	1
1.2	Summary	4
2	Introduction	6
2.1	Introduction générale : à la quête de la synthèse idéale.....	6
2.2	Les réactions tandem appliquées à la synthèse de produits naturels.....	9
2.3	Réactions tandem combinant une réaction de Diels-Alder et un réarrangement sigmatropique décrites dans la littérature.....	12
2.4	Réactions tandem développées dans le groupe du Prof. R. Neier.....	15
3	La Juvabione, un sesquiterpénoïde	18
3.1	Les terpènes et terpénoïdes [57].....	18
3.2	Les sesquiterpènes.....	19
3.3	Détermination de la configuration relative et absolue de la Juvabione	21
3.4	Descriptions des synthèses	23
4	But du travail.....	35
5	Synthèses des esters de (<i>E</i>)-butadiényles	41
5.1	Synthèses classiques des esters de (<i>E</i>)-butadiényles décrites dans la littérature	41
5.2	Synthèses des esters de (<i>E</i>)-butadiényles.....	44
6	Synthèses des butadiényles cétènes acétals	52
6.1	Introduction.....	52
6.2	Elaboration d'une synthèse stéréosélective des énolates d'esters.....	55
6.3	Essais préliminaires.....	56
6.4	Synthèses stéréosélectives des <i>O</i> -(<i>E</i>)-1,3-butadiényle- <i>O</i> -(<i>Z</i>)-silyls cétènes acétals.....	58
7	Processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement de Ireland-Claisen à partir des <i>O</i>-butadiényle-<i>O</i>-silyls cétènes acétals.....	64

7.1	La réaction de Diels-Alder	64
7.2	Le réarrangement sigmatropique [3,3] de type Claisen	67
7.3	Processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement de Ireland-Claisen à partir des <i>O</i> -((<i>E</i>)-buta-1,3-diène-1-yl)- <i>O</i> -trialkyl-silyls cétènes acétals	70
8	Etude mécanistique et théorique du réarrangement de Ireland-Claisen: étude du réarrangement sur le (<i>cis</i>) et (<i>trans</i>)-carvylpropionate	90
8.1	Introduction	90
8.2	Etude du réarrangement de Ireland-Claisen sur le (<i>cis</i>) et le (<i>trans</i>)-carvylpropionate ..	96
8.3	'Mini-revue' des sélectivités pour le réarrangement de Ireland-Claisen de systèmes cycliques décrits dans la littérature	106
8.4	Etude par calculs théoriques sur les origines de la préférence bateau ou chaise des états de transition lors du réarrangement de Claisen	112
9	Application du processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement de Ireland-Claisen à la synthèse de la (\pm)-Juvabione	119
9.1	Introduction	119
9.2	Application directe du nouveau processus tandem à la synthèse de la (\pm)-Juvabione et de la (\pm)-Epijuvabione	119
9.3	Synthèse diastérotélective de la (\pm)-Juvabione (50) utilisant une iodolactone comme intermédiaire clé	133
9.4	Conclusion	140
10	Etude d'un processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement de Ireland-Claisen asymétrique: vers une synthèse énantiosélective de la (+)-Juvabione	141
10.1	Introduction	141
10.2	Etude d'une réaction de Diels-Alder asymétrique	143
10.3	Première voie possible pour une synthèse énantiosélective de la (+)-Juvabione: Diels-Alder thermique avec un acrylate chiral et résolution par iodolactonisation	168
10.4	Deuxième voie possible pour une synthèse asymétrique de la (+)-Juvabione: application de la méthylation asymétrique de Evans	170
10.5	Troisième voie possible pour une synthèse énantiosélective de la (+)-Juvabione : double résolution par iodolactonisation et par l'aide d'un auxiliaire chiral	174

11	Conclusion et perspectives.....	177
11.1	Conclusions.....	177
11.2	Perspectives.....	179
12	Partie expérimentale: généralités	183
12.1	Méthodes analytiques et appareils	183
12.2	Solvants.....	186
12.3	Produits chimiques.....	187
13	Partie expérimentale: synthèses.....	191
13.1	Synthèses stéréosélectives des esters de (<i>E</i>)-1-buta-1,3-diènyle	191
13.2	Synthèses stéréosélectives des <i>O</i> -((<i>E</i>)-1-buta-1,3-dièn-1-yl)- <i>O</i> -trialkylsilyls cétènes acétals.....	209
13.3	Réactions tandem diastéréosélectives avec les <i>O</i> -butadiényl- <i>O</i> -silyls cétènes acétals et un diénophile cyclique: le <i>N</i> -phénylmaléïmide.....	217
13.4	Réactions tandem avec un diénophile acyclique: le diéthyle fumarate.....	223
13.5	Etude du réarrangement de Ireland-Claisen sur deux composés modèles	230
13.6	Synthèse non sélective de la (rac.)-Juvabione et de la (rac.)-Epijuvabione.....	247
13.7	Synthèse du diazométhane	256
13.8	Idolactonisation des acides issus de la réaction tandem: détermination des configurations relatives	257
13.9	Synthèses des auxiliaires chiraux.....	265
13.10	Etude d'une réaction tandem asymétrique.....	272
13.11	Synthèse diastéréosélective de la (±)-Juvabione.....	290
13.12	Etude d'une synthèse énantiosélective de la (+)-Juvabione	297
13.13	Etude d'une réaction <i>hétéro</i> -Diels-Alder entre l'acétate de (<i>E</i>)-buta-1,3-dièn-1-yle ou le 3-(triméthyl-silanyloxy)-(<i>E</i>)-buta-1,3-diènyle et des esters de glyoxalate	315
14	Annexe	323
14.1	Etude de l'halogénéation de noyaux indoliques en vue de son application dans une réaction de Heck intramoléculaire: vers une nouvelle voie de synthèse du squelette <i>Iboga</i>	323
14.2	Synthèse du composé A17 modèle précurseur de la cyclisation intramoléculaire de Heck	327

Table des matières

14.3	Essais de cyclisation intermoléculaire par réaction de Heck	328
14.4	Synthèses.....	330
15	Références bibliographiques	345

1 Résumé

1.1 Résumé

La longueur d'une synthèse est déterminée par l'augmentation de la complexité structurale apportée par chaque opération synthétique. Combiner plusieurs transformations chimiques en une seule réaction dite 'one pot', s'est révélé être une des meilleures stratégies pour réduire le nombre de pas de synthèse et augmenter l'efficacité du schéma synthétique [2].

Un des sujets d'intérêts de notre groupe est de développer de nouveaux processus tandem avec la séquence cycloaddition de Diels-Alder suivie d'un réarrangement sigmatropique [3,3]. Une telle réaction présentant la séquence réaction de Diels-Alder/ réarrangement sigmatropique [3,3] de Ireland-Claisen a été développée à partir de *O*-butadiényle-*O*-silyls cétènes acétals **89** (Schéma 1) [3].

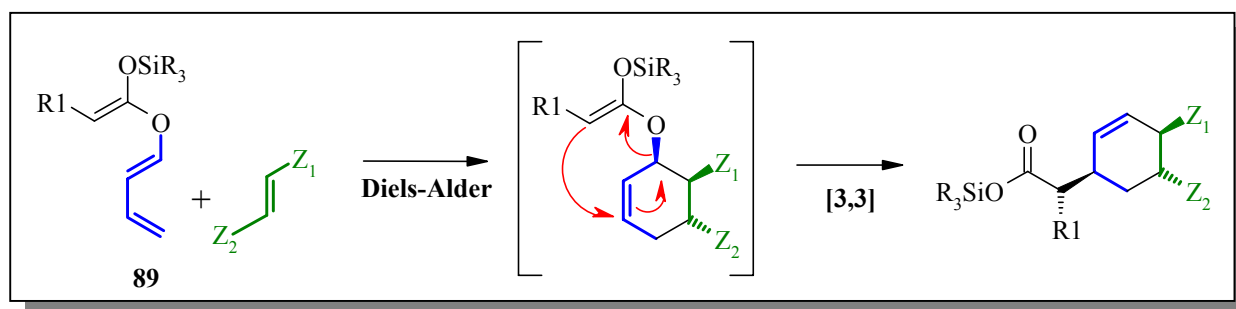


Schéma 1: processus tandem réaction de Diels-Alder/réarrangement de Ireland-Claisen

Ce procédé consiste en une suite de deux réactions hautement sélectives: une réaction de cycloaddition de type Diels-Alder suivie d'un réarrangement [3,3] sigmatropique de type Ireland-Claisen et permet, en une étape, la formation de trois liaisons carbone-carbone et l'introduction de quatre centres de chiralité dont un centre exocyclique.

Le but de ce travail a été d'étudier et développer ce nouveau processus tandem afin de l'appliquer à la synthèse totale du produit naturel, la Juvabione, composé présentant une activité inhibitrice de l'hormone de jeunesse chez les insectes, lui conférant ainsi des propriétés insecticides puissantes.

Ce travail s'est organisé autour de trois grands axes de recherche.

- Le premier a été de développer des synthèses efficaces, versatiles, stéréosélectives et faiblement toxiques des esters de (*E*)-butadiényle **88** et des (*Z*)-silyls cétènes acétals **89** correspondants (Schéma 2). Ces derniers ont ensuite été engagés avec différents diénophiles dans le processus tandem afin d'estimer leur réactivité et d'étudier l'influence des substituants sur la sélectivité.

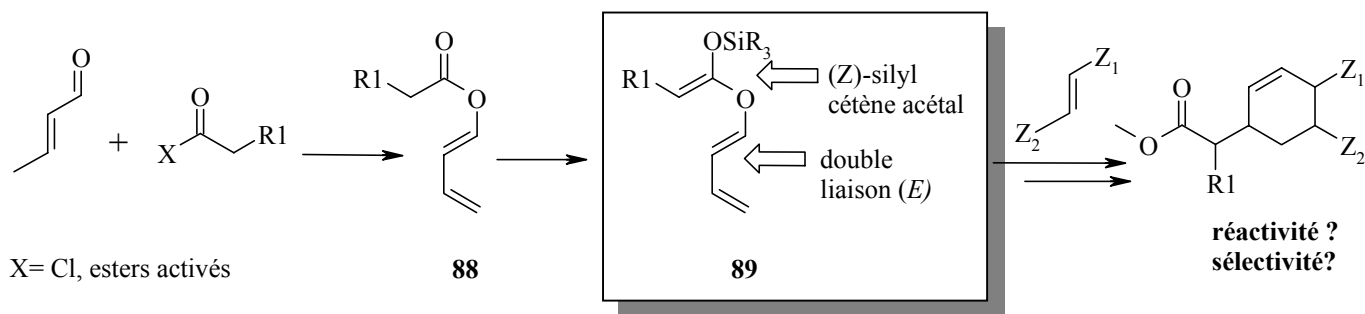


Schéma 2: synthèses stéréosélectives des O-(E)-butadiényle-O-(Z)-silyls cétènes acétals 89

- Le deuxième a été l'étude mécanistique du processus tandem lui-même (Schéma 3). Cette étude a été effectuée en collaboration avec le groupe de chimie théorique du Prof. *K.N. Houk* de l'Université de Californie, Los Angeles. Elle a apporté des réponses cruciales sur le mécanisme des réarrangements de type Ireland-Claisen, notamment pourquoi l'état de transition bateau est, dans certains cas, préféré à l'état de transition chaise couramment observé [4].

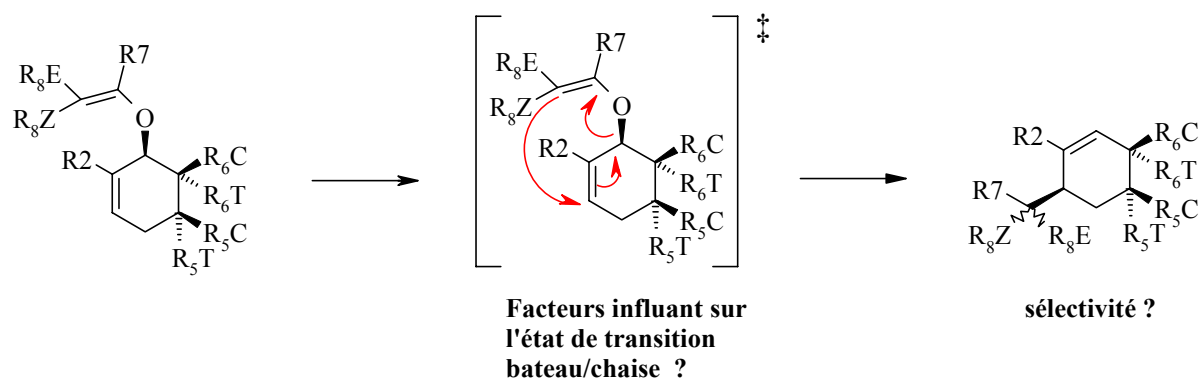


Schéma 3: étude mécanistique du réarrangement de Ireland-Claisen

- Finalement, le troisième a été le développement synthétique et l'application du processus tandem à la synthèse totale de (+)-Juvabione **50**. Pour cela, une première synthèse non sélective de la (rac.)-Juvabione **50** et de la (rac.)-Epijuvabione **51** a été développée [5] comme preuve de l'applicabilité du concept (Schéma 4). Puis, une synthèse diastéréosélective de la (±)-Juvabione **50** a été effectuée et finalement une voie d'accès pour une version énantiosélective de la (-) ou de la (+)-Juvabione **50** a été explorée.

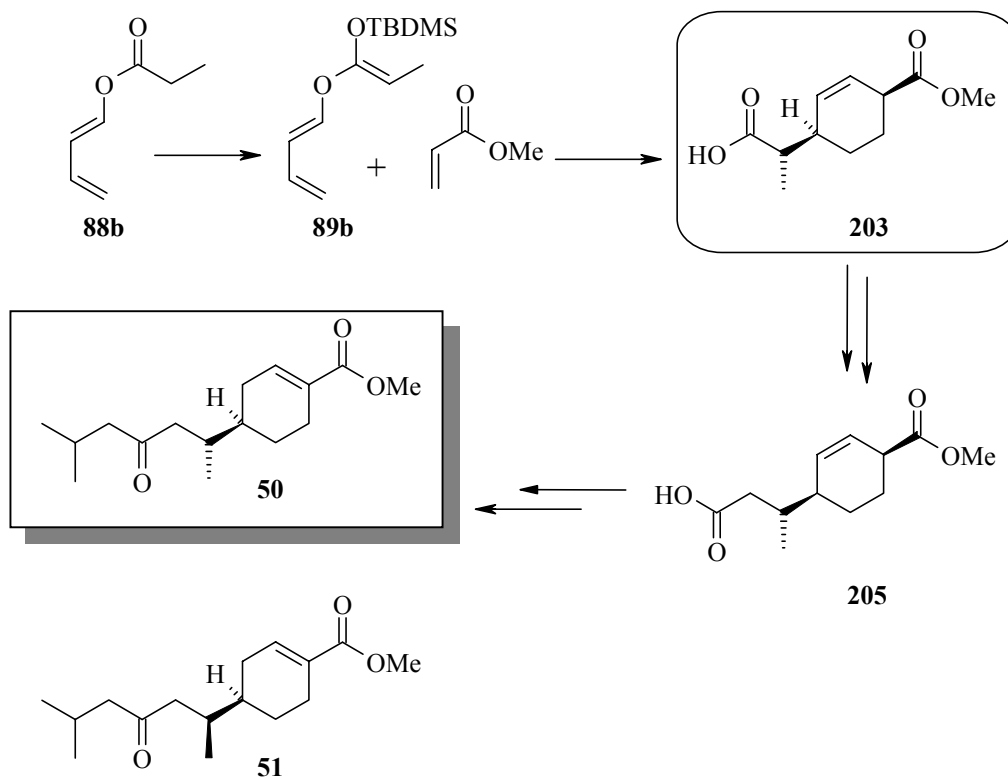
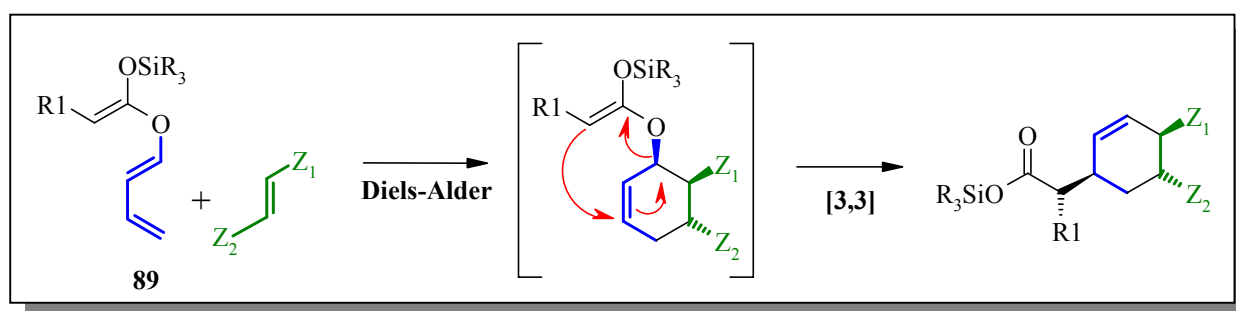


Schéma 4: synthèse de la Juvabione **50** et de l'Epijuvabione **51**

1.2 Summary

The length of a synthesis is determined by the increase of complexity achieved per synthetic operation. Combining several transformations into a one-pot reaction has proven to be an excellent strategy to increase the efficiency of organic synthesis [2].

In our group, we work on the development of new tandem reactions with the sequence Diels-Alder cycloaddition / [3,3] sigmatropic rearrangement. Such a reaction was developed starting from *O*-butadienyl-*O*-silyls ketenes acetals **89** (Scheme 1) [3].

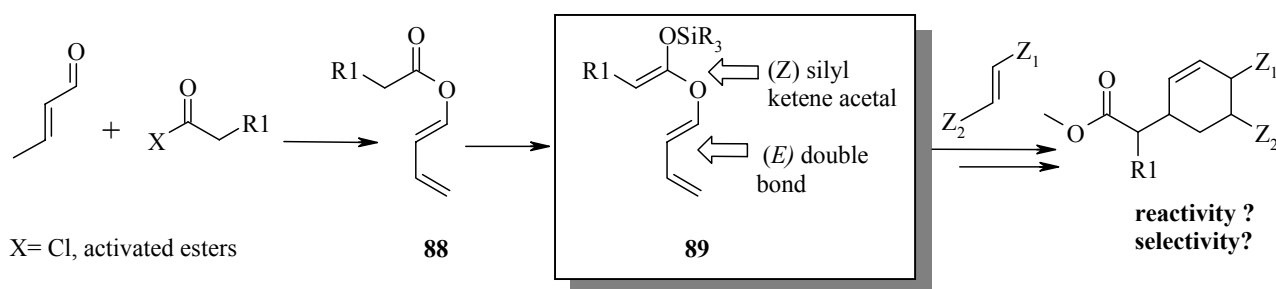


Scheme 1 : tandem process Diels-Alder reaction / Ireland-Claisen rearrangement

This process combines two highly stereoselective reactions: a Diels-Alder cycloaddition followed by an [3,3] Ireland-Claisen sigmatropic rearrangement. With the tandem reaction, three new carbon-carbon bonds can be formed in high diastereoselectivity and four chiral centers are introduced simultaneously, one of them being exocyclic.

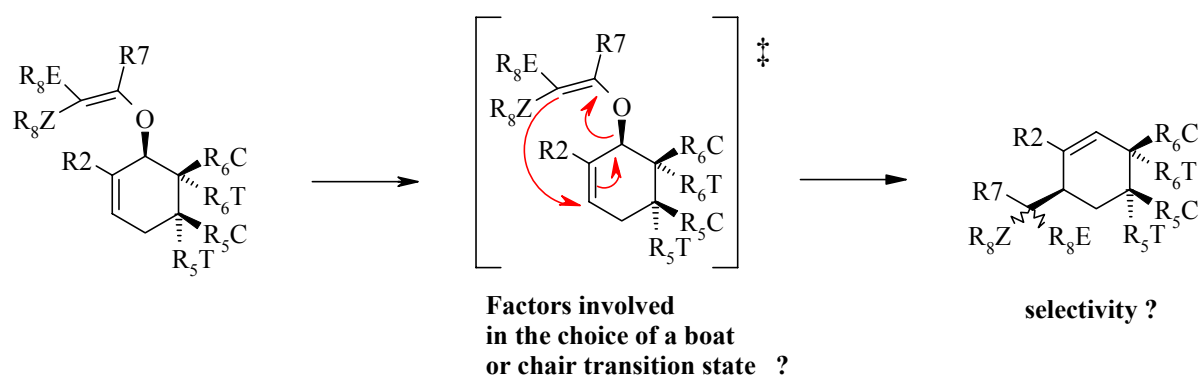
The purpose of this work was to study and develop this new tandem process in order to apply it to the total synthesis of a natural product, the Juvabione. This compound shows insects juvenile hormone activity and therefore possesses strong insecticide properties. This work is organized into three main chapters.

- The first one presents the development of an efficient, versatile, stereoselective and less toxic synthesis of the (*E*)-butadienyl esters **88** and of the corresponding (*E*)-butadienyl ketene acetals **89** (Scheme 2).



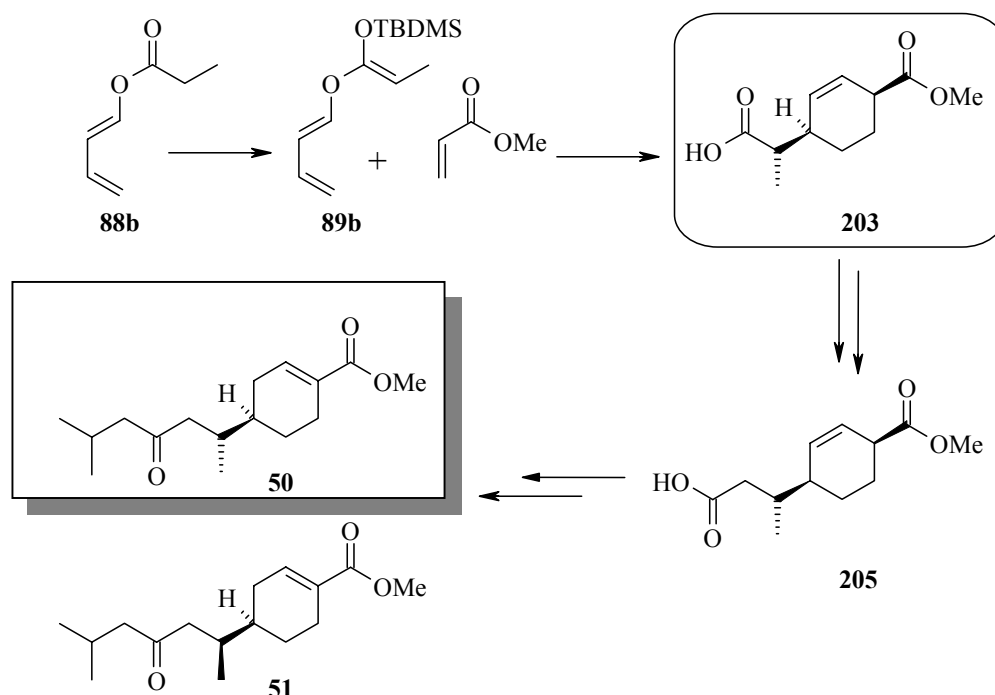
Scheme 2 : stereoselective synthesis of the *O*-(*E*)-butadienyl-*O*-(*Z*)-silyl ketene acetals **89**

• The second one deals with the mechanistic aspects of the tandem process (Scheme 3). Our aim was focused on the factors involved in the preference for a boat or a chair transition state in the Ireland-Claisen sigmatropic rearrangement and the consequence on the selectivity. This study was achieved in collaboration with the theoretical chemistry group of Prof. *K.N. Houk* at the University of California, Los Angeles. This theoretical study presents crucial answers about why boat transition states are sometimes preferred in the Ireland-Claisen rearrangement rather than the chair transition states usually observed [4].



Scheme 3 : mecanistic studies of the Ireland-claisen rearrangement

• Finally, a synthetic application of our new tandem process was applied toward the total synthesis of the (+)-Juvabione. As proof of principle, a first non-selective synthesis of the (rac.)-Juvabione **50** and (rac.)-Epijuvabione **51** was achieved (Scheme 4) [5]. Then a diastereoselective way to synthesis (\pm)-Juvabione **50** was developed and at the end an enantioselective route to obtain the (-) or the (+)-Juvabione **50** was explored.



Scheme 4: synthesis of the Juvabione **50** and Epijuvabione **51**

2 Introduction

2.1 Introduction générale : à la quête de la synthèse idéale

Nous avons tous été témoins des évolutions importantes qui ont fait changer la façon d'aborder la Recherche dans le monde du vivant. Il y a eu des révolutions technologiques dans quasiment toutes les disciplines des sciences de la vie. Les nouveaux outils disponibles s'affinent pour parer aux besoins non résolus, pour comprendre les processus biologiques complexes, pour concevoir de nouveaux concepts prometteurs, et pour découvrir et produire de nouveaux principes actifs. La seule disponibilité de la séquence complète du génome humain, bien qu'étant l'événement le plus révolutionnaire des biosciences modernes, a des impacts considérables sur la conduite de la recherche moderne en offrant de nouvelles clés à des questions restées ouvertes et des nouveaux outils pour résoudre des problèmes.

Si l'on prend l'exemple de la recherche contre le cancer, les traitements actuels sont encore des traitements lourds dont les effets secondaires sont loin d'être négligeables pour le patient. Il en résulte clairement un besoin urgent de trouver de nouvelles thérapies basées sur de nouvelles substances utilisant un mode d'action nouveau qui permettrait à la fois de mieux comprendre ces maladies mais surtout viendrait en complément des traitements déjà existants.

Pour nous aider dans cette quête nous avons une alliée formidable : la Nature. La plupart des substances récentes qui ont montré un potentiel très important et qui sont actuellement utilisées en chimiothérapie sont des composés dérivant de produits naturels isolés. Le Taxol (isolé à partir de l'écorce de bois d'if du pacifique appelé *Taxus brevifolia*) ou plus récemment l'Epothilone (isolé en 1980 à partir du microorganisme *Myxobacterium S. cellulorum*) sont les exemples les plus parlants. Cependant, tant bien même que de tels composés soit découverts et identifiés, l'abondance naturelle de ces composés à haut potentiel thérapeutique reste souvent très faible. Il est impératif de les synthétiser, si nous voulons étudier leur action et surtout si nous voulons les utiliser comme médicament.

La combinaison des technologies dites classiques qui consistent en l'élaboration d'un principe actif à partir d'un 'lead-compound' naturel par une étude structure-activité, avec des nouvelles technologies que sont, entre autre, la chimie combinatoire, la synthèse parallèle, le 'high throughput screening', la modélisation moléculaire et récemment la génomique, illustrée par le décryptage du génome humain, permet aux scientifiques de mettre en évidence et d'identifier un grand nombre de nouvelles cibles thérapeutiques.

Les chimistes sont au cœur de ces développements qui s'accroissent de plus en plus. Ils doivent être capables d'élaborer des synthèses efficaces de molécules de plus en plus complexes. On demande aux chimistes de modifier les structures des produits naturels afin d'élaborer des principes actifs supérieurs ayant un mode d'action très ciblé de façon à influencer les différents processus biologiques visés.

Durant les cinquantes dernières années, des chimistes tels que *R.B Woodward*, *G. Stork*, *A Eschenmoser*, *E.J. Corey*, *B. Sharpless* et bien d'autres [6] ont ouvert la voie et ont permis l'accès à des molécules de plus en plus complexes en développant de nouveaux outils de synthèse hautement sélectifs permettant l'obtention de composés avec un excellent contrôle régio-, chémo-, diastéréo- et énantiosélectif. L'un des exemples les plus remarquables étant la synthèse de la Palytoxin (**1**) [7], molécule contenant 64 centres stéréogéniques.

Plus récemment d'autres exemples de défis synthétiques sont illustrés par la synthèse de l'Epothilone B (**2**) [8;9], du Taxol (**3**) [10;11], de la Bryostatine (**4**) [12;13], molécules d'importance biologique majeure de part leurs propriétés anticancéreuses (Figure 1).

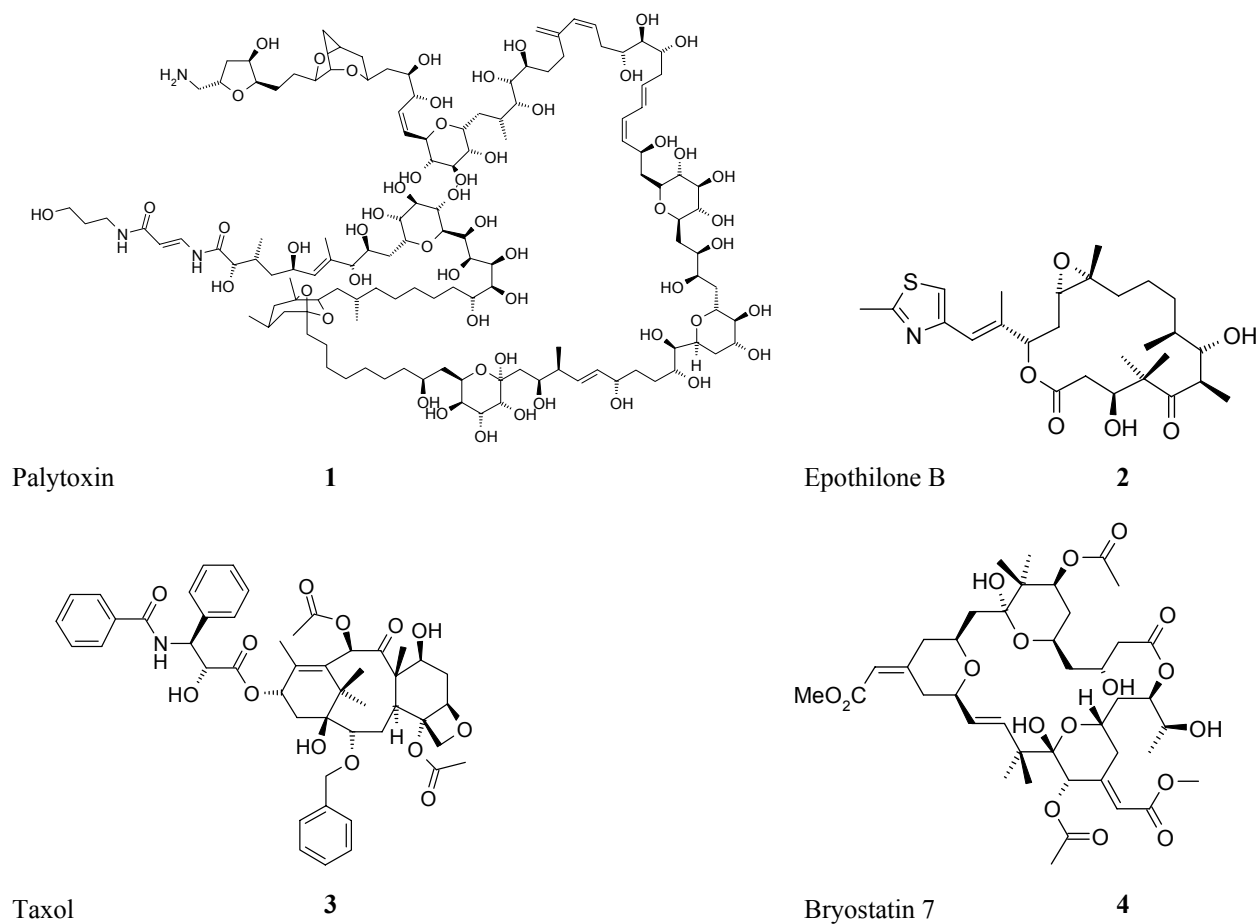


Figure 1: structure de la Palytoxin (**1**), de l'Epothilone B (**2**), du Taxol (**3**) et de la Bryostatine 7 (**4**)

Les chimistes ont montré que la synthèse de ces molécules de très haute complexité était désormais possible [6]. Ces synthèses totales sont des réussites synthétiques exceptionnelles, qui démontrent le savoir faire des chimistes synthéticiens d'aujourd'hui. Par contre, on constate bien souvent que la complexité, la longueur et le rendement global faible, ne rendent pas ces composés accessibles en quantité suffisante pour un développement industriel futur. Ainsi, en dépit des formidables avancées et défis relevés dans les laboratoires académiques, il existe un grand fossé entre ce que ces laboratoires ont développé et ce qui est appliqué à la synthèse industrielle [14]. C'est pourquoi, d'autres alternatives à la synthèse totale, comme l'hémisynthèse et la fermentation sont souvent utilisées pour obtenir la molécule désirée en quantité suffisante. Néanmoins, il n'existe pas toujours

une alternative à la synthèse totale qui permet en principe, de synthétiser un grand nombre de dérivés pour optimiser les propriétés thérapeutiques.

De plus, comme nous le fait remarquer *Tietze* [15], même si la chimie prend une place de plus en plus importante dans notre société, son image est des plus mauvaises. Le public et les médias reprochent à la chimie d'influencer de façon négative la balance écologique. Le problème majeur des productions industrielles est le traitement des déchets, le développement de procédés tolérables d'un point de vue de la protection de l'environnement mais aussi des ressources naturelles. Les processus chimiques qui prennent en considération ces problèmes sont actuellement appelés 'green chemistry'.

Pour prendre en compte les critères ci-dessus *Paul Wender* a développé le concept de la 'synthèse idéale' [16]. Cette synthèse consiste à synthétiser la molécule cible en une seule étape quantitative, rapide, sûre, non polluante, nécessitant peu d'énergie, à partir de produits de départ simples, facilement disponibles, bon marché et non toxiques. Le concept de la 'synthèse idéale' est basé sur la constatation que les problèmes de la production industrielle sont directement liés aux nombres d'étapes d'une synthèse.

Les chimistes peuvent prendre exemple sur la Nature, qui a su développer des processus extrêmement sélectifs mais aussi hautement efficaces. Beaucoup de biotransformations aboutissent à des molécules complexes. Pour arriver à synthétiser ces molécules complexes, la Nature a développé deux grandes stratégies : 1. La première est de construire une molécule cible par une suite de réactions enzymatiques hautement efficaces ; 2. La deuxième est d'utiliser des réactions en cascade. Pour illustrer cette deuxième stratégie, on peut prendre l'exemple de la biosynthèse des stéroïdes à partir de l'époxyde du squalène (5) qui est transformé avec une haute sélectivité en Lanostérol (6) [17;18], Schéma 5. On peut également citer l'exemple de la biosynthèse de la Precorrin 8 [19] qui se fait uniquement au départ de l'acide 5-amino-lévulinique 7 et utilise une combinaison de 8 enzymes (Schéma 6)

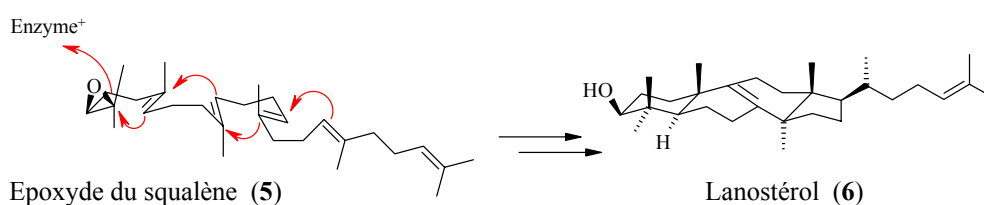


Schéma 5: biosynthèse du Lanosterol (6) [17;18]

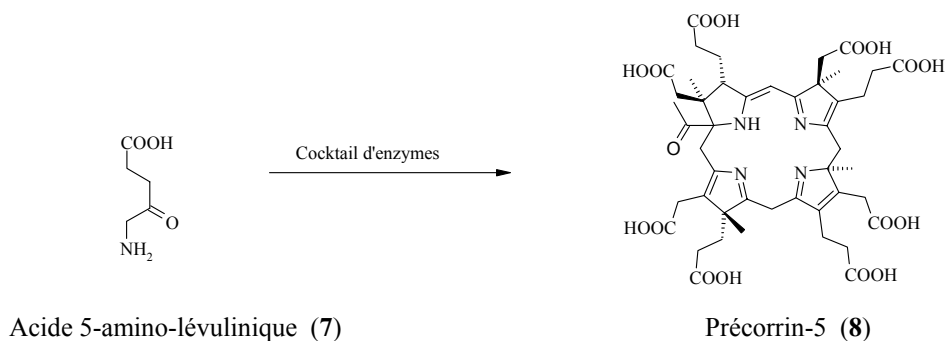


Schéma 6: biosynthèse du Precorrin-5 (8) [19]

Le but des synthèses actuelles consiste à synthétiser des molécules complexes à partir de produits de départ simples. Deux voies sont utilisées pour essayer d'obtenir des synthèses aussi idéales que possible:

-soit il faut utiliser des réactions chimiques qui permettent d'augmenter rapidement la complexité de la molécule, par exemple une réaction de Diels-Alder. Cette réaction crée, en une seule opération, deux nouvelles liaisons et peut introduire des centres stéréogéniques.

-soit utiliser des procédés multi-étapes appelés soit réaction tandem, cascade ou domino. Ils permettent de combiner plusieurs réactions chimiques en une seule étape. Cette approche des réactions à multi-étapes permet de réduire le nombre d'étapes synthétiques. En plus on peut éviter l'isolation des intermédiaires de synthèse. On diminue ainsi les étapes de purification et on augmente l'efficacité de la synthèse. Ce concept est parfaitement illustré par la synthèse de la Tropinone **9** selon *Robinson* [20], Schéma 7.

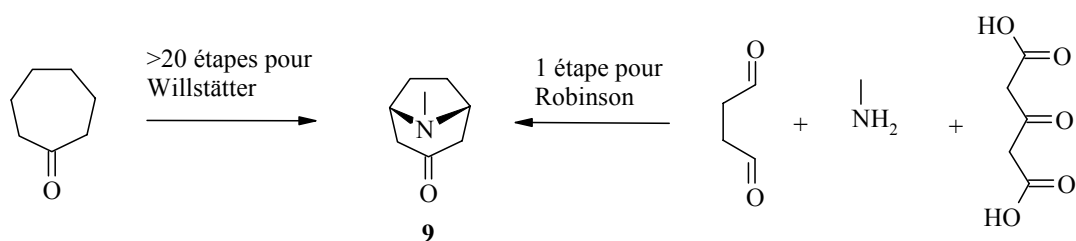


Schéma 7: synthèse de la Tropinone selon Willstätter et Robinson [20]

2.2 Les réactions tandem appliquées à la synthèse de produits naturels

Le fait de combiner plusieurs transformations chimiques en une seule réaction dite 'one pot', s'est révélé être une des meilleures stratégies pour réduire le nombre de pas de synthèse et augmenter l'efficacité des schémas synthétiques.

Les réactions dites domino, tandem ou cascade sont donc des processus impliquants deux ou plusieurs réactions consécutives dont la fonctionnalité créée par la formation ou par la fragmentation d'une liaison induit l'étape suivante.

Cependant, bien que l'utilisation de ces réactions 'one pot' ne soit pas une généralité, elle a attiré l'attention des chimistes depuis les 10 dernières années pour l'élaboration de structures complexes [15;16;21;22].

Plusieurs combinaisons de réactions peuvent être imaginées. Ainsi la combinaison d'un même type de réaction répétée successivement peut amener à l'élaboration d'une structure complexe comme le montre la synthèse du Pagodane **10** par *Prinzbach et al.*[23]. Dans cette synthèse, l'étape clé est une combinaison de deux réactions de Diels-Alder, appelée procédé domino Diels-Alder, dans laquelle le *bis*-diène réagit avec l'anhydride maléique pour donner l'adduit de Diels-Alder intermédiaire **11**

qui induit deuxième autre réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour donner le composé **12**, dans d'excellents rendements. Le produit **12** pourra ensuite être transformé en Pagodane **10** (Schéma 8).

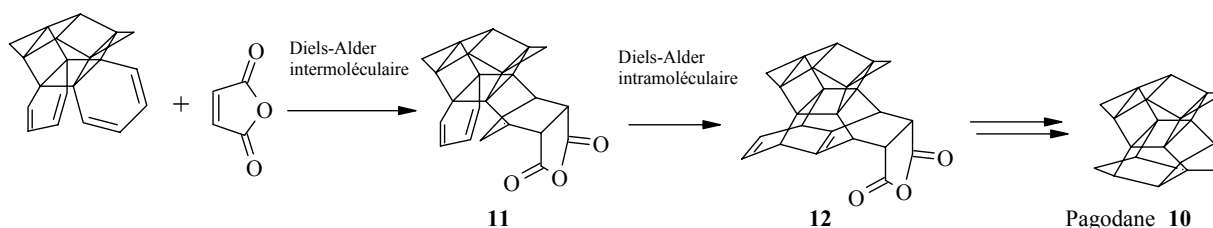


Schéma 8: schéma de synthèse du Pagodane **10** selon Prinzbach et al.[23]

Une autre possibilité d'augmenter simultanément la complexité et l'efficacité d'une synthèse est de combiner deux types de réactions différentes. Dans sa synthèse de la (-)-Hirsutine **19**, Tietze utilise un processus domino composé d'une réaction de Knoevenagel et d'une réaction *hétéro*-Diels-Alder pour élaborer le squelette principal du produit naturel [24]. La combinaison de l'énantiomère pur (3R)-tétrahydro- β -carboline **13** avec l'acide de Meldrum **14** et l'énol éther **15** en présence d'une quantité catalytique du sel neutre d'éthylène diammonium diacétate (EDDA) conduit au composé **17** avec une excellente induction asymétrique. La première réaction de Knoevenagel fournit l'intermédiaire **16** qui, sous ces conditions (60°C), effectue une réaction *hétéro* Diels-Alder. Le composé **18** est obtenu après hydrolyse de **17**. La conversion de ce dernier en (-)-Hirsutine **19** nécessitera seulement 4 étapes supplémentaires.

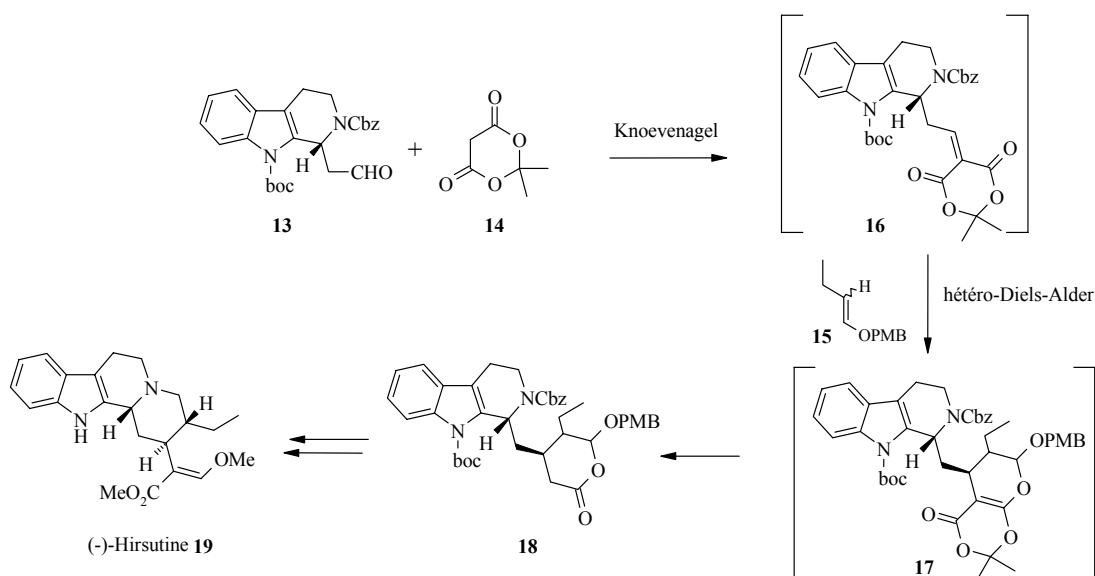


Schéma 9: schéma de synthèse de la (-)-Hirsutine **19** selon Tietze et al.[24]

Une approche intéressante, consiste à s'inspirer de la nature pour élaborer un schéma synthétique. De telles transformations sont appelées synthèses biomimétiques. Elles consistent à imiter le processus naturel de façon synthétique. Ainsi, l'étude de la biocyclisation de l'oxyde de squalène **5** comme étant une addition électrophile *trans-anti*-parallèle [25;26] a conduit Johnson et al. [27] à

une synthèse efficace et élégante des terpènes et des stéroïdes. Elle est illustrée par la synthèse de la (\pm)-Progesterone **22** (Schéma 10). Elle met en œuvre une cyclisation en cascade acido-catalysée à partir du nonocyclique triényne **20** qui aboutit à la Progesterone tétracyclique **22** via **21** en créant quatre liaisons carbone-carbone et six centres stéréogéniques.

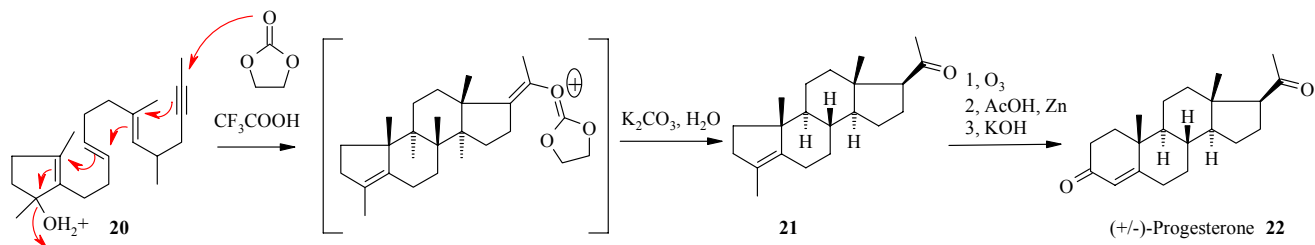


Schéma 10: synthèse biomimétique de la (\pm)-Progesterone **22** [27]

Récemment d'autres approches combinant l'attrait de la sélectivité et de l'efficacité des biotransformations avec des réactions ajoutant des 'plus values' moléculaires telles que les réactions péricycliques de type Diels-Alder ont été développées [28]. Ainsi, *Waldmann et al.* ont développé un processus domino hydroxylation-oxydation / réaction de Diels-Alder initié par un enzyme: la tyrosinase. Le phénol **23** dissout dans le chloroforme est traité avec la tyrosinase en présence du diénophile, l'éthoxyéthène, et d'oxygène. Ce mélange conduit à la formation du composé bicyclique hautement fonctionnalisé dans un rendement de 70%. La première biotransformation oxyde le phénol **23** en position ortho pour donner le cathécol **24** qui sera également oxydé en quinone **25** suivant une réaction biocatalysée. Enfin, ce composé hautement réactif effectue directement une réaction de Diels-Alder avec le diénophile et on aboutit au composé bicyclique **26** avec d'excellents rendements, Schéma 11.

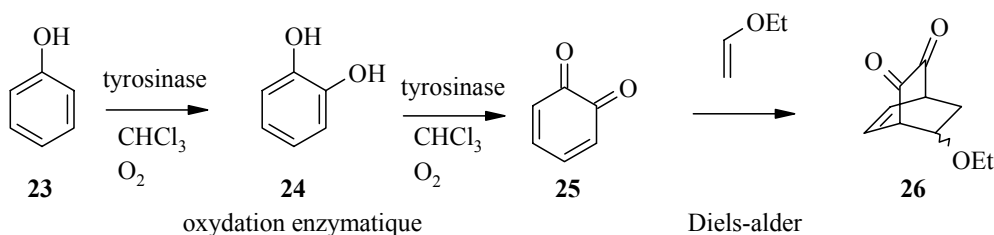


Schéma 11: processus domino hydroxylation-oxydation / réaction de Diels-Alder selon *Waldmann*[28]

Ainsi, les processus combinant plusieurs réactions ou transformations permettent l'accès rapide à des structures complexes qui nécessiteraient beaucoup de pas de synthèse par une approche classique. De plus, comme les réactions domino, tandem ou cascade évitent l'isolation des intermédiaires réactionnels, elles diminuent de ce fait considérablement les coûts de purification.

Toutefois, de telles transformations ne sont possibles que si la séquence a été soigneusement étudiée. Dans ce cas, l'approche du chimiste organicien doit différer de l'esprit classique qui consiste à faire une analyse rétrosynthétique étape par étape. Ainsi, le développement de ces

processus tandem a ouvert un nouveau type d'approche rétrosynthétique. Certes, il n'est pas toujours facile d'appliquer ces transformations séquentielles et il incombe au chimiste de puiser dans la littérature [2;15;16;21;22;29-31], d'appliquer les transformations connues mais aussi de développer de nouveau processus permettant de combiner efficacité et sélectivité afin de se rapprocher de la synthèse idéale [2;16].

2.3 Réactions tandem combinant une réaction de Diels-Alder et un réarrangement sigmatropique décrites dans la littérature

Combiner deux réactions stéréosélectives bien connues telles qu'une cycloaddition de Diels-Alder avec un réarrangement sigmatropique offre un potentiel synthétique intéressant. En effet, pour avoir un contrôle du processus général, le mécanisme des deux réactions que l'on associe doit être connu ou bien étudié. En ce sens, les réactions de Diels-Alder et les réarrangements sigmatropiques sont des processus bien connus et sont largement utilisées dans la synthèse de produits naturels [32;33]. De plus, comme ces deux transformations peuvent être facilement combinées, il n'est pas surprenant de trouver une telle combinaison réaction de Diels-Alder avec un réarrangement sigmatropique dans des nombreux processus tandem [21;30].

Nous allons étudier les processus tandem combinant une réaction de Diels-Alder avec un réarrangement sigmatropique décrits dans la littérature suivant deux grandes classes:

- Classe A: les processus réarrangement sigmatropique / réaction de Diels-Alder
- A1: réaction intramoléculaire
- A2: réaction intermoléculaire
- Classe B: les processus réactions Diels-Alder / réarrangement sigmatropique
- B1: réarrangement de la partie diénophile
- B2: réaction de la partie diène

2.3.1 Processus tandem réarrangement sigmatropique / réaction de Diels-Alder intramoléculaire (A1)

Ce type de combinaison est utilisé par *Jacobi* [34] pour sa synthèse du Porphobilinogène (PBG) **31**, Schéma 12. L'intermédiaire clé de la synthèse du précurseur du PBG est le dérivé 7-oxonorbornène **30** obtenu par réaction tandem réarrangement de Claisen de l'ortho ester de Jonhnon suivi par une cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder.

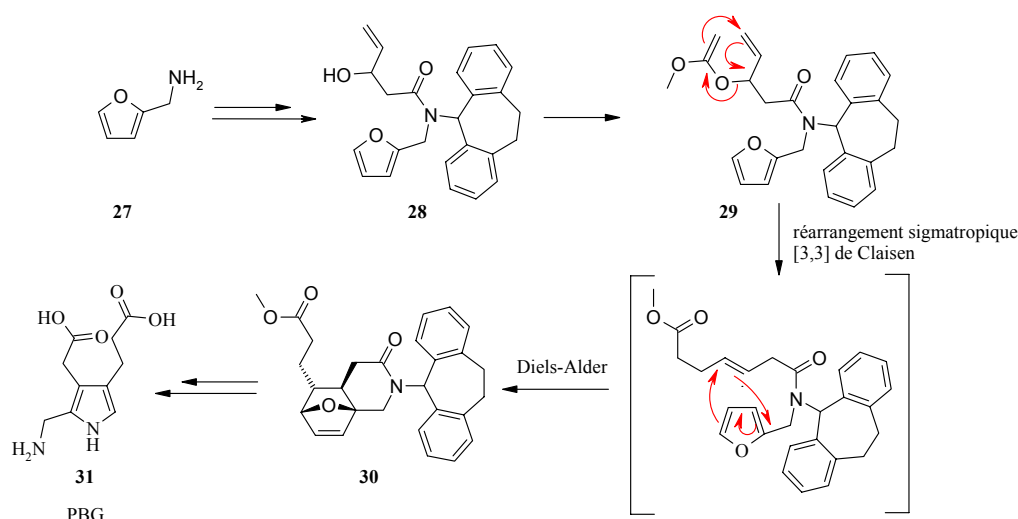
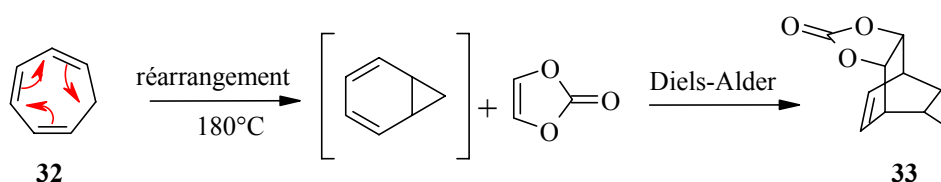


Schéma 12: synthèse de la PBG (31) selon Jacobi [34]

L'alcool allylique précurseur de cette réaction tandem est obtenu en 3 étapes à partir de la furfurylamine **27** par alkylation avec le chlorure de subéryle puis acylation in situ suivie d'une condensation avec l'acroléine. La réaction tandem est obtenue par chauffage prolongé (72h, 130°C) de l'alcool allylique **28** avec le méthylorthoacétate (MOA) et l'acide pivalique dans le toluène. Le 7-oxonorbornène **30** résultant de ce processus tandem est ensuite converti en PBG.

2.3.2 Processus tandem réarrangement sigmatropique / réaction de Diels-Alder intermoléculaire (A2)

Un exemple classique d'une telle séquence est la fermeture de cycle par électrocyclisation des triènes en cyclohexadiènes correspondant suivie d'une réaction de Diels-Alder. En effet, en chauffant le cycloheptatriène **32** à 180°C en présence du vinylèncarbonate, on obtient d'adduit tandem **33**.



L'électrocyclisation de heptatriène **32** en cyclohexadiène permet à cet intermédiaire d'effectuer immédiatement sous ces conditions (180°C) une réaction de Diels-Alder intermoléculaire, aboutissant au composé tricyclique **33** [35].

2.3.3 Processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique de la partie diénophile (B1)

Un exemple de réaction tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement de Cope est illustré au Schéma 13. La 2-pyrone **34** est chauffée au reflux du toluène en présence du 2-méthoxybuta-1,3-diène **35**. L'intermédiaire de la cycloaddition, que l'on peut isoler, conduit au produit tandem **36**

après un réarrangement de Cope. Cette cascade d'événements peut être confirmée en effectuant le processus étape par étape. [36;37].

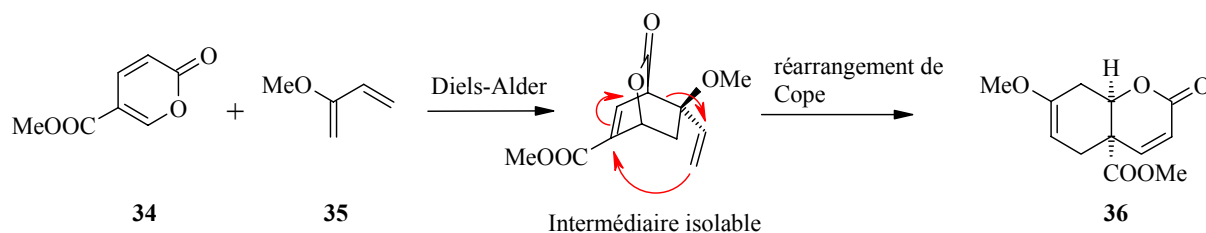
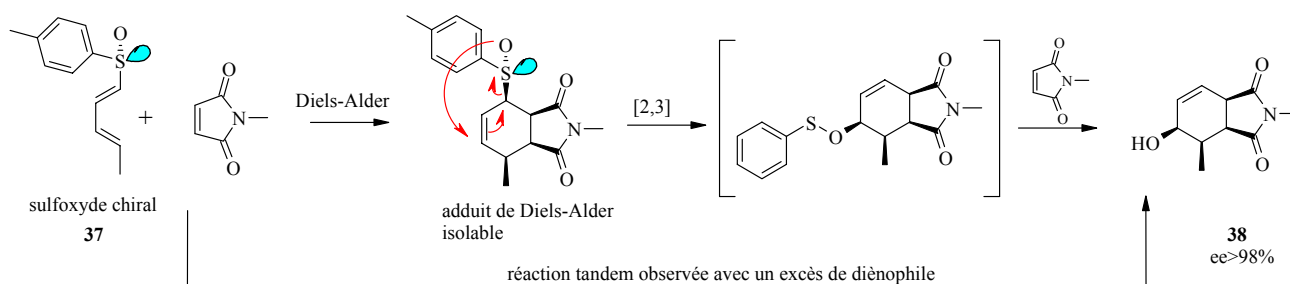


Schéma 13: réaction tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique de Cope [36;37]

2.3.4 Processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique de la partie diènique (B1)

L'utilisation des 1-sulfinyl diènes énantiomériquement purs dans les processus de cycloaddition asymétrique a été introduit par Evans [38]. Sur ce principe, *Carreno et Ruano* [39] ont développé une réaction tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement [2,3]-sigmatropique à partir du (R)-1-(p-tolylsulfonyl)-1,3-pentadiène **37** en présence d'un large excès de N-méthylmaléimide aboutissant à la formation du cyclohexanol **38** avec une pureté optique supérieure à 98%. Un tel résultat laisse supposer que le processus se passe suivant une haute diastéréosélectivité. Cependant, de tels diènes présentent une faible réactivité dans les réactions de cycloaddition et nécessitent des diénophiles activés (les temps de réactions sont très longs >20 jours). La présence d'acide de Lewis n'a qu'un faible effet d'accélération.



Ce dernier exemple montre que de telles séquences permettent, dans certain cas, d'obtenir des synthèses asymétriques inaccessibles par une simple réaction standard.

Il paraît clair que le développement de nouvelles réactions tandem asymétriques représente une avancée considérable pour la synthèse moderne.

D'autre part, les réactions de type cycloaddition de Diels-Alder, sont des transformations qui sont largement décrites dans la littérature. En outre, leurs versions asymétriques a également fait l'objet d'une forte mobilisation de la recherche synthétique et sont maintenant assez bien comprises [40-42].

Les processus de réarrangement sont également des processus largement utilisés pour l'élaboration de liaison carbone-carbone [43-47] et permettent souvent un excellent stéréocontrôle.

Ainsi, la combinaison de ces deux réactions hautement efficaces et présentant une haute stéréospécificité devrait permettre d'accéder rapidement à des structures complexes, voire inaccessibles par la synthèse classique avec un excellent stéréocontrôle [48].

2.4 Réactions tandem développées dans le groupe du Prof. R. Neier

2.4.1 Réaction tandem du buta-1,3-diénylthiocyanate (39)

Cette séquence tandem a été observée pour la première fois par *S. Huber* [49] en utilisant le *N*-phénylmaléimide comme diénophile (Schéma 14). La cycloaddition entre le diène électrodéficient **39** et le diénophile cyclique fortement activé forme l'adduit intermédiaire thiocyanate qui, sous ses conditions thermiques, effectue le réarrangement allylique [3,3] pour donner le produit tandem **40**. Ce dernier porte un groupe isothiocyanate qui pourra être fonctionnalisé par la suite. *J. Schoepfer* a développé une version avec un diénophile acyclique, le chlorure d'acryloyle, qui, en présence d'acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) permet un bon contrôle de la diastéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder et aboutit au produit tandem **41** avec une bonne sélectivité (Schéma 14). Ce dernier processus a ouvert la voie à une nouvelle synthèse du squelette Iboga **43** [50].

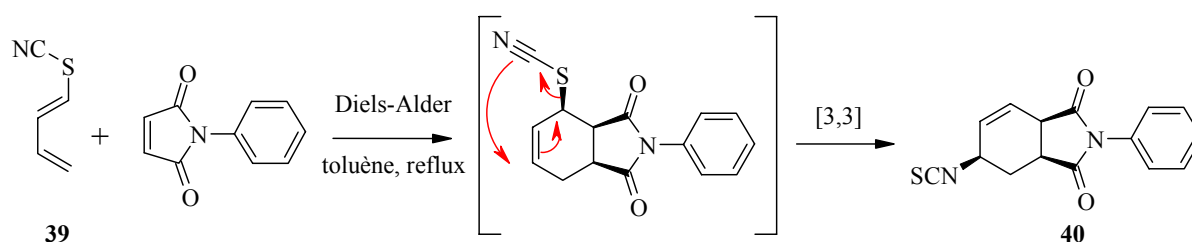


Schéma 14: réaction tandem du buta-1,3-diénylthiocyanate **39** avec le *N*-phénylmaléimide [49]

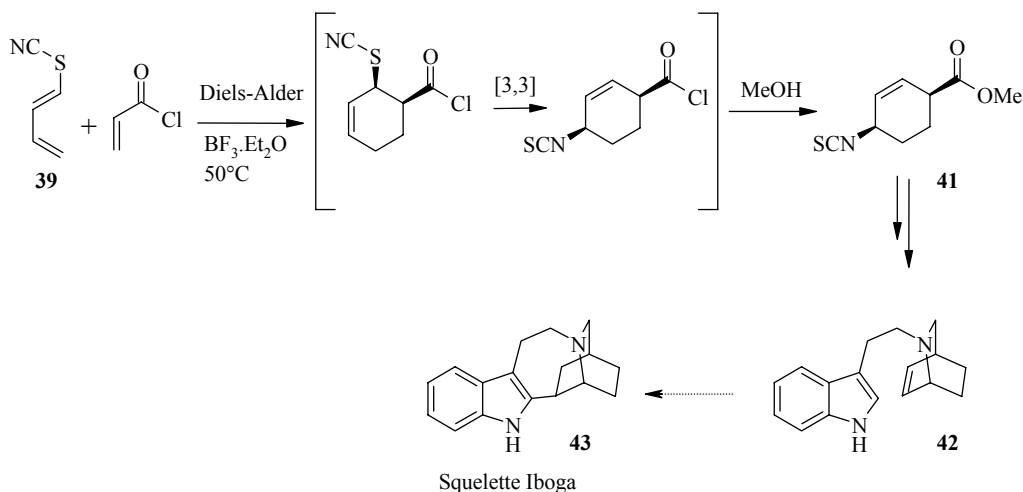


Schéma 15: réaction tandem du buta-1,3-diénylthiocyanate **39** avec le chlorure d'acryloyle [50]

2.4.2 Réaction tandem de *N*-butadiényle-*N,O*-cétène acétal (**44**)

Le développement de processus tandem utilisant des diènes portant un groupe *N,O*-cétène acétal repose sur la possibilité de former des liaisons carbone-carbone exocycliques en plus de la formation du cycle à six. Ainsi, en une seule étape synthétique, on forme un minimum de trois liaisons carbone-carbone et de trois centres stéréogéniques. Cependant, à la place d'une séquence réaction de Diels-Alder / réarrangement [3,3]-aza-Claisen **45**, *A. Franz* [51;52] a mis en évidence un processus réaction de Diels-Alder / acylation intramoléculaire (Schéma 16). En effet, la réaction d'acylation intramoléculaire est favorisée par rapport au réarrangement d'aza-Claisen. En effet, ce réarrangement nécessite de hautes températures pour franchir l'état de transition (130-150°C). De plus, la réaction nécessite un groupement carbonyle fortement activé. Néanmoins, le produit bicyclique **46** obtenu peut être vu comme un précurseur intéressant pour une synthèse originale du *gamma*-Lycorane **47** [53].

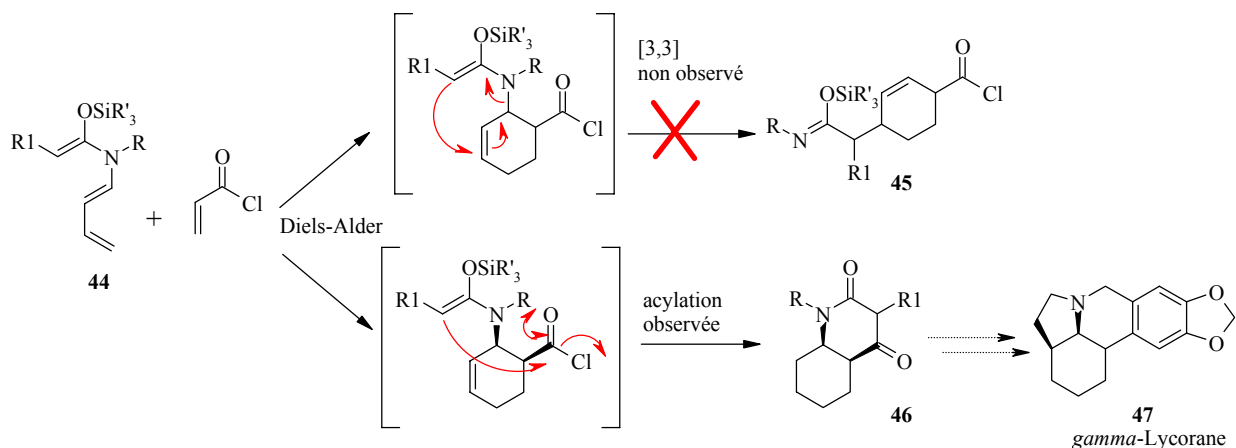


Schéma 16: réaction tandem des *N*-butadiényle-*N,O*-cétènes acétals **44** avec le chlorure d'acryloyle [51;52]

2.4.3 Réaction tandem du *O*-butadiènyle-*O*-trialkylsilyl cétène acétal (48)

L'introduction des *O*-butadiènyle-*O*-trialkylsilyls cétènes acétals a été suggérée par le fait que les réarrangements de type aza-Claisen nécessitent des températures de 130 à 150°C rendant le processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement [3,3] sigmatropique inaccessible avec les *N*-butadiènyle-*O*-trialkylsilyls cétènes acétals **44**. Afin de contourner ce problème et de développer une telle réaction, *J. Velker* décida de remplacer l'atome 'N' d'azote de l'ester du reste butadiènyle (Schéma 17). Ceci a eu pour conséquence de diminuer à environ 50-60°C la température du réarrangement, qui est dans ce cas un réarrangement de type Ireland-Claisen [54-56].

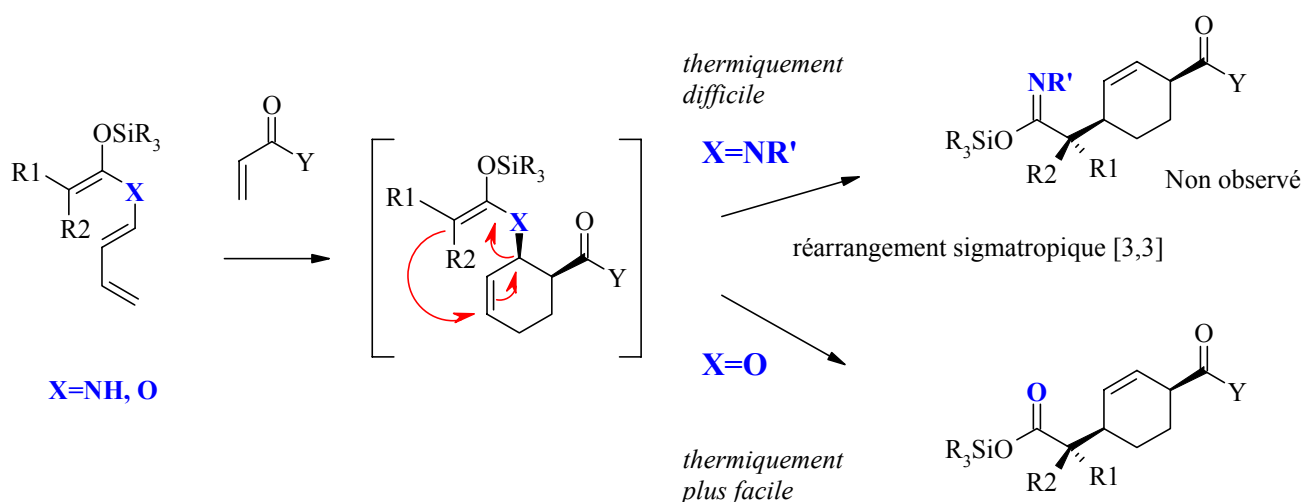


Schéma 17 : schéma général de réaction tandem avec des *X*, *O*-butadiènyle-silyls cétènes acétals

Cette nouvelle réaction tandem Diels-Alder / réarrangement de Ireland-Claisen permet la synthèse de cyclohexènes substitués **49** contenant un minimum de deux centres stéréogéniques cycliques et un centre exocyclique adjacent. Un tel processus devrait être applicable à une synthèse efficace et stéréosélective de la (\pm)-Juvabione **50** (Schéma 18).

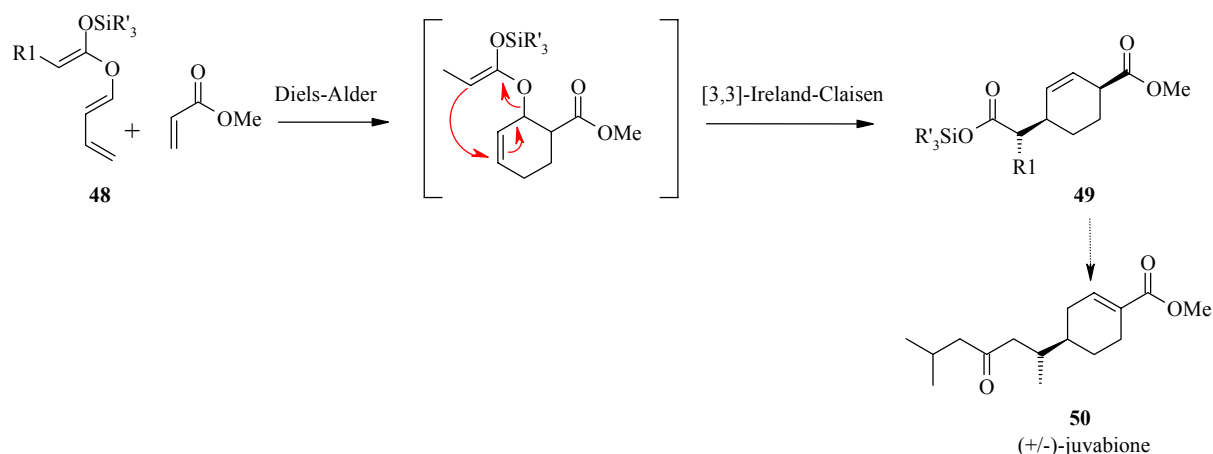


Schéma 18 : réaction tandem à partir des *O*-butadiènyle-*O*-trialkylsilyls cétènes acétals **48**

3 La Juvabione, un sesquiterpénoïde

3.1 Les terpènes et terpénoïdes [57]

Durant le 19^{ème} siècle, les chimistes, et en particulier le chimiste *Wallach*, ont mis en évidence un nombre important de structures, généralement provenant de végétaux (les huiles essentielles), qui pouvaient être formellement 'découpées' en unité en C5 appelée unité isoprène. Ces composés, de formule générale est $(C_5H_8)_n$ ont été nommés '*terpènes*', dont le nom étymologique vient de l'arbre de térébinthe. Ces molécules, de faible poids moléculaires, sont présentes abondamment dans les conifères, les eucalyptus et dans les agrumes. Si l'on prend l'exemple du Limonène, (Figure 2), et que l'on étudie sa structure, elle devrait être en principe accessible par une réaction de Diels-Alder entre deux unités isoprènes [58].

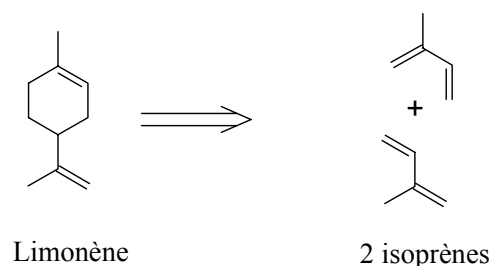


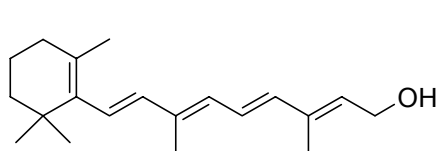
Figure 2 : rétrosynthèse du Limonène à partir de deux unités isoprènes

Toutefois, on a rapidement constaté que l'isoprène n'était pas l'unité fonctionnelle dans la nature. Cette unité représente néanmoins un outil utile pour la description de molécules plus complexes appartenant à une même famille.

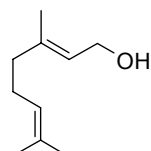
On décrit donc les terpènes comme une famille d'hydrocarbures, constitués des polymères de l'isoprène. Le chimiste *Ruzicka* proposa une nomenclature pour les terpènes en fonction du nombre d'atomes de carbones qui les constituent: les hémiterpènes en C5, les monoterpènes en C10, les sesquiterpènes en C15, les diterpènes en C20, les sesterpènes en C25, les triterpènes en C30, les tétraterpènes en C40 et les polyterpènes.

Il faut cependant noter que l'on distingue les terpénoïdes des terpènes: les terpénoïdes sont des dérivés de terpènes portant au moins un atome d'oxygène ou un hétéroatome.

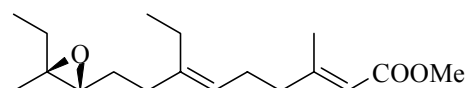
Ces composés sont présents dans toutes les cellules des êtres vivants où ils jouent un rôle majeur. Ils sont entre autre, responsables des odeurs en étant les constituants des huiles essentielles (huile de térébantine, le Géraniol, le Limonène), des colorants naturels (β -carotènes), interviennent en tant que vitamines (vitamines A et D), mais également jouent le rôle d'hormone (hormone juvénile chez les insectes, hormones stéroïdes).



Vitamine A



Géranol



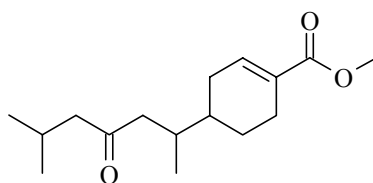
Hormone juvényle I

3.2 Les sesquiterpènes

Les sesquiterpènes et leurs dérivés sont une sous famille de la famille des terpènes, dont la caractéristique est d'être constituée par quinze atomes de carbones. Par rapport à la sous famille des monoterpènes, les sesquiterpènes offrent un plus grand nombre de possibilités de cyclisation, ce qui augmente la diversité structurale de façon considérable.

Les propriétés biologiques de la (+)-**Juvabione** ((+)-**50**), ainsi que celles de ses isomères ont été mises en évidence lorsque l'on constata que des larves mises en contact avec un certain type de papier ou alors traitées avec des huiles extraites des certains conifères, cessaient de se développer ou mourraient. Ce phénomène fut communément appelé le '*paper factor*'. La substance responsable de ce phénomène a été isolée pour la première fois par *Bowers et al.* en 1966 [59] d'un conifère de type balsam de la famille *Abies balsamea* puis par *Cerny* en 1967 [60] d'un conifère provenant de Slovaquie.

Toutefois, le produit isolé par *Cerny*, était le diastéréoisomère du précédent. Plus tard il fut montré que le conifère utilisé par *Cerny* n'appartenait pas à la famille *Abies balsamea* [61-64]. Cette substance fut appelée Juvabione par *Bowers*. Il s'agit d'un céto-ester dérivant de la structure sesquiterpénoïque, le bisabolène (Schéma 21). *Bowers et al.* ont montré que la Juvabione est en fait l'ester méthylique de l'acide todomatuique, isolé en 1940 par *Tutihasi et Hanazana*. La structure définitive du produit naturel isolé par *Bowers*, la (+)-Juvabione fut confirmée par *Pawson et Saucy* en 1970 [65].



Structure générale de la Juvabione

La (+)-Juvabione ((+)-**50**) a montré une forte activité d'hormone juvénile chez les insectes et peut ainsi en modifier le processus de métamorphose. C'est cette activité particulière qui confère à la molécule la propriété 'insecticide puissant' ayant une grande sélectivité pour les larves et ne perturbant pas les insectes adultes non néfastes pour les récoltes.

3.2.1 La biosynthèse des sesquiterpènes

3.2.1.1 Biosynthèse de l'acide mévalonique et de isoprényle pyrophosphate

Comme nous l'avons vu précédemment, l'isoprène n'est pas l'unité active dans le milieu biologique. L'équivalent de cette entité est en fait isoprényle pyrophosphate **54a**, ou sa forme tautomère, le diméthyle allyle pyrophosphate **54b**. Le précurseur de ces deux molécules est l'acide mévalonique qui est, de ce fait, le tron de l'arbre biosynthétique des terpènes en général.

L'acide mévalonique (**53**) provient de l'acétyl-CoA (**52**). L'acide mévalonique est ensuite phosphorylé par l'adénosine triphosphate (ATP) puis converti en isoprényle pyrophosphate par perte de groupe hydroxyle assistée par l'ATP. La suite des réactions biosynthétiques est décrite ci-dessous:

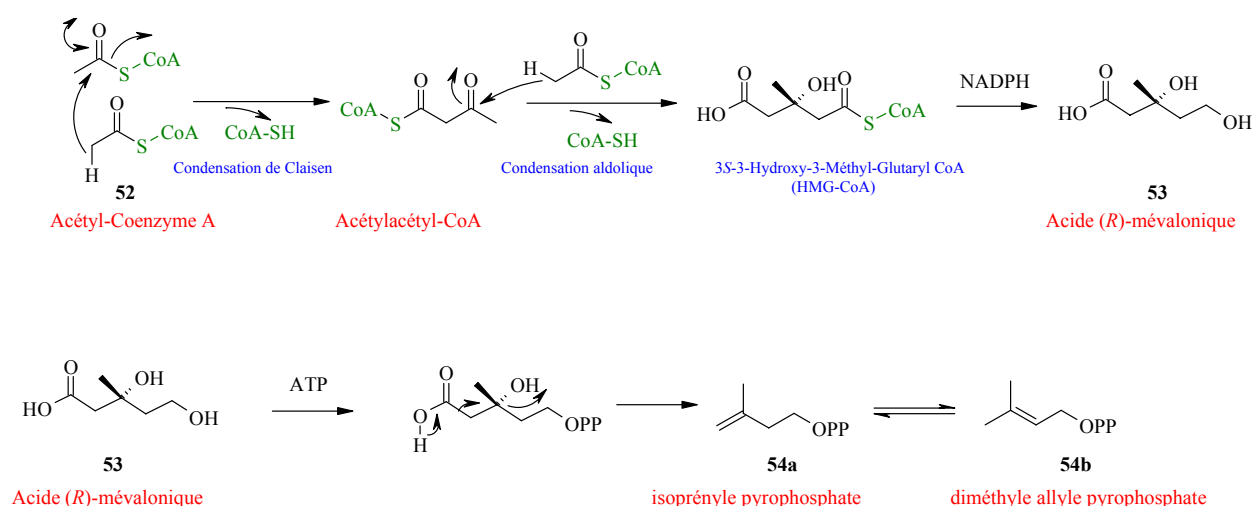


Schéma 19: biosynthèse de l'acide (R)-mévalonique **53** et de l'isoprényle pyrophosphate **54a-b**

3.2.1.2 La biosynthèses des sesquiterpènes et du squelette bisabolène

La condensation de l'isoprényle pyrophosphate et du diméthyle allyle pyrophosphate par un enzyme, la *farnesyl pyrophosphate synthase*, conduit à la formation du géranyle pyrophosphate **55**, (Schéma 20). Cet même enzyme intervient dans l'addition d'une molécule supplémentaire d'isoprényle pyrophosphate aboutissant au *trans-trans*-farnésyle pyrophosphate **56** qui est en équilibre avec le *cis-trans*-farnésyle pyrophosphate **57**, l'unité de base de la construction des diverses structures des sesquiterpènes. En effet, à ce niveau de la biosynthèse, on peut envisager un grand nombre de réactions différentes (cyclisation, migration) qui sont à l'origine de la diversité structurelle des sesquiterpènes.

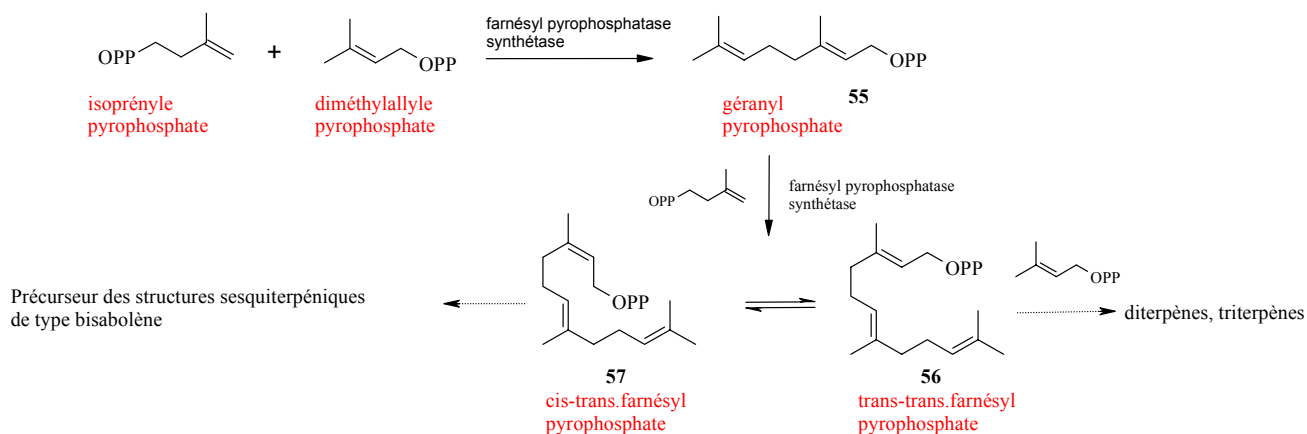


Schéma 20: biosynthèse de farnésyle pyrophosphate (56 et 57)

L'élaboration du squelette bisabolène **58**, qui est la structure de base de la Juvabione et de ces dérivés, découle d'une cyclisation du *cis-trans*-farnésyle pyrophosphate **57**.

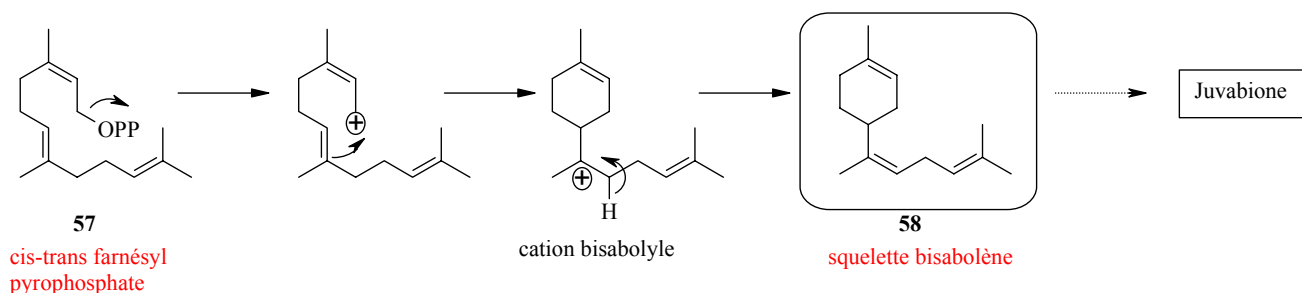


Schéma 21: biosynthèse du squelette bisabolène **58**

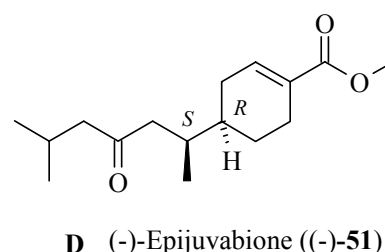
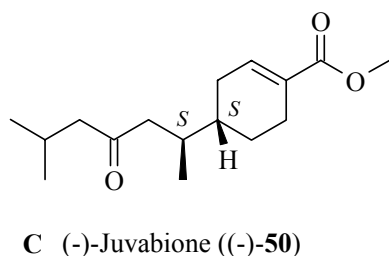
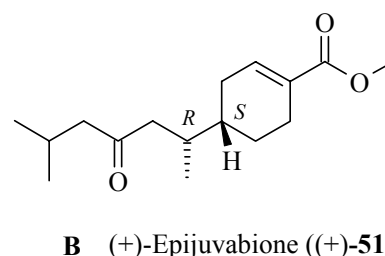
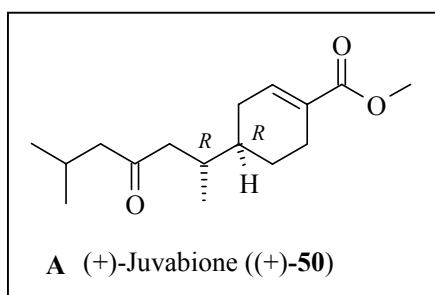
3.3 Détermination de la configuration relative et absolue de la Juvabione

La nomenclature exacte de la Juvabione et de l'Epijuvabione a été confuse durant plusieurs années. Le produit naturel fut initialement isolé à partir d'un conifère de type balsam, le *Abies balsamea* par *Bowers et al.* [59] en 1966 et qui fut appelé (+)-Juvabione. *Bowers* lui attribua la structure **A** de l'isomère (*R, R*), par analogie à la configuration relative et absolue connue de l'acide todomatique précédemment déterminée par *Nakazaki et Isoe* en 1963 [66]. Cependant, *Pawson et Saucy* [65] synthétisèrent les deux énantiomères **A** et **B** et comparèrent leurs spectres CD et ORD avec ceux du produit naturel isolé par *Cerny* [60]. Ils conclurent que la structure **B** (*R, S*) était celle de la (+)-Juvabione. Bien qu'au début, la source naturelle de l'échantillon de *Cerny* était supposée provenir d'un conifère de type balsam, cette identification devint incertaine et s'est avérée provenir d'un conifère de Slovaquie qui n'était pas de type balsam. En 1974, *Manville* [61-64] réexamina la structure de la juvabione et de ces isomères isolés à partir du *Abies balsamea*, puis confirma et prouva par l'utilisation minutieuse des différentes méthodes spectrométriques et analytiques (RMN, IR, MS, ORD, CD, $[\alpha]_D$, etc.) que la structure de la (+)-Juvabione était la **A**, dont la configuration

absolue des deux centres stéréogéniques est (R, R). Cependant la détermination de *Cerny* ne fut pas mise en cause car il y avait bel et bien deux sources naturelles différentes de la Juvabione. Ainsi, le produit isolé par *Cerny*, à l'origine de la confusion était le diastéréoisomère de la (+)-Juvabione, la (+)-Epijuvabione **B**.

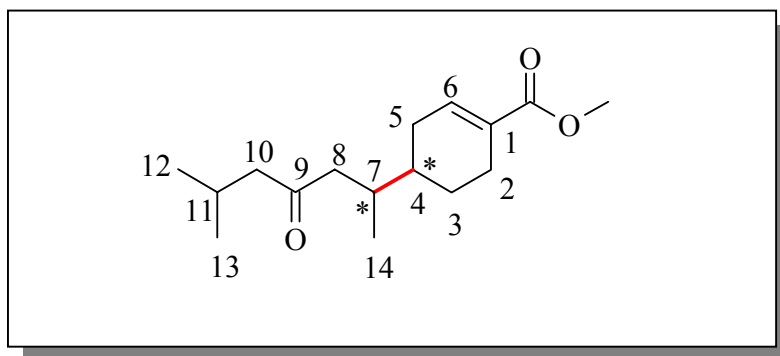
En conclusion, les noms corrects des quatre diastéréoisomères de la Juvabione sont:

-(<i>R</i> , <i>R</i>) pour la (+)-Juvabione	(A)
-(<i>R</i> , <i>S</i>) pour la (+)-Epijuvabione	(B)
-(<i>S</i> , <i>S</i>) pour la (-)-Juvabione	(C)
-(<i>S</i> , <i>R</i>) pour la (-)-Epijuvabione	(D)



Les difficultés rencontrées lors de la détermination de la configuration absolue et relative de la Juvabione démontrent l'importance de la contribution des chimistes pour isoler et caractériser les produits biologiques. En effet, cet exemple prouve la nécessité de travailler uniquement sur des échantillons provenant d'une même population lors d'une étude de caractérisation de produits isolés à partir de sources naturelles. Pour prouver l'identité d'un composé que l'on étudie, il faut s'assurer que le composé est issu d'une source unique. Différentes sources d'un produit naturel peuvent fournir une molécule avec la même constitution. Par contre la configuration relative ainsi que la configuration absolue peuvent être différentes en fonction de la source.

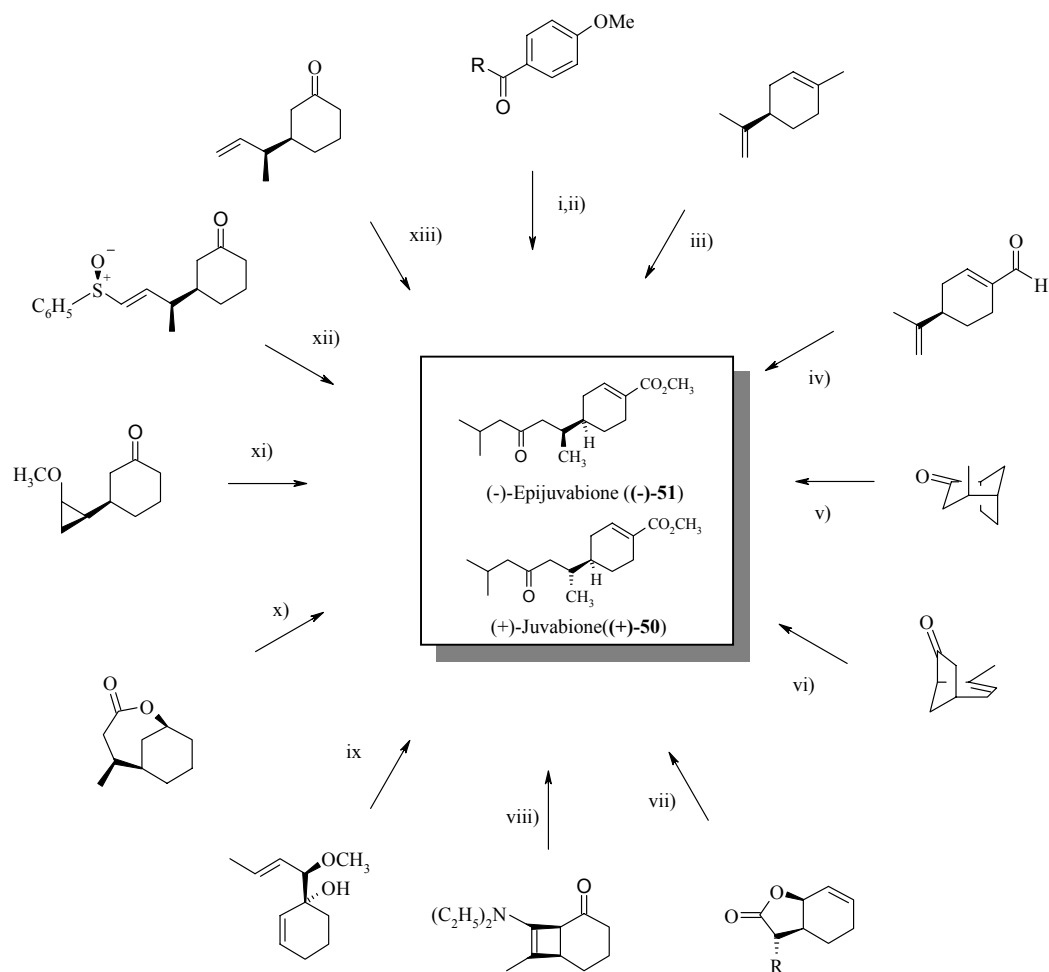
3.4 Descriptions des synthèses



Structure générale de la Juvabione et de l'Epijuabione ((±)-**50** et (±)-**51**)

La Juvabione est un cétoester, composée d'un squelette de quinze atomes de carbone et possédant une double liaison α - β insaturée. Trois facteurs attirent l'attention, le premier est la configuration relative de la molécule qui se situe au niveau la liaison C4-C7 de la molécule. Les deux atomes de carbones sont chiraux, adjacents et leur configuration relative donne lieu aux deux diastéréoisomères du produit. Le deuxième est la partie de la molécule allant de C7 à C11. Il s'agit d'introduire une fonction cétone en position 1-3 du centre chiral C7. Finalement, on notera la troisième fonctionnalité qui est l'ester α - β insaturé. Cette fonctionnalité est éloignée des deux centres de chiralité et ne joue pas de rôle clé.

Le nombre de synthèses existantes à ce jour est de plus de quinze et si les synthèses partielles sont prises en compte on notera plus de vingt synthèses reportées [67-69]. On trouve des synthèses aboutissant à un mélange de diastéréoisomères [70-75], à un pur diastéréoisomère sous forme racémique [76-80] et des synthèses conduisant à la formation d'un seul énantiomère [65;81-87]. Certaines de ces synthèses utilisent des matériaux de départ similaires. En effet, les synthèses de *Mori* [70] et *Ayyar* [71] utilisent un éther aromatique substitué en position *para*, d'autres comme celles de *Pawson*, *Negishi*, *Trost* [65;72;73] commencent leur synthèse avec un dérivé terpénique accessible, le Limonène et le Périllaldéhyde. Le nombre d'étapes nécessaires pour la synthèse totale de la Juvabione varie entre 7 et 17 suivant la complexité du produit de départ et les rendements vont de 0.4 et 53%.



i) 1^{er} synthèse par Mori [70]. ii) synthèse par Rao [71]. iii) Synthèse par Trost [73] et par Fuganti [85]. Le limonène a été utilisé par Pawson pour déterminer la configuration absolue de la (+)-juvabione [65]. iv) La synthèse la plus courte décrite par Negishi [72]. v) Synthèse énantiosélective par Ogasawara [83]. vi) Synthèse de Larsen [76]. vii) Deuxième synthèse énantiosélective de Mori [81] et synthèse de Helmchen [87]. viii) Synthèse de Ficini [77]. ix) Synthèse de Evans [78]. x, Synthèse de Schultz [80]. xi) Synthèse de Morgans [79]. xii) Troisième synthèse de Mori énantiosélective [82]. xiii) Synthèse de Tokoroyama [74].

Figure 3: produits de départ utilisés pour la synthèse de la Juvabione 50 et de l'Epijuvabione 51

Dans les paragraphes suivants, nous allons décrire les synthèses les plus représentatives du point de vue des produits de départ utilisés mais également du point de vue de la stratégie de synthèse utilisée.

3.4.1 Synthèse du mélange des deux diastéréoisomères : la Juvabione et l'Epijuvabione soit sous forme racémique soit sous forme énantiomériquement pure

3.4.1.1 Synthèse de la Juvabione selon K. Mori et M. Matsui [70]

Le produit de départ de cette synthèse (Schéma 22) est un éther aromatique **59** substitué en *ortho*, dont la caractéristique est le groupe méthoxybenzène. C'est un équivalent de synthèse de la structure de la cyclohexanone. L'étape clé de la séquence synthétique est la première étape qui consiste à créer la liaison C4-C7 en utilisant une réaction de Reformatsky (étape A). Les étapes B à D

introduisent le groupe isobutyle C10-C13. La connexion de la liaison C9-C10 est réalisée lors de l'étape **D** par une réaction de Grignard. Dans cette synthèse, la configuration relative est fixée lors de l'étape d'hydrogénation (étape **F**). Cette réaction est en fait très peu sélective, la présence du centre chiral adjacent n'induit pas de grande sélectivité et on obtient un mélange d'isomères. Les étapes **G** et **H** introduisent le groupe ester en C1. Cette synthèse nécessite 17 étapes et on obtient le mélange racémique des diastéréoisomères.

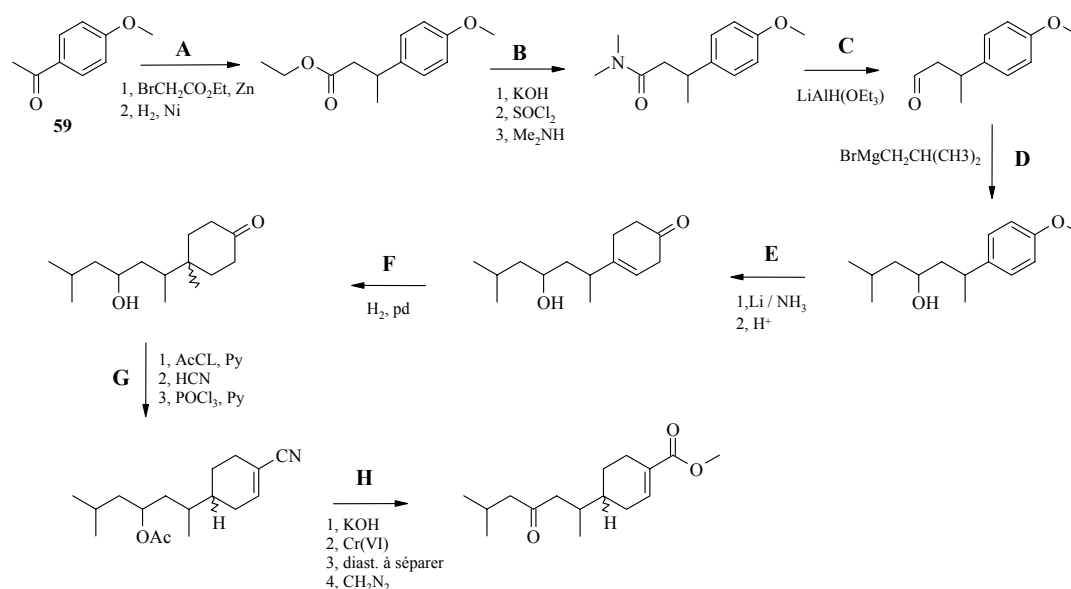


Schéma 22: synthèse de la Juvabione selon K. Mori et M. Matsui

3.4.1.2 Synthèse de la Juvabione selon K.S. Ayyar et G.S. Rao [71]

Cette synthèse (Schéma 23) utilise également un produit de départ aromatique **60** et suit un plan rétrosynthétique correspondant à la synthèse précédente. Cette synthèse est un peu plus convergente dans la mesure où la chaîne latérale entière, à l'exception de C14, est introduite sous forme d'une seule unité. Le méthyle sur C14 est introduit par une addition conjuguée catalysée par le cuivre lors de l'étape **B**. Cette synthèse nécessite 12 étapes.

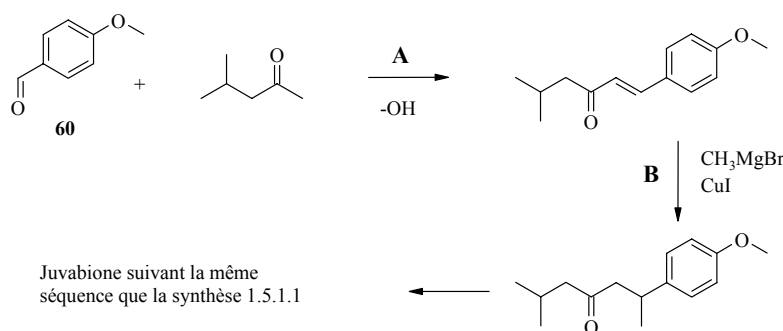


Schéma 23 : synthèse de la Juvabione selon K.S. Ayyar et G.S. Rao

3.4.1.3 Synthèse de la Juvabione selon M. Sabanski et E. Negishi [72]

Cette synthèse (Schéma 24) est basée sur un dérivé terpénique énantiomériquement pur, le (+)-Périllaldéhyde **61**. Les premières étapes de cette synthèse consistent à introduire la fonction ester méthylique α,β -insaturée (étape **A**). L'étape clé est une hydroboration suivie d'une carbonylation du borane (étape **B**). La configuration relative est fixée au cours de l'étape d'hydroboration lors de la formation de la liaison C7-H. Aucune sélectivité a été observée et un mélange 1:1 de diastéréoisomères a été isolé. Cette synthèse est la synthèse la plus courte reportée à ce jour, elle nécessite sept étapes linéaires et offre un rendement total de 53% du mélange des diastéréoisomères.

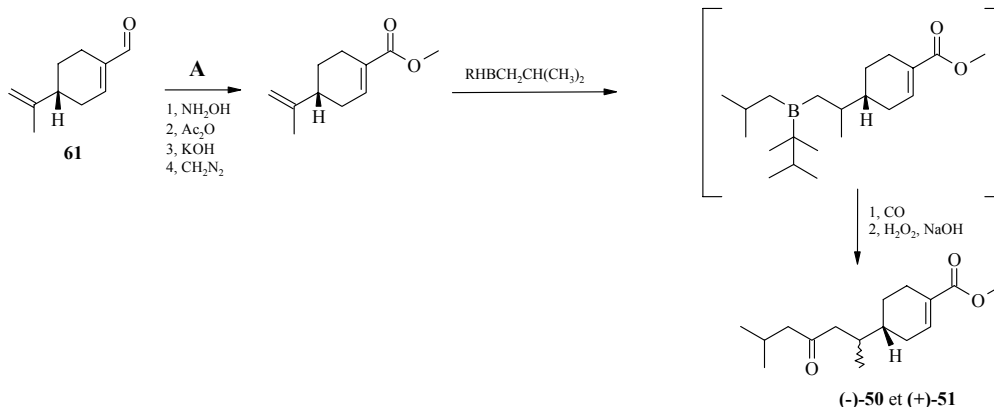


Schéma 24 : synthèse de la Juvabione selon M. Sabanski et E. Negishi

3.4.1.4 Synthèse de la Juvabione selon Y. Tamaru et B.M. Trost [73]

La synthèse de *Trost* (Schéma 25) utilise le même produit de départ que précédemment, le (+)-Périllaldéhyde **61**. L'étape clé est l'utilisation des anions acyles (étape **B**) pour la formation de la liaison C8-C9. Les quatre premières étapes utilisent des procédures de synthèse classique (hydroboration, transformation d'un groupe hydroxy en dérivé halogéné) pour l'élaboration du dérivé iodé **62**. La diastéréosélectivité est introduite lors de l'étape d'hydroboration et aboutit à un mélange 1:1 de diastéréoisomère. Le dérivé halogéné formé alkyle le dianions **63** préalablement formé (étape **B**). Une étape de décarboxylation oxydative suivie d'une hydrolyse avec de l'acide chlorhydrique aboutit à l'aldéhyde **64** qui sera transformé en groupe ester méthylique suivant la procédure décrite par *Corey* [88]. Le nombre d'étapes global est de 10 et le rendement avoisine 19% pour le mélange des deux diastéréoisomères.

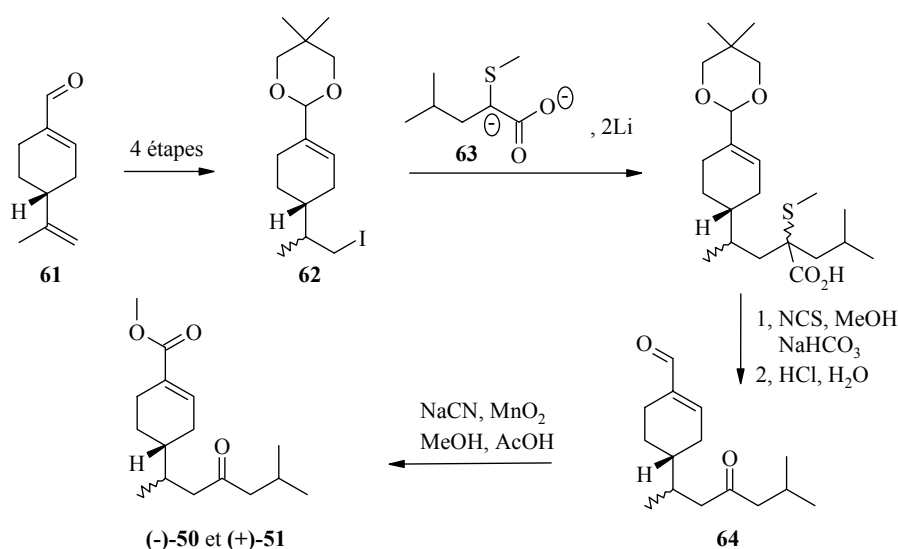


Schéma 25 : synthèse de la Juvabione selon Y. Tamaru et B.M. Trost

3.4.1.5 Synthèse de la Juvabione selon A.J Birch et P.L. Macdonald [75]

La stéréochimie des deux centres stéréogéniques est établie par une réaction de Diels-Alder entre le 1-méthoxy-1,3-cyclohexadiène **65** et le trans-6-méthyle-hept-2-ène-4-one **66** (Schéma 26). Malheureusement les deux diastéréoisomères ont été obtenus en quantité égale. Cependant, ces deux diastéréoisomères ont pu être séparés par distillation fractionnée. L'isomère sélectionné est traité par de l'acide, condition qui conduit à une sorte de 'condensation aldolique inverse' et aboutit à la formation de la dicétone **67**. Les étapes suivantes consistent à introduire des fonctionnalités ester méthylique et cétone. Le nombre d'étape de cette synthèse est de 10 étapes à partir des précurseurs de la réaction de cycloaddition.

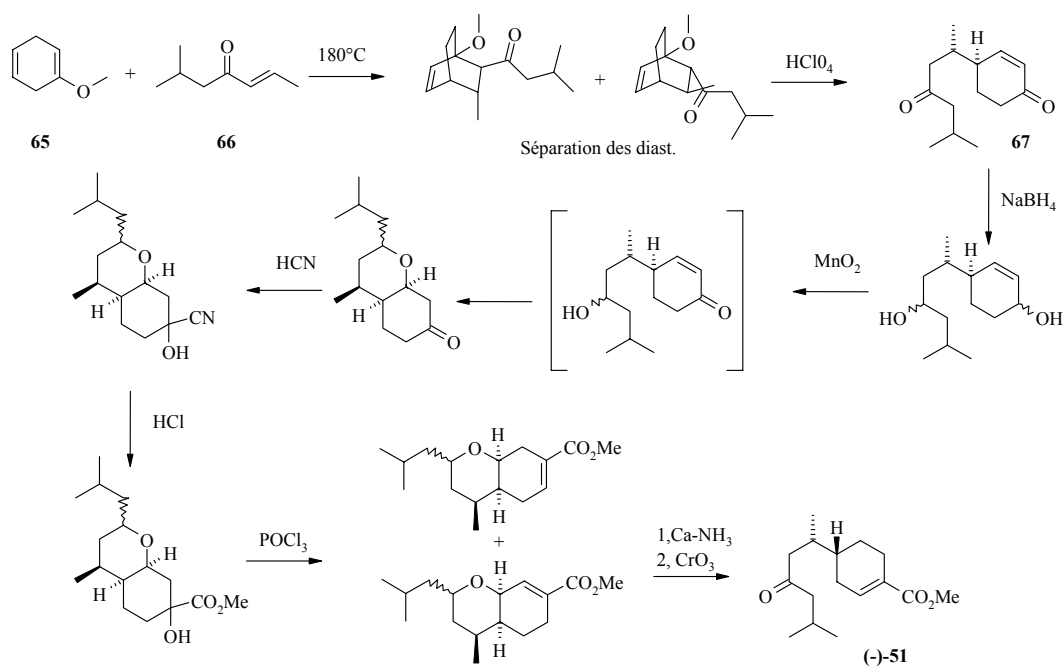


Schéma 26 : synthèse de la Juvabione selon A.J. Birch et P.L. Macdonald

3.4.2 Synthèses diastéréosélectives de la Juvabione et de l'Epijuvabione

3.4.2.1 Synthèses selon J.Ficini [77], D.A. Evans [78] et D.J. Morgans [79]

Les trois prochaines synthèses sont diastéréosélectives et utilisent comme produit de départ la cyclohexénone **68**.

Dans la synthèse de *Ficini* (Schéma 27), le contrôle de la configuration relative a lieu juste après l'étape de cycloaddition [2+2]. Il s'agit d'une protonation de l'énamine par la face la moins encombrée de l'intermédiaire bicyclique **69**. La configuration relative des deux centres chiraux n'est plus affectée par les autres pas de synthèse.

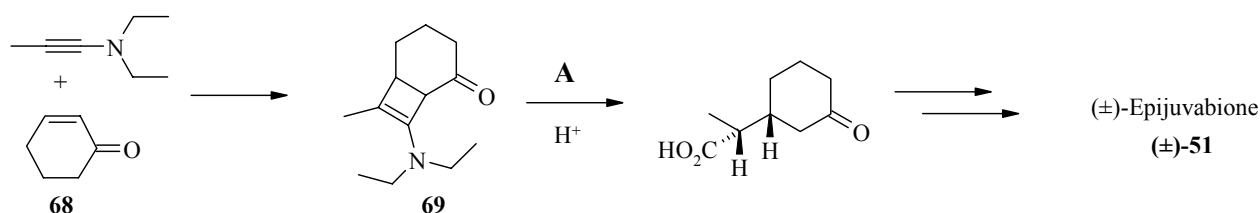


Schéma 27 : synthèse diastéréosélective de la (±)-Epijuvabione selon J. Ficini

La stéréosélectivité réalisée dans la synthèse de *Evans* (Schéma 28) résulte de la diastéréosélectivité observée pour le réarrangement oxy-Cope lors de l'étape A. En fait, bien que l'intermédiaire **69** utilisé lors de cette étape soit un mélange de stéréoisomères, tous deux donnent la même configuration relative du produit final dans un rapport de 91:1. L'état de transition du réarrangement de oxy-Cope passe par une conformation chaise qui est fortement privilégiée.

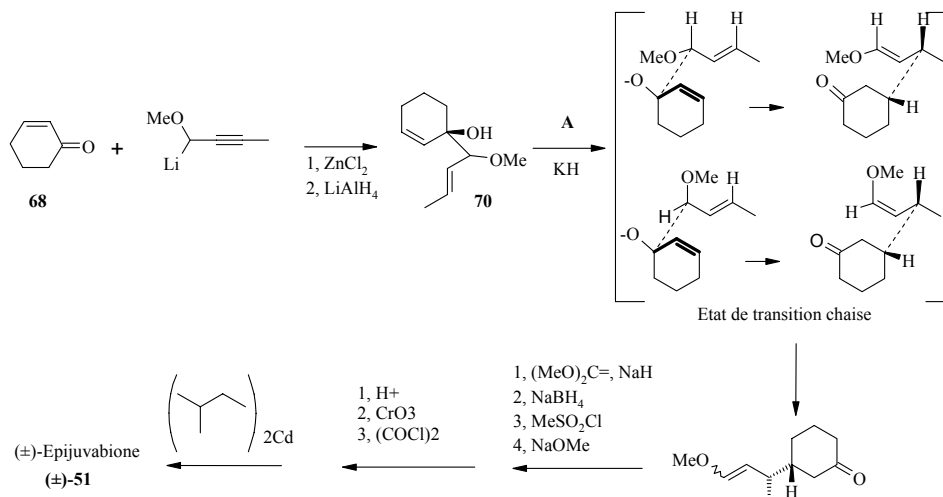


Schéma 28 : synthèse diastéréosélective de la (±)-Epijuvabione selon D.A. Evans

Le nombre d'étape pour ces deux synthèses est de respectivement 14 et 10 et les rendements sont respectivement 10 et 12% au départ de la cyclohexénone **68**.

Pour la synthèse de *Morgans* (Schéma 29), l'étape clé du point de vue de la configuration relative est l'addition conjuguée (étape A) qui offre une stéréosélectivité de 5 à 1. La deuxième étape clé

d'un point de vue de la synthèse est l'étape d'ouverture du cyclopropane **71** par l'acide mercurique (étape **B**). Le rendement de cette synthèse est de 13% pour un total de 9 étapes.

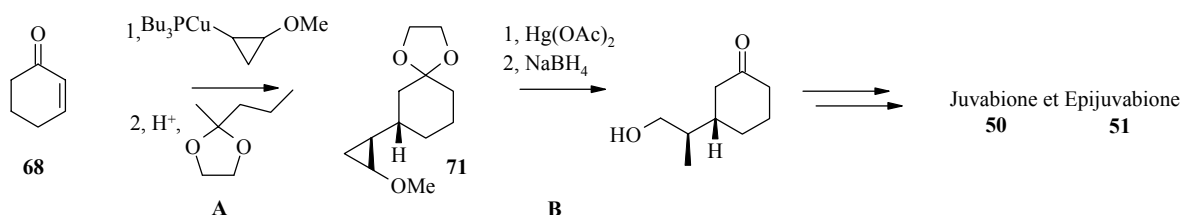


Schéma 29 : synthèse diastéréosélective de la (\pm)-Juvabione selon D.J. Morgans

3.4.2.2 Synthèse de la (\pm)-Juvabione selon T. Tokoroyama [74]

La synthèse de Tokoroyama (Schéma 30) utilise la réaction de Hosomi-Sakurai [89] pour contrôler la configuration relative et permet la synthèse de la Juvabione et de l'Epijuvabione. Elle utilise également la cyclohexénone **68** comme produit de départ.

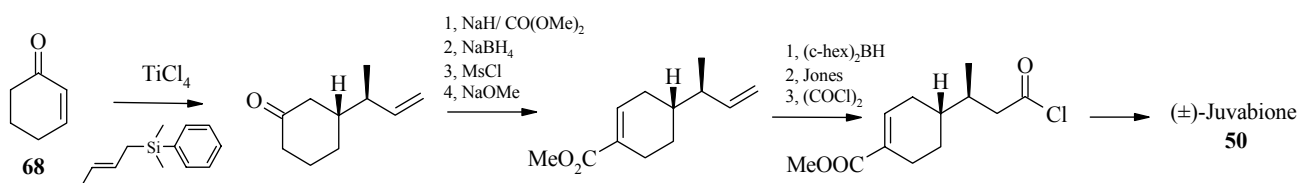


Schéma 30 : synthèse selon T. Tokoroyama

Le contrôle de la configuration relative des deux centres est bon, de 15.6 à 1 pour la série utilisant le *E*-crotylsilane et de 11.2 à 1 pour la série *Z*. Le nombre d'étapes de cette synthèse est de 10 et le rendement de 4% au départ de la cyclohexénone.

3.4.2.3 Synthèse de la (\pm)-Juvabione selon A.G. Schultz [80]

La synthèse de Schultz (Schéma 31) utilise le dérivé **72** de la cyclohexénone comme produit de départ. La configuration relative est établie lors de l'étape d'hydrogénation. En effet l'hydrogène s'additionne du côté de la face *exo*, moins encombrée du composé bicyclique **73**. Cette technique aboutit dans ce cas à un rapport de diastéréoisomère de 11 à 1. Les autres étapes de la synthèse servent à construire le squelette de la Juvabione **50** et n'interviennent plus sur les centres de chiralité. Le nombre d'étapes de cette synthèse est de 18 et le rendement global de 9%.

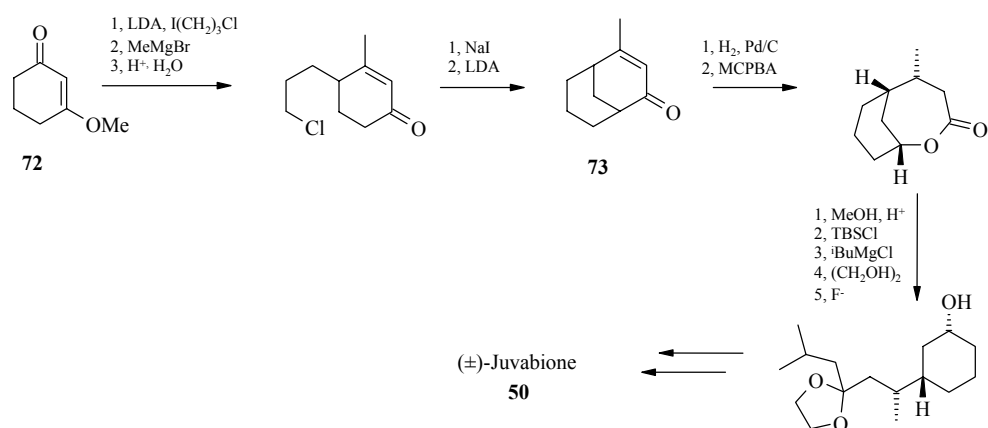
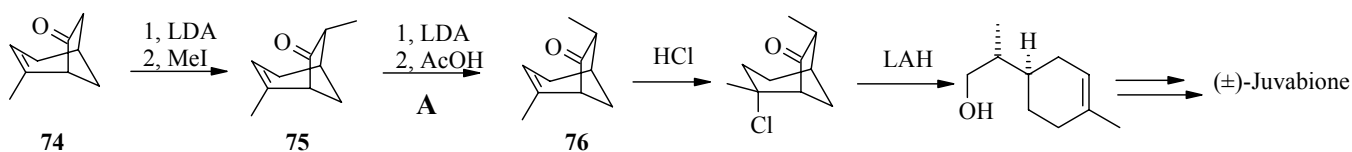


Schéma 31 : synthèse selon A.G. Schultz

3.4.2.4 Synthèse de la (±)-Juvabione selon S.D. Larsen [76]

La synthèse de *Larsen* utilise une méthode d'*exo*-alkylation d'une cétone bicyclique **74**. La cétone *exo*-alkylée **75** est ensuite déprotonée et l'énolate est piégé sous contrôle cinétique (étape **A**) pour donner l'*endo*-méthyle **76** désiré dans un rapport de diastéréoisomère *endo/exo* supérieur à 9 à 1.



Le nombre d'étapes est de 9 et le rendement global de 12%.

3.4.3 Synthèses énantiosélectives

3.4.3.1 Synthèse de la (+)-Juvabione selon B.A Pawson et H.-C. Cheung [65]: Utilisation de la technique de séparation des diastéréoisomères

Le matériau de départ de cette synthèse (Schéma 32) est un dérivé de terpènes, le Limonène **77**. L'utilisation de composés terpéniques est suggérée par la structure triterpénique de la juvabione. En outre ces composés sont énantiomériquement purs et permettent en principe de contrôler la configuration absolue en C4. L'étape clé de cette synthèse est une hydroboration (étape **A**). Malheureusement cette réaction ne présente qu'une faible diastéréosélectivité, et on observe la formation d'un mélange 3:2 de diastéréoisomères **78** qui ont pu être séparés. Les étapes suivantes ne modifient plus les centres de chiralité. Une étape intéressante est l'utilisation d'une séquence d'oxydation en trois étapes pour oxyder le groupe méthyle en C15 (étape **D**). La première étape est une oxydation par l'oxygène singulet pour obtenir un mélange d'hydroperoxydes, l'oxygène étant essentiellement lié à C2. Le mélange est ensuite réduit par l'iodure pour donner les alcools

correspondants, qui sont ensuite oxydés en acide via un aldéhyde intermédiaire **79**. Cette synthèse nécessite 12 étapes et offre un rendement global de moins de 1%.

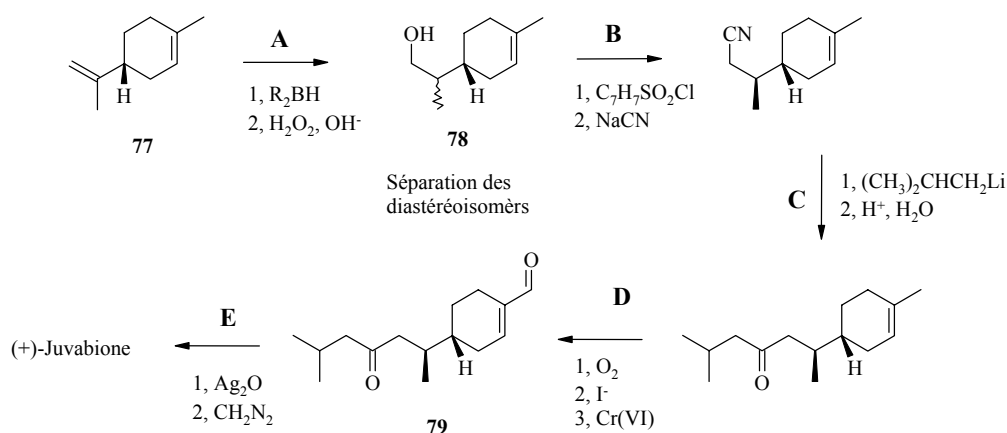


Schéma 32: synthèse de la (+)-Juvabione selon B.A Pawson et H.-C. Cheung

3.4.3.2 Synthèse de la (+)-Juvabione selon E. Nagano et K. Mori [81] et selon H. Watanabe et K.Mori [82]

La première synthèse énantiosélective de Mori (Schéma 33) se base sur un produit de départ **80** optiquement pur. Ce composé a été synthétisé à partir du bicyclo[2.2.3]octane-2-6-dione par réduction avec des levures de boulanger [90]. La limitation de cette synthèse se situe déjà à la première étape (étape **A**) qui n'offre que 11% de rendement. La première étape synthétique clé est l'oxydation de Baeyer-Villiger suivie par un réarrangement allylique acido catalysé qui fournit la *cis*-lactone **81**. La seconde étape clé (étape **B**) introduit l'énantiosélectivité de la molécule finale par méthylation stéréosélective par la face convexe de la *cis*-lactone. Le reste de la synthèse construit le squelette de la juvabione sans modifier la stéréochimie établie par la méthylation stéréosélective. Le rendement globale est de 1.2% sur 11 étapes.

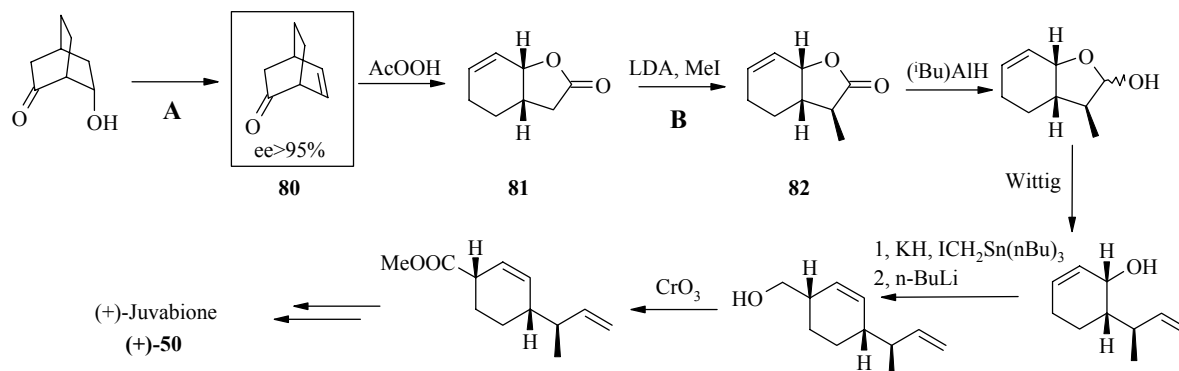


Schéma 33: première synthèse énantiosélective de K. Mori

La deuxième synthèse énantiosélective de Mori (Schéma 34) se base sur l'utilisation d'un sulfoxyde chiral **83** comme inducteur chiral lors d'une réaction d'addition 1,4 sur la cyclohexénone (étape **A**).

La synthèse du sulfoxyde chiral se fait en utilisant une réduction énantiosélective avec des levures de boulanger, la formation du sulfoxyde donne deux diastéréoisomères qui sont séparés par recristallisation. Le reste de la synthèse, après l'addition 1,4 qui donne **84** avec une sélectivité de 82:8:10, consiste à introduire les groupes fonctionnels manquants. Le nombre total d'étapes pour cette synthèse est de 13 pour un rendement global de 2.5%.

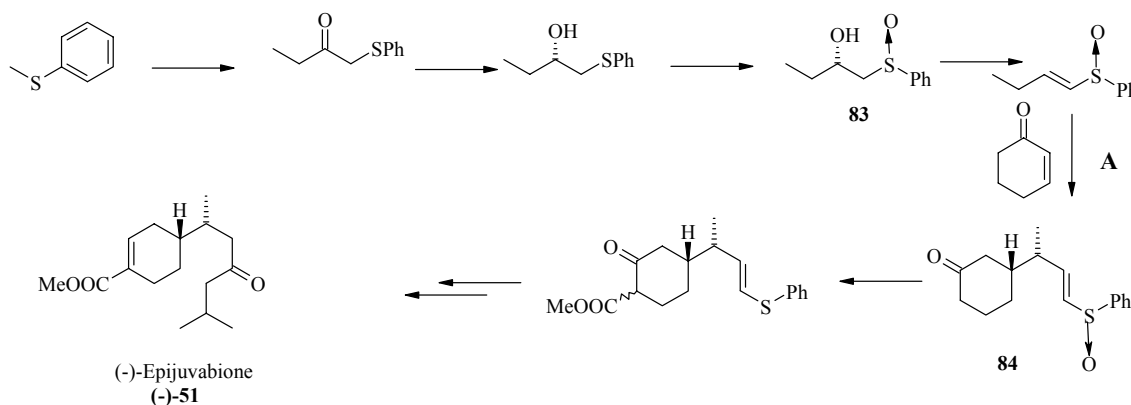


Schéma 34: deuxième synthèse énantiosélective de *K. Mori*

3.4.3.3 Synthèse selon E.J. Bergner et G. Helmchen [87]

Pour cette synthèse (Schéma 35), *Helmchen* utilise la même procédure que *Mori* décrite plus haut. La méthylation stéréosélective de la lactone **81** (étape A) offre une pureté diastéréomérique supérieure à 99.9%. L'étape cruciale de cette synthèse réside dans la réaction catalysée par le palladium. Il s'agit d'une alkylation allylique asymétrique catalysée par le palladium sur l'acétate de cyclohexène avec un dérivé malonate comme nucléophile (étape B). Le reste de la synthèse n'intervient plus sur les deux centres stéréogéniques et s'attache à construire le reste du squelette et à introduire les groupes fonctionnels manquants.

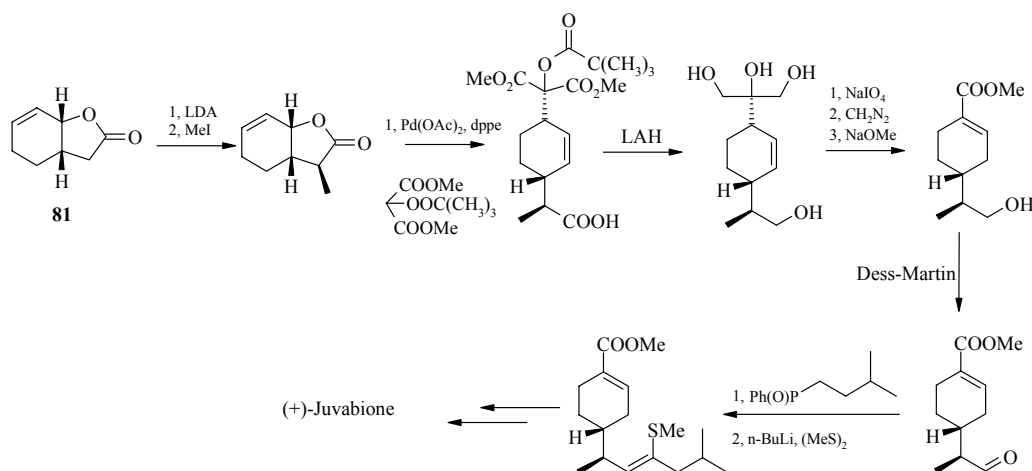


Schéma 35: synthèse de la (+)-Juvabione selon *E.J. Bergner* et *G. Helmchen*

Cette synthèse offre un excès énantiomérique supérieur à 99.9%, un rendement global de 8.3% sur 11 étapes au départ de la lactone bicyclique.

3.4.3.4 Synthèses selon M. Kawamura et K. Ogasawara [83] et H. Nagata et K. Ogasawara [84].

La première synthèse énantiosélective d'Ogasawara (Schéma 37) se base également sur une alkylation 1,4 asymétrique par la face convexe d'un dérivé synthétique **86** du norcamphore **85**.

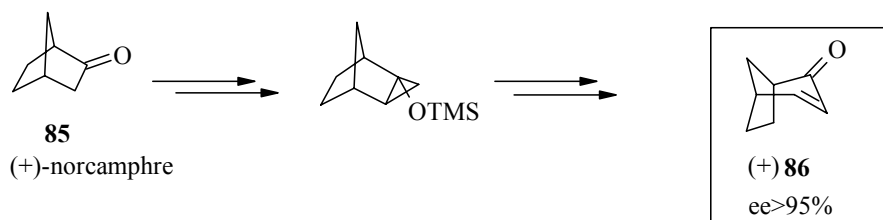


Schéma 36: synthèse énantiosélective du dérivé **86**

Cette alkylation (étape **A**) offre un excès énantiomérique de 93%. Cependant l'étape **B** d'oxydation de type Baeyer-Villiger aboutit à un mélange de lactones qui seront séparées au cours de la synthèse. L'ouverture du cycle lactone (étape **C**) s'effectue avec un complexe $\text{Me}_3\text{Al} / \text{MeNHOMe.HCl}$ et fixe ainsi la stéréochimie des deux centres chiraux adjacents. Le reste de la synthèse consiste à élaborer la (+)-Juvabione à partir de cet intermédiaire chiral. Une particularité de cette synthèse est que le cycle à six n'est formé qu'à la dernière étape par une réaction intramoléculaire de Horner-Emmons. Le produit final présente un excès énantiomérique supérieur à 95%. La synthèse nécessite 17 étapes et donne un rendement total de 4% au départ du (+)-norcamphore **85**.

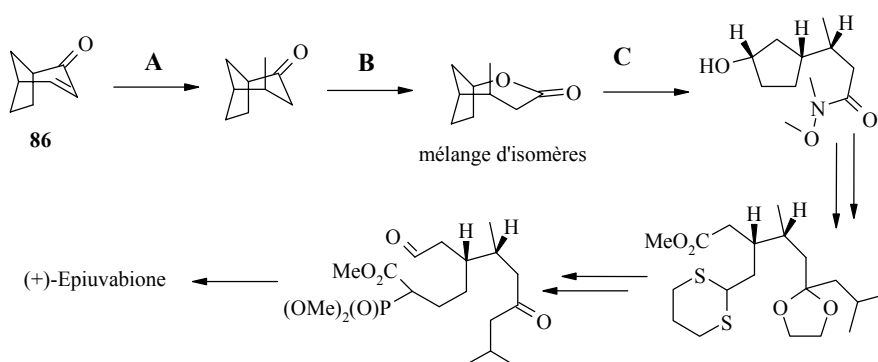


Schéma 37: première synthèse énantiosélective de la (+)-Epijuvabione selon K. Ogasawara

La deuxième synthèse énantiosélective d'Ogasawara (Schéma 38) utilise également le même dérivé **86** du norcamphore que précédemment mais sous sa forme racémique. La résolution du racémate se fait par une transestérification (étape **A**) sous contrôle cinétique en présence d'une lipase. Cependant les excès énantiomériques lors de cette réaction ne sont que modestes.

Une deuxième approche consiste à protéger le groupe -OH en -OAc sur le racémate. L'hydrolyse (étape **B**), également sous contrôle cinétique, de l'acétate ainsi formé en présence d'une lipase offre,

dans ce cas, de bons excès. On obtient alors avec cette méthode les deux précurseurs avec une bonne pureté énantiomérique.

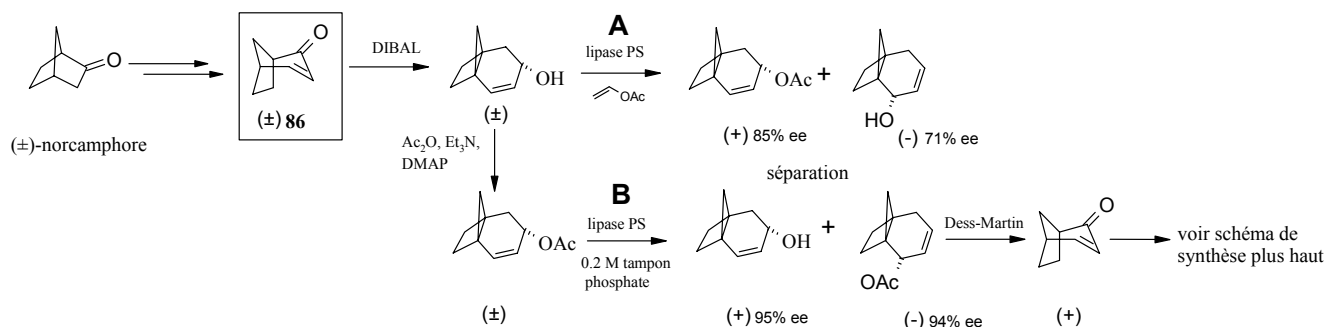


Schéma 38: deuxième synthèse énantiosélective de la (+)-Epijuabione selon K. Ogasawara

Le reste de la synthèse rejoint le schéma décrit plus haut. On notera qu'il faut 17 étapes pour effectuer cette synthèse qui donne un rendement global de moins de 1%.

3.4.3.5 Synthèse selon C. Fuganti et S. Serra [85]

La synthèse de *Fuganti* et *Serra* se base également sur une étape biochimique : il s'agit d'une réduction énantiosélective d'un aldéhyde α,β -insaturé **87** par les levures de boulanger. Son schéma de synthèse repose également sur l'utilisation d'un dérivé terpénique énantiomériquement pur, le (+) ou (-)-Limonène **77**. Cette réaction intervient après séparation des deux isomères *E/Z* (étape A). Elle s'effectue dans des rendements chimiques moyens (50%) avec un excès énantiomérique allant de 64 à 84%. Cet excès est augmenté par la synthèse d'un dérivé ester qui est recristallisé dans le méthanol pour obtenir une pureté énantiomérique allant de 97 à 99%.

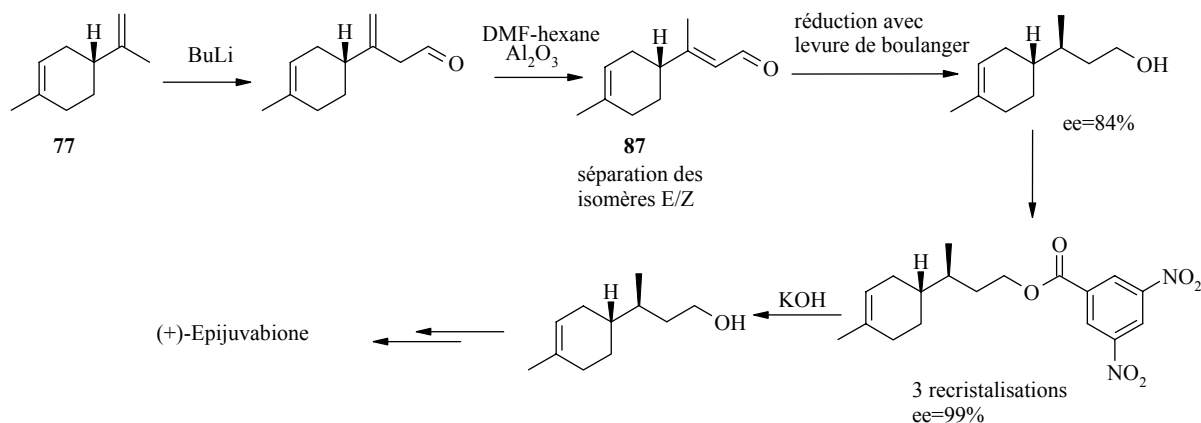


Schéma 39: synthèse énantiosélective de la (+)-Epijuabione selon C. Fuganti et S. Serra

On notera que la synthèse s'effectue en 14 étapes et offre un rendement global de 10 à 14%.

4 But du travail

Le développement d'une réaction tandem selon la séquence réaction de Diels-Alder / réarrangement [3,3] sigmatropique offre clairement un potentiel synthétique intéressant. La réaction tandem développée par *J. Schoepfer* en est un très bel exemple. La rapidité avec laquelle le squelette *Iboga* **43** a été élaboré (Schéma 40), illustre parfaitement l'efficacité d'un tel processus [50]. De plus, cette transformation permet l'introduction et le contrôle de centres de chiralité sur des structures de type cyclohexène.

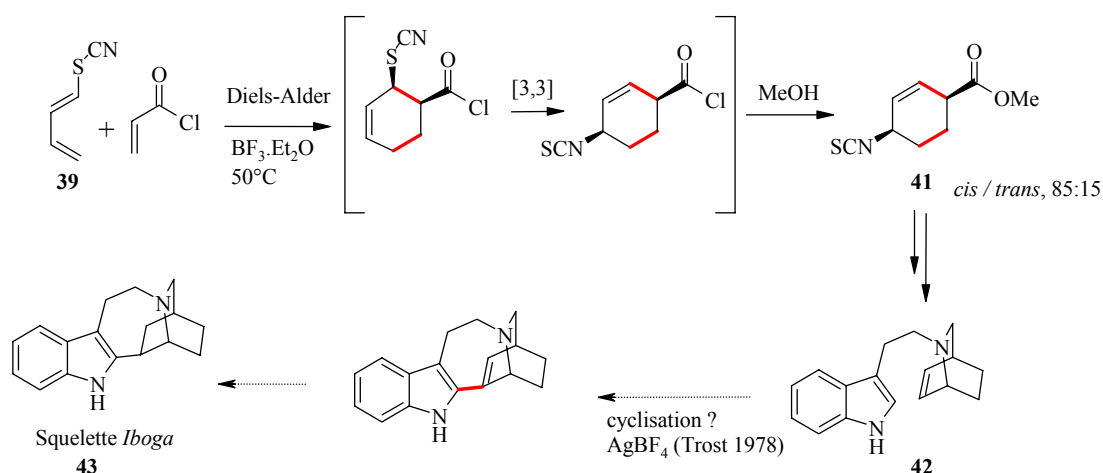


Schéma 40: réaction tandem développée par *J. Schoepfer*

Dans le but d'augmenter l'efficacité et le potentiel d'une telle transformation, la combinaison d'une réaction de Diels-Alder avec un réarrangement de type Claisen permettrait la formation d'une liaison carbone-carbone supplémentaire, mais aussi l'introduction d'un centre chiral exocyclique.

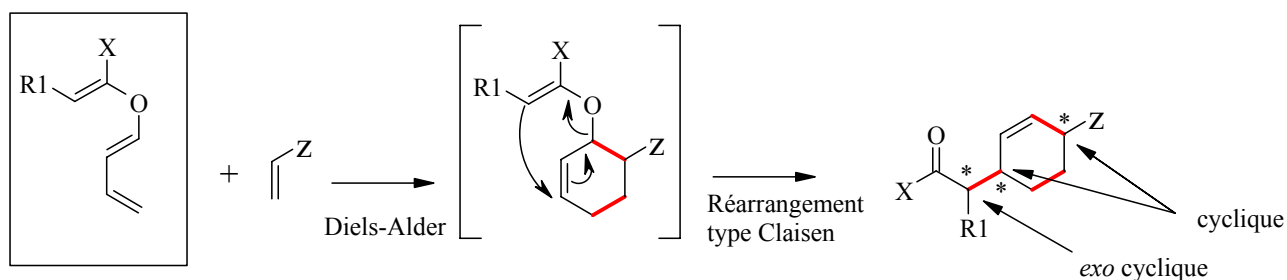


Schéma 41: processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement type Claisen

J. Velker a réussi à développer une telle réaction à partir de *O*-butadiényle-*O*-silyls cétènes acétals, Schéma 42. Ce processus combine une réaction de Diels-Alder avec un réarrangement sigmatropique de Ireland-Claisen [91;92]. Cette réaction permet la formation d'un cyclohexène substitué contenant deux centres chiraux cycliques et un centre exocyclique.

Les précurseurs de cette réaction tandem sont des *O*-butadiényle-*O*-trialkylsilyls cétènes acétals **89**, dont la géométrie a dû être contrôlée. En effet, pour avoir une bonne réactivité dans une réaction de Diels-Alder, le diène doit avoir une configuration de la double liaison *s-trans* [93-97]. La configuration *cis* est très défavorable pour ce type de cycloaddition. Ainsi, si on utilise un diène qui contient les deux diastéréoisomères, le produit *trans* réagira beaucoup plus rapidement. Pour obtenir le produit de la cycloaddition dans un bon rendement le diène doit avoir une configuration (*E*).

La configuration de l'énolate influence la géométrie de l'état de transition du processus du réarrangement sigmatropique [54]. Il est donc nécessaire d'obtenir les cétènes acétals substitués de façon non symétrique dans une configuration unique.

La synthèse des (*E*) butadiényle esters **88** s'est effectuée selon une procédure développée par *DeCusati* [98;99] pour la synthèse de butadiényles carbonates. L'obtention des cétènes acétals s'est faite par déprotonation des esters de butadiényles. La mise au point de cette réaction fut délicate et laborieuse. Finalement, par déprotonation à très basse température (-110°C) au moyen d'une base forte (LHMDS), en présence de HMPA et en utilisant la technique du 'quenche interne', on peut obtenir les cétène acétals avec une configuration (*Z*) pure.

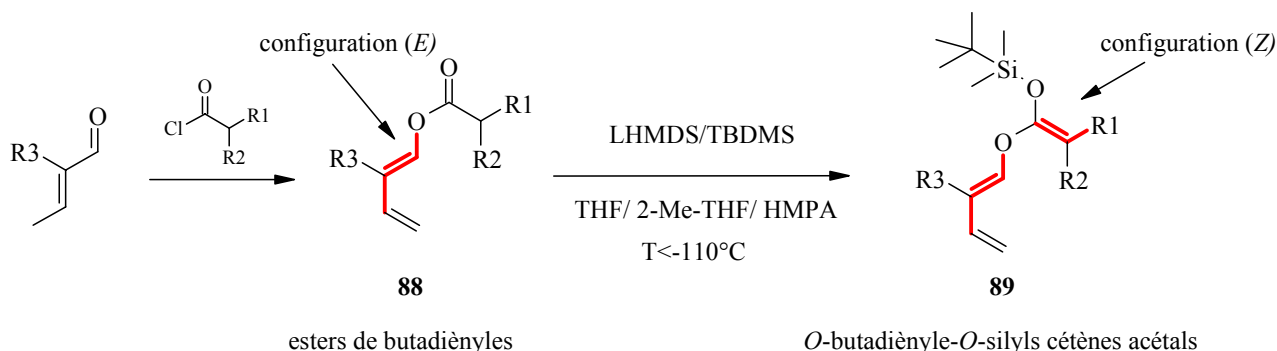


Schéma 42: synthèse des *O*-butadiényle-*O*-silyls cétènes acétals

Il a été constaté que la sélectivité globale de la réaction tandem dépendait de la nature du diénophile. En effet, en utilisant un diénophile cyclique tel que le *N*-phénylmaléïmide, on observe la formation d'un seul produit tandem **90** diastéréomériquement pur. Cette sélectivité a été postulée comme étant due à une réaction de Diels-Alder *endo*-sélective suivie d'un réarrangement de Ireland-Claisen suprafacial passant par un état de transition bateau [92].

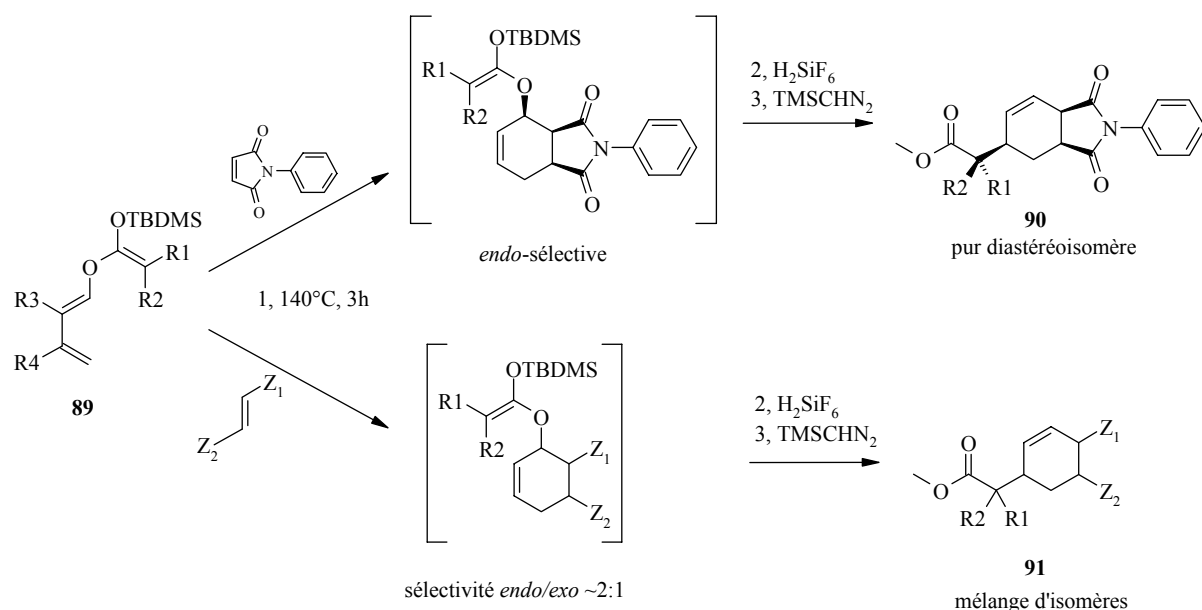


Schéma 43: schéma global de la réaction tandem développée par J. Velker

Cependant, en utilisant des diénophiles acycliques, le processus n'était plus diastéréosélectif. Néanmoins, il semblerait que le processus issu de l'adduit *endo* de la réaction de Diels-Alder présente une sélectivité pour le réarrangement via un état de transition bateau, tandis que le produit tandem issu de l'adduit *exo* ne présente qu'une faible sélectivité pour le réarrangement de Ireland-Claisen.

Afin d'appliquer cette nouvelle méthodologie à la synthèse de produits naturels, il est nécessaire de mieux comprendre le mécanisme global du processus. Pour cela il faut connaître le mécanisme des deux réactions que l'on combine. Si les transformations de type cycloaddition de Diels-Alder ont été bien étudiées dans la littérature, le réarrangement de type Ireland-Claisen utilisant des allyls éthers cycliques est moins bien compris.

- **Première Partie:**

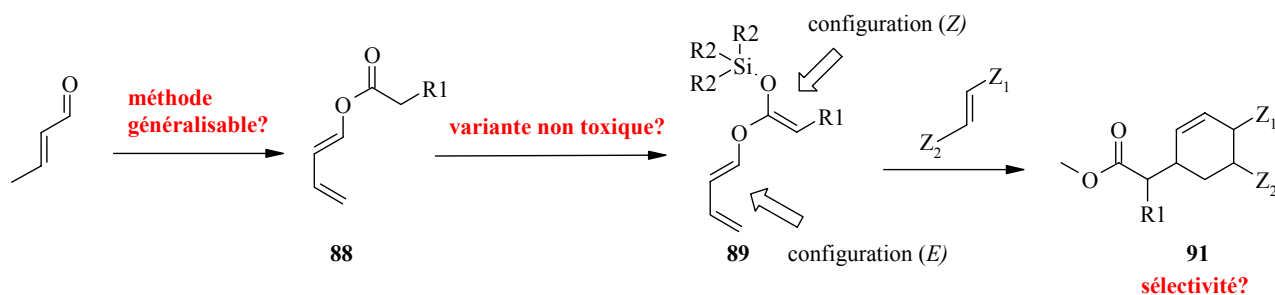
La première partie du travail correspond au désir de tenter de répondre à la question de la sélectivité du processus.

Nous avons tout d'abord décidé d'étudier l'influence des substituants présents sur la partie cétènes acétals, ainsi que la réactivité de ces diènes dans le processus tandem. Cette étude présente plusieurs étapes :

-Il faudra développer une chimie permettant d'introduire des groupes fonctionnels différents, mais aussi synthétiquement intéressants sur la position R1. Pour cela, il faudra généraliser la méthode de synthèse des esters de butadiényles qui n'utilise jusqu'ici que des chlorures d'acides comme électrophiles.

-L'introduction de substituants plus volumineux sur la partie cétène acétal devrait permettre de stabiliser le cétène acétal face à l'hydrolyse. Toutefois, les problèmes de purification seront augmentés.

-Dans un but d'application future, il faudra trouver une alternative efficace à l'utilisation du cosolvant cancérigène HMPA pour la synthèse des cétènes acétals. Il s'agira de développer une nouvelle méthode non toxique, tout en conservant une sélectivité totale.



-Il faudra également caractériser sans équivoque la configuration relative du produit majoritaire. Jusqu'à présent, on avait supposé que la structure du produit majoritaire était la conséquence d'une réaction *endo*-Diels-Alder suivie d'un réarrangement suprafacial de Ireland-Claisen via un état de transition bateau. Pour cela, l'obtention d'un dérivé cristallin dont la structure sera caractérisée par diffraction aux rayons X sera envisagée.

Afin de compléter notre connaissance sur le réarrangement de Ireland-Claisen, nous effectuerons une étude complémentaire de ce réarrangement à celle effectuée par *Ireland* [55;100] sur deux composés modèles, le *cis* et le *trans* carvylpropionate (**92a**, resp. **92b**) Schéma 44.

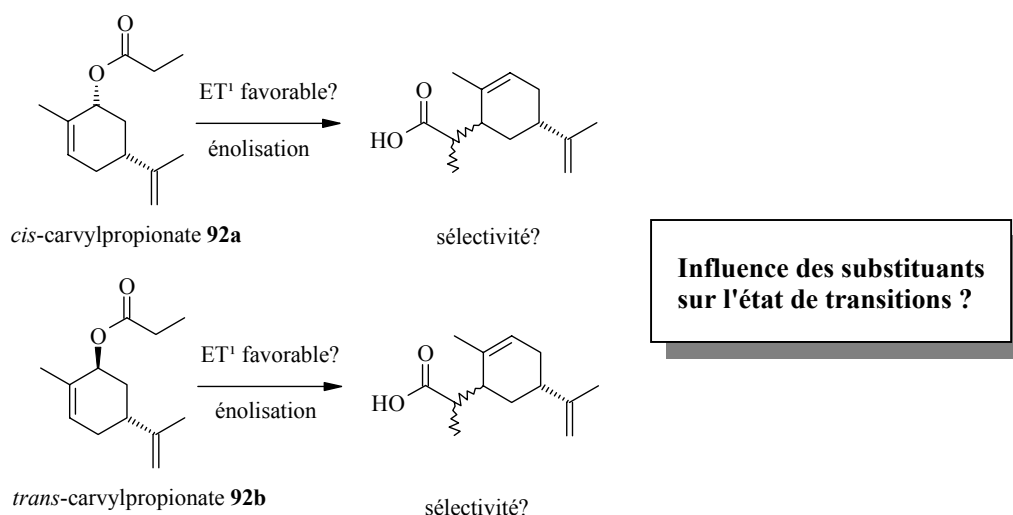
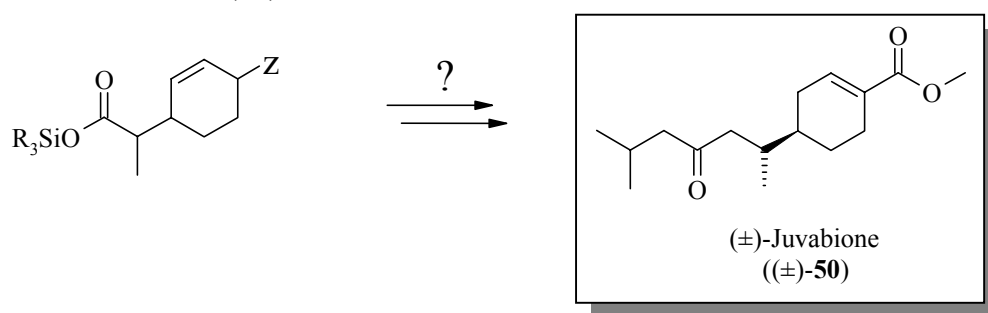


Schéma 44: étude du réarrangement de Ireland-Claisen sur le *cis* et *trans*-carvylpropionate (**92a**, resp. **92b**)

Lorsque ces deux études de la sélectivité seront faites, il faudra tenter de comparer les résultats empiriques avec des résultats théoriques. Pour cela, nous avons envisagé une collaboration avec le groupe de chimie théorique du Prof. *K.N. Houk* de l'Université de Californie, Los Angeles. En utilisant les résultats de nos propres systèmes et ceux décrits dans la littérature, nous tenterons d'apporter une vision plus claire sur la préférence d'un état de transition chaise ou bateau adopté par le réarrangement de Ireland-Claisen pour des systèmes cycliques, et pouvoir ainsi proposer un modèle permettant de prédire cette sélectivité.

- **Seconde partie:**

La seconde partie consistera à appliquer la nouvelle réaction tandem à la synthèse totale d'un produit naturel, la Juvabione (**50**).



Il faudra développer, dans un premier temps, un schéma synthétique efficace et convergent de la molécule. La sélectivité du produit final, pour cette synthèse, sera, dans un premier temps, secondaire. Nous nous concentrerons sur l'utilisation de produits de départ simples et facilement accessibles. Le but principal sera néanmoins, d'obtenir une synthèse la plus courte possible avec un bon rendement global.

- **Troisième partie:**

La troisième partie du travail sera d'utiliser les conclusions obtenues, à la fois durant l'étude mécanistique du processus mais aussi sur la voie de synthèse de la Juvabione, afin de développer une version stéréosélective de la réaction tandem ou, le cas échéant, développer une synthèse asymétrique de la (+)-Juvabione ((+)-**50**).

Nous étudierons des conditions permettant une réaction de Diels-Alder *endo*-sélective, puis tenterons de les appliquer au processus tandem.

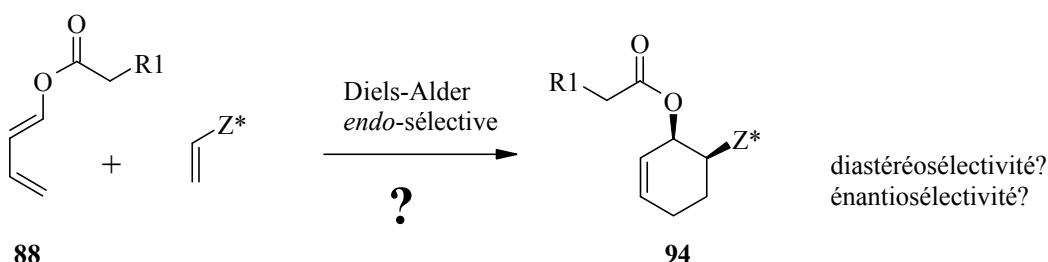


Schéma 45: étude d'une réaction de Diels-Alder *endo*-sélective asymétrique

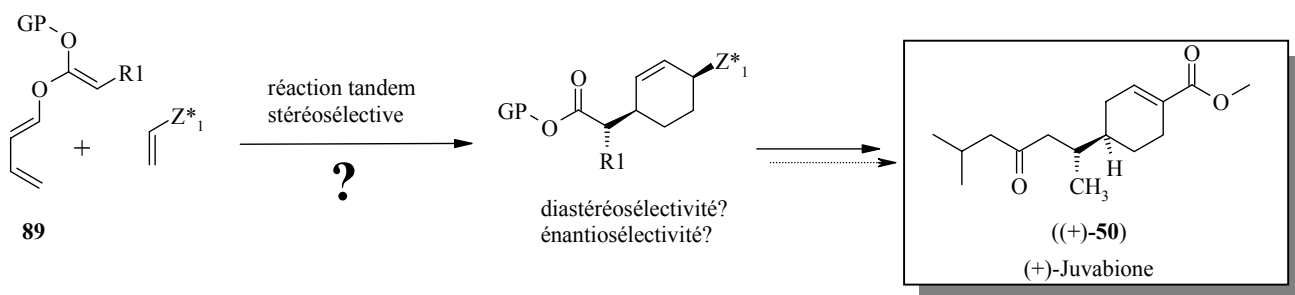


Schéma 46: application de la réaction tandem à une synthèse asymétrique de la (+)-Juvabione

• **Annexe: partie développée en annexe du manuscrit**

En annexe à ce travail, nous allons également étudier, dans le cadre du travail de diplôme de *L.A. Leuthold*, un autre type de cyclisation que celui développé par *B.M. Trost* [101] pour la synthèse du précurseur du squelette *Iboga*. En effet, la cyclisation développée par ce dernier utilise une quantité stoechiométrique d'argent. Cependant, si une telle méthode permet d'obtenir la structure désirée, elle n'est pas applicable à une synthèse à plus grande échelle. Une alternative serait d'utiliser la chimie du palladium et d'utiliser une réaction de type Heck.

Pour cela, il faut étudier l'introduction d'un halogène en position 2 du noyau indolique, puis évaluer sa stabilité et étudier ces haloindoles dans les réactions de type Heck. Cette étude sera, dans un premier temps, menée sur un composé modèle de type **95** (Schéma 47).

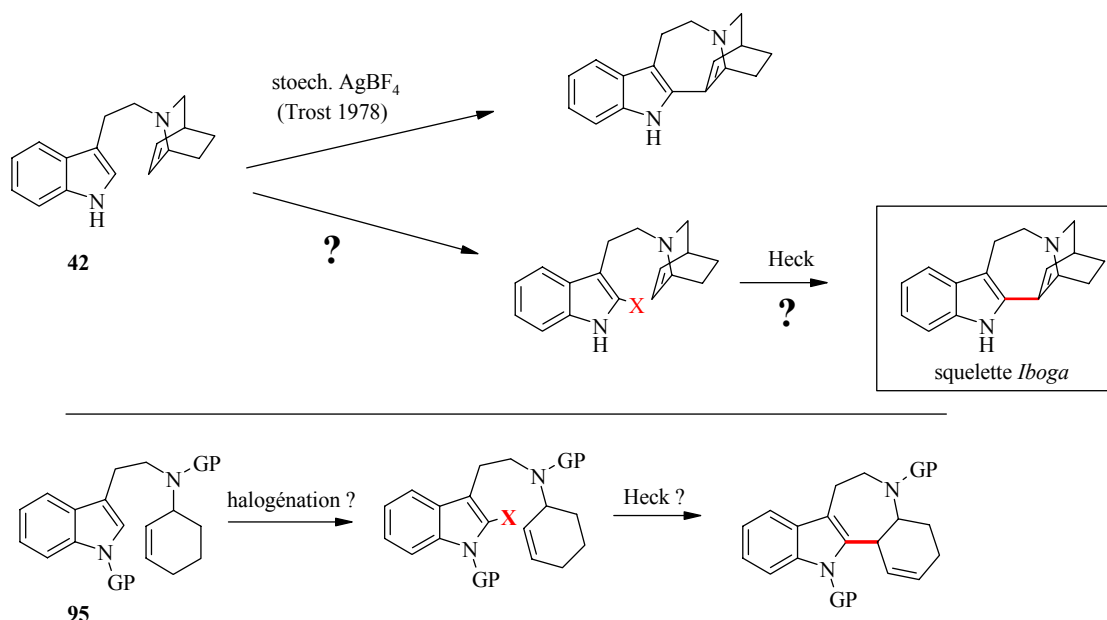
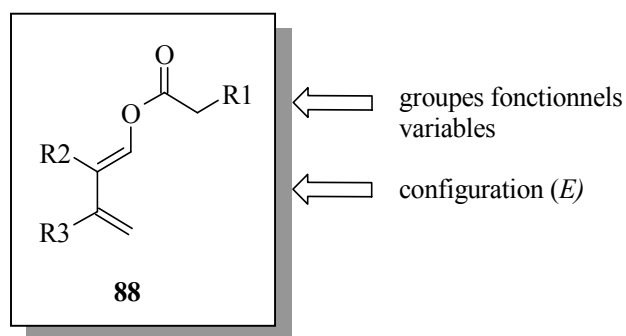


Schéma 47: nouvelle approche de synthèse du squelette *Iboga* par cyclisation finale par réaction de type Heck

5 Synthèses des esters de (*E*)-butadiényles

Nous devons synthétiser des esters de butadiényles capables d'effectuer une réaction tandem avec des diénophiles quelconques. La première réaction du processus tandem est une réaction de cycloaddition de Diels-Alder. Par conséquent, la configuration du diène aura une grande influence sur sa réactivité. En effet, la configuration *trans* est beaucoup plus réactive dans la réaction de Diels-Alder que la *cis* [93;94], qui en règle générale ne réagit pas. Ainsi, afin d'obtenir le rendement le plus élevé possible, nous nous concentrerons sur une synthèse stéréosélective de ces esters ayant la configuration (*E*).

De plus, pour effectuer une étude approfondie de réactivité, il serait intéressant de développer une synthèse de ces esters de (*E*)-butadiényles la plus versatile possible.



5.1 Synthèses classiques des esters de (*E*)-butadiényles décrites dans la littérature

Si les esters de butadiényles représentent des précurseurs intéressants dans la synthèse de produits complexes [102] via une réaction de Diels-Alder, leur synthèse reste délicate et assez peu développée.

La plupart des synthèses décrites dans la littérature utilise une *O*-acylation du crotonaldéhyde. Cette réaction utilise l'anhydride (RCO)₂O correspondant comme agent acylant en présence du carboxylate ROO⁻, le tout sous condition thermique [103;104]. Cependant, ce type de méthode, bien qu'étant très générale, aboutit à la formation d'un mélange isomères *E/Z* dans un rapport d'environ 2:1.

Une amélioration de cette sélectivité a été apportée par l'utilisation de l'isopropényle acétate **96** en présence de Cu(II) et d'acide *para*-toluènesulfonique. Cela permet l'obtention de l'ester avec une sélectivité *E/Z* de 9 à 1, avec un rendement de 80 % [105;106]. Cependant, cette réaction se limite à la synthèse d'esters d'acétyles, les isopropényles esters n'étant pas facilement disponibles.

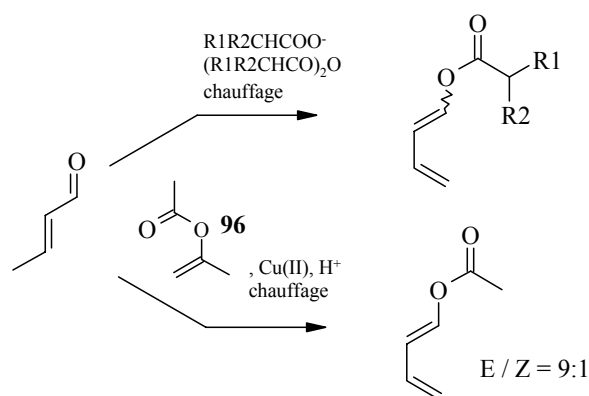


Schéma 48 : synthèses classiques des esters de butadiényles

D'autres méthodes de synthèse de ces esters de butadiényles **88** ont été développées et sont résumées dans une revue de *M. Petrzilka et J.I. Grayson* [107]. Les méthodes permettant l'obtention de ces diènes, avec une bonne sélectivité, mais également offrant une bonne diversité d'un point de vue synthétiques ont été résumées dans la thèse de *J. Velker* [108].

Nous citerons la méthode de *C.J. Kowalski* qui permet l'accès à ces types de composés avec un bon contrôle de la configuration (*E,E*) et dans de bons rendements [109]. L'étape clé de cette synthèse est une réaction 'one pot': homologation réductive d'un ester α,β -insaturé aboutissant à un énolate qui est piégé par l'anhydride acétique conduisant à la structure (*E,E*)-ester de butadiényle, Schéma 49.

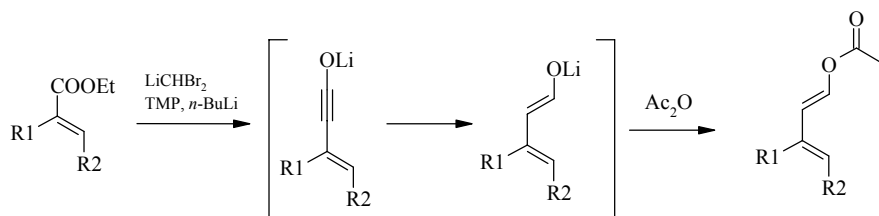


Schéma 49 : synthèse de (*E, E*)-butadiényles esters selon *C.J.Kowalski* [109]

M.E. Jung et *B.M.Trost* [110;111] ont développés une synthèse basée sur une réaction *rétro*-Diels-Alder suivie par une ouverture conrotatoire d'un cyclobutène **97** aboutissant au diène **98** dans la configuration (*E*), Schéma 50.

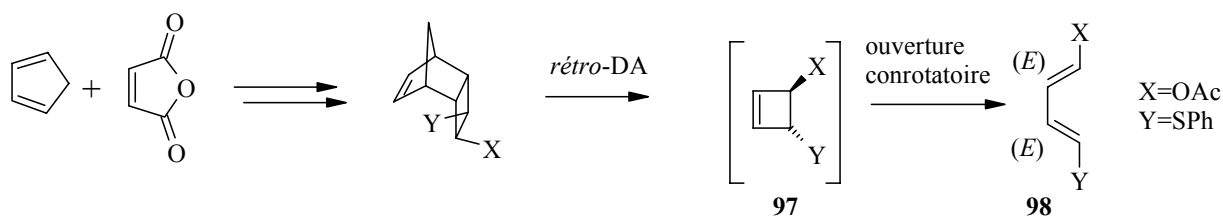


Schéma 50 : synthèse de (*E, E*)-butadiényles esters selon *Jung et Trost* [110;111]

F.Fischer et *M.Neuenschwander* [112] ont développé une méthode aboutissant à des butadiényles **99** substitués en position 4 en s'appuyant sur un réarrangement appelé réarrangement 'aminopentadiénal'. L'attrait de cette approche est surtout mécanistique car le rendement (environ 23%) est faible et la sélectivité peu contrôlée.

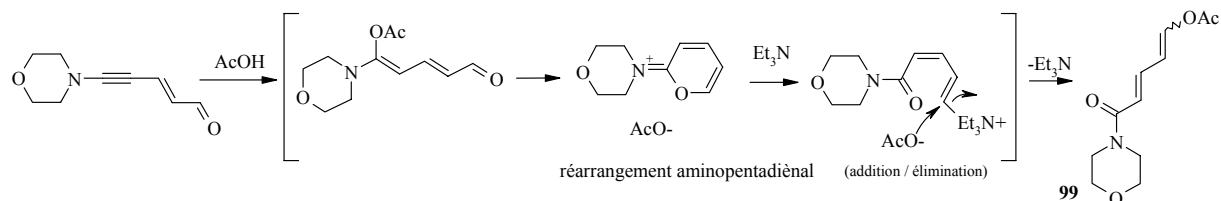


Schéma 51 : synthèse utilisant le réarrangement aminopentadiénal selon Neuenschwander

En analogie avec la synthèse du diène développée par *Danishefsky* pour les réactions de Diels-Alder [113], il est possible d'obtenir le système butadiényle ester par acylation de l'énolate de l'acétylaldéhyde (**100b**) [114] par le chlorure d'acétyl, suivie de l'énolisation de la cétone suivant les conditions de *Danishefsky* [115-117].

Cette méthode a été utilisée dans notre groupe [108] pour l'élaboration du propionate de 3-triméthylsilyloxy-buta-1,3-diényl (**102b**) par acylation avec le chlorure de propionyle, Schéma 52, et devrait être généralisable à tous types d'électrophiles (anhydrides, chlorures, esters activés, etc.). En outre, cette méthode devrait également permettre l'obtention de diènes substitués en position 4 en utilisant, par exemple, la penta-3-one à la place de l'acétone. Toutefois, le problème de sélectivité lors de l'énolisation finale devra être étudié.

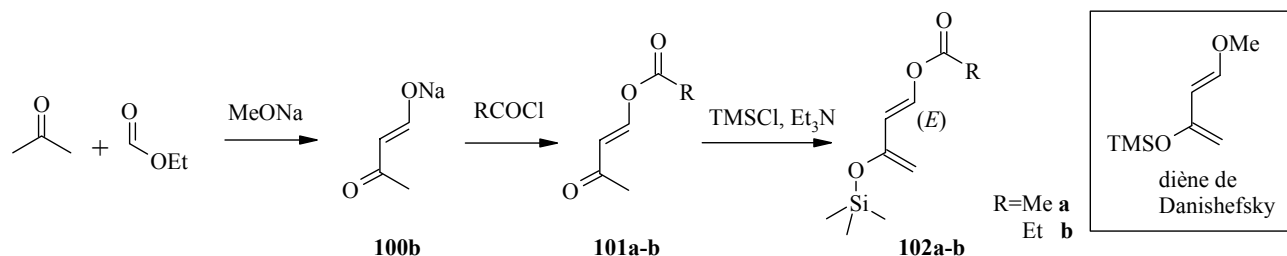


Schéma 52 : synthèse de (*E*)-butadiényles esters en analogie avec la synthèse des diènes de *Danishefsky* [116]

Une approche intéressante est celle développée par *P. Duhamel* [118;119]. Elle consiste en une déprotection du (*E*)-triméthylsilylbutadiène **103** par le *tert*-butanolate de potassium conduisant à l'énolate de butadiényle **104** qui est piégé avec des électrophiles durs tels que les chlorures d'acides, Schéma 53. Cette méthode offre d'excellents rendements (90%) et aboutit à une configuration (*E*) du butadiényle.

Dans la même stratégie, *M. Schlosser* a développé [120] une méthode de condensation des silyls énoles éthers avec des fluorures d'acide en présence d'une quantité catalytique de source de fluorure (TBAF). Les rendements sont bons (70%) et la sélectivité *E/Z* de l'ordre de 9 à 1.

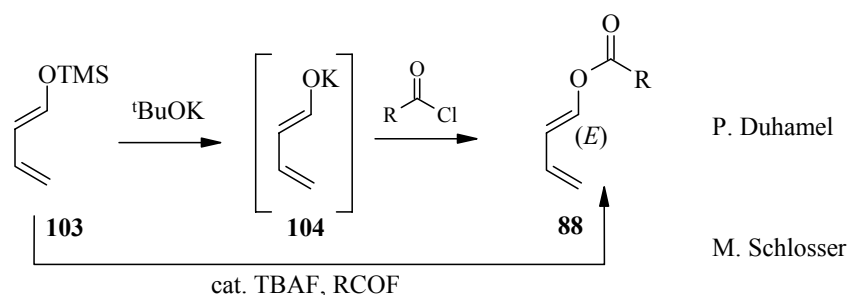


Schéma 53 : synthèse stéréosélective selon Duhamel et Schlosser à partir de silyls enols éthers [118-120]

En complément à ces synthèses d'esters de butadiényles, nous mentionnerons le travail effectué par *P.F. DeCusati* et *R.A. Olofson* [98;99]. Ces derniers ont constaté que la déprotonation du crotonaldéhyde **105**, et de ces dérivés, par le *tert*-butanolate de potassium à basse température (-78°C) conduit à l'énolate de potassium qui, piégé par des chloroformates, offre exclusivement la formation de (*E*)-butadiényles carbonates **106** dans d'excellents rendements. Cette méthodologie est généralisable à la synthèse de (*E*)-butadiényles carbamates.

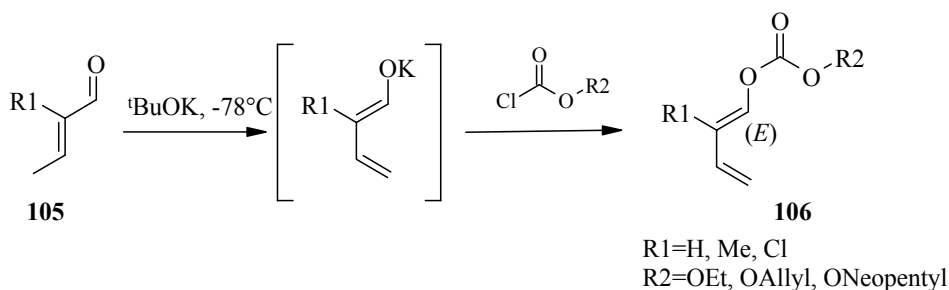


Schéma 54 : synthèse des carbamates de (*E*)-butadiényles **106** selon DeCusati et Olofson [98],[99]

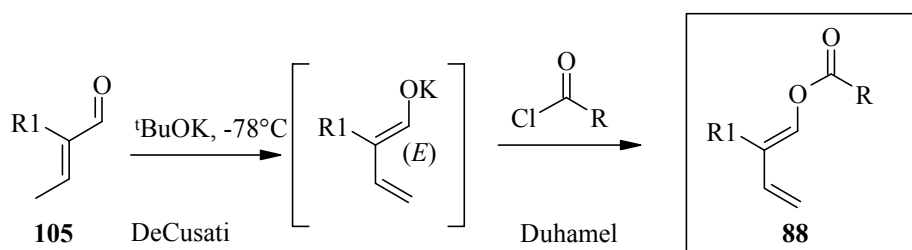
5.2 Synthèses des esters de (*E*)-butadiényles

Le but est d'avoir une voie d'accès à ces esters de (*E*)-butadiényles **88** rapide, sélective, versatile offrant de bons rendements et utilisant des produits de départ commerciaux ou facilement accessibles. En étudiant les méthodes existantes dans la littérature, peu de méthodes répondent à ces critères. C'est pourquoi nous avons décidé de développer une nouvelle méthode de synthèse permettant de répondre au mieux aux exigences que nous nous étions fixées.

La méthode générale de synthèse utilisant la technique d'acylation du crotonaldéhyde avec l'anhydride propionique fut testée par *J. Velker* et n'a pas donné de résultats satisfaisants. En effet, des essais d'optimisation de la sélectivité, en modifiant la concentration de l'anhydride ainsi qu'en variant le temps de réaction, n'a permis d'obtenir qu'une sélectivité *E/Z* d'environ 2 à 1 avec un rendement de 60 %.

L'approche développée par *P. Duhamel* offre des perspectives intéressantes. En effet, il a constaté que l'énolate de potassium pouvait être sélectivement *O*-acylé à basse température par des électrophiles durs tels que les chlorures d'acides. En outre, *DeCusati* a montré qu'il était possible de former sélectivement l'énolate (*E*) par déprotonation du crotonaldéhyde avec le *tert*-butanolate de potassium.

En combinant ces deux techniques, nous avons pu développer une nouvelle méthode de synthèse des (*E*)-butadiényles esters [92].



5.2.1 Synthèse utilisant une *O*-acylation avec les chlorures d'acides comme électrophiles

La première étape de la synthèse consiste à effectuer une déprotonation du crotonaldéhyde **105** ou d'un de ses dérivés par la base *tert*-butanolate de potassium. Pour cela, nous avons dissout la base dans le THF et refroidit la solution à -80°C . A cette température le mélange reste fluide et on introduit au goutte à goutte une solution de chlorure d'acide dissout dans le THF. L'addition doit être lente afin de ne pas augmenter la température du mélange, qui aurait pour conséquence une perte de sélectivité [118]. Ce contrôle rigoureux de la température exige l'utilisation d'un thermomètre interne. Ainsi, si la température lors de l'acylation ne dépasse pas -60°C , la sélectivité *E* reste totale. De plus, afin de s'assurer que la déprotonation soit totale, et d'éviter des réactions secondaires de type aldol ou addition de Michael, on utilisera un excès de base. L'utilisation de chlorures d'acides comme électrophiles permet l'introduction d'un bon nombre de variations structurales.

La formation de produits secondaires tels que l'ester de *tert*-butyle peut être évitée par un «quenche» aqueux de la réaction à basse température. La purification des esters de butadiényles se fait par distillation fractionnée. L'étude du spectre RMN du produit brut montre que la réaction se révèle quantitative et sélective (aucune trace de l'isomère *Z* est observée par RMN du proton). Seule la présence de *tert*-butanol est constatée. Toutefois, les rendements des produits isolés sont diminués par la polymérisation des diènes lors de la distillation et un ajout d'inhibiteur de radicaux tels que l'hydroquinone ou le BHT n'apporte aucune amélioration. Un point également important est la qualité de la base *tert*-BuOK utilisée. Les rendements obtenus avec un échantillon neuf sont nettement supérieurs à ceux obtenus avec un lot moins récent. De plus comme cette base est connue pour faire des

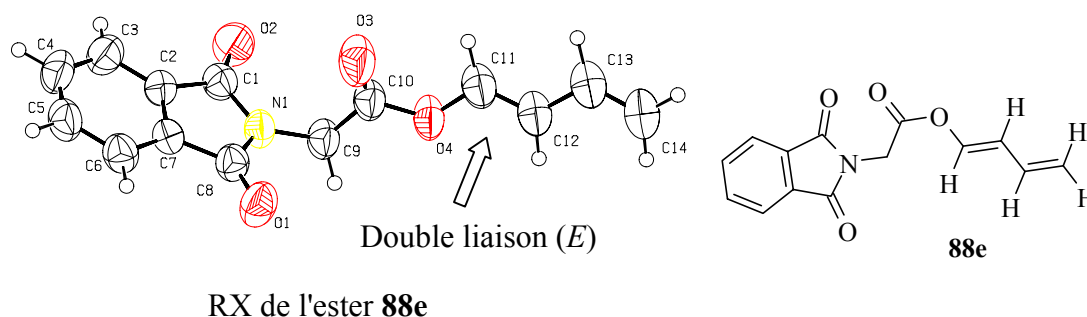
peroxydes, il serait bon de purifier l'échantillon par sublimation afin d'avoir une reproductibilité rigoureuse des rendements.

Substances	R1	R2	R3	Rendements
88a	H	H	H	55
88b	CH ₃	H	H	66
88c	CH ₃	CH ₃	H	63
88d	OCH ₃	H	H	58
88e	Phtalimido	H	H	81*
88f	CH ₃	H	CH ₃	71
88g	BOC-NH	CH ₃	H	47*
88h	COCH ₃	H	H	38
88i	OBn	H	H	80
88j	<i>tert</i> -Bu	H	H	86
88k	Ph	H	H	55

*purifié par recristallisation, ** purifié par flash chromatographie

Tableau 1 : synthèse des esters de (*E*)-butadiényles **88a-k** selon une méthode modifiée de DeCusati et Olofson

La confirmation de la configuration (*E*) de la partie butadiényle esters de type **88a-k** est apportée en complément des études par spectroscopie RMN par la structure de **88e** déterminée par diffraction aux rayons X.



5.2.2 Synthèse utilisant une *O*-acylation avec des esters activés comme électrophiles

L'attrait des chlorures d'acides comme agents acylants est indéniable. Cependant, leur synthèse n'est pas toujours compatible avec certains groupes fonctionnels. Ainsi, dans le souci d'étendre cette méthode à une variété plus large de groupes fonctionnels, nous avons décidé

d'étudier l'utilisation des esters activés comme électrophiles. Cette technique permet d'éviter la formation du chlorure d'acide et nécessite uniquement d'avoir l'acide carboxylique correspondant.

Si l'on étudie la réactivité des esters activés en terme d'électrophilie [121;122], on constate qu'elle se situe en dessous les chlorures d'acides et des anhydrides d'acides. De plus, de ces esters activés sont largement utilisés dans la synthèse peptidique [122]. Il reste à vérifier si leur réactivité est suffisante à -80°C .

Le choix des groupes activateurs de l'acide carboxylique s'est porté sur le nitrophénol et sur le pentafluorophénol. En effet, ces deux dérivés phénoliques sont commerciaux et leurs esters correspondants semblent avoir une bonne réactivité.

Pour étudier leur réactivité, nous avons décidé de synthétiser les deux esters activés **109** et **110**. Le composé **108** est un exemple de précurseur dont le chlorure d'acide n'est pas accessible par les méthodes standards. La synthèse de **108** (Schéma 55) est décrite par *G.M. Whitesides* [123], la seule étape délicate se situe au niveau de la saponification de l'ester *n*-butylique. Il faut suivre attentivement la réaction par CCM, ajouter une quantité stoechiométrique de KOH et réacidifier très prudemment la solution avec H_2SO_4 afin de ne pas cliver l'éther silylé.

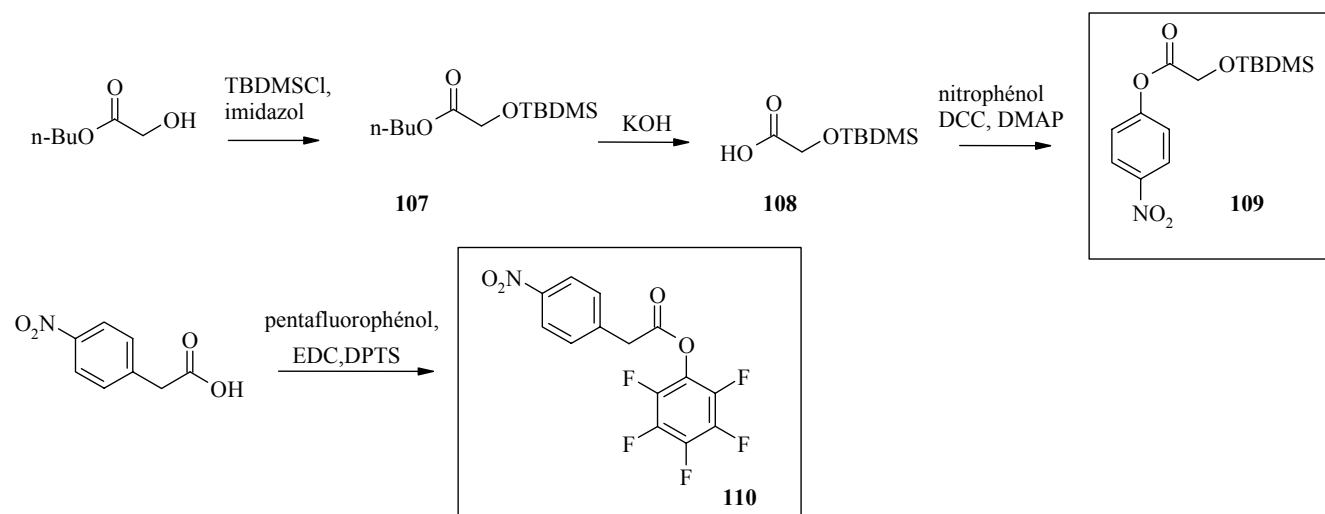


Schéma 55 : synthèses des esters activés **109** et **110**

L'étape d'estérification se fait en utilisant une méthode classique de synthèse d'esters à partir d'acides carboxyliques sous des conditions douces [124]. L'utilisation du système DCC/cat.DMAP comme activateur de la fonction acide carboxylique offre l'avantage d'utiliser des réactifs communs et peu onéreux. Cependant, les rendements obtenus restent modestes (44 %) et les problèmes de solubilité de l'urée (la DCU) résultante de la réaction lors de la purification rendent ce système peu attrayant. Pour contourner cet écueil, nous avons utilisé,

Nous pensons introduire la liaison *C-Si* en effectuant une *C*-silylation de l'acétate de *para*-nitrophénole commercial. En effet, en jouant sur la nature de l'atome métallique, contre ion de l'énolate formé lors de la déprotonation de l'ester, et sur addition de cosolvants polaires, aprotiques tels que HMPA ou DMPU, on peut favoriser soit la *O*- ou la *C*-silylation.

Des calculs thermodynamiques ont montré que la formation du cétène acétal doit être favorisée par formation de la liaison *O-Si* (123 kcal/mol) par rapport à la formation de la liaison *C-Si* (73 kcal/mol) [127]. A l'opposé, l'isomère *O*-silylé devrait être défavorisé par la formation de la double liaison *C=C* (145 kcal/mol) par rapport à la liaison *C=O* (175 kcal/mol) [128]. Ainsi, on observe une différence de 15-28 kcal/mol, selon les valeurs choisies pour les valeurs énergétiques des liaisons, en faveur de la structure *O*-silyl cétène acétal. De plus, un argument en défaveur d'une *O*-silylation apparaît que la résonance entre le groupe carbonyle et l'oxygène de l'ester est interrompue. Ainsi, des esters dont cette résonance est impossible sont complètement *O*-silylés [129] tandis que les amides, où cette interaction est grande sont majoritairement *C*-silylés [130]. En outre, on a constaté que les isomères *C*-silylés sont généralement beaucoup plus stables que les isomères *O*-silylés [131].

Pour résumer (Figure 4), même si la généralisation n'est pas possible, plusieurs facteurs sortent des études décrites dans la littérature [126;132-134]. Les énolates de lithium donnent un mélange de *O*-et *C*-silylation [135] tandis que les énolates de sodium et de potassium forment exclusivement la *O*-silylation [136]. Ainsi, dans la majorité des cas, des systèmes de solvant de type THF/HMPA permettent une meilleure séparation de la paire d'ions, et favorisent la *O*-acylation [137].

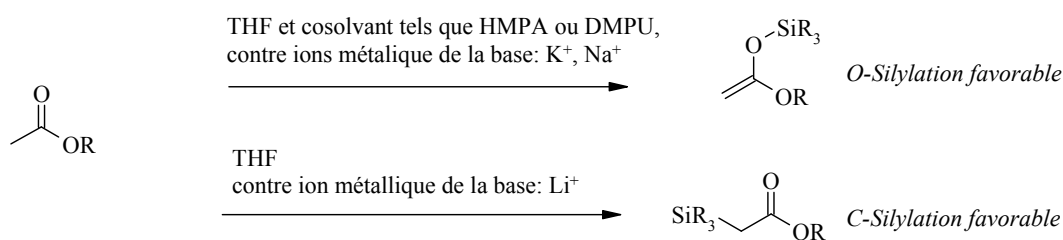


Figure 4 : résumé des facteurs favorisant la *O*- ou la *C*-silylation des alkyl esters

Nous avons effectué nos premiers essais sur l'acétate de *para*-nitrophénole **111**. Les conditions que nous avons utilisées étaient LHMDS comme base et le solvant le THF. Nous avons effectué la déprotonation à $-80^\circ C$ puis piégé l'énolate avec le diméthylphényl chlorosilane. Cependant, bien que la formation du produit *C*-silylé **112** fut constatée, les problèmes de purifications, la stabilité du composé et les rendements faibles (15-40%) nous ont convaincus de trouver une autre voie de synthèse.

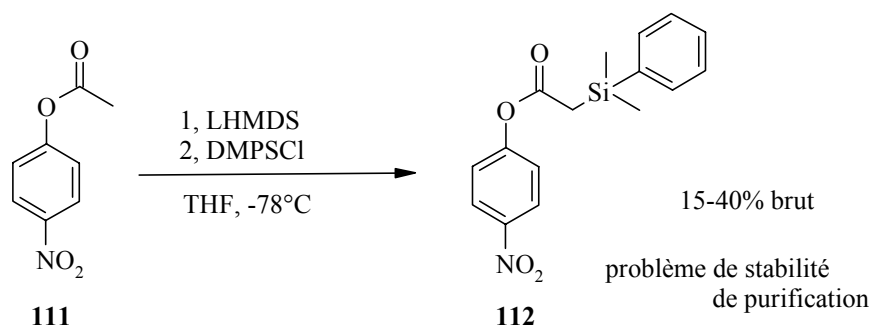


Schéma 57 : premiers essais de C-silylation

Pour contourner ce problème, nous avons finalement utilisé l'expérience acquise lors de l'élaboration d'une méthode de synthèse des *O*-butadiényle-*O*-trialkylsilyls cétènes acétals, technique qui sera exposée dans le chapitre 6. En effet, nous avons développé une technique permettant de synthétiser le *O*-silyl cétène acétal **89a** par déprotonation à -110°C de l'acétate de 1,3-butadiényle **88a** (voir chapitre 6) avec LHMDS ou NaHMDS dans un système de solvant THF/HMPA ou THF/DMPU.

Nous sommes donc capables de déprotoner l'acétate de 1,3-butadiényle **88a**. Cependant, nous devons favoriser, dans ce cas, la *C*-silylation par rapport à la *O*-silylation. Pour cela, conformément aux facteurs influant ces deux processus décrits plus haut, nous avons décidé d'effectuer cette réaction dans des conditions réactionnelles semblables, à l'exception de l'addition du cosolvant polaire HMPA qui lui favorise la *O*-silylation : nous devrions ainsi observer majoritairement la formation du produit *C*-silylé.

Nous avons effectué cette réaction avec le triméthylchlorosilane et le diméthylphénylchlorosilane comme agents silylants, à une température de -110°C, en utilisant un mélange 2:1 de THF/Me-THF pour éviter au THF de figer, Schéma 58. Le temps de réaction nécessaire pour la réaction a été estimé à 2 h à basse température, puis l'énolate de lithium est piégé par un ajout rapide d'agent de silylation. En effet, un facteur supplémentaire favorisant la *C*-Silylation par analogie avec la *C*-alkylation étudié par *Juaristi* [138] semble être la vitesse d'addition de l'agent silylant. Ainsi, une addition rapide d'agent silylant favoriserait la *C*-Silylation par rapport à la *O*-silylation.

Finalement, la réaction est stoppée par un 'quenche' aqueux à -110°C. Les spectres RMN ont montré la présence majoritaire du composé *C*-silylé. La purification de ce dernier par distillation ou par chromatographie flash, après avoir pris soin de désactiver la silice avec la triéthylamine, permet d'obtenir le composé *C*-silylé avec des rendements acceptables (30-71%). Toutefois, ces produits présentent une forte tendance à la polymérisation lors de la distillation.

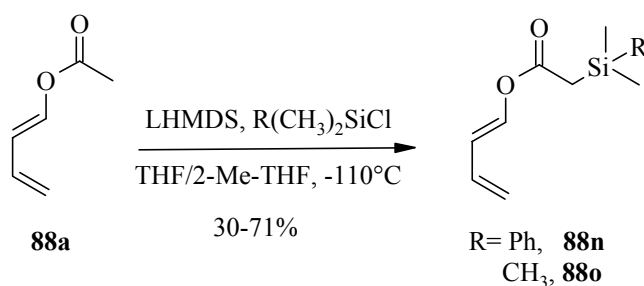


Schéma 58 : C-silylation de l'acétate de buta-1,3-diène **88a**

5.2.4 Synthèse de l'acétate de 3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-buta-1,3-diène (**102a**)

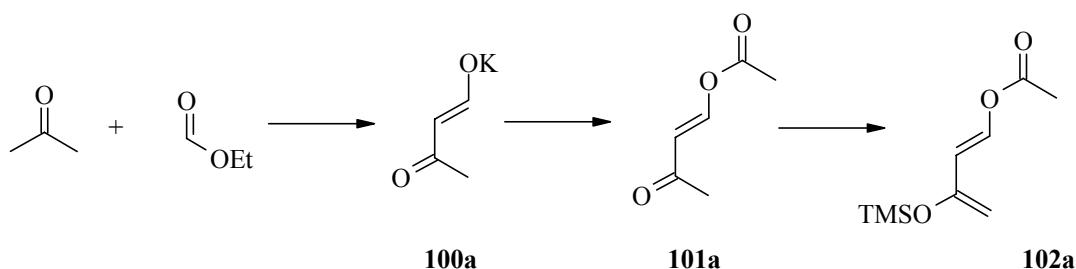


Schéma 59 : synthèse de l'acétate de 3-(*tri*-méthyl-silanyloxy)-buta-1,3-diène

La synthèse l'acétate de 3-(*tri*-méthyl-silanyloxy)-buta-1,3-diène (Schéma 59) s'est faite suivant la procédure décrite dans la littérature [116]. La variante que nous avons introduite est l'utilisation de l'énolate de potassium du butène-3-one-1-oxide **100a** [139], pour des raisons de réactivité, à la place de l'énolate de sodium utilisé dans la synthèse reportée [114;116]. Ainsi par déprotonation de l'acétone avec le méthanoate de potassium et condensation du formiate d'éthyle on obtient l'énolate de potassium **100a** sous forme de cristaux beiges dans de bon rendement (70 %). L'acylation de cet l'énolate de potassium par le chlorure d'acétyle se fait selon la procédure décrite par *Potman* [116]. On obtient le propionate de (*E*)-butène-3-one-1-yle **101a** sous forme d'une huile incolore dans une rendement de 50 % après purification par distillation fractionnée.

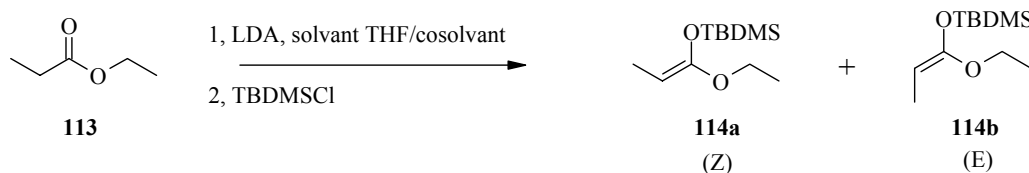
La dernière étape consiste à émoliser la cétone α,β -insaturé pour former un analogue des diènes de Danishefsky. Pour cela, beaucoup de procédures sont décrites dans la littérature [113-117;140;141], mais nous avons choisi la méthode décrite par *P. Cazeau* [115] utilisant le système TMSCl, triéthyle amine, NaI, pentane/acétonitrile. Cette méthode nous a permis d'obtenir l'acétate de 3-(triméthyl-silanyloxy)-buta-1,3-diène **102a** avec un rendement global de 23 % au départ de l'acétone.

6 Synthèses des butadiényles cétènes acétals

6.1 Introduction

Durant les 20 dernières années, les énols d'esters ont pris une grande importance dans la synthèse organique. Ils permettent, entre autres, l'introduction stéréosélective de liaisons carbone-carbone via des réactions de couplage aldolique [142;143] ou des réarrangements de type Claisen [54;144]. Un point important est que la configuration relative des produits de couplage découle directement de la configuration de l'énol initialement formé. Ainsi, le développement de méthodes de synthèses sélectives combinées avec des investigations mécanistiques pour l'obtention stéréosélective des cétènes acétals a été fait pour tenter de répondre à cette nécessité synthétique.

Une des premières investigations pour tenter d'expliquer la sélectivité observée lors de la formation des cétènes acétals fut faite par *Ireland* [56]. Il a effectué une étude systématique des conditions d'énolisation afin de mieux comprendre les différents facteurs influant la sélectivité. Il a, dans un premier temps, modifié la nature du système de solvants lors de la déprotonation du propionate d'éthyle **113** avec la base LDA, puis dans un second temps, il a modifié les rapports base/ester (Tableau 2).



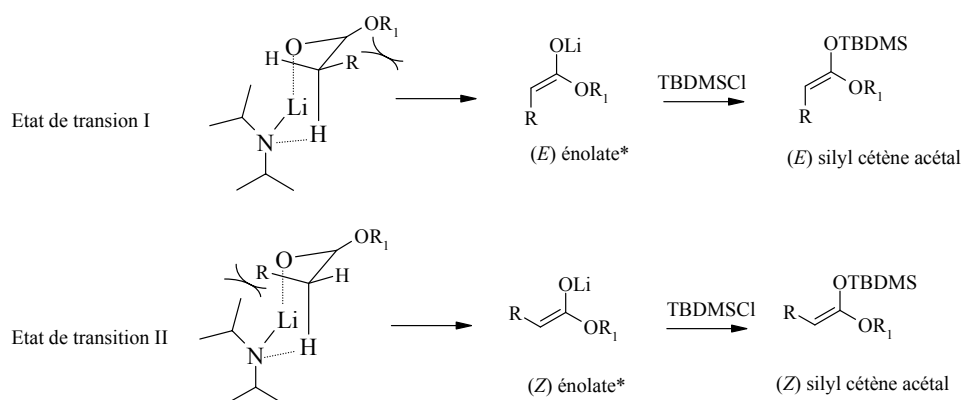
système de solvants	ester: base	rapport Z: E	rendements
THF	1:1	6:94	90
THF/HMPA	1:1	85:15	90
THF/DMPU	1:1	93:7	90
THF	1.4:1	50:50	5
THF	0.6:1	6:94	90
THF/DMPU	1.2:1	>98:2	70
THF/DMPU	0.8:1	68:32	85
THF/HMPA	1.2:1	93:7	65
THF/HMPA	0.8:1	64:36	35

Tableau 2 : étude systématique pour l'étude de la sélectivité des énols d'esters **114** [56]

Lorsque l'on étudie ces résultats, plusieurs conclusions peuvent être faites :

- On constate que dans le THF seul, l'excès de base n'a aucune influence ni sur la sélectivité ni sur le rendement, alors qu'un excès d'ester influe grandement ces deux paramètres.
- Le rapport de la sélectivité (*Z/E*) est fortement influencé par l'ajout de cosolvant polaire aprotique. En effet une sélectivité de (*Z/E*) de 4/96 dans le THF peut être totalement renversée dans le système THF/DMPU 45 % à 93/7.
- Dans les systèmes avec cosolvant, un excès d'ester a une faible influence sur la sélectivité et sur le rendement. Par contre, un excès de base affecte la sélectivité et diminue le rendement. Cet effet est plus marqué dans le système THF/HMPA.

En 1976, *Ireland* a proposé un état de transition cyclique pour expliquer la sélectivité [54;56]. Pour simplifier l'analyse aucun complexant (THF, HMPA, DMPU) du lithium est inclus dans la description de l'état de transition. (Schéma 60).



*Par souci de clarté et d'homogénéité, nous considérons la configuration de l'énolate et du silyl cétène acétal comme étant identique bien que cela aille à l'encontre des règles de CIP [145], dictant une priorité différente pour le groupe OSi et O⁻ envers le groupe ester OR₁.

Schéma 60 : états de transition proposés par *Ireland* pour la formation des énols d'esters [54]

Ireland a proposé que le cation lithium serait complexé avec l'oxygène, du carbonyle, et l'azote de la base LDA. Il en résulterait un état de transition cyclique à six chaînons. Dans les deux états de transition proposés soit une interaction gauche entre le substituant R et le groupe ester OR₁ dans l'état de transition I soit une interaction 1,3 diaxiale entre R et les substituants alkyles de l'amine pour II est présent.

Ainsi, dans le cas où aucun cosolvant ne serait présent, le lithium serait fortement complexé avec l'oxygène du carbonyle et avec l'atome d'azote. L'énolisation dans le THF se ferait via

l'état de transition cyclique I qui permet une très forte interaction du lithium avec l'oxygène du carbonyle et l'azote, et aboutit à la formation du cétène acétal (*E*). A l'opposé, l'état de transition II qui présente une forte gêne stérique entre R et les substituants alkyles de la base semble défavorable.

Ireland propose qu'en présence de cosolvant (HMPA, DMPU), le lithium ait un plus grand degré de solvation, ce qui entraînerait une plus faible interaction de ce cation avec l'oxygène du carbonyle mais également une moins bonne association du lithium avec la base. Ainsi la base et l'ester seraient moins associés. A ce niveau il y a deux possibilités d'expliquer le changement de diastéréosélectivité de la déprotonation. Soit nous passons par un état de transition plus étendu, voire non cyclique, diminuant fortement l'interaction entre R et les substituants de la base tandis que l'interaction gauche entre R et la partie OR₁ ester subsisterait, favorisant ainsi l'état de transition II et la formation du cétène acétal (*Z*), soit la déprotonation est un processus sous contrôle thermodynamique.

Une élégante étude faite par *Corey* et *Gross* [146], qui en appliquant une méthodologie de 'quenche interne', ont montré qu'en présence de HMPA, l'énolisation de la diéthyle cétone présentait une faible sélectivité. Par contre, une énolisation de la cétone suivie de l'ajout séquentiel de TMSCl présente une grande sélectivité pour la formation du silyl énol (*Z*). Ils en ont conclu qu'en absence d'agent silylant TMSCl dans la réaction, on observe une équilibration de l'énolate (*E*), moins stable, vers l'isomère (*Z*), thermodynamiquement le plus stable. Ce dernier, piégé par un ajout différé de TMSCl, aboutit majoritairement au silyl énol (*Z*).

Un autre facteur important influant la sélectivité est la nature de la base utilisée. En effet, dans le THF, les bases dites stériquement encombrées telles que le *tert*-octyl-*tert*-butyle amidure de lithium (LOBA) [146] ainsi que le 2,2,6,6-tétraméthylpiperidinure de lithium (LTMP) [147-149] par rapport au diisopropyle amidure de lithium (LDA) permettent d'effectuer une déprotonation sélective des esters conduisant à l'isomère (*E*) [148;150].

Un autre facteur favorisant la formation des énols esters (*Z*) est l'utilisation de la base hexaméthylidisilylamidure de lithium (LHMDS) dans des systèmes de solvants tels que THF/HMPA ou THF/DMPU [56;151;152]. Cette base est plus liposoluble que LDA, et est de ce fait automatiquement moins fortement associée avec le cation. Des solvants polaires dissocient les ions et permettent plus facilement l'obtention d'un équilibre thermodynamique. Dans les conditions utilisant des solvants polaires (HMPA, DMPU), les sélectivités observées avec le LHMDS sont supérieures à celles obtenues avec LDA à basse température. Cette meilleure sélectivité peut être expliquée par la facilité avec laquelle la base LHMDS forme

des paires d'ions stabilisant l'anion amidure dans les solvants polaires. Ceci est observé même en présence de faibles quantités de HMPA [151;153;154].

Cependant, si l'on se réfère aux articles de *Ireland* [56] et de *Heathcock* [155], la réactivité du LHMDS dans le THF pur à basse température (-70°C) est insuffisante pour obtenir une déprotonation consécutive des esters. Cela peut en partie être expliqué par les études faites par *Collum* [156], qui constate que cette base, est tétrasolvatée à basse température par quatre molécules de THF dans une structure bipyramide trigonale. Ceci a pour conséquence que le cation lithium a une sphère de coordination saturée, ralentissant ainsi les échanges de ligands. En outre, *Ireland* reporte dans un de ses articles [157] qu'une déprotonation avec le LHMDS d'un ester suivie d'une addition de TBDMSCl dissout dans le HMPA conduit majoritairement à la formation du cétène acétal (*Z*).

6.2 Elaboration d'une synthèse stéréosélective des énolates d'esters

L'élaboration d'une méthode de synthèse stéréosélective des butadiényles cétènes acétals, a, dans un premier temps, été envisagée selon la méthode de déprotonation de l'ester suivie du piégeage de l'énolate formé ('external quench'). Certes, cette méthode présente des inconvénients d'un point de vue de la réactivité, mais les alternatives à cette technique décrites dans la littérature sont rares [158;159] et peu généralisables.

La synthèse des énolates de bore nous a semblé dans un premier temps attrayante [159;160], mais leur grande réactivité rend leur utilisation difficile dans les réactions tandems que nous envisagions avec des diénophiles réactifs. En effet, un tel système comporte un grand risque de réactions secondaires telles que des additions de Michael ou des condensations aldoliques. Pour cela, la synthèse d'énolate de phosphore ainsi que des silyls énols, en utilisant respectivement le DEPBr et le TBDMSCl comme piégeurs d'énols, a été envisagée.

Les *tert*-butyldiméthylsilyls cétènes acétals offrent l'avantage d'être suffisamment stables pour subir un traitement final aqueux sans s'hydrolyser [54].

Le choix des phosphoro-cétènes acétals repose essentiellement sur le fait que *Corey* et *Wright* [161] ont synthétisé le seul *O*-butadiényle-*O*-silyl cétène acétal **115** que nous avons répertorié à ce jour dans la littérature. Cet intermédiaire a été synthétisé dans le cadre de la synthèse totale de l'acide Colnéleique **116**, Schéma 61.

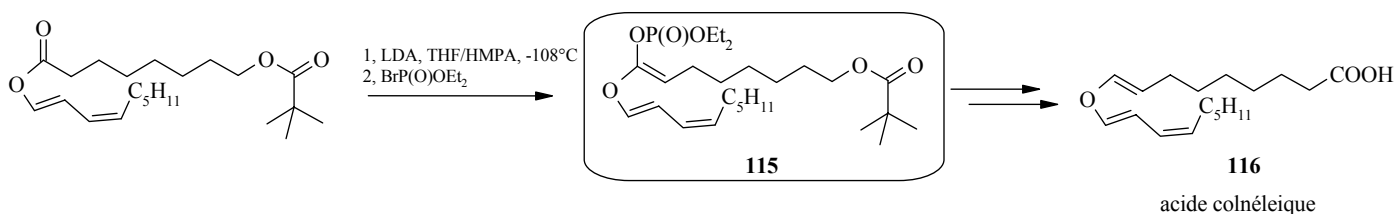


Schéma 61 : synthèse de l'acide colnéleique **116** selon *Corey* et *Wright*

6.3 Essais préliminaires

Les premiers essais de synthèse de ces butadiényles cétènes acétals ont utilisé les conditions mises en oeuvre par *Corey* et *Wright* [161], qui décrivent que l'obtention de l'énolate (*Z*) nécessite une déprotonation à -108°C avec du LDA, en utilisant un mélange de solvant THF/HMPA. En vertu de la toxicité du solvant HMPA, les premiers essais, réalisés par *J. Velker* [91] ont été effectués sans l'utilisation de ce cosolvant polaire, ce qui devait avoir pour conséquence de favoriser la formation de l'énolate (*E*).

Les premiers résultats ont rapidement montré qu'à la température de -108°C , la réactivité de l'énolate dans ces conditions était très faible. Les rendements obtenus ne dépassaient pas 15 % avec une sélectivité E/Z d'environ 3:1. Cependant, nous avons constaté que dès que la température devenait supérieure à environ -106°C , la solution jaunâtre devenait subitement orange-rouge. Cette observation confirme celle faite par *Corey* et *Wright* qui ont observé une dégradation de leur butadiényle énolate en cétène [161]. En utilisant la RMN du phosphore, nous avons pu observer certains produits de dégradation dus à une voie de fragmentation présentée dans le Schéma 62.

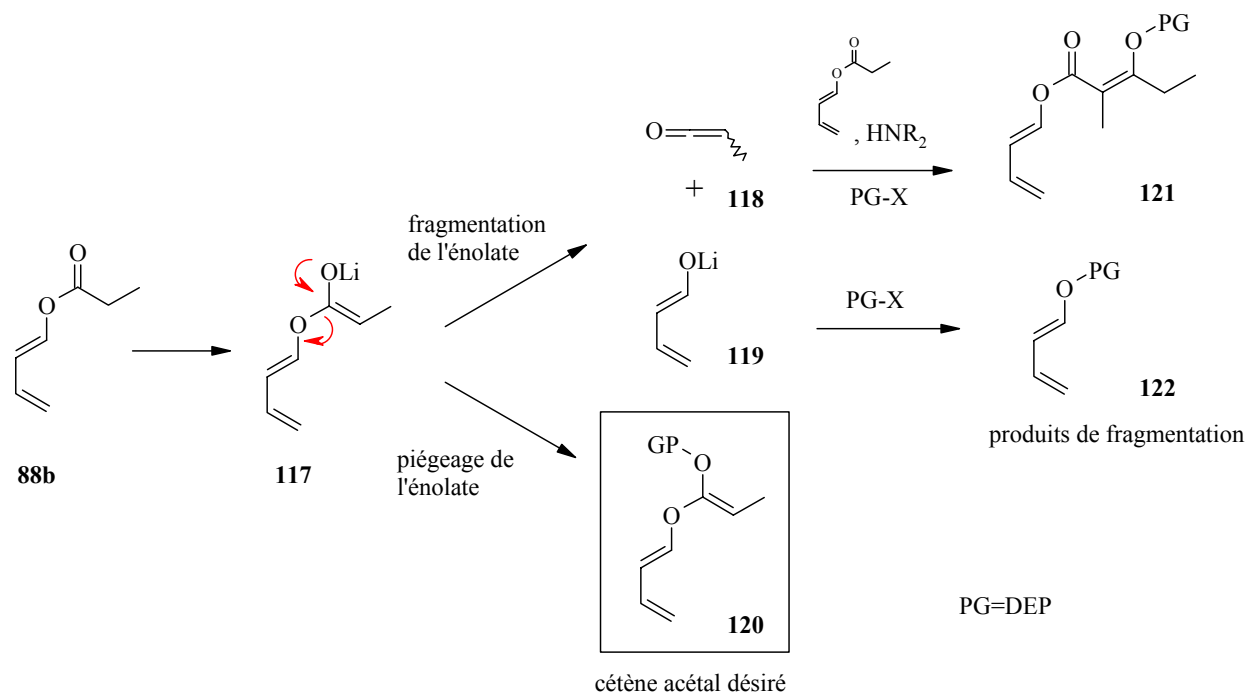


Schéma 62 : fragmentation de l'énolate du propanoate de butadiényle **117**

Après déprotonation de l'ester **88b**, l'énolate **117** peut, soit être piégé par le DEPBr et fournir le cétène acétal désiré **120**, soit l'énolate peut se fragmenter en cétène **118** et en énolate de butadiényle **119**.

Le cétène réagit ensuite dans une réaction de condensation avec l'ester de butadiényle de départ pour aboutir au produit **121**, tandis que l'énolate de butadiényle **119** est piégé par le

DEPBr pour donner **122**. Ces trois produits ont été identifiés par ^{31}P -RMN [91]. En effet, le groupement *O*-butadiène est un bon groupe partant, ce qui pose le problème de la stabilité de l'énolate résultant de la déprotonation de l'ester de départ **88b**.

- La première conclusion qui s'impose alors est d'obtenir un contrôle très strict de la température du mélange réactionnel. On a constaté que le moment crucial était l'ajout du réactif de piégeage DEPBr de l'énolate. Pour contourner ce problème, il serait intéressant d'avoir ce réactif présent dans le mélange réactionnel avant la déprotonation. Pour cela, l'utilisation de TBDMSCl semble être une bonne solution car ce réactif est compatible avec les bases lithiées. Ainsi, une utilisation de la technique du 'quenche interne' développée par *Corey* [146] permettrait d'apporter une solution à ce problème, mais risquerait de poser un problème de sélectivité, dû au contrôle cinétique de la déprotonation.

- La seconde conclusion est qu'il est nécessaire d'augmenter la réactivité de l'énolate. L'utilisation de cosolvants polaires tels que le HMPA ou le DMPU, permettent d'exalter cette réactivité par un effet de dissociation de la paire d'ions. L'utilisation du système de solvant non toxique THF/45%DMPU [56] n'est pas envisageable car il fige déjà à des températures voisines de -100°C . En outre, comme le décrit *Corey* [161], à la température de -108°C requise pour éviter la fragmentation, le système THF/23% HMPA commence également à geler, ce qui pose le problème de la reproductibilité. Ce problème de précipitation des solvants peut être résolu par un ajout de pentane, mais cela diminuerait la polarité du système et de ce fait la réactivité de l'énolate.

La solution apportée au problème de la précipitation du système de solvant à -108°C est d'utiliser non pas le pentane, comme cosolvant ayant une fonction «d'antigel», mais plutôt d'utiliser le 2-méthyle-THF. Cela présente l'avantage de conserver la polarité du système et également la réactivité de l'énolate. Le groupement méthyle casse la symétrie du THF ayant pour conséquence que le 2-Me-THF gèle qu'à des températures inférieures à -135°C . De plus, ce solvant montre des propriétés semblables à celle du THF pour des solutions contenant du LHMDS [156]. Des essais utilisant des systèmes THF/2-Me-THF (2:1) avec une proportion de HMPA (15-25%) ont montré qu'ils restaient limpides jusqu'à des températures de -125°C .

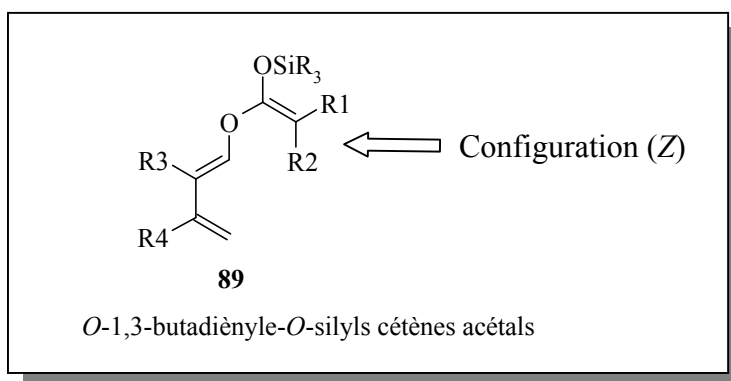
En conclusion, pour l'élaboration d'une synthèse efficace et reproductible des butadiényles cétènes acétals, les critères nécessaires sont les suivants [91]:

- Il faut avoir un contrôle strict de la température du mélange réactionnel. Cette température sera mesurée par un thermomètre interne et maintenue strictement en

dessous de -108°C afin d'éviter la fragmentation de l'énolate. Pour cela, la méthode du 'quenche interne' sera utilisée.

- L'utilisation du cosolvant polaire aprotique est nécessaire pour garantir une bonne réactivité du l'énolate envers l'agent de piégeage TBDMSCl, mais aussi pour garantir une bonne sélectivité (*Z*) du cétène acétal formé.
- La base utilisée doit être une base forte telle que LDA ou LHMDS. Nous utiliserons le LHMDS pour deux raisons principales. La première est que cette base est disponible commercialement dans le THF, ce qui garantit une homogénéité de notre polarité. La seconde est que cette base, en combinaison avec un cosolvant type HMPA, présente une meilleure sélectivité (*Z*) pour la formation des cétènes acétals [56].
- Pour éviter que les solvants ne solidifient, l'utilisation d'un système THF/2-Me-THF (2:1) avec une proportion de 15-25 % de HMPA est compatible avec les conditions réactionnelles nécessaires (-108°C) à cette transformation. La présence dans le milieu réactionnel du solvant cancérigène HMPA impose un traitement final aqueux qui permettra d'éliminer ce dernier qui est soluble dans l'eau.
- Le TBDMSCl est l'agent de silylation choisi. Ce dernier est compatible avec la base LHMDS et pourra être utilisé dans un 'quenche interne' et surtout, les *tert*-butyldiméthylesilyls cétènes acétals sont assez stables pour supporter un traitement final aqueux dans des conditions neutres.

6.4 Synthèses stéréosélectives des *O*-(*E*)-1,3-butadiényle-*O*-(*Z*)-silyls cétènes acétals



6.4.1 Méthode utilisant le système LHMDS/HMPA

Les conditions réactionnelles optimales pour l'élaboration de ce type de composé ont été trouvées initialement par *J. Velker* [91]. La base utilisée est le LHMDS en solution 1 molaire dans le THF. La déprotonation se fera dans le système de solvant THF/2Me-THF (2:1) avec un proportion de HMPA de 25 % en début d'addition à 15 % en fin d'addition. La température

du mélange sera maintenue inférieure à -110°C mais supérieure à -120°C , la basse température favorisant l'énolisation (*Z*). L'agent silylant sera le TBDMSCl, qui sera présent dans la solution lors de la déprotonation et ainsi on obtiendra un 'quenche interne'.

Ainsi, dans un ballon de sulfonation équipé d'un thermomètre interne, d'une agitation mécanique, d'un septum, placé sous atmosphère inerte, on mélange la base LHMDs (solution 1M dans le THF, 1.3 équivalents) avec le 2-Méthyl-THF. La solution est refroidie à -40°C , puis on ajoute rapidement le HMPA avec une seringue, ceci afin d'éviter que le HMPA solidifie et bouche la seringue. A cette solution, on ajoute le TBDMSCl (1.3 équivalents) dissout dans le THF. Cette solution limpide est refroidie à -115°C à l'aide d'un bain réfrigérant contenant de l'éthanol, dans lequel on ajoute soit des traces d'eau ou environ 10 % de pentane afin de prévenir la solidification du bain, qui sera refroidi avec de l'azote liquide. Il faudra être attentif à ne pas refroidir trop rapidement la solution car nous avons observé, qu'à ces températures, les échanges thermiques étaient assez lents, apportant ainsi une inertie au bain réfrigérant. Cela entraîne un refroidissement trop important aboutissant à la solidification du mélange réactionnel.

La solution limpide, jaunâtre refroidie à -115°C (température interne!) contient, à ce moment-là, le système THF/2-Me-THF (2:1) et une proportion de HMPA de 25 %.

L'ester de (*E*)-buta-1,3-diène **88** correspondant, dissout dans un mélange THF/2-Me-THF (2:1), est ajouté sur 10-15 minutes le long de la paroi froide du ballon de sulfonation. Cela permet au réactif de se refroidir avant d'atteindre le mélange réactionnel. On diminue ainsi le réchauffement du mélange réactionnel défavorable à la stabilité de l'énolate de butadiène. A ce moment, il est primordial de contrôler la température du mélange réactionnel qui ne doit pas dépasser "moins 110°C ". La réaction est maintenue sous agitation à une température avoisinant les moins 115°C pendant 1 h 30-2 h. La réaction est stoppée avec un 'quenche' aqueux utilisant, soit une solution saturée en NH_4Cl , soit une solution 2M en NaH_2PO_4 , le but étant de faire un traitement aqueux le plus neutre possible. Les silyls cétènes acétals (**88a** et **88e**) présentant une certaine tendance à l'hydrolyse. Un 'quenche' avec la solution $\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4$ présente l'avantage d'amener le pH de la solution rapidement vers des valeurs neutres. En outre, une possibilité supplémentaire d'atteindre rapidement une valeur de pH d'environ 7 après la première extraction est d'ajouter, avant d'effectuer le 'quenche' aqueux, 1.6 équivalents de iodométhane afin de méthyler la base HMDS qui formera un sel avec l'iode et sera ainsi soluble dans l'eau. Une telle procédure a été testée : ainsi, après un temps de réaction de 2 h, on ajoute à -110°C le iodométhane dissout dans du THF. On laisse réagir 30 minutes à cette température puis on ajoute du pentane et on 'quenche' avec la solution aqueuse 2M- NaH_2PO_4 . La réaction est versée sur du pentane et après séparation des phases, le pH de la phase aqueuse a une valeur d'environ 7. La phase organique est lavée trois fois avec une solution saturée en NH_4Cl et deux fois avec une solution saturée en NaCl (2x50ml), séchée

sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée à l'évaporateur rotatif. Le produit brut est purifié soit par distillation fractionnée soit au four à boules.

Cette méthode permet l'isolation des butadiényls silyls cétènes acétals analytiquement purs, dans des rendements variant de 75 à 90 %.

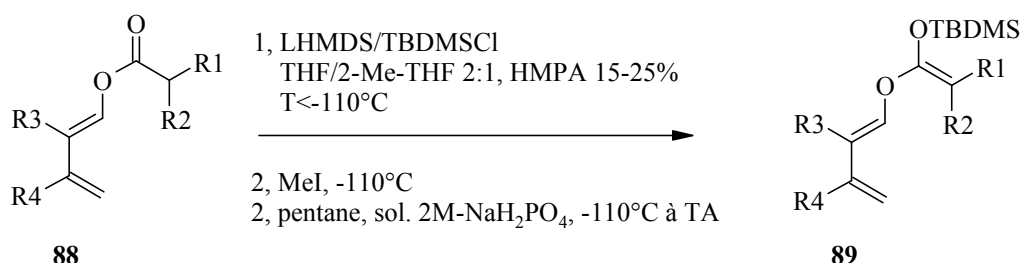


Schéma 63 : méthode optimisée de la synthèse des cétènes acétals utilisant LHMDs/HMPA

substances	R1	R2	R3	R4	rendements
89a	H	H	H	H	80
89b	CH_3	H	H	H	83
89c	CH_3	CH_3	H	H	90
89d	OCH_3	H	H	H	75
89e*	Phtalimido	H	H	H	43**
89f	CH_3	H	H	TMSO	53

* Produit cristallin, ** recryst.

6.4.2 Méthode utilisant le système NaHMDS/DMPU

La méthode développée précédemment a prouvé son efficacité et sa sélectivité. Cependant, une telle méthode nécessite une très grande attention du chimiste. L'utilisation du solvant hautement cancérigène HMPA qui doit préalablement être séché par distillation sur sodium pose le problème de la sécurité et de la toxicité. De plus, cela va à l'encontre de la synthèse idéale décrite dans l'introduction prônant le développement d'une chimie propre et sûre. *D. Seebach* a montré qu'il était possible de remplacer le HMPA par un autre solvant polaire aprotique nettement moins toxique, le DMPU [162]. Cependant, pour obtenir la même réactivité et la même sélectivité, il est nécessaire d'utiliser ce solvant dans des proportions plus élevées. Ainsi, le système classique de solvant THF/23%HMPA dans la chimie des énolates de lithium est remplacé par le système THF/45%DMPU.

Nous avons effectué des essais de système THF:2-Me-THF (2:1)/DMPU, afin qu'il ne se solidifie pas à -110°C . On a constaté que pour des valeurs de DMPU supérieures à 15-20% le système gelait à ces températures. Cependant, lorsque l'on utilise le DMPU dans des proportions ne dépassant pas 15%, le système THF:2-Me-THF/10-15 % THF est parfaitement limpide à -115°C .

Cela a pour conséquence que l'utilisation de ce système avec la base LHMDS ne fournirait pas une sélectivité suffisante et que la réactivité de l'énolate de lithium serait diminuée. Pour apporter une solution à ce problème, nous avons utilisé la base NaHMDS en remplacement de la base LHMDS. En effet, selon l'étude de *P.C. Andrews* [163], la réactivité et la sélectivité des bases avec le sodium comme métal à la place du lithium sont équivalentes voire supérieures pour la synthèse des énols. Nous avons fait des essais préliminaires avec NaHMDS et cette base semble être déjà capable de déprotoner les esters de butadiényle à -110°C en absence de HMPA. De plus, lors de l'énolisation d'esters dans des systèmes polaires, l'interaction entre le cation et l'oxygène du carbonyle devient plus faible [54;56], ce qui a pour conséquence de favoriser l'énolisation (*Z*). Cet argument va en faveur du cation sodium, qui présente un rayon de *van der Waals* plus grand diminuant l'interaction avec l'atome d'oxygène du carbonyle, mais aussi augmentant la réactivité des énolates de sodium par rapport aux énolates de lithium.

Les premiers essais de synthèse des cétones acétals ont été effectués sur l'ester **88b**, utilisant la base NaHMDS dans les mêmes conditions que celles utilisées avec le système THF:2-Me-THF/ 15-25% HMPA mais avec un système THF:2-Me-THF/ 10-15% DMPU. Nous avons pu isoler le butadiényle silyl cétène acétal avec un excellent rendement (84 %), présentant la même sélectivité que celle obtenue avec le système LHMDS/HMPA. Cette méthode a ensuite été appliquée à d'autres butadiényles esters et a montré dans tous les cas une excellente sélectivité avec des rendements équivalents et parfois même supérieurs à la méthode initiale. On notera, que le système THF:2-Me-THF (2:1)/10-15% DMPU permet de travailler à des températures inférieures à -115°C , ce qui semble permettre d'obtenir une meilleure sélectivité (*Z*). La comparaison des spectres de **89b** obtenus avec cette méthode avec ceux obtenus avec LHMDS/HMPA a montré une parfaite homologie.

Nous avons également fait dans certains cas une variation de l'agent de silylation TBDMSCl avec le TIPSCl, ce qui n'a en rien influencé la sélectivité, ni modifié les rendements.

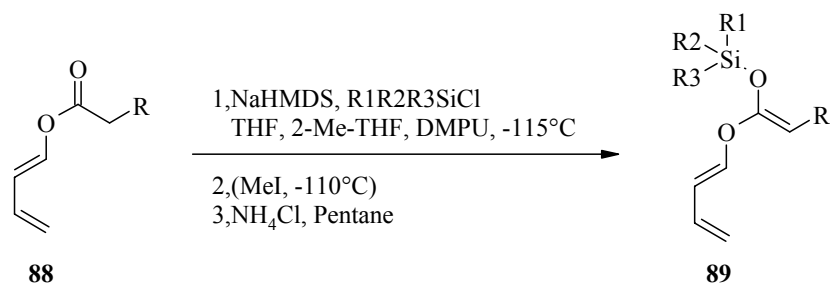


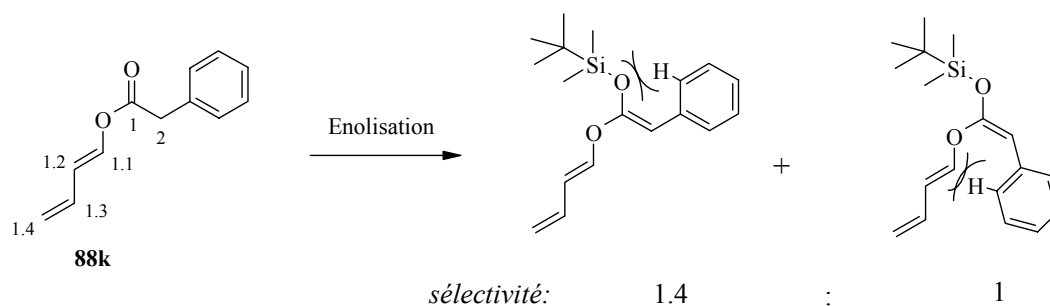
Schéma 64 : méthode optimisée de la synthèse des cétones acétals en utilisant NaHMDS/DMPU

substances	R	R1	R2	R3	rendements
89a	H	CH ₃	CH ₃	^t Bu	80
89b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	^t Bu	83
89b¹	CH ₃	ⁱ Pr	ⁱ Pr	ⁱ Pr	61
89i	OBn	CH ₃	CH ₃	^t Bu	51*
89j	^t Bu	CH ₃	CH ₃	^t Bu	65
89j¹	^t Bu	ⁱ Pr ₂	ⁱ Pr	ⁱ Pr	100**
89m	OTBDMS	CH ₃	CH ₃	^t Bu	67*

*Rendement faussé car on observe la polymérisation du cétène acétal lors de la distillation au four à boules, ** non purifié

Remarque 1: L'utilisation du système NaHMDS/DMPU permet, une plus grande tolérance d'un point de vu du contrôle de la température. Nous avons constaté que, même pour des températures supérieures à -105/-104°C, aucune fragmentation de l'énol n'est observée. Cela peut être attribué au fait que l'énolate de sodium réagit très rapidement avec l'agent silylant et prévient ainsi la fragmentation.

Remarque 2: Certains esters de butadiényles n'ont pas pu être stéréosélectivement transformés en (*Z*)-cétènes acétals correspondants. Ceci est le cas lorsque le substituant est un groupe diméthylphényle silane (**88n**) ou aromatique (**88k**). L'énolisation a fonctionné dans un bon rendement mais la sélectivité est restée faible avec les deux méthodes.



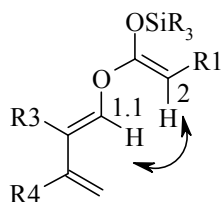
Cette faible sélectivité, dans le cas de l'énolisation de **88k**, peut être attribuée au fait que la double liaison du cétène acétal doit être conjuguée avec le système *pi* du groupe phényle. Ce qui a pour conséquence d'induire de fortes interactions stériques entre les protons *ortho* et l'oxygène du groupe OTBDMS qui se trouvent dans le même plan, dans la forme (*Z*) et avec le proton porté par le carbone C(1.1) dans la forme (*E*). Il en résulte une forte tendance à l'hydrolyse et une faible stabilité du cétène acétal qui se dégrade au bout de quelques jours à -20°C alors que les autres composés du même type sont stables sur plusieurs mois.

6.4.3 Structure et configuration des *O*-butadiényle-*O*-silyls cétènes acétals **89**

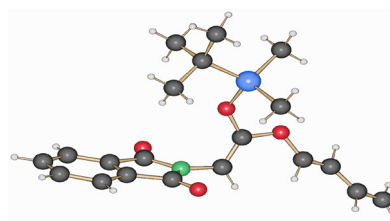
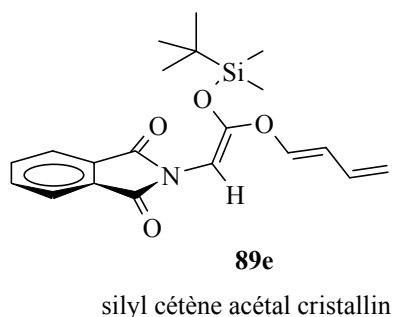
La géométrie des silyls cétènes acétals non symétriques est (*Z*). Elle a été déterminée par l'utilisation de la spectroscopie ^1H et ^{13}C -RMN. De plus, nous n'avons pas détecté la présence de l'isomère (*E*) dont le proton porté par le carbone C(2) est dans des champs plus faibles et présente donc un déplacement chimique plus élevé.

La configuration de tout nos cétènes acétals a été confirmée par des études NOESY. On constate dans ces spectres une interaction entre le proton C(2) et le proton C(1.1), une interaction uniquement possible pour l'isomère (*Z*).

Une preuve supplémentaire et définitive pour cette attribution a pu être obtenue parce que le silyl cétène acétal **89e** a été cristallisé par *J. Velker* [91]. La diffraction aux rayons X a confirmé la structure déduit à partir les donnés spectroscopiques et a montré une configuration (*Z*) du cétène acétal.



Interaction spatiale observée par étude NOESY



Structure aux rayons X de **89e** [91]

Figure 5 : détermination de la structure et de la configuration des *O*-butadiényle-*O*-silyls cétènes acétals

7 Processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement de Ireland-Claisen à partir des *O*-butadiènyle-*O*-silyls cétènes acétals

7.1 La réaction de Diels-Alder

D'un point de vue de la synthèse, la cycloaddition la plus importante et la plus courante est la *réaction de Diels-Alder**. Cette réaction a fait l'objet d'un grand nombre d'études théoriques et mécanistiques [164] et est utilisée dans de nombreuses synthèses. La réaction de Diels-Alder est une réaction d'addition d'un alcène sur un diène pour donner un cyclohexène [93;165]. Elle est dite cycloaddition [4+2] parce que 4 électrons π venant du diène et 2 électrons π de l'alcène appelé diénophile sont directement engagés dans la formation de liaisons (Figure 6). Toutes les données disponibles sont compatibles avec la description d'un processus concerté [166]. De plus, la réaction montre une grande régio- et stéréospécificité [164;167;168] et est un addition suprafaciale par rapport à l'alcène et au diène.

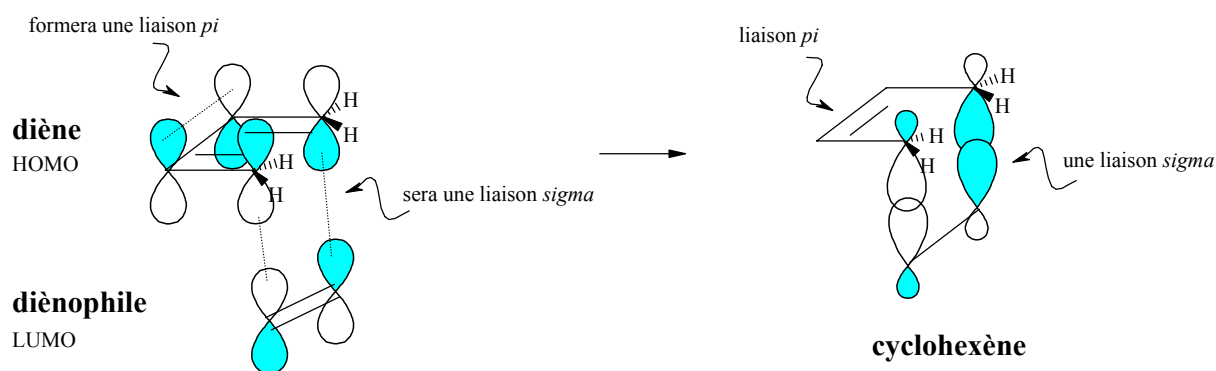
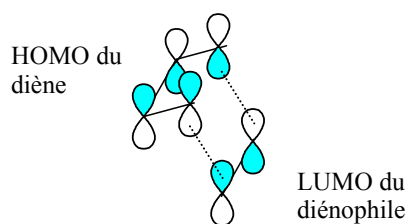


Figure 6 : représentation orbitale de la réaction de Diels-Alder [169]

La réaction de Diels-Alder analysée en utilisant la théorie des orbitales frontières de Fukui fait intervenir l'orbitale HOMO du diène et l'orbitale LUMO du diénophile. Pour pouvoir interagir, les deux orbitales doivent présenter le même signe aux centres qui vont interagir, pour éviter une répulsion entre les orbitales des deux partenaires de signes différents.

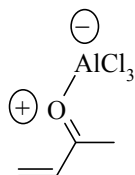
L'analyse des orbitales frontières dans ce type de cycloaddition montre que l'interaction entre l'orbitale HOMO du diène et LUMO du diénophile est permise.

* Prof. Otto P.H. Diels (1876-1954) et Prof. Kurt Alder (1902-1958), prix Nobel de Chimie 1950



interaction orbitalaire permise

L'exemple le plus simple est la formation du cyclohexène à partir du butadiène et de l'éthylène. Cependant, bien que cette réaction fonctionne, le rendement reste faible. En effet, pour être efficace, la plupart des réactions «classiques» de Diels-Alder s'effectuent à partir d'un diène riche en électrons et un diénophile appauvri en électrons [94;95]. La présence de groupes électroattracteurs conjugués avec le diénophile semble abaisser le niveau d'énergie de l'orbitale LUMO, ce qui diminue la différence d'énergie entre l'orbitale HOMO du diène et permet ainsi une meilleure interaction orbitalaire liante entre les deux orbitales HOMO-LUMO. Un autre effet accélérateur de certaines réactions de Diels-Alder est la catalyse exercée par les acides de Lewis [170]. Les diénophiles qui sont soumis à la catalyse sont généralement ceux qui sont porteurs de groupes activateurs carbonyles. On sait que les acides de Lewis forment des complexes au niveau de l'oxygène du carbonyle, ce qui a pour effet d'exalter l'aptitude électro-attractrice du groupe substituant.



Cette complexation abaisse à la fois l'énergie du LUMO et accentue la polarisation du LUMO du diénophile [171]. Ces deux effets combinés augmentent considérablement la réactivité et la sélectivité des réactions Diels-Alder. Outre l'accélération apportée par les acides de Lewis, l'utilisation de conditions de hautes pressions [92;172;173] permet aussi d'effectuer des réactions de Diels-Alder intermoléculaires dans des conditions thermiques plus douces.

La régiochimie de la réaction de Diels-Alder est sensible à la nature des substituants portés par le diénophile et le diène. La combinaison d'un électro-donneur sur le diène et d'un électro-attracteur sur le diénophile donne la meilleure interaction orbitalaire HOMO-LUMO (Schéma 65). Dans certains cas, les substituants électro-donneur ont été introduits sur le diénophile tandis que des électro-attracteurs se trouvent sur le diène. Cette arrangement donne naissance à des réactions de Diels-Alder à demande électronique inversée (Schéma 65).

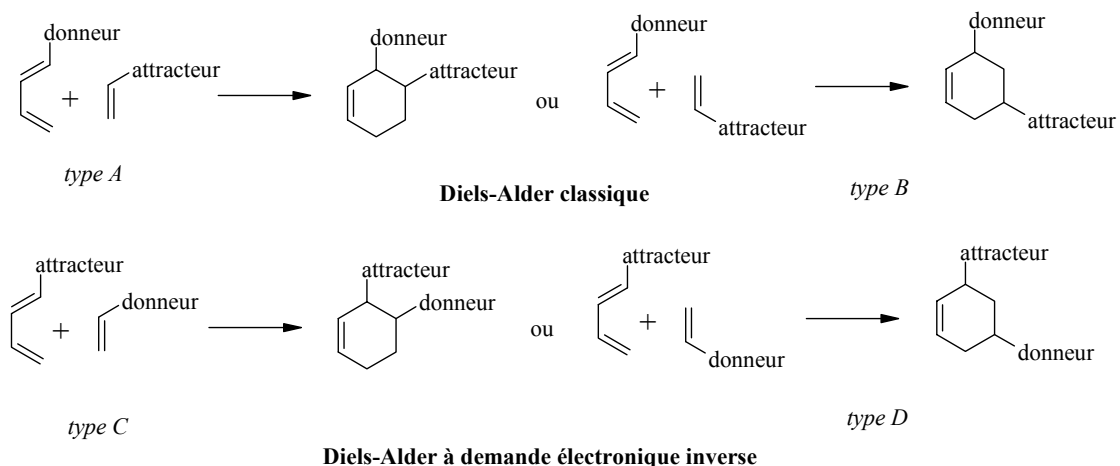


Schéma 65 : régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder [166]

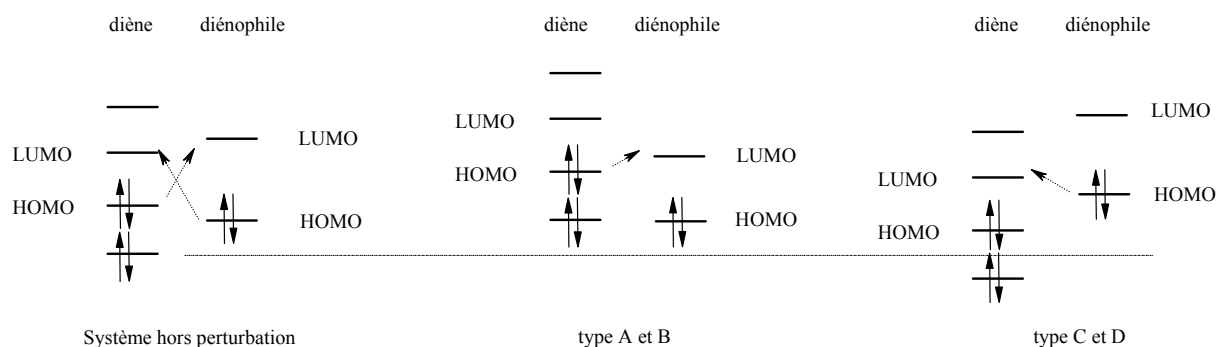


Schéma 66: interaction des orbitales frontières dans les réactions de Diels-Alder [166]

Cependant, pour que la réaction puisse avoir lieu, les diènes doivent adopter une configuration *s-cis* compatible avec la formation d'un cycle à six chaînons. En effet, la réactivité des diènes *s-cis* est nettement plus grande que celle des *s-trans* [174].

La stéréospécificité de la réaction de Diels-Alder provient de la configuration initiale des réactifs qui est conservée. La manière dont l'approche entre le diène et le diénophile a lieu est également contrôlé. C'est là une des caractéristiques principales de la réaction de Diels-Alder: la règle *endo*. En effet, si deux approches sont possibles, c'est en général l'approche *endo* qui est favorisée, du fait des interactions dites secondaires entre les lobes des orbitales des substituants du diénophiles et ceux du système conjugué du diène, uniquement possibles pour ce type d'approche (Schéma 67). L'importance de ces interactions secondaires est actuellement controversée et sera plus explicitement discutée dans le chapitre 9. Néanmoins, elle permet en général de bien illustrer la sélectivité. Si cette règle semble strictement applicable à des systèmes cycliques [95], on constate également la formation d'un produit majoritaire pour des systèmes acycliques, notamment si l'on utilise la catalyse avec des acides de Lewis [175;176].

La synthèse d'adduits *exo* de Diels-Alder n'est possible que par l'utilisation de substrats [177] ou de catalyseurs [178;179] spécifiquement étudiés à cette fin.

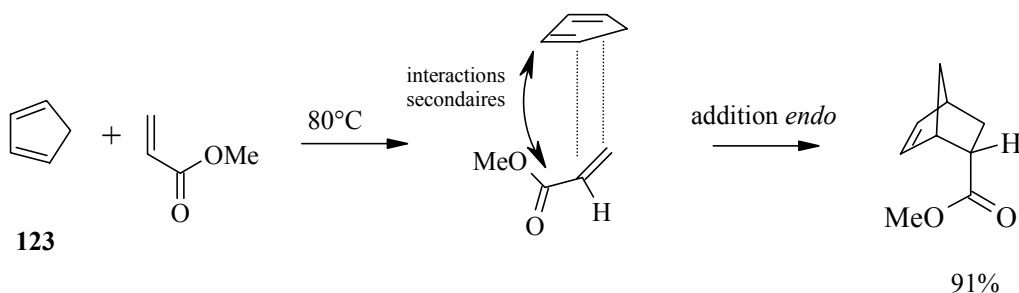


Schéma 67: exemple d'addition endo entre le cyclopentadiène **123** et l'acrylate de méthyle [169]

Pour conclure, la diversité des diènes [33;180] ainsi que celle des diénophiles [33] font que la réaction de Diels-Alder est une transformation très versatile, permettant facilement l'introduction de variation de groupements fonctionnels. Comme elle permet la formation de deux liaisons carbone-carbone et l'introduction de centres stéréogéniques, il n'est pas étonnant qu'elle soit largement utilisée pour l'élaboration de produits naturels et structures complexes.

7.2 Le réarrangement sigmatropique [3,3] de type Claisen

Les processus sigmatropiques ayant la plus large application en méthodologie de synthèse est le réarrangement sigmatropique [3,3].

Le premier exemple d'un réarrangement sigmatropique identifié a été découvert et reporté par le chimiste *O. Billeter** en 1875 [181]. Ce dernier décrit que le fait de chauffer l'allylthiocyanate **124** à 150°C entraîne le réarrangement [3,3]-sigmatropique de ce dernier aboutissant à l'allylisothiocyanate **125** (Schéma 68).

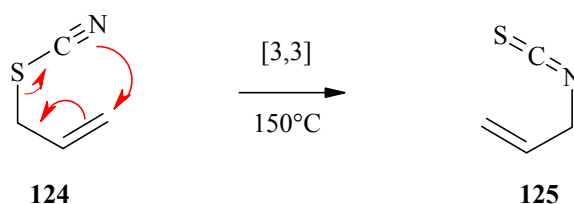


Schéma 68 : premier réarrangement [3,3] sigmatropique observé par *O. Billeter* [181]

Le réarrangement de Claisen a été observé pour la première fois en 1912 par *L. Claisen* [182]. Ce type de processus sigmatropique [3,3] passe par un état de transition cyclique dans lequel

* Prof. O.Billeter (1851-1927) fut professeur de Chimie à l'Université de Neuchâtel à partir de 1875

une liaison éther est cassée pour former une liaison carbone-carbone et une fonction carbonylée (Schéma 69).

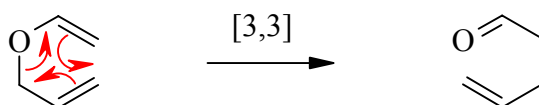
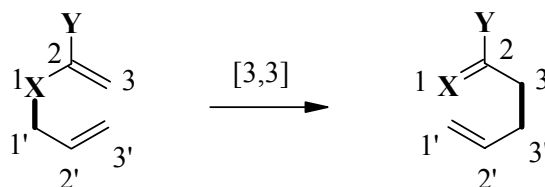


Schéma 69 : réarrangement [3,3] sigmatropique de Claisen

Le réarrangement de Claisen suit les règles orbitales de *Woodward et Hoffmann* [183]. La stéréosélectivité et la nature suprafaciale de ce réarrangement [183] en font un des outils synthétiques les plus puissants pour l'élaboration de liaisons carbone-carbone impliquant la formation et le contrôle de centres stéréogéniques. Pour cela, on pourra citer des revues concernant son utilisation dans la synthèse [44-47], son application dans les méthodes asymétriques [184] mais aussi concernant la version catalysée de ce réarrangement [185;186]. Un des buts des chimistes est d'élargir au maximum les applications de ce réarrangement pour l'élaboration de structures complexes. Pour cela, il a été nécessaire de synthétiser les précurseurs de ce réarrangement de façon stéréosélective. En effet, étant stéréosélectif et stéréospécifique, le réarrangement permet un contrôle de la formation des centres chiraux. Ainsi, différentes méthodes de synthèses des allylvinyles éthers, précurseurs du réarrangement de Claisen ont été élaborées [47;187]. Dans le même but, d'autres variantes du réarrangement de Claisen ont été développées et sont résumées au Tableau 3.



Nom, réarrangement de	X	Y
Cope	C	C
Claisen ou oxy-Cope	O	C
Ireland-Claisen	O	OSiR ₃
Ortho-ester de Johnson	O	OR
Eschenmoser	O	NR ₂
Aza-Cope ou amino-Cope	NR	C
Aza-Claisen	NR	O

Tableau 3 : nomenclature des différents réarrangements [3,3]-sigmatropiques [188]

On notera la variante développée par *Ireland* [144] en 1972 à partir d'allyles esters **126**. Une énoylation de ces derniers permet l'élaboration du système électronique nécessaire au réarrangement de Claisen (Schéma 70).

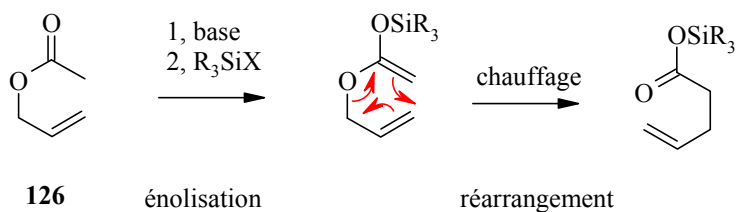


Schéma 70 : réarrangement de Ireland-Claisen acyclique

Cette méthode présente l'avantage de permettre un contrôle de la stéréochimie du silyl cétène acétal [56], ce qui conduit à un contrôle de la configuration relative de la nouvelle liaison carbone-carbone formée. *Ireland* a observé une haute diastéroselectivité de ce réarrangement, spécialement pour les systèmes acycliques [56]. Il l'a appliqué à la synthèse de structures complexes telles que la Monensin [189].

Dans notre stratégie qui vise à élaborer une séquence tandem de la séquence réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique [3,3], l'intermédiaire cyclique issu de la réaction de Diels-Alder avec les *O*-butadiényle-*O*-silyls cétènes acétals **89** est un analogue du système décrit par *Ireland* et peut effectuer un réarrangement de Ireland-Claisen [108].

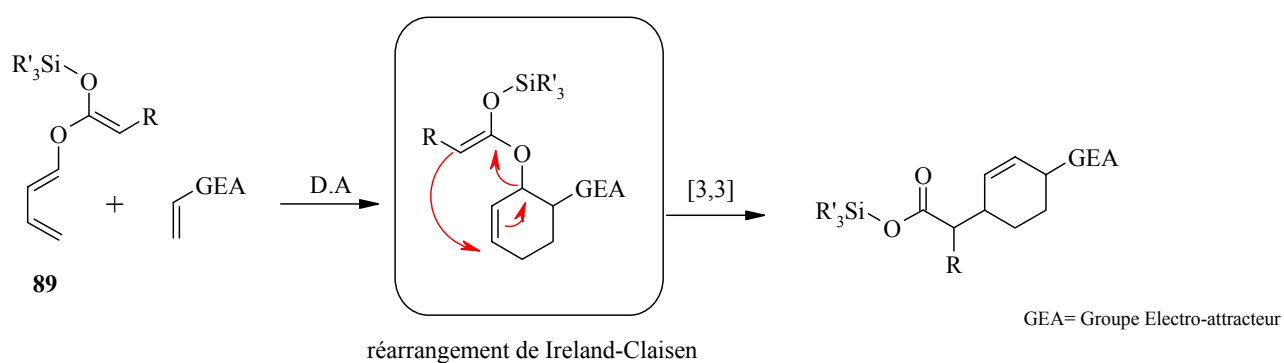


Schéma 71 : processus global de la réaction tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement de Ireland-Claisen

7.3 Processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement de Ireland-Claisen à partir des *O*-((*E*)-buta-1,3-dièn-1-yl)-*O*-trialkyl-silyls cétènes acétals

7.3.1 Réaction tandem avec le *N*-phénylmaléimide comme diénophile cyclique

Afin d'estimer la réactivité et la stabilité thermique de nos différents cétènes acétals synthétisés, nous avons décidé de les utiliser dans un processus tandem utilisant le *N*-phénylmaléimide **127** comme diénophile cyclique. Le choix de ce diénophile est justifié par le fait que sa réactivité dans les réactions de Diels-Alder est excellente [95] et qu'il présente une haute diastéréosélectivité *endo* pour cette même réaction.

Ainsi, dans notre processus tandem, une réaction de Diels-Alder *endo*-sélective devrait précéder le réarrangement de Ireland-Claisen. Cette diastéréosélectivité *endo* de la réaction de Diels-Alder réduit le nombre d'isomères formés et facilite ainsi l'analyse de la réaction. En effet, les réactions secondaires de type réaction de Diels-Alder/ acylation de même qu'une addition 1,2 ou 1,4 de l'énolate sur la double liaison du diénophile, ne sont pas à exclure.

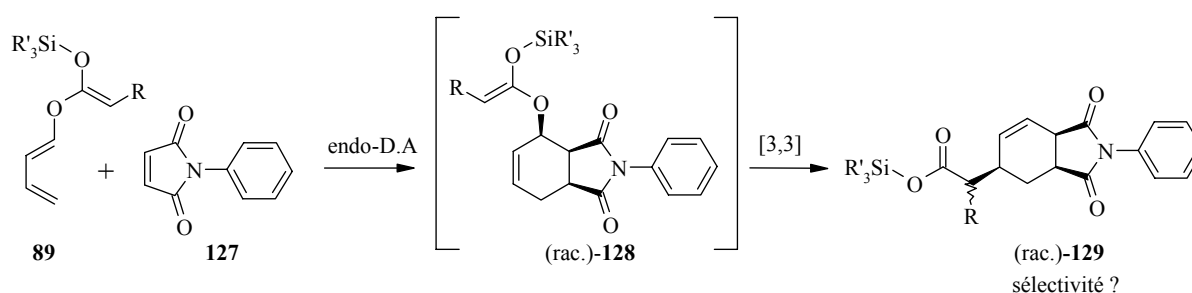


Schéma 72 : processus tandem avec le *N*-phénylmaléimide **127**

7.3.1.1 Réaction tandem avec le *N*-phénylmaléimide : conditions réactionnelles

Le diénophile, le *N*-phénylmaléimide **127** (1.2-3 équivalent) est dissout dans le THF. La solution est chauffée à 70°C puis 1 équivalent de silyl cétène acétal **89** est ajouté rapidement. La réaction est maintenue sous agitation à 60°C pendant 4 à 16 h. Le produit brut contenant une fonction ester silylée se présente dans la plupart des cas sous forme d'une huile visqueuse. Ce dernier n'est pas suffisamment stable pour être purifié par chromatographie flash, ce qui rend son isolation délicate. Pour remédier à ce problème, il a été décidé de cliver cette fonction et d'estérifier l'acide carboxylique résultant.

Pour des raisons de solubilité de l'acide carboxylique, le mélange réactionnel brut est dissout avec le solvant polaire DME et l'ester silylé est clivé avec une procédure de désilylation douce

développée par *DeShong* [190] utilisant une solution de H_2SiF_6 (25 % dans H_2O). Cette procédure dans le cas de **129j** n'est pas utilisable. Si l'ester silylé est quantitativement clivé, la désilylation de l'éther silylé n'est que partielle et a nécessité l'utilisation de TBAF (les rendements sont faibles du fait de l'instabilité du produit dans ces conditions) ou HF.

Après 30 minutes à température ambiante, on évapore le solvant, l'eau résiduelle est co-évaporée avec un ajout de DME. L'acide carboxylique brut est dissout dans l'éther, extrait avec une solution saturée en NaHCO_3 . Cette extraction permet d'éliminer l'excès de *N*-phénylmaléimide mais il ne faut pas utiliser de base plus forte que le dihydrogénocarbonate de sodium au risque de déprotonner le proton en position allylique et en *alpha*-de la fonction carbonyle du carbamate. Cette extraction peut être évitée à condition de travailler avec un excès de cétène acétal par rapport au diénophile mais cela gâche un réactif à haute valeur ajoutée. Les phases aqueuses sont ensuite rassemblées, prudemment acidifiées à 4°C à $\text{pH}=2$ avec HCl concentré et extraites avec de l'éther. Les phases organiques de cette extraction sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées.

L'acide carboxylique brut est dissout dans 10 ml d'un mélange THF/MeOH (5:2), pour des raisons de solubilité et de réactivité. Il est traité avec soit une solution étherée de diazométhane soit avec une solution de triméthylsilyldiazométhane (2M dans l'hexane) [103;108]. Ce dernier réactif de méthylation est une solution plus sûre et plus agréable que celle utilisant le CH_2N_2 . Le réactif est en effet disponible dans le commerce, mais présente le désavantage d'être moins efficace et moins propre.

La réaction est agitée pendant 1 h. On ajoute une goutte d'acide acétique glacial pour éliminer l'excès de solution diazoïque, et les solvants sont évaporés. Le brut réactionnel est directement purifié par chromatographie flash et l'on obtient les produits tandem avec des rendements allant de 40-77 % sur les quatre étapes (Tableau 3), ce qui représente un rendement moyen de 79-93 % par étape.

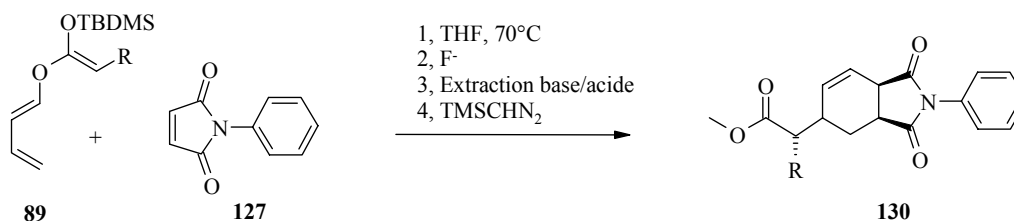


Schéma 73 : réaction tandem diastéréosélective avec le *N*-phénylmaléimide **127**

substances	R	rendements
130a [108]	H	70
130b	CH ₃	78
130e* [108]	Phthalimido	65
130i	OBn	61
130j*	<i>tert.</i> -Bu	53
130m	OTBDMS**, OH***	40

*produit cristalin, ** R dans le produit de départ, *** R dans le produit tandem final

Tableau 4 : résultats de la réaction tandem avec le *N*-phénylmaléïmide 127

Nous avons observé la formation d'un seul diastéréoisomère **130** (¹H-RMN et ¹³C-RMN). La présence du produit intermédiaire de Diels-Alder (ou d'un produit tandem d'acycation) dont le signal caractéristique du proton du cyclohexène au pied de l'oxygène du groupe cétène acétal serait attendu à 5-6 ppm, n'est pas observée. Cela permet de conclure que le réarrangement est rapide, à cette température, dès lors que le produit adduit de Diels-Alder est formé.

7.3.1.2 Attribution de la configuration relative et mécanisme

L'attribution de la configuration relative du cyclohexène a été faite en utilisant la spectrométrie RMN (1D et 2D) ainsi qu'à l'aide de structures obtenues par diffraction aux rayons X (**130e** et **130j**)

On observe en ¹H-RMN pour le proton axial du méthylène C(2.4), en plus de la constante géminale, deux constantes de couplage *trans*-diaxiale d'environ 11-12 Hz. Ainsi, tous les substituants du cyclohexène doivent être *cis*. Ceci est en accord avec la structure obtenue par diffraction aux rayons X de **130j** (Figure 7). Par contre, la spectroscopie RMN ne nous a pas permis de déterminer la configuration relative du centre chiral exocyclique. Cependant, cette attribution est possible avec la structure obtenue pour **130j** (Figure 7).

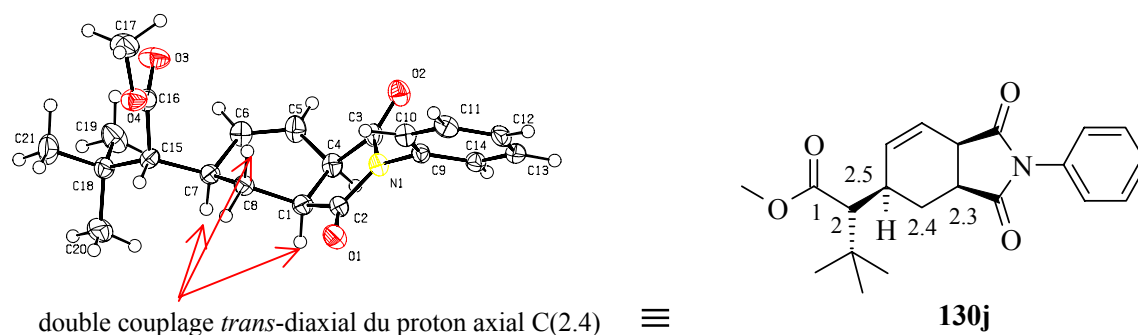


Figure 7 : structure aux rayons X de **130j**

L'attribution de la configuration relative des centres stéréogéniques indique une réaction *endo* Diels-Alder suivie d'un réarrangement suprafacial de Ireland-Claisen passant par un état de transition bateau (Schéma 74).

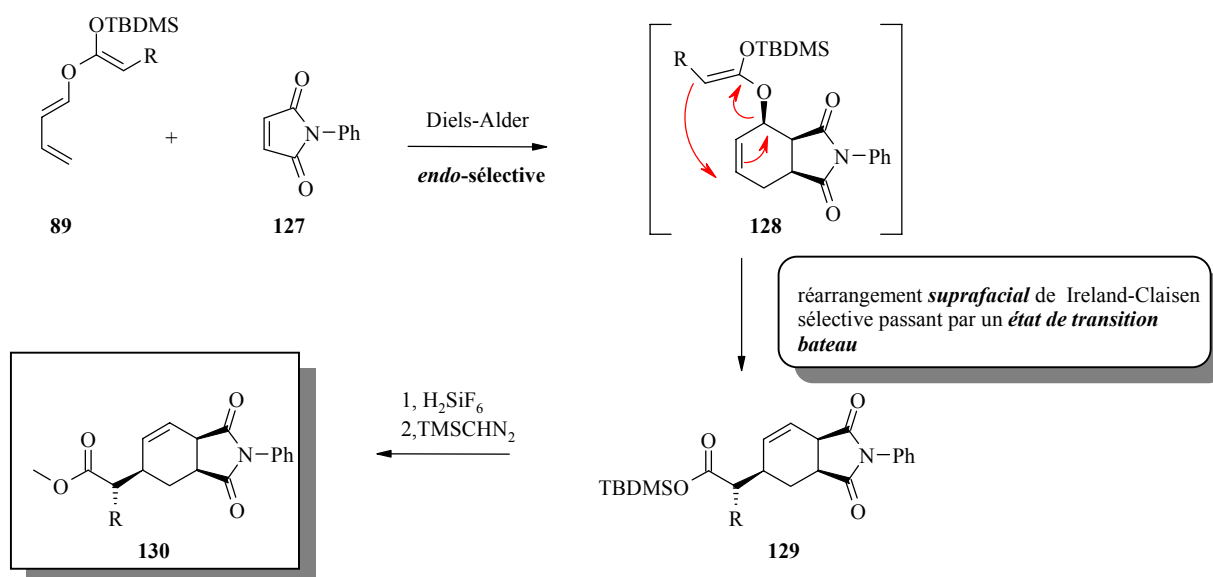


Schéma 74 : processus tandem diastérosélectif avec le *N*-phénylmaléimide

L'état de transition bateau pour un réarrangement acyclique [3,3] peut paraître surprenant car, pour ce type de réarrangement, l'état de transition généralement préféré est un état de transition chaise [47;186]. De plus, dans les études de sélectivité des réarrangements d'énolates d'esters, on constate souvent une faible sélectivité de ces derniers et les deux états de transition, chaise et bateau, sont généralement impliqués [56;191].

La détermination de la structure au rayons X de l'adduit de Diels-Alder **131** effectué par *J. Velker* [108], montre que le *N*-phénylmaléimide cyclique impose une conformation bateau au cyclohexène (Figure 8). Cependant, on constate que le substituant ester est en position *pseudo*-équatoriale. Ainsi, pour effectuer le réarrangement, le groupe cétène acétal doit passer dans une position *pseudo*-axiale. Une étude faite par modélisation moléculaire a d'ailleurs montré que la différence d'énergie entre les deux conformations est d'environ 0.1 kcal/mol [108], ce qui laisse supposer qu'en solution, le passage d'une conformation à l'autre peut être rapide.

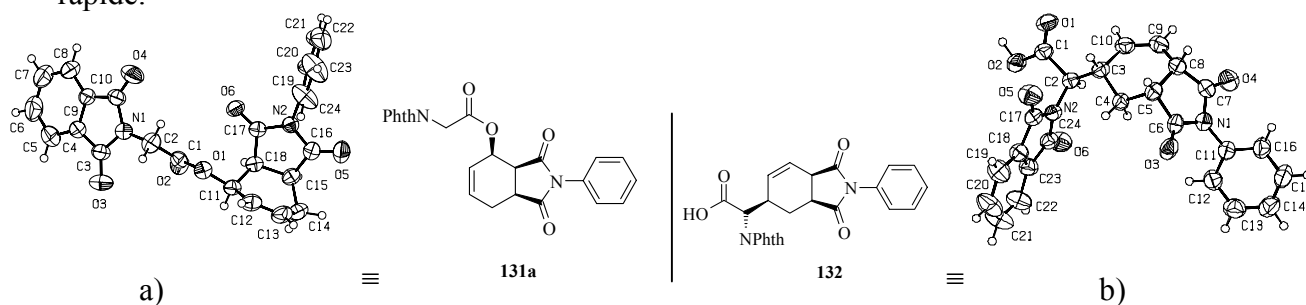
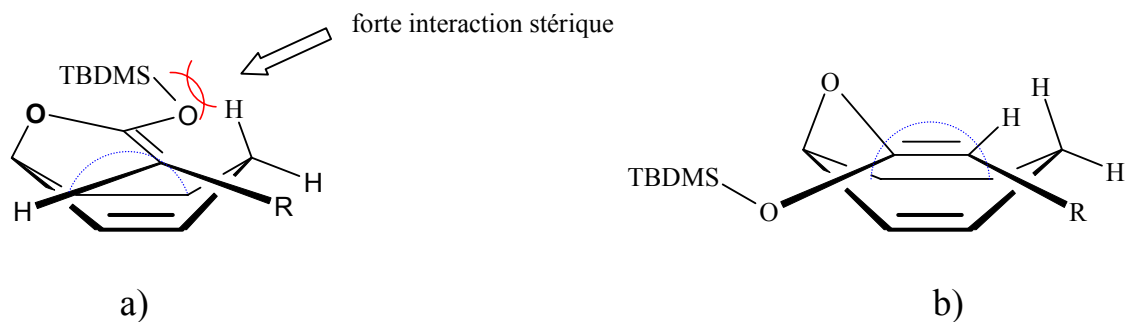


Figure 8 : a) structure X de l'adduit **131a** de Diels-Alder, b) du produit respectif tandem **132a** [108].

Si l'on raisonne sur l'intermédiaire adduit **128** de Diels-Alder, on constate, dans le cas d'un état de transition chaise, une très forte interaction stérique entre le (*Z*)-cétène acétal et le proton axial situé à l'opposé (Figure 9a). Cette forte interaction n'a pas lieu dans un état de transition bateau et explique la haute diastéréosélectivité du réarrangement pour ce type de composé (Figure 9b).



..... représentation simplifiée du cycle à cinq chaînons *N*-phénylmaléimide *pseudo*-équatorial

Figure 9 : représentation des deux conformations aboutissant aux deux états de transition possibles pour le réarrangement de Ireland-Claisen de l'adduit intermédiaire de Diels-Alder **a)** l'état de transition chaise, **b)** l'état de transition bateau.

En conclusion, la réaction tandem réaction de Diels-Alder/ réarrangement de Ireland-Claisen entre les silyls cétènes acétals **89** et le *N*-phénylmaléimide **127** a lieu et offre de bons rendements. Le processus permet de créer trois liaisons carbone-carbone et d'introduire stéréosélectivement quatre centres stéréogéniques. En outre, ce processus permet de créer un centre chiral exocyclique dont les substituants varient d'un groupement alkyl simple, ramifié, alcool, alcool protégé et phtalimido. La configuration relative des centres chiraux est déterminée par le mécanisme de la réaction qui montre une haute sélectivité pour une réaction *endo*-Diels-Alder suivie par un réarrangement de Ireland-Claisen passant par un état de transition bateau.

- **Etude de réactivité pour la réaction de Diels-Alder d'un cétène acétal par rapport à son ester correspondant**

Afin de pouvoir confirmer notre stratégie d'étudier dans un premier temps les conditions pour une réaction de Diels-Alder entre un ester de butadiényle et ensuite transférer ces mêmes conditions en utilisant le cétène acétal correspondant, il nous faut une information sur la réactivité relative de ces deux composés pour la réaction de cycloaddition de Diels-Alder.

Il est connu que les substituants au carbone C(1) d'un butadiène ont une grande influence sur les niveaux énergétiques des orbitales moléculaires [192], influence qui s'étant aussi à réaction de Diels-Alder. En effet, la densité électronique autour de chaque atome est

directement corrélée au déplacement chimique (δ) en spectroscopie ^{13}C -RMN [192]. On devrait ainsi pouvoir prédire la réactivité pour la réaction de Diels-Alder des différents diènes en étudiant leurs données spectroscopiques. Ainsi, une propriété *electo*-attractrices du substituants en C(1) du diène devrait se traduire par une position C(1) appauvri en électron, qui se traduit par un glissement du déplacement chimique vers les champs faibles. A l'opposé, les position C(2) et C(4) devraient, elles, présenter une densité électronique plus forte et ainsi on devrait observer un glissement de leurs déplacements chimiques vers les champs hauts. Enfin, la position C(3) devrait rester *quasi* inchangée.

Nous avons comparé les valeurs spectroscopiques ^{13}C -RMN entre l'ester de butadiényle, le (*E*)-buta-1,3-dièn-1-yl-propionate **88b**, le cétène acétal le (*E*)-1-buta-1,3-diényloxy-propényloxy)-*tert*-butyl-diméthyl-silane **89b** correspondant, le butadiène **197**- faisant office de référence- et le diène **39** portant un groupe thiocyanate.

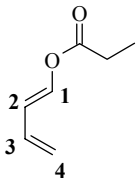
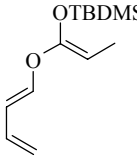

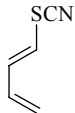
butadiènes δ - ^{13}C -RMN (ppm)	 88b	 89b	 197 [192]	 39 [193]
C(1)	138.7	145.1	116.0	112.9
C(2)	115.8	113.4	136.9	138.4
C(3)	131.7	132.2	136.9	133.4
C(4)	116.9	114.2	116.0	121.3

Tableau 5: déplacements chimiques ^{13}C -RMN de butadiènes substitués

On constate que pour les composés **88b** et **89b**, la position C(2) est déplacée vers les champs hauts par rapport au butadiène **197**, tandis que pour les composé **39**, ces deux positions sont déplacées vers les champs faibles.

Il semblerait, que les substituants de **88b** et **89b** montrent un effet *electro*-donneur tandis que pour **39**, il s'agit d'un effet *electro*-attracteur. De plus, l'effet *electro*-donneur semble légèrement plus marqué pour le dérivé cétène acétal **89b** que pour l'ester **88b** correspondant, ce qui devrait se traduire par une plus grande réactivité du cétène acétal pour la réaction de Diels-Alder. En outre, les groupe de type -OCOR sont connus pour avoir un effet mésomère donneur d'électron mais un effet inductif attracteur d'électrons.

Comme nous avons constaté dans la réaction tandem qu'aucun produit intermédiaire (= adduit de Diels-Alder) n'était observé, nous pouvons supposer que le réarrangement est rapide

comparé à la cycloaddition et que l'étape cinétiquement déterminante est la réaction de Diels-Alder.

Comme aucune relation de réactivité entre le diène de l'ester est le diène du cétène acétal correspondant n'est connue ni dans la littérature, ni dans nos propres investigations, nous avons décidé de déterminer la réactivité relative du butadiényle cétène acétal **89b** par rapport à l'ester **88b** correspondant pour la réaction de Diels-Alder.

Pour cela, nous avons effectué la réaction dans un tube RMN et suivi la formation des produits. Ainsi, dans un tube RMN, nous avons mélangé, précisément, 1.5 équivalent de silyl cétène acétal **89b** (resp. d'ester de butadiényle **88b**) avec 1 équivalents de diénophile, le *N*-phénylmaléimide **127** dans 1 ml de CDCl₃. Le tube est rapidement placé dans l'appareil RMN dont la température a été fixée à 50°C. La réaction est suivie en effectuant des spectres ¹H-RMN (200 Mhz) toutes les 30 minutes (Figure 10).

-Pour la réaction avec le cétène acétal **89b**, nous supposons que le réarrangement est instantané, et on compare la disparition du signal à ≈ 6.6 ppm des deux protons oléfiniques du *N*-phénylmaléimide avec l'apparition du doublet caractéristique du groupe méthyl exocyclique à ≈ 1 ppm (Figure 10).

-Pour la réaction avec l'ester **88b**, on compare la disparition du signal à ≈ 6.6 ppm des deux protons oléfiniques du *N*-phénylmaléimide **127** avec l'apparition d'un des deux protons à la jonction des deux cycles à ≈ 3.5 ppm ainsi que le proton au pied de la fonction ester de l'adduit de Diels-Alder à ≈ 5.5 ppm (Figure 10).

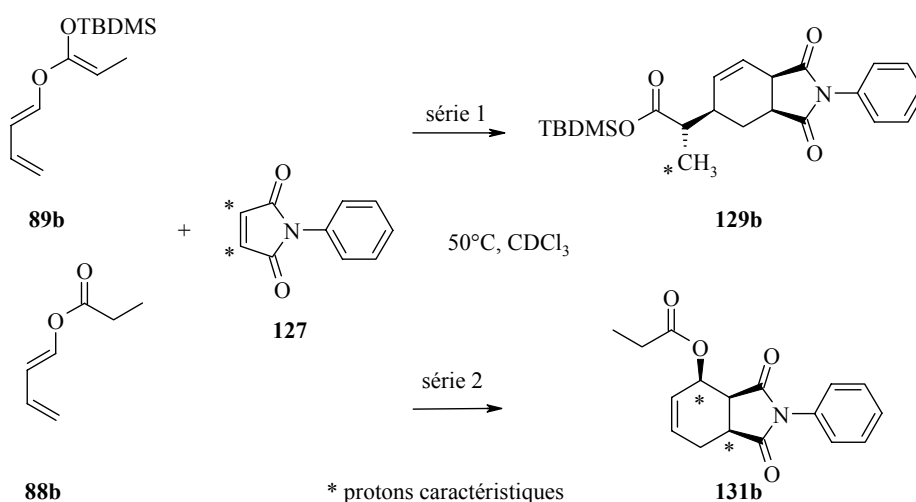


Schéma 75 : étude cinétique pour la réaction de Diels-Alder du silyl cétène acétal **89b** par rapport à son ester **88b** correspondant

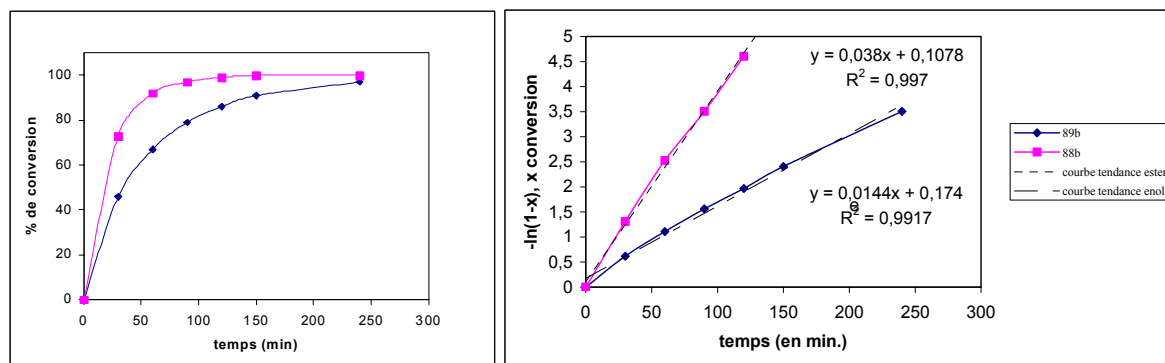


Figure 10: résultat de l'étude cinétique pour la réaction de Diels-Alder du silyl cétène acétal **89b** par rapport à son ester **88b** correspondant

L'équation simplifiée de la réaction pour l'énol **89b**, si l'on considère le réarrangement instantané, s'écrit:



Et pour l'ester,



Comme la réaction de Diels-Alder est bimoléculaire, et que le diène **88b** (resp. **89b**) n'est en excès que de 50%. nous nous attendions à une cinétique globale d'ordre 2.

Dans un premier temps, nous avons étudié les résultats expérimentaux en considérant une cinétique d'ordre 2 par en faisant l'étude $(1/[D]-1/[D]_0)$ en fonction du temps (t). Dans ce cas, aucune relation linéaire est apparue (coefficient de détermination R^2 inférieur à 0.9). Par contre, en considérant l'approximation d'une cinétique d'ordre 1 par rapport à la disparition du diènophile, il est apparu une relation *quasi* linéaire entre $[D]$ et $\exp(t)$.

En effet, si nous faisons l'approximation de considérer une cinétique de *pseudo* ordre 1, l'équation cinétique s'écrit dans les deux cas:

$$-d[D]/dt = k_x.[D] \quad \text{soit} \quad -d[D]/[D] = k_x.dt \quad \begin{array}{l} \text{avec } K_x = K_1 \text{ pour } \mathbf{89b} \\ \text{et } K_x = K_2 \text{ pour } \mathbf{88b} \end{array}$$

par intégration de $t=0$ et $[D]=[D]_0$ à t et $[D]$, on obtient

$$[D]=[D]_0 \exp(-k_x.t)$$

soit en terme de conversion où x varie à $t=0$, $x=0$ et t , $x=1$

$$(1-x)=1.\exp(-k_x.t) \quad \text{soit} \quad -\ln(1-x)=k_x.t$$

Les résultats expérimentaux des taux de conversions (x) - basé sur la disparition du diénophile- en fonction du temps ont été représenté en fonction du temps (t) ainsi que la courbe $-\ln(1-x)$ en fonction du temps (t) (Figure 10).

On constate bien pour la courbe $-\ln(1-x)$ en fonction du temps pour les deux cinétiques, celle de l'ester et celle du silyl énonol correspondant, une relation linéaire présentant dans les deux cas un coefficient de détermination R^2 supérieur à 0.99 (Figure 10). Cela montre que les résultats expérimentaux semblent être compatible avec une cinétique d'ordre 1, surprenante et que nous n'arrivons à ce stade pas à expliquer.

Nous avons comparé les constantes cinétique k_1 et k_2 des deux cinétique et on constate que e rapport des constantes de vitesse k_2/k_1 entre l'ester **88b** et l'énonol **89b** est de 2.63.

Cette étude montre que le silyl cétène acétal **89b** présente expérimentalement une réactivité plus faible pour la réaction de Diels-Alder que celle de son ester **88b** correspondant. Cette réactivité plus faible du cétène acétal peut paraître surprenante en vue de l'étude des déplacement chimique décrite au Tableau 5. En effet, si l'on raisonne les l'effet *électro*-attracteur, *électro*-donneur du groupe carbonyle de l'ester par rapport à au groupe silyl cétène acétal, la réactivité devrait être inversée, l'ester de butadiényle **88b** présentant une densité électronique plus faible du diène que le silyl cétène acétal correspondant **89b**, électroniquement plus favorable pour la réaction de Diels-Alder.

Cette observation impose plusieurs conclusions:

- La première est qu'aux facteurs électroniques s'ajoutent certainement des facteurs supplémentaires tels que l'équilibre *s-cis* / *s-trans* influançant la concentration de l'espèce *s-cis* réactive dans la réaction de Diels-Alder. Cela laisse supposer que la constante d'équilibre $K_{\text{éq}}(2)$ pour le silyl cétène acétal **89b** est inférieure à la constante $K_{\text{éq}}(1)$ de l'ester **88b**, traduisant une plus faible concentration des espèces *s-cis* pour **89b** que pour **88b**, et ainsi une plus faible réactivité apparente de **89b** (Figure 11).

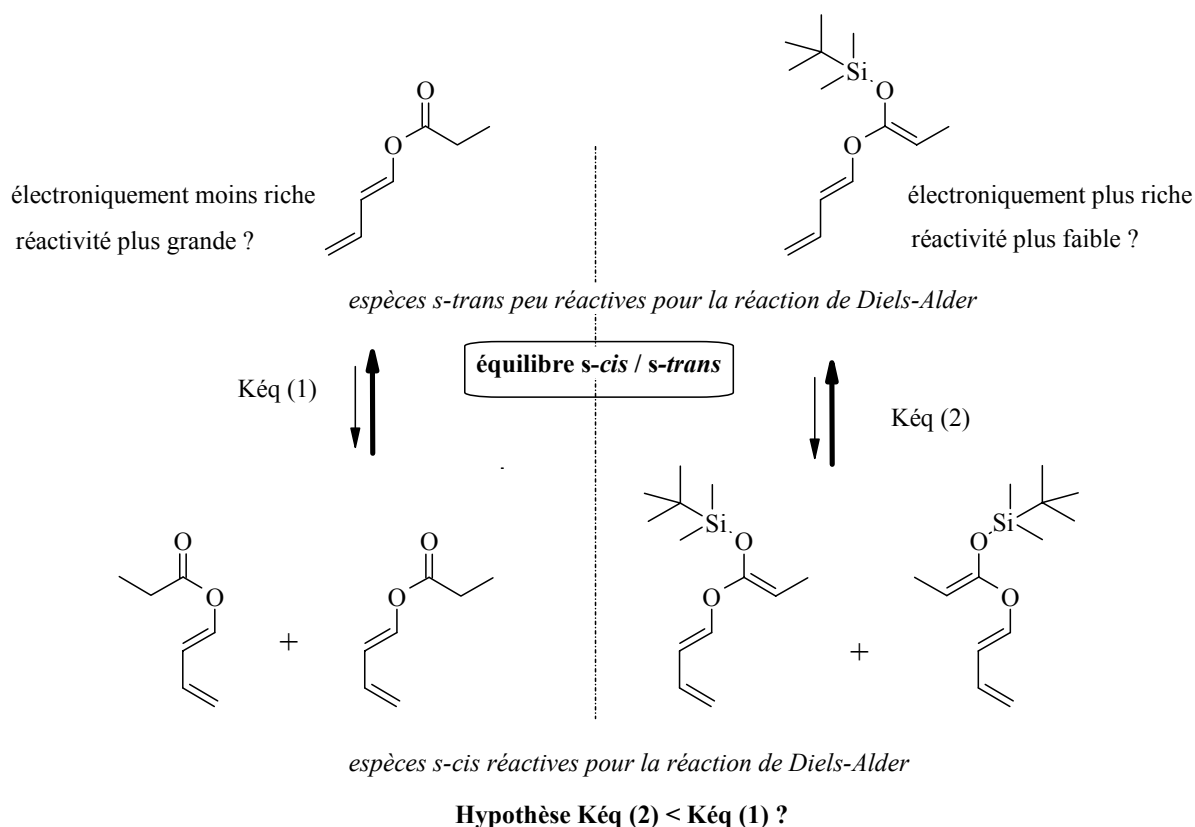


Figure 11: hypothèse mettant en jeu l'influence des substituants sur la constante d'équilibre *s-cis* / *s-trans* pour expliquer la différence de la réactivité de **88b** et **89b**

- La deuxième est que l'influence de ces deux effets supplémentaires supposés devrait être vérifiable par des calculs théoriques sur les deux formes *s-cis* et *s-trans* des deux espèces : ester de butadiényle **88b** et silyl cétène acétal **89b** correspondant. En outre, un argument supplémentaire pour vérifier cette hypothèse serait d'effectuer des études NOE sur ces différentes espèces.
- Finalement, il n'est pas exclu que la plus faible réactivité du silyl cétène acétal **89b** soit influencée par l'effet stérique imposée par le substituant OTBDMS volumineux de la partie cétène acétal.

Cependant, cette différence de réactivité n'est pas spectaculaire et ne représente qu'un facteur 2.6 en terme de vitesse de réaction. Ces deux espèces possèdent une réactivité qui se situe dans le même ordre de grandeur d'un point de vue cinétique pour la réaction de Diels-Alder. Cela nous permet alors d'effectuer des études de sélectivité sur des esters et ensuite de transférer les conditions pour les cétènes acétals correspondants puisque ces derniers présentent une réactivité comparable pour la réaction de Diels-Alder qui détermine la vitesse globale de notre processus tandem.

7.3.2 Réaction tandem avec le diéthyle fumarate

7.3.2.1 Réaction tandem avec le diéthyle fumarate: conditions réactionnelles

Afin d'élargir l'étude de la réactivité et de la sélectivité de nos butadiényles silyls cétènes acétals **89**, nous avons décidé d'utiliser un diénophile acyclique, le diéthyle fumarate. Ce diénophile, à l'opposé du diénophile cyclique précédant, le *N*-phénylmaléimide **127**, présente une plus faible réactivité et n'est pas connu pour avoir une haute sélectivité *endo* pour la réaction de Diels-Alder [166]. En outre, comme il est acyclique, il ne fixera pas le cyclohexène formé dans une conformation bateau. Ainsi, nous nous attendons à une réaction aboutissant à un mélange de diastéréoisomères, dont la proportion sera dictée à la fois par le rapport *endo/exo* de la réaction de Diels-Alder et par la sélectivité *bateau/chaise* de l'état de transition impliqué dans le réarrangement de Ireland-Claisen (Schéma 76).

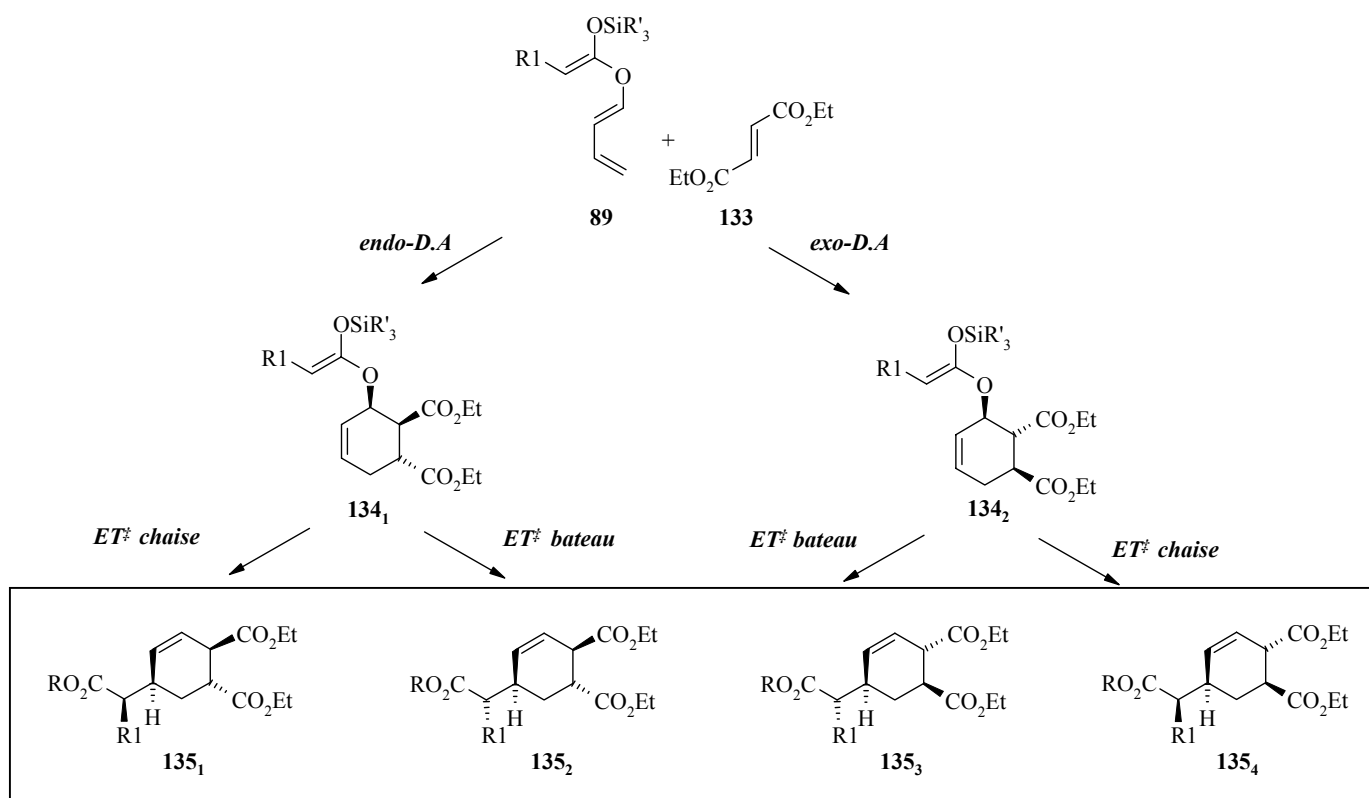
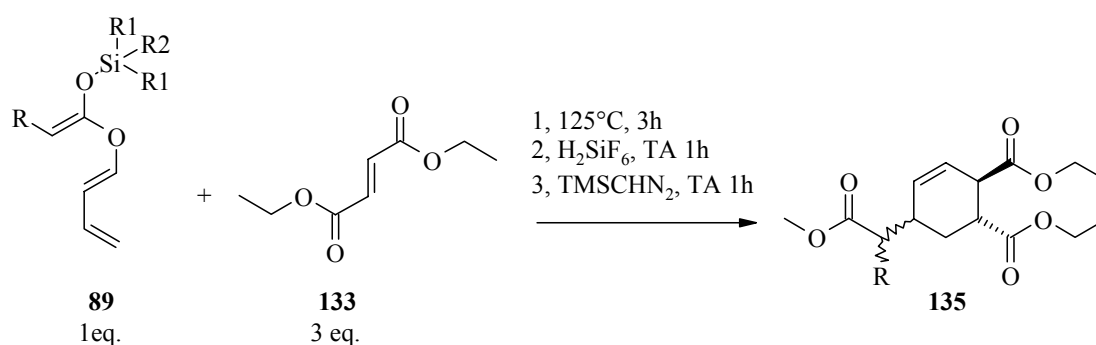


Schéma 76 : diastéréoisomères **135** possibles pour une réaction tandem avec le diéthyle fumarate **133** comme diénophile

Remarque : la notion de sélectivité *endo* et *exo* pour les réactions de Diels-Alder avec les diénophiles acycliques tels que le diéthyle fumarate se base sur l'ester en position '*ortho*'.

Pour effectuer la réaction, nous avons mélangé un large excès de diéthyle fumarate **133** (3éq.) avec un cétène acétal **89** (1 éq.) et quelques cristaux d'hydroquinone. La réaction est faite sans solvant et nécessite une température de 125°C pendant 3-4 h pour être complète (Schéma 77). Cependant, comme le diénophile, dans ces conditions, est stable thermiquement certains essais ont été laissés pendant la nuit à 125°C. Après refroidissement, on dilue le mélange réactionnel avec du DME et l'ester silylé résultant de la réaction tandem est clivé dans les mêmes conditions que celle décrites précédemment avec une solution aqueuse de H₂SiF₆. Puis, l'acide carboxylique est estérifié dans un mélange de solvant 2:1 THF-MeOH et traité avec une solution de triméthylsilanediazométhane comme décrit pour la réaction avec le N-phénylmaleïmide. Dans tous les cas, nous avons obtenu une huile comme produit brut. Ce dernier est analysé par GC et ¹H-RMN afin de déterminer le rapport des diatéréoisomères puis purifié par chromatographie flash.



Substances	R	R1	R2
135b	CH ₃	CH ₃	^t Bu
135b¹	CH ₃	ⁱ Pr	ⁱ Pr
135e [108]	NPhth	CH ₃	^t Bu
135i	OTBDMS	CH ₃	^t Bu
135j	^t Bu	CH ₃	^t Bu
135j¹	^t Bu	ⁱ Pr	ⁱ Pr

Schéma 77 : conditions réactionnelles pour la réaction tandem avec le diéthyle fumarate **133**

Dans ce cas également, pour tous nos essais effectués, aucun produit intermédiaire de Diels-Alder, ni de produit d'acylation n'est observé par prélèvements d'échantillons, durant la réaction, qui sont analysés par ¹H-RMN. Les rapports d'isomères ainsi que les rendements sont résumés au Tableau 6 ci-après.

substances	R	R1	R2	Rend.	endo/exo	isomère endo		Isomère exo	
						¹ H-RMN	GC	¹ H-RMN	GC
135b	CH ₃	CH ₃	^t Bu	62	2:1	21:1	19:1	1.7:1	non rés.
135b¹	CH ₃	ⁱ Pr	ⁱ Pr	50	1.3:1	1 isom.	12.8:1	1.5:1	non rés.
135e [108]	NPhth.	CH ₃	^t Bu	40	1.5:1	1 isom.	-	2.8:1	-
135i	OTBDMS	CH ₃	^t Bu	35**	2.4:1	1 isom.	1 isom.	1 isom.	19.5:1
135j	^t Bu	CH ₃	^t Bu	85	1.1:1	1 isom.	18.7:1	1.8:1	2.7:1
135j¹	^t Bu	ⁱ Pr	ⁱ Pr	30*	1.5:1	1 isom.	10:1	1 isom.	9.6:1

* Le cétène acétal est utilisé non purifié

** la déprotection du silyl ester en présence de l'éther silylé a présenté quelques problèmes

Tableau 6 : résultats des réactions tandem avec le diéthyle fumarate **133**

Les résultats résumés au Tableau 6 permettent de tirer les conclusions suivantes :

- La réaction tandem avec le diéthyle fumarate a lieu sous conditions thermiques et présente des rendements acceptables.

- La sélectivité *endo/exo* reste modeste dans tous les essais effectués et varie de 1.1: 1 à 2.4 à 1. Seul un essai effectué par *J. Velker* [108] a présenté un rapport *endo/exo* de 5:1 en utilisant un cétène acétal plus réactif, le (*Z*)-1-((*E*)-3-triméthylsilyloxy-1-buta-1,3-diényloxy)-1-*tert*-butyldiméthylsilyloxy-prop-1-ène.

- L'adduit *endo* de la réaction de Diels-Alder présente un réarrangement de Ireland-Claisen sélectif.

- L'adduit *exo* de la réaction de Diels-Alder présente une faible sélectivité pour le réarrangement de Ireland-Claisen. Cependant, cette sélectivité peut être légèrement augmentée en imposant des contraintes stériques à la molécule, notamment lorsque les substituants de l'oxygène du cétènes acétal et du groupe R sont volumineux (**135j¹** et **135i**).

7.3.2.2 Attribution de la configuration relative et mécanisme

Dans un premier temps, l'attribution des configurations relatives s'est faite par une étude approfondie des spectres obtenus par spectrométrie RMN 1D et 2D, par comparaison avec certains spectres obtenus par *J. Velker* [3;108] et les données de la littérature pour de tels systèmes [194;195]. Comme attendu, toutes les données spectroscopiques sont en accord avec une conformation *demi-chaise* du cyclohexène.

Les produits tandem issus d'une réaction *exo*-Diels-Alder présentent une constante de couplage caractéristique pour le proton axial en position C(6). En effet, on observe pour les

deux isomères *exo*, un signal de type *quadruplet* présentant une constante moyenne d'environ 12-13 Hz, de même type que celle observée pour les produits tandem avec le *N*-phénylmaléimide. Ceci peut être expliqué pour les isomères *exo*, par une conformation *demi-chaise* du cyclohexène où les groupes esters éthyliques sont en position *pseudo*-équatoriales. Ceci implique une double relation *trans*-diaxiale du proton axiale en C(6) en plus du couplage géminial (Schéma 78b).

Pour l'isomère majoritaire, on observe un système de type *ddd* présentant une constante de couplage forte de l'ordre de 13 Hz et deux autres plus faibles de 6-10 Hz et de 4-6Hz, ce qui est en accord avec la configuration décrite au Schéma 78a.

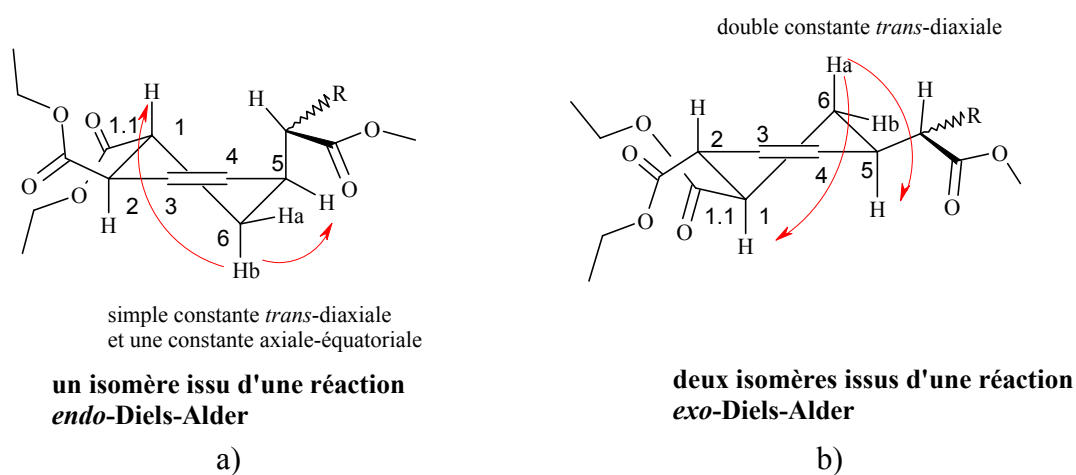


Schéma 78 : analyse de la configuration du cyclohexène pour les différents isomères 135: **a)** isomère '*endo*', **b)** isomère '*exo*'

L'attribution la plus délicate est celle du centre exocyclique. En effet, comme tous les produits tandem obtenus sont des huiles, nous n'avons pas recours, dans ce cas, à une analyse directe d'un produit tandem par diffraction aux rayons X. L'étude préliminaire de *J. Velker* en utilisant la modélisation moléculaire par calculs théoriques par «Molecular Mechanics» et une étude poussée en spectroscopie RMN sur le dérivé où le substituant R est un groupe phthalimido, a abouti à la conclusion illustrée à la Figure 12 [3;108].

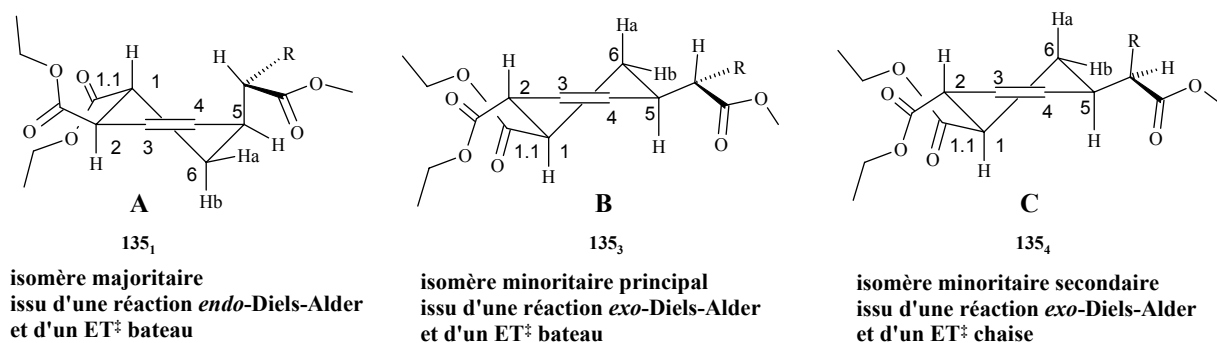


Figure 12 : configuration relative du centre exocyclique des différents isomères 135

Les résultats de ces investigations théoriques indiquent que les produits tandem devraient préférer une conformation par rapport aux autres. Les substituants du centre chiral exocyclique essaient d'éviter les interactions stériques avec le proton vinylique du cyclohexène.

Cette préférence d'une conformation permet d'attribuer provisoirement la configuration relative du centre stéréogénique exocyclique. Concernant le dérivé *exo*-**135e₂** issu d'un état de transition bateau, l'angle dièdre entre le proton du centre chiral exocyclique C(5.1) et le proton en C(5), à l'intersection du cyclohexène et de la branche acétique, est prédit comme étant proche de 180° (*anti-périplanaire*)- voir configuration **B**- et est traduit par une constante de couplage de 7.6 Hz. Cependant, pour le produit obtenu via un état de transition chaise, cet angle dièdre devrait être proche de 60° (*synclinal*)- voir configuration **C**- et est traduit par une constante de couplage plus faible de 5.4 Hz. Cet argument a été utilisé pour l'attribution de la configuration relative du centre exocyclique du dérivé **135e**.

Cependant, afin de confirmer cette étude, nous avons effectué une iodolactonisation de l'acide carboxylique issu de la réaction tandem entre l'énol **89b** et le diéthylfumarate **133**. La réaction tandem a été effectuée dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment, sauf que l'acide carboxylique issu du clivage de l'ester silylé par H₂SiF₆ est purifié par extraction avec une solution saturée en NaHCO₃ qui est ensuite acidifiée à pH=2 et extraite avec de l'éther. Cette procédure permet d'obtenir l'acide carboxylique avec une pureté suffisante pour effectuer une iodolactonisation suivant une procédure décrite par *J.F. Normant* [196]. Le produit brut obtenu sous forme d'une pâte jaune indique une conversion de 83 % et un rapport d'isomères de 61: 5: 23: 11 (Schéma 79). Il est ensuite, soit dissout dans un système de solvants CH₂Cl₂/hexane qui permet la cristallisation de l'isomère majoritaire (*rac.*)-**136b₁**, isolé avec un rendement de 40 % (calculé au départ de la réaction tandem), soit purifié par chromatographie flash (hexane/AcOEt 7:3) qui permet d'isoler l'isomère majoritaire cristallin également dans un rendement semblable (39 %). La configuration relative de ce dernier est obtenue par une analyse par diffraction aux rayons X (Figure 13) et confirme un produit

tandem issu d'une réaction *endo*-Diels-Alder suivie d'un réarrangement de Ireland-Claisen impliquant un état de transition bateau, ce qui est en accord avec la configuration relative A de la Figure 12.

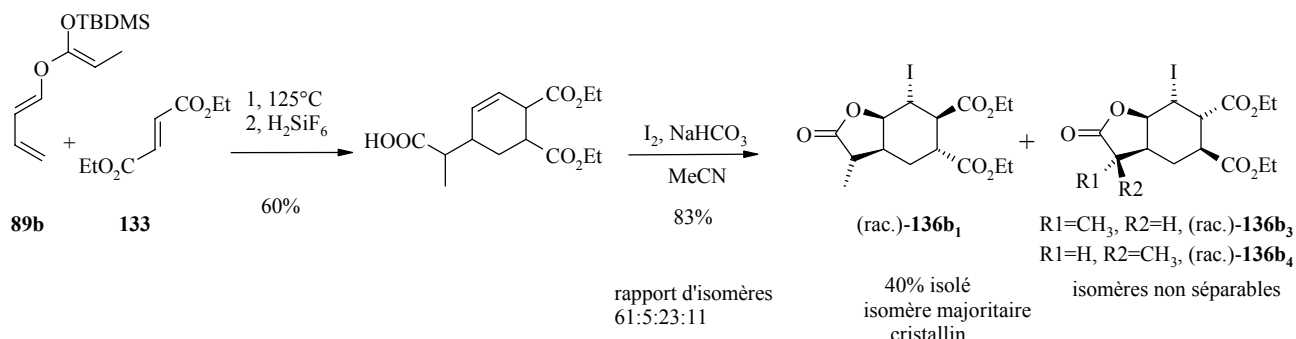
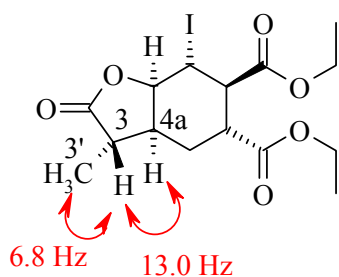


Schéma 79 : iodolactonisation du produit tandem entre 89b et le diéthyle fumarate 133



Isomère majoritaire cristallin (rac.)-136b₁

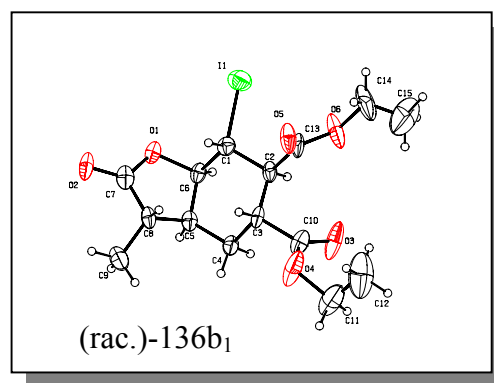


Figure 13 : structure de (rac.)-136b₁ obtenue par analyse aux rayons X

Malheureusement aucun isomère minoritaire n'a pu être cristallisé, ni même isolé pur l'un de l'autre. De plus, aucune constante de couplage caractéristiques de type ³J(3, 4a) n'est accessible.

Nous pouvons cependant relever deux indications : la première est que, dans le cas de l'isomère minoritaire secondaire (rac.)-136b₄, le proton C(4a) ne présente pas de couplage ou alors un couplage faible avec le proton C(3), ce qui serait compatible avec la configuration relative C (Figure 12) déduite par *J. Velker* par modélisation moléculaire du dérivé 135g. En effet, dans le cas de la iodolactone (rac.)-136b₄, l'angle entre H-C(4a) et H-C(3) serait proche de 15-20°. La deuxième indication est la constante ³J(3',3) qui, dans le cas de l'isomère minoritaire principal, est égale à la même constante que l'isomère principal cristallin et vaut 6.8 Hz. Cette même constante de couplage, dans le cas de l'isomère minoritaire secondaire, est égale à 7.0 Hz. Le résultat de cette étude par iodolactonisation, ne nous permet, certes, pas d'attribuer sans équivoque la configuration relative du centre exocyclique pour les deux isomères mineurs issus d'une réaction *exo*-Diels-Alder. Cependant, si l'on additionne

l'étude faite sur le dérivé **135e** par 'Molecular Mechanics' et celle faite sur le dérivé iodolactone **136b** nous pouvons attribuer avec une grande certitude la configuration relative des différents isomères issus de la réaction tandem avec le diéthyle fumarate comme diénophile acyclique.

Un argument supplémentaire pourrait être apporté par le dérivé **135j**. En effet, une iodolactonisation de ce dernier devrait simplifier l'étude par spectroscopie RMN des constantes de couplage entre C(3) et C(4a), mais il faudra qu'un des isomères cristallise et puisse être analysé par diffraction aux rayons X.

- **Proposition de mécanisme du réarrangement de Ireland-Claisen pour notre système**

De ces études, nous en déduisons que le réarrangement de Ireland-Claisen est hautement sélectif pour un état de transition bateau dans le cas du produit issu d'une réaction *endo*-Diels-Alder. A l'opposé, la sélectivité de ce même réarrangement de Ireland-Claisen pour le produit issu d'une réaction *exo*-Diels-Alder est faible. La préférence pour un état de transition chaise ou bateau a été étudiée dans la littérature [47;191] et sera discutée dans l'étude mécanistique du réarrangement de Ireland-Claisen dans le chapitre 8 suivant. Cependant, nous n'avons pas relevé d'études évoquant que la configuration relative des substituants du cyclohexène pouvait influencer de manière significative la sélectivité du réarrangement. On notera que, dans la plupart des cas, le réarrangement de Ireland-Claisen est favorable à un état de transition chaise pour des systèmes acycliques.

- Pour le produit issu d'une réaction *endo*-Diels-Alder, nous expliquons la préférence d'un état de transition bateau pour le produit issu d'une réaction *endo*-Diels-Alder par une forte interaction stérique entre le groupe OSiR₃ du (*Z*)-cétène acétal et le proton axial opposé durant l'état de transition chaise (Figure 14a). Nous supposons que le cyclohexène est dans une conformation demi-chaise [194;195], conformation qui est en accord avec la conformation déduite par une détermination aux rayons X d'un dérivé adduit de Diels-Alder [108] et par des calculs théoriques effectués précédemment [108]. Certes, la rigidité du système est plus faible que dans le cas du *N*-phénylmaléimide, mais l'interaction stérique est suffisamment importante pour apporter une haute sélectivité. Cette interaction stérique est dans le cas d'un état de transition bateau nettement plus faible (Figure 14b).

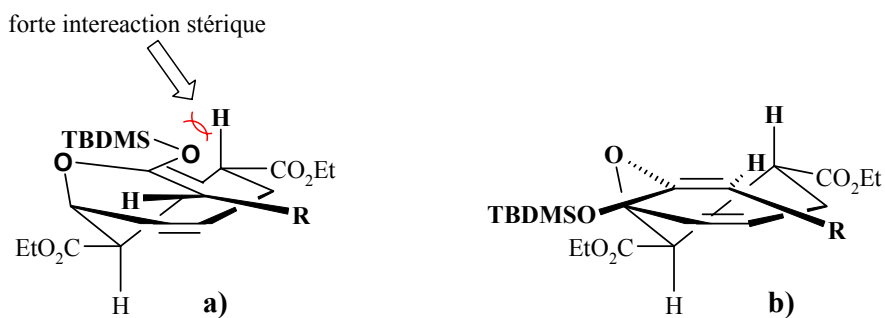


Figure 14: études des conformations aboutissant aux deux états de transition du réarrangement de Ireland-Claisen du produit 135 'endo': **a)** ET[‡] chaise, **b)** ET[‡] bateau

- Pour le produit issu d'une réaction *exo*-Diels-Alder, la faible sélectivité du réarrangement est moins bien comprise. En effet, dans le cas d'un adduit *exo*, le cyclohexène devrait pouvoir adopter la même conformation que précédemment, impliquant les mêmes contraintes stériques et devrait ainsi présenter également une haute sélectivité (Figure 15). Mais dans ce cas, tous les substituants du cyclohexène seraient en position *pseudo*-axiale.

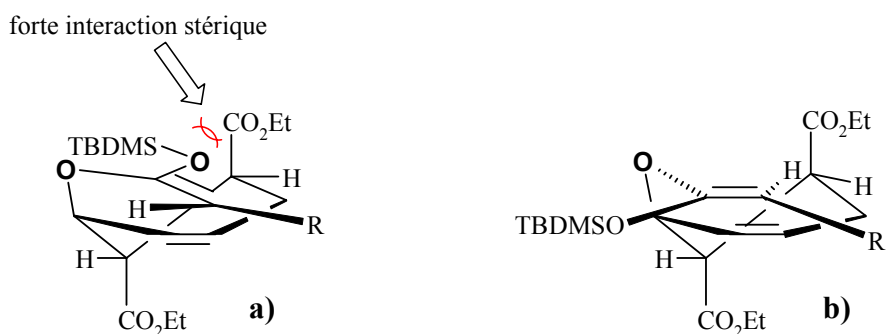
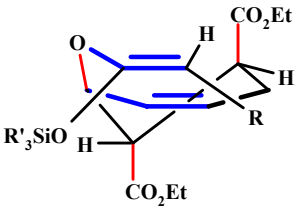
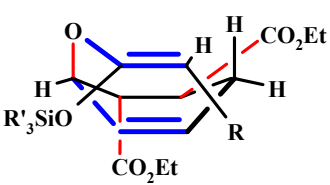
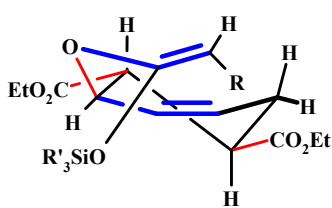
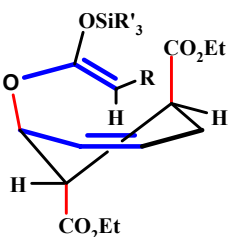
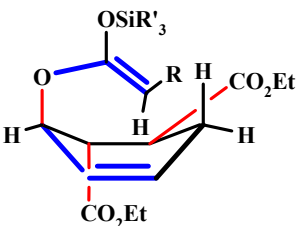
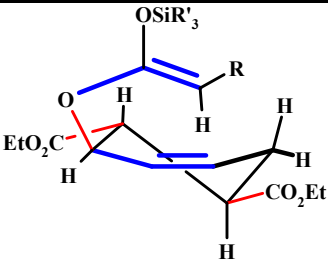


Figure 15 : conformations du système aboutissant aux états de transition attendus pour le réarrangement de Ireland-Claisen du produit 135 'exo': **a)** ET[‡] chaise, **b)** ET[‡] bateau

Le modèle précédent ne permet pas d'expliquer la faible sélectivité. La flexibilité de la conformation du cyclohexène doit permettre au système d'adopter d'autres conformations, impliquant d'autres relations stériques influençant la sélectivité. Nous avons émis certaines hypothèses sur la conformation de l'adduit *exo*-de Diels-Alder (Tableau 7). Ces conformations peuvent être considérées comme des précurseurs avancés de l'état de transition du réarrangement de Ireland-Claisen.

Conformation de l'adduit <i>exo</i> -Diels-Alder			
Conf. Cyclohex	Demi-Chaise 1 (<i>pseudo syn</i>)*	Bateau	Demi-Chaise 2 (<i>pseudo anti</i>)*
<i>ET</i> ^z du réar.	Bateau	Bateau	Bateau
Positions des substituants	tous <i>pseudo</i> -axiaux	2 <i>pseudo</i> -axiaux 1 <i>pseudo</i> -équatorial	tous <i>pseudo</i> -équatoriaux
Recouvrement des orbitales	bon	bon	moyen
Interactions stériques	faibles	faibles	R petit, faibles R grand, moyennes
Conformation de l'adduit <i>exo</i> -Diels-Alder			
Conf. Cyclohex.	Demi-Chaise 1 (<i>pseudo syn</i>)*	Bateau	Demi-Chaise 2 (<i>pseudo anti</i>)*
<i>ET</i> ^z du réar.	Chaise	Chaise	Chaise
Positions des substituants	tous <i>pseudo</i> -axiaux	2 <i>pseudo</i> -axiaux 1 <i>pseudo</i> -équatorial	tous <i>pseudo</i> -équatoriaux
Recouvrement des orbitales	bon	Bon	moyen
Interactions stériques	Très fortes	fortes	R petit, moyennes R grand, fortes

* voir nomenclature définie au chapitre 6 paragraphe 6.4

Tableau 7 : analyses de différentes conformations proposées pour l'état de transition du cyclohexène issu d'une réaction *exo*-Diels-Alder

Nous essayons de faire un raisonnement sur des propositions de conformations de l'état de transition du cyclohexène pendant le réarrangement, afin d'obtenir certaines informations sur les différentes interactions stériques possibles et d'en déduire des informations pour mieux comprendre la sélectivité induite par les substituants du cyclohexène.

Ce que nous pouvons conclure du tableau ci-dessus est que seule la conformation demi-chaise présentant tous les substituants en position *pseudo*-équatoriale permet les deux états de transition bateau et chaise. La conformation demi-chaise avec tous les substituants axiaux et la conformation bateau n'autorise pas l'état de transition chaise ce qui est incompatible avec la faible sélectivité du l'adduit *exo* observée expérimentalement.

Pour ces raisons et afin d'obtenir des informations supplémentaires sur l'influence sur la sélectivité du réarrangement de Ireland-Claisen des substituants du cyclohexène, nous avons décidé d'effectuer une étude de ce même réarrangement sur deux composés modèle le *cis*-carvylpropionate et le *trans*-carvylpropionate.

Nous avons lancé une collaboration avec le Prof. *Kendall N. Houk* afin d'obtenir des calculs théoriques sur les états de transition, non décrits jusqu'ici dans la littérature,. Les résultats obtenus pour différents systèmes cyclohexènes substitués effectuant un réarrangement de Ireland-Claisen seront présentés dans le chapitre 8 suivant : étude mécanistique et théorique du réarrangement de Ireland-Claisen.

8 Etude mécanistique et théorique du réarrangement de Ireland-Claisen: étude du réarrangement sur le (*cis*) et (*trans*)-carvylpropionate

8.1 Introduction

En 1972, *Ireland* [144] a développé une nouvelle version du réarrangement de Claisen à partir de silyls cétènes acétals. Ce réarrangement, appelé par la suite le "réarrangement de *Ireland-Claisen*", présente plusieurs avantages comparé aux réarrangements sigmatropiques [3,3] classiques d'allyles vinyles éthers. Tout d'abord, la réactivité des silyls cétènes acétals est beaucoup plus grande. De plus, la diastéréosélectivité du produit de réarrangement peut, dans certains cas, être prédite de manière simple.

Les silyls cétènes acétals sont de manière générale, préparés par déprotonation de l'ester correspondant et silylation de l'énolate résultant. La configuration de l'énolate peut être contrôlée assez facilement par les conditions de la déprotonation [191]. Les silyls cétènes acétals, s'ils sont obtenus stéréosélectivement, permettent le contrôle des configurations absolues des deux centres de chiralité formés lors du réarrangement de Ireland-Claisen [150].

8.1.1 Contrôle stéréochimique du réarrangement d'Ireland-Claisen, étude des états de transition chaise / bateau

Lors de la synthèse de la Monensine [100], *Ireland et Maienfisch* ont été amenés à synthétiser le 2-[2-méthyl-5-(2-propényl)-2-cyclohexène-1-yl]propionate de méthyle **138**, comme intermédiaire à partir de la (-)-Carvone (Schéma 80).

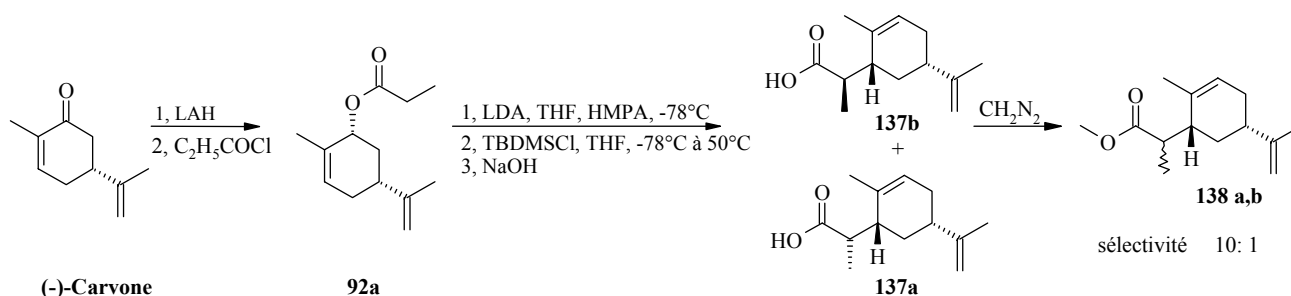


Schéma 80 : réarrangement de Ireland-Claisen sur le (*cis*)-carvylpropionate 92a

Ils ont obtenu un mélange de deux isomères (les esters méthyliques resp. de **138a** et **138b**) dans une proportion **137b** / **137a** attribuée en 1988 [100] de 10 : 1.

Quelques années plus tard, suite à ces travaux, *Ireland* propose une étude des états de transition du réarrangement de Claisen des silyls cétènes acétals pour des systèmes cycliques [191]. Il constate

alors que son attribution du centre exocyclique pour les isomères **137a** et **137b** était fautive et que l'isomère **137a** était en fait le produit majoritaire.

Il constate que dans les systèmes acycliques, le réarrangement de Claisen montre une préférence bien établie pour l'état de transition chaise en relation avec les configurations (*E*) ou (*Z*) des silyls cétènes acétals (Figure 16).

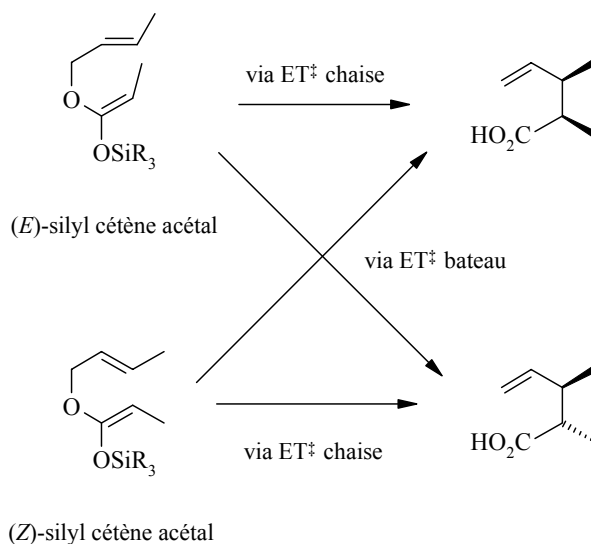


Figure 16 : états de transition du réarrangement de Claisen pour les systèmes acycliques.

Par contre, pour les systèmes cycliques, beaucoup d'exemples montrent que des états de transition bateau semblent plus favorables que des états de transition chaise [191;197;198]. Cette différence, établie expérimentalement entre des systèmes cycliques et acycliques, semble être due à des interactions stériques déstabilisantes entre le substituant silanyloxy et les atomes du cycle (Schéma 81).

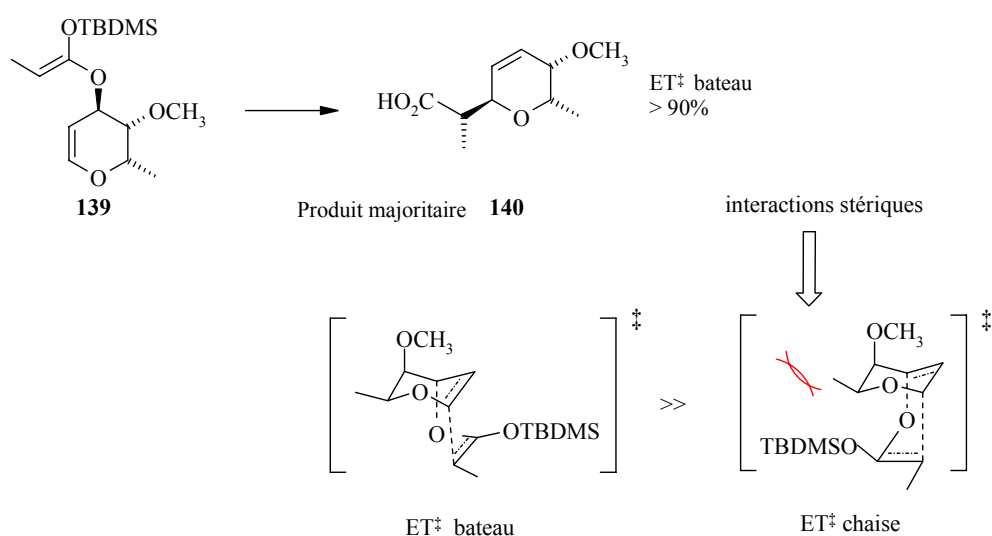
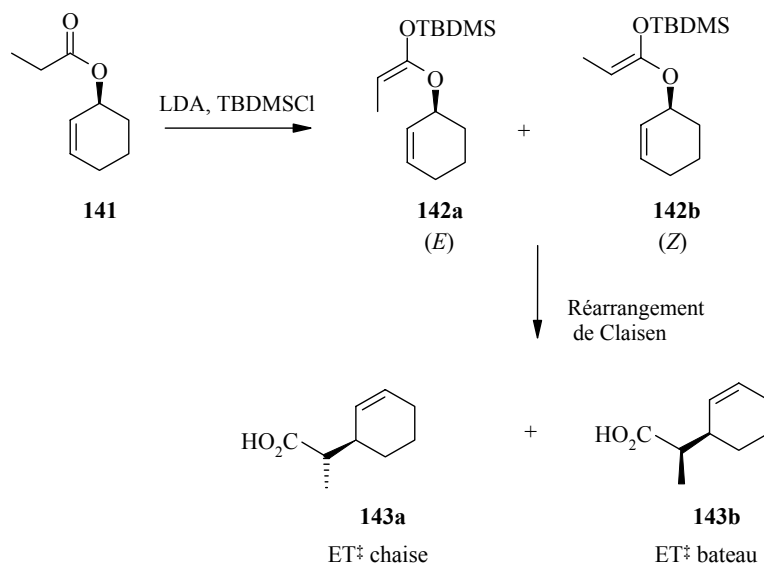


Schéma 81 : Etats de transition du réarrangement de Claisen pour des systèmes cycliques [191]

Bartlett et Pizzo [199] ont reporté en 1981 la possibilité d'un état de transition chaise pour le réarrangement du (*E*)-silyl cétène acétal du propanoate de cyclohexényle alors que pour le (*Z*)-silyl cétène acétal, l'état de transition bateau est préféré (Schéma 82).

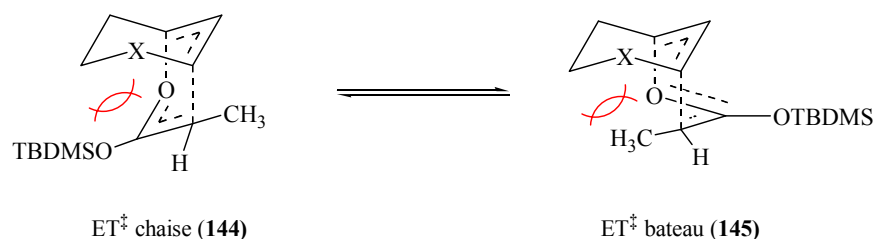
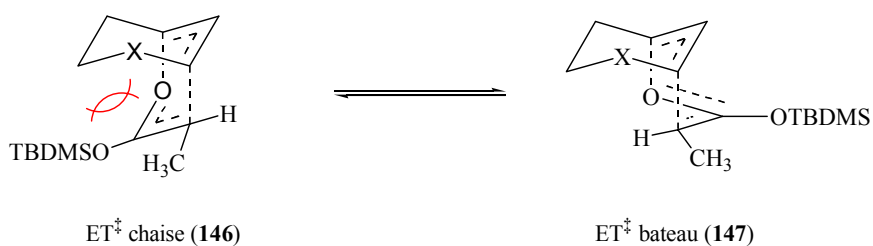


solvant	142a: 142b (<i>E</i>): (<i>Z</i>)	143a: 143b	rendement (%)	ET [‡] favorisé
THF	83 : 17	84 : 16	79	chaise
THF/45%DMPU	4 : 96	72 : 28	91	bateau
THF/23%HMPA	14 : 86	73 : 27	60	bateau

Schéma 82 : étude des états de transition du réarrangement de Claisen pour le (*E*)- et (*Z*)- silyl cétène acétal du propanoate de cyclohexényle **141** [199]

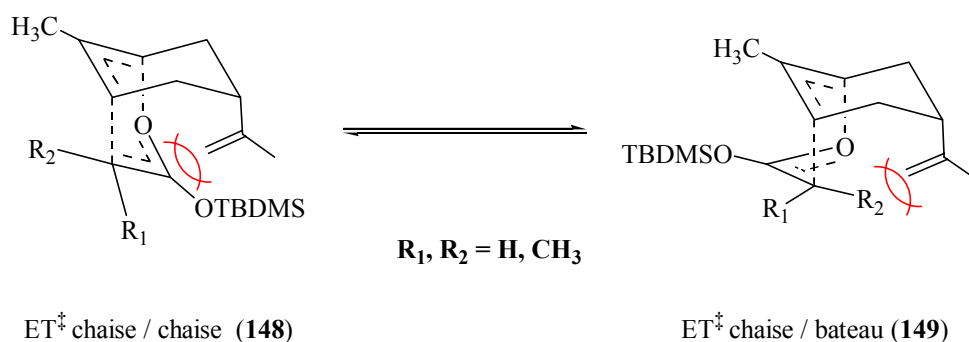
Ireland confirme ces résultats en réalisant à nouveau l'expérience et pour la première fois un état de transition chaise semble préféré à l'état de transition bateau dans un système cyclique à six membres [191]. Il arrive en fait à la conclusion que l'état de transition d'un système cyclique à six membres dépend fortement de la configuration (*E*) ou (*Z*) du silyl cétène acétal et des substituants possibles sur le cycle.

Le Schéma 83 montre les différentes interactions stériques pour les formes (*E*) et (*Z*) du silyl cétène acétal lors de l'état de transition proposé par *Ireland* [191]. Selon lui, les états de transition chaise **144** et **146** présentent une interaction défavorable du groupe silanyloxy avec la portion X-CH₂ du cycle. Les formes bateau **145** et **147** seraient donc favorisées.

(E)-silyl cétène acétal

(Z)-silyl cétène acétal

Schéma 83 : interactions stériques lors de l'état de transition [191]

Cependant, dans le cas du (*E*)-silyl cétène acétal, la conformation bateau **145** est aussi déstabilisée par l'interaction entre le groupe CH_3 allylique et le proton axial du cycle. Il en résulte, dans ce cas, une préférence pour l'état de transition chaise **144**.

Dans le cas du réarrangement de Ireland-Claisen du (*cis*)-carvylpropanoate **92a**, Ireland met en évidence que les deux états de transition (chaise et bateau) données au Schéma 84 sont fortement déstabilisées par d'importantes interactions entre l'isopropènyle axial du cycle et la partie vinyléther.

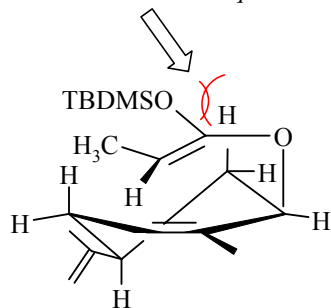


Note : il faut lire dans le schéma ET^\ddagger (conformation du cyclohexène / géométrie de l'état de transition cyclique du réarrangement)

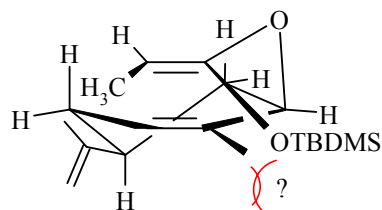
Schéma 84 : interactions déstabilisantes lors de l'état de transition du réarrangement d'Ireland-Claisen pour le (*cis*)-carvylpropanoate **92a lorsque le cycle est en conformation chaise**

conformation bateau du cyclohexène mais plutôt à la base, ce qui conduirait à un état de transition bateau et non chaise du réarrangement (Schéma 86).

forte intereaction stérique



Etat de transition chaise
stériquement DEFAVORABLE ?



Etat de transition bateau
stériquement plus FAVORABLE ?

Note: cas du réarrangement de Ireland-Claisen sur le *cis*-carvylpropionate ayant subi une énoélisation (*Z*)

Schéma 86 : conformations demi-chaise du cyclohexène lors du réarrangement de Ireland-Claisen du *cis*-carvylpropionate.

Ainsi, les interactions stériques entre les différents substituants du système paraissent influencer l'état de transition qu'adoptera préférentiellement le réarrangement. Cependant, dans la majorité des cas, nous ne sommes pas aptes à prévoir la sélectivité. De plus, nous n'avons relevé dans la littérature aucune étude théorique approfondie sur les états de transition adoptés dans des systèmes de type Ireland-Claisen.

8.1.2 Objectifs de l'étude

- Nous avons ainsi décidé, dans un premier temps, de refaire la synthèse des acides (2*S*,*R*)-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propényl)-2-cyclohexen-1(*R*)-yl] propioniques **137a,b** selon *Ireland* à partir du (*cis*)-carvéol **152a**. Les synthèses nécessaires à cette première partie de l'étude ont été effectuées dans le cadre des travaux pratiques avancés de chimie organique IV en 1998 par *O. Vallat*.

En effet, comme *Ireland* a décrit pour ce système deux configurations relatives différentes pour le produit obtenu après le réarrangement, nous avons décidé d'obtenir un dérivé cristallin afin d'affirmer sans ambiguïté la configuration relative des centres chiraux. Nous aurons ainsi la possibilité de comparer nos résultats avec ceux obtenus par *Ireland*.

La conformation bateau du cycle telle que *Ireland* la propose suppose que l'ensemble du processus de réarrangement soit concerté (délocalisation de tous les électrons mis en jeu). Ceci implique au départ une position extrême de la double liaison à la pointe du cyclohexène (Schéma 84). Nous

tenterons de comprendre sa démarche et éventuellement de proposer une alternative peut-être plus proche des conformations bien connues des cyclohexènes (demi-chaise, bateau).

- Pour faire une comparaison rigoureuse avec les travaux de *Ireland*, nous essayerons de synthétiser le (*trans*)-carvéol **152b** puis le (*trans*)-carvylpropanoate **92b**. Nous ferons le réarrangement de Claisen afin de déterminer l'influence de la configuration du groupe ester sur le réarrangement. L'obtention de dérivés cristallins permettra d'établir avec certitude la configuration relative des différents centres chiraux, puis d'en déduire l'état de transition favorisé. On pourra alors déterminer si le processus et la sélectivité sont les mêmes que pour le (*cis*)-carvylpropanoate **92a**.

- Finalement, nous ferons une mini-revue incluant nos résultats et ceux connus dans la littérature. De ces résultats, une analyse théorique des différents états de transition possibles pour le réarrangement de Ireland-Claisen sera faite par le groupe du Prof. *K.N. Houk* de l'Université de Californie, Los Angeles (UCLA) afin de tenter de corréliser les résultats expérimentaux et théoriques.

8.2 Etude du réarrangement de Ireland-Claisen sur le (*cis*) et le (*trans*)-carvylpropionate

8.2.1 Synthèse des acides (2*S,R*)-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propényl)-2-cyclohexène-1(*R*)-yl]propioniques et de leurs dérivés

Dans un premier temps, nous avons reproduit les expériences de *Ireland* concernant la synthèse du (*cis*)-carvéol **152a** et le (*cis*)-carvylpropanoate **92a**.

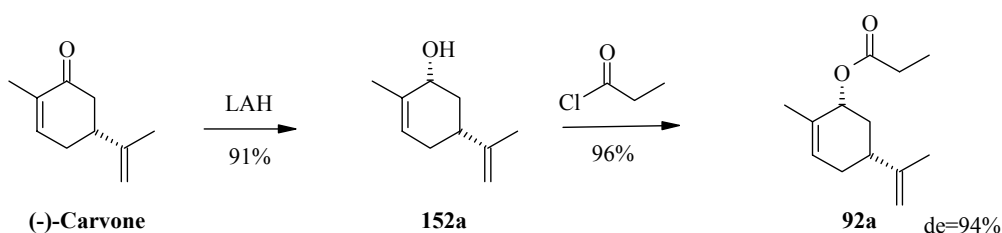


Schéma 87 : Synthèse du (*cis*)-carvylpropanoate **92a** à partir de la (-)-Carvone

Cette synthèse s'effectue avec de bons rendements et une excellente stéréosélectivité (>94%). Cette induction asymétrique peut surprendre mais peut s'expliquer par la présence du groupe isopropényl ainsi que par les travaux de *Felkin et al.* [200] sur la réduction des cyclohexanones par LiAlH_4 . L'attaque axiale prépondérante s'interprète par la minimisation de l'effet de torsion lors de la formation de la liaison C-H sur cette face, l'état de transition étant proche des réactifs. Les calculs de *Anh et Eisenstein* [201] puis de *Houk et al.* [202] corroborent cette interprétation.

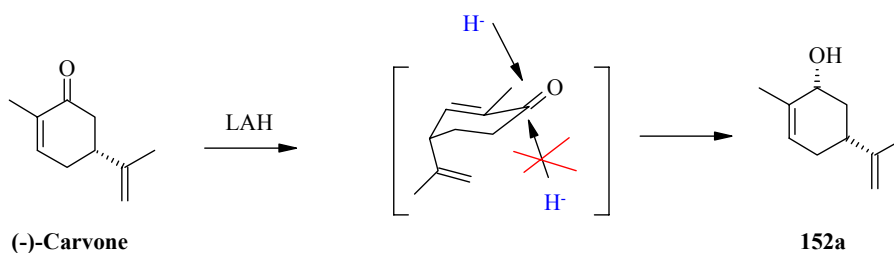


Schéma 88 : réduction diastéréosélective de la (-)-Carvone par LiAlH_4

Nous avons effectué une énolisation sélective du (*cis*)-carvylpropionate **3** (Schéma 89) en utilisant les conditions décrites par *Ireland* [191] afin de synthétiser l'intermédiaire cétène acétal (*Z*) ou (*E*) sélectivement. Cet intermédiaire cétène acétal effectue ensuite le réarrangement de Claisen sous conditions thermiques (50°C).

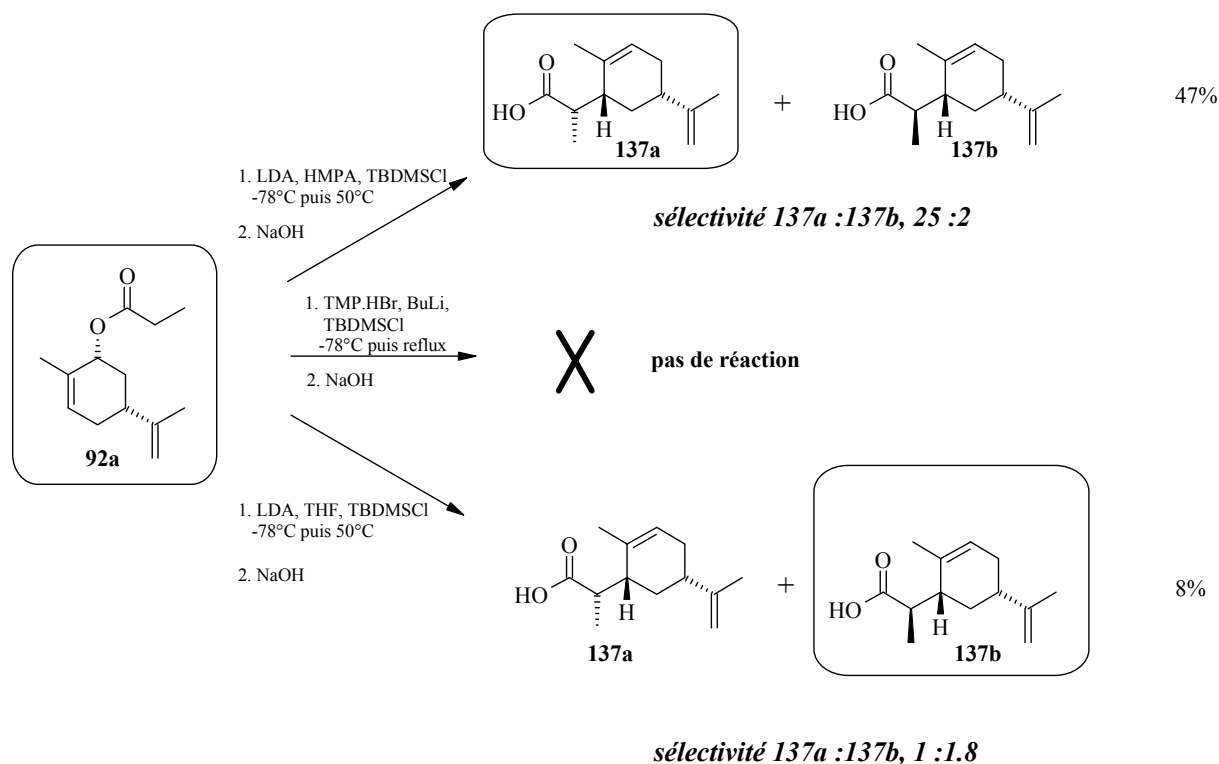


Schéma 89 : synthèses des acides (*2S,R*)-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propényl)-2-cyclohexène-1(*R*)-yl] propioniques **137a** et **137b**

Dans le premier cas, c'est-à-dire l'énolisation (*Z*), nous avons pu isoler le silyl cétène acétal et faire une analyse ^1H -RMN. Le résultat montre que seul le cétène acétal (*Z*) s'est formé. Nous obtenons pourtant un mélange d'isomères **137a** et **137b** dans une proportion 25:2 (proportion établie par ^1H -RMN).

Dans le deuxième cas, c'est-à-dire l'énolisation (*E*), l'énol n'a pu être isolé. Le fait que le cétène acétal ne soit pas détectable à la ^1H -RMN peut expliquer le mauvais rendement de la réaction (8 %). La proportion des deux isomères **137a** et **137b** est de 1 à 1.8. En se basant sur une publication de *Collum* [148], nous avons essayé de synthétiser le cétène acétal (*E*) avec la base

stériquement encombrée LTMP·LiBr. Ceci a malheureusement échoué et nous n'avons pas réussi à obtenir sélectivement le cétène acétal (*E*).

Afin de déterminer avec certitude la configuration relative des centres stéréogéniques du produit majoritaire obtenu lors du réarrangement du (*Z*) cétène acétal selon les conditions décrites par *Ireland*, nous avons effectué une iodolactonisation [196;203] de l'acide carboxylique **137a**. Nous avons également synthétisé le dérivé ester méthylique **138a** de l'acide carboxylique **137a** avec une solution de triméthylsilyldiazométhane, afin d'évaluer du rapport de diastéréoisomères par chromatographie gazeuse (GC).

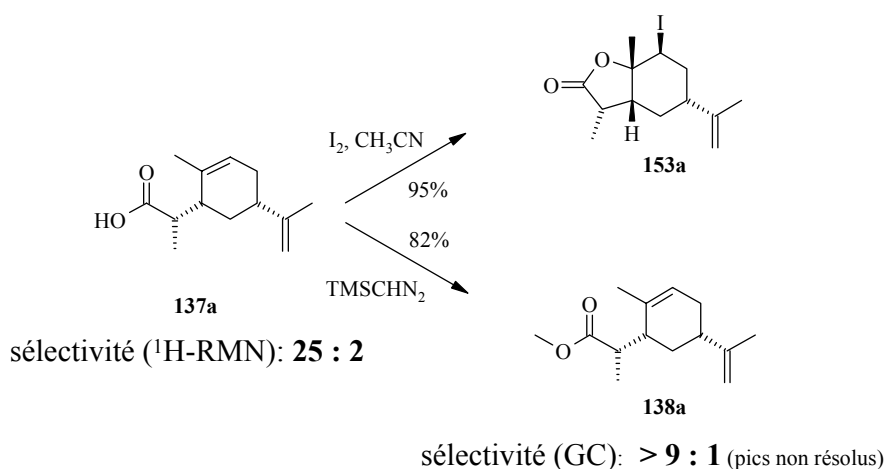


Schéma 90 : synthèses de la iodolactone **153a** et du 2(*R*)-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propènyle)-2-cyclohexène-1(*R*)-yl] propionate de méthyle **138a**.

En ce qui concerne la iodolactonisation, nous avons réussi séparer les deux isomères par chromatographie flash sur colonne de silice. L'isomère majoritaire est cristallin ce qui nous a permis de déterminer la structure par diffractions aux rayons X. Nous en avons déduit la configuration relative et absolue (le centre chiral portant le reste isopropényle étant fixé (*R*)) de l'isomère majoritaire **153a** (Figure 17).

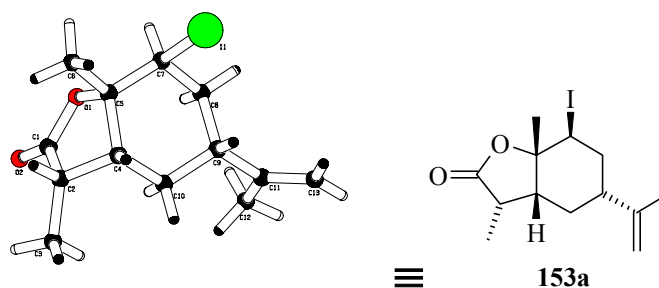


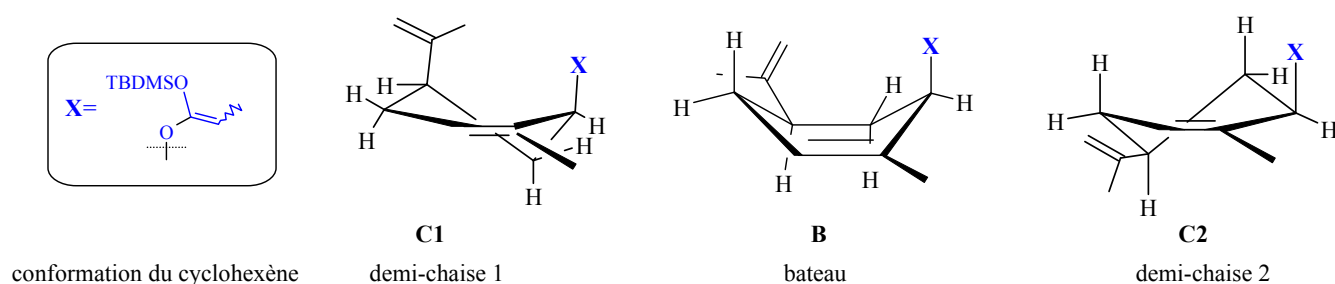
Figure 17 : structure par diffraction aux rayons X de la iodolactone **153a**

Cette analyse de la configuration absolue par diffraction aux rayons X permet de conclure à un réarrangement impliquant un état de transition chaise. Ainsi, nous obtenons les mêmes résultats que

ceux publiés par *Ireland* en 1991 [191]. La synthèse et l'isolation de l'énolate (*Z*) s'opère assez facilement et nous avons pu déterminer par ^1H -RMN que la sélectivité de cette synthèse est très bonne.

La sélectivité de l'énolisation étant établie, il faut maintenant essayer de comprendre la sélectivité du réarrangement de Ireland-Claisen sur le (*cis*)-carvylpropanoate **92a**. Deux problèmes se posent pour donner une proposition de l'état de transition du réarrangement. *Ireland* le montre clairement : des problèmes stériques entre les substituants exocycliques interviennent lors du réarrangement. La conformation précise du cyclohexène à l'état de transition prend alors beaucoup d'importance. *Ireland* n'adresse pas formellement ce problème en écrivant une structure qui symbolise les électrons impliqués par des lignes traitillées. *Ireland* propose une conformation bateau pour le cyclohexène de telle manière que le substituant isopropénylique se trouve dans une conformation équatoriale. Cette proposition met la double liaison du cyclohexène dans une pointe du bateau, une position peu favorable.

Nous avons essayé de comprendre comment les différents substituants peuvent se placer de manière optimale pour que la réaction ait lieu et comment les interactions stériques peuvent influencer la sélectivité. Partant de ces réflexions, nous connaissons les différentes conformations d'un cyclohexène (demi-chaise, bateau). Nous pouvons donc, supposer que le cycle cyclohexène du (*cis*)-carvylpropanoate **92a** adopte une de ces conformations et ceci en fonction de ses substituants (Schéma 91). Nous pensons que c'est à partir d'une de ces conformations que le réarrangement aura lieu.



Note: seules les conformations du cyclohexène présentant le substituant X silyl cétène acétal en position *pseudo*-axiale, position nécessaire pour effectuer le réarrangement, ont été représentées.

Schéma 91 : conformations du cycle cyclohexène pour le *cis*-carvylpropanoate **92a**

Une des meilleures conformations pour notre cas, en tenant compte des interactions stériques, est une demi-chaise de type C1 ou C2. En effet, si la conformation bateau (B) du cyclohexène offre le meilleur recouvrement orbitalaire, et si dans ce cas un état de transition bateau semble fortement favorable d'un point de vue stérique, ce dernier n'est pas observé. De plus, pour un cyclohexène en

conformation bateau (B), l'état de transition chaise, qui est l'état de transition principalement impliqué d'après nos études empirique, n'est pas favorable (Figure 18a).

Ainsi, le cyclohexène doit certainement adopter une conformation demi-chaise. Le problème qui se pose principalement pour cette conformation est le recouvrement entre la double liaison du cyclohexène et l'oxygène du cétène acétal et la distance entre les deux carbones terminaux qui formeront la nouvelle liaison carbone-carbone lors du réarrangement. Après l'énolisation qui se fait à -78°C , on porte la température à 50°C pour effectuer le réarrangement proprement dit. Cet apport d'énergie pourrait être alors suffisant pour permettre au cycle d'effectuer une légère torsion ($\sim 15^{\circ}$) qui permettrait l'alignement des deux carbones (Figure 18b).

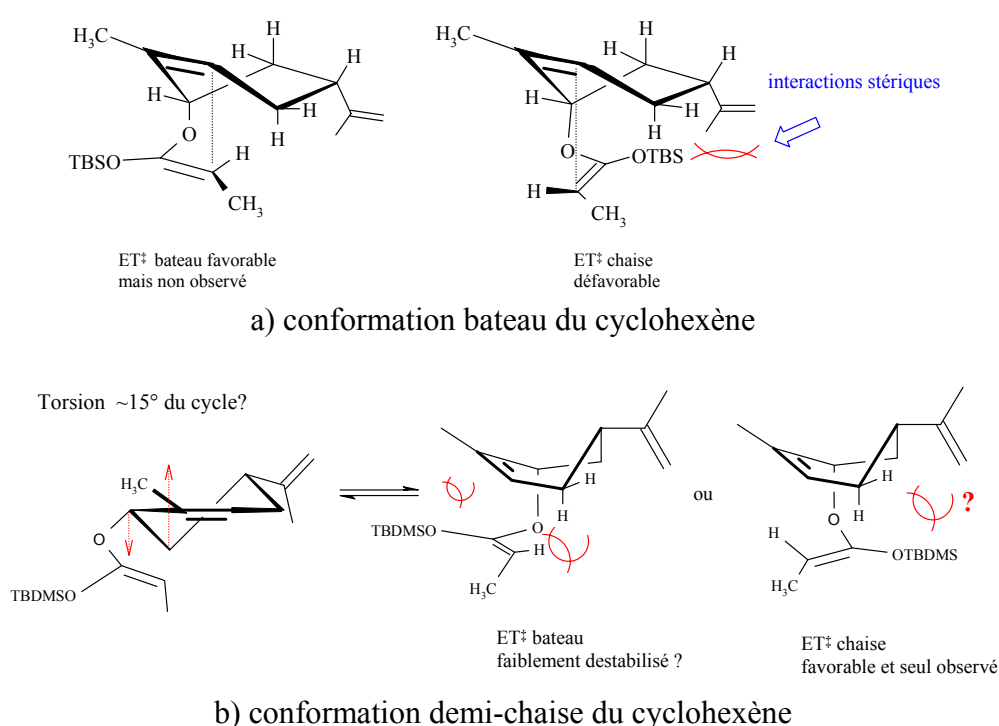


Figure 18: états de transition possibles pour le réarrangement de Ireland-Claisen du (cis)-carvylpropanoate **92a** (énolisation Z) et représentation de la torsion du cycle permettant l'alignement des carbones [3, 3].

La sélectivité importante montre que l'état de transition du réarrangement passe presque exclusivement par une conformation chaise de l'état de transition. On pourrait supposer que, comme le montre la Figure 18, une légère interaction stérique hydrogène-hydrogène éclipsés ainsi qu'une distance carbones-carbones terminaux plus grande pour la forme bateau, et une préférence naturelle pour la conformations chaise font que l'état de transition chaise est privilégiée.

8.2.1.1 Enolisation (*E*) et réarrangement de Ireland-Claisen du (*cis*)-carvylpropanoate

La synthèse du cétène acétal (*E*) nous a posé un problème. Il apparaît que celle-ci est difficile. En effet, bien que nous avons mis en œuvre différentes méthodes de synthèse des (*E*)-silyls cétènes acétals [100;148], et testé différentes bases, seul un essai nous a permis d'obtenir le produit de réarrangement avec un rendement de seulement 8 % (Schéma 89). De plus, nous n'avons pas pu isoler le silyl cétène acétal intermédiaire comme pour la forme (*Z*), le cétène acétal (*E*) étant plus réactif que le (*Z*) [56]. Ceci ne nous a donc pas permis de vérifier la sélectivité (*E/Z*) de l'énolisation qui est cependant estimée à 3:1, d'après l'article de *Ireland* [191] qui reporte, en outre, un rendement de 56%. La sélectivité du réarrangement est tout de même nettement moins bonne. On obtient, malgré le faible rendement un résultat proche de celui de *Ireland* quant aux proportions des deux isomères **4** et **5**, à savoir un rapport de 36 : 64 contre 25 : 75 pour *Ireland*.

Nous pouvons proposer les mêmes types de conformation que pour le silyl cétène acétal (*Z*) pour décrire l'état de transition du réarrangement avec cependant une interaction stérique plus importante méthyle-hydrogène dans l'état de transition bateau (Figure 19).

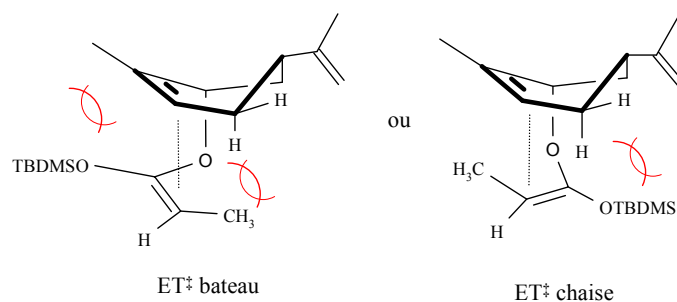


Figure 19 : états de transition possibles pour le réarrangement de Ireland-Claisen du (*cis*)-carvylpropanoate **92a** (énolisation (*E*))

L'état de transition majoritaire est également chaise, même si la sélectivité est nettement moins bonne. Puisque nous n'avons pas pu isoler le cétène acétal intermédiaire, nous ne pouvons pas affirmer que cette sélectivité est due à l'état de transition du réarrangement ou à une sélectivité faible lors de l'énolisation.

8.2.2 Synthèses des acides (2*S*,*R*)-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propényl)-2-cyclohexen-1(*S*)-yl] propioniques **155a** et **155b** et de leurs dérivés

La deuxième partie de notre étude porte sur la synthèse du (*trans*)-carvylpropionate. Pour synthétiser le (*trans*)-carvylpropionate **92b**, nous sommes partis de la même molécule de départ que précédemment c'est-à-dire la (-)-Carvone. Après la synthèse du (*cis*)-carvéol **152a**, l'inversion de configuration de l'alcool se fait par la réaction de Mitsunobu [204]. En prenant note des remarques décrites dans la littérature indiquant que la réaction de Mitsunobu n'a lieu dans de bons rendements

qu'avec des acides activés, nous avons d'abord synthétisé le (*trans*)-carvyl- α -chloropropionate **154** avec un rendement de 82% et un excès diastéréoisomérique de 72%. Nous avons ensuite synthétisé la (*trans*)-carvéol **152b** avec un rendement de 96%. Enfin, par estérification nous pouvons obtenir le (*trans*)-carvylpropanoate **92b** (Schéma 92).

Une deuxième voie de synthèse a été envisagée à partir du (*cis*)-carvéol **152a**. On effectue alors la réaction de Mitsunobu avec l'acide propanoïque [204]. Cette réaction conduit au produit désiré **92b**, avec un rendement de 61%. Néanmoins, l'excès diastéréoisomérique reste faible (de=71%), indiquant que l'inversion n'a pas été quantitative. Cette procédure directe permet tout de même de réduire de deux pas la synthèse du (*trans*)-carvylpropanoate **92b**.

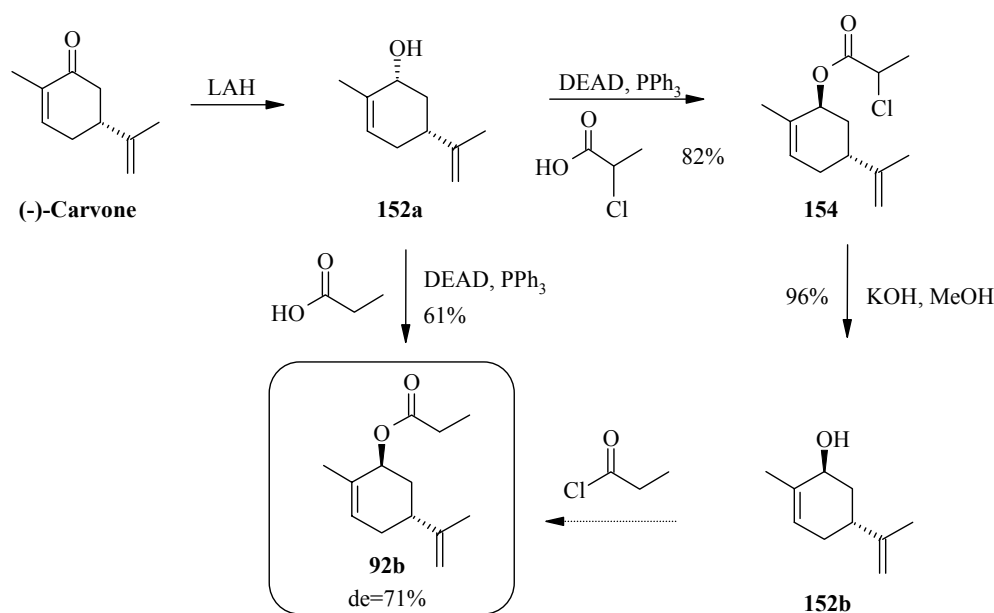


Schéma 92 : inversion de la configuration absolue du (*cis*)-carvéol **152a** par la réaction de Mitsunobu

Après avoir obtenu le (*trans*)-carvylpropanoate **92b** nous avons fait plusieurs essais pour faire le réarrangement. Remarquons que dans ce cas, le système LDA/HMPA n'a pas donné de réaction. De plus, nous n'avons pas pu isoler le cétène acétal intermédiaire.

Nous avons alors utilisé le système LHMDS/DMPU et nous avons obtenu le produit désiré avec un rendement de 71% (Schéma 93). Nous avons réussi également à isoler le silyl cétène acétal et la ¹H-RMN nous a révélé qu'un seul produit est présent. Par contre, le résultat surprenant est que nous avons obtenu un mélange 1.8: 1 d'isomères. Ce résultat laisse supposer que le réarrangement passe par deux états de transition.

En ce qui concerne l'énolisation (*E*), nous avons essayé avec LTMP'LiBr, base qui, selon la littérature [148], permet d'obtenir très sélectivement la forme *E*. Malheureusement, l'énolisation n'a pas pu être observée.

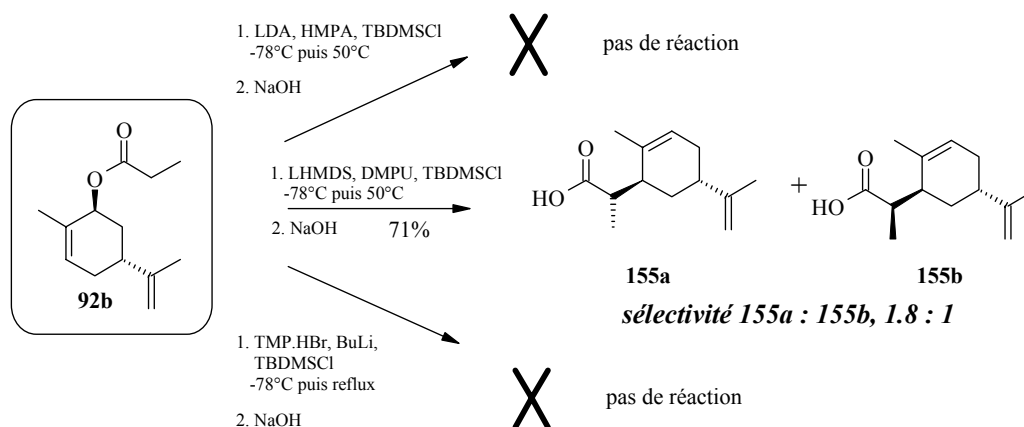


Schéma 93 : synthèses des acides (2*S*,*R*)-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propènyle)-2-cyclohexen-1(*S*)-yl] propioniques (155a,155b)

Pour assurer les configurations relatives nous avons réalisé sur les acides 155a et 155b une iodolactonisation ainsi qu'une méthylation de la fonction acide carboxylique.

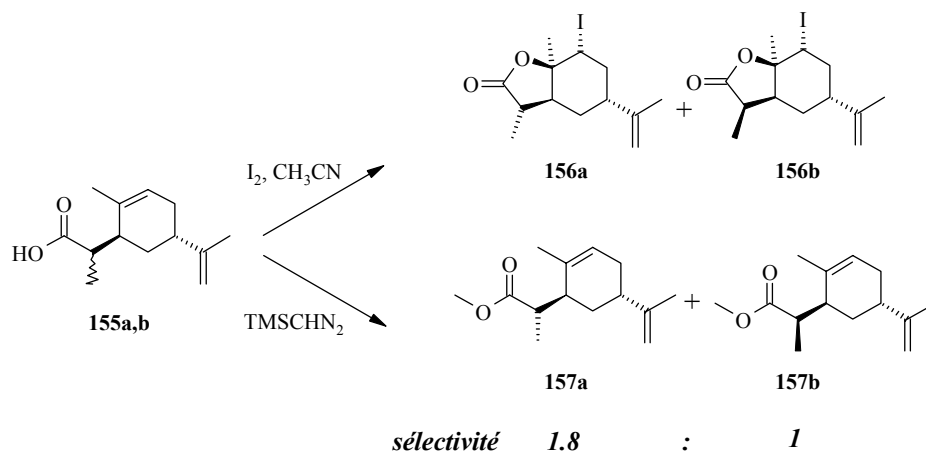


Schéma 94 : synthèse des iodolactones 156a,b et des 2-(*S*,*R*)-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propènyle)-2-cyclohexène-1(*S*)-yl] propionate de méthyle 157a,b

En ce qui concerne la iodolactonisation, nous avons pu, là aussi, séparer les deux isomères par chromatographie flash sur colonne de silice. Le composé majoritaire est également un solide que nous avons pu recristalliser et déterminer la structure par diffraction aux rayons X. L'autre isomère est une huile brune. Nous avons essayé de le cristalliser sans succès.

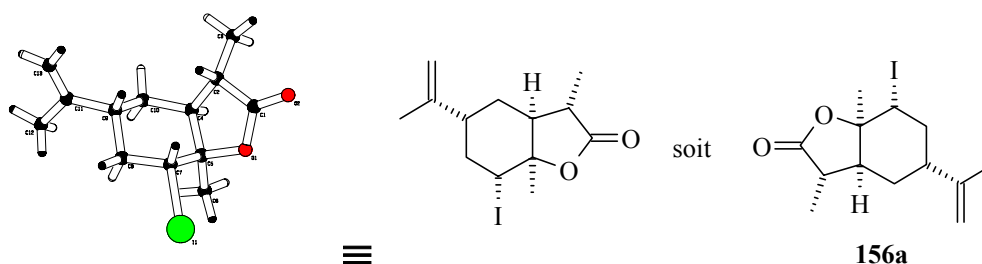


Figure 20 : structure par diffraction aux rayons X du 2-oxa-3-oxo-1,4(*R*)-diméthyl-7(*R*)-(2-propènyle)-9-iodo-bicyclo[4.3.0] nonane 156a

La méthylation de l'acide nous a permis de faire une chromatographie en phase gazeuse (GC) afin de déterminer de manière exacte la proportion des deux isomères **157a** / **157b**, c'est-à-dire 1.8: 1.

Il est beaucoup plus facile de rationaliser les résultats du réarrangement à partir de ce diastéréoisomère. Le cyclohexène peut atteindre une conformation qui permet d'effectuer le réarrangement sans que le reste isopropényle soit forcé de se trouver dans une position axiale. La conformation du cyclohexène ne joue pas le même rôle prépondérant que dans le premier cas étudié. L'analyse du problème se restreint donc à l'étude de la sélectivité de l'énolisation et à l'étude de la gêne stérique entre le cyclohexène et le groupe silyl cétène acétal.

Nous avons pu isoler l'énol intermédiaire et là aussi la ^1H -RMN nous a révélé la présence d'un seul produit. Comme décrit dans la littérature pour des cyclohexènes ne portant que le propanoate [191;205;206], l'état de transition bateau est favorisé par rapport à l'état de transition chaise avec une faible sélectivité d'environ 1.8 à 1.

Nous avons pu isoler l'énol intermédiaire et là aussi la ^1H -RMN nous a révélé la présence d'un seul produit. Comme dans la littérature, pour des cas où le cycle n'a d'autre substituant que le propanoate [191;205;206], l'état de transition bateau est favorisé par rapport au chaise pour une proportion d'environ 1.8 à 1.

Nous discutons les différents états de transition plausibles. La conformation demi-chaise semble être favorable. En effet, le dérivé **158** cristallin de type (*trans*), dont la structure a été déterminée par analyse par diffraction aux rayons X, montre le cyclohexène dans une conformation demi-chaise (Figure 21). Comme pour le réarrangement du (*cis*)-carvylpropanoate **92a**, la demi-chaise devrait subir une légère torsion pour atteindre l'état de transition, qui, n'est pas nécessaire dans le cas d'une conformation bateau.

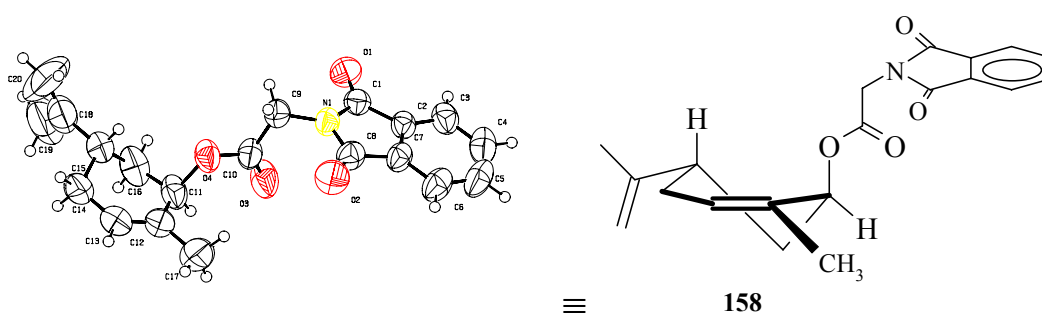
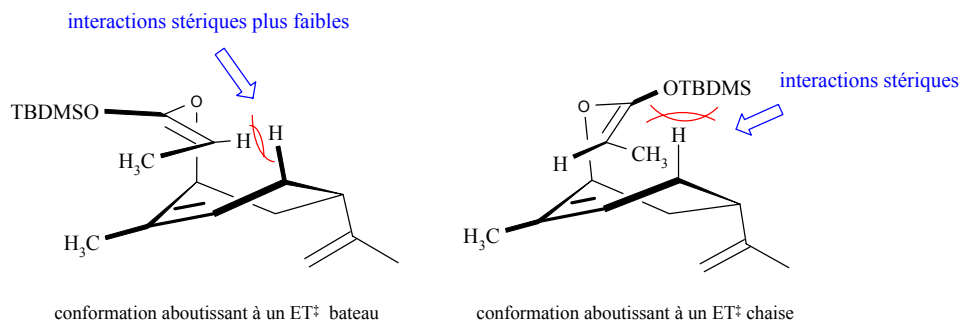


Figure 21 : structure obtenue par diffraction aux rayons X d'un dérivé cristallin le (*trans*)-carvyl ester **158**: cyclohexène en conformation demi-chaise

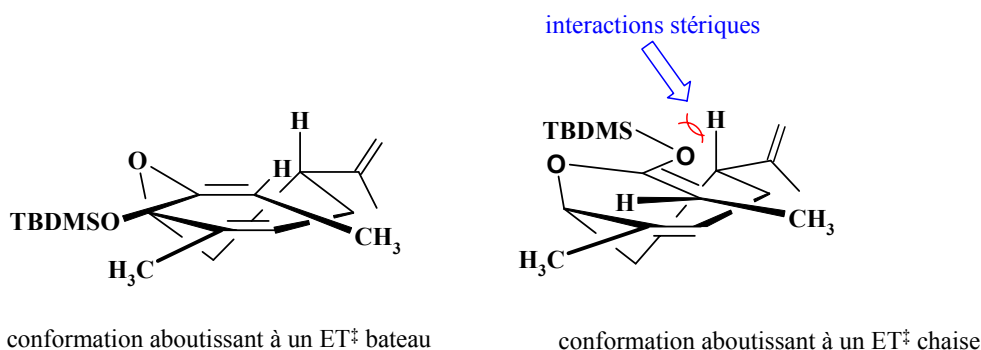
- lorsque le cyclohexène est en conformation bateau et pour un état de transition bateau, tout comme dans le cas du (*cis*)-carvylpropanoate **92a**, une légère interaction stérique hydrogène-hydrogène a lieu. Par contre pour l'état de transition chaise, l'interaction stérique du groupe -OTBDMS avec le

cycle est importante, d'où une tendance possible pour la sélectivité préférée pour l'état de transition bateau (Figure 22a).

- Lorsque le cyclohexène est en conformation demi-chaise, pour l'état de transition chaise, on constate également un légère interaction stérique entre un hydrogène axial du cyclohexène et le groupe -OTBDMS du cétène acétal. Toutefois, cette interaction est plus faible que dans le cas où le cyclohexène est dans une conformation bateau. Par contre, pour un état de transition bateau, cette interaction stérique très faible se résume à une interaction hydrogène-hydrogène et semble être, de ce point de vue, l'état de transition favorable. Enfin expérimentalement, on observe une faible sélectivité pour l'état de transition chaise / bateau de 1: 1.8 (Figure 22).



a) cyclohexène en conformation bateau



b) cyclohexène en conformation demi-chaise

Figure 22 : états de transition possibles pour le réarrangement de Ireland-Claisen du (*trans*)-carvylpropanoate **92b**

8.2.3 Conclusion

Les synthèses décrites de la première partie, ayant repris les travaux de *Ireland* avec le (*cis*)-carvylpropionate **92a**, sont en accord avec les résultats obtenus par ce dernier. Par contre nous n'étions pas capable d'obtenir l'énolisation (*E*) de manière significative. Nous avons pu confirmer l'attribution des structures des produits en déterminant la structure aux rayons X du produit **153a** obtenu par iodolactonisation. Basé sur ces résultats nous proposons que le cyclohexène se trouve dans une conformation demi-chaise lors de réarrangement. *Ireland* avait proposé une conformation bateau pour (*cis*)-carvylpropionate **92a** pour éviter des interactions stériques fortement défavorable avec le substituant isopropényle[191]. La demi-chaise déformée ressemble à un bateau dont une pointe est aplatie ce qui permet d'assurer un recouvrement optimal des orbitales π . Quant à l'état de transition de la partie qui subit le réarrangement, il est chaise.

Pour les synthèses de la deuxième partie, concernant l'étude du (*trans*)-carvylpropionate **92b**, nous avons dû changer les conditions d'énolisation pour obtenir le cétène acétal. Seul le silyl cétène acétal (*Z*) a pu être isolé et toutes les tentatives pour former le cétène acétal (*E*) ont échoué. Les résultats obtenus avec le cétène acétal (*Z*) sont, là aussi, en accord avec la littérature [191]. Le réarrangement passe par deux états de transition avec une légère préférence pour la conformation bateau de la partie de la molécule qui subit le réarrangement.

8.3 'Mini-revue' des sélectivités pour le réarrangement de Ireland-Claisen de systèmes cycliques décrits dans la littérature

Pour cette "mini-revue" nous avons résumé les données de la littérature [3], en y incluant nos propres résultats pour la sélectivité observée dans des systèmes cycliques pour le réarrangement de Ireland-Claisen en fonction des substituants du cyclohexène. Nous ne reporterons que le réarrangement de (*Z*)-énolates, les (*E*)-énolates ne seront pas discutés. Pour cela, nous distinguerons six cas :

- 1- les cyclohexènes non substitués (Figure 23).
- 2- les cyclohexènes mono substitués avec un substituant (*cis*) sur l'atome de carbone aliphatique homo-allylique (Figure 24).
- 3- les cyclohexènes mono substitués avec un substituant (*trans*) sur l'atome de carbone aliphatique homo-allylique (Figure 25).
- 4- les cyclohexènes disubstitués avec une relation (*cis-trans*) des groupes du méthylène homo-allylique (Figure 26).
- 5- les cyclohexènes disubstitués avec une relation (*trans-trans*) des groupes du méthylène homo-allylique (Figure 27).

6- les cyclohexènes dont la conformation bateau est fixée par la présence de substituants (Figure 28).

Afin d'avoir une vision d'ensemble et complète des cycles à six chaînons nous avons inclus dans notre étude, les cycles dihydropyranes à la place des cyclohexènes.

Il faut cependant garder à l'esprit les différences entre les cyclohexènes et des dihydropyranes en termes de longueur de liaisons, de l'effet anomérique envers le substituant axial du groupe méthylène voisin et des effets électroniques sur le réarrangement comme l'a décrit *Ireland* [47;191]. Cependant, il est parfaitement concevable pour les exemples cités ci-dessous, que les deux cycles puissent adopter une conformation demi-chaise de façon prédominante.

Pour tous les exemples cités, nous ne commenterons pas la sélectivité obtenue, nous nous contenterons de décrire simplement les résultats. Pour obtenir une analyse plus approfondie de la sélectivité de certains exemples, on pourra consulter la littérature et la thèse de *J.Velker* [108] à ce sujet.

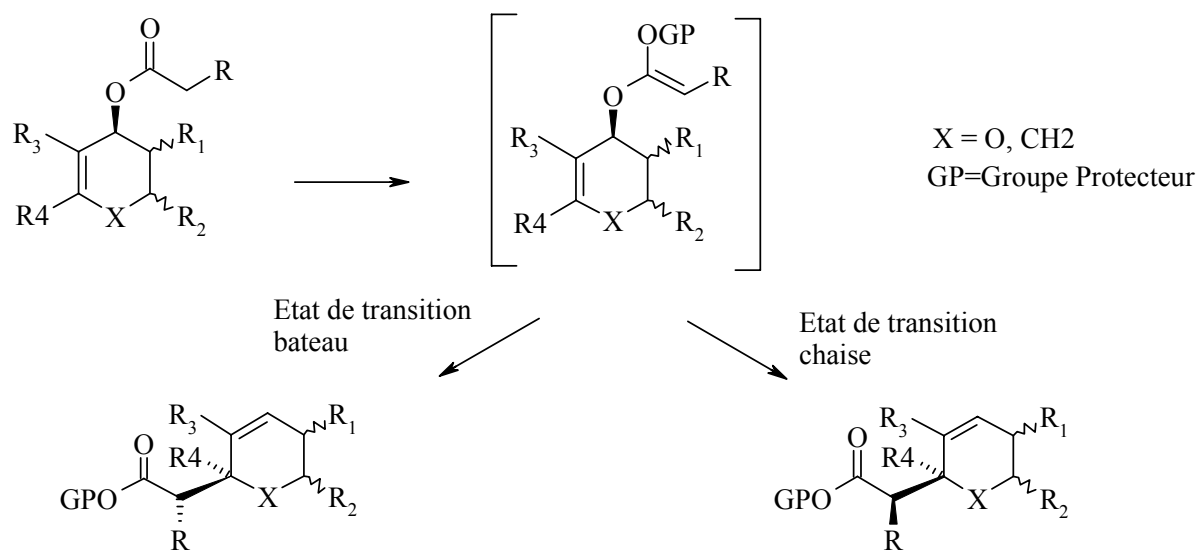
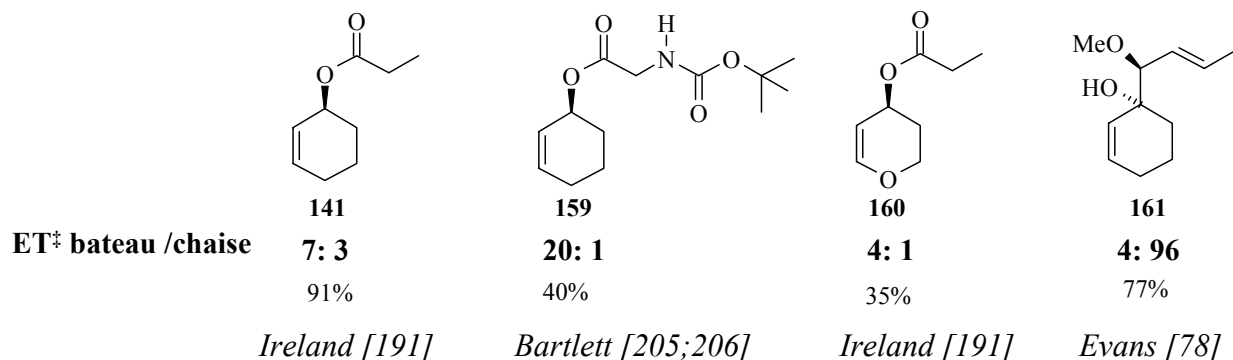
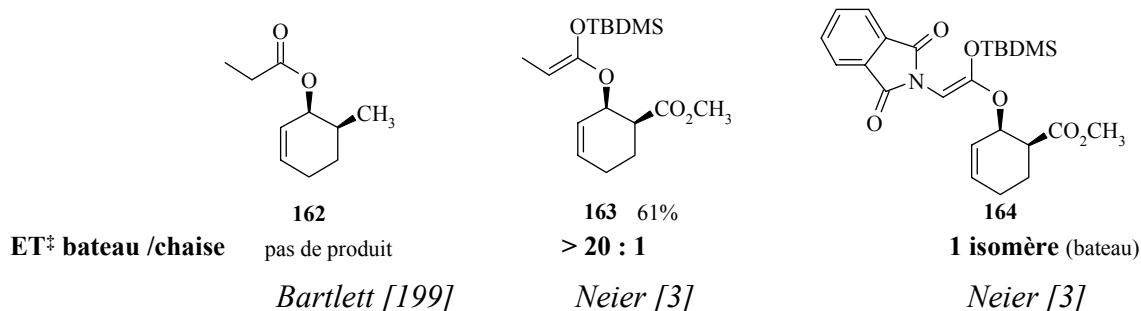


Schéma 95 : schéma général pour la discussion de la stéréosélectivité du réarrangement de Ireland-Claisen impliquant des systèmes cycliques

8.3.1 Cycles non substitués

**Figure 23** : réarrangement impliquant des cycles non substitués

Pour ce type de cycle non substitué, l'état de transition favorisé pour le réarrangement de Ireland-Claisen est bateau. On notera cependant, que l'absence du groupe volumineux trialkylsilyloxy dans l'exemple **161** de *Evans*, favorise un état de transition chaise pour le réarrangement de Cope. En outre, le réarrangement de Ireland-Claisen s'effectue généralement via un état de transition bateau pour les cycles dihydropyranes.

8.3.2 Cycles mono substitués avec un substituant (*cis*) sur l'atome de carbone aliphatique homo-allylique**Figure 24** : : réarrangement impliquant des cycle mono substitués avec un substituant (*cis*) sur l'atome de carbone aliphatique homo-allylique

La relation *cis* semble favoriser l'état de transition bateau et la présence de substituants volumineux sur le cétène acétal augmentent la sélectivité bateau.

8.3.3 les cyclohexènes mono substitués avec un substituant (*trans*) sur l'atome de carbone aliphatique homo-allylique

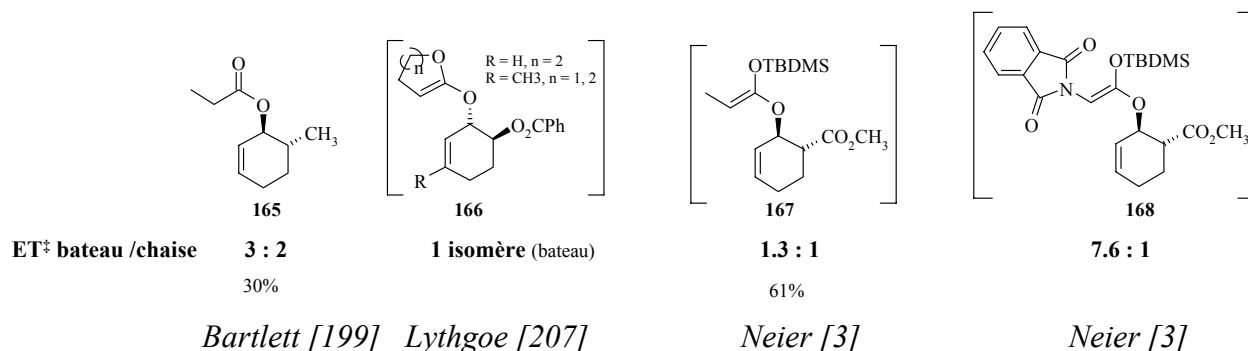


Figure 25 : réarrangement impliquant des cycles mono substitués avec un substituant (*trans*) sur l'atome de carbone aliphatique homo-allylique

La présence d'un substituant *trans* sur l'atome de carbone aliphatique homo-allylique se traduit, dans la plupart des cas, par une forte diminution de la sélectivité de l'état de transition qui, cependant, préfère encore la forme bateau.

On constate cependant que la présence de groupes volumineux sur le cétène acétal permet, une fois encore, d'augmenter la sélectivité bateau de l'état de transition du réarrangement de Ireland-Claisen. En outre, l'exemple **166** de *Lythgoe [207]* avec un (*Z*)-silyl-cétène acétal cyclique permet d'obtenir une sélectivité bateau totale.

8.3.4 Cyclohexènes disubstitués avec une relation (*cis-trans*) des groupes du méthylène homo-allylique

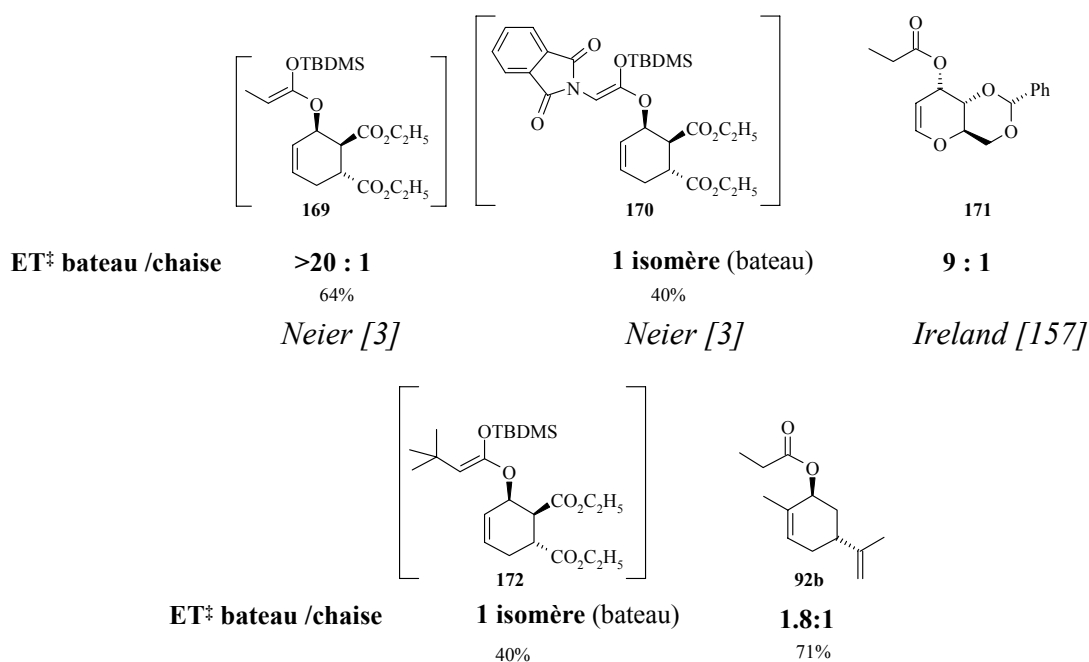


Figure 26 : réarrangement impliquant des cycles disubstitués avec une relation (*cis-trans*) des groupes du méthylène homo-allylique

La relation *cis-trans* des groupes du méthylène homo-allylique sur les cyclohexènes et sur les dihydropyranes conduit, dans la majorité des cas, à une haute sélectivité bateau de l'état de transition avec, cependant, une plus faible sélectivité observée pour l'hétérocycle. En ce qui concerne la sélectivité du (*trans*)-carvylpropionate **92b**, le résultat est à nuancer puisque le cétène acétal intermédiaire n'a pu être proprement identifié. La même observation que celle faite précédemment à propos de la présence de groupe volumineux sur le cétène acétal augmentant la sélectivité bateau est valable également dans ce cas.

8.3.5 Cyclohexènes disubstitués avec une relation (*trans-trans*) des groupes du méthylène homo-allylique

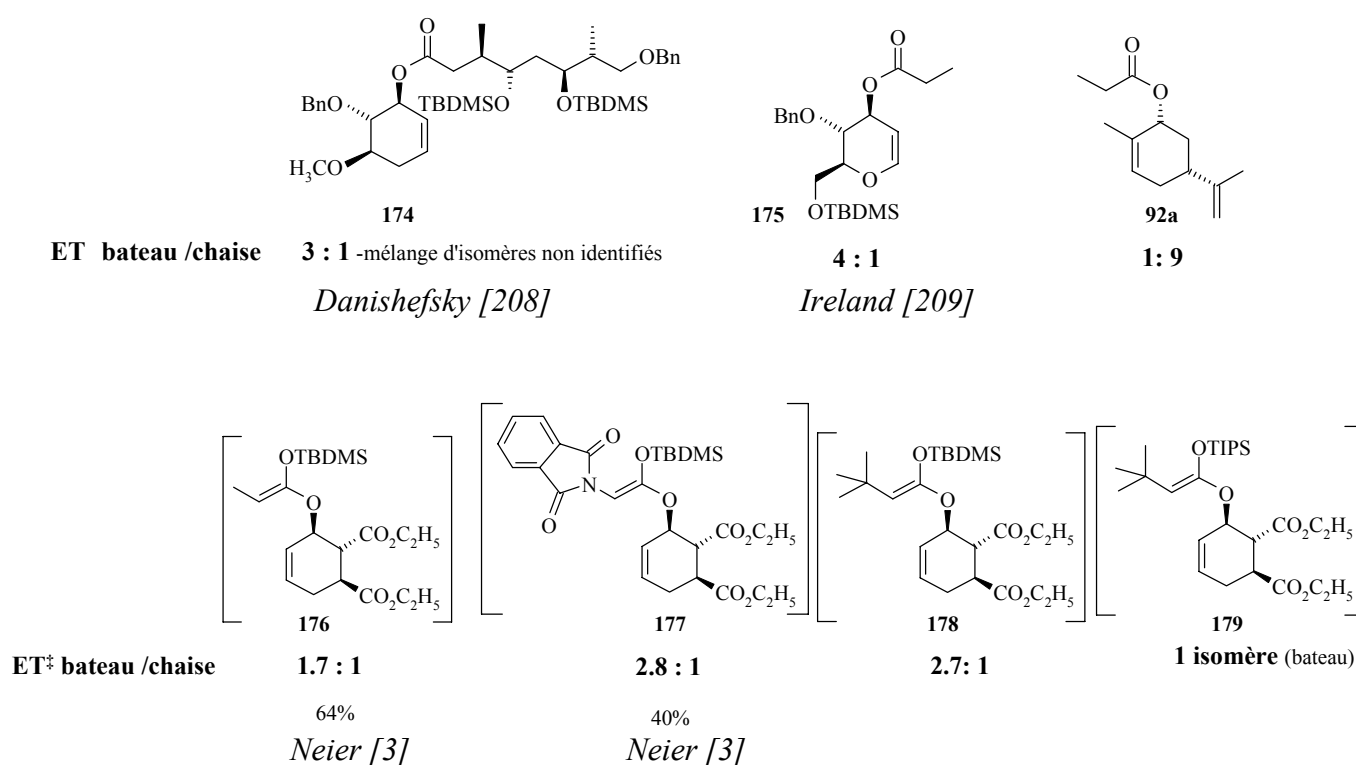


Figure 27 : réarrangement impliquant des cycles disubstitués avec une relation (*trans-trans*) des groupes du méthylène homo-allylique

La relation *trans-trans* des groupes du méthylène homo-allylique aboutit à une forte perte de la sélectivité du réarrangement de Ireland-Claisen. On constate cependant que cette sélectivité peut être améliorée lorsque le cétène acétal porte un groupe volumineux, et même retrouvée lorsque le cétène acétal porte simultanément deux groupes volumineux (par exemple OTIPS et ^tBu).

En outre, lorsque la position β par rapport au groupe ester porte un groupe très volumineux tel qu'un groupe isopropényle dans l'exemple du (*cis*)-carvylpropionate **92a**, la sélectivité bateau/chaise est complètement renversée en faveur de l'état de transition chaise.

8.3.6 Cyclohexènes dont la conformation bateau est fixée

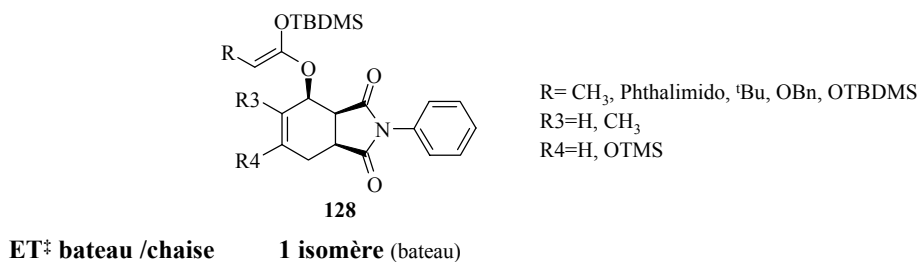


Figure 28 : réarrangement impliquant un cyclohexène dont la conformation bateau est fixée par la présence de substituants

On constate que, dès lors que la conformation du cyclohexène est fixée en bateau avec tous les substituants du cycle dans une relation *cis*, le réarrangement de Ireland-Claisen est hautement sélectif et la sélectivité n'est pas influencée par la présence ou non d'autres substituants sur la double liaison du cycle.

8.3.7 Conclusions

De façon générale, on constate que pour des systèmes cycliques, le réarrangement de Ireland-Claisen pour des cétènes acétals (*Z*) préfère adopter un état de transition bateau que l'on peut opposer aux systèmes acycliques qui, eux, montrent une préférence pour un état de transition chaise [47]. La seule explication que l'on ait trouvée dans la littérature est celle apportée par *Ireland* [191] et illustrée au Schéma 83. Mais cette représentation n'est pas suffisante pour expliquer les sélectivités observées dans les exemples cités ci-dessus.

Les résultats décrits dans les exemples ci-dessus montrent que les substituants du cyclohexène et du dihydropyrane ont une forte influence sur la structure de l'état de transition adopté par le réarrangement. Pour expliquer ces observations, il nous faut obtenir des calculs de l'énergie des différents états de transition notamment pour les produits *endo* et *exo* décrits dans le chapitre 7 des réactions tandem. L'espoir est d'obtenir en même temps des informations valables pour rationaliser le réarrangement de Ireland-Claisen pour les systèmes (*cis*)- et (*trans*)-carvylpropionate.

Cette étude a été effectuée par le groupe du Prof. *K.N. Houk* et les résultats sont résumés dans le paragraphe 8.4 suivant.

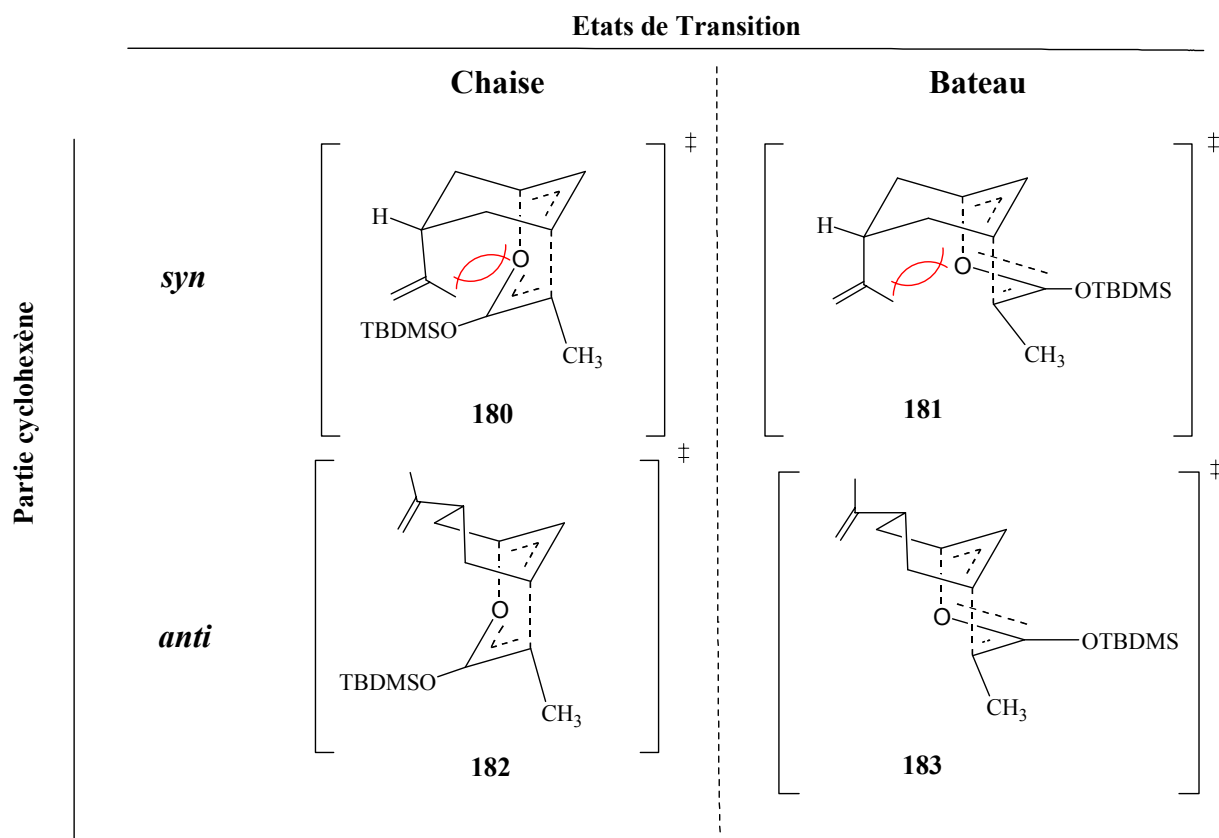
8.4 Etude par calculs théoriques sur les origines de la préférence bateau ou chaise des états de transition lors du réarrangement de Claisen

Ce travail théorique est le fruit d'une collaboration avec le groupe du Professeur *Kendall N. Houk* de l'Université de Californie, Los Angeles (UCLA). Les collaborateurs du Prof. *K.N. Houk*, *M.M. Khaledy* et *M.Y. Kalani* ont effectué, aux vues de nos résultats et de ceux publiés par *Ireland* [191], une modélisation des systèmes et fait une analyse systématique de l'influence des substituants sur les états de transition du réarrangement de Ireland-Claisen.

Les calculs théoriques ont été effectués en appliquant des méthodes de mécanique quantique afin d'élucider les effets des substituants sur l'état de transition chaise/bateau adopté par le réarrangement de Ireland-Claisen. Cette étude est également orientée pour comprendre le rôle dans le contrôle de la stéréosélectivité de la conformation de la partie cyclohexène.

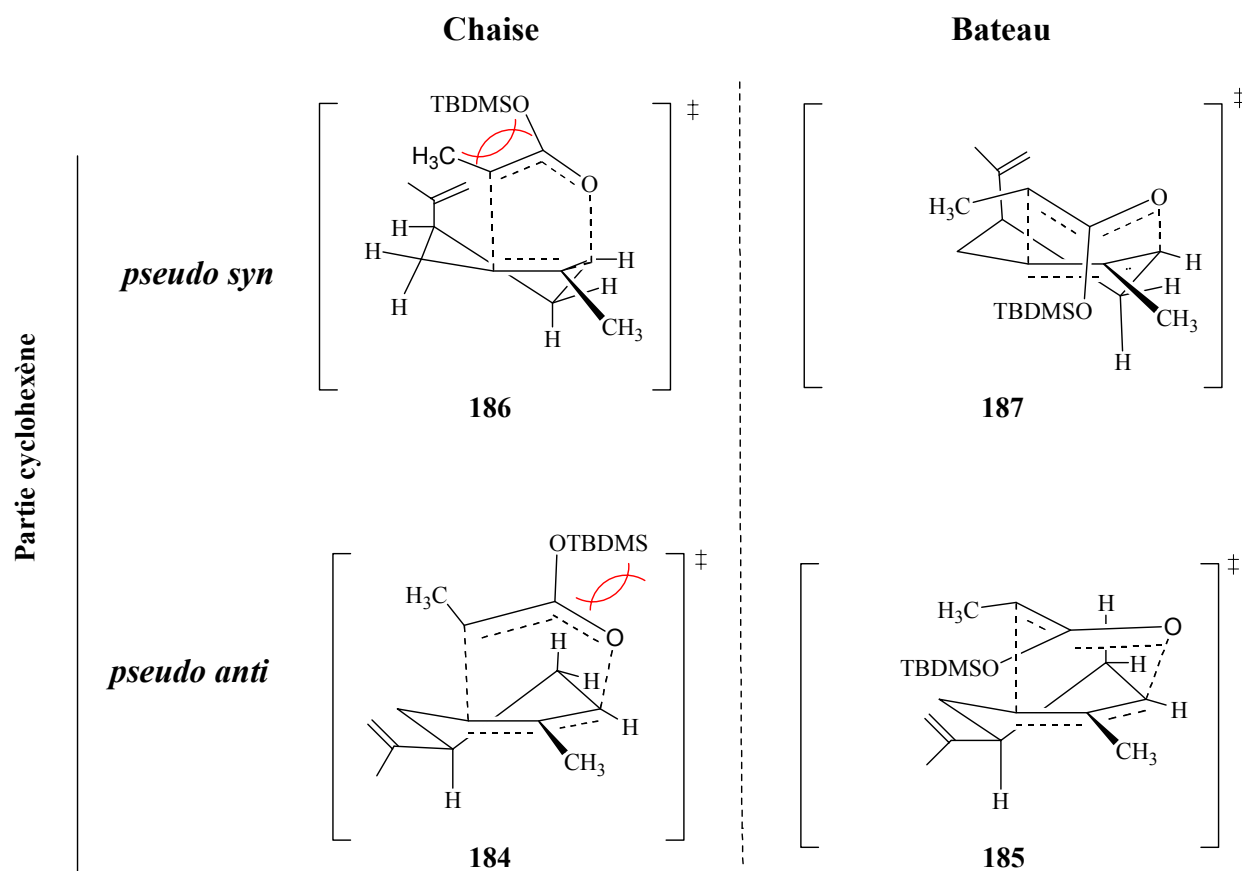
Les calculs sont effectués avec la théorie *de densité fonctionnelle* utilisant la *Gaussian98* et la fonction *RB3LYP* et la *basis set 6-31G**. L'analyse de vibration est effectuée à chaque point stationnaire pour établir s'il s'agit d'une structure de transition.

8.4.1 Etats de transition proposés pour le réarrangement de Ireland-Claisen pour des systèmes cycliques



Etats de transition proposés par Ireland et al. [191] pour le réarrangement du cis-carvylpropionate

Etats de Transition



Etats de transition proposant une conformation demi-chaise de la partie cyclohexène pour le réarrangement du *cis*-carvylpropionate

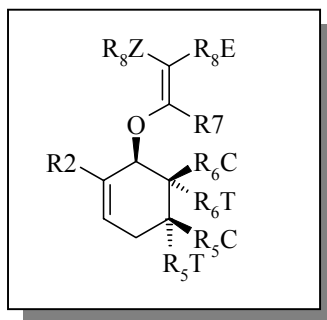
Note : les états de transition proposés ont été dessinés en utilisant le système *cis*-carvylpropionate

Figure 29 : propositions de Ireland et al. [191] et Neier et al. d'états de transition pour le réarrangement de Ireland-Claisen des cyclohexényles cétènes acétals

Dans la suite du paragraphe nous ne feront plus la différence entre les termes *syn* et *anti* et *pseudo-syn* et *pseudo-anti*.

Le Tableau 8 représente les valeurs énergétiques relatives obtenues par calculs théoriques des quatre états de transition, les systèmes étudiés dans le cadre de notre étude, des systèmes décrits par Ireland ainsi que des systèmes modèles.

8.4.2 Résultats obtenus



entrées	R2	R ₅ C	R ₅ T	R ₆ C	R ₆ T	R7	R ₈ Z	R ₈ E	Chaise		Bateau	
									Syn	anti	syn	anti
188	H	H	H	H	H	H	H	H	+0.6 (28.9)	0.0 (28.3)	+1.5 (29.8)	2.9 (31.2)
189	H	H	H	H	H	OMe	H	H	+0.9 (22.9)	+0.9 (22.9)	0.0 (22.0)	+1.7 (23.7)
190	H	H	H	H	H	OMe	H	Me	+1.0 (21.8)	+1.2 (22.0)	0.0 (20.8)	+1.4 (22.2)
191	H	H	H	H	H	OMe	Me	H	+1.3 (24.2)	0.0 (22.9)	+2.2 (25.1)	+1.4 (24.3)
192	Me	H	H	H	H	OMe	H	H	0.0 (23.4)	+0.1 (23.5)	+0.1 (23.5)	+1.6 (25.0)
193	H	Me	H	H	H	OMe	H	H	N/A	0.0 (23.4)	+4.0 (27.4)	+0.6 (24.0)
194	H	H	Me	H	H	OMe	H	H	+1.0 (23.1)	+2.8 (24.9)	0.0 (22.1)	+3.4 (25.5)
195	H	H	H	CO ₂ Me	H	OMe	H	H	+2.0 (24.4)	+3.4 (25.8)	0.0 (22.4)	+1.8 (24.2)
196	H	H	H	H	CO ₂ Me	OMe	H	H	+1.1 (23.8)	+1.3 (24.0)	0.0 (22.7)	+1.5 (24.2)
197	Me	Me	H	H	H	OMe	Me	Me		0.0		+1.5
198	Me	H	Me	H	H	OMe	Me	Me	0.0		0.0	

Tableau 8: énergies B3LYP/6-31G* relatives d'états de transition pour le réarrangement de Claisen (en kcal/mol). Les énergies d'activation étant entre parenthèses.

La Figure 30 montre les quatre états de transition pour le réarrangement de Ireland-Claisen du cyclohexényle cétène acétal (**189**). Le groupe OTBBMS est remplacé par un groupe *O*-méthyle dans les calculs théoriques. Remarquons, qu'il y a deux conformations *syn* et *anti* possibles pour la partie cyclohexényle pour chaque état de transition chaise ou bateau. Ces deux conformations *syn* et *anti* proposent un arrangement du cyclohexène qui ressemble à la conformation enveloppe connue pour les cycles à cinq. Cinq des six carbons se trouvent presque dans un plan.

Pour ce système simple, l'état de transition *syn*-bateau est le plus bas en énergie. Il présente la partie cyclohexényle dans l'arrangement quasi-chaïse le plus stable, dans lequel les CH₂ allyliques C(4) et C(6) sont décalés par rapport aux liaisons qui se forment et se cassent. La répulsion stérique entre le hydrogène axial en C(5) est, dans ce cas, évitée. L'énergie des états de transition *syn*-chaïse et *anti*-chaïse est 0.9 kcal/mol plus haute que pour l'état de transition *syn*-bateau, étant donné que, dans ces deux cas, le groupe méthoxy et le H-C(5) sont proches stériquement.

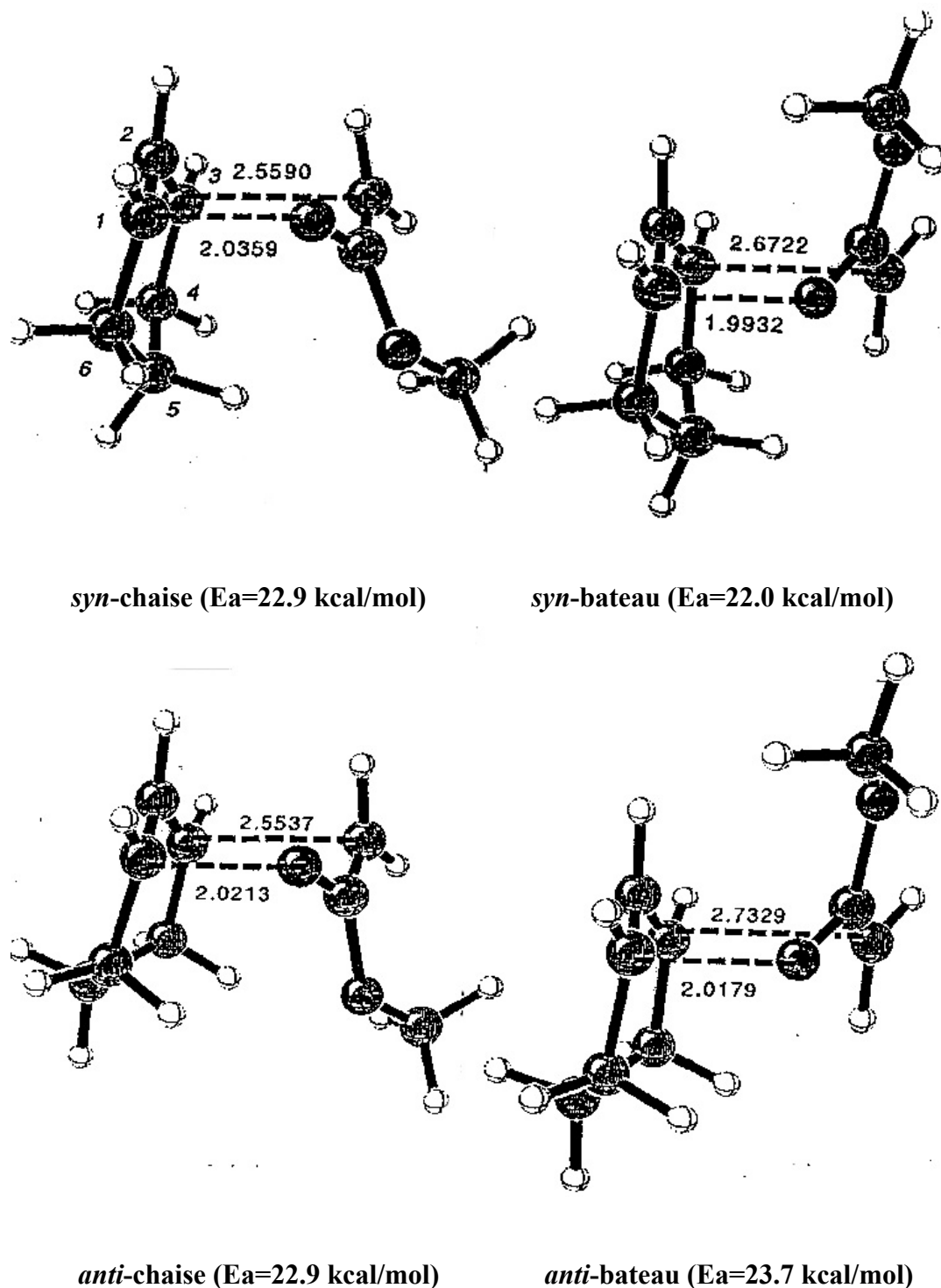
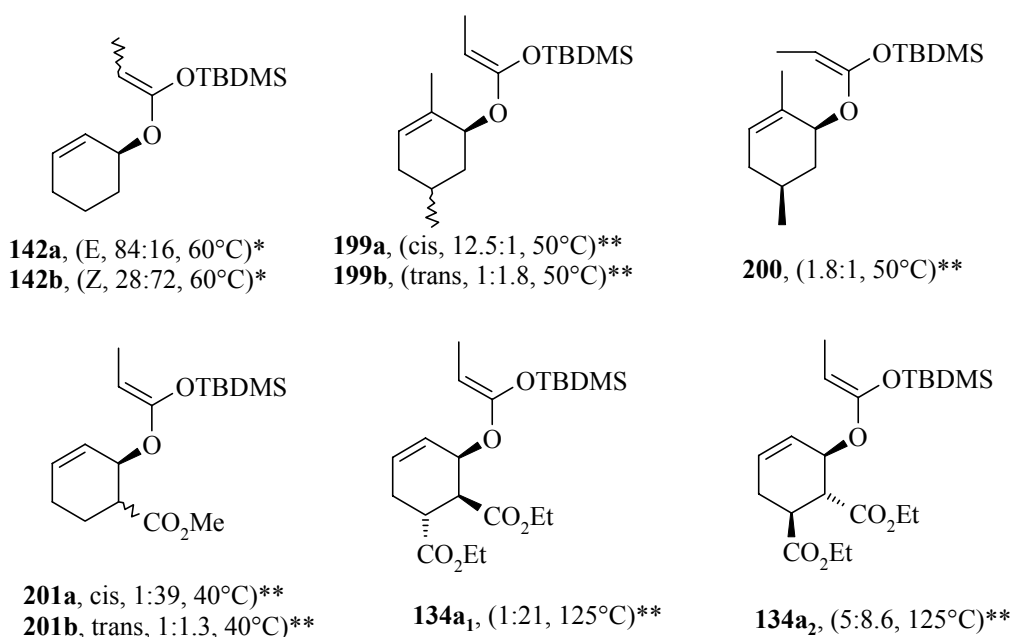


Figure 30 : représentation des quatre états de transition prévisibles pour le réarrangement de Claisen du 3-(1-méthoxyvinyl) cyclohexène **189** par calcul B3LYP/6-31G*.

8.4.3 Discussion des résultats: corrélation modèle théorique / résultats expérimentaux

- *Ireland* a trouvé une préférence de 72:28 (Figure 31 composé **142b**) en faveur de l'état de transition bateau pour l'isomère (*Z*). En effet, cet état de transition évite l'interaction stérique déstabilisante entre le groupe OTBDMS et l'hydrogène du cyclohexényle. Dans ce cas, l'état de transition *syn*-bateau n'est pratiquement pas affecté par l'addition du groupe CH₃ (voir entrées **189** et **190**) puisque l'état de transition *syn*-bateau est encore préféré par rapport aux états de transition *syn*- et *anti*-chaise respectivement de 1.0 (*syn*-chaise) et 1.2 (*anti*-chaise) kcal/mol (voir entrée **190**).
- Lorsque le méthyle allylique est dans une conformation (*E*) (Figure 31 composé **142a**), il en résulte une préférence pour l'état de transition chaise. L'état de transition *syn*-bateau est déstabilisé par une répulsion entre le groupe méthyle (*E*) et l'hydrogène H-C(5). Les hydrogènes sur le méthyle allylique effectuent une répulsion stérique dans l'état de transition bateau, ce qui se traduit par une préférence pour l'état de transition chaise avec 1.4 et 2.2 kcal/mol par rapport à l'*anti* ou *syn*-bateau respectivement (entrée **191**).



*systèmes décrits par *Ireland* [191], **systèmes décrits par *N. Soldermann, J. Velker et R.. Neier*

Figure 31 : systèmes décrits empiriquement et modélisés par calculs *ab initio*

- Les résultats expérimentaux pour le composé **199a** (Figure 31 composé **199a**), nous ont montré une préférence 12.5 à 1 pour un état de transition chaise. De façon à analyser les effets des substituants, l'influence de chaque substituant a été calculé séparément afin d'obtenir une information plus claire sur l'origine de la préférence. Précédemment, il a été établi que lorsque le groupe méthyle allylique est dans une configuration (*Z*)-pour l'équivalent silyl cétène acétal-(entrée **190**), l'état de transition préféré sera bateau. Un groupe CH₃ est introduit à la place du groupe isopropényle afin de modéliser l'effet du groupe isopropényle.

On constate que lorsqu'il y a un méthyle en C(5), l'état de transition bateau n'est plus préféré par rapport à la chaise. En effet, l'état de transition *syn*-bateau est très défavorable car le CH₃ en C(5) se trouve en position axial (entrée **193**). L'état de transition '*syn*-chaise' est également défavorable car le CH₃ en C(5) est trop proche du substituant méthoxy: un état de transition *syn*-chaise n'est pas accessible d'après les calculs (entrée **193**). Il en résulte une préférence pour l'état de transition *anti*-chaise qui se traduit par une différence d'énergie relative de 4.0 kcal/mol par rapport à l'état de transition «*syn*-bateau» mais seulement de 0.6 kcal/mol par rapport à l'état de transition *anti*-bateau (entrée **193**). La préférence pour l'état de transition *anti*-chaise est plus nette lorsque l'on ajoute un groupe CH₃ en C(2) sur le cycle (entrée **192**). L'état de transition *anti*-bateau est 1.5 kcal/mol moins stable que l'*anti*-chaise (entrée **192** et **193**), cela étant essentiellement dû à la répulsion stérique entre le CH₃ en C(2) et le groupe méthoxy pour un l'état de transition bateau.

- Les résultats expérimentaux pour le composé **199b** (Figure 31 composé **199b**), peuvent maintenant être expliqués. Dans ce cas, nos travaux décrits au paragraphe 7.2.2 ont montré que le réarrangement de Ireland-Claisen était relativement non sélectif. Seule une légère préférence de 1.8 à 1 en faveur de l'état de transition bateau était observée. La seule différence entre les résultats discutés précédemment est que le CH₃ en C(5) est, dans ce cas, en position *trans* (entrée **194**). Les calculs montrent que ce CH₃ en C(5), maintenant *trans*, force la conformation *syn* à faire adopter une position équatoriale à ce CH₃. L'état de transition *syn*-bateau est préféré avec 1.0 kcal/mol par rapport à *syn*-chaise (entrée **194**).

Les conformères *trans* sont défavorables car le méthyle est en position axiale. Comme la forme *cis* de ce méthyle montre une préférence pour les conformations *anti*, la forme *trans* préfère les conformations *syn*.

La préférence pour l'état de transition bateau diminue lorsqu'un groupe CH₃ en C(2) est additionné au cycle (entrée **192**). Dans ce cas, une différence insignifiante de 0.1 kcal/mol entre la conformation *syn* du bateau et de la chaise est en accord avec les résultats expérimentaux. L'état de transition *anti*-chaise est préféré de 1.5 kcal/mol par rapport à l'*anti*-bateau.

En additionnant les effets observés pour les entrées **192** et **194**, on constate que deux états de transition sont raisonnables, le *syn*-chaise et le *syn*-bateau. On constate néanmoins une préférence pour le *syn*-bateau pour 0.9 kcal/mol.

- L'analyse des résultats pour le composé **200** (Figure 31 composé **200**), montre que la configuration (*E*) du méthyle allylique influence sur la sélectivité. En effet, dans ce cas, le réarrangement est peu sélectif, à savoir une préférence de 1.8 à 1 en faveur d'un état de transition chaise. En additionnant les effets des différents substituants des entrées **191**, **192** et **193**, on constate que l'état de transition *anti*-chaise est le plus favorable de 2.3 kcal/mol par rapport à *anti*-bateau. La différence d'énergie devrait cependant se traduire par une sélectivité plus marquée.

- Pour le composé **201a** (Figure 31 composé **201a**), une nette préférence de 39 à 1 pour un état de transition bateau est observée expérimentalement. Les calculs ont montré que les conformations *syn* sont préférées (entrée **195**), le groupe -CO₂Me étant, dans ce cas, dans une position équatoriale. L'état de transition bateau est préféré pour 2.0 kcal/mol (entrée **195**) car, dans ce cas, le groupe -CO₂Me évite l'interaction stérique avec la partie cyclohexényle.
- La perte de sélectivité observée pour le composé **201b** (Figure 31 composé **201b**), est modélisée avec l'entrée **196**. On constate une préférence pour un état de transition *syn*-bateau. Cependant, on ne peut pas expliquer avec ce modèle qu'elle facteurs sont responsables de la faible sélectivité du réarrangement.
- Dans le cas du composé **134a₁** (Figure 31 composé **134a₁**), les modèles décrits par les entrées **194** et **195** montrent qu'il y a une synergie dans la préférence d'un état de transition *syn*-bateau qui se traduit expérimentalement par une haute sélectivité de 21 à 1 en faveur de l'état de transition bateau.
- Les modèles décrits dans les entrées **193** et **196** et qui modélisent le cas du composé **134a₂** (Figure 31 composé **134a₂**), prévoient une faible préférence pour un état de transition chaise alors qu'expérimentalement une légère préférence de 1.7 à 1 en faveur du bateau est observée.

8.4.4 Conclusion

Cette étude nous a permis d'obtenir une vision plus détaillée des différents facteurs influençant la préférence entre un état de transition chaise ou bateau [4].

Dans les systèmes cycliques, l'influence des différents substituants du cyclohexène mais aussi de la partie cétène acétal est primordiale. Nous avons constaté qu'une simple inversion de configuration relative d'un substituant est suffisante pour complètement inverser le choix de l'état de transition adopté par le réarrangement de Ireland-Claisen.

L'étude systématique de l'influence des différents substituants décrite dans le Tableau 8 devrait permettre de prédire, l'état de transition probable du réarrangement de Ireland-Claisen et ainsi prévoir la configuration relative du produit obtenu. L'étude montre que les effets des substituants peuvent être estimés en partant avec des structures optimisées des états de transitions calculés pour les systèmes non substitués.

9 Application du processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement de Ireland-Claisen à la synthèse de la (±)-Juvabione

9.1 Introduction

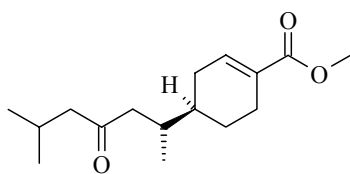
Lorsque l'on étudie les synthèses totales de la Juvabione et de son diastéréoisomère l'Epijuvabione, on constate que le défi majeur de ces synthèses est l'introduction et le contrôle de la configuration relative du centre chiral exocyclique.

La plupart des synthèses diastéréosélectives ont résolu ce problème en utilisant une approche classique [77;80;81;83;84]. On notera l'utilisation d'un intermédiaire bicyclique pour contrôler la configuration relative ou alors l'application du réarrangement d'oxy-Cope par *Evans* [78] dont la configuration relative du produit est la conséquence de la préférence pour l'état de transition chaise lors de ce réarrangement. De plus, seules deux synthèses, celles de *Birch* et de *Larsen*, construisent le cycle à six chaînons. Toutes les autres, utilisent des produits de départ ayant déjà le cycle à six chaînons présents (voir description des synthèses de la Juvabione au paragraphe 3.4).

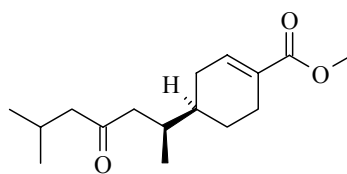
Nous constatons également que la plupart des versions asymétriques n'introduisent que le deuxième centre stéréogénique, le premier étant déjà présent sur le produit de départ, qui est un produit naturel énantiomériquement pur tel que le Limonène ou le Périllaldéhyde. Ce dernier a été utilisé par *Negishi* et *Sabanski* comme produit de départ pour effectuer la synthèse la plus courte et la plus efficace reportée dans la littérature [72].

Notre nouvelle réaction tandem, permettrait d'effectuer une synthèse totale de la (±)-Juvabione (**50**), à partir de produits de départ simples, acycliques: le crotonaldéhyde et l'acrylate de méthyle. Cette synthèse crée simultanément le cyclohexène et introduit trois centres stéréogéniques dont les deux centres adjacents présents dans la molécule finale.

9.2 Application directe du nouveau processus tandem à la synthèse de la (±)-Juvabione et de la (±)-Epijuvabione.



(±)-Juvabione (**50**)



(±)-Epijuvabione (**51**)

9.2.1 Analyse rétrosynthétique

Comme point de départ de cette synthèse, nous avons le squelette du cyclohexène substitué issu de la réaction tandem entre le (*E*)-1-(buta-1,3-diényloxy-(*Z*)-propényloxy)-*tert*-butyl-diméthyle silane **89b** et des diénophiles acycliques tel que le diméthyle fumarate et l'acrylate de méthyle (Schéma 96). Cependant, cette réaction a été effectuée en utilisant le plus souvent des conditions de hautes pressions, à savoir 12 kbar avec une température de 40°C [108]. Ces conditions ont permis d'effectuer la réaction de Diels-Alder à des températures assez basses et ont ainsi permis d'éviter une trop forte polymérisation du diénophile. En particulier, la réaction thermique avec l'acrylate de méthyle n'a pas été possible car ce dernier présentait une trop forte tendance à la polymérisation.

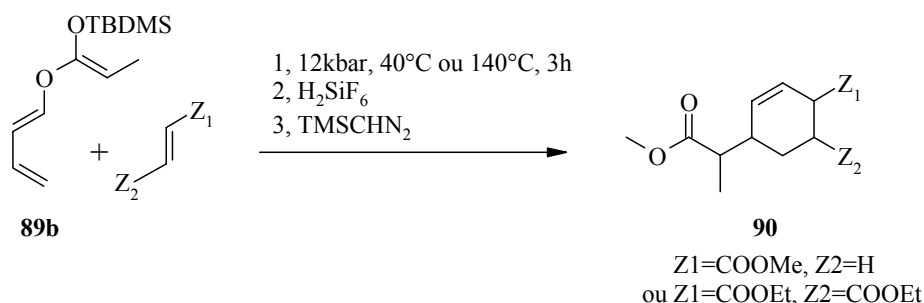


Schéma 96 : élaboration du squelette cyclohexène par la réaction tandem

Notre analyse rétrosynthétique (Figure 32) est basée sur la construction du cycle cyclohexène avec notre processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement de Ireland-Claisen. La première déconnexion que nous effectuons est assez triviale : il s'agit de la liaison cétone isobutylique aboutissant au synthon **202**. La formation de ce synthon nécessitera une élongation de la chaîne carbonée, issue de l'acide carboxylique **203**, résultant de la saponification de la fonction ester silylé du produit tandem entre une acrylate et le cétène acétal (*E*)-1-(buta-1,3-diényloxy-(*Z*)-propényloxy)-*tert*-butyl-diméthyle silane **89b**. En effet, notre processus, s'il est effectué avec l'acrylate de méthyle, crée simultanément le cycle cyclohexène, les deux centres stéréogéniques adjacents et introduit la fonction ester méthylique.

Cette approche rétrosynthétique doit aboutir à une synthèse convergente, versatile, courte, n'utilisant que des produits de départ simples et acycliques.

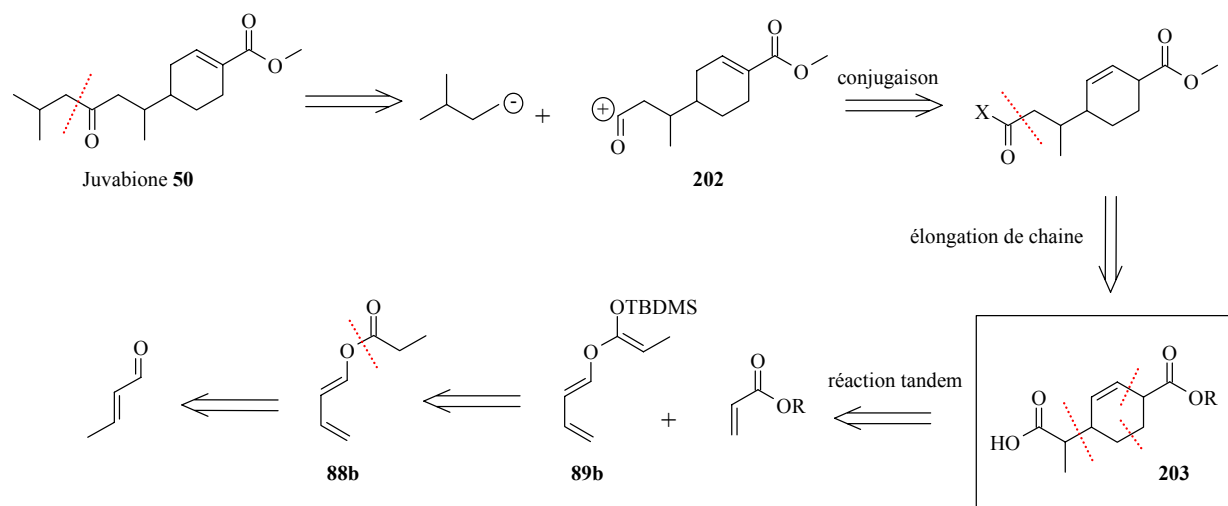


Figure 32 : analyse rétrosynthétique de la Juvabione **50** basée sur notre réaction tandem

9.2.2 Synthèse non sélective de la (±)-Juvabione et de la (±)-Epijuvabione [5]

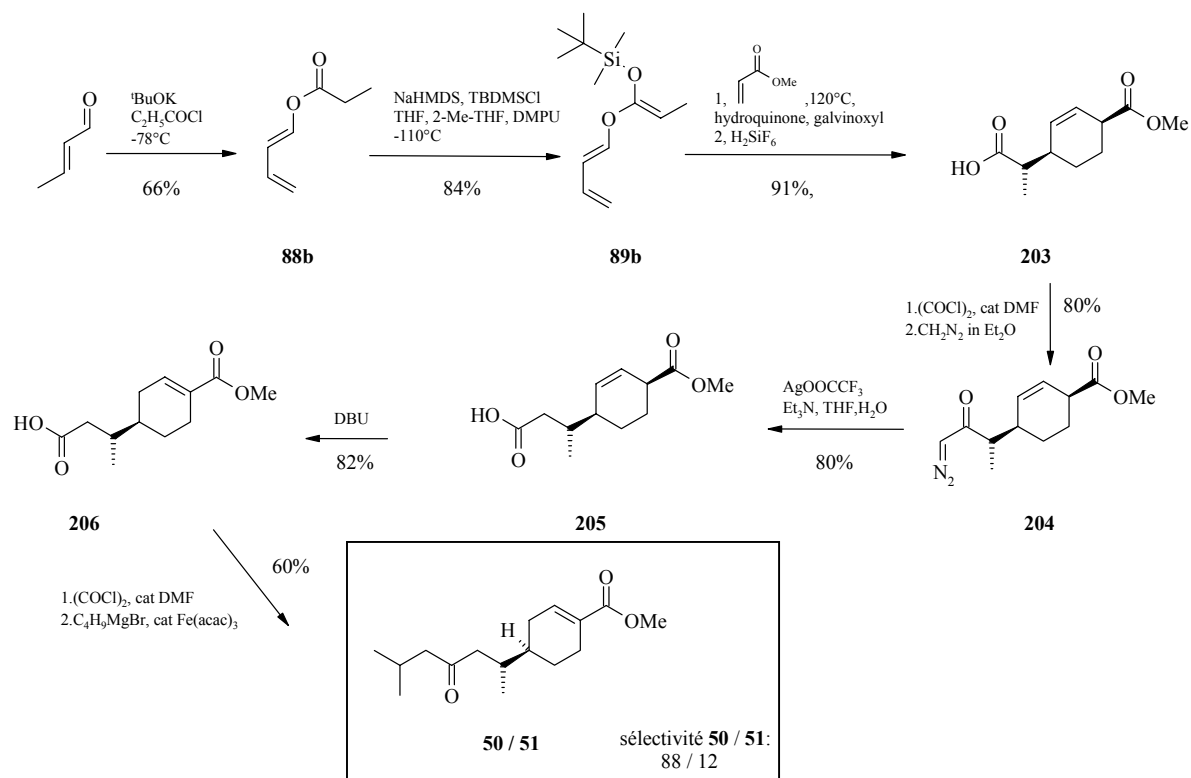


Schéma 97 : synthèse non stéréosélective de la (±)-Juvabione **50** et de la (±)-Epijuvabione **51**

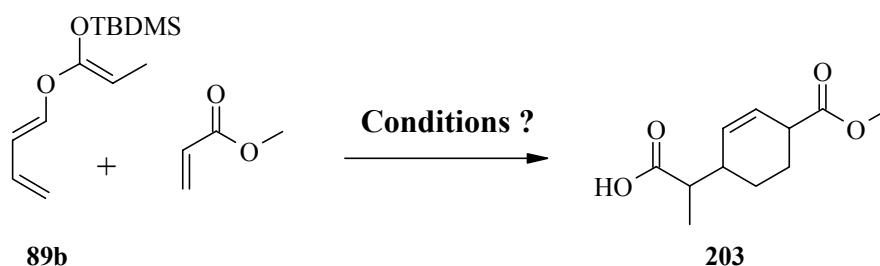
9.2.2.1 Synthèse de l'acide carboxylique **203**

Le diène de départ **88b** a été préparé selon la procédure décrite dans le chapitre 3, basée sur la méthode développée par *DeCusati* et *Olofson* [98]. Cette technique a permis l'obtention du diène à partir du crotonaldéhyde et du chlorure de propionyle avec un rendement de 66 % avec une configuration (*E*) pure.

La première étape synthétiquement délicate est la synthèse du cétène acétal le (*E*)-1-buta-1,3-diényloxy-propényloxy)-*tert*-butyle-diméthyl-silane (**89b**) à partir de l'ester butadiényle précédent **88b**. Comme nous l'avons décrit dans le chapitre 4, cette transformation aura nécessité beaucoup d'optimisation pour finalement être reproductible et efficace. Finalement, une déprotonation à -115°C de l'ester **88b**, en présence de TBDMSCl, comme agent silylant dans un système de solvant THF/2-Me-THF (2:1) en présence d'un cosolvant polaire aprotique. Ce dernier garantit une haute diastéréosélectivité de la déprotonation. La présence du cosolvant permet une réactivité suffisante de l'énolate face à l'agent de silylation. Cette procédure permet la formation stéréosélective du (*Z*)-cétène acétal **89b** avec un rendement de 84 %.

L'étape clé de la synthèse est la réaction tandem. Afin d'augmenter l'efficacité du processus en vue d'une synthèse de la Juvabione **50**, nous avons pensé utiliser l'acrylate de méthyle comme diénophile. Cependant, ce dernier semble, d'après la littérature, peu réactif dans les cycloadditions de Diels-Alder thermiques et engendre souvent des réactions secondaires et des temps de réaction longs [93;107;166;210]. A ce titre, les réactions hautes pressions [92;173;211], présentent des avantages intéressants d'un point de vue réactionnel, mais leur application pratique au laboratoire reste problématique. Ainsi, nous avons décidé d'éviter cette approche et tenter d'effectuer notre processus tandem sous des conditions thermiques.

Pour cela, nous avons effectué notre réaction tandem entre le cétène acétal **89b** et l'acrylate de méthyle.



Nous avons testé plusieurs conditions réactionnelles en variant la température, les concentrations, l'utilisation d'inhibiteurs de radicaux et l'exclusion de la lumière (Tableau 9).

températures	concentrations	inhibiteurs	lumière	rendements
140	réactifs purs énol/diènophile: 1:10	–	non exclue	<40% forte polymérisation
140	réactifs purs énol/diènophile: 1:10	hydroquinone ou BHT	exclue	50-60% polymérisation
140	réactifs dilués dans le toluène énol/diènophile: 1:5	hydroquinone	exclue	66% polymérisation
120	réactifs dilués dans le toluène énol/diènophile: 1:3	hydroquinone + galvinoxyl	exclue	91% trace de polymérisation

Tableau 9 : étude de conditions pour la réaction tandem avec l'acrylate de méthyle comme diènophile

Lors de nos premiers essais, nous avons effectué la réaction en mélangeant l'énol pur avec 10 équivalents d'acrylate de méthyle servant dans ce cas à la fois de diènophile et de solvant. Le mélange est placé dans un tube scellé et la réaction chauffée à 140°C pendant 4 h. Dans ces conditions, on constate la présence d'une assez grande quantité de polymère qui rend la purification du produit désiré difficile. En effet, durant l'extraction aqueuse, le mélange prend en masse piégeant notre produit, le rendant difficilement isolable. Cependant, dans le spectre ^1H -RMN du produit brut, on constate que la réaction fonctionne sous des conditions thermiques, prouvant la réactivité suffisante de l'acrylate de méthyle face à notre butadiényle silyl cétène acétal **89b**.

Le but, à ce stade, est d'éviter au maximum la polymérisation de l'acrylate. Pour cela, nous avons décidé d'exclure la lumière. En effet, les acrylates sont bien souvent sensibles aux rayons lumineux qui peuvent engendrer des radicaux qui initient la polymérisation. Un autre facteur est que, sous les conditions thermiques, il est très difficile d'éviter la formation de radicaux avec les acrylates, et plus particulièrement avec l'acrylate de méthyle. Pour diminuer cet effet, nous avons diminué la température à 120°C et utilisé des inhibiteurs de radicaux tels que l'hydroquinone, le BHT ou le galvinoxyl. Ce dernier est un radical libre, stable qui semble être un excellent inhibiteur de radicaux [212;213].

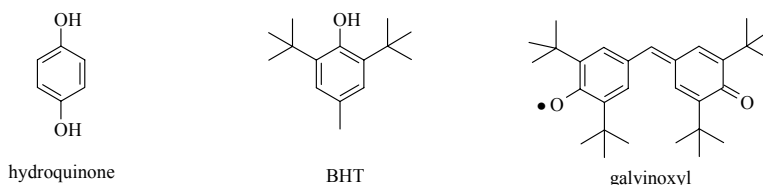


Schéma 98 : structures des inhibiteurs de radicaux

Finalement, les conditions optimales pour effectuer notre réaction tandem avec l'acrylate de méthyle sont d'utiliser un rapport 1:3 entre l'énol et le diénophile, de diluer ces derniers dans un volume équivalent de toluène. A cette solution, il faut ajouter une combinaison d'inhibiteurs que sont l'hydroquinone et le galvinoxyl, en quantité catalytique, et chauffer la réaction à 120°C sous atmosphère inerte dans un tube scellé.

En appliquant ces conditions, nous constatons qu'il n'y a pas ou très peu de polymérisation de l'acrylate de méthyle.

Le toluène et l'excès d'acrylate sont ensuite évaporés, l'ester silylé, résultant du processus tandem, est dissout dans du DME et hydrolysé sous des conditions douces par une méthode développée par *DeShong* [190] utilisant une solution 25 % dans l'eau de H_2SiF_6 .

Le solvant DME est évaporé et l'acide carboxylique qui se présente sous une forme d'huile jaunâtre est dissout dans de l'éther et extrait avec une solution saturée en $NaHCO_3$. Pour cette extraction, il est important de ne pas utiliser une base trop forte (par exemple le carbonate de sodium) afin de ne pas risquer de déprotoner la position allylique. Les phases aqueuses sont ensuite rassemblées et réacidifiées à $pH \approx 2$, très prudemment à 0°C avec une solution d'acide chlorhydrique concentrée. La phase aqueuse laiteuse est extraite avec de l'éther. Après avoir séché les phases étherées et évaporé le solvant, on récupère l'acide carboxylique **203** sous forme d'une huile incolore d'un mélange d'isomères dans un rapport 47: 29: 24, déterminé par intégration du proton 1H -RMN et présentant une pureté analytique suffisante. Un analytiquement pur peut être obtenu par chromatographie flash. Le rendement global est de 91 %, ce qui correspond à une rendement moyen de 97 % pour chaque étape échantillon individuelle du processus, Schéma 99.

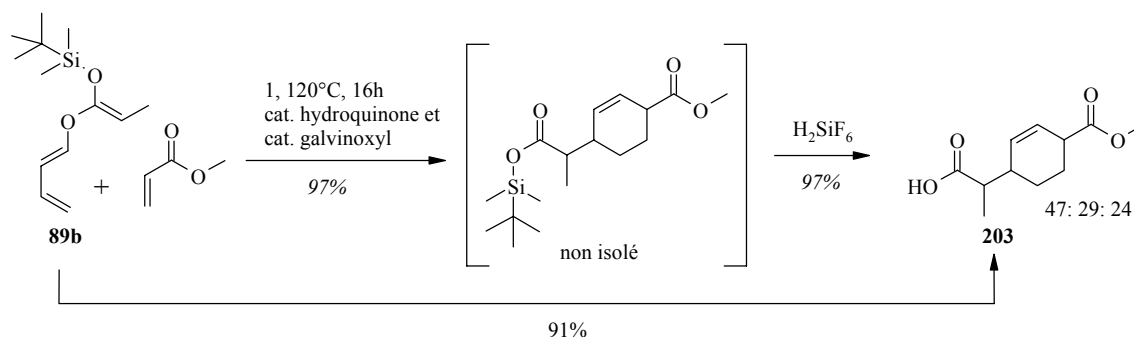


Schéma 99 : processus tandem pour l'obtention de l'acide carboxylique **203**

La caractérisation de chaque isomère **203** a été effectuée avec l'aide des spectres ^1H -RMN et ^{13}C -RMN et par comparaison avec ceux obtenus par *J. Velker* [108] pour le dérivé ester méthylique correspondant, synthétisé sous conditions de hautes pressions.

La structure de ces isomères a été confirmée par une iodolactonisation [196] du mélange d'isomère **203**. En effet, le traitement du mélange d'isomère **203** avec une solution de dihydrogénocarbonate de sodium dans l'acétonitrile en présence de diiode conduit au mélange d'iodolactones avec un rendement quasi-quantitatif de 99 % (Schéma 100). Ce mélange d'isomères est dissout dans un système CH_2Cl_2 /hexane et on observe la formation d'un précipité blanc qui correspond à l'isomère majoritaire **207a**. Ce dernier peut également être isolé par chromatographie flash. On obtient 40 % (calculé au départ de la iodolactonisation) de l'isomère majoritaire sous forme de cristaux blancs dont la configuration relative a été déterminée par l'analyse de la structure obtenue par diffraction aux rayons X (Figure 33). Cette dernière confirme une réaction *endo*-Diels-Alder suivie d'un réarrangement suprafacial de Ireland-Claisen passant par un état de transition bateau [191].

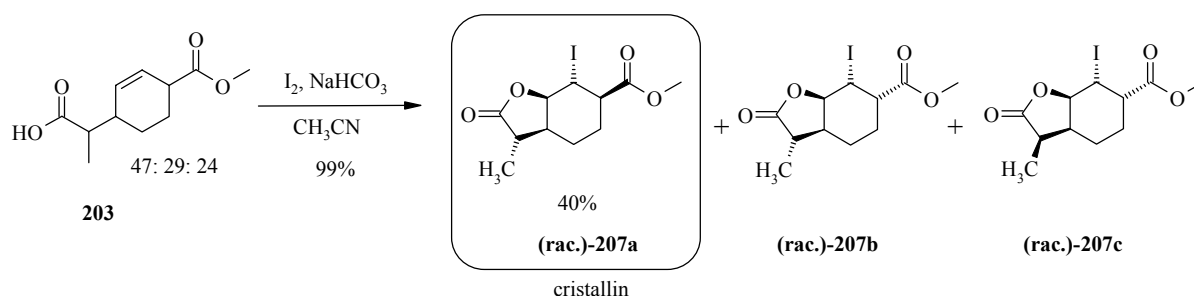


Schéma 100 : iodolactonisation du mélange d'isomères d'acides **203**

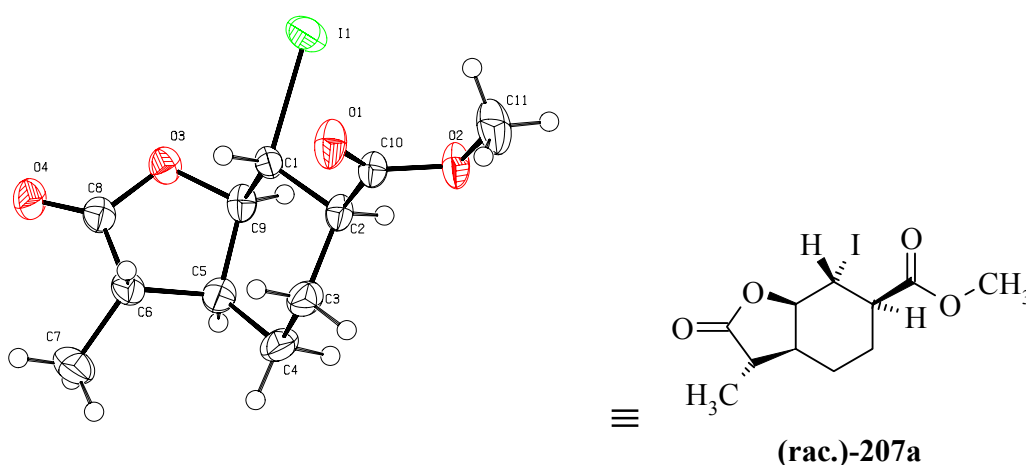


Figure 33 : structure et configuration relative de l'isomère majoritaire **(rac.)-207a** déterminée par diffraction aux rayons X

9.2.2.2 Synthèse de l'acide **205**

La synthèse de l'acide carboxylique **205**, à partir de la structure de **203**, nécessite l'introduction d'un méthylène entre le groupe méthyle exocyclique et la fonction acide carboxylique. Pour cela, nous avons envisagé trois stratégies:

-La première idée était d'effectuer une réduction sélective de la fonction acide carboxylique en aldéhyde par rapport à la fonction ester méthylique [214;215]. Après avoir effectué une conjugaison de la double liaison cyclique, l'aldéhyde serait ensuite protégé en dithioacétal. On effectuerait ensuite une inversion de polarité dans une réaction de type '*Umpolung*' [216]. Le carbanion ainsi formé devrait effectuer une attaque nucléophile sur 3-méthyle-butyraldéhyde. Une oxydation suivie d'une réduction radicalaire du dithioacétal [217] devrait conduire au produit final désiré **50**. Cette stratégie a été abandonnée à cause des nombreuses incertitudes durant la synthèse. L'utilisation de la technique de '*Umpolung*', nécessite en effet des conditions dures de déprotonation pouvant engendrer dans notre cas de nombreuses réactions secondaires. En outre, la difficulté de déprotection du dithioacétal reste également un point délicat (Schéma 101a).

-La deuxième approche proposait d'effectuer une condensation de la fonction aldéhyde, créée à partir de l'acide carboxylique avec le nitrométhane. Une élimination de la fonction alcool nécessiterait ensuite une réduction sélective de la double liaison exocyclique en présence de la double liaison cyclique α,β -insaturée. L'acide carboxylique **205** désiré devrait finalement être obtenu par un traitement du dérivé nitro par du nitrite de sodium selon une procédure de *Mioskowski* [218], Schéma 101b.

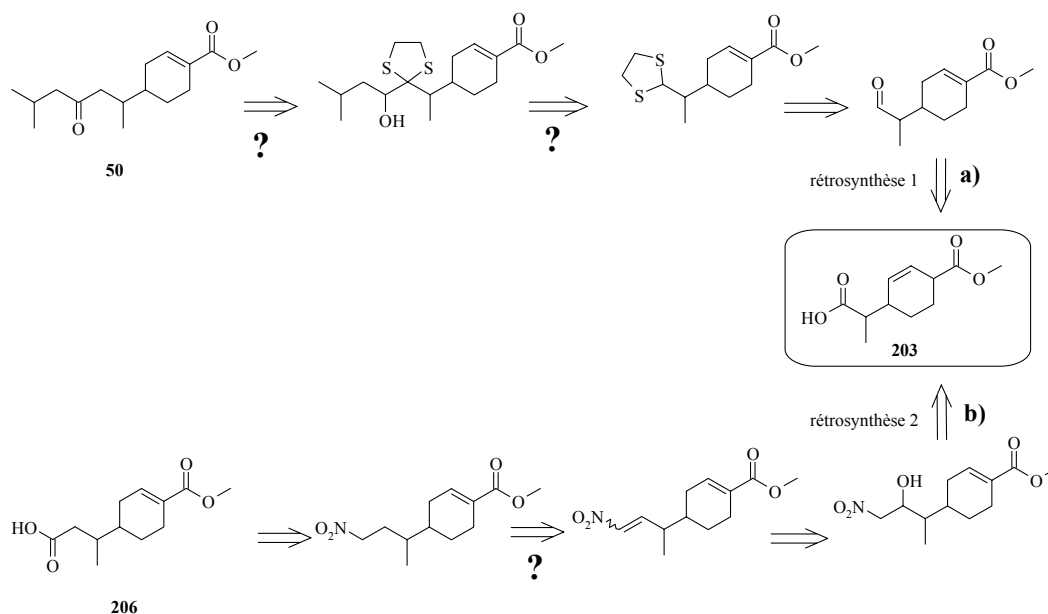


Schéma 101 : analyses rétrosynthétiques initialement envisagées

-Finalement, une méthode de choix pour introduire le méthylène est d'utiliser une homologation d'acide, via une réaction de Arndt-Eistert [219-222]. Il s'agit de convertir la fonction acide carboxylique de **203** en α -diazocétone. Cette dernière pourra effectuer un réarrangement de Wolff [221;222] dans un solvant nucléophile qui piègera le cétène intermédiaire pour former l'acide carboxylique (dans l'eau) ou un ester (dans les alcools).

Cette dernière approche a été choisie car elle présente le moins d'incertitudes d'un point de vue synthétique. Elle est la voie la plus courte pour aboutir à **205** en partant de **203**. Le seul point négatif est qu'il faut utiliser une solution étherée de diazométhane pour synthétiser la α -diazocétone **204**.

- Synthèse de la α -diazocétone **204**

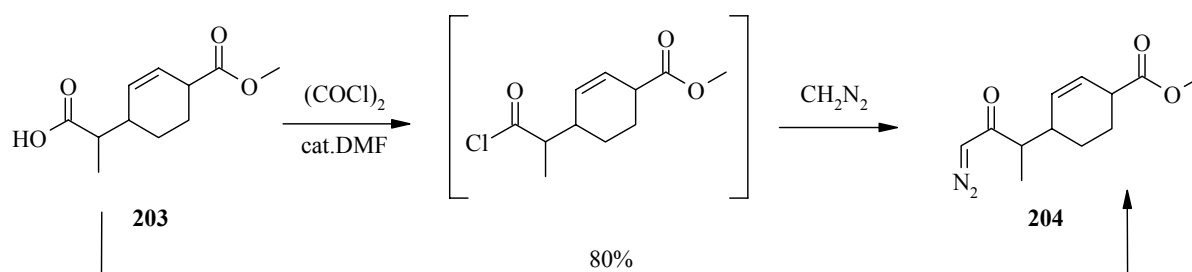


Schéma 102 : synthèse de la α -diazocétone **204**

La synthèse de la diazocétone a tout d'abord été envisagée en utilisant une méthode douce développée par *Seebach* pour la synthèse d'acides β -aminés [219;220]. Cette technique passe par la formation *in situ* d'un anhydride mixte en utilisant la triéthylamine (1 équivalent) et l'éthyle chloroformate (1 équivalent) à partir de l'acide carboxylique **203** de départ. L'anhydride mixte ainsi formé est directement traité avec une solution étherée de diazométhane pour former la diazocétone.

Malheureusement, cette méthode, n'a permis d'obtenir la diazocétone qu'en quantité de traces. Nous pensons que le problème essentiel provient de l'acidité du proton en position C(1) qui se trouve être à la fois allylique et en α de la fonction ester méthylique. Ainsi, l'utilisation de la triéthylamine comme base risque également de déprotoner cette position. Pour éviter cela, nous devons, soit effectuer la conjugaison de la double liaison avant de synthétiser la diazocétone, soit éviter les conditions basiques et passer par un chlorure d'acide. C'est cette dernière possibilité que nous avons retenue.

Le traitement de l'acide **203** avec du chlorure d'oxalyle en présence d'une quantité catalytique de DMF dans le dichlorométhane fournit quantitativement le chlorure d'acide qui n'est pas isolé. Ce dernier est traité après évaporation des solvants avec une solution étherée de

diazométhane par analogie à la procédure décrite par *T. Hudlicky* et *J.P. Sheth* [223]. Il faut prendre soin d'ajouter au minimum deux équivalents de diazométhane pour observer la formation de la diazocétone. Nous constatons lors de l'ajout du diazométhane un dégagement gazeux dans le milieu réactionnel. Il s'agit d'un dégagement d'azote et de HCl. En effet, lors de cette réaction, un équivalent de HCl est formé, ce qui nécessite l'utilisation de deux équivalents de diazométhane. Pour cela, nous avons pris soin, avant chaque réaction impliquant le diazométhane, de le doser avec de l'acide acétique glacial.

Un deuxième point important est l'élimination de l'excès du réactif diazoïque en fin de réaction. Cela s'effectue en ajoutant très prudemment une faible quantité d'acide acétique jusqu'à ce que l'on n'observe plus de dégagement d'azote. Le réactif diazométhane peut également être éliminé par évaporation sous la hotte, sous une forte agitation du mélange réactionnel, mais cette dernière méthode est, dans la mesure du possible, évitée. La α -diazocétone brute est directement purifiée par chromatographie flash et est obtenue pure sous forme d'une huile jaune intense avec un rendement après isolation de 80 %.

On notera que l'utilisation du diazométhane, qui pose quelques problèmes de sécurité et de toxicité, devrait être remplaçable par le triméthylsilyldiazométhane. En effet, *M.S. Dolenc* [224] a étudié cette nouvelle approche de synthèse de diazocétone en vue de l'appliquer dans les réactions de type Arndt-Eister. Une activation de l'acide par un anhydride mixte (éthylchloroformate) traité avec une solution de TMSCHN₂ permet la formation dans certains cas de la α -diazocétone dans des rendements acceptables (≈ 50 %).

- **Synthèse de l'acide carboxylique 205 par réaction de Arndt-Eistert [221;222]**

Pour effectuer le réarrangement de la α -diazocétone **204** en l'acide carboxylique homologué **205**, Schéma 103, on applique une méthode développée par *D. Seebach* [219]. La diazocétone **204** est décomposée dans le THF contenant 10 % d'eau en présence d'une quantité catalytique de trifluoroacétate d'argent, ajouté en solution homogène dans la triéthylamine. En effet, *Newmann* et *Beal* [225] ont reporté, dans une réaction de ce type, l'utilisation de ce sel d'argent dissout dans le benzène. Cependant le réarrangement de Wolff n'était observé que lorsque la triéthylamine était ajoutée. Pour cela, *Seebach* [219] a introduit cette variante qui n'était jusqu'à 1996 encore jamais reporté pour ce réarrangement.

Cette réaction se fait à l'abri total de la lumière et sous atmosphère d'argon. La diazocétone **204** est dissoute dans le mélange de solvant THF / 10% H₂O qui est refroidi à -25°C. A cette température, on ajoute rapidement la quantité catalytique de sel d'argent dissout dans la triéthylamine. Après l'addition du catalyseur, on laisse lentement la réaction remonter à température ambiante sur 3-4 h. La réaction est diluée avec de l'éther, extraite avec une

solution saturée en NaHCO_3 . Les phases aqueuses basiques sont ensuite prudemment ajustées à $\text{pH}=2$ à 0°C avec une solution d'acide chlorhydrique 6N et finalement extraites avec de l'éther. On obtient l'acide carboxylique homologué sous forme d'une huile légèrement jaune avec un rendement de 80 % de qualité analytique suffisante. Le rapport d'isomères 48 : 32 : 20 a été déterminé par l'intégration du signal ^1H -RMN et des spectres ^{13}C -RMN.

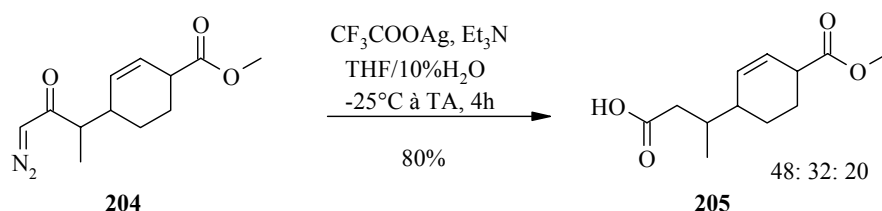


Schéma 103 : homologation de la diazocétone **204** en acide carboxylique **205**

- Mécanisme du réarrangement de Wolff [128;221;222;226]

Quand les α -diazocétones sont décomposées par voie thermique ou photochimique, elles se réarrangent habituellement en cétènes. Cette réaction est connue sous le nom de «réarrangement de Wolff». Si la réaction peut se dérouler de façon concertée, on évite un intermédiaire carbène. Les études mécanistiques ont eu pour but de déterminer si la migration était concertée avec la perte d'azote. La conclusion qui s'est dégagée est la suivante (la Figure 34):

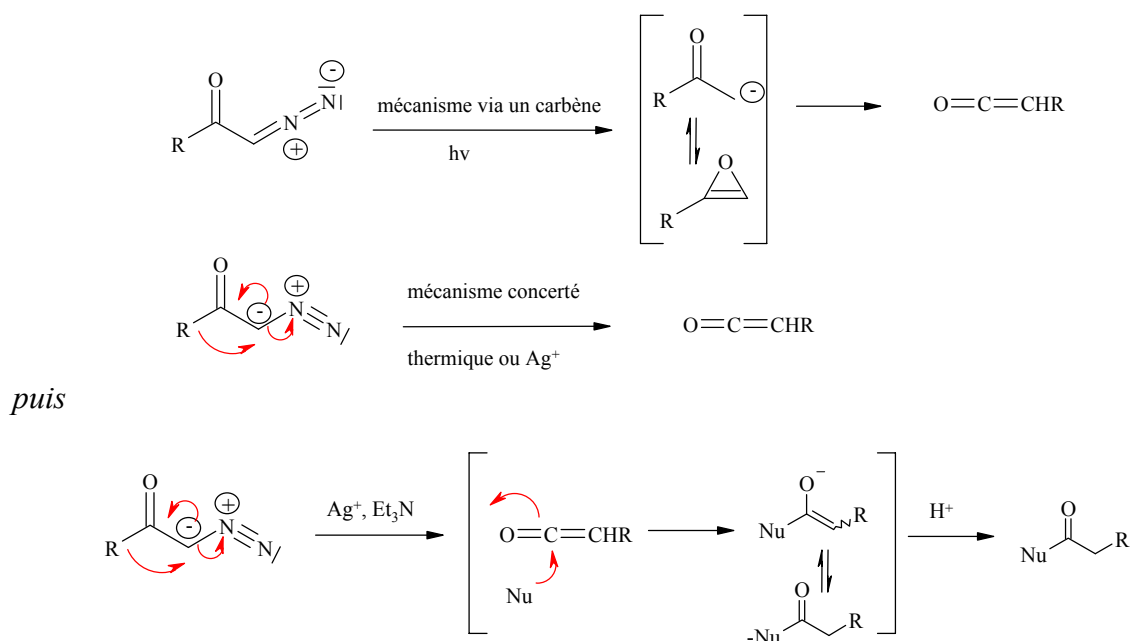


Figure 34 : mécanismes possibles de décomposition des α -diazocétones [226]

- dans les réactions photochimiques, il y a formation d'un carbène
- dans les réactions thermiques, la réaction peut être concertée et l'utilisation de sel d'argent favoriserait le réarrangement par rapport à la formation de carbène [223;226].

Le cétène formé subit une attaque nucléophile pour former soit le carboxylate (si le nucléophile est l'eau) soit un ester (si le nucléophile est un alcool) ou encore un amide (si le nucléophile est une amine).

9.2.2.3 Synthèse de la (±)-Juvabione (50) et de la (±)-Epijuvabione (51)

- **Conjugaison de la double liaison de l'acide carboxylique 205**

La conjugaison de la double liaison cyclique de l'acide carboxylique homologué **205** est effectuée, à température ambiante, par traitement avec 10 équivalents de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) dans le CH₂Cl₂, par analogie avec le travail publié par *Hanessian* [227]. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 24 h, puis dilué avec CH₂Cl₂ et lavé avec une solution aqueuse 1N en HCl. L'huile brute est purifiée par chromatographie flash et on obtient 87 % d'une huile incolore qui fige à 4°C d'un mélange de diastéréoisomères de 78: 22. Ce rapport isomérique s'explique par le fait que la conjugaison entraîne la destruction d'un centre stéréogénique.

Ainsi les deux produit **205a** (Diels-Alder *exo*/réarrangement de Ireland-Claisen par un état de transition bateau) et **205b** (Diels-Alder *endo*/réarrangement de Ireland-Claisen par un état de transition bateau) sont transformés dans le diastéréoisomère **206a** exclusivement (Schéma 104).

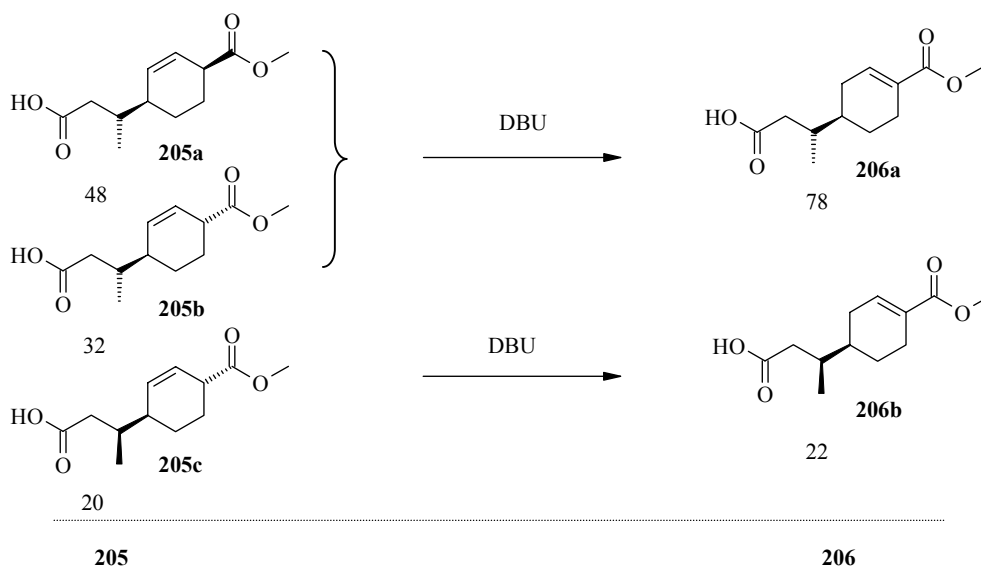


Schéma 104 : conjugaison du mélange de diastéréoisomères **205**

- **Introduction du reste isobutylique**

A ce stade de la synthèse, la dernière étape avant l'obtention des produits naturels (±)-Juvabione (**50**) et (±)-Epijuvabione (**51**) est la transformation de la fonction acide carboxylique en cétone isobutylique. En principe, le couplage des acides carboxyliques et leurs dérivés avec des réactifs de Grignard fait partie des transformations dites de routine en synthèse organique. Pour cela, plusieurs méthodes sont connues [228], toutefois, cette étape nous a posé quelques problèmes d'optimisations.

- La première idée était d'utiliser la chimie des organo-cadmiens. Ces réactifs sont connus pour effectuer des mono-additions sur des électrophiles tels que des chlorures d'acides et évitent, en principe, la formation de l'alcool tertiaire. Nous avons essayé de reproduire les conditions utilisées par *D.A. Evans* [229]: le bromure d'isobutyle magnésium en présence de CdCl_2 forme *in situ* le diisobutyle cadmien. Ce réactif est mis en présence du chlorure d'acide préalablement formé. La réaction est chauffée au reflux du benzène pendant plusieurs heures, Schéma 105. Malheureusement, cette méthodologie de synthèse des cétones, à partir des chlorures d'acides, s'est avérée, dans nos mains, inefficace vu les faibles rendements obtenus (<10 %). Ces faibles rendements sont la conséquence, soit d'une mauvaise formation de l'organo-cadmien, soit de la présence de la double liaison α,β -insaturée, sensible aux réactions additions de type Michael avec les organo-cadmiens.

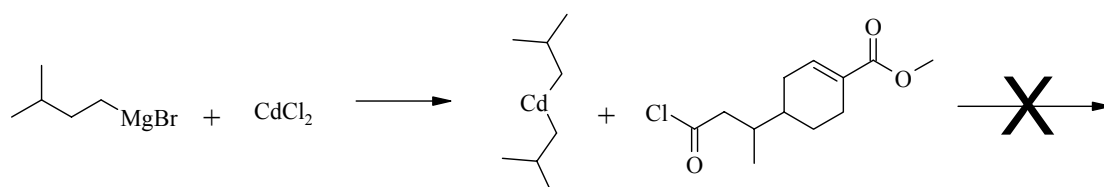


Schéma 105 : essai de synthèse de l'isobutyle cétone avec un dérivé cadmien

- Une autre approche intéressante est celle faite par *V. Fiandanese* et *G. Marchese* [230;231]. Ces derniers reportent, qu'en présence d'une quantité catalytique de *tris*-acétylacétonate de fer (III), les chlorures d'acides et les organomagnésiens, en quantité stœchiométrique forment des cétones à température ambiante, ou idéalement à 0°C , dans d'excellents rendements. En effet, la présence du catalyseur $\text{Fe}(\text{acac})_3$ permet d'éviter une double attaque du Grignard et évite ainsi la formation de l'alcool tertiaire correspondant.

Nous avons appliqué cette méthode pour effectuer notre dernière transformation. La synthèse du chlorure d'acide s'est faite par action du chlorure d'oxalyle dans le benzène en présence d'une quantité catalytique de DMF. Après évaporation des solvants et de l'excès de $(\text{COCl})_2$,

le chlorure d'acide est repris dans le THF, puis on refroidit la solution à 0°C, on ajoute les 3 % de catalyseur Fe(acac)₃. Le bromure d'isobutyle magnésium, commercial, est ajouté au goutte à goutte sur 15 minutes. On constate une forte exothermie de la réaction. Le mélange réactionnel passe lentement, en cours d'addition, d'une couleur rouge intense à jaune pour finir noire. Après 15 minutes supplémentaires, la réaction est stoppée par un ajout d'une solution aqueuse 1N en HCl et extraite avec de l'éther. L'huile brute est purifiée par chromatographie flash et on récupère 60 % d'un mélange 88: 12 (déterminé par GC) de (±)-Juvabione (**50**) et (±)-Epijuvabione (**51**) respectivement.

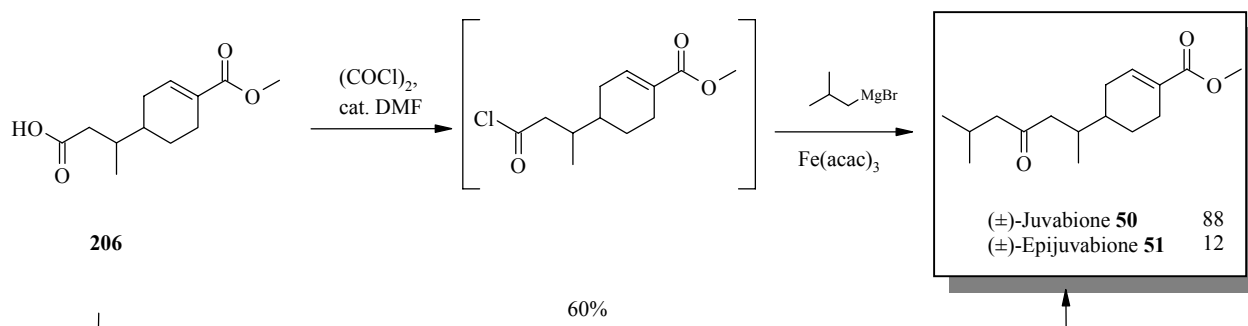


Schéma 106 : synthèse de la (±)-Juvabione **50** et de la (±)-Epijuvabione **51**

Remarques : Cette dernière étape s'est avérée être non reproductible. Le seul produit secondaire identifiable est l'ester isobutylique correspondant. Dans certains cas, la présence de cet ester était en fait majoritaire. Après diverses investigations, nous nous sommes aperçus que la qualité du réactif de Grignard commercial était en cause. Notre premier échantillon était en fait grandement contaminé par l'alcool isobutylique. Cependant, la présence de cet ester, même avec des échantillons frais et neufs, est toujours observée, certes en faible quantité mais est à l'origine de la non reproductibilité.

9.2.2.4 Conclusion

Nous avons appliqué notre nouveau processus tandem réaction de Diels-Alder/réarrangement de Ireland-Claisen à la synthèse totale de la (±)-Juvabione **50** et (±)-Epijuvabione **51**. Cette synthèse a nécessité sept étapes linéaires et offre un rendement global de 15 % à partir du crotonaldéhyde. Seules les synthèses de *Trost* [73] et *Negishi* [72] présentent un rendement global supérieur, ces derniers utilisent néanmoins des produits de départ élaborés. En outre, notre synthèse de ces deux phéromones est la synthèse la plus courte reportée avec celle de *Negishi*. Seules trois étapes sont nécessaires pour la construction du cyclohexène adéquat.

L'efficacité du processus tandem est illustrée par le fait que l'élaboration du produit naturel est réalisée seulement en quatre étapes supplémentaires.

A ce stade, il est maintenant nécessaire d'élaborer une synthèse stéréosélective de la (±)-Juvabione.

Pour cela, compte-tenu des observations faites, le produit tandem issu d'une réaction *endo* Diels-Alder présentait un réarrangement sélectif de Ireland-Claisen impliquant un état de transition bateau. Nous devons alors étudier et développer une réaction de Diels-Alder présentant une haute diastéréosélectivité *endo* avec le propanoate de 1,3-butadiène **89b**.

Une autre approche serait d'utiliser notre technique de séparation des différents diastéréoisomères par iodolactonisation. Cet intermédiaire devrait servir de point de départ à une synthèse stéréosélective de la (±)juvabione.

9.3 Synthèse diastéréosélective de la (±)-Juvabione (50) utilisant une iodolactone comme intermédiaire clé

Nous avons développé une nouvelle voie de synthèse de la Juvabione utilisant notre processus tandem [5]. Cependant, cette synthèse conduit à l'obtention d'un mélange des deux diastéréoisomères (±)-Juvabione **50** et (±)-Epijuvabione **51** dans un rapport de 88% et 12% respectivement.

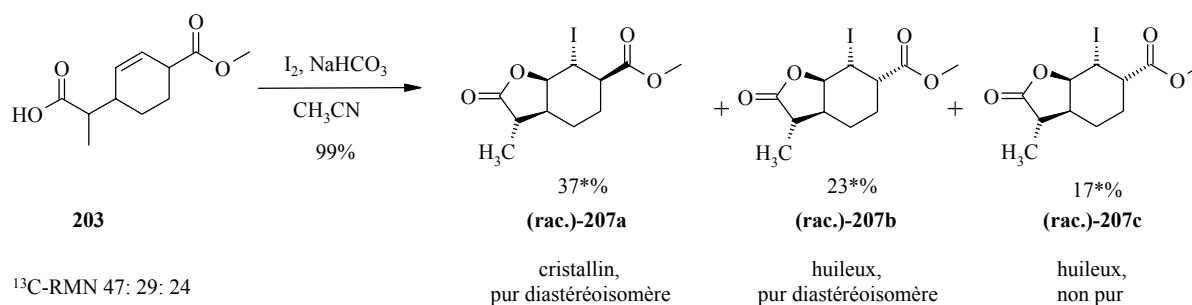
Notre étude du processus tandem nous a montré que le développement d'une réaction de Diels-Alders *endo*-sélective entre le cétène acétal **88b** et un dérivé acrylique permettrait l'obtention d'un processus tandem diastéréosélective. Cependant, le développement d'une telle réaction n'a pas été triviale. Pour cela, nous avons étudié, en parallèle, une autre voie de synthèse aboutissant au diastéréoisomère pur (±)-Juvabione.

9.3.1 Synthèse du diastéréoisomère pur (rac.)-203a

Nous avons décidé d'utiliser notre méthode de séparation par iodolactonisation des acides comme point de départ pour une synthèse de la Juvabione sous forme racémique pure.

Nous avons, dans un premier temps, effectué les trois premiers pas de synthèse conduisant à la formation du mélange 47: 29: 24 d'isomères d'acide carboxylique **203**. Le traitement de ce mélange d'isomères **203** avec une solution de dihydrogénocarbonate de sodium dans l'acétonitrile en présence de diiode conduit au mélange de iodolactones avec un rendement quantitatif. A ce stade, nous avons optimisé la séparation des trois diastéréoisomères

iodolactones. En effet, afin de pouvoir isoler au minimum les deux isomères majoritaires, nous avons décidé d'effectuer une purification par chromatographie flash. Cette opération n'a pas été aussi simple que prévue. Il a fallu faire face au problème de solubilité des iodolactones dans le système d'élution hexane/acétate d'éthyle. Pour cela, afin d'obtenir une résolution maximale, nous avons évité d'absorber le produit sur silice et avons dissout le mélange d'isomères dans un minimum de chloroforme afin de ne pas trop modifier la polarité lors de l'élution. Alors que les R_f des trois isomères dans le système hexane/acétate d'éthyle 82/18 sont quasiment les mêmes et valent environ 0.2, il faut utiliser une grande quantité de silice (environ 300 fois la masse produit brut). Finalement nous avons réussi à isoler les deux isomères majoritaires analytiquement purs. L'isomère majoritaire (rac.)-**207a** est cristallin tandis que le produit issu d'une réaction tandem *exo* Diels-Alder impliquant un état de transition bateau (rac.)-**207a** est huileux. Ces deux produits ont été caractérisés par spectrométrie RMN.



* pourcentage de produit isolé

Schéma 107 : résultat de la purification par chromatographie flash du mélange d'isomères de iodolactones **207**

Ainsi, la technique de iodolactonisation du mélange d'isomères d'acide carboxylique **203** permet d'isoler les deux diastéréoisomères majoritaires (rac.)-**207a** et (rac.)-**207b**. Il s'agit maintenant de développer une méthode permettant la réouverture des iodolactones afin d'obtenir les acides carboxyliques (rac.)-**203a** et (rac.)-**203b** sous forme de diastéréoisomères purs.

En se référant à la littérature, plusieurs techniques permettant l'ouverture d'une iodolactone sont décrites [197;232;233]. On relèvera la méthode utilisée par *Plenat* [233] qui effectue une ouverture d'une iodolactone par action du zinc métallique en utilisant la pyridine comme solvant. Une méthode analogue est celle mise en œuvre par *Moriarty* [234] qui, lui, utilise également le zinc métallique mais dans l'acide acétique glacial comme solvant. Ainsi nous avons deux méthodes permettant l'ouverture des cycles iodolactones soit en milieu basique, soit en milieu acide. Dans notre cas, la présence du proton en C(1) allylique et en *alpha* de la fonction cétone, une fois la iodolactone ouverte, nous suggère qu'il serait risqué d'utiliser des

conditions de pH basique. Certes, la pyridine ($pK_a = 5.29$) est une base faible et ne doit pas être capable de déprotoner ce proton, néanmoins, pour des raisons de commodité dans le laboratoire et de solubilité, nous avons décidé d'appliquer la méthode utilisant le zinc activé dans des conditions acides.

La iodolactone (rac.)-**207a** diastéréomériquement pure (ou respectivement (rac.)-**207b**) est dissoute dans l'acide acétique glacial. A la solution limpide, on ajoute du zinc métallique qui a préalablement été activé avec de l'acide chlorhydrique (Schéma 108). Après quelques heures de réaction à température ambiante, on observe la formation d'un précipité blanc de ZnI_2 . La réaction est versée sur de l'éther, lavée avec une solution aqueuse 1N en HCl et les solvants sont évaporés. L'acide acétique est coévaporé avec du toluène. On obtient l'acide carboxylique **203a** avec une excès diastéréomérique supérieure à 98 %.

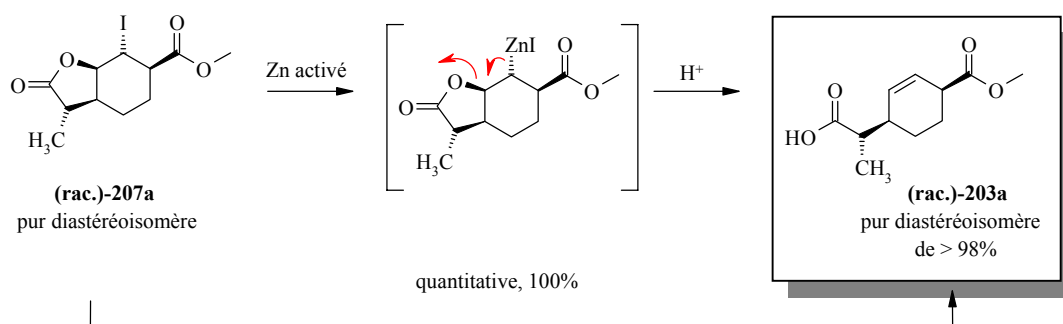


Schéma 108 : ouverture diastéréosélective de la iodolactone (rac.)-**207a**

Cette technique a également été appliquée à la iodolactone (rac.)-**207b**. Elle nous a permis d'obtenir également de façon quantitative l'acide carboxylique (rac.)-**203b** avec un excès diastéréomérique de 91 %.

9.3.2 Synthèse du diastéréoisomère (rac.)-**205a**

Nous avons maintenant l'acide carboxylique sous forme de racémat. Pour la synthèse de l'acide carboxylique (rac.)-**205a** homologué, nous effectuons la même réaction de Arndt-Eistert avec (rac.)-**203a** que celle décrite au paragraphe 9.2.2.2. Par cette méthode, nous obtenons la α -diazocétone (rac.)-**204a** avec une pureté diastéréomérique supérieure à 99 % avec un rendement de 97 % et l'acide carboxylique homologué (rac.)-**205a** avec un excès diastéréomérique supérieure à 99 % dans un rendement de 81 %, soit un rendement global d'homologation de 78 % (Schéma 109).

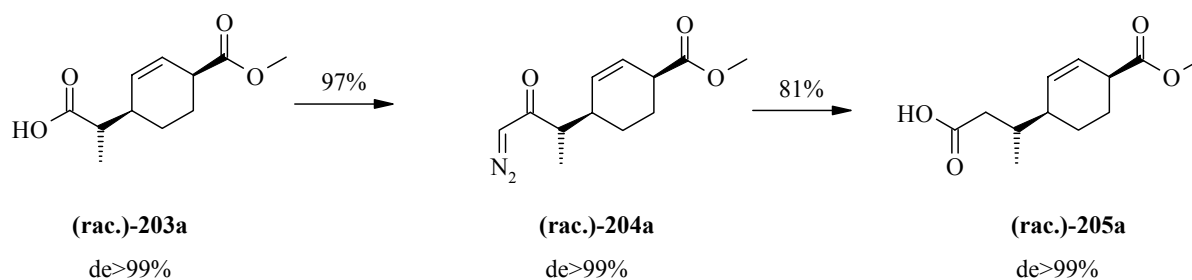
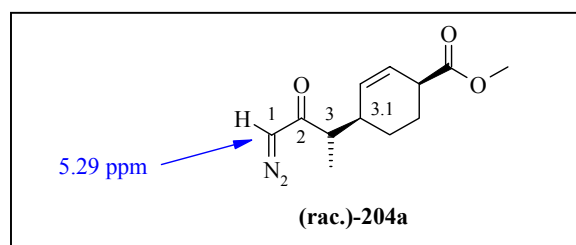


Schéma 109 : homologation de (rac.)-203a avec une réaction de Arndt-Eistert

- Etude $^1\text{H-RMN}$ du proton vicinal de la fonction diazo la α -diazocétone (rac.)-204a

Lorsque nous avons isolé et caractérisé la α -diazocétone (rac.)-204a, nous avons constaté que le pic du proton porté en C(1) à 5.29 ppm en $^1\text{H-RMN}$, vicinal de la fonction diazoïque, était assez fortement élargi. Cependant, la présence d'élargissement de signaux n'est généralement pas reportée pour des structures analogues, suggérant que le phénomène est atypique ou qu'il n'a pas été pris en compte. *Leeper et al.* ont décrit, pour le 5-diazolévunilate d'éthyle, un élargissement des signaux du proton vicinal au diazo et de tous les carbones sauf ceux de la fonction ester. De même, *Padwa et al.* [235] ont rapporté que des dérivés amides du 5-diazolévunilate présentaient également des élargissements de signaux.



Dans notre groupe, *F. Stauffer* [236] qui a synthétisé le 5-diazolévunilate de méthyle **208** a constaté un élargissement du proton vicinal au diazo. Il a postulé une forme cyclique de 5-diazolévunilate de méthyle en se basant sur une étude du signal de ce proton effectuée par $^1\text{H-RMN}$ dans le chloroforme deutéré à différentes températures. En effet, à une température de -55°C , il constate deux formes distinctes dans un rapport 1:8, tandis qu'à $+55^\circ\text{C}$, on n'observe qu'un seul signal. Il a été supposé que le 5-diazolévunilate de méthyle pouvait être sous deux formes, une ouverte et une fermée (Figure 35).

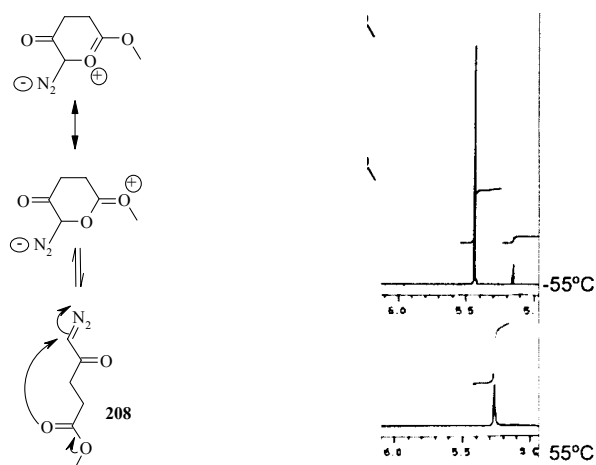


Figure 35 : déplacement chimique du proton vicinal à la fonction diazo du 5-diazolévunilate de méthyle **208** en fonction de la température [236]

Cette même étude a été effectuée sur le diastéréoisomère pur (rac.)-**204a** (Figure 36). On constate également à -55°C la présence de deux signaux dans un rapport de 25: 1. Cette faible contribution peut s'expliquer par la difficulté de former un cycle à neuf chaînons (Figure 37) par rapport à un cycle à six comme c'est le cas pour le 5-diazolévunilate de méthyle.

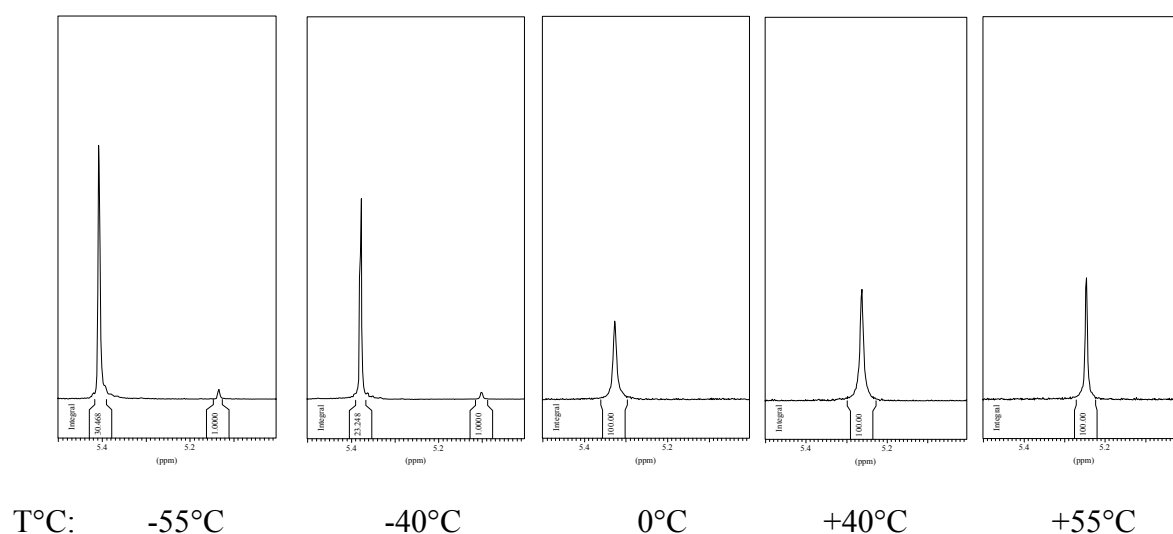


Figure 36 : déplacements chimiques du proton vicinal à la fonction diazo de (rac.)-**204a**

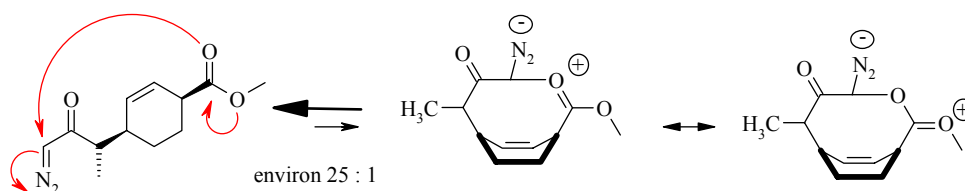


Figure 37 : hypothèse d'une forme cyclique et ouverte de la diazocétone (rac.)-**204a**

Nous n'avons pas connaissance de rapport dans la littérature concernant un tel équilibre entre une forme ouverte et cyclique. Il serait intéressant de faire des investigations plus poussées afin de vérifier notre hypothèse. Il serait utile de pouvoir cristalliser une telle forme à basse température, notamment pour un cycle à six chaînons en utilisant un groupement carbonyle plus riche en électrons. De plus, la forme cyclique, si elle était confirmée, ne serait pas sans conséquence de la réactivité des α -diazocétones à basse température.

Remarque : nous avons effectué une étude préliminaire des déplacements chimiques à basse température du proton vicinal à la fonction diazo du diastéréoisomère (rac.)-**204b** et nous avons également constaté la présence de deux signaux, mais de façon moins nette que pour (rac.)-**204a**. Cela est surprenant car pour ce diastéréoisomère (rac.)-**204b**, une forme cyclique n'est pas envisageable. Cet effet serait, dans ce cas, dû à une interaction intermoléculaire et devrait alors dépendre de la concentration de la substance dans le chloroforme deutéré.

9.3.3 Synthèse de la (±)-Juvabione (50)

La conjugaison de la double liaison du cyclohexène a été effectuée dans ce cas, non pas en utilisant un large excès de base DBU, mais en utilisant 2,2 équivalents de méthylate de potassium. En effet, nous avons constaté qu'un large excès de DBU conjugué avec un temps de réaction trop long (>24h) entraînait la formation de produits de dégradation. Pour cela, nous avons choisi l'utilisation d'une base plus forte et moins encombrée permettant une déprotonation efficace plus rapide et plus propre en C(1). L'utilisation de deux équivalents s'explique de la façon suivante : le premier équivalent de base déprotonne de la fonction acide carboxylique, ce qui a pour conséquence de diminuer l'acidité du proton en alpha de cette fonction, et le deuxième équivalent déprotonne le proton en C(1) désiré.

Ainsi, on dissout l'acide carboxylique (rac.)-**205a** dans le méthanol anhydre et on ajoute 2.2 équivalents de méthanolate de potassium. Après trois heures de réaction à température ambiante, la réaction est stoppée par un ajout d'une solution aqueuse 1N en HCl et extraite avec de l'éther. On récupère quantitativement l'acide (rac.)-**206a** conjugué avec une excellente pureté analytique présentant un excès diastéréomérique supérieur à 99%.

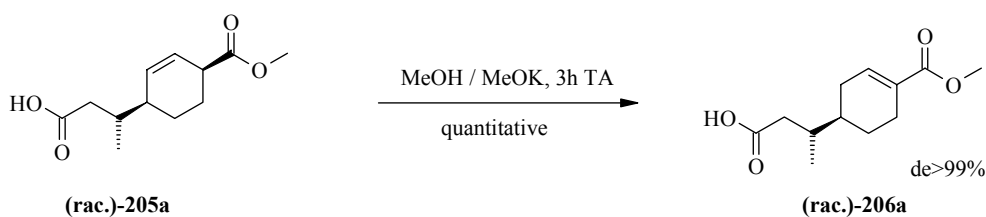


Schéma 110: conjugaison de la double liaison cyclique de (rac.)-205

Pour effectuer la dernière étape, comme nous avons constaté un manque de reproductibilité de la transformation de la fonction acide carboxylique en cétone isobutylique par action du bromure d'isobutyle magnésium en présence de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ sur de chlorure d'acide formé in-situ, nous avons envisagé la synthèse d'un amide de Weinreb [237] comme électrophile à la place du chlorure d'acide plus sensible à la présence d'alcool isobutylique. En effet, les amides de Weinreb permettent la formation de cétone, à partir de réactif de Grignard, en évitant une double attaque du nucléophile par la formation d'un chélate avec l'atome métallique (Schéma 111).

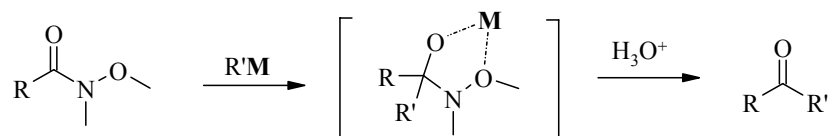
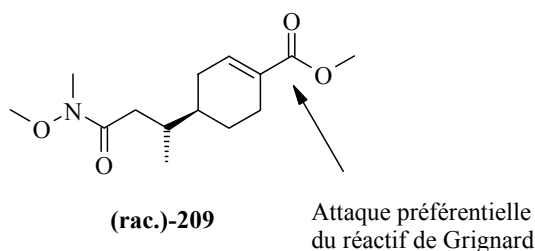


Schéma 111 : réactivité des amides de Weinreb avec les réactifs organométalliques

Nous avons synthétisé quantitativement le dérivé amide de Weinreb (rac.)-**209** de notre acide carboxylique (rac.)-**206a** en appliquant la procédure décrite par *S.M. Weinreb* [237].

Il est connu dans la littérature [237] que lorsque les deux fonctions, amide de Weinreb et ester méthylique, non encombré, sont présents, les deux fonctions sont attaquées par l'organo-magnésien. Nous avons raisonné que le cyclohexène permettrait par gêne stérique de favoriser la position amide de Weinreb pour l'attaque nucléophile. En outre, cette sélectivité est possible lorsque la fonction amide de Weinreb et en présence d'un ester *tert*-butylique [238]. La transformation de cet intermédiaire par action d'un équivalent de bromure ou de chlorure d'isobutyle magnésium n'a malheureusement pas permis d'obtenir la (±)-Juvabione **50**. En effet, l'analyse de la réaction par CCM montre qu'il y a formation de plusieurs produit dont une tâche majoritaire non UV active. L'étude des spectres RMN du produit brut montre que la fonction ester méthylique a disparu, que les signaux caractéristiques de la fonction 'amide de Weinreb' sont présents, que le reste isobutylique est également présent et que le proton à environ 7 ppm de la fonction α,β -insaturé a disparu pour laisser place à un signal à 5.6-5.7 ppm correspondant un une oléfine non conjuguée. Cela nous amène à la conclusion que dans notre cas, la fonction ester méthylique est préférentiellement attaquée par le réactif de Grignard rendant cette alternative non adapter à notre système.



Finalement, la transformation est effectuée en appliquant la procédure décrite dans le paragraphe 9.2.2.3, utilisant le $\text{Fe}(\text{acac})_3$, mais cette fois ci en utilisant à la place du bromure, le chlorure d'isobutyle magnésium commerciale. Ce dernier ayant montré une meilleur reproductibilité et a permis d'obtenir le pur diastéréoisomère (±)-Juvabione.

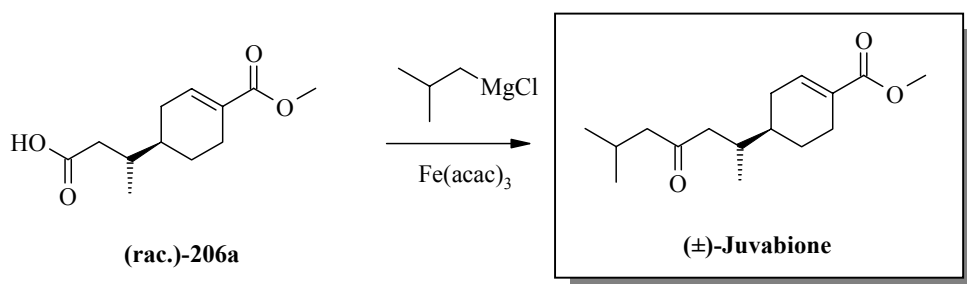


Schéma 112: synthèse de la (±)-Juvabione

9.4 Conclusion

Nous avons finalement appliqué notre nouveau processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement de Ireland-Claisen à la synthèse totale de la (±)-Juvabione **50**. La synthèse non diastéréosélective nécessite sept étapes linéaires et offre un rendement global de 15 % à partir du crotonaldéhyde. En utilisant une iodolactonisation de l'acide carboxylique, résultant du processus tandem, nous avons réussi à caractériser et séparer les différents diastéréoisomères. Une réouverture de cette même iodolactone permet l'isolation du diastéréoisomère pur contenant les deux centres stéréogéniques dans une configuration relative correspondant à celle de la (±)-Juvabione **50**. L'application de la synthèse, développée initialement, nous a permis de réaliser rapidement cette synthèse diastéréosélective qui ne nécessite que neuf étapes et conduit à un rendement global de 14 % (en considérant l'utilisation de l'isomère secondaire issu de la réaction *exo* Diels-Alder conduisant au même diastéréoisomère par destruction du troisième centre chiral).

10 Etude d'un processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement de Ireland-Claisen asymétrique: vers une synthèse énantiosélective de la (+)-Juvabione

10.1 Introduction

Depuis la découverte de la chiralité au 19^{ème} siècle, les chimistes se sont efforcés de mettre au point des méthodes permettant l'accès aux molécules énantiomériquement enrichies. Cette finalité est d'autant plus justifiée que les molécules naturelles sont, pour la plupart, énantiomériquement pures. Leur activité physiologique ou pharmacologique dépend essentiellement de leur reconnaissance par des récepteurs spécifiques, eux-mêmes chiraux, reconnaissance qui dépend de leur configuration absolue. Ainsi, les peptides naturels appartiennent tous à la série *L*.

Le drame déclenché, dans les années 60, par l'administration de Thalidomide **210** racémique (Figure 38) aux femmes enceintes est un exemple probant de l'activité pharmacologique liée à la chiralité. En effet, si l'énantiomère **210b** (*R*) possède bien des propriétés analgésiques intéressantes, seul l'énantiomère **210a** (*S*) provoque les morts fœtales et les malformations congénitales qui conduit aux graves problèmes que l'on sait.

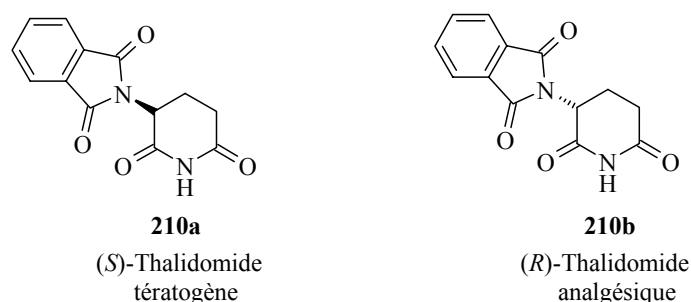


Figure 38 : structure des deux énantiomères du Thalidomide

Depuis cette période, les exigences de mise sur le marché de nouveaux médicaments de synthèse sont devenues beaucoup plus strictes : l'activité de chacun des énantiomères d'une nouvelle molécule chirale doit être soigneusement évaluée et la commercialisation éventuelle d'un racémate n'est autorisée que s'il présente une activité analogue à celle de la molécule énantiomériquement pure, sans effet secondaire [239].

Un autre exemple que l'on peut citer est l'aspartame **211** (Figure 39), dont le pouvoir sucrant élevé justifie sa large utilisation, a la configuration **211a** (*S, S*) alors que son isomère **211b** (*S, R*) est amer.

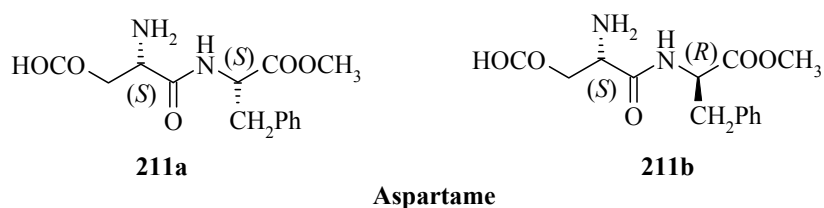


Figure 39 : structure des deux diastéréoisomères de l'Aspartame **210**

Ainsi, pour obtenir un composé sous une forme énantiomériquement pure, il faut élaborer une synthèse énantiosélective. Quatre démarches générales [240] sont couramment utilisées pour synthétiser un matériau énantiomériquement pur.

- L'une d'elle repose sur l'introduction d'une *résolution* dans le projet de synthèse. Cette approche implique l'utilisation de matériaux de départ racémiques ou achiraux. Lors de la synthèse on effectuera une résolution du mélange d'isomères. Cette étape de résolution doit répondre à deux critères : elle ne doit pas perturber la configuration au niveau des centres stéréogéniques, et tous les nouveaux centres de stéréochimie doivent être introduits avec la configuration correcte par rapport aux centres existants.

- Une deuxième approche consiste à utiliser un *matériau de départ énantiomériquement pur* (pool chiral). Il existe un certain nombre de produits naturels, ou substances dérivées, qui sont disponibles sous une forme énantiomériquement pure [241]. Là encore, une synthèse complètement stéréosélective doit permettre de contrôler la configuration relative et absolue de tous les centres stéréochimiques. Si ce n'est pas le cas, les stéréoisomères doivent être séparables.

- Une troisième méthode implique l'utilisation d'un *auxiliaire chiral*. Ce dernier, énantiomériquement pur, peut contrôler la configuration relative du ou des centres de chiralité nouvellement créés lors d'une transformation. Une fois que l'auxiliaire a rempli sa tâche, on peut l'enlever de la molécule. Cette méthode est largement appliquée depuis la mise sur le marché d'auxiliaires chiraux performants et facilement clivables de la molécule cible [239].

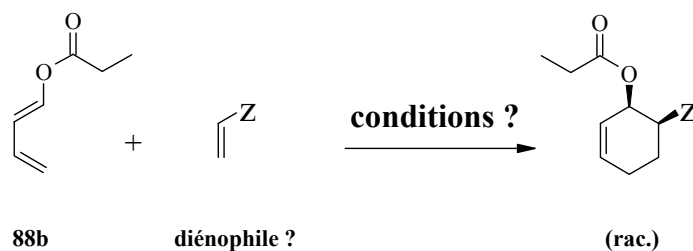
- La dernière approche de la synthèse énantiosélective, et la plus élégante, consiste à utiliser un *catalyseur chiral* dans une réaction qui crée au moins un centre chiral (on notera que la notion de catalyseur chiral dans ce cas comprend également les enzymes). Si le catalyseur fonctionne avec une efficacité complète, on obtient un matériau énantiomériquement pur. Cette dernière méthode a connu un réel essor ces dernières années et les pères (*B. Sharpless, R. Noyori, W. Knowles*) de ces méthodes ont d'ailleurs été récompensés en 2001 par le prix Nobel de Chimie.

En pratique, chacune de ces quatre approches peut être la meilleure pour une synthèse donnée. Cependant, si on les juge d'après leur efficacité absolue dans l'utilisation de matériau chiral, l'ordre est : résolution < source naturelle < auxiliaire chiral < catalyseur chiral. Un auxiliaire chiral peut en principe être réutilisé mais il est utilisé en quantité stoechiométrique tandis qu'un catalyseur peut, théoriquement, produire une quantité illimitée d'un matériau énantiomériquement pur.

10.2 Etude d'une réaction de Diels-Alder asymétrique

Comme nous l'avons constaté durant notre étude de la réaction tandem réaction de Diels-Alder/réarrangement de Ireland-Claisen, l'adduit intermédiaire *endo*-Diels-Alder présente un réarrangement de Ireland-Claisen stéréosélectif via un état de transition bateau. Ainsi, pour développer un processus tandem diastéréosélectif, le développement d'une réaction de Diels-Alder *endo*-sélective avec un ester de butadiényle est nécessaire. Une fois la réaction tandem est diastéréosélectif, on peut tester les méthodes connues pour rendre le processus énantiosélectif. En effet, ces mêmes conditions appliquées avec le silyl cétène acétal correspondant devrait conduire à un processus diastéréosélectif. La comparaison des cinétiques de réaction de ces deux composés dans la réaction de Diels-Alder a d'ailleurs montré une différence de réactivité faible (voir chapitre 5).

Comme notre but est d'appliquer cette méthodologie à la synthèse asymétrique de la (+)-juvabione, nous avons décidé de développer une réaction *endo*-Diels-Alder avec le (*E*)-buta-1,3-diène-1-yl-propionate (**88b**).



10.2.1 Etude d'une réaction de Diels-Alder *endo* sélective

La sélectivité de l'approche *endo* lors d'une réaction de Diels-Alder avec un diène riche en électrons et un diénophile pauvre en électrons avait notamment été interprétée par *Woodward et Hoffmann* par des interactions secondaires entre le diène et diénophile. Des résultats plus récents des calculs de *Houk* et de *Sustmann* [242;243] nous indiquent que ces interactions secondaires sont négligeables devant les interactions coulombiennes et dipolaires qui interviennent concurremment aux interactions frontalières. Les interactions *pi* donneur - *pi* accepteur entre les substituants du diène et du diénophile ne semblent pas non plus suffisamment importantes [244]. Par contre, *Thorton* et al. ont souligné la possibilité de contrôle facial de la réaction par liaison hydrogène intramoléculaire [245].

Ainsi, il paraît difficile de prévoir la sélectivité de la réaction de Diels-Alder et c'est pour cela que nous avons décidé de faire une étude empirique en utilisant différents diénophiles connus pour avoir une bonne sélectivité *endo* pour la réaction de Diels-Alder.

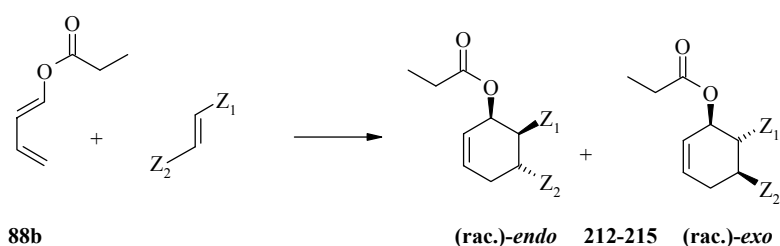
En outre, comme le réarrangement de Ireland-Claisen nécessite une température d'environ 40°C, nous avons décidé de ne pas travailler avec des acides de Lewis classiques, bien connus pour augmenter la sélectivité *endo* à basse température [175;176], mais plutôt de trouver des conditions thermiques.

De plus, pour des raisons d'applicabilité à la synthèse de la (+)-Juvabione **50**, nous avons choisi d'utiliser des dérivés acryliques.

Stoodley *et Yuen* [246] reportent que les dérivés nitro-acrylates présentent une forte sélectivité *endo* avec des diénophiles acycliques, notamment avec (*E*)-buta-1,3-diène-1-yl-acétate (**88a**). Ce résultat extrêmement encourageant doit cependant être nuancé par la difficulté de synthèse [247] due à l'instabilité des nitroacrylates.

Les acrylonitriles [248;249] ainsi que l'acroléine **216** [250;251] présentent également, dans certains cas, des sélectivités *endo* sous conditions thermiques intéressantes.

Nous avons effectué la réaction de Diels-Alder avec les différents diénophiles et les résultats sont résumés au Tableau 10.



substances	Z1	Z2	endo/exo	Rendements (%)
212	NO ₂	Ph	6: 1	94
213	CN	H	5: 1	38*
214	CHO	H	12.5: 1	100
215 [108]	COOMe	H	1.9:1	61

*polymérisation du diénophile

Tableau 10 : étude d'une réaction *endo*-Diels-Alder sous conditions thermiques

Le diène (10 mmol) est dissout dans 5 ml de toluène sec dans un tube scellé. A cette solution, 30 à 50 mmol du diénophile sont ajoutés ainsi que quelques cristaux d'hydroquinone. Le tube est fermé et on chauffe le mélange à 70 ou 100°C pendant la nuit.

Le toluène et les réactifs volatils sont évaporés à la trompe à eau munie d'un piège à N_{2liq}. Le résidu est repris avec CH₂Cl₂, la phase organique lavée avec une solution saturée en NH₄Cl et avec de

l'eau, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le produit brut obtenu est analysé par GC puis purifié par chromatographie flash.

Les résultats du Tableau 10 montrent que tous les acrylates utilisés présentent une sélectivité *endo*. Cependant, seule l'acroléine **216** montre une forte sélectivité *endo* (>12: 1) sous nos conditions thermiques. En outre, dans une perspective d'application à la synthèse diastéréosélective de la (\pm)-Juvabione **50**, la fonction aldéhyde devrait être aisément convertie en fonction ester méthylique.

Nous avons donc sélectionné l'acroléine **216** comme diénophile pour nos investigations pour le développement d'une version diastéréosélective du processus tandem.

10.2.2 Etude du processus tandem diastéréosélectif avec l'acroléine

10.2.2.1 Etude du processus tandem avec l'acroléine **216**

Au regard de l'étude faite sur la réaction de Diels-Alder *endo*-sélective avec l'acroléine **216**, nous avons appliqué les mêmes conditions réactionnelles (70°C) avec le cétène acétal **89b** correspondant. Malheureusement, tous les essais effectués dans ce cadre ont échoué. Le suivi par plaques CCM montre une réaction complexe avec la présence de nombreux produits formés. Une baisse de la température à 50°C n'a pas permis d'améliorer la réaction. En outre, la ^1H -RMN du produit brut ne montre qu'un signal très faible du proton de la fonction aldéhyde et pas de signaux caractéristiques des protons oléfiniques ni du doublet du méthyle exocyclique qui caractérise de la présence d'un produit tandem. La présence de large bande dans les champs bas nous laisse penser qu'il y a eu polymérisation ou polycondensation des produits. En effet, les silyls cétènes acétals peuvent effectuer des réactions de couplage soit aldolique [252] soit d'addition type addition 1,2 ou 1,4 (Schéma 113). Si ces réactions secondaires n'ont pas été observées dans les réactions impliquant le diéthylfumarate ou de l'acrylate de méthyle, nous pouvons en conclure que l'électrophilie de l'acroléine est trop grande pour permettre à l'énol d'avoir une stabilité thermique suffisante pour effectuer préférentiellement la réaction de Diels-Alder devant ces couplages nucléophile-électrophile. Ainsi l'avantage apporté par l'acroléine **216** en termes de sélectivité pour la réaction de Diels-Alder se traduit par un désavantage pour son application dans le processus tandem.

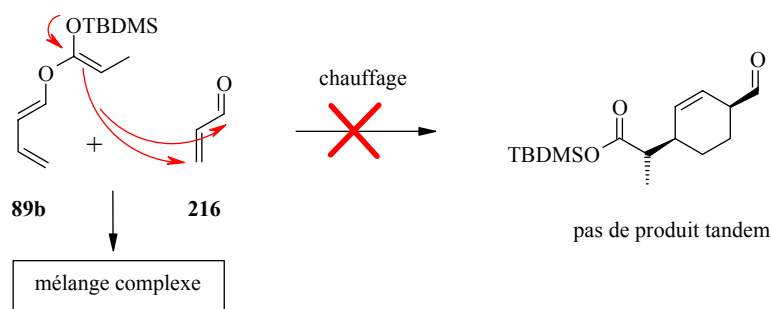


Schéma 113 : essai d'une réaction tandem avec l'acroléine **216** comme diénophile

Si notre analyse est exacte, une désactivation du cétène acétal pourrait favoriser la réaction de Diels-Alder par rapport à une attaque nucléophile du silyl énoil. Pour cela, la solution synthétique la plus simple fut de remplacer le groupe -TBDMS par un groupe TIPS, réputé plus stable, mais malheureusement, cela n'a rien apporté quant à la réactivité du cétène acétal.

Une solution pourrait venir de la chimie développée par *S. Denmark* [253]. Ce dernier synthétise des trichlorosilyls énoles de type **218** à partir des esters ou cétones correspondants (Figure 40). L'introduction des trois atomes de chlore sur le silane permettrait de diminuer la densité électronique sur l'atome C(2) et ainsi diminuer la nucléophilie de la fonction cétène acétal. De ce fait, les réactions de couplage et d'addition devraient diminuer au profit de la réaction de Diels-Alder. Le problème de cette méthode est le contrôle de la configuration du cétène acétal mais surtout la très haute sensibilité à l'hydrolyse de ce dernier rend son isolation difficile : un traitement final aqueux étant exclu car toute trace d'eau hydrolyserait le trichlorosilyl cétène acétal formé.

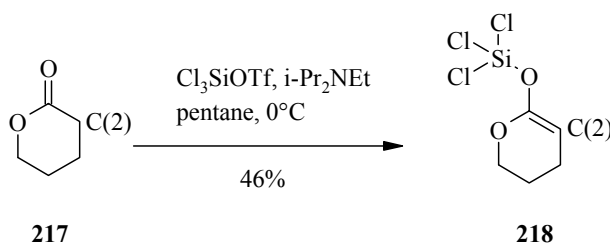


Figure 40 : synthèse des trichlorosilyls énoles selon *S. Denmark* [253]

Une autre possibilité serait de désactiver le cétène acétal en le substituant par des groupes fonctionnels électro-attracteurs tels que -CN, -NO₂, -Ph, -PhNO₂, COOR, mais cela engendre des problèmes synthétiques et nécessiterait une étude approfondie. Nous n'avons pas entrepris cette étude car cette approche n'était pas directement applicable à la synthèse de notre produit naturel cible.

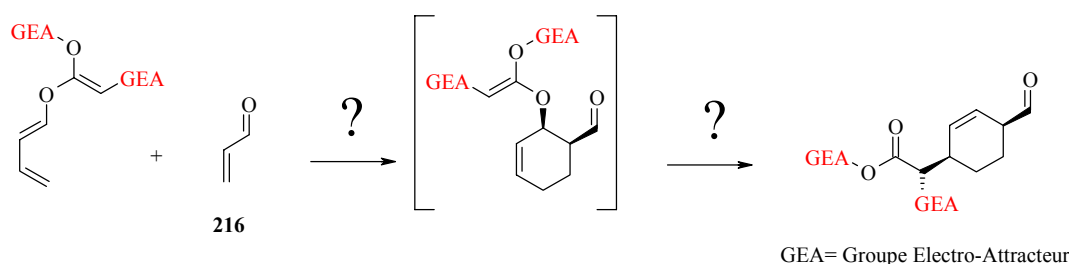


Schéma 114 : facteurs pouvant favoriser la réaction tandem avec l'acroléine **216**

10.2.2.2 Etude d'un processus diastéréosélectif en deux étapes : réaction de Diels-Alder suivie d'une énoilisation-réarrangement

Comme nous n'avons pas réussi à utiliser le potentiel de l'acroléine **216** en terme de sélectivité *endo* de la réaction de Diels-Alder pour élaborer un processus tandem diastéréosélectif, nous avons

décidé de décomposer le processus tandem en deux étapes : réaction *endo*-sélective de Diels-Alder suivie d'une énoylation-réarrangement de Ireland-Claisen. Ce processus, s'il a lieu, devrait permettre d'obtenir le même squelette cyclohexène substitué qu'avec le processus tandem réel.

Pour cela, nous nous sommes inspirés des travaux effectués par *J.M. Takacs et al.* [210]. Ils proposent une réaction *endo*-sélective de Diels-Alder avec le crotonaldéhyde **219** à basse température en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Ils synthétisent ensuite le dérivé acétate (rac.)-**221**, qui, après énoylation sélective, effectue un réarrangement de Ireland-Claisen pour donner le dérivé (rac.)-**222** avec un excès diastéoisomérique supérieur à 90 %.

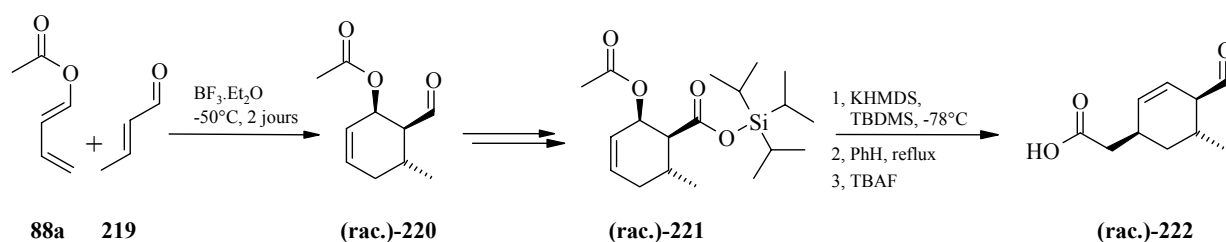


Schéma 115 : combinaison d'une réaction *endo*-Diels-Alder avec un réarrangement de Ireland-Claisen selon Takacs [210]

Nous avons appliqué le même schéma de synthèse pour l'obtention du cyclohexène (rac.)-**224**. Pour cela, après avoir effectué notre réaction de Diels-Alder *endo*-sélective avec l'acroléine, nous avons oxydé la fonction aldéhyde en fonction acide carboxylique (rac.)-**223** en utilisant une réaction d'oxydation de Jones (CrO_3 , H_2SO_4). Puis cette fonction acide carboxylique est protégée en ester triisopropylsilyl (rac.)-**224** (Schéma 116). Le rendement global de ces trois transformations est de 80 % au départ de l'ester de butadiényle **88b**.

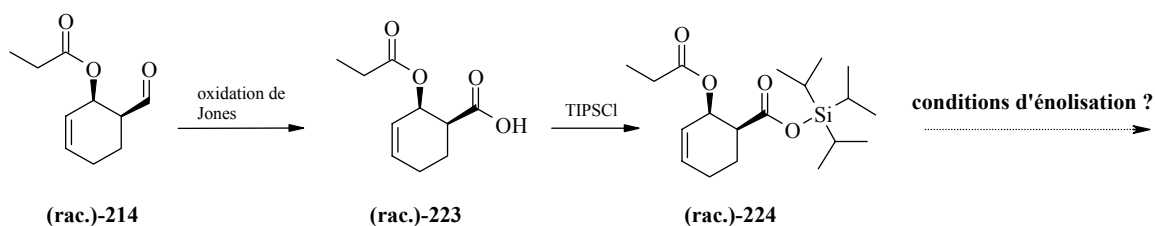


Schéma 116 : application de la stratégie de Takacs pour la synthèse de (rac.)-**224**

A partir de ce composé (rac.)-**224**, nous devons effectuer, à la différence de *Takacs*, une énoylation de la fonction ester propionique à la fois régio et stéréosélective (*Z*). Pour la régiosélectivité, *Takacs* a utilisé une base fortement encombrée KHMDS dans un système moyennement polaire (THF). Ces conditions lui ont permis de déprotonner sélectivement le proton acétyle par rapport au proton en *alpha* de la fonction ester de triisopropylsilyl (Schéma 115). Dans notre cas, cette procédure d'énoylation ne peut pas être appliquée car si l'encombrement stérique peut nous procurer la bonne régiosélectivité, la stéréosélectivité (*Z*) de l'énoylation nécessaire ne peut être obtenue qu'en

utilisant un système de type LHMDS/HMPA ou LHMDS/DMPU [162;191]. Ainsi, le risque encouru lorsque l'on utilise des systèmes de solvants plus polaires est que l'on augmente la réactivité de la base et de ce fait on risque de diminuer la régiosélectivité de la déprotonation.

Pour effectuer cette énolisation sur le dérivé (rac.)-**224**, nous avons utilisé le système LHMDS/DMPU à basse température (-78°C). L'énolate est piégé avec du chlorure de triisopropylsilyl pour des raisons de stabilité de l'ester silylé formé en cas de réarrangement de Ireland-Claisen, facilitant l'isolation et limitant la dégradation du produit. Après deux heures à -78°C, la réaction est ensuite chauffée à reflux pendant 6 h. On laisse refroidir et les solvants sont évaporés. On récupère une huile jaune qui est purifiée par une rapide chromatographie flash. L'analyse spectrométrique des produits isolés nous a montré que le produit **227** attendu issu d'un réarrangement de Ireland-Claisen n'était pas présent. Par contre, on a isolé avec un rendement de 81 % le dérivé cyclohexadiène **225**, issu de l'élimination de la fonction ester propionique indiquant une mauvaise régiosélectivité de la déprotonation (Schéma 117).

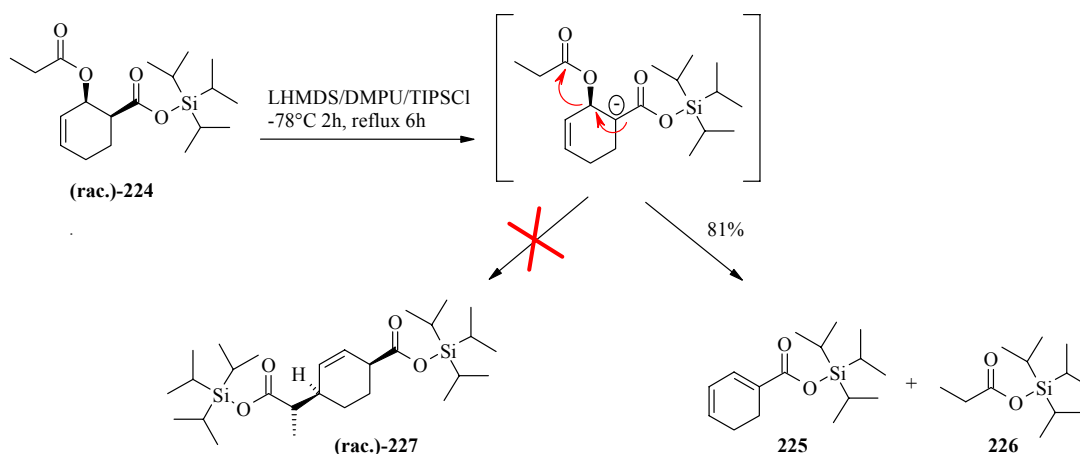


Schéma 117 : essai de combinaison d'une réaction endo Diels-Alder avec une réarrangement de Ireland-Claisen

On remarquera que cette régiosélectivité pourrait être améliorée en appliquant une méthodologie récemment publiée par *K. Maruoka* [254]. En effet, ce dernier a développé un groupe bromure de *tris*(2,6-diphénylbenzyl)silyl (TDS-Br) **228** (Schéma 118) permettant de protéger à la fois la fonction acide carboxylique mais également le proton en position *alpha* de cette même fonction. Cette stratégie n'a pas été appliquée car elle fut publiée trop tardivement par rapport à l'échéance de ce travail, d'autant plus que le groupe TDS-Br **228** n'est pas disponible dans le commerce et nécessite quatre pas de synthèses pour être obtenu.

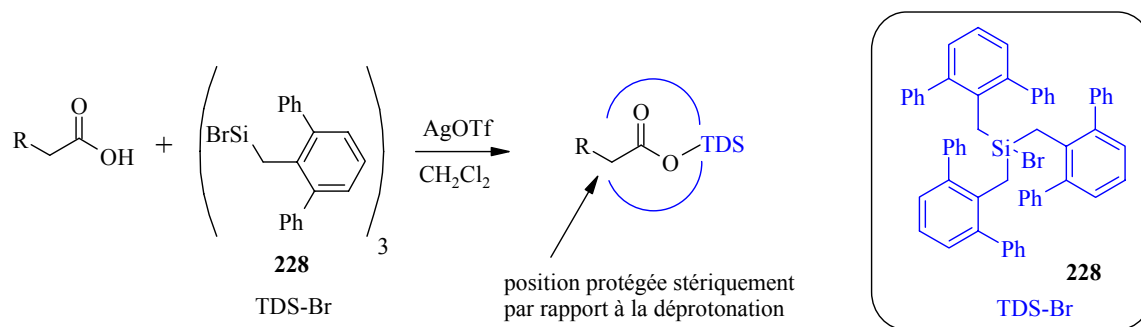


Schéma 118 : protection de la position alpha des fonctions carbonyles par le groupe TDS développée par Maruoka [254]

10.2.3 Etude d'une réaction de Diels-Alder asymétrique avec des auxiliaires chiraux

10.2.3.1 Synthèse des auxiliaires chiraux et du dérivé acrylique correspondant

10.2.3.1.1 Synthèses des auxiliaires chiraux

Comme nous l'avons décrit dans l'introduction, l'utilisation d'auxiliaire chiraux est une méthode largement utilisée pour induire une asymétrie dans une synthèse. Ces auxiliaires chiraux ont été grandement utilisés dans le développement de réactions nombreux processus asymétriques [255] dont les réactions de Diels-Alder [256]. Il existe un grand nombre de copules chirales : elles peuvent dériver, d'alcools chiraux (ex: (-)-8-phénylmenthol [103]), d'acides aminés (ex: les 4-(*R,S*)-benzyloxazolidinones [103]), du camphre (ex: (-,+)-camphorsultams [103]), de sucres, etc.

Pour notre étude, nous avons choisi d'utiliser trois des auxiliaires chiraux parmi les plus utilisés dans les réactions de Diels-Alder asymétriques et présentant de bonnes sélectivités : le (-)-8-phénylmenthol **229**, le 4-(*S*)-benzyloxazolidinone **230** et le (-)-camphorsultam **231** (Figure 41).

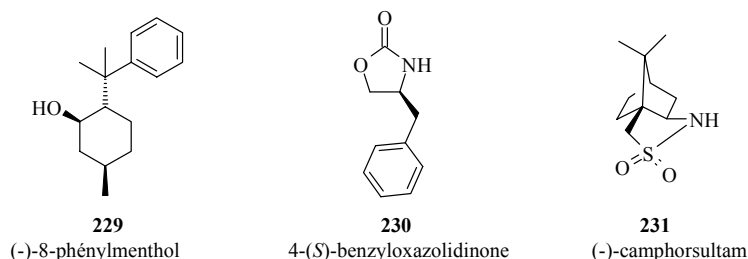


Figure 41 : auxiliaires chiraux sélectionnés

Ces trois auxiliaires chiraux sont commerciaux mais ne sont disponibles qu'en assez faible quantité. Les synthèses du (-)-8-phénylmenthol **229** [257] et du 4-(*S*)-benzyloxazolidinone **230** [258] sont plus complexes et plus difficiles que celle du (-)-camphorsultam **231** [259]. Ainsi, nous avons décidé d'acheter les deux premiers auxiliaires chiraux et de synthétiser une grande quantité de

camphorsultam afin de pouvoir effectuer nos essais sur de plus larges quantités. De plus, ce dernier auxiliaire est notre composé «test de base» car il présente d'excellentes sélectivités pour la réaction de Diels-Alder, à la fois en association avec des acides de Lewis mais aussi sous conditions thermiques [41].

- Synthèse du (-)-camphorsultam **231**

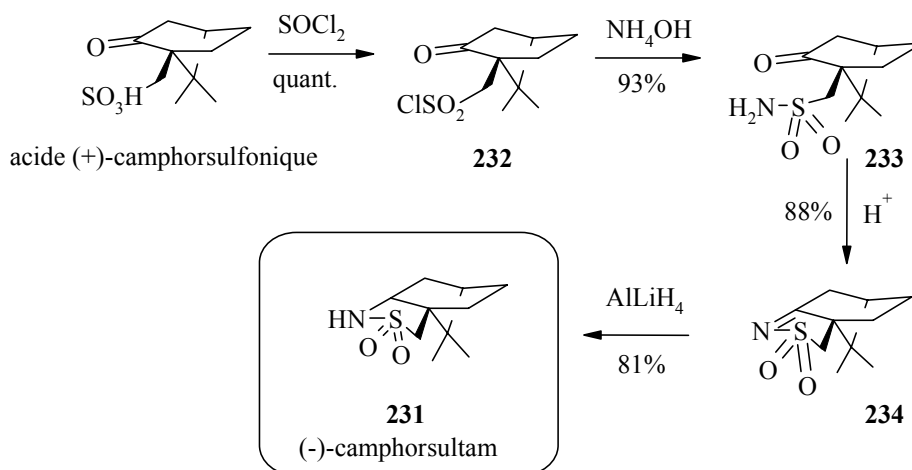


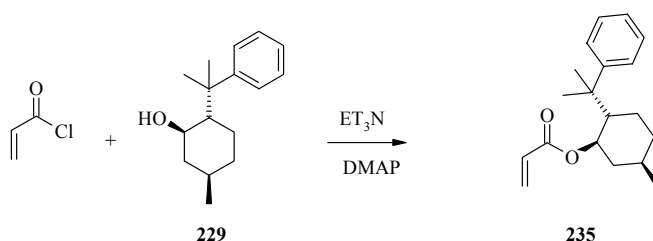
Schéma 119 : synthèse du (-)-camphorsultam **231** à partir de l'acide (+)-camphorsulfonique [259]

La synthèse de l'auxiliaire chiral s'est faite selon la procédure optimisée décrite par *P.J. Carroll et al.* [259], au départ de l'acide (+)-camphorsulfonique commercial. L'acide sulfonique est transformé quantitativement en chlorure d'acide sulfonique **232** par traitement de chlorure de thionyle. L'ajout d'une solution concentrée d'ammoniaque aqueuse permet d'obtenir la sulfonamide **233** dans un rendement de 93 %. La céto-sulfonamide **233** subit ensuite une déshydratation par action d'une résine (amberlist 15) dans un appareil de *Dean-Stark* pour conduire à l'imine **234**. La dernière étape consiste en une réduction par LiAlH_4 de la fonction imine en amine pour donner le (-)-camphorsultam **234**. Le point délicat de cette synthèse est la dernière étape de réduction car l'imine **234** est très peu soluble dans le THF. Pour cela, il est nécessaire d'utiliser un appareil d'extraction Soxlet ou alors d'ajouter l'imine cristalline **234** par petites portions au mélange réactionnel. Le deuxième problème rencontré se situe au niveau du traitement final aqueux de cette réduction. En effet, le (-)-camphorsultam **231** est difficilement séparable des sels d'aluminium pour des valeurs de pH neutre. Par contre, nous avons constaté que si l'on effectue une extraction basique (pH=13) avec une solution de NaOH, les sels d'aluminium de type $\text{Al}(\text{OH})_3$ sont solubles dans une solution aqueuse basique (pH=13) sous forme de $(\text{Al}(\text{OH})_4)^-$. Cette astuce permet ensuite d'isoler facilement le produit **231**. Ce dernier est recristallisé dans l'éthanol absolu. Finalement le rendement global à partir de l'acide (+)-camphorsulfonique est de 66 %.

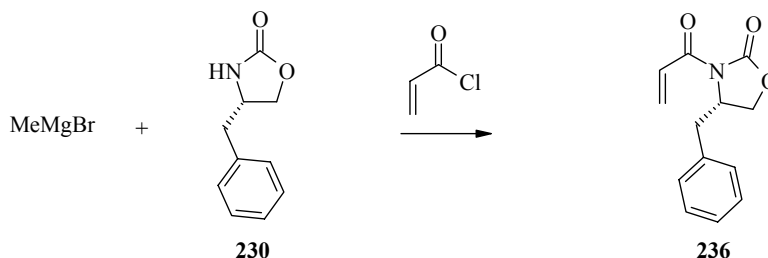
10.2.3.1.2 Synthèses des acrylates chiraux

Les acrylates chiraux ont été largement utilisés dans la synthèse asymétrique et leur synthèse est largement décrite dans la littérature.

- Pour la synthèse de "l'acrylate de (-)-8-phénylmenthol" **235**, nous avons appliqué la procédure courante pour la synthèse d'ester à partir de chlorure d'acide [260]. On ajoute à une solution d'alcool chiral **229** en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP à 0°C le chlorure d'acryloyle. La solution est ensuite laissée la nuit à température ambiante, puis la réaction est extraite et le produit brut purifié par chromatographie flash. Cette méthode permet d'obtenir "l'acrylate de (-)-8-phénylmenthol" **235** dans un rendement quantitatif.

**Schéma 120** : synthèse de "l'acrylate de (-)-8-phénylmenthol" **235** [260]

- Pour la synthèse de "l'acrylate de 4(S)-benzyloxazolidinone" **236**, nous avons appliqué la procédure décrite par *D.A. Evans* [261]. La procédure classique de synthèse de dérivés N-acyloxazolidinones est de déprotoner le -NH de l'auxiliaire chiral oxazolidinone par le BuLi et de piéger l'anion avec un chlorure d'acide. Cependant, *Evans et al* ont constaté que pour la synthèse de dérivés acryliques et surtout lorsque l'on utilise le chlorure d'acryloyle, cette procédure n'est pas applicable car on observe la polymérisation du produit sous ces conditions. La seule solution est d'utiliser un organomagnésien, le bromure de méthylmagnésium, pour déprotoner l'auxiliaire chiral **230** et d'ajouter à -78°C le chlorure d'acryloyle afin de piéger l'anion (Schéma 121). Cette méthode s'est relevée être assez délicate d'un point de vue de la reproductibilité (la polymérisation n'étant pas toujours évitable) mais nous a permis d'obtenir "l'acrylate de 4(S)-benzyloxazolidinone" **236**, après purification par chromatographie flash, avec un rendement moyen d'environ 50 %.

**Schéma 121** : synthèse de "l'acrylate de 4(S)-benzyloxazolidinone" **236** [261]

- Pour la synthèse de "l'acrylate de (-)-camphorsultam" **237**, nous avons dans un premier temps appliqué la méthode généralement utilisée pour la synthèse des dérivés N-acyl-camphorsultam décrite par *W. Oppolzer* [262]. Cette méthode consiste en une déprotonation du -NH de l'auxiliaire

chiral (-)-camphorsultam **231** par NaH puis traitement du sel de sodium un chlorure d'acide. Nous avons appliqué cette méthode mais malheureusement les rendements obtenus ne dépassaient guère les

30 %. De plus, nous avons constaté la présence majoritaire d'un autre produit de couplage. Finalement, nous avons appliqué une procédure décrite par *P. Kocienski* [263]. Ce dernier a également constaté que la procédure classique n'offre finalement que des rendements très modestes (30-40%) et qu'elle est accompagnée par la formation d'un produit secondaire **238** de double addition (Schéma 122). Il a ainsi développé une nouvelle méthode en deux étapes permettant l'obtention de **237** avec de bons rendements. Cette procédure consiste à traiter le (-)-camphorsultam **231** avec un excès de chlorure de triméthylsilane, ce qui conduit à la formation quantitative du dérivé cristallin **239** qu'il n'est pas nécessaire de purifier. Ce dernier est traité avec un excès de chlorure d'acryloyle en présence d'une quantité catalytique de chlorure de cuivre (II) ce qui aboutit à la formation de "l'acrylate de (-)-camphorsultam" **237** avec un rendement de 90 % (Schéma 122).

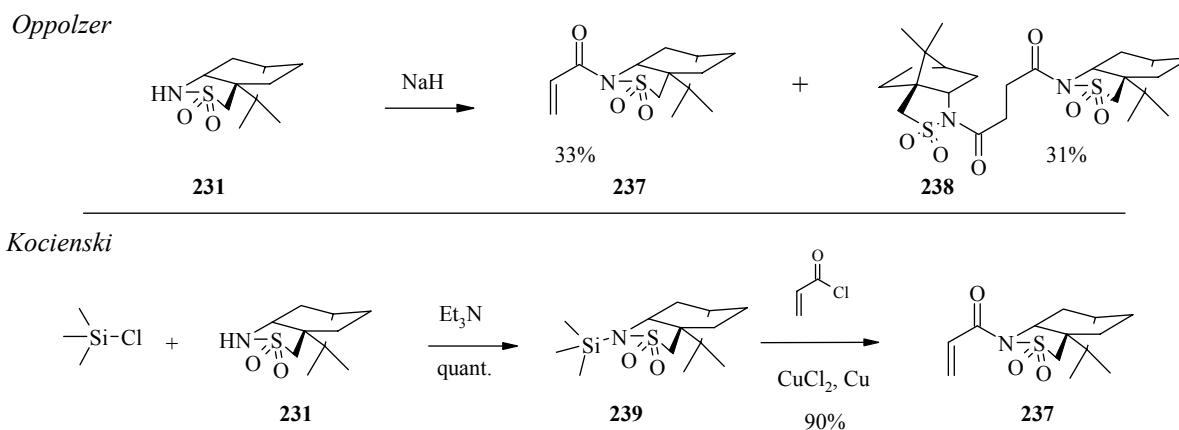


Schéma 122 : synthèse de "l'acrylate de (-)-camphorsultam" **237** selon *Oppolzer* [262] et *Kocienski* [263]

10.2.3.2 Etude d'une réaction de Diels-Alder asymétrique avec des acides de Lewis

La première partie de l'étude d'une réaction asymétrique de Diels-Alder avec l'ester de butadiényle **88b**, en vue d'une application future dans un processus tandem. Pour cela, nous avons étudié les possibilités d'effectuer une telle cycloaddition avec des acides de Lewis comme catalyseurs. En effet, ces derniers sont connus pour exalter aussi bien la réactivité du diénophile que sa sélectivité par effet de complexation au niveau de l'oxygène du diénophile [171]. En outre, en combinaison avec les acrylates chiraux que nous avons sélectionnés, plusieurs exemples dans la littérature montrent une forte énantiosélectivité de ces derniers dans différents types de réactions de Diels-Alder avec le cyclopentadiène et le butadiène [262;264-266]. Malheureusement, on ne trouve que très peu de références bibliographiques concernant une réaction de Diels-Alder avec les esters de butadiényles et des acrylates chiraux. En effet, selon nous, aucun exemple d'une telle réaction de

Diels-Alder asymétrique catalysée par des acides de Lewis dits classiques ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlCl_3 , Et_2AlCl , EtAlCl_2 , TiCl_4 , etc.) n'est décrite dans la littérature. Seule une réaction catalysée par LiClO_4 entre le (*E*)-buta-1,3-diène-1-yl-acétate **88a** et "l'acrylate de (-)-camphorsultam" **237** effectuée par le groupe de *M. Joullié* [267] est mentionnée (Schéma 123).

Cette étude nous a semblé, dans un premier temps, très attractive mais plusieurs problèmes majeurs se posent immédiatement : le problème de sécurité, lié à l'utilisation de perchlorate en milieu organique. En effet, ces derniers sont connus pour présenter des risques d'explosion, risques d'autant plus difficiles à gérer pour un temps de réaction très long. Ce temps de réaction très long est un désavantage majeur de la méthode notamment dans notre optique d'utiliser un cétène acétal de butadiényle, composé présentant une stabilité réduite sur une période de plusieurs jours à température ambiante.

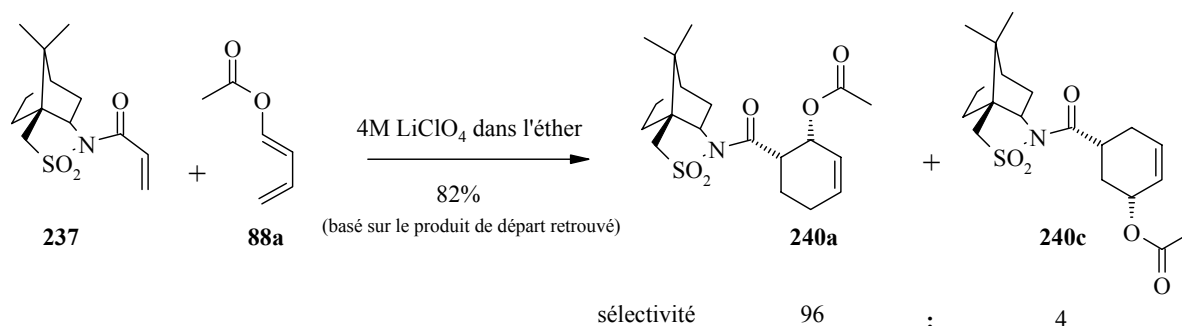


Schéma 123 : réaction de Diels-Alder asymétrique avec un ester de butadiényle et un acrylate chiral catalysée par LiClO_4 [267]

Pour ces différentes raisons, nous avons finalement décidé de faire une étude de réactivité pour une réaction asymétrique de Diels-Alder entre l'ester de butadiényle **88b** et les dérivés acryliques chiraux, décrits plus haut avec différents acides de Lewis comme catalyseur (Schéma 124).

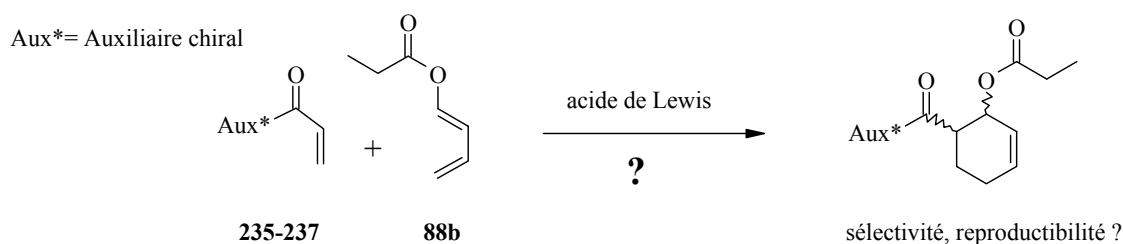


Schéma 124 : étude d'une réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par des acides de Lewis

diène	diénophile	Acide de Lewis	température	solvant	observations	rendement
88b	237	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	-78°C	CH_2Cl_2	pas de réaction	-
88b	237	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	0°C	CH_2Cl_2	pas de réaction	-
88b	236	TiCl_4	-20°C	CH_2Cl_2	polymérisation	-

88b	235	TiCl ₄	-78°C→-20°C	CH ₂ Cl ₂	polymérisation	-
88b	235	Et ₂ AlCl	-78°C→T.A.	CH ₂ Cl ₂	polymérisation	-
88b	237	EtAlCl ₂	-78°C→T.A.	CH ₂ Cl ₂	Polymérisation	-
88b	237	Et ₂ AlCl	-78°C→T.A.	CH ₂ Cl ₂	réaction non reproductible (polymérisation)	51%
88b	237	LiClO ₄	0°C ou T.A.	Et ₂ O et CH ₂ Cl ₂	pas de réaction	-
88b	237	Sc(OTf) ₃ ou Yb(OTf) ₃	0°C	CH ₂ Cl ₂	pas de réaction	-

Tableau 11 : résultats de l'étude d'une réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par des acides de Lewis

Les résultats résumés au Tableau 11 montrent que notre système est difficilement compatible avec les acides de Lewis. En effet, de nombreux essais ont engendré la polymérisation de la réaction, même en présence d'hydroquinone. Cette polymérisation se caractérise par la présence d'un produit très visqueux. Elle a lieu dès que des acides de Lewis forts sont utilisés (TiCl₄). Ce résultat est confirmé par l'étude non publiée, effectuée dans le cadre d'un travail de thèse dans le laboratoire de *M. Joullié* dont nous avons pu prendre connaissance. A l'opposé, on a constaté un très faible effet accélérateur de l'acide de Lewis BF₃·Et₂O. Aucune réaction n'est constatée à basse température, mais dès que l'on chauffe la réaction, on constate la polymérisation du diène.

Nous avons également étudié la réactivité en présence des acides de Lewis Sc(OTf)₃ et Yb(OTf)₃ basés sur des lanthanides [268;269]. Dans ce cas, aucune réaction n'est observée dans les conditions standard. La procédure décrite par *M. Joullié* [267] et *P.A. Grieco* [270] utilisant LiClO₄ comme accélérateur de réaction de Diels-Alder n'a pas permis d'obtenir de produit. En effet, pour cette dernière procédure, nous avons travaillé sur de faibles quantités (<1mmol) et laissé la réaction au maximum 72 h, alors que le temps de réaction décrit par *M. Joullié* est de 10 à 15 jours.

Ainsi, le but principal était d'éviter la polymérisation du système. En effet, les problèmes de polymérisation avec les acides de Lewis de type Et₂AlCl et EtAlCl₂ sont décrits par les travaux de *Hirooka et al.* [271;272]. Ils montrent que ces acides de Lewis forment des complexes stables avec des monomères acryliques qui copolymérisent spontanément avec des oléfines de type styrène, propylène ou éthylène, et ce déjà à basse température (-78°C). Pour éviter cela, une solution décrite dans la littérature par *P. Kocienski* [273] consiste à utiliser une quantité catalytique d'inhibiteur de radicaux : le galvinoxyl. En effet, *Kocienski* décrit une réaction de Diels-Alder entre le butadiène et « l'acrylate de camphorsultam » avec EtAlCl₂ comme acide de Lewis. Ce dernier constate également la polymérisation de la réaction à -78°C en absence de galvinoxyl. Par contre, il réussit à

obtenir 86 % de rendement et un excès diastéréoisomérique de 97 % dès que 3 % de l'inhibiteur de radicaux sont utilisés.

Nous avons appliqué cette stratégie et utilisé les conditions décrites par *Kocienski* (Schéma 125).

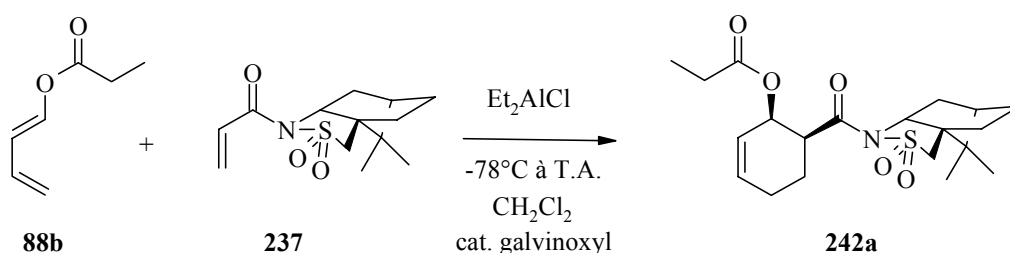


Schéma 125 : réaction de Diels-Alder asymétrique entre le diène **88b** et l'acrylate **237** catalysée par l'acide de Lewis Et_2AlCl en présence de galvinoxyl

Une solution du diénophile chiral **237** (0.77 mmol) dans du CH_2Cl_2 sec est refroidie à -78°C . A cette température, on ajoute l'acide de Lewis AlEt_2Cl (1 mmol, 1.4 éq.) : la solution incolore devient rouge. On ajoute le diène **88b** (4.4 mmol) et la solution est maintenue 1 h à -78°C puis laissée se réchauffer lentement à température ambiante sans retirer le bain de refroidissement sur 4 à 6 h. La réaction est traitée avec une solution aqueuse 1N en HCl, versée sur CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée avec une solution saturée en NaCl, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Une analyse par chromatographie sur couche mince indique la présence d'un seul produit. Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 99:1. On obtient finalement le produit adduit de Diels-Alder **240a** dans un rendement après purification de 51 % avec un excès diastéréoisomérique de 80 %. Ce produit est cristallisé et sa structure déduite d'une analyse par diffraction aux rayons X qui confirme un adduit *endo* de réaction de Diels-Alder (Figure 42).

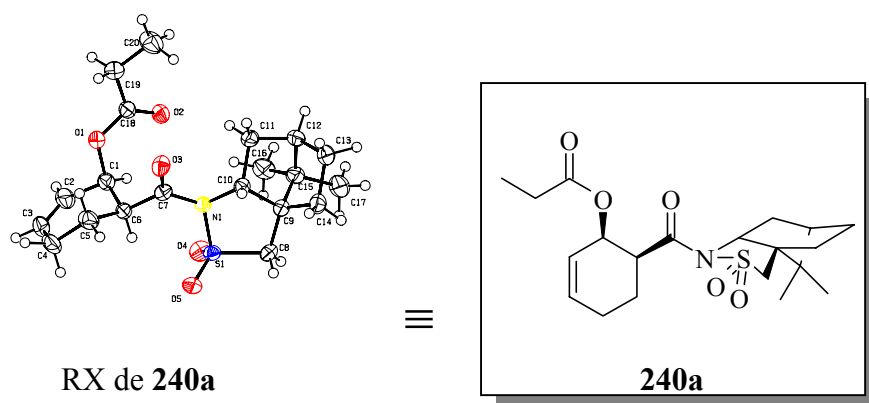


Figure 42 : structure déterminée par diffraction aux rayons X de l'adduit **240a** de Diels-Alder sous conditions de catalyse avec Et_2AlCl

Néanmoins, cette réaction, après avoir suscité notre enthousiasme, ne s'avère pas être reproductible. En effet, certains essais utilisant exactement les mêmes conditions opératoires ont échoué et nous avons constaté la polymérisation partielle ou complète de la réaction. Cela pourrait en partie s'expliquer par le fait que nous ne purifions pas l'acide de Lewis Et_2AlCl . Nous utilisons une source commerciale (solution 1N dans l'hexane) qui est réutilisée pour chaque essai. Ainsi, il

serait bon d'utiliser une source pure d'acide de Lewis (non en solution) et de la purifier proprement par distillation avant chaque essai.

En outre, *D.A. Evans* a rapporté récemment une étude complète de l'application de son ligand chiral Bis(oxazoline) en combinaison avec des sels de Cuivre (II) comme catalyseur dans les réactions de Diels-Alder énantiosélectives [42;274]. Dans cet article, *Evans* décrit une réaction de Diels-Alder entre le (*E*)-buta-1,3-diène-1-yl-acétate **88a** et l'acrylimide **245** en utilisant le catalyseur chiral développé par le laboratoire de *D.A. Evans* (Schéma 126).

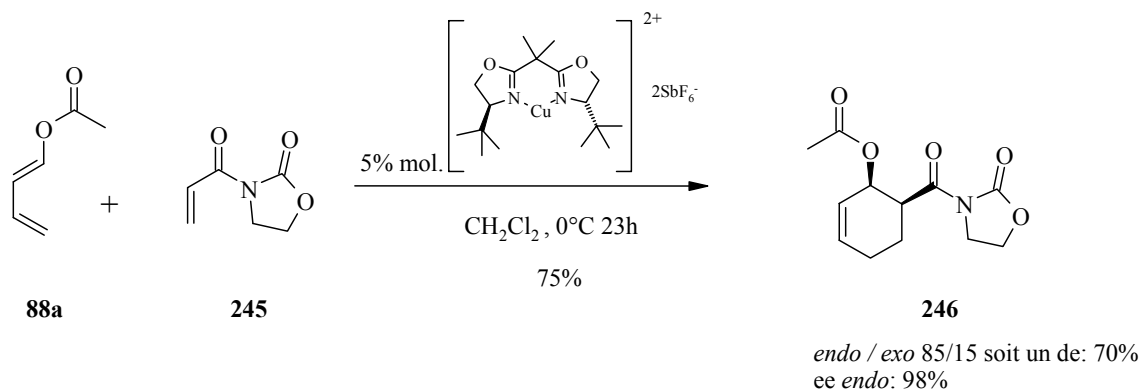


Schéma 126 : réaction de Diels-Alder asymétrique avec un ester de butadiényle utilisant un catalyseur chiral [274]

L'auteur décrit une réaction propre de cycloaddition entre le diène **88a** et l'acrylimide **245**. Le temps de réaction nécessaire est de 23 h à 0°C, en utilisant une quantité catalytique de catalyseur chiral. Il compare notamment ce résultat à la réaction de Diels-Alder entre le même diène **88a** et "l'acrylate de 4(*S*)-benzyloxazolidinone" **236** catalysée par Me_2AlCl qui ne fournit aucun adduit de Diels-Alder et conduit souvent à la polymérisation de la réaction (Schéma 127).

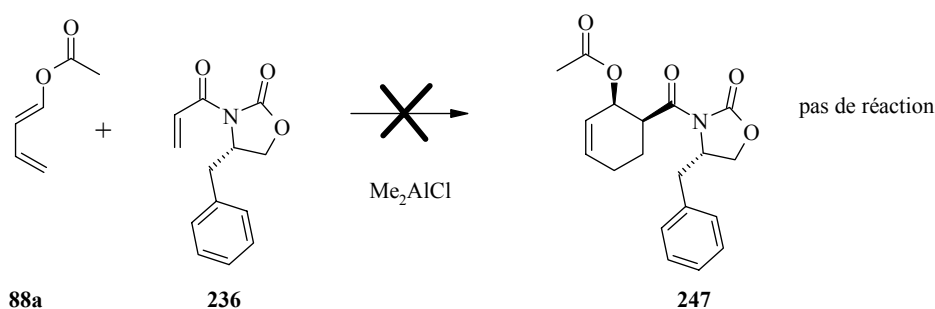


Schéma 127 : essai d'une réaction de Diels-Alder asymétrique entre **88a** et **236** catalysée par Me_2AlCl selon *Evans* [274]

Ainsi, l'utilisation de ce catalyseur chiral pourrait nous apporter une solution pour le développement d'une réaction de Diels-Alder asymétrique applicable à notre processus tandem. Cependant, si l'on étudie les résultats rapportés, on constate que la diastéroselectivité de la réaction reste modeste avec les esters de butadiényles (de $\approx 70\%$) mais l'énantiosélectivité est excellente (ee $>95\%$). Or pour espérer avoir un processus tandem asymétrique, la diastéroselectivité *endo* doit être élevée pour observer un réarrangement de Ireland-claisen sélectif. Le deuxième facteur limitant

l'application de méthodologie est la disponibilité du catalyseur chiral. Ce dernier est certes disponible dans le commerce, mais seulement dans de faibles quantités (≈ 50 mg) et à un prix élevé. Enfin, on remarquera que pour obtenir une réactivité suffisante du catalyseur [274], il faut effectuer la complexation avec le sel de Cuivre(II), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, puis faire l'échange de ligand $\text{OTf} \rightarrow \text{SbF}_6^-$. Outre ces deux étapes nécessaires, un savoir-faire expérimental, que nous n'avons pas, est primordial.

Pour toutes ces raisons, auxquelles s'ajoute le manque de temps, nous n'avons pas effectué une étude de ce type de catalyseur pour notre système. Cependant, une telle analyse pourrait s'avérer être très utile dans notre quête du développement de notre processus tandem réaction de Diels-Alder/réarrangement de Ireland-Claisen en version asymétrique.

10.2.3.3 Etude d'une réaction de Diels-Alder asymétrique sous conditions thermiques

Force est de constater que le développement d'une réaction de Diels-Alder asymétrique entre le diène **88a** et un acrylate chiral de type **235-237** s'avère être délicat en utilisant des acides de Lewis comme catalyseur. En outre, quand bien même une telle réaction puisse être obtenue de façon reproductible, l'interrogation concernant la compatibilité de cet acide de Lewis avec le butadiényle cétène acétal **89b** reste présente.

Pour cela, nous avons décidé d'étudier la réactivité de nos trois acrylates chiraux dans une réaction de Diels-Alder sous conditions thermiques avec le diène **88b**.

D.P. Curran décrit des réactions asymétrique avec l'acrylate chiral **237** [275] sous conditions thermiques. En effet, les "acrylate de (-)-camphorsultam" et dérivées montres pour certaines réactions de cycloadditions de Diels-Alder une bonne sélectivité *endo* avec un relativement bon contrôle facial (Schéma 128).

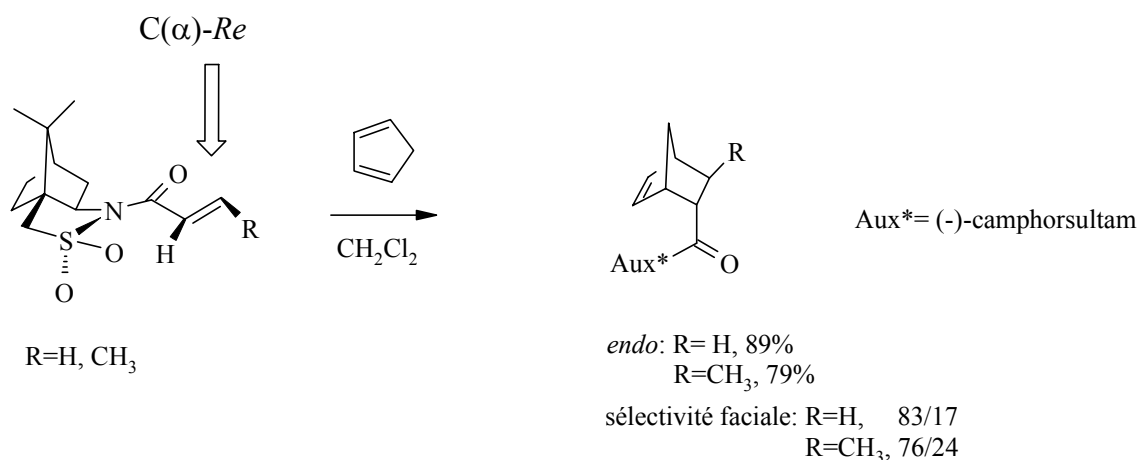


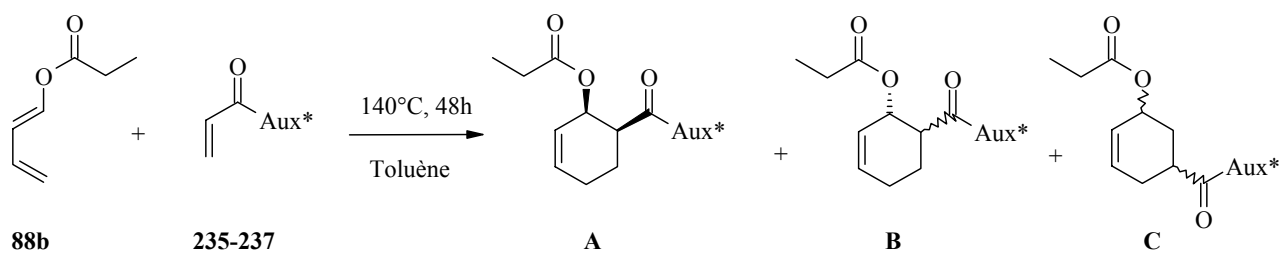
Schéma 128: réactions de Diels-Alder thermiques asymétriques [275]

Dans son article [275], *D.P. Curran*, discute notamment les faibles sélectivité obtenues dans la plupart des cas, sous conditions thermiques, avec des esters et d'acrylimides chiraux:

-Pour les acrylimides, quatre rotamères peuvent raisonnablement être envisagés: deux rotamères dus à la rotation autour de la liaison imide C-N (*syn* / *anti*) et deux autour de la liaison (O)C-C(=C) acrylique (*s-cis* / *s-trans*). Dans ce cas, le rotamères *anti*, *s-cis* est souvent nettement le plus favorable contenu des interactions stériques déstabilisantes [275]. Cependant, la faible stéréosélectivité est souvent due à un mauvais positionnement spatial des groupes stériquement encombrants, rendant le contrôle facial difficile [275].

-A l'opposé, les esters acryliques chiraux présentent souvent une bonne protection faciale [275], mais le contrôle de la rotation autour de la liaison acrylique *s-cis* / *s-trans* est faible induisant ainsi une faible diastéréosélectivité.

Ainsi, même si avec notre 1,3-butadiène **88b** acyclique, une haute diastéréosélectivité sous des conditions thermiques n'est pas attendue avec tous les acrylates chiraux **235-237**, nous espérons néanmoins observer dans certains cas la formation majoritaire d'adduits *endo* et le cas échéant pouvoir séparer les différents diastéréoisomères formés.



Produits aux. chiral	A (adduit endo) (% relatif)	B+C** (% relatif)	température (°C) (temps de réaction)	rendement	produits
237	63 (de > 98%)	14(B)*: 14(C)*: 5: 4	140 (48h)	90 %	242
235	47*(de > 99%)	37(B)*: 8: 8	125 (10h)	84 %	243
236	33*(de > 99%)	44(B)*: 23(B)*	110 (24h)	76 %	244

* l'attribution de la configuration absolue n'est pas possible dans ce cas, ** mélange d'isomères non séparables

Tableau 12 : réactions de Diels-Alder thermiques entre **88b** et les acrylates chiraux **235-237**

A une solution du diéophile chiral (1 éq.) dans du toluène sec, on ajoute le diène **88b** (3 éq.) et on chauffe le mélange réactionnel à 110°-140°C pendant 10-48 h dans un tube scellé.

Le solvant est évaporé et on purifie le produit brut par chromatographie flash. L'analyse de la sélectivité est effectuée par analyse RMN. On notera que l'attribution exacte des configurations des produits n'a pas toujours été possible (**243** et **244**). Néanmoins par l'étude des spectres RMN 1D et 2D la différenciation entre régioisomères 1,2 et 1,3 a été possible, malheureusement les constantes

de couplage n'étant dans la plupart des cas non accessibles, l'attribution *endo* / *exo* des isomères 1,2 (produit B, Tableau 12) n'as pas pu être faite.

Les résultats résumés au Tableau 12 permettent de tirer les conclusions suivantes :

- Dans tous les cas de figure, les rendements de la réaction de cycloaddition sont bons (76-90 %), même si on a constaté que les diénophiles de type de acrylimide **236** et **237** ne sont pas très réactifs pour la réaction de cycloaddition de Diels-Alder. Ils nécessitent en effet des temps de réaction assez longs (24-48 h).
- La faible diastéréosélectivité observée n'est pas surprenante puisque sous ces conditions, ni le contrôle de la rotation autour de la liaison reliant la fonction carbonyle à l'auxiliaire chiral, ni la conformation de la double liaison α,β -insaturée (*s-cis* ou *s-trans*) n'est possible. Cela se traduit par une faible diastéréosélectivité.
- Un point intéressant est que les adduits de type *endo* sont majoritaires pour les acrylates chiraux **235** - **237**. On relèvera le cas de la réaction de Diels-Alder avec l'acrylate chiral **237** qui permet d'obtenir un produit *endo* avec un pourcentage relatif de 63 % et qui est isolable par chromatographie flash avec un rendement de 56 % et un excès diastéréoisomérique de 98 %. Ce dernier a pu être cristallisé et analysé par diffraction aux rayons X (Figure 43). La structure confirme un produit issu d'une réaction *endo*-Diels-Alder. On notera que la structure obtenue (Figure 42) pour le produit majoritaire de cette réaction **240a** (therm.) correspond au produit obtenu en effectuant la même réaction de Diels-Alder catalysée par Et_2AlCl **240a** (cat.).

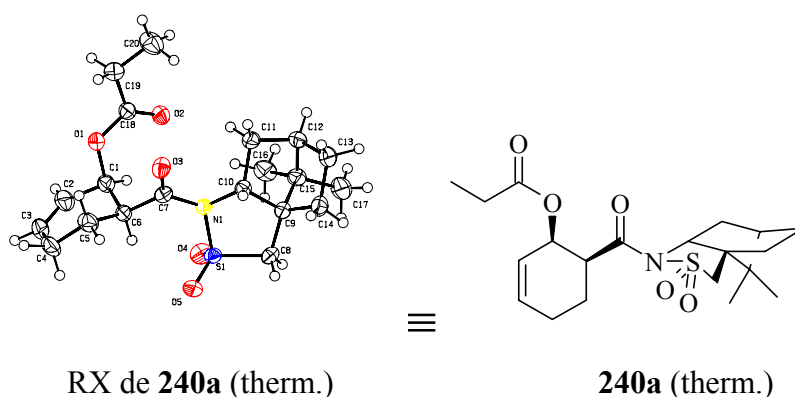


Figure 43 : structure déterminée par diffraction aux rayons X de l'adduit **240a** de Diels-Alder sous conditions thermiques

La sélectivité faciale dans les réactions de Diels-Alder thermiques avec "l'acrylate de (-)-camphorsultam" n'est à ce jour pas encore très bien comprise. Les différents facteurs pouvant intervenir dans la sélectivité sont résumés dans une revue de D.P. Curran [275]. Pour "l'acrylate de (-)-camphorsultam", quatre rotamères planaires sont possibles, par rotation autour de la liaison sulfonimide C-N et par rotation autour de la liaison acryloyle (O)C-C(=C) (Figure 44) [276].

On constate cependant que les deux modèles, le modèle thermique non chélaté et le modèle chélaté prédisent le même stéréoisomère majoritaire. De plus, même si le modèle de *D.P. Curran* n'est pas pleinement démontré, il permet d'expliquer bon nombres de sélectivités observées [275].

Nous avons appliqué ces deux analyses à nos deux systèmes thermique et catalysé par un acide de Lewis pour la réaction de Diels-Alder entre **88b** et "l'acrylate de (-)-camphorsultam" (Figure 46).

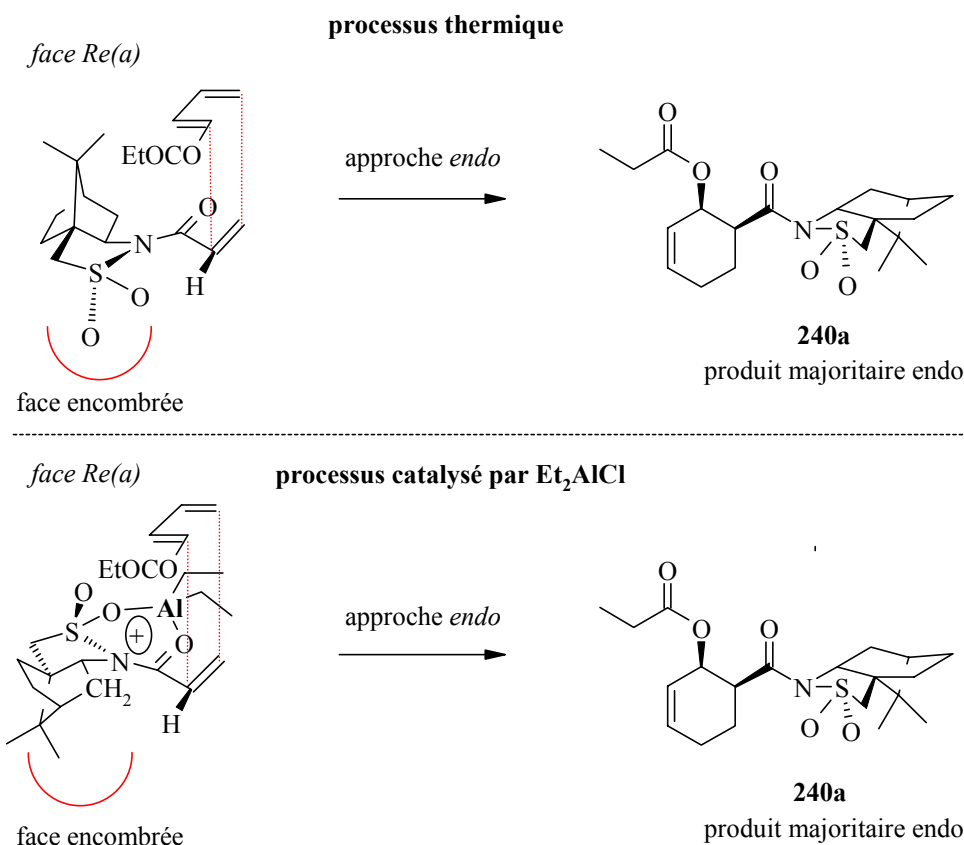


Figure 46: tentative d'explication de la sélectivité observée de la réaction de Diels-Alder pour les deux processus thermique et catalysé par Et₂AlCl

- On notera également la formation du régioisomère 1,3 pour cette réaction de Diels-Alder. Ce composé n'a pas pu être complètement caractérisé car il n'a pu être séparé du mélange d'isomères par chromatographie flash. Néanmoins, il présente un signal caractéristique pour le proton C(2) ~ 5.48 ppm et le carbone C(2) à environ 69 ppm alors que pour les isomères *endo*, ce proton se situe ~ 5.63 ppm et le carbone C(2) à 66.7 ppm. La présence de cet isomère prouve le caractère électroattracteur du groupe propanoyle sur le diène, propriété électronique qui implique un problème inhérent de la réaction de Diels-Alder avec les 1,3-butadiényles esters. Cela permet aussi de confirmer le modèle thermique proposé par *D.P. Curran* dans le Figure 45, montrant que la réaction 1,3 est stériquement favorable, bien qu'électroniquement défavorisée.

- Il est intéressant de comparer notre étude avec celle effectuée au sein du groupe de *M. Joullié*, dont les résultats ne sont pas publiés mais dont nous avons pu prendre connaissance, concernant une réaction de Diels-Alder thermique entre le diène **88a** et l'acrylate chiral **237** (Schéma 129).

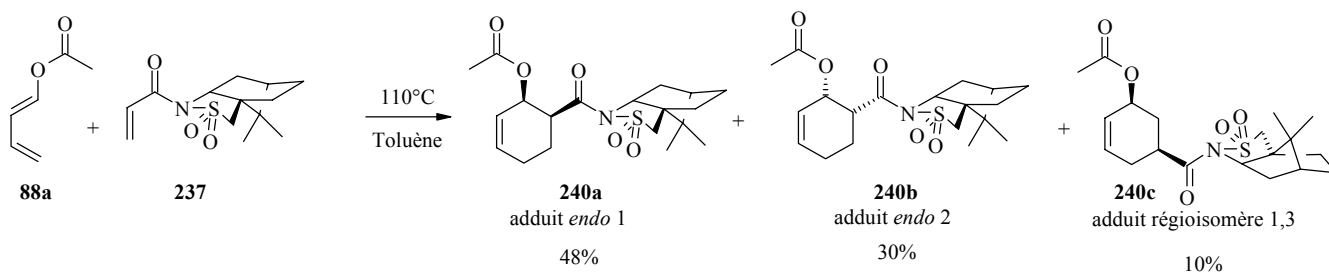


Schéma 129 : réaction de Diels-Alder thermique entre **88a** et **237** selon *M. Joullié*

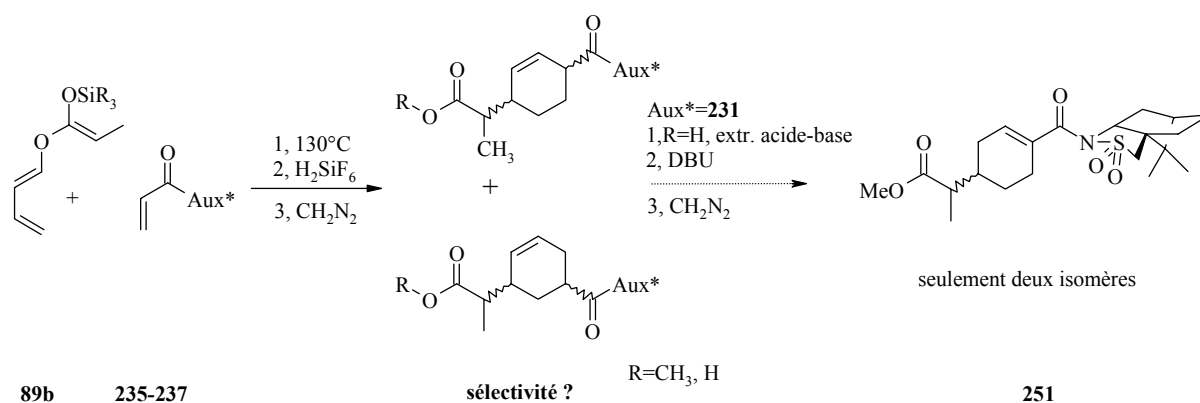
Cette étude montre la formation de deux produits *endo* dans des proportions relatives de 48 % et 30 % et d'un régioisomère 1,3 dans une proportion de 10 %. Dans ce cas, tous les isomères sont cristallins, ce qui n'est pas le cas de notre système, et séparables par chromatographie flash. Comme la seule différence réside dans un groupe acétyle, dans leur cas, et propanoyle dans le nôtre, nous faisons l'hypothèse que la réactivité ne doit pas être complètement différente et supposerait la formation majoritaire des produits *endo* dans une proportion d'au moins $63 + 14 = 77$ % (Tableau 12).

- Finalement, cette méthode permet d'obtenir avec un rendement acceptable (56 %) et un excès diastéréoisomérique excellent ($de = 98$ %), un adduit *endo* de la réaction de Diels-Alder. De plus, les conditions thermiques devraient être parfaitement compatibles avec le butadiényle cétène acétal de type **89b**. Ainsi, si la réactivité et la sélectivité sont conservées dans les mêmes proportions, nous devrions majoritairement observer une réaction tandem asymétrique de la séquence réaction *endo* Diels-Alder/ réarrangement de Ireland-Claisen sélective via un état de transition bateau. Cela serait d'autant plus intéressant que cet adduit *endo* correspondrait à la formation, par réaction tandem, de la relation stéréogénique de la (+)-Juvabione **50**, qui est l'isomère naturel le plus actif du point de vue de l'inhibition de l'hormone de jouvence chez les insectes. Le point d'interrogation, néanmoins, sera que ce produit majoritaire devra être séparable des autres isomères afin de poursuivre la synthèse appliquée à la (+)-Juvabione.

10.2.4 Etude d'un processus tandem avec des auxiliaires chiraux

10.2.4.1 Etude du processus tandem avec des auxiliaires chiraux sous conditions thermiques

Suite aux observations faites lors de l'étude d'une réaction de Diels-Alder asymétrique sous des conditions thermiques, nous avons appliqué les mêmes conditions expérimentales que précédemment en utilisant cette fois-ci, non pas l'ester de butadiényle **88b** mais le butadiényle cétène acétal correspondant **89b**. Nous avons utilisé les trois auxiliaires chiraux **235-237** et déterminé la sélectivité des réactions par analyse chromatographique gazeuse du mélange.



Produits aux. chiral	% relatif des diastéréoisomères	température (temps de réaction)	Rendement (%)	produit
237	12:4:7:3:35:3:2:30:4	130°C (48h)	62	248
235	5:8:34:12:8:26:7	130°C (10h)	83	249
236	24:24:30:10:12	130°C (48h)	57	250
237	55:45	130°C (48h)	29 (67*)	251

* rendement intermédiaire, produit tandem avant la conjugaison de la double liaison

Tableau 13 : réactions tandem asymétriques sous conditions thermiques avec les acrylates chiraux

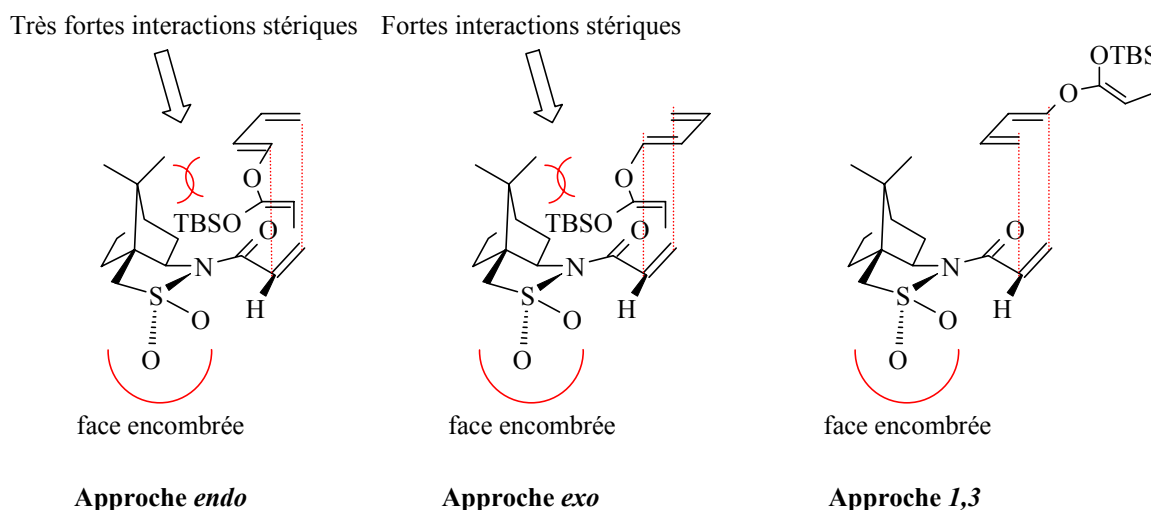
A une solution du diénophile chiral (1 éq.) dans du toluène sec, on ajoute le butadiényle cétène acétal **89b** (1.1 à 2.5 éq.) et on chauffe le mélange réactionnel à 130°C pendant 10-48 h dans un tube scellé.

Le solvant est évaporé, le résidu est dissout dans du DME et traité avec une solution aqueuse 20 % molaire en H₂SiF₆ à température ambiante pendant 1 h. Après avoir évaporé le DME, l'acide carboxylique brut est estérifié avec une solution étherée de diazométhane. L'excès de diazométhane est détruit par ajout de quelques gouttes d'acide acétique, les solvants sont évaporés et on purifie l'ester méthylique brut par chromatographie flash sur silice. L'analyse de la sélectivité est effectuée par analyse GC et RMN. Malheureusement, dans tous les cas, aucun diastéréoisomère n'a pu être

isolé du mélange d'isomères. Tous les isomères présentent un même R_f par chromatographie sur couche mince et même en utilisant la technique de HPLC, aucune résolution des mélanges n'a été possible.

Les résultats cités dans le Tableau 13 suggèrent les commentaires suivants :

- Notre hypothèse concernant la possibilité de transposer les conditions réactionnelles déterminées avec la réaction de Diels-Alder entre l'ester de butadiényle **88b** et les acrylates chiraux, à une réaction tandem entre le butadiényle cétène acétal **89b** et ces mêmes acrylates chiraux s'est avérée être bonne puisque le processus tandem a bien lieu et les rendements sont bons (57-83 %).
- Le point négatif est que les sélectivités observées dans tous les essais sont mauvaises, même si l'on constate la formation majoritaire de trois isomères. Aucun isomère n'a pu être isolé du mélange, rendant ainsi l'attribution des configurations et de la sélectivité impossible. L'interprétation des spectres ¹H-RMN et ¹³C-RMN est extrêmement complexe. Cette faible sélectivité peut être interprétée par le modèle thermique de *D.P. Curran* décrit plus haut (Figure 45). En effet, dans ce cas, le groupe OTBDMS volumineux de la partie silyl cétène acétal apporte de fortes contraintes stériques avec la partie camphre de "l'acrylate de (-)-camphorsultam" lors d'une approche *endo*. Ces interactions sont moindres mais restent fortes dans le cas d'une approche *exo* et quasi inexistantes pour une approche de type 1,3.



- Un point est néanmoins intéressant, lorsque nous avons effectué la conjugaison de la double liaison du cyclohexène par traitement de l'ester méthylique **248** avec la base DBU, après avoir purifié par extraction acide-base l'acide carboxylique intermédiaire, l'analyse de la sélectivité a montré, après purification par chromatographie flash, la présence de deux isomères **251** en quantité *quasi* équivalente, 55 : 45 (Tableau 13 et Schéma 130).

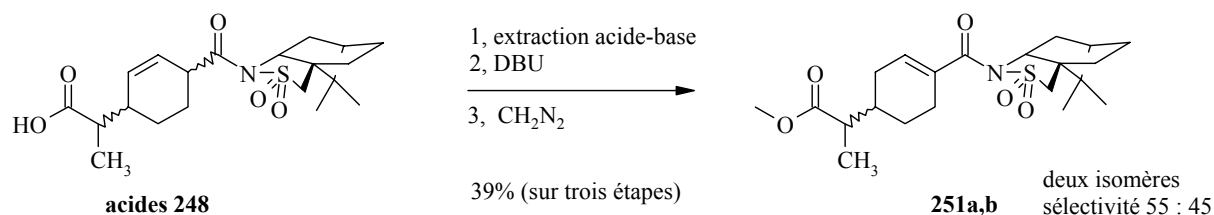


Schéma 130 : conjugaison de la double liaison cyclique de l'acide 248

Ce résultat suppose que le réarrangement de Ireland Claisen des produits intermédiaires *endo*-Diels-Alder suivent un processus sélectif. En effet, on constate que si la réaction de Diels-Alder durant le processus tandem entre **89b** et **237** est comparable à celle entre **88b** et **237** en terme de sélectivité (77 % de produit de type *endo* estimé pour la réaction avec l'ester **88b** et 65 % pour la réaction avec le silyl cétène acétal **89b** (Tableau 13)). Ainsi, lorsque l'on a conjugué la double liaison cyclique de cyclohexène, seuls les produit adduits de Diels-Alder 1,2 auront une double liaison α,β -insaturée, présentant une absorption à 245 nm.

Si durant la réaction de Diels-Alder les adduits *exo* étaient formés, le réarrangement de Ireland-Claisen de ces derniers ne devrait pas être sélectif (voir chapitre 7 sur les réactions tandems), ce qui impliquerait la formation de quatre isomères. A ces isomères, s'ajouteraient les deux isomères issus de la réaction tandem asymétrique dont les intermédiaires sont les deux adduits *endo*-Diels-Alder (Figure 47) et le cas échéant les régioisomères 1,3.

Finalement, comme nous avons effectué une extraction base-acide, nous n'avons isolé que les dérivés acides carboxyliques formés par le processus tandem réaction de Diels-Alder/réarrangement de Ireland-Claisen. Lorsque ce mélange d'isomères est traité par la base DBU, nous avons détruit le centre de chiralité en *alpha* du carbonyle portant la copule chirale. Cette conjugaison n'est possible que sur les adduits de type 1,2 de Diels-Alder, les régioisomères ne devraient en principe pas réagir. Nous devrions observer un mélange d'isomères : quatre isomères provenant des adduits 1,2 et au maximum quatre régioisomères. Or, nous n'en observons que deux, présentant des spectres ¹H-RMN et ¹³C-RMN très voisins.

Cela nous amène à supposer que les adduits 1,2 de Diels-Alder se sont formés majoritairement et que peu de régioisomères 1,3 se sont formés. Cette hypothèse peut être soutenue par le fait que le groupe *tert*-butyldiméthylsilyl cétène acétal de **89b** bien que stériquement très volumineux, est électroniquement plus riche que le groupe propanoyle de **88b**, et de ce fait, est moins électro-attracteur, induisant ainsi plus faiblement la régiosélectivité 1,3 durant la réaction de Diels-Alder.

Comme seuls deux isomères sont formés, dans ce cas, les adduits *exo*-Diels-Alder doivent également effectuer un réarrangement sélectif de Ireland-Claisen impliquant, semble t-il, un état de transition bateau (Figure 47), sélectivité attribuable à un interaction stérique possible entre le groupe

tert-butyldiméthylsilyl et l'auxiliaire chirale (-)-camphorsultam **231** pour l'état de transition chaise, interaction inexistante pour l'état de transition bateau.

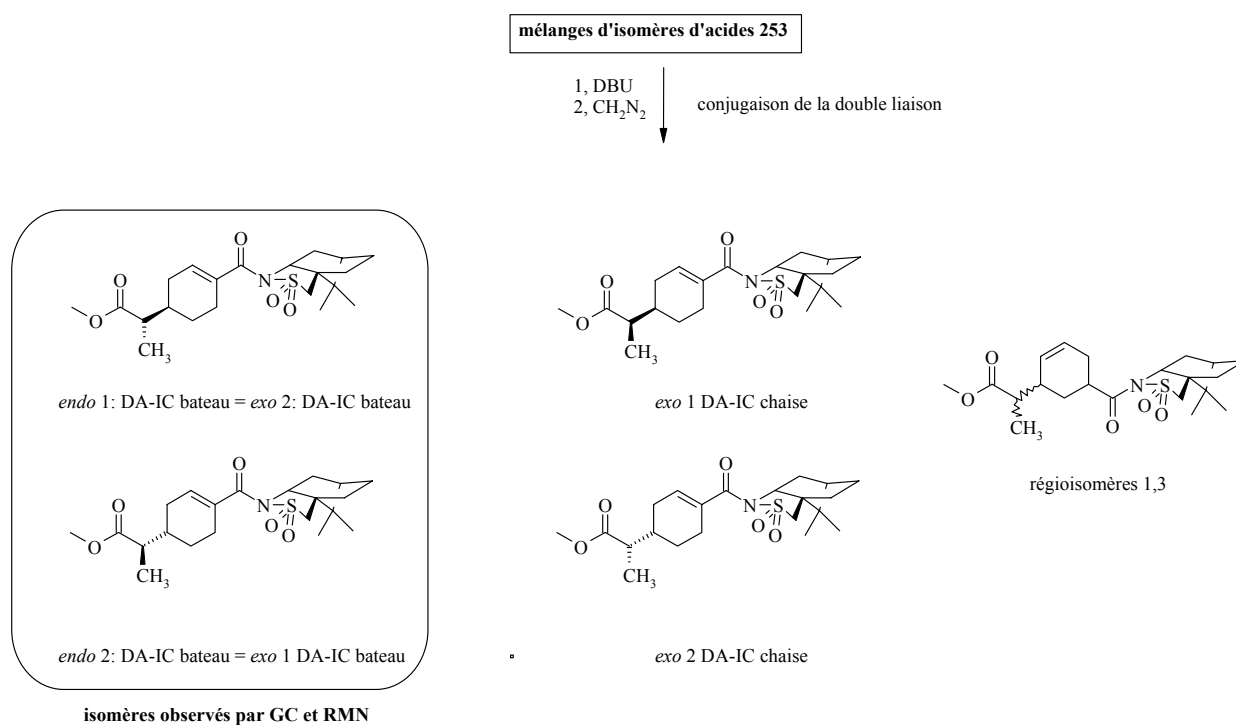
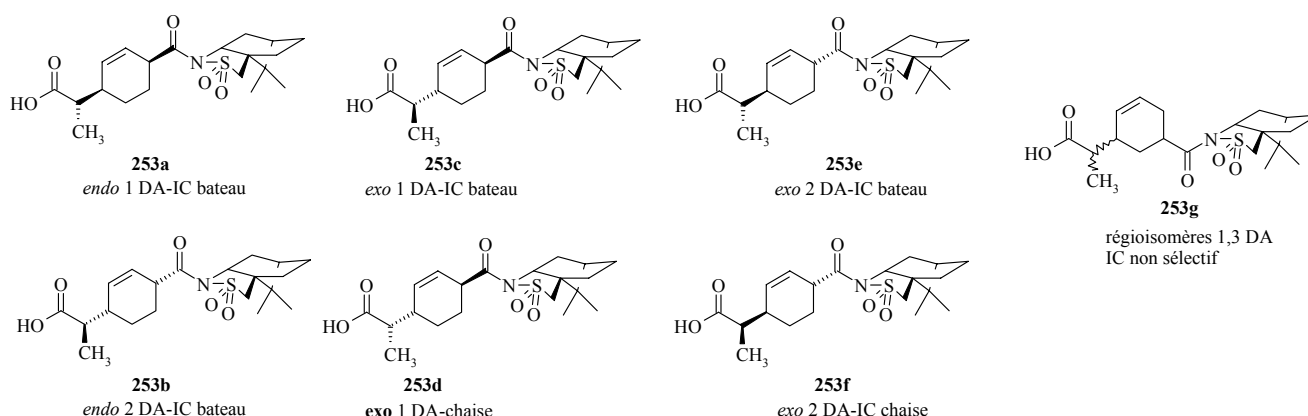


Figure 47 : isomères possibles pour une réaction tandem impliquant des adduits 1,2 et 1,3 de Diels-Alder entre le cétène acétal **89b** et l'acrylate chirale **237**

10.2.5 Conclusions

Nous n'avons pas réussi à développer une version hautement sélective de notre processus tandem. Les différents facteurs, qui influencent la stéréosélectivité de notre réaction tandem, n'ont pas pu être réunis de telle manière d'obtenir un processus hautement sélectif ('mismatched case'). En plus la sensibilité de notre réactif a limité les conditions de réactions applicable à notre réaction. Souvent

des réactions secondaires comme la polymérisation, la cycloaddition donnant le produit 1,3 ou des réactions aldol ont empêché d'optimiser les conditions de notre réaction pour obtenir une transformation avec de bons rendements.

Le développement d'une réaction de Diels-Alder asymétrique avec l'ester de butadiényle et le cétène acétal correspondant s'est avéré être beaucoup plus difficile que nous ne l'imaginions au départ. En effet, les esters de butadiényles ont une très forte tendance à polymériser en présence d'acide de Lewis, et ce même à basse température (il en est d'ailleurs de même avec les cétènes acétals correspondants). Les conditions thermiques nous ont permis d'obtenir de bons rendements pour la réaction de Diels-Alder entre l'ester **88b** et les acrylates chiraux **235-237**. Cependant, les sélectivités observées sont restées faibles, même si les adduits *endo* restent les isomères les plus largement formés et peuvent, au moins pour l'un d'entre eux, être isolés énantiomériquement purs par chromatographie flash.

Ces mêmes conditions thermiques permettent d'effectuer la réaction tandem avec les diénophiles chiraux avec également de bons rendements mais la sélectivité, là encore, reste faible et la présence de nombreux isomères est observée. Dans ce cas, nous ne pouvons isoler de stéréoisomère pur du mélange.

Ainsi, comme notre but est d'appliquer notre nouveau processus tandem à une synthèse énantiosélective de la (+)-Juvabione **50**, nous devons réfléchir à d'autres stratégies de synthèse que la voie directe utilisant une réaction tandem énantiosélective.

Pour cela, nous avons envisagé trois voies différentes qui devraient appliquer le processus tandem réaction de Diels-Alder/réarrangement de Ireland-Claisen en combinaison, soit d'une réaction d'alkylation asymétrique de *Evans*, soit de résolution des mélanges d'isomères par la synthèse de dérivés.

10.3 Première voie possible pour une synthèse énantiosélective de la (+)-Juvabione: Diels-Alder thermique avec un acrylate chiral et résolution par iodolactonisation

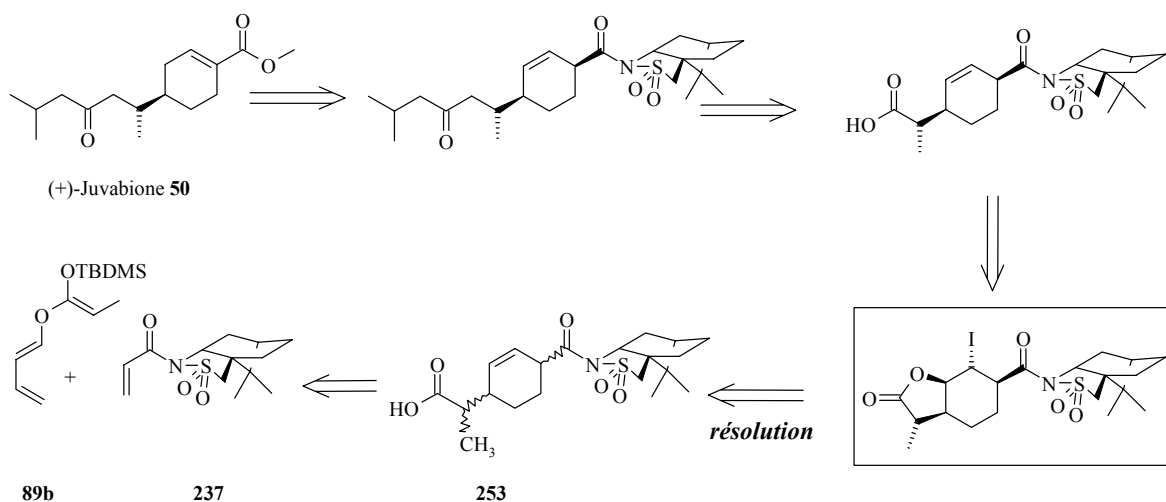


Schéma 131 : analyse rétrosynthétique de la voie 1

Au vue des résultats obtenus en effectuant notre réaction tandem avec le cétène acétal **89b** et l'acrylate chiral **237**, et étant donné la nécessité d'effectuer une résolution du mélange d'isomères des produits tandem par la synthèse de dérivés séparables par chromatographie, nous avons décidé d'utiliser notre expérience acquise avec les iodolactones [196]. Cela nous ont permis d'effectuer la résolution du système d'isomères issus de la réaction tandem entre le cétène acétal **89b** et l'acrylate de méthyle dans le cadre de la synthèse diastéréosélective de la (\pm)-Juvabione **50** (voir chapitre 7).

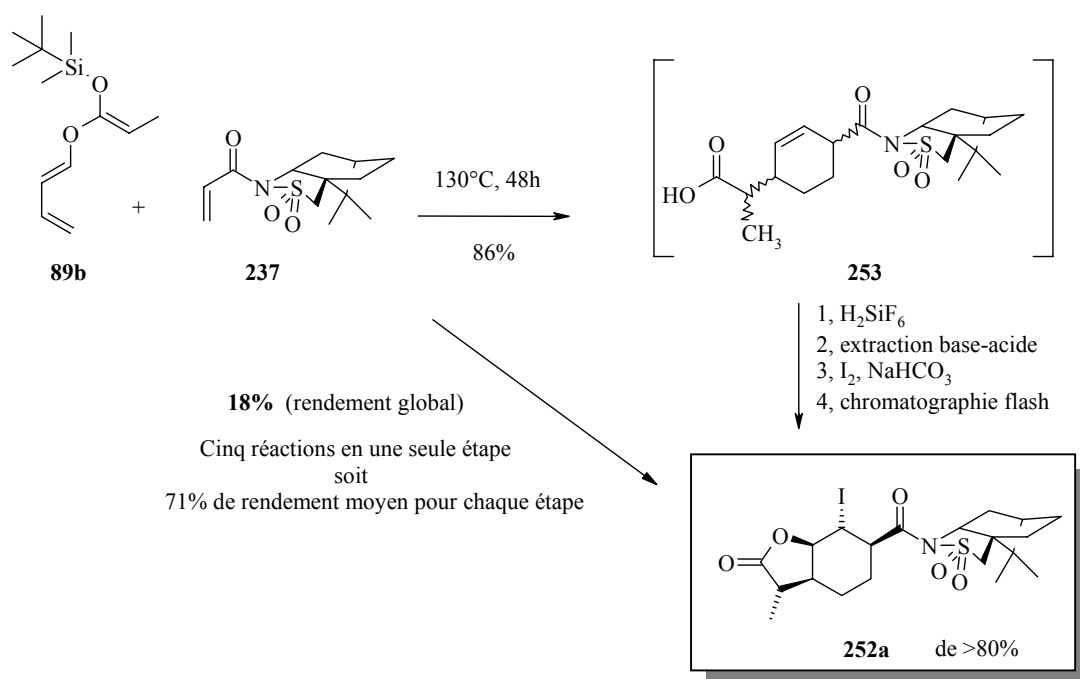


Schéma 132 : réaction tandem avec l'acrylate chiral **237** suivie d'une résolution par iodolactonisation

Nous avons appliqué cette technique pour tenter de résoudre au moins partiellement le mélange d'isomères obtenu après la réaction tandem faite entre **89b** et l'acrylate **237** en utilisant les mêmes conditions que celles décrites dans le chapitre 9 au paragraphe 9.3.1. Cependant dans ce cas, l'acide carboxylique issu du clivage de l'ester *tert*-butyldiméthylsilyl par H_2SiF_6 , obtenu avec 86 % de rendement calculé en incluant la réaction tandem, est purifié par extractions successives base-acide, permettant d'isoler un mélange d'isomères d'acides **253** (Schéma 132). Le traitement de ce mélange d'isomères d'acides **253** avec une solution de dihydrogénocarbonate de sodium dans l'acétonitrile en présence de diiode conduit au mélange de iodolactones avec un rendement de 86 %. Il a été nécessaire d'optimiser la séparation des isomères iodolactones. En effet, afin de pouvoir isoler au minimum un isomère énantiomériquement pur, nous avons décidé d'effectuer une purification par chromatographie flash. Il a fallu faire face au problème de solubilité des iodolactones couplée à la solubilité du groupe camphorsultam dans le système d'élution hexane / CH_2Cl_2 / Et_2O permettant une résolution maximale du système.

Finalement nous avons réussi à isoler un seul isomère **252a** énantiomériquement enrichi (de >80 %). Cet isomère **252a** est cristallin, sa structure a pu être déterminée par diffraction aux rayons X (Figure 48) et confirme un produit issu d'une réaction de *endo*-Diels-Alder asymétrique suivi d'un réarrangement de Ireland-Claisen impliquant un état de transition bateau, correspondant à la relation stéréogénique de la (+)-Juvabione **50**.

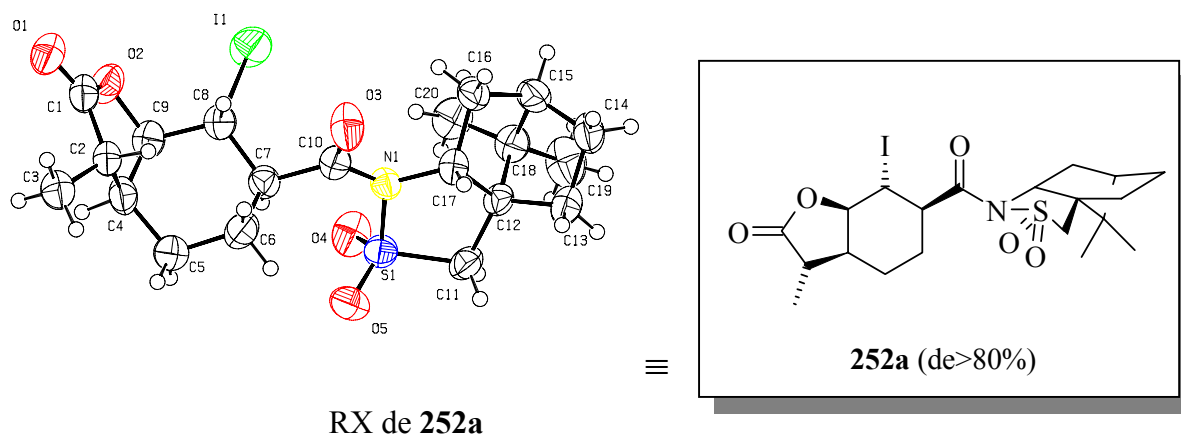


Figure 48 : structure déterminée par diffraction aux rayons X de **252a**

Le rendement global de la synthèse de cet isomère **252a** est de 18 % à partir du silyl cétène acétal **89b**, ce qui représente un rendement moyen de 71 % pour les cinq étapes effectuées en «one pot».

A ce stade, nous n'avons pas poursuivi la synthèse en raison du faible rendement. Nous pouvons néanmoins envisager la suite de la synthèse par une réouverture de la iodolactone par traitement avec du zinc métallique dans l'acide acétique comme effectué pour la synthèse diastéréosélective de la (\pm)-Juvabione **50** (voir chapitre 9.3), les quatre étapes suivantes étant les mêmes que celles effectuées pour les synthèses précédentes de la Juvabione **50**.

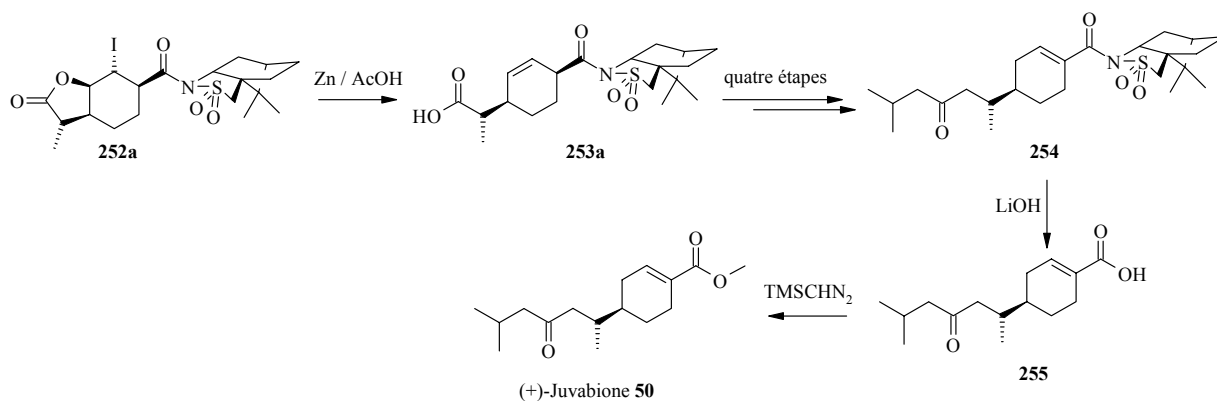


Schéma 133 : synthèse proposée à partir de l'énantiomère iodolactone 252a

Il ne restera plus qu'à libérer l'acide carboxylique de la copule chiral (-)-camphorsultam, ce qui est souvent effectué par traitement avec LiOH [267;273] et qui offre généralement des rendements quantitatifs. Le dernier pas sera la méthylation de l'acide carboxylique, en utilisant par exemple une solution de triméthylsilyldiazométhane [224].

10.4 Deuxième voie possible pour une synthèse asymétrique de la (+)-Juvabione: application de la méthylation asymétrique de Evans

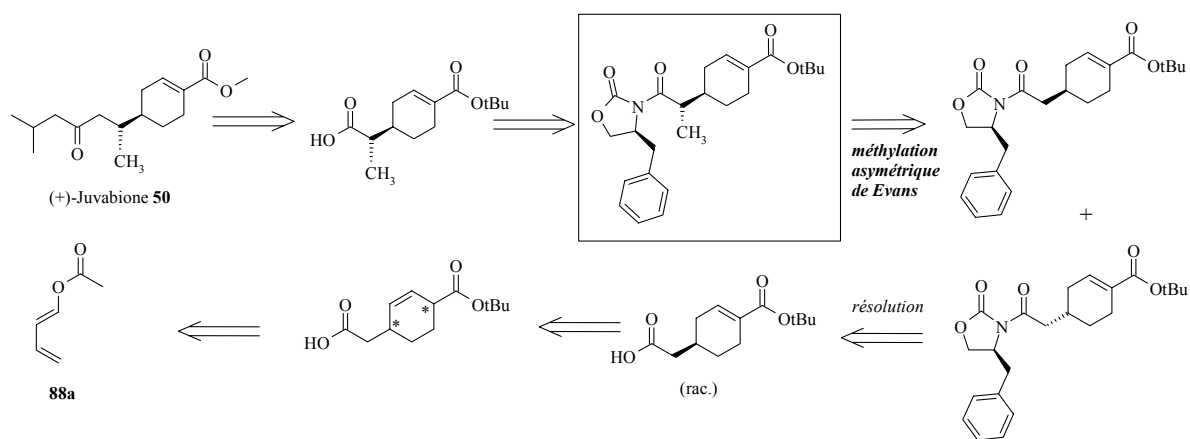


Schéma 134 : analyse rétrosynthétique de la voie 2

Un des problèmes majeurs que nous avons rencontré pour le développement de notre nouvelle réaction tandem est le contrôle de l'état de transition bateau ou chaise lors du réarrangement de Ireland-Claisen. Ainsi, afin de contourner ce problème, nous avons décidé de supprimer l'introduction du centre chiral exocyclique lors de la réaction tandem : les deux états de transition ne font plus qu'un. L'introduction du groupe méthyle aura lieu de façon asymétrique (Schéma 131) en utilisant une technique d'alkylation énantiosélective développée par *D.A. Evans* [277].

10.4.1 Etude de l'alkylation asymétrique de Evans sur un composé modèle

Comme nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, de structure voisine de celle proposée dans l'analyse rétrosynthétique du Schéma 134 et qu'avant d'effectuer cette méthylation énantiosélective plusieurs étapes sont nécessaires, nous avons tenu à tester la réactivité et la sélectivité sur le composé modèle **257** de structure, voisine de l'intermédiaire proposé pour notre synthèse.

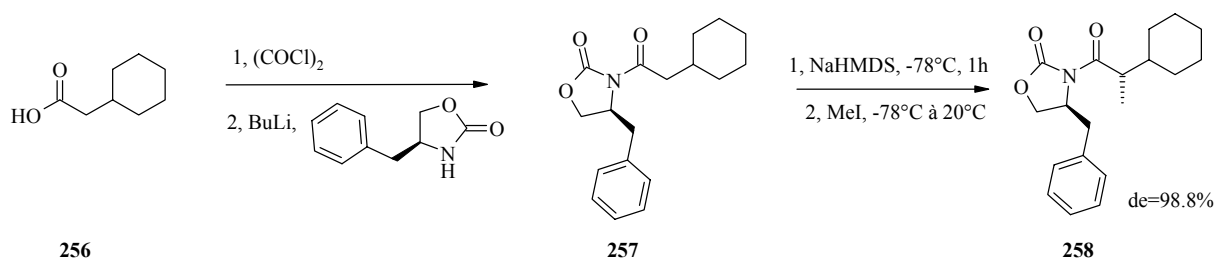


Schéma 135 : étude de la méthylation asymétrique de Evans sur le composé modèle **257**

Pour cela, nous sommes partis de l'acide cyclohexylacétique **256** commercial. Ce dernier est traité avec le chlorure d'oxalyle pour donner le chlorure d'acide puis immédiatement transformé en un dérivé oxazolidinone **257** par action de l'anion issu de la déprotonation préalable du 4-(*S*)-benzyloxazolidinone **230** avec du butyl lithium. Le rendement de la formation de **257** à partir de l'acide **256** commercial est de 84 %.

La méthylation asymétrique de **257** nécessite la formation de l'énolate de sodium par traitement à -78°C avec NaHMDS. En effet, il apparaît que les énolates de sodium dans les systèmes de *D.A.* Evans utilisant des oxazolidines chirales présentent la meilleure sélectivité [277].

Le traitement de l'énolate de sodium avec un excès d'iodure de méthyle conduit à la formation du composé alkyle **258** avec un rendement de 62 % et un excès diastéréoisomérique de 98,8 %. Le composé **258** étant cristallin, la configuration absolue de ce produit a pu être déduite par une détermination de sa structure par diffraction aux rayons X et confirme une haute sélectivité de l'alkylation de la face-(*Si*).

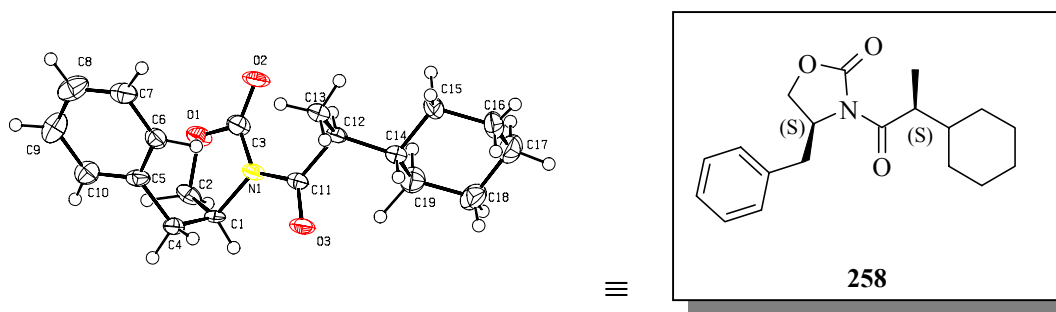


Figure 49 : structure déterminée par diffraction aux rayons X de **258**

Ce résultat est encourageant et nous a convaincu d'effectuer la synthèse en appliquant cette méthodologie.

10.4.2 Application de la méthylation asymétrique de Evans à la synthèse de la (+)-Juvabione

Cependant, avant de nous lancer dans cette synthèse nous avons remarqué qu'il serait judicieux d'avoir un groupe protecteur orthogonal de la fonction acide carboxylique issue du diénophile afin de cliver sélectivement l'auxiliaire chiral 4-(*S*)-benzyloxazolidinone par LiOH. En effet, cela est un point crucial de la synthèse car le cas échéant, nous nous retrouverions avec deux fonctions acide carboxylique sur la molécule, dont la réactivité serait très voisine.

C'est pour cette raison que nous avons décidé d'effectuer notre réaction tandem avec l'acrylate de *tert*-butyle. Ainsi, la fonction ester *tert*-butylique formée devrait être chimiquement stable sous conditions LiOH / H₂O permettant la déprotection sélective de la fonction acide carboxylique de la chaîne latérale.

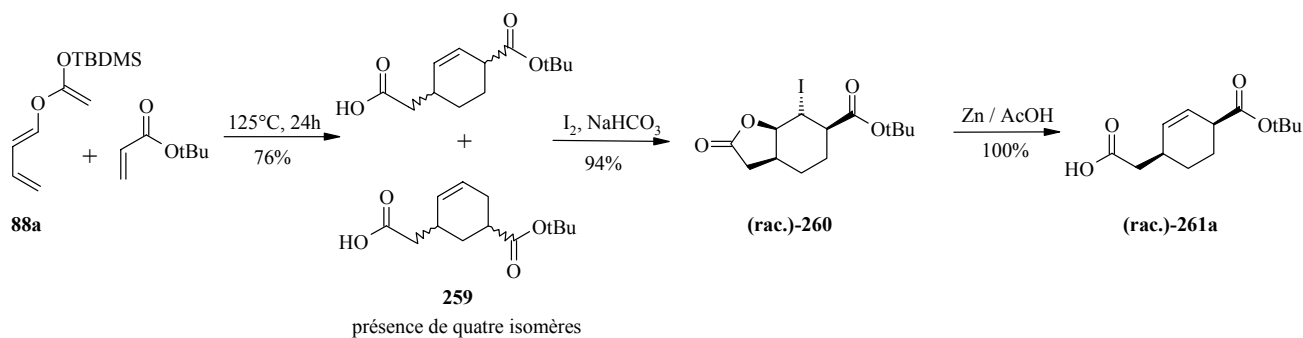


Schéma 136 : synthèse du diastéréoisomère pur 261

L'acrylate de *tert*-butyle et le cétène acetal **88a** sont mélangés dans un tube scellé en présence de quelques cristaux d'hydroquinone et de galvinoxyl. Le mélange est chauffé à 125°C pendant 24 h. Le résidu est dissout avec du DME et traité avec une solution de H₂SiF₆ (sol. 25% dans H₂O). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 h. Le DME est évaporé, le produit brut est dissout dans le THF, versé sur de l'éther et extrait avec une solution saturée en NaHCO₃. Les phases aqueuses sont rassemblées, prudemment acidifiées à 0°C au pH ≈ 2 avec HCl concentré et extraites avec de l'éther. On obtient, avec un rendement de 94 %, un mélange d'isomères d'acides carboxyliques **259**, dont l'analyse par spectroscopies RMN montre la présence de quatre produits dans un rapport 65: 18: 11: 6. Deux signaux «isolés» en spectroscopie ¹³C-RMN à 130.0 et 129.5 ppm nous laissent supposer la présence de deux produits tandem issus d'une réaction de Diels-Alder adduit 1,3 dans une proportion de 11 + 6 = 17 %.

La présence de ces deux régioisomères nous oblige à effectuer une séparation du mélange par iodolactonisation [196]. La purification du mélange de iodolactones par chromatographie flash ne nous a permis d'isoler qu'un seul isomère avec un rendement de 50 %, qui se trouve être l'isomère majoritaire (rac.)-**260** issu d'une réaction tandem impliquant une réaction *endo*-Diels-Alder caractérisé par une constante de couplage forte *trans*-diaxiale de 9.6 Hz entre H-CI et H-CCOO^tBu.

Cette iodolactone (rac.)-**260** diastérisomériquement pure est réouverte quantitativement en utilisant la procédure décrite dans la synthèse diastérisélective de la (\pm)-Juvabione [234] avec le zinc métallique dans l'acide acétique pour donner (rac.)-**261a** (Schéma 136).

Nous avons poursuivi la synthèse (Schéma 137) en effectuant quantitativement la conjugaison de la double liaison cyclique par action de 2.2 équivalents de la base *tert*-BuOK dans le *tert*-butanol. L'utilisation du *tert*-butanol implique que la solution doit être thermostatée à 30°C afin d'éviter la solidification de l'alcool tertiaire.

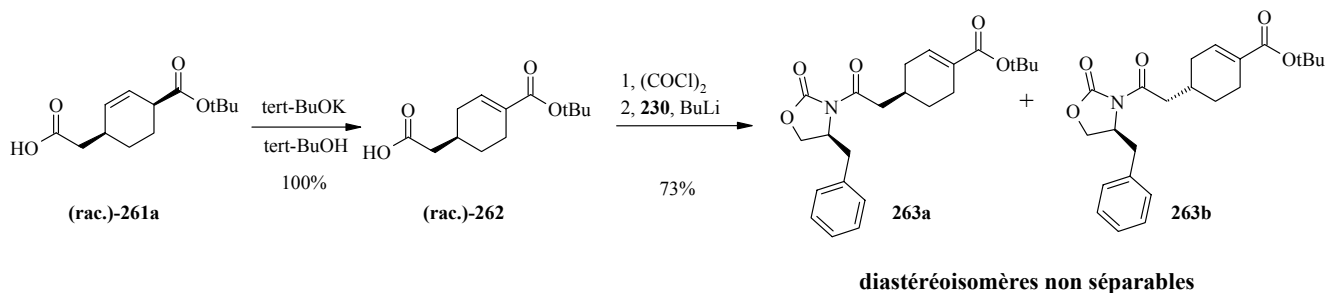


Schéma 137 : synthèse de 263

L'acide carboxylique conjugué (rac.)-**262** est ensuite dérivé en oxazolidinone chirale afin d'effectuer la résolution du mélange des deux diastérisomères ainsi formés mais aussi afin d'introduire l'auxiliaire chirale **230** nécessaire pour effectuer la méthylation asymétrique. Cette étape est faite, utilisant les mêmes conditions [277] que celles décrites dans le paragraphe 10.4.1.

Nous avons obtenu la formation des deux diastérisomères **263a** et **263b** avec un rendement de 73%, mais malheureusement, nous n'avons pas été capable de séparer ces deux diastérisomères. Cet échec rend la voie de synthèse non énantiosélective et nous oblige, une nouvelle fois, à songer à une autre stratégie.

Cependant, nous avons tout de même choisi de tester notre idée initiale de méthylation asymétrique de Evans sur le mélange de diastérisomères **263**.

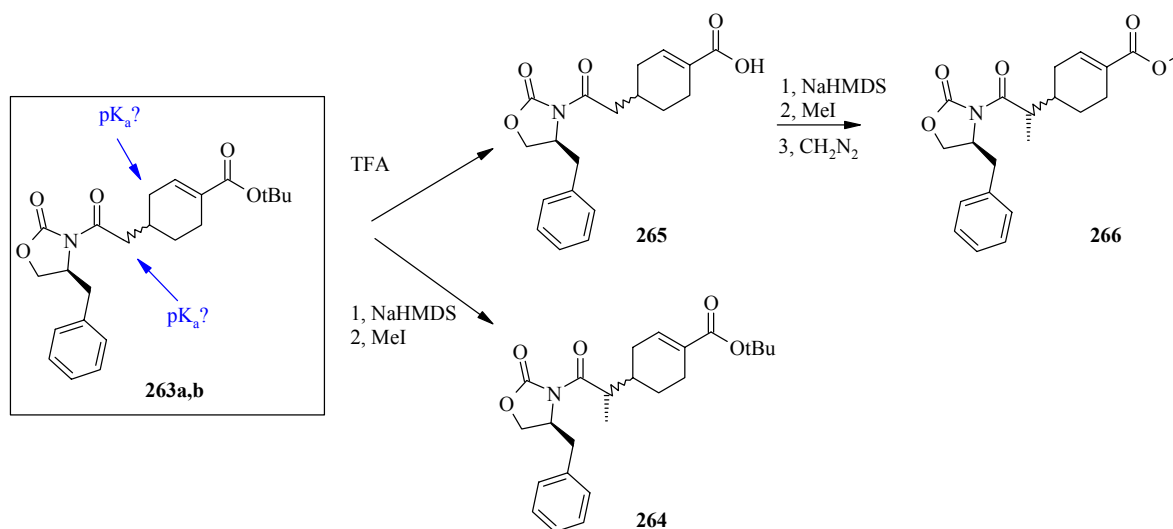


Schéma 138 : essais de méthylation asymétrique du mélange de diastérisomères 263a,b

L'interrogation principale lorsque l'on a décidé d'effectuer cette méthylation asymétrique était de savoir laquelle des deux positions, de celle en α -de la fonction carboxylique ou de celle en position allylique activée par la double liaison α,β -insaturée, présentera le pK_a le plus bas.

Lorsque nous avons effectué la réaction d'alkylation sur le mélange de diastéréoisomères **263a,b**, nous avons observé par RMN la formation de très peu de produits d'alkylation, le produit de départ étant majoritairement présent. Nous avons alors déprotégé sélectivement la fonction ester *tert*-butylique avec un mélange 3 : 1 TFA / CH_2Cl_2 [278]. Le mélange d'acides carboxyliques **265** est ensuite traité directement dans les conditions de *Evans* mais en utilisant quatre équivalents de base NaHMDS et cinq de iodure de méthyle. Après extraction et lavage avec une solution aqueuse 1N en HCl, le brut réactionnel est traité avec une solution étherée en diazométhane et finalement purifié par chromatographie flash.

Cette procédure a permis d'obtenir le produit d'alkylation **266** dans un rendement global de 39 % avec une induction asymétrique estimée par GC pour chaque diastéréoisomère de 76 %. Ce résultat montre que la formation de l'anion carboxylate, lors du traitement avec NaHMDS, désactive la position $-CH_2$ allylique, permettant ainsi une déprotonation sélective de méthylène en *alpha*-de la fonction carboxyle par utilisation d'un large excès de base.

10.5 Troisième voie possible pour une synthèse énantiosélective de la (+)-Juvabione : double résolution par iodolactonisation et par l'aide d'un auxiliaire chiral

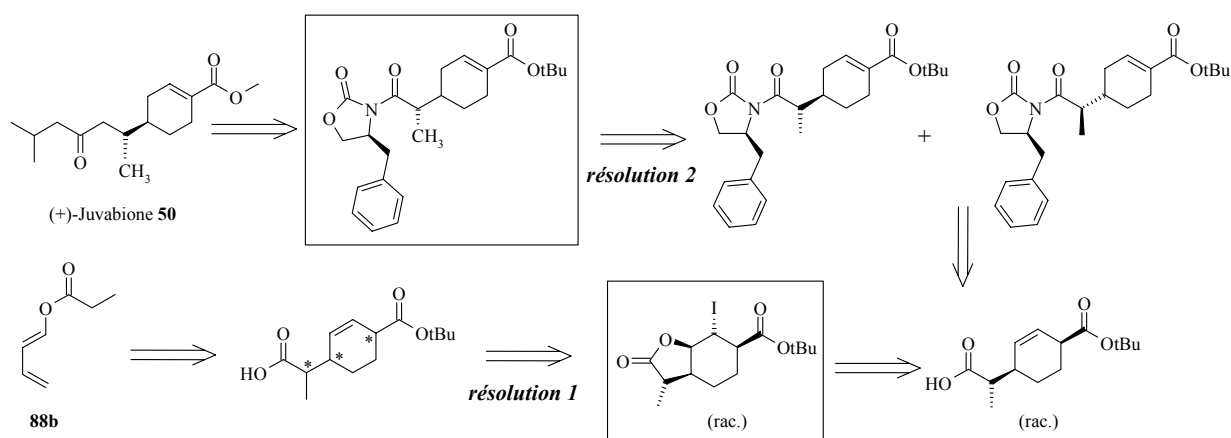
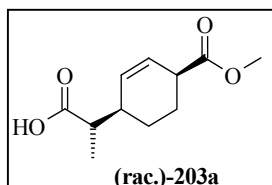


Schéma 139 : analyse rétrosynthétique de la voie 3

Les deux échecs précédents pour le développement d'une voie énantiosélective de la synthèse de la (+)-Juvabione utilisant notre nouvelle réaction tandem, nous ont forcé à revenir à la version diastéréosélective décrite dans le chapitre 9. Nous étions capables de synthétiser avec un rendement acceptable le diastéréoisomère pur (rac.)-**203a**.



Nous avons donc envisagé d'effectuer une résolution du mélange racémique d'un dérivé comparable à (rac.)-**203a**. Pour cela, comme ce type de composé présente une fonction acide carboxylique libre, il est aisé d'introduire une copule chiral qui devrait permettre la séparation de diastéréoisomères ainsi formés. Nous pensions utiliser le même auxiliaire chiral que celui utilisé dans la voie 2, le 4-(*S*)-benzyloxazolidinone **230**. A la différence du mélange de diastéréoisomères **263**, dans ce cas, nous aurons un groupe méthyle en α de la fonction carboxylique qui devrait interagir avec l'auxiliaire chiral et permettre ainsi la séparation par chromatographie flash. L'introduction de la fonction ester *tert*-butylique à la place d'un ester méthylique repose sur les mêmes raisons d'orthogonalité des groupes protecteurs des fonctions acides carboxyliques que celles décrites pour la voie 2. Le schéma synthétique effectué est décrit ci-dessous au Schéma 140.

Les premiers pas de synthèse sont les mêmes que ceux effectués précédemment au départ de l'acrylate de *tert*-butyle et du silyl cétène acétal **89b**. On obtient un mélange d'isomères **267** (dont le rapport relatif est de 4: 9: 48: 7: 13: 19). La résolution de ce mélange complexe est faite comme précédemment par iodolactonisation [196] et permet d'isoler le diastéréoisomère pur (rac.)-**268a** qui est convertit quantitativement par traitement avec le zinc métallique [234] en diastéréoisomère (rac.)-**267a**. La conjugaison quantitative de la double liaison cyclique est également effectuée avec 2.2 équivalents de la base *tert*-BuOK dans le *tert*-butanol et permet l'obtention du diastéréoisomère (rac.)-**269a** (Schéma 140).

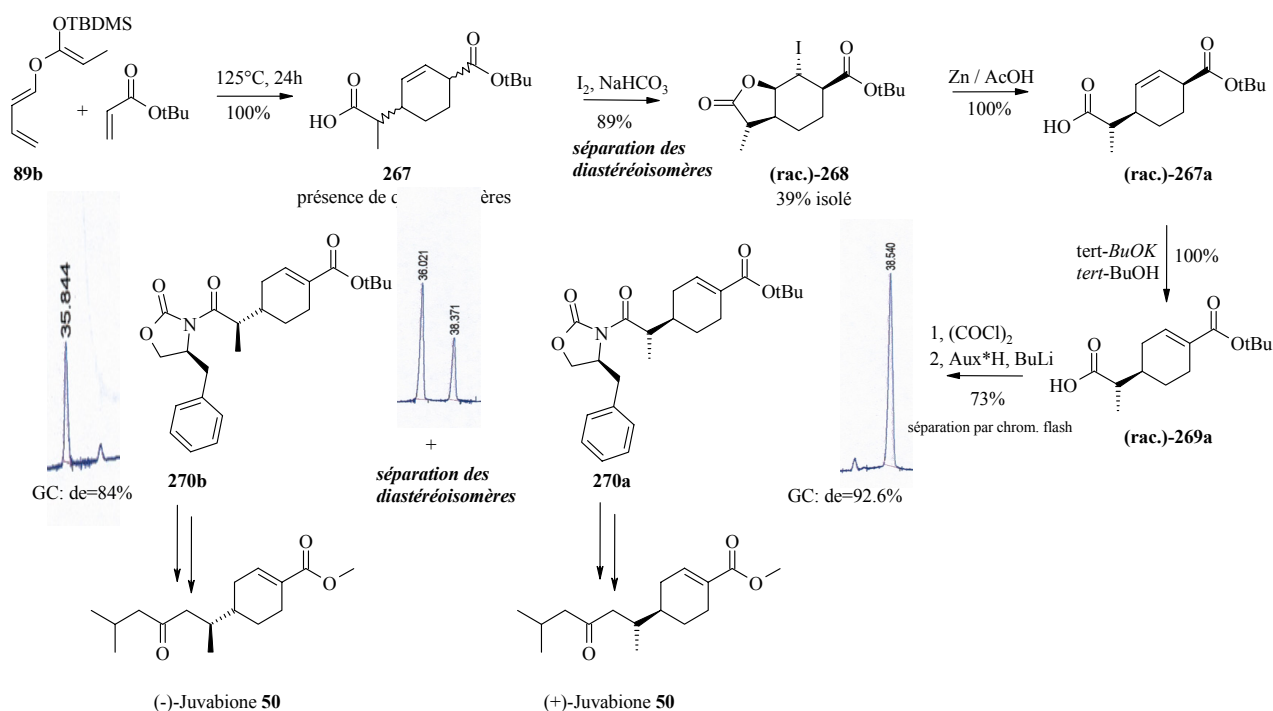


Schéma 140 : schéma de synthèse permettant l'obtention de la (+)-Juvabione et de la (-)-Juvabione

A ce niveau de la synthèse, nous avons entrepris la résolution du racémate (rac.)-**269** en synthétisant le dérivé 4-(*S*)-benzyloxazolidinamide. L'introduction d'un centre chiral, de configuration fixée (*S*), supplémentaire transforme le racémate (rac.)-**269** en un mélange de deux diastéréoisomères **270a** et **270b** (Schéma 140). Grâce à la présence du méthyl exocyclique, une résolution par chromatographie flash est possible même si la séparation des deux diastéréoisomères reste délicate avec cette technique (R_f de **270a** = 0.58 et R_f de **270b** = 0.5 dans le système hexane/AcOEt 6:4). En effet, l'utilisation d'un appareillage de type MPLC ou HPLC devrait permettre une résolution simple et totale du système. Néanmoins, nous avons réussi à isoler séparément les deux diastéréoisomères avec des excès diastéréoisomériques respectivement de 92,6 % pour **270a** et 84 % pour **270b** (Schéma 140).

L'attribution stéréochimique des deux diastéréoisomères est possible car nous avons réussi à cristalliser le diastéréoisomère **270b**. La qualité et la quantité des cristaux obtenus n'ont pas permis d'obtenir une résolution excellente par diffraction aux rayons X, mais heureusement, la partie essentielle à l'attribution de la configuration relative présente une précision suffisante pour en déduire la relation stéréogénique de la molécule **270b** (Figure 50).

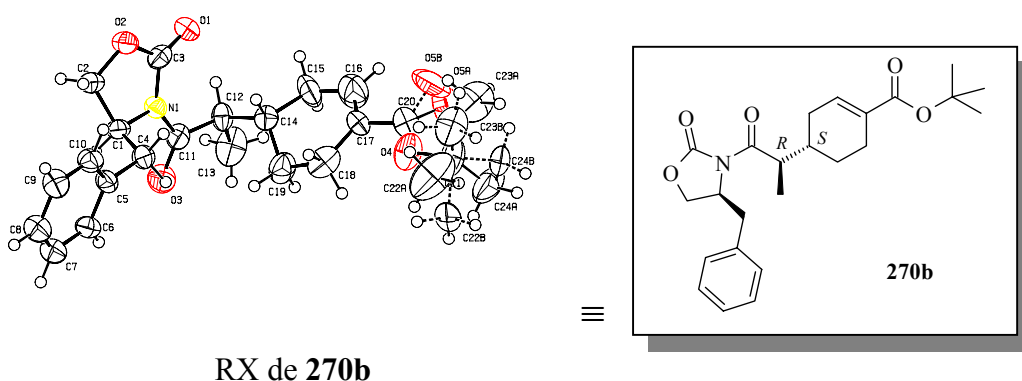


Figure 50 : structure déterminée par diffraction aux rayons X de **270b**

A ce stade, le manque de temps ne nous a pas permis d'achever cette synthèse qui devrait aboutir à la (+)-Juvabione **50** au départ de **270a**, en effectuant une libération sélective de l'auxiliaire chiral par traitement avec LiOH [279] et en appliquant les pas de synthèse que nous avons développé pour la synthèse de la Juvabione **50** au chapitre 9.

11 Conclusion et perspectives

11.1 Conclusions

1) La synthèse stéréosélective et versatile d'esters de (*E*)-butadiényles précédemment mise au point par *J. Velker*, a été développée et étendue à une plus large variété de systèmes permettant l'introduction d'une large gamme de fonctionnalités. Cette méthode est basée sur la déprotonation sélective du crotonaldéhyde à basse température suivie du piégeage de l'anion correspondant par un dérivé électrophile d'acide carboxylique (chlorure d'acide mais aussi esters activés). En outre, une version de synthèse d'esters de (*E*)-butadiényles par *C*-Silylation a également été développée.

2) Les précurseurs de notre réaction tandem, les *O*-(*E*)-butadiényle-*O*-trialkylsilyls (*Z*)-cétènes acétals ont également été synthétisés stéréosélectivement. Une nouvelle méthode de synthèse de ces composés, basée sur un système de déprotonation NaHMDS/DMPU à -110°C, a été mise au point pour une large variété d'esters de (*E*)-butadiényles et permet l'obtention de dérivés silyls cétènes acétals dans de bons rendements.

3) Les *O*-(*E*)-butadiényle-*O*-trialkylsilyls (*Z*)-cétènes acétals effectuent le processus tandem envisagé, à savoir réaction de Diels-Alder/réarrangement de Ireland-Claisen sous conditions thermiques avec de bons rendements.

a) Avec le diénophile cyclique *N*-phénylmaléimide, le processus est hautement diastéréosélectif et correspond à une réaction *endo*-Diels-Alder suivie d'un réarrangement de Ireland-Claisen suprafacial impliquant un état de transition bateau. Il permet de créer en une seule étape, trois nouvelles liaisons carbone-carbone et d'introduire stéréosélectivement quatre centres de chiralité dont un exocyclique.

b) Avec les diénophiles acyliques tels que l'acrylate de méthyle ou le diéthyle fumarate, le processus tandem a également lieu sous conditions thermiques. Il permet la création d'au moins trois nouvelles liaisons carbone-carbone et l'introduction d'un minimum de trois nouveaux centres de chiralité dont un exocyclique portant une assez large variété de groupes fonctionnels. Cependant, dans ce cas, la sélectivité observée est plus complexe:

- La sélectivité faciale *endo/exo* de la réaction de Diels-Alder est modeste, de l'ordre de 1 : 1 à 2 : 1.
- Dans tous les cas, l'adduit *endo* de la réaction de Diels-Alder effectue un réarrangement de Ireland-Claisen sélectif impliquant un état de transition bateau.
- A l'opposé, l'adduit *exo* de la réaction de Diels-Alder effectue un réarrangement de Ireland-Claisen non sélectif.

4) Une étude de la sélectivité du réarrangement de Ireland-Claisen a été effectuée. Deux composés modèles, le (*cis*) et le (*trans*)-carvylpropionate ont été synthétisés afin d'étudier le rôle des substituants à la fois de la partie cyclohexényle et de la partie cétène acétal. Nos résultats expérimentaux ont été comparés aux résultats obtenus par calculs théoriques. Ces derniers ont été effectués en collaboration avec le Prof. *K.N. Houk* de l'Université de Californie, Los Angeles (UCLA).

Les résultats des calculs ont permis d'obtenir les énergies d'activation pour les différents états de transitions pour un système modèle et leurs structures précises. A partir de ces structures l'influence des substituants a pu être étudiée. Les contributions des substituants sur la diastéréosélectivité du réarrangement de Ireland-Claisen semble être additives.

5) Notre nouveau processus tandem réaction de Diels-Alder/réarrangement de Ireland-Claisen a été appliqué à la synthèse totale du produit naturel, la Juvabione et de l'Epijuvabione.

a) Dans un premier temps, une synthèse non sélective de la Juvabione et de l'Epijuvabione a été élaborée. Cette synthèse comporte sept étapes linéaires et présente un rendement global de 14 %. Elle permet d'obtenir un mélange 88: 12 de (rac.)-Juvabione **50** et (rac.)-Epijuvabione **51**. Cette synthèse est la synthèse la plus courte de la juvabione reportée dans la littérature avec la synthèse de *Negishi*. Elle est hautement convergente, versatile et ne nécessite que des produits de départ simples, disponibles dans le commerce.

b) Dans un deuxième temps, une synthèse diastéréosélective a été développée, basée sur notre processus tandem et utilisant une iodolactone comme intermédiaire clé pour séparer les diastéréoisomères.

6) Le développement d'un processus tandem asymétrique n'a pas été possible.

a) Cependant, nous avons étudié la possibilité d'effectuer une réaction de Diels-Alder asymétrique entre le (*E*)-buta-1,3-diène-1-yl-propionate (**88b**) et "l'acrylate de (-)-camphorsultam" **237**.

b) Le processus tandem avec les acrylates chiraux est possible sous conditions thermiques. Cette réaction présente de bons rendements mais les sélectivités observées restent faibles et aucune résolution n'est possible.

7) Une étude pour le développement d'une voie de synthèse énantiosélective de la (+)-Juvabione **50** a été effectuée. Trois voies de synthèse ont été envisagées :

- a) Une première voie de synthèse impliquant une réaction tandem thermique avec "l'acrylate de (-)-camphorsultam" **237** chiral et utilisant une iodolactonisation pour séparer les diastéréoisomère.
- b) Une deuxième voie de synthèse appliquant la réaction tandem avec l'acrylate de *tert*-butyle achiral et utilisant la méthodologie de méthylation asymétrique de *Evans*.
- c) Une troisième voie de synthèse appliquant la réaction tandem avec l'acrylate de *tert*-butyle achiral et utilisant une première résolution basée sur une iodolactonisation et une seconde résolution utilisant l'auxiliaire chiral le 4-(*S*)-benzyloxazolidinone **230**. Cette dernière stratégie, devrait permettre la synthèse à la fois de la (+)-Juvabione et de la (-)-Juvabione dans des rendements acceptables.

11.2 Perspectives

11.2.1 Synthèse de la (+)-Juvabione

La première perspective à court terme de ce travail serait de terminer la synthèse énantiosélective de la (+)-Juvabione **50** (Schéma 141). En effet, nous avons développé une stratégie de synthèse basée à la fois sur notre processus tandem mais aussi sur une double résolution permettant d'isoler le composé **270a** énantiomériquement enrichi (de = 92.6 %). A ce stade de la synthèse, le squelette carboné principal de la structure de la (+)-Juvabione est créé. Après clivage de l'auxiliaire chiral par hydrolyse avec Li(OH), il ne restera plus qu'à introduire une partie de la chaîne latérale par application des pas de synthèse développés pour la synthèse non sélective de la (rac.)-Juvabione pour obtenir **271**. Seule la dernière étape qui transforme un ester *tert*-butylique en un ester méthylique n'a pas été étudiée mais ne devrait pas poser de problèmes réels. Un traitement avec de l'acide trifluoroacétique de l'ester *tert*-butylique devrait conduire quantitativement à l'acide carboxylique [278]. Ce dernier devrait être facilement estérifié en ester méthylique par traitement avec une solution de triméthylsilyldiazométhane [103].

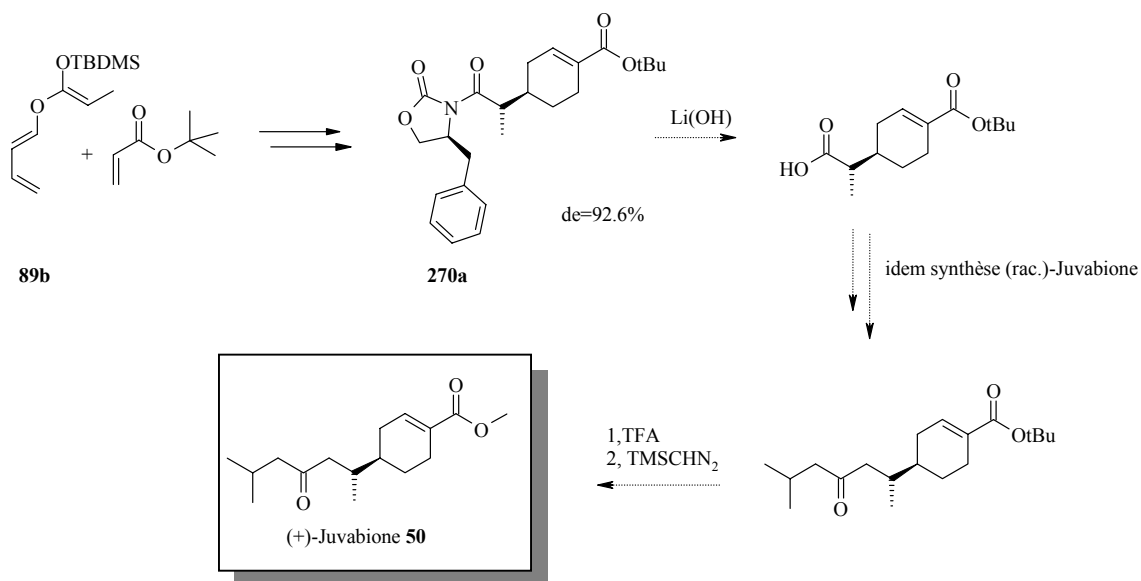


Schéma 141 : suite de la synthèse envisagée pour la (+)-Juvabione 50

11.2.2 Etude d'un processus tandem *hétéro*-Diels-Alder/réarrangement de Ireland Claisen

Le développement d'une nouvelle réaction tandem impliquant une réaction *hétéro*-Diels-Alder entre un butadiényle cétène acétal et des esters de glyoxalate permettrait de créer des structures intéressantes (Schéma 142).

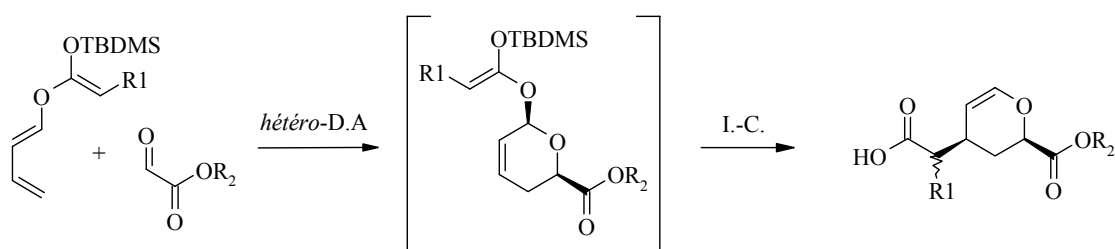


Schéma 142 : processus tandem réaction *hétéro*-Diels-Alder/réarrangement de Ireland-Claisen entre un butadiényle cétène acétal et des esters de glyoxalate

Dans le cadre des travaux pratiques de chimie organique de 4^{ème} année de 2001-2002, *J. Lenoble* a étudié une réaction de *hétéro*-Diels-Alder entre l'ester (*E*)-buta-1,3-diène-1-yl-acétate (**88a**) et les deux dérivés glyoxaliques, l'éthyle glyoxylate commercial et le benzyle glyoxylate [280] (Schéma 143). Ce type de réaction est déjà décrit dans la littérature par *O. Achmatowicz* [281] et semble présenter de bons rendements, même sous conditions thermiques (120°C).

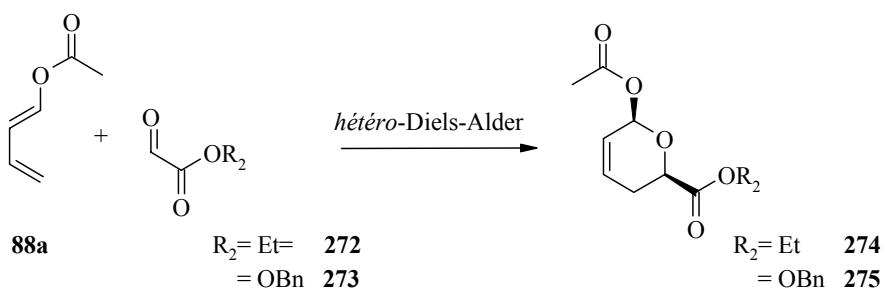


Schéma 143 : réaction de hétéro-Diels-Alder entre de butadiényle **88a** et les deux dérivés glyoxaliques : le glyoxylate d'éthyle **272** commercial et le glyoxylate de benzyle **273**

Nous avons, dans un premier temps, effectué la réaction à 120°C dans le toluène comme décrit dans la littérature [281]. On observe la formation de l'adduit de Diels-Alder **274** ou **275** mais également d'un autre produit **275** ou **276** résultant d'une réaction de hétéro-Diels-Alder suivie d'un réarrangement sigmatropique [3,3] (Schéma 144). La formation de ce produit "tandem" peut être réduite en diminuant la température de réaction à 80°C.

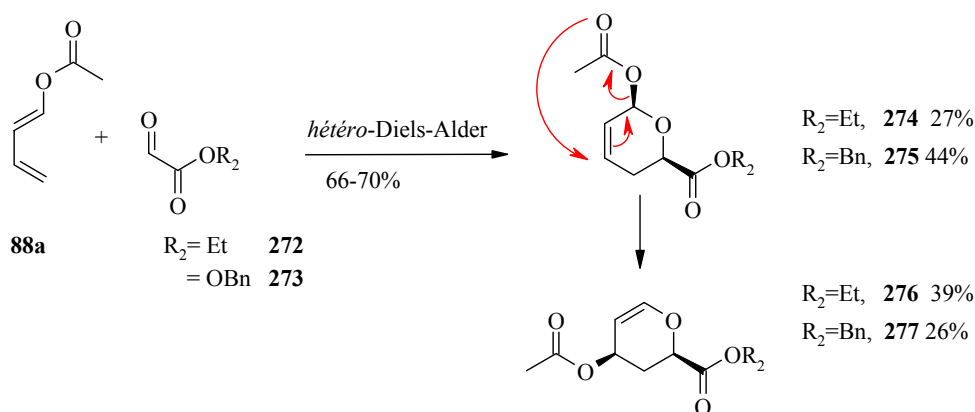


Schéma 144 : réaction hétéro-Diels-Alder entre l'ester de butadiényle **88a** et les esters de glyoxalate

Cette réaction a été étendue à l'ester 3-(triméthyl-silanyloxy)-buta-1,3-diène **102a**. Ce dernier diène, par la présence supplémentaire du groupe -OTMS, est beaucoup plus riche électroniquement que l'ester de butadiényle **88a** et de ce fait, nettement plus réactif dans un processus de cycloaddition de type Diels-Alder [282].

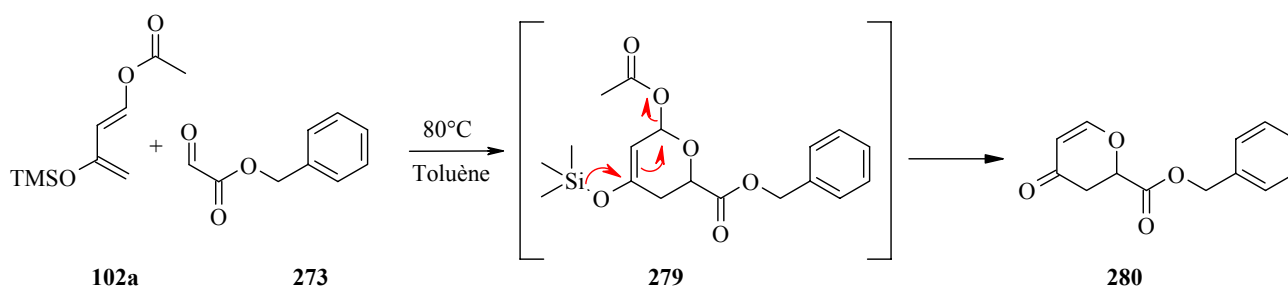


Schéma 145 : réaction hétéro-Diels-Alder entre 3-(triméthyl-silanyloxy)-buta-1,3-diène **102a** et le glyoxalate de benzyle **273**

La réaction de cycloaddition s'effectue en utilisant des conditions thermiques douces (70-80°C) et ne nécessite que quelques heures de réactions pour être achevée. Seul la formation du produit **280** est constatée. Il est issu d'une réaction de *hétéro*-Diels-Alder suivie d'une élimination du groupe carboxylate due au clivage de la liaison O-Si(CH₃)₃. En outre, le développement d'une version asymétrique d'une telle réaction de cycloaddition devrait être possible [283].

Ces résultats sont néanmoins très encourageants dans la perspective de développement d'un processus tandem *hétéro*-Diels-Alder/réarrangement de Ireland-Claisen. En effet, nous supposons que le processus d'élimination observé avec le groupe acétate ne devrait pas avoir lieu lorsque la réaction a lieu avec le cétène acétal correspondants, ce dernier n'est pas un bon groupe partant et devrait favoriser le processus sigmatropique [3,3].

Un tel processus effectué avec le silyl cétène acétal **89a** devrait permettre l'élaboration d'un squelette moléculaire permettant la synthèse du "fragment sud" **281** du produit naturel, la Bryostatin 1 (Figure 51) [12;13;284], composé présentant une activité anti-cancéreuse extrêmement intéressante et prometteuse.

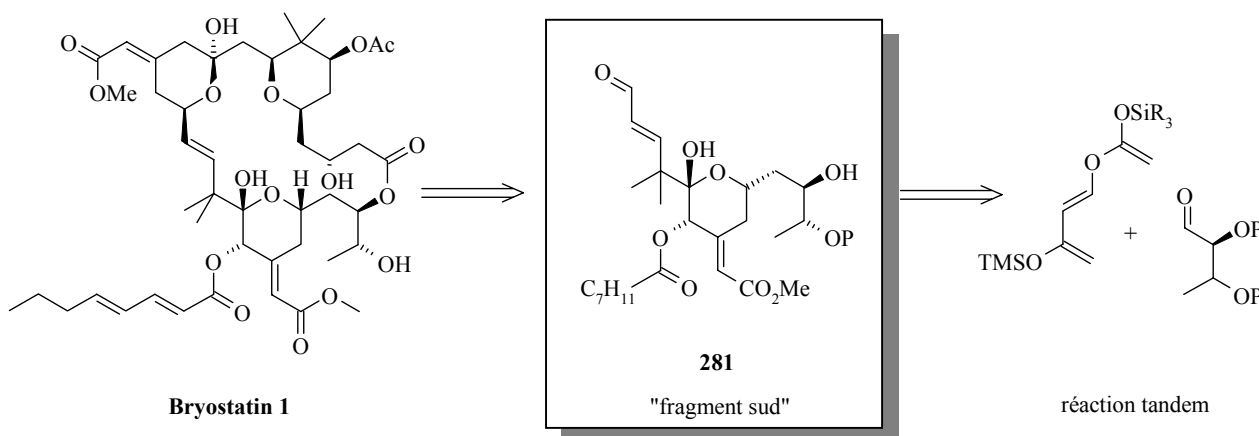


Figure 51 : application du processus tandem réaction *hétéro*-Diels-Alder/réarrangement de Ireland-Claisen à la synthèse du "fragment sud" **281** de la Bryostatin 1

12 Partie expérimentale: généralités

12.1 Méthodes analytiques et appareils

12.1.1 Chromatographie

Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les CCM sont effectuées au moyen de couches minces (0.2 mm d'épaisseur) avec gel de silice 60 F₂₅₄ (indicateur de fluorescence) sur aluminium (Merck, Darmstadt). Après élution dans le solvant donné, les plaques sont révélées par une lampe UV (254 nm) puis par l'atomisation d'une solution aqueuse basique de KMnO₄.

Colonnes flash chromatographiques

Les colonnes flash-chromatographiques sont effectuées avec du gel de silice 60 A C.C. Chromagel, grosseur de grains 35 – 70 µm (SDS, Amtech). L'éluant et les proportions du mélange utilisé sont décrites dans la partie expérimentale de chaque produit. Toutes les chromatographies sur colonnes s'effectuent sous pression (p = 0.5 - 0.9 atm).

Chromatographie en phase gazeuse (GC)

Les chromatographies en phase gazeuse sont effectuées sur un appareil :

-Perkin-Elmer Sigma 3B Dual FID (**GC1**), équipé d'une colonne MN OV-1701 de 25 m de longueur. Les spectres sont enregistrés sur un intégrateur Perkin Elmer LCI-100. L'injecteur de type split est chauffé à 250°C et le détecteur FID à 280°C.

Programme de température 1 (**P1**) : injection à 70°C pendant 5 minutes, puis la température est élevée jusqu'à 250°C à une vitesse de 10°C/min et la température finale est maintenue 10 minutes.

Programme de température 2 (**P2**) : injection à 100°C, puis la température est élevée jusqu'à 250°C à une vitesse de 8°C/min et la température est maintenue 5 minutes.

Programme de température 1 (**P3**) : injection à 120°C pendant 2 minutes, puis la température est élevée jusqu'à 250°C à une vitesse de 5°C/min et la température est maintenue 15 minutes.

-Agilent 6890 Series (**GC2**), équipé d'une colonne HP-5 (crosslinked 5 % Ph Me siloxane, de dimensions 30 m × 0.320 mm × 0.25 µm). Le FID est chauffé à 250 °C et l'injecteur à 220°C. Les spectres sont traités par un programme informatique ChemStation.

Programme de température 1 (**P1**) : injection à 70°C pendant 5 minutes, puis la température est élevée jusqu'à 240°C à une vitesse de 8°C/min et la température finale est maintenue 10 minutes.

Programme de température 2 (**P2**) : injection à 100°C pendant 5 minutes, puis la température est élevée jusqu'à 240°C à une vitesse de 8°C/min et la température finale est maintenue 40 minutes.

Les pourcentages relatifs sont indiqués en premiers et les temps de rétention en minute sont indiqués entre parenthèses.

Chromatographie en phase liquide (HPLC)

Les chromatographies en phase liquide sont effectuées avec un Knauer Programmer 50 équipé d'une colonne C₁₈. Les mesures sont effectuées à 20°C en utilisant un mélange MeCN/H₂O 80 : 20 avec une vitesse de flux 1 ml/min. La détection est effectuée avec un Bucher UV réglé sur 254 nm ou 221 nm si le produit ne contient aucun chromophore.

12.1.2 Spectroscopie infrarouge (IR)

Un spectromètre du type Perkin Elmer FT-IR 1720 X est utilisé pour l'obtention des spectres IR, avec une résolution de 2 cm⁻¹. Les substances cristallines sont analysées dans des pastilles de KBr (puriss. p.a., Fluka, Buchs) et les liquides purs sous forme de film (sandwich) entre deux plaques de KBr. Les bandes d'absorption sont données en longueur d'onde entre 4000 et 400 cm⁻¹ et différenciées selon leur intensité (division du spectre en trois parties égales) par des abréviations vs (la (les) plus intense(s)), s (intense), m (moyenne), w (faible) et br. (large). Entre 4000 et 600 cm⁻¹, toutes les bandes d'absorption sont décrites.

12.1.3 Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les mesures RMN pour les spectres ¹H à 200 MHz, ¹³C à 50 MHz sont effectuées avec un spectromètre Gemini XL-200 de Varian et les spectres ¹H à 400 MHz, ¹³C à 100 MHz sont effectuées avec un spectromètre Bruker Avance-400 à 298K. La fréquence de mesure, le solvant ainsi que la température sont précisés entre parenthèses dans chaque cas. Les solvants deutérés proviennent des Cambridge Isotope Laboratories. Le standard interne pour les spectres du proton (¹H) : TMS ($\delta_H = 0.00$ ppm) ou CHCl₃ ($\delta_H = 7.28$ ppm), pour les spectres du carbone (¹³C) : CDCl₃ ($\delta_H = 77.0$ ppm). Les spectres ¹³C sont mesurés avec découplage large bande en proton. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm dans l'ordre décroissant et les constantes de couplage J sont données en Hz. Le symbole '≈' indique une valeur moyenne. La multiplicité des signaux est donnée avec les abréviations s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint. (quintuplet), sext. (sextuplet) et m (multiplet). L'abréviation br signifie que le signal est large. Pour permettre l'interprétation, des spectres HETCOR (long range ou short range), COSY, DEPT 135, ont été mesurés lorsque cela s'avérait nécessaire. Les déplacements chimiques exacts du système de spin d'ordre supérieur AB sont calculés d'après *H. Günther* [285]. Les protons sont arbitrairement désignés par la lettre alphabétique correspondant au système de spin AB dans l'ordre croissant de

leur déplacement chimique. La numérotation des atomes de carbones d'un composé est celle définie par le nom systématique donné. Dans le cas des β -céto-cyanhydrines, β -céto-*O*-acétyl-cyanhydrines et pyrroles, la numérotation se fait de manière identique pour chaque composé de manière à permettre la comparaison.

12.1.4 Spectroscopie de masse (MS)

Les mesures de spectroscopie de masse sont effectuées sur un spectromètre Nermag RC 30-10 pour l'ionisation à impact électronique (EI) avec une énergie de 70 eV et ionisation chimique (DCI) avec l'ammoniac. Les pics sont donnés en m/e et leur intensité en pourcent du pic de base. Les mesures par ionisation électro-spray (ESI) sont effectuées sur un appareil Finnigan LCQ. La valeur donnée correspond à la masse moyenne de l'ion mesuré précisé entre crochets.

Les spectres de masse haute résolution (HR-MS) sont effectués à l'université de Fribourg (Suisse) sur un spectromètre Bruker BioAPEX II Daltonics. Si la technique d'ionisation n'est pas spécifiée, elle est par électro-spray, la valeur donnée entre parenthèse est celle se rapprochant le plus de la valeur mesurée et correspond à la formule brute de l'ion mesuré.

12.1.5 Indice de réfraction

Les indices de réfractons sont mesurés sur un réfractomètre Carl Zeiss. Les valeurs données ne sont pas corrigées, la température au moment de la mesure est précisée à chaque fois.

12.1.6 Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires sont effectuées par le département de chimie de l'Ecole d'ingénieurs et d'architectes de Fribourg.

12.1.7 Point de fusion (Pf)

Les points de fusion sont mesurés dans un capillaire à point de fusion avec un appareil Büchi B 510 à bain d'huile. Les valeurs données ne sont pas corrigées.

12.1.8 Polarimètre

Les mesures de rotation optiques ($[\alpha]^{25}$) ont été effectuées sur un polarimètre Perkin-Elmer 241. La concentration c est donnée en g/100 ml de solvant.

12.1.9 Diffraction aux rayons-X (RX)

Les mesures de diffraction aux rayons-X sont effectuées sur un diffractomètre à 4 cercles Stoe AED2 (MoK α , monochromateur graphite) ou Stoe IPDS, équipé d'un goniomètre φ à 1 cercle. Les structures sont résolues par méthodes directes avec le programme SHELXS-86 [286]. Tous les calculs supplémentaires sont effectués avec le programme SHELXL [287]. Les atomes d'hydrogène sont mesurés par analyse de la différence des densités électroniques et raffinés isotropiquement. Les autres atomes sont raffinés anisotropiquement avec le programme SHELXL-93 [287] par la méthode des moindres carrés. Ces mesures ont été effectuées par le Prof. *H. Stoeckli-Evans* et le Dr. *A. Neels*.

12.1.10 Calculs théoriques

Les calculs des niveaux d'énergies des états de transition pour le réarrangement de Ireland-Claisen ont été effectués en collaboration avec le groupe du Prof. *Kendall N. Houk* de l'Université de Californie, Los Angeles.

12.1.11 Verreries, systèmes de chauffage et de refroidissement

La verrerie pour les réactions sous azote, sous argon ou sans humidité est chauffée à 120°C minimum à l'étuve pendant au moins 2 h. Elle est montée chaude et refroidie à température ambiante sous une atmosphère d'azote ou d'argon. Les réactions à basses températures se font dans un bain de glace (0°C), dans un bain acétone/azote liquide (-80°C) ou dans un bain éthanol/azote liquide (-110°C). La température mesurée est celle du bain. Pour les réactions de -40°C à 0°C effectuées durant la nuit, un cryostat HAAKE F3 (-40°C à +80°C) est utilisé.

Les réactions sont chauffées par un bain de polyéthylène glycol jusqu'à une température de 190°C.

12.1.12 Numérotation des structures

Dans la majorité des cas, la numérotation de la structure est en accord avec le nom IUPAC donné par le logiciel *Autonom*. Cependant, dans certains cas pour des raisons pratiques nous avons utilisé une numérotation arbitraire, indépendante du nom IUPAC de la molécule.

12.2 Solvants

12.2.1 Solvants standards

Les solvants pour les chromatographies ainsi que pour les extractions sont de qualité technique et sont distillés sur un agent dessicant avant emploi.

Solvant	Abréviation	Distillé sur
Chloroforme	CHCl ₃	CaCl ₂
Dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂	CaCl ₂
Diéthyléther	Et ₂ O	CaCl ₂
Acétate d'éthyle	AcOEt	K ₂ CO ₃
Ethanol	EtOH	CaO
Pentane		CaCl ₂
Hexane		CaCl ₂
Isopropanol		CaO
Méthanol	MeOH	CaO

12.2.2 Solvants pour réactions

Pour toutes les réactions sous atmosphère gazeuse, des solvants secs sont utilisés. Certains solvants secs (SDS purex p.a., ≥ 99.7 %) sont distillés une deuxième fois (qualité absolue).

Solvant	Abréviation	Provenance & qualité
Acétonitrile	CH ₃ CN	Fluka puriss., absolu
Dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂	distillé sur P ₂ O ₅
Diéthyléther	Et ₂ O	Fluka puriss.
Diméthylformamide	DMF	Fluka puriss., absolu
Méthanol	MeOH	SDS purex p.a.
Toluène		Fluka puriss., absolu
Benzène		potassium (benzophénone)
Tétrahydrofurane	THF	potassium (benzophénone)

12.3 Produits chimiques

Produits chimiques	qualité	provenance
Acide (+)-camphorsulfonique	99%	Across
Acide (±)-2-chloropropionique	Pract., ~90%	Fluka
Acide (4-nitro) phényl acétique	Purum, ~98%	Fluka
Acide acétique	Puriss p.a., ≥99.5%	Fluka
Acide chlorhydrique (HCl)	32% in H ₂ O	Prochimie
Acide cyclohexylacétique	99%	Aldrich

Partie expérimentale

Acide hexafluorosilicique (H ₂ SiF ₆)	Purum, 25% in H ₂ O	Fluka
Acide L(+)-tartrique	Puriss, p.a.	Fluka
Acide <i>para</i> -toluène sulfonique (PTSA)	Puriss p.a.	Fluka
Acide periodique (HIO ₄)	Puriss p.a.	Fluka
Acide sulfurique (H ₂ SO ₄)	96%	Prochimie
Acroléine	Pract., ~95%	Fluka
Acrylate de méthyle	Purum, ~99%	Fluka
Acrylate de <i>tert</i> -butyle	Purum, ~99%	Fluka
Acrylonitrile	Puriss, ≥99.5%	Fluka
Alcool benzylique	Puriss p.a.	Fluka
Amberlist 15	H ⁺ -form	Fluka
Argon(Ar)	Techn.	Carbagas
Azote (N ₂)	Techn.	Carbagas
4-(S)-Benzyl-oxazolidin-2-one	Puriss, ≥99.0%	Fluka
Bromure d'isobutylmagnésium	~2M in Et ₂ O	Aldrich
Bromure de méthylmagnésium	Pract., ~3M in THF	Fluka
<i>tert</i> -Butylate de potassium (^t BuOK)	Pract., ~97%	Fluka
(-)-Camphorsultam	Purum, ≥98%	Fluka
(-)-Carvone	Puriss p.a., ≥99%	Fluka
Carbonate de sodium (Na ₂ CO ₃)	Techn.	Prochimie
Chlorhydrate de N-Ethyl-N'-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC.HCl)	Purum ≥ 98%	Fluka
Chlorure d'acétyle	Puriss p.a.	Fluka
Chlorure d'acryloyle	Pract., ~97%	Fluka
Chlorure d'ammonium (NH ₄ Cl)	Purum p.a., 99%	Fluka
Chlorure d'oxalyle	Purum, ~98 %	Fluka
Chlorure de 3,3-diméthyl-butyryle	Purum, ~99 %	Fluka
Chlorure de benzyloxyacétate	≥99%	Aldrich
Chlorure de N, O diméthylhydroxylammonium	98%	Acros
Chlorure d'isobutylmagnésium	~2M in Et ₂ O	Fluka
Chlorure de phénylacétyle	Purum	Fluka
Chlorure de propionyle	Purum, ~98%	Fluka
Chlorure de sodium (NaCl)	Techn.	Prochimie
Chlorure de <i>tert</i> -butyl-diméthylsilyl (TBDMSCl)	Purum, ~97%	Fluka
Chlorure de thionyle (SOCl ₂)	Puriss, ≥99%	Fluka
Chlorure de triméthylsilane (TMSCl)	Puriss	Fluka
Crotonaldéhyde	Puriss	Fluka
Cuivre (Cu)	Puriss p.a., >99.5%	Fluka

Partie expérimentale

1, 1' Diimidazole carbonyle (CDI)	Purum, ~97%	Fluka
1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(H)-pyrimidinone (DMPU)	Puriss, abs., ≥99%	Fluka
4-(<i>N, N</i> -Diméthylamino)pyridine (DMAP)	Purum, ≥98%	Fluka
8-Diazabicyclo[5.4.0] undéc-7-ène (1,5-5) (DBU)	Puriss ≥99%	Fluka
Dichlorure de cuivre(II) (CuCl ₂)	Puriss p.a., ≥99%	Fluka
Diéthylazodicarboxylate (DEAD)	Purum, , >97%	Fluka
Diéthyle fumarate	Purum, , ~97%	Fluka
Dihydrogénophosphate de sodium (NaH ₂ PO ₄)		
Diode (I ₂)	Puriss p.a.	Fluka
Diisopropylamine	Puriss	Fluka
Diméthoxyéthane	Purum, ~99%	Fluka
Diméthylphénylchlorosilane (DMPHSiCl)	Purum, , ~98%	Fluka
<i>N,N'</i> -Dicyclohexycarbodiimide (DCC)	Puriss, ~99%	Fluka
2-(2-Ethoxyéthoxy)éthanol	Puriss p.a.	Fluka
Fluorure de tétrabutylammonium (TBAF)	Purum, ~97%	Fluka
Galvinoxyl, free radical	≥ 98%	Aldrich
Hexaméthylphosphorotriamide (HMPA)	Purum	Fluka
Hexaméthylsilylamidure de lithium (LHMDS)	Pract., ~1M in THF	Aldrich
Hexaméthylsilylamidure de sodium (NaHMDS)	Pract., ~1M in THF	Aldrich
Hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO ₃)	Puriss	Fluka
Hydroquinone	Puriss, ≥99%	Fluka
Hydroxyacétate de butyle	Pract., ~95%	Fluka
Hydroxyde d'ammonium (NH ₄ OH)	Puriss p.a., ~25% in H ₂ O	Fluka
Hydroxyde de potassium (KOH)	p.a.	SdS
Hydroxyde de sodium (NaOH)	p.a.	SdS
Hydruure de lithium aluminium (LiAlH ₄)	Purum, ≥97%	Fluka
Hydruure de sodium (NaH)	Pract.	Fluka
Imidazole	Puriss p.a., ≥99.5%	Fluka
Iodure de méthyle (MeI)	Purum, ~99%	Fluka
Méthanolate de potassium (MeOK)	Pract., ~95%	Fluka
<i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -nitroso- <i>para</i> -toluènesulfonamide	Purum, ~99%	Fluka
(2-Nitro-vinyl)-benzène	99%	Aldrich
4-Nitrophénol	Puriss p.a.	Fluka
<i>n</i> -Butyllithium (<i>n</i> -BuLi)	Pract., ~1.6M in hexan	Fluka
Oxyde de Chrome (VI) (CrO ₃)	Puriss p.a.	Fluka
(-)-Phénylmenthol	Purum, >98.0%	Fluka
Pentafluorophénol	Purum, ≥99%	Fluka

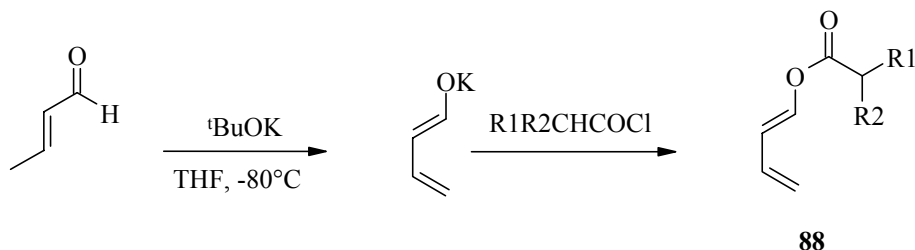
Partie expérimentale

<i>N</i> -Phénylmaléïmide	Pract., ~97%	Aldrich
Sulfate de magnésium (MgSO ₄)	p.a.	SdS
Sulfate de sodium (Na ₂ SO ₄)	p.a.	SdS
Thiosulfate de sodium (Na ₂ S ₂ O ₃)	Purum p.a.	Fluka
TIPSCl	Purum, ≥97%	Fluka
Triéthylamine (Et ₃ N)	Puriss p.a.	Fluka
Trifluoroacétate d'argent (CF ₃ CO ₂ Ag)	Purum, ≥98%	Fluka
Triméthylsilyldiazométhane	Pract., ~2M in hexan	Fluka
Triphénylphosphine (PPh ₃)	Purum, ≥97%	Fluka
<i>Tris</i> (acétonylacétonate) de Fer (III) (Fe(acac) ₃)	Purum, ≥97%	Fluka
Zinc (Zn)	p.a., ≥99.0%	Fluka

13 Partie expérimentale: synthèses

13.1 Synthèses stéréosélectives des esters de (*E*)-1-buta-1,3-diènyle

13.1.1 Procédure générale PG1:



Substances	R1	R2	Formule brute	M [g/mol]
88a	H	H	C ₆ H ₈ O ₂	112.13
88b	CH ₃	H	C ₇ H ₁₀ O ₂	126.16
88i	OBn	H	C ₁₃ H ₁₄ O ₃	218.25
88j	^t Bu	H	C ₉ H ₁₆ O ₂	168.24
88k	C ₆ H ₅	H	C ₁₂ H ₁₂ O ₂	188.23
88l	C ₆ H ₄ NO ₂	H	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	233.33
88m	OTBDMS	H	C ₁₂ H ₂₂ O ₃ Si	242.39

On mélange dans un ballon de sulfonation de 500 ml le *tert*-BuOK (31.4 g, 0.28 mol) et 150ml THF. Cette suspension est refroidie à -80°C et 20ml (16.8 g, 0.24 mol) de crotonaldéhyde sont ajoutés au goutte à goutte sur 10 minutes. Le mélange réactionnel est maintenu à -80°C sous agitation pendant 15 minutes. 0.3 mol de chlorure d'acide correspondant, préalablement dilué avec 10 ml THF, sont ajoutés au goutte à goutte sur 10 minutes. La solution se colore fortement en rouge foncé puis se redéclore pour devenir orange à la fin de l'addition. Le mélange réactionnel est maintenu à -80°C durant 30 minutes supplémentaires. Il faut néanmoins contrôler soigneusement la température lors de l'ajout qui est très exothermique.

La réaction est stoppée avec 50 ml d'eau à -80°C, et on dilue avec environ 200 ml d'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite deux fois avec 300 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ (3x50 ml) pour éliminer l'excès de chlorure d'acide, puis avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl, neutralisées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à l'évaporateur rotatif à 30°C jusqu'à 100 mbar. Le produit réactionnel brut est purifié par distillation fractionnée ou lorsque cela n'est pas possible par chromatographie flash.

13.1.2 Synthèse de l'acétate de (*E*)-buta-1,3-diène-1-yle (**88a**)

La synthèse de **88a** se fait selon la procédure générale PG1. A une solution de 8.1 g de *tert*-BuOK (70 mmol) dans 80ml de THF sont ajoutés 5ml (60 mmol) de crotonaldéhyde (dilués dans 15 ml THF, ajoutés sur 15 minutes). Le quenche se fait avec 5 ml (70 mmol) de chlorure d'acétyle. Pour l'extraction nous avons utilisé du pentane.

Rendement: 3.67g (55%). $T^{\text{éb}}$: 32-34°C (14 mm Hg). Huile incolore.

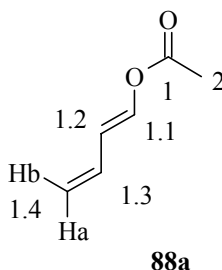
R_f (hexane/éther 2:1): 0.5

IR (film, KBr): 3090w, 3041w, 2979w, 1762s, 1660s, 1420m, 1373s, 1305w, 1289w, 1218s, 1176s, 1109s, 1047m, 998s, 958w, 926s, 893s, 836w, 653w.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.39 (dd*, $^3\text{J}(1.1,1.2) = 12.4$, $^4\text{J}(1.1,1.3) \approx ^5\text{J}(1.1,1.4a) \approx ^5\text{J}(1.1,1.4b) = 0.6$, 1H, H-C(1.1)), 6.26 (dddd, $^3\text{J}(1.3,1.4b) = 16.9$, $^3\text{J}(1.3,1.2) = 11.0$, $^3\text{J}(1.3,1.4a) = 10.3$, $^4\text{J}(1.3,1.1) = 0.5$, 1H, H-C(1.3)), 6.03 (ddt, $^3\text{J}(1.2,1.1) = 12.4$, $^3\text{J}(1.2,1.3) = 11.0$, $^4\text{J}(1.2,1.4a) \approx ^4\text{J}(1.2,1.4b) = 0.7$, 1H, H-C(1.2)), 5.21 (ddt, $^2\text{J}(1.4b,1.4a) = 1.6$, $^3\text{J}(1.4b,1.3) = 16.9$, $^4\text{J}(1.4b,1.2) \approx ^5\text{J}(1.4b,1.1) = 0.7$, 1H, Hb-C(1.4)), 5.08 (ddt, $^2\text{J}(1.4a,1.4b) = 1.6$, $^3\text{J}(1.4a,1.3) = 10.2$, $^4\text{J}(1.4a,1.2) \approx ^5\text{J}(1.4a,1.1) = 0.6$, 1H, Ha-C(1.4)), 2.14 (s, 3H, H-C(2)). * seuls deux signaux du signal sont résolus.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 167.8 (C(1)), 138.7 (C(1.1)), 131.7 (C(1.3)), 117.2 (C(1.4)), 116.0 (C(1.2)), 20.6 (C(2)).

EI-MS (70 eV): 112 (51, M^+), 70 (34), 69 (23), 43 (100).



13.1.3 Synthèse du propionate de (*E*)-buta-1,3-diène-1-yle (**88b**)

La synthèse de **88b** se fait selon la procédure générale PG1. A une solution de 47 g de *tert*-BuOK (420 mmol) dans 200 ml sont ajoutés avec une ampoule à brome 30 ml (360 mmol) crotonaldéhyde (dilués dans 50 ml de THF, ajoutés sur 30 minutes). Le quenche se fait avec 39 ml (450 mmol) de chlorure de propionyle.

Rendement: 30.2 g (66%). $T^{\text{éb}}$: 50°C (14 mm Hg). Huile incolore.

R_f (hexane/éther 2:1): 0.6

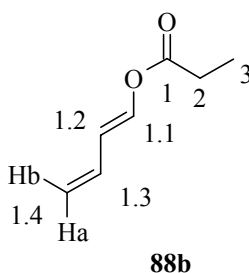
IR (film, KBr): 3090w, 2986w, 2945w, 2886vw, 1762s, 1658m, 1464w, 1421m, 1360m, 1270w, 1232m, 1153s, 1114m, 1086m, 997m, 974w, 925w, 904w, 877w, 806w, 790w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.40 (dq, ³J(1.1, 1.2)=12.4, ⁴J(1.1,1.3) ≈ ⁵J(1.1,1.4a) ≈ ⁵J(1.1,1.4b)=0.7, 1H, H-C(1.1)), 6.26 (dddd, ³J(1.3,1.4b)=16.9, ³J(1.3,1.2)=11.0, ³J(1.3,1.4a)=10.3, ⁴J(1.3,1.1)=0.6, 1H, H-C(1.3)), 6.01 (ddt, ³J(1.2, 1.1)=12.4, ³J(1.2,1.3)=11, ⁴J(1.2,1.4a) ≈ ⁴J(1.2,1.4b)=0.7, 1H, H-C(1.2)), 5.18 (ddt, ²J(1.4b, 1.4a)=1.6, ³J(1.4b, 1.3)=16.9, ⁴J(1.4b, 1.2) ≈ ⁵J(1.4b, 1.1)=0.8, 1H, Hb-C(1.4)), 5.05 (ddt, ³J(1.4a, 1.3)=10.3, ²J(1.4a, 1.4b)=1.6, ⁴J(1.4a, 1.2) ≈ ⁵J(1.4b, 1.1)=0.7, 1H, Ha-C(1.4)), 2.40 (q, ³J(2,3)=7.5, 2H, H-C(2)), 1.16(d, ³J(3,2)=7.5, 3H, H-C(3)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 171.2 (C(1)), 138.7 (C(1.1)), 131.7 (C(1.3)), 116.9 (C(1.4)), 115.8 (C(1.2)), 27.2 (C(2)), 8.7 (C(3)).

EI-MS (70 eV): 126 (34, M⁺), 97 (2), 86 (21) 84 (35), 70 (16), 69 (11), 57 (100), 51 (11) 49 (29).

HR-MS: [M]⁺: calculée = 126.0676, trouvée = 126.0675



13.1.4 Synthèse de l'acétate de (*E*)-buta-1,3-diène-1-yl benzyloxy (88i)

La synthèse de **88i** se fait selon la procédure générale PG1. A une solution de 1.4 g de *tert*-BuOK (12 mmol) dans 10ml sont ajoutés avec une ampoule à brome 690 mg (10 mmol) crotonaldéhyde (dilué dans 5 ml de THF, ajoutés sur 10 minutes). Le quenche se fait avec 1.84 g (10 mmol) de chlorure de benzyloxy-acétate. La purification du produit brut se fait par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane / diéthyle éther 7: 3.

Rendement: 1.63 g (80%). Huile légèrement jaune.

R_f (hexane/éther 2:1): 0.45

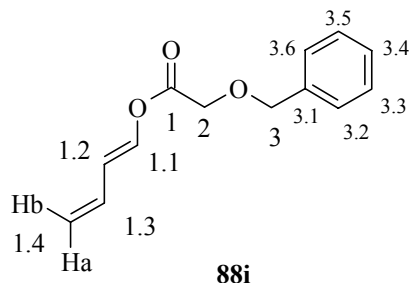
IR (film, KBr): 3089w, 3067w, 3032w, 3006w, 2976w, 2868w, 2230vw, 1958vw, 1773s, 1658m, 1605w, 1497w, 1455w, 1419w, 1368w, 1289w, 1240m, 1190s, 1167s, 1131vs, 1092m, 1029w, 999m, 959w, 925m, 905m, 834w, 738m, 698m, 658w, 606w, 566w, 484w, 421w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.45 (dd, ³J(1.1,1.2)=12.3, ⁴J(1.1, 1.3) ≈ ⁵J(1.1, 1.4a) ≈ ⁵J(1.1, 1.4b)=0.6, 1H, H-C(1.1)), 7.40-7.30 (m, 5H, H-aromatique), 6.28 (dddd, ³J(1.3, 1.4b)=16.9, ³J(1.3, 1.4a)=10.3, ³J(1.3, 1.2)=11.0, ⁴J(1.3,1.1)=0.5, 1H, H-C(1.3)), 6.08 (ddt, ³J(1.2, 1.1)=12.3, ³J(1.2, 1.3)=11.0, ⁴J(1.2, 1.4a) ≈ ⁴J(1.2, 1.4b)=0.6, 1H, H-C(1.2)), 5.24(ddt, ²J(1.4b, 1.4a)=1.6, ³J(1.4b, 1.3)=16.9, ⁴J(1.4b, 1.2) ≈ ⁵J(1.4b, 1.1)=0.7, 1H, H-C(1.4b)), 5.12 (ddt, ²J(1.4a, 1.4b)=1.6, ³J(1.4a, 1.3)=10.3, ⁴J(1.4a, 1.2) ≈ ⁵J(1.4a, 1.1)=0.7, 1H, H-C(1.4a)), 4.66 (s, 2H, H-C(3)), 4.19 (s, 2H, H-C(2)).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 167.3 (C(1)), 137.9 (C(1.1)), 136.7 (C(3.1)), 131.3 (C(1.3)), 128.5 (C(3.2)+C(3.6) ou C(3.3)+C(3.5)), 128.1 (C(3.4)), 128.1 (C(3.2)+C(3.6) ou C(3.3)+C(3.5)), 117.8 (C(1.4)), 116.8 (C(1.2)), 73.4 (C(3)), 66.6 (C(2)).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 241.1$

HR-MS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 241.0835, trouvée = 241.0837



13.1.5 Synthèse du 3,3-diméthyl-butyrate de (*E*)-buta-1,3-diène-1-yle (**88j**)

La synthèse de **88j** se fait selon la procédure générale PG1. A une solution de 2.7 g *tert*-BuOK (24 mmol) dans 15ml sont ajoutés avec une ampoule à brome 1.37 g (20 mmol) crotonaldéhyde (dilué dans 5ml THF, ajoutés sur 15 minutes). Le quenche se fait avec 2.68 g (20 mmol) de chlorure de 3,3-diméthyl-butyryle. La purification du produit brut se fait par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane / diéthyle éther 95: 5.

Rendement: 2.90 g (86%). Huile incolore

R_f (hexane/éther 2:1): 0.77

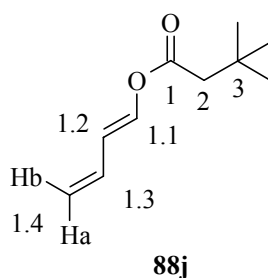
IR (film, KBr): 2959.8m, 2908.9m, 2871.3m, 1752s, 1707.4m, 1658.9m, 1477.2m, 1466.5, 1418.9m, 1397.2m, 1368.1m, 1352.1m, 1322m, 1222.3s, 1127.1vs, 1032.4m, 995.6m, 963.2m, 925.9m, 898.3m, 425m.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.40 (dd, $^3\text{J}(1.1,1.2)=12.4$, $^4\text{J}(1.1, 1.3) \approx ^5\text{J}(1.1, 1.4a) \approx ^5\text{J}(1.1, 1.4b)=0.6$, 1H, H-C(1.1)), 6.27 (dddd, $^3\text{J}(1.3, 1.4b)=16.9$, $^3\text{J}(1.3, 1.4a)=10.3$, $^3\text{J}(1.3, 1.2)=10.8$, $^4\text{J}(1.3, 1.1)=0.5$, 1H, H-C(1.3)), 6.03 (ddt, $^3\text{J}(1.2, 1.1)=12.3$, $^3\text{J}(1.2, 1.3)=11.1$, $^4\text{J}(1.2, 1.4a) \approx ^4\text{J}(1.2, 1.4b)=0.7$, 1H, H-C(1.2)), 5.19 (ddt, $^2\text{J}(1.4b, 1.4a)=1.6$, $^3\text{J}(1.4b, 1.3)=16.9$, $^4\text{J}(1.4b, 1.2) \approx ^5\text{J}(1.4b, 1.1)=0.7$, 1H, H-C(1.4b)), 5.06 (ddt, $^2\text{J}(1.4a, 1.4b)=1.6$, $^3\text{J}(1.4a, 1.3)=10.3$, $^4\text{J}(1.4a, 1.2) \approx ^5\text{J}(1.4a, 1.1)=0.7$, 1H, H-C(1.4a)), 2.27 (s, 2H, H-C(2)), 1.04 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 169.0 (C(1)), 138.5 (C(1.1)), 131.8 (C(1.3)), 117.0 (C(1.4)), 115.8 (C(1.2)), 47.5 (C(2)), 30.9 (C(3)), 29.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

CI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 169.1$

HR-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculée = 169.1223, trouvée = 169.1224



13.1.6 Synthèse du phénylacétate de (*E*)-buta-1,3-diène-1-yle (**88k**)

La synthèse de **88k** se fait selon la procédure générale PG1. A une solution de 8.1 g de *tert*-BuOK (70 mmol) dans 80 ml de THF, sont ajoutés avec une ampoule à brome 5 ml (60 mmol) de crotonaldéhyde (dilués dans 10 ml THF, ajoutés sur 15 minutes). Le quenche se fait avec 7 ml (70 mmol) de chlorure de phénylacétyle.

Rendement: 3.3 g (55%). $T^{éb}$: 75°C (6.10⁻² mbar). Huile incolore.

R_f (hexane/éther 2: 1): 0.8

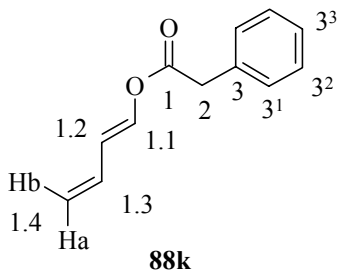
IR (film, KBr): (3475w), 3088w, 3067w, 3032w, 2976vw, 2918vw, 2208vw, 1950vw, 1755vs, 1657m, 1603w, 1586w, 1497m, 1455m, 1418m, 1384w, 1344m, 1306w, 1237m, 1214m, 1136vs, 1089m, 1031w, 996m, 962w, 924m, 899m, 834w, 765w, 722m, 711m, 695m, 658w, 559vw, 504w, 492vw, 476vw, 420w.

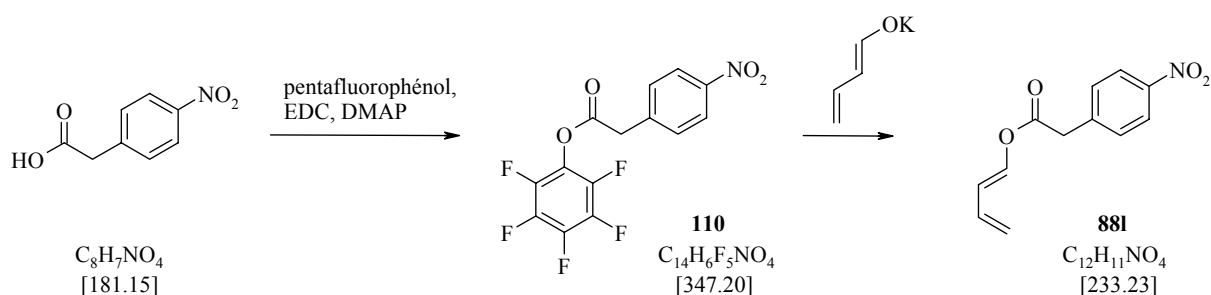
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.45 (dd, ³J(1.1,1.2)=12.3, ⁴J(1.1, 1.3) ≈ ⁵J(1.1, 1.4a) ≈ ⁵J(1.1, 1.4b)=0.6, 1H, H-C(1.1)), 7.41-7.30 (m, 5H, H_{aromatiques}), 6.33 (dddd, ³J(1.3, 1.4b)=16.9, ³J(1.3, 1.4a)=10.2, ³J(1.3, 1.2)=10.9, ⁴J(1.3, 1.1) ≈ 0.5, 1H, H-C(1.3)), 6.11 (ddt, ³J(1.2, 1.1)=12.3, ³J(1.2, 1.3)=11.0, ⁴J(1.2, 1.4a) ≈ ⁴J(1.2, 1.4b)=0.7, 1H, H-C(1.2)), 5.25 (ddt, ²J(1.4b, 1.4a)=1.5, ³J(1.4b, 1.3)=16.9, ⁴J(1.4b, 1.2) ≈ ⁵J(1.4b, 1.1)=0.7, 1H, H-C(1.4b)), 5.13 (ddt, ²J(1.4a, 1.4b)=1.5, ³J(1.4a, 1.3)=10.2, ⁴J(1.4a, 1.2) ≈ ⁵J(1.4a, 1.1)=0.7, 1H, H-C(1.4a)), 3.75 (s, 2H, H₂-C(2)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 168.3 (C(1)), 138.7 (C(1.1)), 133.0 (C(3)), 131.5 (C(1.3)), 129.3 et 128.6 (C(3¹) et C(3²)), 127.3 (C(3³)), 117.4 (C(1.4)), 116.3 (C(1.2)), 40.9 (C(2)).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 211.2

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée = 211.0729, trouvée = 211.0724



13.1.7 Synthèse du (4-nitrophényl)-acétate de (*E*)-buta-1,3-diène-1-yle (**88I**)13.1.7.1 Synthèse du (4-nitro-phényl)-acétate de pentafluorophényl (**110**)

L'acide (4-nitro-phényl)-acétique (3.801 g, 21 mmol) est dissout dans 40 ml de CH₂Cl₂, puis on ajoute le pentafluorophénol (3.865 g, 21 mmol). A ce mélange, on ajoute l'EDC (4.42 g, 23.1 mmol) et le DMPA (256 mg, 2.1 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant la nuit. Le mélange réactionnel est versé sur CH₂Cl₂, la phase organique lavée avec une solution aqueuse 1N d'acide citrique, puis avec une solution saturée en NaHCO₃ et finalement neutralisée avec une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. On récupère environ 9.6 g de produit brut sous forme d'une huile jaune qui cristallise. Ce dernier est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/éther 7: 3. Le produit **110** est recristallisé dans un système hexane / CH₂Cl₂.

Rendement: 6.1 g (83%) de cristaux blancs. **Pf**=85-86°C

R_f (hexane/éther 7: 3): 0.28

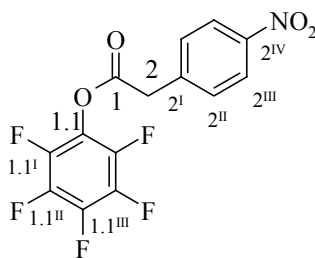
IR (pastille, KBr): (3530w), (3112.8w), 3086w, 2929w, 2853vw, 2669vw, 2456w, 1939w, 1777s, 1657w, 1609m, 1521vs, 1470m, 1420m, 1346s, 1338s, 1311m, 1300m, 1211m, 1186m, 1119s, 1049w, 1027m, 995s, 930m, 916m, 852m, 814m, 790w, 734m, 710m, 692w, 669w, 625w, 559w, 526vw, 492m, 467vw.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.28 et 8.27 (2xd, système AA'BB', ³J=8.8, 2x2H, H₂-C(2^{II}) et 2H-C(2^{III})). 4.12 (s, 2H, H₂-C(2)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 166.3 (C(1)), 147.6 (C(2^{IV})), 141.4 et 140.1 et 138.3 ((dm, ¹J(C-F)=252), (dm, ¹J(C-F)=254), (dm, ¹J(C-F)=245), C(1.1^I), C(1.1^{II}) et C(1.1^{III})), 139.1 ((C(2^I)), 125.2 (m, C(1.1)), 130.3 et 124.1 (2C(2^{II}) et 2C(2^{III})), 39.7 (C(2)).

CI-MS: [M+H]⁺ = 348.1

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée = 370.0117, trouvée = 370.0116



110

13.1.7.2 Synthèse du (4-nitrophényl)-acétate (*E*)-buta-1,3-diène-1-yle (**88I**)

On mélange dans un ballon le *tert*-BuOK (1.00 g, 9 mmol) et 15 ml THF. Cette suspension est refroidie à -80°C et le crotonaldehyde (560 mg, 8 mmol) dilué dans 5 ml de THF est ajouté au goutte à goutte sur 10 minutes. Le mélange réactionnel est maintenu à -80°C sous agitation pendant 15 minutes. L'ester activé **110** (3 g, 8.6 mmol), préalablement dilué avec 10 ml THF, est ajouté au goutte à goutte sur 10 minutes. La solution se colore fortement en jaune foncé. Le mélange réactionnel est maintenu à -80°C durant 30 minutes supplémentaires. Il faut néanmoins contrôler soigneusement la température lors de l'ajout qui est très exothermique.

La réaction est quenchée avec 20 ml d'eau à -80°C , et on dilue le mélange avec environ 100 ml d'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite deux fois avec 100 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en Na_2CO_3 (3x50 ml), puis avec une solution saturée en NH_4Cl , neutralisées avec une solution saturée en NaCl , séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. Le produit réactionnel brut est purifié par chromatographie flash par élution de CH_2Cl_2 pur.

Rendement: 931 mg (50%) cristaux oranges. **Pf**= $56-58^{\circ}\text{C}$

R_f (CH_2Cl_2): 0.5

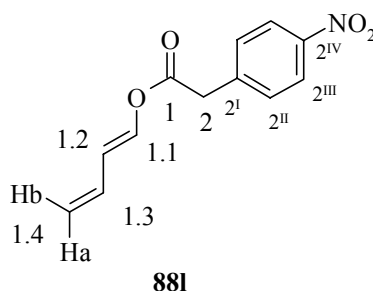
IR (pastille, KBr): (>3100), 3089w, 2917w, 2851w, 2213vw, 1746vs, 1655m, 1607m, 1519s, 1494m, 1421m, 1410m, 1345vs, 1271m, 1217s, 1191m, 1160s, 1110m, 1095m, 1005m, 923m, 908m, 867m, 815m, 759w, 658w, 631w, 566w, 523w, 477w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.23 et 7.50 (2xd, système AA'BB', $^3\text{J}(\text{a,b})=8.8$, 2x2H, H-C(2^{II}) et H-C(2^{III})), 7.40 (dd, $^3\text{J}(1.1,1.2)=12.4$, $^4\text{J}(1.1,1.3) \approx ^5\text{J}(1.1,1.4\text{a}) \approx ^5\text{J}(1.1,1.4\text{b}) \approx 0.6$, 1H, H-C(1.1)), 6.28 (dddd, $^3\text{J}(1.3,1.4\text{b})=16.9$, $^3\text{J}(1.3,1.2) = 10.9$, $^3\text{J}(1.3,1.4\text{a}) = 10.1$, $^4\text{J}(1.3,1.1)=0.5$, 1H, H-C(1.3)), 6.09 (ddt, $^3\text{J}(1.2,1.1)=12.3$, $^3\text{J}(1.2,1.3)=11.0$, $^4\text{J}(1.2,1.4\text{a}) \approx ^4\text{J}(1.2,1.4\text{b}) \approx 0.6$, 1H, H-C(1.2)), 5.25 (ddt, $^2\text{J}(1.4\text{b},1.4\text{a})=1.5$, $^3\text{J}(1.4\text{b},1.3)=16.9$, $^4\text{J}(1.4\text{b},1.2) \approx ^4\text{J}(1.4\text{b},1.1)=0.7$, 1H, Hb-C(1.4)), 5.14 (ddt, $^2\text{J}(1.4\text{a},1.4\text{b})=1.5$, $^3\text{J}(1.4\text{a},1.3)=10.2$, $^4\text{J}(1.4\text{a},1.2) \approx ^5\text{J}(1.4\text{a},1.1)=0.7$, 1H, Ha-C(1.4)), 3.85 (s, 3H, H-C(2)).

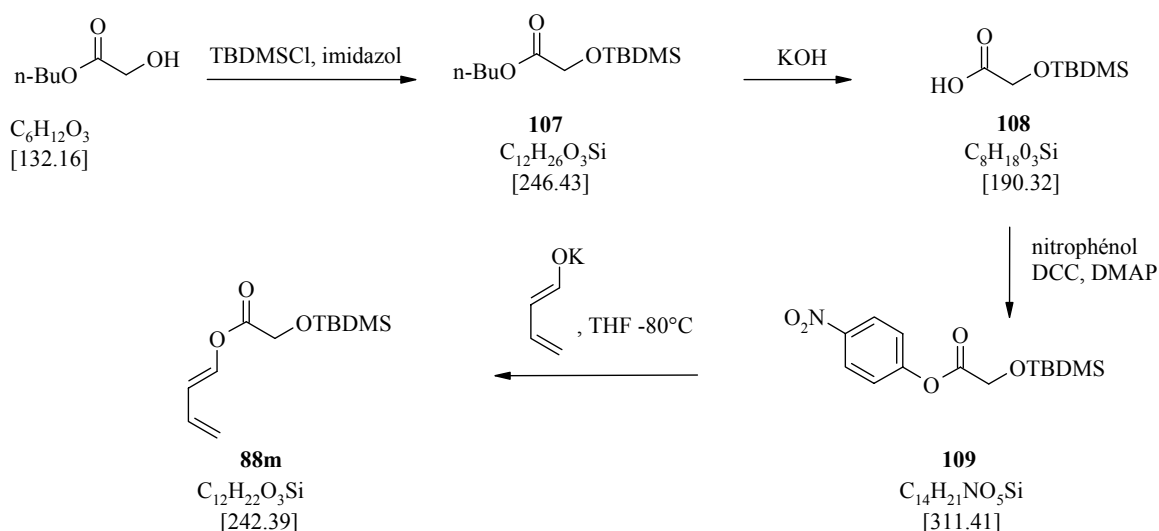
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl_3): 167.1 (C(1)), 147.4 (C(2^{IV})), 140.2 (C(2^I)), 138.3 (C(1.1)), 131.2 (C(1.3)), 130.3 (C(2^{III})), 123.9 (C(2^{II})), 118.1 (C(1.4)), 116.9 (C(1.2)), 40.5 (C(2)).

ESI-MS: $[\text{M}-\text{H}]^-=231.8$

HR-MS: $[M+Na]^+$: calculée = 256.05803, trouvée = 256.05780



13.1.8 Synthèse du (*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-acétate de (*E*)-buta-1,3-diène-1-yle (**88m**)



13.1.8.1 Synthèse du (*O-tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-acétate de n-butyle (**107**)

A une solution de 3 g de *tert*-butyl-diméthylchlorosilane (20 mmol) dans 5.5 ml de DMF anhydre sont ajoutés 3.33 g d'imidazole (44 mmol). Le mélange est refroidit à 0°C à l'aide d'un bain de glace. On ajoute au goutte à goutte 3 g de l'hydroxyacétate de butyle (17.4 mmol). Le mélange réactionnel est laissé 5h à température ambiante.

Puis sont ajoutés 10 ml d'eau et 10 ml d'éther. La phase organique décantée et la phase aqueuse extraite trois fois avec de l'éther (3x10ml). Les phases étherées sont rassemblées, lavées deux fois avec de l'eau, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane / acétate d'éthyle 1: 1.

Rendement: 3.70 g (100%). Huile incolore.

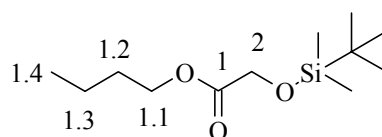
R_f (hexane/AcOEt 8: 2): 0.73

IR (film, KBr): 2959s, 2931s, 2897m, 2858m, 1761s, 1736m, 1473m, 1464m, 1444w, 1389w, 1262w, 1256m, 1205m, 1148vs, 1062vw, 1006s, 939vw, 838s, 815w, 780m, 758m, 703vw, 665w, 577vw, 491vw.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 4.22 (s, 2H, H₂-C(2)), 4.13 (t, ³J(1.1, 1.2)= 6.7, 2H, H₂-C(1.1)), 1.62 (m, 2H, H₂-C(1.2)), 1.37 (sext., ³J(1.3,1.2) ≈ ³J(1.3,1.4) ≈ 7.4, 2H, H₂-C(1.3)), 0.92 (t, ³J(1.4, 1.3)= 7.4, 3H, H₃-C(1.4)), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.10 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 171.8 (C(1)), 64.5 (C(1.1)), 61.7 (C(2)), 30.5 (C(1.2)), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 19.0 (C(1.3)), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 13.6 (C(1.4)), -5.5 (Si(CH₃)₂).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 269.0



107

13.1.8.2 Synthèse de l'acide (*O*-*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-acétique (**108**)

A une solution de 4.75 g d'ester de butyle **107** (19.3 mmol) dans 10 ml de THF sec refroidie à -10°C avec un bain glace-NaCl, sont ajoutés au goutte à goutte 1.1 g d'hydroxyde de potassium (19.4 mmol) préalablement dissouts dans un mélange méthanol-eau (2 ml MeOH et 4 ml H₂O). On laisse le mélange réactionnel lentement se réchauffer à 5°C sur une heure et on suit l'avancement de la réaction par CCM. Lorsque la réaction est terminée, on la dilue avec 30 ml d'eau et 30 ml d'éther. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther (3x30ml), puis refroidie à 4°C. On ajoute très lentement une solution d'acide chlorhydrique (1.95 ml HCl conc. dans 4.5 ml H₂O) jusqu'à atteindre un pH d'environ 3. On verse la phase aqueuse sur de l'éther, on décante, la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'éther (3x30ml). Les phases étherées sont rassemblées, lavées deux fois avec de l'eau, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. Le produit brut présente une pureté suffisante et n'est pas d'avantage purifié.

Rendement: 3.11 g (85%). Huile incolore qui fige à 4°C.

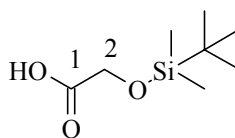
R_f (hexane/AcOEt 8: 2): 0.73

IR (film, KBr): 3000s, 2928s, 2712m, 2572m, 1711s, 1473s, 1463s, 1443s, 1390s, 1362s, 1253s, 1187s, 1150s, 1006m, 938s, 836s, 779s, 677s, 656m, 574w, 489w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 4.26 (s, 2H, H₂-C(2)), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.14 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 175.0 (C(1)), 61.3 (C(2)), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), -4.7 (Si(CH₃)₂).

ESI-MS: [M-H]⁻ = 189.1



108

13.1.8.3 Synthèse du (*O*-*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-acétate de 4-nitro-phényl (**109**)

A une solution d'acide **108** (1.295 g, 6.8 mmol) dans 34 ml de CH₂Cl₂, on ajoute successivement 1.54 g (7.48 mmol) de DCC, 950 mg de 4-nitrophénol (6.83 mmol) et 74 mg de DMAP (0.6 mmol). La suspension jaune est laissée sous agitation à température ambiante pendant 48h. Le mélange réactionnel est filtré, versé sur 30 ml d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec H₂O (3x30ml), évaporée, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane / acétate d'éthyle 95: 5.

Rendement: 923 mg (44%). Huile jaunâtre qui cristallise. **Pf**=44-46°C

R_f (hexane/AcOEt 9: 1): 0.44

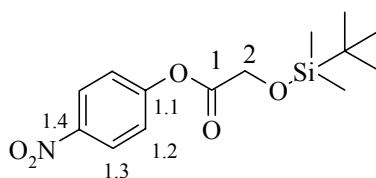
IR (pastille, KBr): (3117w), 3087w, 3024w, 2954s, 2930vs, 2895, 2857s, 2741vw, 2119w, 1793s, 1737m, 1700m, 1617m, 1594s, 1527vs, 1491s, 1472m, 1463m, 1444m, 1388m, 1349vs, 1325m, 1305m, 1253s, 1210vs, 1162s, 1020vs, 1048m, 1014m, 1005m, 957w, 919m, 867s, 840vs, 786s, 762s, 712m, 675m, 636m, 570w, 494m, 438w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.27 et 7.31 (2xd, système AA'BB', 2H chacun, ²J(A,B)= 9.2, H_{aromatiques}), 4.52 (s, 2H, H₂-C(2)), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 169.4 (C(1)), 155.0 (C(1.4)), 145.3 (C(1.1)), 125.2 et 122.1 (C(1.3)+C(1.3') ou C(1.2)+C(1.2')), 61.6 (C(2)), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.5 (Si(CH₃)₂).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 334.1

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée = 334.1081, trouvée = 334.1089



109

13.1.8.4 Synthèse du (*O*-*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-acétate de (*E*)-buta-1,3-diène-1-yle (**88m**)

On mélange dans un ballon de 25 ml, 405 mg (3.6 mmol) de *tert*-BuOK et 4ml THF. Cette suspension est refroidie à -80°C et 205 mg (3 mmol) de crotonaldéhyde sont ajoutés, goutte à goutte

sur 10 minutes. Le mélange réactionnel est maintenu à -80°C sous agitation pendant 15 minutes, puis 900 mg d'ester activé **109** (3 mmol), préalablement dilués avec 2ml THF, sont ajoutés au goutte à goutte sur 10 minutes. La solution se colore fortement en rouge foncé puis se redécouloire pour devenir orange à la fin de l'addition. Le mélange réactionnel est maintenu à -80°C durant 30 minutes supplémentaires. Il faut néanmoins contrôler soigneusement la température lors de l'ajout qui est très exothermique.

La réaction est quenchée avec 10 ml d'une solution saturée en NH_4Cl à -80°C , puis on dilue le mélange avec environ 10 ml d'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite deux fois avec 10 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en NH_4Cl , neutralisées avec une solution saturée en NaCl , séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées à l'évaporateur rotatif à 30°C jusqu'à 100 mbar. Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane / acétate d'éthyle 98: 2.

Rendement: 435 mg (60%). Huile jaunâtre.

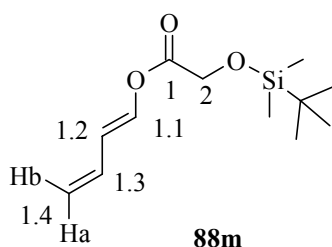
R_f (Hexane/Et₂O 2:1): 0.85

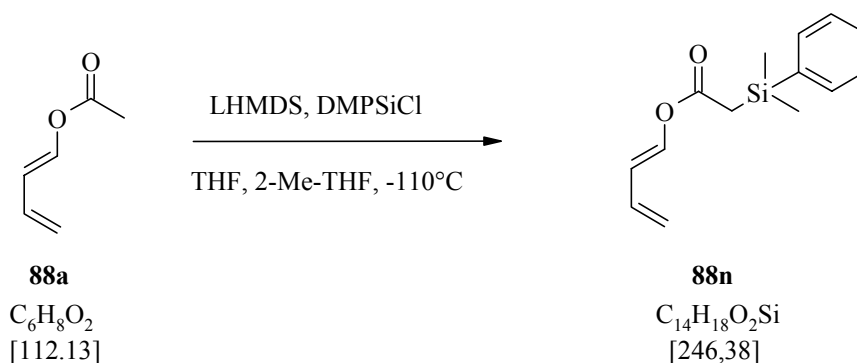
IR (film, KBr): 3090w, 3072w, 3040w, 2955s, 2931s, 2897m, 2858m, 2741vw, 2712vw, 1782s, 1757s, 1731m, 1660m, 1605w, 1593w, 1518w, 1496w, 1473m, 1464m, 1443m, 1419w, 1392m, 1368m, 1344w, 1305m, 1256s, 1187s, 1154vs, 1096m, 1006m, 995m, 940w, 924m, 905m, 841vs, 817m, 781s, 743w, 708w, 683w, 665w, 581vw, 498vw, 484vw.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.42 (dd*, $^3\text{J}(1.1,1.2)=12.3$, 1H, H-C(1.1)), 6.26 (dddd*, $^3\text{J}(1.3, 1.4b)=16.9$, $^3\text{J}(1.3, 1.4a)=10.3$, $^3\text{J}(1.3, 1.2)=11.1$, 1H, H-C(1.3)), 6.04 (dd, $^3\text{J}(1.2, 1.1) \approx 11.9$, $^3\text{J}(1.2, 1.3)=11.2$, 1H, H-C(1.2)), 5.20 (ddt, $^2\text{J}(1.4b, 1.4a)=1.5$, $^3\text{J}(1.4b, 1.3)=16.9$, $^4\text{J}(1.4b, 1.2) \approx ^5\text{J}(1.4b, 1.1)=0.7$, 1H, H-C(1.4b)), 5.08 (ddt, $^2\text{J}(1.4a, 1.4b)=1.5$, $^3\text{J}(1.4a, 1.3)=10.25$, $^4\text{J}(1.4a, 1.2) \approx ^5\text{J}(1.4a, 1.1)=0.8$, 1H, H-C(1.4a)), 4.31 (s, 2H, H-C(2)), 0.92 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.1 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$). *signal non résolu.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl_3): 168.5 (C(1)), 138.0 (C(1.1)), 131.3 (C(1.3)), 117.3 (C(1.4)), 116.4 (C(1.2)), 61.2 (C(2)), 25.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -5.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

ESI-MS: $[\text{M}-\text{H}+\text{Na}]^+ = 264.3$



13.1.9 Synthèse du (diméthyl-phényl-silanyl)-acétate de (*E*)-buta-1,3-diène-1-yle (**88n**)

10 ml de 2-Me-THF anhydre sont mélangés avec 10 ml de LHMDS (sol. 1N dans le THF, 10 mmol). Cette solution est refroidie à -40°C et 1.713 g de diméthylphénylchlorosilane (10 mmol), préalablement dissouts dans 10 ml de THF, sont ajoutés. Le mélange est refroidie à -110°C (bain N_2liq , EtOH), et 1.114 g de (*E*)-buta-1,3-diène-1-yl-acétate **88a** dissouts dans 9 ml d'un mélange 2:1 THF / 2-Me-THF sont ajoutés goutte à goutte le long de la paroi du ballon. On laisse le mélange réactionnel sous agitation à -110°C pendant 2h. La réaction est quenchée à -100°C avec 10 ml d'une solution saturée en NH_4Cl puis diluée avec 30 ml d'éther. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3x30ml), les phases organiques sont rassemblées, lavées avec H_2O (3x20 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par filtration sur silice par élution du système de solvants hexane / éther 2: 1.

Rendement: 1.644 g (70%). Huile jaunâtre.

R_f (hexane/éther 2: 1): 0.77

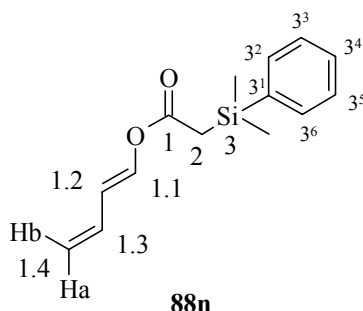
IR (film, KBr): (3137vw), 3088m, 3071m, 3052m, 3025m, 3003m, 2959m, 2900w, 2704vw, 2357vw, 2225vw, 2180vw, 2124vw, 2084vw, 2021vw, 1882vw, 1747s, 1658s, 1591w, 1553w, 1488w, 1428s, 1418m, 1408m, 1337m, 1302m, 1287m, 1253s, 1224s, 1177s, 1116s, 1065s, 1029m, 997s, 959m, 924s, 905s, 843s, 786m, 762m, 732s, 699s, 652m, 620vw, 566w, 507w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.57-7.52 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatiques}}$), 7.44-7.33 (m, 3H + 1H, $\text{H}_{\text{aromatiques}}$ et H-C(1.1)), 6.26 (dddd, $^3\text{J}(1.3, 1.4b)=16.9$, $^3\text{J}(1.3, 1.4a)=10.3$, $^3\text{J}(1.3, 1.2)=11$, $^4\text{J}(1.3, 1.1)=0.6$, 1H, H-C(1.3)), 5.90 (ddt, $^3\text{J}(1.2, 1.1)=12.3$, $^3\text{J}(1.2, 1.3)=11$, $^4\text{J}(1.2, 1.4a) \approx ^4\text{J}(1.2, 1.4b)=0.7$, 1H, H-C(1.2)), 5.19 (ddt, $^2\text{J}(1.4b, 1.4a)=1.5$, $^3\text{J}(1.4b, 1.3)=16.9$, $^4\text{J}(1.4b, 1.2) \approx ^5\text{J}(1.4b, 1.1)=0.8$, 1H, H-C(1.4b)), 5.07 (ddt, $^2\text{J}(1.4a, 1.4b)=1.4$, $^3\text{J}(1.4a, 1.3)=10.3$, $^4\text{J}(1.4a, 1.2) \approx ^5\text{J}(1.4a, 1.1)=0.7$, 1H, H-C(1.4a)), 2.21 (s, 2H, H-C(2)), 0.44 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

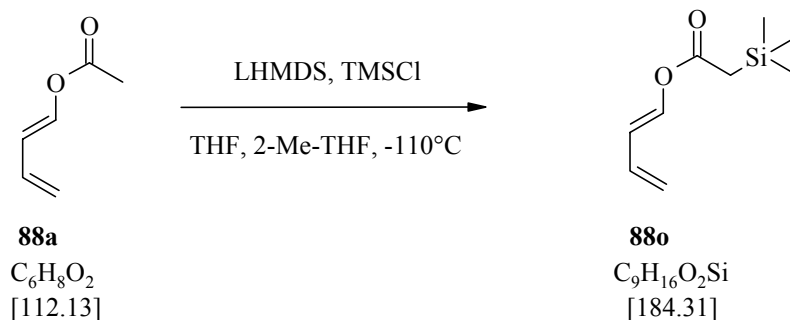
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl_3): 169.4 (C(1)), 138.9 (C(1.1)), 136.3 (C(3¹)), 133.1 (C(3²)+ C(3⁶) ou C(3³)+C(3⁵)), 131.9 (C(1.3)), 129.7 (C(3⁴)), 128.0 (C(3²)+C(3⁶) ou C(3³)+C(3⁵)), 116.7 (C(1.4)), 115.3 (C(1.2)), 26.2 (C(2)), -2.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 269.0$

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 269.0968, trouvée = 269.0964



13.1.10 Synthèse du (triméthyl-silanyl)-acétate de (*E*)-buta-1,3-dièn-1-yle (**88o**)



10 ml de 2-Me-THF sec sont mélangés avec 10 ml de LHMDS (sol. 1N dans le THF, 10 mmol). Cette solution est refroidie à -40°C et 635 mg de triméthylchlorosilane (10 mmol) préalablement dissouts dans 10 ml de THF sont ajoutés. Le mélange est refroidi à -110°C (bain N₂liq, EtOH), et 1.114 g de (*E*)-buta-1,3-dièn-1-yl-acétate **88a** (10 mmol) dissouts dans 9 ml d'un mélange 2:1 THF/2-Me-THF sont ajoutés au goutte à goutte le long de la paroi du ballon. On laisse le mélange réactionnel sous agitation à -110°C pendant 2h. La réaction est quenchée à -100°C avec 10 ml d'une solution saturée en NH₄Cl puis diluée avec 30 ml d'éther. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3x30ml), les phases organiques sont rassemblées, lavées avec H₂O (3x20ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par filtration sur silice par élution du système de solvants hexane / éther 2: 1.

Rendement: 1.644 g (70%). Huile jaunâtre.

R_f (hexane/éther 2: 1): 0.93

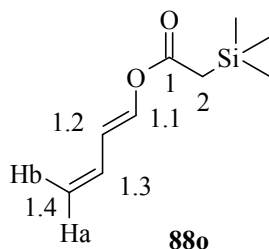
IR (film, KBr): 3089w, 3071w, 3041w, 2959m, 2900m, 2230vw, 2181vw, 2123vw, 1971vw, 1746vs, 1659s, 1505m, 1418m, 1288m, 1254s, 1223vs, 1177m, 1121vs, 1067m, 996m, 959m, 922vs, 852vs, 766w, 725m, 710m, 686m, 655w, 634m, 553w, 509w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.41 (dd, ³J(1.1,1.2)=12.4, ⁴J(1.1, 1.3) ≈ ⁵J(1.1, 1.4a) ≈ ⁵J(1.1, 1.4b)=0.5, 1H, H-C(1.1)), 6.28 (ddd, ³J(1.3, 1.4b)=16.9, ³J(1.3, 1.4a)=10.4, ³J(1.3, 1.2)=11.0, 1H, H-C(1.3)), 6.00 (ddt, ³J(1.2, 1.1)=12.4, ³J(1.2, 1.3)=11.1, ⁴J(1.2, 1.4a) ≈ ⁴J(1.2, 1.4b)=0.7, 1H, H-C(1.2)), 5.19 (ddt, ²J(1.4b, 1.4a)=1.6, ³J(1.4b, 1.3)=16.9, ⁴J(1.4b, 1.2) ≈ ⁵J(1.4b, 1.1)=0.7, 1H, H-C(1.4b)), 5.06 (ddt, ²J(1.4a, 1.4b)=1.6, ³J(1.4a, 1.3)=10.3, ⁴J(1.4a, 1.2) ≈ ⁵J(1.4a, 1.1)=0.7, 1H, H-C(1.4a)), 1.99 (s, 2H, H-C(2)), 0.15 (s, 9H, (CH₃)₃Si).

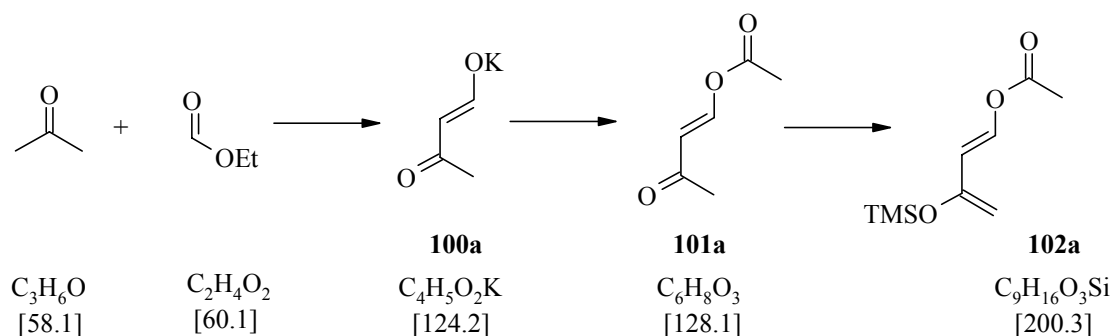
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 170.2 (C(1)), 139.4 (C(1.1)), 132.4 (C(1.3)), 120.9 (C(1.4)), 117.0 (C(1.2)), 27.2 (C(2)), -1.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$).

ESI-MS: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 166.1$

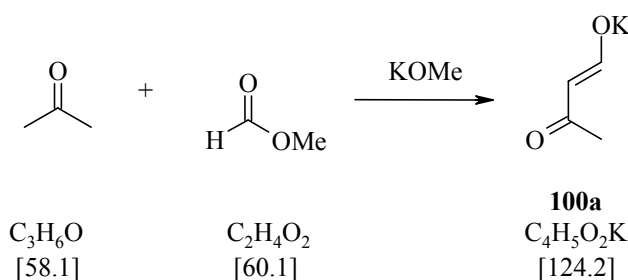
HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{calculée} = 207.0811, \text{trouvée} = 207.0810$



13.1.11 Synthèse du 3-(triméthyl-silanyloxy)-buta-1,3-diène (102a)



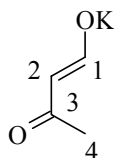
13.1.11.1 Synthèse du 3-oxo-but-1-ène-1-olate de potassium (100a)



Dans un ballon de sulfonation de 200 ml équipé d'un agitateur mécanique, d'un ballon d'azote, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, le KOMe (8.30 g, 0.12 mol) est ajouté à 65 ml d'éther. Une solution de formiate méthyle (8.23 g, 0.14 mol) dans 7.9 g (0.14 mol) d'acétone en 15 minutes à 15°C (bain d'eau froide). Il se forme un précipité blanc crème. Après 75 minutes d'agitation à température ambiante, le précipité est filtré et lavé avec 25ml d'éther. Le produit est séché à la pompe à huile et n'est pas d'avantage purifié.

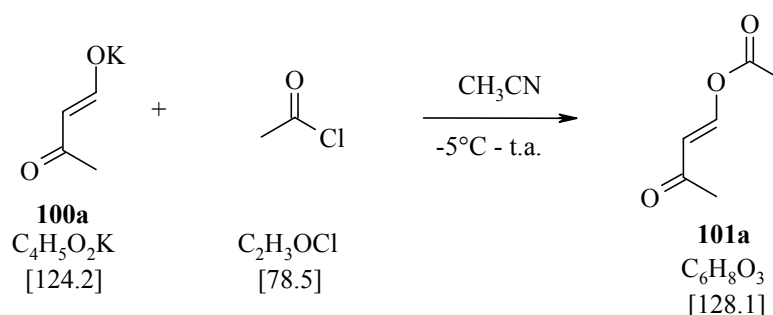
Rendement: 11.17 g (76%). Poudre jaune pâle.

¹H-RMN (200 MHz, D₂O): 8.93 (d, ³J(1,2) = 10.6, 1H, H-C(1)); 5.20 (br. d, 3J(2,1) = 11.0, 1H*, C(2)); 2.09 (br. s, 3H, H₃-C(4)) et un singulet à 8.42. *L'intégrations réelle de ce signal est de 0.25H.



100a

13.1.11.2 Synthèse de l'acétate de 3-oxo-but-1-ényle (**101a**)



Dans un ballon de sulfonation de 500 ml équipé d'un agitateur mécanique et d'un ballon d'azote, **100a** (15.0 g, 0.12 mol) est ajouté à 200 ml d'acétonitrile. Le chlorure de méthanoyl (10.4 g, 0.12 mol) est ajouté au goutte à goutte en 15 minutes à -5°C (bain glace/NaCl).

Après 2 heures d'agitation à 0°C et 1 heure à température ambiante, on obtient une solution beige opaque. Le solvant est évaporé. Le résidu est dissout dans 200 ml d'éther et lavé à l'eau (50 ml), puis successivement avec des solutions aqueuses saturées en NaHCO₃ (50 ml), K₂CO₃ (2 x 50 ml), NH₄Cl (50 ml) et NaCl (50 ml). La phase organique est séchée avec MgSO₄ et évaporée. On obtient 5.65 g d'une huile brune (36%). Le produit brut est purifié par distillation au four à boules (0.08 mbar, 60°C).

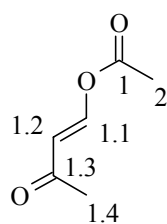
Rendement: 4.56 g (29%). Huile incolore.

R_f (hexane/éther 1: 2): 0.39

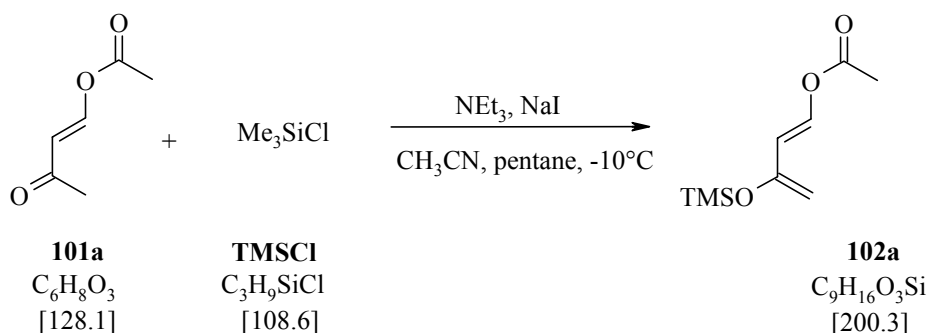
IR (film, KBr): 3084w, 3005w, 2938w, 1776s, 1701s, 1675s, 1647s, 1624s, 1428m, 1371s, 1310w, 1283m, 1189s, 1127s, 1070w, 1047w, 1001m, 954s, 899m, 805m.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.23 (d, ³J(1.1,1.2) = 12.9, 1H, H-C(1.1)), 5.97 (d, ³J(1.2,1.1) = 12.9, 1H, H-C(1.2)), 2.27 (s, 3H, H₃-C(2)), 2.23 (s, 3H, H₃-C(1.4)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 197.4 (C(1.3)), 167.0 (C(1)), 149.2 (C(1.1)), 115.1 (C(1.2)), 27.4 (C(1.4)), 20.6 (C(2)).

**101a**

13.1.11.3 Synthèse du 3-(triméthyl-silanyloxy)-buta-1,3-diène (102a)



Dans un ballon de sulfonation de 200 ml équipé d'un agitateur magnétique, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et d'un ballon d'azote, une solution de **101a** (1.9 g, 15 mmol) dans 15 ml de pentane est refroidie à $-10^\circ C$ (bain glace/NaCl).

On ajoute 3.5 ml (20 mmol) de NEt_3 , puis rapidement le TMSCl (2.4 ml, 19 mmol). On ajoute une solution de 2.8 g de NaI dans 20 ml d'acétonitrile goutte à goutte en 10 minutes. La réaction est agitée 20 heures à $-10^\circ C$, puis portée à température ambiante. 70 ml de pentane sont ajoutés et les phases sont séparées. La phase d'acétonitrile est lavée par une solution de NH_4Cl et extraite avec du pentane. Les phases de pentane sont rassemblées et lavées par des solutions saturées de NH_4Cl (2x 20 ml) et NaCl (2x 20 ml). La phase organique est séchée avec Na_2SO_4 et évaporée. Le produit brut (2.93 g, 98%) est purifié par distillation au four à boules (0.08 mbar, $65^\circ C$).

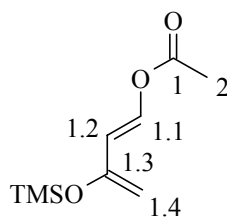
Rendement: 2.57 g (85%). Huile incolore.

R_f (hexane/éther 1: 2): 0.64

IR (film, KBr): 3103m, 2963m, 2901w, 2211w, 1762s, 1661s, 1591m, 1417w, 1372s, 1329s, 1284m, 1254s, 1218s, 1112s, 1024s, 966m, 930s, 887s, 850s, 754m.

¹H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.55 (d, $^3J(1.1, 1.2) = 12.1$, 1H, H-C(1.1)), 5.87 (d, $^3J(1.2, 1.1) = 12.1$, 1H, H-C(1.2)), 4.28 (s, 2H, H₂-C(1.4)), 2.14 (s, 3H, H₃-C(2)), 0.23 (s, 9H, (H₃C)₃Si).

¹³C-RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 167.7 (C(1)), 152.4 (C(1.3)), 137.8 (C(1.1)), 113.5 (C(1.2)), 95.7 (C(1.4)), 20.7 (C(2)), -0.02 ((CH₃)₃Si).



102a

13.1.12 Synthèse du (1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yle)-acétate de buta-1,3-diène (88e)

La synthèse de **88e** se fait selon la procédure générale PG1. A une solution de 8.1 g de *tert*-BuOK (70 mmol) dans 80 ml de THF, sont ajoutés avec une ampoule à brome 5 ml (60 mmol) de crotonaldéhyde (dilués dans 10 ml THF, ajoutés sur 15 minutes). Le quenche se fait avec (60 mmol) de chlorure de (1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yle) acétyle [288] dissout dans 60 ml de THF. Après extraction, le produit est précipité avec de l'hexane puis lavé avec du pentane et séché à la pompe à palettes. Finalement, un échantillon est recristallisé dans un système CH₂Cl₂ / hexane et analysé par diffraction aux rayons X. Les données analytiques décrites sont celles obtenues par *J. Velker* [108].

Rendement: 11.62 g (81%). Poudre jaune. **Pf**= 142-143°C

R_f (hexane/éther 1: 2): 0.20

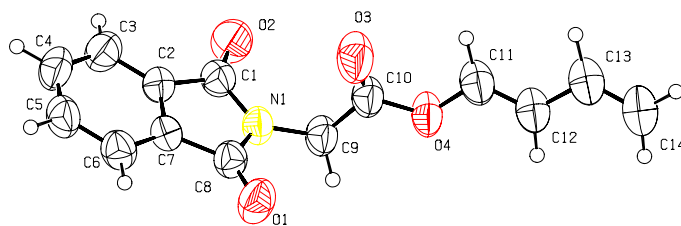
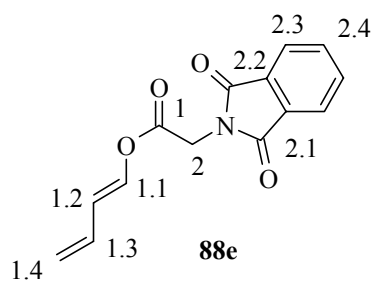
IR (pastille, KBr): 3071vw, 2975vw, 2936vw, 1782m, 1765s, 1723s, 1719s, 1658w, 1615vw, 1471w, 1418s, 1396m, 1366m, 1343vw, 1318w, 1192s, 1169s, 1112m, 1092w, 1073w, 1020vw, 998w, 955m, 932m, 915w, 747m, 715m, 631w, 530w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.89-7.87 (m, H_{Phth.}-C(2.3)); 7.75-7.73 (m, H_{Phth.}-C(2.4)); 7.35 (dd*, ³J(1.1, 1.2) = 12.2, ⁴J(1.1, 1.3) ≈ ⁵J(1.1, 1.4_a) ≈ ⁵J(1.1, 1.4_b) = 0.6, 1H, H-C(1.1)); 6.24 (dddd, ³J(1.3, 1.4_b) = 16.8, ³J(1.3, 1.2) = 11.0, ³J(1.3, 1.4_a) = 10.2, ⁴J(1.3, 1.1) = 0.5, 1H, H-C(1.3)); 6.08 (ddt, ³J(1.2, 1.1) = 12.2, ³J(1.2, 1.3) = 11.1, ⁴J(1.2, 1.4_a) ≈ ⁴J(1.2, 1.4_b) = 0.6, 1H, H-C(1.2)); 5.23 (ddt, ²J(1.4_b, 1.4_a) = 1.6, ³J(1.4_b, 1.3) = 16.8, ⁴J(1.4_b, 1.2) ≈ ⁵J(1.4_b, 1.1) = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 5.11 (ddt, ²J(1.4_a, 1.4_b) = 1.6, ³J(1.4_a, 1.3) = 10.2, ⁴J(1.4_a, 1.2) ≈ ⁵J(1.4_a, 1.1) = 0.6, 1H, H_a-C(1.4)); 4.52 (s, 2H, H-C(2)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 164.4 (C(1)); 138.1 (C(1.1)); 134.3 (C_{Phth.}(2.4)); 131.8 (C_{Phth.}(2.2)); 131.0 (C(1.3)); 123.7 (C_{Phth.}(2.3)); 118.2 (C(1.4)); 117.3 (C(1.2)); 38.5 (C(2)).

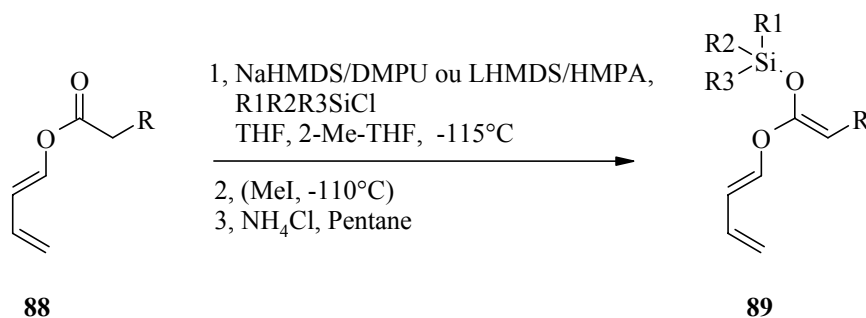
MS (EI, 70 eV): 257 (0.2, M⁺), 188 (17), 161 (13), 160 (100), 133 (5), 104 (4), 77 (5), 76 (3).

Analyses élémentaires: calculées: C 65.37, H 4.31, N 5.45 ; trouvées: C 65.17, H 4.63, N 5.15.



RX de **88e**

13.2 Synthèses stéréosélectives des *O*-((*E*)-1-buta-1,3-diène-1-yl)-*O*-trialkylsilyls cétènes acétals



13.2.1 Procédure générale PG2:

Substances	R	R1	R2	R3	Formules brutes	M [g/mol]
89a	H	CH ₃	CH ₃	^t Bu	C ₁₂ H ₂₂ O ₂ Si	226.39
89b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	^t Bu	C ₁₃ H ₂₄ O ₂ Si	240.42
89b ¹	CH ₃	ⁱ Pr	ⁱ Pr	ⁱ Pr	C ₁₆ H ₃₀ O ₂ Si	282.50
89i	OBn	CH ₃	CH ₃	^t Bu	C ₁₉ H ₂₈ O ₃ Si	332.52
89j	^t Bu	CH ₃	CH ₃	^t Bu	C ₁₆ H ₃₀ O ₂ Si	282.50
89j ¹	^t Bu	ⁱ Pr	ⁱ Pr	ⁱ Pr	C ₁₉ H ₃₆ O ₂ Si	324.58
89m	OTBDMS	CH ₃	CH ₃	^t Bu	C ₁₈ H ₃₆ O ₃ Si ₂	356.66

Méthode A:

Dans une ballon de sulfonation de 200 ml équipé d'un thermomètre interne, d'une agitation mécanique, d'un ballon d'azote et d'un septum, on mélange la base NaHMDS (20 ml d'une solution 1M dans le THF, 20 mmol) dans 15ml 2-méthyle-THF. La solution est refroidie à -60°C, 6 ml de DMPU puis le TBDMSCl (3.0 g, 20 mmol), dissout dans 10ml THF, sont ajoutés. La solution limpide et jaunâtre et refroidie à -115°C (température interne!) avec un bain EtOH-N₂liq. 15 mmol d'ester de (*E*)-1-buta-1,3-diényle correspondant, dissout dans 15ml d'un mélange 1:2 de 2-méthyl-THF / THF, sont ajoutés sur 10 minutes le long de la paroi froide du ballon. Il est important de contrôler que la température du mélange réactionnel ne dépasse pas -110°C. La réaction est maintenue sous agitation à température avoisinant -115°C pendant 2h. La réaction est quenchée avec 30ml d'une solution saturée en NH₄Cl- ou 2M-NaH₂PO₄ puis versée sur 100 ml de pentane. La phase organique est décantée, lavée avec une solution saturée en NH₄Cl (4x 50ml), neutralisée avec une solution saturée en NaCl (2x50 ml), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à l'évaporateur rotatif. Le produit brut est purifié par distillation fractionnée.

Méthode B:

La procédure générale est la même que celle décrite pour la méthode A sauf que la base utilisée est le LHMDS (1 M dans le THF) et que le DMPU (6 ml) est remplacé par le HMPA (6.5-7 ml).

13.2.2 Synthèse du ((E)-1-buta-1,3-diényloxy-vinyloxy)-tert-butyl-diméthyle-silane (89a)

La synthèse de **89a** se fait selon la procédure générale PG2, méthode A. A un mélange de 40 ml de NaHMDS (1N dans THF, 40 mmol), 12 ml de DMPU et 6 g de TBDMSCl (40 mmol) sont ajoutés 3.36 g (30 mmol) d'ester **88a**.

Rendement: 5.49 g (81%). Huile incolore. $T^{éb.}$: 47°C (0.08 mbar).

R_f (hexane/éther 2: 1): 0.65

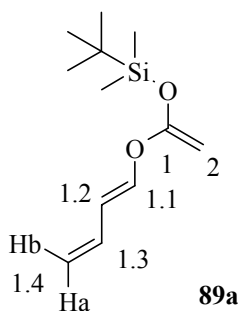
IR (film, KBr): 3091vw, 3049vw, 2959m, 2932m, 2888w, 2861m, 1662s, 1657s, 1605vw, 1536vw, 1473w, 1465w, 1419w, 1392w, 1364w, 1316m, 1291m, 1256s, 1177m, 1153s, 1025s, 1005m, 994m, 957vw, 922m, 894w, 843s, 827s, 813m, 788s, 762w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.59 (dd*, ³J(1.1,1.2)=12.1, ⁴J(1.1,1.3) ≈ ⁵J(1.1,1.4a) ≈ ⁵J(1.1,1.4b)=0.6 1H, H-C(1.1)), 6.25 (dddd, ³J(1.3,1.4b)=16.9, ³J(1.3,1.2)=11.0, ³J(1.3,1.4a)=10.3, ⁴J(1.3,1.1)=0.6, 1H, H-C(1.3)), 5.91 (ddt, ³J(1.2,1.1)=12.1, ³J(1.2,1.3)=11.0, ⁴J(1.2,1.4a) ≈ ⁴J(1.2,1.4b)=0.7, 1H, H-C(1.2)), 5.13 (ddt, ²J(1.4b,1.4a)=1.7, ³J(1.4b,1.3)=16.9, ⁴J(1.4b,1.2) ≈ ⁵J(1.4b,1.1)=0.7, 1H, Hb-C(1.4)), 4.98 (ddt, ²J(1.4a,1.4b)=1.7, ³J(1.4a,1.3)=10.3, ⁴J(1.4a,1.2) ≈ ⁵J(1.4a,1.1)=0.7, 1H, Ha-C(1.4)), 3.41, 3.39 (2d, ³J=2.7, 2H, H₂-C(2)), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.20 (s, 6H, Si-CH₃). * Seuls deux signaux du signal sont résolus.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 159.0 (C(1)), 143.5 (C(1.1)), 132.0 (C(1.3)), 115.1 (C(1.4)), 114.5 (C(1.2)), 66.0 (C(2)), 25.5 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -4.8 (Si(CH₃)₂).

EI-MS (70 eV): 227 (1.9, [M+1]⁺), 211 (1.4, [M-15]⁺), 169 (14), 127 (19), 117 (14), 115 (18), 99 (10), 75 (28), 74 (39), 73 (100), 59 (30), 45 (13).

HR-MS: [M+H]⁺: calculée = 227.1462, trouvée = 227.1451



13.2.3 Synthèse du ((E)-1-buta-1,3-diényloxy-propényloxy)-tert-butyl-diméthyl-silane (89b)

La synthèse de **89b** se fait selon la procédure générale PG2, méthode A. A un mélange de 20 ml de NaHMDS (1N dans THF, 20 mmol), 6 ml de DMPU et 3 g de TBDMSCl (20 mmol) sont ajoutés 1.89 g (15 mmol) d'ester **88b**.

Pour la synthèse de ce composé la méthode B à également été utilisé et nous à conduit à des rendements analogues (83%).

Rendement: 3.02 g (84%). $T^{éb}$: 53°C (0.06 mbar).

Rf (hexane/éther 2: 1): 0.70

IR (film, KBr): 3091vw, 3048vw, 2959m, 2931s, 2887w, 2861m, 1692s, 1657s, 1605vw, 1473w, 1464w, 1418w, 1389m, 1363w, 1338s, 1290w, 1256s, 1195s, 1174s, 1153s, 1095m, 1055s, 993m, 919m, 906m, 842s, 824m, 810s, 787s.

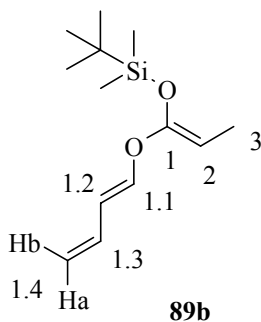
1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 6.49 (dd*, $^3J(1.1, 1.2)=12.1$, $^4J(1.1, 1.3) \approx ^5J(1.1, 1.4_a) \approx ^5J(1.1, 1.4_b)=0.6$ 1H, H-C(1.1)), 6.23 (dddd, $^3J(1.3, 1.4_b)=16.9$, $^3J(1.3, 1.2)=11.0$, $^3J(1.3, 1.4_a)=10.3$, $^4J(1.3, 1.1)=0.6$, 1H, H-C(1.3)), 5.83 (ddt, $^3J(1.2, 1.1)=12.1$, $^3J(1.2, 1.3)=11.0$, $^4J(1.2, 1.4_a) \approx ^4J(1.2, 1.4_b)=0.7$, 1H, H-C(1.2)), 5.09 (ddt, $^2J(1.4_b, 1.4_a)=1.7$, $^3J(1.4_b, 1.3)=16.9$, $^4J(1.4_b, 1.2) \approx ^5J(1.4_b, 1.1)=0.7$, 1H, H_b-C(1.4)), 4.93 (ddt, $^2J(1.4_a, 1.4_b)=1.7$, $^3J(1.4_a, 1.3)=10.3$, $^4J(1.4_a, 1.2) \approx ^5J(1.4_a, 1.1)=0.6$, 1H, H_a-C(1.4)), 3.81 (q, $^3J(2, 3)=6.6$, 1H, H-C(2)), 1.52 (d, $^3J(3, 2)=6.6$, 3H, H-C(3)), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.17 (s, 6H, Si-CH₃). *signal non résolu.

^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 154.0 (C(1)), 145.1 (C(1.1)), 132.2 (C(1.3)), 114.2 (C(1.4)), 113.4 (C(1.2)), 78.0 (C(2)), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 9.6 (C(3)), -4.4 (Si(CH₃)₂).

NOESY: interaction spatiale positive entre les signaux à 3.81 ppm et 6.49 ppm

EI-MS (70 eV): 240 (1.4, M⁺), 183 (11), 115 (17), 75 (19), 74 (29), 73 (100), 59 (32), 45 (25).

Analyses élémentaires: calculées: C 64.95, H 10.06; trouvées: C 64.92, H 10.09



13.2.4 Synthèse du (*E*)-1-buta-1,3-diényloxy-propényloxy)-triisopropylsilane (**88b**¹)

La synthèse de **89b**¹ se fait selon la procédure générale PG2. A un mélange de 10 ml de NaHMDS (1N dans THF, 10 mmol), 3 ml de DMPU et 1.92 g de TIPSCI (10 mmol) sont ajoutés 945 mg (7.5 mmol) d'ester **88b**.

Rendement: 1.29 g (61%). Huile incolore. $T^{éb}$: 66°C (0.06 mbar).

R_f (hexane/éther 2:1): 0.70

IR (film, KBr): 3089w, 3047w, 2945s, 2893s, 2868s, 2717vw, 1689vs, 1657s, 1604w, 1464m, 1417m, 1389m, 1367w, 1339s, 1289w, 1249m, 1193s, 1173s, 1152s, 1097m, 1057s, 1017m, 992s, 919m, 884s, 840w, 735m, 687s, 665m, 617w, 536vw, 459w.

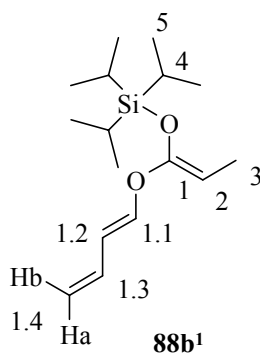
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.50 (dd, ³J(1.1, 1.2)=12.1, ⁴J(1.1, 1.3) ≈ ⁵J(1.1, 1.4a) ≈ ⁵J(1.1, 1.4b) ≈ 0.6, 1H, H-C(1.1)), 6.24 (dddd, ³J(1.3, 1.4b)=16.9, ³J(1.3,1.2)=11.0, ³J(1.3, 1.4a)=10.3, ⁴J(1.3,1.1)=0.6, 1H, H-C(1.3)), 5.83 (ddt, ³J(1.2, 1.1)=12.1, ³J(1.2,1.3)=11.0, ⁴J(1.2,1.4a) ≈ ⁴J(1.2,1.4b) ≈ 0.7, 1H, H-C(1.2)), 5.10 (ddt, ²J(1.4b, 1.4a)=1.7, ³J(1.4b, 1.3)=16.9, ⁴J(1.4b, 1.2) ≈ ⁵J(1.4b, 1.1) ≈ 0.7, 1H, Hb-C(1.4)), 4.94 (ddt, ²J(1.4a, 1.4b)=1.7, ³J(1.4a, 1.3)=10.3, ⁴J(1.4a, 1.2) ≈ ⁵J(1.4b, 1.1) ≈ 0.7, 1H, Ha-C(1.4)), 3.67 (q, ³J(2,3)=6.6, 1H, H-C(2)), 1.55 (d, ³J(3,2)=6.6, 3H, H-C(3)), 1.08 (d, ³J(5,4)=6.6, 18H, ((C(5)H₃)₂)₃), 1.07 (hept., ³J(4,5)=6.6, 3H, Si(C(4)H)₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 154.3 (C(1)), 144.5 (C(1.1)), 132.2 (C(1.3)), 114.3 (C(1.4)), 113.6 (C(1.2)), 75.4 (C(2)), 17.7 (C(5)), 12.5 (C(4)), 9.5 (C(3)).

ESI-MS: [M+H]⁺ = 283.2

NOESY: interaction spatiale positive entre les signaux à 3.67 ppm et 6.50 ppm.

HR-MS: [M+H]⁺: calculée =283.2088, trouvée =283.2085



13.2.5 Synthèse du (2-benzyloxy-(*E*)-1-buta-1,3-diényloxy-vinyloxy)-*tert*-butyl-diméthylsilane (**89i**)

La synthèse de **89i** se fait selon la procédure générale PG2, méthode A. A un mélange de 10 ml de NaHMDS (1N dans THF, 10 mmol), 6 ml de DMPU et 1.5 mg de TBDMSCl (10 mmol) sont ajoutés 1.56 g (7.15 mmol) d'ester **88i**. Le produit brut est purifié par distillation au four à boules à 180°C sous 0.06 mbar.

Rendement: 1.21 mg (51%*). Huile incolore.

* Rendement faussé car polymérisation du diène pendant la distillation.

R_f (hexane/éther 2:1): 0.90

IR (film, KBr): 3088m, 3065m, 3032m, 2957s, 2930s, 2885m, 2858s, 1948vw, 1718m, 1655vs, 1602w, 1497m, 1472m, 1463m, 1455m, 1417m, 1389m, 1362m, 1338s, 1288m, 1254vs, 1204vs, 1163vs, 1025s, 994s, 939m, 914m, 889m, 840vs, 811s, 787vs, 735m, 697m, 656w, 607w, 492w

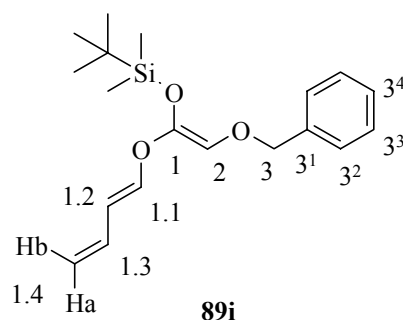
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.43-7.31 (m, 5H, H-C(aromatiques)), 6.51 (dd*, ³J(1.1,1.2)=12.1, 1H, H-C(1.1)), 6.22 (dddd*, ³J(1.3, 1.4b)=16.9, ³J(1.3, 1.4a)=10.4, ³J(1.3, 1.2) ≈ 10.9, 1H, H-C(1.3)), 5.82 (ddt*, ³J(1.2, 1.1)=12.1, ³J(1.2, 1.3)=11.1, 1H, H-C(1.2)), 5.62 (s, 1H, H-C(2)), 5.09 (ddt, ²J(1.4b, 1.4a)=1.7, ³J(1.4b, 1.3)=16.9, ⁴J(1.4b, 1.2) ≈ ⁵J(1.4b, 1.1) ≈ 0.8, 1H, Hb-C(1.4)), 4.94

(ddt*, $^2J(1.4a, 1.4b)=1.7$, $^3J(1.4a, 1.3)=10.3$, 1H, Ha-C(1.4)), 4.71 (s, 2H, H₂-C(3)), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.21 (s, 6H, ((CH₃)₂Si)). *signal non résolu.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃): 146.7 (C(1.1)), 146.3 (C(1)), 137.3 (C(3¹)), 132.1 (C(1.3)), 128.3 (C(3²)+C(3⁶) ou C(3³)+C(3⁵)), 127.8 (C(3⁴)), 127.7 (C(3²)+C(3⁶) ou C(3³)+C(3⁵)), 115.9 (C(2)), 113.9 (C(1.4)), 112.4 (C(1.2)), 74.3 (C(3)), 25.5 ((CH₃)₃C), 18.1 (CSi), -4.7 ((CH₃)₂Si).

ESI-MS: [M+K]⁺ = 371.2

NOESY: interaction spatiale positive entre les signaux à 5.62 ppm et 6.51 ppm.



13.2.6 Synthèse du (*E*)-1-buta-1,3-diényloxy-(3,3-diméthyl-but-1-ényloxy)-*tert*-butyl-diméthyl-silane (**89j**)

La synthèse de **89j** se fait selon la procédure générale PG2. A un mélange de 10 ml de NaHMDS (1N dans THF, 10 mmol), 3 ml de DMPU et 1.5 g de TBDMSCl (10 mmol) sont ajoutés 1.26 g (7.5 mmol) d'ester **88j**.

Rendement: 1.39 g (65%). Huile incolore. **T^{éb}**: 64°C (0.05 mbar).

R_f (hexane/éther 2: 1): 0.84

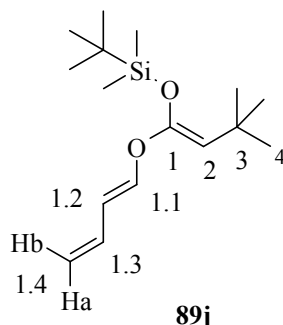
IR (film, KBr): 3090vw, 3046vw, 2957vs, 2931s, 2861m, 2901m, 2861m, 1679vs, 1655s, 1605vw, 1472m, 1463m, 1418w, 1393m, 1352s, 1311vw, 1288vw, 1256s, 1225s, 1159vs, 1041m, 1009s, 992m, 947m, 917w, 890w, 841s, 825s, 813m, 785m, 714w, 672w, 621w, 559vw, 493vw.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃): 6.44 (dd, $^3J(1.1, 1.2)=12.1$, $^4J(1.1, 1.3) \approx ^5J(1.1, 1.4a) \approx ^5J(1.1, 1.4b)=0.6$, 1H, H-C(1.1)), 6.25 (ddd, $^3J(1.3, 1.4b)=16.9$, $^3J(1.3, 1.4a)=10.4$, $^3J(1.3, 1.2)=11.0$, 1H, H-C(1.3)), 5.81 (ddt, $^3J(1.2, 1.1) \approx 11.8$, $^3J(1.2, 1.3)=11.1$, $^4J(1.2, 1.4a) \approx ^4J(1.2, 1.4b) \approx 0.6$, 1H, H-C(1.2)), 5.09(ddt, $^2J(1.4b, 1.4a)=1.7$, $^3J(1.4b, 1.3)=16.9$, $^4J(1.4b, 1.2) \approx ^5J(1.4b, 1.1) \approx 0.7$, 1H, H-C(1.4b)), 4.94 (ddt*, $^2J(1.4a, 1.4b)=1.7$, $^3J(1.4a, 1.3)=10.3$, 1H, H-C(1.4a)), 3.67 (s, 1H, H-C(2)), 1.09 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.96 (s, 9H, (SiC(CH₃)₃)), 0.19 (s, 6H, ((CH₃)₂Si)). *signal non résolu.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃): 153.2 (C(1)), 145.2 (C(1.1)), 132.2 (C(1.3)), 114.3 (C(1.4)), 113.3 (C(1.2)), 92.8.0 (C(2)), 30.8 (C(4)), 29.6 (C(3)), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -4.0 (Si(CH₃)₂).

EI-MS (70 eV): 283 (3.4, M⁺), 189 (24), 173 (75), 169 (17), 157 (13), 143 (11), 127 (19), 117(40), 115(31), 99(21), 84(10), 83(30), 75(44), 74(12), 73(100), 57(35), 55(16), 47(16), 45(31), 44(13), 43(54), 42(21), 41(97).

DCI-MS: [M+H]⁺ = 283



13.2.7 Synthèse du (*E*)-1-Buta-1,3-diényloxy-3,3-diméthyl-but-1-ényloxy)-triisopropylsilane (**89j**¹)

La synthèse de **89j**¹ se fait selon la procédure générale PG2. A un mélange de 4 ml de NaHMDS (1N dans THF, 3.97 mmol), 1.3 ml de DMPU et 772 mg de TIPSCl (3.96 mmol) sont ajoutés 500 mg (3 mmol) d'ester **88j**. Le produit brut n'est pas purifié par distillation, il est utilisé sous sa forme brute.

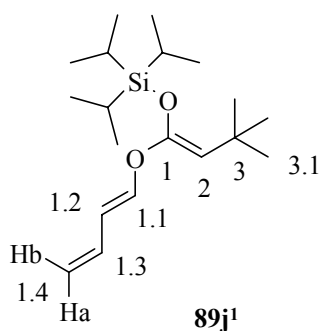
Rendement: 981 mg (>100%). Huile jaunâtre.

R_f (hexane/éther 2:1): 0.85

IR (film, KBr): 3090vw, 3046vw, 2957vs, 2931s, 2861m, 2901m, 2861m, 1679vs, 1655s, 1605vw, 1472m, 1463m, 1418w, 1393m, 1352s, 1311vw, 1288vw, 1256s, 1225s, 1159vs, 1041m, 1009s, 992m, 947m, 917w, 890w, 841s, 825s, 813m, 785m, 714w, 672w, 621w, 559vw, 493vw.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.45 (dd, ³J(1.1, 1.2)=12.1, ⁴J(1.1, 1.3) ≈ ⁵J(1.1, 1.4a) ≈ ⁵J(1.1, 1.4b)=0.6, 1H, H-C(1.1)), 6.25 (dddd, ³J(1.3, 1.4b)=16.9, ³J(1.3, 1.4a)=10.3, ³J(1.3, 1.2)=11.0, ⁴J(1.3, 1.1)=0.5, 1H, H-C(1.3)), 5.81 (ddt, ³J(1.2, 1.1)=12.0, ³J(1.2, 1.3)=11, ⁴J(1.2, 1.4a) ≈ ⁴J(1.2, 1.4b)=0.7, 1H, H-C(1.2)), 5.10(ddt, ²J(1.4b, 1.4a)=1.7, ³J(1.4b, 1.3)=16.9, ⁴J(1.4b, 1.2) ≈ ⁵J(1.4b, 1.1)=0.7, 1H, H-C(1.4b)), 4.95 (ddt, ²J(1.4a, 1.4b)=1.7, ³J(1.4a, 1.3)=10.3, ⁴J(1.4a, 1.2) ≈ ⁵J(1.4a, 1.1)=0.7, 1H, H-C(1.4a)), 3.57 (s, 1H, H-C(2)), 1.11 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.0-1.26 (m, 21H, ((CH(CH₃)₂)₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 153.8 (C(1)), 144.9 (C(1.1)), 132.6 (C(1.3)), 114.8 (C(1.4)), 114.1 (C(1.2)), 90.9 (C(2)), 31.1 (C(3.1)), 30.05 (C(3)), 18.3 ((SiCH(CH₃)₂), 18.1 (SiCH(CH₃)₂).



13.2.8 Synthèse du 1-[1,2-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-vinyloxy]-(*E*)-buta-1,3-dièneyle (89m)

La synthèse de **89m** se fait selon la procédure générale PG2. A un mélange de 6 ml de NaHMDS (1N dans THF, 6 mmol), 3.5 ml de DMPU et 900 mg de TBDMSCl (6 mmol) sont ajoutés 1 g (4.13 mmol) d'ester **88m**. Le produit brut est purifié par distillation au four à boules à 150°C sous 0.08 mbar.

Rendement: 982 mg (67%). Huile incolore.

R_f (hexane/éther 2:1): 0.83

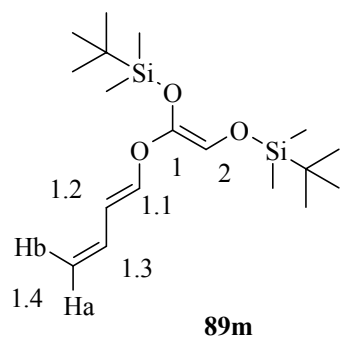
IR (film, KBr): 3089w, 2956s, 2931s, 2887m, 2859s, 1746m, 1718m, 1656m, 1473m, 1461m, 1418m, 1391m, 1363m, 1255s, 1167vs, 994m, 939m, 923m, 839vs, 813m, 784s, 674w, 494vw.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.51 (dd, ³J(1.1,1.2)=12.1, ⁴J(1.1, 1.3) ≈ ⁵J(1.1, 1.4a) ≈ ⁵J(1.1, 1.4b)=0.6, 1H, H-C(1.1)), 6.22 (dddd, ³J(1.3, 1.4b)=16.9, ³J(1.3, 1.2)=10.9, ³J(1.3, 1.4a)=10.3, ⁴J(1.3, 1.1)=0.6, 1H, H-C(1.3)), 5.82 (ddt, ³J(1.2, 1.1)=12.1, ³J(1.2, 1.3)=11.0, ⁴J(1.2, 1.4a) ≈ ⁴J(1.2, 1.4b)=0.7, 1H, H-C(1.2)), 5.71 (s, 1H, H-C(2)), 5.07 (ddt, ²J(1.4b, 1.4a)=1.8, ³J(1.4b, 1.3)=16.9, ⁴J(1.4b, 1.2) ≈ ⁵J(1.4b, 1.1)=0.7, 1H, Hb-C(1.4)), 4.92 (ddt, ²J(1.4a, 1.4b)=1.8, ³J(1.4a, 1.3)=10.3, ⁴J(1.4a, 1.2) ≈ ⁵J(1.4a, 1.1)=0.8, 1H, Ha-C(1.4)), 0.96 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.20 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.14 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 147.6 (C(1.1)), 146.4 (C(1)), 132.3 (C(1.3)), 113.6 (C(1.4)), 111.9 (C(1.2)), 111.1 (C(2)), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.5 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -4.5 (Si(CH₃)₂), -5.3 (Si(CH₃)₂).

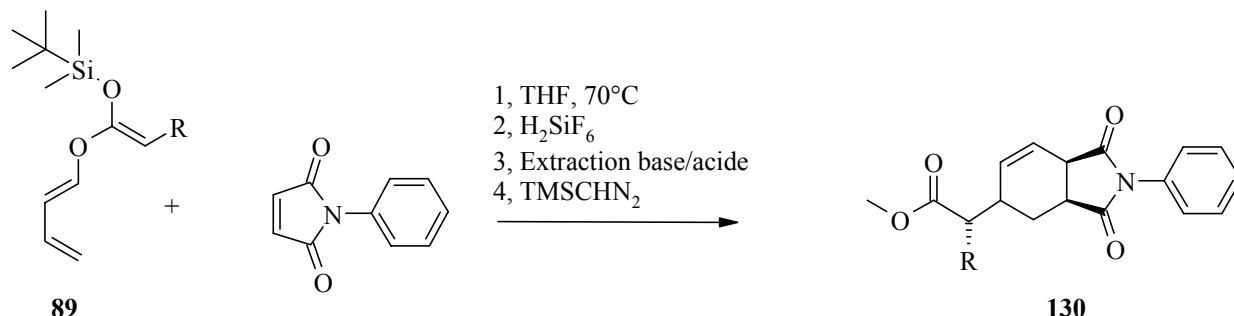
ESI-MS: [M-H+58]⁻ = 413.0

NOESY: interaction spatiale positive entre les signaux à 5.71 ppm et 6.51 ppm.



13.3 Réactions tandem diastéréosélectives avec les *O*-butadiényl-*O*-silyls cétènes acétals et un diénophile cyclique: le *N*-phénylmaléïmide

13.3.1 Procédure générale PG3:



Substances	R	Formule brute	M [g/mol]
130b	CH ₃	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	313.36
130i	OBn	C ₂₄ H ₂₃ NO ₅	405.45
130j*	<i>tert</i> -Bu	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	355.44
130m	OTBDMS/OH**	C ₁₇ H ₁₇ NO ₅	315.33

*produit cristallin, **R=OTBDMS pour le cétène acétal et R=OH pour le produit tandem

Le *N*-Phénylmaléïmide (250 mg, 1.44 mmol) est dissout dans 2 ml de THF. La solution est chauffée à 70°C et 0.35 mmol de cétène acétal sont ajoutés en une seule portion. La réaction est maintenue sous agitation à 60°C pendant 4h à 16h. On ajoute 3 ml de DME et 0.3 ml d'une solution de H₂SiF₆ (25% dans H₂O). Après 30 minutes à température ambiante, on évapore le solvant, on ajoute 10 ml d'éther et 10 ml d'une solution saturée en NaHCO₃. La phase organique est extraite avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (3x20ml). Les phases aqueuses sont rassemblées, prudemment acidifiées à 4°C à pH=2 avec HCl conc., puis versées sur 30 ml d'éther et extraites avec de l'éther (3x50 ml). Les phases organiques de cette extraction sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées.

Le brut réactionnel est dissout dans 10 ml d'un mélange THF/MeOH (5:2) et traité avec 0.5 ml (1 mmol) d'une solution de trimethylsilyldiazométhane (2M dans l'hexane). La réaction est agitée pendant 1h. On ajoute une goutte d'acide acétique glacial pour éliminer l'excès de solution diazoïque, et les solvants sont évaporés. Le brut réactionnel est directement purifié par chromatographie flash.

13.3.2 Synthèse du 2-(1,3-dioxo-2-phényl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yl)-propionate de méthyle (130b)

Le *N*-Phenylmaleïmide (100 mg, 0.58 mmol) est dissout dans 1 ml de CDCl₃ dans un tube RMN. On ajoute 120 mg (0.50 mmol) de cétène acétal **89b**. La cinétique de la réaction est suivie par RMN à 50°C. Après une nuit de réaction on verse le contenu du tube RMN dans un ballon, évapore le solvant, on ajoute 1 ml de DME puis 0.1 ml (0.2 mmol) d'une solution de H₂SiF₆ (25% in H₂O). Après 30 minutes à température ambiante, on évapore le solvant, on ajoute 1 ml de THF, 0.5 ml de MeOH et 0.5 ml (1 mmol) d'une solution de trimethylsilyldiazomethane (2M dans l'hexane). La réaction est agitée pendant 1h. On ajoute une goutte d'acide acétique glacial pour éliminer l'excès de solution diazoïque, et les solvants sont évaporés. Le brut réactionnel est directement purifié par chromatographie flash par élution du système de solvant CH₂Cl₂ / éther 98: 2.

Remarque: pour suivre le mode opératoire standart pour ce produit se référer à la thèse de *J. Velker* {1387.

Rendement: 109 mg (70 %) de cristaux blancs. **Pf**=102-102.5°C

R_f (CH₂Cl₂/éther/hexane 7:1:2): 0.29

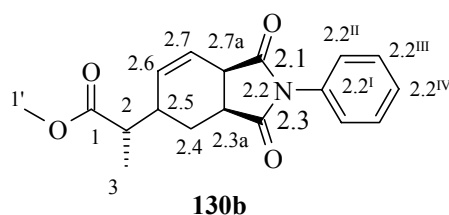
IR (pastille, KBr): 3055vw, 3023vw, 2986vw, 2960vw, 2907vw, 2875vw, 1775vw, 1708s, 1644vw, 1600vw, 1503w, 1458vw, 1437vw, 1384m, 1355w, 1302vw, 1284vw, 1274vw, 1253vw, 1228w, 1197m, 1180m, 1170w, 1149w, 1138w, 1123vw, 1069vw, 1055vw, 1033vw, 991vw, 824vw, 753w, 709w, 700w, 692vw, 586vw.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.49-7.45 (m, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{III})), 7.41-7.37 (m, 1H, H_{Ph}-C(2.2^{IV})), 7.29-7.26 (m, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{II})), 6.07 (ddd, ³J(2.7,2.6) = 10.1, ³J(2.7,2.7a) = 3.6, ⁴J(2.7,2.5) = 2.5, 1H, H-C(2.7)), 5.89 (dt, ³J(2.6, 2.7) = 10.1, ³J(2.6,2.5) ≈ ⁴J(2.6, 2.7a) = 2.1, 1H, H-C(2.6)), 3.70 (s, 3H, H-C(1')), 3.52 (dq, ³J(2.7a,2.3a) = 8.3, ³J(2.7a,2.7) ≈ ⁴J(2.7a,2.6) ≈ ⁵J(2.7a,2.5) = 3.2, 1H, H-C(2.7a)), 3.19 (ddd, ³J(2.3a, Ha-2.4) = 11.5, ³J(2.3a, 2.7a) = 8.6, ³J(2.3a,Hb-2.4) = 6.0, 1H, H-C(2.3a)), 2.60-2.53 (m, 1H, H-C(2.5)), 2.48 (quint, ³J(2,3) = ³J(2,2.5) = 7.1, 1H, H-C(2)), 2.27 (ddd, ²J(Hb-2.4,Ha-2.4) = 12.8, ³J(Hb-2.4,2.3a) = 5.5, ³J(Hb-2.4,2.5) = 4.5, 1H, Hb-C(2.4)), 1.41 (ddd, ²J(Ha-2.4,Hb-2.4) = 12.7, ³J(Ha-2.4,2.3a) = 11.5, ³J(Ha-2.4,2.5) = 10.1, 1H, Ha-C(2.4)), 1.18 (d, ³J(3,2) = 7.0, 3H, H-C(3)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 178.0 (C(2.1)), 175.5 (C(2.3)), 175.3 C((1)), 133.7 (C(2.6)), 131.7 (C_{Ph}(2.2^I)), 129.1 (C_{Ph}(2.2^{III})), 128.6 (C_{Ph}(2.2^{IV})), 126.4 (C_{Ph}(2.2^{II})), 121.5 (C(2.7)), 51.8 (C(1')), 43.4 (C(2)), 40.8 (C(2.7a)), 39.0 (C(2.3a)), 36.6 (C(2.5)), 26.7 (C(2.4)), 13.7 (C(3)).

DCI-MS: 314 (32, [M+1]⁺), 313 (39, M⁺), 282 (32), 254 (37), 253 (100), 119 (14), 107 (18), 106 (51), 105 (22), 91 (43), 88 (80), 79 (58), 78 (13), 77 (40), 57 (12).

Analyses élémentaires: calculées, C 69.00, H 6.11, N 4.47; trouvées, C 69.26, H 6.18, N 4.38.



13.3.3 Synthèse du benzyloxy-(1,3-dioxo-2-phényl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yl)-acétate de méthyle (130i)

La synthèse de **130i** se fait selon la procédure générale PG3. On utilise 302 mg (0.91 mmol) de cétène acétal **89i** et 519 mg de *N*-phénylmaléïmide (3 mmol). Dans ce cas la méthylation finale est faite non pas avec la solution commerciale de TMSCHN₂ mais avec une solution étherée de CH₂N₂. La purification du produit brut s'effectue par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane / AcOEt 1: 1.

Rendement: 224 mg (61 %). Huile jaune visqueuse qui fige à 4°C.

R_f (hexane/EtOAc 1: 1): 0.32

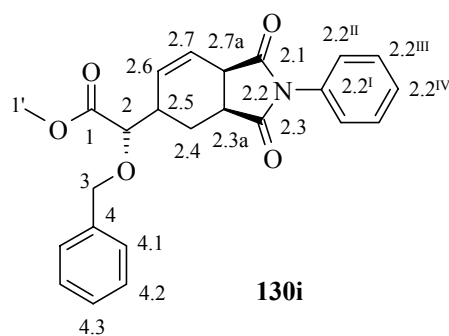
IR (film, KBr): (>3100), 3065m, 3030m, 2948s, 2872m, 2556vw, 2330vw, 1961vw, 1881vw, 1779s, 1739vs, 1597s, 1529m, 1491s, 1455s, 1432s, 1379vs, 1342s, 1320m, 1301m, 1277s, 1254s, 1218vs, 1178vs, 1129vs, 1078s, 1067s, 1039s, 999m, 977s, 955m, 914m, 900m, 838w, 816s, 799w, 773s, 750vs, 722s, 692s, 678m, 621s, 608m, 574m, 530m, 502m, 471w, 434vw.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.50-7.28 (m, 10H, H aromatiques), 6.13 (ddd, ³J(2.7, 2.6)=10.0, ³J(2.7,2.7a)= 3.6, ⁴J(2.7,2.5)= 2.7, 1H, H-C(2.7)), 5.86 (dt, ³J(2.6, 2.7)=10.1, ³J(2.6,2.5)≈⁴J(2.6,2.7a)≈2.4, 1H, H-C(2.6)), 4.73 et 4.44 (2xd, système AB, ²J(AB)=11.7, 1H chacun, H₂-C(3)) 3.95 (d, ³J(2, 2.5)=5.5, 1H, H-C(2)), 3.80 (s, 3H, H₃-C(1')), 3.53 (dq, ³J(2.7a, 2.3a)=8.6, ³J(2.7a, 2.7)≈⁴J(2.7a,2.6)≈⁵J(2.7a,2.5)≈3.0, 1H, H-C(2.7a)), 3.18 (ddd, ³J(2.3a,Ha-2.4)=11.4, ³J(2.3a,2.7a)=8.6, ³J(2.3a,Hb-2.4)=6.2, 1H, H-C(2.3a)), 2.75-2.70 (m, 1H, H-C(2.5)), 2.32-2.26 (m, ²J(Hb-2.4,Ha-2.4)=13.0, 1H, Hb-C(2.4)), 1.71 (ddd, ²J(Ha-2.4,Hb-2.4)=13.0, ³J(Ha-2.4,2.3a)=11.4, ³J(Ha-2.4,2.5)=10.1, 1H, Ha-C(2.4)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 177.8 (C(2.1)), 175.4 (C(2.3)), 171.6 (C(1)), 136.8 (C_{Ph}(4)), 131.7 (C_{Ph}(2.2^I)), 131.3 (C(2.6)), 129.1, 128.6, 128.41, 128.3, 128.2, 128.1, 126.4 (C_{Ph}(2.2^{II}), C_{Ph}(2.2^{III}), C_{Ph}(2.2^{IV}), C_{Ph}(4.1), C_{Ph}(4.2), C_{Ph}(4.3), 122.3 (C(2.7)), 79.8 (C(2)), 72.7 (C(3)), 52.1 C(1')), 40.7 (C(2.7a)), 38.7 (C(2.3a)), 37.4 (C(2.5)), 25.2 (C(2.4)).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 428.4

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée = 428.14684, trouvée = 428.14679



13.3.4 Synthèse du 2-(1,3-dioxo-2-phényl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yl)-3,3-diméthyl-butyrato de méthyle (130j)

La synthèse de **130j** se fait selon la procédure générale PG3. On utilise 100 mg (0.35 mmol) du cétène acétal **89j**. Dans ce cas, la méthylation finale est faite non pas avec la solution commerciale de TMSCHN₂ mais avec une solution étherée de CH₂N₂. La purification du produit brut s'effectue par chromatographie flash par élution de CH₂Cl₂.

Rendement: 66 mg (53 %). Cristaux blancs. **Pf**=164-166°C

R_f (hexane/AcOEt 98: 2): 0.83

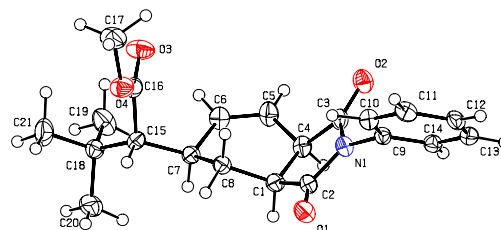
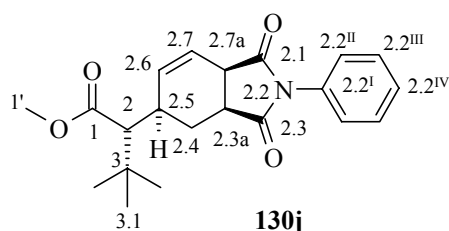
IR (pastille, KBr): (>3100w), 3100vw, 3070vw, 3049w, 2989m, 2962s, 2921m, 2907m, 2866m, 2554vw, 2336vw, 1974vw, 1899vw, 1778m, 1708vs, 1593m, 1491s, 1468m, 1452m, 1468m, 1440m, 1434m, 1397s, 1376vs, 1271s, 1249m, 1230m, 1215s, 1179vs, 1168s, 1148vs, 1137s, 1090m, 1077m, 1065m, 1023w, 992m, 978m, 942m, 922vw, 903w, 849w, 819m, 810m, 780w, 757s, 732vw, 719w, 678w, 631w, 621m, 581m, 567m, 534m, 511w, 456vw, 437vw.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.52-7.47 (m, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{III})), 7.43-7.38 (m, 1H, H_{Ph}-C(2.2^{IV})), 7.33-7.30 (m, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{II})), 6.25 (dt, ³J(2.7, 2.6)=10.3, ³J(2.7,2.7a) ≈ ⁴J(2.7,2.5) ≈ 2.0, 1H, H-C(2.7)), 6.02 (dt, ³J(2.6, 2.7)=10.3, ³J(2.6,2.5) ≈ ⁴J(2.6,2.7a) ≈ 3.1, 1H, H-C(2.6)), 3.62 (s, 3H, H₃-C(1')), 3.50 (dq, ³J(2.7a, 2.3a)=8.8, ³J(2.7a, 2.7) ≈ ⁴J(2.7a,2.6) ≈ ⁵J(2.7a,2.5) ≈ 3.1, 1H, H-C(2.7a)), 3.26 (ddd, ³J(2.3a,Ha-2.4)=12.0, ³J(2.3a,2.7a)=8.8, ³J(2.3a,Hb-2.4)=6.1, 1H, H-C(2.3a)), 2.64-2.58 (m, 1H, H-C(2.5)), 2.34-2.28 (m, 1H, Hb-C(2.4)), 2.29 (d, ³J(2,2.5)=3.4, 1H, H-C(2)), 1.53 (dt*, ²J(Ha-2.4,Hb-2.4) ≈ 12.2, ³J(Ha-2.4,2.3a) ≈ ³J(Ha-2.4,2.5) ≈ 11.2, 1H, Ha-C(2.4)), 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃). *signaux non résolus.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 177.9 (C(2.1)), 175.5 (C(2.3)), 173.4 (C(1)), 133.8 (C(2.6)), 131.7 (C_{Ph}(2.2^I)), 129.1 (C_{Ph}(2.2^{III})), 128.5 (C_{Ph}(2.2^{IV})), 126.3 (C_{Ph}(2.2^{II})), 120.5 (C(2.7)), 58.9 (C(2)), 51.0 C(1')), 40.4 (C(2.7a)), 39.5 (C(2.3a)), 33.6 (C(3)), 32.9 (C(2.5)), 31.7 (C(2.4)), 28.2 (C(3.1)).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 378.3

HR-MS : [M+Na]⁺: calculée = 378.16758, trouvée = 378.16763

RX de **130j**

13.3.5 Synthèse du (1,3-dioxo-2-phényl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yl)-hydroxy-acétate de méthyle (**130m**)

La synthèse de **130m** se fait selon la procédure générale PG3. On utilise 200 mg (0.56 mmol) de cétène acétal **89m** et 291 mg de *N*-phénylmaléimide (1.68 mmol). Dans ce cas, après réaction avec la solution de H_2SiF_6 , l'éther silylé n'est pas entièrement déprotégé (d'après ^1H -RMN). Après l'extraction base/acide on dilue le brut réactionnel dans 4 ml de THF et 2 ml de MeOH et on ajoute 0.6 ml (0.6 mmol) d'une solution de TBAF (1N dans le THF). On laisse 2h à température ambiante et on verse la réaction sur une solution aqueuse HCl 1N. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3x10 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. La méthylation de l'acide carboxylique résultant se fait d'après PG3. La purification du produit brut s'effectue par chromatographie flash par élution du système de solvants $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 82: 18.

Rendement: 71 mg (40 %). Huile jaune visqueuse.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 8:2): 0.35

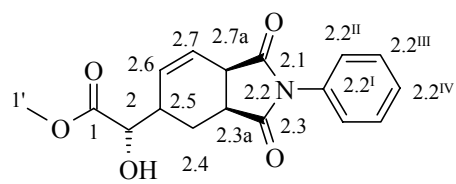
IR (film, KBr): 3472bs, 3036m, 2953m, 2332vw, 2251vw, 1710vs, 1598m, 1542w, 1500s, 1456m, 1443m, 1380s, 1317m, 1182s, 1141m, 1117m, 1027w, 1003w, 981m, 904w, 843vw, 819m, 799w, 755m, 722m, 693s, 621w, 581w, 525vw, 504w, 489vw, 408vw.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.68-7.44 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ph}}\text{-C}(2.2^{\text{III}})$), 7.43-7.38 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Ph}}\text{-C}(2.2^{\text{IV}})$), 7.30-7.20 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ph}}\text{-C}(2.2^{\text{II}})$), 6.18 (ddd, $^3\text{J}(2.7, 2.6)=10.1$, $^3\text{J}(2.7, 2.7a)=3.7$, $^4\text{J}(2.7, 2.5)=2.6$, 1H, H-C(2.7)), 6.06 (dt, $^3\text{J}(2.6, 2.7)=10.2$, $^3\text{J}(2.6, 2.5) \approx ^4\text{J}(2.6, 2.7a) \approx 2.5$, 1H, H-C(2.6)), 4.33 (d, $^3\text{J}(2.2.5)=3.5$, 1H, H-C(2)), 3.86 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(1')$), 3.55 (dq, $^3\text{J}(2.7a, 2.3a)=8.7$, $^3\text{J}(2.7a, 2.7) \approx ^4\text{J}(2.7a, 2.6) \approx ^5\text{J}(2.7a, 2.5) \approx 3.0$, 1H, H-C(2.7a)), 3.21 (ddd, $^3\text{J}(2.3a, \text{Ha-2.4})=10.4$, $^3\text{J}(2.3a, 2.7a)=8.7$, $^3\text{J}(2.3a, \text{Hb-2.4})=6.5$, 1H, H-C(2.3a)), 2.78-2.71 (m, 1H, H-C(2.5)), 2.11-2.05 (m, 1H, Hb-C(2.4)), 1.73 (ddd, $^2\text{J}(\text{Ha-2.4}, \text{Hb-2.4})=13.3$, $^3\text{J}(\text{Ha-2.4}, 2.3a)=10.4$, $^3\text{J}(\text{Ha-2.4}, 2.5)=9.2$, 1H, Ha-C(2.4)).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 178.1 (C(2.1)), 175.4 (C(2.3)), 173.7 (C(1)), 131.7 (C_{Ph}(2.2^I)), 131.3 (C(2.6)), 129.2 (C_{Ph}(2.2^{III})), 128.6 (C_{Ph}(2.2^{IV})), 126.4 (C_{Ph}(2.2^{II})), 122.7 (C(2.7)), 72.5 (C(2)), 53.4 (C(1')), 40.5 (C(2.7a)), 38.4 (C(2.3a)), 37.6 (C(2.5)), 23.6 (C(2.4)).

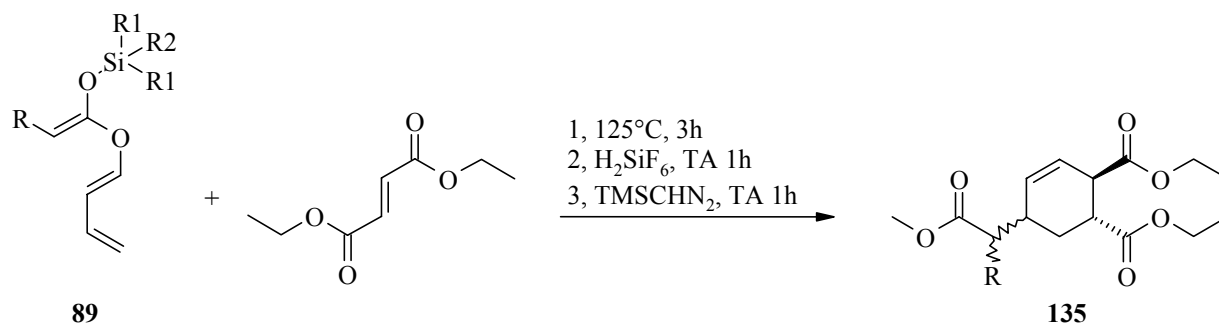
ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.0$

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 338.09999, trouvée = 338.10002



130m

13.4 Réactions tandem avec un diéophile acyclique: le diéthyle fumarate



Substances		R	R1	R2	Formule brute (Pdt tandem)	M [g/mol] (Pdt tandem)
diène	Pdt tandem					
89b	135b	CH ₃	CH ₃	^t Bu	C ₁₆ H ₂₄ O ₆	312.37
89b ¹	135b	CH ₃	ⁱ Pr	ⁱ Pr	C ₁₆ H ₂₄ O ₆	312.37
89i	135i	OTBDMS	CH ₃	^t Bu	C ₂₃ H ₃₀ O ₇	418.49
89j	135j	^t Bu	CH ₃	^t Bu	C ₁₉ H ₃₀ O ₆	354.45
89j ¹	135j	^t Bu	ⁱ Pr	ⁱ Pr	C ₁₉ H ₃₀ O ₆	354.45

13.4.1 Procédure générale PG4:

On mélange le diéthyle fumarate (1.03 g, 6 mmol, 3 éq.), le silyl cétène acétal (2 mmol) et quelques cristaux d'hydroquinone. Le mélange réactionnel est chauffé à 125°C pendant 3-4h. Après refroidissement, on dissout le mélange avec 10 ml de DME et on ajoute une solution de H₂SiF₆ (0.4 ml solution 25% dans l'eau, 0.8 mmol) et laisse réagir 1h à température ambiante. Le solvant est évaporé avec 2x 25 ml de DME, l'huile restante est dissoute avec 24 ml d'un mélange 2:1 THF-MeOH et traitée avec une solution de triméthylsilanediazométhane (1.5 ml solution 2N dans l'hexane, 3 mmol). Le mélange est agité 1h à température ambiante, l'excès de diazométhane détruit par ajout de quelques gouttes d'acide acétique glacial, les solvants sont ensuite évaporés à la trompe à eau (piège N_{2liq}) et l'huile brut obtenue purifiée par chromatographie flash.

13.4.2 Synthèse du 5-(1-méthoxycarbonyl-éthyl)-cyclohex-3-ène-1,2-dicarboxylate de diéthyle (135b)

Protocole 1: On applique la procédure générale PG4. On mélange le diéthyle fumarate (481 mg, 2.8 mmol, 3éq.), le silyl cétène acétal **89b** (269 mg, 1.12 mmol) et on chauffe à 125°C pendant 3h. L'huile brute est purifiée par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/AcOEt 4: 1.

Rendement: 221 mg (62%). Huile incolore.

Protocole 2: On applique la procédure générale PG4. On mélange le diéthyle fumarate (433 mg, 2.51 mmol) et l'énol **89b**¹ (326 mg, 1.15 mmol) et on chauffe à 125°C pendant 3h. L'huile brute est purifiée par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/AcOEt 8:2.

Rendement: 177 mg (50%). Huile incolore

Analyse de la sélectivité par GC:

Protocole 1: 4 isomères, avec deux groupes de deux pics, **1** (12.8) : **19** (13.1) et **13** (14.1) (pic non résolu) d'après GC (GC1, P3), et 1 : 21 : 8.6 : 5 d'après ¹H-RMN.

Protocole 2: 4 isomères, avec deux groupes de deux pics, **1** (15.99) : **12.8** (16.18) et **11** (16.68) (pic non résolu) d'après GC (GC1, P2), et 12: 5.1: 3.4 d'après ¹H-RMN et ¹³C-RMN.

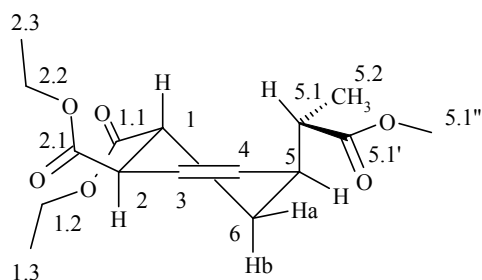
R_f (hexane/AcOEt 8: 2): 0.30

IR (film, KBr): 2982m, 2954w, 2908vw, 1734s, 1450w, 1370w, 1303m, 1261m, 1196s, 1166s, 1131w, 1097w, 1077w, 1036m, 858vw, 734vw.

Isomère (rac.)-135b₁: produit issu d'une réaction *endo*-Diels-Alder et d'un ET[‡] bateau pour le réarrangement de Ireland-Claisen.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.80 (ddd, ³J(3,4) = 10.2, ³J(3,2) = 3.8, ⁴J(3,5) = 1.9, 1H, H-C(3)), 5.62 (dt, ³J(4,3)=10.2, ³J(4,5) ≈ ⁴J(4,2)=2.7, 1H, H-C(4)), 4.12 (q, ³J(1.2,1.3)=³J(2.2,2.3)=7.1, 4H, H₂-C(1.2), H₂-C(2.2)), 3.64 (s, 3H, H₃-C(5.2'')), 3.49 (ddt, ³J(2,1)=6.0, ³J(2,3)=3.7, ⁴J(2,4) ≈ ⁵J(2,5)= 2.3, 1H, H-C(2)), 3.00 (ddd, ³J(1,Hb-C(6))=8.4, ³J(1,2)=6.1, ³J(1,Ha-C(6))=3.9, 1H, H-C(1)), 2.47-2.37 (m, 2H, HC(5), H-C(5.1)), 1.90 (ddd, ³J(Hb-C(6),Ha-C(6))=13.7, ³J(Hb-C(6),1)=8.4, ³J(Hb-C(6),5)=5.3, 1H, Hb-C(6)), 1.82 (ddd, ²J(Ha-C(6),Hb-C(6)) = 13.6, ³J(Ha-C(6),5)=5.9, ³J(Ha-C(6),1)=4.0, 1H, Ha-C(6)), 1.23 (t, ³J(1.3,1.2)=³J(2.3,2.2)=7.1, 3H, H₃-C(1.3), H₃-C(2.3)), 1.14 (d, ³J(5.1',5.1)=6.7, 3H, H₃-C(5.1')).

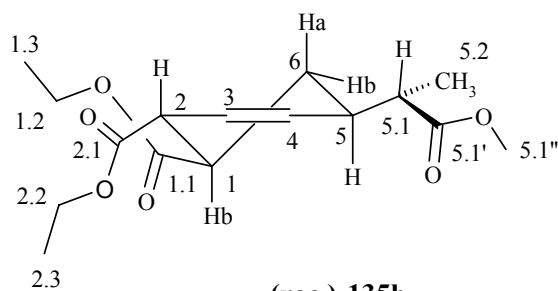
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 175.8 (C(5.2)), 174.0 (C(1.1)), 172.4 (C(2.1)), 130.6 (C(4)), 124.4 (C(3)), 60.9 (C(1.2), C(2.2)), 51.5 (C(5.1'')), 43.4 (C(5.1), 42.7 (C(2)), 38.5 (C(1)), 35.5 (C(5)), 25.4 (C(6)), 14.4 (C(5.2)), 14.1 (C(1.3), C(2.3)).

(rac.)-135b₁

Isomère (rac.)-135b₃: produit issu d'une réaction *exo*-Diels-Alder et d'un ET[‡] bateau pour le réarrangement de Ireland-Claisen.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.76 (dt, ³J(3,4)=10.2, ³J(3,2) ≈ ⁴J(3,5) = 2.3, 1H, H-C(3)), 5.68 (ddt, ³J(4,3)=10.2, ³J(4,5)=2.7, ⁴J(4,2) ≈ ⁴J(4,6b)=1.3, 1H, H-C(4)), 4.18-4.07 (m, H₂-C(1.2), H₂-C(2.2)), 3.64 (s, 3H, H₃-C(5.2')), 3.44 (dm, ³J(2,1)=10.7, 1H, H-C(2)), 2.88 (ddd, ³J(1,6b)=13.1, ³J(1,2)=10.7, ³J(1,Ha-C(6))=2.9 1H, H-C(1)), 2.62-2.57 (m, 1H, H-C(5)), 2.47-2.37 (m, 1H, H-C(5.1)), 2.02 (dm, ²J(Hb-C(6),Ha-C(6)) ≈ 12.6, 1H, Hb-C(6)), 1.43 (q, ²J(Ha-C(6),Hb-C(6)) ≈ ³J(Ha-C(6),1) ≈ ³J(Ha-C(6),5)=12.8, 1H, Ha-C(6)), 1.22 (t, ³J(1.3,1.2)=³J(2.3,2.2)=7.1, 3H, H₃-C(1.3), H₃-C(2.3)), 1.11 (d, ³J(5.1',5.1)=7.1, 3H, H₃-C(5.1')).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 175.5 (C(5.2)), 174.4 (C(1.1)), 172.7 (C(2.1)), 129.7 (C(4)), 125.0 (C(3)), 60.7 (C(1.2), C(2.2)), 51.6 (C(5.1'')), 44.3 (C(2)), 43.1 (C(5.1)), 42.0 (C(1)), 38.3 (C(5)), 29.4 (C(6)), 14.1 (C(1.3), C(2.3)), 13.2 (C(5.2)).

(rac.)-135b₃

EI-MS (70 eV): 313 (0.5, [M+1]⁺), 266 (13), 239 (12), 238 (13), 207 (17), 206 (12), 193 (13), 192 (10), 239 (12), 179 (12), 178 (15), 165 (43), 151 (38), 133 (16), 123 (19), 107 (14), 106 (17), 105 (100), 91 (26), 88 (67), 79 (100), 78 (17), 77 (39), 70 (10), 57 (19).

DCI-MS: 330 (12, [M+18]⁺), 314 (15, [M+2]⁺), 313 (100, [M+1]⁺), 281 (11), 267 (54), 266 (13), 239 (11), 238 (11), 179 (11), 165 (10), 151 (13), 105 (29), 79 (10).

HR-MS: [M+H]⁺: calculée = 313.1646, trouvée = 313.1652

13.4.3 Synthèse du 5-[(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-méthoxycarbonyl-méthyl]-cyclohex-3-ène-1,2-dicarboxylate de diéthyle (135i)

On mélange le diéthyle fumarate (1 g, 5.88 mmol) et l'énol **89i** (400 mg, 1.12 mmol) et on chauffe à 125°C pendant 4h. L'huile brute est purifiée par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/AcOEt 9:1.

Rendement: 115 mg (35%). Huile jaunâtre.

Analyse de la sélectivité par GC:

3 isomères, avec un groupe de deux pics, **51.6** (19.14) et **1** (19.22), **19.5** (19.60) d'après GC (GC1, P2), et seuls deux isomères 82:18 d'après ¹H-RMN.

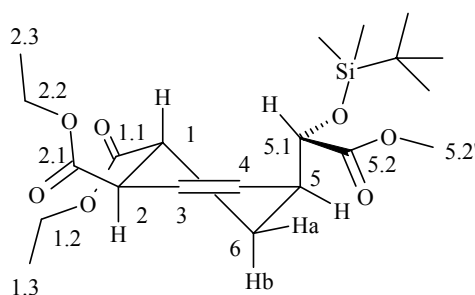
R_f (hexane/AcOEt 8:2): 0.40

IR (film, KBr): (3450w), 2954s, 2931s, 2902m, 2858m, 1738vs, 1472m, 1464m, 1447m, 1390m, 1368m, 1259s, 1161s, 1033s, 1004m, 939w, 916w, 839s, 780s, 732m, 671w, 494vw.

Isomère (rac.)-135i₁: produit issu d'une réaction *endo*-Diels-Alder et d'un ET[‡] bateau pour le réarrangement de Ireland-Claisen.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.92 (ddd, ³J(3,4)=10.2, ³J(3,2)=3.0, ³J(3,5)=2.1, 1H, H-C(3)), 5.58 (dt, ³J(4, 3)=10.1, ³J(4,5)≈⁴J(4,2)=3.2, 1H, H-C(4)), 4.19-4.09 (m, 4H, H₂-C(1.2) et H₂-C(2.2)), 4.10 (d, ³J(5.1, 5)=6.2, 1H, H-C(5.1)), 3.73 (s, 3H, H₃-C(5.2')), 3.50 (dq, ³J(2,1)=7.8, ³J(2,3)≈⁴J(2,4)≈⁵J(2,5)=3.0, 1H, H-C(2)), 3.09 (ddd, ³J(1, Hb-C(6))=10.3, ³J(1, 2)=7.7, ³J(1, Ha-C(6))=3.6, 1H, H-C(1)), 2.60-2.57 (m, 1H, H-C(5)), 2.13 (dt, ²J(Ha-C(6), Hb-C(6))=13.7, ³J(Ha-C(6),1)≈³J(Ha-C(6),5)=4.0, 1H, Ha-C(6)), 1.76 (ddd, ²J(Hb-C(6), Ha-C(6))=13.6, ³J(Hb-C(6),1)=10.3, ³J(Hb-C(6),5)=6.1, 1H, Hb-C(6)), 1.25 (t, ³J(1.3, 1.2)≈³J(2.3, 2.2)=7.1, 2×3H, H₃-C(1.3) et H₃-C(2.3)), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 174.45, 172.93 et 172.20 (C(5.2) et (C(1.1)) et (C(2.1))), 127.88 (C(4)), 126.17 (C(3)), 74.27 (C(5.1)), 60.85 et 60.55 (C(1.2) et C(2.2)), 51.68 (C(5.2')), 43.06 (C(2)), 38.14 et 37.92 (C(1) et C(5)), 25.53 (SiC(CH₃)₃), 24.39 (C(6)), 18.06 (SiC(CH₃)₃), 13.99 (C(1.3) et C(2.3)), -5.23 et -5.45 (Si(CH₃)₂).

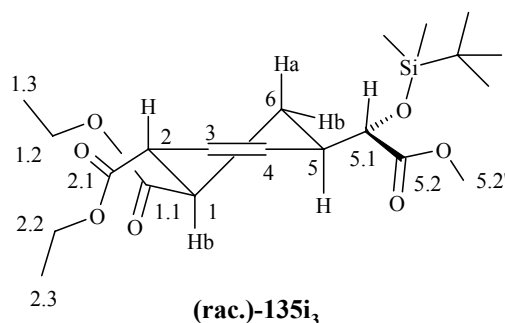


(rac.)-135i₁

Isomère (rac.)-135i₃: produit issu d'une réaction *exo*-Diels-Alder et d'un ET[‡] bateau pour le réarrangement de Ireland-Claisen.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.84-5.63 (m, 2H, H-C(3) et H-C(4)), 4.19-4.09 (m, 4H, H₂-C(1.2) et H₂-C(2.2)), 4.03 (d, ³J(5.1, 5)=5.6, 1H, H-C(5.1)), 3.72 (s, 3H, H₃-C(5.2')), 3.52-3.47 (m, 1H, H-C(2)), 2.95-2.83 (m, 1H, H-C(1)), 2.80-2.63 (m, 1H, H-C(5)), 2.04-1.72 (m, 1H, Hb-C(6)), 1.51 (q, ³J(Ha-C(6), Hb-C(6))≈³J(Ha-C(6), 1)≈³J(Ha-C(6), 5)≈13, 1H, Ha-C(6)), 1.24 (t, ³J(1.3, 1.2)=³J(2.3, 2.2)=7.1, 2×3H, H₃-C(1.3) et H₃-C(2.3)), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 174.26, 172.67 et 172.20 (C(5.2) et (C(1.1)) et (C(2.1))), 128.22 (C(4)), 124.92 (C(3)), 74.80 (C(5.1)), 60.85 et 60.65 (C(1.2) et C(2.2)), 51.68 (C(5.2')), 44.30 (C(2)), 38.14 (C(1)), 37.92 (C(5)), 25.53 (SiC(CH₃)₃), 24.38 (C(6)), 18.13 (SiC(CH₃)₃), 13.99 (C(1.3) et C(2.3)), -5.11 et -5.51 (Si(CH₃)₂).



ESI-MS: [M+Na]⁺ = 451.2

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée = 451.2122, trouvée = 451.2126

13.4.4 Synthèse du 5-(1-méthoxycarbonyl-2,2-diméthyl-propyl)-cyclohex-3-ène-1,2-dicarboxylate de diéthyle (135j)

Protocole 1: On applique la procédure générale PG4. On mélange le diéthyle fumarate (484 mg, 2.8 mmol, 2.7 éq.), le silyl cétène acétal **89j** (290 mg, 1.03 mmol) et on chauffe à 125°C pendant 5h. L'huile brute est purifiée par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/AcOEt, 9: 1.

Rendement: 258 mg (85%). Huile jaunâtre.

Protocole 2: On applique la procédure générale PG4. On mélange le diéthyle fumarate (1.72 g, 10 mmol) et l'énol **89j**¹ (324 mg, 1 mmol) et on chauffe à 125°C pendant 5h. L'huile brute est purifiée par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/AcOEt 9: 1.

Rendement: 103 mg (30%). Huile jaunâtre.

Analyse de la sélectivité par GC:

Protocole 1: 4 isomères, avec deux groupes de deux pics, **1** (19.32), **18.7** (20.29) et **4.6** (20.86), **12.6** (20.94) d'après GC (GC1, P2), et 53: 38: 21 d'après $^1\text{H-RMN}$.

Protocole 2: 4 isomères, avec deux groupes de deux pics, : **13.3** (20.17), **1.3** (20.33) et **1** (20.68), **9.6** (20.79) d'après GC (GC1, P2), et seuls deux isomères 62: 38 d'après $^1\text{H-RMN}$.

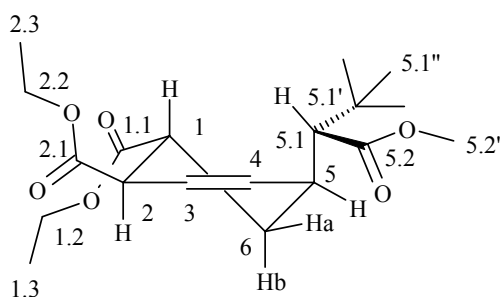
R_f (hexane/AcOEt 6: 4): 0.60

IR (film, KBr): (3450w), 2957m, 2909m, 2874w, 1734vs, 1651w, 1466m, 1447m, 1435m, 1397m, 1368m, 1302m, 1255m, 1218m, 1192m, 1148m, 1034m, 874w, 857w, 721w, 568vw, 422w.

Isomère (rac.)-135j₁: produit issu d'une réaction *endo*-Diels-Alder et d'un ET ‡ bateau pour le réarrangement de Ireland-Claisen.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.92-5.86 (d×m, $^3\text{J}(3,4)=10.3$, 1H, H-C(3)), 5.67 (dt, $^3\text{J}(4, 3)=10.3$, $^3\text{J}(4,5) \approx ^4\text{J}(4,2)=2.5$, 1H, H-C(4)), 4.15 et 4.13 (2×q, $^3\text{J}(1.2, 1.3)=^3\text{J}(2.2, 2.3)=7.2$, 2×2H, H₂-C(1.2), H₂-C(2.2)), 3.56 (s, 3H, H₃-C(5.2')), 3.45-3.42 (m, 1H, H-C(2)), 3.14 (ddd, $^3\text{J}(1, \text{Hb-C}(6))=8.5$, $^3\text{J}(1, 2)=6.5$, $^3\text{J}(1, \text{Ha-C}(6))=4.0$, 1H, H-C(1)), 2.45-2.55 (m, 1H, H-C(5)), 2.24 (d, $^3\text{J}(5.1, 5)=4.5$, 1H, H-C(5.1)), 2.11-1.90 (m, 2H, Hb-C(6) et Ha-C(6)), 1.24 (t, $^3\text{J}(1.3, 1.2) = ^3\text{J}(2.3, 2.2)=7.1$, 2×3H, H₃-C(1.3) et H₃-C(2.3)), 1.03 (s, 3×3H, H₃-C(5.1'')).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 174.23 (C(5.2)), 173.31 (C(1.1)), 172.41 (C(2.1)), 130.94 (C(3)), 123.57 (C(4)), 60.69 (C(1.2) et C(2.2)), 59.91 (C(5.1)), 50.65 (C(5.2')), 49.69 (C(2)), 38.30 (C(1)), 33.47 (C(5.1')), 31.67 (C(5)), 30.74 (C(6)), 27.83 (C(5.1'')), 14.05 (C(1.3) et C(2.3)).



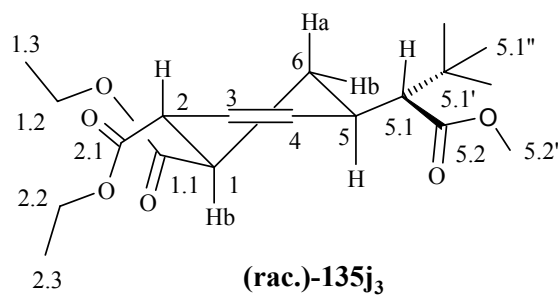
(rac.)-135j₁

Isomère (rac.)-135j₃: produit issu d'une réaction *exo*-Diels-Alder et d'un ET ‡ bateau pour le réarrangement de Ireland-Claisen.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.80-5.70 (m, 2H, H-C(3), H-C(4)), 4.25-4.09 (m, 4H, H₂-C(1.2), H₂-C(2.2)), 3.60 (s, 3H, H₃-C(5.2')), 3.48-3.40 (m, 1H, H-C(2)), 2.94 (ddd, $^3\text{J}(1, \text{Ha-C}(6))=13.4$, $^3\text{J}(1, 2)=10.7$, $^3\text{J}(1, \text{Hb-C}(6))=2.9$, 1H, H-C(1)), 2.70-2.60 (m, 1H, H-C(5)), 2.16 (d, $^3\text{J}(5.1, 5)=2.5$, 1H, H-C(5.1)), 2.11-1.90 (m, 1H, Hb-C(6)), 1.61 (q, $^3\text{J}(\text{Ha-C}(6), 1) \approx ^3\text{J}(\text{Ha-C}(6), 5) \approx ^2\text{J}(\text{Ha-C}(6), \text{Hb-}$

C(6)= 12.1, 1H, Ha-C(6)), 1.23 (t, $^3J(1.3, 1.2) = ^3J(2.3, 2.2)=7.1$, 2×3H, H₃-C(1.3) et H₃-C(2.3)), 1.02 (s, 3×3H, H₃-C(5.1'')).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃): 174.12 (C(5.2)), 173.76 (C(1.1)), 172.80 (C(2.1)), 131.02 (C(3)), 123.54 (C(4)), 60.88 et 60.81 (C(1.2) et C(2.2)), 59.45 (C(5.1)), 50.77 (C(5.2')), 43.93 (C(2)), 42.42 (C(1)), 34.57 (C(5)), 33.42 (C(5.1')), 32.83 (C(6)), 28.04 (C(5.1'')), 14.09 (C(1.3) et C(2.3)).

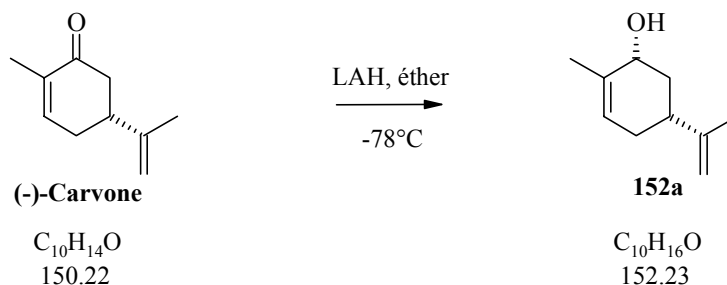


ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.2$

HR-MS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 377.1934, trouvée = 377.1932

13.5 Etude du réarrangement de Ireland-Claisen sur deux composés modèles

13.5.1 Synthèse du *cis*-Carvéol (152a)



Dans un tricol de 500 ml sont introduits, sous agitation, du LiAlH_4 (3.2 g, 78 mmol) et 186 ml d'éther. On refroidit la solution à -78°C et l'on ajoute la (-)-Carvone (12.1 g, 80 mmol), dissoute dans 22 ml d'éther, au goutte à goutte sur une heure.

On laisse sous agitation pendant une heure et on ramène lentement la température à 0°C . On ajoute doucement de l'eau (3.2 ml) puis une solution 5N de NaOH (2.5 ml) et enfin 11 ml d'eau. On agite pendant 30 minutes, on filtre et on sépare les phases.

La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2x 30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. L'huile brute brune est purifiée par distillation.

Rendement: 11.1 g de produit (91%). Huile incolore. $T^{\text{éb}}$: 128°C (30 mm Hg). n_D^{20} : 1.4980

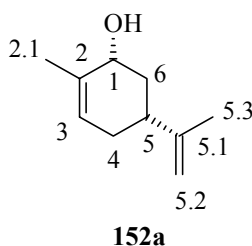
R_f (hexane/éther 1: 1): 0.40

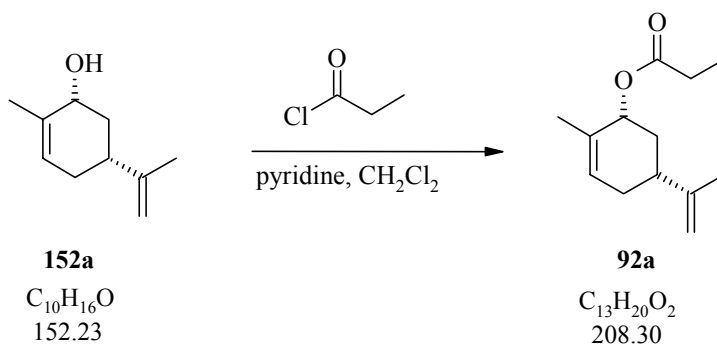
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1.2 dans CH_2Cl_2) = -40.4

IR (film, KBr): 3327s, 3084m, 2968s, 1785w, 1646s, 1451s, 1437s, 1375m, 1322m, 1288m, 1211w, 1180w, 1106w, 1082m, 1039st, 1000m, 974m, 959m, 916st, 889s, 856m, 838w, 810s, 751w, 648w, 607m.

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3): 5.4-5.6 (m, 1H, H-C(3)), 4.71 (s, 2H, H_2 -C(5.2)), 4.10-4.23 (m, 1H, H-C(1)), 1.90-2.35 (m, 4H, H-C(6), H-C(4), H-C(4), H-C(5)), 1.72 (s, 6H, H_3 -C(2.1), H_3 -C(5.3)), 1.4-1.6 (m, 1H, H-C(6)).

ESI-MS: $[\text{M-H+MeOH}]^- = 183.1$



13.5.2 Synthèse du *cis*-carvylpropionate (**92a**)

On dissout le *cis*-carvéol **152a** (3.4 g, 22 mmol) dans du dichlorométhane (70 ml) sec que l'on place dans un tricol de 100 ml. On refroidit la solution à 0°C, on ajoute de la pyridine (3.4 ml, 3.4 mmol) puis du chlorure d'acide propionique (2.4 ml, 27 mmol) au goutte à goutte sur 30 minutes.

La solution est agitée à 0°C pendant une heure puis encore une heure à température ambiante. La solution devient jaune et un précipité blanc se forme. On filtre puis on lave le mélange avec une solution 1N de HCl (2x 50 ml), de l'eau (2x 50 ml) et une solution saturée de NaCl (2x 50 ml). On sèche la phase organique sur MgSO₄ et on évapore le solvant.

Le résidu est purifié par filtration sur silice (éluant : éther / hexane 1 :15) et on évapore les solvants.

Rendement: 4.4 g (96%). Huile incolore. n_D^{20} : 1.4740

R_f (hexane/éther 15: 1) : 0.40

GC (GC2, P1): **3** (16.12): **96.5** (16.67) soit un excès diatéromérique de 94%.

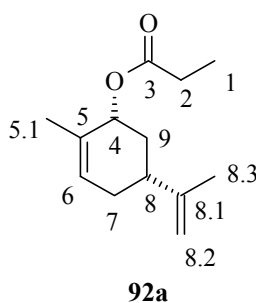
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1.0 dans CH₂Cl₂) = -49.3

IR (film, KBr): 3084m, 2971s, 2942s, 1735s, 1646m, 1454s, 1364s, 1326m, 1273s, 1190s, 1081s, 1050m, 1019s, 990m, 968m, 954m, 929s, 889s, 810m.

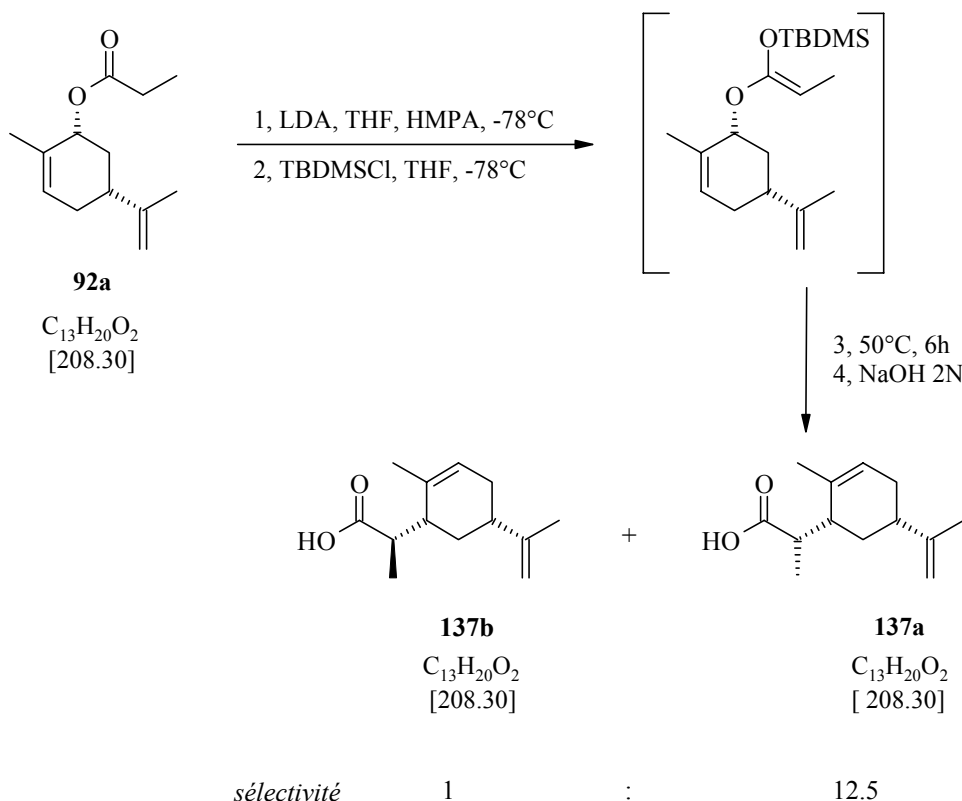
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.60-5.57 (m, 1H, H-C (6)), 5.47-5.43 (m, 1H, H-C (4)), 4.72-4.7 (m, 2H, H₂-C(8.2)), 2.35 (2 q, ³J(2,1) = 7.6, 2H, H₂-C(2)), 2.36-2.27 (m, 1H, H-C(8)), 2.21-2.15 (m, 1H, H-C(9)), 2.12-2.04 (m, 1H, H-C(7a)), 2.00-1.91 (m, 1H, H-C(7b)), 1.71 (s, 3H, H₃-C(8.3)), 1.63-1.62 (m, 3H, H₃-C(5.1)), 1.52-1.41 (m, 1H, H-C(9)), 1.15 (t, ³J(1,2) = 7.6, 3H, H₃-C(1)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 174.3 (C(3)), 148.3 (C(5)), 132.9 (C(8.1)), 125.8 (C(6)), 109.2 (C(8.2)), 72.9 (C(4)), 40.2 (C(8)), 34.0 (C(9)), 30.7 (C(7)), 27.8 (C(2)), 20.4 (C(8.3)), 18.7 (C(5.1)), 9.1 (C(1)).

DCI-MS: [M+H]⁺ = 209



13.5.3 Synthèse de l'acide (2R)-[2-méthyl-5(R)-(2-propènyle)-2-cyclohexèn-1(R)-yl] propionique (137a)



On place dans un ballon de sulfonation la diisopropylamine (2.6 g, 26 mmol) dissoute dans du THF anhydre (12 ml). On refroidit la solution à 0°C et on ajoute le butyllithium (14 ml d'une sol. 1.6 N dans l'hexane, 22.4 mmol) goutte à goutte sur 20 minutes. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes.

La température est abaissée à -40°C et l'on ajoute 24 ml de THF ainsi que 10 ml de HMPA. A -78°C , le *cis*-carvylpropionate **92a** (4.2 g, 20 mmol) dissout dans 5 ml de THF est ajouté au goutte à goutte sur 15 minutes.

Le TBMSCl (4.1 g, 27 mmol) est dissout dans 3 ml de THF et introduit dans le ballon rapidement sous forte agitation. Après une dizaine de minutes, on laisse la température remonter à température ambiante et la solution est agitée durant 45 minutes. Finalement, la solution est chauffée à 50°C pendant 6 heures.

Le mélange réactionnel est dilué avec une solution 2N de NaOH (70 ml) et agité durant 20 minutes. On sépare les phases et la phase organique est extraite avec une solution 2N de NaOH (3x 40 ml). On lave les phases aqueuses avec de l'éther (3x 60 ml) et on acidifie la solution avec HCl concentré jusqu'à $\text{pH}=2$. On extrait à nouveau avec de l'éther (3x 130 ml). Les phases étherées sont réunies et lavées avec une solution saturée en NaCl (2x 60 ml) puis séchées sur MgSO_4 . On évapore les solvants et on obtient l'acide carboxylique brut sous forme d'une huile brune.

Rendement: 1.94 g (47%). Huile brune. n_D^{20} : 1.4970

Analyse de la sélectivité: 12.5 (isomère **137a**): **1** (isomère **137b**), déterminée par intégration du proton en $^1\text{H-RMN}$.

R_f (hexane/éther 1: 1): 0.41

$[\alpha]_D^{25}$ (c=1.6 dans CH_2Cl_2) = +13.1

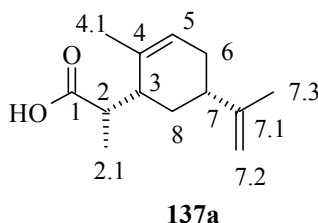
IR (film, KBr): 2921s, 1703s, 1645m, 1452s, 1417m, 1380m, 1335m, 1273m, 1241s, 1156m, 1098w, 944m, 889st, 806m, 664w.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.53-5.51 (m, 1H, H-C(5)), 4.71 (m, 2H, $\text{H}_2\text{-C}(7.2)$), 2.81 (dq, $^3\text{J}(2,2.1)=7.1$, 1H, H-C(2)), 2.64-2.62 (m, 1H, H-C(3)), 2.17-2.12 (m, 1H, H-C(7)), 2.04-1.99 (m, 1H, H-C(6)), 1.91-1.84 (m, 2H, H-C(6), H-C(8)), 1.73 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(7.3)$), 1.69 (m, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(4.1)$), 1.45-1.36 (m, 1H, H-C(8)), 1.17 (d, $^3\text{J}(2.1,2) = 7.1$, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(2.1)$).

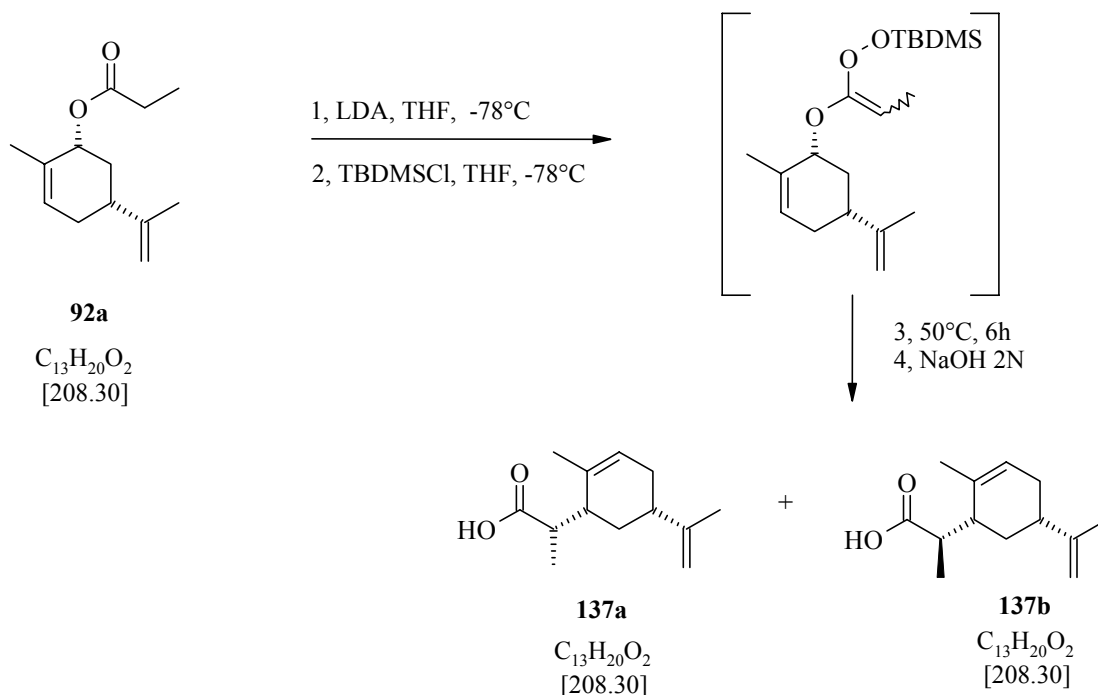
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 181.7 (C(1)), 149.8 (C(4)), 134.2 (C(7.1)), 124.7 (C(5)), 108.6 (C(7.2)), 43.5 (C(3)), 41.6 (C(7)), 40.7 (C(2)), 31.7 (C(6)), 30.9 (C(8)), 21.4 (C(7.3)), 20.7 (C(4.1)), 12.8 (C(2.1)).

APCI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208.9$

HR-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculée = 209.15360, trouvée = 209.15358



13.5.4 Synthèse des acides 2(*S,R*)-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propényl)-2-cyclohexèn-1(*R*)-yl] propionique (137a,b)



On place dans un ballon de sulfonation la diisopropylamine (2.9 g, 31 mmol) dissoute dans du THF anhydre (15 ml). On refroidit la solution à $0^\circ C$ et l'on ajoute le butyllithium (16 ml, 28 mmol) goutte à goutte sur 20 minutes. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes. La température est abaissée à $-40^\circ C$ et l'on ajoute 32 ml de THF ainsi que le TBMSCl (4.6 g, 30 mmol) dissout dans 3 ml de THF. A $-78^\circ C$, le *cis*-carvylpropionate **92a** (4.4 g, 22 mmol) dissout dans 21 ml de THF est ajouté au goutte à goutte sur 30 minutes.

On ajoute du DMPU (16 ml) et on laisse réagir pendant 30 minutes à $-78^\circ C$. On laisse remonter la température et on agite à température ambiante pendant 1h30. Finalement, la solution est chauffée à reflux pendant 4 heures.

Le mélange réactionnel est dilué avec une solution 2N de NaOH (70 ml) et agité durant 20 minutes. On sépare les phases et la phase organique est extraite avec une solution aqueuse 2N en NaOH (3x 40 ml). On lave les phases aqueuses avec de l'éther (3x 60 ml) et on acidifie la solution avec HCl concentré jusqu'à pH=2. On extrait à nouveau avec de l'éther (3x 130 ml). Les phases étherées sont réunies et lavées avec une solution saturée de NaCl (2x 60 ml) puis séchées sur $MgSO_4$ et évaporées.

Rendement: 354 mg (8%). Huile brune. n_D^{20} : 1.4957

R_f (hexane/éther 1: 1): 0.41

IR (film, KBr): 3083s, 2968s, 2922s, 2744m, 2634m, 1703s, 1646m, 1451s, 1415m, 1380m, 1322m, 1285m, 1240s, 1157m, 1125m, 1094m, 1041m, 1032m, 943m, 930m, 890st, 863m, 806m, 786w, 669w, 636w, 580w, 537w, 493w, 477w.

Isomère 2*S*-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propényl)-2-cyclohexèn-1(*R*)-yl] propionique **137a**:

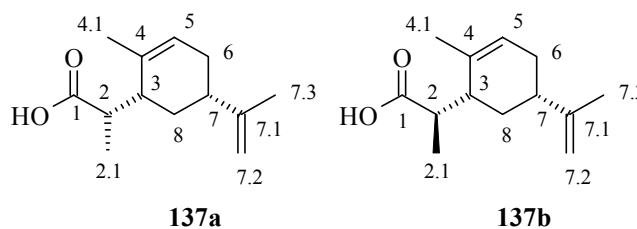
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.53-5.51 (m, 1H, H-C(5)), 4.71 (m, 2H, H₂-C(7.2)), 2.81 (dq, ³J(2,2.1)=7.1, 1H, H-C(2)), 2.64-2.62 (m, 1H, H-C(3)), 2.17-2.12 (m, 1H, H-C(7)), 2.04-1.99 (m, 1H, H-C(6)), 1.91-1.84 (m, 2H, H-C(6), H-C(8)), 1.73 (s, 3H, H₃-C(7.3)), 1.69 (m, 3H, H₃-C(4.1)), 1.45-1.36 (m, 1H, H-C(8)), 1.17 (d, ³J(2.1,2)=7.1, 3H, H₃-C(2.1)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 181.7 (C(1)), 149.8 (C(4)), 134.2 (C(7.1)), 124.7 (C(5)), 108.6 (C(7.2)), 43.5 (C(3)), 41.6 (C(7)), 40.7 (C(2)), 31.7 (C(6)), 30.9 (C(8)), 21.4 (C(7.3)), 20.7 (C(4.1)), 12.9 (C(2.1)).

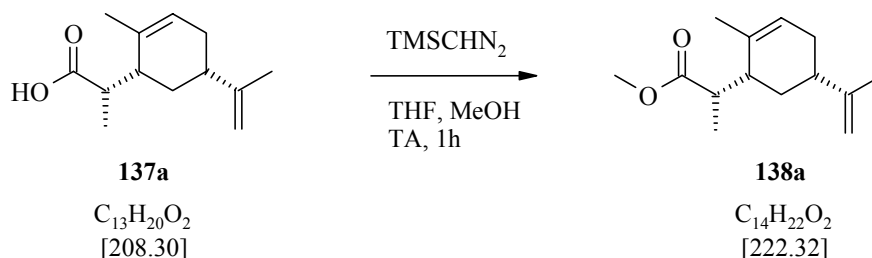
Isomère 2*R*-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propényl)-2-cyclohexèn-1(*R*)-yl] propionique **137b**:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.60-5.58 (m, 1 H, H-C (5)), 4.71 (m, 2 H, H₂-C (7.2)), 2.95 (dq, ³J(2,2.1) = 7.0, 1 H, H-C (2)), 2.85-2.80 (m, 1 H, H-C (3)), 2.18-2.11 (m, 1H, H-C (7)), 2.05-1.99 (m, 1 H, H-C (6)), 1.91-1.84 (m, 1 H, H-C (6)), 1.73 (s, 3 H, H₃-C (7.3)), 1.69 (m, 3 H, H₃-C (4.1)), 1.64-1.60 (m, 1 H, H-C (8)), 1.45-1.38 (m, 1 H, H-C (8)), 0.96 (d, ³J(2.1,2) = 7.0, 3 H, H₃-C (2.1)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 181.2 (C(1)), 149.8 (C(4)), 133.2 (C(7.1)), 125.7 (C(5)), 108.7 (C(7.2)), 42.0 (C(3)), 41.1 (C(7)), 40.7 (C(2)), 39.5 (C(6)), 28.6 (C(8)), 20.8 (C(7.3)), 20.6 (C(4.1)), 9.1 (C(2.1)).



13.5.5 Synthèse du (2*S*)-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propényl)-2-cyclohexèn-1(*R*)-yl] propionate de méthyle (**138a**)



On dissout l'acide (2*R*)-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propényl)-2 cyclohexen-1(*R*)-yle] propionique **137a** (210 mg, 1 mmol) dans du THF (10 ml) et du méthanol (4 ml) puis on ajoute TMSCHN₂ (0.6 ml, 1.2 mmol). On agite à température ambiante pendant une heure. On remarque un dégagement gazeux d'azote et la solution jaune devient translucide.

On neutralise l'excès de TMSCHN₂ avec quelques gouttes d'acide acétique. On évapore les solvants et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/éther 5: 1.

Rendement: 183 mg (82%). Huile incolore. n_D^{20} : 1.4819

$[\alpha]_D^{25}$ (c=1.3 dans CH₂Cl₂)= +17.3

R_f (hexane/éther 1: 1): 0.54

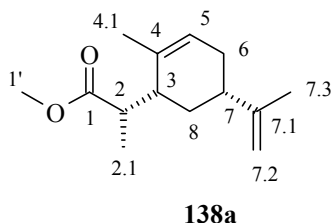
IR (film, KBr): 2921s, 1703s, 1645m, 1452s, 1417m, 1380m, 1335m, 1273m, 1241s, 1156m, 1098w, 944m, 889s, 806m, 664w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.53-5.51 (m, ³J(5,H-C(6))=6.1, J=1.5, 1H, H-C(5)), 4.72-4.70 (m, 2H, H₂-C(7.2)), 3.67 (s, 3H, H₃-C(1')), 2.81 (dq, ³J(2, 2.1)=7.1, ³J(2, 3)=3.1, 1H, H-C(2)), 2.64-2.56 (m, 1H, H-C(3)), 2.17-2.12 (m, 1H, H-C(7)), 2.04-1.99 (m, 1 H, Ha-C(6)), 1.91-1.84 (m, 2 H, Hb-C(6), Ha-C(8)), 1.73 (s, 3 H, H₃-C(7.3)), 1.66 (m, 3 H, H₃-C(4.1)), 1.40 (q, ²J(Hb-C(8), Ha-C(8))=³J(Hb-C(8), 7)=³J(Hb-C(8), 3)=12.5, 1 H, Hb-C(8)), 1.17 (d, ³J(2.1,2) = 7.1, 3H, H₃-C(2.1)).

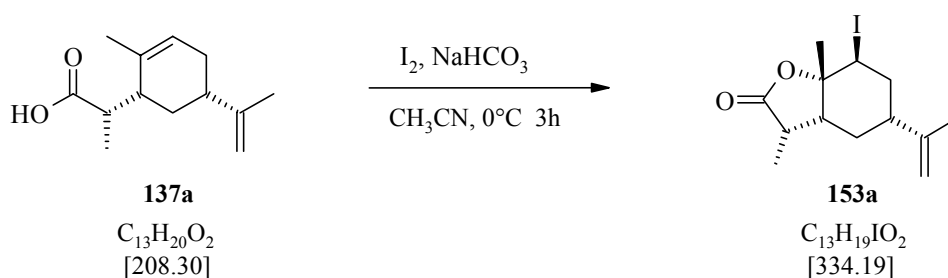
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 175.7 (C(1)), 149.9 (C(7.1)), 134.5 (C(4)), 124.4 (C(5)), 108.6 (C(7.2)), 51.3 (C(1')), 43.6 (C(3)), 41.7 (C(7)), 40.7 (C(2)), 31.6 (C(8)), 30.9 (C(6)), 21.5 (C(4.1)), 20.7 (C(7.3)), 13.2 (C(2.1)).

EI-MS (70 eV): 222 (2.6, M⁺), 179 (2.9), 163 (5.1), 147 (5.9), 135 (14.1), 134 (10.1), 119 (38.1), 107 (21.2), 105 (11.2), 95 (20.9), 93 (30.3), 91 (22.0), 88 (100), 83 (39.0), 80 (10.2), 79 (21.5), 77 (11.8).

HR-MS: [M+H]⁺: calculée = 223.1692, trouvée = 223.1708



13.5.6 Synthèse du (3*S*, 4*R*, 7*S* 7*aS*)-7-Iodo-5-isopropèn-yl-3,7*a*-diméthyl-hexahydro-benzofuran-2-one (153a)



On place dans un ballon contenant de l'acétonitrile (3.2 ml), NaHCO₃ (2.4 g, 29 mmol) et l'acide [2-méthyl-5(*R*)-(2-propèn-yl)-2-cyclohexèn-1(*R*)-yl] propionique **137a** (208 mg, 1 mmol) On refroidit

la solution à 0°C et l'on ajoute le diiode (740 mg, 3 mmol). On laisse sous agitation pendant trois heures à 0°C.

La solution est diluée avec de l'éther (20 ml), lavée avec une solution aqueuse 10% en Na₂S₂O₃ jusqu'à décoloration complète indiquant la réduction totale du diiode en excès et on neutralise avec un lavage avec de l'eau. La phase étherée est séchée sur MgSO₄, et évaporée.

Rendement: 305 mg (95%). Cristaux jaunes. **Pf**=95°C

[α]²⁵_D (c=1.3 dans CH₂Cl₂)= +3.1, **[α]²⁵₅₄₉** (c=1.3 dans CH₂Cl₂)= +12

R_f (hexane/éther 10: 1): 0.22

IR (pastille, KBr): 3069m, 2976m, 2943m, 2915m, 1760vs, 1644m, 1451m, 1428m, 1395m, 1378m, 1353m, 1333m, 1312m, 1298m, 1290m, 1266m, 1246m, 1209w, 1180m, 1152s, 1118m, 1105m, 1074m, 1035m, 1018w, 999m, 984m, 973m, 929m, 913s, 895m, 888m, 809m, 755w, 652w, 629m, 530m, 493w.

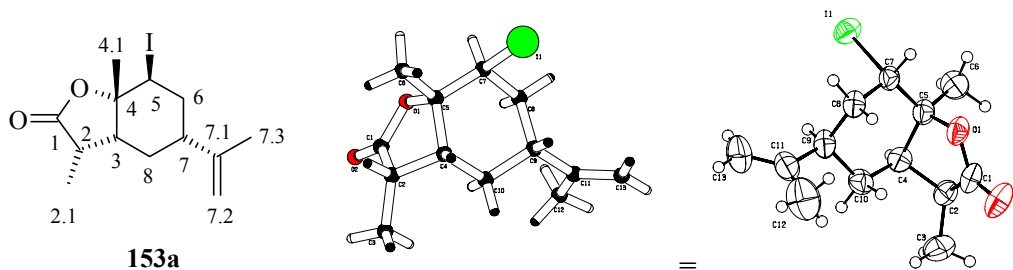
Isomère (3S, 4aR, 7S 7aS)-7-Iodo-5-isopropèn-yl-3,7a-diméthyl-hexahydro-benzofuran-2-one **153a**:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 4.78-4.76 (m, 1H, H-C(7.2)), 4.71-4.69 (m, 2H, H-C(5), signal non résolu avec 6_{éq} et 6_{ax}, H-C(7.2)), 3.12 (dq, ³J(2,2.1) = 7.2, ³J(2,3) = 6.3, 1 H, H-C(2)), 2.61-2.55 (m, ³J(7,6_{éq}) = 3.2, ³J(7,8_{éq}) = 3.2, signal non résolu avec 6_{ax} et 8_{ax}, 1 H, H-C(7)), 2.52 (ddd, ³J(3,2) = 6.2, ³J(3,8_{éq}) = 6.0, ³J(3,8_{ax}) = 12.2, 1H, H-C(3)), 2.07 (dddd, ²J(6_{éq},6_{ax}) = 14.7, ³J(6_{éq},5) = 4.1, ³J(6_{éq},7) = 3.4, ⁴J(6_{éq},8_{éq}) = 2.2, 1H, H-C(6_{éq})), 1.83 (ddd, ²J(6_{ax}, 6_{éq}) = 14.7, ³J(6_{ax},5) = 3.5, ³J(6_{ax},7) = 10.9, 1 H, H-C(6_{ax})), 1.74 (dddd, ²J(8_{éq},8_{ax}) = 13.6, ³J(8_{éq},3) = 5.9, ³J(8_{éq},7) = 3.5, ⁴J(8_{éq},6_{éq}) = 2.4, 1 H, H-C(8_{éq})), 1.73-1.72 (m, 6H, H₃-C (4.1), H₃-C(7.3)), 1.16 (d, ³J(2.1,2) = 7.1, 3H, H₃-C(2.1)), 0.99 (ddd, ²J(8_{ax},8_{éq}) = 13.6, ³J(8_{ax},3) = 12.4, ³J(8_{ax},7) = 12.5, 1H, H-C(8_{ax})).

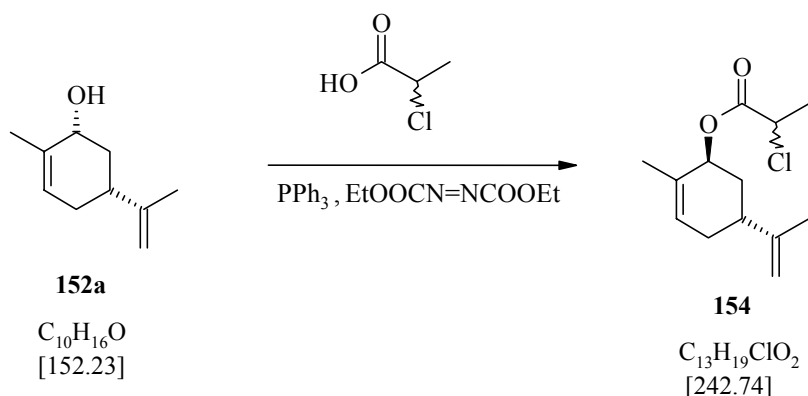
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 178.5 (C(1)), 147.8 (C(7.1)), 110.0 (C(7.2)), 83.1 (C(4)), 41.6 (C(3)), 40.8 (C(2)), 39.0 (C(7)), 36.7 (C(5)), 36.6 (C(6)), 29.8 (C(4.1)), 29.2 (C(8)), 21.0 (C(7.3)), 9.3 (C(2.1)).

EI-MS (70 eV): 334 (1.8, M⁺), 207 (35.0), 189 (11.3), 165 (24.4), 161 (17.9), 135 (11.4), 133 (68.6), 121 (15.8), 119 (31.6), 109 (14.8), 107 (46.2), 105 (54.1), 97 (12.1), 95 (26.6), 93 (53.9), 91 (45.2), 81 (15.1), 70 (19.1), 69 (13.5), 68 (38.0), 66 (13.5), 58 (10.2), 56 (57.6), 54 (24.8), 44 (100.0), 42 (32.4), 40 (13.5).

HR-MS: [M+H]⁺: calculée = 335.0502, trouvée = 335.0501



RX de l'isomère **153a**

13.5.7 Synthèse du (*trans*)-carvyl- α -chloropropionate (**154**)

On introduit dans un tricol le *cis*-carvéol **152a** (1.0 g, 6.6 mmol), l'acide α -chloropropionique (2.8 g, 26.3 mmol) et la triphénylphosphine (6.8 g, 26.1 mmol) et du THF (50 ml). La solution est refroidie à 0°C.

Le DEAD (4.1 ml, 26.2 mmol) est ajouté au goutte à goutte en conservant la température inférieure à 10°C. Après l'ajout total de DEAD, on laisse une nuit sous agitation à température ambiante.

On évapore le solvant et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/éther 15: 1.

Rendement : 1.3 g (82%). Huile incolore. n_D^{20} : 1.4842

Analyse de la sélectivité: 86 (couple de deux diast.): 14 (couple de deux diast.), par intégration du signal proton en ^1H -RMN.

R_f (hexane/éther 15: 1): 0.36

IR (film, KBr): 3084m, 2970s, 2939s, 2918s, 2839m, 2733w, 1741s, 1646m, 1446s, 1378st, 1354m, 1323m, 1269s, 1244s, 1181s, 1156s, 1128w, 1103m, 1076s, 1058s, 1048s, 1024s, 993m, 964m, 942s, 916s, 891st, 811m, 776w, 753w, 687w, 595w, 540w, 525w.

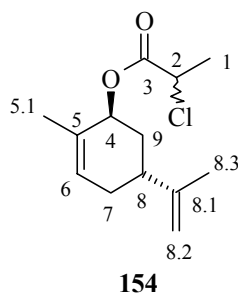
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): mélange 1: 1 de deux diastéréoisomères, 5.78-5.75 (m, 1 H, H-C(6)), 5.30-5.28 (m, 1H, H-C(4)), 4.75-4.70 (m, 2H, H₂-C(8.2)), 4.39 et 4.38 (2xq diast. 1 et 2, $^3\text{J}(2,1) = 6.9$, 1H, H-C(2)), 2.34-2.28 (m, 1H, H-C(8)), 2.24-2.17 (m, 1 H, H-C(7)), 2.01-1.85 (m, 1H, H-C(9)), 1.72 (m, 3H, H₃-C(5.1)), 1.69 et 1.68 (2xd diast. 1 et 2, $^3\text{J}(1,2) = 6.9$, 3 H, H₃-C(1)), 1.70-1.68 (m, 3H, H₃-C(8.3)), 1.68-1.60 (m, 2H, H-C(9), H-C(7)).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): mélange 1: 1 de deux diastéréoisomères, 169.9 (C(3)), 148.38 et 148.36 (C(5)), 130.29 et 130.14 (C(6)), 128.62 et 128.46 (C(8.1)), 109.3 (C(8.2)), 72.60 et 72.56 (C(4)), 52.78 et 52.76 (C(2)), 35.78 et 35.71 (C(8)), 33.49 et 33.25 (C(9)), 30.72 et 30.68 (C(7)), 20.52 et 20.48 (C(8.3)), 21.39 et 21.36 C(5.1) ou C(1)), 20.80 et 20.76 (C(1) ou C(5.1)).

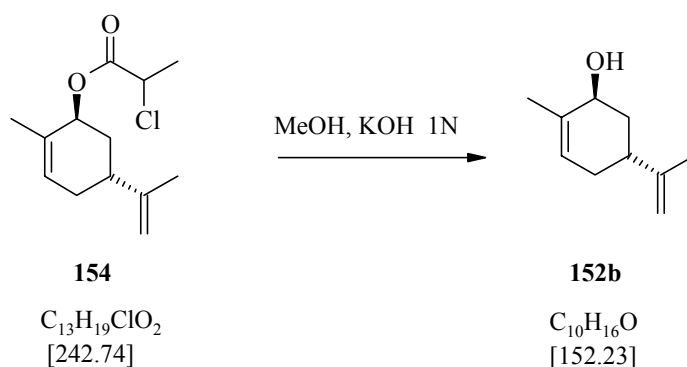
DCI-MS: $[\text{M}+18]^+ = 260$

EI-MS (70 eV): 152 (17.9), 135 (10.2), 134 (17.3), 120 (11.7), 119 (34.5), 110 (10.8), 109 (23.6), 108 (13.1), 107 (10.0), 106 (12.4), 105 (14.8), 93 (30.2), 92 (29.0), 91 (36.7), 88 (13.2), 83 (30.7),

80 (14.9), 79 (16.4), 77 (18.0), 69 (15.6), 67 (16.1), 65 (12.2), 63 (38.3), 56 (17.6), 54 (16.5), 40 (60.8), 48 (14.5).



13.5.8 Synthèse du *trans*-carvéol (**152b**)



Dans un ballon, on dissout le *trans*-carvyl- α -chloropropionate **154** (456 mg, 1.8 mmol) dans une solution méthanolique 1N d'hydroxyde de potassium (10 ml, 10 mmol). On agite pendant 45 min à température ambiante.

On ajoute 10 ml d'une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. On extrait avec de l'éther (3x10 ml), on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en $NaCl$ (2x10 ml). On sèche la phase étherée sur $MgSO_4$ et on évapore le solvant.

Rendement: 275 mg (96%). Huile incolore. n_D^{20} : 1.4949

R_f (hexane/éther 1: 1): 0.47

$[\alpha]_D^{25}$ (c=0.92 dans CH_2Cl_2) = -76.5

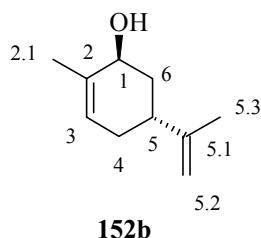
IR (film, KBr): 3327s, 3083m, 2967s, 2938s, 2915s, 2884st, 2727w, 2284w, 1782w, 1710w, 1645s, 1441s, 1375m, 1335w, 1316w, 1261m, 1217m, 1167m, 1155m, 1117w, 1086w, 1055, 1033s, 1001w, 987w, 963s, 945m, 906 m, 888s, 857m, 809m, 777w, 681w, 663w, 639w, 616w, 568w, 540w.

¹H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): 5.6-5.5 (m, 1H, H-C(3)), 4.73-4.71 (m, 2H, H₂-C(5.2)), 4.00-3.99 (m, 1H, H-C (1)), 2.34-2.27 (m, 1H, H-C(5)), 2.15-2.08 (m, 1H, H-C(4)), 1.96-1.89 (m, 1H, H-C (6)), 1.87-1.83 (m, 1H, H-C(4)), 1.78 (s, 3 H, H₃-C(2.1)), 1.73 (s, 3 H, H₃-C(5.3)), 1.62-1.54 (m, 1H, H-C(6)).

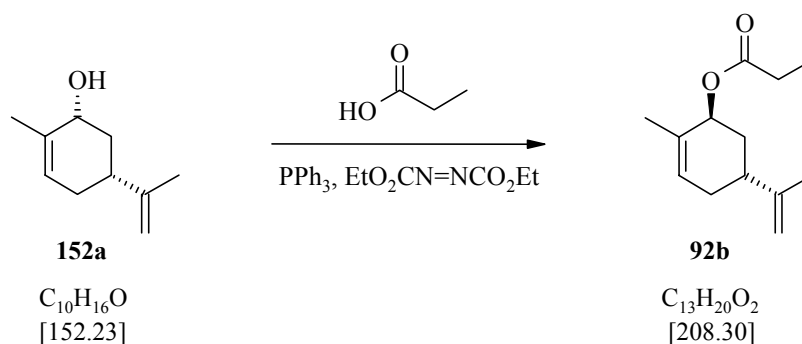
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 149.2 (C(2)), 134.3 (C(5.1)), 125.3 (C(3)), 108.9 (C(5.2)), 68.4 (C(1)), 36.7 (C(6)), 35.2 (C(5)), 31.0 (C(4)), 20.8 (C(5.3)), 20.8 (C(2.1)).

EI-MS (70 eV): 152 (4.1, M^+), 134 (5.0), 109 (47.1), 107 (11.6), 93 (23.5), 91 (15.9), 83 (47.0), 79 (15.3), 77 (10.1), 69 (21.3), 67 (14.2), 56 (13.6), 50 (50.8).

HR-MS: $[\text{M}]^+$: calculée = 152.1195, trouvée = 152.1180



13.5.9 Synthèse du *trans*-carvylpropionate (**92b**)



Dans un tricol, on mélange dans du THF (125 ml) le (*cis*)-carvéol **152a** (2.4 g, 16.1 mmol), l'acide propionique (4.75 g, 63.9 mmol) et la triphénylphosphine (16.7 g, 63.7 mmol). La solution est agitée et la température est abaissée à 0°C.

Le DEAD (10 ml, 63.8 mmol) est ajouté au goutte à goutte en conservant la température inférieure à 10°C. Après l'ajout total de DEAD, on laisse une nuit sous agitation à température ambiante.

On évapore le solvant et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/éther 15: 1.

Rendement : 2.1 g (61%). Huile incolore. n_D^{20} : 1.4946

GC (GC2, P1): **86** (12.59), **14** (12.80) soit un excès diastéréoisomérique de 71%

$[\alpha]_D^{25}$ (c=1.1 dans CH_2Cl_2) = -98.6

R_f (hexane/éther 15: 1): 0.41

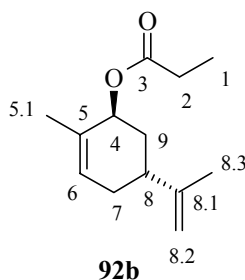
IR (film, KBr): 3084m, 2970s, 2941s, 2919s, 2858m, 1734s, 1646m, 1442m, 1362m, 1325m, 1272m, 1186s, 1156m, 1121w, 1081m, 1048m, 1026m, 998w, 963w, 943m, 918m, 889m, 838w, 809w, 781w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.73-5.71 (m, 1H, H-C(6)), 5.27-5.26 (m, 1H, H-C(4)), 4.74-4.70 (m, 2H, H₂-C(8.2)), 2.35 (q, ³J(2,1) = 7.5, 2H, H₂-C(2)), 2.31-2.26 (m, 1H, H-C(8)), 2.23-2.15 (m, 1H, H-C(7)), 1.96-1.90 (m, 1H, H-C(9)), 1.90-1.81 (m, 1H, H-C(7)), 1.72 (s, 3H, H₃-C(8.3)), 1.68-1.67 (m, 3H, H₃-C(5.1)), 1.66-1.60 (m, 2H, H-C(9)), 1.15 (t, ³J(1,2) = 7.6, 3H, H₃-C(1)).

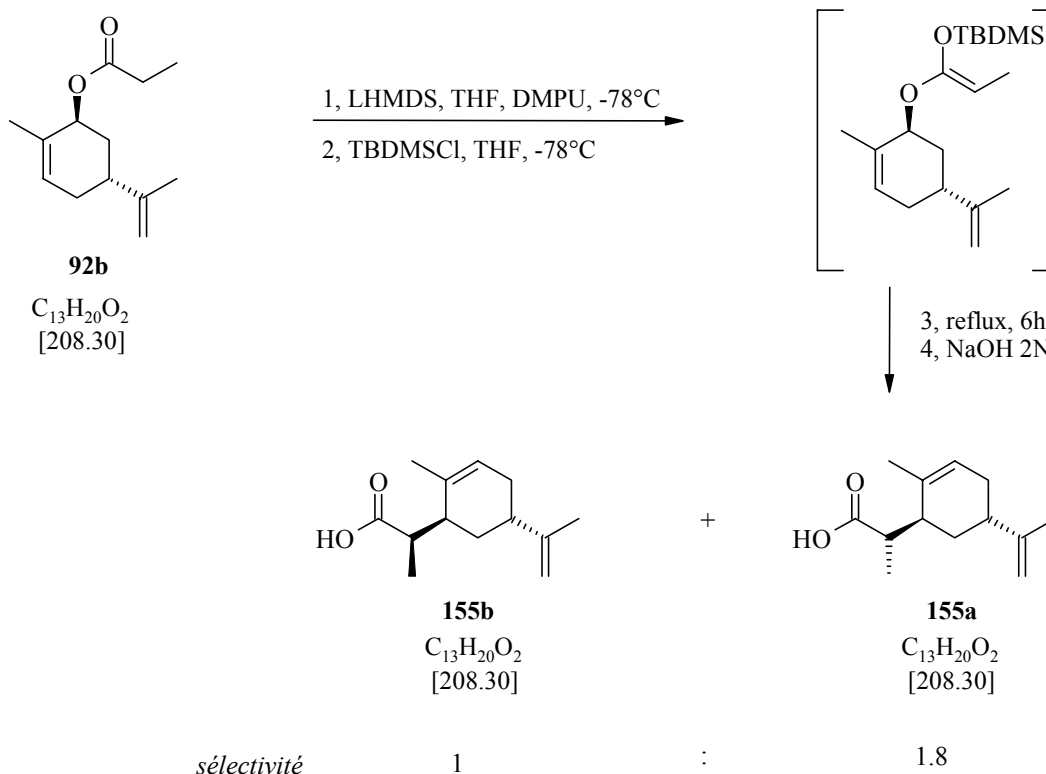
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 174.3 (C(3)), 148.7 (C(5)), 131.0 (C(8.1)), 127.7 (C(6)), 109.1 (C(8.2)), 70.3 (C(4)), 35.8 (C(8)), 33.7 (C(9)), 30.8 (C(7)), 27.9 (C(2)), 20.8 (C(8.3)), 20.6 (C(5.1)), 9.3 (C(1)).

ESI-MS: [M+H₂O-H]⁻ = 225.3

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée = 231,1355, trouvée = 231.1351



13.5.10 Synthèse des acides 2(*S,R*)-(1*S*, 5*R*-isopropèn-2-éthyl-cyclohex-2-èn-1-yl)-propionique (155a,b)



On place dans un ballon de sulfonation la solution de LHMDs (14 ml solution 1N dans le THF, 14 mmol) que l'on dilue avec du THF anhydre (10 ml). La température est abaissée à -40°C et on ajoute le DMPU (7 ml) ainsi que le TBDMSCl (2.1 g, 14.0 mmol) préalablement dissout dans 7 ml de THF.

A -78°C , le *trans*-carvylpropionate **92b** (2.0 g, 9.6 mmol) dissout dans 5 ml de THF est ajouté au goutte à goutte sur 30 minutes. On laisse réagir pendant deux heures à -78°C .

On laisse la température remonter à température ambiante et la solution est chauffée à reflux (65°C) pendant 4 heures.

Le mélange réactionnel est dilué avec une solution 2N de NaOH (60 ml) et agité durant 20 minutes. On sépare les phases et la phase organique est extraite avec une solution 2N de NaOH (3x35 ml). On lave les phases aqueuses avec de l'éther (3x50 ml) et on acidifie la solution avec HCl concentré jusqu'à pH=2. On extrait à nouveau avec de l'éther (3x100 ml). Les phases étherées sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2x50 ml) puis séchées sur MgSO_4 et évaporées.

Rendement: 1.4 g de produit (71%). Huile brune. n_D^{20} : 1.4948

Analyse de la sélectivité: **1.8** (isomère **155a**): **1** (isomère **155b**), déterminée par intégration du proton en ^1H -RMN.

IR (film, KBr): 3083s, 2967s, 2921s, 2641m, 1703s, 1645m, 1541w, 1451s, 1416m, 1380m, 1339m, 1284m, 1242s, 1159m, 1108m, 1077m, 1050m, 1030m, 996w, 944m, 889s, 804m, 760w, 715w, 667w, 645w, 569w, 536w, 500w, 493w, 486w.

Isomère 2S-(1S, 5R-isopropényl-2-méthyl-cyclohex-2-ényl)-propionique 155a:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.40 (s large, 1H, -OH), 5.61-5.59 (m, 1H, H-C(5)), 4.75-4.74 (m, 2H, H_2 -C(7.2)), 2.87 (dq, $^3\text{J}(2,2.1)=7.2$, $^3\text{J}(2,3)=5.0$, 1H, H-C(2)), 2.67-2.60 (m, 1H, H-C(3)), 2.30-2.20 (m, 1H, H-C(7)), 2.17-2.10 (m, 1H, Ha-C(6)), 1.98-1.77 (m, 2H, Hb-C(6) et Ha-C(8)), 1.76-1.69 (m, 2x3H, H_3 -C(7.3) et H_3 -C(4.1)), 1.62 (q, $^2\text{J}(\text{Hb-C}(8), \text{Ha-C}(8))=^3\text{J}(\text{Hb-C}(8), 7)=^3\text{J}(\text{Hb-C}(8), 3)=6.7$, 1H, Hb-C(8)), 1.10 (d, $^3\text{J}(2.1,2) = 7.1$, 3H, H_3 -C(2.1)).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 182.99 (C(1)), 148.99 (C(4)), 133.15 (C(7.1)), 124.79 (C(5)), 108.92 (C(7.2)), 41.30 (C(3)), 39.71 (C(7)), 37.62 (C(2)), 30.25 (C(6)), 29.05 (C(8)), 20.93 et 20.88 (C(4.1) et C(7.3)), 12.09 (C(2.1)).

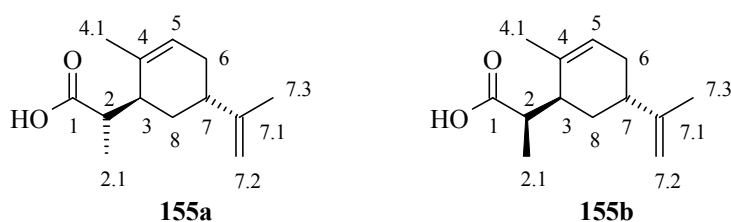
Isomère 2R-(1S, 5R-isopropényl-2-méthyl-cyclohex-2-ényl)-propionique 155b:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.40 (s large, 1H, -OH), 5.57-5.31 (m, 1H, H-C(5)), 4.71-4.70 (m, 2H, H_2 -C(7.2)), 2.80 (dq, $^3\text{J}(2,2.1)=7.2$, $^3\text{J}(2,3)=5.0$, 1H, H-C(2)), 2.40-2.38 (m, 1H, H-C(3)), 2.30-2.20 (m, 1H, H-C(7)), 2.17-2.10 (m, 1H, Ha-C(6)), 1.98-1.77 (m, 2H, Hb-C(6) et Ha-C(8)), 1.76-1.69 (m, 2x3H, H_3 -C(7.3) et H_3 -C(4.1)), 1.59 (quadrupléttoïde, $^2\text{J}(\text{Hb-C}(8), \text{Ha-C}(8))\approx^3\text{J}(\text{Hb-C}(8), 7)\approx^3\text{J}(\text{Hb-C}(8), 3)\approx 6.6$, 1H, Hb-C(8)), 1.25 (d, $^3\text{J}(2.1,2) = 7.0$, 3H, H_3 -C(2.1)).

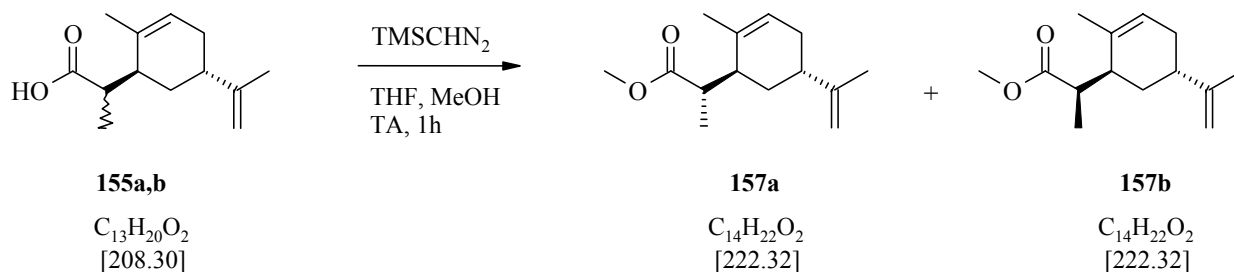
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 182.57 (C(1)), 149.28 (C(4)), 133.67 (C(7.1)), 124.93 (C(5)), 108.79 (C(7.2)), 41.93 (C(3)), 41.85 (C(7)), 36.57 (C(2)), 31.79 (C(6)), 30.40 (C(8)), 23.22 et 21.89 (C(4.1) et C(7.3)), 15.46 (C(2.1)).

EI-MS (70 eV): 208 (3.7, M^+), 164 (4.0), 135 (16.9), 134 (14.9), 125 (10.2), 120 (12.1), 119 (100.0), 107 (27.5), 95 (35.9), 93 (44.6), 92 (14.5), 91 (28.5), 90 (11.1), 83 (18.6), 81 (10.7), 80 (26.2), 79 (36.3), 78 (16.2), 77 (43.8), 76 (11.7), 74 (45.4), 73 (18.6), 69 (10.4), 68 (12.1), 67 (26.6), 65 (12.4), 55 (26.3), 53 (12.2).

HR-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculée = 209.15360, trouvée = 209.15354



13.5.11 Synthèse du 2(*S,R*)-(1*S*, 5*R*-isopropényl-2-méthyl-cyclohex-2-ényl)- propionate de méthyle (157a,b)



Le mélange d'isomère d'acides (2*R,2S*)-[2-méthyl-5(*R*)-(2-propényl)-2 cyclohexèn-1(*S*)-yl] propioniques **155a** et **155b** (210 mg, 1 mmol) est dissout dans du THF (10 ml) et du méthanol (4 ml) puis on ajoute TMSCHN_2 (0.6 ml, 1.2 mmol). On agite à température ambiante pendant une heure. On remarque un dégagement gazeux d'azote et la solution jaune devient translucide.

On neutralise l'excès de TMSCHN_2 avec quelques gouttes d'acide acétique. On évapore les solvants et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/éther 5: 1.

Rendement: 183 mg (82%). Huile incolore. n^{20} : 1.4815

Analyse de la sélectivité par GC (GC1, P1): **33** (17.30), **9** (17.60), **58** (17.54), soit un rapport de **6.4** (isomère **157a**): **3.6** (isomère **157b**): **1** soit de 1.75 à 1 entre les deux isomères **157a** et **157b** par comparaison avec les spectres ^1H -RMN.

R_f (hexane/éther 1: 1): 0.54

IR (film, KBr): 3083w, 2967s, 2943s, 2883m, 2841m, 2733w, 2053w, 1738s, 1645m, 1452s, 1435s, 1379m, 1355m, 1317m, 1251m, 1198s, 1168s, 1095m, 1078m, 1042m, 1032m, 978w, 944w, 888s, 859m, 805m, 786w, 537w.

Isomère 2S-(1*S*, 5*R*-isopropényl-2-méthyl-cyclohex-2-ényl)- propionate de méthyle **157a**:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.60-5.55 (m, 1H, H-C(5)), 4.73-4.72 (m, 2H, H₂-C(7.2)), 3.71 (s, 3H, H₃-C(1')), 2.84-2.75 (m, 1H, H-C(2)), 2.57-2.52 (m, 1H, H-C(3)), 2.28-2.21 (m, 1H, H-C(7)), 2.16-2.07 (m, 1 H, Ha-C(6)), 1.96-1.85 (m, 2 H, Hb-C(6), Ha-C (8)), 1.72 (s, 3 H, H₃-C(7.3)), 1.67-1.65 (m, 3 H, H₃-C (4.1)), 1.60-1.39 (m, 1 H, Hb-C (8)), 1.09 (d, ³J(2.1,2) = 7.1, 3 H, H₃-C (2.1)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 177.24 (C(1)), 149.06 (C(7.1)), 135.51 (C(4)), 124.46 (C(5)), 108.83 (C(7.2)), 51.61 (C(1')), 41.40 (C(2)), 39.96 (C(3)), 37.42 (C(7)), 30.30 (C(6)), 29.11 (C(8)), 21.90 (C(4.1)), 20.88 (C(7.3)), 12.67 (C(2.1)).

Isomère 2R-(1*S*, 5*R*-isopropényl-2-méthyl-cyclohex-2-ényl)- propionate de méthyle **157b**:

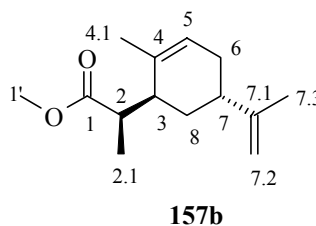
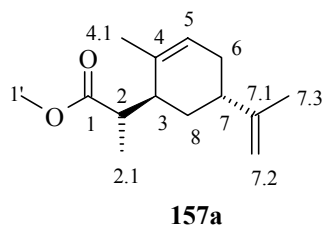
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.55-5.50 (m, 1H, H-C(5)), 4.69 (s, 2H, H₂-C(7.2)), 3.66 (s, 3H, H₃-C(1')), 2.84-2.75 (m, 1H, H-C(2)), 2.35-2.29 (m, 1H, H-C(3)), 2.16-2.07 (m, 2H, H-C(7) et Ha-C(6)), 1.96-1.85 (m, 1 H, Hb-C(6)) 1.80-1.69 (m, 2x3H+1H, H₃-C (7.3) et H₃-C (4.1) et Ha-C(8)), 1.60-1.39 (m, 1 H, Hb-C (8)), 1.22 (d, ³J(2.1,2) = 7.1, 3 H, H₃-C (2.1)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 176.30 (C(1)), 149.42 (C(7.1)), 134.03 (C(4)), 125.00 (C(5)), 108.69 (C(7.2)), 51.36 (C(1')), 42.12 (C(3)), 41.99 (C(2)), 36.45 (C(7)), 30.68 (C(8)), 30.43 (C(6)), 23.27 (C(4.1)), 20.84 (C(7.3)), 15.79 (C(2.1)).

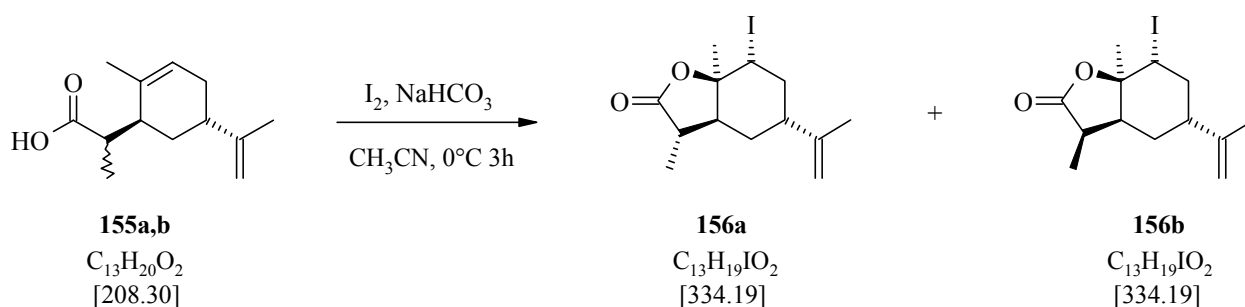
DCI-MS: [M+H]⁺=223.0

EI-MS (70 eV): 119 (31), 107 (13.1), 95 (12.7), 93 (14.6), 91 (13.5), 88 (23.2), 83 (40), 79 (15.4).

HR-MS: [M+H]⁺: calculée = 223.1692, trouvée = 223.1703



13.5.12 Synthèse des (3*S,R*), 4*aS*, 7*R* 7*aR*) , 7-Iodo-5-isopropényl-3,7*a*-diméthyl-hexahydro- benzofuran-2-one (156*a,b*)



On mélange dans de l'acétonitrile (3.2 ml), $NaHCO_3$ (2.4 g, 29 mmol) et le mélange d'isomères acides [2-méthyl-5(*R*)-(2-propényl)-2-cyclohexène-1(*R*)-yl] propioniques **155a** et **155b** (204 mg, 1 mmol). On refroidit la solution à $0^\circ C$ et on ajoute le diiode (756 mg, 3 mmol). On laisse agiter pendant trois heures.

La solution est diluée avec de l'éther (20 ml), lavée avec une solution aqueuse 10% en $Na_2S_2O_3$ jusqu'à décoloration complète indiquant la réduction totale du diiode en excès et on neutralise avec un lavage avec de l'eau. La phase étherée est séchée sur $MgSO_4$, et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/éther 7: 3.

Rendement : 201 mg (61%). 141 mg (43%) de cristaux jaunes d'isomère **156a** et 70 mg (21%) d'une huile incolore d'isomère **156b**.

Pf= $114^\circ C$ (isomère **156a**), n_D^{20} : 1.5556 (isomère **156b**)

R_f (hexane/éther 5.5: 4.5): 0.54 (isomère **156a**) et 0.40 (isomère **156b**)

$[\alpha]_D^{25}$ (c=1.2 dans CH_2Cl_2)= -8.3 (isomère **156a**)

$[\alpha]_D^{25}$ (c=0.12 dans CH_2Cl_2)= +8.4 (isomère **156b**)

IR (pastille, KBr): 3067w, 2982m, 2967m, 2928m, 2856m, 1761vs, 1639m, 1457m, 1437m, 1382m, 1342m, 1314m, 1286m, 1266m, 1249m, 1230m, 1212m, 1182m, 1151m, 1121m, 1107m, 1061s, 1034m, 1013m, 960m, 944m, 912m, 896s, 855w, 762w, 718w, 700m, 664m, 627w, 602m, 555w, 530w, 481m, 439w.

*Isomère (3*S*, 4*aS*, 7*R* 7*aR*)-7-Iodo-5-isopropényl-3,7*a*-diméthyl-hexahydro-benzofuran-2-one **156a**:*
 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 4.79-4.77 et 4.75-4.73 (2xm, 2x1H, $H_2-C(7.2)$), 4.27 (dd, $^3J(5, H_{ax}-C(6))=13.4$, $^3J(5, H_{eq}-C(6))=3.8$, 1H, H-C(5)), 2.69 (dq, $^3J(2,3) = 13.6$, $^3J(2,2.1)= 6.8$, 1 H, H-C(2)), 2.41 (dxm, $^2J(Ha-C(6), Ha-C(6))= 13.4$, 1 H, Ha-C (6)), 2.32 (ddd, $3J(3,2)=13.2$, $3J(3, Ha-C(8))=5.5$, $3J(3, Hb-C(8))=1.8$), 1H, H-C(3)), 2.21 (tt, $^3J(7, Ha-C(6))\approx^3J(7, Ha-C(8))\approx 12.6$, $^3J(7, Hb-C(6))\approx^3J(7, Hb-C(8))\approx 3.2$, 1H, H-C(7)), 1.96-1.86 (m, 2H, Hb-C(6) et Ha-C(8)), 1.75-1.67 (m, 1H, Hb-C(8)), 1.72 (d, $^4J(7.3, 7.2)=0.8$, 3H, $H_3-C(7.3)$), 1.67 (d, $^4J(4.1, 5)=0.3$, 3H, $H_3-C(4.1)$), 1.23 (d, $^3J(2.1, 2)=6.8$, 3H, $H_3-C(2.1)$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 177.24 (C(1)), 145.93 (C(7.1)), 110.61 (C(7.2)), 83.67 (C(4)), 49.25 (C(3)), 41.95 (C(6)), 41.81 (C(7)), 37.43 (C(2)), 35.78 (C(5)), 27.42 (C(8)), 25.42 (C(4.1)), 20.82 (C(7.3)), 13.65 (C(2.1)).

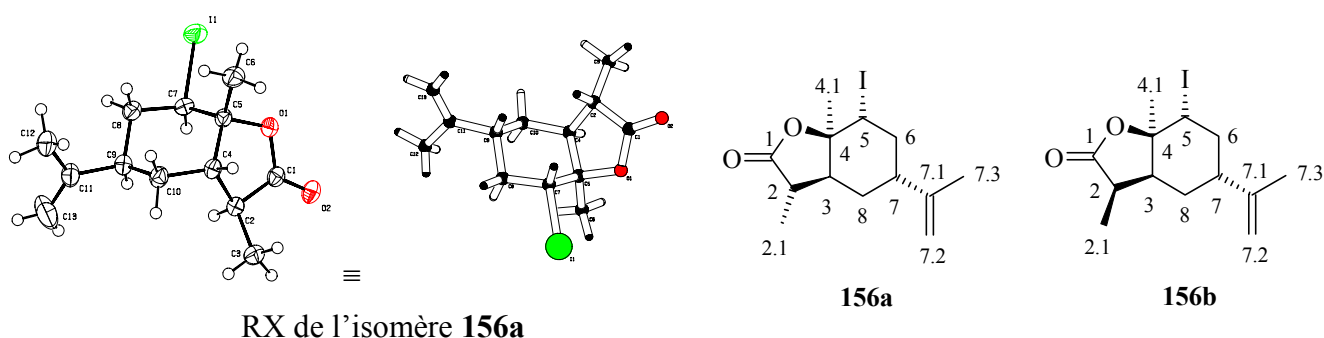
Isomère (3R, 4aR, 7S, 7aS)-7-Iodo-5-isopropèn-3,7a-diméthyl-hexahydro-benzofuran-2-one 156b:
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 4.77-75 (m, 1 H, Ha-C(7.2)), 4.71 (s, 1 H, Hb-C(7.2)), 4.33 (dd, $^3\text{J}(5, \text{Ha-C}(6))=12.4$, $^3\text{J}(5, \text{Hb-C}(6))=3.6$, 1H, H-C(5)), 2.87 (dq, $^3\text{J}(2,3)=9.9$, $^3\text{J}(2,2.1)=7.7$, 1 H, H-C(2)), 2.77 (ddd, $^2\text{J}(\text{Ha-C}(6), \text{Ha-C}(6))=10.5$, $^3\text{J}(\text{Ha-C}(6), 7)=6.2$, $^3\text{J}(\text{Hb-C}(6), 5)\approx 4.0$, 1H, Ha-C(6)), 2.46 (ddd*, $^3\text{J}(3,2)=10.2$, $^3\text{J}(3, \text{Ha-C}(8))=13.6$, 1H, H-C(3)), 2.41-2.33 (m, 1H, H-C(7)), 2.01-1.72 (m, 3H, Hb-C(6), Ha-C(8) et Hb-C(8)), 1.72 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(7.3)$), 1.68 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(4.1)$), 1.33 (d, $^3\text{J}(2.1, 2)=7.7$, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(2.1)$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 177.99 (C(1)), 146.64 (C(7.1)), 110.05 (C(7.2)), 85.27 (C(4)), 42.38 et 42.12 (C(3) et C(7)), 39.78 (C(6)), 38.76 (C(2)), 35.67 (C(5)), 26.49 (C(8)), 25.76 (C(4.1)), 20.77 (C(7.3)), 13.52 (C(2.1)).

DCI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=335.0$

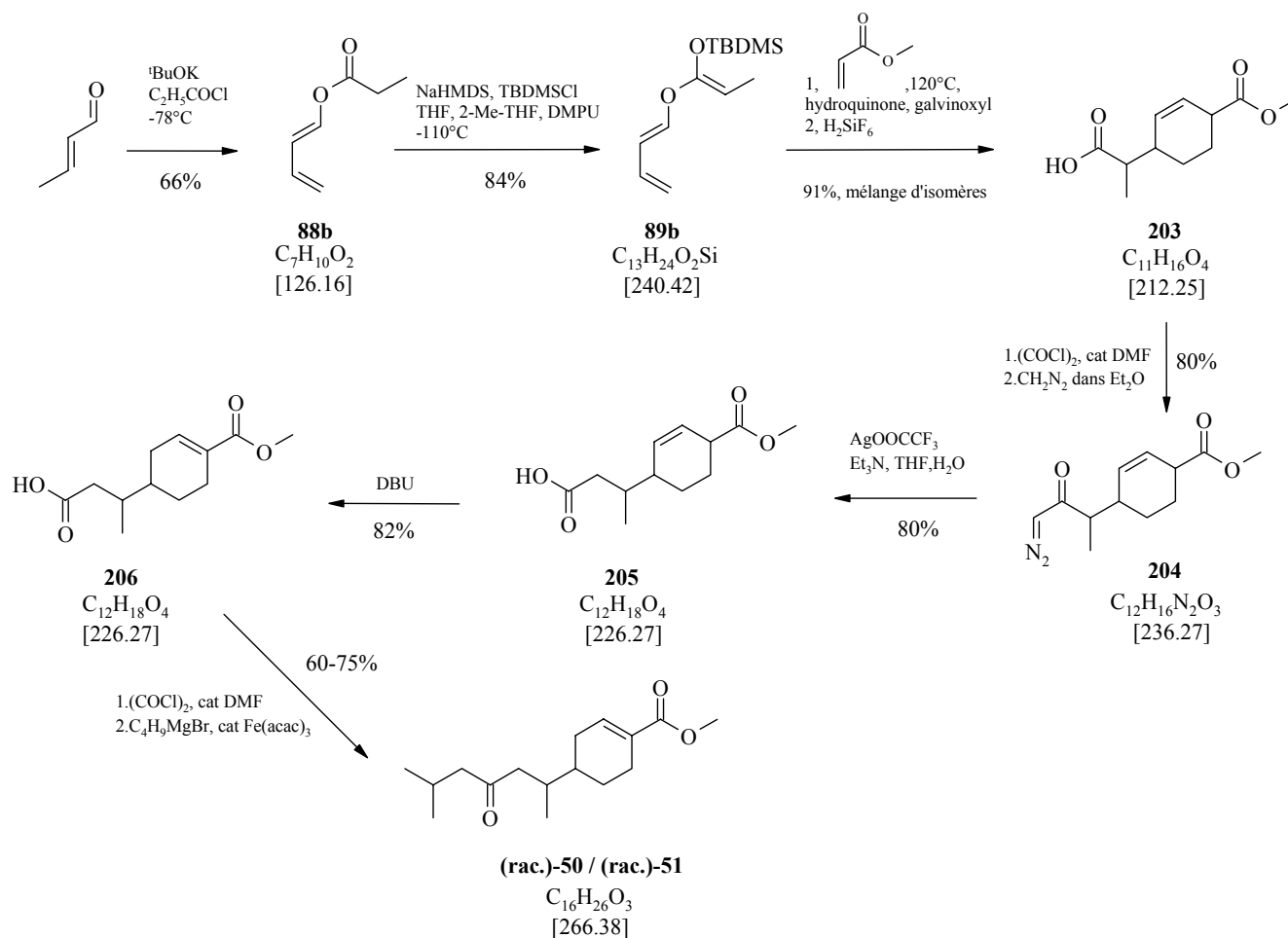
EI-MS (70 eV): 207 (23.9), 165 (15.0), 161 (20.7), 149 (15.6), 147 (10.5), 137 (37.7), 135 (22.4), 134 (12.1), 133 (100.0), 125 (16.7), 123 (10.7), 121 (36.5), 119 (54.5), 112 (16.1), 109 (27.5), 107 (43.8), 105 (54.4), 97 (24.1), 95 (25.3), 93 (57.0), 91 (77.6), 81 (53.0), 80 (19.1), 79 (86.6), 78 (16.2), 77 (58.5), 71 (25.2), 69 (73.0), 68 (29.8), 67 (69.5), 66 (19.4), 65 (39.3), 56 (56.7), 54 (41.0), 52 (15.5), 50 (14.5).

HR-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculée = 335.0502, trouvée = 335.0500



13.6 Synthèse non sélective de la (rac.)-Juvabione et de la (rac.)-Epijuvabione

13.6.1 Schéma de synthèse global



13.6.2 Synthèse du 4-(1-carboxy-éthyl)-cyclohex-2-ène carboxylate de méthyle (203)

A un mélange d'acrylate de méthyle (2.5 ml, 25 mmol) et de toluène sec (5 ml) sont ajoutés sous argon et dans un tube scellé, le cétène acétale **88b** (1.2 g, 5 mmol), l'hydroquinone (85 mg, 1 mmol) et quelques cristaux de galvinoxyl. Le mélange est chauffé à 120°C pendant 16h. Le bain d'huile est retiré et le mélange réactionnel refroidi à température ambiante. L'excès d'acrylate de méthyle et le toluène sont évaporés à la trompe à eau et condensé dans un piège d'azote liquide. 15 ml de DME et 1 ml d'une solution de H_2SiF_6 (solution 25% dans H_2O , 1.5 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1h. Le DME est évaporé, le produit brut est dissout dans 2 ml THF, versé sur de l'éther (100ml), extrait avec une solution saturée en NaHCO_3 (3x20 ml). Les phases aqueuses rassemblées, prudemment acidifiées à 0°C au $\text{pH} \approx 2$ avec HCl concentré et extraites avec de l'éther (3x100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées.

Le produit n'est pas purifié d'avantage, néanmoins un échantillon analytique et préparé par purification par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/AcOEt 6: 4.

Rendement: 964 mg (91%) d'une huile incolore

Analyse de la sélectivité: 47: 29: 24, déterminé par intégration du signal $^1\text{H-RMN}$ de H-C(2) et H-C(3).

IR (film, KBr): 3037m, 2951s, 2871m, 2643w, 1734vs, 1705vs, 1513w, 1455m, 1436m, 1384m, 1289m, 1265m, 1202s, 1180s, 1155s, 1103w, 1089w, 1075w, 1036m, 1006w, 970w, 949w, 935w, 899w, 868w, 848w, 832w, 790w, 759vw, 731m, 684w, 639w, 568vw.

Isomère majoritaire (1*S**, 4*R**, 4.1*S**)-4-(1-carboxy-éthyl)-cyclohex-2-ène carboxylate de méthyle (rac.)-**203a**:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.85 (dm, ^3J (2,3)=10.2, 1H, H-C(2)), 5.71 (dm, ^3J (3,2)=10.2, H-C(3)), 3.70 (s, 3H, H-C(1.2)), 3.09-3.06 (m, 1H, H-C(1)), 2.70-2.37 (m, 2H, H-C(4.1), H-C(4)), 2.11-2.07 (m, 1H, H-C(6a)), 1.79-1.68 (m, 1H, H-C(6b)), 1.57-1.48 (m, 1H, H-C(5a)), 1.79-1.68 (m, 1H, H-C(5b)), 1.15 (d, ^3J (4.2,4.1)=6.8, 3H, H-C(4.2)).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 182.6 (C(4.1')), 174.7 (C(1.1)), 132.4 (C(3)), 126.0 (C(2)), 52.3 (C(1.2)), 40.4 (C(1)), 44.1 (C(4.1)), 37.7 (C(4)), 23.9 (C(6)), 22.5 (C(5)), 13.7 (C(4.2)).

Isomère minoritaire principale (1*R**, 4*R**, 4.1*S**)-4-(1-carboxy-éthyl)-cyclohex-2-ène carboxylate de méthyle (rac.)-**203b**:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.85 (dm, ^3J (2,3)=10.2, 1H, H-C(2)), 5.67 (\approx d m, H-C(3)), 3.71 (s, 3H, H-C(1.2)), 3.40-3.10 (m, 1H, H-C(1)), 2.70-2.37 (m, 2H, H-C(4.1), H-C(4)), 2.11-2.07 (m, 1H, H-C(6a)), 1.79-1.68 (m, 1H, H-C(6b)), 1.47-1.33 (m, 1H, H-C(5a)), 1.91-1.80 (m, 1H, H-C(5b)), 1.14 (d, ^3J (4.2,4.1)=6.8, 3H, H-C(4.2)).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 182.3 (C(4.1')), 175.1 (C(1.1)), 131.7 (C(3)), 126.5 (C(2)), 52.4 (C(1.2)), 44.14 (C(4.1)), 42.0 (C(1)), 38.1 (C(4)), 25.4 (C(6)), 24.5 (C(5)), 13.4 (C(4.2)).

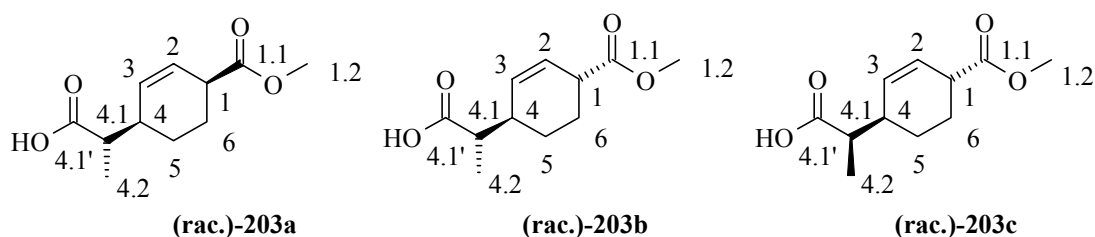
Isomère minoritaire secondaire (1*R**, 4*R**, 4.1*S**)-4-(1-carboxy-éthyl)-cyclohex-2-ène carboxylate de méthyle (rac.)-**203c**:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.85 (dm, ^3J (2,3)=10.2, 1H, H-C(2)), 5.78 (dm, ^3J (3,2)=10.2, H-C(3)), 3.71 (s, 3H, H-C(1.2)), 3.40-3.10 (m, 1H, H-C(1)), 2.70-2.37 (m, 2H, H-C(4.1), H-C(4)), 2.11-2.07 (m, 1H, H-C(6a)), 1.79-1.68 (m, 1H, H-C(6b)), 1.47-1.33 (m, 1H, H-C(5a)), 1.91-1.80 (m, 1H, H-C(5b)), 1.18 (d, ^3J (4.2,4.1)=6.8, 3H, H-C(4.2)).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 182.4 (C(4.1')), 175.1 (C(1.1)), 130.5 (C(3)), 126.7 (C(2)), 52.4 (C(1.2)), 44.0 (C(4.1)), 42.0 (C(1)), 38.1 (C(4)), 26.3 (C(5)), 25.3 (C(6)), 13.8 (C(4.2)).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212.9$

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 235.09407, trouvée = 235.09403



13.6.3 Synthèse du 3-(4-méthoxycarbonyl-cyclohex-2-ényl)-2-oxo-butane-1-diazonium (204)

Le mélange d'isomères d'acides carboxyliques **203** (1.750 g, 8.2 mmol) est dissout sous azote dans 20 ml de CH₂Cl₂ sec. 1-2 gouttes de DMF sec sont ajoutés et le mélange refroidi à 0°C dans un bain de glace. Le chlorure d'oxalyle (1.275 g, 10 mmol) est lentement ajouté au goutte à goutte, on observe un dégagement de gaz (CO). Après 10 minutes à 0°C, le bain de glace est retiré et la réaction agitée à température ambiante pendant 4h. L'excès de chlorure d'oxalyle et le solvant sont évaporés à la trompe à eau (piège N_{2liq}), 15 ml de THF sec sont ajoutés, on constate que le chlorure d'acide formé n'est pas complètement soluble, et cette suspension est traitée avec a solution de CH₂N₂ dans l'éther (≈100 ml of a ≈0.3M solution) jusqu'à ce que la couleur jaune du CH₂N₂ persiste (après quelques minutes le mélange devient limpide et on observe instantanément un dégagement gazeux). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sur la nuit. L'excès de CH₂N₂ est détruit par ajout de quelques gouttes d'acide acétique glacial jusqu'à ce qu'on observe plus de dégagement gazeux. Les solvants sont évaporés, le brut réactionnel repris dans de l'éther et lavé avec une solution saturée en NH₄Cl (15 ml) et neutralisé avec une solution saturée en NaCl (15 ml). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. L'huile jaune brute obtenue est purifiée par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/AcOEt 8: 2.

Rendement: 1.56 g (80%). Huile jaune vif.

R_f (hexane/AcOEt 6:4): 0.5

Analyse de la sélectivité: 44: 35: 21, déterminé par intégration du signal ¹H-RMN de H-C(2) et H-C(3).

IR (film, KBr): 3091m, 3029m, 2951s, 2868m, 2104vs, 1735vs, 1637vs, 1511w, 1449s, 1435s, 1366vs, 1322s, 1260s, 1197s, 1171s, 1033s, 930m, 902m, 865w, 831w, 817w, 784w, 729m, 693w, 572w, 519m, 501w, 493m, 442w.

Isomère majoritaire (3.4*S**, 3.1*R**, 3*S**)-3-(4-méthoxycarbonyl-cyclohex-2-ényl)-2-oxo-butane-1-diazonium (rac.)-**204a**:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.82 (dm, ³J(3.3,3.2)=10.2, 1H, H-C(3.3)), 5.72-5.62 (dm, ³J(3.2,3.3)=10.2, H-C(3.2)), 5.29 (bs, 1H, H-C(1)), 3.69 (s, 3H, H-C(3.4")), 3.08-3.06 (m, 1H, H-

C(3.4)), 2.68-2.40 (m, 1H, H-C(3)), 2.29-2.21 (m, 1H, H-C(3.1)), 2.11-2.01 (m, 1H, H-C(3.5a)), 1.78-1.67 (m, 1H, H-C(3.5b)), 1.53-1.41 (m, 1H, H-C(3.6a)), 1.78-1.67 (m, 1H, H-C(3.6b)), 1.11 (d, $^3J(3',3)=6.7$, 3H, H-C(3')).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 198.6 (C(2)), 174.8 (C(3.4')), 132.7 (C(3.2)), 125.6 (C(3.3)), 54.9 (C(1)), 52.2 (C(3.4'')), 49.7 (C(3.1)), 40.6 (C(3.4)), 38.1 (C(3)), 23.8 (C(3.5)), 23.2 (C(3.6)), 14.8 (C(3')).

Isomère minoritaire principal (3.4*R**, 3.1*R**, 3*S**)-3-(4-méthoxycarbonyl-cyclohex-2-ènyl)-2-oxo-butane-1-diazonium (rac.)-**204b**:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 5.82 (dm, $^3J(3.3,3.2)=10.2$, 1H, H-C(3.3)), 5.72-5.62 (dm, $^3J(3.2,3.3)=10.2$, H-C(3.2)), 5.29 (bs, 1H, H-C(1)), 3.70 (s, 3H, H-C(3.4'')), 3.12-3.10 (m, 1H, H-C(3.4)), 2.68-2.40 (m, 1H, H-C(3)), 2.29-2.21 (m, 1H, H-C(3.1)), 2.11-2.01 (m, 1H, H-C(3.5a)), 1.78-1.67 (m, 1H, H-C(3.5b)), 1.40-1.24 (m, 1H, H-C(3.6a)), 1.89-1.85 (m, 1H, H-C(3.6b)), 1.10 (d, $^3J(3',3)=6.9$, 3H, H-C(3')).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 198.2 (C(2)), 175.0 (C(3.4')), 131.9 (C(3.2)), 126.2 (C(3.3)), 54.9 (C(1)), 52.3 (C(3.4'')), 49.7 (C(3.1)), 42.0 (C(3.4)), 38.5 (C(3)), 25.3 (C(3.5)), 25.0 (C(3.6)), 14.1 (C(3')).

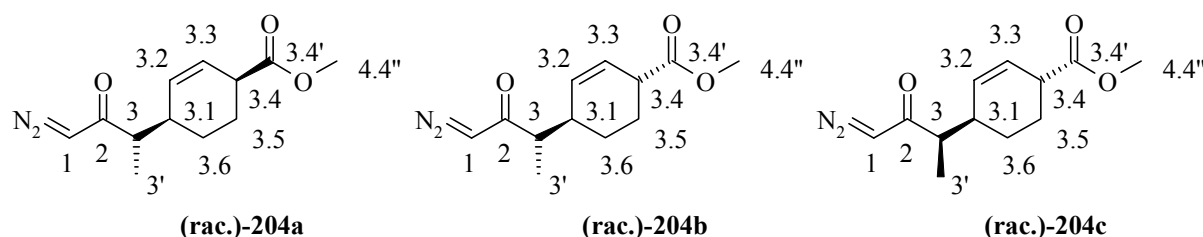
Isomère minoritaire secondaire (3.4*R**, 3.1*R**, 3*R**)-3-(4-méthoxycarbonyl-cyclohex-2-ènyl)-2-oxo-butane-1-diazonium (rac.)-**204c**:

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 5.82 (dm, $^3J(3.3,3.2)=10.2$, 1H, H-C(3.3)), 5.72-5.62 (dm, $^3J(3.2,3.3)=10.2$, H-C(3.2)), 5.29 (bs, 1H, H-C(1)), 3.70 (s, 3H, H-C(3.4'')), 3.12-3.10 (m, 1H, H-C(3.4)), 2.68-2.40 (m, 1H, H-C(3)), 2.29-2.21 (m, 1H, H-C(3.1)), 2.11-2.01 (m, 1H, H-C(3.5a)), 1.78-1.67 (m, 1H, H-C(3.5b)), 1.40-1.24 (m, 1H, H-C(3.6a)), 1.89-1.85 (m, 1H, H-C(3.6b)), 1.14 (d, $^3J(3',3)=6.8$, 3H, H-C(3')).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 198.1 (C(2)), 175.0 (C(3.4')), 130.8 (C(3.2)), 126.6 (C(3.3)), 54.9 (C(1)), 52.3 (C(3.4'')), 49.7 (C(3.1)), 42.0 (C(3.4)), 38.6 (C(3)), 26.5 (C(3.6)), 25.3 (C(3.5)), 14.5 (C(3')).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 237.0$

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 259.10531, trouvée = 259.10533



13.6.4 Synthèse du 4-(2-carboxy-1-méthyl-éthyl)-cyclohex-2-ène-carboxylate de méthyle (205)

Le mélange d'isomères de diazocétones **204** (1.51 mg, 6.4 mmol) est dissout dans 25 ml de THF contenant 10% de H₂O. Le mélange est refroidi à -25°C, la solution se trouble et on la traite avec une CF₃CO₂Ag (174 mg, 0.8 mmol, 0.12 éq.) dissout dans Et₃N (1.88 g, 18.6 mmol, 2.9 éq.) sous argon à l'abri de la lumière. Le bain refroidissant n'est pas enlevé mais on laisse la réaction lentement se réchauffer à température ambiante sur 4h à l'abri total de la lumière.

Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther, extrait avec une solution saturée en Na₂SO₄, les phases aqueuses rassemblées, acidifiées à pH ≈ 2-3 avec une solution de HCl et extraites avec de l'éther. Les phases étherées issues de cette extraction sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. Le produit brut est obtenu avec une pureté suffisante. Cependant, un échantillon analytique et préparé par purification par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/AcOEt 6: 4.

Rendement: 1.56 g (80%). Huile jaune pâle.

Analyse de la sélectivité: 48: 32: 20, déterminé par intégration du signal ¹³C-RMN.

IR (film, KBr): 3030m, 2952s, 2870m, 2647w, 1737vs, 1707vs, 1450m, 1436m, 1418m, 1383m, 1284m, 1205s, 1173s, 1074m, 1036m, 947w, 905w, 866w, 845w, 785w, 756w, 729m, 691w, 545vw, 493vw.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.84 (dm, ³J(2,3)=10.2, 1H, H-C(2)), 5.72 (dm, ³J(3,2)=10.2, H-C(3)), 3.70 (s, 3H, H-C(1.2)), 3.14-3.07 (m, 1H, H-C(1)), 2.23-2.06 (m, 1H, H-C(4)), 2.18 (dd, ²J(Ha-C(4.1'), Hb-C(4.1'))=15.0, ³J(Ha-C(4.1'), 4.1)=8.9, 1H, Ha-C(4.1')), 2.45 (dd, ²J(Hb-C(4.1'), Ha-C(4.1'))=15.0, ³J(Hb-C(4.1'), 4.1)=5.0, 1H, Hb-C(4.1')), 2.23, 2.06 (m, 1H, H-C(4.1)), 2.23-2.06 (m, 1H, Ha-C(6)), 1.25-1.59 (m, 1H, Hb-C(6)), 1.25-1.59 (m, 1H, Ha-C(5)), 1.53 (ddd(m), ²J(Ha-C(5), Hb-C(5))=12.6, ³J(Hb-C(5), H-C(6))=9.5, ³J(Hb-C(5), H-C(6))=3.0, 1H, Hb-C(5)), 0.95 (d, ³J(4.2, 4.1)=6.7, 3H, H-C(4.2)).

Isomère majoritaire (1S, 4R*, 4.1'R*)-4-(2-carboxy-1-méthyl-éthyl)-cyclohex-2-ène-carboxylate de méthyle (rac.)-205a:*

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 179.6 (C(4.1'')), 174.5 (C(1.1)), 132.8 (C(3)), 125.2 (C(2)), 51.8 (C(1.2)), 40.0 (C(1)), 39.3 (C(4)), 38.6 (C(4.1')), 33.9 (C(4.1)), 23.9 (C(6)), 21.4 (C(5)), 16.2 (C(4.2)).

Isomère minoritaire principal (1R, 4R*, 4.1'R*)-4-(2-carboxy-1-méthyl-éthyl)-cyclohex-2-ène-carboxylate de méthyle (rac.)-205b:*

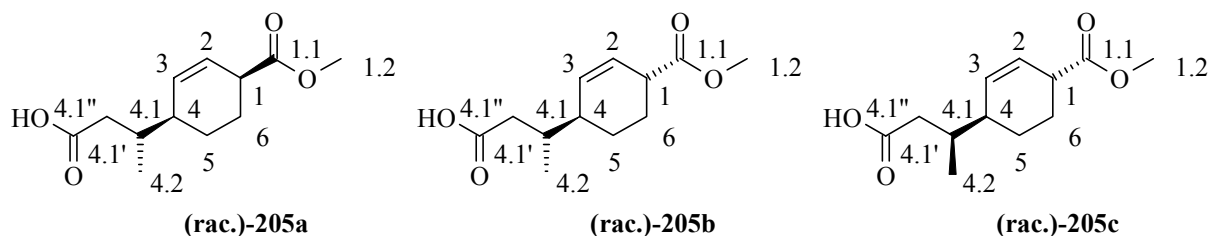
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 179.5 (C(4.1'')), 175.0 (C(1.1)), 132.1 (C(3)), 125.7 (C(2)), 51.9 (C(1.2)), 41.9 (C(1)), 39.4 (C(4)), 38.5 (C(4.1')), 33.9 (C(4.1)), 25.3 (C(6)), 23.4 (C(5)), 16.0 (C(4.2)).

Isomère minoritaire secondaire ($1R^*$, $4R^*$, $4.1'S^*$)-4-(2-carboxy-1-méthyl-éthyl)-cyclohex-2-ène-carboxylate de méthyle (rac.)-**205c**:

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 179.5 (C(4.1'')), 171.4 (C(1.1)), 131.6 (C(3)), 126.1 (C(2)), 51.8 (C(1.2)), 42.0 (C(1)), 40.9 (C(4)), 38.0 (C(4.1')), 33.8 (C(4.1)), 25.5 (C(6)), 24.4 (C(5)), 16.7 (C(4.2)).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225.5$

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 249.10972, trouvée = 249.10982



13.6.5 Synthèse du 4-(2-carboxy-1-méthyl-éthyl)-cyclohex-1-ène carboxylate de méthyle (206)

On dissout **205** (400 mg, 1.77 mmol) dans CH_2Cl_2 (6 ml) et on ajoute du DBU (2.5 ml, 16.4 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24h. La réaction est versée sur CH_2Cl_2 (10 ml), lavée avec une solution aqueuse 10% en HCl (3x10 ml) et séchée sur Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé et le produit brut purifié par chromatographie flash par élution de système de solvants $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 6: 4.

Rendement: 351 mg (87 %). Huile incolore qui fige à 4°C .

Analyse de la sélectivité: 78: 22 déterminé par ^1H -RMN and ^{13}C -RMN.

IR (film, KBr): 3200m, 2928s, 2256vw, 1712vs, 1651s, 1437s, 1384s, 1256vs, 1214s, 1161s, 1084s, 1047m, 1034m, 995m, 923m, 805m, 732m, 715m, 495w.

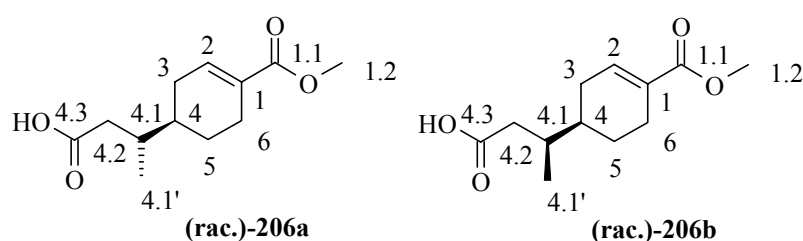
Isomère majoritaire ($4R^*$, $4.1'R^*$)-4-(2-carboxy-1-méthyl-éthyl)-cyclohex-1-ène carboxylate de méthyle (rac.)-**206a**:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.97 (dt, ³J(2,3)=5.2, ⁴J(2, 4)≈⁴J(2, H-C(6))=2.5, 1H, H-C(2)), 3.74 (s, 3H, H-C(1.2)), 2.53-2.45 (m, 1H, Hb-C(6)), 2.48 (dd, ²J(Ha-C(4.2), Hb-C(4.2))=15.1, ³J(Ha-C(4.2), 4.1)=5.2, 1H, Ha-C(4.2)), 2.30-2.12 (m, 2H, Ha-C(3), Ha-C(6)), 2.21 (dd, ²J(Hb-C(4.2), Ha-C(4.2))=15.1, ³J(Hb-C(4.2), 4.1)=8.9, 1H, Hb-C(4.2)), 2.06-1.91 (m, 2H, Hb-C(3), H-C(4.1)), 1.85 (ddq, ²J(Ha-C(5), Hb-C(5))=12.8, ³J(Ha-C(5), H-C(6))=5.5, ⁴J=2.3, 1H, Ha-C(5)), 1.56-1.48 (m, 1H, H-C(4)), 1.23 (dq, ²J(Hb-C(5), Ha-C(5))=12.6, ³J(Hb-C(5), Ha-C(6))≈³J(Hb-C(5),Hb-C(6))≈³J(Hb-C(5),4)≈ 5.2, 1H, Hb-C(5)), 1.0 (d, ³J(4.1', 4.1)=6.8, 3H, H-C(4.1')).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 179.8 (C(4.3)), 168.3 (C(1.1)), 139.5 (C(2)), 130.6 (C(1)), 52.0 (C(1.2)), 39.2 (C(4.2)), 37.9 (C(4)), 34.4 (C(4.1)), 30.1 (C(3)), 25.1 (C(6)), 25.0 (C(5)), 16.8 (C(4.1')).

ESI-MS: [M-H]⁻ = 225.8

HR-MS: [M+Na]⁺ : calculée = 249.1097, trouvée = 249.1096



13.6.6 Synthèse du (4R*, 4.1'R*)-4-(1,5-diméthyl-3-oxo-hexyl)-cyclohex-1-ène-carboxylate de méthyle, (rac.)-Juvabione ((rac.)-50)

A une solution d'acides **206** (160 mg, 0.7 mmol) dans 3 ml de benzène anhydre on ajoute deux gouttes de DMF sec et au goutte à goutte du chlorure d'oxalyle (280 mg, 2.20 mmol). Après addition complète, la réaction est laissée sous agitation pendant 4h. L'excès de chlorure d'oxalyle et le solvant sont évaporés à la trompe à eau (piège N₂liq.). Le chlorure d'acide brut est dissout dans 5 ml de THF sec. A cette solution on ajoute du *tris*(acétylacétonate) de fer(III) (8 mg, 0.02 mmol, 3% mol). La solution rouge est refroidie sous argon à 0°C et on ajoute au goutte à goutte une solution de bromure d'isobutyle magnésium (0.35 ml, solution 2M dans le THF, 0.7 mmol). Après addition complète, le mélange réactionnel est laissé 15 minutes supplémentaires à 0°C puis 15 minutes à température ambiante.

La réaction est versée sur une solution aqueuse 10% en HCl, extraite avec de l'éther (3x30ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en NaHCO₃, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/AcOEt 95: 5.

Rendement: 141 mg (75 %). Huile jaunâtre.

Analyse de la sélectivité:

80 ((rac.)-50): **20** ((rac.)-51), déterminée par $^1\text{H-RMN}$ et $^{13}\text{C-RMN}$.

GC (GC1, P2, $T_{\text{inject.}}=140^\circ\text{C}$): **88** (18.06) ((rac.)-50): **12** (18.03) ((rac.)-51)

R_f (hexane/AcOEt 9:1): 0.3

IR (film, KBr): 2956s, 2873m, 1713s, 1652m, 1436m, 1411m, 1383m, 1368m, 1332w, 1312m, 1255s, 1213m, 1190m, 1171m, 1084s, 1035m, 946w, 924w, 804w, 745w, 714w, 504w.

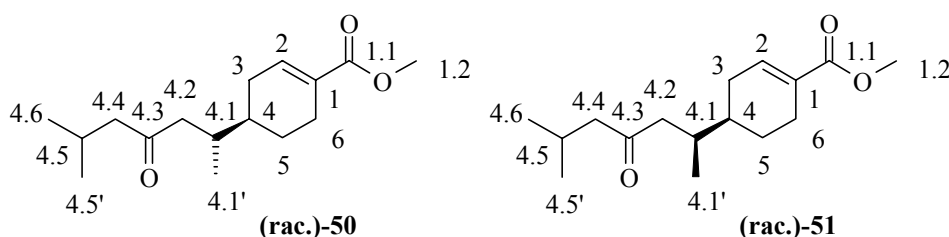
Isomère majoritaire (4*R**, 4.1'*R**)-4-(1,5-diméthyl-3-oxo-hexyl)-cyclohex-1-ène-carboxylate de méthyle ((rac.)-**Juvabione**, (rac.)-50):

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.97 (dd, $^3\text{J}(2,3)=5.1$, $^4\text{J}=2.4$, 1H, H-C(2)), 3.74 (s, 3H, H-C(1.2)), 2.51 (bd, $^2\text{J}(6b, 6a)=17.2$, 1H, Hb-C(6)), 2.46 (dd, $^2\text{J}(4.2a, 4.2b)=16.1$, $^3\text{J}(4.2a, 4.1)=4.7$, 1H, Ha-C(4.2)), 2.31 (d, $^3\text{J}(4.4, 4.5)=6.9$, 2H, H-C(4.4)), 2.26 (dd, $^2\text{J}(4.2b, 4.2a)=16.1$, $^3\text{J}(4.2b, 4.1)=8.8$, 1H, Hb-C(4.2)), 2.29-1.91 (m, 5H, Ha, Hb-C(3), H-C(6), H-C(4.1), H-C(4.5)), 1.81 (ddd(d), $^2\text{J}(5a, 5b)=12.7$, $^3\text{J}(5a, 4)=5.2$, $^3\text{J}(5a, 6)=2.2$, 1H, Ha-C(5)), 1.23 (qd, $^2\text{J}(5b, 5a)=12.3$, $^3\text{J}(5b, 4) \approx ^3\text{J}(5b, 6)=5.1$, 1H, Hb-C(5)), 0.94 (d, $^3\text{J}(4.5', 4.5)=6.5$, 3H, H-C(4.5')), 0.93 (d, $^3\text{J}(4.6, 4.5)=6.5$, 3H, H-C(4.6)), 0.90 (d, $^3\text{J}(4.1', 4.1)=6.8$, 3H, H-C(4.1'))

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 210.5 (C(4.3)), 167.8 (C(1.1)), 139.3 (C(2)), 130.1 (C(1)), 52.4 (C(4.4)), 51.5 (C(1.2)), 47.7 (C(4.2)), 37.7 (C(4)), 32.6 (C(4.5)), 29.7 (C(3)), 24.8 (C(6)), 24.6 (C(5)), 24.5 (C(4.1)), 22.6 (C(4.5')), 22.5 (C(4.6)), 16.4 (C(4.1')).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 289.2$

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 289.1774, trouvée = 289.1772



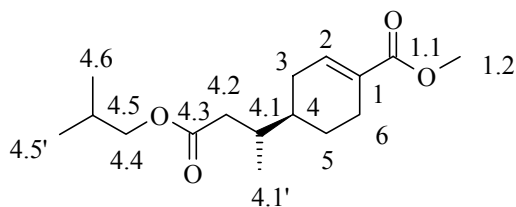
Produit secondaire: (4*R**, 4.1'*R**)-4-(2-isobutoxycarbonyl-1-méthyl-éthyl)-cyclohex-1-ène carboxylate de méthyle

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.95 (dd, $^3\text{J}(2,3)=4.6$, $^4\text{J}=2.3$, 1H, H-C(2)), 3.85 (d, $^3\text{J}(4.4, 4.59)=6.6$, H₂-C(4.4)), 3.72 (s, 3H, H-C(1.2)), 2.48 (bd, $^2\text{J}(6b, 6a)=17.7$, 1H, Hb-C(6)), 2.41 (dd, $^2\text{J}(4.2a, 4.2b)=14.7$, $^3\text{J}(4.2a, 4.1)=5.4$, 1H, Ha-C(4.2)), 2.28-2.08 (m, 2H, Hb-C(3), Ha-C(6)), 2.16 (dd, $^2\text{J}(4.2b, 4.2a)=14.7$, $^3\text{J}(4.2b, 4.1)=8.8$, 1H, Hb-C(4.2)), 2.04-1.75 (m, 3H, Ha-C(3), H-C(4.5), Ha-C(5)), 1.92 (setp., $^3\text{J}(4.1, 4.2)=^3\text{J}(4.1, 4.1')=^3\text{J}(4.1, 4)=6.7$), 1.23 (qd, $^2\text{J}(5b, 5a)=12.2$, $^3\text{J}(5b, 4) \approx$

$^3J(5b, 6)=5.1$, 1H, Hb-C(5)), 0.92 (d, $^3J(4.5', 4.5)=^3J(4.6, 4.5)=6.5$, 2x3H, H₃-C(4.5') et H₃-C(4.6)), 0.90 (d, $^3J(4.1', 4.1)=6.7$, 3H, H-C(4.1'))

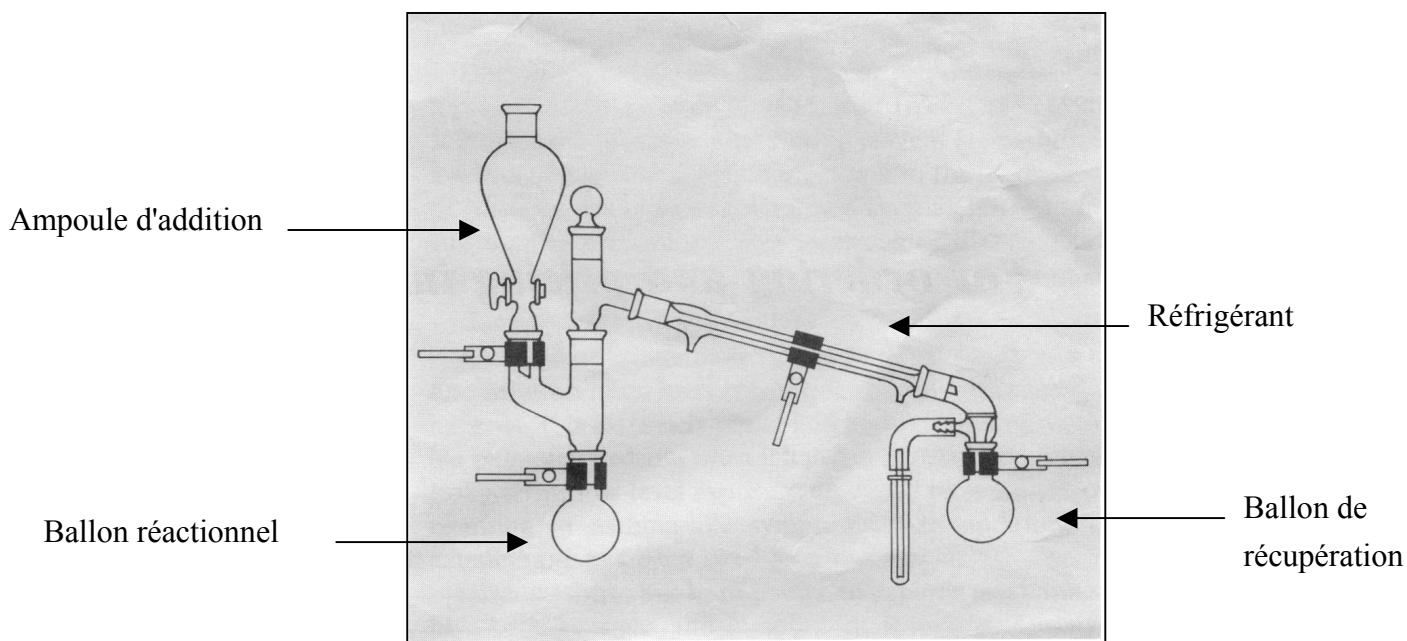
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃): 167.74 (C(4.3)), 139.14 (C(1.1)), 130.10 (C(1)), 70.43 (C(4.4)), 51.45 (C(1.2)), 39.06 (C(4.2)), 37.49 (C(4)), 34.12 (C(4.5)), 29.65 (C(3)), 27.64 (C(4.1)), 24.72 (C(6)), 24.57 (C(5)), 19.05 (C(4.5') et C(4.6)), 16.37 (C(4.1')).

ESI-MS: [M+H]⁺ = 282.9

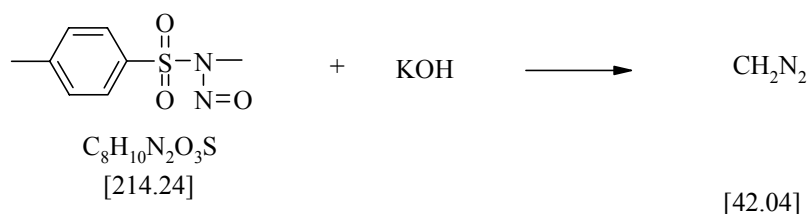


13.7 Synthèse du diazométhane

13.7.1 Schéma de montage



13.7.2 Protocole opératoire

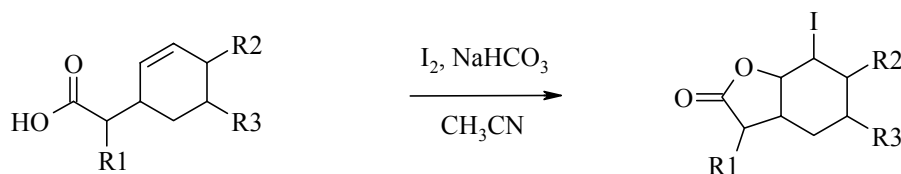


On utilise la verrerie spéciale (kit Aldrich DIAZALD[®]) pour cette synthèse. On mélange dans le ballon réactionnel le KOH 87 % (2.5 g, 39 mmol), 4 ml d'eau, le 14 ml du solvant 2-(2-éthoxyéthoxy)éthanol et 8 ml d'éther sec. (dist. Sur LiAlH₄). Le montage est mis sous azote et on refroidit le ballon de récupération à -30°C (il faut utiliser un cryostat afin d'éviter les retours de pressions) puis le ballon réactionnel est chauffé à 65°C et l'azote enlevé. On ajoute le N-méthyl-N-nitroso-*para*-toluènesulfonamide (5 g, 23 mmol) dissout (difficilement soluble!) dans 50 ml d'éther au goutte à goutte. Lorsque la solution est entièrement ajoutée, on rince avec 15 ml d'éther. La solution jaune de diazométhane est condensée dans le ballon de récupération à -30°C.

La solution jaune de diazométhane est titrée par traitement de 1 mmol d'acide acétique dans 2 ml d'éther jusqu'à ce que la couleur jaune persiste. Toute la verrerie contenant de diazométhane indésirable sont traitées avec de l'acide acétique.

La solution de diazométhane pourra être conservée à -20°C durant 1-2 mois.

13.8 Idolactonisation des acides issus de la réaction tandem: détermination des configurations relatives



Substances	R1	R2	R3	Formule brute	M [g/mol]
136	CH ₃	COOEt	COOEt	C ₁₅ H ₂₁ IO ₆	424.24
207	CH ₃	COOMe	H	C ₁₁ H ₁₅ IO ₄	338.19
252	CH ₃	COX*	H	C ₂₀ H ₂₈ INO ₅ S	521.42
260	H	COO ^t Bu	H	C ₁₃ H ₁₉ IO ₄	366.20
268	CH ₃	COO ^t Bu	H	C ₁₄ H ₂₁ IO ₄	380.23

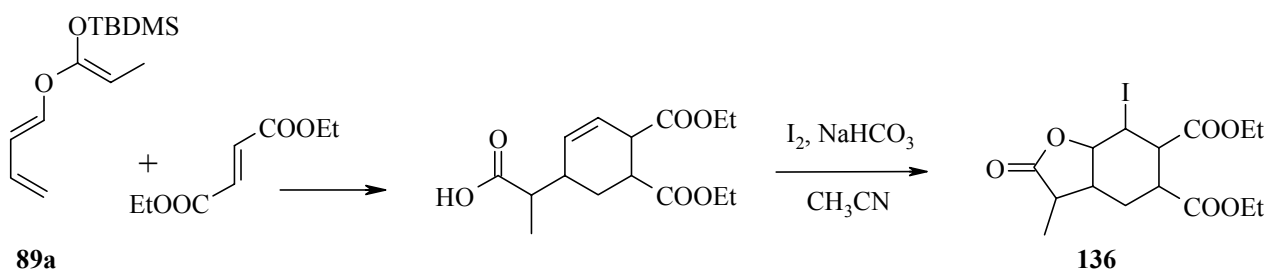
*X=(-)-camphorsultam 231

Procédure générale PG5:

A une solution du mélange d'isomères d'acides (0.75 mmol) dans l'acétonitrile (3.6 ml), on ajoute NaHCO₃ (2.61g, 31 mmol). La suspension est refroidie à 0°C et du diiode (795 mg, 3.1 mmol) est ajouté en une seule portion. Le mélange réactionnel est laissé 3h sous agitation à 0°C. La suspension est diluée avec de l'éther (20 ml), la phase organique lavée avec Na₂S₂O₃ jusqu'à complète décoloration puis avec une solution saturée en NaCl. La phase étherée est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée.

Le produit brut est purifié par chromatographie flash, par élution du système de solvant hexane / acétate d'éthyle 8: 2. Les trois isomères sont purifiés et séparés.

13.8.1 Synthèse du 7-Iodo-3-méthyl-2-oxo-octahydro-benzofuran-5,6-dicarboxylate de diéthyle (136)



On mélange le diéthyle fumarate (2.1 g, 12.3 mmol, 3 éq.), le silyl cétène acétal **89b** (1 g, 4.1 mmol) et quelques cristaux d'hydroquinone. Le mélange réactionnel est chauffé à 125°C pendant la

nuit. Après refroidissement, on dissout le mélange avec 10 ml de DME et on ajoute une solution de H_2SiF_6 (0.4 ml solution 25% dans l'eau, 0.8 mmol) et on agite 1h à température ambiante. Le solvant est évaporé, l'huile restante est dissoute avec 10 ml d'éther et on extrait la phase étherée avec NaHCO_3 (3x40 ml), les phases aqueuses sont rassemblées, acidifiées à $\text{pH}=2$ avec HCl conc. et extraites avec de l'éther (3x50 ml). Les phases organiques issues de cette dernière extraction sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. On récupère 769 mg (61%) d'un mélange d'isomères d'acides sous forme d'une huile légèrement jaune.

La iodolactonisation de ce mélange d'acides est faite selon la PG5. A une solution du mélange d'isomères d'acides (769 mg, 2.58 mmol) dans l'acetonitrile (10 ml) on ajoute NaHCO_3 (6.68 g, 79.3 mmol). Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/AcOEt 7: 3. Seul l'isomère majoritaire est isolé séparément du mélange d'isomères.

Rendement: 824 mg (75%). Mélanges d'isomères.

Analyse de la sélectivité:

Le pourcentage relatif de diastéréoisomères est déterminé par GC (GC2, P2, $T_{\text{inject.}}=150^\circ\text{C}$), **10.5** (13.67), **5.5** (14.12), **23** (14.24), **61** (14.51).

IR (pastille, KBr): (3538vw, 3431vw), 2980s, 2935m, 2874m, 1782vs, 1726vs, 1466m, 1400s, 1381s, 1354m, 1340m, 1311s, 1280s, 1246s, 1205s, 1182s, 1183s, 1120s, 1095m, 1047m, 1035s, 999s, 959m, 931w, 858m, 845w, 832vw, 801vw, 759w, 743vw, 689m, 647m, 605vw, 547m, 494vw, 490vw, 459w, 429vw.

Isomère majoritaire (3S, 4aS*, 5R*, 6R*, 7R*, 7aR*)-7-Iodo-3-méthyl-2-oxo-octahydro-benzofuran-5,6-dicarboxylate de diéthyle (rac.)-136a:*

451 mg (41 %). Cristaux blancs. **Pf**=146-147°C

Analyse de la pureté diastéréoisomérique (de): 94%, déterminée par GC (GC2, P2): **0.4** (23.97), **97** (24.47), **2.6** (25.73).

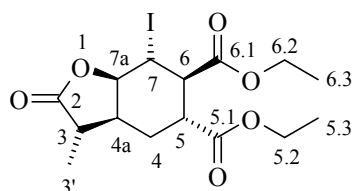
R_f (hexane/AcOEt 6:4): 0.4

¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3): 4.77 (dd, $^3\text{J}(7\text{a}, 7)=10.1$, $^3\text{J}(7\text{a}, 4\text{a})=7.4$, 1H, H-C(7a)), 4.30-4.10 (m, 4H, $\text{H}_2\text{-C}(6.2)$ et $\text{H}_2\text{-C}(5.2)$), 3.98 (dd, $^3\text{J}(7, 6)=12.3$, $^3\text{J}(7, 7\text{a})=10.1$, 1H, H-C(7)), 3.03 (dd, $^3\text{J}(6, 7)=12.3$, $^3\text{J}(6, 5)=11.1$, 1H, H-C(6)), 2.86 (ddd, $^3\text{J}(5, 6)=11.1$, $^3\text{J}(5, \text{Hb-C}(4))=13?$, $^3\text{J}(5, \text{Ha-C}(4))=4.0$, 1H, H-C(5)), 2.6 (dq, $^3\text{J}(3, 4\text{a})=13.0$, $^3\text{J}(3, 3')=6.8$, 1H, H-C(3)), 2.39-2.32 (m, 1H, H-C(4a)), 2.23 (ddd, $^2\text{J}(\text{Ha-C}(4), \text{Hb-C}(4))=14.9$, $^3\text{J}(\text{Ha-C}(4), 5)=4.0$, $^3\text{J}(\text{Ha-C}(4), 4\text{a})=2.0$, 1H, Ha-C(4)), 2.06 (ddd, $^2\text{J}(\text{Hb-C}(4), \text{Ha-C}(4))=14.9$, $^3\text{J}(\text{Hb-C}(4), 5)=13.0$, $^3\text{J}(\text{Hb-C}(4), 4\text{a})=5.8$, 1H, Hb-C(4)), 1.32 (t, $^3\text{J}(6.3 \text{ ou } 5.3, 6.2 \text{ ou } 5.2)=6.8$, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(6.3)$ ou $\text{H}_3\text{-C}(5.3)$), 1.28 (d, $^3\text{J}(3', 3)=6.8$, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(3')$), 1.26 (t, $^3\text{J}(6.3 \text{ ou } 5.3, 6.2 \text{ ou } 5.2)=7.1$, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(6.3)$ ou $\text{H}_3\text{-C}(5.3)$).

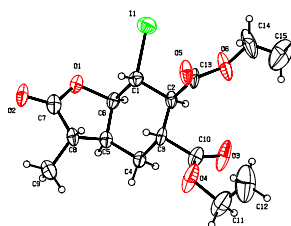
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 176.8 (C(2)), 171.0 et 170.9 (C(6.1)) et (C(5.1)), 82.5 (C(7a)), 61.7 et 61.6 (C(6.2)) et C(5.2)), 52.6 (C(6)), 42.6 (C(4a)), 42.1 (C(5)), 35.2 (C(3)), 26.1 (C(4)), 26.1 (C(7)), 14.1 et 14.0 (C(6.3)) et (C(5.3)), 13.1 (C(3')).

EI-MS (70 eV): 424 (4, M^+), 149 (11), 88 (15), 86 (66), 85 (39), 84 (100), 83 (47), 79 (12), 52 (32), 50 (79), 48 (13).

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 447.0275, trouvée = 447.0270



(rac.)-136a



RX de (rac.)-136a

13.8.2 Synthèse du 7-Iodo-3-méthyl-2-oxo-octahydro-benzofuran-6-carboxylate de méthyle (207)

La synthèse de **207** est faite selon la PG5. A une solution du mélange d'isomères d'acides **203** (1.13 g, 5.37 mmol) dans l'acétonitrile (25 ml). On ajoute NaHCO_3 (18.5 g, 220 mmol) et du diiode (5.63 mg, 22 mmol).

Le produit brut est purifié par chromatographie flash, par élution du système de solvants hexane / acétate d'éthyle 82: 18. Les trois isomères principaux ont pu être isolés séparément.

Rendement: 1.81 g (99%). Pâte jaune qui fige. Mélange d'isomères.

Analyse de la sélectivité: Le pourcentage relatif de diastéréoisomères est approximativement de 51: 32: 17, déterminé par rapport massique.

IR (pastille, KBr): 2986m, 2934s, 2874m, 2046w, 1777vs, 1741vs, 1450s, 1383s, 1336m, 1294s, 1259s, 1243s, 1201s, 1174vs, 1156vs, 1112s, 1072s, 1029s, 1001vs, 968s, 918s, 998m, 967m, 835w, 812m, 761vw, 731m, 696m, 642m, 597m, 547m, 507vw, 484vw.

Isomère majoritaire (3S, 4aS*, 6R*, 7R*, 7aR*)-7-Iodo-3-méthyl-2-oxo-octahydro-benzofuran-6-carboxylate de méthyle (rac.)-207a:*

648 mg (37%). Cristaux blancs. **Pf**=148°C

Analyse de la pureté diastéréoisomérique (de): >95%, déterminée par analyse ^1H -RMN et ^{13}C -RMN.

R_f (hexane/AcOEt, 7: 3): 0.15

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4.76 (dd, $^3\text{J}(7a,7)=9.8$, $^3\text{J}(7a, 4a)=7.3$, 1H, H-C(7a)), 4.04 (dd, $^3\text{J}(7, 7a)=9.8$, $^3\text{J}(7, 6)=12.1$, 1H, H-C(7)), 3.78 (s, 3H, H-C(6.2)), 2.87 (td, $^3\text{J}(6, 7)=12.0$, $^3\text{J}(6, 5b)=3.1$,

1H, H-C(6)), 2.59 (dq, $^3J(3,3')=6.8$, $^3J(3, 4a)=13.1$, 1H, H-C(3)), 2.28 (dtd, $^3J(4a,3')=13.1$, $^3J(4a, 7a)\approx 6.6$, $^3J(4a, 4_{ax})\approx 1.8$, 1H, H-C(4a)), 2.06-2.00 (m, 1H, H_{eq}-C(4)), 1.92-1.82 (m, 2H, H_{ax}-C(4), H_{ax}-C(5)), 1.64 (qd, $^2J(5_{eq},5_{ax})=11.6$, $^3J(5_{eq}, 4_{ax})=3.9$, 1H, H_{eq}-C(5)), 1.25 (d, $^3J(3', 3)=6.9$, 3H, H-C(3')).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃): 177.5 (C(2)), 172.5 (C(6.1)), 82.2 (C(7a)), 52.4 (C(6.2)), 51.3 (C(6)), 43.2 (C(4a)), 35.0 (C(3)), 27.6 (C(7)), 25.5 (C(5)), 23.0 (C(4)), 13.0 (C(3')).

Isomère minoritaire principal (3S, 4aS*, 6S*, 7R*, 7aR*)-7-Iodo-3-méthyl-2-oxo-octahydro-benzofuran-6-carboxylate de méthyle (rac.)-207b:*

395 mg (23%). Huile jaune.

Analyse de la pureté diastéréoisomérique (de): 86%, déterminée par analyse $^1\text{H-RMN}$ et $^{13}\text{C-RMN}$.

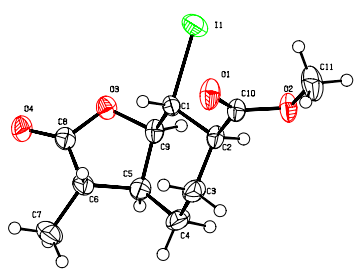
R_f (hexane/AcOEt, 7: 3): 0.20

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃): 5.02 (t, $^3J(7a,7)\approx^3J(7a, 4a)=4.5$, 1H, H-C(7a)), 4.79 (t, $^3J(7, 7a)\approx^3J(7, 6)\approx 3.8$, 1H, H-C(7)), 3.75 (s, 3H, H-C(6.2)), 2.64 (td, $^3J(6, 5a)=9.5$, $^3J(6, 7)=3.5$, 1H, H-C(6)), 2.52-2.36 (m, 2H, H-C(3)), H-C(4a)), 1.98-1.70 (m, 3H, H₂-C(4), H_a-C(5)), 1.38-1.27 (m, 1H, H_b-C(5)), 1.28 (d, $^3J(3', 3)=7.3$, 3H, H-C(3')).

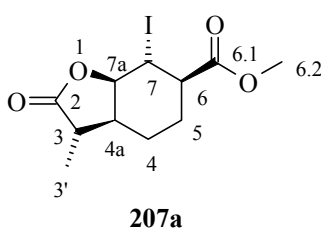
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃): 178.6 (C(2)), 171.7 (C(6.1)), 81.0 (C(7a)), 52.2 (C(6.2)), 43.9 (C(6)), 42.6 (C(4a)), 38.8 (C(3)), 27.9 (C(7)), 25.2 (C(5)), 22.9 (C(4)), 13.7 (C(3')).

ESI-MS: [M+H]⁺ = 339.1

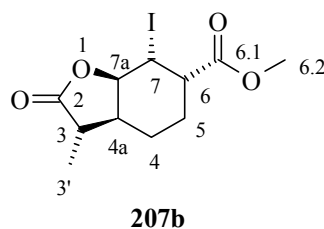
HR-MS: [M+Na]⁺ : calculée = 360.99072, trouvée = 360.99038



RX (rac.)-207a



207a



207b

13.8.3 Synthèse du 6-(10,10-diméthyl-3,3-dioxo-3 λ^6 -thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{1,5}]décane-4 carbonyl)-7-iodo-3-méthyl-hexahydro-benzofuran-2-one (252)

A un mélange d'acrylate de (-)-camphorsultam **237** (1 g, 3.75 mmol) et de toluène sec (3 ml) sont ajoutés sous argon et dans un tube scellé, le cétène acetale **89a** (750 mg, 3.12 mmol), quelques cristaux d'hydroquinone et de galvinoxyl. Le mélange est chauffé à 130°C pendant 48h. Le bain d'huile est retiré et le mélange réactionnel refroidi à température ambiante. Le toluène est évaporé à la trompe à eau et condensé dans un piège d'azote liquide. 15 ml de DME et 1,5 ml d'une solution de H₂SiF₆ (solution 25% dans H₂O, 2.25 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1h. Le DME est évaporé, le produit brut est dissout dans 2 ml THF, versé sur de l'éther (100ml), extrait avec une solution saturée en NaHCO₃ (3x40 ml). Les phases aqueuses rassemblées, prudemment acidifiées à 0°C au pH \approx 2 avec HCl concentré et extraites avec de l'éther (3x100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrée et évaporées.

On récupère 912 mg (62%) d'une pâte jaune dont les analyses ¹H-RMN et MS confirment qu'il s'agit d'un mélange d'isomère d'acide issu de la réaction tandem. Le mélange d'isomères n'est pas purifié d'avantage, il est dissout dans 10 ml d'acétonitrile. A ce mélange de 2.3 mmol d'acides, on ajoute à 0°C, NaHCO₃ (8.13g, 96.7 mmol) et du diiode (2.4 g, 9.4 mmol). On laisse la nuit à 0°C, la suspension est diluée avec de l'éther (50 ml), la phase organique lavée avec Na₂S₂O₃ jusqu'à complète décoloration puis avec une solution saturée en NaCl. La phase éthérée est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. On obtient 1.03 g d'une pâte jaune de mélange d'isomères de iodolactones.

Le produit brut est purifié par chromatographie flash, par élution du système de solvant hexane / CH₂Cl₂ / Et₂O 4: 5: 1. Seul un seul isomère à pu être isolé séparément du mélange d'isomères.

Rendement: 1.03 g (86%). Pâte jaune qui fige. Mélange d'isomères.

IR (pastille, KBr): 2994m, 2948m, 2361w, 1776vs, 1682s, 1558w, 1541w, 1507w, 1457m, 1401m, 1378m, 1362m, 1335s, 1320s, 1272m, 1260w, 1238m, 1215m, 1194m, 1166m, 1151m, 1136s, 1120m, 1061m, 1038m, 1020m, 993m, 944w, 911w, 885w, 851w, 803w, 779w, 725vw, 701w, 651w, 638w, 618w, 685vw, 548m, 533m, 506w, 440w, 420w

*Isomère cristallin isolé (3S, 4aS, 6S, 6.2R, 6.7S, 7R, 7aR)-6-(10,10-diméthyl-3,3-dioxo-3 λ^6 -thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{1,5}]décane-4 carbonyl)-7-iodo-3-méthyl-hexahydro-benzofuran-2-one **252a**:*

291 mg (18 %) cristaux jaunes. **Pf** >230°C (décomposition).

Analyse de la pureté diastéréoisomérique (de): \approx 70-80%, déterminée par analyse ¹³C-RMN.

R_f (hexane /CH₂Cl₂/Et₂O 4:5:1): 0.26

[α]²⁵_D (c=1.0 dans CH₂Cl₂)= -47.7

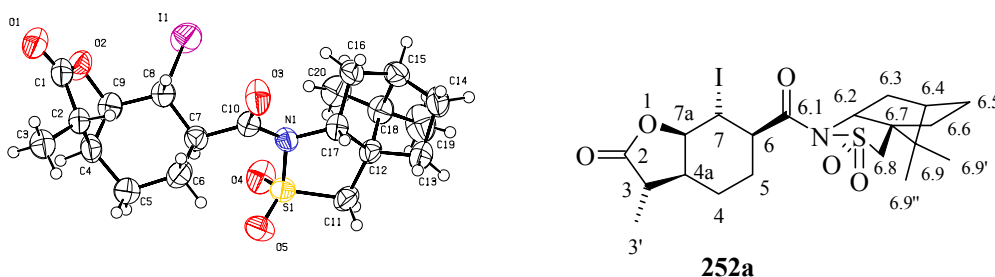
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 4.82 (dd, ³J(7a,7)=10.0, ³J(7a,4a)=7.9, 1H, H-C(7a)), 4.12 (dd, ³J(7,7a)=10.0, ³J(7,6)=11.7, 1H, H-C(7)), 3.92 (dd, ³J(6.2,H_{ax}-6.3)=7.9, ³J(6.2,H_{eq}-6.3)=4.9, 1H, H-

C(6.2)), 3.58 et 3.49 (2xd, système AB, $^2J(\text{AB})=13.7$, 1H chacun, H₂-C(6.8)), 3.48 (td, $^3J(6,7)=11.7$, $^3J(3,5_{\text{eq}})=3.1$, 1H, H-C(6)), 2.61 (dq, $^3J(3,3')=6.8$, $^3J(3,4a)=13.5$, H-C(3)), 2.49-2.22 (m, 2H, H-C(4a)) et H-C(6.3)), 2.19-1.86 (m, 7H, H-C(6.6), H-C(6.5), H-C(6.4), H-C(5), H₂-C(4) et H-C(6.3)), 1.61-1.32 (m, 3H, H-C(5), H-C(6.6) et H-C(6.5)), 1.30, s, 3H, H₃-C(6.9'') ou H₃-C(6.9')), 1.25 (d, $^3J(3',3)=6.8$, 3H, H₃-C(3')), 1.00 (s, 3H, H₃-C(6.9'') ou H₃-C(6.9')).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl₃): 178.0 (C(2)), 171.9 (C(6.1)), 83.7 (C(7a)), 66.0 (C(6.2)), 53.6 (C(6.8)), 50.5 (C(6)), 49.0 et 48.3 (C(6.9) et C(6.7)), 45.0 (C(6.4)), 43.8 (C(4a)), 38.4 (C(6.3)), 35.2 (C(3)), 33.4 et 26.8 (C(6.5) et C(6.6)), 29.1 (C(7)), 25.6 (C(5)), 23.2 (C(4)), 21.6 et 20.4 (C(6.9') et C(6.9'')), 13.5 (C(3')).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 544.1$

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 544.0625, trouvé = 544.0628



RX de **252a**

13.8.4 Synthèse du 7-Iodo-2-oxo-octahydro-benzofuran-6-carboxylate de *tert*-butyle (**260**)

La synthèse de **260** est faite selon la PG5. A une solution du mélange d'isomères d'acides **259** (1.3 g, 5.4 mmol) dans l'acétonitrile (25 ml), on ajoute NaHCO₃ (18.5 g, 220 mmol) et du diiode (5.63 g, 22.1 mmol).

Le produit brut est purifié par chromatographie flash, par élution du système de solvants hexane/acétate d'éthyle 8: 2. Seul l'isomère majoritaire a pu être isolé séparément.

Rendement: (847 + 982) mg (92%). Mélanges d'isomères.

Isomère majoritaire (4aS, 6S*, 7R*, 7aR*)-7-Iodo-2-oxo-octahydro-benzofuran-6-carboxylate de tert-butyle (rac.)-260a:*

982 mg (50%). Cristaux blancs. **Pf**=118-120°C

R_f (hexane/AcOEt 8: 2): 0.25

IR (film, KBr): 3010m, 2999m, 2977s, 2949s, 2874m, 2286vw, 1776vs, 1726vs, 1476m, 1457m, 1452m, 1422s, 1387s, 1375s, 1365s, 1346s, 1338s, 1307s, 1298s, 1262s, 1254s, 1240s, 1181vs,

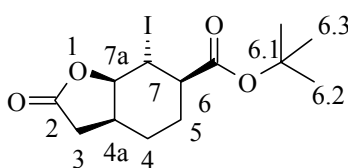
1146vs, 1112s, 1102m, 1083m, 1057w, 1025s, 1011s, 977s, 948s, 905s, 864m, 845s, 835m, 775m, 740s, 718w, 689s, 605m, 569w, 542w, 522w, 598w, 471w, 444w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 4.78 (dd, ³J(7a,7)=7.9, ³J(7a,4a)=6.5, 1H, H-C(7a)), 4.32 (dd, ³J(7,7a)=7.9, ³J(7,6)=9.6, 1H, H-C(7)), 2.78-2.69 (m, 1H, H-C(4a)), 2.72 (td, ³J(6,7)=9.5, ³J(6,5b)=3.1, 1H, H-C(6)), 2.50 et 2.44 (2xddd, système AB, 1H chacun, ²J(AB)=, ³J(Ha-C(3), 4)=9.2, ³J(Hb-C(4), 4)=8.5, H₂-C(3)), 1.92-1.76 (m, 4H, H₂-C(4), H₂-C(5)), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃)

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 175.1 (C(2)), 170.3 (C(6.1)), 84.4 (C(7a)), 82.1 (C(CH₃)₃), 50.1 (C(6)), 34.6 (C(4a)), 32.5 (C(3)), 27.9 (C(CH₃)₃), 27.1 (C(7)), 23.9 (C(5)), 23.6 (C(4)).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 389.1

HR-MS: [M+Na]⁺ : calculée = 389.0220, trouvée = 389.0226



(rac.)-260a

13.8.5 Synthèse du 7-Iodo-3-méthyl-2-oxo-octahydro-benzofuran-6-carboxylate de *tert*-butyle (268)

La synthèse de **268** est faite selon la PG5. A une solution du mélange d'isomères d'acides **267** (1.36 g, 5.35 mmol) dans l'acetonitrile (25 ml), on ajoute NaHCO₃ (18.5 g, 220 mmol) et du diiode (5.63 g, 22.1 mmol).

Le produit brut est purifié par chromatographie flash, par élution du système de solvants hexane/acétate d'éthyle 82:18. Seul l'isomère majoritaire a pu être isolé séparément.

Rendement: 1.82 mg (89%). Pâte jaune qui fige. Mélange d'isomères.

Analyse de la sélectivité:

Le pourcentage relatif d'isomères est approximativement de 65: 22: 6.5: 6.5, déterminé par intégration du signal ¹H-RMN.

IR (pastille, KBr): 3004w, 2976m, 2939m, 2867m, 1772vs, 1718vs, 1476w, 1455m, 1446m, 1381s, 1368s, 1339m, 1328w, 1290m, 1259s, 1247s, 1168s, 1151vs, 1116s, 1069m, 1046m, 1030s, 996s, 952m, 938w, 910m, 847m, 840m, 814w, 776w, 746w, 739m, 699m, 647w, 595w, 557vw, 546w, 473vw, 440vw.

isomère majoritaire: (3*S**, 4*aS**, 6*S**, 7*R**, 7*aR**)-7-Iodo-3-méthyl-2-oxo-octahydro-benzofuran-6-carboxylate de *tert*-butyle (rac.)-**268**:

849 mg (41 %). Cristaux blanc. **Pf**=174-176°C

Analyse de la pureté diastéréoisomérique (de): >95%, déterminée par analyse ^1H -RMN et ^{13}C -RMN.

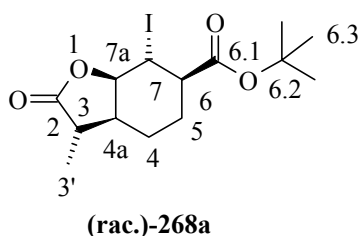
R_f (hexane/AcOEt 8:2): 0.32

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4.75 (dd, $^3\text{J}(7\text{a},7)=9.7$, $^3\text{J}(7\text{a},4\text{a})=7.3$, 1H, H-C(7a)), 3.99 (dd, $^3\text{J}(7,7\text{a})=9.8$, $^3\text{J}(7,6)=12.0$, 1H, H-C(7)), 2.72 (td, $^3\text{J}(6,7)=11.9$, $^3\text{J}(6,5\text{b})=3.1$, 1H, H-C(6)), 2.58 (dq, $^3\text{J}(3,3')=6.8$, $^3\text{J}(3,4\text{a})=12.9$, 1H, H-C(3)), 2.28-2.26 (m, 1H, H-C(4a)), 2.02-1.98 (m, 1H, H_{eq}-C(4)), 1.88-1.84 (m, 2H, H_{ax}-C(4), H_{ax}-C(5)), 1.65-1.57 (m, 1H, H_{eq}-C(5)), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.25 (d, $^3\text{J}(3',3)=6.9$, 3H, H-C(3')).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 178.1 (C(2)), 171.5 (C(6.1)), 83.9 (C(7a)), 82.5 (C(CH₃)₃), 52.5 (C(6)), 43.7 (C(4a)), 35.5 (C(3)), 28.7 (C(7)), 28.4 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(5)), 23.5 (C(4)), 13.5 (C(3')).

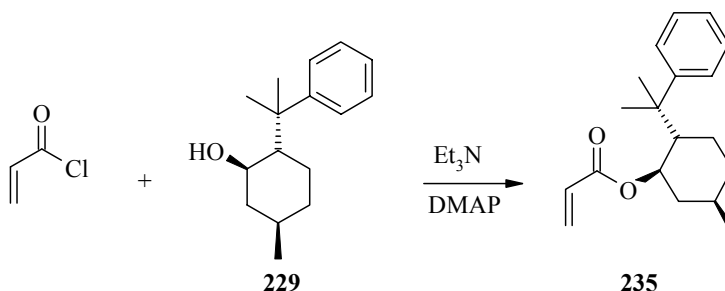
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 403.1$

Analyses élémentaires: calculées C 44.23, H 5.57, trouvées C 44.16, H 5.57



13.9 Synthèses des auxiliaires chiraux

13.9.1 Synthèse de l'acrylate de 5-méthyl-2-(1-méthyl-1-phényl-éthyl)-cyclohexyle (235)



A une solution de (-)-phénylmenthol **229** commercial (1 g, 4.3 mmol) dans 40 ml de CH_2Cl_2 anhydre refroidie à 0°C . On ajoute le DMPA (75 mg, 0.6 mmol) et Et_3N (872 mg, 8.6 mmol). A cette solution le chlorure d'acryloyle (781 mg, 8.6 mmol) est ajouté au goutte à goutte. On laisse le mélange réactionnel à 0°C pendant 30 minutes et la réaction est agitée durant la nuit à température ambiante. La réaction est quenchée avec une solution saturée en NH_4Cl . On verse la réaction sur 60 ml d'éther et la phase organique est lavée avec une solution saturée en NH_4Cl (3x30 ml), NaHCO_3 (3x30 ml) et avec l'eau (2x20 ml), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporé. On obtient 1.5 g d'une huile incolore visqueuse qui est purifiée par chromatographie flash par élution du système de solvants CH_2Cl_2 / AcOEt 93: 7.

Rendement: 1.23 g (100 %). Huile visqueuse jaune.

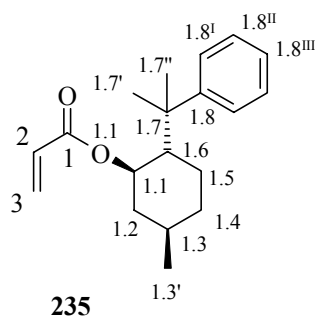
R_f (hexane/ AcOEt 9:1): 0.6

[α]²⁵_D (c=1.0 dans CH_2Cl_2) = -16.6

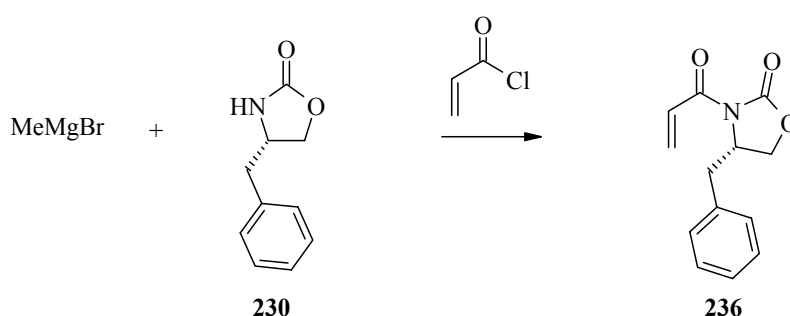
IR (film, KBr): 3088w, 3057w, 3032w, 2954s, 2922s, 2870m, 1940vw, 1720vs, 1634m, 1618m, 1600w, 1581w, 1496m, 1457m, 1444m, 1405s, 1389m, 1371m, 1297s, 1271s, 1251m, 1201vs, 1131m, 1093m, 1048m, 1032m, 985m, 964m, 932w, 908w, 882m, 846m, 809m, 781w, 764m, 737w, 700s, 671vw, 618vw, 563w, 528vw, 493w, 427w

¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.33-7.25 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Ph-C(1.8}^{\text{I}})}$ et $\text{H}_{\text{Ph-C(1.8}^{\text{II}})}$), 7.18-7.11 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Ph-C(1.8}^{\text{III}})}$), 6.04 (dd*, $^3\text{J(3a,2)}=11.7$, 1H, $\text{H}_{\text{a-C(3)}}$), 5.64-5.31 (m, 2H, $\text{H}_{\text{b-C(3)}}$ et H-C(2)), 4.90 (dt, $^3\text{J(1.1, 1.2a)}=10.7$, $^3\text{J(1.1, 1.2b)} \approx ^3\text{J(1.1,1.6)}=4.4$, 1H, H-C(1.1)), 2.11-2.05 (m, 1H, H-C(1.6)), 1.97-1.87 (m, 1H, $\text{H}_{\text{a-C(1.2)}}$), 1.73-1.64 (m, 2H, $\text{H}_{\text{a-C(1.5)}}$ et $\text{H}_{\text{a-C(1.4)}}$), 1.57-1.46 (m, 1H, H-C(1.3)), 1.34 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C(1.7}^{\text{'})}$), 1.25 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C(1.7}^{\text{''})}$), 1.19-1.07 (m, 1H, $\text{H}_{\text{b-C(1.5)}}$), 1.01 (q, $^2\text{J(1.2b,1.2a)} \approx ^3\text{J(1.2b, 1.1)} \approx ^3\text{J(1.2b, 1.3)} \approx 11.8$, 0.95-0.85 (m, 1H, $\text{H}_{\text{b-C(1.4)}}$), 0.90(d, $^3\text{J(1.3',1.3)}=6.5$, 3H, $\text{H}_3\text{C(1.3}^{\text{'})}$).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl_3): 165.81 (C(1)), 151.96 (C(1.8)), 130.33 (C(3)), 129.30 (C(2)), 128.45 et 125.81 (C(1.8^I) et C(1.8^{II})), 125.39 (C(1.8^{III})), 74.94 (C(1.1)), 50.93 (C(1.6)), 42.04 (C(1.2)), 40.12 (C(1.7)), 35.00 (C(1.4)), 31.70 (C(3)), 28.02 et 25.75 (C(1.7') et C(1.7'')), 27.03 (C(1.5)), 22.22 (C(1.3')).

ESI-MS: $[M+K]^+ = 325.0$ 

13.9.2 Synthèse de la 3-acryloyl-4-benzyl-oxazolidin-2-one (236)



A une solution de 4-(*S*)-benzyloxazolidinone **230** commerciale (1 g, 5.7 mmol) dans 40 ml de THF anhydre refroidie à -20°C , on ajoute au goutte à goutte la solution du Grignard CH_3MgBr (1.9 mmol solution 3M dans l'éther, 5.7 mmol) sur 10 minutes. A cette solution on ajoute au goutte à goutte le chlorure d'acryloyle (528 mg, 5.7 mmol). On laisse le mélange réactionnel à -20°C pendant 30 minutes et la réaction est quenchée avec une solution saturée en NH_4Cl . On verse la réaction sur 100 d'éther et la phase organique est lavée avec une solution saturée en NH_4Cl (3x30 ml), de l'eau (2x20 ml), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporé. On obtient 1.2 g d'une huile incolore visqueuse qui est purifiée par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane / éther 1 : 1.

Rendement: 680 g (52 %). Cristaux blancs. **Pf**= $69-71^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{25}$ (c=1.0 dans CHCl_3) = +81

R_f (hexane/éther 1 : 1): 0.29

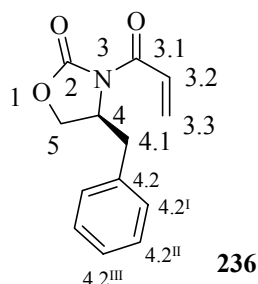
IR (pastille, KBr): 3104w, 3087w, 3066w, 3927w, 2988w, 2962w, 2922w, 2864w, 1952w, 1784vs, 1681vs, 1617s, 1583w, 1517w, 1497m, 1480m, 1454m, 1406s, 1389s, 1345s, 1313s, 1281m, 1245s, 1215vs, 1123s, 1101m, 1080m, 1060m, 1034s, 996s, 988s, 977m, 879w, 837m, 798s, 776w, 760s, 743s, 721m, 702s, 696s, 631m, 572w, 524w493m.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.53 (dd, $^3\text{J}(3.2, \text{Ha-C}(3.3))=17.0$, $^3\text{J}(3.2, \text{Hb-C}(3.3))=10.4$, 1H, H-C(3.2)), 7.38-7.23 (m, 5H, H aromatiques), 6.63 (dd, $^3\text{J}(\text{Ha-C}(3.3), 3.2)=17.0$, $^2\text{J}(\text{Ha-C}(3.3), \text{Hb-C}(3.3))=1.8$, 1H, Ha-C(3.3)), 5.95 (dd, $^3\text{J}(\text{Hb-C}(3.3), 3.2)=10.4$, $^2\text{J}(\text{Hb-C}(3.3), \text{Ha-C}(3.3))=1.8$, 1H, Hb-C(3.3)), 4.76 (ddt, $^3\text{J}(4, \text{Hb-C}(5))=9.5$, $^3\text{J}(4, \text{Ha-C}(4.1))=7.5$, $^3\text{J}(4, \text{Ha-C}(5))=^3\text{J}(4, \text{Hb-C}(4.1))=3.3$, 1H, H-C(4)), 4.28-4.20 (m, 2H, $\text{H}_2\text{-C}(4.1)$), 3.37 (dd, $^2\text{J}(\text{Ha-C}(5), \text{Hb-C}(5))=13.4$,

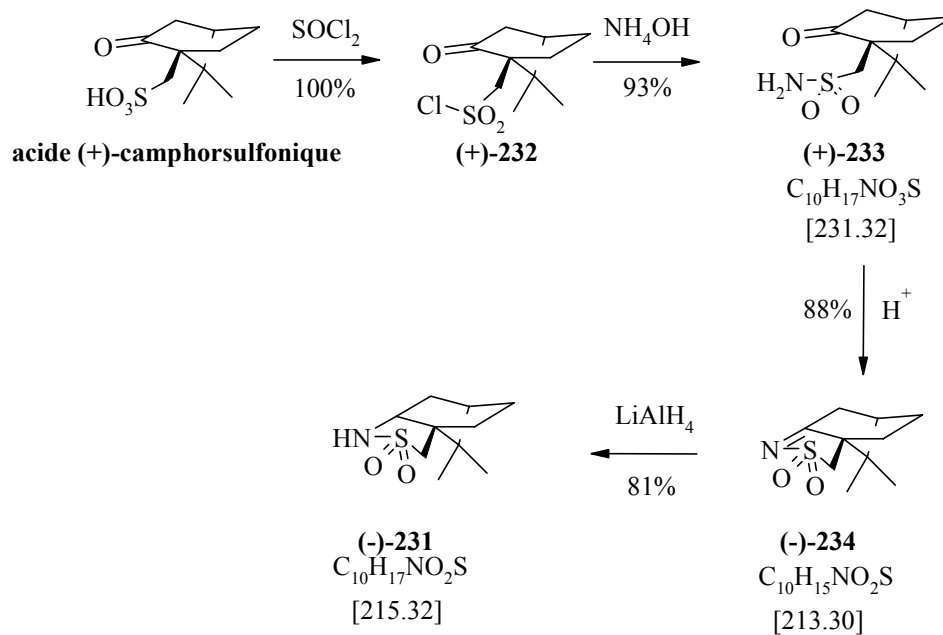
$^3J(\text{Ha-C}(5), 4)=3.3$, 1H, Ha-C(5)), 2.83 (dd, $^2J(\text{Hb-C}(5), \text{Ha-C}(5))=13.4$, $^3J(\text{Hb-C}(5), 4)=9.6$, 1H, Hb-C(5)).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 164.88 (C(3.1)), 153.31 (C(2)), 135.17 (C(4.2)), 131.95 (C(3.3)), 129.42 et 128.96 (C(4.2^I) et C(4.2^{II})), 127.36 (C(4.2^{III})), 116.12 (C(3.2)), 66.25 (C(4.1)), 55.28 (C(4)), 37.76 (C(5))

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 232.1$



13.9.3 Synthèse du 10,10-Diméthyl-3-thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0*1,5*]décane 3,3-dioxyde: (-)-camphorsultam ((-)-231)



La synthèse de l'auxiliaire chiral (-)-231 se fait selon la procédure décrite dans la littérature par *P.J. Carroll et al.* [259] en utilisant l'acide (+)-camphorsulphonique. La seule étape délicate est l'étape finale de réduction en raison de la faible solubilité de l'imine (-)-234 dans le THF.

13.9.3.1 Descriptions analytiques des produits intermédiaires de la synthèse de (-)-231

13.9.3.1.1 Description du chlorure de (7,7-diméthyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-méthanesulfonyle (232) (chlorure de (+)-camphorsulfonyle)

Cristaux jaunes.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 4.33 et 3.75 (2xd, système AB, ²J(AB)=14.7, 1H chacun, H₂-C(2)), 2.50-2.39, 2.18-1.79 et 1.79-1.49 (m, 2H et 4H et 1H, H₂-C(6), H-C(7), H₂-C(9) et H₂-C(8)), 1.16 et 0.95 (2xs, 2x3H, H₃-C(10') et H₃-C(10'')).

Produit disponible dans le commerce.

13.9.3.1.2 Description du (7,7-diméthyl-2-oxo-bicyclo [2.2.1] hept-1-yl)-méthanesulfonamide (233) ((+)-camphorsulfonamide)

Cristaux beiges. Pf= 134°C

IR (pastille, KBr): 3307s, 3230s, 3126m, 2964s, 2684w, 1736vs, 1580m, 1474m, 1456m, 1418m, 1406m, 1396m, 1373m, 1338vs, 1301m, 1284m, 1258w, 1214m, 1154s, 1070m, 1054m, 1031w, 975w, 940w, 899s, 883m, 855w, 785m, 753w, 684m, 571m, 557m, 528m, 494s, 474m, 440m.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.41 (bs, 2H, NH₂), 3.50 et 3.15 (2xd, système AB, ²J(AB)=15.1, 2x1H, N-C(2)), 2.44 (ddd, ²J(Ha-C(6), Hb-C(6))=18.2, ³J(Ha-C(6), 7)=5.2, ³J(Ha-C(6), H-C(8))=2.6, 1H, Ha-C(6)), 2.23-1.95 (m, 5H, Hb-C(6), H-C(7), Ha-C(8), Ha-C(9), Hb-C(8) ou Hb-C(9)), 1.52-1.46 (m, 1H, Hb-C(8) ou Hb-C(9)), 1.08 et 0.95 (2xs, 2x3H, H₃-C(10') et H₃-C(10'')).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 218.12 (C(5)), 59.78 (C(1)), 54.42 (C(2)), 49.53 (C(10)), 53.48 (C(6)), 43.20 (C(7)), 27.46 et 27.22 (C(8) et C(9)), 20.38 et 19.78 (C(10') et C(10'')).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 254.1

13.9.3.1.3 Description 10,10-diméthyl-3-thia-4-aza-tricyclo [5.2.1.0*1,5*] déc-4-ène 3,3-dioxyde (234) ((-)-camphorsulfonimine)

Cristaux blancs. Pf= 226-228°C

IR (pastille, KBr): (3404w), 3006s, 2967s, 2894s, 2739w, 2447w, 2358w, 2256w, 1644s, 1688s, 1477s, 1456s, 1418s, 1395s, 1380s, 1321vs, 1218s, 1198s, 1173s, 1136s, 1099s, 1061s, 1023m, 1002m, 961m, 933m, 892w, 851m, 839m, 809s, 784s, 733m, 685s, 645s, 601s, 547s, 528s, 476m, 453s, 435.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3.19 et 2.99 (2xd, système AB, ²J(AB)=13.3, 2x1H, H₂-C(2)), 2.77 (ddd, ²J(Ha-C(6), Hb-C(6))=19.3, ³J(Ha-C(6), 7)=4.2, ³J(Ha-C(6), Ha-C(8))=2.0, 1H, Ha-C(6)), 2.38 (d, ²J(Hb-C(6), Ha-C(6))=19.3, 1H, Hb-C(6)), 2.26 (triplétoïde, ³J(7, Ha-C(6)) ≈ ³J(7, Ha-C(8)) ≈ 4.2, 1H, H-C(7)), 2.12-2.02 (m, 2H, Ha-C(8) et Ha-C(9)), 1.80-1.73 (m, 1H, Hb-C(8) ou Hb-C(9)), 1.53-1.45 (m, 1H, Hb-C(8) ou Hb-C(9)), 1.09 et 0.87 (2s, 2x3H, H₃-C(10') et H₃-C(10'')).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 195.51 (C(5)), 64.44 (C(1)), 49.33 (C(2)), 47, 90 (C(10)), 44.50 (C(7)), 35.82 (C(6)), 28.29 et 26.51 (C(8) et C(9)), 19.35 et 18.89 (C(10') et C(10'')).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 236.1$

13.9.3.1.4 Description 10,10-diméthyl-3-thia-4-aza-tricyclo [5.2.1.0*1,5*] décane 3,3-dioxyde (231) ((-)-camphorsultame)

Cristaux blancs. $\text{P}_f = 185^\circ\text{C}$

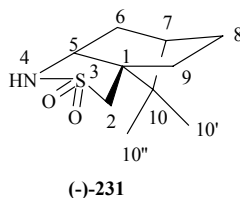
$[\alpha]_{546}^{25}$ (c=1.0 dans EtOH) = -37.7

IR (pastille, KBr): 3292s, 3026m, 2999m, 2964s, 2882m, 1479m, 1461m, 1412m, 1389m, 1376m, 1337s, 1297s, 1260m, 1246m, 1215m, 1185s, 1163s, 1137s, 1066s, 1023m, 998w, 961vw, 935w, 924w, 885w, 861m, 840m, 792m, 764s, 728w, 681m, 653m, 629m, 608m, 582m, 527s, 490w, 467w, 454m, 408m.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4.19 (m, $^3\text{J}(4,5)=6.2$, 1H, NH), 3.43 (td, $^3\text{J}(5, \text{Ha-C}(6)) \approx ^3\text{J}(5,4) \approx 7.8$, 1H, H-C(5)), 3.14 et 3.11 (2xd, système AB, $^2\text{J}(\text{AB})=13.8$, 2x1H, H2-C(2)), 2.02-1.84 (m, 5H, Ha-C(6), Hb-C(6), H-C(7), Ha-C(8) et Ha-C(9)), 1.68-1.42 (m, 1H, Hb-C(9) ou Hb-C(8)), 1.36-1.24 (m, 1H, Hb-C(8) ou Hb-C(9)), 1.14 et 0.94 (2xs, 2x3H, $\text{H}_3\text{-C}(10')$ et $\text{H}_3\text{-C}(10'')$).

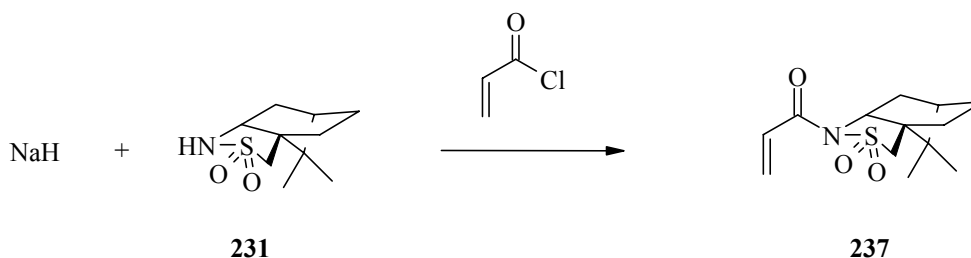
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 63.26 (C(5)), 55.44 (C(1)), 50.77 (C(2)), 47.88 (C(10)), 45.10 (C(7)), 36.48 (C(6)), 32.27 et 27.21 (C(8) et C(9)), 20.91 et 20.86 (C(10') et C(10'')).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 238.3$



13.9.4 Synthèse du 1-(10,10-diméthyl-3,3-dioxy-3 λ^6 -thia-4-aza-tricyclo [5.2.1.01,5] dec-4-yl)-propène (237) ('acrylate de (-)-camphorsultam')

Méthode A:

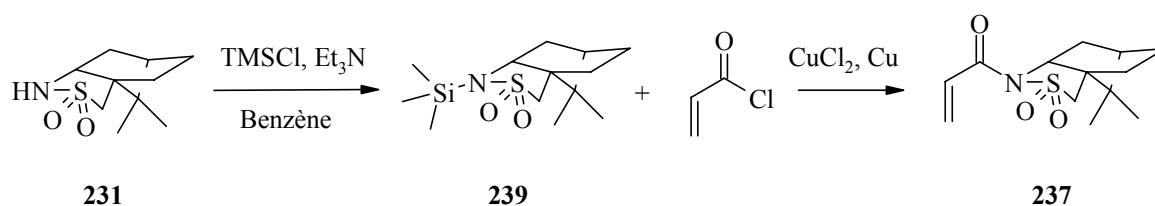


L'auxiliaire chiral **231** (1 g, 4.64 mmol) est dissout dans 20 ml de toluène, à cette solution est ajoutée le NaH (140 mg, 5.83 mmol) préalablement dégraissé avec du pentane et séché à la pompe à palettes. La suspension est agitée pendant deux heures à température ambiante (on observe un dégagement gazeux) puis on ajoute l'agent de couplage CuCl (46 mg, 0.46 mmol) et le chlorure

d'acryloyle (0.756 ml, 0.842 mg, 9.3 mmol) au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité la nuit à température ambiante. A cette solution, on ajoute lentement une solution saturée en NH_4Cl (10 ml) et le tout est versé sur 60 ml d'AcOEt. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (2x20 ml) et les phases organiques rassemblées et lavées avec une solution saturée en NaHCO_3 (3x20 ml), neutralisées avec de l'eau (1x20 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants CH_2Cl_2 / hexane 9:1.

Rendement: 360 mg (29 %). Cristaux blancs.

Méthode B:



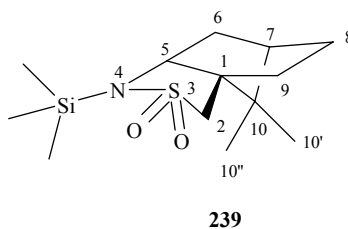
13.9.4.1 Synthèse du 10,10-diméthyl-4-triméthylsilanyl-3-thia-4-aza-tricyclo [5.2.1.0*1,5*] décane 3,3-dioxyde (**239**)

L'auxiliaire chiral **231** (4.9 g, 18.6 mmol) est dissout dans 50 ml de benzène sec et 8.5 ml d'acétonitrile. A cette solution on ajoute Me_3SiCl (11.2 ml, 88 mmol) et la solution est refroidie à 0°C . La triéthyle amine (3.8 ml, 26 mmol) dans 10 ml de benzène sec est ajoutée au goutte à goutte. La réaction est maintenue 1h à 0°C puis laissée se réchauffer durant 2h à température ambiante. Les solvants sont évaporés à la trompe à eau (piège $\text{N}_{2\text{liq}}$) et 10 ml de toluène sont ajoutés pour faire précipiter les sels qui sont éliminés par filtration. La phase toluène est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le produit est séché la nuit à 40°C sous $6 \cdot 10^{-2}$ mbar.

Rendement: 5.35 g (>100 %). Cristaux jaunâtre. **Pf**= $82\text{-}85^\circ\text{C}$

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 3.52 (dd, $^3\text{J}(5, \text{Ha-C}(6))=4.8$, $^3\text{J}(5, \text{Hb-C}(6))=8.0$, 1H, H-C(5)), 3.15 (s, 2H, H2-C(1.2)), 2.10-2.08 et 1.90-1.85 (m, 1H et 4H resp., Ha-C(6), Hb-C(6), H-C(7), Ha-C(8) et Ha-C(9)), 1.78 (dd, $^2\text{J}=12.8$, $^3\text{J}=8.0$, 1H, Hb-C(8) ou Hb-C(9)), 1.36 (dd, $^2\text{J}=19.4$, $^3\text{J}=7.3$, 1H, Hb-C(8) ou Hb-C(9)), 1.13 et 0.93 (2 x s, 2x3H, $\text{H}_3\text{-C}(10')$ et $\text{H}_3\text{-C}(10'')$), 0.37 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{-Si}$).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 310.2$



13.9.4.2 Synthèse du -(10,10-Diméthyl-3,3-dioxo-3 λ^6 -thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{1,5}]déc-4-yl)-propène (237)

A une solution de N-triméthylsilylcamphorsultam **239** (5.3 g, 18.4 mmol) dans 25 ml de benzène, on ajoute le chlorure d'acryloyle (6 ml, 74.4 mmol), CuCl₂ (248 mg, 1.84 mmol) et Cu (6 mg, 0.1 mmol). La suspension est chauffée pendant 16h à reflux sous azote. La réaction est filtrée à chaud, le précipité lavé avec AcOEt (2x30 ml). Le solvant et l'excès de chlorure d'acryloyle sont évaporés à la trompe à eau (piège N₂liq.). Le produit brut (solide brun) est purifié par chromatographie flash par élution de CH₂Cl₂ pur.

Rendement: 4.93 g (90 %). Cristaux blancs. **Pf** >165°C (décomposition)

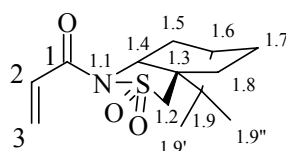
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1.1 dans CH₂Cl₂) = -94.1

IR (pastille, KBr): 2964s, 2927s, 2505w, 2268vw, 2050vw, 1981w, 1678vs, 1623s, 1459m, 1419s, 1328vs, 1280s, 1231s, 1168s, 1131s, 1063s, 982s, 880w, 804m, 772s, 705m, 617m, 537s, 497s.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.88 (dd, ³J(2,3a)=16.6, ³J(2,3b)=10.3, 1H, H-C(2)), 6.52 (dd, ³J(3a,2)=16.6, ²J(3a,3b)=1.6, 1H, Ha-C(3)), 5.87 (dd, ³J(3b,2)=10.3, ²J(3b,3a)=1.6, 1H, Hb-C(3)), 3.96 (dd, ³J(1.4,1.5a)=7.6, ³J(1.4,1.5b)=5.1, 1H, H-C(1.4)), 3.53 et 3.47 (2 x d, système AB, ²J(AB)=13.8, 1H chacun, H₂-C(1.2)), 2.21-2.09 (m, 2H, H₂-C(5)), 1.99-1.86 (m, 3H, H-C(1.6), Ha-C(1.7) et Ha-C(1.8)), 1.47-1.35 (m, 2H, Hb-C(1.7) et Hb-C(1.8)), 1.19 et 0.99 (2 x s, 3H chacun, H₃-C(1.9') et H₃-C(1.9'')).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 164.24 (C(1)), 131.80 (C(3)), 128.15 (C(2)), 65.54 (C(1.4)), 53.52 (C(1.2)), 48.98 (C(1.3)), 48.22 (C(1.9)), 45.09 (C(1.6)), 38.82 (C(1.5)), 33.27 (C(1.8)), 26.89 (C(1.7)), 21.26 et 20.30 (C(1.9') et C(1.9'')).

ESI-MS: [M+H]⁺ = 270

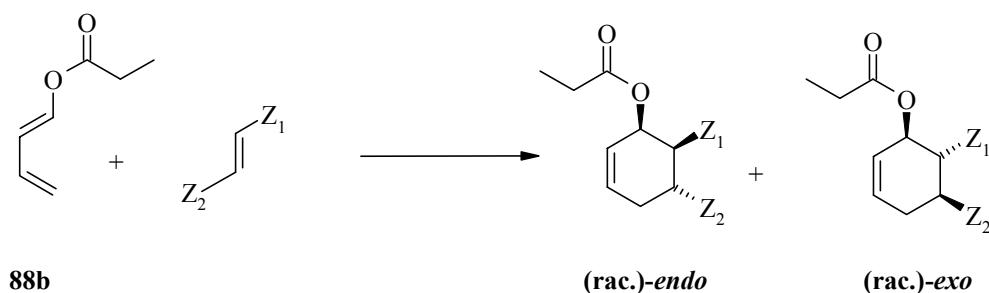


237

13.10 Etude d'une réaction tandem asymétrique

13.10.1 Etude de réactions de Diels-Alder *endo*-sélectives entre le (E)-buta-1,3-diène-1-yl-propionate **88b** et différents diénophiles

13.10.1.1 Procédure générale PG6



Substances	Z1	Z2	Formule Brute	M [g/mol]
212	CN	Ph	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	179.22
213	NO ₂	H	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	275.31
214	CHO	H	C ₁₀ H ₁₄ NO ₃	182.22

Le diène **88b** (1.26 g, 10 mmol) est dissout dans 5 ml de toluène sec dans un tube scellé. A cette solution, 30 à 50 mmol du diénophile sont ajoutés ainsi que quelques cristaux d'hydroquinone. Le tube est fermé et on chauffe le mélange à 70 ou 100°C pendant la nuit.

Le toluène et les réactifs volatils sont évaporés à la trompe à eau munie d'un piège à N_{2liq}. Le résidu repris avec 30 ml de CH₂Cl₂, la phase organique est lavée avec une solution saturée en NH₄Cl (3x10ml) et avec de l'eau (2x10ml), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le produit brut obtenu est analysé par GC et purifié par chromatographie flash.

13.10.1.2 Synthèse du propionate de 6-cyano-cyclohex-2-ène (212)

Le produit **212** est synthétisé selon la PG6. On utilise **88b** (252 mg, 2 mmol) et l'acrylonitrile (0.806 g, 15.2 mmol). Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane / AcOEt, 6: 4.

Rendement: 0.335 mg (94 %). Huile jaunâtre.

Analyse de la sélectivité par GC(GC1, P1): **1** (13.44), **6.1** (13.69).

R_f (hexane/AcOEt 6: 4): 0.57

IR (film, KBr): 3041vw, 2982m, 2943m, 2885w, 2843w, 2245w, 1740vs, 1655vw, 1463m, 1434m, 1364m, 1326m, 1273m, 1180s, 1082s, 1024m, 1006m, 987w, 961w, 950w, 920m, 884w, 862vw, 808w, 770w, 731w, 689w, 660vw, 606vw, 546vw, 492vw, 475vw, 424vw.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.01-5.97 (m, ³J(4,3)=10.3, 1H, H-C(4)), 5.71-5.68 (m, ³J(3,4)=10.3, 1H, H-C(3)), 5.39-5.37 (m, ³J=4.9, ³J=3.2, 1H, H-C(2)), 3.19-3.15 (m, ³J=4.8, ³J=3.7, 1H, H-C(1)), 2.47-2.31 (m, ³J(2.2,2,3)=7.5, 3H, H₂-C(2.2)+ Ha-C(5)), 2.16-2.06 (m, 2H, Hb-C(5) et Ha-C(6)), 2.02-1.94 (m, 1H, Hb-C(6)), 1.17 (t, ³J(2.3,2.2)=7.5, 3H, H₃-C(2.3)).

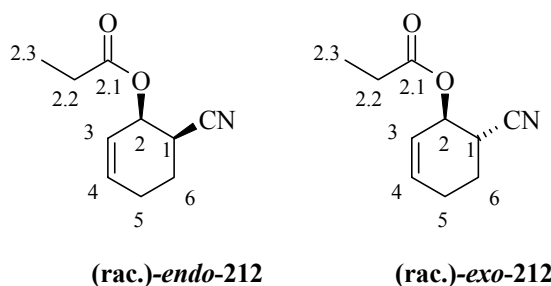
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃):

Adduit endo: 173.65 (C(2.1)), 131.59 (C(4)), 123.62 (C(3)), 119.31 (C(1.1)), 65.51 (C(2)), 30.36 (C(1)), 27.47 (C(2.2)), 22.58 (C(5)), 22.34 (C(6)), 8.94 (C(2.3))

Adduit exo: 173.33 (C(2.1)), 131.79 (C(4)), 123.56 (C(3)), 118.78 (C(1.1)), 67.33 (C(2)), 30.47 (C(1)), 27.42 (C(2.2)), 22.58 (C(5)), 22.34 (C(6)), 8.89 (C(2.3))

ESI-MS: [M+H]⁺ = 179.9

HR-MS: [M+Na]⁺ : calculée = 202.0838, trouvée = 202.0831



13.10.1.3 Synthèse du propionate de 6-nitro-5-phényl-cyclohex-2-èneyle (**213**)

Le produit **213** est synthétisé selon la PG6. On utilise **88b** (252 mg, 2 mmol) et le (2-nitro-vinyl)-benzène (0.6 g, 4 mmol). Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvant hexane/CH₂Cl₂,7: 3.

Rendement: 209 mg (38%). Solide jaune. **Pf**=80°C

Analyse de la sélectivité par GC(GC1, P1): **1** (20.07), **2** (20.24), **10** (20.84).

R_f (hexane/CH₂Cl₂ 7: 3): 0.48

IR (pastille, KBr): 3033w, 2984m, 2942m, 2885vw, 2841vw, 2740vw, 2343vw, 1742s, 1658w, 1602w, 1556vs, 1496m, 1456m, 1431m, 1374m, 1328m, 1273m, 1170s, 1105m, 1081m, 1027m, 1002w, 991m, 946vw, 919w, 898m, 842w, 806w, 787w, 761m, 737m, 701s, 676vw, 623vw, 604vw, 585vw, 544w, 493vw, 422w.

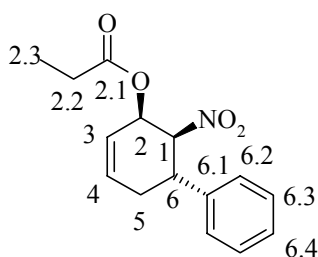
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.25 (m, 5H, Haromatiques), 6.11 (ddd, ³J(4,3)=9.7, ³J(4,5a)=4.9, ³J(4,5b)=2.3, 1H, H-C(4)), 5.98 (ddd*, ³J(3,4)=9.6, ³J(3,2) ≈ 4.2, 1H, H-C(3)), 5.88 (dd, ³J(2,3) ≈ 4.6, ³J(2,1) ≈ 4.4, 1H, H-C(2)), 5.16 (dd, ³J(1,2) ≈ 4.1, ³J(1,6)=12.4, 1H, H-C(1)), 3.75 (ddd, ³J(6,1)=12.4, ³J(6,5b) ≈ 6.0, ³J(6,5a) ≈ 5.1, 1H, H-C(6)), 2.68 (dt, ²J(5a,5b)=19.0, ³J(5a,4) ≈

$^3J(5a,6) \approx 4.7$, 1H, Ha-C(5)), 2.37 (q, $^3J(2.2,2,3)=7.5$, 3H, H₂-C(2.2)), 2.33-2.21 (m, 1H, Hb-C(5)), 1.14 (t, $^3J(2.3,2.2)=7.5$, 3H, H₃-C(2.3)). *signal non résolu.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃): adduit *endo*: 173.20 (C(2.1)), 140.47 (C(6.1)), 132.79 (C(4)), 128.91, 127.45 et 127.03 (C(6.2), C(6.3), C(6.4), C(6.5), C(6.6)), 122.29 (C(3)), 87.27 (C(1)), 65.85 (C(2)), 38.15 (C(6)), 34.55 (C(5)), 27.42 (C(2.2)), 8.85 (C(2.3)).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 298.4

HR-MS: [M+Na]⁺ : calculée = 298.1049, trouvée = 298.1044



(rac.)-endo-213

13.10.1.4 Synthèse du propionate de 6-formyl-cyclohex-2-ène (214)

La synthèse de **214** se fait selon la PG6. Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvant hexane/acétate d'éthyle 85: 15.

Rendement: 1.81 g (100%). Huile jaunâtre.

Analyse de la sélectivité par GC(GC2, P1): **96** (10.61), **1** (10.81), **2.6** (11.05).

R_f (hexane/ AcOEt 8:2): 0.3

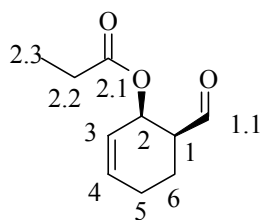
IR (Film, KBr): (3442w), 3036m, 2981m, 2941s, 2882m, 2838m, 2736w, 1734vs, 1651w, 1568vw, 1462m, 1432m, 1366s, 1323m, 1272s, 1182vs, 1113m, 1080s, 1052m, 1000m, 949m, 930m, 880m, 808w, 756s, 667vw, 593w, 494vw, 475w.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃): adduit *endo*: 9.72 (s, 1H, H-C(1.1)), 6.02-5.98 (m, 1H, H-C(4)), 5.89-5.84 (m, 1H, H-C(3)), 5.69-5.64 (m, 1H, H-C(2)), 2.61 (ddd, $^3J(1,\text{Ha-C}(6))=7.4$, $^3J(1,2)=4.1$, $^3J(1,\text{Hb-C}(6))=0.7$, 1H, H-C(1)), 2.26 (q, $^3J(2.2,2,3)=7.5$, 2H, H₂-C(2.2)), 2.22-2.20 (m, 1H, Ha-C(5)), 2.12-1.93 (m, 2H, Hb-C(5) et Ha-C(6)), 1.88-1.78 (m, 1H, Hb-C(6)), 1.07 (t, $^3J(2.3,2.2)=7.5$, 3H, H₃-C(2.3)).

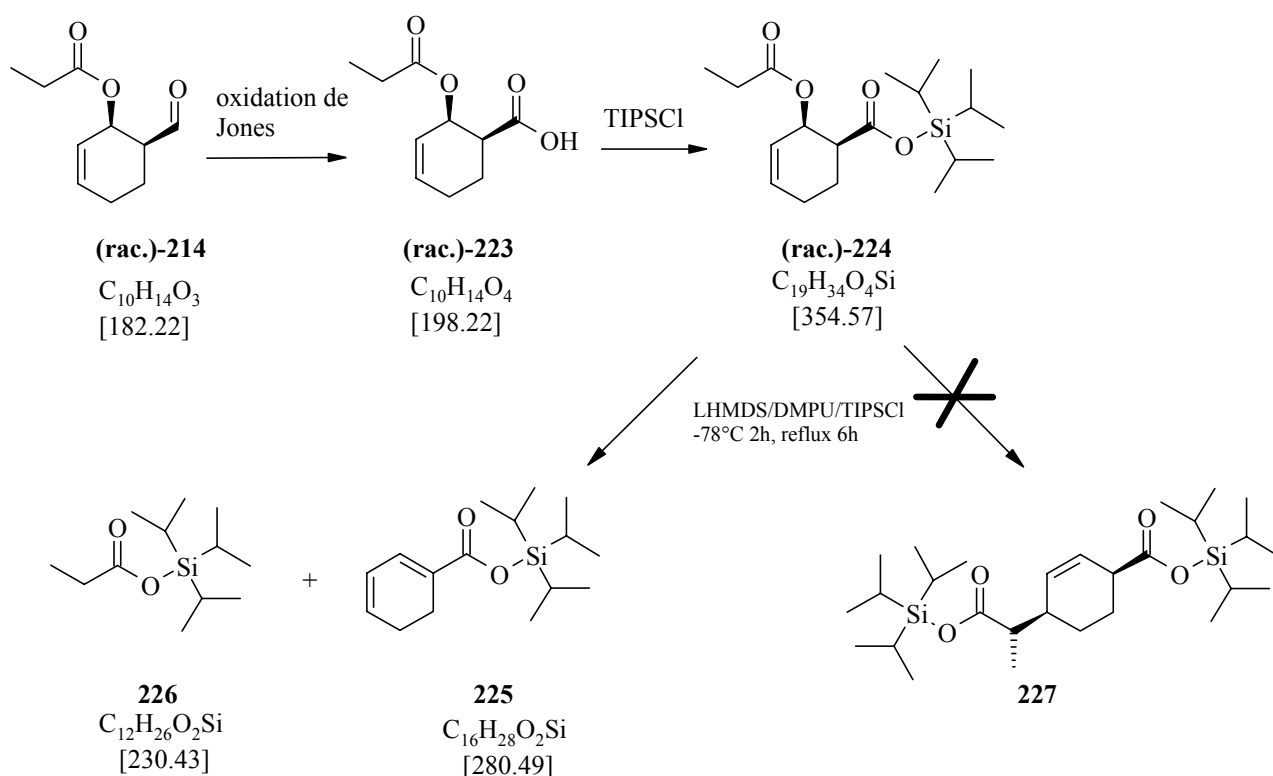
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃): adduit *endo*: 202.1 (C(1.1)), 174.2 (C(2.1)), 134.1 (C(4)), 124.4 (C(3)), 66.0 (C(2)), 50.3 (C(1)), 27.9 (C(2.2)), 24.4 (C(5)), 18.3 (C(6)), 9.4 (C(2.3)).

ESI-MS: [M+H]⁺ = 183.1

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée = 205.0835, trouvée = 205.0831

**(rac.)-endo-214**

13.10.2 Etude d'un processus asymétrique en deux étapes: réaction de Diels-Alder suivie d'une réaction d'énolisation / réarrangement



13.10.2.1 Synthèse de l'acide 2-propionyloxy-cyclohex-3-ène-carboxylique (**223**)

L'aldéhyde **(rac.)-214** (1.5 g, 8.2 mmol) est dissout dans 15 ml d'acétone. Cette solution est refroidie à 0°C et 3.5 ml de réactif de Jones sont ajoutés au goutte à goutte jusqu'à ce que la solution rouge orange persiste. On laisse le mélange réactionnel 1h à 0°C et 1h supplémentaire à température ambiante. La réaction est versée sur CH_2Cl_2 (60 ml) et la phase organique est lavée avec de l'eau (3x20 ml), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le produit brut est purifié par simple filtration sur silice avec un système de solvant hexane / AcOEt 7: 3.

Réactif de Jones: 5.34 g de CrO_3 dissout dans 10 ml d'eau, puis on ajoute lentement 4.4 ml d'acide sulfurique concentré. Le mélange est dilué à 20 ml avec de l'eau.

Rendement: 1.62 g (100%). Huile incolore.

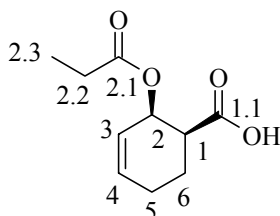
IR (film, KBr): 3050m, 3038m, 2980s, 2942s, 2838m, 1734vs, 1463m, 1422m, 1367m, 1276s, 1189s, 1104m, 1081m, 1050m, 1008m, 986m, 946m, 912s, 886m, 806w, 740m, 622vw, 504vw, 407w

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 10.87 (br s, 1H, COOH), 6.03 (ddd, ³J(4,3)=9.9, ³J(4, Ha-5)=4.5, ³J(4, Hb-5)=2.0, 1H, H-C(4)), 5.92 (dddd, ³J(3,4)=9.9, ³J(3,2)=4.5, ⁴J(3, Ha-5)=2.5, ⁴J(3,Hb-5)=0.8, 1H, H-C(3)), 5.54 (triplétoïde, ³J(2,3) ≈ ³J(2,1)=4.5, 1H, H-C(2)), 2.73 (dt, ³J(1,H_{ax}-C(6))=12.8, ³J(1,2) ≈ ³J(1,H_{eq}-6) ≈ 3.5, 1H, H-C(1)), 2.36-2.22 (m, 1H, Ha-C(5)), 2.28 (q, ³J(2.2,2.3)=7.6, 2H, H₂-C(2.2)), 2.18-1.89 (m, 2H, Hb-C(5) et Ha-C(6)), 1.88-1.84 (m, 1H, Hb-C(6)), 1.10 (t, ³J(2.3,2.2)=7.5, 3H, H₃-C(2.3))

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 178.6 (C(1.1)), 174.2 (C(2.1)), 133.8 (C(4)), 124.2 (C(3)), 66.4 (C(2)), 43.8 (C(1)), 28.1 (C(2.2)), 25.1 (C(5)), 19.1 (C(6)), 9.5 (C(2.3))

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 221.3

HR-MS: [M+Na]⁺ : calculée = 221.0784, trouvée = 221.0782



(rac.)-223

13.10.2.2 Synthèse du 2-propionyloxy-cyclohex-3-ène-carboxylate de triisopropylsilyl (**224**)

Une solution d'acide (rac.)-**223** (1.5 g, 7.6 mmol) dans 20 ml de CH₂Cl₂ est refroidie à 0°C. A cette température, on ajoute la triéthyle amine (2.24 ml, 16 mmol) et le TIPSCl (3.43 ml, 16 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu 3h à 0°C puis 2h supplémentaire à température ambiante. La réaction est diluée avec CH₂Cl₂ (40 ml) et la phase organique lavée avec de l'eau (3x30 ml). On récupère 3.2 g d'huile jaune qui contient l'excès de TIPSOH. Cet excès est éliminé par distillation au four à boule (50°C, P=7.10⁻² mbar). On récupère le résidu (rac.)-**224** pur.

Rendement: 2.26 g (84%). Huile jaune.

Analyse de la sélectivité par GC(GC2, P1): >10 (16.18), pic non résolu, **90** (16.51).

R_f (hexane/AcOEt 8: 2): 0.8

IR (Film, KBr): 3037w, 2945s, 2893s, 2868s, 2257w, 1725s, 1464s, 1432m, 1370m, 1302s, 1230s, 1187s, 1151m, 1106m, 1079m, 1052m, 1011m, 945m, 913s, 883s, 836w, 806w, 789w, 734s, 685m, 649m, 571w, 506w, 492w, 463w.

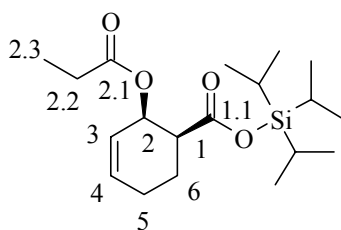
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.97 (m, 2H, H-C(4), H-C(3)), 5.54 (triplétoïde, ³J(2,3) ≈ ³J(2,1)=3.7, 1H, H-C(2)), 2.66 (dt, ³J(1,H_{ax}-C(6))=13.1, ³J(1,2) ≈ ³J(1,H_{eq}-6) ≈ 3.5, 1H, H-C(1)), 2.22 et 2.27 (dq, système AB, ²J(AB)=?, ³J(2.2, 2.3)=7.6, 1H chacun, H₂-C(2.2)), 2.30-2.21 (m, 1H,

Ha-C(5)), 2.12-2.03 (m, 2H, Hb-C(5) et Ha-C(6)), 1.93-1.85 (m, 1H, Hb-C(6)), 1.33-1.24 (m, 18H, SiC((CH₃)₂)₃), 1.07 (d, ³J=7.5, SiCH(CH₃)₂)₃), 1.08 (t, ³J(2.3,2.2)=7.6, 3H, H₃-C(2.3)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 173.9 (C(1.1)), 172.4 (C(2.1)), 133.8 (C(4)), 124.5 (C(3)), 67.2 (C(2)), 45.1 (C(1)), 27.9 (C(2.2)), 25.5 (C(5)), 19.5 (C(6)), 18.1 (C(SiCH(CH₃)₂)₃), 12.3 (C(SiCH(CH₃)₂)₃) 9.5 (C(2.3)).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 377.4

HR-MS: [M+Na]⁺ : calculée = 377.2118, trouvée = 377.2121



(rac.)-224

13.10.2.3 Synthèse du cyclohexa-1,3-diène-carboxylate de triisopropylsilyl (**225**)

Le silyl ester (rac.)-**224** (500 mg, 1.4 mmol) est dissout dans 10 ml de THF fraîchement distillé. On ajoute 4 ml de DMPU. Le mélange est refroidie à -40°C. Le TIPSCl (400 mg, 1.6 mmol) est ajouté et on refroidit à -78°C. A cette température, on ajoute la base forte LHMDS ou NaHMDS (1.55 ml sol 1N dans le THF, 1.55 mmol) au goutte à goutte. La réaction est maintenue 2h à -78°C puis laissée lentement se réchauffer à température ambiante. La réaction est ensuite chauffée à reflux pendant 6h. On laisse refroidir et les solvants sont évaporés. On récupère une huile jaune qui est purifiée par une rapide chromatographie flash par élution du système de solvant hexane/AcOEt 97:3. Cependant, les produit **225** et **226** n'ont pu être isolés séparément.

Rendement: 321 g (81%). Huile jaune clair.

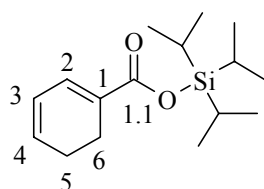
R_f (hexane/AcOEt, 95: 5): 0.48

Données analytiques **225**:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.03 (dd, ³J(2,3)=5.3, ⁴J(2, H-C(6))=1, 1H, H-C(2)), 6.15 (dtd, ³J(4,3)=9.4, ³J(4, H₂-C(5))=4.3, ⁴J=1, 1H, H-C(4)), 6.07 (ddt, ³J(3,4)=9.4, ³J(3,2)=5.3, ⁴J=1.8, 1H, H-C(3)), 2.46 (tt, ³J(H₂-C(6), H₂-C(5))=10.6, ⁴J(H₂-C(6), 2)=1.3, 2H, H₂-C(6)), 2.32-2.25 (m, 2H, H₂-C(5)), 1.39-1.25 (m, 3x1H, H-C(1.2)), 1.11 (d, ³J(1.3, 1.2)=7.4, 6x3H, H₃-C(1.3)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 167.14 (C(1.1)), 133.66 (C(2)), 133.57 (C(4)), 124, 09 (C(3)), 22, 93 (C(5)), 20, 91 (C(6)), 17.83 (C(1.3)), 12.02 (C(1.2)).

ESI-MS: [M+Na]⁺ =303.1



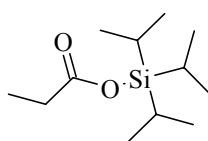
225

Données analytiques 226:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.32 (q, $^3\text{J}(2,3)=7.5$, 2H, $\text{H}_2\text{-C}(2)$), 1.15 (t, $^3\text{J}(3,2)=7.5$, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(3)$), 1.39-1.25 (m, 3x1H, H-C(1.1)), 1.08 (d, $^3\text{J}(1.2, 1.1)=7.4$, 6x3H, $\text{H}_3\text{-C}(1.2)$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 174.57 (C(1)), 29.15 (C(2)), 17.73 (C(1.2)), 11.87 (C(1.1)), 9.47 (C(3)).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{K}]^+ = 269.0$

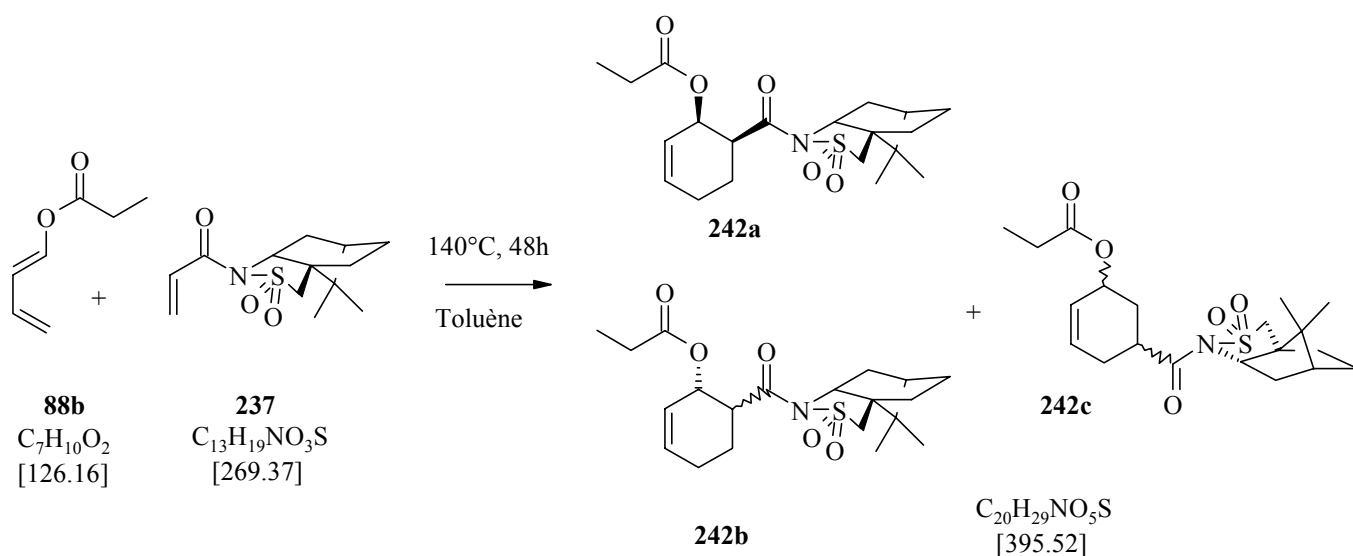


226

13.10.3 Etude de réactions de Diels-Alder asymétriques avec des diénophiles acryliques chiraux

13.10.3.1 Synthèse du propioniate de 6-(10,10-diméthyl-3,3-dioxo-3 λ^6 -thia-4-aza-tricyclo [5.2.1.0 1,5] décane-4-carbonyl)-cyclohex-2-èneyle (242)

Méthode A: Processus thermique



A une solution du diénophile chiral **237** (135 mg, 0.5 mmol) dans 2 ml de toluène sec, on ajoute le diène **88b** (189 mg, 1.5 mmol, 3 éq.). On chauffe le mélange réactionnel à 140°C pendant 48h dans un tube scellé.

Le solvant est évaporé et on purifie le produit brut (209 mg) par chromatographie flash par élution du système de solvants CH₂Cl₂/hexane 9: 1.

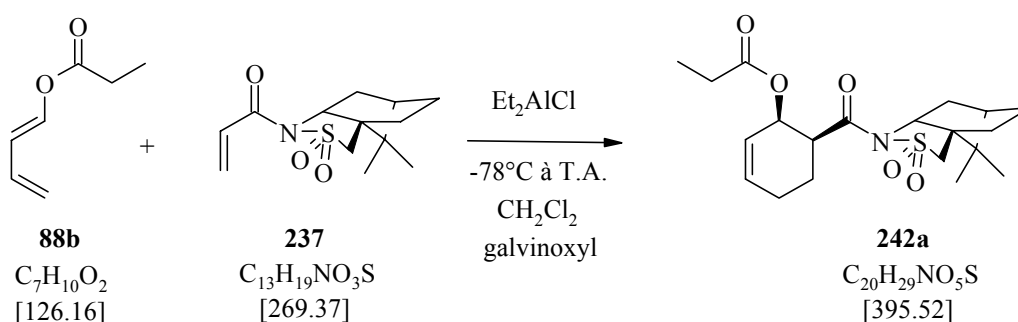
Rendement: 181 mg (90%). Mélange d'isomères dont
115 mg (58%) d'isomères **242a**. Cristaux blancs.

Analyse du rapport d'isomères, par étude ¹³C RMN et rapports massiques: **63 (242a): 14 (242b): 14 (242c): 5: 4**.

R_f (CH₂Cl₂/Et₂O, 98:2): 0.4 (**242a**) et 0.3 (**242b** et régioisomères **242c**)

Analyse de la pureté par GC (GC2, P2, T_{inject.}=150°C): adduit *endo*-**242a** obtenu avec la méthode A: **99** (21.45), **1** (24.12) soit un excès diastéréoisomérique de 98%.

Méthode B: Processus catalysé



Une solution du diénophile chiral **237** (208 mg, 0.77 mmol) dans 3 ml de CH₂Cl₂ sec est refroidie à -78°C. A cette température on ajoute l'acide de Lewis AlEt₂Cl (1 ml solution 1N dans l'hexane, 1 mmol, 1.4 éq.). La solution incolore devient rouge. On ajoute le diène **88b** (560 mg, 4.4 mmol) et la solution est maintenue 1h à -78°C puis laissée se réchauffer lentement à température ambiante sans retirer le bain de refroidissement. La réaction est traitée avec une solution aqueuse 1N en HCl, versée sur CH₂Cl₂. La phase organique lavée avec une solution saturée en NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Une analyse par chromatographie sur couche mince indique la présence que d'un seul diastéréoisomère. Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvant CH₂Cl₂/éther 99 : 1.

Note: Cette réaction n'est pas reproductible, à plusieurs reprises on a constaté la polymérisation du diène en présence de l'acide de Lewis AlEt₂Cl.

Rendement: 167 mg (51%).

R_f (CH₂Cl₂/éther, 98: 2): 0.4

Analyse de la sélectivité par étude ^{13}C et ^1H -RMN: adduit *endo* obtenu avec la méthode B: **9** à **1** soit un excès diastéréoisomérique de 80%.

Donnée analytique de l'isomère majoritaire: adduit 1,2 *endo*, (1*R*, 6*S*) propionate de 6-(10,10-diméthyl-3,3-dioxo-3 λ^6 -thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{1,5}]décane-4-carbonyl)-cyclohex-2-ènyle **242a** (cat.) = **242a** (therm.)

Cristaux Blancs. **Pf**=187-190°C

$[\alpha]_{546}^{25}$ (c=1.1 dans CH_2Cl_2) = -251

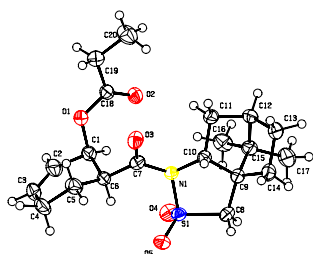
IR (pastille, KBr): (>3400w), 3040w, 2973m, 2941m, 2878w, 1728vs, 1687s, 1457m, 1407m, 1376m, 1361m, 1334s, 1324s, 1312s, 1282m, 1269m, 1251m, 1241w, 1223m, 1201m, 1187s, 1164s, 1136s, 1120s, 1081s, 1063s, 1040m, 1022m, 1005m, 990w, 966w, 952w, 926m, 876w, 810w, 764m, 728w, 700w, 637w, 586w, 545m, 444w.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 6.03 (ddd, $^3\text{J}(4,3)=9.9$, $^3\text{J}=5.2$, $\text{J}=2.0$, 1H, H-C(4)), 5.88 (tdd, $^3\text{J}(3,4)=9.8$, $^3\text{J}(3,2)=5.2$, $\text{J} \approx 2.1$, 1H, H-C(3)), 5.63 (t, $^3\text{J}(2,3) \approx ^3\text{J}(2,1) \approx 4.9$, 1H, H-C(2)), 3.89 (dd, $^3\text{J}(1.4,1.5a)=7.1$, $^3\text{J}(1.4,1.5b)=5.4$, 1H, H-C(1.4)), 3.52 et 3.44 (2d, système AB, $^2\text{J}(\text{AB})=13.8$, 1H chacun, H₂-C(1.2)), 3.28 (dm, $^3\text{J}(1, 1.6a)=12.3$, $^3\text{J}=3.2$, 1H, H-C(1)), 2.28 et 2.27 (dq, système AB, $^2\text{J}(\text{AB})=16.4$, $^3\text{J}(2.2,2.3)=7.6$, 1H chacun, H₂-C(2.2)), 2.24-1.80 (m, 9H, H₂-C(5), H₂-C(6), H₂-C(1.5), H-C(6), H₂-C(1.7)), 1.45-1.32 (m, 2H, H₂-C(1.8)), 1.16 (s, 3H, H₃-C(1.9') ou H₃-C(1.9'')), 1.10 (t, $^3\text{J}(2.3,2.2)=7.5$, 3H, H₃-C(2.3)), 0.97 (s, 3H, H₃-C(1.9') ou H₃-C(1.9'')).

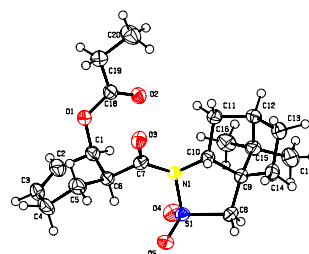
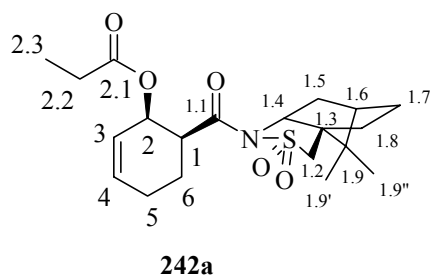
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 173.88 (C(2.1)), 172.10 (C(1.1)), 133.86 (C(4)), 124.13 (C(3)), 66.72 (C(2)), 65.52 (C(1.4)), 53.49 (C(1.2)), 48.68 (C(1.3)), 48.18 (C(1.9)), 45.21 (C(1)), 44.96 (C(1.6)), 38.23 (C(1.5)), 33.19 (C(1.8)), 28.05 (C(2.2)), 26.99 (C(1.7)), 25.01 (C(5)), 20.79 (C(1.9')), 19.25 (C(6)), 9.51 (C(2.3)).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 418.2$

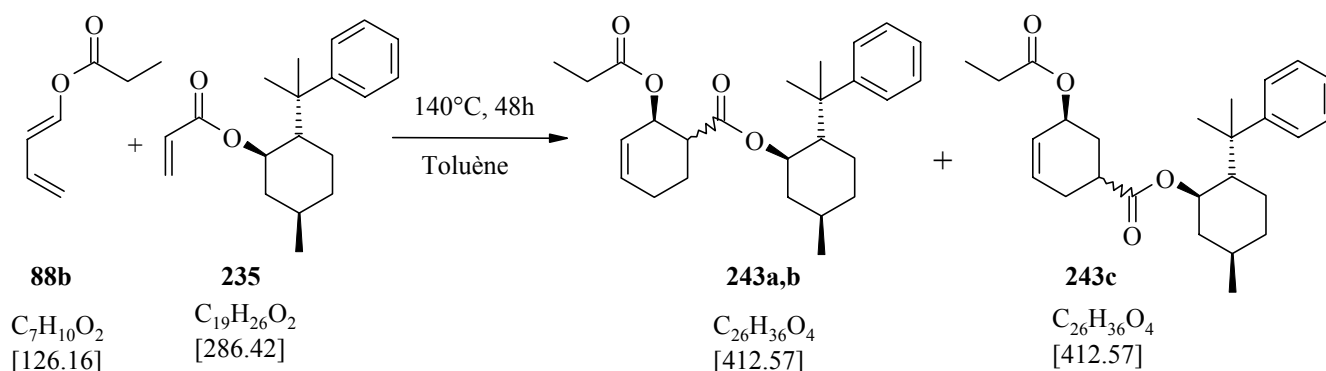
HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 418.16586, trouvée = 418.16591



RX de **242a** (cat.)



RX de **242a** (therm.)

13.10.3.2 Synthèse du 2-propionyloxy-cyclohex-3-ène-carboxylate de 5-méthyl-2-(1-méthyl-1-phényl-éthyl)-cyclohexyle (**243**)

A une solution du diénophile chiral **235** (150 mg, 0.52 mmol) dans 1 ml de toluène sec, on ajoute le diène **88b** (300 mg, 2.5 mmol) et on chauffe le mélange réactionnel à 125°C pendant 16h dans un tube scellé.

Le solvant est évaporé et le produit brut (510 mg) par chromatographie flash par élution du système de solvants CH_2Cl_2 / hexane 9 : 1.

Rendement: 217 mg (100%). Mélange d'isomères.

Analyse du rapport d'isomères par GC (GC2, P2): **43** (33.26), **2.7** (34.33), **2.19** (35.04) **34** (35.29), **3.1** (35.62), **8** (37.04), **7** (37.68).

R_f (hexane/AcOEt, 9: 1): 0.48

Isomère majoritaire: adduit 1,2 endo 1: endo-243a ou endo-243b**

*Les configurations relatives et absolues du produit n'ont pu être déterminées dans ce cas.

Huile jaunâtre.

Analyse de la pureté par GC (GC2, P2): 72% de pureté isomérique.

IR (film, KBr): 3088w, 3057w, 3032w, 2954s, 2922s, 2870m, 1940vw, 1720vs, 1634m, 1618m, 1600w, 1581w, 1496m, 1457m, 1444m, 1405s, 1389m, 1371m, 1297s, 1271s, 1251m, 1201vs, 1131m, 1093m, 1048m, 1032m, 985m, 964m, 932w, 908w, 882m, 846m, 809m, 781w, 764m, 737w, 700s, 671vw, 618vw, 563w, 528vw, 493w, 427w.

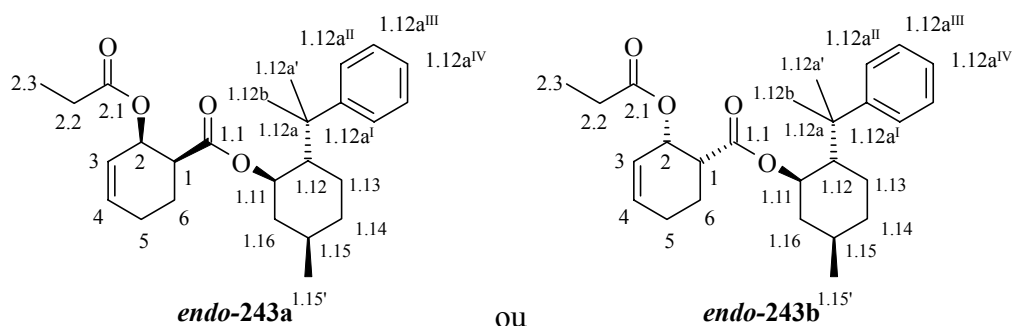
¹H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.30-7.24 (m, 4H, $H_{Ph-C(1.12a^{II})}$, $H_{Ph-C(1.12a^{III})}$), 7.1 (tt, $^3J(1.12a^{IV}$, $1.12a^{III})=6.6$, $^4J(1.12a^{IV}$, $1.12a^{II})=1.9$, 1H, $H_{Ph-C(1.12a^{IV})}$), 5.9 (dd, $^3J(4,3)=9.9$, $^3J(4,5a)=3.4$, 1H, H-C(4)), 5.75 (dddd, $^3J(3,4)=9.8$, $^3J(3,2)=4.9$, $^4J(3,5a) \approx 2.6$, $^4J(3,5b) \approx 1.0$, 1H, H-C(3)), 4.96 (dd, $^3J(2,3)=4.9$, $^3J(2,1) \approx 2.0$, 1H, H-C(2)), 4.80 (td, $^3J(1.11,1.12) \approx ^3J(1.11,1.16_{ax})=10.7$, $^3J(1.11,1.16_{eq})=4.4$, 1H, H-C(1.11)), 2.22-2.11 (m, $^3J(2.2, 2.3)=7.6$, 3H, $H_2-C(2.2)$ et $H_a-C(5)$), 2.06 (td, $^3J(1.12,1.13_{ax}) \approx ^3J(1.12, 1.11) \approx 11.4$, $^3J(1.12,1.13_{eq}) \approx 3.6$, 1H, H-C(1.12)), 1.94-1.60, m, 7H,

H-C(1), Ha-C(5), Ha-C(6), Hb-C(6), H-(1.14), H-C(1.16), H-C(1.13)), 1.49-1.33 (m, 1H, H-C(1.15)), 1.30 (s, 3H, H-C(1.12b)), 1.23-1.09 (m, 1H, H-C(1.13)), 1.19 (s, 3H, H-C(1.12a')), 1.06, t, $^3J(2.3,2.2)=7.6$, 3H, H-C(2.3)), 0.94-0.78 (m, 2H, H-C(1.14), H-C(1.16)), 0.85 (d, $^3J(1.15',1.15)=6.5$, H₃-C(1.15')).

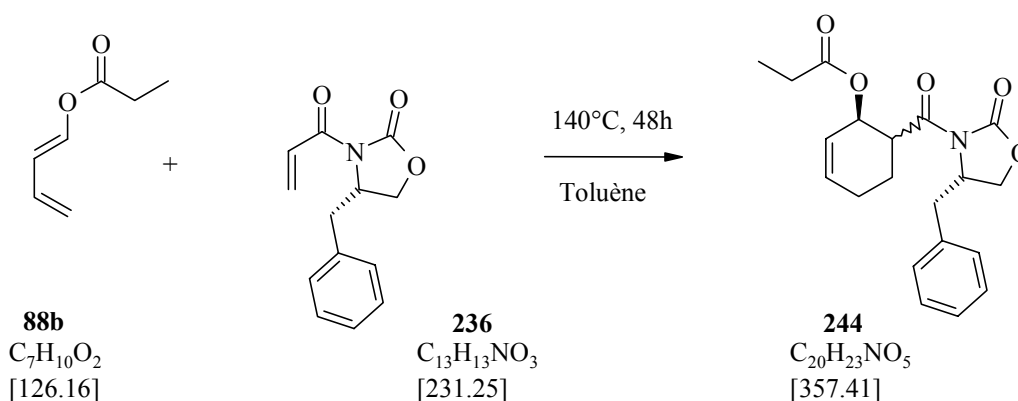
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃): 173.8 (C(2.1)), 171.6 (C(1.1)), 152.4 (C(1.12a^I)), 133.7 (C(4)), 128.2 (C(1.12a^{II}) ou C(1.12a^{III})), 125,8 (C(1.12a^{II}) ou C(1.12a^{III})), 125.3 (C(1.12a^{IV})), 124.1 (C(3)), 74.2 (C(1.11)), 66.7 (C(2)), 50.4 (C(1.12)), 43.3 (C(1)), 41.8 (C(1.16)), 39.9 (C(1.12a)), 34.8 (C(1.14)), 31.5 (C(1.15)), 29.4 (C(1.12a')), 27.8 (C(2.2)), 26.6 (C(1.13)), 25.2 (C(5)), 23.9 (C(1.12b)), 22.2 (C(1.15')), 18.7 (C(6)), 9.3 (C(2.3)).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 435.5

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée = 435.25058, trouvée = 435.25060



13.10.3.3 Synthèse du propionate de 6-(4-benzyl-2-oxo-oxazolidine-3-carbonyl)-cyclohex-2-èneyle (244)



A une solution de "l'acrylate de 4(*S*)-benzyloxazolidinone" **236** (200 mg, 0.86 mmol) dans 1ml de toluène sec, on ajoute le diène **88b** (325 mg, 2.6 mmol) et on chauffe le mélange réactionnel à 110°C pendant 24h dans un tube scellé.

Le solvant est évaporé et on purifie le produit brut (580 mg) par chromatographie flash par élution du système de solvant hexane / AcOEt 7: 3.

Rendement: 235 mg (76%). Mélange d'isomères.

Analyse du rapport d'isomères par études ^{13}C RMN et massiques: 33% (*endo* 1): 44% (*endo* 2): 23% (régioisomères 1,3).

R_f (hexane/AcOEt, 1: 1): 0.45 (*endo* 1) et 0.37 (*endo* 2 et regioisomères 1,3)

Isomère majoritaire: adduit 1,2 *endo* 1: *endo-244a** ou *endo-244b**

*La configuration relative et absolue du produit n'a pu être déterminé dans ce cas.

Cristaux beiges. **Pf**= 73-74°C

$[\alpha]_D^{25}$ (c=0.91 dans CH_2Cl_2)= -95.7

Analyse de la pureté par GC (GC2, P2): 99.4 % soit un excès diastéréoisomérique 98.8%

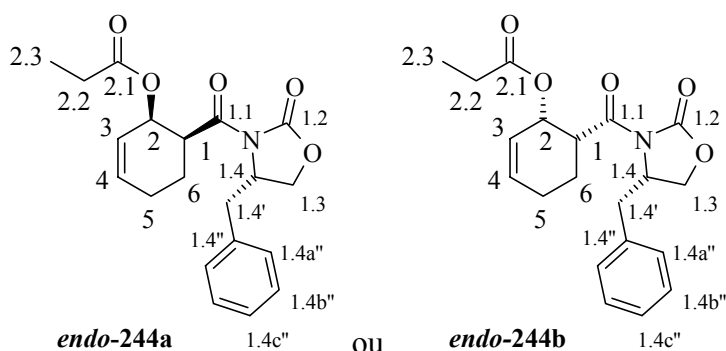
IR (pastille, KBr): (>3300w), 3073w, 3032m, 2977m, 2963m, 2939m, 2931m, 2870m, 2830m, 1775vs, 1731vs, 1694vs, 1604w, 1584vw, 1537vw, 1492m, 1480m, 1454m, 1427m, 1390s, 1379s, 1351s, 1334m, 1309m, 1320m, 1286m, 1240s, 1217s, 1198s, 1151s, 1114m, 1101m, 1091m, 1077m, 1066m, 1054m, 1027m, 1010m, 986m, 962m, 928s, 899m, 882m, 869m, 849w, 804m, 769m, 761m, 747m, 731s, 717m, 704m, 683m, 634m, 620w, 592m, 564w, 510m, 492w, 473w.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.21 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromatiques}}$), 6.10 (ddd, $^3\text{J}(4,3)=9.6$, $^3\text{J}(4,5a)=3.8$, $^4\text{J}(4,2) \approx ^3\text{J}(4,5b) \approx 1.7$, 1H, H-C(1.4)), 5.77-5.69 (m, 2H, H-C(3) et H-C(2)), 4.47-4.42 (m, 1H, H-C(1.4)), 4.29 (triploïde, $^2\text{J}(1.3a,1.3b)=^3\text{J}(1.3a,1.4) \approx 8.2$, 1H, Ha-C(1.3)), 4.14 (dd, $^2\text{J}(1.3b,1.3a)=8.8$, $^3\text{J}(1.3b,1.4)=2.4$, 1H, Hb-C(1.3)), 4.00 (dd, $^3\text{J}=6.1$, $^3\text{J}=3.0$, 1H, H-C(1)), 3.30 (dd, $^2\text{J}(1.4'a,1.4'b)=13.3$, $^3\text{J}(1.4'a,1.4)=3.3$, 1H, Ha-C(1.4')), 2.77 (dd, $^2\text{J}(1.4'b,1.4'a)=13.3$, $^3\text{J}(1.4'b,1.4)=9.8$, 1H, Hb-C(1.4')), 2.37-2.25 (m, 1H, Ha-C(5)), 2.31 (qd*, $^3\text{J}(2.2,2.3)=7.6$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(2.2)$), 2.24-2.05 (m, 2H, Hb-C(5) et Ha-C(6)), 1.87-1.80 (m, 1H, Hb-C(6)), 1.10 (t, $^3\text{J}(2.3,2.2)=7.6$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(2.3)$). *signal non résolu.

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 174.40 (C(2.1)), 172.55 (C(1.1)), 153.82 (C(1.2)), 135.49 (C(1.4'')), 133.78 (C(4)), 129.37 et 128.87 (C(1.4''a) et C(1.4''b)), 127.23 (C(1.4''c)), 123.53 (C(3)), 66.33 (C(1.3)), 65.00 (C(2)), 55.88 (C(1.4)), 43.29 (C(1)), 38.09 (C(1.4')), 27.60 (C(2.2)), 24.84 (C(5)), 18.86 (C(6)), 9.25 (C(2.3)).

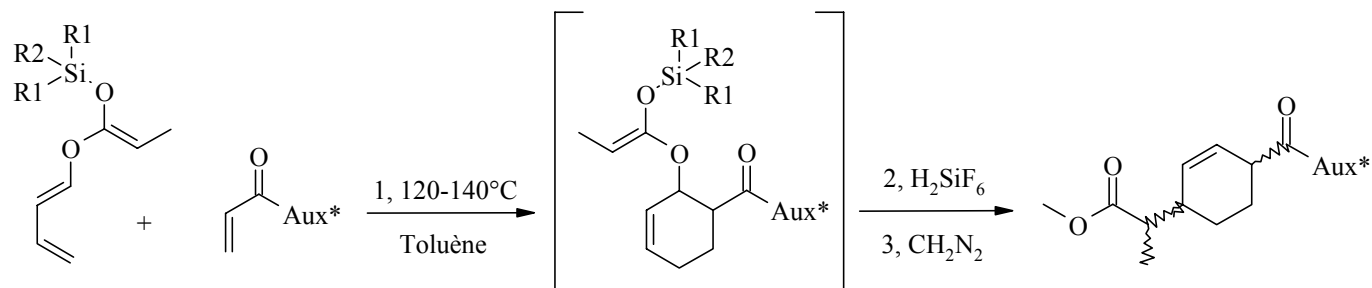
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 380.2$

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 380.14684, trouvée = 380.14681



13.10.4 Produits tandem avec les diénophiles acycliques chiraux

13.10.4.1 Réactions tandem thermiques



89b (R1=R2=CH₃, R3=^tBu)

89b¹ (R1=R2=R3=TIP)

Aux*=(⁻)-camphorsultam **231**,
(⁻)-8-phénylmenthol **229**

248-249

Substances	Aux*	Formule brute	M [g/mol]
248	(⁻)-camphorsultam 237	C ₂₁ H ₃₁ NO ₅ S	409.55
249	(⁻)-8-phénylmenthol 235	C ₂₇ H ₃₈ O ₅	426.60

13.10.4.1.1 Procédure générale PG7:

Dans un tube muni d'un bouchon à pas de vis, on dissout l'acrylate chiral (1 mmol) dans 2 ml de toluène. A cette solution on ajoute le butadiène cétène acétal (1.2 mmol), quelques cristaux de galvinoxyl et le mélange réactionnel est chauffé de 24 à 48h à 130°C. Après avoir laissé la réaction se refroidir à température ambiante, le toluène est évaporé et on ajoute du DME (4 ml) ainsi que 0.3 ml d'une solution 25% de H₂SiF₆ dans l'eau. La réaction est agitée 1h à température ambiante. On évapore le DME, on reprend le résidu dans 10 ml d'éther et on extrait avec une solution saturée en NaHCO₃ (3x50 ml), les phases aqueuses sont rassemblées, acidifiées prudemment à Ph=2 avec HCl concentré et extraite avec de l'éther (3x30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées.

Le produit brut obtenu est dissout dans un mélange 4:1 THF-MeOH (5 ml) et traité avec une solution étherée de CH₂N₂ usqu'a ce que la coloration jaune persiste. On laisse le mélange 30 minutes à température ambiante, on ajoute une ou deux gouttes d'acide acétique glacial pour détruire l'excès de diazométhane et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie flash.

13.10.4.1.2 Synthèse du 2-[4-(10,10-diméthyl-3,3-dioxo-3 λ *6*-thia-4-aza-tricyclo [5.2.1.0*1,5*] décane-4-carbonyl)-cyclohex-2-ènyl]-propionate de méthyle (**248**)

La synthèse de **248** se fait selon la procédure générale PG7, en utilisant "l'acrylate de (-)-camphorsultam" **237** (807 mg, 2.99 mmol) et le butadiène cétène acétal **89b** (800 mg, 3.32 mmol). Le mélange est chauffé à 130°C pendant 48h. Après traitement avec H₂SiF₆, on récupère 591 mg (50%) de mélange d'isomères acides **253** intermédiaires sous forme d'une mousse blanche. Le produit brut après méthylation par traitement avec CH₂N₂ est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants CH₂Cl₂/AcOEt, 98: 2.

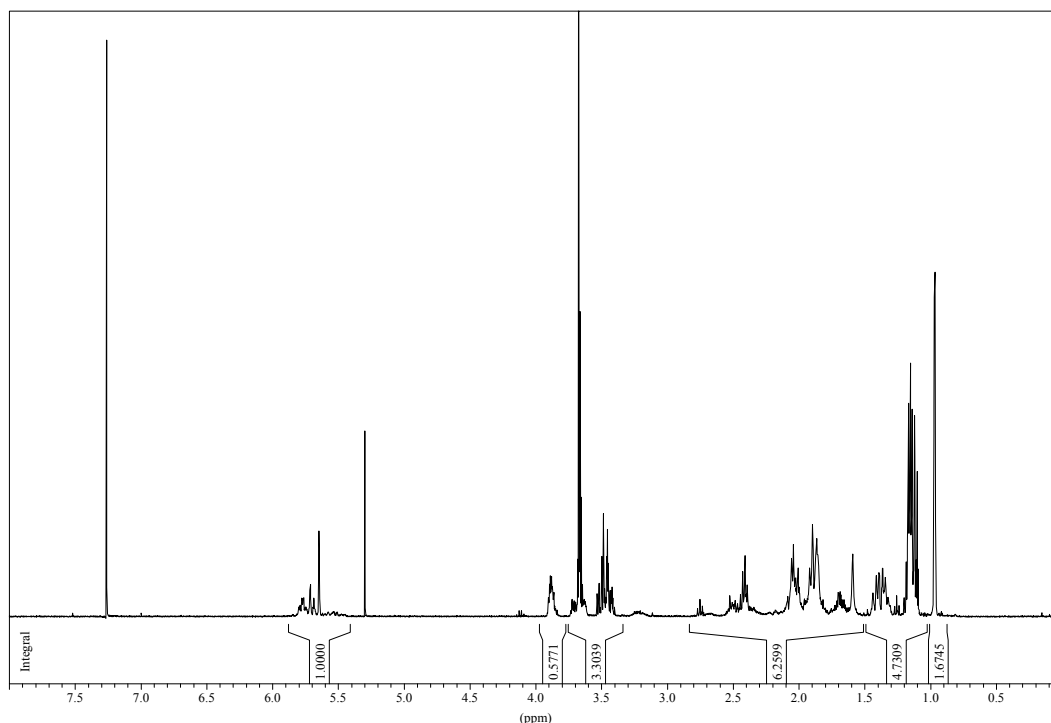
Rendement: 804 mg (66%). Huile visqueuse jaunâtre. Mélange d'isomères **248**.

R_f (hexane/AcOEt, 1: 1): 0.7

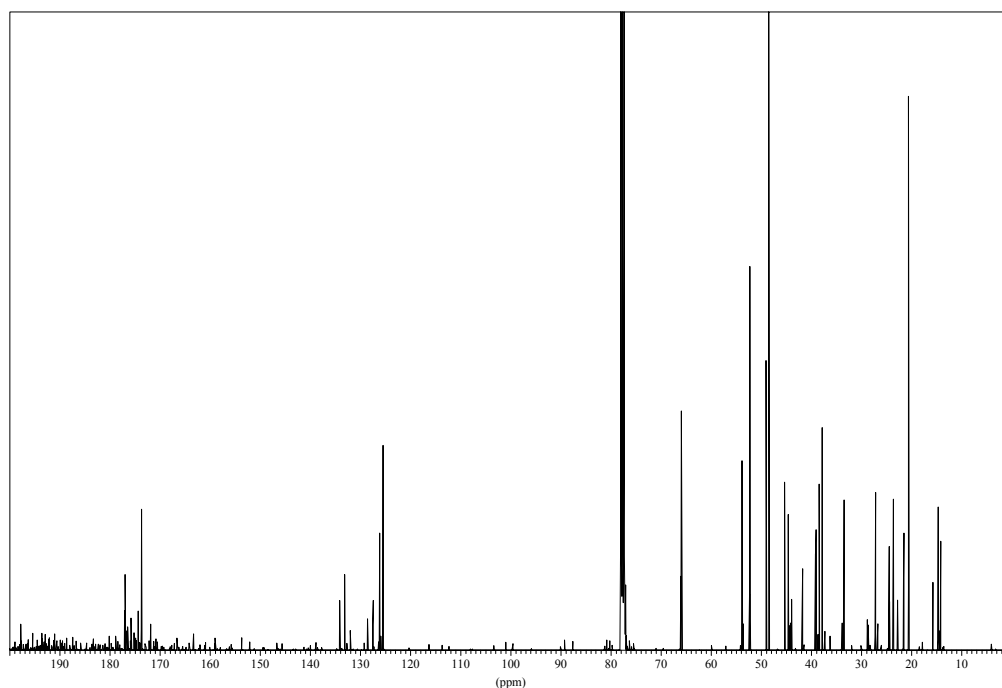
Analyse de la sélectivité par GC (GC2, P2): **12** (27.46), **4** (27.70), **7** (27.96), **3** (29.72), **35** (31.05), **3** (31.82), **2** (32.49), **30** (34.65), **4** (35.78).

IR (film, KBr): 2953m, 2882m, 1734s, 1696s, 1456m, 1435w, 1414w, 1392w, 1375m, 1330vs, 1235m, 1268m, 1213s, 1165s, 1133s, 1118m, 1061m, 991w, 862w, 768w, 727w, 640w, 618w, 544m, 502w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), mélange d'isomères **248**:

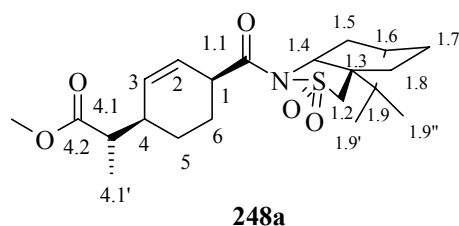


^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3), mélange d'isomères **248**:

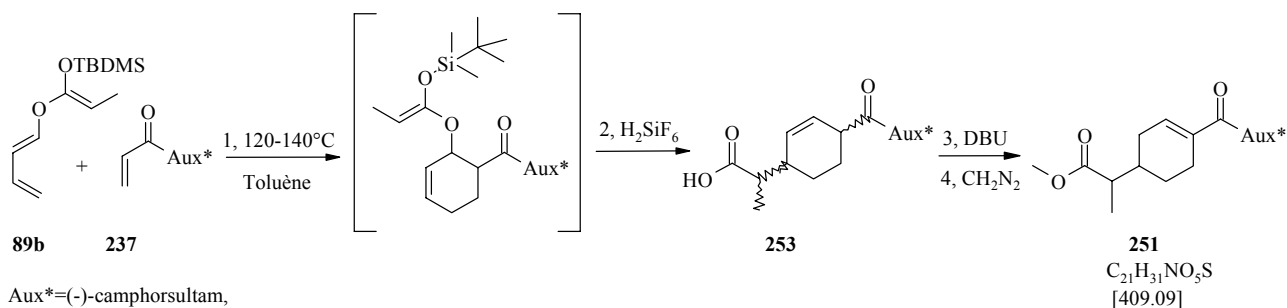


ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 432.3$

HR-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculée = 410.1996, trouvée = 410.1997



13.10.4.1.3 Synthèse du 2-[4-(10,10-Diméthyl-3,3-dioxo-3- λ^*6^* -thia-4-aza-tricyclo [5.2.1.0*1,5*] décane-4-carbonyl)-cyclohex-3-ènyl]-propionate de méthyle (**251**)



La synthèse de **251** se fait selon la procédure générale PG7 en utilisant "l'acrylate de (-)-camphorsultam" **237** (403 mg, 1.5 mmol) et le butadiène cétène acétal **89b** (400 mg, 1.66 mmol). Le mélange est chauffé à 130°C pendant 48h. Après traitement avec H_2SiF_6 et purification par

13.10.4.1.4 Synthèse du 4-(1-méthoxycarbonyl-éthyl)-cyclohex-2-ène-carboxylate de 4-méthyl-2-(1-méthyl-1-phényl-éthyl)-cyclohexyle (**249**)

La synthèse de **249** se fait selon la procédure générale PG7 une utilisant "l'acrylate de (-)-8-phénylmenthol **235** (268 mg, 0.93 mmol) et le butadiène cétène acétal **89b** (562 mg, 3.4 mmol, 2.5 éq.). Le mélange est chauffé à 125°C pendant 10h. Après traitement avec H₂SiF₆ on récupère environ 400 mg d'acides intermédiaires sous forme d'une mousse orange. Le produit brut après traitement avec CH₂N₂ est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane/AcOEt 9: 1.

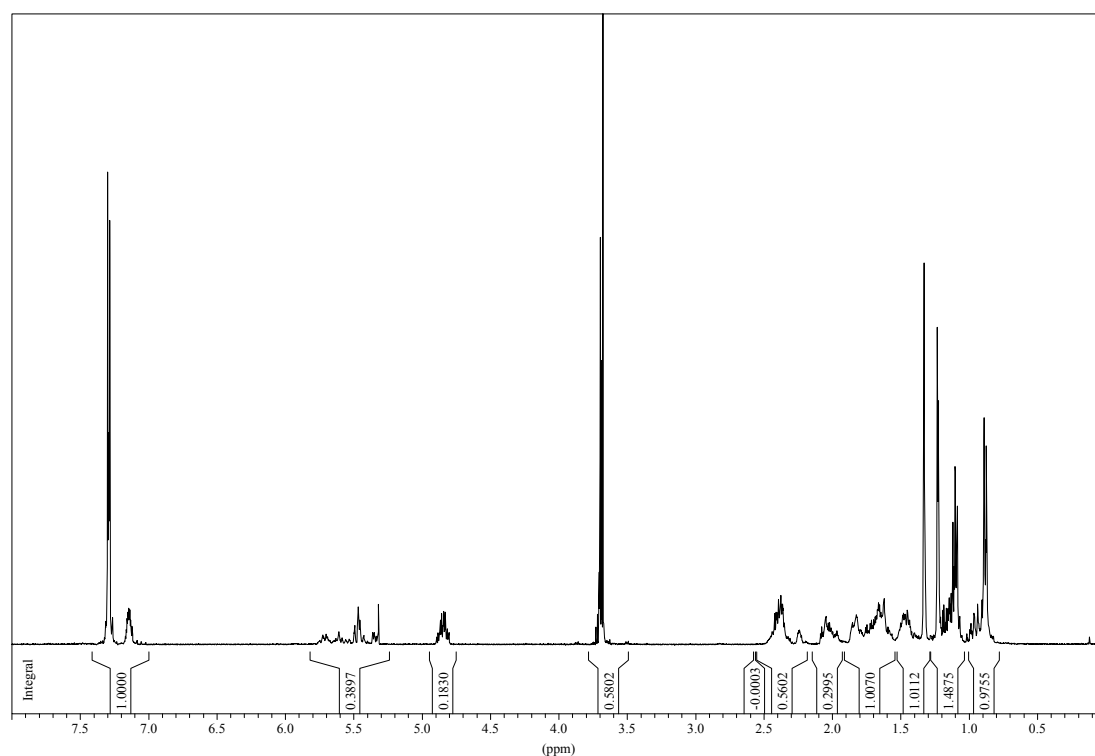
Rendement: 330 mg (83 %). Mélange d'isomères **249**.

R_f (hexane/AcOEt, 9: 1): 0.36

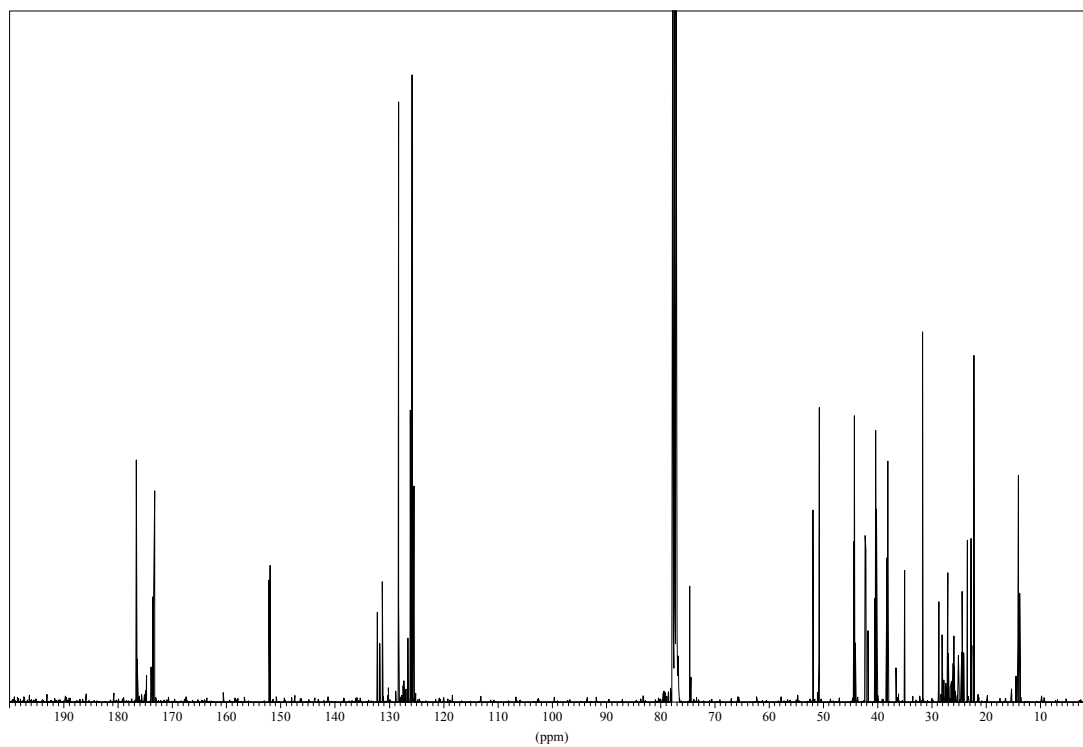
Analyse de la sélectivité par GC (GC2, P2): **5** (24.58), **8** (26.23), **34** (27.68), **12** (28.36), **8** (30.65), **26** (30.94), **7** (31.49).

IR (film, KBr): 3087w, 3055w, 3023m, 2951s, 2869m, 1734vs, 1600w, 1580w, 1496m, 1457s, 1388m, 1370m, 1311m, 1256s, 1170s, 1130m, 1092m, 1074m, 1049m, 1031m, 982m, 918w, 908w, 848w, 764m, 730w, 701s, 617w, 563w, 517w, 485w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), mélange d'isomères **249**:

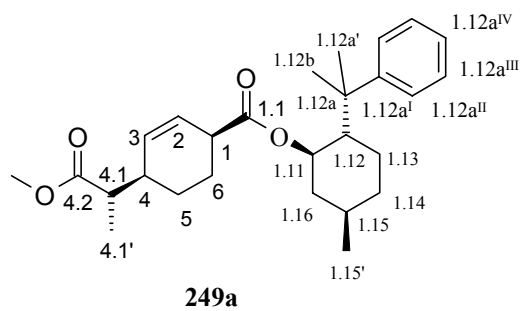


^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3), mélange d'isomères **249**:

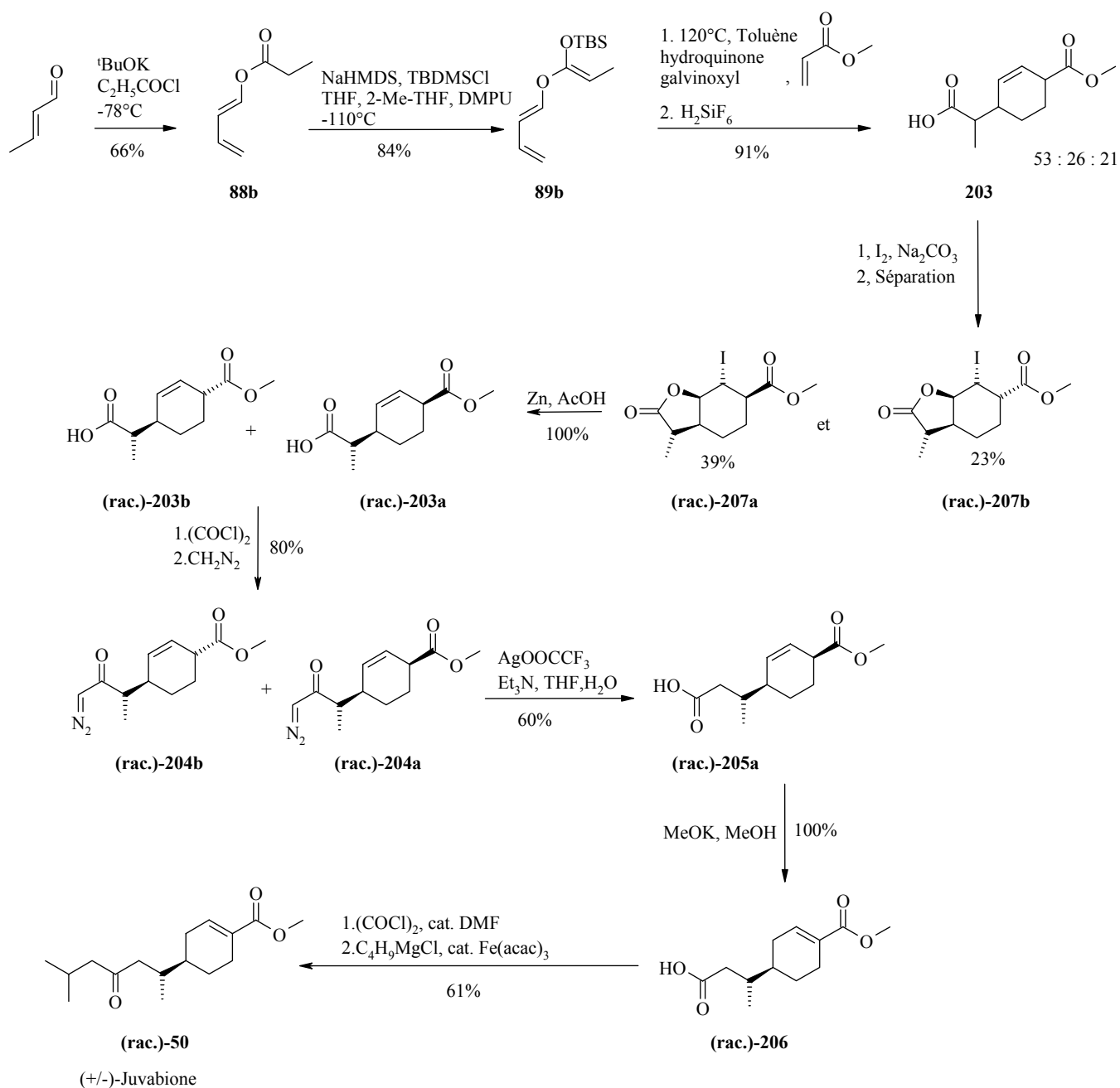


ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 449.1$

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 449.2662, trouvée = 449.2665

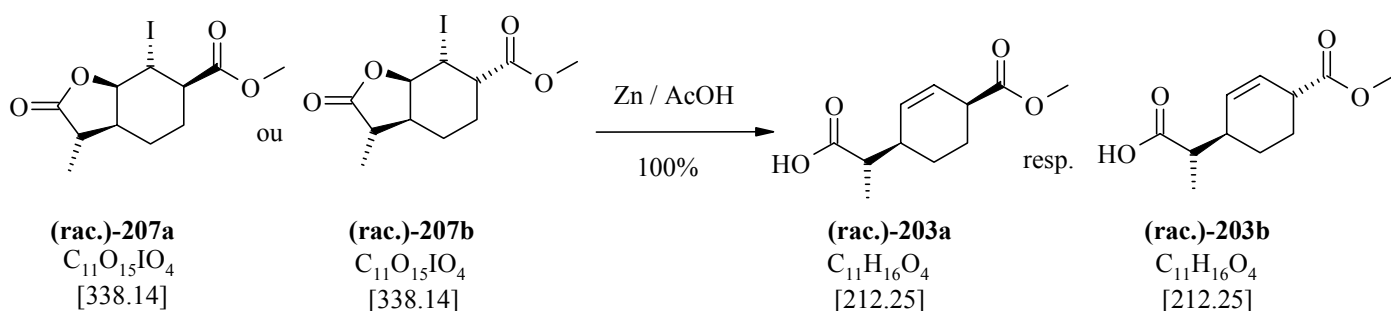


13.11 Synthèse diastéréosélective de la (±)-Juvabione



Les premières étapes de cette synthèse sont identiques à celles décrites pour la synthèse non stéréosélective. La iodolactonisation pour obtenir les diastéréoisomères **207a** et **207b** purs est également décrite dans la partie décrivant les iodolactones (13.8).

13.11.1 Synthèse diastéréosélective du 4-(1-carboxy-éthyl)-cyclohex-2-ène-carboxylate de méthyle (203a et 203b)



Le pur diastéréoisomère (rac.)-207a (548 mg, 1.61 mmol) (resp. (rac.)-207b (1.72 g, 5.07 mmol)) est dissout dans 20 ml d'acide acétique pur. A cette solution on ajoute le zinc activé (623 mg, 9.2 mmol), pour l'activation on traite 10 minutes avec HCl 1N, filtration puis rinçage avec hexane (3x) et diéthyle éther (3x). Le zinc est ensuite séché la nuit à 100°C sous 6.10^{-2} mbar). La suspension est fortement agitée pendant 4h à température ambiante. On observe la formation d'un précipité blanc de ZnI_2 . La suspension est filtrée, le filtrat est dilué avec de l'eau (20 ml) et de l'éther (40 ml). La phase aqueuse extraite avec de l'éther (3x40 ml), on acidifie prudemment la phase aqueuse à $\text{pH} \approx 2$ avec HCl concentré et on l'extrait avec de l'éther (3x30 ml). Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. L'acide acétique restant est coévaporé avec du toluène. L'huile incolore obtenue est séchée la nuit à 40°C sous 6.10^{-2} mbar.

Rendements: 345 mg (100%). Huile incolore qui cristallise (**203a**). **Pf**=70-71°C
 1.094 g (100%). Huile incolore qui fige à 4°C (**203b**).

IR (pastille, KBr): 3037m, 2951s, 2871m, 2643w, 1734vs, 1705vs, 1513w, 1455m, 1436m, 1384m, 1289m, 1265m, 1202s, 1180s, 1155s, 1103w, 1089w, 1075w, 1036m, 1006w, 970w, 949w, 935w, 899w, 868w, 848w, 832w, 790w, 759vw, 731m, 684w, 639w, 568vw.

Isomère (rac.)-203a:

Analyse de la pureté diastéréoisomérique par GC (GC2, P1): **6** (17.55), **88** (18.59), **6** (19.04).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.87 (dddd, $^3\text{J}(2,3)=10.2$, $^3\text{J}(2,1)=4.4$, $^4\text{J}=2.1$, $^4\text{J}=0.8$, 1H, H-C(2)), 5.72 (dt, $^3\text{J}(3,2)=10.1$, $^3\text{J}(3,4) \approx ^4\text{J}(3,1) \approx 1.7$, 1H, H-C(3)), 3.71 (s, 3H, H-C(1.2)), 3.09-3.06 (m, 1H, H-C(1)), 2.54-2.44 (m, 1H, H-C(4)), 2.47 (quint., $^3\text{J}(4.1,4)=^3\text{J}(4.1,4.2)=6.9$, 1H, H-C(4.1)), 2.13-2.07 (m, 1H, Ha-C(6)), 1.78-1.70 (m, 1H, Ha-C(5)), 1.58-1.44 (m, 1H, Hb-C(6)), 1.33-1.16 (m, 1H, Hb-C(5)), 1.17 (d, $^3\text{J}(4.2,4.1)=6.8$, 3H, H-C(4.2)).

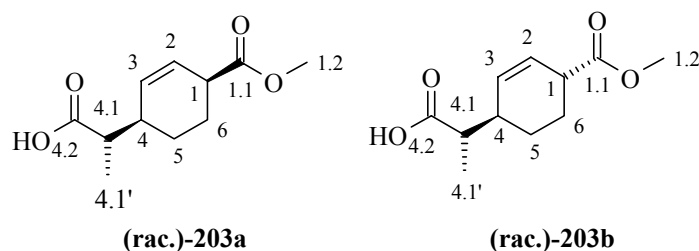
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 181.83 (C(4.1')), 174.23 (C(1.1)), 131.99 (C(3)), 125.57 (C(2)), 51.87 (C(1.2)), 43.65 (C(4.1)), 39.98 (C(1)), 37.33 (C(4)), 23.50 (C(6)), 22.12 (C(5)), 13.35 (C(4.2)).

Isomère (rac.)-203b:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.85 (dm, $^3\text{J}(2,3)=10.2$, $\text{J}=1.2$, 1H, H-C(2)), 5.67 (dm, $^3\text{J}(3,2)=10.2$, H-C(3)), 3.70 (s, 3H, H-C(1.2)), 3.14-3.08 (m, 1H, H-C(1)), 2.58-2.52 (m, 1H, H-C(4)), 2.50 (quint., $^3\text{J}(4.1, 4)=^3\text{J}(4.1, 4.2)=6.9$, 1H, H-C(4.1)), 2.35-2.07 (m, 1H, Ha-C(6)), 1.90-1.84 (m, 1H, Ha-C(5)), 1.74 (dddd*, $2\text{J}(\text{Hb-C}(6), \text{Ha-C}(6))=13.1$, $^3\text{J}=10.6$, $^3\text{J}=2.9$, 1H, Hb-C(6)), 1.37 (dddd*, $^2\text{J}(\text{Hb-C}(5), 1\text{H}, \text{Ha-C}(5))=13.0$, $^3\text{J}=10.3$, $^3\text{J}=2.9$, 1H, Hb-C(5)), 1.14 (d, $^3\text{J}(4.2,4.1)=6.8$, 3H, H-C(4.2)).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 181.93 (C(4.1')), 174.71 (C(1.1)), 131.23 (C(3)), 126.00 (C(2)), 51.91 (C(1.2)), 43.68 (C(4.1)), 41.57 (C(1)), 37.60 (C(4)), 24.96 (C(6)), 24.09 (C(5)), 12.93 (C(4.2)).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212.9$



13.11.2 Synthèse du 3-(4-méthoxycarbonyl-cyclohex-2-ènyl)-2-oxo-butane-1-diazonium (204a et 204b)

Le mode opératoire est le même que celui décrit pour la synthèse non sélective de la Juvabione au paragraphe 13.6.3.

Pour la synthèse du pur diastéréoisomère (rac.)-204a on a utilisé (rac.)-203a (1.669 g, 7.9 mmol) et pour la synthèse pur diastéréoisomère (rac.)-204b on a utilisé (rac.)-203b (810 mg, 4.29 mmol).

Rendements: 1.51 g (81%, 204a) et 788 g (78%, 204b). Huile jaune.

R_f (Hexane/EtOAc 6: 4): 0.5

IR (pastille, KBr): 3098w, 2951m, 2104vs, 1735s, 1636m, 1437m, 1367s, 1321m, 1258m, 1195m, 1169m, 1032m, 904w, 666vw, 501w.

Isomère (rac.)-204a:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.80 (ddd, $^3\text{J}(3.3,3.2)=10.1$, $^3\text{J}(3.3, 3.4)=4.1$, $^4\text{J} \approx 1.6$, 1H, H-C(3.3)), 5.71 (dt, $^3\text{J}(3.2,3.3)=10.1$, $^3\text{J}(3.2, 3.1) \approx ^4\text{J}(3.2, 3.4) \approx 2.1$, 1H, H-C(3.2)), 5.29 (bs, 1H, H-C(1)), 3.69 (s, 3H, H₃-C(3.4")), 3.09-3.04 (m, 1H, H-C(3.4)), 2.47-2.39 (m, 1H, H-C(3)), 2.35-2.20 (m,

1H,H-C(3.1)), 2.08-2.01 (m, 1H, Ha-C(3.5)), 1.77-1.69 (m, 2H, Hb-C(3.5) et Ha-C(3.6)), 1.54-1.45 (m, 1H, Hb-C(3.6)), 1.06 (d, $^3J(3',3)=6.9$, 3H, H-C(3')).

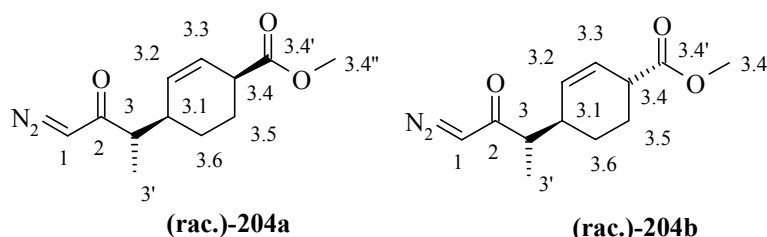
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 198.12 (C(2)), 174.31 (C(3.4')), 132.21 (C(3.2)), 125.18 (C(3.3)), 54.41 (C(1)), 52.81 (C(3.4'')), 49.23 (C(3.1)), 40.16 (C(3.4)), 37.66 (C(3)), 23.34 (C(3.5)), 22.75 (C(3.6)), 14.39 (C(3')).

Isomère (rac.)-204b:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.81 (dtd, $^3J(3.3,3.2)=10.2$, $^3J(3.3, 3.4) \approx ^4J=2.4$, $^4J=1.2$, 1H, H-C(3.3)), 5.67 (dtd, $^3J(3.2,3.3)=10.2$, $^3J(3.2,3.3)=10.2$, $^3J(3.2, 3.1)=^4J=2.5$, $^4J=1.2$, 1H, H-C(3.2)), 5.29 (bs, 1H, H-C(1)), 3.69 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(3.4'')$), 3.11-3.06 (m, 1H, H-C(3.4)), 2.49-2.43 (m, 1H, H-C(3)), 2.40-2.20 (m, 1H,H-C(3.1)), 2.10-2.04 (m, 1H, Ha-C(3.5)), 1.90-1.83 (m, 1H, Hb-C(3.5)), 1.77-1.67 (m, 1H, Ha-C(3.6)), 1.35-1.24 (m, 1H, Hb-C(3.6)), 1.09 (d, $^3J(3',3)=6.9$, 3H, H-C(3')).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 197.72 (C(2)), 174.58 (C(3.4')), 131.45 (C(3.2)), 125.74 (C(3.3)), 54.26 (C(1)), 51.85 (C(3.4'')), 49.36 (C(3.1)), 41.57 (C(3.4)), 38.05 (C(3)), 24.91 (C(3.5)), 24.54 (C(3.6)), 13.63 (C(3')).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 237.0$



13.11.3 Synthèse du 4-(2-carboxy-1-méthyl-éthyl)-cyclohex-2-ène-carboxylate de méthyle (205a)

Le mode opératoire est le même que celui décrit pour la synthèse non sélective de la Juvabione dans le paragraphe 13.6.4. Pour l'élaboration de (rac.)-205a nous avons utilisé le pur diastéréoisomère (rac.)-204a (1.55 g, 6.5 mmol).

Rendement: 1.295 g (81%). Huile jaune pâle.

Analyse de la pureté diastéréoisomérique par GC (GC2, P1): 98.3% de pureté (effectuée sur le dérivé ester méthylique correspondant).

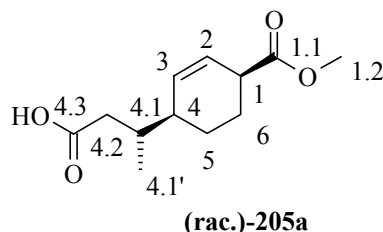
IR (film, KBr): 3030m(br), 2952s, 1739vs, 1708vs, 1700vs, 1435m, 1411m, 1382m, 1200m, 1205s, 1089m, 1022m, 942w, 905w, 863w, 814m, 779w, 728m, 673w, 503vw.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.99 (bs, 1H, -COOH), 5.83 (dddd, $^3J(2,3)=10.1$, $^3J(2,1)=4.5$, $^4J=2.4$, $^4J=0.9$, 1H, H-C(2)), 5.71 (dm, $^3J(3,2)=10.2$, H-C(3)), 3.70 (s, 3H, H-C(1.2)), 3.08-3.04 (m, 1H, H-C(1)), 2.43 (dd, $^2J(\text{Ha-C}(4.2), \text{Hb-C}(4.2))=15.1$, $^3J(\text{Ha-C}(4.2), 4.1)=5.2$, 1H, Ha-C(4.2)), 2.18-2.05 (m, 3H, H-C(4), H-C(4.1), Ha-C(6)), 2.18 (dd, $^2J(\text{Hb-C}(4.2), \text{Ha-C}(2))=15.1$, $^3J(\text{Hb-C}(2), 4.1)=5.2$,

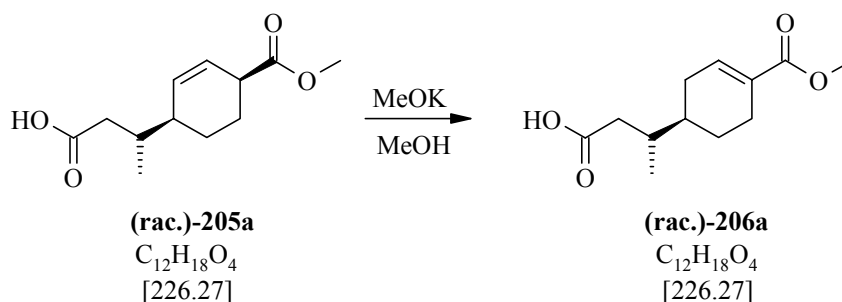
1H, Hb-C(4.2)), 1.90-1.59 (m, 2H, Hb-C(6), Ha-C(5)), 1.55-1.46 (m, 1H, Hb-C(5)), 0.95 (d, $^3J(4.2,4.1)=6.7$, 3H, H-C(4.1')).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 179.65 (C(4.3)), 174.49 (C(1.1)), 132.80 (C(3)), 125.16 (C(2)), 51.82 (C(1.2)), 40.03 (C(1)), 39.27 (C(4)), 38.58 (C(4.2)), 33.86 (C(4.1)), 23.87 (C(6)), 21.41 (C(5)), 16.19 (C(4.1')).

ESI-MS: $[\text{M-H}]^- = 225.5$



13.11.4 Synthèse du 4-(2-carboxy-1-méthyl-éthyl)-cyclohex-1-ène-carboxylate de méthyle (206a)



On dissout **(rac.)-205a** (800 mg, 3.54 mmol) dans MeOH (10 ml) et on ajoute du MeOK (545 mg, 7.8 mmol, 2.2 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4h. La réaction est versée sur de l'éther (50 ml), lavée avec une solution 10% en HCl (3x10 ml), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le produit **(rac.)-206a** est obtenu avec une pureté analytique suffisante.

Rendement: 799 mg (100 %). Huile incolore qui cristallise. **Pf**=50-52°C

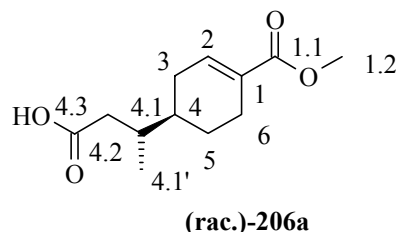
Analyse de la pureté stéréoisomérique par GC (GC2, P1): 99% de pureté (effectuée sur le dérivé ester méthylique correspondant).

IR (pastille, KBr): (3200m), 2928s, 2256vw, 1712vs, 1651s, 1437s, 1384s, 1256vs, 1214s, 1161s, 1084s, 1047m, 1034m, 995m, 923m, 805m, 732m, 715m, 495w.

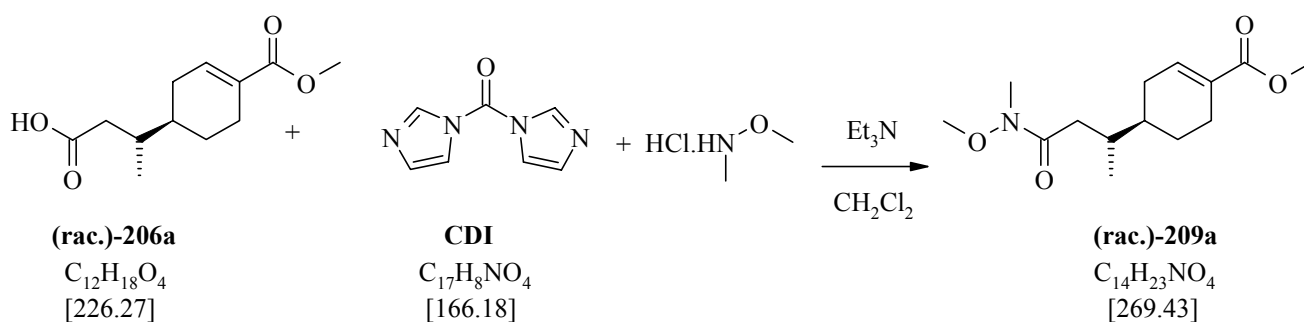
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.97 (dt, $^3J(2,3)=5.1$, $^4J(2, 4) \approx ^4J(2, 6)=2.5$, 1H, H-C(2)), 3.74 (s, 3H, H-C(1.2)), 2.53-2.45 (m, 1H, H b -C(6)), 2.48 (dd, $^2J(\text{Ha-C}(4.2), \text{Hb-C}(4.2))=15.1$, $^3J(\text{Ha-C}(4.2), 4.1)=5.2$, 1H, Ha-C(4.2)), 2.30-2.12 (m, 2H, Ha-C(3), Ha-C(6)), 2.21 (dd, $^2J(\text{Hb-C}(4.2), \text{Ha-C}(4.2))=15.1$, $^3J(\text{Hb-C}(4.2b), 4.1)=8.9$, 1H, Hb-C(4.2)), 2.02-1.94 (m, 2H, Hb-C(3), H-C(4.1)), 1.85 (dddd*, $^2J(\text{Ha-C}(5), \text{Hb-C}(5))=12.8$, $^3J(\text{Ha-C}(5), \text{H-C}(6))=5.4$, $^4J=2.2$, 1H, Ha-C(5)), 1.57-1.48 (m, 1H, H-C(4)), 1.24 (dq, $^2J(\text{Hb-C}(5), \text{Ha-C}(5))\approx 12.8$, $^3J(\text{Hb-C}(5), \text{Ha-C}(6)) \approx ^3J(\text{Hb-C}(5), \text{Hb-C}(6)) \approx ^3J(\text{Hb-C}(5), 4) \approx 5.2$, 1H, Hb-C(5)), 1.0 (d, $^3J(4.1', 4.1)=6.8$, 3H, H-C(4.1')).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 179.2 (C(4.3)), 167.84 (C(1.1)), 139.10 (C(2)), 130.18 (C(1)), 52.56 (C(1.2)), 38.72 (C(4.2)), 37.46 (C(4)), 33.93 (C(4.1)), 29.66 (C(3)), 24.72 (C(6)), 24.61 (C(5)), 16.40 (C(4.1')).

ESI-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 225.8$



13.11.5 4-[2-(méthoxy-méthyl-carbamoyl)-1-méthyl-éthyl]-cyclohex-1-ène-carboxylate de méthyle (209a)



Une solution de **(rac.)-206a** (50 mg, 0.22 mmol) dans 2 ml de CH_2Cl_2 et refroidie à 0°C , on ajoute le CDI (50 mg, 0.3 mmol), le chlorure de N,O diméthylhydroxylammonium (30 mg, 0.3 mmol) et la triéthyle amine (30 mg, 0.3 mmol). La réaction est laissée à température ambiante durant la nuit. Le mélange réactionnel est dilué avec 5 ml de CH_2Cl_2 , la phase organique lavée avec une solution 1N en HCl, puis neutralisée avec une solution saturée en Na_2CO_3 et avec de l'eau. On sèche la phase CH_2Cl_2 sur Na_2SO_4 , on filtre et on évapore. Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 7: 3.

Rendement: 59 mg (100%). Huile orange.

R_f (hexane/EtOAc 4: 6): 0.3

Analyse de la pureté diastéréoisomérique par GC (GC2, P1): **99** (21.67), **1** (22.78) soit un excès diastéréoisomérique de 98%.

IR (film, KBr): ($>3000\text{w}$), 2936s, 1712s, 1654s, 1437s, 1384s, 1311m, 1255s, 1212m, 1180m, 1153m, 1115m, 1034m, 1003m, 924w, 804w, 742w, 712w, 581vw, 504vw, 492w, 432w.

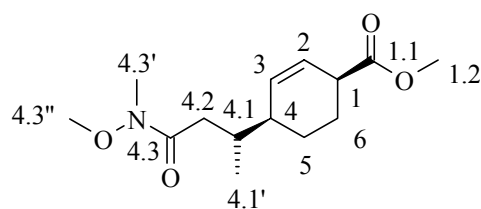
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 6.97-6.93 (m, $^3\text{J}=2.6$, 1H, H-C(2)), 3.71 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(1.2)$), 3.67 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(4.3'')$), 3.17 (s, 3H, $\text{H}_3\text{-C}(4.3')$), 2.49-2.44 (m, 1H, Ha-C(6)), 2.47 (dd, $^2\text{J}(\text{Ha-C}(4.2), \text{Hb-C}(4.2))=15.1$, $^3\text{J}(\text{Ha-C}(4.2), 4.1)=4.9$, 1H, Ha-C(4.2)), 2.39-1.93 (m, 5H, $\text{H}_2\text{-C}(3)$, H-C(4.1), Hb-C(4.2) et Hb-C(6)), 1.84-1.80 (m, $^3\text{J}=9.9$, $^3\text{J}=2.8$, 1H, Ha-C(5)), 1.53-1.45 (m, 1H, H-C(4)), 1.21

(qd, $^3\text{J}(\text{Hb-C}(5), \text{H-C}(6))=^3\text{J}(\text{Hb-C}(5), 4)=^2\text{J}(\text{Hb-C}(5), \text{Ha-C}(5))=12.1$, $^3\text{J}(\text{Hb-C}(5), \text{H-C}(6))=5.2$, $1\text{H}, \text{Hb-C}(5)$), 0.92 (d, $^3\text{J}(4.1', 4.1)=6.8$, $3\text{H}, \text{H}_3\text{-C}(4.1')$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 167.79 (C(1.1) et C(4.3)), 139.39 (C(2)), 130.04 (C(1)), 61.12 (C(4.3'')), 51.41 (C(1.2)), 37.64 (C(4)), 33.37 (C(4.1)), 32.09 (C(4.3')), 29.77 (C(3)), 24.80 (C(6) et C(4.2)), 24.53 (C(5)), 16.37 (C(4.1')).

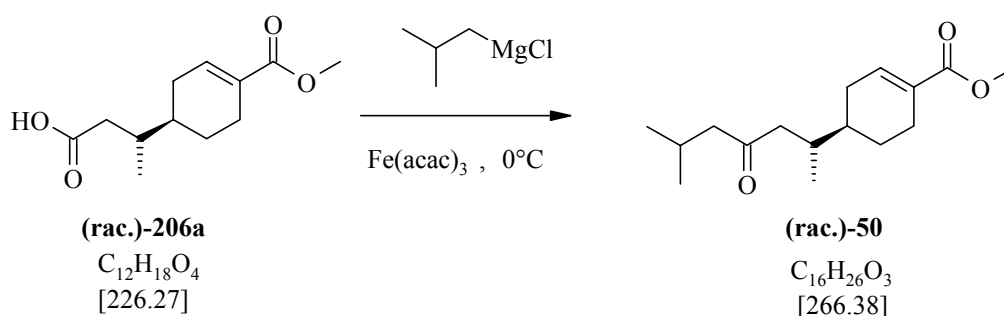
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 292.1$

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 292.15193, trouvée = 292.15134



(rac.)-209a

13.11.6 Synthèse du (1S*, 4R*, 4.1'R*)-4-(1,5-Diméthyl-3-oxo-hexyl)-cyclohex-1-ène carboxylate de méthyle 50 (±)-Juvabione



La procédure expérimentale est la même que celle décrite au paragraphe 13.6.6.

A une solution d'acides (rac.)-206 (50 mg, 0.22 mmol) dans 2 ml de benzène anhydre on ajoute une goutte de DMF sec et au goutte à goutte du chlorure d'oxalyle (88 mg, 0.69 mmol). Après évaporation du benzène, le chlorure d'acide brut est dissout dans 4 ml de THF sec. A cette solution on ajoute du *tris*(acétylacétonate) de fer(III) (3 mg, 0.007 mmol, ~3% mol) et le mélange est refroidit à 0°C. A cette solution on ajoute au goutte à goutte une solution de chlorure d'isobutylmagnésium (0.11 ml sol. 2M dans le THF, 0.22 mmol). Le traitement final est le même que pour la synthèse du mélange (rac.)-Juvabione et (rac.)-Epijuvabione décrite au paragraphe 13.6.

Rendement: 36 mg (61 %). Huile jaunâtre.

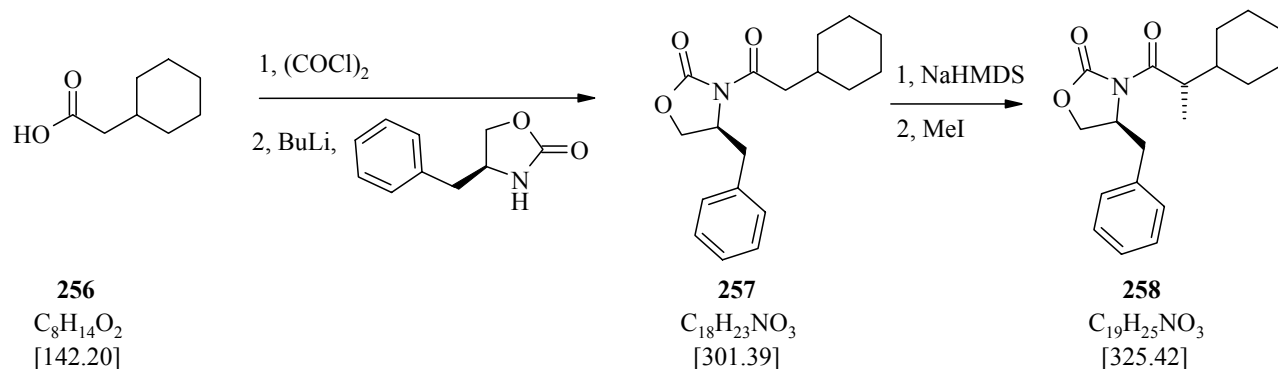
R_f (hexane/AcOEt, 9: 1): 0.3

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 289.2$

Pour le reste des analyses (IR, $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$, HR-MS) voir la description de la (rac.)-Juvabione au paragraphe 13.6.6.

13.12 Etude d'une synthèse énantiosélective de la (+)-Juvabione

13.12.1 Etude de la méthylation asymétrique de Evans



13.12.1.1 Synthèse de la 4(*S*)-benzyl-3-(2-cyclohexyl-acétyl)-oxazolidin-2-one (**257**)

L'acide cyclohexyl-acétique **256** (802 mg, 5.65 mmol) est dissout dans 50 ml de CH_2Cl_2 sec, deux gouttes de DMF sec sont ajoutées et la solution est refroidie à $0^\circ C$ avec un bain de glace. Le chlorure d'oxalyle (850 mg, 6.69 mmol) est ajouté au goutte à goutte et le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendantt 4h. L'excès de chlorure d'oxalyle et le solvant sont évaporés à la trompe à eau (piège N_{2liq}), le résidu est dissout dans 30 ml de THF fraîchement distillé. Cette solution est appelée solution A.

Parallèlement l'auxiliaire chiral le 4(*S*)-benzyl-oxazolidin-2-one **230** (1 g, 5.65 mmol) est dissout dans 25 ml de THF anhydre. La solution est refroidie à $-78^\circ C$ puis une solution de BuLi est ajoutée au goutte à goutte (3.53 ml solution 1.6M dans l'hexane, 5.65 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu à $-78^\circ C$ pendant 1h. On appel cette solution la solution B.

La solution A est canulée sur la solution B à $-78^\circ C$. On maintient la solution à cette température pendant 2h et on laisse la solution lentement se réchauffer à température ambiante durant la nuit.

La réaction est versée sur de l'éther (60 ml) et une solution saturée en NH_4Cl . La phase organique est lavée avec une solution saturée en NH_4Cl (3x40 ml) et avec de l'eau (2x20 ml), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée.

On récupère 1.7 g de cristaux jaunâtres qui sont purifiés par chromatographie flash par élution du système de solvant hexane/ CH_2Cl_2 2: 8.

Rendement: 1.437 g (84%). Cristaux blancs. **Pf**= $98-100^\circ C$

$[\alpha]_D^{25}$ (c=1.2 dans CH_2Cl_2)= +56.6

R_f (hexane/AcOEt 6: 4): 0.7

IR (pastille, KBr): (3446w), 3084w, 3026w, 3004w, 2985w, 2959w, 2918s, 2846m, 1790vs, 1768m, 1686s, 1602w, 1584w, 1522vw, 1490w, 1479w, 1450s, 1384s, 1369s, 1360s, 1304s,

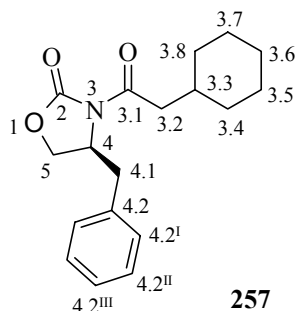
1264m, 1250m, 1240m, 1213m, 1204s, 1192s, 1171s, 1141m, 1105s, 1048s, 1023m, 996m, 941vw, 908w, 896w, 848w, 801vw, 780vw, 762m, 745s, 737m, 717m, 622m, 574w, 537w, 509w, 489vw, 426vw

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.21 (m, 5H, H_{aromatiques}), 4.69 (ddd*d*, ³J(4, Ha-C(5))=9.6, ³J(4, Hb-C(5))=3.3, 1H, H-C(4)), 4.22-4.15 (m, ³J=9.1, 2H, H₂-C(4.1)), 3.32 (dd, ²J(Ha-C(5), Hb-C(5))=13.3, ³J(Ha-C(5), 4)=3.3, 1H, Ha-C(5)), 2.90 et 2.80 (2xddd, système AB, ²J(AB)=16.0, ³J(3.2, 3.3)=6.8, 1H chacun, H₂-C(3.2)), 2.77 (dd, ²J(Hb-C(5), Ha-C(5))=13.3, ³J(Hb-C(5), 4)=9.6, 1H, Hb-C(5)), 1.98-1.87 (m, ³J(3.3, 3.2)=6.8, ³J=3.4, 1H, H-C(3.3)), 1.82-1.66 et 1.38-1.00 (m, 2x5H, H₂-C(3.4), H₂-C(3.5), H₂-C(3.6), H₂-C(3.7), H₂-C(3.8)). * Signal non résolu.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 172.53 (C(3.1)), 153.35 (C(2)), 135.31 (C(4.2)), 129.35 et 128.88 (C(4.2^I) et C(4.2^{II})), 127.25 (C(4.5)), 66.00 (C(4.1)), 55.12 (C(4)), 42.60 (C(3.2)), 37.91 (C(5)), 34.23 (C(3.3)), 33.06 et 33.01 (C(3.8) et C(3.4)), 26.14 et 26.06 (C(3.5) et C(3.6) et C(3.7)).

ESI-MS: [M+H]⁺ = 302.1

Analyses élémentaires: calculées C 71.73, H 7.69, N 4.65, trouvées C 71.8, H 7.8, N 4.43



257

13.12.1.2 Synthèse de la 4(S)-benzyl-3-(2-cyclohexyl-propionyl)-oxazolidin-2-one (258)

A une solution de **257** dans 10 ml de THF fraîchement distillé, on ajoute au goutte à goutte à -78°C 1.1 ml d'une solution de NaHMDS (1,1 ml solution 1N dans le THF, 1,1 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu 1h à -78°C et à cette température on ajoute au goutte à goutte l'iodure de méthyle (710 mg, 5 mmol). Le mélange est maintenu 1h à -78°C puis laissé lentement se réchauffer à température ambiante durant la nuit. La réaction est diluée avec de l'éther (50 ml), la phase organique lavée avec une solution saturée en NH₄Cl (3x20 ml) et de l'eau (2x20 ml), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. On obtient 500 mg d'une huile orange qui cristallise. Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvant CH₂Cl₂/ hexane 7: 3.

Rendement: 1.437 g (84%). Cristaux blancs. **Pf**=102-104°C

Analyse GC (GC2, P2): 99.4% et 0.6% soit un excès diastéréoisomérique de 98.8%

[α]_D²⁵ (c=1.2 dans CH₂Cl₂) = +97.9

R_f (hexane/ CH₂Cl₂ 2: 8): 0.4

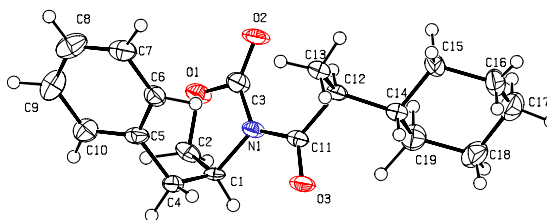
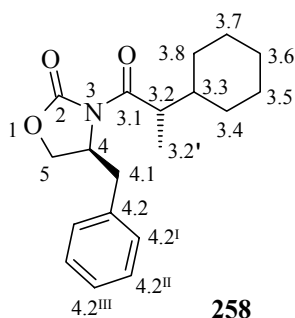
IR (pastille, KBr): (3515w, 3369w), 3087w, 3063w, 3032w, 2995w, 2967m, 2920s, 2847m, 1760vs, 1694vs, 1604w, 1583vw, 1524vw, 1495w, 1482m, 1453m, 1446m, 1391s, 1368m, 1345s, 1323m, 1305m, 1283m, 1271w, 1242s, 1207s, 1185s, 1102s, 1092m, 1082m, 1072m, 1064m, 1051m, 1004m, 986m, 972m, 928w, 913w, 862w, 839vw, 764m, 752m, 733m, 706s, 694s, 622w, 552w, 494w

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.23 (m, 5H, H_{aromatiques}), 4.69 (ddd, ³J(4, Ha-C(5))=9.6, ³J(4, Ha-C(4.1))=6.5, ³J(4, Hb-C(5))=3.1, 1H, H-C(4)), 4.22-4.15 (m, ³J(Ha-C(4.1), 4)=6.5, 2H, H₂-C(4.1)), 3.65 (quint., ³J(3.2, 3.2') ≈ ³J(3.2, 3.3)≈7.0, 1H, H-C(3.2)), 3.30 (dd, ³J(Ha-C(5), Hb-C(5))=13.3, ³J(Ha-C(5), 4)=3.2, 1H, Ha-C(5)), 2.78 (dd, ²J(Hb-C(5), Ha-C(5))=13.3, ³J(Hb-C(5), 4)=9.6, 1H, Hb-C(5)), 1.81-1.62 et 1.34-0.94 (m, 6H et 5H, H-C(3.3), H₂-C(3.4), H₂-C(3.5), H₂-C(3.6), H₂-C(3.7), H₂-C(3.8)), 1.19 (d, ³J(3.2', 3.2)=6.9, 3H, H₃-C(3.2)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 177.14 (C(3.1)), 153.11 (C(2)), 135.37 (C(4.2)), 129.86 et 129.33 (C(4.2^I) et C(4.2^{II})), 127.71 (C(4.5)), 65.86 (C(4.1)), 55.42 (C(4)), 42.60 (C(3.2)), 40.43 (C(3.3)), 37.85 (C(5)), 31.45 et 28.99 et 26.28 et 26.23 (C(3.4) et C(3.5) et C(3.6) et C(3.7) et C(3.8)), 14.14 (C(3.2')).

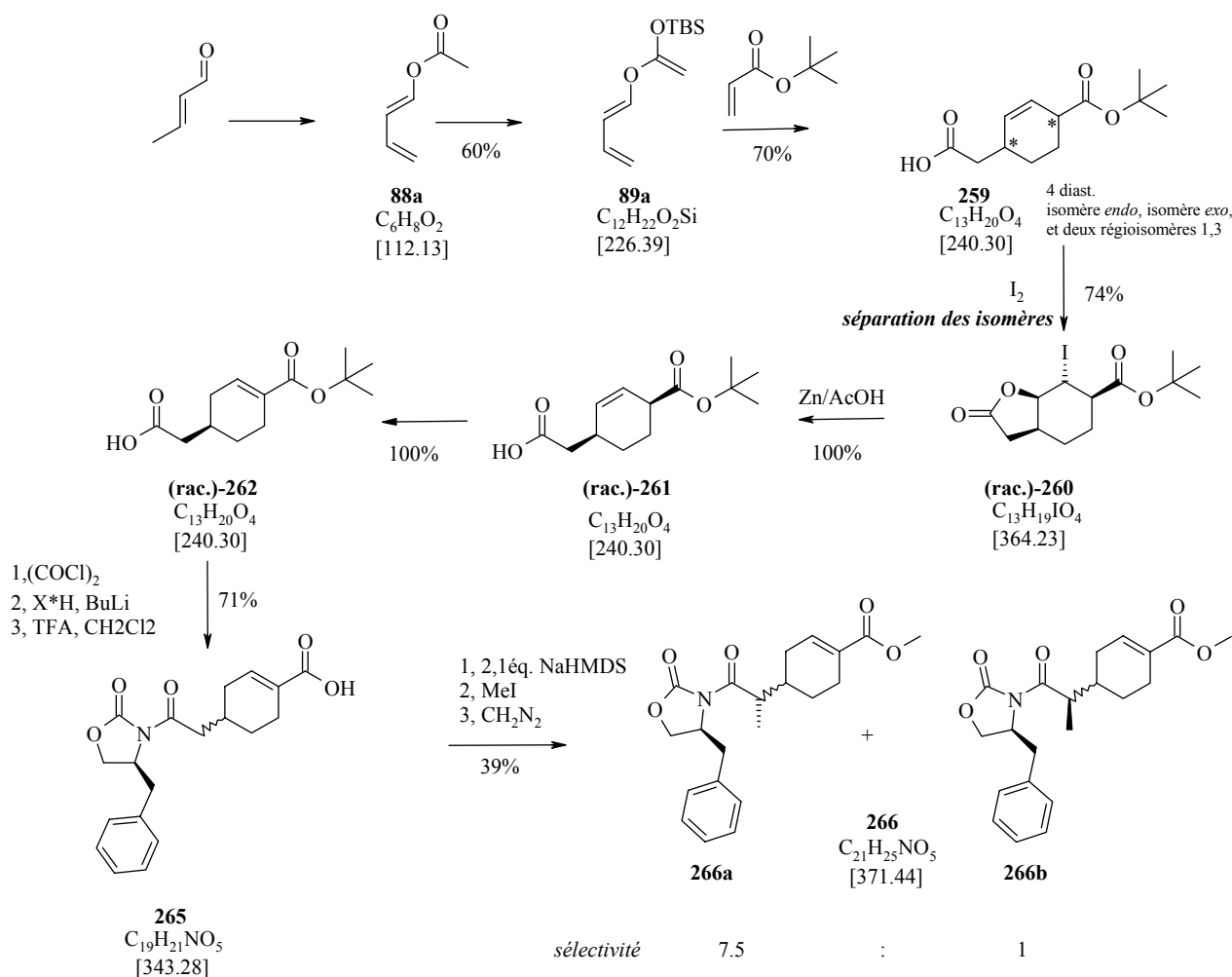
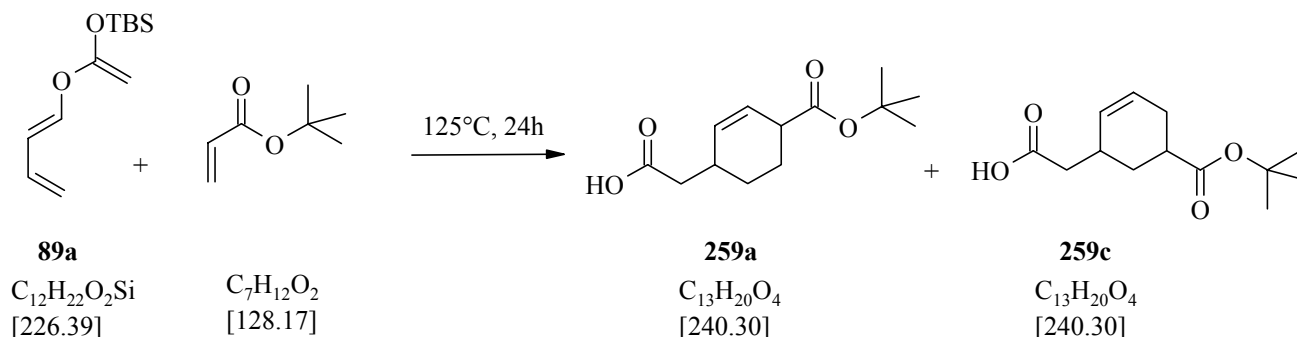
ESI-MS: [M+H]⁺ = 326.3

Analyses élémentaires: calculées C 72.35, H 7.99, N 4.44, trouvées C 72.2, H 7.93, N 4.3



RX de **258**

13.12.2 Approche 1: méthylation asymétrique de Evans

13.12.2.1 Synthèse du 4-carboxyméthyl-cyclohex-2-ène-carboxylate de *tert*-butyle (**259a**) et du 5-carboxyméthyl-cyclohex-2-ène-carboxylate de *tert*-butyle (**259c**)

A un mélange d'acrylate de *tert*-butyle (2 g, 15 mmol) et de toluène sec (3 ml) sont ajoutés sous argon et dans un tube scellé, le cétène acétal **89a** (1.13 g, 5 mmol), quelques cristaux d'hydroquinone et de galvinoxyl. Le mélange est chauffé à 125°C pendant 24h. Le bain d'huile est retiré et le mélange réactionnel refroidi à température ambiante. Le toluène est évaporé à la trompe

à eau et condensé dans un piège d'azote liquide. 15 ml de DME et 0.7 ml d'une solution de H_2SiF_6 (solution 25% dans H_2O , 1.05 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1h. Le DME est évaporé, le produit brut est dissout dans 4 ml THF versé sur de l'éther (100ml), extrait avec une solution saturée en NaHCO_3 (3x20 ml). Les phases aqueuses rassemblées, prudemment acidifiées à 0°C au $\text{pH}\approx 2$ avec HCl concentré et extraites avec de éther (3x100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. Le produit n'est pas purifié d'avantage, il est directement utilisé dans l'étape suivante. Seule une spectrométrie de masse, un spectre IR et un spectre de contrôle ^1H -RMN(200) sont effectués afin de vérifier que la réaction a bien eu lieu et analyser la pureté. Les isomères de **259a** et de **259c** ne sont pas séparables à ce stade.

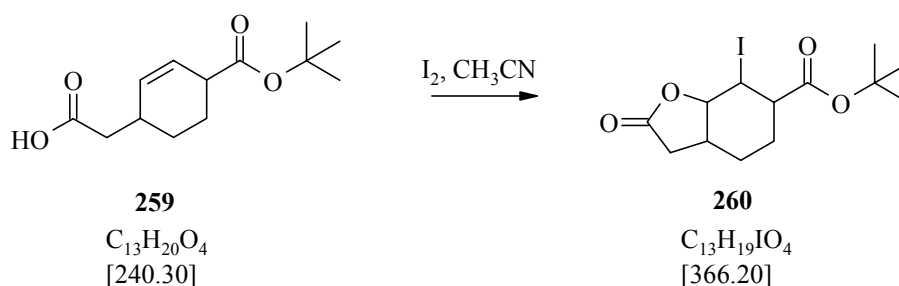
Rendement: 921 mg (76%). Huile incolore

Analyse de la sélectivité: 65: 18: 11: 6, déterminé par étude ^{13}C et ^1H -RMN.

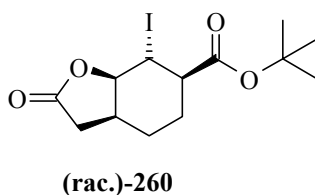
IR (film, KBr): 2977s, 2939s, 1709vs, 1778m, 1451m, 1410m, 1393m, 1368s, 1292s, 1249s, 1219s, 1156vs, 1087w, 1042w, 966w, 942m, 847m, 798w, 756w, 730m, 470vw

ESI-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 239.3$

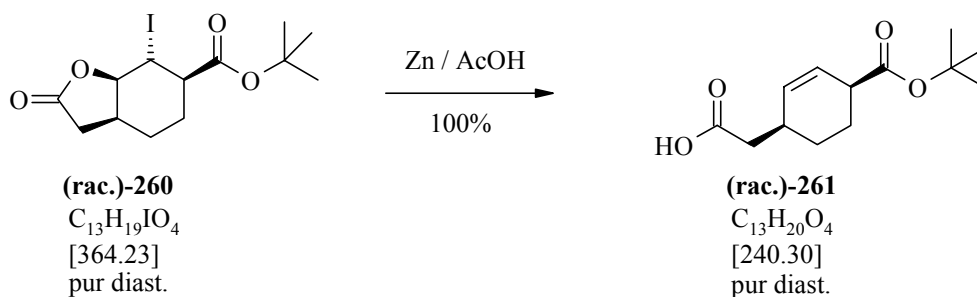
13.12.2.2 Synthèse du 7-Iodo-2-oxo-octahydro-benzofuran-6-carboxylate de *tert*-butyle (**260**)



Voir le descriptif de la synthèse et les données analytiques au paragraphe 13.8.4



13.12.2.3 Synthèse du 4-carboxyméthyl-cyclohex-2-ène-carboxylate de *tert*-butyle (**261**)



Le pur diastéréoisomère (rac.)-**260** (980 mg, 2.67 mmol) est dissout dans 35 ml d'acide acétique pur. A cette solution on ajoute le zinc activé (1.035 g, 15.87 mmol - pour l'activation on traite 10 min avec HCl 1N, filtration puis rinçage avec hexane (3x) et éther (3x), le zinc est ensuite séché la nuit à 100°C sous 6.10^{-2} mbar). La suspension est fortement agitée pendant 4h à température ambiante. On observe la formation d'un précipité blanc de ZnI₂. La suspension est filtrée, le filtrat est dilué avec de l'eau (30 ml) et de l'éther (60 ml). La phase aqueuse extraite avec de l'éther (3x60 ml), on acidifie prudemment la phase aqueuse à Ph=2 avec HCl concentré et on l'extrait avec de l'éther (3x60 ml). Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. L'acide acétique restant est coévaporé avec du toluène. L'huile incolore obtenue est séchée la nuit à 40°C sous 6.10^{-2} mbar.

Rendement: 640 mg (100 %) huile incolore qui fige à 4°C.

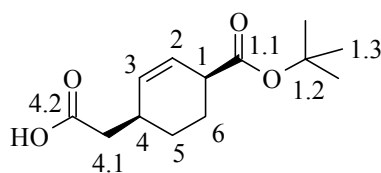
IR (film, KBr): 2977s, 2939s, 1709vs, 1778m, 1451m, 1410m, 1393m, 1368s, 1292s, 1249s, 1219s, 1156vs, 1087w, 1042w, 966w, 942m, 847m, 798w, 756w, 730m, 470vw.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5.81 (dd*d*, ³J(2,3)=10.1, 1H, H-C(2)), 5.75 (dt*, ³J(3,2)=10.1, H-C(3)), 3.00-2.95 (m, 1H, H-C(1)), 2.64-2.56 (m, 1H, H-C(4)), 2.41-2.36 (dx2d, système AB, ²J(AB)=15.2, ³J(Hb-C(4.1), 4)=8.2, ³J(Ha-C(4.1), 4)=6.8, 2H, H₂-C(4.1)), 1.99-1.92 (m, 1H, Ha-C(6)), 1.85-1.72 (m, 2H, Hb-C(6), Ha-C(5)), 1.55-1.36 (m, 1H, Hb-C(5)), 1.46 (s, 9H, H-C(1.3)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 178.51 (C(4.2)), 173.27 (C(1.1)), 131.81 (C(3)), 125.94 (C(2)), 80.48 (C(1.2)), 41.44 (C(1)), 39.76 (C(4.1)), 31.38 (C(4)), 28.04 (C(1.3)), 26.01 (C(6)), 22.91 (C(5)).

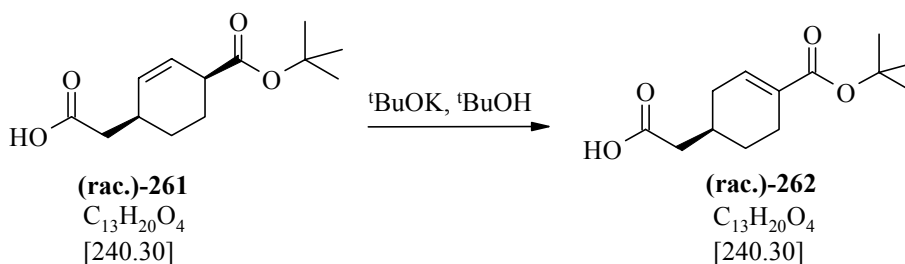
ESI-MS: [M-H]⁻ = 239.3

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée = 263.1254, trouvée = 263.1257



(rac.)-**261**

13.12.2.4 Synthèse du 4-carboxyméthyl-cyclohex-1-ène-carboxylic *tert*-butyle (**262**)



Une solution d'acide (rac.)-**261** (620 mg, 2.58 mmol) dans du *tert*-BuOH (10 ml) est chauffée à 30 °C (pour liquéfier le solvant). Le *tert*-BuOK est ajouté (635 mg, 5.7 mmol), on laisse la solution sous agitation à 30°C durant la nuit. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (50 ml), la phase organique lavée avec une solution 1N en HCl (3x10 ml), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le *tert*-BuOH en excès est coévaporé avec du toluène. L'huile résultante est séchée à 40°C sous 6.10⁻² mbar durant la nuit.

Le produit obtenu est d'une pureté suffisante pour l'obtention de données analytiques satisfaisantes.

Rendement: 618 mg (100 %). Cristaux blancs. **Pf**=108-110°C.

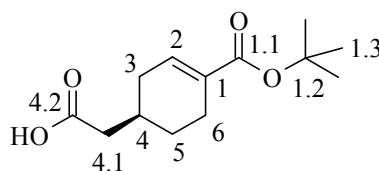
IR (pastille, KBr): 2973s, 2943s, 2688m, 2624m, 1697vs, 1648m, 1477m, 1458m, 1422s, 1406s, 1392s, 1378s, 1369s, 1344m, 1314s, 1289s, 1275s, 1262s, 1234s, 1217s, 1171s, 1120m, 1094s, 1077s, 1023m, 992m, 930s, 903m, 845m, 830m, 814w, 759m, 746m, 719m, 678m, 603vw, 532vw, 496vw, 462vw, 434w, 420vw.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.84 (dm*, ³J(2,3)=5.1, 1H, H-C(2)), 2.45-2.34 (m, 2H, Ha-C(3) et Ha-C(5)), 2.35 (d, ³J(4.1, 4)=7.1, 2H, H₂-C(4.1)), 2.24-2.06 (m, 2H, Hb-C(5), H-C(4)), 1.96-1.85 (m, 2H, Hb-C(3), Ha-C(6)), 1.49 (s, 9H, H₃-C(1.3)), 1.39-1.29 (m, 1H, Hb-C(6)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 179.20 (C(4.2)), 167.08 (C(1.1)), 137.19 (C(2)), 131.95 (C(1)), 80.50 (C(1.2)), 40.62 (C(4.1)), 32.02 (C(3)), 31.48 (C(4)), 28.52 (C(1.3)), 28.45 (C(6)), 24.06 (C(5)).* Signal non résolu.

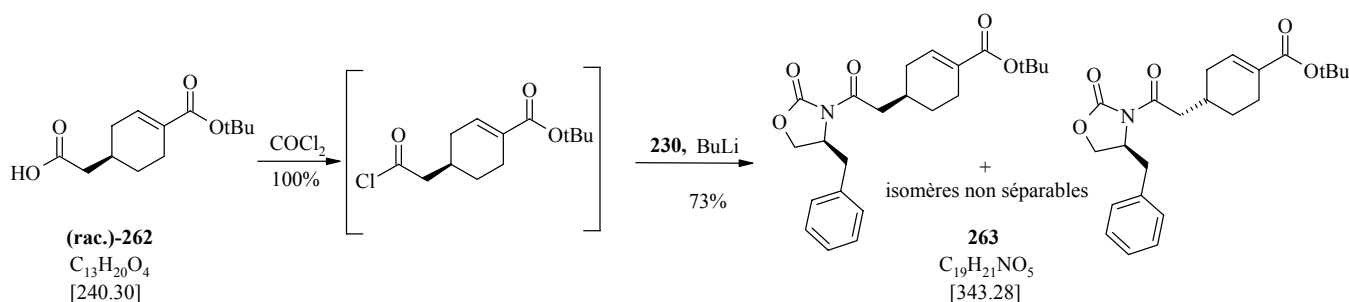
ESI-MS: [M-H]⁻ = 239.1

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée = 263.1254, trouvée = 263.1257



(rac.)-**262**

13.12.2.5 Synthèse du 4-[2-(4*S*-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-éthyl]-cyclohex-1-ène-carboxylate de *tert*-butyle (**263**)



Le pur diastéréoisomère (rac.)-**262** (565 mg, 2.35 mol) est dissout dans 20 ml de CH₂Cl₂ sec. On ajoute deux gouttes de DMF sec. La solution est refroidie à 0°C avec un bain de glace. Le chlorure

d'oxalyde (360 mg, 2.8 mmol) est ajouté au goutte à goutte (on note un dégagement gazeux). On laisse le mélange réactionnel 4h à température ambiante. L'excès de chlorure d'oxalyde et le solvant sont évaporés à la trompe à eau (avec piège N_{2liq}). Le résidu est dissout dans 15 ml de THF anhydre.

On appelle cette solution, la solution A

Parallèlement l'auxiliaire chiral le 4(*S*)-benzyl-oxazolidin-2-one (416 mg, 2.35 mmol) est dissout dans 15 ml de THF anhydre. La solution est refroidie à -78°C puis une solution de BuLi est ajoutée au goutte à goutte (1.47 ml solution 1.6M dans l'hexane, 2.35 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu à -78°C pendant 1h. On appelle cette solution, la solution B.

La solution A est canulée sur la solution B à -78°C. On maintient la solution à cette température pendant 2h et on laisse la solution lentement se réchauffer à température ambiante.

La réaction est versée sur de l'éther (50 ml) et une solution saturée en NH₄Cl. La phase organique est lavée avec une solution saturée en NH₄Cl (3x20 ml) et avec de l'eau (2x10 ml), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée.

On récupère environ 1 g d'une huile orange visqueuse qui est purifiée par chromatographie flash par élution du système de solvant hexane / acétate d'éthyle 8: 2 puis 7: 3. Les deux diastéréoisomères ne sont pas séparables, ni par chromatographie flash, ni par une purification par HPLC phase inverse.

Rendement: 688 mg (73%). Huile visqueuse jaunâtre.

R_f: (hexane/EtOAc, 65: 35)=0.4

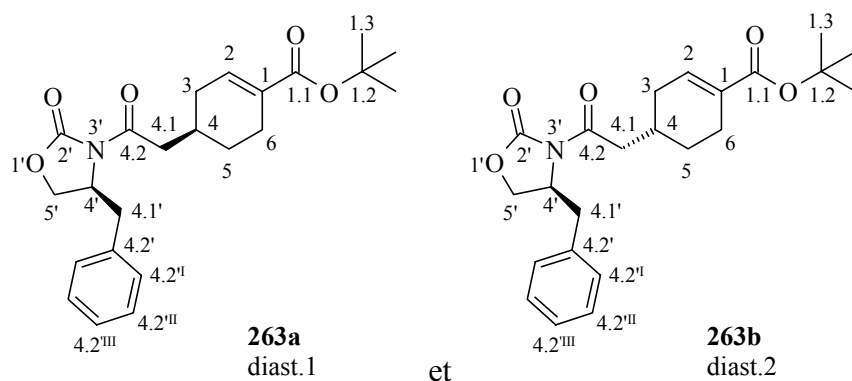
IR (film, KBr): (>3300w), 3005m, 3027m, 2977m, 2930m, 1783vs, 1701vs, 1650m, 1604w, 1498w, 1478m, 1454m, 1436m, 1389s, 1367s, 1351s, 1290s, 1255s, 1216s, 1170s, 1092s, 1051m, 1016m, 992m, 928vw, 849w, 832w, 760s, 705m, 667w, 632vw, 592vw, 504w, 491vw, 406w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.22 (m, 5H, H aromatiques), 6.87-6.85 (m, 1H, H-C(2)), 4.71 (ddt, ³J=10.5, ³J=6.8, ³J=3.4, 1H, H-C(4')), 4.25-4.17 (m, 2H, H₂-C(4.1')), 3.33 (dt, ²J(Ha-C(5')), Hb-C(5'))=13.3, ³J(Ha-C(5'), 4') ≈ 3.3, 1H, Ha-C(5')), 3.00 (ddd, partie A du système AB, ²J(AB)=16.6, ³J=7.0, ³J=1.5, 1H, H_A-C(4.1)), 2.90 (ddd, partie B du système AB, ²J(BA)=16.6, ³J=7.0, ³J=1.6, 1H, H_B-C(4.1)), 2.78 (ddd, ²J(Hb-C(5')), Ha-C(5'))=13.3, ³J(Hb-C(5'), 4')=9.6, ⁴J=3.0, 1H, Hb-C(5')), 2.45-2.40 (m, 2H, Ha-C(5) et Ha-C(3)), 2.29-2.20 (m, 2H, Hb-C(5) et H-C(4)), 2.01-1.87 (m, 2H, Hb-C(3) et Ha-C(6)), 1.50 (s, 9H, H₃-C(1.3)), 1.48-1.31 (m, 1H, Hb-C(6)).

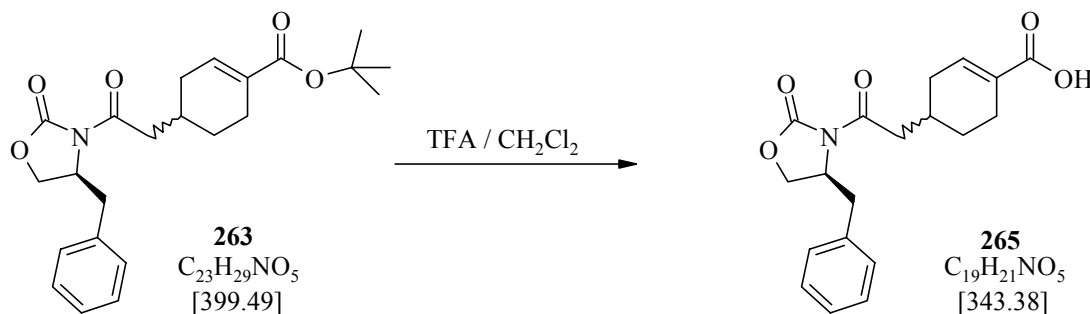
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 172.05 (C(4.2)), 166.64 (C(1.1)), 153.42 (C(2')), 136.99 et 136.93 (C(1) dia.1 et dia.2), 134.89 (C(2)), 131.59 (C(4.2')), 129.37 et 128.95 (C(4.2'^I) et C(4.2'^{II})), 127.36 (C(4.2'^{III})), 79.96 (C(1.2)), 69.19 (C(4.1')), 55.14 (C(4')), 41.39 et 41.34 (C(4.1) dia.1 et dia.2), 37.98 (C(5')), , 31.84 et 31.78 (C(3) dia.1 et dia.2), 29.16 et 29.09 (C(4) dia.1 et dia.2), 28.23 et 27.83 (C(6) dia.1 et dia.2), 28.11 (C(1.3)), 23.82 et 23.79 (C(5) dia.1 et dia.2).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 422.3

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée = 422.1938, trouvée = 422.1940



13.12.2.6 Synthèse de l'acide 4-[2-(4*S*-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-éthyl]-cyclohex-1-ène-carboxylique (**265**)



A une solution de **263** (254 mg, 0.64 mmol) dans 6 ml de CH₂Cl₂ sec, on ajoute 2 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange est agité 2h à température ambiante, le solvant et l'acide sont évaporés. Le résidu est repris dans le toluène et évaporé afin d'enlever les traces d'acides restantes. Le produit brut n'est pas davantage purifié et offre une qualité analytique suffisante.

Rendement: 221 mg (100%). Cristaux blancs. **Pf**=114-116°C

IR (pastille, KBr): >3100br, 3030m, 2933m, 2852m, 2629m, 1784vs, 1691vs, 1643m, 1605w, 1498m, 1473w, 1456m, 1430m, 1393s, 1354s, 1293s, 1215s, 1176s, 1128m, 1109m, 1083m, 1038m, 993m, 928m, 894w, 849vw, 778w, 759m, 737m, 710m, 698m, 630w, 572vw, 538w, 504vw, 486vw.

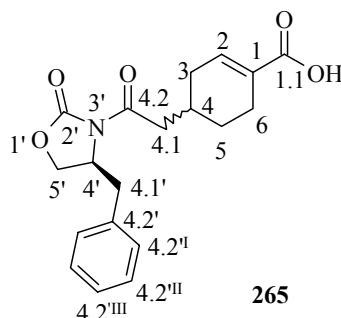
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.74-7.22 (m, 5H, H aromatiques), 7.14-7.10 (m, 1H, H-C(2)), 4.72 (ddt, ³J=10.5, ³J=6.9, ³J=3.4, 1H, H-C(4')), 4.49-4.14 (m, 2H, H₂-C(4.1')), 3.33 (dt, ²J(Ha-C(5')), Hb-C(5'))=13.3, ³J(Ha-C(5'), 4')=3.2, 1H, Ha-C(5')), 3.02 (ddd, partie A du système AB, ²J(AB)=16.6, ³J=6.5, ³J=3.5, 1H, H_A-C(4.1)), 2.96 (ddd, partie B du système AB, ²J(BA)=16.6, ³J=7.0, ³J=1.6, 1H, H_B-C(4.1)), 2.79 (ddd, ²J(Hb-C(5')), Ha-C(5'))=13.3, ³J(Hb-C(5'), 4')=9.6, ⁴J=2.5, 1H, Hb-C(5')), 2.68-2.46 (m, 2H, Ha-C(5) et Ha-C(3)), 2.32-2.25 (m, 2H, Hb-C(5) et H-C(4)), 2.12-1.94 (m, 2H, Hb-C(3) et Ha-C(6)), 1.47-1.22 (m, 1H, Hb-C(6)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 172.21 (C(4.2)), 172.98 (C(1.1)), 153.47 (C(2')), 141.19 et 141.16 (C(2) dia.1 et dia.2), 135.16 (C(1)), 129.41 (C(4.2')), 129.37 et 128.97 (C(4.2'^I) et C(4.2'^{II})), 127.38

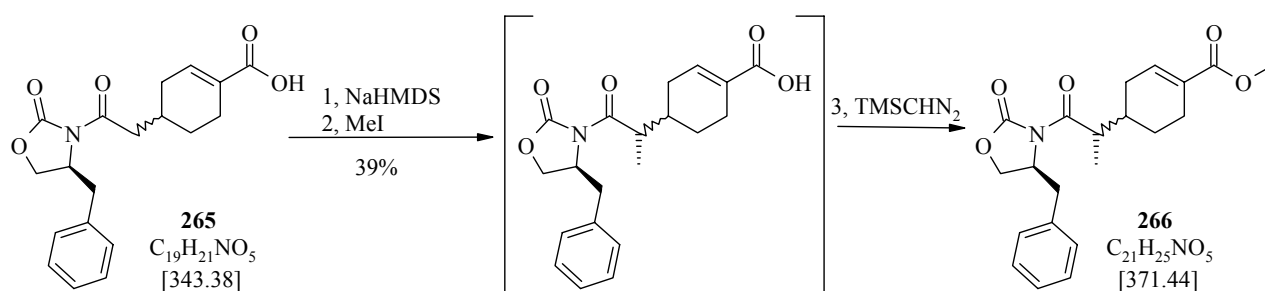
(C(4.2^{III})), 66.25 (C(4.1')), 55.15 (C(4')), 41.34 et 41.30 (C(4.1) dia.1 et dia.2), 37.97 (C(5')), 32.05 et 32.00 (C(3) dia.1 et dia.2), 29.00 et 28.95 (C(4) dia.1 et dia.2), 28.02 et 27.95 (C(6) dia.1 et dia.2), 23.44 (C(5)).

ESI-MS : [M-H]⁻ = 342.1

HR-MS : [M+Na]⁺: calculée = 366.131194, trouvée = 366.131187



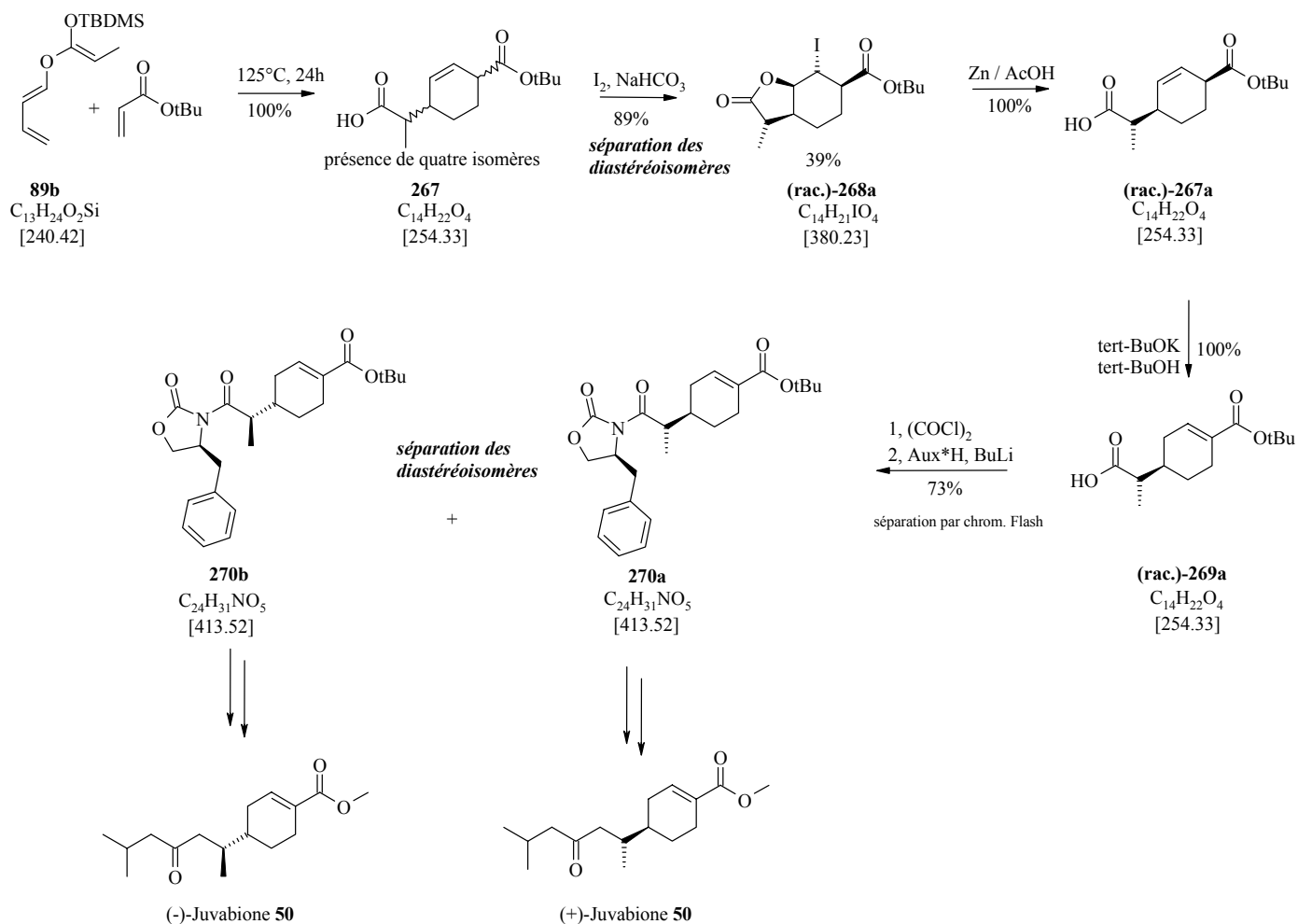
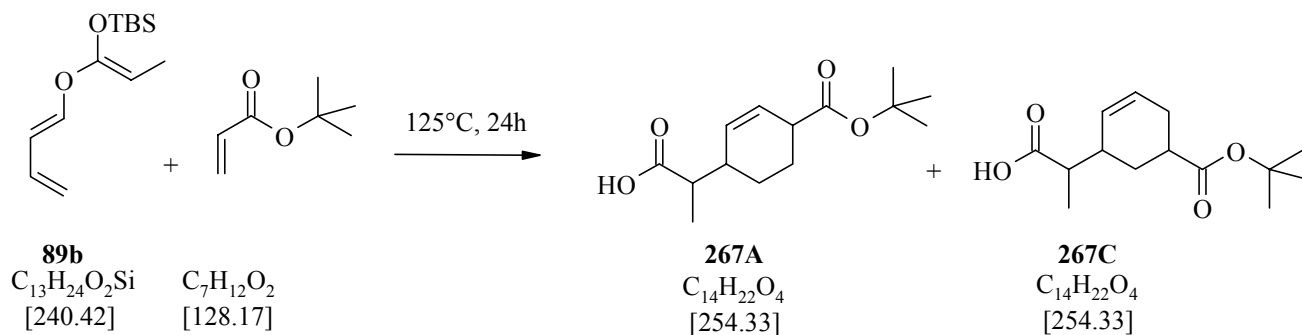
13.12.2.7 Synthèse du 4-[2-(4*S*-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl-1-méthyl-2-oxo-éthyl)]-cyclohex-1-ène-carboxylate de méthyle (**266**)



Une solution d'acide carboxylique **265** (200 mg, 0.61 mmol) dans 5 ml de THF anhydre est refroidie à -78°C, on ajoute une solution de base NaHMDS (1.25 ml solution 2N dans le THF, 2.5 mmol, 4 éq.). Le mélange est agité 2h à -78°C puis à cette température on ajoute l'iodure de méthyle (433 mg, 3.05 mmol, 5 éq.). On laisse la réaction lentement se réchauffer à température ambiante (sans retirer le bain). On ajoute lentement une 5 ml d'eau et le mélange est versé sur de l'éther (50 ml). La phase organique est lavée avec une solution 1N en HCl (3x10 ml), neutralisée avec une solution saturée en NaCl (2x10 ml), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. On récupère environ 250 mg d'une huile orange qui est dissoute dans 6 ml de THF et 2 ml de MeOH. Cette solution est traitée avec une solution de TMSCHN₂ (0.3 ml solution 2N dans l'hexane, 0.6 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 2h, les solvants sont évaporés et le produit brut (dont l'analyse du rapport de diastéréoisomère est faite par GC) est purifiée par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane / AcOEt 7: 3.

Rendement: 89 mg (39%). Huile jaune pâle d'un mélange de deux diastéréoisomères.

13.12.3 Approche 2

13.12.3.1 Synthèse du 4-(1-carboxy-éthyl)-cyclohex-2-ène-carboxylate de *tert*-butyle (**267A**) et du 5-(1-carboxy-éthyl)-cyclohex-3-ène-carboxylate de *tert*-butyle (**267C**)

A un mélange d'acrylate de *tert*-butyle (5.12 g, 40 mmol) et de toluène sec (5 ml) sont ajoutés sous argon et dans un tube scellé, le cétène acetal **89b** (2.4 g, 10 mmol), quelques cristaux d'hydroquinone et de galvinoxyl. Le mélange est chauffé à 125°C pendant 24h. Le bain d'huile est

retiré et le mélange réactionnel refroidi à température ambiante. Le toluène est évaporé à la trompe à eau et condensé dans un piège d'azote liquide. 25 ml de DME et 2 ml d'une solution de H_2SiF_6 (solution 25% dans H_2O , 3 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1h. Le DME est évaporé, le produit brut est dissout dans 4 ml THF versé sur de l'éther (200ml), extrait avec une solution saturée en NaHCO_3 (3x40 ml). Les phases aqueuses rassemblées, prudemment acidifiées à 0°C au $\text{pH} \approx 2$ avec HCl concentré et extraites avec de l'éther (3x200 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées.

Le produit n'est pas purifié d'avantage, il est directement utilisé dans l'étape suivante. Seul une spectrométrie de masse, un spectre IR et un spectre de contrôle ^1H -RMN(200) sont effectués pour vérifier que la réaction a bien eu lieu et analyser la pureté. Un échantillon du dérivé méthyle ester de l'acide a été effectué pour analyser le rapport d'isomères par GC. Les isomères de **267** ne sont pas séparables à ce stade.

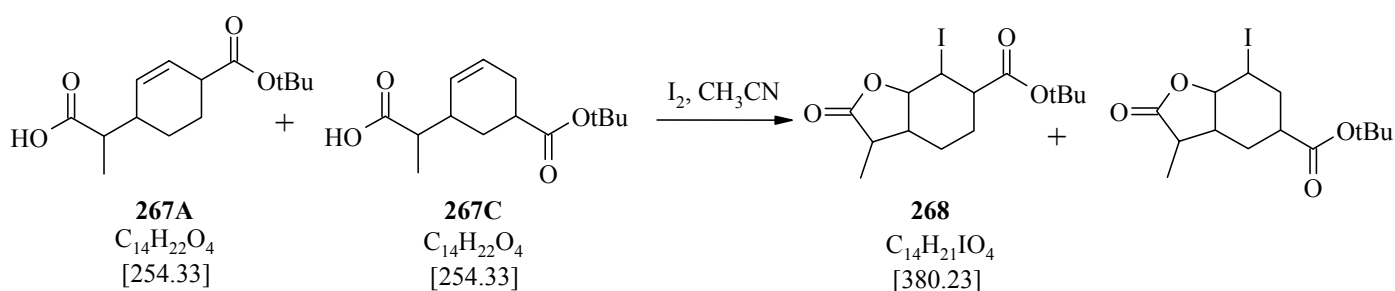
Rendement: 2.55 g (>100%). Huile incolore.

Analyse de la sélectivité par GC (GC2, P1): **4** (19.76), **9** (19.94), **48** (20.22), **7** (20.31), **13** (20.71), **19** (20.78).

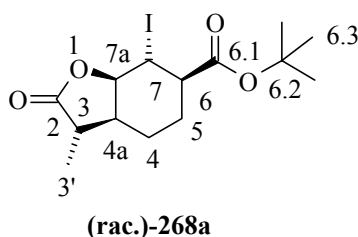
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 5.86-5.63 (m, 2H, H-C(2) et H-C(3)), 3.00-2.96 et 2.55-1.29 (m, 7H, H-C(1), H-C(2), H-C(4), H_2 -C(5)), H_2 -C(6)), 1.46 et 1.45 (2x s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.19-1.13 (m, 3H, H_3 -C(4.1')).

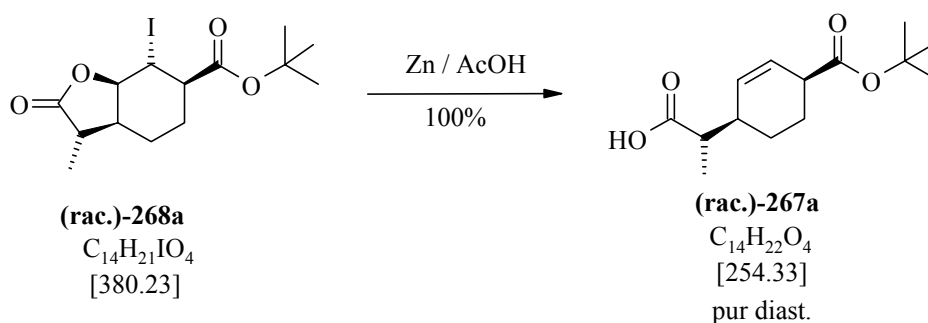
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 389.1$

13.12.3.2 Synthèse du 7-Iodo-3-méthyl-2-oxo-octahydro-benzofuran-6-carboxylate de *tert*-butyle (**268**)



Voir le descriptif de la synthèse et les données analytiques au paragraphe 13.8.5.



13.12.3.3 Synthèse du 4-(1-carboxy-éthyl)-cyclohex-2-ène carboxylate de *tert*-butyle (**267**)

Le pur diastéréoisomère (*rac.*)-**268a** (300mg, 0.78 mmol) est dissout dans 10 ml d'acide acétique. A cette solution on ajoute le zinc activé (300 mg, 4.6 mmol - pour l'activation on traite 10 minutes avec HCl 1N, filtration puis rinçage avec hexane (3x) et diéthyle éther (3x), le zinc est ensuite séché la nuit à 100°C sous 6.10^{-2} mbar). La suspension est fortement agitée pendant 4h à température ambiante. On observe la formation d'un précipité blanc de ZnI_2 . La suspension est filtrée, le filtrat est dilué avec de l'eau (10 ml) et de l'éther (20 ml). La phase aqueuse extraite avec de l'éther (3x20 ml), on acidifie prudemment la phase aqueuse à PH=2 avec HCl concentré et on l'extrait avec de l'éther (3x20 ml). Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. L'acide acétique restant est coévaporé avec du toluène. L'huile incolore obtenue est séchée la nuit à 40°C sous 6.10^{-2} mbar.

Rendement: 200 mg (100 %). Cristaux blancs. **Pf**=72°C

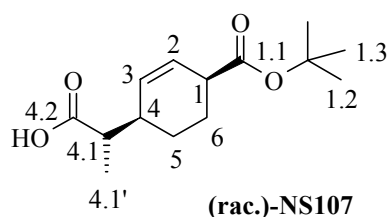
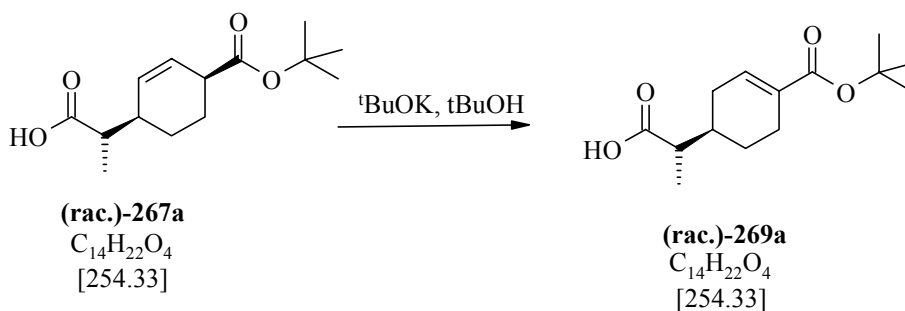
IR (pastille, KBr): >3100 br, 3028m, 2960m, 2924m, 1721vs, 1646m, 1455m, 1434m, 1422m, 1385m, 1371m, 1362m, 1350m, 1328m, 1311m, 1292m, 1266m, 1226s, 1171s, 1152s, 1087m, 1071m, 1046m, 1020w, 992m, 933m, 870w, 845m, 801w, 749w, 728m, 688m, 669m, 558w, 500w, 474w, 422w

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 5.84 (ddd, $^3J(2,3)=10.1$, $^3J(2,1)=4.5$, $^4J=1.3$, 1H, H-C(2)), 5.67 (dd, $^3J(3,2)=10.1$, $^3J(3,4)=2.0$, H-C(3)), 2.97-2.95 (m, 1H, H-C(1)), 2.53-2.44 (m, $^3J(4.1, 4.1') \approx ^3J(4.1, 4)=6.8$, 2H, H-C(4) et H-C(4.1)), 2.08-2.02 (m, 1H, Ha-C(6)), 1.73-1.64 (m, 2H, Hb-C(6), Ha-C(5)), 1.62-1.38 (m, 1H, Hb-C(5)), 1.46 (s, 9H, H-C(1.3)), 1.16 (d, $^3J(4.1', 4.1)=6.8$, H_3 -C(4.1')).

^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 181.95 (C(4.2)), 173.09 (C(1.1)), 131.41 (C(3)), 126.32 (C(2)), 80.41 (C(1.2)), 43.62 (C(4.1)), 41.01 (C(1)), 37.37 (C(4)), 28.04 (C(1.3)), 23.62 (C(6)), 21.92 (C(5)), 13.12 (C(4.1')).

ESI-MS: $[M-H]^- = 253.1$

HR-MS: $[M+Na]^+$: calculée = 277.1410, trouvée = 277.1405

13.12.3.4 Synthèse du 4-(1-carboxy-éthyl)-cyclohex-1-ène-carboxylate de *tert*-butyle (**269**)

Une solution d'acide **(rac.)-267a** (730 mg, 2.87 mmol) dans du *tert*-BuOH (10 ml) est chauffé à 30 °C (pour liquéfier le solvant). Le *tert*-BuOK est ajouté (675 mg, 6 mmol), on laisse la solution sous agitation à 30°C durant la nuit. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (50 ml), la phase organique lavée avec une solution 1N en HCl (3x10 ml), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le *tert*-BuOH en excès est coévaporé avec du toluène. L'huile résultante est séchée à 40°C sous 6.10⁻² mbar durant la nuit.

Le produit obtenu est d'une pureté suffisante pour l'obtention de données analytiques satisfaisantes.

Rendement: 728 mg (100 %). Cristaux blancs. **Pf**=90-92°C.

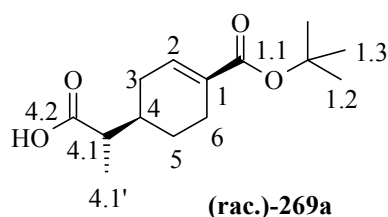
IR (pastille, KBr): >3000 br, 2977s, 2932s, 2646m, 1707vs, 1651m, 1457m, 1425m, 1392m, 1384m, 1368s, 1280s, 1255s, 1168s, 1084m, 1062m, 1012m, 974w, 948m, 925m, 850m, 757s, 711w, 667w, 588vw, 537vw, 500vw, 493w, 469w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.86-6.83 (m, 1H, H-C(2)), 2.45-2.29 (m, ³J(4.1, 4.1')=7.1, 1H, H-C(1)), 2.39 (quint., ³J(4.1, 4.1')≈³J(4.1, 4)=7.1, 1H, H-C(4.1)), 2.45-2.29 (m, 2H, Ha-C(3) et Ha-C(5)), 2.21-2.13 (m, 1H, Hb-C(5)), 2.08-1.99 (m, 1H, Hb-C(3)), 1.92-1.82 (m, 2H, H-C(4) et Ha-C(6)), 1.49 (s, 9H, H-C(1.3)), 1.39-1.26 (m, 1H, Hb-C(6)), 1.22 (d, ³J(4.1', 4.1)=7.0, H₃-C(4.1')).

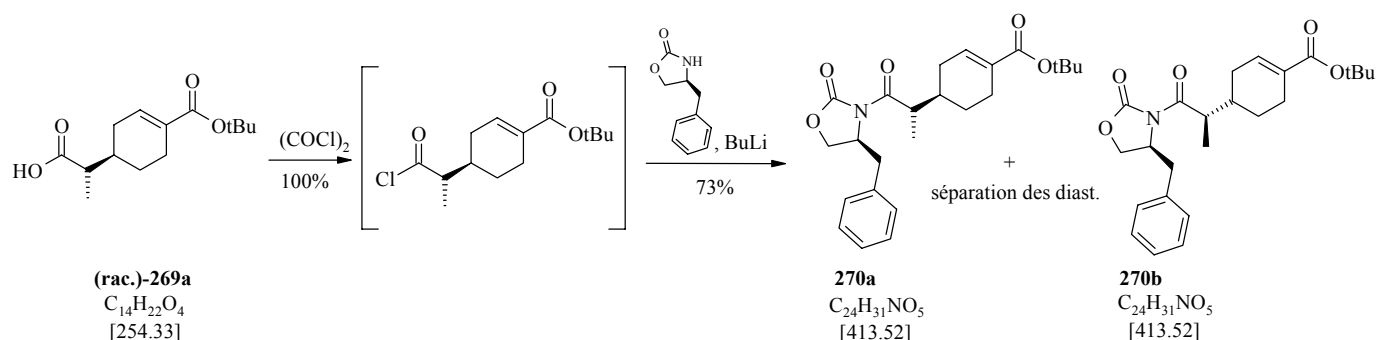
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 182.06 (C(4.2)), 166.63 (C(1.1)), 137.08 (C(2)), 131.60 (C(1)), 80.02 (C(1.2)), 43.78 (C(4.1)), 35.57 (C(4)), 29.92 (C(3)), 28.11 (C(1.3)), 25.03 (C(6)), 24.12 (C(5)), 14.02 (C(4.1')).

ESI-MS: [M-H]⁻ = 253.1

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée = 277.1410, trouvée = 277.1406



13.12.3.5 4-[2-(4*S*-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-méthyl-2-oxo-éthyl]-cyclohex-1-ène-carboxylate de *tert*-butyle (**270**)



Le pur diastéréoisomère (*rac.*)-**269a** (309 mg, 1.21 mol) est dissout dans 10 ml de CH₂Cl₂ sec. On ajoute deux gouttes de DMF sec. La solution est refroidie à 0°C avec un bain de glace. Le chlorure d'oxalyle (230 mg, 1.81 mmol) est ajouté au goutte à goutte (on note un dégagement gazeux). On laisse le mélange réactionnel 4h a température ambiante. L'excès de chlorure d'oxalyle et le solvant sont évaporés à la trompe à eau (avec piège N₂liq). Le résidu est dissout dans 10 ml de THF anhydre. On appel cette solution, la solution A.

Parallèlement l'auxiliaire chiral le 4(*S*)-benzyl-oxazolidin-2-one (215 mg, 1.21 mmol) est dissout dans 8 ml de THF anhydre. La solution es refroidie à -78°C puis une solution de BuLi est ajoutée au goutte à goutte (0.750 ml solution 1.6M dans l'hexane, 1.2 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu à -78°C pendant 1h. On appel cette solution, la solution B.

La solution A est canulée sur la solution B à -78°C. On maintient la solution à cette température pendant 2h et on laisse la solution lentement se réchauffer à température ambiante.

La réaction est versée sur de l'éther (30 ml) et une solution saturée en NH₄Cl. La phase organique est lavé avec une solution saturée en NH₄Cl (3x20 ml) et avec de l'eau (2x10 ml), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée.

On récupère 550 mg d'une huile jaune visqueuse qui est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvant hexane/acétate d'éthyle 82: 18. Les deux diastéréoisomères sont séparable pour des échantillons analytiques par chromatographie flash mais une purification par MPLC ou HPLC phase inverse préparative est plus adaptée. Cependant, l'utilisation de cette dernière méthode de purification est limitée par la faible solubilité des produits **270a,b** dans le

système de solvants CH₃CN/H₂O. Ainsi, l'utilisation d'une MPLC avec un système de solvants hexane/acétate d'éthyle 82: 18 devrait permettre une séparation totale des deux diastéréoisomères.

Rendement: 368 mg (73%). Cristaux blancs (mélange des deux diast.). **Pf**=111-113°C

Etude de séparation par HPLC en phase inverse (système CH₃CN / H₂O isocratique): pic 1 (60.13), pic 2 (66.23). Les deux pics sont résolus.

IR (pastille, KBr): (3527w, 3382w), 3054w, 3029m, 2975m, 2927m, 1783vs, 1699vs, 1652m, 1604w, 1584w, 1525w, 1497m, 1489m, 1478m, 1454m, 1436m, 1428m, 1386s, 1367s, 1352s, 1303m, 1279s, 1254s, 1236s, 1204s, 1174s, 1136m, 1104m, 1082s, 1059m, 1048m, 1014m, 999m, 982m, 965m, 946w, 924w, 906w, 856m, 842w, 834m, 775w, 762m, 748m, 733m, 723m, 703s, 636w, 595w, 506m, 489w.

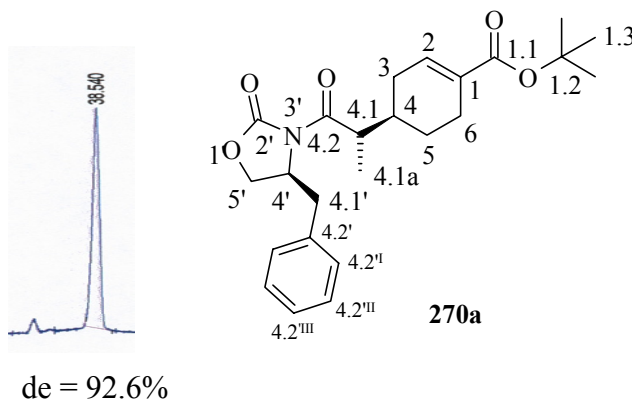
Diastéréoisomère 4R-[2-(4S-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1S-méthyl-2-oxo-éthyl]-cyclohex-1-ène-carboxylate de tert-butyle 270a:

R_f (hexane/EtOAc, 6: 4)= 0.58

Analyse de la pureté diastéréoisomérique par GG (GC2, P2, T_{inject.}=150°C): **3.7** (35.84), **96.3** (38.54), soit un excès diastéréoisomérique de 92.6%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.38-7.22 (m, 5H, H_{aromatiques}), 6.83-6.81 (m, 1H, H-C(2)), 4.71 (ddt, ³J=12.7, ³J=6.9, ³J=3.2, 1H, H-C(4')), 4.25-4.17 (m, 2H, H₂-C(4.1')), 3.73 (quint., ³J(4.1, 4.1a)≈³J(4.1, 4)≈6.8, 1H, H-C(4.1)), 3.30 (dd, ²J(Ha-C(5'), Hb-C(5'))=13.3, ³J(Ha-C(5'), 4')=3.2, 1H, Ha-C(5')), 2.79 (dd, ²J(Hb-C(5'), Ha-C(5'))=13.3, ³J(Hb-C(5'), 4')=9.6, 1H, Hb-C(5')), 2.45 (dm, ²J(Ha-C(5), Hb-C(5))=16.6, 1H, Ha-C(5)), 2.33 (dm, ²J(Ha-C(3), Hb-C(3))=15.9, 1H, Ha-C(3)), 2.19-2.11 (m, 1H, Hb-C(5)), 2.06-1.88 (m, 3H, Hb-C(3), Ha-C(6) et H-C(4)), 1.46 (s, 9H, H₃-C(1.3)), 1.36-1.24 (m, 1H, Hb-C(6)), 1.25 (d, ³J(4.1a, 4.1)=6.9, 3H, H₃-C(4.1a)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 176.37 (C(4.2)), 166.61 (C(1.1)), 153.10 (C(2')), 137.23 (C(2)), 135.21 (C(1)), 131.62 (C(4.2')), 129.42 et 128.93 (C(4.2'^I) et C(4.2'^{II})), 127.36 (C(4.2'^{III})), 79.94 (C(1.2)), 65.98 (C(4.1')), 55.36 (C(4')), 41.45 (C(4.1)), 37.81 (C(5')), 35.52 (C(4)), 30.38 (C(3)), 28.12 (C(1.3)), 24.41 et 24.29 (C(6) et C(5)), 14.07 (C(4.1a)).



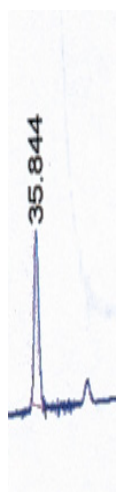
Diastéréoisomère 4*S*-[2-(4*S*-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1*R*-méthyl-2-oxo-éthyl]-cyclohex-1-ène-carboxylate de tert-butyle **270b**:

R_f (hexane/EtOAc, 6: 4)= 0.5

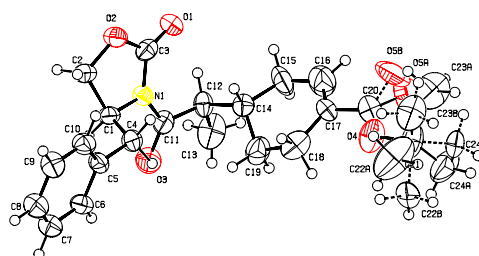
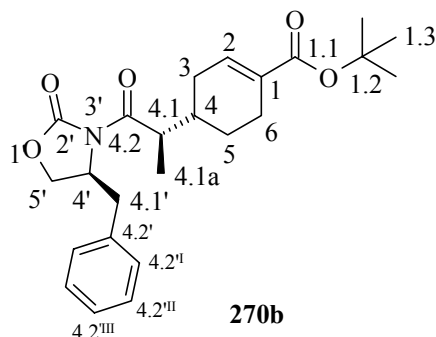
Analyse de la pureté diastéréoisomérique par GG (GC2, P2, $T_{\text{inject.}}=150^\circ\text{C}$): **92** (35.85), **8** (38.21), soit un excès diastéréoisomérique de 84%.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.38-7.23 (m, 5H, $H_{\text{aromatiques}}$), 6.87-6.84 (m, 1H, H-C(2)), 4.73 (ddt, $^3J=13.2$, $^3J=7.2$, $^3J=3.4$, 1H, H-C(4')), 4.21-4.15 (m, 2H, $H_2\text{-C}(4.1')$), 3.78 (quint., $^3J(4.1, 4.1a)\approx^3J(4.1, 4)\approx 6.7$, 1H, H-C(4.1)), 3.34 (dd, $^2J(\text{Ha-C}(5'), \text{Hb-C}(5'))=13.2$, $^3J(\text{Ha-C}(5'), 4')=3.4$, 1H, Ha-C(5')), 2.72 (dd, $^2J(\text{Hb-C}(5'), \text{Ha-C}(5'))=13.2$, $^3J(\text{Hb-C}(5'), 4')=9.9$, 1H, Hb-C(5')), 2.49 (dm, $^2J(\text{Ha-C}(5), \text{Hb-C}(5))=17.7$, 1H, Ha-C(5)), 2.35 (dm, $^2J(\text{Ha-C}(3), \text{Hb-C}(3))=18.3$, 1H, Ha-C(3)), 2.20-1.83 (m, 4H, Hb-C(5), Hb-C(3), Ha-C(6)) et H-C(4)), 1.50 (s, 9H, $H_3\text{-C}(1.3)$), 1.36-1.24 (m, 1H, Hb-C(6)), 1.19 (d, $^3J(4.1a, 4.1)=6.9$, 3H, $H_3\text{-C}(4.1a)$)

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 176.39 (C(4.2)), 166.62 (C(1.1)), 153.19 (C(2')), 137.41 (C(2)), 135.26 (C(1)), 131.62 (C(4.2')), 129.35 et 128.99 (C(4.2'^I) et C(4.2'^{II})), 127.37 (C(4.2'^{III})), 79.95 (C(1.2)), 65.99 (C(4.1')), 55.39 (C(4')), 41.19 (C(4.1)), 38.23 (C(5')), 36.07 (C(4)), 30.16 (C(3)), 28.13 (C(1.3)), 25.51 (C(5)), 24.22 (C(6)), 13.3 (C(4.1a)).



de=84%



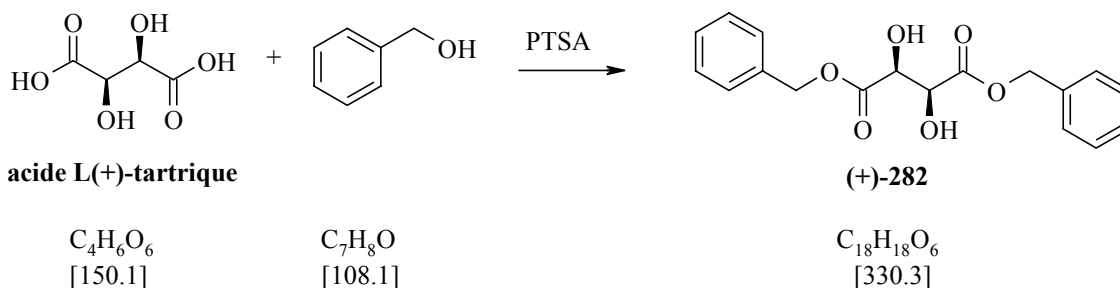
RX de **270b**

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 436.2$

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 436.20944, trouvée = 436.20938

13.13 Etude d'une réaction *hétéro*-Diels-Alder entre l'acétate de (*E*)-buta-1,3-diène-1-yle ou le 3-(triméthyl-silanyloxy)-(*E*)-buta-1,3-dièneyle et des esters de glyoxalate

13.13.1 Synthèse du tartrate de dibenzyle (282)



Dans un ballon de 500 ml équipé d'un Dean-Stark, d'un réfrigérant, d'un ballon d'azote et d'un agitateur magnétique, l'acide tartrique (37.80 g, 0.25 mol), l'alcool benzylique (54.10 g, 0.50 mol), le PTSA (2,38 g, 5% mol.) et 110 ml de benzène sont mélangés. La solution est portée à reflux jusqu'à ce que la production d'eau ait cessée (20 heures, bain à 95°C).

La solution jaune claire est refroidie à température ambiante et filtrée. On observe la formation d'un précipité blanc. Le solide blanc est alors filtré.

Le solide est dissout dans 450 ml d'acétate d'éthyle. La solution est lavée avec des solutions saturées de NaHCO₃ (4 x 75 ml) et de NaCl (3 x 50 ml). La phase organique est séchée par MgSO₄, filtrée et évaporée.

Le produit brut (81.8 g, 99%) est mis en suspension dans 200 ml de toluène et agité pendant 30 minutes. Le produit est filtré et séché au vide (0.5 mm Hg).

Rendement: 70.1g (85%). Huile incolore. **T^{éb}.**: 45°C (20 mm Hg).

[α]_D²⁵ (c=0.99 dans MeOH)= +19.8

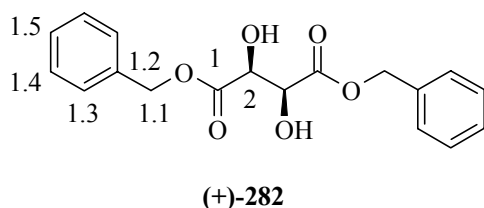
R_f (hexane/AcOEt 1: 2): 0.60

IR (film, KBr): 3464s, 3089w, 3062m, 3033m, 2944w, 1960w, 1874w, 1747s, 1606m, 1586w, 1498m, 1468m, 1455s, 1447m, 1408m, 1378m, 1259s, 1222s, 1192s, 1125s, 1093s, 1030m, 1003m, 735s.

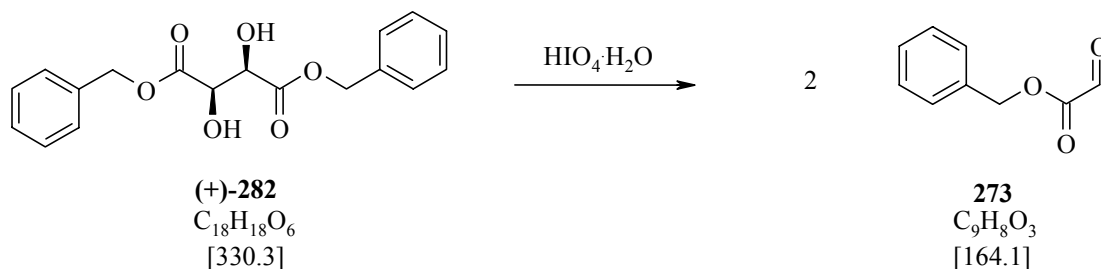
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.36 (s, 10H, 4xH-C(1.3), 4xH-C(1.4), H-C(1.5)), 5.30 et 5.25 (2xd, système AB, ²J(AB) = 12.2, 2x(1H chacun), 2xH₂-C(1.1)), 4.61 (d, ³J(2,-OH) = 7.2, 2H, 2xH-C(2)), 3.18 (d, ³J(-OH,2) = 7.5, 2H, 2x-OH).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 171.3 (C(1)), 134.7 (C(1.2)), 128.7, 128.4, 128.2 ((C(1.3), C(1.4) et C(1.5))*), 72.0 (C(1¹)), 68.1 (C(2)).*un pic supplémentaire à 129.0 ppm.

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 353.1



13.13.2 Synthèse du glyoxylate de benzyle (273)



3.80 g (19.8 mmol) de $HIO_4 \cdot H_2O$ sont ajoutés à une solution de **(+)-282** (6.00 g, 18.1 mmol) dans 35 ml d'éther sec. La solution est blanche laiteuse. La solution est agitée 100 minutes à température ambiante sous azote, jusqu'à ce que la solution devienne claire. On observe avec un solide blanc au fond du ballon. Après filtration, le filtrat est séché sur tamis moléculaire (~2g, type 3Å). Après évaporation du solvant, on obtient une huile jaune pâle (5.4 g, 90%). Le produit brut est distillé au four à boules (110°C, 0.1 mbar).

Rendement: 2.34 g (40%). Huile jaune.

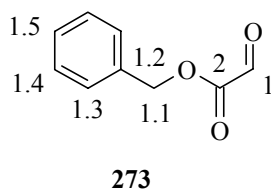
R_f (hexane/AcOEt 1: 2): 0.35

IR (film, KBr): 3456m, 3065m, 3034m, 2956m, 2891w, 1958w, 1833m, 1763s, 1608w, 1587w, 1499s, 1456s, 1364s, 1285s, 1216s, 1132s, 992s, 910m, 742s, 697s.

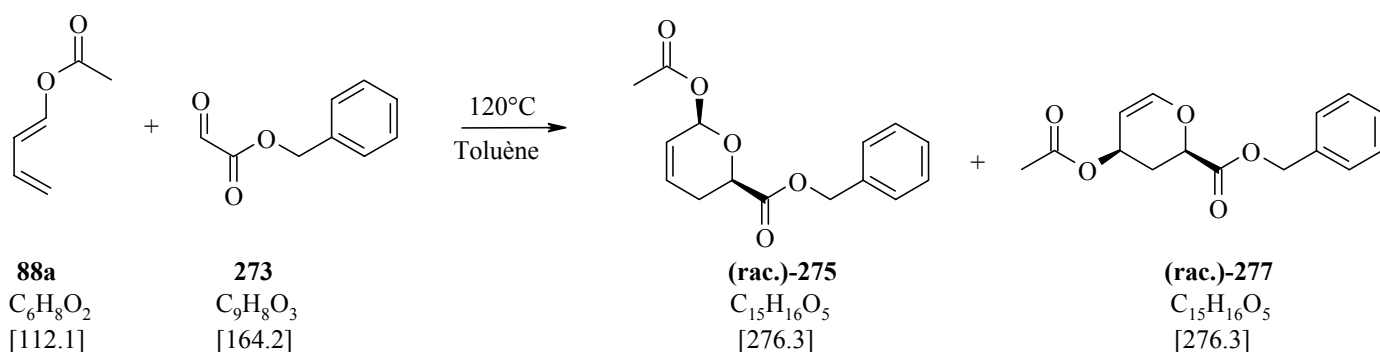
¹H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.40 (s, 1H, H-C(2)), 7.44-7.29 (m, 5H, H_{aromatiques}), 5.34 (s, 2H, H-C(1.1)).

¹³C-RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 183.5 (C(2)), 159.1 (C(1)), 134.0 (C(1.2)), 128.8, 128.7, 128.6, 128 (C(1.2), C(1.3), C(1.4) et C(1.5)), 68.3 (C(1.1)).

ESI-MS : $[M]^+ = 164.8$



13.13.3 Synthèse du benzyl 6-acétoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-2-carboxylate (275) et du 4-acétoxy-2,3-dihydro-pyran-2-carboxylate de benzyle(277)



Dans un tube en verre muni d'un bouchon à pas de vis, **88a** (1.68 g, 15 mmol) et **273** (1.82 g, 11 mmol) sont dissouts dans 8ml de toluène sec. Le mélange est chauffé sous argon à 120°C pendant 5h. Le solvant et l'excès de **88a** sont évaporés. On obtient une huile jaune (2.83 g, 92%).

(rac.)-**277** est un produit secondaire de la synthèse de (rac.)-**275**. A 120°C, une partie du produit de la Diels-Alder (rac.)-**275** subit un réarrangement du type Cope pour donner (rac.)-**277**.

1.94 g du mélange brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane / éther 1: 1.

Conversion: 70%, estimée dans le brut réactionnel dont 33% (*cis*-**275**), 26%, (**277**), 11% (*trans*-**275**)

Sélectivité de la réaction, rapport **277**: *cis*-**275**: *trans*-**275**: 2.4: 3: 1, calculée par étude 1H -RMN (200) du produit brut.

Données analytiques de (rac.)-cis-275:

Rendement: 345 mg (11%), produit pur isolé. Huile incolore.

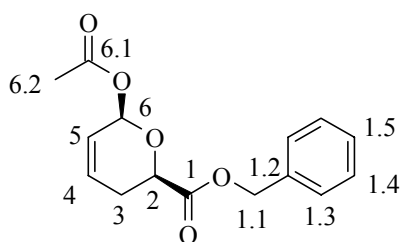
R_f (hexane/éther 1:1): 0.21

IR (film, KBr): 3472w, 3034m, 2944m, 1959w, 1756s, 1659w, 1608w, 1587w, 1489m, 1456s, 1427m, 1401m, 1371s, 1290s, 1232s, 1186s, 1122s, 1082s, 1043s, 983s, 918s, 752s, 699s.

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.40-7.36 (m, H-aromatiques), 6.43 (dd, $^3J(6, 5) = 2.0$, $^4J(6,4) = 0.9$, 1H, H-C(6)), 6.18-6.14 (m, 1H, H-C(4)), 5.83 (ddd, $^3J(5, 6) = 2.1$, $^3J(5, 4) = 10.1$, 1H, H-C(5)), 5.25 (s, 2H, H-C(1.1)), 4.59 (t, $^3J(2,3) = 7.7$, 1H, H-C(2)), 2.40-2.43 (m, 2H, H-C(3)), 2.10 (s, 3H, H-C(6.2)).

^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 170.1 (C(1)), 169.6 (C(6.1)), 135.3 (C(.1.2)), 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4 ((C(1.3), C(1.4) et C(1.5)), 128.2 (C(4)), 124.3 (C(5)), 89.2 (C(6)), 68.3 (C(2)), 67.4 (C(1.1)), 27.4 (C(3)), 21.6 (C(6.2)).

ESI-MS: $[M]^+ = 299.0$



(rac.)-cis-275

Données analytiques de (rac.)-trans-275:

Rendement: 86 mg (3%), estimé dans le mélange de diastéréoisomères. Huile incolore.

R_f (hexane/éther 1:1): 0.21

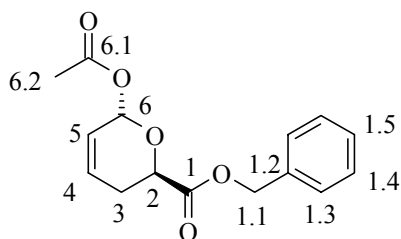
IR (film, KBr): 3472w, 3034m, 2944m, 1959w, 1756s, 1659w, 1608w, 1587w, 1489m, 1456s, 1427m, 1401m, 1371s, 1290s, 1232s, 1186s, 1122s, 1082s, 1043s, 983s, 918s, 752s, 699s.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.40-7.36 (m, H-aromatiques), 6.36 (m, 1H, H-C(6)), 6.18-6.14 (m, 1H, H-C(4)), 5.74 (ddd, ³J(5, 6) = 2.1, ³J(5, 4) = 10.3, 1H, H-C(5)), 5.25 (s, 2H, H-C(1.1)), 4.59 (t, ³J(2,3) = 7.7, 1H, H-C(2)), 2.40-2.43 (m, 2H, H-C(3)), 1.98 (s, 3H, H-C(6.2)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 170.1 (C(1)), 169.6 (C(6.1)), 135.3 (C(.1.2)), 128.6, 128.5, 128.4, ((C(1.3), C(1.4) et C(1.5)), 128.2 (C(4)), 124.2 (C(5)), 88.4 (C(6)), 69.8 (C(2)), 65.8 (C(1.1)), 25.2 (C(3)), 21.2 (C(6.2)).

ESI-MS: [M]⁺ = 299.0

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée= 299.0889, trouvée= 299.0888



(rac.)-trans-275

Données analytiques de (rac.)-277:

Rendement: 271 mg (9%), produit pur isolé. Huile incolore.

R_f (hexane/éther 1: 1): 0.32

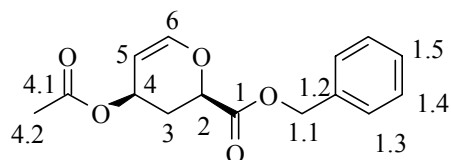
IR (Film, KBr): 3451w, 3067w, 3034w, 2947w, 1734s, 1683w, 1645s, 1587w, 1498m, 1456m, 1428m, 1398m, 1372s, 1286s, 1235s, 1185s, 1119s, 1083s, 1050s, 1016s, 962s, 753s, 699s.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.41-7.39 (m, H-aromatiques), 6.63 (d, ³J(6, 5) = 6.1, 1H, H-C(6)), 5.28 (s, 2H, H-C(1.1)), 5.14-5.19 (m, 1H, H-C(4)), 5.08 (ddd*, ³J(5, 6) ~ 6.0 1H, H-C(5)), 4.56 (dd, ³J(2, 3b) = 12.6, ³J(2, 3a) = 2.5, 1H, H-C(2)), 2.31 (ddd, ³J(3a, 2) ≈ ³J(3a, 4) ≈ 2.1, ²J(3a, 3b) = 14.6, 1H, Ha-C(3)), 2.08 (s, 3H, H-C(4.2)), 2.06 (ddd, ²J(3b, 3a) = 14.6, ³J(3b, 2) = 12.6, ³J(3b, 4) = 4.1, 1H, Hb-C(3)).* seulement six signaux de l'octet sont résolus.

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 170.3 (C(1)), 169.7 (C(4.1)), 147.1 (C(6)), 135.1 (C(1.2)), 128.6, 128.5, 128.4 (C(1.3), C(1.4) et C(1.5)), 99.9 (C(5)), 70.2 (C(2)), 67.3 (C(1.1)), 61.8 (C(4)), 31.2 (C(3)), 21.3 (C(4.2)).

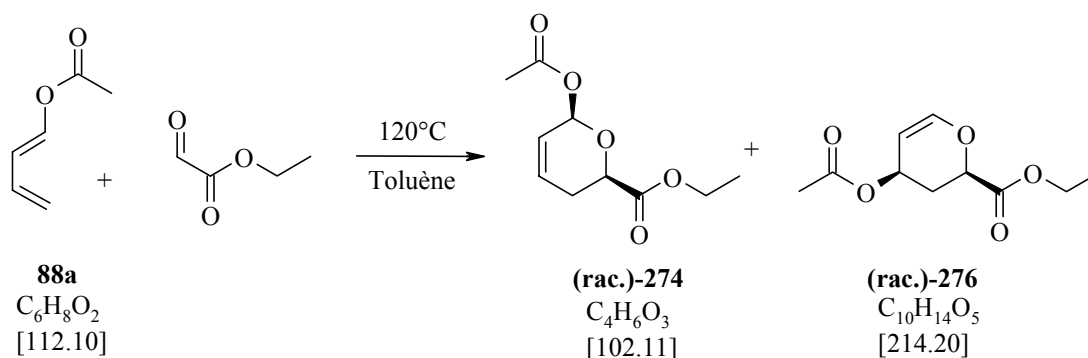
ESI-MS: $[\text{M}]^+ = 299.0$

HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculée = 299.08899, trouvée = 299.08891



(rac.)-277

13.13.4 Synthèse de l'éthyl-6-acétoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-2-carboxylate (274) et de l'éthyl-4-acétoxy-2,3-dihydro-pyran-2-carboxylate (276)



Dans un tube en verre muni d'un bouchon à pas de vis, **88a** (0.57 g, 5.1 mmol) et le glyoxylate d'éthyle (0.41 g, 4.0 mmol) sont dissouts dans 3 ml de toluène sec. Le mélange est chauffé sous argon à 120°C pendant 15h.

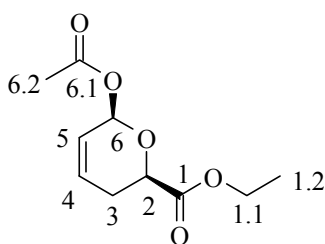
Le solvant et l'excès de **88a** sont évaporés. On obtient une huile jaune (0.64 g, 75%).

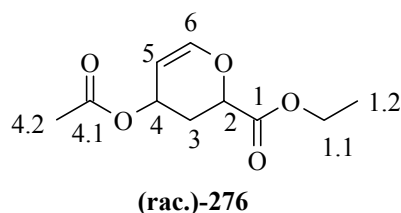
(rac.)-**276** est un produit secondaire de la synthèse de (rac.)-**274**. A 120°C, une partie du produit de la Diels-Alder (**274**) subit un réarrangement de type Cope pour donner **276**.

Le mélange brut est séparé par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane / éther 1: 1.

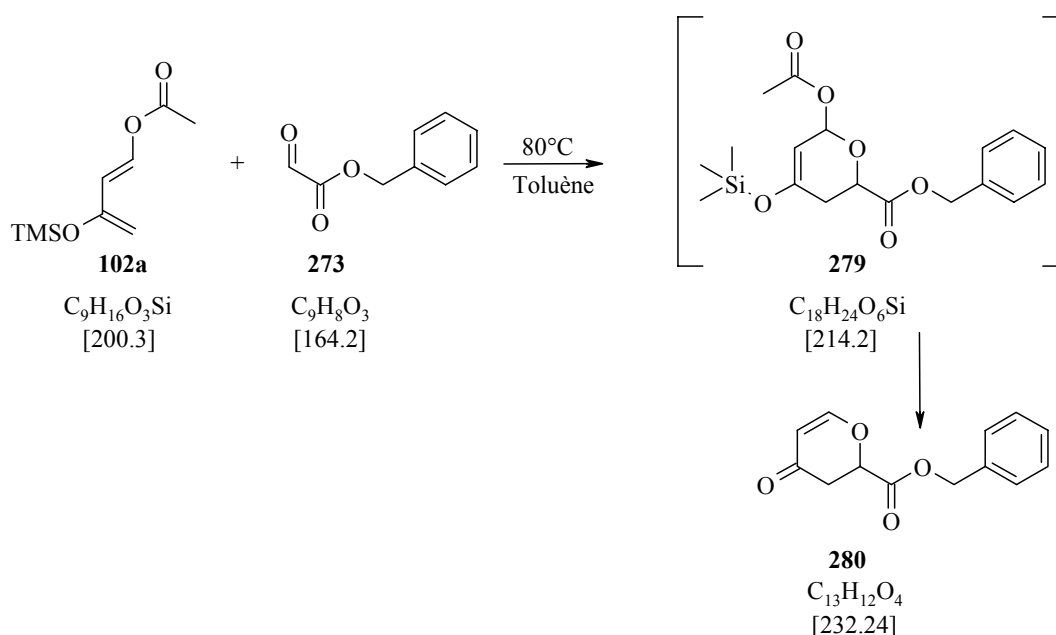
Conversion: 66%, estimée dans le brut réactionnel dont 39% pour (**276**) et 27% pour (*cis*-**274**).

Sélectivité de la réaction, rapport **276**: *cis*-**274**: 1: 0.7, calculée par étude ^1H -RMN (200) du produit brut.

*Données analytiques de (rac.)-cis-274:***Rendement:** 60 mg (7%), produit pur isolé. Huile incolore.**R_f** (hexane/éther 1:1): 0.26**IR** (film, KBr): 3472w, 3052w, 2983s, 2940m, 2908m, 1762s, 1660m, 1467m, 1446m, 1428s, 1373s, 1293s, 1232s, 1187s, 1123s, 1042s, 1004s, 977s, 918s.**¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃): 6.39 (dd, ³J(6, 5) = 2.3, ⁴J(6, 4) = 0.8, 1H, H-C(6)), 6.17-6.12 (m, 1H, H-C(4)), 5.80 (ddd, ³J(5, 6) = 2.1, ³J(5, 4) = 10.1, ⁴J(5, 3) = 5.1, 1H, H-C(5)), 4.51 (dd, ³J(2, 3) = 7.3, ³J(2, 3) = 8.1, 1H, H-C(2)), 4.25 (2x q, système AB, ³J(1.1,1.2) = 7.1, ²J(AB) = non résolu, 2H, H₂-C(1.1)), 2.40-2.36 (m, 2H, H₂-C(3)), 2.07 (s, 3H, H₃-C(6.2)), 1.30 (t, ³J(1.2,1.1) = 7.1, 3H, H₃-C(1.2)).**¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃): 170.1 (C(6.1)), 169.5 (C(1)), 128.5 (C(4)), 123.7 (C(5)), 88.7 (C(6)), 67.8 (C(2)), 61.3 (C(1.1)), 26.9 (C(3)), 21.1 (C(6.2)), 14.0 (C(1.2)).**ESI-MS** : [M+Na]⁺ = 237.0**HR-MS**: [M+Na]⁺: calculée= 237.0733, trouvée= 237.0731**(rac.)-cis-274***Données analytiques de (rac.)-276:***Rendement:** 68 mg (8%), produit pur isolé. Huile incolore**R_f** (hexane/éther 1: 1): 0.34**IR** (film, KBr): 3450w, 2984m, 2940m, 1733s, 1682m, 1644s, 1468m, 1447m, 1430m, 1398m, 1373s, 1291s, 1234s, 1194s, 1119s, 1083s, 1056s, 1025s, 961s.**¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃): 6.62 (d, ³J(6, 5) = 6.1, 1H, H-C(6)), 5.16 (ddd*, ³J(4, 3a) = 2.1, ³J(4, 3b) = 4.3, ³J(4, 5) = 5.7, 1H, H-C(4)), 5.06 (ddd*, ³J(5, 6) = 6.0, ³J(5, 4) = 5.7, 1H, H-C(5)), 4.50 (dd, ³J(2, 3a) = 2.5, ³J(2, 3b) = 12.6, 1H, H-C(2)), 4.29 (q, ³J(1.1, 1.2) = 7.1, 2H, H-C(1.1)), 2.30 (ddd, ²J(3a, 3b) = 14.6, ³J(3a, 4) ≈ ³J(3a, 2) ≈ 2.1, 1H, H_a-C(3)), 2.08 (s, 3H, H-C(4.2)), 2.03 (ddd, ²J(3b, 3a) = 14.6, ³J(3b, 2) = 12.6, ³J(3b, 4) = 4.1, 1H, H-C(3b)), 1.33 (t, ³J(1.2, 1.1) = 7.1, 3H, H-C(1.2)). * seulement six signaux de l'octet sont résolus.**¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃): 170.3 (C(1)), 169.8 (C(4.1)), 147.2 (C(6)), 99.9 (C(5)), 70.2 (C(2)), 61.9(C(4)), 61.7 (C(1.1)), 31.3 (C(3)), 20.5 (C(4.2)), 13.9 (C(1.2)).**ESI-MS**: [M-Na]⁺ = 237.2**HR-MS**: [M+Na]⁺: calculée= 237.0733, trouvée= 237.0731



13.13.5 Synthèse du 6-acétoxy-4-triméthylsilanyloxy-3,6-dihydro-2H-pyran-2-carboxylate de benzyle (279) et du 4-Oxo-3,4-dihydro-2H-pyran-2-carboxylate de benzyle (280)



Dans un tube en verre muni d'un bouchon à pas de vis, **102a** (1.35 g, 6.8 mmol) et le glyoxylate d'éthyle (0.85 g, 5.2 mmol) sont dissouts dans 4ml de toluène sec. Le mélange est chauffé sous argon à 80°C pendant 5h. La solution devient orange-rouge. Le solvant est évaporé. On obtient un liquide rouge (1.65g). Le produit brut obtenu est dissout dans 30ml d'éther et lavé avec des solution aqueuse 1N en HCl (3x15ml). La phase organique est séchée avec MgSO₄ et évaporée. On obtient un liquide rouge foncé (1.31 g, 108%). Le produit brut est purifié par chromatographie flash par élution du système de solvants hexane / éther 1 : 4.

Données analytiques de (rac.)-280:

Rendement: 32 mg (27%), (produit pur isolé). Huile jaune.

R_f (hexane/éther 1:4): 0.30.

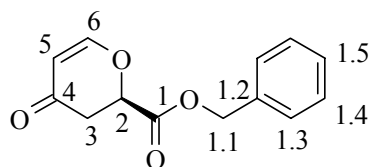
IR (Film, KBr): 2961w, 1743s, 1682s, 1651w, 1594s, 1498m, 1455m, 1402m, 1357m, 1278s, 1207s, 1067w, 1043m, 1026m, 944m, 903m, 798m, 755s, 701s, 576m, 529m, 492m.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.40-7.33 (m, 6H, H_{aromatiques} et H-C(6)), 5.48 (d, ³J(5, 6) = 6.1, 1H, H-C(5)), 5.25 (s, 2H, H₂-C(1.1)), 5.06 (t, ³J(2, 3) = 7.8, 1H, H-C(2)), 2.86 (d, ³J(3, 2) = 7.8, 2H, H₂-C(3)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 189.3 (C(4)), 168.7 (C(1)), 161.7 (C(6)), 134.6 (C(1.2)), 128.8, 128.7, 128.4 ((C(1.3), C(1.4) et C(1.5)), 108.0 (C(5)), 76.1 (C(2)), 67.8 (C(1.1)), 38.3 (C(3)).

ESI-MS: [M+Na]⁺=255.06

HR-MS: [M+Na]⁺: calculée =255.0628, trouvée =255.0627



(rac.)-280

14 Annexe

14.1 Etude de l'halogénéation de noyaux indoliques en vue de son application dans une réaction de Heck intramoléculaire: vers une nouvelle voie de synthèse du squelette *Iboga*

14.1.1 Introduction

Ce travail s'inscrit dans le cadre du travail de diplôme de *L.A. Leuthold* [289] et dans le prolongement des travaux déjà effectués dans ce groupe sur ce sujet [50;290]. Il s'agit de synthétiser le squelette *Iboga* d'une nouvelle façon, en faisant intervenir une réaction de Heck pour la cyclisation finale (entre la position 2 du noyau indolique et le cycle isoquinuclidine (Schéma 146). La construction du précurseur **42** étant réalisée, c'est cette dernière étape qu'il s'agit d'effectuer [50].

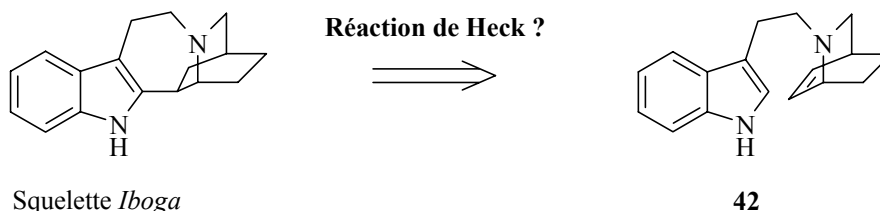


Schéma 146: rétrosynthèse proposée pour le squelette *Iboga*

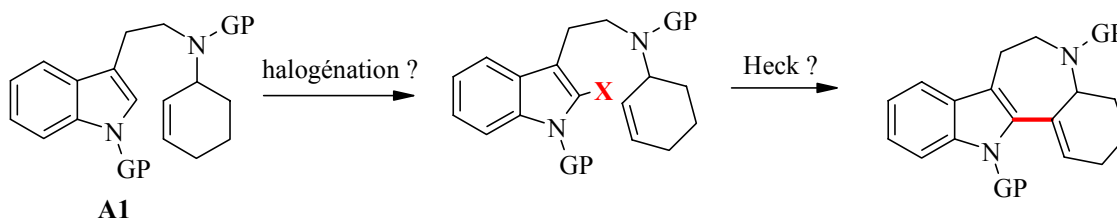


Schéma 147: le composé modèle (**A1**) utilisé pour l'étude de la cyclisation intramoléculaire par réaction de Heck.

La réaction de Heck faisant intervenir des composés halogénés, le premier but du présent travail est d'obtenir de manière reproductible des dérivés du 2-bromo-3-méthylindole stables, en introduisant des groupes protecteurs. Ceux-ci peuvent stabiliser le 2-bromoindole et enlèvent la présence d'un N-H labile en position *beta*. Si présent, ce dernier est sujet à une *beta*-abstraction après l'insertion du palladium, ce qui explique vraisemblablement les résultats obtenus par *J.-P. Roblin* qui avait travaillé avec la partie indolique non protégée.

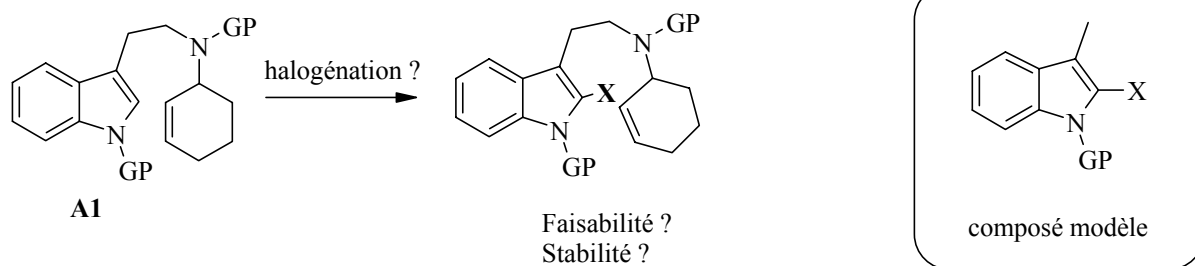


Schéma 148: essais d'halogénations du noyau indolique

Dans un second temps, il s'agit d'utiliser ces dérivés pour des réactions de Heck intermoléculaires, afin de voir si les indoles obtenus réagissent. Le but suivant est d'appliquer les résultats obtenus au cas précis qui nous intéresse, soit la cyclisation du composé modèle **A1** protégé, et ensuite pouvoir appliquer la méthode au précurseur **42** du squelette *Iboga*.

14.1.2 Synthèses de 2-bromoindoles

L'halogénéation des indoles simples prend place préférentiellement à la position 3 et des synthèses avec hauts rendements du 3-chloro-, 3-bromo- et 3-iodoindole sont disponibles aujourd'hui [291]. Par contre, l'halogénéation en position 2 est moins bien documentée. Il peut y avoir des halogénations électrophiles ou radicalaires. Dans le cas des 3-méthylindoles, l'halogénéation peut également avoir lieu sur le groupe méthyle. La découverte de produits naturels contenant une unité 2-bromotryptophane actifs biologiquement, a suscité un regain d'intérêt pour les bromations régiospécifiques de 3-méthylindoles [292].

Sans protection de la position 3 par un substituent, une méthode régiosélective a été développée utilisant la méthode de *Katritzky* (Schéma 149) [291]. Cette méthode donne d'excellents rendements (environ 90 %) mais est par contre compliquée et chère à mettre en oeuvre.

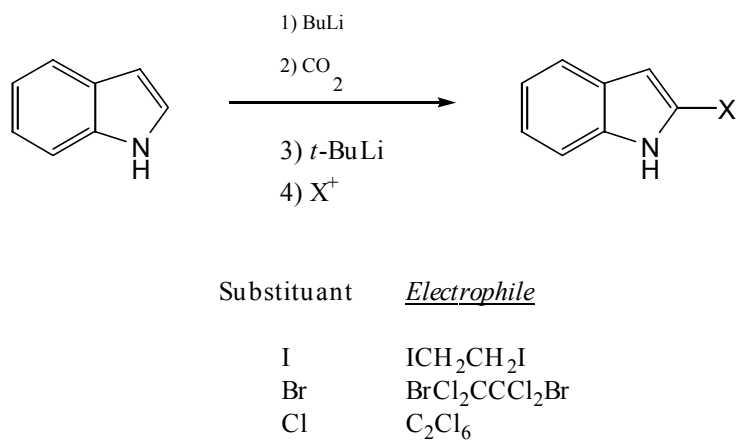


Schéma 149: méthode de *Katritzky* pour la 2-halogénéation de l'indole [291]

Les mêmes conditions ont également été utilisées sur le 3-méthylindole en utilisant $\text{BrF}_2\text{CCF}_2\text{Br}$ comme agent de bromation [293].

La méthode utilisée précédemment par *J.-P. Roblin* sur le 3-méthylindole et sur le composé modèle **A2** était NBS en présence de TFA [290]. Cette méthode semble donner dans certains cas de bons rendements mais n'est pas reproductible (rendements de 30 à 90 %). Cela est sans aucun doute lié à la présence d'eau à un moment où l'autre de la réaction qui en milieu acide favorise la formation d'oxindole (**A4**, Schéma 150) [294]. L'hygroscopicité du TFA est dans ce contexte un très net désavantage. Une attaque similaire d'eau sur l'intermédiaire **A3** forme l'oxindole bromé. D'ailleurs, cette méthode simple a été utilisée pour synthétiser des oxindoles ou des 3-bromo-oxindoles, l'intermédiaire bromé n'étant pas isolé [295].

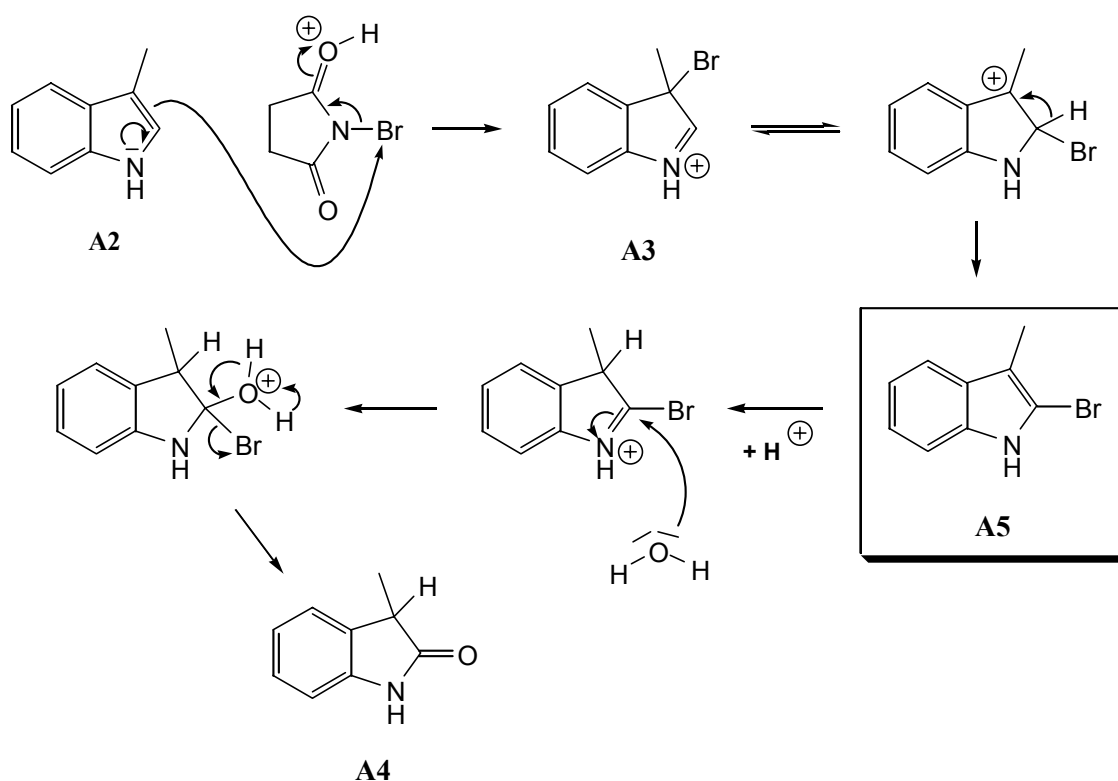


Schéma 150: mécanisme de formation du 2-bromo-3-méthylindole (**A5**), avec NBS en milieu acide, et dégradation en oxindole (**A4**)

Smith et al. ont reporté en 1986 une méthode simple et efficace pour la bromation d'indoles et de benzimidazoles [296]. Elle utilise le NBS en présence de silice dans CH_2Cl_2 à température ambiante. La silice procure une surface sur la laquelle la réaction peut se passer et des sites catalytiques acides. Les indoles obtenus étaient essentiellement purs et présentaient des propriétés spectrales correctes sans avoir recours à une purification.

La compétition entre la bromation de 3-méthylindoles ou 5-méthoxy-3-méthylindoles désactivés (par des groupes protecteurs N-Tos ou N-Boc) en position 2 ou 3¹ (sur le groupe méthyle) a été étudiée dernièrement [292]. Les conditions qui favorisent la bromation en C(2), en présence d'un groupe activant comme le 5-méthoxy, sont NBS dans CCl_4 à reflux, alors que la présence d'un initiateur radicalaire comme AIBN, dans les mêmes conditions, conduit uniquement au

régioisomère 3-(bromométhyl)indole. Il semble qu'en présence de groupes protecteurs désactivants, la protection soit plus judicieuse après la bromation. Cependant, on rencontre alors les problèmes de stabilité du composé bromé, qui doit être directement engagé dans la protection. La méthode avec le TFA se trouve donc être complémentaire pour le cas d'indoles désactivés.

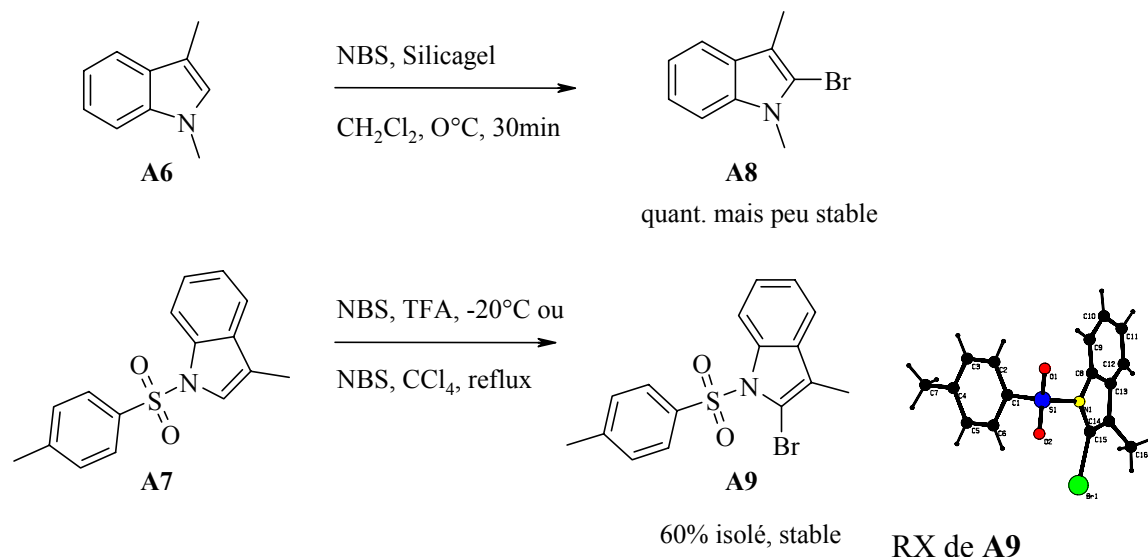


Schéma 151: bromation des noyaux indoliques

14.1.3 Réactions de Heck intermoléculaires

Le Schéma 152 présente les essais de Hecks intermoléculaires effectués. L'utilisation de bromobenzène et de styrène conduit au trans-stilbène (**A10**) avec un rendement de 45 %. Le couplage entre le 2-bromo-1,3-diméthyl-1*H*-indole et le styrène permet d'obtenir le trans-1,3-diméthyl-2-styryl-1*H*-indole (**A11**) avec 20 % de produit isolé.

Par contre tous nos essais avec le cyclohexène se sont révélés vains et dans ce cas aucun produit de couplage n'a pu être observé

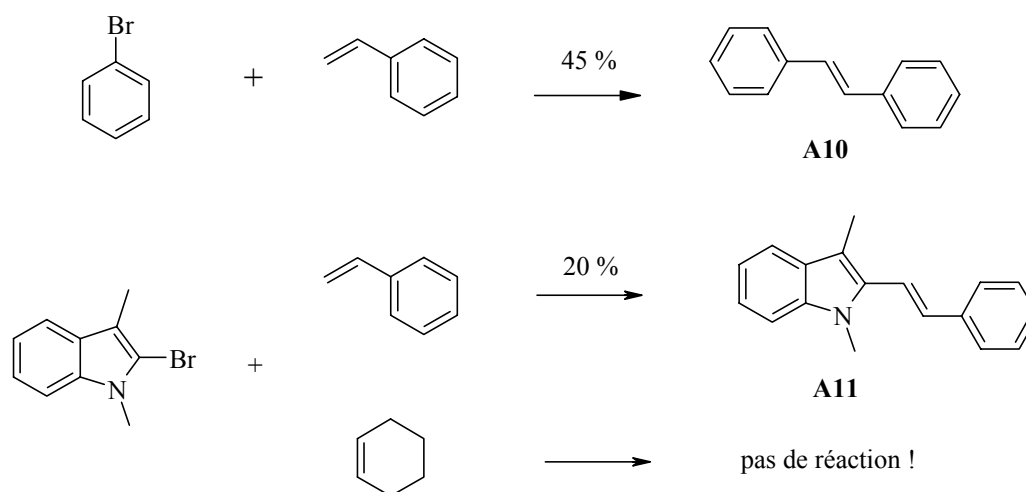
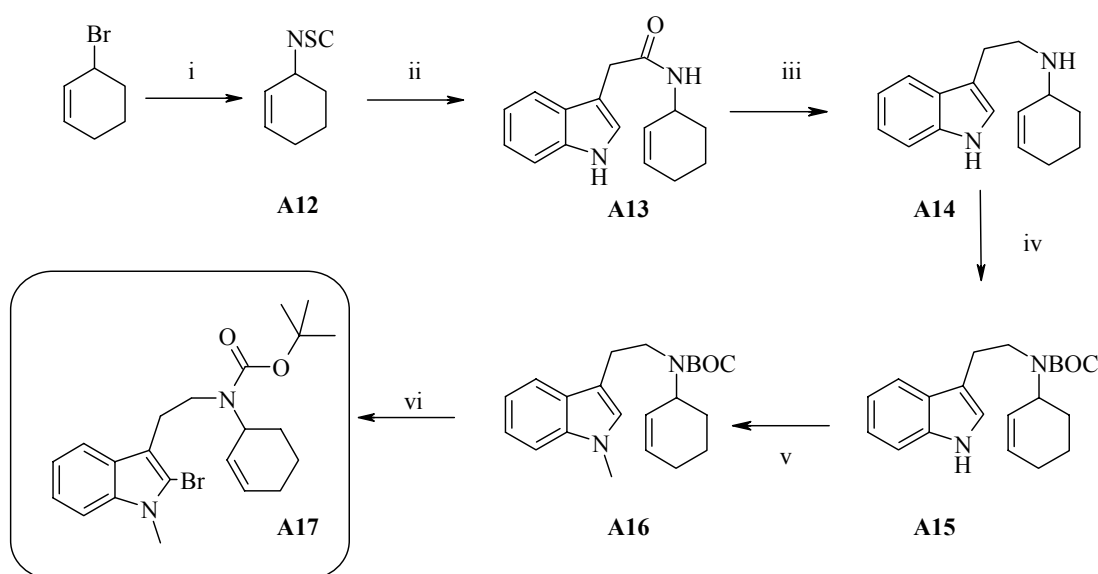


Schéma 152: réactions de Heck intermoléculaires

14.2 Synthèse du composé **A17** modèle précurseur de la cyclisation intramoléculaire de Heck

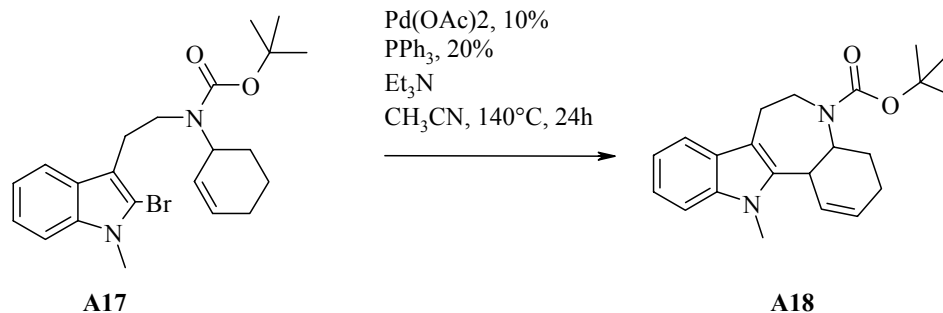


i: NaSCN, MeOH, 0 - 25°C (66 %). ii: acide 3-indolacétique, DME, Et₃N, tamis 4Å, reflux (70 %). iii: DiBAH, toluène, 60°C (71 %). iv: Boc₂O, DMAP, CH₃CN, 0 - 25°C (60 %). v: CH₃I, NaH, THF, 0 - 25°C (85 %), vi: NBS, silice.

Schéma 153: voie de synthèse du composé modèle protégé **A17**

Le Schéma 153 résume la voie de synthèse utilisée. Les trois premières étapes, jusqu'à **A14**, n'ont pas posé de problèmes. Pour atteindre le composé méthylé sur l'azote indolique **A16**, l'utilisation d'un groupe protecteur Boc sur l'autre azote a été préférée à la solution du composé N,N' diméthylé, synthétiquement plus difficile à élaborer en raison de la formation d'un sel d'ammonium quaternaire du à une diméthylation de l'azote non indolique en présence de iodométane. Le rendement sur ces deux dernières étapes (iv et v, Schéma 153) est de 51 %. Comme attendu, la bromation du composé protégé **A16** n'a pas posé de problèmes. L'utilisation des conditions mises au point pour la bromation du 1,3-diméthyl-1*H*-indole (**A6**) a permis de bromer **A16** et d'obtenir **A17** avec un rendement allant de 38 à 44 %. Ce rendement plus faible que dans le cas de **A6** (52 %) peut être expliqué par un empêchement stérique moins favorable à la bromation sur la position 2, en quelque sorte protégée par la partie cyclohexénique de **A16**. Comme dans le cas de **A6**, ce bas rendement, en comparaison avec le taux de conversion qui semble approcher les 100% et la présence de peu de produits secondaires, reste inexpliqué.

14.3 Essais de cyclisation intermoléculaire par réaction de Heck



Traces, détection par RMN et MS

Deux essais de Hecks intramoléculaires ont été ensuite effectués avec le composé bromé **A17**. Le premier essai a montré l'apparition d'un produit migrant sur les CCM (hexane / CH₂Cl₂ / AcOEt 5:1:1) un peu plus bas que **A17** et **A16**. Un deuxième essai avec une plus grosse charge, l'isolation de ce produit par chromatographie et son analyse ont montré qu'il s'agit du produit de cyclisation **A18**, mais dans un mélange avec deux autres produits. Cette conclusion est tirée du spectre de masse (pic de [M+H]⁺, perte de deux H par rapport au composé réduit **A16**) et de certains éléments du spectre ¹H-RMN. Ce dernier est difficile à interpréter, vu le mélange de produits. On peut néanmoins tirer de ces données les conclusions suivantes:

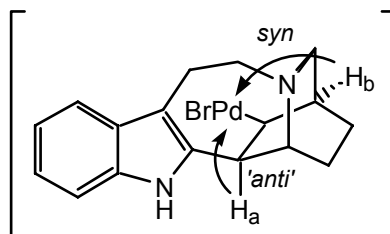
- 1) le composé bromé **A17** est absent,
- 2) le composé réduit **A16** est absent,
- 3) aucun signal ne correspond au HC(2) indolique
- 4) les autres caractères du composé modèle (cycle indolique, groupe N-méthyl, groupe Boc, pont alkyl, protons alcéniques) sont présents.

Malheureusement, l'analyse de la partie cyclohexène n'est pas possible et ne permet pas de voir si la double liaison a basculé. De nombreux faibles motifs dans la zone comprise entre 3 et 4 ppm n'ont pas été interprétés. Le spectre DEPT n'apporte que peu d'informations utilisables directement: il montre la présence de nombreux groupes CH₂, ce qui laisse notamment penser à un mélange d'isomères. Ce résultat montre qu'il serait nécessaire d'effectuer cette cyclisation sur une plus grosse charge, afin de pouvoir mieux travailler sur la purification. Il serait alors possible d'obtenir une image plus nette de la situation.

Remarque:

Pour le squelette *Iboga*, contenant le cycle isoquinuclidine, il semble que les résultats de cette étude avec le composé modèle ne pourraient pas être directement utilisés, mais plutôt indirectement. En effet, sur le cycle isoquinuclidine, après le couplage, le palladium se mettra en position équatoriale (**A19**, Schéma 154). L'élimination de H_a semble impossible, l'angle entre les deux étant de 120°, situation pas favorable et proche du cas *anti*. L'élimination *syn* de H_b paraît être difficile, puisqu'il y aurait formation d'une double liaison à l'embranchement des deux cycles. Une alternative dans ce

cas là est d'utiliser des conditions de "Heck réductive", avec une quantité catalytique de palladium, pour enlever le palladium par réduction. Cette méthode a déjà été utilisée pour synthétiser l'epibatidine [297] ou de ses isomères [298]. Cela permet du même coup de se passer de la dernière étape qui serait, si on avait réellement une β -H-abstraction, la réduction de la double liaison pour arriver au type *Iboga*.



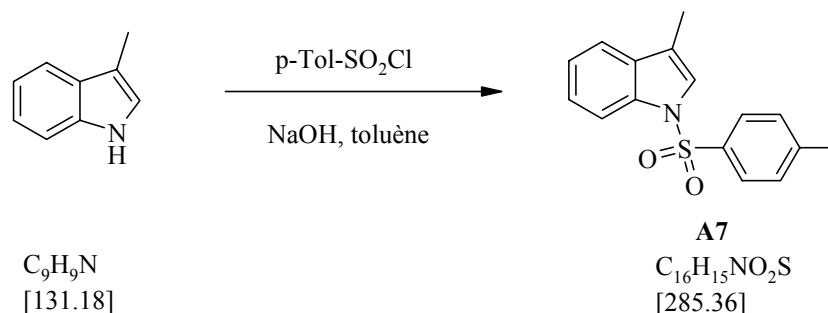
A19

Schéma 154: intermédiaire après couplage par réaction de Heck sur le précurseur du squelette *Iboga*

14.4 Synthèses

14.4.1 Synthèses des indoles protégés

14.4.1.1 Synthèse du 3-Méthyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1*H*-indole (A7)



A l'abri de la lumière, le 3-méthylindole (1.78 g, 13.6 mmol, 1 éq.) et l'hydrogénosulfate de tetrabutylammonium (465 mg, 1.33 mmol, 0.1 éq.) sont dissous dans 15 ml d'une solution aqueuse de NaOH 50 %. Après 5 minutes est commencé l'ajout, sous forte agitation et goutte-à-goutte sur une période de 30 minutes, d'une solution de *p*-tol-SO₂Cl (3.86 g, 19.9 mmol, 1.5 éq.) dans 15 ml de toluène. L'ajout est effectué sur une période de 30 minutes. La solution reste sous forte agitation à température ambiante pendant la nuit.

Après contrôle de la réaction par CCM (hexane / AcOEt 2:3), la phase organique est séparée, lavée avec 3 x 50 ml H₂O, séchée sur MgSO₄ et concentrée à l'évaporateur rotatif pour donner 3.69 g de produit brut. Ce dernier est recristallisé dans l'hexane (env. 40 ml) pour donner 3.29 g (11.5 mmol, 85 %) de **61** sous forme de paillettes chamois clair.

Rendement: 3.29 g (85 %). **Pf** = 104 - 105 °C

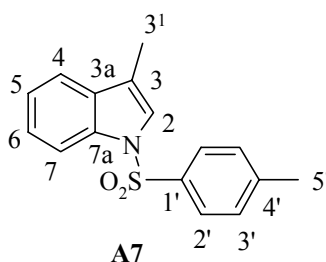
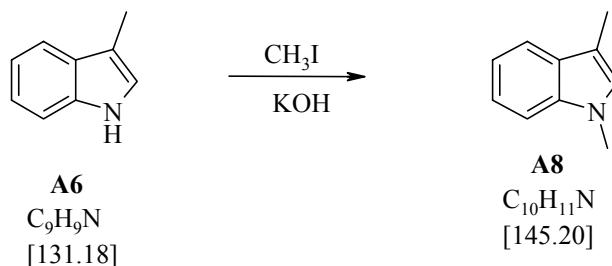
Rf (hexane / CH₂Cl₂ 2:3): 0.37

IR (pastille, KBr): 3109w, 3054w, 2956w, 2919w, 1916w, 1796w, 1650w, 1593m, 1559m, 1527w, 1492m, 1475m, 1444s, 1397m, 1383m, 1364vs, 1304s, 1294m, 1272s, 1207s, 1173vs, 1119s, 1099s, 1083s, 1035m, 1019m, 998s, 970s, 841m, 813m, 799m, 782m, 761s, 746s, 704m, 667vs, 598vs, 580vs, 570s, 549m, 536s, 488m, 422m.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K): 8.03 (dt, ³J (4,5) = 8.3, ⁴J (4,6) ≈ ⁵J (4,7) = 0.8, 1H, HC(4)); 7.77 (dm, ³J (2',3') = 8.4, 2H, HC(2')); 7.47 (ddd, ³J (7,6) = 7.7, ⁴J (7,5) = 1.2, ⁵J (7,4) = 0.8, 1H, HC(7)); 7.35 (d, ⁴J (2, 3¹) = 1.2, 1H, HC(2)); 7.34 (md, ³J = 7.3, ⁴J (5,7) = 1.2, 1H, HC(5)); 7.27 (td, ³J (6,5) ≈ ³J (6,7) ≈ 7.3, ⁴J (6,4) = 1.0, 1H, HC(6)); 7.20 (dd, ³J (3',2') = 8.6, ⁴J (3',5') = 0.6, 2H, HC(3')); 2.33 (s, 3H, H₃C(5')); 2.27 (d, ⁴J (3¹, 2) = 1.3, H₃C(3¹)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K): 145.1 (C(4')); 135.8 (C(1')*); 135.7 (C(7a)*); 132.2 (C(3a)); 130.2 (C(3')); 127.1 (C(2')); 125.0 (C(2)**); 123.5 (C(5)**); 123.4 (C(6)); 119.8 (C(7)); 119.0 (C(3)); 114.1 (C(4)); 21.9 (C(5')); 10.1(C(3¹)).* incertains, ** interchangeables.

ESI-MS: [M + Na]⁺ = 308.4

14.4.1.2 Synthèse du 1,3-Diméthyl-1*H*-indole (**A6**)

A une solution de 3-méthylindole (6.55 g, 50.0 mmol, 1 éq.) dans 100 ml d'acétone est ajouté le KOH (16.0 g, 257 mmol, 5 éq.). La solution est rouge après un quart d'heure et devient rapidement jaune-orange après l'ajout de CH₃I (6.2 ml, 99 mmol, 2 éq.). La solution reste sous agitation à température ambiante pendant 18 heures.

La solution est ensuite filtrée et le sel lavé avec 150 ml CH₂Cl₂. Un précipité se forme dans la solution. La phase organique est lavée avec 250 ml H₂O et la phase aqueuse résultante avec 100 ml CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le produit brut est purifié par chromatographie (180 g SiO₂, gradient hexane - hexane / AcOEt 6 %). 6.55 g (45.1 mmol, 90 %) de **63** sous forme de liquide légèrement jaune sont isolés.

Rendement: 6.55 g (90%). n_D : 1.5912

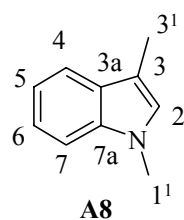
R_f (hexane/AcOEt 5:1): 0.52 (UV₂₅₄-actif, brun-jaune, KMnO₄).

IR (film, KBr): 3119m, 3054s, 2917s, 2884s, 2860s, 2823s, 1913w, 1877w, 1842w, 1795w, 1760w, 1710w, 1658w, 1617s, 1560s, 1473vs, 1424s, 1387s, 1368s, 1353s, 1325vs, 1248s, 1204s, 1158s, 1126s, 1065s, 1012s, 984m, 922m, 840w, 795s, 757s, 734vs, 608m, 597m, 549s, 428s.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K): 7.70 (dt, ³J (4,5) = 7.9, ⁴J (4,6) = ⁵J (4,7) = 0.9, 1H, HC(4)); 7.39 (ddd, ³J (7,6) = 8.2, ⁴J (7,5) = 1.3, ⁵J (7,4) ≈ 0.8, 1H, HC(7)); 7.34 (ddd, ³J (6,7) = 8.2, ³J (6,5) = 6.6, ⁴J (6,4) = 1.0, 1H, HC(6)); 7.24 (ddd, ³J (5,4) = 7.9, ³J (5,6) = 6.6, ⁴J (5,7) = 1.3, 1H, HC(5)); 6.90 (d, ⁴J (2,3¹) = 0.9, 1H, HC(2)); 3.81 (s, 3H, H₃C(1¹)); 2.46 (d, ⁴J (3¹,2) = 1.0, 3H, H₃C(3¹)).

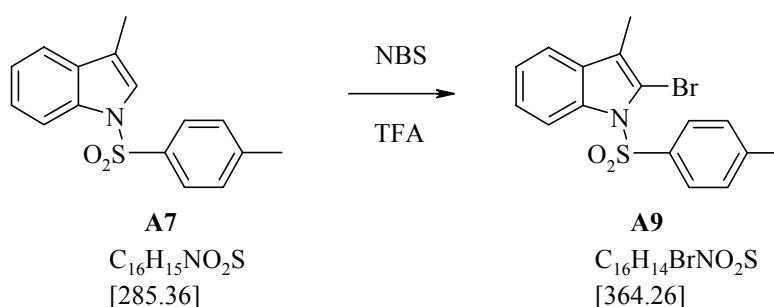
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K): 137.5 (C(7a)); 129.2 (C(3a)); 127.0 (C(2)); 121.9 (C(6)); 119.4 (C(4)); 119.0 (C(5)); 110.6 (C(3)); 109.5 (C(7)); 32.8 (C(1¹)); 10.0 (C(3¹)).

ESI-MS: [M + H]⁺ = 146.2



14.4.2 Synthèses des 2-bromoindoles

14.4.2.1 Synthèse du 2-Bromo-3-méthyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1*H*-indole (**A9**)



Le 3-méthyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1*H*-indole (**A7**) (1.51 g, 5.29 mmol, 1 éq.) est dissout sous agitation magnétique et argon dans 5 ml CH₂Cl₂ et 10 ml TFA. Cette solution est amenée à -20°C. Une solution de NBS (985 mg, 5.37 mmol, 1 éq.) dans 5 ml CH₂Cl₂ et 25 ml TFA y est ajoutée, goutte-à-goutte, pendant 45 minutes. La solution devient rouge-violette et passe de -20°C à -5°C sur un laps de temps de 2 heures après l'ajout.

Le TFA est évaporé à la trompe à eau. 2.65 g de produit brut sont récupérés, sous forme d'une pâte violette. Celui-ci est dissout dans un peu de CH₂Cl₂, adsorbé sur silice et purifié par chromatographie (100g SiO₂, hexane / AcOEt 1:8). 239 mg (0.656 mmol, 12 %) de **A9** pur sous forme d'un solide blanc sont isolés en tête de colonne. 936 mg d'un mélange 1:1 de **A7** et **A9**, sous forme d'un solide blanc, 600 mg du mélange 1:1 de **A7** et **A9** sont purifiés par chromatographie (120 g SiO₂, hexane / CH₂Cl₂ 3:2), avec un fractionnement rapide dès l'apparition du premier produit. De cette colonne sont isolés 231 mg de **A9** et 216 mg de **A7**.

Un échantillon de **A9** est recristallisé dans le MeOH pour l'analyse RX.

Les rendements en produits isolables sont donc de 31 % pour **A9** (monobromé), 22 % de **A7** sont récupérés.

Rendement: 216 mg (31%). **Pf**= 125-127°C

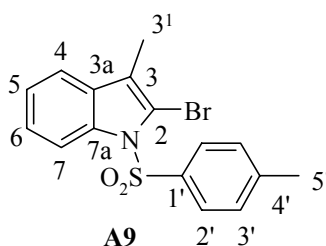
Rf (hexane / AcOEt 5:1): 0.30

IR (pastille, KBr): 2917w, 1594m, 1493w, 1474w, 1445s, 1403w, 1373vs, 1331w, 1308w, 1293w, 1278w, 1210m, 1191s, 1181s, 1163s, 1140s, 1103s, 1084m, 1018m, 968w, 950m, 816m, 769m, 754m, 744m, 703m, 668vs, 628m, 608m, 596m, 572vs, 542s, 537s.

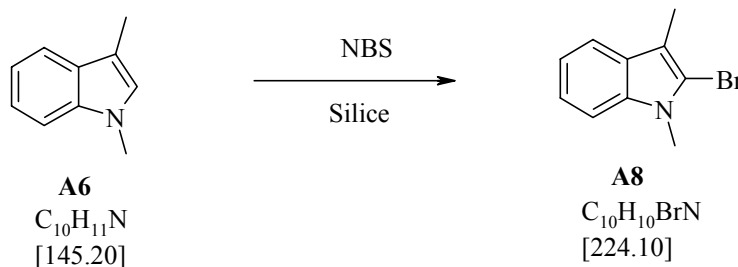
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K): 8.30 (*dt*, $^3J(4,5) = 8.3$, $^4J(4,6) \approx ^5J(4,7) \approx 0.9$, 1H, HC(4)); 7.76 (*dm*, $^3J(2',3') = 8.4$, 2H, HC(2')); 7.41 (*ddd*, $^3J(7,6) = 7.7$, $^4J(7,5) = 1.4$, $^5J(7,4) = 0.7$, 1H, HC(7)); 7.35 (*ddd*, $^3J(5,4) = 8.6$, $^3J(5,6) = 7.3$, $^4J(5,7) = 1.4$, 1H, HC(5)); 7.28 (*md*, $^3J(6,5) = 7.4$, $^4J(6,4) = 1.1$, 1H, HC(6)); 7.21 (*dd*, $^3J(3',2') = 8.6$, $^4J(3',5') = 0.6$, 2H, HC(3')); 2.36 (*s*, 3H, H₃C(5')); 2.19 (*s*, 3H, H₃C(3¹)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 145.0 (C(4')); 137.3 (C(7a)*); 135.3 (C(1')*); 130.4 (C(3a)*); 129.7 (C(3')); 127.1 (C(2')); 124.9 (C(5)); 123.8 (C(6)); 121.6 (C(3)); 118.5 (C(7)); 115.4 (C(4)); 109.0 (C(2)); 21.6 (C(5')); 10.4(C(3¹)).* incertains.

HR-MS: [M(C₁₆H₁₄⁷⁹BrNO₂S)]⁺, calculée = 362.9923, trouvée = 362.9921); [M(C₁₆H₁₄⁸¹BrNO₂S)]⁺, calculée = 364.9903, trouvée = 364.9902)



14.4.2.2 Synthèse du 2-Bromo-1,3-diméthyl-1*H*-indole (**A8**)



A une solution de 1,3-diméthyl-1*H*-indole **A6** (459 mg, 3.16 mmol, 1 éq.) dans 25 ml CH₂Cl₂, à 0°C et sous Ar, sont ajoutés le NBS (638 mg, 3.58 mmol, 1.1 éq.) et la silice (70-230 mesh, 360 mg). La solution vire lentement au rouge-violet foncé. Après 2 heures, le solvant est évaporé pour former une masse violette foncée.

Le produit brut est purifié par chromatographie (50 g SiO₂, hexane / CH₂Cl₂ 10:1). 367 mg (1.64 mmol, 52 %) de **A8** sous forme d'huile incolore sont isolés. Conservation à -20°C, sous forme d'un solide blanc amorphe.

Rendement: 367 mg (52%). n_D : 1.6229

R_f (hexane / AcOEt 5:1): 0.65

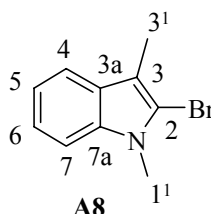
IR (film, kBr): 3054m, 2915s, 2860m, 1614w, 1553m, 1466vs, 1426s, 1384s, 1363s, 1339s, 1324s, 1243s, 1162m, 1128m, 1086m, 1038m, 1015m, 920w, 838w, 802m, 736vs, 636w, 610w, 428m.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.55 (*dt*, $^3J(4,5) = 7.9$, $^4J(4,6) \approx ^5J(4,7) \approx 0.9$, 1H, HC(4)); 7.29 (*dm*, $^3J(7,6) = 7.9$, $J = 0.7$, 1H, HC(7)); 7.24 (*ddd*, $^3J(6,7) = 8.1$, $^3J(6,5) = 6.9$, $^4J(6,4) = 1.2$, 1H,

HC(6)); 7.15 (ddd, $^3J(5,4) = 8.0$, $^3J(5,6) = 6.8$, $^4J(5,7) = 1.1$, 1H, HC(5)); 3.77 (s, 3H, H₃C(1¹)); 2.35 (s, 3H, H₃C(3¹)).

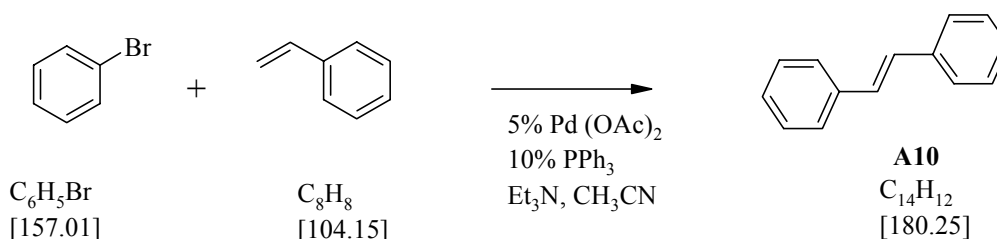
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃): 137.1 (C(7a)); 128.1 (C(3a)); 122.1 (C(6)); 119.7 (C(5)); 118.7 (C(4)); 113.6 (C(2)); 110.7 (C(3)); 109.5 (C(7)); 31.8 (C(1¹)); 10.4 (C(3¹)).

HR-MS: [M(C₁₀H₁₀⁷⁹BrN)]⁺, calculée = 222.9991, trouvée = 222.9991;): [M(C₁₀H₁₀⁸¹BrN)]⁺, calculée = 224.9971, trouvée = 224.9969)



14.4.3 Réactions de Heck intermoléculaires

14.4.3.1 Synthèse du (*E*)-1,2-diphényl-éthène (**A10**)



A une solution de bromobenzène (155 mg, 0.99 mmol, 1 éq.) dans 1 ml CH₃CN sont ajoutés le styrène (180 µl, 1.57 mmol, 1.6 éq.) et Et₃N (210 µl, 1.51 mmol, 1.5 éq.). Cette solution est purgée pendant 30 secondes avec un flux d'argon. Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.05 éq.) et PPh₃ (27 mg, 0.1 éq.) y sont ajoutés, ceci formant une suspension jaune. La solution est chauffée à 100°C pendant 17 heures. Dès le début, elle devient rapidement très foncée

La solution orange-brune très foncée, avec des particules noires en suspension et un produit cristallin après refroidissement, est reprise dans CH₂Cl₂ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie (18 g SiO₂, hexane). 80 mg (0.44 mmol, 45 %) de **A10** sous forme de paillettes blanches sont isolés .

Rendement: 80 mg (45%). **Pf**= 125°C (litt.: 124-125°C)

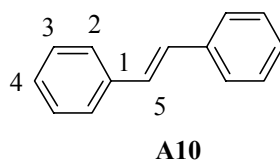
R_f (hexane): 0.29

IR pastille, KBr): 3077w, 3058w, 3019m, 1950w, 1876w, 1816w, 1748w, 1597m, 1577w, 1495m, 1451m, 1385w, 1331w, 1299w, 1219w, 1155w, 1072m, 1028w, 984w, 962s, 909w, 765vs, 693vs, 540m, 526s.

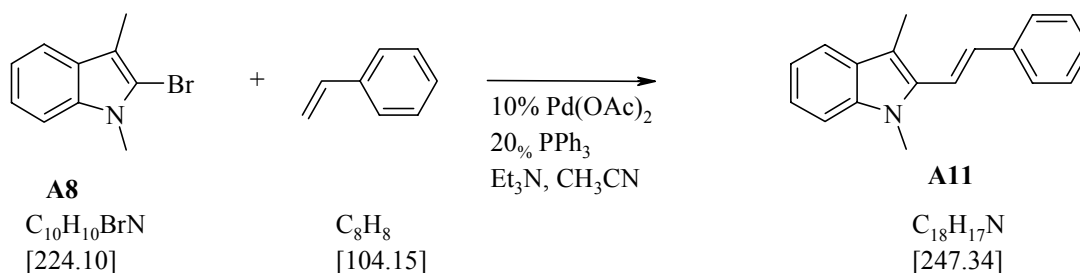
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃): 7.57 (dm, $^3J(2,3) \approx 8.0$, 4H, HC(2)); 7.42 (tm, $^3J(3,2) \approx ^3J(3,4) \approx 7.5$, 4H, HC(3)); 7.32 (tt, $^3J(4,3) = 7.3$, $^4J(4,2) \approx 1.3$, 2H, HC(4)); 7.17 (s, 2H, HC(5)).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): 137.8 (C(1)); 129.1 (C(3), C(5)); 128.1 (C(4)); 127.0 (C(2)).

APCI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 181.2$



14.4.3.2 Synthèse du 3-Diméthyl-2-styryl-1*H*-indole (**A11**)



A une solution de 2-bromo-1,3-diméthyl-1*H*-indole (**A8**) (291 mg, 1.3 mmol, 1 éq.) dans 1.5 ml CH_3CN sont ajoutés le styrène (220 μl , 1.9 mmol, 1.5 éq.) et Et_3N (270 μl , 1.94 mmol, 1.5 éq.). Cette solution est purgée avec un flux d'argon pendant 30 secondes. Pd(OAc)_2 (14 mg, 0.06 mmol, 0.05 éq.) et PPh_3 (34 mg, 0.13 mmol, 0.1 éq.) y sont ajoutés, ce qui forme une suspension jaune. La solution est chauffée à 100°C et devient rapidement noire. Après une heure, un contrôle par CCM (hexane / AcOEt 5:1) montre la présence de deux produits très fortement UV-actifs à 366 nm. La réaction reste à 100°C pendant 21 heures. Du styrène (220 μl , 1.9 mmol, 1.5 éq.), Pd(OAc)_2 (14 mg, 0.06 mmol, 0.05 éq.) et PPh_3 (34 mg, 0.13 mmol, 0.1 éq.) y sont rajoutés, le contrôle par CCM ne montrant aucun changement notable par rapport au premier. La réaction reste 18 heures supplémentaires à 100°C . Un dernier contrôle par CCM (hexane) indique que le composé bromé a presque disparu.

Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est adsorbé sur silice (avec CH_2Cl_2) et purifié une première fois sur colonne (18 g SiO_2 , gradient hexane - hexane / AcOEt 9:1). Les trois produits majoritaires (hexane / AcOEt 5:1, $R_f = 0.50, 0.44$ et 0.37) sortent ensemble. Les fractions les contenant sont rassemblées, le solvant est évaporé et le produit résiduel est adsorbé sur silice (avec CH_2Cl_2) et purifié une deuxième fois sur colonne (18 g SiO_2 , hexane / CH_2Cl_2 10:1). 62 mg (0.25 mmol, 19 %) de **A11** sous forme d'un solide blanc légèrement verdâtre sont isolés.

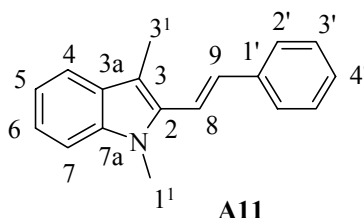
Rendement: 62 mg (19%). Solide blanc.

R_f (hexane / AcOEt 5:1): 0.61

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.63 (d, ^3J (4,5) = 7.9, 1H, HC(4)); 7.59 (dm, ^3J (2',3') = 7.3, ^4J (2',4') = 1.3, 2H, HC(2')); 7.44 (dd, ^3J (3',4') = 7.9, ^3J (3',2') = 7.3, 2H, HC(3')); 7.35 (dt, ^3J (4', 3') = 7.5, ^4J (4', 2') = 1.2, 1H, HC(4')); 7.33 (dm, ^3J (7,6) = 8.5, ^4J (7,5) = 0.9, 1H, HC(7)); 7.27 (ddd, ^3J (6,7) = 8.0, ^3J (6,5) = 6.8, ^4J (6,4) = 1.2, HC(6)); 7.24 (dm, ^3J (9,8) = 16.5, ^4J (9,2') = 1.3, 1H,

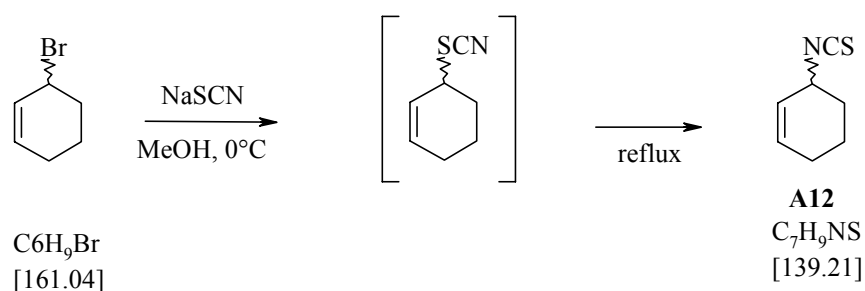
HC(9)); 7.17 (ddd, $^3J(5,4) = 7.9$, $^3J(5,6) = 6.8$, $^4J(5,7) = 1.2$, 1H, HC(5)); 6.99 (d, $^3J(8,9) = 16.4$, HC(8)); 3.84 (s, 3H, H₃C(1¹)); 2.54 (s, 3H, H₃C(3¹)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 138.0 (C(1')*), 137.9 (C(7a)*), 134.6 (C(2)), 132.5 (C(8)), 129.2 (C(3')), 129.0 (C(3a)), 128.1 (C(4')), 126.7 (C(2')), 122.6 (C(6)), 119.5 (C(5)), 119.2 (C(4)), 118.2 (C(9)), 110.5 (C(3)), 109.3 (C(7)), 31.0 (C(1¹)), 10.8 (C(3¹)). * interchangeables



14.4.4 Synthèse du composé modèle A17

14.4.4.1 Synthèse du 3-Isothiocyanato-cyclohexène (A12)



A une solution à 0°C et sous agitation magnétique de NaSCN (8.79 g, 0.108 mol, 1.45 éq.) dans 100 ml de MeOH est ajouté goutte-à-goutte sur 10 minutes le bromocyclohexène (9.4 ml, 74 mmol, 1 éq.). La solution brune reste 30 minutes à 0°C et est ensuite amenée à température ambiante et y reste pendant 6 heures.

100 ml H₂O sont ajoutés à la solution. Le MeOH est en partie évaporé et la solution résultante est extraite avec 3 x 100 ml AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et chauffées à 75°C pendant 4 heures. L'isomérisation peut être suivie par CCM (hexane / CH₂Cl₂ 3:2). La solution est concentrée à l'évaporateur rotatif. Le brut est purifié par distillation (92-93°C sous 10 mm Hg). 6.02 g (43.2 mmol, 59 %) de **73** sous forme d'un liquide incolore sont isolés. Sur une plus petite quantité (1 mmol), une purification par chromatographie (SiO₂, hexane / CH₂Cl₂ 3:2) conduit à un rendement de 66 %.

Rendement: 6.02 g (59%). $T^{\text{éb}}$: 92°C (10 mm Hg). n_D : 1.5607

R_f (Hexane/CH₂Cl₂ 3:2): 0.60 (UV₂₅₄-actif, brun-jaune, KMnO₄).

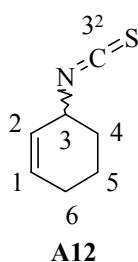
IR (film, KBr): 3032m, 2947m, 2930m, 2864m, 2835w, 2103vs, 1712w, 1652w, 1448m, 1441m, 1429m, 1389m, 1347m, 1299s, 1167w, 1138w, 1090w, 1074w, 1051w, 990w, 974w, 929w, 919w, 894m, 882w, 863m, 819w, 756s, 725m, 628w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K): 5.92 (dtd, ³J (1,2) = 9.9, ³J (1,6) = 3.7, ⁴J (1,3) = 1.6, 1H, HC(1)); 5.68 (dtd, ³J (2,1) = 9.9, ³J (2,3) = 3.6, ⁴J (2,6) = 2.2, 1H, HC(2)); 4.23 (tdd, ³J (3,4) = 7.3, ³J (3,2) = 3.7, ⁴J (3,1) = 1.9, 1H, HC(3)); 2.14 - 1.99 (m, 2H, H₂C(6)); 1.98 - 1.83 (m, 2H, H₂C(4)); 1.83 - 1.72 (m, 1H, H_aC(5)); 1.68 - 1.58 (m, 1H, H_bC(5)).

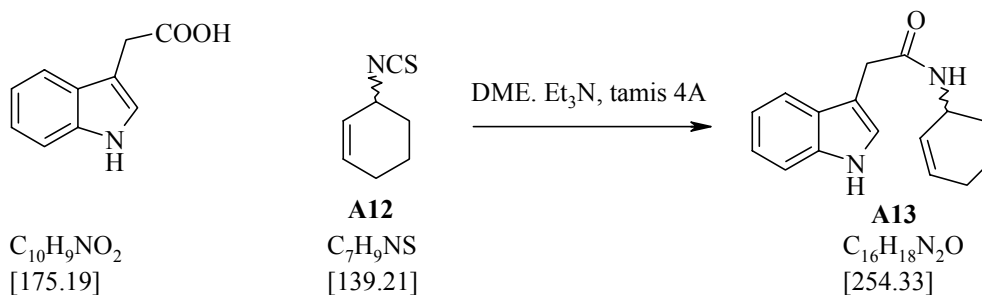
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K): 132.3 (C(1), C(3²)*); 124.9 (C(2)); 52.7 (C(3)); 30.4 (C(4)); 24.9 (C(6)); 19.3 (C(5)).

* attribution d'après la différence relative d'intensité du pic entre le spectre ¹³C et le spectre DEPT.

ESI-MS: [M]⁺ = 139



14.4.4.2 Synthèse du *N*-Cyclohex-2-ényl-2-(1*H*-indol-3-yl)-acetamide (**A13**)



Le 3-isothiocyanatocyclohexène (**A12**) (5.43 g, 39.0 mmol, 1 éq.) est dissout sous agitation magnétique dans 50 ml DME. L'acide 3-indolacétique (7.21 g, 39.1 mmol, 1 éq.), Et₃N (22.5 ml, 161 mmol, 4 éq.) et le tamis 4Å (996 mg) sont ajoutés à la solution. La solution est amenée à reflux pendant 24 heures.

Le solvant est en partie évaporé sous pression réduite et le précipité qui se forme alors est redissout dans 200 ml CH₂Cl₂. Cette solution est lavée avec 2 x 200 ml NaHCO₃ sat. Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites avec 150 ml CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 2 x 200 ml H₂O, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. 13.0 g de produit brut sont obtenus. Une recrystallisation dans AcOEt (env. 200 ml) conduit à 6.50 g (25.6 mmol, 65

%) de **74** sous forme de petites et fines aiguilles blanches Après concentration des eaux-mères, une nouvelle recristallisation conduit à 498 mg (5 %). Le rendement total en **74** recristallisé est de 70 %.

Rendement: 6.98 g (70%). Solide blanc. **Pf**= 169°C

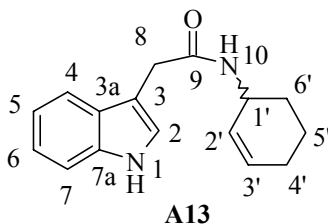
R_f (CH₂Cl₂ / AcOEt 1:4): 0.46

IR (pastille, KBr): 3269vs, 3059m, 2923m, 1616vs, 1550s, 1457m, 1419m, 1384m, 1338m, 1257w, 1222m, 1105m, 1055w, 1012w, 972w, 927w, 896w, 796w, 739s, 669m, 558m, 424m.

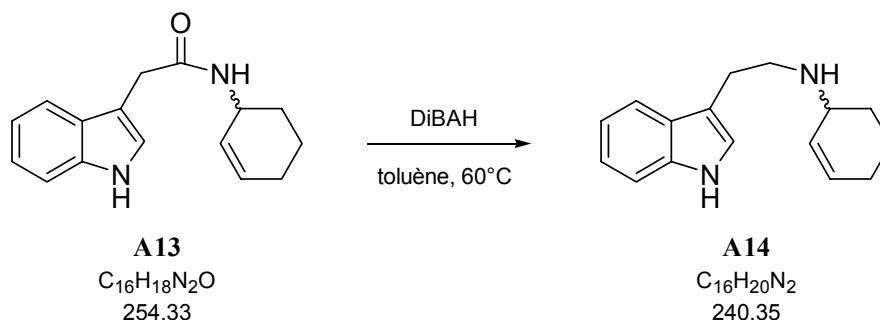
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10.85 (s, 1H, HN(1)); 8.00 (d, ³J (10,1') = 8.1, 1H, HN(10)); 7.57 (d, ³J (4,5) = 7.9, 1H, HC(4)); 7.34 (d, ³J (7,6) = 8.1, 1H, HC(7)); 7.18 (d, J = 2.3, 1H, HC(2)); 7.07 (ddd*, ³J (6,7) = 8.1, ³J (6,5) = 7.0, ⁴J (6,4) = 1.1, 1H, HC(6)); 6.97 (ddd*, ³J (5,4) = 7.9, ³J (5,6) = 7.0, ⁴J (5,7) = 1.0, 1H, HC(5)); 5.78 (dtd*, ³J (3',2') = 10.0, ³J (3',4') = 3.6, ⁴J (3',1') = 2.0, 1H, HC(3')); 5.52 (ddt*, ³J (2',3') = 10.0, ³J (2',1') = 4.9, ⁴J (2',4') ≈ 2.6, 1H, HC(2')); 4.27 (m, 1H, HC(1')); 3.51 (s, 2H, H₂C(8)); 2.04 - 1.87 (m, 2H, H₂C(4')); 1.80 - 1.63 (m, 2H, H_aC(5'), H_aC(6')); 1.59 - 1.38 (m, 2H, H_bC(5'), H_bC(6')).* pas totalement résolu.

¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): 170.8 (C(9)); 136.9 (C(7a)); 130.2 (C(2')); 129.5 (C(3')); 128.1 (C(3a)); 124.5 (C(2)); 121.7(C(6)); 119.6 (C(4)); 119.1 (C(5)); 112.1 (C(7)); 110.0 (C(3)); 44.9 (C(1')); 33.5 (C(8)); 29.8 (C(6')); 25.3 (C(4')); 20.5 (C(5')).

HR-MS: [M]⁺: calculée = 254.1414, trouvée = 254.1405



14.4.4.3 Synthèse du Cyclohex-2-ényl-[2-(1*H*-indol-3-yl)-éthyl]-amine (**A14**)



Le *N*-cyclohex-2-ényl-2-(1*H*-indol-3-yl)-acetamide (**A13**) (2.85 g, 11.2 mmol, 1 éq.) est suspendu à 0°C sous argon dans 15 ml de toluène. Le DiBAH (60 ml, env. 70 mmol, env. 6 éq.) est ajouté goutte-à-goutte au début, puis par petites portions, sur 25 minutes. La solution est brune claire et un dégagement gazeux est observé. La solution est ensuite portée à 60°C pendant 24 heures. Plus aucun changement n'est visible par CCM (AcOEt / MeOH 7:3).

Le milieu réactionnel est versé par petites portions sur 100 ml NaHCO₃ sat. à 0°C, sous forte agitation magnétique. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 100 ml Et₂O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. 2.85 g d'une huile brune sont récupérés. Le produit brut est purifié par chromatographie (40 g SiO₂, AcOEt / MeOH 9:1). 1.96 g (8.15 mmol, 73 %) de **A14** sous forme d'une huile très légèrement brune sont isolés. Celle-ci cristallise en partie au frigo, avec le temps, en formant un solide amorphe blanc.

Rendement: 1.96 g (73%). Huile brune. **Pf**= 70°C

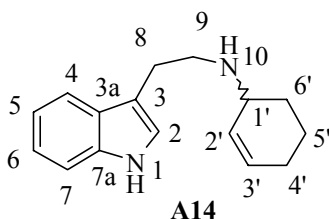
R_f (AcOEt / MeOH 7:3): 0.21

IR (film, KBr): 3292w, 3135m, 3097m, 3018m, 2922s, 2857s, 2758m, 1619w, 1502w, 1454s, 1438m, 1371w, 1354m, 1340m, 1309w, 1228m, 1166w, 1129w, 1100m, 1070w, 1008w, 930w, 897w, 790m, 747vs, 738vs, 695m, 678w, 623w.

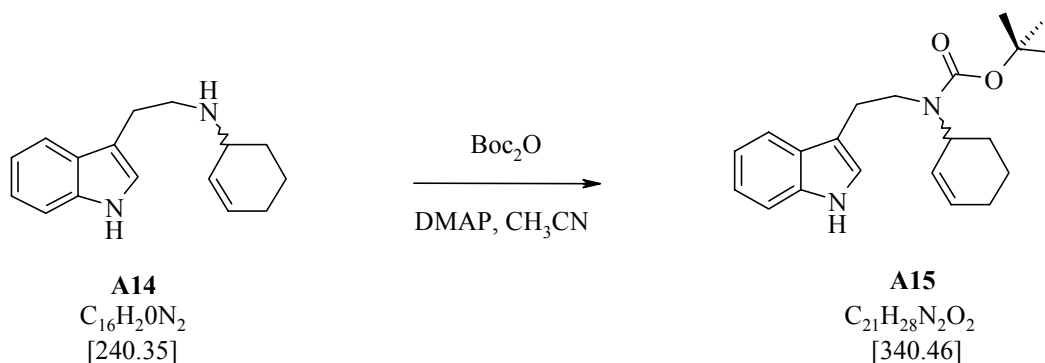
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.60 (s, 1H, HN(1)); 7.68 (d, ³J (4,5) = 7.8, 1H, HC(4)); 7.38 (d, ³J (7,6) = 8.1, 1H, HC(7)); 7.23 (ddd*, ³J (6,7) = 8.1, ³J (6,5) = 7.1, ⁴J (6,4) = 1.1, 1H, HC(6)); 7.16 (td, ³J (5,4) ≈ ³J (5,6) = 8.0, ⁴J (5,7) = 1.0, 1H, HC(5)); 7.04 (d, ³J (2,1) = 1.7, 1H, HC(2)); 5.78 (dtd*, ³J (3',2') = 10.1, ³J (3',4') = 3.4, ⁴J (3',1') = 1.6, 1H, HC(3')); 5.71 (dtd*, ³J (2',3') = 10.1, ³J (2',1') = 1.9, 1H, HC(2')); 3.26 (m, 1H, HC(1')); 3.12 - 3.02 (m, 4H, H₂C(8), H₂C(9)); 2.04 - 1.99 (m, 2H, H₂C(4')); 1.96 - 1.89 (m, 1H, H_aC(6')); 1.78 - 1.70 (m, 1H, H_aC(5')); 1.62 - 1.41 (m, 3H, H_bC(5'), H_bC(6'), HN(10)).* pas totalement résolu.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 136.9 (C(7a)); 130.3 (C(2')); 129.4 (C(3')); 127.9 (C(3a)); 122.5 (C(2)); 122.3 (C(6)); 119.6 (C(5)); 119.3 (C(4)); 114.2 (C(3)); 111.6 (C(7)); 53.5 (C(1')); 47.4 (C(9)); 29.9 (C(6')); 26.6 (C(8)); 25.7(C(4')); 20.8 (C(5')).

HR-MS: [M+H]⁺: calculée = 241.1699, trouvée = 241.1698



14.4.4.4 Synthèse du Cyclohex-2-ényl-[2-(1*H*-indol-3-yl)-éthyl]-carbamate de *tert*-butyle (**A15**)



La cyclohex-2-ényl-[2-(1*H*-indol-3-yl)-éthyl]-amine (**75**) (961 mg, 4.00 mmol, 1 éq.) est dissoute à 0°C dans un mélange de 20 ml CH₃CN et 10 ml CH₂Cl₂. Le DMAP (49 mg, 0.40 mmol, 0.1 éq.) et le Boc₂O (873 mg, 4.00 mmol, 1 éq.) sont ajoutés à la solution. Celle-ci est laissée pendant 30 minutes à 0°C et ensuite remonter à température ambiante pendant 60 minutes. La solution reste encore pendant 5 heures à température ambiante, sous agitation.

Les solvants sont évaporés sous pression réduite pour conduire à 1.535 g de produit brut, sous forme d'une huile brune. Ce produit est purifié par chromatographie (70 g SiO₂, gradient hexane / AcOEt 1:10 - 1:5). 975 mg (2.86 mmol, 72 %) de **A15** sous forme d'une pâte légèrement brune sont isolés. Avec le temps et une amorce, **A15** cristallise en partie sous forme d'un solide blanc amorphe. 155 mg (0.35 mmol, 9 %) de 3-[2-(*tert*-butoxycarbonyl-cyclohex-2-ényl-amino)-éthyl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester sont également isolés.

Rendement: 975 mg (72%). Pâte brune qui cristallise. **Pf**= 119-120°C

Rf (pent. / AcOEt 5:1): 0.41

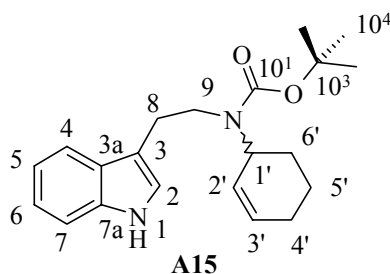
IR (pastille, KBr): 3287s br, 3063w, 3023m, 2969m, 2939m, 2860m, 1646vs, 1578m, 1460s, 1445m, 1415s, 1384m, 1364s, 1306s, 1277m, 1253m, 1220m, 1161s, 1121m, 1070m, 1032m, 1009w, 984m, 934w, 908w, 889m, 856m, 817w, 780w, 762w, 743s, 726m, 666m.

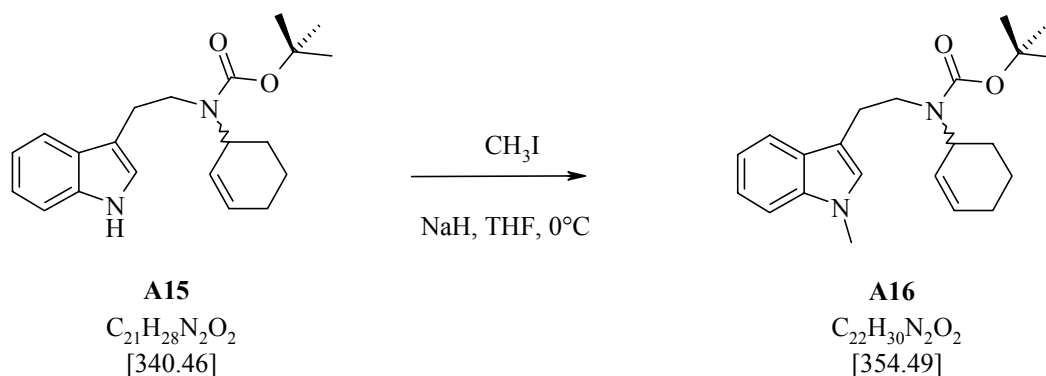
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K):

8.23 (s, 1H, HN(1)); 7.68 (d, ³J (4,5) = 6.9, 1H, HC(4)); 7.38 (d, ³J (7,6) = 7.9, 1H, HC(7)); 7.22 (dd*, ³J (6,7) ≈ 7.6, ³J (6,5) ≈ 7.1, HC(6)), 7.15 (t, ³J (5,4) ≈ ³J (5,6) ≈ 7.3, HC(5)); 7.02 (s, 1H, HC(2)); 5.91 - 5.88 (m, 1H, HC(3')); 5.59 (d, ³J (2',3') = 10.0, 1H, HC(2')); 4.82 et 4.54 (br s, 1H, HC(1')); 3.45 - 3.30 (m, ³J (9,8) = 8.2, 2H, H₂C(9)); 3.05 (t, ³J (8,9) = 8.0, 2H, H₂C(8)); 2.07 - 2.00 (m, 2H, H₂C(4')); 1.99 - 1.88 (m, 1H, H_aC(6')); 1.87 - 1.75 (m, 1H, H_aC(5')); 1.73 - 1.50 (m, 2H, H_bC(5')), H_bC(6')); 1.57 (s, 9H, H₃C(10⁴)).* pas totalement résolu.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K): 156.4 (C(10¹)); 136.7 (C(7a)); 131.3 (C(3')); 129.5 (C(2')); 127.9 (C(3a)); 122.3 (C(6)); 122.1 (C(2)); 119.6 (C(5)); 119.4 (C(4)); 114.3 (C(3)); 111.6 (C(7)); 79.9 (C(10³)); 53.2 (C(1')); 45.1 (C(9)); 29.0 (C(10⁴)); 28.5 (C(6')); 27.2 (C(8)); 25.1 (C(4')); 22.0 (C(5')).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 363



14.4.4.5 Synthèse du Cyclohex-2-ényl-[2-(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-éthyl]-carbamate de *tert*-butyle (**A16**)

Le cyclohex-2-ényl-[2-(1*H*-indol-3-yl)-éthyl]-carbamate *tert*-butyle (**A15**) (752 mg, 2.21 mmol, 1 éq.) est dissout dans 20 ml de THF, à 0°C et sous argon. A cette solution est ajouté par petites portions NaH (135 mg, 5.63 mmol, 2.5 éq.). Quand le dégagement gazeux est terminé, CH₃I (648 mg, 4.57 mmol, 2 éq.) est ajouté. La température de la réaction est ensuite remontée à 25°C et la solution reste sous agitation magnétique pendant 18 heures.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur 30 ml NaHCO₃ sat. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 30 ml AcOEt, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. 1.13 g de produit brut est obtenu. Ce dernier est purifié par chromatographie (50g SiO₂, hexane /AcOEt 5:1). 751 mg (2.12 mmol, 96 %) de **A16** sous forme de pâte légèrement jaune sont isolés.

Rendement: 751 mg (96%). Pâte jaune.

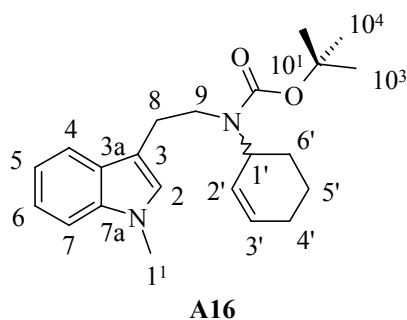
R_f (hexane / AcOEt 5:1): 0.38

IR (film, KBr): 3024w, 2972m, 2933m, 1687vs, 1615w, 1555w, 1474m, 1406s, 1390m, 1378m, 1365m, 1348m, 1327m, 1301m, 1276w, 1251m, 1164s, 1153s, 1105m, 1064w, 1014w, 981w, 936w, 892w, 859w, 774w, 739m, 632w.

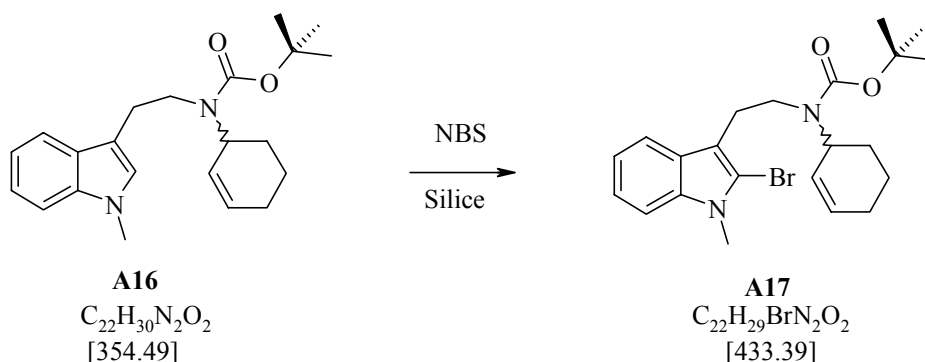
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.67 (d, ³J (4,5) = 7.6, 1H, HC(4)); 7.32 (d, ³J (7,6) = 8.2, HC(7)); 7.25 (ddd*, ³J (6,7) = 7.9, ³J (6,5) = 7.0, ⁴J (6,4) = 0.9, 1H, HC(6)); 7.13 (ddd, ³J (5,4) = 7.9, ³J (5,6) = 6.9, ⁴J (5,7) = 1.0, 1H, HC(5)); 6.89 (s, 1H, HC(2)); 5.93 - 5.86 (m, 1H, HC(3')); 5.59 (d, ³J (2',3') = 10.2, 1H, HC(2')); 4.92 - 4.45 (br s, 1H, HC(1')); 3.77 (s, 3H, H₃C(1¹)); 3.41 - 3.25 (m, 2H, H₂C(9)); 3.10 - 2.96 (m, 2H, H₂C(8)); 2.07 - 2.00 (m, 2H, H₂C(4')); 1.99 - 1.88 (m, 1H, H_aC(6')); 1.87 - 1.78 (m, 1H, H_aC(5')); 1.73 - 1.45 (m, 2H, H_bC(5'), H_bC(6')); 1.56 (s, 9H, H₃C(10⁴)). * pas totalement résolu.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 156.2 (C(10¹)); 137.7 (C(7a)); 131.2 (C(3')); 129.6 (C(2')); 128.3 (C(3a)); 126.9 (C(2)); 121.9 (C(6)); 119.5 (C(4)); 119.1 (C(5)); 112.8 (C(3)); 109.6 (C(7)); 79.8 (C(10³)); 53.2 (C(1')); 45.3 (C(9)); 33.0 (C(1¹)); 29.0 (C(10⁴)); 28.6 (C(6')); 27 (C(8)); 25.1 (C(4')); 22.0 (C(5')).

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 377



14.4.4.6 Synthèse du [2-(2-Bromo-1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-éthyl]-cyclohex-2-ènyl-carbamate de *tert*-butyle (**A17**)



Le cyclohex-2-ènyl-[2-(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-éthyl]-carbamate de *tert*-butyle (**A17**) (544 mg, 1.53 mmol, 1 éq.) est dissout dans 10 ml CH₂Cl₂, à 0°C et sous argon. A cette solution sont ajoutés le NBS (299 mg, 1.68 mmol, 1.1 éq.) et la silice (393 mg). Après 45 minutes, un contrôle par CCM (hexane / AcOEt 5:1) indique que **77** n'a pas entièrement réagi et 53 mg de NBS (0.30 mmol, 0.2 éq.) sont rajoutés au milieu réactionnel.

Après 90 minutes, le milieu réactionnel légèrement rose est repris avec CH₂Cl₂, une petite quantité de silice y est ajoutée et le solvant est évaporé. Le produit brut ainsi adsorbé est purifié par chromatographie (25 g SiO₂, hexane / AcOEt 7:1). 249 mg (0.575 mmol, 38 %) de **A17** sous forme d'un solide blanc amorphe sont isolés.

Rendement: 249 mg (38%). Solide blanc amorphe. **Pf**= 74°C

R_f (hexane / AcOEt 5:1): 0.49

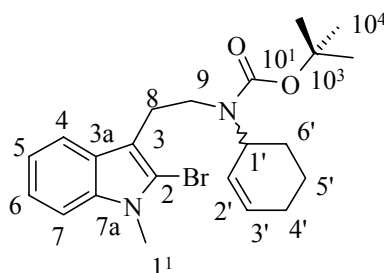
IR (pastille, KBr): 2977m, 2939m, 2858w, 1680vs, 1613w, 1542w, 1468m, 1410m, 1390m, 1364s, 1324m, 1300m, 1282w, 1247m, 1231w, 1218w, 1170s, 1159s, 1112m, 1085w, 982w, 937w, 891w, 861w, 772w, 737s, 713w, 639w.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.73-7.53 (br m, 1H, HC(4)); 7.31-7.26 (m, 1H, HC(7)); 7.22 (dd*, ³J(6,7) = 8.0, ³J(6,5) = 7.1, 1H, HC(6)); 7.13 (dd*, ³J(5,4) = 7.9, ³J(5,6) = 7.0, 1H, HC(5)); 5.94-5.75 (br m, 1H, HC(3')); 5.65-5.40 (br m, 1H, HC(2')); 4.83 et 4.51 (br m, 1H, HC(1')); 3.76 (s, 3H, H₃C(1')); 3.37-3.17 (m, 2H, H₂C(9)); 3.14-3.96 (m, 2H, H₂C(8)); 2.10-1.90 (m, 3H, H₂C(4)'),

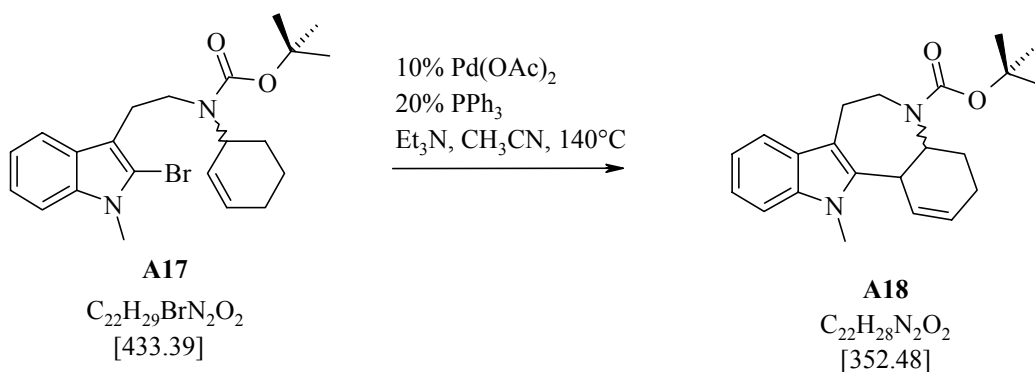
H_aC(6')); 1.88-1.76 (m, 1H, H_aC(5')); 1.70-1.49 (m, 11H, H₃C(10⁴), H_bC(5'), H_bC(6')).* pas totalement résolu.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 156.3 (C(10¹)); 137.2 (C(7a)); 131.5 (C(3')); 129.5 (C(2')); 127.6 (C(3a)); 122.2 (C(6)); 119.9 (C(5)); 118.7 (C(4)); 113.9 (C(2)); 112.7 (C(3)); 109.7 (C(7)); 80.0 (C(10³)); 53.2 (C(1')); 43.7 (C(9)); 31.8 (C(1¹)); 29.2 (C(10⁴)); 28.4 (C(6')); 27.3 (C(8)); 25.1 (C(4')); 22.0 (C(5')).

ESI-MS: [M(C₂₂H₂₉⁷⁹BrN₂O₂)+Na]⁺ = 455, [M(C₂₂H₂₉⁸¹BrN₂O₂)+Na]⁺ = 457



14.4.5 Synthèse du 12-Méthyl-4,4a,6,7,12,12b-hexahydro-3H-benzo[2,3]-azepino-[4,5-b]indole-5-carboxylate de *tert*-butyle (A18)



Le [2-(2-bromo-1-méthyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-cyclohex-2-ène-1-carbamic acid *tert*-butyl ester (**A18**) (200 mg, 0.46 mmol, 1 éq.) est dissout dans CH₃CN préalablement dégazé. Et₃N (69 mg, 0.68 mmol, 1.5 éq.), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.05 mmol, 0.1 éq.) et PPH₃ (25 mg, 0.10 mmol, 0.2 éq.) sont ajoutés à la solution, qui est purgée pendant une minute par un flux d'argon. La réaction reste sous agitation magnétique à 140°C pendant 24 heures. Un contrôle par CCM (hexane / CH₂Cl₂ / AcOEt 5:1:1) indique alors la présence d'encore une certaine quantité d'éduite. Et₃N (67 mg, 0.66 mmol, 1.5 éq.), Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.05 mmol, 0.1 éq.) et PPH₃ (26 mg, 0.10 mmol, 0.2 éq.) sont rajoutés à la solution qui reste encore 12 heures à 140°C. Un second contrôle par CCM indique alors que l'éduite a pratiquement disparu.

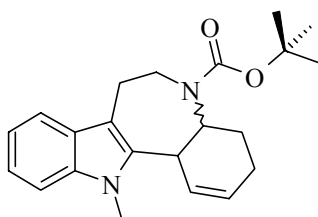
Le solvant est évaporé pour conduire à 265 mg de produit brut. Ce dernier est repris dans CH₂Cl₂, une petite quantité de silice y est rajoutée et le solvant est évaporé. Le produit brut ainsi adsorbé est purifié par chromatographie (80 g SiO₂, hexane / AcOEt 1:15). 35 mg d'une pâte très légèrement

jaune (contenant **A18**), de laquelle un solide cristallise très lentement, et 91 mg d'un mélange 1:1 de **A17** et **A18** sont isolés.

Rendement: traces

R_f (hexane / CH₂Cl₂ /AcOEt 5:1:1): 0.43

ESI-MS: [M+H]⁺ = 353. Pics supplémentaires: 500.0, 297.2 et 297.1; msms(375): [M+Na-C₄H₈]⁺= 319



A18

15 Références bibliographiques

- [1] Daub, G. H.; Leon, A. A.; Silvermann, I. R.; Daub, G. W.; Walker, S. B. *Aldrichimica.Acta* **1984**, *17*, 13-23.
- [2] Wender, P. A.; Miller, B. L. Toward the Ideal Synthesis: Connectivity Analysis and Multibond-Forming Processes; In *Organic Synthesis: Theory and Applications Vol. 2*; Hudlicky, T., ed. JAI Press: Greenwich, **1993**; pp 27-66.
- [3] Velker, J.; Roblin, J. P.; Neels, A.; Stoeckli-Evans, H.; Klaerner, F. G.; Gehrke, J. S.; Neier, R. *Synlett* **1999**, 925-929.
- [4] Khaledy, M. M.; Kalani, Y. S.; Aviyente, V.; Soldermann, N.; Velker, J.; Neier, R.; Houk, K. N., *submitted*.
- [5] Soldermann, N.; Velker, J.; Vallat, O.; Stoeckli-Evans, H.; Neier, R. *Helv.Chim.Acta* **2000**, *83*, 2266-2276.
- [6] Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; VCH: Weinheim, **1996**.
- [7] Armstrong, R. W.; Beau, J.-M.; Cheon, S. H.; Christ, W. J.; Fujioka, H. *J.Am.Chem.Soc.* **1989**, *111*, 7530-7533.
- [8] Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D. S.; Kamenecka, T.; Sorenson, E.; Danishefsky, S. J. *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, *119*, 10073-10081.
- [9] Nicolaou, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Yang, Z. *Angew.Chem.Int.Ed* **1997**, *36*, 166-168.
- [10] Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulyannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630-634.
- [11] Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Soekchan, K.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J.Am.Chem.Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598.
- [12] Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Prunet, J. A.; Charrette, A. B.; Lautens, M. *Angew.Chem.Int.Ed* **1998**, *37*, 2354-2359.
- [13] Kageyama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S. *J.Am.Chem.Soc.* **1990**, *112*, 7407-7408.
- [14] Hudlicky, T. *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 3-30.
- [15] Tietze, L. F. *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 115-136.
- [16] Wender, P. A. *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 1-2.
- [17] Corey, E. J.; Russey, W. E.; Ortiz de Montellano, P. R. *J.Am.Chem.Soc.* **1966**, *88*, 4750-4751.
- [18] Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Liu, D. R.; Sarshar, S. *J.Am.Chem.Soc.* **1992**, *114*, 1524-1525.
- [19] Scott, A. I. *Synlett* **1994**, 871-870.

- [20] Robinson, R. *J.Chem.Soc.* **1917**, 762-760.
- [21] Winkler, J. D. *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 167-176.
- [22] Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1993**, *32*, 131-312.
- [23] Klaerner, F. G.; Artschwager-Perl, U.; Fessner, W.-D.; Grund, C.; Pinkos, R.; Melder, J.-P.; Prinzbach, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3137-3140.
- [24] Tietze, L. F.; Modi, A. *Med.Res.Rev.* **2000**, 304-322.
- [25] Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv.Chim.Acta* **1955**, *38*, 1890.
- [26] Stork, G.; Burgstahler, A. W. *J.Am.Chem.Soc.* **1955**, *77*, 5068-5060.
- [27] Johnson, W. S. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1976**, *88*, 33-41.
- [28] Müller, G.; Waldmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3833-3836.
- [29] Ho, T. L. *Tandem Organic Reactions*; J. Wiley: New York, 1992; p 0.
- [30] Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 137-165.
- [31] Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 223-270.
- [32] Desimoni, G.; Tacconi, G.; Barco, A.; Pollini, G. P. *Natural Products Synthesis Through Pericyclic Reactions*; American Chemical Society: Washinton, **1983**.
- [33] Boger, D. L.; Weinreb, S. M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, **1987**.
- [34] Jacobi, P. A.; Yongkai, L. *J.Am.Chem.Soc.* **2001**, *123*, 9307-9312.
- [35] Daub, J.; Trautz, V. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3265-3268.
- [36] Matsui, T.; Matsushita, Y.; Nakayama, M. *Heterocycles* **1992**, *34*, 723-728.
- [37] Matsui, T.; Kitajima, S.; Nakayama, M. *Bull.Chem.Soc.Jpn.* **1988**, *61*, 316-318.
- [38] Evans, D. A.; Bryan, C. A.; Sims, C. L. *J.Am.Chem.Soc.* **1972**, *94*, 2891-2892.
- [39] Arce, E.; Carreuo, M. C.; Cid, M. B.; Ruano, J. L. G. *J.Org.Chem.* **1994**, *59*, 3421-3426.
- [40] Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969-2004.
- [41] Kim, B. H.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293-318.
- [42] Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. *J.Am.Chem.Soc.* **1999**, *121*, 7559-7573.
- [43] Ziegler, F. E. *Acc.Chem.Res.* **1977**, *10*, 227-232.
- [44] Ziegler, F. E. *Chem.Rev.* **1988**, *88*, 1423-1452.
- [45] Rutschmann, S. B. *Schweiz.Labor.Zeit.* **1986**, *43*, 193-196.

- [46] Blechert, S. *Synthesis* **1989**, 71-82.
- [47] Wipf, P. Claisen Rearrangements; In *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5*; Trost, B. M., Fleming, I., eds. Pergamon Press: New-York, **1991**; pp 827-873.
- [48] Neuschütz, K.; Velker, J.; Neier, R. *Synthesis* **1998**, 227-255.
- [49] Huber, S.; Stamouli, P.; Jenny, T.; Neier, R. *Helv.Chim.Acta* **1986**, 69, 1898-1915.
- [50] Schoepfer, J.; Marquis, C.; Pasquier, C.; Neier, R. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1994**, 1001-1002.
- [51] Baak, M.; Rubin, Y.; Franz, A.; Stoeckli-Evans, H.; Bigler, L.; Nachbauer, J.; Neier, R. *Chimia* **1993**, 47, 233-240.
- [52] Franz, A.; Eschler, P. Y.; Tharin, M.; Neier, R. An Unexpected Tandem Reaction of N-Butadienyl-N-Alkylketene-N,O-Silylacetal; In *Electronic Conference on Trends in Organic Chemistry (ECTOC-1) ISBN 0 85404899*; Rzepa, H. S., Goodman, J. M., Leach, C., eds. Royal Society of Chemistry Publications: **1995**.
- [53] Franz, A. *Tandemreaktion von N-Butadienyl-N-Alkylketen-N,O-Silylacetalen*; Dissertation: Neuchâtel, **1995**.
- [54] Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J.Am.Chem.Soc.* **1976**, 98, 2868-2877.
- [55] Ireland, R. E.; Wipf, P.; Xiang, J. *J.Org.Chem.* **1991**, 56, 3572-3582.
- [56] Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. *J.Org.Chem.* **1991**, 56, 650-657.
- [57] Torssell, K. B. G. The mevalonic acid pathway: The terpenes; In *Natural Product Chemistry*; Torssell, K. G. B., ed. Swedish Pharmaceutical Press: Stockholm, **1997**; pp 251-312.
- [58] Ruzicka, L. *Experientia* **1953**, 9, 357-367.
- [59] Bowers, W. S.; Fales, H. M.; Thompson, M. J. *Science* **1966**, 154, 1020-1021.
- [60] Cerny, V.; Dolejs, L.; Labler, L.; Sorm, F.; Slama, K. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 12, 1053-1057.
- [61] Manville, J. F. *Can.J.Chem.* **1976**, 54, 2365-2371.
- [62] Manville, J. F. *Can.J.Chem.* **1975**, 53, 1579-1585.
- [63] Manville, J. F.; Bock, K. *Organic.Magnetic.Resonance.* **1977**, 9, 596-597.
- [64] Manville, J. F.; Kriz, C. D. *Can.J.Chem.* **1977**, 55, 2547-2553.
- [65] Pawson, B. A.; Cheung, H. C.; Gurbaxani, S.; Saucy, G. *J.Am.Chem.Soc.* **1970**, 92, 336-343.
- [66] Nakazaki, M.; Isoe, S. *Bull.Chem.Soc.Jpn.* **1963**, 36, 1198-1204.
- [67] Heathcock, C. H.; Graham, S. L.; Pirrung, M. C.; Plenat, F.; White, C. T. *The Total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J., ed. J.Wiley and Sons: New York, **1983**; p 55.

- [68] Heathcock, C. H. *The Total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J., ed. J. Wiley and Sons: New York, **1973**; p 252.
- [69] Pirrung, M. C.; Morehead, A. T. *The Total Synthesis of Natural Products*; Goldsmith, D., ed. J. Wiley and Sons: New York, **1997**.
- [70] Mori, K.; Matsui, M. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3127-0.
- [71] Ayyar, K. S.; Rao, G. K. *Can.J.Chem.* **1968**, *46*, 1467-1472.
- [72] Negishi, E.; Sabanski, M. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 925-926.
- [73] Trost, B. M.; Tamatu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *44*, 3797-3800.
- [74] Tokoroyama, T.; Pan, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 197-200.
- [75] Birch, A. J.; Macdonald, P. L.; Powell, V. H. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *5*, 351-354.
- [76] Larsen, S. D.; Monti, S. A. *Synthetic.Commun.* **1979**, *9* (3), 141-146.
- [77] Ficini, J.; D'Angelo, J.; Noiré, J. *J.Am.Chem.Soc.* **1974**, *96*, 1213-1214.
- [78] Evans, D. A.; Nelson, J. V. *J.Am.Chem.Soc.* **1980**, *102*, 774-782.
- [79] Morgans, D. J.; Feigelson, G. B. *J.Am.Chem.Soc.* **1983**, *105*, 5477-5479.
- [80] Schultz, A. G.; Dittami, J. P. *J.Org.Chem.* **1984**, *49*, 2615-2618.
- [81] Nagano, E.; Mori, K. *Biosci.Biotech.Biochem.* **1992**, *56*, 1589-1591.
- [82] Watanabe, H.; Shimizu, H.; Mori, K. *Synthesis* **1994**, 1249-1254.
- [83] Kawamura, M.; Ogasawara, K. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1995**, 2403-2404.
- [84] Nagata, H.; Taniguchi, T.; Kawamura, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4207-4210.
- [85] Fuganti, C.; Serra, S. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1* **2000**, 97-101.
- [86] Hegde, S. G.; Wolinsky, J. *J.Org.Chem.* **1982**, *47*, 3148-3150.
- [87] Bergner, E. J.; Helmchen, G. *J.Org.Chem.* **2000**, *65*, 5072-5074.
- [88] Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. *J.Am.Chem.Soc.* **1968**, *90*, 5616-5617.
- [89] Hosomi, A.; Sakurai, H. *J.Am.Chem.Soc.* **1977**, *99*, 1673-1975.
- [90] Mori, K.; Nagano, E. *Biocatalysis* **1990**, *3*, 25-36.
- [91] Velker, J. Tandemreaktionen der Sequenz Diels-Alder Reaktion / [3,3]-sigmatrope Umlagerung ausgehend von *O*-Butadienyl-*O*-trialkylsilyl-ketenacetalen; Dissertation: Université de Neuchâtel, **1998**; pp 23-37.
- [92] Velker, J.; Roblin, J. P.; Neels, A.; Tesouro, A.; Stoekli-Evans, H.; Klaerner, F. G.; Gehrke, J. S.; Neier, R. *Synlett* **1999**, *SI*, 925-929.

- [93] Oppolzer, W. Intermolecular Diels-Alder Reactions; In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5; Trost, B. M., ed. Pergamon Press: New-York, **1991**; pp 315-400.
- [94] Sauer, J. *Angew.Chem.* **1967**, *79*, 76-94.
- [95] Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew.Chem.* **1980**, *92*, 773-868.
- [96] Woodward, R. B.; Katz, T. J. *Tetrahedron* **1959**, *5*, 70-89.
- [97] Lutz, R. P.; Roberts, J. D. *J.Am.Chem.Soc.* **1961**, *83*, 2198-2200.
- [98] DeCusati, P. F.; Olofson, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1405-1408.
- [99] De Cusati, P. F.; Olofson, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1409-1412.
- [100] Ireland, R. E.; Maienfisch, P. *J.Org.Chem.* **1988**, *53*, 640-651.
- [101] Trost, B. M.; Godleski, S. A.; Genêt, J. P. *J.Am.Chem.Soc.* **1978**, *100*, 3930-3931.
- [102] Xiao, D.; Vera, M. D.; Liang, B.; Joullié, M. M. *J.Org.Chem.* **2001**, *66*, 2734-2742.
- [103] *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; J. Wiley Sons Ltd B. Lane, Chichester West Sussex: England, **1995**.
- [104] Blanc, P. Y. *Helv.Chim.Acta* **1961**, *44*, 1-11.
- [105] Hagemeyer, H. J.; Hull, D. C. *Ind.Eng.Chem.Prod.Res.Dev.* **1949**, *41*, 2920.
- [106] Keana, J. F. W.; Bland, J. S.; Eckler, P. E.; Nelson, V. *J.Org.Chem.* **1976**, *41*, 2124-2129.
- [107] Petrzilka, M.; Grayson, J. I. *Synthesis* **1981**, 753-786.
- [108] Velker, J. *Tandemreaktionen der Sequenz Diels-Alder Reaktion / [3,3]-sigmatrope Umlagerung ausgehend von O-Butadienyl-O-trialkylsilyl-ketenacetalen*; thèse: Université de Neuchatel, **1998**; pp 1-159.
- [109] Kowalski, C. J.; Sankar Lal, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2463-2466.
- [110] Trost, B. M.; Godleski, S. A.; Ippen, J. *J.Org.Chem.* **1978**, *43*, 4559-4564.
- [111] Jung, M. E. *J.Chem.Soc., Chem. Commun.* **1974**, 956-957.
- [112] Fischer, F.; Neuenschwander, M. *Helv.Chim.Acta* **1998**, *81*, 2282-2290.
- [113] Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J.Am.Chem.Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808.
- [114] Lipinski, C. A.; Blizniak, T. E.; Craig, R. H. *J.Org.Chem.* **1984**, *49*, 566-570.
- [115] Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2089-2100.
- [116] Potman, R. P.; Van Kleff, F. J.; Scheeren, H. W. *J.Org.Chem.* **1985**, *50*, 1955-1959.
- [117] Hansson, L.; Carlson, R. *Acta Chem.Scand.* **1989**, *43*, 188-192.

- [118] Duhamel, P.; Cahard, D.; Poirier, J. M. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1* **1993**, 2509-2511.
- [119] Cahard, D.; Poirier, J. M.; Duhamel, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7093-7096.
- [120] Limat, D.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 5799-5806.
- [121] Bodanszky, M. *Principles of Peptide Synthesis*; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **1993**; pp 1-329.
- [122] Bodanszky, M. *Peptide Chemistry: A Practical Textbook*; Springer-Verlag: Berlin heidelberg, **1993**; pp 1-198.
- [123] Bischofberger, N.; Waldmann, H.; Saito, T.; Simon, E. S.; Lees, W.; Bednarski, M. D.; Whitesides, G. M. *J.Org.Chem.* **1988**, 53, 3457-3465.
- [124] Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 46, 4475-4478.
- [125] Dhaon, M. K.; Olsen, R. K.; Ramasamy, K. *J.Org.Chem.* **1982**, 47, 1962-1965.
- [126] Larson, G. L.; Maldonado, V. C.; Fuentes, L. M.; Torres, L. E. *J.Org.Chem.* **1988**, 53, 633-639, et références citées dedans.
- [127] Wright, A.; West, R. *J.Am.Chem.Soc.* **1974**, 96, 3214.
- [128] March, J. *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley and Sons, Inc.: New york, **1992**; pp 1-1495.
- [129] Rasmussen, J. K. *Synthesis* **1977**, 2, 91-110.
- [130] Woodbury, R. P.; Rathke, M. W. *J.Org.Chem.* **1978**, 43, 881-884.
- [131] Fessenden, R. J.; Fessenden, J. S. *J.Org.Chem.* **1967**, 32, 3535.
- [132] Harwood, L. M.; Houminer, Y.; Manage, A.; Seeman, J. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 43, 8027-8030.
- [133] Kurz, A. L.; Beletskaya, I. P.; Macias, A.; Reutov, O. A. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 33, 3679-3682.
- [134] Jackman, L. M.; Lange, B. C. *Tetrahedron* **1977**, 33, 2737-2769.
- [135] Rathke, M. W.; Sullivan, D. F. *Synth.Commun.* **1973**, 3, 67-72.
- [136] Le Noble, W. J. *Synthesis* **1970**, 1-6.
- [137] Larson, G. L.; Fuentes, L. M. *J.Am.Chem.Soc.* **1981**, 103, 2418-2419.
- [138] De Parrodi, C. A.; Clara-Soso, A.; Pérez, L.; Quintero, L.; Maranon, V.; Toscano, R. A.; Avina, J. A.; Rojas-Lima, S.; Juaristi, E. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 69-79.
- [139] Antus, S. *Liebigs Ann.Chem.* **1978**, 107-117.
- [140] Danishefsky, S.; Webb, R. R. *J.Org.Chem.* **1984**, 49, 1955-1958.

- [141] Danishefsky, S.; Craig, T. A. *Tetrahedron* **1981**, *23*, 4081-4086.
- [142] Evans, D. A. Stereoselective Alkylation Reactions of Chiral Metal Enolates; In *Asymmetric Synthesis, Vol. 3*; Morrison, J. D., ed. Academic Press: Orlando, 1983; pp 1-101.
- [143] Heathcock, C. H. The Aldol Reaction: Group I and Group II Enolates; In *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2*; Trost, B. M., Fleming, I., eds. Pergamon Press: New-York, **1991**; pp 181-238.
- [144] Ireland, R. E.; Mueller, E. H. *J.Am.Chem.Soc.* **1972**, *94*, 5897-5898.
- [145] Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew.Chem.* **1982**, *94*, 614-631.
- [146] Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 495-498.
- [147] Remenar, J. F.; Lucht, B. L.; Kruglyak, D.; Romesberg, F. E.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 5748-5754.
- [148] Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J.Am.Chem.Soc.* **1991**, *113*, 9571-9574.
- [149] Romesberg, F. E.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J.Am.Chem.Soc.* **1991**, *113*, 5751-5757.
- [150] Hattori, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3099-3112.
- [151] Romesberg, F. E.; Bernstein, M. P.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J.Am.Chem.Soc.* **1993**, *115*, 3475-3483.
- [152] Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, *117*, 9863-9874.
- [153] Sun, X.; Collum, D. B. *J.Am.Chem.Soc.* **2000**, *122*, 2452-2458.
- [154] Sun, X.; Collum, D. B. *J.Am.Chem.Soc.* **2000**, *122*, 2459-2463.
- [155] Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J.Org.Chem.* **1980**, *45*, 1066-1081.
- [156] Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, *117*, 9863-9874.
- [157] Ireland, R. E.; Daub, J. P. *J.Org.Chem.* **1981**, *46*, 479-485.
- [158] Emde, H.; Domsch, D.; Feger, H.; Frick, U.; GÜtz, A.; Hergott, H. H.; Hofmann, K.; Kober, W.; Krègeloh, K.; Oesterle, T.; Steppan, W.; West, W.; Simchen, G. *Synthesis* **1982**, 1-26.
- [159] Brown, H. C.; Ganesan, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3421-3424.
- [160] Abiko, A.; Liu, J. F.; Masmune, S. *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 2590-2591.
- [161] Corey, E. J.; Wright, S. T. *J.Org.Chem.* **1990**, *55*, 1673-1675.
- [162] Mukhopadhyay, T.; Seebach, D. *Helv.Chim.Acta* **1982**, *65*, 385-391.
- [163] Andrews, P. C.; Barnett, N. D. R.; Mulvey, R. E.; Clegg, W.; O'Neil, P. A. *J.Organomet.Chem.* **1996**, *518*, 85-96.

- [164] Houk, K. N.; Lin, Y.-T.; Brown, F. K. *J.Am.Chem.Soc.* **1986**, *108*, 554-556.
- [165] Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: New-York, **1990**.
- [166] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Les réactions concertées; In *Chimie Organique Avancée. Tome I. Structure moléculaire et mécanismes réactionnels*; De Boeck et Larcier s.a., ed. Bruxelles, **1997**; pp 595-650.
- [167] Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2621-2624.
- [168] Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y.; Loncharich, J. *Science* **1986**, *231*, 1109-1117.
- [169] Vollhardt, K. P. C. *Traité de Chimie Organique*; DeBoeck Université: Bruxelles, 1995.
- [170] Laszlo, P.; Lucchetti, J. *Actual.Chim.* **1984**, *8*, 42-44.
- [171] Houk, K. N. *J.Am.Chem.Soc.* **1973**, *95*, 4092-4094.
- [172] Matsumoto, K.; Sera, A. *Synthesis* **1985**, 999-1027.
- [173] Klaerner, F. G.; Diedrich, M. K. The Effect of Pressure on Reactions of Dienes and Polyenes; In *The Chemistry of Dienes and Polyenes, Vol 1*; Rappoport, Z., ed. John Wiley and Sons LTd.: Chichester, **1997**.
- [174] Banks, R. E.; Miller, J. A.; Nunn, M. J.; Stanley, P.; Weakley, T. J. R.; Ullah, Z. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1* **1980**, 1096-1102.
- [175] Sauer, J.; Kredel, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 731-736.
- [176] Oh, T.; Reilly, M. *Org.Prep.Proced.Int.* **1994**, *26*, 129-158.
- [177] Anderson, B.; Wulff, W. D.; Powers, T. S.; Tribbitt, S.; Rheingold, A. L. *J.Am.Chem.Soc.* **1992**, *114*, 10784-10798.
- [178] Walter, C. J.; Sanders, J. K. M. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1995**, *34*, 217-219.
- [179] Saito, S.; Yamamoto, H. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1997**, 1585-1592.
- [180] De Lucchi, O.; Modena, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2585-2632.
- [181] Billeter, O. *Ber.Dtsch.Chem.Ges.* **1875**, *8*, 462-466.
- [182] Claisen, L. *Ber.Dtsch.Chem.Ges.* **1912**, *45*, 3157-3166.
- [183] Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew.Chem.* **1969**, *21*, 797-870.
- [184] Enders, D.; Knopp, M.; Schiffers, R. *Tetrahedron-Asymmetr.* **1996**, *7*, 1847-1882.
- [185] Ganem, B. *Angew.Chem.Int.Ed.* **1996**, *35*, 936-945.
- [186] Lutz, R. P. *Chem.Rev.* **1984**, *84*, 205-247.

- [187] Watanabe, W. H.; Conlon, L. E. *J.Am.Chem.Soc.* **1957**, *79*, 2828-2833.
- [188] Neuschütz, K. Aza-Claisen Umlagerungen Ausgehend von N,O-und-N,S-Keten-Acetalen. 1-193. **1999**. Université de Neuchâtel. **1999**.
- [189] Ireland, R. E.; Armstrong, J. D.; Lebreton, J.; Meissner, R. S.; Rizzacasa, M. A. *J.Am.Chem.Soc.* **1993**, *115*, 7152-7165.
- [190] Pilcher, A. S.; DeShong, P. *J.Org.Chem.* **1993**, *58*, 5130-5134.
- [191] Ireland, R. E.; Wipf, P.; Xiang, J. N. *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 3572-3582.
- [192] Kajimoto, O.; Fueno, T. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *32*, 3329-3332.
- [193] Schoepfer, J.; Eichenberger, E.; Neier, R. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1993**, 246-248.
- [194] Anet, F. A. *Conformational Analysis of Cyclohexenes, Cyclohexadienes, and Related Hydroaromatics Compounds*; VCH, Weinheim: Germany, **1989**; pp 1-46.
- [195] Cremer, D.; Szabo, K. J. Ab Initio Studies of Six-Membered Rings: Present Status and Future Developments; In *Conformational Behavior of Six-Membered Rings*; Juaristi, E., ed. VCH Weinheim: Germany, **1995**; pp 59-136.
- [196] Marek, I.; Lefrançois, J. M.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1747-1748.
- [197] Ireland, R. E.; Anderson, R. C.; Badoud, R.; Fitzsimmons, B. J.; McGarvey, G. J.; Thaisrivongs, S. *J.Am.Chem.Soc.* **1983**, *105*, 1988-2006.
- [198] Ireland, R. E.; Wilcox, C. S.; Thaisrivongs, S.; Vanier, N. *Can.J.Chem.* **1979**, *57*, 1743-1745.
- [199] Bartlett, P. A.; Pizzo, C. F. *J.Org.Chem.* **1981**, *46*, 3896-3900.
- [200] Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199-2204.
- [201] Anh, N. T. *The Woodward-Hoffmann Rules [with Special Reference to the Stereochemistry of Organic Chemical Reactions]*. 2nd Ed.; McGraw-Hill Book Co.: New-York, **1980**.
- [202] Wu, Y. D.; Houk, K. N.; Trost, B. M. *J.Am.Chem.Soc.* **1987**, *109*, 5560-5561.
- [203] Bartlett, P. A.; Richardson, D. P.; Myerson, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2317-2327.
- [204] Dodge, J. A.; Trujillo, J. I.; Presnell, M. *J.Org.Chem.* **1994**, *59*, 234-236.
- [205] Bartlett, P. A.; Barstow, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 623-626.
- [206] Bartlett, P. A.; Barstow, J. F. *J.Org.Chem.* **1982**, *47*, 3933-3941.
- [207] Chapleo, C. B.; Hallett, P.; Lythgoe, B.; Waterhouse, I.; Wright, P. W. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1* **1977**, 1211-1228.
- [208] Fisher, M. J.; Myers, C. D.; Joglar, J.; Chen, S. H.; Danishefsky, S. J. *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 5826-5634.
- [209] Ireland, R. E.; Wutz, P. G. M.; Ernst, B. *J.Am.Chem.Soc.* **1981**, *103*, 3205-3200.

- [210] Takacs, J. M.; Lawson, E. C.; Clement, F. *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, *119*, 5956-5957.
- [211] Kametani, T.; Nemoto, H.; Ishikawa, H.; Shiroyama, K.; Matsumoto, H.; Fukumoto, K. *J.Am.Chem.Soc.* **1977**, *99*, 3461-3466.
- [212] Coppinger, G. M. *J.Am.Chem.Soc.* **1957**, *79*, 501-505.
- [213] Bartlett, P. D.; Rüchardt, C. *J.Am.Chem.Soc.* **1960**, *82*, 1756-1761.
- [214] De Vos, M. J.; Krief, A. *J.Am.Chem.Soc.* **1982**, *104*, 4282-4283.
- [215] Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J.Am.Chem.Soc.* **1977**, *99*, 3867-3868.
- [216] Seebach, D. *Angew.Chem.Int.Ed* **1979**, *18*, 239.
- [217] Gutierrez, C. G.; Stringham, R. A.; Nitasaka, T.; Glasscock, K. G. *J.Org.Chem.* **1980**, *45*, 3393-3395.
- [218] Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 234-235.
- [219] Seebach, D.; Overhand, M.; Kihle, F. N. M.; Martinoni, B. *Helv.Chim.Acta* **1996**, *79*, 913-941.
- [220] Podlech, J.; Seebach, D. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1995**, *34*, 471-472.
- [221] Arndt, F.; Eistert, B.; Partale, W. *Ber.Dtsch.Chem.Ges.* **1927**, *60*, 1364-1370.
- [222] Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem.Rev.* **1994**, *94*, 1091-1160.
- [223] Hudlicky, T.; Sheth, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *29*, 2667-2670.
- [224] Cesar, J.; Dolenc, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7099-7102.
- [225] Newman, M. S.; Beal, P. F. *J.Am.Chem.Soc.* **1950**, *72*, 5163-5165.
- [226] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Chimie Organique Avancée*; De Boeck et Larcier s.a.: Bruxelles, **1997**; pp 1-799.
- [227] Hanessian, S.; Dubé, D.; Hodges, P. *J.Am.Chem.Soc.* **1987**, *109*, 7063-7067.
- [228] Larock, R. C. *Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations*; VCH Publishers, Inc.: New York, **1989**; pp 1-1160.
- [229] Evans, D. A.; Nelson, J. V. *J.Am.Chem.Soc.* **1980**, *102*, 774-782.
- [230] Fiandanese, V.; Marchese, G.; Martina, V.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4805-4808.
- [231] Cardellicchio, C.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2053-2056.
- [232] Burke, S. D.; Fobare, W. F.; Armistead, D. M. *J.Org.Chem.* **1982**, *47*, 3348-3350.
- [233] Chiche, L.; Christol, H.; Coste, J.; Plenat, F. *Can.J.Chem.* **1981**, *59*, 2373-2381.

- [234] Moriarty, R. M.; Chien, C. C.; Adams, T. B. *J.Org.Chem.* **1979**, *44*, 2210-2219.
- [235] Padwa, A.; Price, A.; Zhi, L. *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 2283-2292.
- [236] Stauffer, F. *thèse de doctorat: Synthèse d'inhibiteurs pour l'étude du mécanisme de la porphobilinogène synthase*; Neuchatel, **2000**; pp 1-261.
- [237] Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- [238] Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Catterick, D.; Pritchard, G. J. *Chem.commun.* **1997**, *18*, 1757-1758.
- [239] Seyden-Penne, J. *Synthèse et catalyse asymétriques*; CNRS Editions: Paris, 1994; pp 1-546.
- [240] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Les synthèses multiétapes; In *Chimie Organique Avancée. Tome 2. Réactions et Synthèses*; De Boeck et Larcier s.a.: Bruxelles, 1997; pp 702-712.
- [241] Hanessian, S. *Organic Chemistry Series, Vol. 3: Total Synthesis of Natural Products, the Chiron Approach*; Pergamon Press: New York, **1983**; pp 1-291.
- [242] Birney, D. M.; Houk, K. N. *J.Am.Chem.Soc.* **1990**, *112*, 4127-4133.
- [243] Karcher, T.; Sicking, W.; Sauer, J.; Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8027-8030.
- [244] Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Hung, D. T.; Kawaguchi, A. T. *Angew.Chem.* **1987**, *11*, 1197-1199.
- [245] Tripathy, R.; Carroll, P. J.; Thornton, E. R. *J.Am.Chem.Soc.* **1991**, *113*, 7630-7640.
- [246] Stoodley, R. J.; Yuen, W. H. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1997**, 1371-1372.
- [247] Shechter, H.; Conrad, F.; Daulton, A. L.; Kaplan, R. B. *J.Am.Chem.Soc.* **1952**, *74*, 3052.
- [248] Hall, H. K.; Buyle-Padias, A.; Li, Y.; Clever, H. A.; Wang, G. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1991**, 1279.
- [249] Kozikowski, A. P.; Schmiesing, R. J. *J.Org.Chem.* **1983**, *48*, 1000-1007.
- [250] Didiuk, M. T.; Morken, J. P.; Hoveyda, A. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1117-1130.
- [251] Güner, O. F.; Ottenbrite, R. M.; Shillady, D. D. *J.Org.Chem.* **1988**, *53*, 5348-5351.
- [252] McGarvey, G. J.; Hiner, R. N.; Williams, J. M.; Matasubara, Y.; Poarch, J. W. *J.Org.Chem.* **1986**, *51*, 3742-3744.
- [253] Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong, K.-T. *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 918-919.
- [254] Iwasaki, A.; Kondo, Y.; Maruoka, K. *J.Am.Chem.Soc.* **2000**, *122*, 10238-10239.
- [255] Jones, S. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1* **2002**, 1-21.
- [256] Oppolzer, W. *Angew.Chem.* **1984**, *96*, 840-854.
- [257] Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J.Am.Chem.Soc.* **1975**, *97*, 6908-6909.

- [258] Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J.Am.Chem.Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.
- [259] Davis, F. A.; Towson, J. C.; Weismiller, M. C.; Lal, S.; Carroll, P. J. *J.Am.Chem.Soc.* **1988**, *110*, 8477-8482.
- [260] Whitesell, J. K.; Liu, C.-L.; Buchanan, C. M.; Chen, H.-H.; Minton, M. A. *J.Am.Chem.Soc.* **1986**, *51*, 551-553.
- [261] Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J.Am.Chem.Soc.* **1988**, *110*, 1238-1256.
- [262] Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardinelli, G. *Helv.Chim.Acta* **1984**, *67*, 1397-1401.
- [263] Thom, C.; Kocienski, P. J. *Synthesis* **1992**, 582-586.
- [264] Boeckman, R. K.; Naegely, P. C.; Arthur, S. D. *J.Am.Chem.Soc.* **1980**, *45*, 752-754.
- [265] Thom, C.; Kocienski, P. J.; Krzyztof, J. *Synthesis* **1993**, *5*, 475-477.
- [266] Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J.Am.Chem.Soc.* **1984**, *106*, 4261-4263.
- [267] Xiao, D.; Carroll, P. J.; Mayer, S. C.; Pfizenmayer, A. J.; Joullié, M. M. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3043-3046.
- [268] Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Hachiya, I.; Araki, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *50*, 11623-11636.
- [269] Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Araki, M.; Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3755-3758.
- [270] Grieco, P. A.; Nunes, J. J.; Gaul, M. D. *J.Am.Chem.Soc.* **1990**, *112*, 4595-4596.
- [271] Hirooka, M.; Yabuuchi, H.; Morita, S.; Kawasumi, S.; Nakaguchi, K. *J.Polym.Sci.[B]* **1967**, *5*, 47-55.
- [272] Hirooka, M.; Yabuuchi, H.; Iseki, J.; Nakai, Y. *J.Polym.Sci.[A-1]* **1968**, *6*, 1381-1396.
- [273] Thom, C.; Kocienski, P. J.; Jarowicki, K. *Synthesis* **1993**, 475-476.
- [274] Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J. S.; Lectka, T.; von Matt, P.; Miller, S. J.; Murry, J. A.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. R. *J.Am.Chem.Soc.* **1999**, *121*, 7582-7594.
- [275] Kim, B. H.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293-318.
- [276] Oppolzer, W. *Pure & Appl.Chem.* **1990**, *62*, 1241-1250.
- [277] Evans, D. A.; Weber, A. E. *J.Am.Chem.Soc.* **1986**, *108*, 6757-6761.
- [278] Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L.; Kim, A. S. *J.Org.Chem.* **1992**, *57*, 1961-1963.
- [279] Wipf, P.; Kim, Y.; Fritch, P. C. *J.Org.Chem.* **1993**, *58*, 7195-7203.
- [280] Bishop, J. E.; O'Connell, J. F.; Rapoport, H. *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 5079-5091.
- [281] Achmatowicz, O. Jr.; Bialecka-Florjanczyk, E. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5317-5324.
- [282] Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Yan, C. F.; Morris, J. *J.Am.Chem.Soc.* **1979**, *101*, 6996-7000.

- [283] Long, J.; Hu, J.; Shen, X.; Ji, B.; Ding, K. *J.Am.Chem.Soc.* **2002**, *124*, 10-11.
- [284] Wender, P. A.; Hinkle, K. W.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B. *Med.Res.Rev.* **1999**, *19*, 388-407.
- [285] Günther, H. *La spectroscopie de RMN*; Edition Masson: Paris, **1993**.
- [286] Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr.,Sect.A* **1990**, *46*, 273-467.
- [287] Sheldrick, G. M. *Program for Crystal Structure Refinement*; University of Göttingen, Germany: **1993**.
- [288] McIntosh, J. M.; Thangasara, R.; Foley, N. K.; Ager, D. J.; Froen, D. E.; Klix, R. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1967-1974.
- [289] Leuthold, L. A. *Synthèses des 2-Bromoindoles et leurs applications dans la réaction de Heck*; Université de Neuchâtel: Neuchâtel, **2000**.
- [290] Roblin, J. P. *Contribution à l'étude de réactions tandems Diels-Alder / réarrangements [3,3] sigmatropiques*; Université de Neuchâtel: Neuchâtel, **1999**.
- [291] Bergman, J.; Venemalm, L. *J.Org.Chem.* **1992**, *57*, 2495-2497.
- [292] Liu, R.; Zhang, P.; Gan, T.; Cook, J. M. *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 7447-7456.
- [293] Dobbs, A. P.; Jones, K.; Veal, K. T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2149-2160.
- [294] Phillips, R. S.; Cohen, L. A. *J.Am.Chem.Soc.* **1986**, *108*, 2023-2030.
- [295] Hinman, R. L.; Bauman, C. P. *J.Org.Chem.* **1964**, *29*, 1206-1215.
- [296] Mistry, A. G.; Smith, K.; Bye, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1051-1054.
- [297] Sundberg, R. J.; Cherney, R. J. *J.Org.Chem.* **1990**, *55*, 6028-6037.
- [298] Clayton, S. C.; Regan, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7493-7496.